

• 综 述 •

消化道微生物菌群与胃食管反流病相关研究进展*

戴 璐¹, 汪 怡², 薛建国¹综述, 刘 菊^{3△}审校

江苏省昆山市中医医院:1. 检验科;2. 药学部;3. 治未病科, 江苏昆山 215300

摘 要:胃食管反流病(GERD)是一种由胃十二指肠内容物反流进食管引起的临床常见消化性疾病,其主要表现为烧心、反酸等,可进一步发展为 Barrett 食管甚至食管腺癌。19 世纪 80 年代人们首次关注微生物与人类疾病的关系,近年来国内外学者研究发现消化道微生物菌群与 GERD 的发生、发展有关。该文主要总结 GERD 患者消化道微生物菌群变化情况及其在 GERD 发生机制中的作用,以期为 GERD 致病机制的研究提供理论基础,为 GERD 的临床诊断和治疗提供靶点。

关键词:胃食管反流病; 消化道微生物菌群; 炎症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.24.023 **中图法分类号:**R571

文章编号:1673-4130(2022)24-3053-05 **文献标志码:**A

Research progress in the relationship between digestive tract microbial flora and gastroesophageal reflux disease*

DAI Lu¹, WANG Yi², XUE Jianguo¹, LIU Ju^{3△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pharmacy; 3. Department of Preventive Treatment of Disease, Kunshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunshan, Jiangsu 215300, China

Abstract: Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common clinical digestive disease caused by reflux of gastroduodenal contents into the esophagus. Its main manifestations are heartburn and acid regurgitation, etc. It can further develop into Barrett's esophagus and even esophageal adenocarcinoma. In the 1880s, people first paid attention to the relationship between microorganisms and human diseases, and in recent years, scholars at home and abroad have found that the digestive tract microbial flora is related to the occurrence and development of GERD. This article mainly summarizes the changes of digestive tract microbial flora in GERD patients and their role in the mechanism of GERD occurrence, in order to provide a theoretical basis for the study of the pathogenic mechanism of GERD, and provide a target for the clinical diagnosis and treatment of GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease; digestive tract microbial flora; inflammation

胃食管反流病(GERD)作为一种常见的消化系统疾病,是指胃十二指肠内容物反流进食管引起一系列不适症状,其主要表现为胸骨后烧灼感(烧心)或胃内容物反流到喉咙上部感觉反酸,可进一步发展为 Barrett 食管甚至食管癌^[1]。肥胖、吸烟、遗传及精神因素是 GERD 的危险因素。常见 GERD 患者食管和胃之间的瓣膜即食管下括约肌功能异常,其具体发病机制仍未明确。19 世纪 80 年代人们首次关注微生物在人类疾病中的作用。消化道微生物菌群作为人体最复杂的微生物群落之一,为宿主提供代谢、免疫和保护功能,对人类健康起着至关重要的作用^[2]。消化道微生物菌群与宿主相互作用而维持平衡,失衡则会引起疾病发生。近年来国内外学者开始研究消化道微生物菌群对 GERD 发生、发展的影响,本文对二者间相

关的研究进展进行总结。

1 消化道微生物菌群与 GERD

人体消化道包括口腔、咽喉、食管、胃、小肠、大肠和直肠等。本文将主要介绍 GERD 患者口腔、食管、胃和肠道微生物菌落情况变化(表 1),为 GERD 发生机制提供理论基础。

1.1 口腔微生物与 GERD 口腔内有丰富的微生物群,包括几百到几千种不同物种,主要的定植菌为兼性厌氧菌,如链球菌和放线菌。口腔微生物多样性失调可以局部或系统影响宿主稳态平衡导致疾病^[3-4]。少量研究显示口腔微生物改变与 GERD 相关。LIN-NETT 等^[5]研究 GERD 患儿口腔健康问题时发现,相对于健康儿童,GERD 患儿口腔变形链球菌增多。变形链球菌是口腔常见定植菌,也是一种产酸微生

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20180265);江苏省苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2016063)。

△ 通信作者, E-mail: liujupopo@126.com。

物,可能与 GERD 的发生相关。研究发现,GERD 患者口腔硝酸盐还原酶活性高于健康人,且喂养高亚硝酸盐食物的 GERD 小鼠模型更易进展为食管炎,提示口腔微生物的硝酸盐还原酶将硝酸盐转化为亚硝酸盐,进一步促进了 GERD 的发生、发展^[6-7]。为了研究 GERD 患者口腔微生物种属类别,ZIGANSHINA 等^[8]通过 16SRNA 检测出 GERD 患者及健康人唾液

中的主要菌群种属均为链球菌属、普氏菌属、卟啉单胞菌属、韦荣球菌属、奈瑟菌属、嗜血杆菌属、梭杆菌属、罗氏菌属和纤毛菌属;GERD 患者唾液中放线菌属、奇异菌属、韦荣球菌属及纤毛菌属等明显增加,卟啉单胞菌属、球菌属、消化链球菌属和奈瑟菌属相对下降。口腔微生物比较复杂,其与 GERD 间作用的研究相对较少,仍有待进一步研究。

表 1 GERD 患者消化道微生物系统菌群变化情况

部位	正常菌群	菌群变化
口腔	链球菌属、普氏菌属、卟啉单胞菌属、韦荣球菌属、奈瑟菌属、嗜血杆菌属、梭杆菌属、罗氏菌属和纤毛菌属	放线菌属、奇异菌属、韦荣球菌属及纤毛菌属等明显增加,卟啉单胞菌属、球菌属、消化链球菌属和奈瑟菌属相对下降
食管	链球菌属、普氏菌属、韦荣球菌属,大部分食管细菌群与上游口腔细菌群相似	变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门、放线菌门和 TM7;食管菌群向革兰阴性厌氧菌/微需氧菌转化
胃	梭杆菌门、放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门	尚不明确
肠道	厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和螺旋菌门,绝大多数属于厚壁菌门和拟杆菌门	尚不明确,厚壁菌门比例相对增多

1.2 食管微生物与 GERD 前期学者研究认为食管是无菌的,存在的细菌大多数被认为是从口咽向胃肠转移残存的。所以相对于肠道微生物而言,食管微生物研究甚少。另外食管标本获取的难度也使得其研究具有一定的困难。近十几年来,研究者采用多种非培养技术检测通过食管活检或食管刷取等方式采集的标本中的微生物组成情况^[9]。PEI 等^[10]学者第一次利用 16S rDNA PCR 技术检测 4 例健康成人的食管活检标本细菌群,包括 6 个门:厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和 TM7;而在 41 个属种中主要的是链球菌属(39%)、普氏菌属(17%)、韦荣球菌属(14%),大部分食管细菌群与上游口腔细菌群相似。YANG 等^[11]运用 16SrRNA 基因检测 12 例健康成人食管活检标本,菌群以链球菌属为主,与前者结果一致。另外,YANG 等^[11]的研究还发现,食管微生物群可分为 2 型:I 型,食管菌群以革兰阳性链球菌属为主,常见于健康人;II 型,食管菌群向革兰阴性厌氧菌/微需氧菌转化,革兰阴性厌氧菌/微需氧菌包括韦荣球菌属、普雷沃菌属、嗜血杆菌属、奈瑟菌属和梭杆菌属,主要与 GERD 相关。通过菌群分析,I 型食管菌群革兰阴性细菌占 14.9%,II 型食管菌群革兰阴性细菌占比高达 53.4%。日本学者通过 16S rDNA PCR 技术研究发现,GERD 患者和健康成人食管细菌种属在门和属水平存在一定差异,GERD 患者食管菌群共有 6 个门:变形菌门(43%)、厚壁菌门(33%)、拟杆菌门(10%)、梭杆菌门(10%)、放线菌门(2%)和 TM7(2%),但与 PEI 等的研究不同,正常食管菌群中未见梭杆菌门^[12]。HARRIS 等^[13]分别收集嗜酸细胞性食管炎患者 37 例、GERD 患者 8 例及健康人 25 例的食管黏膜分泌物进行微生物分析,结果显示服用质子泵抑制剂的 GERD 患者食管链球菌属

明显减少。YU 等^[14]研究发现,相较于健康人,GERD 患者食管微生物种类和多样性下降,拟杆菌门、普雷沃菌属、幽门螺杆菌属和莫拉菌属下降。由此看出,GERD 患者食管微生物种类相对于正常食管发生一定变化,其与 GERD 发生机制之间的联系有待进一步研究。

1.3 胃内微生物与 GERD 由于胃内含有胃酸和消化酶,胃内曾被认为是无菌的。但国内外多项研究表明胃内有独立的微生物群,且与口腔和食管微生物完全不同^[15]。健康人胃内菌群主要包括 5 个门:梭杆菌门、放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门;从属水平看主要包括奈瑟菌属、普雷沃菌属和链球菌属等^[16-18]。幽门螺杆菌(Hp)作为胃内特殊的菌群,在 GERD 发生、发展机制研究中的结论各不相同。Hp 感染常位于胃体部和胃窦部,可导致胃炎、胃溃疡及十二指肠溃疡,且可替代胃内优势菌群改变胃内微生态^[15]。胃炎的部位不同,与 GERD 的相关性也不同。胃体部胃炎引起胃酸分泌降低,胃窦部感染往往引起胃酸分泌增多,胃酸分泌与 GERD 的发生、发展密切相关。YALAKI 等^[19]研究发现胃体部胃炎与 GERD 发生呈负相关。胃酸分泌降低是 Hp 感染抑制 GERD 发生、发展的常见机制,相对而言,胃酸分泌增高是 Hp 感染促进 GERD 发生、发展的常见机制^[20]。GERD 最新临床诊断治疗指南指出,质子泵抑制剂可作为 GERD 治疗的首选药物^[21]。由此可见,Hp 与 GERD 的相关机制有待进一步深入研究。

1.4 肠道微生物与 GERD 人类肠道定植约 10¹³~10¹⁴ 个微生物,包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和螺旋菌门,绝大多数属于厚壁菌门和拟杆菌门^[22]。肠道菌群所含的基因组是人类基因组的 150 倍。大量研究表明肠道菌群与炎症、代

谢素乱等多种疾病相关,其中肠道菌群与 GERD 有着或多或少的联系。KIM 等^[23]招募糜烂性食管炎患者和健康人,通过食管胃十二指肠镜检查 and 乳果糖氢呼气试验对比发现糜烂性食管炎患者具有更高的小肠细菌过度生长(SIBO),说明 SIBO 可能与糜烂性食管炎相关。姚佳等^[24]研究发现,反流性食管炎患者常伴随 SIBO, SIBO 可加重消化道动力障碍。另外,GEORGE 等^[25]发现 39% 的胃瘫患者 SIBO 阳性,但近期 CALDERON 等^[26]报道胃排空延迟与 SIBO 无关。值得一提的是,肥胖是 GERD 发生的危险因素之一^[27],而肥胖与肠道菌群密切相关。多项研究支持肠道微生物变化与肥胖及其并发症(包括胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝)之间的关系^[28-29]。研究表明,肥胖小鼠肠道细菌丰度降低,且厚壁菌门比例相对增多^[29]。肠道菌群与 GERD 发生机制密切相关,但目前研究还很表浅,值得深入探索肠道菌群与宿主发生 GERD 的关系。

2 GERD 发生机制与消化道微生物菌群作用探讨

2.1 食管裂孔疝(HH) 滑动性 HH 是一种常见内镜特征,发病率随年龄增长而增高。腹腔内压力增高、肥胖、怀孕或排便紧张均能导致疝的形成。国外学者首次提出 GERD 依赖于 HH 存在而发生,HH 可以通过多种机制改变胃食管交界处功能,包括:(1)膈括约肌断裂;(2)食管下括约肌(LES)压力降低;(3)食管清除酸功能障碍^[30]。MANES 等^[31]发现 Hp 感染可以保护 HH>2 cm 的患者,避免进展为 GERD 导致无症状疝。另一项研究表明,Hp 被根除后,HH 患者更易于向 GERD 发展^[32]。因此,Hp 感染可能是 HH 患者 GERD 发病率低的主要原因。

2.2 LES 松弛 LES 是食管肌束统称,其在抗反流中作为重要屏障。LES 松弛是 HH 患者和健康人反流的主要原因,在 GERD 发生机制中具有重要作用^[33]。已证实 GERD 患者食管内菌群逐渐向革兰阴性菌转化。FAN 等^[34]构建脂多糖(LPS)感染的脓毒血症小鼠模型,结果发现括约肌释放诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和神经元型一氧化氮合酶(nNOS)引起 LES 收缩障碍,且 LPS 引起的功能障碍作用可被 iNOS 抑制剂阻断。其他研究也同样证明内毒素通过增加一氧化氮(NO)的产生来引起 LES 松弛^[35-36]。另外,有一项横断面研究表明,LES 松弛可能是一种局部炎症和自身免疫相关的表现^[37]。由此可见,消化道微生物系统菌群与 LES 松弛密切相关。

2.3 食管清除障碍 胃内容物反流进入食管后,主要通过食管蠕动机械清除和唾液碳酸氢盐化学清除,使 pH 值正常。食管炎患者食管酸清除障碍,31% 的 GERD 患者食管运动异常。尽管仍不清楚两者之间的因果关系,但 GERD 患者普遍存在食管运动障碍。SIBO 可以引起肠道炎症和免疫反应,导致肠道功能障碍。GARGUS 等^[38]收集 8 份食管活检组织进行检

测发现,GERD 患者上皮肌成纤维细胞增加和促炎通路激活,且人食管肌成纤维细胞经酸和 LPS 刺激,激活 Toll 样受体 4(TLR4),从而激活下游核转录因子(NF)- κ B 炎症通路,促进白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 分泌。刘菊等^[39]通过检测反流性食管炎模型大鼠食管组织及外周血相关促炎因子表达情况,发现反流性食管炎模型大鼠食管组织中 IL-18、环氧合酶(COX)-2、iNOS 表达水平及外周血中 IL-18、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平均明显高于健康大鼠。此外,NA-DATANI 等^[40]培养 Barrett 食管上皮细胞,发现 LPS 同时启动和激活 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体,导致促炎细胞因子的分泌和细胞凋亡,提示食管微生物群可能有助于炎症介导的 Barrett 食管癌变。刘亚婷等^[41]研究发现反流性食管炎小鼠模型食管黏膜损伤程度及食管组织 TLR4、NF- κ B 表达水平与血清 LPS 水平呈正相关。由此可见,消化道系统微生物参与炎症过程及免疫应答,与 GERD 的发生、发展密切相关。

2.4 胃排空延迟 胃排空延迟是 GERD 的发病机制之一,而消化道微生物系统转变对胃延迟排空具有影响作用。INADA 等^[42]构建 LPS 感染小鼠模型,研究发现 LPS 刺激小鼠胃肠道分泌 iNOS 和 TNF- α 从而引起胃排空延迟,加重胃排空障碍,从而促进 GERD 发生。另外,一项研究表明 LPS 可以促进胃肠道细胞表达 COX-2 导致胃排空延迟^[43]。YUAN 等^[44]观察研究 LPS 感染小鼠模型,发现促肾上腺皮质激素释放因子受体 2 型(CRF2)广泛存在于小鼠胃细胞内,并与 LPS 引起的胃运动障碍相关。由此可见,II 型细菌以革兰阴性菌为主,其可能通过引起胃功能障碍,导致胃排空延迟,从而促进 GERD 发生。Hp 作为胃肠道重要的病原菌,对胃延迟排空也有一定的影响。OKUMURA 等^[45]首次提出 Hp 可以抑制胃排空导致胃排空延迟。ZHANG 等^[46]认为治疗 Hp 感染可以改善胃排空延迟症状,但肠道内细菌含量会影响慢性 Hp 感染引起的胃肠道病理生理改变治疗后的恢复速度^[47]。同样地,有研究表明 Hp 通过降低胃组织干细胞因子表达来减少 Cajal 间质细胞导致胃排空延迟,胃排空延迟也是 GERD 的病因之一^[48]。然而一部分学者认为 Hp 与胃延迟排空并无相关性^[49]。

3 小结与展望

综上所述,消化道微生物系统在 GERD 中起重要作用。消化道微生物系统向 II 型细菌转变,其中革兰阴性菌比例增高,可通过促进 HH 形成、松弛 LES、引起食管清除障碍及胃排空延迟导致 GERD 的发生,也可以通过慢性炎症逐步向肿瘤转化,这一过程主要通过 LPS/iNOS/TLR4/NF- κ B 通路机制导致疾病发生。但消化道微生物系统种类数量庞大,微生物间及宿主相互之间作用复杂,GERD 发病机制尚不明确,消化道微生物系统与 GERD 之间的机制探索不够深

入,所以未来有待进一步研究两者之间联系。总而言之,消化道微生物系统可以作为 GERD 的标志物,并作为其新的临床治疗靶点,通过检测及调整消化道微生物系统来提示和治愈 GERD 成为可能。

参考文献

- [1] RICHTER J E, RUBENSTEIN J H. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 267-276.
- [2] VASAPOLLI R, SCHÜTTE K, SCHULZ C, et al. Analysis of transcriptionally active bacteria throughout the gastrointestinal tract of healthy individuals[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(4): 1081-1092.
- [3] LAMONT R, KOO H, HAJISHENGALLIS G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(12): 745-759.
- [4] VERMA D, GARG P, DUBEY A. Insights into the human oral microbiome[J]. *Arch Microbiol*, 2018, 200(4): 525-540.
- [5] LINNETT V, SEOW W K, CONNOR F, et al. Oral health of children with gastro-esophageal reflux disease: a controlled study[J]. *Aust Dent J*, 2002, 47(2): 156-162.
- [6] NASSERI-MOGHADDAM S, NOKHBEH-ZAEEM H, SANIEE P, et al. Oral nitrate reductase activity and erosive gastro-esophageal reflux disease: a nitrate hypothesis for GERD pathogenesis[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(2): 413-418.
- [7] IJIMA K, SHIMOSEGAWA T. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5): 898-905.
- [8] ZIGANSHINA E E, SAGITOV II, AKHMETOVA R F, et al. Comparison of the microbiota and inorganic anion content in the saliva of patients with gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease-free individuals[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2681791.
- [9] CORNING B, COPLAND A P, FRYE J W. The esophageal microbiome in health and disease[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(8): 39.
- [10] PEI Z, BINI E J, YANG L, et al. Bacterial biota in the human distal esophagus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(12): 4250-4255.
- [11] YANG L, LU X, NOSSA C W, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 588-597.
- [12] LIU N, ANDO T, ISHIGURO K, et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 130.
- [13] HARRIS J K, FANG R, WAGNER B D, et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0128346.
- [14] YU Y, GAO F, CHEN X, et al. Changes in the distal esophageal microbiota in Chinese patients with reflux esophagitis[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(1): 18-24.
- [15] HUNT R H, YAGHOUBI M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(1): 121-141.
- [16] SUNG J, KIM N, KIM J, et al. Comparison of gastric microbiota between gastric juice and mucosa by next generation sequencing method[J]. *J Cancer Prev*, 2016, 21(1): 60-65.
- [17] HASAN A, HASAN L K, SCHNABL B, et al. Microbiome of the aerodigestive tract in health and esophageal disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(1): 12-18.
- [18] BIK E M, ECKBURG P B, GILL S R, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(3): 732-737.
- [19] YALAKI S, PULAT H, ILHAN A. Localization of *Helicobacter pylori* gastritis and the relation of existing histopathological features with reflux esophagitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(1): 27-33.
- [20] YUCEL O. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease[J]. *Esophagus*, 2019, 16(1): 52-62.
- [21] YADLAPATI R, GYAWALI C P, PANDOLFINO J E. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: expert review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(5): 984-994.
- [22] POWER S E, OTOOLE P W, STANTON C, et al. Intestinal microbiota, diet and health[J]. *Br J Nutr*, 2014, 111(3): 387-402.
- [23] KIM K M, KIM B T, LEE D J, et al. Erosive esophagitis may be related to small intestinal bacterial overgrowth[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(5): 493-498.
- [24] 姚佳, 原丽莉, 朱娜, 等. 反流性食管炎与小肠细菌过度生长的关系研究[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(12): 865-866.
- [25] GEORGE N S, SANKINENI A, PARKMAN H P. Small intestinal bacterial overgrowth in gastroparesis[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(3): 645-652.
- [26] CALDERON G, SIWIEC R M, BOHM M E, et al. Delayed gastric emptying is not associated with a microbiological diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(1): 160-166.
- [27] SCHLOTTMANN F, DREIFUSS N H, PATTI M G. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett's esophagus, and molecular carcinogenic pathways[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(6): 425-433.
- [28] TORRES-FUENTES C, SCHELLEKENS H, DINAN T G, et al. The microbiota-gut-brain axis in obesity[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(10): 747-756.
- [29] ARSLAN N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44): 16452-16463.
- [30] KERMANSARAVI M, KABIR A, MOUSAVIMALEKI A, et al. Association between hiatal hernia and gastroesophageal reflux symptoms after one-anastomosis/mini

gastric bypass[J]. Surg ObesRelat Dis, 2020, 16(7): 863-867.

[31] MANES G, PIERAMICO O, UOMO G, et al. Relationship of sliding hiatus hernia to gastroesophageal reflux disease; a possible role for Helicobacter pylori infection [J]. Dig Dis Sci, 2003, 48(2): 303-307.

[32] HAMADA H, HARUMA K, MIHARA M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(6): 729-735.

[33] MITTAL R, VAEZI M F. Esophageal motility disorders and gastroesophageal reflux disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(20): 1961-1972.

[34] FAN Y P, CHAKDER S, GAO F, et al. Inducible and neuronal nitric oxide synthase involvement in lipopolysaccharide-induced sphincteric dysfunction [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280(1): G32-G42.

[35] LEE S J, PARK H, CHANG J H, et al. Generation of nitric oxide in the opossum lower esophageal sphincter during physiological experimentation [J]. Yonsei Med J, 2006, 47(2): 223-229.

[36] PARK H, CLARK E, CULLEN J J, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in the lower esophageal sphincter of the endotoxemic opossum [J]. J Gastroenterol, 2002, 37(12): 1000-1004.

[37] PRIEGO-RANERO Á, OPDENAKKER G, URIBE-URIBE N, et al. Autoantigen characterization in the lower esophageal sphincter muscle of patients with achalasia[J]. Neurogastroenterol Motil, 2022, 34(9): e14348.

[38] GARGUS M, NIU C, VALLONE J G, et al. Human esophageal myofibroblasts secrete proinflammatory cytokines in response to acid and toll-like receptor 4 ligands [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 308(11): G904-G923.

[39] 刘菊, 柳媛, 金振宇, 等. 旋覆代赭汤对反流性食管炎模型大鼠食管组织及外周血中 IL-18 及相关促炎因子表达的影响[J]. 江苏中医药, 2021, 53(6): 75-79.

[40] NADATANI Y, HUO X, ZHANG X, et al. NOD-like receptor protein 3 inflammasome priming and activation in Barrett's epithelial cells[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2016, 2(4): 439-453.

[41] 刘亚婷, 刘菊, 苗嘉萌, 等. 旋覆代赭汤对反流性食管炎大鼠模型 TLR4/NF-κB 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 80-84.

[42] INADA T, HAMANO N, YAMADA M, et al. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor-alpha in delayed gastric emptying and gastrointestinal transit induced by lipopolysaccharide in mice[J]. Braz J Med Biol Res, 2006, 39(11): 1425-1434.

[43] WEST S D, SULIBURK J W, SMITH G S, et al. Effects of lipopolysaccharide on gastric stasis: role of cyclooxygenase[J]. Dig Dis Sci, 2006, 51(4): 754-765.

[44] YUAN P Q, WU S V, TACHÉ Y. Urocortins and CRF type 2 receptor isoforms expression in the rat stomach are regulated by endotoxin: role in the modulation of delayed gastric emptying [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 303(1): G20-G31.

[45] OKUMURA T, SHOJI E, TAKAHASHI N, et al. Delayed gastric emptying by Helicobacter pylori lipopolysaccharide in conscious rats [J]. Dig Dis Sci, 1998, 43(1): 90-94.

[46] ZHANG C L, GENG C H, YANG Z W, et al. Changes in patients' symptoms and gastric emptying after Helicobacter pylori treatment[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(18): 4585-4593.

[47] VERDU E F, BERCIK P, HUANG X X, et al. The role of luminal factors in the recovery of gastric function and behavioral changes after chronic Helicobacter pylori infection[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 295(4): G664-G670.

[48] LIU B, DONG J, WANG S, et al. Helicobacter pylori causes delayed gastric emptying by decreasing interstitial cells of Cajal[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1): 663.

[49] MACHADO R S, REBER M, PATRÍCIO F R, et al. Gastric emptying of solids is slower in functional dyspepsia unrelated to Helicobacter pylori infection in female children and teenagers [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008, 46(4): 403-408.

• 综 述 •

(收稿日期: 2022-04-21 修回日期: 2022-09-29)

呼吸道病原体检测平台应用进展*

周承勃森^{1,2}, 贾 红¹综述, 鞠长燕^{2△}审校

1. 西南医科大学公共卫生学院, 四川泸州 646000; 2. 广东省深圳市南山区疾病预防控制中心, 广东深圳 518000

摘 要: 呼吸道感染(RTIs)是临床感染性疾病的主要死因。随着医学技术的高速发展, 呼吸道病原体检测技术取得了巨大进展, 其中高通量测序技术平台在呼吸道罕见病原体诊断中发挥了重要作用。该文基于传统

* 基金项目: 深圳市“医疗卫生三名工程”引进高层次医学团队项目(SZSM201803081); 深圳市南山区科技计划项目(南科研卫第 2020006 号); 深圳市南山区医学重点学科项目(传染病预防与控制)。

△ 通信作者, E-mail: juchy3572@163.com。