

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 12 月 8 日      第 27 卷      第 23 期      (Volume 27 Number 23)



## 23 / 2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



目次

2019年12月8日 第27卷 第23期 (总第643期)

述评

1407 肝细胞癌切除术后复发的原因与防治策略

秦建民

基础研究

1419 miR-10a-5p敲低通过靶向THBS2抑制胃癌细胞的生长和转移

任玲玲, 王立明, 朱雅碧

1427 miR-637靶向ERBB3对胃癌细胞迁移、侵袭及凋亡的影响及分子机制研究

何孝明, 王金鑫, 杨剑

文献综述

1436 粪便钙卫蛋白在结直肠癌中的研究进展

陈宗冉, 刘刚

1441 肠碱性磷酸酶在肠黏膜屏障中的作用

万军, 田忠, 姚柏宇, 刘翀, 何静妮, 殷鑫, 史旻

1446 肠道菌群和免疫系统的发育相关性进展

王菲菲, 杨泽俊, 朱敏佳, 狄治杉, 尚宏伟, 徐敬东

研究快报

1454 老年胃食管反流患者睡眠质量与心理状态和生活质量的相关性分析

童丽琴

病例报告

1460 门静脉-肠系膜上静脉广泛栓塞1例并文献复习

霍晓霞, 牛巍巍, 赵亦雯, 张晓岚

## 消 息

- 1426 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1435 《世界华人消化杂志》正文要求  
1459 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1464 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

王凯峰, 男, 医学博士, 副主任医师, 兼职副教授, 硕士生导师. 上海交通大学医学院附属仁济医院宁波医院肿瘤科执行主任. 中国抗癌协会青年理事, 中国抗癌协会中西医整合肿瘤专委会秘书长, 浙江省数理医学学会副秘书长、理事, 数理医学平台主任委员. 先后负责科研项目10项. 作为通讯及第一作者SCI及核心论文23篇, 参与专著编写1部. 专利1项. 擅长恶性肿瘤的姑息治疗、微创治疗、特别是在中晚期消化道肿瘤方面有深入研究及诊治经验, 对癌症疼痛、肿瘤营养支持等方面也有较高造诣.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 23 Dec 8, 2019

### EDITORIAL

1407 Postoperative recurrent factors and therapeutic and preventive strategies for hepatocellular carcinoma

*Qin JM*

### BASIC RESEARCH

1419 Knockdown of miR-10a-5p inhibits gastric cancer cell growth and metastasis by targeting THBS2

*Ren LL, Wang LM, Zhu YB*

1427 MiR-637 inhibits cell migration and invasion and promotes apoptosis in gastric cancer cells by targeting ERBB3

*He XM, Wang JX, Yang J*

### REVIEW

1436 Fecal calprotectin and colorectal cancer

*Chen ZR, Liu G.*

1441 Role of intestinal alkaline phosphatase in intestinal mucosal barrier

*Wan J, Tian Z, Yao BY, Liu C, He JN, Yin X, Shi Y.*

1446 Correlation between intestinal flora and gut immune system development

*Wang FF, Yang ZJ, Zhu MJ, Di ZS, Shang HW, Xu JD*

### RAPID COMMUNICATION

1454 Correlation of sleep quality with mental state and quality of life in elderly patients with gastroesophageal reflux

*Tong LQ*

### CASE REPORT

1460 Portal vein thrombosis with superior mesenteric venous thrombosis: A case report and review of the literature

*Huo XX, Niu WW, Zhao YW, Zhang XL*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 23 Dec 8, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wang Kai-Feng, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Renji Hospital (Ningbo campus), Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No. 1155 Binhaier Road, Ningbo 310000, Zhejiang Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** December 8, 2019

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



## 肠道菌群与肠道免疫系统的发育相关性进展

王菲菲, 杨泽俊, 朱敏佳, 狄治杉, 尚宏伟, 徐敬东

王菲菲, 杨泽俊, 朱敏佳, 狄治杉, 徐敬东, 首都医科大学基础医学与病理生理学系 北京市 100069

尚宏伟, 首都医科大学基础医学院机能实验中心 北京市 100069

王菲菲, 研究方向为消化生理学与临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81274173, 81673671, 81270443; 首都医科大学创新基金, Nos. XSKY2018008, CXZDS2018011.

作者贡献分布: 本文综述由王菲菲、尚宏伟及徐敬东完成; 图片由王菲菲与徐敬东绘制; 杨泽俊、朱敏佳及狄治杉负责部分文献搜集与整理; 尚宏伟与徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学基础医学与病理生理学系. [xu\\_jdd@ccmu.edu.cn](mailto:xu_jdd@ccmu.edu.cn)  
电话: 010-83911469

收稿日期: 2019-11-06  
修回日期: 2019-11-20  
接受日期: 2019-12-03  
在线出版日期: 2019-12-08

### Correlation between intestinal flora and gut immune system development

Fei-Fei Wang, Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Zhi-Shan Di, Hong-Wei Shang, Jing-Dong Xu

Fei-Fei Wang, Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Zhi-Shan Di, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hong-Wei Shang, Morphological Experiment Center, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673671, No. 81270443, and No. 81274173; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. XSKY2018008 and No. CXZDS2018011.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, 10 Xitoutiao, You'anmen Wai, Fengtai District, Beijing 100069,

China. [xu\\_jdd@ccmu.edu.cn](mailto:xu_jdd@ccmu.edu.cn)

Received: 2019-11-06  
Revised: 2019-11-20  
Accepted: 2019-12-03  
Published online: 2019-12-08

### Abstract

The gut contains a complex array of intestinal bacteria, especially in the colon. A large number of studies have proved that the amount of intestinal flora and the development of the intestinal immune system have a certain parallel relationship, which is vital for the regulation for the intestinal function. This article reviews the correlation between the gut microbiota and the development of the intestinal immune system as well as the regulation of intestinal function by intestinal microbiota and immune system, with an aim to provide new clues to the treatment of immune-related diseases.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal flora; Immune system; Development; Correlation

Wang FF, Yang ZJ, Zhu MJ, Di ZS, Shang HW, Xu JD. Correlation between intestinal flora and gut immune system development. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(23): 1446-1453  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1446.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i23.1446>

### 摘要

消化道内生存有纷繁复杂的肠道菌群, 尤其以结肠中的细菌尤为复杂. 大量的实验表明, 肠道菌群的数量和肠道免疫系统的发育具有一定相互平行关系. 这对肠道功能的调节具有重要意义. 本文综述肠道微生物群的发生发展过程与肠道免疫系统发育特征

的比较以及肠道微生物群与免疫系统对肠道功能的调节作用, 该研究为免疫相关疾病的治疗途径开辟了新的前景。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 免疫系统; 发育; 相关性

**核心提要:** 肠道菌群在机体的免疫系统的发生发展过程中发挥重要的作用, 而肠道免疫系统的发育与肠道菌群数量及多样性具有相关性, 该研究引起了科学家的高度重视。

王王菲, 杨泽俊, 朱敏佳, 狄治杉, 尚宏伟, 徐敬东. 肠道菌群和免疫系统的发育相关性进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(23): 1446-1453

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1446.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i23.1446>

## 0 引言

近来大量文献报道, 肠道菌群的构成影响机体黏膜免疫系统、免疫应答与免疫交流、免疫系统与其互惠互利。这提示了二者的发育过程可能具有平行关系。此外, 肠道菌群和免疫系统还调节肠神经网络<sup>[1]</sup>。当肠道菌群紊乱, 可引起多种相关疾病。本文将详述肠道菌群与肠道免疫系统的发育之间的关联性。

## 1 肠道菌群的形成及其多样性的分布特征

肠道里共生着约1013个细菌组成的菌落, 它们参与机体营养代谢, 产生身体必需维生素, 调节人体的健康状态, 其复杂的功能引起了科学家的关注。尤其是肠道菌群与肠道相关疾病的关系成为研究热点<sup>[2]</sup>。而肠道菌群的发育的过程有望为治疗相关疾病提供可能。

过去一直认为胎儿的消化道内保持无菌状态, 微生物群在出生时通过皮肤、口腔、肠道或阴道开始定殖<sup>[3]</sup>。然而, 有研究表明微生物可能起源于子宫<sup>[4]</sup>。但胎儿胃肠道微生物的起源、最初定殖的时间、不同菌种的比例还不清楚, 目前有“阴道播种”、来自阴道的位置上移或者是子宫起源等<sup>[5]</sup>。值得注意的是, 这些微生物群落与羊水的微生物群相似<sup>[6]</sup>, 很有可能是胎儿在子宫母体口腔微生物通过血液进入羊水, 胎儿吞咽羊水完成微生物定殖。出生后, 胎儿突然暴露于富含各种细菌的外部环境使大量微生物群即刻定殖在肠腔<sup>[7]</sup>, 此时肠道呈现以肠球菌和葡萄球菌主导的兼性厌氧和耐氧微生物<sup>[8]</sup>。出生后数小时内由于阴道微生物从母体到婴儿垂直传播, 乳酸杆菌占主导地位<sup>[9]</sup>。出生后1-7 d, 肠道菌群迅速而有序地“爆炸式”增殖形成双歧杆菌、拟杆

菌和梭状杆菌为主的厌氧菌<sup>[10]</sup>, 在出生后第7天形成主要由拟杆菌、放线菌和奇异杆菌定殖的生态系统(表1)。同在第7天时, 母乳中开始出现双歧杆菌为婴儿肠道和母乳之间共享<sup>[11]</sup>, 这类特定菌株还包括乳酸杆菌等有益菌和葡萄球菌、肠球菌等有害菌<sup>[12]</sup>。出生后第30天, 婴儿的特殊微生物生态系统已趋向于以厚壁菌和拟杆菌为主导的成人胃肠道特征<sup>[13]</sup>。第60天到第130天胃肠道微生物增殖减缓, 变为以双歧杆菌为主导而厚壁菌减少, 放线菌平均相对丰度增加的微生物生态系统<sup>[14]</sup>。出生后第90天, 婴儿和母乳共享菌株在母乳和婴儿粪便中比例均很高<sup>[15]</sup>, 提示母乳影响了婴儿肠道微生物的发展, 推测断奶期的菌群变化可能与婴儿对细菌的需求有关。出生后170-290 d, 由于奶粉和豌豆等固体食物的摄入使机体对利用乳酸的细菌需求减少, 而有助合成维生素B、K与吸收碳水化合物的细菌需求加大<sup>[16]</sup>, 同时断奶后小鼠不能继续获得母乳中SIgA以及低聚糖来辅助结肠中的发酵以产生短链脂肪酸<sup>[17]</sup>, 以上种种原因导致断奶期变形杆菌和乳酸杆菌逐渐减少, 拟杆菌和梭状芽孢杆菌逐渐呈主导地位, 细菌总量显著增加<sup>[7,18]</sup>(图1), 新生儿微生物生态系统逐步达到“肠型”, 即由拟杆菌、普氏菌和厚壁菌主导的微生态系统<sup>[19]</sup>。目前普遍认为, 其他一些因素也影响肠道及其微生物共生体的起源、组成和发展, 如孕期母亲的饮食<sup>[20]</sup>、抗生素<sup>[21]</sup>、分娩方式<sup>[22]</sup>以及母乳喂养等<sup>[23]</sup>。在婴儿2岁时, 拟杆菌门和厚壁菌门丰度大于细菌总量的90%, 肠道菌群逐步发育为类似成人的水平<sup>[24,25]</sup>。

## 2 肠道免疫系统与肠道微生物的相互作用

胃肠道微生物是人和动物体内最复杂和最大的微生态系统。成人肠道内含有超过500种细菌。而新生儿出生时胃肠道是无菌的, 免疫系统几乎没有发育, 但很快由于细菌定植和其多样性的出现, 刺激肠道产生大量的淋巴细胞和淋巴组织, 以适应肠道生态环境的稳态<sup>[26]</sup>。

**2.1 固有免疫系统与年龄的相关性** 肠道中固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)在胎儿出生时已发育完全, 作为入侵病原体的第一道防线。胎儿期3 mo末, 中性粒细胞最初成熟, 树突状细胞在脐带血中发育并且初步成熟<sup>[23]</sup>。出生时, 新生儿IL-6的水平急速上升, 使白介素(interleukin, IL)-6诱导性肝细胞产生C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)<sup>[27]</sup>。新生儿先天免疫细胞活性较成人低, 婴儿却拥有比成年期的更高活性的ILCs、更高水平的单核细胞和抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)产生的IL-6, IL-10和IL-23<sup>[28]</sup>, 这提示了肠道中固有淋巴细胞或许对特定情况有可变的敏感性。出生后1-7 d, 单

表 1 肠道菌群与肠道免疫系统发育的时间性

	肠道菌群	肠道免疫系统发育	Ref.
起源	子宫内起源, 为厚壁菌门细菌(以乳酸菌为主)	骨髓中的造血干细胞祖细胞产生淋巴细胞	[4]
妊娠7 wk	无	表达CD34受体的T细胞祖细胞迁移至胸腺并分化成CD4 <sup>+</sup> T细胞、CD8 <sup>+</sup> T细胞和 $\alpha\beta$ T细胞	[28]
妊娠8 wk	无	HSC定殖在未成熟胸腺上皮	
妊娠12 wk	无	产生次级淋巴组织, 嗜中性粒细胞最初成熟	[23]
妊娠16–20 wk	无	HSC向BM转移, T细胞发育正在进行中并且T细胞移出以形成外周T细胞库	
妊娠31 wk	无	中性粒细胞出现	
出生	肠腔中形成肠杆菌、葡萄球菌为主导的兼性厌氧和耐氧微生物	NK细胞数量达到最高水平, CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Tregs丰富并且已经可以良好执行其功能	[7,8]
1–7 d	微生物“爆炸式”增殖	中性粒细胞呈“指数式”增长, 单核细胞和巨噬细胞不断发育	[9]
7 d	形成厚壁菌、拟杆菌、放线菌、变形杆菌等为主导的相对成熟的微生物生态系统	单核细胞、经典M $\phi$ 和M $\phi$ 均达到成熟状态	[29]
30 d	厚壁菌和拟杆菌为主导, 趋于成人胃肠道的特征	CD20 <sup>+</sup> 细胞占外周血B细胞的比例保持较高水平	[10,55]
60–130 d	以长双歧杆菌和短双歧杆菌为主的放线菌平均相对丰度增加, 厚壁菌门减少		[14]
170–290 d断奶期	双歧杆菌逐渐减少, 拟杆菌和厚壁菌逐渐呈主导地位, 细菌总量也显著增加	CD19 <sup>+</sup> B220 <sup>low</sup> B细胞进行免疫球蛋白基因重排、开始表达核基因重组激活基因2	[11,30]

核细胞和巨噬细胞(macrophages, M $\phi$ )不断发育, 在出生后的第7天达到成熟状态<sup>[29]</sup>. 在出生后的18–24 d, 有4%的CD19<sup>+</sup>B220<sup>low</sup>B细胞中表达核基因重组激活基因(recombination activation gene, RAG)2, 但在小鼠出生后7 d内至5–6 wk, RAG2几乎不表达<sup>[30]</sup>, 提示断奶期是骨髓中RAG调节V(D)J基因重排形成BCR的关键时期. 新生儿期, 肠道固有免疫系统具有一定的可塑性, 经典M $\phi$ 和M $\phi$ 未达到成熟状态, TLR4样受体4(Toll-like receptors, TLR4)的低表达和其不完善的信号通路导致组织修复不良、对潜在病原体的吞噬作用较差、生物活性分子分泌量不足令促炎细胞因子产生较少<sup>[31]</sup>. 新生儿期与胎儿期不同, 此时产生丰富的Th2细胞而合成少量Th1极化细胞因子, 其中包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和IL-12<sup>[32]</sup>. 出生7 d以后, 新生儿M $\phi$ 和APC中TNF、IL-12和IFN- $\gamma$ 的产生减少, 但IL-6、IL-10和IL-23的产生十分稳定<sup>[33]</sup>. 由此观之, 新生儿肠道免疫处于由分子和细胞成分网络精细调节中, 固有免疫通过识别“自身”和“非己”, 不但成为机体抵御微生物侵袭的第一道防线, 而且参与特异性免疫应答, 甚至影响非感染性疾病的发生发展.

2.2 肠道PC的成熟与外界刺激的相关性 众所周知, B细胞体液免疫系统发挥重要作用, 而B细胞以持续合成和分泌抗体参与机体的体液免疫而备受关注. 成熟B细胞群主要有三类即B1细胞、边缘区B细胞、滤泡B细胞. 已经已知Notch通路等信号转导和表观遗传调控调节下<sup>[34]</sup>, 转录因子IKAROS、PU.1、E2A、早期B-细胞

因子1(early B-cell factor1, EBF1)、配对盒5(paired box 5, PAX5)通过前馈、反馈环以及交叉拮抗作用相互连接, 构成复杂的网络来调节淋巴祖细胞产生B细胞功能性外周亚群<sup>[35]</sup>. 在胎儿肝脏中, B细胞是免疫细胞中最早发育的, 在RAG和IL-7信号的调节下,  $\mu$ H链和替代L链(SLCs)配对形成前B细胞受体(pre-BCR)<sup>[36–38]</sup>. miR-17-miR-92通过抑制PTEN基因(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)的表达, 促使pre-B细胞经历第一个自身反应检查点, 建立中枢耐受转化为未成熟B细胞<sup>[39]</sup>. 作为未成熟的“过渡性”B细胞到达脾脏即和CD21、CD22同时获得IgD, 成熟后进入卵泡或边缘区. 妊娠31 wk, 胎儿嗜中性粒细胞开始产生<sup>[40]</sup>. 在出生后1–7 d, 在粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, GCSF)刺激下, 中性粒细胞呈“指数式”急剧增长<sup>[41]</sup>, 出生后第7天, 中性粒细胞数量恢复到稳定水平, 但此时它们的杀菌功能、炎性刺激的反应较弱, 对内皮细胞的粘附性和趋化性较差<sup>[42]</sup>, 这是由于B细胞共同受体低表达使B细胞的抗体反应能力较弱导致的. 此时B细胞在脾、卵泡外和生发中心增殖分化为PC(图2). 此时卵泡外分化相对不受控制, 产生分泌低亲和力抗体的短寿命浆细胞(short-lived plasma cell, SLPC)<sup>[43]</sup>. 然而, 生发中心允许外部信号整合以延迟浆细胞分化, 最终产生可以分泌高亲和力抗体的PC<sup>[44]</sup>. SIgM与B细胞上的Fc $\mu$ R相互作用, 促进早期B细胞活化<sup>[45]</sup>, 通过iLS细胞和B细胞诱导发现B细胞发育的编程是根据转录特征进行排序, 首



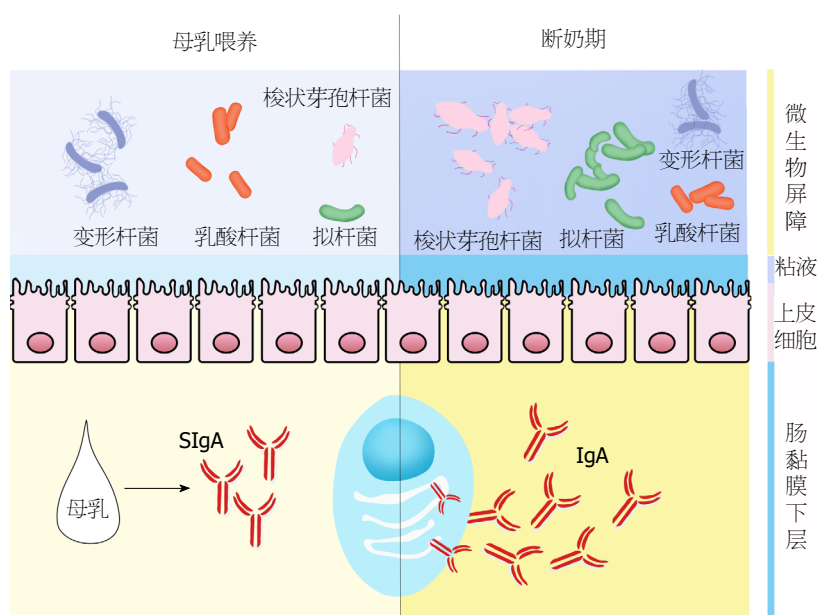


图1 断奶期肠道B细胞与肠道菌群发育相关性模式图。断奶前, 肠道中的抗体来自母乳中的SIgA, B细胞不产生抗体, 肠道菌群以变形杆菌和乳酸杆菌为主导; 断奶后, 肠道中原本由母乳提供的SIgA缺失, 肠道菌群总量增加, 产生的代谢产物刺激B细胞分化为成熟的浆细胞, 产生IgA, 此时肠道菌群以梭状芽孢杆菌和拟杆菌为主导, 逐渐趋向成人肠道菌群。

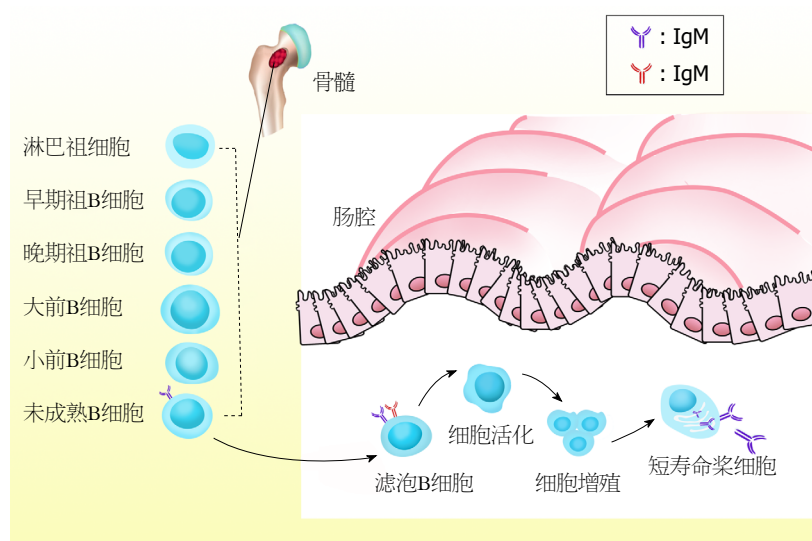


图2 肠道B细胞增殖发育模式图。B细胞由淋巴祖细胞分化而来, 在骨髓中经过早期祖B细胞、晚期祖B细胞、大前B细胞、小前B细胞形成未成熟B细胞, 其中1%~3%进入成熟B细胞库, 成熟B细胞进入肠淋巴结的淋巴滤泡, B细胞接触滤泡树突细胞上的抗原, 细胞活化增殖, 启动生发中心反应, 形成短寿命浆细胞。

先是基因表达涉及抑制与多能性相关的增强子和与替代细胞谱系相关的增强子或启动子, 其次激活与细胞周期进程和细胞代谢相关的基因, 再次建立一个B细胞分化因子的调节通路, 如E2A、Forkhead转录因子(forkhead box O1, FoxO1), EBF1和PAX5<sup>[46]</sup>。活化B细胞表达IL-6受体与Th2细胞产物IL-10共同作用, 增加PC数量、抑制Th1细胞产生细胞因子并诱导肠道PC分泌大量的IgG、SIgA和IgM。记忆B细胞(memory B cell, MB)活化后, CD27和CD20相互作用使B细胞产生Ig的作用

增强。另外B细胞通过转录因子和信号分子完成分化的分子机制包括下游信号蛋白布鲁氏酪氨酸激酶(bruton tyrosine kinase, Btk)、TLR<sup>[47]</sup>、B淋巴细胞诱导成熟蛋白(B-lymphocyte induced maturation protein1, Blimp-1), X-框结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP-1)和干扰素调节因子4(interferon regulation factor 4, IRF4)等转录因子的相互作用<sup>[48]</sup>, 其中尤为重要是IRF4, 其指导生发中心(germinal center, GC)的B细胞进行细胞自主性的分化, 与XBP1、Blimp-1共同决定PC的特性和功能, IRF4

瞬时爆发表达诱导表达Bcl-6的B细胞群产生<sup>[47]</sup>并介导PC分化<sup>[49]</sup>. 出生后, 新生儿接触大量外界抗原, IgG<sup>+</sup>和IgA<sup>+</sup> B细胞比例大量增加. 当B细胞受到抗原刺激后, 通过Ig基因座中的类别转换, 依次分泌IgM、IgG、IgA. 在1岁时, 儿童的IgG水平已达到成人水平的约70%, 但仅为成人IgA水平的30%, 说明肠道的B细胞还需继续分化和成熟.

### 3 肠道菌群和免疫系统的发育相关性

在子宫内, 胎儿免疫系统需要对母体同种异体抗原保持耐受. 出生后, 新生儿进入复杂抗原环境中. 在出生时, 肠腔中形成肠杆菌、葡萄球菌为主导的兼性厌氧和耐氧微生物, 同时CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs数量丰富且可以良好执行其功能<sup>[50]</sup>, 这是由于微生物定殖影响肠道CD4<sup>+</sup>或CD8<sup>+</sup>T细胞数、T细胞活化状态、CD4亚群和肠微结构<sup>[51]</sup>. 更有趣的是, 出生后1-7 d内, 肠腔内微生物“爆炸式”增殖, 肠道免疫细胞中性粒细胞也呈“指数式”增长, 伴有单核细胞和巨噬细胞的发育. 最终在出生后第7天肠道形成厚壁菌、拟杆菌、放线菌、变形杆菌等为主导的微生物生态系统, 同时单核细胞和巨噬细胞也达到成熟状态, 肠道免疫细胞与肠道菌群二者的成熟相互平行, 从而适应肠道复杂的环境<sup>[52-55]</sup>.

在婴儿期之后, 肠道微生物群与免疫系统相互作用, 在平行发育中共同构建一个和谐有序的肠道微环境<sup>[56]</sup>. 断奶前, 肠道中的抗体来自母乳中的SIgA, B细胞不产生抗体, 肠道菌群以变形杆菌和乳酸杆菌为主导; 断奶后, 肠道中原本由母乳提供的SIgA缺失, 肠道菌群总量增加, 产生的代谢产物刺激B细胞分化为成熟的浆细胞, 产生IgA<sup>[57]</sup>, 此时肠道菌群以梭状芽孢杆菌和拟杆菌为主导, 逐渐趋向成人肠道菌群<sup>[58]</sup>. 小鼠出生后第14-21天(断奶期), 小肠固有层绒毛和上皮内的B细胞和T细胞数目显著增多, 与此同时, 肠道拟杆菌逐渐呈主导地位, 细菌总量也显著增加, 免疫细胞和肠道微生物的数量变化平行. 一项关于断奶期肠道免疫细胞和拟杆菌的研究可为上述平行性提供理论依据. 经多形拟杆菌或是肠道微生物群定殖的GF小鼠血管生成素(angiotensin 4, Ang4)可恢复至正常水平, 这表明在断奶期间诱导Ang4表达需要肠道微生物群, 推测断奶期由于母乳免疫球蛋白介导的被动免疫逐步减弱, 肠道菌群改变, 刺激肠道免疫细胞和抗菌成分的改变, 从而参与肠道上皮宿主免疫<sup>[42]</sup>. 免疫系统中PC和细菌的分布具有平行性, 从肠道近端到远端, 免疫系统中PC的逐渐增多, 在结肠内达到峰值. 与此相平行地, 从上到下, 细菌的数量逐渐递增, 十二指肠约为10<sup>2</sup> cfu/mL, 空肠约为10<sup>2</sup> cfu/mL, 近端回肠约为10<sup>3</sup> cfu/mL, 远端回肠约为10<sup>7</sup>-10<sup>8</sup> cfu/mL, 结

肠约为10<sup>11</sup>-10<sup>22</sup> cfu/mL, 细菌数量与PC一样在结肠处达到峰值<sup>[59]</sup>, 这是由于细菌数量呈通过抗原特异性和非特异性方式使得肠道免疫系统发育完善, 使得肠道菌群定植于肠道中, 此时肠道免疫系统已经具有维持宿主与这些高度多样化和不断发展的微生物的共生关系的手段<sup>[60]</sup>.

### 4 肠道菌群与慢性免疫疾病

4.1 新生儿肠道微生物与哮喘 在出生后的第一年, 肠道微生物群的组成不断成熟, 微生物可能影响宿主的免疫成熟的能力. 在此阶段, 如果肠道微生物的紊乱会导致哮喘、过敏和其他免疫疾病的发生. 因此, 肠道微生物可能是一个重要的环境因素, 决定了从健康到疾病的过渡. 事实上, 一些研究结果显示婴儿体内的微生物群落会因为出生方式、饮食、环境和抗生素使用等原因而有所不同, 而这种差异可能会影响这些孩子们患病的几率, 比如哮喘和过敏<sup>[61]</sup>. 而婴儿粪便中如含有拉希诺皮拉菌、韦荣球菌、粪细菌、罗斯氏菌四种肠道细菌, 即可较为准确的预测患哮喘的风险明显增加, 而且通过控制这些肠道细菌的组成还有可能找到预防儿童哮喘的方法<sup>[62]</sup>. 提示肠道菌群数量和丰度降低时, 其患哮喘的可能性增大.

4.2 抗生素与肠道菌群紊乱 越来越多的医务工作者发现抗生素的滥用往往导致肠道菌群的失调. 实验证明围产期抗生素给药后第7天, 婴儿肠道中放线菌属和拟杆菌类比例降低, 而变形菌和厚壁菌比例增加, 出现肠道菌群失调<sup>[63]</sup>, 出生后3-9 mo内瘤胃球菌(*ruminococcus*)和梭状杆菌(*clostridium*)数量大幅下降, 微生物群成熟延迟<sup>[10]</sup>, T细胞、B细胞发生紊乱, 中性粒细胞和巨噬细胞的数量均不再增加<sup>[64]</sup>, DC轴突变小萎缩, 甚至无法在粪便中检测到微生物群而当肠道以假单胞菌属为主时, 多样性的减少尤为突出<sup>[65]</sup>. 在一项为期7 d的克林霉素疗程后2年, 人类粪便微生物依旧没有完全恢复并持续发生变化<sup>[66]</sup>, 这提示即使是短暂的抗生素扰动也会导致微生物群恒久的改变. 当然, 也有相反的研究认为, 婴儿接触抗生素对肠道微生物组的影响并不明显<sup>[67]</sup>. 抗生素、肠道菌群和免疫三者之间复杂的相互作用引发了临床工作者的广泛关注, 而肠道菌群与慢性免疫疾病的相关性也对未来以广大临床工作者微生物为基础的诊断和治疗提供了更进一步的可能性. 许多炎症性疾病受到先天免疫系统和微生物菌群之间交叉信号转导异常的影响, 包括代谢类疾病、肿瘤疾病和自身免疫性疾病或自身炎症性疾病, 比如溃疡性结肠炎、自身免疫性肝病等<sup>[68]</sup>. 通过饮食干预及其调节微生物菌群与免疫系统相互作用, 机

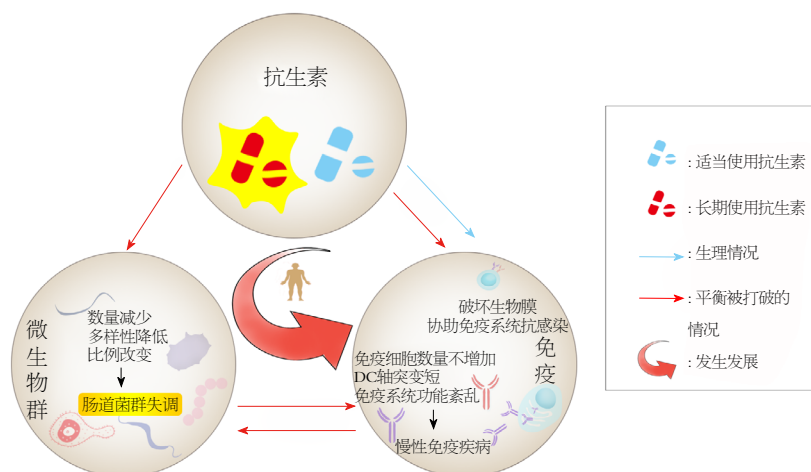


图3 人体中抗生素、微生物群和免疫关系模式图。适当使用抗生素, 可通过破坏生物膜, 协助免疫系统抗感染; 若长期使用抗生素, 可引起微生物群数量减少、多样性降低、比例改变, 肠道菌群失调进一步导致DC轴突变短、免疫系统功能紊乱, 导致慢性免疫疾病<sup>[63,69,70]</sup>。

体菌群失衡, 此时应该多补充有益菌, 恢复菌群平衡, 强化先天免疫系统, 这样才有希望成为健康、强壮的“先天高手”。

## 5 结论

在健康人群以及其它动物的肠道中有数以万亿计的细菌生存, 肠道细菌对于维持机体消化和维生素代谢以及对于宿主的健康功不可没。肠道微生物菌群在肠道免疫系统的形成上扮演着重要作用, 当遇到有害刺激时, 肠道菌群可以迅速通过与免疫系统相协同发挥调节作用, 同时这些变化也可多种疾病的研究提供潜在帮助(图3<sup>[63,69,70]</sup>)。由此可见, 肠道菌群和肠道免疫的相互依存成为人体肠道健康的“守护者”。

## 6 参考文献

- Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res* 2017; 4: 14 [PMID: 28465831 DOI: 10.1186/s40779-017-0122-9]
- Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev* 2015; 73: 426-437 [PMID: 26081453 DOI: 10.1093/nutrit/nuu016]
- Obata Y, Pachnis V. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology* 2016; 151: 836-844 [PMID: 27521479 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.044]
- Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med* 2017; 23: 314-326 [PMID: 28112736 DOI: 10.1038/nm.4272]
- Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Crit Rev Microbiol* 2017; 43: 352-369 [PMID: 27931152 DOI: 10.1080/1040841X.2016.1211088]
- Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* 2017; 66: 515-522 [PMID: 28826938 DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.010]
- Del Chierico F, Vernocchi P, Petrucca A, Paci P, Fuentes S, Praticò G, Capuani G, Masotti A, Reddel S, Russo A, Vallone C, Salvatori G, Buffone E, Signore F, Rigon G, Dotta A, Miccheli A, de Vos WM, Dallapiccola B, Putignani L. Phylogenetic and Metabolic Tracking of Gut Microbiota during Perinatal Development. *PLoS One* 2015; 10: e0137347 [PMID: 26332837 DOI: 10.1371/journal.pone.0137347]
- Matsuki T, Yahagi K, Mori H, Matsumoto H, Hara T, Tajima S, Ogawa E, Kodama H, Yamamoto K, Yamada T, Matsumoto S, Kurokawa K. A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nat Commun* 2016; 7: 11939 [PMID: 27340092 DOI: 10.1038/ncomms11939]
- Hansen R, Scott KP, Khan S, Martin JC, Berry SH, Stevenson M, Okpapi A, Munro MJ, Hold GL. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS One* 2015; 10: e0133320 [PMID: 26218283 DOI: 10.1371/journal.pone.0133320]
- Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, D Lieber A, Wu F, Perez-Perez GL, Chen Y, Schweizer W, Zheng X, Contreras M, Dominguez-Bello MG, Blaser MJ. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med* 2016; 8: 343ra82 [PMID: 27306664 DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7121]
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237ra65 [PMID: 24848255 DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599]
- 荫士安. 母乳中微生物及在婴儿免疫系统启动与发育中的作用. *中国妇幼健康研究* 2017; 28: 619-624 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2017.06.001]
- Zhao XQ, Guo S, Lu YY, Hua Y, Zhang F, Yan H, Shang EX, Wang HQ, Zhang WH, Duan JA. Lycium barbarum L. leaves ameliorate type 2 diabetes in rats by modulating metabolic profiles and gut microbiota composition. *Biomed Pharmacother* 2019; 121: 109559 [PMID: 31734581 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109559]
- de Muinck EJ, Trosvik P. Individuality and convergence of the infant gut microbiota during the first year of life. *Nat Commun* 2018; 9: 2233 [PMID: 29884786 DOI: 10.1038/s41467-018-04641-7]
- Makino H, Martin R, Ishikawa E, Gawad A, Kubota H, Sakai T, Oishi K, Tanaka R, Ben-Amor K, Knol J, Kushi A. Multilocus sequence typing of bifidobacterial strains from infant's faeces and human milk: are bifidobacteria being



- sustainably shared during breastfeeding? *Benef Microbes* 2015; 6: 563-572 [PMID: 25691099 DOI: 10.3920/BM2014.0082]
- 16 Vallès Y, Artacho A, Pascual-García A, Ferrús ML, Gosalbes MJ, Abellán JJ, Francino MP. Microbial succession in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004406 [PMID: 24901968 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004406]
  - 17 Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Front Microbiol* 2017; 8: 356 [PMID: 28321211 DOI: 10.3389/fmicb.2017.00356]
  - 18 Ma J, Prince AL, Bader D, Hu M, Ganu R, Baquero K, Blundell P, Alan Harris R, Frias AE, Grove KL, Aagaard KM. High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model. *Nat Commun* 2014; 5: 3889 [PMID: 24846660 DOI: 10.1038/ncomms4889]
  - 19 Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F, Blaser MJ, Bushman FD, de Vos WM, Ehrlich SD, Fraser CM, Hattori M, Huttenhower C, Jeffery IB, Knights D, Lewis JD, Ley RE, Ochman H, O'Toole PW, Quince C, Relman DA, Shanahan F, Sunagawa S, Wang J, Weinstock GM, Wu GD, Zeller G, Zhao L, Raes J, Knight R, Bork P. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 2018; 3: 8-16 [PMID: 29255284 DOI: 10.1038/s41564-017-0072-8]
  - 20 Chassaing B, Vijay-Kumar M, Gewirtz AT. How diet can impact gut microbiota to promote or endanger health. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 417-421 [PMID: 29019865 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000401]
  - 21 Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 198-211 [PMID: 23331561 DOI: 10.1111/cea.12063]
  - 22 Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, Kubota H, Swinkels S, Sakai T, Oishi K, Kushi A, Knol J. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS One* 2016; 11: e0158498 [PMID: 27362264 DOI: 10.1371/journal.pone.0158498]
  - 23 Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, O'Shea CA, Dempsey EM, O'Toole PW, Ross RP, Ryan CA, Stanton C. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep* 2017; 7: 40597 [PMID: 28094284 DOI: 10.1038/srep40597]
  - 24 Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26191 [PMID: 25651997 DOI: 10.3402/mehd.v26.26191]
  - 25 Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arbolea Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017; 81 [PMID: 29118049 DOI: 10.1128/MMBR.00036-17]
  - 26 Sánchez B, Gueimonde M, Peña AS, Bernardo D. Intestinal microbiota as modulators of the immune system. *J Immunol Res* 2015; 2015: 159094 [PMID: 25821835 DOI: 10.1155/2015/159094]
  - 27 石春卫, 陈毅秋, 胡静涛, 杨桂连, 王春风. 肠道微生物群对宿主免疫系统发育和功能的调节. *中国免疫学杂志* 2016; 32: 1536-1540 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2016.10.028]
  - 28 Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1171-1184 [PMID: 25088080 DOI: 10.1586/1744666X.2014.942288]
  - 29 孙冬岩, 王文娟, 孙笑非. 肠道菌群的建立及其与免疫系统发育和成熟的关系. *饲料研究* 2018; 01: 37-39,43 [DOI: 10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2018.01.010]
  - 30 Nagalingam NA, Kao JY, Young VB. Microbial ecology of the murine gut associated with the development of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 917-926 [PMID: 21391286 DOI: 10.1002/ibd.21462]
  - 31 Förster-Waldl E, Sadeghi K, Tamandl D, Gerhold B, Hallwirth U, Rohrmeister K, Hayde M, Prusa AR, Herkner K, Boltz-Nitulescu G, Pollak A, Spittler A. Monocyte toll-like receptor 4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging. *Pediatr Res* 2005; 58: 121-124 [PMID: 15879290 DOI: 10.1203/01.PDR.0000163397.53466.0F]
  - 32 Blahnik MJ, Ramanathan R, Riley CR, Minoo P. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha and IL-10 production by lung macrophages from preterm and term neonates. *Pediatr Res* 2001; 50: 726-731 [PMID: 11726731 DOI: 10.1203/00006450-200112000-00016]
  - 33 Yu JC, Khodadadi H, Malik A, Davidson B, Salles ÉDSL, Bhatia J, Hale VL, Baban B. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol* 2018; 9: 1759 [PMID: 30105028 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01759]
  - 34 Rossi D. Notch signaling in peripheral T-cell lymphoma: revelations from immunohistochemistry. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 480-481 [PMID: 24093834 DOI: 10.3109/10428194.2013.842993]
  - 35 Boller S, Grosschedl R. The regulatory network of B-cell differentiation: a focused view of early B-cell factor 1 function. *Immunol Rev* 2014; 261: 102-115 [PMID: 25123279 DOI: 10.1111/imr.12206]
  - 36 Hardy RR, Hayakawa K. B cell development pathways. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 595-621 [PMID: 11244048 DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.595]
  - 37 Milne CD, Paige CJ. IL-7: a key regulator of B lymphopoiesis. *Semin Immunol* 2006; 18: 20-30 [PMID: 16303314 DOI: 10.1016/j.smim.2005.10.003]
  - 38 Melchers F. The pre-B-cell receptor: selector of fitting immunoglobulin heavy chains for the B-cell repertoire. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 578-584 [PMID: 15999097 DOI: 10.1038/nri1649]
  - 39 Lai M, Gonzalez-Martin A, Cooper AB, Oda H, Jin HY, Shepherd J, He L, Zhu J, Nemazee D, Xiao C. Regulation of B-cell development and tolerance by different members of the miR-17~92 family microRNAs. *Nat Commun* 2016; 7: 12207 [PMID: 27481093 DOI: 10.1038/ncomms12207]
  - 40 杜蕾, 孙静, 葛良鹏, 刘作华. 肠道菌群对动物免疫系统早期发育的影响. *中国畜牧杂志* 2017; 53: 10-14 [DOI: 10.19556/j.0258-7033.2017-06-010]
  - 41 张贺, 王玉娥, 陈洪岩. 肠道菌群参与宿主免疫应答的作用及机制研究进展. *微生物学报* 2019; 1-14 [DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20190318]
  - 42 Nussbaum C, Gloning A, Pruenster M, Frommhold D, Bierschenk S, Genzel-Boroviczeny O, von Andrian UH, Quackebush E, Sperandio M. Neutrophil and endothelial adhesive function during human fetal ontogeny. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 175-184 [PMID: 23233729 DOI: 10.1189/jlb.0912468]
  - 43 陈毅秋, 石春卫, 姜延龙, 叶丽萍, 王春风. 肠道菌群与B细胞发育的相互调节作用. *中国免疫学杂志* 2017; 33: 140-143 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.01.030]
  - 44 Oracki SA, Walker JA, Hibbs ML, Corcoran LM, Tarlinton DM. Plasma cell development and survival. *Immunol Rev* 2010; 237: 140-159 [PMID: 20727034 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00940.x]
  - 45 Nguyen TTT, Graf BA, Randall TD, Baumgarth N. sIgM-FcγR Interactions Regulate Early B Cell Activation and Plasma Cell Development after Influenza Virus Infection. *J Immunol* 2017; 199: 1635-1646 [PMID: 28747342 DOI: 10.4049/jimmunol.1700560]



- 46 Miyai T, Takano J, Endo TA, Kawakami E, Agata Y, Motomura Y, Kubo M, Kashima Y, Suzuki Y, Kawamoto H, Ikawa T. Three-step transcriptional priming that drives the commitment of multipotent progenitors toward B cells. *Genes Dev* 2018; 32: 112-126 [PMID: 29440259 DOI: 10.1101/gad.309575.117]
- 47 Ochiai K, Maienschein-Cline M, Simonetti G, Chen J, Rosenthal R, Brink R, Chong AS, Klein U, Dinner AR, Singh H, Sciammas R. Transcriptional regulation of germinal center B and plasma cell fates by dynamical control of IRF4. *Immunity* 2013; 38: 918-929 [PMID: 23684984 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.04.009]
- 48 Nutt SL, Taubenheim N, Hasbold J, Corcoran LM, Hodgkin PD. The genetic network controlling plasma cell differentiation. *Semin Immunol* 2011; 23: 341-349 [PMID: 21924923 DOI: 10.1016/j.smim.2011.08.010]
- 49 Sciammas R, Shaffer AL, Schatz JH, Zhao H, Staudt LM, Singh H. Graded expression of interferon regulatory factor-4 coordinates isotype switching with plasma cell differentiation. *Immunity* 2006; 25: 225-236 [PMID: 16919487 DOI: 10.1016/j.immuni.2006.07.009]
- 50 尹晓岚, 王凤云, 田亚欣, 段园志, 唐旭东. 肠易激综合征肠道菌群失调与脑-肠轴调节紊乱的相关性. *胃肠病学* 2017; 22: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.01.014]
- 51 Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, Steinert A, Heikenwalder M, Hapfelmeier S, Sauer U, McCoy KD, Macpherson AJ. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 2016; 351: 1296-1302 [PMID: 26989247 DOI: 10.1126/science.aad2571]
- 52 Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489: 231-241 [PMID: 22972296 DOI: 10.1038/nature11551]
- 53 Wesemann DR, Portuguese AJ, Meyers RM, Gallagher MP, Cluff-Jones K, Magee JM, Panchakshari RA, Rodig SJ, Kepler TB, Alt FW. Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria. *Nature* 2013; 501: 112-115 [PMID: 23965619 DOI: 10.1038/nature12496]
- 54 Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr* 2012; 101: 120-127 [PMID: 22003882 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x]
- 55 Hanne I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, DeBruyère M. Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunol Today* 1992; 13: 215, 218 [PMID: 1627249 DOI: 10.1016/0167-5699(92)90157-3]
- 56 Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, Schlegel ML, Tucker TA, Schrenzel MD, Knight R, Gordon JI. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-1651 [PMID: 18497261 DOI: 10.1126/science.1155725]
- 57 Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, Kuzeljevic B, Gold MJ, Britton HM, Lefebvre DL, Subbarao P, Mandhane P, Becker A, McNagny KM, Sears MR, Kollmann T; CHILD Study Investigators, Mohn WW, Turvey SE, Finlay BB. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7: 307ra152 [PMID: 26424567 DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271]
- 58 Ober C, Sperling AI, von Mutius E, Vercelli D. Immune development and environment: lessons from Amish and Hutterite children. *Curr Opin Immunol* 2017; 48: 51-60 [PMID: 28843541 DOI: 10.1016/j.coi.2017.08.003]
- 59 Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 2015; 135: e92-e98 [PMID: 25452656 DOI: 10.1542/peds.2014-0596]
- 60 Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121-141 [PMID: 24679531 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011]
- 61 Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: e177 [PMID: 17594176 DOI: 10.1371/journal.pbio.0050177]
- 62 李岷, 吴信华, 曹园. 采用高通量测序技术研究抗生素对小鼠肠道菌群的影响. *中国微生态学杂志* 2019; 31: 993-999,1004 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201909001]
- 63 Nogacka A, Salazar N, Suárez M, Milani C, Arbolea S, Solís G, Fernández N, Alaez L, Hernández-Barranco AM, de Los Reyes-Gavilán CG, Ventura M, Gueimonde M. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome* 2017; 5: 93 [PMID: 28789705 DOI: 10.1186/s40168-017-0313-3]
- 64 Ray A, Basu S, Gharaibeh RZ, Cook LC, Kumar R, Lefkowitz EJ, Walker CR, Morrow CD, Franklin CL, Geiger TL, Salzman NH, Fodor A, Dittel BN. Gut Microbial Dysbiosis Due to Helicobacter Drives an Increase in Marginal Zone B Cells in the Absence of IL-10 Signaling in Macrophages. *J Immunol* 2015; 195: 3071-3085 [PMID: 26324769 DOI: 10.4049/jimmunol.1500153]
- 65 Dellacecca ER, Cosgrove C, Mukhatayev Z, Akhtar S, Engelhard VH, Rademaker AW, Knight K, Le Poole IC. Antibiotics drive microbial imbalance and vitiligo development in mice. *J Invest Dermatol* 2019 [PMID: 31472106 DOI: 10.1016/j.jid.2019.08.435]
- 66 李娜, 赵玉民, 陈正元, 王碧君, 罗霞, 王青, 何国林, 熊天琴, 桑传兰. 抗生素诱导肠道菌群失调对肠黏膜屏障和肝脏功能的动态影响. *动物营养学报* 2019; 31: 1278-1287 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2019.03.033]
- 67 Liu Y, Qin S, Song Y, Feng Y, Lv N, Xue Y, Liu F, Wang S, Zhu B, Ma J, Yang H. The Perturbation of Infant Gut Microbiota Caused by Cesarean Delivery Is Partially Restored by Exclusive Breastfeeding. *Front Microbiol* 2019; 10: 598 [PMID: 30972048 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00598]
- 68 朱元民, 李琳. 肠道菌群研究进展对相关疾病诊治的新认识. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2095-2101 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i23.2095]
- 69 Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med* 2016; 8: 39 [PMID: 27074706 DOI: 10.1186/s13073-016-0294-z]
- 70 Götz F, Perconti S, Popella P, Werner R, Schlag M. Epidermin and gallidermin: Staphylococcal lantibiotics. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 63-71 [PMID: 24119540 DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.08.012]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8242  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

