

## 肠道菌群调控肠黏膜免疫及抗感染功能的研究进展

袁建云, 周燕红

### ■背景资料

肠道菌群不仅对宿主摄取食物和获取营养起着重要的作用, 他还调控肠道内特异性免疫反应以阻止病原菌的入侵。因此, 近些年来肠道菌群调控下的肠黏膜系统对动物的免疫与健康作用引起了研究者的高度重视。

袁建云, 湖北医药学院附属随州医院 随州市中心医院季梁院区门诊内科 湖北省随州市 441300  
周燕红, 湖北科技学院临床医学院 湖北省咸宁市 437100  
袁建云, 主治医师, 主要从事常见胃肠道疾病的临床研究。  
湖北省卫生计生委基金资助项目, No. WJ2015MB236  
作者贡献分布: 本文综述由袁建云完成; 周燕红审校  
通讯作者: 周燕红, 教授, 437100, 湖北省咸宁市咸宁大道88号, 湖北科技学院临床医学院. [yanhongzhou326@163.com](mailto:yanhongzhou326@163.com)  
电话: 07158151280  
收稿日期: 2015-08-30 修回日期: 2015-09-16  
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-28

### Regulation of mucosal immunity and preventing infectious disease occurrence by intestinal microbiota

Jian-Yun Yuan, Yan-Hong Zhou

Jian-Yun Yuan, Suizhou Hospital of Hubei University of Medicine; Outpatient Department of Internal Medicine of Jiliang District, Central Hospital of Suizhou City, Suizhou 441300, Hubei Province, China

Yan-Hong Zhou, Clinical Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei Province, China

Supported by: Fund Project of Hubei Provincial Health and Family Planning Commission, No. WJ2015MB236

Correspondence to: Yan-Hong Zhou, Professor, Clinical Medical College, Hubei University of Science and Technology, 88 Xianning Road, Xianning 437100, Hubei Province, China. [yanhongzhou326@163.com](mailto:yanhongzhou326@163.com)

Received: 2015-08-30 Revised: 2015-09-16

Accepted: 2015-09-28 Published online: 2015-10-28

### Abstract

Trillions of bacteria are colonizing in the mammalian intestine, and most of these bacteria have co-evolved with the host in a symbiotic relationship. A principal function of the intestinal microbiota is to regulate the gut immune response and protect the intestine against pathogen

infection. In this review, we provide an overview of the current understanding of the role of intestinal microbiota both in the development of intestinal lymphoid tissue and immune cells, and in directly or indirectly preventing the occurrence of infectious diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Microbiota; Lymphoid development; Immune cells; Resistance to pathogens

Yuan JY, Zhou YH. Regulation of mucosal immunity and preventing infectious disease occurrence by intestinal microbiota. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(30): 4852-4858 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4852.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4852>

### 摘要

哺乳动物的肠道共生着数量庞大, 结构复杂的菌群。菌群中的大部分细菌在长期的进化过程中与宿主形成一种共生关系。这些肠道菌群具有促进肠黏膜免疫系统发育和调控肠黏膜免疫抗感染的功能。本文主要从肠道菌群的定植、肠黏膜免疫组织或免疫细胞的功能调控以及肠道菌群直接或者通过调控免疫系统来对抗病原菌感染等方面进行综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 微生物; 淋巴发育; 免疫细胞; 抗病原菌感染

核心提示: 本文全面总结了肠道菌群对肠黏膜免疫的影响及其抗感染功能的最新研究进展,

■同行评议者  
度必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

为益生菌的研究和炎症性肠炎的预防和治疗提供了新的思路。

袁建云, 周燕红. 肠道菌群调控肠黏膜免疫及抗感染功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4852-4858 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4852.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4852>

## 0 引言

肠道是动物机体与外界环境接触最为密切的组织之一,也是机体最大的免疫器官.肠道中共生着大量结构复杂的菌群,主要由专性厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌组成,其中专性厌氧菌占99%以上,在这些细菌中类杆菌和双歧菌占细菌总数的90%以上.这些肠道菌群不仅对宿主摄取食物和获取营养起着重要的作用,而且肠道菌群调控下的肠黏膜系统也直接影响着宿主的免疫与健康.肠道正常菌群能够影响肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissues, GALTs)的发育,调控肠道内特异性免疫反应以阻止病原菌的入侵和菌群内毒素的位移.本文主要从肠道菌群的定植、肠黏膜免疫组织或免疫细胞的功能调控,以及肠道菌群直接或者通过调控免疫系统来对抗病原菌感染等方面进行综述,旨在为益生菌制剂和黏膜口服疫苗的研究和应用提供理论依据.

## 1 肠道菌群对肠道免疫系统的作用

**1.1 GALTs** GALTs包括:淋巴集结,腺窝集结和分散的淋巴滤泡<sup>[1,2]</sup>.肠道相关淋巴组织是抗原递呈细胞的抗原递呈部位,他的结构能够影响淋巴细胞的功能包括引起炎症和诱导免疫耐受等.通过比较无菌小鼠和正常环境饲喂的小鼠,研究人员发现肠道菌群缺失能够影响GALTs的生成和成熟. Moreau等<sup>[3]</sup>发现胎儿体内的淋巴组织诱导细胞在缺乏正常菌群的情况下能够促进淋巴集结的形成,但是无菌小鼠的淋巴集结比无特定病原体的小鼠的淋巴集结要小.进一步研究发现回肠和盲肠的分散淋巴集结在Toll样受体2(Toll-like receptor 2, *TLR2*)、*TLR4*、*NOD2*、*MyD88*、*TRIF*(TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN $\beta$ )基因敲除的小鼠体内都发育不完全<sup>[4]</sup>.另外作为细菌肽聚糖分子受体的NOD1的缺失也能够影响分散淋巴集结的发育.与淋巴集结不同,分散的淋巴滤泡的发育需要肠道菌群的刺

激<sup>[5]</sup>.因此正常菌群能够通过病原模式分子受体来调控GALTs的发育.

**1.2 辅助性T细胞17** 现在人们越来越认识到正常菌群在调节肠道各淋巴细胞亚群发育中的重要作用.辅助性T细胞17(T helper 17, TH17)是CD4<sup>+</sup> TH细胞的一个亚群,他通过分泌促炎症因子如白介素17A(interleukin-17A, IL-17A), IL-17F和IL-22对于机体的防御起着重要的作用,但在某些情况下也能够引起自身免疫性疾病<sup>[6]</sup>.与其他CD4<sup>+</sup> TH细胞亚群如TH1和TH2细胞不同, TH17细胞主要分布在肠道,这表明TH17细胞的发育可能被肠道内在的一些机制所调控<sup>[7]</sup>. Atarashi等<sup>[7]</sup>研究发现在无菌小鼠或者抗生素处理的小鼠的肠道内, TH17细胞的数量显著降低,这表明肠道正常菌群对于TH17细胞的发育起到很重要的作用. Ivanov等<sup>[8]</sup>的进一步研究发现,梭状芽孢杆菌中的一类分节段丝状杆菌能够促进TH17的产生,研究其具体机制发现分节段丝状杆菌能够黏附到肠上皮细胞,诱导血清淀粉样蛋白A的表达,从而刺激肠道固有层CD11c<sup>+</sup>树突状细胞分泌细胞因子IL-6和IL-23,最终诱导TH17细胞的分化<sup>[9]</sup>. Atarashi等<sup>[7]</sup>发现正常菌群产生的肠腔中的ATP也能够促进TH17细胞的发育,但其机制与分节段丝状杆菌诱导TH17产生的机制不同.另外也有报道表明肠道菌群诱导产生的IL-1 $\beta$ 对于TH17细胞的分化起到很重要的作用<sup>[10]</sup>.

**1.3 调节性T细胞** FOXP3(forkhead box P3)<sup>+</sup>调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是CD4<sup>+</sup> TH细胞的一个亚群,主要分布在肠道来维持肠道的稳态.研究表明当剔除掉Treg细胞时,肠道菌群会诱导CD4<sup>+</sup> TH的过度增殖,从而诱发肠道的炎症<sup>[11]</sup>. Geuking等<sup>[12]</sup>比较正常饲喂的小鼠与无菌小鼠中Treg数量时发现外周来源的Treg在无菌小鼠的盲肠固有层显著的低于正常饲喂的小鼠,表明Treg的发育部分依赖于肠道的正常菌群.进一步研究发现Treg能够被正常菌群中的某些特定的细菌诱导产生,如在无菌小鼠肠道内定植46种梭菌中cluster IV和XIVa菌株混合物或共生菌脆弱拟杆菌能够诱导盲肠中分泌IL-10的Treg的产生<sup>[13]</sup>,但是这些细菌诱导Treg产生的机制目前还不是很清楚.

**1.4 分泌IgA的B细胞和浆细胞** 肠道菌群与肠道特异性B细胞激活也存在紧密的联系. IgA是肠道黏膜组织中的主要免疫球蛋白,它能够

## ■ 研究前沿

目前有关肠道菌的研究主要集中在利用基因缺陷或无菌小鼠模型来研究肠道菌群对肠道黏膜免疫系统的影响,对某些种类菌群单独作用的研究及来自人体的相应研究很少.因此,建立合适的动物模型用于研究一些益生菌对肠道稳态的作用非常必要.

## ■ 相关报道

肠道功能紊乱, 如肠道黏膜免疫系统失调, 肠道菌群组成的破坏, 与代谢性疾病和炎症性肠炎密切相关。因此, 筛选具有肠道功能调节作用的活性物质具有十分重要的意义。Mazmanian等从脆弱拟杆菌中获得荚膜多糖A, 并阐述了其对肠道相关T细胞的调节作用。

以一种多聚体的形式在肠腔内大量存在<sup>[14]</sup>。多聚体IgA通过肠上皮细胞的免疫球蛋白受体运输到肠腔后, 被称为分泌性IgA<sup>[15]</sup>。分泌性IgA能够结合到正常菌群和他们的一些分泌性抗原上从而抑制这些细菌黏附到肠上皮细胞, 并阻止这些细菌侵入到肠黏膜固有层<sup>[14]</sup>。因此, 分泌性IgA能够促进肠道的屏障功能, 并且有助于建立宿主和肠道菌群的互利共生关系。另外IgA还能够调控肠道菌群的组成和功能。Fagarasan等<sup>[16]</sup>报道激活诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶的缺失或者突变能够造成IgA分泌的缺失或者功能异常, 从而导致肠道菌群组成的改变。Peterson等<sup>[17]</sup>的研究表明肠道的IgA黏附到正常菌群中的多形拟杆菌后会改变该细菌的基因表达来抑制宿主的先天性免疫反应。另外肠道菌群也能够调控IgA的表达。Suzuki等<sup>[18]</sup>观察发现分泌IgA的细胞数量在无菌小鼠肠道内要显著的低于正常饲喂小鼠肠道内的数量, 进一步研究表明滤泡样树突细胞识别细菌的模式分子受体后通过MyD88分子, 从而诱导IgA的产生。另外肠道菌群也能够通过促进肠黏膜固有层中的树突状细胞表达肿瘤坏死因子, 诱导性的一氧化氮合酶, B细胞激活因子等, 来促进分泌IgA的B细胞的产生<sup>[19]</sup>。除了分泌肿瘤坏死因子和诱导型的一氧化氮合酶的树突状细胞外, 肠道的一些浆细胞在受到微生物的刺激后, 也能够分泌肿瘤坏死因子和诱导型的一氧化氮合酶, 从而进一步促进肠道内B细胞分泌IgA<sup>[20]</sup>。因此, 肠道菌群能够刺激固有层的树突状细胞和滤泡样树突状细胞来诱导分泌IgA的B细胞分化, 而宿主分泌的IgA也能够调控肠道菌群的组成和功能来维持宿主和正常菌群的互利共生关系。

**1.5 先天性淋巴样细胞** 先天性淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILCs)具有T细胞的一些功能特点, 被认为是一种先天性的免疫细胞<sup>[21]</sup>。该细胞起源于共同的淋巴样前体细胞, 但能够分化为多种淋巴细胞系。先天性淋巴样细胞可以分为三大类: T-bet<sup>+</sup> ILCs、GATA3<sup>+</sup> ILCs和RORγt<sup>+</sup> ILCs<sup>[22]</sup>。但是目前关于肠道菌群在先天性淋巴样细胞的发育和功能上的作用存在一些争议。Satoh-Takayama等<sup>[23]</sup>研究报道表明肠道菌群对于先天性淋巴样细胞的分化和细胞因子IL-22的产生起着重要的作用。但是另有一些研究<sup>[24]</sup>发现肠道菌群能够抑制RORγt<sup>+</sup> ILCs

分泌IL-22。因为IL-22的一个重要功能是促进肠上皮细胞产生抗菌肽如REGIIIβ和REGIIIγ, 当敲除IL-22或者剔除掉分泌IL-22的先天性淋巴样细胞时会导致潜在的病原菌的生长和扩散, 从而引起肠道的损伤和系统性感染<sup>[25]</sup>。以上研究表明正常菌群调控肠道相关的淋巴细胞除了维持肠道的免疫稳态外, 也能够维持正常菌群中的有益菌和潜在的病原菌之间的平衡, 从而防止由于病原菌过度生长引起的肠道损伤。

## 2 正常菌群在宿主抗病原菌感染中的作用

人们在研究中发现无菌小鼠要比正常条件饲喂的小鼠对病原菌更加易感。除此以外, 人或者小鼠在接受抗生素的处理后也更容易被病原菌所感染<sup>[26]</sup>。这些现象说明肠道内的正常菌群在保护宿主抗感染方面发挥着重要作用, 目前的研究表明正常菌群可能通过直接的或者间接的方式来帮助宿主抗病原菌感染。

**2.1 共生菌与病原菌竞争营养** 一些研究表明肠道的正常菌群可以通过限制营养的方式来阻止病原菌在肠道定植。例如, 非致病性大肠杆菌能够和肠出血性大肠杆菌竞争有机酸, 氨基酸和其他营养成分来抑制病原菌的生长<sup>[27]</sup>。虽然关于正常菌群是如何与病原菌进行竞争的机制还不很清楚, 但目前的研究表明肠道细菌往往更加容易竞争过与自己在代谢方面类似的病原菌。Kamada等<sup>[28]</sup>研究表明大肠杆菌能够更容易竞争过与其代谢类似的病原菌-柠檬酸杆菌。除了直接竞争营养外, 正常菌群的代谢活动也能够通过其他方式来阻止病原菌在肠道的定植。例如, 多形拟杆菌通过利用宿主肠道里的多糖产生多种岩藻糖苷酶, 这些酶能够激活肠出血性大肠杆菌的海藻糖受体, 从而影响肠出血性大肠杆菌毒性因子的表达来阻止其定植到肠道内<sup>[29]</sup>。另外病原菌也进化出一些策略来对抗正常菌群的这种竞争。其中一种策略是病原菌利用正常菌群非主要依赖的一些代谢营养成分来满足营养需要。例如, 肠出血性大肠杆菌能够利用宿主的共生大肠杆菌不常利用的一些营养成分(如半乳糖、甘露糖、核糖和氨基乙醇)来作为其代谢的碳和氮的来源<sup>[30]</sup>, 因此病原菌可以通过这种方式来获取一些不被宿主共生菌所利用的营养成分来进行生长。病原菌的另外一个策略是通过表达毒性



因子来诱导炎症反应. 例如, 鼠伤寒沙门氏菌感染会导致嗜中性粒细胞产生活性氧来促进内源性的硫代硫酸盐转变为连四硫酸盐, 这些硫代硫酸盐会被鼠伤寒沙门氏菌利用从而促进其生长<sup>[31]</sup>. 另外肠出血性大肠杆菌和肠致病性大肠杆菌能够侵入到接近肠上皮的一些部位来使用这些部位的一些营养成分来进行生长, 从而避免直接与共生菌竞争营养物质<sup>[28]</sup>. Murdoch等<sup>[32]</sup>研究表明一些革兰氏阴性病原菌如灵杆菌能够通过T6SS分泌一些毒素直接对与其有竞争性的共生菌进行杀伤.

**2.2 共生菌能够促进黏膜的屏障功能** 病原菌黏附到肠上皮表面是其感染发生的关键步骤, 但是肠上皮通常会表达一些黏液和抗菌分子来抑制病原菌的侵入. 盲肠的黏液层形成一道很大的屏障来阻止病原菌和共生菌接触肠上皮表面<sup>[33]</sup>, 因此在小肠和大肠中, 靠近肠上皮的黏液层是没有共生菌的<sup>[34]</sup>. Petersson等<sup>[35]</sup>研究发现无菌小鼠的黏液层厚度要显著低于正常饲喂的小鼠, 表明正常菌群能够促进黏液的分泌. 当无菌小鼠口服细菌的脂多糖和肽聚糖成分时, 其黏液层厚度会恢复到正常小鼠的水平, 进一步证实正常菌群在肠黏膜黏液分泌中的作用<sup>[35]</sup>. 正常菌群也能够促进大肠和小肠上皮细胞分泌抗菌分子. Cash等<sup>[36]</sup>发现潘氏细胞能够分泌REGIII $\gamma$ 和REGIII $\beta$ 来调节宿主和细菌之间的相互作用. 进一步实验发现REGIII $\gamma$ 和REGIII $\beta$ 在上皮细胞特异性敲除MyD88的小鼠中显著下降, 表明TLR分子能够通过识别正常菌群来调控抗菌分子的表达. 另外这些REGIII $\gamma$ 和REGIII $\beta$ 表达量低的小鼠更容易被一些肠道病原菌包括: 单核李斯特菌, 假结核耶尔森氏菌和肠道沙门氏菌所感染<sup>[37]</sup>. 正常菌群也能够通过其代谢产物来增强肠上皮的屏障功能. 例如, 双歧杆菌能够通过产生醋酸盐作用于肠上皮细胞, 从而抑制大肠杆菌O157: H7产生的志贺毒素的移位<sup>[38]</sup>.

**2.3 共生菌能够增强宿主对病原菌的先天性免疫反应** 位于肠黏膜固有层的单核吞噬细胞如巨噬细胞和树突状细胞能够促进对正常菌的免疫耐受, 有助于维持肠道的稳态<sup>[39]</sup>. 肠道常驻的吞噬细胞对于正常菌群及微生物的模式分子受体往往表现为低反应, 在受到刺激后不会产生很高的促炎性分子<sup>[40]</sup>. 但是, 正常菌群能够提高单核吞噬细胞中的IL-1 $\beta$ 的前体水平.

当肠上皮比较完整时, 正常菌群并不能诱导IL-1 $\beta$ 的前体成熟为有活性的IL-1 $\beta$ , 因此肠道的这种低免疫反应能够维持. 当肠道被一些病原菌例如鼠伤寒沙门氏菌和绿脓假单胞菌感染时, 这些病原菌能够通过NLRC4(NOD-, LRR- and CARD-containing 4)激活Caspase1从而诱导IL-1 $\beta$ 的前体为成熟的IL-1 $\beta$ . 与正常菌群不同的是, 这些病原菌能够通过III型分泌系统将NLRC4受体注入到细胞质内来激活炎性小体, 从而促使IL-1 $\beta$ 成熟. 因此, NLRC4或者IL-1受体缺失的Balb/c小鼠对于经口沙门氏菌的感染更加易感. 进一步研究发现IL-1 $\beta$ 对于肠道的免疫保护至少部分依赖于其通过促进内皮黏附分子的表达来招募嗜中性粒细胞, 从而促进病原体的清除. 肠道的正常菌群也能够诱导ILC3s分泌IL-22来提高肠道的免疫反应<sup>[23]</sup>. Satoh-Takayama等<sup>[23]</sup>观察发现无菌小鼠肠道中产生的IL-22要显著低于正常的小鼠, 表明肠道正常菌群或者其代谢产物能够调控IL-22的表达. 其进一步研究发现, 与野生型小鼠相比, IL-22缺失的小鼠对于柠檬酸杆菌的感染更加敏感, 表明正常菌群诱导ILC3s产生的IL-22对于肠道防止病原菌感染发挥着重要作用.

**2.4 共生菌促进宿主的获得性免疫反应** 某些共生菌也能够促进肠道不同的T细胞亚群的产生, 而产生的这些T细胞亚群在病原菌感染过程中发挥着独特的作用. Ivanov等<sup>[9]</sup>的研究表明分节丝状菌在肠道里的定植能够诱导TH17细胞的分化, 从而帮助宿主抵抗柠檬酸杆菌的感染. 共生菌也能够诱导调节性T细胞来减轻由于病原菌感染诱导的过强免疫反应造成的机体损伤<sup>[13]</sup>. 例如, 脆弱类杆菌能够诱导调节性T细胞分泌IL-10来保护宿主免受肝螺杆菌感染引起的机体损伤<sup>[41]</sup>; 婴儿双歧杆菌能够通过增加调节性T细胞的数量来降低沙门氏菌感染造成的肠损伤<sup>[42]</sup>. 目前的研究表明共生菌诱导的针对病原菌特异性的获得性免疫反应不仅对于限制共生菌的全身性感染起着非常重要的作用, 而且能够通过调理作用或者其他的免疫机制来消灭病原菌, 但其具体作用机制还有待于后续的研究.

**2.5 共生菌对全身性感染的保护作用** 肠道里的共生菌不仅能够调控肠道的局部免疫反应, 也能够影响宿主产生针对全身性感染的免疫应答. Fagundes等<sup>[43]</sup>用脂多糖处理无菌小鼠, 诱导

#### 创新盘点

本文对肠道菌群调控黏膜免疫及其抗感染功能进行了整体性的报道, 对临床炎症性肠炎的预防, 治疗及其益生菌的研究具有较高的参考价值.

### 应用要点

通过研究肠道中某些特殊菌群与肠黏膜免疫系统之间的相互作用, 以期开发利用一些益生菌, 或者发现一些具有诊断和治疗作用的免疫分子。

产生的炎症因子和嗜中性粒细胞能够防止全身性细菌感染, 表明共生菌通过释放一些微生物分子能够诱导远离共生菌的部位产生保护性免疫反应。进一步研究证实共生菌产生的肽聚糖分子能够进入机体的外周血, 并且能够通过NOD1受体激活嗜中性粒细胞来增强他的杀菌作用<sup>[44]</sup>。共生菌在诱导全身性的抗病毒免疫反应方面也发挥着重要作用。Ichinohe等<sup>[45]</sup>研究发现无菌小鼠或抗生素处理的小鼠其抗流感病毒的先天性和获得性免疫反应显著下降, 在受到流感病毒感染后体内组织的病毒含量比正常的小鼠要高。共生菌能够通过刺激炎症小体和诱导先天性免疫分子来提高机体的抗病毒免疫反应。例如, 共生菌能促进巨噬细胞分泌I型干扰素来激活NK细胞, 从而增强机体抵抗鼠巨细胞病毒和淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒感染的能力<sup>[46]</sup>。另外肠道的共生菌也能够通过肠道的TLR激活树突状细胞, 从而抑制全身性寄生虫感染<sup>[47]</sup>。Naik等<sup>[48]</sup>研究发现常驻皮肤的共生菌能够保护宿主抵抗局部的病原菌感染, 表明共生菌也能够为宿主提供组织特异性的防御机制。通过使用不同的动物感染模型, 上述的研究表明共生菌能够为宿主的全身性感染提供免疫保护作用, 但是其具体机制以及皮肤和呼吸道的共生菌对于宿主防御机制的作用还需要将来进行深入研究。另外共生菌也不是在任何条件下都对宿主抗病原菌的感染提供免疫保护, 在某些条件下也能够促进病原菌的感染<sup>[49,50]</sup>。

### 3 结论

近年来, 肠道菌群在调控宿主的免疫功能、影响宿主的健康中发挥的重要作用正日益受到研究者的高度重视, 其相关的研究也越来越深入。肠道里的益生菌能够调控肠道黏膜的免疫系统, 有助于肠道的健康, 因此研究这些益生菌的使用方法(如合适菌种选择或联用多种细菌, 需要的剂量)及研究其作用机制是一个应用前景广阔的研究领域。目前, 国内外学者对肠道有益菌的开发还处于初级阶段, 许多问题尚待进一步深入研究。例如, 一些肠道益生菌对宿主防止病原菌感染的机制还不清楚; 各类肠道益生菌调控肠道黏膜免疫系统的途径还不明确; 许多肠道有益菌的研究多源自基因缺陷或无菌小鼠模型等动物实验, 来自人体

的相应研究很少。因此, 利用功能基因组学、代谢组学以及蛋白质组学等研究手段, 对益生菌的营养和代谢及其与宿主的关系进行深入的研究, 建立合适的动物模型(如猪、大鼠等)用于研究益生菌对肠道稳态的作用, 将是未来的重点发展方向。

### 4 参考文献

- 1 Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y, Takahashi H, Masunaga Y, Hachimura S, Kaminogawa S, Takahashi-Iwanaga H, Iwanaga T, Kiyono H, Yamamoto H, Ishikawa H. Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. *J Immunol* 2002; 168: 57-64 [PMID: 11751946]
- 2 Gordon HA, Bruckner-Kardoss E, Wostmann BS. Aging in germ-free mice: life tables and lesions observed at natural death. *J Gerontol* 1966; 21: 380-387 [PMID: 5944800]
- 3 Moreau MC, Corthier G. Effect of the gastrointestinal microflora on induction and maintenance of oral tolerance to ovalbumin in C3H/HeJ mice. *Infect Immun* 1988; 56: 2766-2768 [PMID: 3417356]
- 4 Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008; 456: 507-510 [PMID: 18987631 DOI: 10.1038/nature07450]
- 5 Pabst O, Herbrand H, Friedrichsen M, Velaga S, Dorsch M, Berhardt G, Worbs T, Macpherson AJ, Förster R. Adaptation of solitary intestinal lymphoid tissue in response to microbiota and chemokine receptor CCR7 signaling. *J Immunol* 2006; 177: 6824-6832 [PMID: 17082596]
- 6 Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell* 2010; 140: 845-858 [PMID: 20303875 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.021]
- 7 Atarashi K, Nishimura J, Shima T, Umesaki Y, Yamamoto M, Onoue M, Yagita H, Ishii N, Evans R, Honda K, Takeda K. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. *Nature* 2008; 455: 808-812 [PMID: 18716618 DOI: 10.1038/nature07240]
- 8 Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 337-349 [PMID: 18854238 DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009]
- 9 Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K, Littman DR. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009; 139: 485-498 [PMID: 19836068 DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033]
- 10 Shaw MH, Kamada N, Kim YG, Núñez G. Microbiota-induced IL-1 $\beta$ , but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine. *J Exp Med* 2012; 209: 251-258 [PMID: 22411111 DOI: 10.1084/jem.2011251]

- 22291094 DOI: 10.1084/jem.20111703]
- 11 Powrie F, Leach MW, Mauze S, Caddle LB, Coffman RL. Phenotypically distinct subsets of CD4<sup>+</sup> T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int Immunol* 1993; 5: 1461-1471 [PMID: 7903159]
  - 12 Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, Ng DC, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD, Macpherson AJ. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity* 2011; 34: 794-806 [PMID: 21596591 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.021]
  - 13 Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, Mazmanian SK. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011; 332: 974-977 [PMID: 21512004 DOI: 10.1126/science.1206095]
  - 14 Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, Suzuki K. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 243-273 [PMID: 20192805 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101314]
  - 15 Strugnell RA, Wijburg OL. The role of secretory antibodies in infection immunity. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 656-667 [PMID: 20694027 DOI: 10.1038/nrmicro2384]
  - 16 Fagarasan S, Muramatsu M, Suzuki K, Nagaoka H, Hiai H, Honjo T. Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora. *Science* 2002; 298: 1424-1427 [PMID: 12434060 DOI: 10.1126/science.1077336]
  - 17 Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 328-339 [PMID: 18005754 DOI: 10.1016/j.chom.2007.09.013]
  - 18 Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, Sitnik K, Kitamura H, Agace WW, Fagarasan S. The sensing of environmental stimuli by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity* 2010; 33: 71-83 [PMID: 20643338 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.07.003]
  - 19 Tezuka H, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M, Ohteki T. Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. *Immunity* 2011; 34: 247-257 [PMID: 21333555 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.02.002]
  - 20 Fritz JH, Rojas OL, Simard N, McCarthy DD, Hapfelmeier S, Rubino S, Robertson SJ, Larijani M, Gosselin J, Ivanov II, Martin A, Casellas R, Philpott DJ, Girardin SE, McCoy KD, Macpherson AJ, Paige CJ, Gommerman JL. Acquisition of a multifunctional IgA<sup>+</sup> plasma cell phenotype in the gut. *Nature* 2012; 481: 199-203 [PMID: 22158124 DOI: 10.1038/nature10698]
  - 21 Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cell interactions with microbiota: implications for intestinal health and disease. *Immunity* 2012; 37: 601-610 [PMID: 23084357 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.003]
  - 22 Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011; 12: 21-27 [PMID: 21113163 DOI: 10.1038/ni.1962]
  - 23 Satoh-Takayama N, Vosschenrich CA, Lesjean-Pottier S, Sawa S, Lochner M, Rattis F, Mention JJ, Thiam K, Cerf-Bensussan N, Mandelboim O, Eberl G, Di Santo JP. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46<sup>+</sup> cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity* 2008; 29: 958-970 [PMID: 19084435 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.11.001]
  - 24 Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, Dulauroy S, Bérard M, Kleinschek M, Cua D, Di Santo JP, Eberl G. RORγt<sup>+</sup> innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol* 2011; 12: 320-326 [PMID: 21336274 DOI: 10.1038/ni.2002]
  - 25 Sonnenberg GF, Monticelli LA, Alenghat T, Fung TC, Hutnick NA, Kunisawa J, Shibata N, Grunberg S, Sinha R, Zahm AM, Tardif MR, Sathaliyawa T, Kubota M, Farber DL, Collman RG, Shaked A, Fouser LA, Weiner DB, Tessier PA, Friedman JR, Kiyono H, Bushman FD, Chang KM, Artis D. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science* 2012; 336: 1321-1325 [PMID: 22674331 DOI: 10.1126/science.1222551]
  - 26 Hentges DJ, Freter R. In vivo and in vitro antagonism of intestinal bacteria against *Shigella flexneri*. I. Correlation between various tests. *J Infect Dis* 1962; 110: 30-37 [PMID: 13906576]
  - 27 Fabich AJ, Jones SA, Chowdhury FZ, Cernosek A, Anderson A, Smalley D, McHargue JW, Hightower GA, Smith JT, Autieri SM, Leatham MP, Lins JJ, Allen RL, Laux DC, Cohen PS, Conway T. Comparison of carbon nutrition for pathogenic and commensal *Escherichia coli* strains in the mouse intestine. *Infect Immun* 2008; 76: 1143-1152 [PMID: 18180286 DOI: 10.1128/IAI.01386-07]
  - 28 Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, Núñez G. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 2012; 336: 1325-1329 [PMID: 22582016 DOI: 10.1126/science.1222195]
  - 29 Pacheco AR, Curtis MM, Ritchie JM, Munera D, Waldor MK, Moreira CG, Sperandio V. Fucose sensing regulates bacterial intestinal colonization. *Nature* 2012; 492: 113-117 [PMID: 23160491 DOI: 10.1038/nature11623]
  - 30 Bertin Y, Girardeau JP, Chaucheyras-Durand F, Lyan B, Pujos-Guillot E, Harel J, Martin C. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* gains a competitive advantage by using ethanolamine as a nitrogen source in the bovine intestinal content. *Environ Microbiol* 2011; 13: 365-377 [PMID: 20849446 DOI: 10.1111/j.1462-2920.2010.02334.x]
  - 31 Winter SE, Thiennimitr P, Winter MG, Butler BP, Huseby DL, Crawford RW, Russell JM, Bevins CL, Adams LG, Tsois RM, Roth JR, Bäumlér AJ. Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for *Salmonella*. *Nature* 2010; 467: 426-429 [PMID: 20864996 DOI: 10.1038/nature09415]
  - 32 Murdoch SL, Trunk K, English G, Fritsch MJ, Pourkarimi E, Coulthurst SJ. The opportunistic pathogen *Serratia marcescens* utilizes type VI secretion to target bacterial competitors. *J Bacteriol*

## ■名词解释

共生菌：共生菌也被称为共生细菌，是指与生物体共同生存的细菌，健康的人体也藏匿着庞大的各种不同的细菌群和生存在人体肠道中的其他病菌。



# 同行评价

肠道菌群在调控宿主的免疫功能、影响宿主的健康中发挥着重要作用。该综述内容新颖, 详细, 对肠道菌群调控肠黏膜免疫组织或免疫细胞的功能, 以及肠道菌群直接或者通过调控免疫系统来对抗病原菌感染等方面进行了全面的报道。

- 2011; 193: 6057-6069 [PMID: 21890705 DOI: 10.1128/JB.05671-11]
- 33 Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15064-15069 [PMID: 18806221 DOI: 10.1073/pnas.0803124105]
- 34 Bergstrom KS, Kissoon-Singh V, Gibson DL, Ma C, Montero M, Sham HP, Ryz N, Huang T, Velcich A, Finlay BB, Chadee K, Vallance BA. Muc2 protects against lethal infectious colitis by disassociating pathogenic and commensal bacteria from the colonic mucosa. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000902 [PMID: 20485566 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000902]
- 35 Petersson J, Schreiber O, Hansson GC, Gendler SJ, Velcich A, Lundberg JO, Roos S, Holm L, Phillipson M. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G327-G333 [PMID: 21109593 DOI: 10.1152/ajpgi.00422.2010]
- 36 Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science* 2006; 313: 1126-1130 [PMID: 16931762 DOI: 10.1126/science.1127119]
- 37 Brandl K, Plitas G, Schnabl B, DeMatteo RP, Pamer EG. MyD88-mediated signals induce the bactericidal lectin RegIII gamma and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection. *J Exp Med* 2007; 204: 1891-1900 [PMID: 17635956 DOI: 10.1084/jem.20070563]
- 38 Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-547 [PMID: 21270894 DOI: 10.1038/nature09646]
- 39 Denning TL, Wang YC, Patel SR, Williams IR, Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol* 2007; 8: 1086-1094 [PMID: 17873879 DOI: 10.1038/ni1511]
- 40 Franchi L, Kamada N, Nakamura Y, Burberry A, Kuffa P, Suzuki S, Shaw MH, Kim YG, Núñez G. NLR4-driven production of IL-1 $\beta$  discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. *Nat Immunol* 2012; 13: 449-456 [PMID: 22484733 DOI: 10.1038/ni.2263]
- 41 Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453: 620-625 [PMID: 18509436 DOI: 10.1038/nature07008]
- 42 O'Mahony C, Scully P, O'Mahony D, Murphy S, O'Brien F, Lyons A, Sherlock G, MacSharry J, Kiely B, Shanahan F, O'Mahony L. Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen-stimulated NF-kappaB activation. *PLoS Pathog* 2008; 4: e1000112 [PMID: 18670628 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000112]
- 43 Fagundes CT, Amaral FA, Vieira AT, Soares AC, Pinho V, Nicoli JR, Vieira LQ, Teixeira MM, Souza DG. Transient TLR activation restores inflammatory response and ability to control pulmonary bacterial infection in germfree mice. *J Immunol* 2012; 188: 1411-1420 [PMID: 22210917 DOI: 10.4049/jimmunol.1101682]
- 44 Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med* 2010; 16: 228-231 [PMID: 20081863 DOI: 10.1038/nm.2087]
- 45 Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 5354-5359 [PMID: 21402903 DOI: 10.1073/pnas.1019378108]
- 46 Ganai SC, Sanos SL, Kallfass C, Oberle K, Johnner C, Kirschning C, Lienenklaus S, Weiss S, Staeheli P, Aichele P, Diefenbach A. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota. *Immunity* 2012; 37: 171-186 [PMID: 22749822 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.05.020]
- 47 Benson A, Pifer R, Behrendt CL, Hooper LV, Yarovinsky F. Gut commensal bacteria direct a protective immune response against *Toxoplasma gondii*. *Cell Host Microbe* 2009; 6: 187-196 [PMID: 19683684 DOI: 10.1016/j.chom.2009.06.005]
- 48 Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, Deming C, Quinones M, Koo L, Conlan S, Spencer S, Hall JA, Dzutsev A, Kong H, Campbell DJ, Trinchieri G, Segre JA, Belkaid Y. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012; 337: 1115-1119 [PMID: 22837383 DOI: 10.1126/science.1225152]
- 49 Giel JL, Sorg JA, Sonenshein AL, Zhu J. Metabolism of bile salts in mice influences spore germination in *Clostridium difficile*. *PLoS One* 2010; 5: e8740 [PMID: 20090901 DOI: 10.1371/journal.pone.0008740]
- 50 Kane M, Case LK, Kopaskie K, Kozlova A, MacDearmid C, Chervonsky AV, Golovkina TV. Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota. *Science* 2011; 334: 245-249 [PMID: 21998394 DOI: 10.1126/science.1210718]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

