DOI:10.16016/j.2097-0927.202404125

全肠外营养模型小鼠肠道真菌多样性及构成改变

谢会超[1],陈弈辉[1],刘星宇[2],韩 奔[2],孙力华[1],肖卫东[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院:普通外科[1],营养科[2]

[摘要] **目的** 研究小鼠在全肠外营养(total parenteral nutrition,TPN)模型下与正常小鼠相比,肠道中真菌群落的多样性以及组成结构的改变。**方法** 建立 TPN 小鼠模型后,采集 TPN 模型小鼠($n=5$)和正常对照小鼠($n=5$)的新鲜粪便样本,利用 ITS DNA 测序技术对肠道真菌进行测定,然后通过生物信息学方法对两组小鼠的真菌菌群多样性、群落结构及功能特征的差异进行分析。**结果** TPN 模型小鼠和正常对照小鼠的肠道真菌 Alpha 多样性具有明显的差异($P<0.05$);Beta 多样性存在统计学差异($P<0.01$);在 TPN 模型小鼠中,*Candida*(假丝酵母属)的相对丰度明显减少($P<0.01$),*Penicillium*(青霉菌属)的相对丰度明显减少($P<0.01$),*Aspergillus*(曲霉菌属)的相对丰度明显减少($P<0.01$),*Talaromyces*(篮状菌属)的相对丰度明显减少($P<0.01$)。LEfSe 分析揭示,在正常对照小鼠中,*Candida*(假丝酵母属),*Penicillium*(青霉菌属),*Aspergillus*(曲霉菌属)和 *Talaromyces*(篮状菌属)有明显的富集。**结论** 与正常小鼠相比,TPN 模型小鼠的肠道真菌菌群组织结构发生明显改变。肠道真菌菌群失调可能促进 TPN 相关并发症的发生,调节肠道真菌群落平衡可能成为预防 TPN 相关并发症的一种新策略。

[关键词] 全肠外营养;真菌;ITS DNA
[中图法分类号] Q949.32; R-332; R459.3 [文献标志码] A

Diversity and composition changes of intestinal Fungi in a mouse model of total parenteral nutrition

XIE Huichao[1], CHEN Yihui[1], LIU Xingyu[2], HAN Ben[2], SUN Lihua[1], XIAO Weidong[1] [1]Department of General Surgery, [2]Department of Nutrition, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the diversity and composition changes of gut fungal communities between mouse model of total parental nutrition (TPN) and normal control mice. **Methods** After mouse model of TPN was constructed, fresh feces were collected from TPN mice ($n=5$) and normal control mice ($n=5$). Internal transcribed spacer (ITS) DNA sequencing was applied to determine intestinal fungi, and then bioinformatics analysis was conducted to identify the differences in fungal diversity, structure, and functional properties between the 2 groups of mice. **Results** There were significant differences in Alpha diversity ($P<0.05$) and Beta diversity ($P<0.01$) of intestinal fungi between the 2 groups. In the TPN model group, the relative abundances of *Candida*, *Penicillium*, *Aspergillus* and *Talaromyces* were obviously reduced (all $P<0.01$). LEfSe analysis indicated that the above 4 strains were notably enriched in the normal control mice. **Conclusion** TPN mice exhibit characteristic changes in the composition of gut fungal flora compared to normal control mice. Dysfunction of gut fungal community may promote the occurrence of TPN related complications, and regulating the balance of gut fungal community may become a new strategy for preventing

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82270585);军事医学高新技术培育项目(CX2019JS212)
[通信作者] 肖卫东,E-mail:xiaoweidong@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

TPN related complications.

[**Key words**] total parental nutrition; fungi; ITS DNA

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82270585) and the High-Tech Incubation Project of Military Medicine (CX2019JS212). Corresponding author: XIAO Weidong, E-mail: xiaoweidong@tmmu.edu.cn

通过静脉输注电解质、水、氨基酸、碳水化合物、脂肪、必需的维生素和微量元素,为不能通过肠道摄取营养的患者提供养料,这便是全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)[1]。对于那些无法通过口腔或肠道摄入养分的患者,比如胃肠道疾病、新生儿、重症患者和末期癌症患者,TPN 是一种非常重要的治疗方法[2-4]。然而,长时间使用 TPN 会引发多种并发症,例如肠道屏障受损、感染、黏膜免疫功能异常、肝功能损害和糖代谢异常等[5-6]。人体内的肠道微生物群落是由微小而复杂的微生物组成的,它们在宿主的整个生命周期中扮演着不可或缺的重要角色。它们与宿主分享营养和空间,还参与调节宿主的免疫反应、代谢途径和健康状态[7]。TPN 治疗后由于缺乏肠腔内营养,肠道菌群发生显著改变[5, 8-10]。更具体地说,通过 TPN 治疗后,肠道内益生菌如拟杆菌门和变形菌门的数量增加,而对人体健康有益的厚壁菌门的数量减少[11]。然而,目前 TPN 引起肠道微生物失调的内在机制还不清楚。

肠道中的真菌在调节肠道微生物群落中起到至关重要的作用,它们与其他微生物之间的互动对宿主的健康产生着广泛而深远的影响[12-13]。肠道内的真菌和细菌之间的互动错综复杂,他们不仅通过物理接触或分泌特定分子进行直接交流,还能够通过宿主免疫系统来进行间接的沟通[14]。尽管人们逐渐意识到肠道真菌的重要作用,但有关 TPN 治疗期间这些微生物如何变化的研究相对稀缺。为了更好地研究这个课题,本研究选择使用 TPN 模型小鼠和正常对照小鼠作为研究样本,利用对比两组小鼠的肠道真菌菌群结构,探究 TPN 模型小鼠中肠道真菌群落的改变模式,为研究 TPN 期间肠道菌群紊乱的机制提供新的见解。

1 材料与方法

1.1 动物模型

C57BL/6 健康雄性小鼠,8~10 周龄,均购买自江苏集萃药康生物科技股份有限公司(中国成都)。在 SPF 级环境中,进行实验前需要进行 7 d 的适应性喂养,让实验动物自由进食并保留 12 h 的早晚间断照明。所有实验均严格遵守陆军军医大学动物保护与使用委员会规定的程序(AMUWEC20210174)。通过腹腔注射戊巴比妥钠诱导小鼠麻醉,然后在耳后进行消毒和切口操作。固定小鼠,在右侧颈部进行消毒和切口操作,并进行右侧颈外静脉远心端结扎手术和近心端血管夹夹闭术。在手术中,需要在颈外静脉进行 V 字切口,将静脉穿刺导管插入 0.5 cm,并打结固定穿刺导管,然后松开血管夹,使用注射器回抽液体,以确保导管回血通畅。消毒颈部并缝线。手术完成后,将小鼠分为 Sham 组和 TPN 组,连接注射泵输液 7 d。两组小鼠在最初的 2 d 内每小时输注 0.167 mL 生理盐水,以适应静脉输液。后面 5 d TPN 组小鼠输注营养液:第 3 天输注营养液(0.183 mL/h);第 4 天输注营养液(0.321 mL/h);第 5~7 天输注营养液(0.458 mL/h);Sham 组小鼠在不进食的情况下以相同速度接受生理盐水输注。

1.2 粪便收集和 ITS DNA 测序

在无菌条件下,对小鼠进行处死后,打开腹腔并分离盲肠。随后使用眼科剪刀将盲肠剪开,将其内容物取出并放入无菌的 EP 管中,最后于-80 ℃保存。使用苏州帕诺米克生物医药科技有限公司 Illumina 平台进行 ITS DNA 测序。

1.3 ITS 序列分析

帕诺米克生物数据挖掘系统和 ggplot2 (3.4.4) R 包被用于完成数据挖掘和图形表示过程。

1.4 统计学分析

利用 Chao1 指数、Simpson 指数、Shannon 指数、Pielou_e 指数和 Goods_coverage 指数评价 Alpha 多样性。Beta 多样性由基于 Bray-Curtis 距离算法的主坐标分析(principal co-ordinates analysis, PCoA)和基于 Jaccard 的非度量多维尺度分析(non-metric multidimensional scaling, NMDS)评估。利用 Wilcoxon 秩和检验和无配对 t 检验比较不同群落之间的差异。检验水准 α 为 0.05(双侧检验)。

2 结果

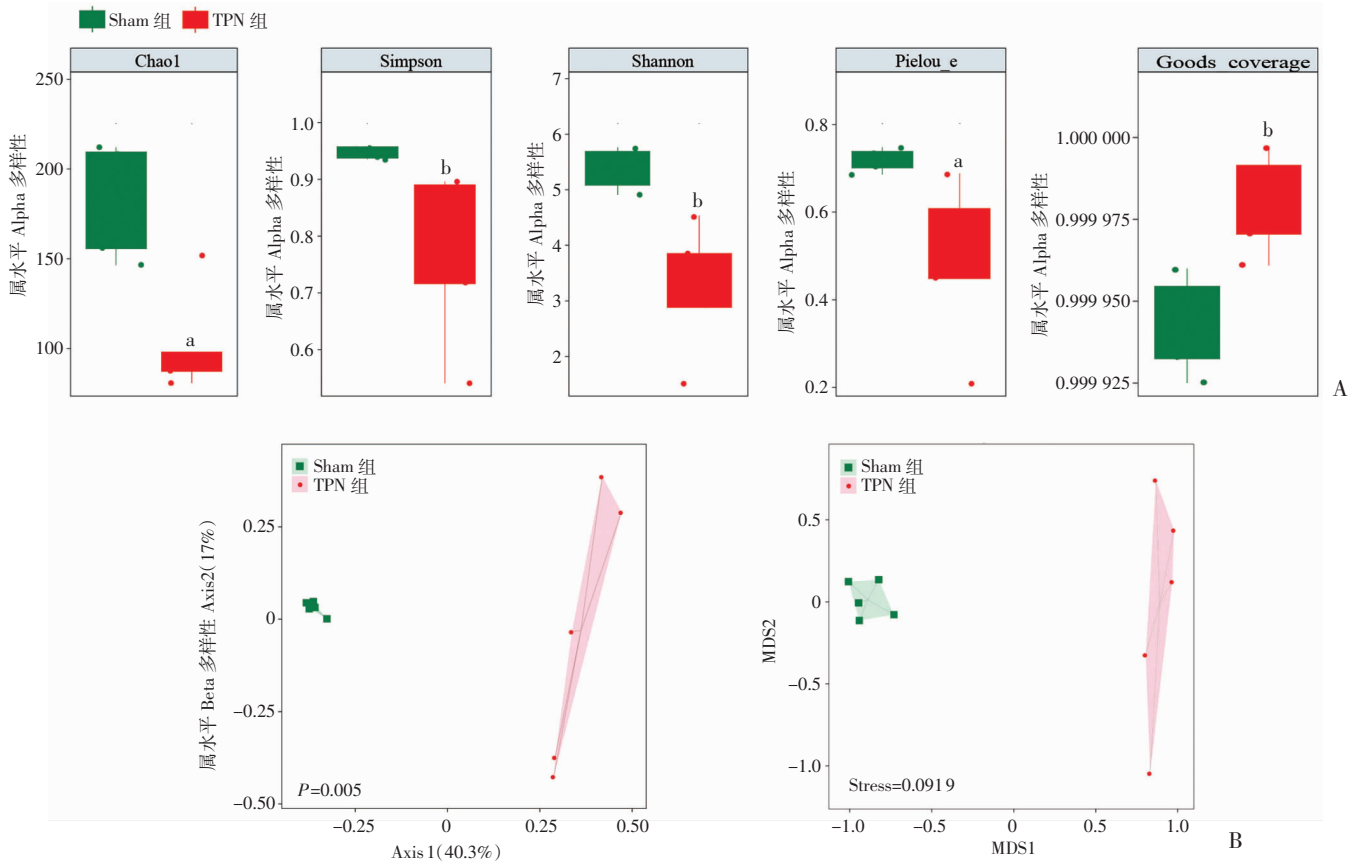
2.1 组间肠道真菌菌群多样性分析

对 10 个样本进行过滤,去除质量低和长度短的序列,最终得到 1 741 039 条优化序列,平均每个样本有 174 104 条序列。TPN 组的序列达到了 967 342 条,与之形成对照的 Sham 组则贡献了 773 697 条。使用 qiimedada2denoise-paired 方法中的 DADA2 命令对

DNA 序列进行去噪处理,最终鉴定出 1 640 种 ASVs。运用多个不同指标来综合评估 Alpha 的多样性。Chao1 指数主要用于评估样本中的物种总数;Simpson 指数专注于评价物种多样性和均匀度的分布情况;Shannon 指数主要用于评估样本不同分类的总数以及它们在整体分类中所占的比例;Pielou_e 指数用来描述样本中群落的均匀程度;Goods_coverage 指数被用来衡量样本中群落的覆盖范围。研究结果显示,Sham 组和 TPN 组在 Alpha 多样性水平上有明显的不同($P<0.05$,图 1A)。进行基于 Bray-Curtis 距离算法的主坐标分析(PCoA)和基于 Jaccard 的非度量多维尺度分析(NMDS),以评估 Sham 组和 TPN 组的 Beta 多样性。Sham 组和 TPN 组的 Beta 多样性表现有显著不同。Anosim 非参数检验的结果显示,Sham 组和 TPN 组的 Beta 多样性存在统计学差异($P<0.01$)。NMDS 的应力值($Stress<0.2$)反映了所得结果的可信度和准确性(图 1B)。

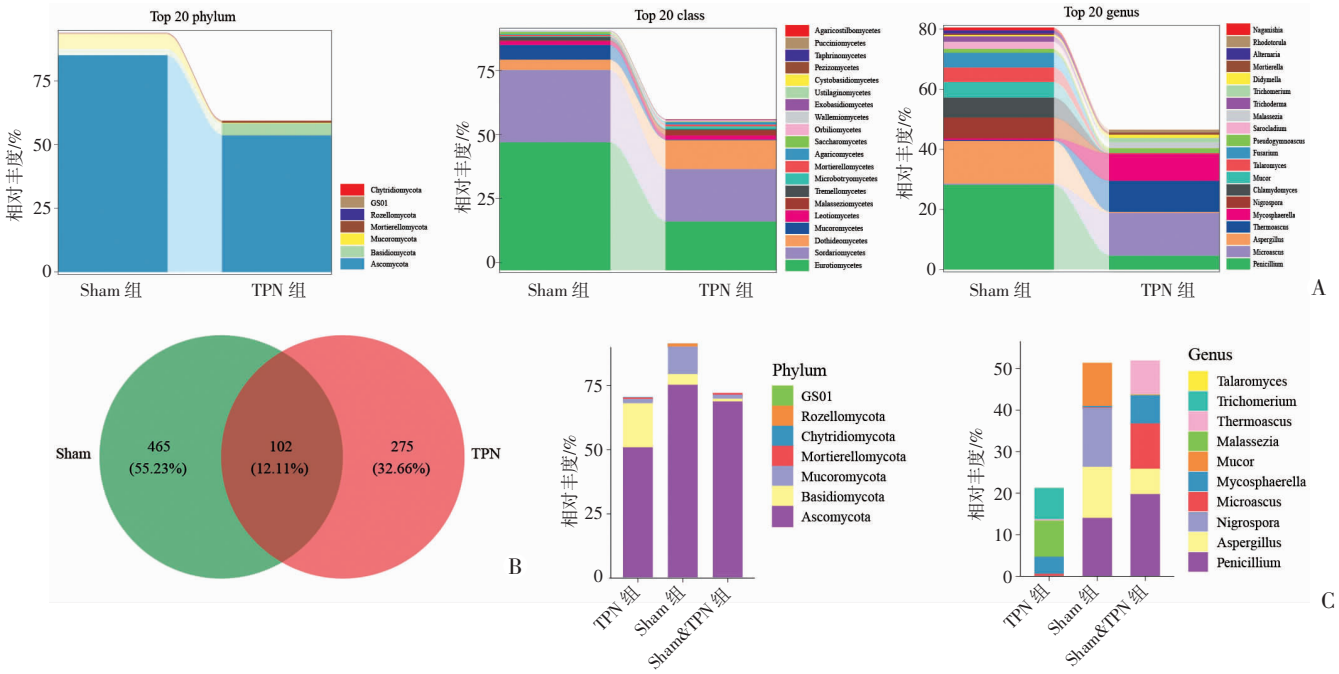
2.2 组间肠道真菌菌群组成结构分析

两组肠道真菌菌群在门水平上都以 *Ascomycota*(子囊菌门)为主。在纲水平上,两组肠道真菌菌群都以 *Eurotiomycetes*(散囊菌纲)和 *Sordariomycetes*(粪壳菌纲)为主要成员。Sham 组和 TPN 组在属水平上的肠道真菌菌群成分不同,Sham 组以 *Penicillium*(青霉菌属)和 *Aspergillus*(曲霉菌属)为主,而 TPN 组则以 *Microascus*(微囊菌属)、*Thermoascus*(嗜热子囊菌属)和 *Mycosphaerella*(球腔菌属)为主(图 2A)。利用韦恩图进行群落分析,以确定两组之间共有和独有的物种。Sham 组的 ASV 数量为 567 个,而 TPN 组的 ASV 数量为 377 个。其中,Sham 组独立拥有 465 个 ASVs,而 TPN 组则单独有 275 个 ASVs,另外 102 个 ASVs 为两组共同所享有(图 2B)。为了更深入地研究韦恩图不同部分的物种分类分布,可以对每个区域的物种丰度进行统计。在门水平上,3 个区域的真菌种类主要是属于 *Ascomycota*(子囊菌门)。在属水平上,Sham 组特有区域中,主要包括 *Penicillium*(青霉菌属)、*Aspergillus*(曲霉菌属)、*Nigrospora*(黑孢菌属)和 *Mucor*(毛霉菌属)。在 TPN 组特有的区域中,主要包括 *Malassezia*(马拉色菌属)和 *Trichomerium*(多臂菌属)。*Penicillium*(青霉菌属)、*Microascus*(微囊菌属)、*Mycosphaerella*(球腔菌属)和 *Thermoascus*(嗜热子囊菌属)是两组共有区域中主要的真菌物种(图 2C)。



A:通过 Chao1 指数、Simpson 指数、Shannon 指数、Pielou_e 指数和 Goods_coverage 指数评估 Alpha 多样性;a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 Sham 组比较;B:Beta 多样性由基于 Bray-Curtis 距离算法的主坐标分析(PCoA)和基于 Jaccard 的非度量多维尺度分析(NMDS)评估

图 1 TPN 模型小鼠与正常对照小鼠肠道真菌群落多样性分析



A:门水平、纲水平和属水平物种相对丰度;B:ASV 韦恩图;C:韦恩图不同区域门和属水平物种相对丰度

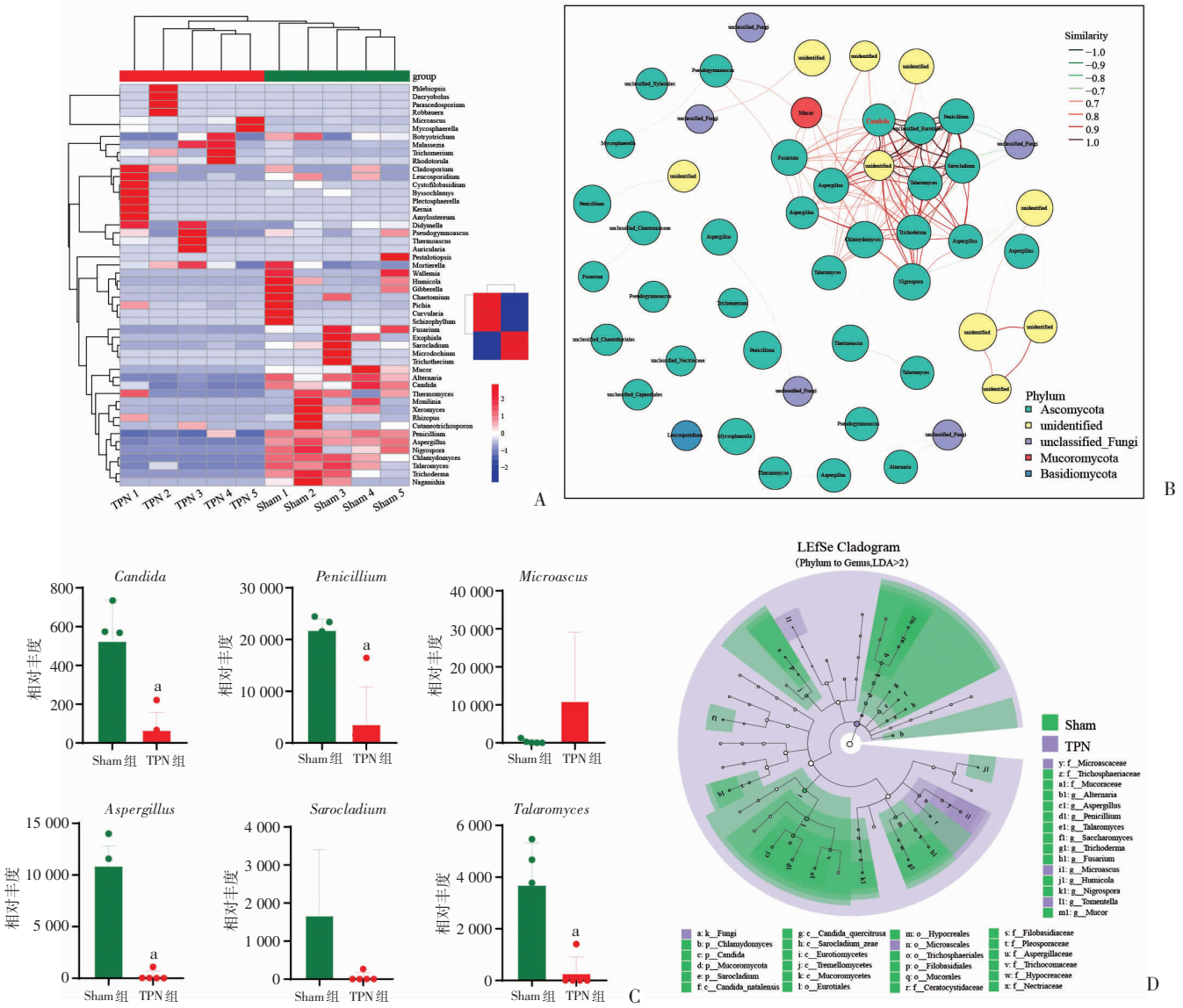
图 2 TPN 模型小鼠与正常对照小鼠肠道真菌菌群组成结构分析

2.3 组间肠道真菌菌群标志物种分析

为进一步探究样本之间的物种组成异同,展示不同样本中物种丰度的分布情况,通过热图进行物种组成分析。相对于 Sham 组,TPN 组中 *Penicillium*(青霉菌属)、*Aspergillus*(曲霉菌属)、*Nigrospora*(黑孢菌属)、*Chlamydomyces*(衣藻菌属)、*Alternaria*(链格孢霉属)和 *Candida*(假丝酵母属)等真菌的相对丰度显著减少(图 3A)。为深入研究 2 组微生物群落之间的相互作用关系,鉴定出主导地位的物种,建立了物种间的关联网络。*Ascomycota*(子囊菌门)在门水平上具有最强的联通性,各菌群之间密切相关,显现出明显的优势特征。这 6 个菌属包括 *Candida*(假丝酵母属)、*Penicillium*(青霉菌属)、*Aspergillus*(曲霉菌属)、*Talaromyces*(篮状菌属)、*Microascus*(微囊菌属)和 *Sarocladium*(帚枝霉属),在属水平上具有较高的联通性(图 3B)。比较分析发现,与 Sham 组相比,TPN 组中的 *Candida*(假丝酵母属)和 *Talaromyces*(篮状菌属)的相对丰度明显减少($P<0.01$),*Penicillium*(青霉菌属)的相对丰度也减少($P<0.01$),*Aspergillus*(曲霉菌属)的相对丰度也减少($P<0.01$)。另外,与 Sham 组比较,TPN 组内 *Microascus*(微囊菌属)的相对丰度呈上升趋势,*Sarocladium*(帚枝霉属)的相对丰度则呈下降趋势,但这种变化无统计学差异(图 3C)。采用线性判别分析(linear discriminant analysis effect size,LEfSe)这一统计方法,可以精确识别出那些能够明显区分 2 组的关键物种。最终 2 组一共有 39 种差异显著物种富集在一起,其中 Sham 组富集了 34 种,TPN 组富集了 5 种。与 Sham 组相比,TPN 组在属水平上表现出显著升高的物种主要是 *Microascus*(微囊菌属)和 *Tomentella*(棉革菌属)。与 TPN 组相比,Sham 组在属水平上显著升高的真菌主要包括 *Penicillium*(青霉菌属)、*Aspergillus*(曲霉菌属)、*Talaromyces*(篮状菌属)、*Nigrospora*(黑孢菌属)、*Mucor*(毛霉菌属)、*Alternaria*(链格孢霉属)、*Saccharomyces*(酿酒酵母属)、*Trichoderma*(木霉属)、*Fusarium*(镰刀菌属)和 *Humicola*(腐质霉属)(图 3D)。

2.4 组间肠道真菌菌群功能分析

进行基于 MetaCyc 的 PICRUST2 功能预测,以研究两组菌群的功能差异。在 Sham 和 TPN 两组的所有样本中,辅酶、修复基因、电子传导体和维生素生物合成,脂肪生物合成及呼吸这 3 个通路的活性最高(图 4A)。PCoA 分析结果表明,在 MetaCyc 功能分类方面,两组之间存在明显的差异($P<0.05$,图 4B)。经过对 MetaCyc 通路活性相对丰度进行对比分析发现,与 Sham 组相比,TPN 组中有 9 条通路的活性升高,有 3 条通路的活性下降(图 4C、D)。



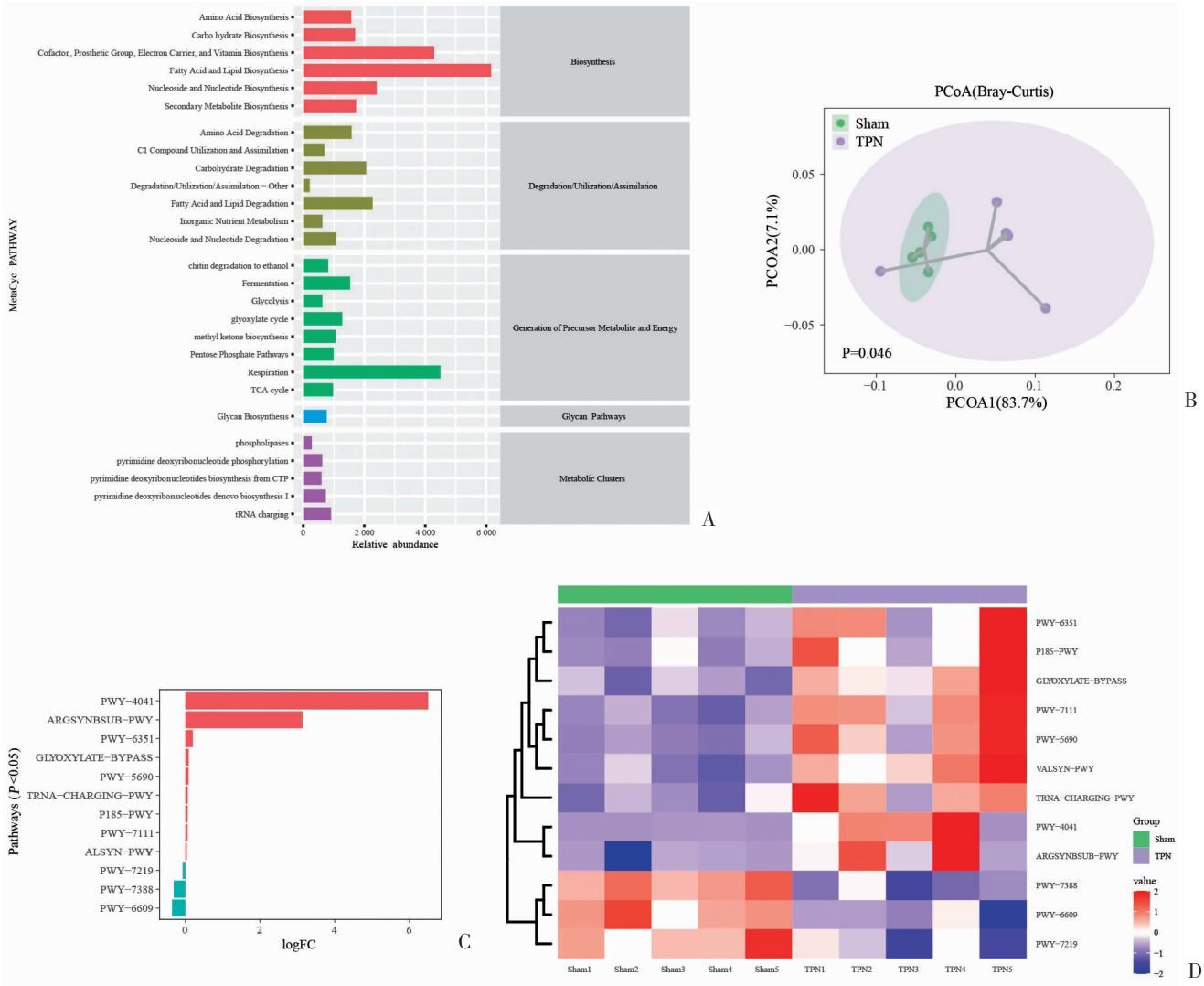
A：属水平物种相对丰度热图；B：属水平物种相关网络图；C：属水平物种相对丰度柱状图　a：$P<0.01$，与 Sham 组比较；D：LEfSe 多级物种层级树图

图 3　TPN 模型小鼠与正常对照小鼠肠道真菌菌群标志物种分析

3　讨论

本研究利用高通量 ITS 测序技术对 TPN 模型小鼠和正常对照小鼠进行肠道真菌群落分析。研究结果显示，与正常对照小鼠相比，TPN 模型小鼠的肠道真菌群 Alpha 多样性发生明显变化，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。另外，Beta 多样性指标的结果表明，TPN 模型对小鼠肠道真菌多样性和组成结构产生了显著影响，这种影响具有统计学差异（$P<0.01$）。利用物种关联网络分析，本研究发现 *Candida*（假丝酵母属）、*Penicillium*（青霉菌属）、*Aspergillus*（曲霉菌属）、*Talaromyces*（篮状菌属）、*Microascus*（微囊菌属）和 *Sarocladium*（帚枝霉属）等之间具有较强的连通性的优势物种。通过 LEfSe 分析，本研究发现 *Candida*（假丝酵母属）、*Talaromyces*（篮状菌属）、*Penicillium*（青霉菌属）和 *Aspergillus*（曲霉菌属）等具有显著差异的关键生物标记物。与 Sham 组相比，TPN 组 *Candida*（假丝酵母属）和 *Talaromyces*（篮状菌属）的相对丰度出现明显下降（$P<0.01$），*Penicillium*（青霉菌属）的相对丰度也有明显下降（$P<0.01$），同时 *Aspergillus*（曲霉菌属）的相对丰度也呈现明显下降趋势（$P<0.01$）。

TPN 自20世纪中叶被引入临床应用以来，对那些



A：MetaCyc 通路活性丰度柱状图；B：PCoA 分析评估 MetaCyc 功能分组差异性；C：MetaCyc 通路差异分析，$P<0.05$；D：MetaCyc 通路活性丰度热图

图 4　TPN 模型小鼠和正常对照小鼠肠道真菌菌群的功能分析

无法通过肠道摄取营养的患者来说，一直扮演着重要的营养输送角色[15-16]。TPN 是一种为无法通过肠道摄取营养的患者提供充分的均衡能量、大量重要营养素和微量营养素的营养供给方式，其营养物质包含电解质、水、碳水化合物、氨基酸、脂肪、维生素和微量元素，以维持体质量，预防和纠正营养不良[17]。然而，接受过长时间 TPN 治疗的患者可能会发生严重的并发症。有研究指出，TPN 模型动物的肠道出现了显著的萎缩，肠道屏障遭到破坏，以及黏膜免疫功能出现异常的现象[18-19]。此外，长期 TPN 治疗还有可能引发胆汁淤积性肝损伤，表现为肝脏炎症、脂肪变性、血脂异常、葡萄糖不耐受和肝纤维化等症状[20-21]。

在肠道内，真菌是一种生活在其中的微生物，它与机体的免疫系统和肠道细菌相互作用，维持着平衡，对保持身体健康起着重要作用[22]。之前的研究发现，在消化系统疾病中，如炎症性肠病[23]、结直肠癌[24]和肝硬化[25]，肠道内的真菌菌群存在失调现象。然而，关于长期 TPN 治疗后肠道真菌的变化，目前尚未有相关研究数据。本研究观察到 TPN 模型对肠道小鼠的真菌菌群多样性和组成结构产生了明显影响，这进一步验证了 TPN 后肠道真菌菌群失调导致肠道菌群紊乱的假设。有研究报道，肠道真菌通过 Dectin-1 修饰肠道菌群，从而调节肠道免疫。Dectin-1 是一种 C 型凝集素受体，在树突状细胞和巨噬细胞中表达。Dectin-1 可被真菌主要细胞壁成分 β-葡聚糖激活，诱导靶向革兰阳性菌的抗菌肽产生。Dectin-1 敲除小鼠结肠中，

靶向革兰阳性菌的抗菌肽减少,导致共生细菌鼠乳杆菌增加,诱导调节性T细胞扩增,从而缓解DSS诱导的结肠炎[26]。肠道真菌菌群失调导致肠道细菌菌群紊乱,加重肠道疾病。右旋糖酐-硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎小鼠肠道中,*Candida*(假丝酵母属)和*Penicillium*(青霉菌属)显著增加。服用抗真菌药物后,小鼠肠道细菌*Bacteroides*(拟杆菌属)和*Lactobacillus*(乳酸杆菌属)显著增加,产生丁酸的*Clostridium*(梭菌属)和*Anaerostipes*(粪厌氧棒杆菌属)显著减少,导致更严重的急性DSS结肠炎[27]。补充共生真菌能够治疗胃肠道疾病。补充酵母菌能够增加肠道免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)水平,增强宿主肠道免疫和改善肠道屏障完整性,从而抵御病原微生物的侵袭[28-29]。本研究观察到在TPN组中,*Candida*(假丝酵母属)、*Talaromyces*(篮状菌属)、*Penicillium*(青霉菌属)和*Aspergillus*(曲霉菌属)等真菌的相对丰度明显减少。可以选择TPN后减少明显的真菌作为潜在的治疗菌株,为治疗TPN有关的肠道并发症提供新的方向。

总之,本研究发现与正常小鼠相比,TPN模型小鼠的肠道真菌菌群组成结构发生明显改变,肠道真菌菌群明显失调。恢复肠道真菌菌群稳态可能成为预防TPN引起的并发症的一种新思路。然而,本研究仅是一项观察性研究,目前的数据还不足以进一步探讨其中的因果关系,故存在明显的限制。需要对TPN模型小鼠肠道内真菌多样性和组成变化的潜在机制,以及真菌对TPN模型小鼠肠道菌群紊乱的具体作用机制进行更深入的研究。

参考文献:

[1] JAIN A K, WEN J X, ARORA S, *et al*. Validating hyperbilirubinemia and gut mucosal atrophy with a novel ultramobile ambulatory total parenteral nutrition piglet model[J]. Nutr Res, 2015, 35(2): 169-174. DOI: 10.1016/j.nutres.2014.12.004.

[2] PYBUS R, PUNTIS J W. Parenteral nutrition[J]. Arch Dis Child, 2021, 106(9): 921-922. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319647.

[3] DIAMANTI A, PUNTIS J, KOLACEK S, *et al*. Chapter 5.2.3. parenteral nutrition and home parenteral nutrition changed the face of paediatric gastroenterology[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(Suppl 1): S82-S87. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001915.

[4] JOHNSON M J, LAPILLONNE A, BRONSKY J, *et al*. Research priorities in pediatric parenteral nutrition: a consensus and perspective from ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN[J]. Pediatr Res, 2022, 92(1): 61-70. DOI: 10.1038/s41390-021-01670-9.

[5] WANG P, SUN H F, MAITIABULA G, *et al*. Total parenteral nutrition impairs glucose metabolism by modifying the gut microbiome[J]. Nat Metab, 2023, 5(2): 331-348. DOI: 10.1038/s42255-023-00744-8.

[6] DENTON C, PRICE A, FRIEND J, *et al*. Role of the gut liver axis in driving parenteral nutrition-associated injury[J]. Children, 2018, 5(10): 136. DOI: 10.3390/children5100136.

[7] MILANI C, DURANTI S, BOTTACINI F, *et al*. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2017, 81(4): e00036-17. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17.

[8] ZHANG T, LIU Y, YAN J K, *et al*. Early downregulation of P-glycoprotein facilitates bacterial attachment to intestinal epithelial cells and thereby triggers barrier dysfunction in a rodent model of total parenteral nutrition[J]. FASEB J, 2020, 34(3): 4670-4683. DOI: 10.1096/fj.201902513R.

[9] DAHLGREN A F, PAN A, LAM V, *et al*. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition[J]. Pediatr Res, 2019, 86(1): 107-114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y.

[10] CAHOVA M, BRATOVA M, WOHL P. Parenteral nutrition-associated liver disease: the role of the gut microbiota[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 987. DOI: 10.3390/nu9090987.

[11] CERDÓ T, GARCÍA-SANTOS J A, RODRÍGUEZ-PÖHNLEIN A, *et al*. Impact of total parenteral nutrition on gut microbiota in pediatric population suffering intestinal disorders[J]. Nutrients, 2022, 14(21): 4691. DOI: 10.3390/nu14214691.

[12] LI X V, LEONARDI I, ILIEV I D. Gut mycobiota in immunity and inflammatory disease[J]. Immunity, 2019, 50(6): 1365-1379. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.05.023.

[13] UNDERHILL D M, ILIEV I D. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(6): 405-416. DOI: 10.1038/nri3684.

[14] ILIEV I D, LEONARDI I. Fungal dysbiosis: immunity and interactions at mucosal barriers[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(10): 635-646. DOI: 10.1038/nri.2017.55.

[15] BERING J, DIBAISE J K. Home parenteral and enteral nutrition[J]. Nutrients, 2022, 14(13): 2558. DOI: 10.3390/nu14132558.

[16] HOWARD L, MALONE M. Clinical outcome of geriatric patients in the United States receiving home parenteral and enteral nutrition[J]. Am J Clin Nutr, 1997, 66(6): 1364-1370. DOI: 10.1093/ajcn/66.6.1364.

[17] YAN X, ZHANG S Y, JIA J M, *et al*. Total parenteral nutrition treatment improves the nutrition status of gynecological cancer patients by improving serum albumin level[J]. Front Med, 2021, 8: 759387. DOI: 10.3389/fmed.2021.759387.

[18] EKELUND M, KRISTENSSON E, EKELUND M, *et al*. Total parenteral nutrition causes circumferential intestinal atrophy, remodeling of the intestinal wall, and redistribution of eosinophils in the rat gastrointestinal tract[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(8): 1833-1839. DOI: 10.1007/s10620-006-9678-z.

[19] NOGUCHI M, MORIYA T, MURAKOSHI S, *et al*. Lipid compositions of total parenteral nutrition affect gut peyer's patches and morphology in mice[J]. J Surg Res, 2022, 280: 355-362. DOI: 10.1016/j.jss.2022.07.004.

[20] KUMPF V J. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients[J]. Nut Clin Prac, 2006, 21(3): 279-290. DOI: 10.1177/0115426506021003279.

[21] TOMAR B S. Hepatobiliary abnormalities and parenteral nutrition[J]. Indian J Pediatr, 2000, 67(9): 695-701. DOI: 10.1007/BF02762189.

[22] WANG H, WU H, LI K D, *et al*. Intestinal fungi and systemic autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(2): 103234. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103234.

[23] CHEHOUD C, ALBENBERG L G, JUDGE C, *et al*. Fungal signature in the gut microbiota of pediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(8): 1948-1956. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000454.

[24] WANG T T, FAN C G, YAO A R, *et al*. The adaptor protein CARD9 protects against colon cancer by restricting mycobiota-mediated expansion of myeloid-derived suppressor cells[J]. Immunity, 2018, 49(3): 504-514.e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.08.018.

[25] KROHN S, ZELLER K, BÖHM S, *et al*. Molecular quantification and differentiation of Candida species in biological specimens of patients with liver cirrhosis[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0197319. DOI: 10.1371/journal.pone.0197319.

[26] TANG C, KAMIYA T, LIU Y, *et al*. Inhibition of dectin-1 signaling ameliorates colitis by inducing Lactobacillus-mediated regulatory T cell expansion in the intestine[J]. Cell Host Microbe, 2015, 18(2): 183-197. DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.003.

[27] QIU X Y, ZHANG F, YANG X, *et al*. Changes in the composition of intestinal fungi and their role in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. Sci Rep, 2015, 5: 10416. DOI: 10.1038/srep10416.

[28] 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.

[29] QAMAR A, ABOUDOLA S, WARNY M, *et al*. Saccharomyces boulardii stimulates intestinal immunoglobulin A immune response to Clostridium difficile toxin A in mice[J]. Infect Immun, 2001, 69(4): 2762-2765. DOI: 10.1128/IAI.69.4.2762-2765.2001.

(收稿:2024-04-26;修回:2024-06-27)

(编辑 邓强庭)