

## ·综述·

## 肠道微生物在放射性肠损伤及其治疗中的研究进展

赵晓彤 柳杨 王芹 刘强

中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室 300192

通信作者: 刘强, Email: [liuqiang@irm-cams.ac.cn](mailto:liuqiang@irm-cams.ac.cn)

**【摘要】** 放射性肠损伤(RIII)是腹盆腔肿瘤放疗中常见的不良反应,严重影响着癌症患者的后续治疗计划和幸存者的生活质量,其患病人数已远超炎症性肠病,亟需有效的防治措施。已有大量研究结果证明,RIII与肠道微生物群失调相关,而粪菌移植(FMT)可以帮助患者恢复肠道微生物群的丰度和多样性,可以作为RIII治疗中的潜在方法。笔者着重综述了肠道微生物在RIII发生和发展过程中的作用及其机制,以及FMT在RIII治疗中的应用。

**【关键词】** 胃肠道微生物组;放射性肠损伤;粪便微生物群移植;炎症肠疾病

**基金项目:** 国家自然科学基金(81772243);天津市自然科学基金(17JCYBJC42700);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2018RC310020)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201906022-00080](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906022-00080)

**Research progress of intestinal microbiota in radiation-induced intestinal injury and treatment**

Zhao Xiaotong, Liu Yang, Wang Qin, Liu Qiang

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China  
Corresponding author: Liu Qiang, Email: [liuqiang@irm-cams.ac.cn](mailto:liuqiang@irm-cams.ac.cn)

**【Abstract】** As the common side effect of radiotherapy for abdominal and pelvic tumors, radiation-induced intestinal injury (RIII) has seriously affected the subsequent therapy for cancer patients and the life quality of survivors. The number of patients with RIII are far exceeded those with inflammatory bowel disease, and there is an urgent need for effective treatment. Evidence supporting a pivotal role of the gut microbiota in the development of RIII has been growing. Fecal microbiota transplantation (FMT) has been confirmed to restore the abundance and diversity of patients' microbiota, and has become a potential method in the treatment of RIII. In this review, we put forward our current understanding of the role and mechanism of intestinal microbes in RIII and the application of FMT in the treatment of RIII.

**【Key words】** Gastrointestinal microbiome; Radiation-induced intestinal injury; Fecal microbiota transplantation; Inflammatory bowel disease

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81772243); Natural Science Foundation of Tianjin (17JCYBJC42700); The Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2018RC310020)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201906022-00080](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906022-00080)

近年来,放疗设备和技术作为癌症治疗中非常有效的手段取得了飞速的发展,极大地提高了癌症患者的生存率,特别是调强放疗等多种技术的应用

显著提高了治疗的针对性和有效性,然而放疗对正常组织产生的不良反应依旧无法避免<sup>[1]</sup>。特别是在腹盆腔肿瘤的放疗中,小肠和结直肠不可避免地受

到严重损伤。在腹腔肿瘤放疗期间, 60%~80%的患者出现腹痛、腹胀、急性腹泻、恶心和食欲不振等早期肠道损伤症状, 影响患者的生活质量。更严重者可能需要中断或更改原始治疗计划, 影响癌症的治疗效果<sup>[2]</sup>。

关于放射性肠损伤(radiation-induced intestinal injury, RII) 机制的研究已从靶细胞理论逐渐过渡到多因素影响阶段。除电离辐射(ionizing radiation, IR)直接引起的上皮损伤外, 肠道微血管系统、神经系统、免疫系统、肠道微生物和内容物等多种因素相互作用, 共同影响 RII<sup>[2]</sup>。例如, 肠道神经系统作为体内的第二大神经系统, 通过调节肠道蠕动、血液流动和肠细胞功能维持肠黏膜的生理状态, 并在协调炎症发生和纤维增生过程中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。此外, 肠腔内寄居着大量的微生物, 包括肠道菌群、肠道病毒群、真菌和寄生虫等。肠道微生物群的失调会影响营养物质的摄入吸收、能量代谢以及肠道免疫系统的发育<sup>[4-6]</sup>。目前, 已有大量文献报道肠道微生物的存在和组成与 RII 的发生相关<sup>[7-9]</sup>。我们着重阐述肠道微生物与 RII 的相互作用关系, 为 RII 的治疗策略提供新的参考。

## 1 肠道微生物与肠道损伤

### 1.1 肠道菌群与 RII

随着测序技术的发展, 越来越多的证据表明肠道菌群与 RII 的发生相关<sup>[10-11]</sup>。一项前瞻性研究对接受骨盆放疗的妇科癌症患者进行了肠道菌群相关的测序分析, 结果发现, 在放疗过程中, 厚壁菌门显著减少了 10%, 梭菌属增加了 3%, 一些未分类的菌群逐渐增多, 并且在盆腔放疗全部完成后, 患者的整体微生物组成逐渐重塑; 放疗后微生物群特异分类数量显著减少( $P<0.045$ ), 并且每个群落的丰度都发生了显著变化<sup>[12]</sup>。在动物实验模型中也得到了相似的结果, 研究者分别检测 C57BL/6J 小鼠经 6.5 Gy  $\gamma$  射线全身照射后第 5 天和第 10 天粪便中的菌群组成, 结果表明, 照射后第 10 天雄性小鼠的肠道菌群的丰度和多样性均发生了显著的变化( $P=0.013\ 94$ ,  $P=0.007\ 957$ ), 而雌性小鼠实验中则没有得到上述相同的结果( $P=0.4600$ ,  $P=0.2083$ ); 此外, 照射引起了小鼠的肠道菌群失调, 测序结果显示雄性小鼠在照射后第 5 天和第 10 天拟杆菌属和普氏菌属比例均下调, 雌性小鼠拟杆菌属比例则

在第 5 天上调, 第 10 天降至较低水平<sup>[7]</sup>。在一项研究 C57BL/6J 小鼠接受直肠局部照射的实验中, 通过对不同时间段的粪便样本进行测序, 结果发现, 在照射后 6 周肠道菌群变化最为显著, 这进一步证明了肠道菌群对 IR 的响应以及肠道环境的变化是逐渐发生的过程<sup>[13]</sup>。

### 1.2 肠道病毒群与肠道炎症反应

近年来, 有研究者对克罗恩病患者的肠道内容物进行宏病毒组学测序, 结果发现, 患者体内噬菌体组成发生显著变化, 其中有尾噬菌体数量明显增多( $P=0.003$ )<sup>[14]</sup>。相似的结果同样出现在结肠炎动物模型中, T 细胞转移小鼠体内噬菌体群落的多样性减少, 噬菌体亚群扩增<sup>[15]</sup>。另一项研究结果发现, 肠道病毒组失调会加重葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)引起的结肠炎, 抗病毒混合物处理鼠在 DSS 诱导后, 组织病变显著增加, 炎症因子水平明显升高<sup>[16]</sup>。小鼠诺如病毒在感染免疫功能完整的野生型小鼠时, 可以建立持续性感染并且不会引起明显的损伤症状, 而在感染无菌鼠或抗生素处理鼠时, 通过干扰素(interferon, IFN)-I 信号通路改善肠道菌群失调引起的肠道损伤和免疫功能障碍, 并且对于 DSS 诱导的结肠炎和柠檬酸杆菌引发的肠道炎症, 诺如病毒也可以发挥显著的保护作用<sup>[17]</sup>。这说明了肠道病毒群可以通过改善炎症应答而发挥保护作用, 为 RII 的治疗提供了新的方向, 但是关于肠道病毒群与 RII 的直接关系及作用机制尚缺乏有效证据, 仍需进一步研究。

### 1.3 肠道真菌、寄生虫与肠道炎症应答

炎症性肠病患者体内肠道真菌发生明显失调, 担子菌门、子囊菌门比例增加, 酿酒酵母比例下降, 白色念珠菌比例明显增加<sup>[18]</sup>。Jiang 等<sup>[19]</sup>报道, 小鼠经广谱抗生素处理后, 对 DSS 诱导的结肠炎更加敏感, 而口服白色念珠菌和酿酒酵母后, 炎症症状明显改善, 存活率明显提高( $P<0.0001$ ), 平均死亡时间均明显延长( $P<0.0001$ ), 并且显著增加了结肠长度( $P<0.05$ ), 降低了肠道通透性和炎症反应, 此研究结果证明了在肠道菌群缺失的情况下, 肠道真菌可以代替肠道菌群发挥保护作用。此外, DSS 诱导的结肠炎动物实验研究结果表明, 细粒棘球绦虫感染显著改善了结肠炎的病理状况( $P<0.05$ ), 维持了杯状细胞黏液的产生, 并且降低了

结肠中一氧化氮(NO)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的产生以及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的表达<sup>[20]</sup>。蠕虫的分泌物磷酸胆碱与凝灰质的结合物对免疫系统具有抑制作用,可以显著改善系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和炎症性肠病的炎症反应,保护机体免受过度炎症应答的影响<sup>[21]</sup>。这些研究结果进一步提示,肠道真菌和寄生虫在改善肠道过度炎症应答中的重要作用,为 RIII 的科学研究以及临床诊断和治疗提供了新的思路。

## 2 肠道微生物与 RIII 的发病机制

### 2.1 黏膜屏障的损伤

肠道干细胞存在于肠黏膜表面的隐窝内,干细胞不断分裂并向绒毛顶端迁移,进而分化成肠上皮细胞、杯状细胞和肠内分泌细胞,随后凋亡并脱落至肠腔内。肠道黏膜每 3~5 d 更新 1 次,快速增殖的特性使其极易受到 IR 的影响。IR 导致肠道上皮细胞紧密连接降低( $P<0.05$ ),隐窝上皮细胞增殖能力减弱,绒毛细胞死亡量增加,最终引起黏膜屏障受损<sup>[22-23]</sup>,进而导致大量肠腔内容物尤其是致病微生物进入固有层,激活免疫系统,引发免疫细胞募集和炎症反应<sup>[8,24]</sup>。有研究结果证明,与普通小鼠相比,无菌鼠对致死剂量的 IR 具有更强的抵抗作用,并且其肠道间质内凋亡的内皮细胞和淋巴细胞数量均显著减少( $P<0.001$ )<sup>[25]</sup>。此外,肠道微生物在黏膜表面和黏液中大量定植,肠道菌群通过争夺营养物质和改变 pH 值等方式抑制病原微生物的定植和繁殖<sup>[26]</sup>,肠道菌群失调则会破坏黏膜表面的黏膜屏障,促进病原微生物入侵。除菌群外,噬菌体则可以通过其衣壳蛋白的免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)样结构域与黏液中的黏蛋白和糖蛋白内的多聚糖残基相互作用,聚集在黏膜表面,阻止致病菌定植,从而能够降低菌群密度,保护肠道稳态<sup>[27]</sup>。

### 2.2 炎症反应的加重

IR 引起的炎症反应通常被认为是由活性氧/活性氮(ROS/NOS)、细胞凋亡、黏膜屏障破裂以及白介素(interleukin, IL)-2、IL-6 和 IL-8 等促炎因子和趋化因子表达水平升高引起的<sup>[8]</sup>。有研究结果证明,人结直肠腺癌 HT29 细胞与从放射性直肠炎小鼠粪便中收集的细菌悬浮液共培养时表现出了 IL-1 $\beta$  的上调。此外,将直肠局部照射小鼠的粪菌

移植给无菌鼠后,无菌鼠对 RIII 和 DSS 诱导的结肠炎均更加敏感,呈现出更强的组织损伤,而通过阻断 IL-1 受体后组织损伤则可以得到改善<sup>[18]</sup>。该研究结果首次证明了 IR 引起的微生物失调可以增加肠道对损伤的敏感性,并且肠道微生物失调与炎症因子表达紧密相关。也有研究结果证明,IR 可以引起狄氏副拟杆菌和萨特氏菌属显著增加,而萨特氏菌属可以通过降解分泌性免疫球蛋白(secretory Immunoglobulin A, SIgA)和 IgA 进而诱导 IgA 低表达,从而促进炎症反应并加重组织损伤<sup>[28]</sup>。

### 2.3 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)的参与

TLR 是由巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞以及上皮细胞等多种免疫细胞表达的模式识别受体蛋白家族,其可以识别病原体上保守的分子模式,并在此基础上触发信号通路,调控细胞增殖、细胞周期和细胞因子的产生,从而在先天免疫中发挥重要作用<sup>[29]</sup>。有研究结果证明,在照射前给小鼠注射细菌鞭毛蛋白,可以通过 TLR5 依赖的方式显著改善辐射诱导的肠黏膜损伤和细胞凋亡(均  $P<0.05$ )<sup>[30]</sup>。随后的一项研究结果同样证明,细菌组分脂多糖和鞭毛蛋白可以分别以 TLR4 和 TLR5 依赖的方式调节照射后大鼠的结肠巨噬细胞募集和 M2 型巨噬细胞转化,促进组织修复从而降低了 RIII<sup>[31]</sup>。有研究结果证明,小鼠照射前口服鼠李糖乳杆菌后,隐窝细胞凋亡数减少( $P<0.01$ ),存活率显著升高( $P=0.01$ )。进一步探究其机制,结果发现鼠李糖乳杆菌是通过激活 TLR2-MyD88 信号通路,进而促进表达环氧合酶 2(COX-2)的重组型间充质干细胞向隐窝基底部分重新定位,从而发挥修复肠道损伤的作用<sup>[32]</sup>。此外,鼠李糖乳杆菌还通过释放 TLR2 激动剂脂磷壁酸激活下游适应性免疫信号通路,增加隐窝细胞的存活率,修复 IR 引起的肠道损伤<sup>[33]</sup>。此外,病毒 RNA 识别受体 TLR3 和 TLR7 激动剂或灭活的轮状病毒的刺激可以减轻 DSS 诱导的结肠炎,通过激活 NF- $\kappa$ B 和释放 IFN-1 $\beta$  减少肠道炎症反应,增加结肠长度,改善肠道损伤<sup>[16]</sup>。另一项研究结果证明,噬菌体失调会通过 TLR9 信号通路加重 DSS 诱导的肠损伤<sup>[34]</sup>。其次,真菌也可以通过 TLR4 发挥保护作用。有研究结果证明,白色念珠菌和酿酒酵母以及真菌胞壁组分甘露糖可以改善 DSS 诱导的结肠炎,但是在 TLR4 缺失鼠中,保护作用均丧失<sup>[19]</sup>。

### 3 肠道微生物与 RIII 的治疗

#### 3.1 益生菌

连续给予大鼠嗜酸乳杆菌 7 天后分别用光子束进行 10 Gy、15 Gy、20 Gy 的腹部照射,照射后第 3 天取样,结果发现,嗜酸乳杆菌对接受 10 Gy 和 15 Gy 照射的大鼠具有保护作用,其增加了大鼠的肠道黏膜厚度和绒毛长度,但是未发现嗜酸乳杆菌对接受 20 Gy 照射的大鼠有明显的保护作用,猜测益生菌的保护作用仅针对 15 Gy 以下 IR 引起的肠损伤<sup>[35]</sup>。此外,益生菌同样应用于 RIII 的临床治疗中。益生菌对 RIII 的保护作用研究起始于 1988 年,接受盆腔放疗的妇科癌症患者每日 2 次服用乳杆菌后,腹泻症状得到明显改善<sup>[36]</sup>。Liu 等<sup>[37]</sup>的一项系统综述中总结了 6 项随机对照研究,分析益生菌对放疗后腹泻状况的影响,结果发现,益生菌治疗组与对照组相比,放疗后腹泻的发生率显著降低( $P=0.01$ ),但是与抗腹泻药物组相比,益生菌处理组并未出现显著的改善作用( $P=0.14$ )。

#### 3.2 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT)

FMT 是指将来自健康供体的粪菌移植到菌群失调的患者肠道中,重新平衡肠道微生物群的过程。FMT 作为一种治疗手段,已被应用于多种胃肠道疾病的治疗中,例如, FMT 治疗艰难梭菌感染的缓解率为 95.6%<sup>[38]</sup>,并且已被写入艰难梭菌感染治疗的临床指南<sup>[9]</sup>。而 FMT 在 RIII 治疗中的应用也引起了广泛关注。有研究结果证明,将性别匹配的正常小鼠的粪菌移植给照射后的小鼠,可以恢复辐射引起的菌群失调,肠道菌群丰度和多样性显著升高(均  $P=0.01$ );此外, FMT 也显著提高了小鼠辐照后的存活率,改善了 IR 引起的体重减轻和腹泻( $P<0.001$ ),修复了组织损伤和上皮完整性,增加了杯状细胞数量、脾脏重量( $P<0.01$ )和外周血 WBC 数量( $P<0.001$ ),显著改善了 IR 引起的造血功能障碍,更重要的是 FMT 不会影响肿瘤的辐射敏感性,为 RIII 的治疗提供了新的方法和思路<sup>[7]</sup>。近期有研究结果表明,由于雌雄鼠肠道菌群组成不同,因此,在接受辛伐他汀和高脂饮食后,对 RIII 产生了不同的治疗效果,辛伐他汀对雄鼠的肠道损伤具有显著的保护作用,而高脂饮食则对雌鼠的保护作用更加明显。因此,肠道菌群的性别差异也将

成为临床治疗 RIII 中药物选择的重要考虑因素<sup>[39]</sup>。临床试验结果表明, RIII 患者在接受 FMT 治疗后,临床治愈率和改善率分别为 56.3% 和 15.6% ( $P<0.05$ ),并且在治疗和随访期间未发生严重不良反应<sup>[40]</sup>。此外,微生物在皮肤和阴道等肠外组织中依然发挥重要作用,而患者不易接受微生物移植到肠道外器官,因此有研究者提出选择性 FMT 可以作为 FMT 的替代方式<sup>[41]</sup>。

除了有效性外,安全性也是 FMT 能否作为临床治疗手段的重要评价标准。目前,在有关 FMT 作为治疗手段的研究结果中发现患者耐受性良好,出现的不良反应大多轻微且可以自我解决。不良事件通常为轻度至中度,例如腹痛、痉挛、腹胀、胃肠胀气、大便次数增多和移植后几天内的发热等<sup>[42]</sup>。此外,应考虑 FMT 长远的安全性,对供体的挑选应十分慎重,综合考虑供体的年龄、健康状况、饮食状况和药物服用情况等多种因素对 FMT 的影响。有研究结果发现,1 例女性患者在接受健康但超重的供体粪便微生物后,后续会出现新发肥胖症<sup>[43]</sup>。此外,供体粪菌中可能出现的微生物污染也会严重危害受体的安全<sup>[44]</sup>。因此, FMT 的规范化和标准化将成为未来需要解决的问题。

### 4 总结与展望

随着测序技术和微生物组成分析的深入发展,免疫反应以及肠道共生微生物与肠道炎症性疾病的关系得到了更加广泛的研究。目前已有大量着重于肠道菌群与 RIII 关系的研究,而肠道病毒、真菌和寄生虫等其他成分在 RIII 发生与发展过程中的作用仍缺乏相关证据。其次, RIII 的治疗手段也从药物防治和降低照射剂量等传统手段开始向改善肠道微生物群失调转变。FMT 作为治疗 RIII 的新兴手段,其有效性已被初步证实,但仍需更多的实验数据支持。深入了解肠道免疫系统与微生物群失调之间的关系,有助于进一步研究 RIII 的发病机制,帮助临床提出更加安全有效的治疗手段。此外,随着肠道微生物群测序技术的进一步完善,可以通过微生物群失调监测肠道炎症反应,为放射性肠病的早期监测和诊断提供新的思路和方法。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 赵晓彤负责文献的调研、综述的撰写;柳杨负责综述命题的提出与审阅;王芹、刘强负责综述的审阅与修订。

### 参 考 文 献

- [1] Rhodri S, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2014, 5(1): 15–29. DOI: [10.1177/2040622313510730](https://doi.org/10.1177/2040622313510730).
- [2] Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJN. Radiation enteropathy-pathogenesis, treatment and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterology hepatol*, 2014, 11(8): 470–479. DOI: [10.1038/nrgastro.2014.46](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.46).
- [3] Wang J, Hauer-Jensen M. Neuroimmune interactions: potential target for mitigating or treating intestinal radiation injury[J]. *Br J Radiol*, 2007, 80(Spec No 1): S41–48. DOI: [10.1259/bjr/33057885](https://doi.org/10.1259/bjr/33057885).
- [4] Song MY, Chan AT, Sun J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 322–340. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.06.048](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.048).
- [5] Soderholm AT, Pedicord VA. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity[J]. *Immunology*, 2019, 158(4): 267–280. DOI: [10.1111/imm.13117](https://doi.org/10.1111/imm.13117).
- [6] Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21): 2066–2078. DOI: [10.1056/NEJMra0804647](https://doi.org/10.1056/NEJMra0804647).
- [7] Cui M, Xiao HW, Li Y, et al. Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(4): 448–461. DOI: [10.15252/emmm.201606932](https://doi.org/10.15252/emmm.201606932).
- [8] François A, Milliat F, Guipaud O, et al. Inflammation and immunity in radiation damage to the gut mucosa[J/OL]. *BioMed Res Int*, 2013, 2013: article ID 123241, 9 pages[2019-06-14]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/123241>. DOI: 10.1155/2013/123241.
- [9] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 478–498. DOI: [10.1038/ajg.2013.4](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4).
- [10] Gupta N, Kainthola A, Tiwari M, et al. Gut microbiota response to ionizing radiation and its modulation by HDAC inhibitor TSA[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020: 1–11. DOI: [10.1080/09553002.2020.1830317](https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1830317).
- [11] Li Y, Dong JL, Xiao HW, et al. Gut commensal derived-valeric acid protects against radiation injuries[J]. *Gut microbes*, 2020, 11(4): 789–806. DOI: [10.1080/19490976.2019.1709387](https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1709387).
- [12] Nam YD, Kim HJ, Seo JG, et al. Impact of pelvic radiotherapy on gut microbiota of gynecological cancer patients revealed by massive pyrosequencing[J/OL]. *PloS One*, 2013, 8(12): e82659 [2019-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867375>. DOI: [10.1371/journal.pone.0082659](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082659).
- [13] Gerassy-Vainberg S, Blatt A, Danin-Poleg Y, et al. Radiation induces proinflammatory dysbiosis: transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction[J]. *Gut*, 2018, 67(1): 97–107. DOI: [10.1136/gutjnl-2017-313789](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313789).
- [14] Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease[J]. *Cell*, 2015, 160(3): 447–460. DOI: [10.1016/j.cell.2015.01.002](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002).
- [15] Duerkop BA, Kleiner M, Paez-Espino D, et al. Murine colitis reveals a disease-associated bacteriophage community[J/OL]. *Nat Microbiol*, 2018, 3(9): 1023–1031[2019-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112176>. DOI: [10.1038/s41564-018-0210-y](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0210-y).
- [16] Yang JY, Kim MS, Kim E, et al. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7-mediated interferon- $\beta$  production[J]. *Immunity*, 2016, 44(4): 889–900. DOI: [10.1016/j.immuni.2016.03.009](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.03.009).
- [17] Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria[J]. *Nature*, 2014, 516(7529): 94–98. DOI: [10.1038/nature13960](https://doi.org/10.1038/nature13960).
- [18] Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1039–1048. DOI: [10.1136/gutjnl-2015-310746](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310746).
- [19] Jiang TT, Shao TY, Ang WXG, et al. Commensal fungi recapitulate the protective benefits of intestinal bacteria[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(6): 809–816. DOI: [10.1016/j.chom.2017.10.013](https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.013).
- [20] Khelifi L, Soufli I, Labsi M, et al. Immune-protective effect of echinococcosis on colitis experimental model is dependent of down regulation of TNF- $\alpha$  and NO production[J]. *Acta Trop*, 2017, 166: 7–15. DOI: [10.1016/j.actatropica.2016.10.020](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.10.020).
- [21] Segal Y, Blank M, Shoenfeld Y. Tuftsin phosphorylcholine-a novel compound harnessing helminths to fight autoimmunity[J]. *Immunol Res*, 2018, 66(6): 637–641. DOI: [10.1007/s12026-018-9051-2](https://doi.org/10.1007/s12026-018-9051-2).
- [22] Shukla PK, Gangwar R, Manda B, et al. Rapid disruption of intestinal epithelial tight junction and barrier dysfunction by ionizing radiation in mouse colon *in vivo*: protection by N-acetyl-L-cysteine[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(9): G705–G715. DOI: [10.1152/ajpgi.00314.2015](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00314.2015).
- [23] 王津晗, 徐畅, 王彦, 等. 放射性肠损伤模型及其评价研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2017, 41(1): 33–39, 44. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.007).  
Wang JH, Xu C, Wang Y, et al. Progress on the evaluating and establishing methods of radiation-induced intestinal injuries animal model[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(1): 33–39, 44. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.007).
- [24] Wang L, Zhu LM, Qin S. Gut microbiota modulation on intestinal mucosal adaptive immunity[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: article ID 4735040, 10 pages[2019-06-14]. <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/4735040>. DOI: [10.1155/2019/4735040](https://doi.org/10.1155/2019/4735040).

- 5040.
- [25] Crawford PA, Gordon JI. Microbial regulation of intestinal radiosensitivity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(37): 13254–13259. DOI: [10.1073/pnas.0504830102](https://doi.org/10.1073/pnas.0504830102).
- [26] Kamada N, Chen GY, Inohara N, et al. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(7): 685–690. DOI: [10.1038/ni.2608](https://doi.org/10.1038/ni.2608).
- [27] Barr JJ, Auro R, Furlan M, et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(26): 10771–10776. DOI: [10.1073/pnas.1305923110](https://doi.org/10.1073/pnas.1305923110).
- [28] Moon C, Baldrige MT, Wallace MA, et al. Vertically transmitted faecal IgA levels determine extra-chromosomal phenotypic variation[J]. *Nature*, 2015, 521(7550): 90–93. DOI: [10.1038/nature14139](https://doi.org/10.1038/nature14139).
- [29] O'Neill LAG, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors-redefining innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(6): 453–460. DOI: [10.1038/nri3446](https://doi.org/10.1038/nri3446).
- [30] Jones RM, Sloane VM, Wu H, et al. Flagellin administration protects gut mucosal tissue from irradiation-induced apoptosis via MKP-7 activity[J]. *Gut*, 2011, 60(5): 648–657. DOI: [10.1136/gut.2010.223891](https://doi.org/10.1136/gut.2010.223891).
- [31] Lacavé-Lapalun JV, Benderitter M, Linard C. Flagellin or lipopolysaccharide treatment modified macrophage populations after colorectal radiation of rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 346(1): 75–85. DOI: [10.1124/jpet.113.204040](https://doi.org/10.1124/jpet.113.204040).
- [32] Ciorba MA, Riehl TE, Rao MS, et al. *Lactobacillus* probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in a TLR-2/cyclo-oxygenase-2-dependent manner[J]. *Gut*, 2012, 61(6): 829–838. DOI: [10.1136/gutjnl-2011-300367](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300367).
- [33] Riehl TE, Alvarado D, Ee X, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG protects the intestinal epithelium from radiation injury through release of lipoteichoic acid, macrophage activation and the migration of mesenchymal stem cells[J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1003–1013. DOI: [10.1136/gutjnl-2018-316226](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316226).
- [34] Gogokhia L, Buhrke K, Bell R, et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(2): 285–299. DOI: [10.1016/j.chom.2019.01.008](https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.008).
- [35] Ki Y, Kim W, Cho H, et al. The effect of probiotics for preventing radiation-induced morphological changes in intestinal mucosa of rats[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(10): 1372–1378. DOI: [10.3346/jkms.2014.29.10.1372](https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.10.1372).
- [36] Salminen E, Elomaa I, Minkinen J, et al. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures[J]. *Clin Radiol*, 1988, 39(4): 435–437. DOI: [10.1016/s0009-9260\(88\)80296-4](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(88)80296-4).
- [37] Liu MM, Li ST, Shu Y, et al. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: a meta-analysis of randomized controlled trials[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178870[2019-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456391>. DOI: [10.1371/journal.pone.0178870](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178870).
- [38] Lai CY, Sung J, Cheng F, et al. Systematic review with meta-analysis: review of donor features, procedures and outcomes in 168 clinical studies of faecal microbiota transplantation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(4): 354–363. DOI: [10.1111/apt.15116](https://doi.org/10.1111/apt.15116).
- [39] Cui M, Xiao HW, Li Y, et al. Sexual dimorphism of gut microbiota dictates therapeutics efficacy of radiation injuries[J/OL]. *Adv sci (Weinh)*, 2019, 6(21): 1901048[2019-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839645>. DOI: [10.1002/advs.201901048](https://doi.org/10.1002/advs.201901048).
- [40] 田宏亮, 张雪莹, 陈启仪, 等. 菌群移植治疗放射性肠损伤的临床分析[J]. *国际外科学杂志*, 2019, 46(11): 744–748. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.11.006](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.11.006).  
Tian HL, Zhang XY, Chen QY, et al. Clinical analysis of fecal microbiota transplantation for the treatment of radiation intestinal injury[J]. *Int J Surg*, 2019, 46(11): 744–748. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.11.006](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.11.006).
- [41] Wu X, Zhang T, Chen X, et al. Microbiota transplantation: targeting cancer treatment[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 144–151. DOI: [10.1016/j.canlet.2019.03.010](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.03.010).
- [42] Shi YQ, Dong YW, Huang WH, et al. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157259[2019-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4905678>. DOI: [10.1371/journal.pone.0157259](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157259).
- [43] Alang N, Kelly CR. Weight gain after fecal microbiota transplantation[J/OL]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2(1): ofv004 [2019-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4438885>. DOI: [10.1093/ofid/ofv004](https://doi.org/10.1093/ofid/ofv004).
- [44] Zhang F, Cui B, He XX, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 462–473. DOI: [10.1007/s13238-018-0541-8](https://doi.org/10.1007/s13238-018-0541-8).

(收稿日期: 2019-06-15)