

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240831

胆道微生物群在常见胆道疾病发生发展中的作用

霍 丽, 畅智慧

中国医科大学附属盛京医院放射科, 沈阳 110004

通信作者: 畅智慧, cmuwisdom@126.com (ORCID: 0000-0002-7697-6435)

摘要: 胆道微生物群的组成与胆道疾病的发生和发展密切相关。胆道微生物群的失衡可能导致胆结石、胆道感染、自身免疫性胆管炎和胆管癌等一系列胆道疾病的发生。本文整理了胆道微生物群与胆道疾病关系的相关文献并进行综述, 总结胆道微生物群对各种胆道疾病的影响, 以及胆道中特定菌群在胆道疾病中发挥的作用, 以期指导进一步的临床研究, 为胆道疾病的预防、诊断、治疗提供新见解。

关键词: 胆石; 胆管炎; 胆道感染; 胆管上皮癌; 微生物群

基金项目: 国家自然科学基金(82272097)

Role of biliary microbiota in the development and progression of common biliary tract diseases

HUO Li, CHANG Zhihui. (Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

Corresponding author: CHANG Zhihui, cmuwisdom@126.com (ORCID: 0000-0002-7697-6435)

Abstract: The composition of biliary microbiota is closely associated with the development and progression of biliary diseases, and imbalance of biliary microbiota may lead to a series of biliary tract diseases such as gallstones, biliary tract infections, autoimmune cholangitis, and cholangiocarcinoma. This article reviews the articles on the association between biliary microbiota and biliary tract diseases and summarizes the influence of biliary microbiota on various biliary tract diseases and the role of specific bacterial flora in biliary tract diseases, in order to guide further clinical research and provide new ideas for the prevention, diagnosis, and treatment of biliary tract diseases.

Key words: Gallstones; Cholangitis; Biliary Tract Infections; Cholangiocarcinoma; Microbiota

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82272097)

胆道疾病是指发生在人体胆道系统中的一系列病症, 常见的胆道疾病包括胆道结石、胆道感染、自身免疫性胆道疾病、胆管癌(CCA)等, 其发病率不断增加且预后较差, 严重危害人类健康。随着高通量测序技术的发展, 对胆道微生物在胆道疾病中的作用进行了深入的探讨^[1]。胆道微生物群与胆道疾病的发生、发展有着紧密的关联。研究^[2]发现在胆道疾病发生发展过程中, 胆道微生物的组成随之变化, 且不同类型胆道疾病的胆道微生物组成亦存在差异。当胆道微生物群的平衡被打破时, 可能会引发胆道炎症、胆结石, 甚至可能促进CCA的形成。因此, 深入了解胆道微生物群与胆道疾病之间的联系, 对于揭示疾病的发病机制及开发创新治疗策略至关重要。本文将对近

年来关于胆道微生物群与胆道疾病关系的研究进展进行综述, 以期为进一步深入研究提供有益参考。

1 胆道微生物概述

人体内微生物群是最密集、发展最迅速的生态系统之一^[3], 在健康状态下, 微生物群及其代谢产物与上皮屏障和免疫系统相互作用, 从而维持稳态^[4]。胆汁是由肝脏产生、分泌并在胆囊储存的生理溶液^[5], 既往认为胆道系统在正常生理状态下处于无菌环境^[6], 但Jiménez等^[7]研究揭示, 在健康猪的胆道黏膜及胆汁中, 确实有细菌存在。Molinero等^[8]对肝移植手术中无肝胆疾病的肝脏供体的胆汁进行检测, 发现多种细菌, 主要的细菌

门有厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门以及变形菌门,这为健康人群的胆道内存在微生物群提供了证据。然而,由于肝脏捐赠者在医院的重症监护室接受了特定的治疗和护理,其胆汁样本很难被认为是健康人群的胆汁,但就目前而言,这些数据仍为研究提供了宝贵的参考资料。

2 胃肠道微生物与胆道微生物的关系

胃肠道系统是人体内微生物储存的主要场所之一^[9],其不同部位的微生物种类已经得到了广泛的研究。由于胆总管开口于十二指肠大乳头,且与十二指肠相连,研究人员针对十二指肠微生物群与胆道微生物之间的关系展开了探讨。然而,研究者对于二者之间的关系持有不同的观点。

有观点认为胆道微生物群与上消化道微生物群存在差异,胆道细菌多样性显著高于肠道细菌多样性。Wu等^[10]收集胆结石患者的粪便、胆结石以及胆汁,对比患者胃肠道与胆道内微生物群落,发现平均每例患者的粪便中可以检测到大约300种不同的物种,而胆汁和胆结石中可以检测到大约500种,胆道菌群的多样性显著高于肠道。Ye等^[11]通过分析胆汁环境对胆汁细菌组成的影响,也揭示了胆道微生物群与上消化道微生物群的差异。这种差异可能是由解剖结构和液体特性的协同作用所导致,来自胆道的胆汁通过Oddi括约肌单向流入十二指肠,Oddi括约肌作为解剖屏障,保护胆道系统免受肠道细菌入侵^[12],同时,胆盐的抗微生物活性和胆道中的免疫球蛋白也对胆道细菌施加选择性压力^[13]。

另一种观点则认为胆汁中所含微生物与上消化道之间存在高度的相似性^[14],且可能起源于上消化道。有研究^[11]将胆结石患者的胆道微生物群与胃肠道其他部位的微生物群进行比对,发现在胆道系统中检测到的所有细菌属,能够在至少一个参与比对的胃肠道部位找

到,该结果支持了胆汁中定植的细菌可能来自胃肠道的假设。此外,当乳头旁憩室引发炎症反复刺激Oddi括约肌^[15],或进行经内镜逆行胰胆管造影时切开Oddi括约肌^[16-17],均会导致Oddi括约肌功能障碍,最终导致菌群由十二指肠逆行进入胆道。

3 胆道微生物与常见胆道疾病的关系

3.1 胆道微生物与胆道结石的相关性及机制探讨 细菌的各种代谢产物及酶可参与胆结石的形成过程并从中发挥重要作用(图1)。1966年,Maki^[18]首次提出细菌产生的 β -葡萄糖醛酸酶能将胆红素二葡萄糖苷酸水解成葡萄糖醛酸和非结合胆红素,胆汁中的钙离子与非结合胆红素结合,形成胆红素结石。胆道细菌的另一种产物磷脂酶,可将胆道上皮细胞具有保护作用的磷脂酰胆碱水解成游离脂肪酸,而游离脂肪酸是胆结石的组成成分之一。在培养或PCR等技术支持下,研究^[19]发现胆结石中存在形成了生物膜的细菌,其中包括铜绿假单胞菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、肠球菌和不动杆菌等。生物膜中的糖蛋白作为胆结石组成的另一重要成分,可与钙结合蛋白结合或作为胆红素钙晶体的黏着剂引发钙盐沉积,最终形成胆结石^[20]。

胆道微生物可能促进胆结石的形成^[21]。胆汁酸作为胆汁中的重要成分具有很强的抑菌作用,而肠球菌对大范围的pH值(4.5~10.0)和高浓度氯化钠具有明显的耐受性^[22],若在胆结石患者胆汁中检测到大量的肠球菌^[23-24],则表明肠球菌克服了胆汁酸的抑菌作用^[25],可能参与胆结石的形成。幽门螺杆菌在胆固醇结石形成中的作用也成为近年研究的焦点。幽门螺杆菌产生的脲酶通过钙沉淀^[26],且该菌释放的IL-1、IL-6以及TNF- α 可以引起氧化应激和自由基的产生,与胆囊炎症和胆石形成有关^[27],但需要进一步的研究来确定幽门螺杆菌是

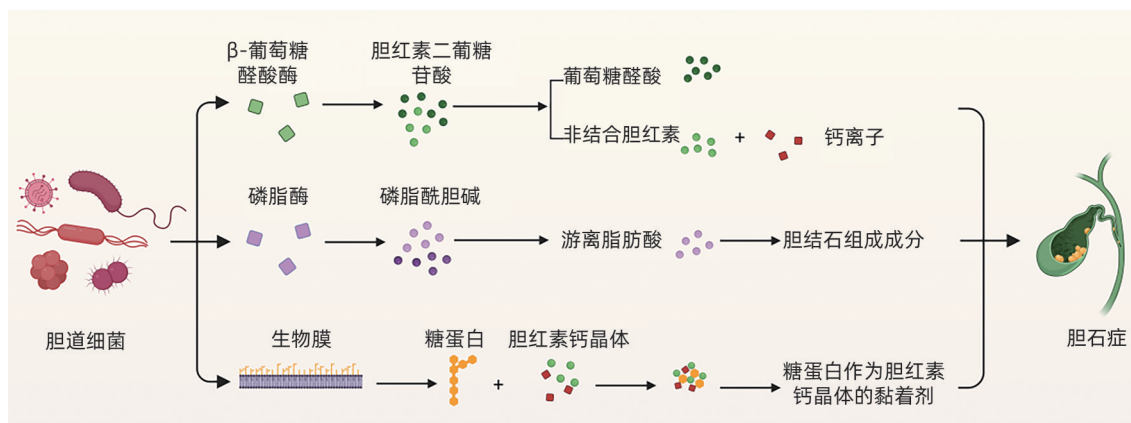


图1 胆道细菌在胆结石形成机制中的作用

Figure 1 The role of biliary bacteria in the mechanism of gallstone formation

胆道疾病的辅助因素还是形成原因^[28]。

此外,胆道中的微生物对胆总管结石患者的临床预后具有预测价值。Han等^[29]在研究中发现胆管结石患者的临床情况与胆道细菌的种类及耐药菌密切相关。例如,与细菌培养阴性的患者相比,胆汁中存在大肠杆菌、肺炎克雷伯菌或两种以上微生物的患者胆总管结石复发的概率分别高出4.16倍、5.06倍和4.61倍。由此可见,微生物与胆总管结石疾病的不良预后有关,可以对胆总管结石患者的临床状况作出预测。

3.2 胆道微生物在胆道感染诊疗中发挥的作用 胆道感染通常是由于微生物对胆道的侵袭所引发,例如胆道梗阻等疾病发生时会导致胆汁淤积,细菌在该环境大量繁殖,当胆道供血不足或胆囊收缩功能障碍导致胆道缺血坏死出现时,细菌侵袭胆道引发胆道感染。若不及时治疗,容易进展为重症感染,甚至可能导致患者死亡^[30]。根据“《东京指南(2018)》急性胆道感染诊疗策略更新解读”^[31]的建议,确定致病微生物种类是治疗急性胆道感染的关键步骤。因此,深入了解胆道感染患者胆汁中病原菌的种类和耐药性尤为关键。

胆道感染的致病菌种类与肠道菌群基本一致^[32],肠道菌群经十二指肠乳头逆行^[33]、胆汁淤积伴病原菌感染是胆道感染的主要病因。据报道,我国胆道感染患者胆汁中病原菌分布以革兰阴性菌为主,居前5位的病原菌分别是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌和鲍曼不动杆菌;革兰阳性菌则以肠球菌属为主^[34-35]。胆道中特定微生物种群在胆道感染的诊疗过程可以发挥一定的功能。例如,肠球菌对于菌血症性胆道感染有一定的预测价值。Mussa等^[36]通过逻辑回归确定肠球菌的独立预测因子,并建立预测评分,分值为7、6、5、4和2分,评分 ≤ 6 且无脓毒性休克的患者可以接受经验性治疗。当临床有疑似菌血症性胆道感染发生时,该评分有助于制订胆道感染的经验性治疗方案,但其准确性需要进一步验证。

临床治疗胆道感染时,对患者病原菌的检测以及对抗菌药物的敏感性分析尤为重要。革兰阴性菌对厄他培南、亚胺培南、替加环素及阿米卡星具有较高的敏感性;而革兰阳性菌对替加环素、替考拉宁、利奈唑胺、万古霉素和氯霉素同样表现出高度的敏感性^[37]。在抗感染治疗的过程中,不仅要综合考虑病原菌、患者和抗菌药物三者的关系,还需对抗感染药物的疗程和使用时机进行精确的把握,为患者提供最为优化的治疗方案。

3.3 自身免疫性胆道疾病胆道微生物的组成 自身免疫性胆道疾病是由于患者自身免疫系统紊乱,导致胆管发生进行性炎症,主要包括原发性硬化性胆管炎(PSC)

和原发性胆汁性胆管炎(PBC)^[38]。已有研究^[39]证实,PSC患者与健康人群相比肠道微生物群存在差异,但与PSC胆道菌群相关的研究甚少。Olsson等^[40]收集了36例PSC患者肝脏的胆汁样本进行微生物组成分析,结果显示链球菌、肠球菌和葡萄球菌是最常见的细菌。Liwinski等^[41]比较了PSC患者与非PSC患者的胆汁样本,发现前者胆汁中的生物多样性明显减少,而粪肠球菌有所增加,胆汁中肠球菌的增加与次级胆汁酸牛磺石胆酸的浓度呈显著正相关,说明胆道菌群失调与具有促炎及潜在致癌作用的牛磺石胆酸浓度增加有关。Hiramatsu等^[42]对PBC患者的胆汁微生物群进行了探讨,研究团队提取了接受肝移植的PBC患者的胆囊胆汁,检测后发现,PBC患者胆汁中最常见的微生物是革兰阳性球菌,如金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、肺炎链球菌等。

3.4 胆道微生物对CCA的影响 CCA是肝胆系统的一种高致死性腺癌,可分为肝内胆管癌(iCCA)、肝门部胆管癌(pCCA)和远端胆管癌(dCCA)^[43]。CCA早期临床表现较为隐秘,大多数患者在确诊时已处于晚期,且手术治疗后5年生存率非常低^[44],因此疾病的早期发现和风险评估至关重要。研究人员对其可能的风险因素,包括遗传/环境因素、慢性炎症(如PSC)和寄生虫感染^[45]进行了深入研究。

胆道的细菌性感染和炎症可能与CCA的发病机制紧密关联^[46]。在西方国家PSC被认为是CCA的主要危险因素^[47],PSC患者发生CCA的风险较患有炎症性肠病的普通人群高400倍^[48]。Pereira等^[49]在研究中检测到PSC患者胆道中常见细菌分别是普雷沃氏菌、链球菌、韦荣氏球菌属、梭杆菌和嗜血杆菌。随着PSC的发展,胆管出现异型增生甚至发生癌变的患者,胆汁中细菌的多样性逐渐减少,其中链球菌的丰度与CCA的风险之间呈正相关^[50]。除此之外,寄生虫,尤其是肝吸虫,也被认为是CCA的重要致病因素。致病机制包括寄生虫直接损伤胆管细胞、与感染相关的炎症反应以及寄生虫分泌物的影响^[51]。这些因素引起胆汁淤积,进一步诱发细菌感染和炎症反应^[52],造成长期反复发作的胆道慢性炎症、导管周围纤维化以及最终导致CCA(图2)。有研究^[53]通过比较有、无肝吸虫的CCA肿瘤组织标本,发现伴有肝吸虫的CCA肿瘤组织标本中双歧杆菌科、肠杆菌科和肠球菌科更丰富,而涅斯捷连科氏菌属的数量减少,表明胆道微生物与寄生虫致癌过程存在相关性。

部分临床研究还揭示了特定微生物种群与CCA的关联。例如,Chen等^[54]研究表明,dCCA患者胆汁中芽单胞菌门、硝化螺旋菌门、绿弯菌门、匿杆菌门和浮霉菌门丰度明显增加,并指出微生物生态失调可能是形成

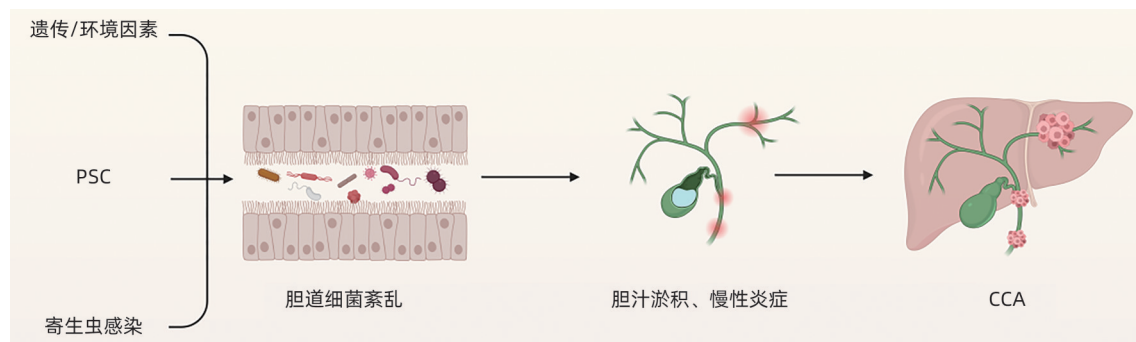


图2 胆道细菌在CCA发病中的作用

Figure 2 The role of biliary tract bacteria in the pathogenesis of CCA

dCCA的关键因素。而Li等^[2]则确定了pCCA和dCCA患者胆汁标本中存在的特征性细菌标志物,分别为假单胞菌属、鞘氨醇单胞菌属、盐单胞菌属、不动杆菌属、普氏菌属;链球菌属、普氏菌属、盐单胞菌、螺杆菌、理研菌科RC9肠道群,这为CCA的早期诊断和风险评估提供了有价值的参考。

4 总结与展望

综上所述,胆道微生物与胆道疾病密切相关,可能在胆道疾病发生发展中扮演重要角色。随着各项技术的发展和广泛应用,各类胆道疾病患者胆道微生物的组成,以及胆道中特定菌群在胆道疾病发生发展中的作用已逐渐被揭示,但其确切的机制及关键的临床问题尚未明确。例如,哪些微生物可作为胆道疾病的特定标志物,能否建立胆道疾病的微生物模型以用于疾病的诊断和预测;是否有其他危险因素导致胆道微生物紊乱从而使胆道发生病变等一系列相关问题还有待深入研究。揭示胆道微生物在各种类型胆道疾病发生发展中的作用机制,可以为胆道疾病的预防和治疗提供新的思路。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 霍丽负责收集整理文献,撰写论文;畅智慧负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] SWANSON KS, de VOS WM, MARTENS EC, et al. Effect of fructans, prebiotics and fibres on the human gut microbiome assessed by 16S rRNA-based approaches: A review[J]. *Benef Microbes*, 2020, 11(2): 101-129. DOI: 10.3920/BM2019.0082.
- [2] LI ZQ, CHU JT, SU FX, et al. Characteristics of bile microbiota in cholelithiasis, perihilar cholangiocarcinoma, distal cholangiocarcinoma, and pancreatic cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(5): 2962-2971.
- [3] SINAGRA E, UTZERI E, MORREALE GC, et al. Microbiota-gut-brain axis and its affect inflammatory bowel disease: Pathophysiological concepts and insights for clinicians[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(6): 1013-1025. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i6.1013.
- [4] NASCIMENTO FSD, SUZUKI MO, TABA JV, et al. Analysis of biliary MICRObiota in hepatoBILIOPancreatic diseases compared to healthy people[MICROBILIO]: Study protocol[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0242553. DOI: 10.1371/journal.pone.0242553.
- [5] BOYER JL. Bile formation and secretion[J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3): 1035-1078. DOI: 10.1002/cphy.c120027.
- [6] CSENDES A, BURDILES P, MALUENDA F, et al. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones[J]. *Arch Surg*, 1996, 131(4): 389-394. DOI: 10.1001/archsurg.1996.01430160047008.
- [7] JIMÉNEZ E, SÁNCHEZ B, FARINA A, et al. Characterization of the bile and gall bladder microbiota of healthy pigs[J]. *Microbiologopen*, 2014, 3(6): 937-949. DOI: 10.1002/mbo3.218.
- [8] MOLINERO N, RUIZ L, MILANI C, et al. The human gallbladder microbiome is related to the physiological state and the biliary metabolic profile[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 100. DOI: 10.1186/s40168-019-0712-8.
- [9] BERG G, RYBAKOVA D, FISCHER D, et al. Correction to: Microbiome definition re-visited: Old concepts and new challenges[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 119. DOI: 10.1186/s40168-020-00905-x.
- [10] WU T, ZHANG ZG, LIU B, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14: 669. DOI: 10.1186/1471-2164-14-669.
- [11] YE FQ, SHEN HZ, LI Z, et al. Influence of the biliary system on biliary bacteria revealed by bacterial communities of the human biliary and upper digestive tracts[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150519. DOI: 10.1371/journal.pone.0150519.
- [12] SCHNEIDER J, DE WAHA P, HAPFELMEIER A, et al. Risk factors for increased antimicrobial resistance: A retrospective analysis of 309 acute cholangitis episodes[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(2): 519-525. DOI: 10.1093/jac/dkt373.
- [13] SUNG JY, COSTERTON JW, SHAFFER EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection[J]. *Dig Dis Sci*, 1992, 37(5): 689-696. DOI: 10.1007/BF01296423.
- [14] LEE J, PARK JS, BAE J, et al. Bile microbiome in patients with recurrent common bile duct stones and correlation with the duodenal microbiome[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(10): 1540. DOI: 10.3390/life12101540.
- [15] KIM MH, MYUNG SJ, SEO DW, et al. Association of perampullary diverticula with primary choledocholithiasis but not with secondary choledocholithiasis[J]. *Endoscopy*, 1998, 30(7): 601-604. DOI: 10.1055/s-2007-1001363.
- [16] LAI KH, PENG NJ, LO GH, et al. Prediction of recurrent choledocholithiasis by quantitative cholescintigraphy in patients after endoscopic sphincterotomy[J]. *Gut*, 1997, 41(3): 399-403. DOI: 10.1136/gut.41.3.399.
- [17] CHEN M, WANG L, WANG Y, et al. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(1): 55-58. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.002.
- [18] MAKI T. Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone: Role of *E. coli*, beta-glucuronidase and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation[J]. *Ann Surg*, 1966, 164(1): 90-100. DOI: 10.1097/0000658-196607000-00010.
- [19] TAJEDDIN E, SHERAFAT SJ, MAJIDI MRS, et al. Association of diverse bacterial communities in human bile samples with biliary tract disorders: A survey using culture and polymerase chain reaction-denaturing

- gradient gel electrophoresis methods[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(8): 1331-1339. DOI: 10.1007/s10096-016-2669-x.
- [20] HUANG D, WAN XJ. Research progress in the formation mechanism of bile duct stones[J]. *Adv Clin Med*, 2023, 9(10): 16950-16959. 黄丹, 宛新建. 胆管结石形成机制的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2023, 9(10): 16950-16959.
- [21] HU FL, CHEN HT, GUO FF, et al. Biliary microbiota and mucin 4 impact the calcification of cholesterol gallstones[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(1): 61-66. DOI: 10.1016/j.hbpd.2020.12.002.
- [22] NOMURA T, SHIRAI Y, HATAKEYAMA K. Enterococcal bactibilia in patients with malignant biliary obstruction[J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(11): 2183-2186. DOI: 10.1023/a:1026640603312.
- [23] KIM B, PARK JS, BAE J, et al. Bile microbiota in patients with pigment common bile duct stones[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(15): e94. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e94.
- [24] CHOE JW, LEE JM, HYUN JJ, et al. Analysis on microbial profiles & components of bile in patients with recurrent CBD stones after endoscopic CBD stone removal: A preliminary study[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(15): 3303. DOI: 10.3390/jcm10153303.
- [25] GUZIOR DV, QUINN RA. Review: Microbial transformations of human bile acids[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 140. DOI: 10.1186/s40168-021-01101-1.
- [26] BELZER C, KUSTERS JG, KUIPERS EJ, et al. Urease induced calcium precipitation by *Helicobacter* species may initiate gallstone formation[J]. *Gut*, 2006, 55(11): 1678-1679. DOI: 10.1136/gut.2006.098319.
- [27] SIPOS P, KRISZTINA H, BLÁZOVICS A, et al. Cholecystitis, gallstones and free radical reactions in human gallbladder[J]. *Med Sci Monit*, 2001, 7(1): 84-88.
- [28] GRIGOR'EVA IN, ROMANOVA TI. Gallstone disease and microbiome[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(6): 835. DOI: 10.3390/microorganisms8060835.
- [29] HAN JY, WU SD, FAN Y, et al. Biliary microbiota in choledocholithiasis and correlation with duodenal microbiota[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 625589. DOI: 10.3389/fcimb.2021.625589.
- [30] LIU J, LIU B, LI HF, et al. Etiological analysis of biliary tract infection[J]. *Chin J Nosocomiology*, 2018, 28(20): 3111-3114. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-182836. 刘娟, 刘波, 李惠芬, 等. 胆道感染病原学分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(20): 3111-3114. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-182836.
- [31] HU FL, SHANG D, ZHANG HX, et al. A review of Tokyo Guidelines 2018 for the management of acute biliary infections[J]. *Chin J Pract Surg*, 2018, 38(7): 763-766. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.07.15. 胡凤林, 尚东, 张浩翔, 等. 《东京指南(2018)》急性胆道感染诊疗策略更新解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(7): 763-766. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.07.15.
- [32] XIONG GZ, ZHANG JF, DAI XP, et al. Bacterial spectrum and antimicrobial resistance of pathogens from bile culture in patients with biliary tract infection[J]. *Chin J Nosocomiology*, 2012, 22(1): 198-199. 熊国祚, 张俊方, 戴先鹏, 等. 胆道感染患者胆汁培养的菌谱调查及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(1): 198-199.
- [33] DALE AP, WOODFORD N. Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC): Disease, carriage and clones[J]. *J Infect*, 2015, 71(6): 615-626. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.09.009.
- [34] WU ZY, WU XS, YAO WY, et al. Pathogens' distribution and changes of antimicrobial resistance in the bile of acute biliary tract infection patients[J]. *Chin J Surg*, 2021, 59(1): 24-31. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200717-00559. 吴自友, 吴向嵩, 姚文衍, 等. 急性胆道感染患者胆汁病原菌分布及耐药率变迁[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(1): 24-31. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200717-00559.
- [35] China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria from bile: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014-2019[J]. *Chin J Infect Contr*, 2021, 20(1): 76-84. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20216177. 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网2014—2019年胆汁细菌耐药监测报告[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(1): 76-84. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20216177.
- [36] MUSSA M, PÉREZ-CRESPO PMM, LOPEZ-CORTES LE, et al. Risk factors and predictive score for bacteremic biliary tract infections due to *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*: A multi-center cohort study from the PROBAC project[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0005122. DOI: 10.1128/spectrum.00051-22.
- [37] ZHAO CW, LIU SS, BAI X, et al. A retrospective study on bile culture and antibiotic susceptibility patterns of patients with biliary tract infections[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9255444. DOI: 10.1155/2022/9255444.
- [38] SARCOGNATO S, SACCHI D, GRILLO F, et al. Autoimmune biliary diseases: Primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Pathologica*, 2021, 113(3): 170-184. DOI: 10.32074/1591-951X-245.
- [39] KUMMEN M, THINGHOLM LB, RÜHLEMANN MC, et al. Altered gut microbial metabolism of essential nutrients in primary sclerosing cholangitis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1784-1798. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.058.
- [40] OLSSON R, BJÖRNSSON E, BÄCKMAN L, et al. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis: A study of explanted livers[J]. *J Hepatol*, 1998, 28(3): 426-432. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80316-4.
- [41] LIWINSKI T, ZENOZI R, JOHN C, et al. Alterations of the bile microbiome in primary sclerosing cholangitis[J]. *Gut*, 2020, 69(4): 665-672. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318416.
- [42] HIRAMATSU K, HARADA K, TSUNEYAMA K, et al. Amplification and sequence analysis of partial bacterial 16S ribosomal RNA gene in gallbladder bile from patients with primary biliary cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2000, 33(1): 9-18. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)80153-1.
- [43] CARDINALE V. Classifications and misclassification in cholangiocarcinoma[J]. *Liver Int*, 2019, 39(2): 260-262. DOI: 10.1111/liv.13998.
- [44] KHAN SA, THOMAS HC, DAVIDSON BR, et al. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1303-1314. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67530-7.
- [45] BRINDLEY PJ, BACHINI M, ILYAS SI, et al. Cholangiocarcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 65. DOI: 10.1038/s41572-021-00300-2.
- [46] PINTO C, GIORDANO DM, MARONI L, et al. Role of inflammation and proinflammatory cytokines in cholangiocyte pathophysiology[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B): 1270-1278. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.07.024.
- [47] KHAN SA, TAVOLARI S, BRANDI G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors[J]. *Liver Int*, 2019, 39(Suppl 1): 19-31. DOI: 10.1111/liv.14095.
- [48] BARNER-RASMUSSEN N, PUKKALA E, JUSSILA A, et al. Epidemiology, risk of malignancy and patient survival in primary sclerosing cholangitis: A population-based study in Finland[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(1): 74-81. DOI: 10.1080/00365521.2019.1707277.
- [49] PEREIRA P, AHO V, AROLA J, et al. Bile microbiota in primary sclerosing cholangitis: Impact on disease progression and development of biliary dysplasia[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182924. DOI: 10.1371/journal.pone.0182924.
- [50] DYSON JK, BEUERS U, JONES DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2547-2559. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30300-3.
- [51] SUTTIAPRA S, SOTILLO J, SMOUT M, et al. Opisthorchis viverrini proteome and host-parasite interactions[J]. *Adv Parasitol*, 2018, 102: 45-72. DOI: 10.1016/bs.apar.2018.06.002.
- [52] XU T, ZHANG B, ZHOU WC. Research progress on the relationship between biliary flora and cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2021, 28(3): 404-408. DOI: 10.7507/1007-9424.202006047. 徐涛, 张波, 周文策. 胆道菌群与胆管癌关系的研究进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2021, 28(3): 404-408. DOI: 10.7507/1007-9424.202006047.
- [53] CHNG KR, CHAN SH, NG AHQ, et al. Tissue microbiome profiling identifies an enrichment of specific enteric bacteria in Opisthorchis viverrini associated cholangiocarcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2016, 8: 195-202. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.034.
- [54] CHEN BR, FU SW, LU LG, et al. A preliminary study of biliary microbiota in patients with bile duct stones or distal cholangiocarcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1092563. DOI: 10.1155/2019/1092563.

收稿日期: 2023-11-22; 录用日期: 2024-01-02

本文编辑: 葛俊

引证本文: HUO L, CHANG ZH. Role of biliary microbiota in the development and progression of common biliary tract diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(8): 1699-1703.

霍丽, 畅智慧. 胆道微生物群在常见胆道疾病发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(8): 1699-1703.