

难治性类风湿性关节炎患者肠道菌群粪便 Gram 染色形态学特征及其疾病活动度的相关性分析综述

龙 锐^{1,2}, 张 艺^{2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第一附属医院风湿免疫科, 湖南 吉首

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月16日

摘 要

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性的自身免疫病, 会累及全球大约百分之十一的人口, 它的主要特征有滑膜炎、骨侵蚀、免疫激活以及自身抗体产生。虽然现在的治疗手段已经取得了不小的进步, 难治性RA (Difficult-to-treat RA, D2T RA)的治疗却依然是临床管理中一个相当棘手的问题。近些年, “肠-关节轴”假说指出, 肠道菌群失调能够通过破坏肠黏膜屏障、推动细菌代谢产物的易位, 进而把全身免疫反应激活, 最终参与到RA的发生和病情进展当中。已有的高通量测序研究已经证实, RA患者存在菌群多样性下降、产丁酸盐菌减少等特点, 但是D2T RA是否会表现出更极端的菌群结构偏移, 仍还不明确。另一方面, 现阶段肠道菌群研究对高通量测序技术的依赖程度很高, 这项技术本身有成本高昂、周期偏长等局限, 很难在基层临床得到推广。粪便直接涂片革兰染色属于一种快速且廉价的形态学评估手段, 已在多个疾病领域被证明能够有效捕捉到菌群结构的偏移, 不过, 它在风湿免疫病里的应用还非常少见。这篇综述将围绕D2T RA面临的临床挑战、它的定义与机制研究、肠-关节轴的研究进展以及肠道菌群研究技术的现状和局限来展开, 同时探讨粪便革兰染色技术向D2T RA转化的潜力, 以期D2T RA的快速筛查和基层管理提供一些新的思路。

关键词

难治性类风湿性关节炎, 肠道菌群, 肠-关节轴, 革兰染色, 形态学评估

Review of the Correlation between Morphological Characteristics of Fecal Gram Staining of Gut Microbiota and Disease Activity in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis

*通讯作者。

文章引用: 龙锐, 张艺. 难治性类风湿性关节炎患者肠道菌群粪便 Gram 染色形态学特征及其疾病活动度的相关性分析综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1361-1367. DOI: 10.12677/acm.2026.1672654

Rui Long^{1,2}, Yi Zhang^{2*}

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Rheumatology and Immunology Department, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

Received: June 15, 2026; accepted: July 9, 2026; published: July 16, 2026

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease affecting approximately 1% of the global population, characterized primarily by synovial inflammation, bone erosion, immune activation, and autoantibody production. Although current treatments have made significant progress, difficult-to-treat RA (D2T RA) remains a challenging issue in clinical management. In recent years, the “gut-joint axis” hypothesis has suggested that gut microbiota dysbiosis can activate systemic immune responses by disrupting the intestinal mucosal barrier and promoting the translocation of bacterial metabolites, thereby contributing to the onset and progression of RA. High-throughput sequencing studies have confirmed that RA patients exhibit reduced microbial diversity and decreased abundance of butyrate-producing bacteria; however, whether D2T RA displays more extreme shifts in microbial composition remains unclear. On the other hand, current research on gut microbiota heavily relies on high-throughput sequencing technologies, which are costly and time-consuming, limiting their widespread application in primary healthcare settings. Fecal Gram staining, a rapid and inexpensive morphological assessment method, has proven effective in detecting microbial community shifts across various diseases, yet its use in rheumatic and immunological disorders remains rare. This review will discuss the clinical challenges of D2T RA, its definition and underlying mechanisms, advances in gut-joint axis research, and the current status and limitations of gut microbiota analysis techniques. It will also explore the potential of fecal Gram staining for translating into clinical applications in D2T RA, aiming to provide new insights for rapid screening and primary care management.

Keywords

Refractory Rheumatoid Arthritis, Gut Microbiota, Gut-Joint Axis, Gram Staining, Morphological Assessment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

类风湿关节炎(RA)是一种慢性的自身免疫病, 会累及全球大约百分之十一的人口[1], 它以滑膜炎、骨侵蚀、免疫激活以及自身抗体产生为主要特征[2]。RA 的发病机制相当复杂, 目前公认为, 遗传上易感的个体在遇到吸烟、感染这类环境因素触发之后, 免疫耐受被打破, 从而导致疾病[3]。在此过程里, 肠道菌群属于关键的环境因素, 它的失调能够通过破坏肠黏膜屏障、推动自身抗原(如瓜氨酸化蛋白)产生等方式, 以此驱动全身性的自身免疫反应[4] [5]。RA 不仅会影响到关节, 还能同时累及关节以外的多个器官, 包括心脏、肾脏、肺、消化系统、眼睛、皮肤和神经系统[6] [7]。该病在老年群体中更为多见, 若未及时治疗, 就有造成功能丧失、残疾, 并让疾病负担明显加重的风险[8] [9]。

近些年来, 随着传统合成改善病情抗风湿药(csDMARDs)、生物制剂以及靶向合成药物的广泛使用, RA 的治疗预后已经得到了极大的改善[10]。2021 年 ACR 发布的治疗指南[11]对不同阶段患者的治疗策略做了进一步的规范, 这就推动了 RA 管理走向规范化。已有证据证实, 早期规范治疗能够有效预防不可逆的关节损伤, 为患者带来长期的预后获益[12]。

不过, 仍然有一部分患者对多种规范治疗的反应并不好, 表现出持续的高疾病活动与关节破坏进展, 2021 年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)正式把这部分患者定义为难治性 RA (Difficult-to-treat RA, D2T RA)[11]。D2T RA 患者的医疗成本可达到普通 RA 患者的近两倍[3][13], 这已经成为当前 RA 疾病管理中一个待解决的临床难题。传统上的研究大多从宿主遗传、药代动力学等角度去探索 D2T RA 的耐药机制, 但这些还不足以完全解释它的临床异质性。近些年, 肠道菌群作为连接宿主与环境的关键接口, 其在自身免疫病里的作用受到了广泛的关注, “肠-关节轴”学说为了解 RA 的环境致病因素提供了一个新的视角。不过, 当前肠道菌群研究大都依赖高通量测序技术, 在基层临床很难普及开来。本篇综述将围绕 D2T RA 的研究现状、肠-关节轴的研究进展以及快速菌群评估技术的转化潜力来展开, 为 D2T RA 的临床管理提供一些新的参考。

2. 难治性类风湿关节炎的定义与临床挑战

长期以来, 对于治疗反应欠佳的 RA 患者, 临床上始终缺少一个统一的定义, 这限制了相关研究的可比性与临床转化。直到 2021 年, 欧洲抗风湿病联盟(EULAR)正式将这类患者定义为“难治性 RA”(D2T RA), 同时提出了统一的诊断标准: 一是经过规范治疗仍失败, 具体为在 csDMARDs 治疗失败后, 使用至少 2 种不同作用机制的 b/tsDMARDs 治疗仍无应答; 二是疾病仍处于活动状态, 可表现为中度以上疾病活动、影像学快速进展、激素无法减量或生活质量受损等; 三是医患双方均对当前治疗状态不满意[11]。这一定义将 D2T RA 从界限模糊的临床表型转化为可标准化诊断的疾病亚型, 有力地推动了一系列相关研究的开展。有研究显示, D2T RA 患者往往伴有更严重的躯体功能障碍与生活质量下降[11], 其直接及间接医疗成本也明显高过普通 RA 患者[3][13], 这给社会和家庭都带来了沉重的负担。为揭示其耐药机制, 既往研究多聚焦于宿主遗传因素、药物代谢动力学异常以及免疫通路的异常激活等方向, 但类机制仅能解释一部分患者的治疗无应答, 无法完全阐释 D2T RA 的临床异质性。如今, 越来越多的研究开始关注环境因素在 D2T RA 发生发展中的作用, 而肠道菌群所扮演的角色, 更是逐步变成了一个研究热点。

3. 肠-关节轴: RA 发病机制的新视角

肠道菌群作为连接宿主和环境的关键接口, 其生态失调现已被证实跟多种疾病的发生、发展有着密切的关系。不仅在类风湿关节炎方面, 在炎症性肠病(IBD)、代谢性疾病(比如肥胖、糖尿病)、神经系统疾病(比如自闭症)以及肿瘤(例如结直肠癌)这些领域里, 肠道菌群的紊乱也都被视为一个重要的致病或促进因素[14]-[16]。在自身免疫病这个领域中, “肠-关节轴”学说的提出, 为理解环境因素参与 RA 发病的机制提供了一个很关键的理论框架。该学说认为, 肠道菌群失调能够破坏肠黏膜屏障的完整性, 推动细菌和它的代谢产物易位进入循环系统, 进而激活全身免疫反应, 最终诱发或者加重关节的炎症损伤[4][17]。在 D2T RA 背景下, 肠道菌群失调的作用可能更为突出。菌群失调可破坏肠黏膜屏障, 使过量 LPS 进入血液循环, 触发全身炎症[18]。进入循环的 LPS 与血清 LBP 结合后, 被呈递给单核/巨噬细胞表面的 TLR4-MD2 复合体, 进而启动 MyD88 依赖和 TRIF 依赖两条信号通路[19][20], 最终激活转录因子 NF- κ B, 上调 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等多种促炎因子的转录[21][22]。更为关键的是, 在 RA 滑膜成纤维样细胞(FLS)中, TLR4/NF- κ B 通路的持续激活可上调 NLRP3 炎症小体的表达与组装, 活化的 NLRP3 促进成

熟 IL-1 β 的释放, 后者又可通过自分泌/旁分泌方式进一步强化 TLR4 信号, 形成“TLR4-NF- κ B-NLRP3”正反馈炎症放大回路[21]。与此同时, RA 患者肠道中具有抗炎作用的短链脂肪酸(如丁酸)显著减少, 削弱了对 TLR4 驱动炎症的负调控能力[18] [23]。上述机制共同构成了一个“菌群失衡 $\rightarrow$ LPS 易位 $\rightarrow$ TLR4 持续激活 $\rightarrow$ 炎症自我维持 $\rightarrow$ 关节炎症难以控制”的病理生理链条, 为“G-%升高”与 D2T RA “难治/顽固”表型之间的关联提供了可检验的理论框架。有研究显示, RA 患者体内能检测到针对这些易位抗原的抗体水平有所升高, 相关的免疫复合物可在关节部位沉积下来, 诱发局部炎症反应, 这为上述理论提供了直接的病理生理学证据[24]。

大量的宏基因组学研究已经证实, RA 患者普遍存在着肠道菌群失调的特征: 一是肠道微生物的 α -多样性出现显著下降, 这提示微生态的稳定性受到了损害; 二是菌群的组成发生了明显偏移, 具有抗炎作用的丁酸盐产生菌(比如粪杆菌属)明显减少, 而潜在的促炎菌(比如链球菌属)则相对增多[4]。从代谢的层面去看, RA 患者肠道当中产丁酸盐的菌种显著缺乏[5], 而丁酸盐作为关键抗炎代谢物, 其不足可能会造成肠黏膜屏障受损、自身抗体产生增加以及骨侵蚀加重, 这跟 RA 的疾病活动度紧密相关[25]。在细菌形态学层面, 有研究发现 RA 患者的肠道菌群表现出革兰阳性菌相对富集、革兰阴性菌相对减少的趋势[13]。然而, 此类研究大多是基于高通量测序技术的, 成本高、周期长, 在基层医院尤其难以推广开来。因此, 现在迫切需要找到一种既快速又经济的技术手段, 用来评估 D2T RA 患者的肠道菌群状态。粪便直接涂片革兰染色, 作为一种经典、廉价而又快速的微生物学方法, 能在 30 分钟之内给出一些可以量化的形态学指标: ① 球菌/杆菌比例(C/B); ② 革兰阴性菌百分比(G-%); ③ 芽孢杆菌百分比; ④ 0~III 级菌群失调分级[25]。但是, 目前绝大多数关于 RA 肠道菌群的研究, 焦点均放在了初治或者混合病程的普通 RA 群体上, 针对 D2T RA 这样一个极端亚群的研究却是十分匮乏。一个被忽视掉的关键问题就是: 在混合 RA 队列里发现的那些菌群特征, 是否适用于 D2T RA 亚群? D2T RA 作为 RA 当中的“极端亚群”, 理论上菌群失调也应更为显著。因此, 利用革兰染色去捕捉 D2T RA 的菌群形态学偏移, 实际上是对“菌群-屏障-免疫”轴理论在特定临床场景下的一次验证和拓展。这项技术已经在重症感染、结直肠癌、MRSA 肠炎这些非风湿病领域里被证明, 能够有效捕捉到与临床结局相关联的关键菌群结构偏移[26]-[28]。考虑到 D2T RA 同样被看作是一种伴有极端免疫炎症状态的临床表型, 这里提出一个核心的研究假设: D2T RA 患者会表现出更为显著的肠道菌群形态学偏移(具体可表现为 G-%升高、C/B 倒置), 而且这种偏移跟疾病活动度(DAS28)是正相关的。目前仅有的少量研究提示, 与普通 RA 相比, D2T RA 患者的肠道菌群失调可能会更加显著[29], 但是这类研究还是要依赖高通量测序技术, 且样本量有限。D2T RA 到底是否存在独特的菌群特征, 以及这种特征是否与多重耐药表型有关, 目前仍不明确, 这也是当前该领域的研究空白之一。

4. 肠道菌群研究技术的局限与粪便革兰染色技术的转化潜力

目前, 肠道菌群的研究高度依赖高通量测序技术了(如 16S rRNA 测序、宏基因组学)。虽然能够精确鉴定到菌属甚至菌种的水平, 并揭示出很丰富的微生物信息, 但本身也存在费用高昂、周期偏长、数据分析复杂、技术门槛高等固有缺点, 极大地限制了其在临床常规筛查, 尤其是在基层医院的普及应用。也造成了当前很多菌群研究的成果难以快速转化为临床能用得上的工具, 无法惠及广大基层患者。粪便直接涂片革兰染色作为一种已有上百年历史的临床微生物学常规技术, 恰恰能够在能在这些方面弥补测序技术的不足。它能在 30 分钟以内可给出可以量化的形态学指标, 包括球菌/杆菌比例(C/B)、革兰阴性菌百分比(G-%)以及菌群失调分级(0~III 级)[25]; 这些指标能够很快地反映出肠道菌群整体结构的偏移情况, 而且不需要复杂的数据分析, 单个样本的成本低, 操作简便, 适合在基层医疗机构用于快速筛查。

近几年来, 这项技术的应用场景得到了不断的拓展, 在多个疾病领域里, 已经被证实能够有效地捕

提到跟临床结局相关的菌群结构变化。在危重症领域, Shimizu 等[26]通过粪便革兰染色, 把 ICU 患者的菌群形态划分成了三种模式, 发现菌群形态单一或者枯竭的患者, 其短链脂肪酸浓度会显著下降, 多器官功能障碍综合征的相关死亡率达到 50%以上, 揭示了菌群形态学与全身炎症预后之间有着紧密关联。感染性疾病领域里, 该技术可实现对 MRSA 肠炎的快速床旁诊断, 还可为婴幼儿腹泻的抗生素合理使用提供快速的决策依据[28][30]; 在消化系统疾病当中, 这项技术也被用到了结直肠癌、抗生素相关性肠炎的评估上, 显示出了良好的应用价值[25][27]。这些跨病种的成熟应用全都表明, 粪便革兰染色能够有效、可靠地捕捉到跟疾病状态和临床结局相关的关键性菌群结构偏移。因此, 将这一经过验证的、便捷的技术引入 D2T RA 研究, 不单具有方法学上的创新性, 更拥有广阔的临床转化前景。

然而, 粪便革兰染色技术在临床应用中亦存在不可忽视的局限性。在特异性方面, 粪便样本中丰富的食物残渣和细胞碎片易造成背景干扰, 导致误判[31]; 同时, 该技术无法区分定植菌与致病菌, 也难以检测病毒等微小病原体[32]。在可重复性方面, 传统手工染色受脱色时间、试剂批次及操作者技能影响显著, 不同人员的判读结果间存在较大差异[33]; 此外, 革兰染色仅能提供球菌/杆菌比例、革兰阴性菌百分比等粗略的形态学指标, 无法精确鉴定细菌的属种水平, 也难以全面反映菌群的代谢功能[33]。值得注意的是, 近年来的技术改良为克服上述局限提供了可能。虚拟革兰染色技术通过深度学习将未染色细菌的暗场图像转换为标准染色效果, 避免了传统染色过程中的化学与人为误差, 提升了结果的一致性[34]; 此外, 标准化操作流程(SOP)的建立与操作人员的统一培训也被证明能有效降低系统性偏差[35]。然而, 现阶段这些改良手段尚未达到完全替代人工判读的成熟度, 其临床推广仍需进一步验证。因此, 更合理的定位是将粪便革兰染色作为高通量测序技术的有力补充, 在基层筛查和快速评估中发挥其便捷、经济的优势, 而非完全取代现有的精确诊断手段。

5. 研究空白与未来展望

综上, 当前这个领域的研究依然存在不少空白。首先, D2T RA 特异性的肠道菌群特征数据还十分匮乏, 现有的研究大多聚焦在普通 RA 群体上, 无法揭示这一极端亚群所特有的菌群改变; 其次, 适用于临床的快速、低成本肠道菌群评估工具在风湿病领域里长期缺失, 现有测序技术很难在基层普及开来, 这也就限制了菌群相关成果向临床的转化; 最后, 利用菌群形态学指标去识别 D2T RA 这一极端表型的探索, 目前尚为一片空白, 粪便革兰染色这项成熟技术尚未被应用到该领域当中来。鉴于 D2T RA 是作为一种伴有极端免疫炎症状态的临床表型, 其菌群失调在理论上应该会更加显著。利用革兰染色技术去捕捉这一亚群的菌群形态学偏移, 有望为 D2T RA 的快速筛查提供出一种低成本、可推广的新工具。若形态学指标(如 G-%升高、C/B 倒置)被证实与 D2T RA 独立相关, 未来可推广为标准化初筛工具, 有助于基层医疗机构在无测序条件下, 快速识别 D2T RA 相关的菌群失衡, 辅助临床治疗决策, 为 D2T RA 的分层管理提供新的手段, 也为后续的菌群干预研究奠定基础。

参考文献

- [1] Smolen, J.S., Aletaha, D. and McInnes, I.B. (2016) Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, **388**, 2023-2038. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8)
- [2] McInnes, I.B. and Schett, G. (2011) The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, **365**, 2205-2219. <https://doi.org/10.1056/nejmra1004965>
- [3] Alghamdi, M.A. and Redwan, E.M. (2022) Interplay of Microbiota and Citrullination in the Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, **14**, 99-113. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09802-7>
- [4] Wang, Y., Wei, J., Zhang, W., Doherty, M., Zhang, Y., Xie, H., et al. (2022) Gut Dysbiosis in Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of 92 Observational Studies. *eBioMedicine*, **80**, Article 104055. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104055>

- [5] He, J., Chu, Y., Li, J., Meng, Q., Liu, Y., Jin, J., *et al.* (2022) Intestinal Butyrate-Metabolizing Species Contribute to Autoantibody Production and Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis. *Science Advances*, **8**, eabm1511. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm1511>
- [6] Cojocaru, M., Cojocaru, I.M., Silosi, I., *et al.* (2010) Extra-Articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Mædica*, **5**, 286-291.
- [7] Conforti, A., Di Cola, I., Pavlych, V., Ruscitti, P., Berardicurti, O., Ursini, F., *et al.* (2021) Beyond the Joints, the Extra-Articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article 102735. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102735>
- [8] Aletaha, D. and Smolen, J.S. (2018) Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Journal of the American Medical Association*, **320**, 1360-1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- [9] Safiri, S., Kolahi, A.A., Hoy, D., Smith, E., Bettampadi, D., Mansournia, M.A., *et al.* (2019) Global, Regional and National Burden of Rheumatoid Arthritis 1990-2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 1463-1471. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>
- [10] Fraenkel, L., Bathon, J.M., England, B.R., *et al.* (2021) 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, **73**, 924-939. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- [11] Nagy, G., Roodenrijs, N.M., Welsing, P.M., Kedves, M., Hamar, A., van der Goes, M.C., *et al.* (2021) EULAR Definition of Difficult-To-Treat Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 31-35. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217344>
- [12] Finckh, A., Liang, M.H., Herckenrode, C.M.V., *et al.* (2006) Long-Term Impact of Early Treatment on Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Arthritis & Rheumatology*, **55**, 864-872.
- [13] Zhang, X., Zhang, D., Jia, H., Feng, Q., Wang, D., Liang, D., *et al.* (2015) The Oral and Gut Microbiomes Are Perturbed in Rheumatoid Arthritis and Partly Normalized after Treatment. *Nature Medicine*, **21**, 895-905. <https://doi.org/10.1038/nm.3914>
- [14] DeGruttola, A.K., Low, D., Mizoguchi, A. and Mizoguchi, E. (2016) Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflammatory Bowel Diseases*, **22**, 1137-1150. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000750>
- [15] Bodkhe, R., Balakrishnan, B. and Taneja, V. (2019) The Role of Microbiome in Rheumatoid Arthritis Treatment. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **11**, 1759720X19844632. <https://doi.org/10.1177/1759720X19844632>
- [16] Manasson, J., Blank, R.B. and Scher, J.U. (2020) The Microbiome in Rheumatology: Where Are We and Where Should We Go? *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 727-733. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216631>
- [17] Roodenrijs, N.M.T., van der Goes, M.C., Welsing, P.M.J., Tekstra, J., Lafeber, F.P.J.G., Jacobs, J.W.G., *et al.* (2021) Difficult-to-treat Rheumatoid Arthritis: Contributing Factors and Burden of Disease. *Rheumatology*, **60**, 3778-3788. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa860>
- [18] Qi, P., Chen, X., Tian, J., Zhong, K., Qi, Z., Li, M., *et al.* (2024) The Gut Homeostasis-Immune System Axis: Novel Insights into Rheumatoid Arthritis Pathogenesis and Treatment. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1482214. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1482214>
- [19] Luo, R., Yao, Y., Chen, Z. and Sun, X. (2025) An Examination of the LPS-TLR4 Immune Response through the Analysis of Molecular Structures and Protein-Protein Interactions. *Cell Communication and Signaling*, **23**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02149-4>
- [20] Tang, L., Zhang, W., Liao, Y., Wang, W., Wu, Y., Zou, Z., *et al.* (2025) Decoding Sepsis: Unraveling Key Signaling Pathways for Targeted Therapies. *Research*, **8**, Article 811. <https://doi.org/10.34133/research.0811>
- [21] Liao, Y., Xiao, X., Cheng, W., Wang, Y., Lu, J., Zhang, J., *et al.* (2025) Natural Products in Rheumatoid Arthritis: Cell Type-Specific Mechanisms and Therapeutic Implications. *Phytomedicine*, **145**, Article 156980. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156980>
- [22] Ibrahim, S.S.A. and Huttunen, K.M. (2021) Orchestrated Modulation of Rheumatoid Arthritis via Crosstalking Intracellular Signaling Pathways. *Inflammopharmacology*, **29**, 965-974. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00800-3>
- [23] Xu, P. (2025) Gut Microbiota Metabolites Targeting the Immune Response in Sepsis: Mechanisms and Therapies. *International Journal of General Medicine*, **18**, 4709-4734. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s539237>
- [24] Zelová, H. and Hošek, J. (2013) TNF- α Signalling and Inflammation: Interactions between Old Acquaintances. *Inflammation Research*, **62**, 641-651. <https://doi.org/10.1007/s00011-013-0633-0>
- [25] 陈阳凤. 结直肠癌肠道菌群变化、临床特征及随访分析研究[D]: [硕士学位论文]. 吉首: 吉首大学, 2021.
- [26] Shimizu, K., Ogura, H., Tomono, K., Tasaki, O., Asahara, T., Nomoto, K., *et al.* (2010) Patterns of Gram-Stained Fecal Flora as a Quick Diagnostic Marker in Patients with Severe SIRS. *Digestive Diseases and Sciences*, **56**, 1782-1788. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1486-9>

- [27] 侯杰, 邓冲, 郭应军, 等. 大黄对重症监护病房危重患者抗生素相关性肠炎预防作用的前瞻性随机对照研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(5): 272-274.
- [28] 王小明, 赵瑞芹, 辛素霞, 等. 粪便涂片检查在诊断肠道菌群失调中的临床意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(7): 492-493.
- [29] Ruiz-Limón, P., Mena-Vázquez, N., Moreno-Indias, I., Lisbona-Montañez, J.M., Mucientes, A., Manrique-Arija, S., *et al.* (2024) Gut Dysbiosis Is Associated with Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1497756. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1497756>
- [30] Shimizu, K., Takahashi, A., Motooka, D., Nakamura, S., Tomono, K., Ogura, H., *et al.* (2020) Fecal Gram Staining of Phagocytosed Bacteria to Differentiate Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: A Case Report. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **26**, 1078-1081. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.05.021>
- [31] Park, H.W., Li, Z., Ma, L. and Nitin, N. (2025) Deep Learning Enabled Rapid Detection of Live Bacteria in the Presence of Food Debris. *npj Science of Food*, **9**, Article No. 274. <https://doi.org/10.1038/s41538-025-00636-z>
- [32] 广东省医学会微生态医学分会. 肠道菌群移植制剂病原体检测专家建议(2025 版) [J]. 中华临床感染病杂志(中英文), 2025, 18(3): 182-192.
- [33] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学分会, 江苏省免疫学会感染免疫分会. 微生物学检验在临床抗微生物药物管理中的应用专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2025, 59(11): 1806-1820.
- [34] Işıl, Ç., Koydemir, H.C., Eryilmaz, M., de Haan, K., Pillar, N., Montesoglu, K., *et al.* (2025) Virtual Gram Staining of Label-Free Bacteria Using Dark-Field Microscopy and Deep Learning. *Science Advances*, **11**, eads2757. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ads2757>
- [35] Liu, Y., He, W., Yang, J., He, Y., Wang, Z. and Li, K. (2021) The Effects of Preoperative Intestinal Dysbacteriosis on Postoperative Recovery in Colorectal Cancer Surgery: A Prospective Cohort Study. *BMC Gastroenterology*, **21**, Article No. 446. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02035-6>