



肠道菌群与肠黏膜的互作效应及其机理研究进展

李 顺^{1,2} 袁 勇^{1,2} 黄兴国^{1,2*}

(1. 湖南农业大学 动物科学技术学院,长沙 410128; 2. 湖南省畜禽安全生产协同创新中心,长沙 410128)

中图分类号: S852.21

文献标识码: A

文章编号: 1004-7034(2021)15-0023-06

摘 要: 宿主与外界环境的物质交换主要发生在胃肠道。肠黏膜是机体肠道与外界直接接触的第一道屏障,在调节肠道免疫反应和抵御外源病原体入侵等多种生理功能中发挥着至关重要的作用,同时肠道菌群及其代谢物在此过程中也扮演了重要角色。文章对肠道菌群与肠黏膜的互作效应及机理进行了综述,以为动物肠道相关疾病的治疗提供参考依据。

关键词: 肠道菌群; 肠黏膜屏障; 黏蛋白; 肠上皮细胞; 固有免疫

开放科学(资源服务)标识码
Open Science Identity (OSID)



哺乳动物在与肠道菌群共同进化的过程中形成了一种高度特异化的肠黏膜,其既能满足动物对营养物质的消化吸收,又能使动物和肠道共生菌和平共处。因此,机体才能长期维持健康的稳态。肠黏膜屏障功能紊乱与多种胃肠疾病有关,包括炎症性肠病(IBD)、肠易激综合征(IBS)、腹腔疾病和早期结肠癌等^[1]。本文阐述了肠道菌群和肠道黏膜的结构组成及其功能的适应性变化,并综述了近年来国内外肠道菌群与肠道黏膜的互作效应及其机理的相关研究进展,以为动物肠道相关疾病的治疗提供参考依据。

1 肠黏膜的组成和结构

肠壁的组成结构自肠腔至外界可分为三层,分别为黏膜层、肌层与浆膜层。其中黏膜层是由肠壁最表层的双层黏液层^[2]、肠道上皮细胞层、黏膜固有层以及黏膜肌层组成。双层黏液层紧紧附于肠壁表面,其主要是由杯状细胞分泌的黏蛋白(mucin, MUC) 与水、无机盐、抗菌肽等共同组成凝胶型网状结构,是肠道抵御外源性病原体侵入的第一道防线^[3]。MUC 是富含丝氨酸、苏氨酸且蛋白骨架与多种 O-型寡糖侧链高度糖基化结合形成的大分子糖蛋白,目前共发现 21 种 MUC,如 MUC-1、MUC-2 等,以其发现的先后

顺序命名^[4]。

肠道上皮细胞层是由肠上皮细胞(IECs) 组成的。IECs 的种类包括吸收细胞、杯状细胞、潘氏细胞、内分泌细胞、微皱褶细胞(M 细胞) 以及少量夹杂在吸收细胞中间的淋巴细胞。其中吸收细胞的比例占 80%,为高柱状,核呈椭圆形,靠近基底侧。杯状细胞主要分泌 MUC-2 和三叶草因子(trefoil factor family, TFF) ,其内质网发达,有较大的高尔基体,结构呈高脚杯状,核位于基底侧,顶部有明显的颗粒物。潘氏细胞位于小肠隐窝基底部,主要分泌抗菌肽和生长因子,呈锥形,顶部充满嗜酸性颗粒,常规 H. E. 染色呈粉红色^[5]。肠道还是机体最大的内分泌器官,肠道上皮层的内分泌细胞数量和种类极多,目前报道的有 40 多种,如肠嗜铬细胞(EC)、G 细胞等,它们能分泌各种胃肠道激素,经内分泌途径调节肠道生态平衡。另外,肠道上皮层内还存在一类特殊的上皮细胞,位于黏膜集合淋巴滤泡上皮(follicular associated epithelium, FAE) ,其细胞顶面无典型上皮细胞紧密排列的微绒毛刷状缘,只有少量微绒毛和微皱褶,被称为 M 细胞。M 细胞的最大特点是基底内凹,形成“袋型囊腔”。“袋型囊腔”结构内游离着许多免疫细胞,如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC) 等。这一结构缩短了转运囊泡从肠腔到基底侧的距离,使得经 M 细胞转运的病原体跨过上皮层后可以直接暴露给免疫细胞^[6]。肠道表层上皮细胞之间由桥粒、贴壁连接和紧密连接这三类结构镶嵌连接在一起。其中紧密连接由多个跨膜蛋白组成,如闭合蛋白(claudin)、咬合蛋白(occludin)、带状闭锁蛋白(zonula occludens)、黏附蛋白

收稿日期: 2021-01-05; 修回日期: 2021-03-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(31772617); 长沙市科技计划重大专项(kq1804056)

作者简介: 李 顺(1996—),男,硕士研究生,研究方向为动物营养与饲料科学,751461541@qq.com。

* 通信作者: 黄兴国(1969—),男,教授,博士,博士生导师,研究方向为动物营养与饲料科学,2510702848@qq.com。



(JAM)等。这些跨膜蛋白的种类和数量直接决定了肠道的通透性,是维持肠道稳态的重要组成部分。

肠道黏膜固有层中还存在着肠道淋巴样组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT),包括组织性淋巴组织和弥散分布的淋巴细胞,前者包括位于肠系膜缘对侧肠壁黏膜下的派尔集合淋巴结(peyer patch, PP)、孤立淋巴滤泡、肠系膜淋巴结。PP的结构分为圆顶区、滤泡区及滤泡间区。圆顶区上方衔接着FAE中的M细胞,抗原经M细胞的摄取后,迅速转运给圆顶区内抗原呈递细胞,激活免疫应答^[7];后者包括弥散分布在黏膜固有层和肠上皮层的淋巴细胞。CD₄和CD₈是辅助性T淋巴细胞(helper T cells, Th)所表达的不同种特异性抗原受体(T cell receptor, TCR),其主要作用是识别不同抗原。分散在黏膜固有层的淋巴细胞主要以B淋巴细胞和CD₄⁺T淋巴细胞为主,分别分泌IgA和Th-2型细胞因子^[8]。而肠上皮层分布的淋巴细胞则以CD₈⁺T淋巴细胞为主,主要分泌Th-1型细胞因子^[9]。细胞因子决定了B淋巴细胞和T淋巴细胞的分化方向,是肠黏膜免疫的决定性因素^[10]。Th的不同亚群都是由Th0经不同环境因子诱导后分化而来,Th的不同亚群分泌的细胞因子差异较大,其诱导免疫反应的途径也不相同。如Th-1主要分泌白细胞介素2(IL-2)、 γ 干扰素(IFN- γ)、 α 肿瘤坏死因子(TNF- α)。这些细胞因子可以激活巨噬细胞,巨噬细胞直接吞噬胞内的细菌和原虫,经细胞免疫来清除抗原。Th-2主要分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-10,这些细胞因子能调节B淋巴细胞的分化,促进B淋巴细胞分泌肠道免疫主要效应分子IgA,经体液免疫来清除抗原^[11-13]。

2 肠道菌群的再认识

人和动物胃肠道栖息着 $1 \times 10^{13} \sim 1 \times 10^{14}$ cfu微生物,主要包括细菌、真菌、病毒。其中肠道细菌的数量和遗传物质分别是体细胞的十倍和百倍。因此,肠道菌群也被称作机体的“另一大器官”^[14]。根据与宿主的关系不同,肠道菌群可分为三大类:有益菌多为专性厌氧型革兰氏阳性菌;致病菌多为兼性厌氧型革兰氏阴性菌,LPS是组成其细胞壁的主要成分;过路菌生理状态下定植少,只有在特定条件下才定植在肠道^[15]。

随着高通量测序和宏基因组技术的日渐成熟,人们对肠道菌群的形成有了更深一步的认识。肠道菌群的形成受宿主遗传因素的影响。J. K. Goodrich等^[16]对分别来自于171对同卵双胞胎(MZ)、245对异卵双胞胎(DZ)的共1081个粪便样本进行了微生物测序,结果MZ比DZ具有更加相似的微生物群落,且有亲缘关系个体比无亲缘关系个体的微生物群落更相似;进一步分析亲代与双胞胎的粪便样本,发现小克里斯滕森菌科(Christensenellaceae)是具有高度

遗传性的细菌,其直接影响了宿主的代谢表型。刘红宾^[17]以母猪及其所产仔猪为研究对象,对母体繁殖周期微生物变化和新生儿代肠道微生物定植规律进行了研究,结果发现乳汁、粪便中的母源微生物可通过垂直传递影响子代黏膜微生物定植,且表现出空间位点选择的特异性。上述研究结果表明,仔猪的肠道微生物定植与肠道功能基因表达显著相关,且可追溯至垂直传递的母源微生物。

肠道菌群除了受遗传因素的影响外,还受饮食、药物、疾病等多种后天环境因素影响。张芹等^[18]用10%蔗糖代替基础饲料饲喂小鼠,收集粪便样本,分析比较菌群多样性,发现正常组粪便微生物的丰度和多样性较高糖组高且差异显著;其菌群结构也不相同,正常组厚壁菌门数量显著低于高糖组,拟杆菌门显著高于高糖组。李琳倩等^[19]将60头后备母猪分为对照组和添加1%中草药添加剂组,分别饲喂40d后采样分析发现,中草药添加剂组中粪球菌属2、瘤胃球菌属、拟杆菌属以及普雷沃氏菌科等有益菌的相对丰度显著提高,同时普雷沃氏菌属2、反刍真杆菌群等有害菌的相对丰度降低。徐锋等^[20]对2型糖尿病患者和健康人群的粪便样本进行测序分析,发现健康人群中拟杆菌和双歧杆菌数量显著低于2型糖尿病组,而普雷沃氏菌数量则显著高于2型糖尿病组。

综上所述,宿主遗传、饮食、药物等因素均可影响肠道菌群结构,随着更深一步的研究,将为调控肠道菌群结构的稳定性提供更科学的手段和方法。

3 肠道菌群与肠道黏液层的互作效应

3.1 黏液层的供能和过滤作用

肠道黏液层是主要以MUC-2为基本骨架组成的凝胶型网状结构,分为内外两层,外层厚度约为100 nm,内层厚度约为50 nm。黏液外层为疏松层,MUC-2的相对间隙较大,为肠道菌群的定植提供了基础条件。K. A. Thomsson等^[21]研究结果表明,人类和小鼠结肠MUC-2的O型寡糖结构大不相同,假设细菌表面特异性受体与宿主MUC-2多糖的结合是一种特殊的选择机制,那么人类和小鼠MUC-2多糖的差异可能是导致其肠道菌群差异的主要原因。另外,某些菌偏好定植在MUC-2含量高的黏液层,其原因可能是这些共生菌能以MUC-2为生长代谢基质,充分利用其碳源和氮源,产生挥发性脂肪酸(VFA),为宿主提供能量^[22-23]。黏液内层为紧密层,MUC-2的相对间隙小,紧贴于肠上皮细胞。使肠腔和肠上皮细胞充分隔离开来,一些致病性的生物大分子和致病菌无法通过,起“过滤作用”,且杯状细胞对MUC-2的分泌是连续且不间断的,当外层MUC-2被定植菌水解时,内层黏液会稀释且平行移动到外层,以补充外黏液层的损失,此时杯状细胞也会持续



分泌 MUC-2 来补充内黏液层,维持循环的动态平衡,使整个肠道黏液层和肠黏膜趋于稳定,共同维持肠道健康。

3.2 肠道菌群参与 MUC-2 的合成、降解和分泌

MUC-2 的合成和分泌是一个复杂的过程,杯状细胞染色体 11P15 位点存在编码 MUC-2 的基因序列,MUC-2 单体经核糖体翻译后转移至内质网,单体之间通过二硫键结合成二聚体,然后被转移至高尔基体,在多种糖基转移酶的参与下进行 O 型糖基化,完全加工后的 MUC-2 储存在转运囊泡中,被转运至细胞表面,与其他物质一起形成凝胶型网状结构^[24]。其分泌类型有两种:一种是处于正常生理状态下的基础型,分泌速度缓慢而持续;另一种是病理状态下的调节型,分泌速度迅速且大量。

多项研究结果表明,肠道菌群及其代谢产物能参与 MUC-2 的合成和分泌。明齿状双歧杆菌附着和定植在肠道黏液层,且与 MUC-2 的基因表达和 MUC-2 数量的增加有关,其可能原因是明齿状双歧杆菌能分泌醋酸盐,还能释放调节杯状细胞的产物 γ 氨基丁酸(GABA),并以此来上调 MUC-2 基因表达和刺激介导自噬的 Ca^{2+} 信号转导,从而增强肠黏液层和杯状细胞功能,净增加 MUC-2 的产生^[25]。牙龈卟啉单胞菌能分泌半胱氨酸蛋白酶(RgpB),能够在 C 基末端的 IR↓TT 和 NR↓QA 两个特定位点上裂解 MUC-2,其中只有 IR↓TT 位点裂解会导致 MUC-2 聚合网的溶解;相比之下,MUC 的 1 400 个 N 基端没有受到 RgpB 的影响;而且 T3 乙酰半乳糖胺(GalNAc-T3)能在 IR↓TT 位点对第 2 个苏氨酸进行糖酵解,此时 MUC-2 才能对 RgpB 的降解产生抗性^[26]。同时隋欣^[27]研究结果表明,乳酸杆菌和双歧杆菌可能增加内源性毒素(如 LPS)的含量,刺激肠道杯状细胞的增殖和分泌,使 MUC-2 的 mRNA 表达量增加。Wu M. 等^[28]将 MUC-2 基因缺失小鼠(Muc2^{-/-})和正常小鼠(Muc2^{+/+})分别饲喂 48,98,118,138,178 d 后,采集粪便,通过 16S rRNA 高通量测序发现 Muc2^{-/-}组 Shannon 指数和 Chao 指数比正常组高,但是厚壁菌门增多数量、拟杆菌门数量减少且富集的大部分是脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)和埃希氏杆菌属(*Escherichia*)等有害菌,说明 MUC-2 基因缺失可能导致有害菌群的黏附增多,可能诱导结肠炎和结直肠癌。S. J. Lee 等^[29]研究结果表明,创伤型弧菌能分泌弹性蛋白酶 VvpE,VvpE 能诱导还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶 2 和中性粒细胞胞浆因子 1 进入与内凝集蛋白(ITLN)结合的脂质筏,以促进活性氧(ROS)的产生,从而诱导蛋白激酶 C(PKC)的磷酸化和易位,激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,使 MUC-2 启动子-193CPG 位点和-274CPG 位点高度

甲基化,抑制 MUC-2 基因的表达。

4 肠道菌群与 IECs 的互作效应

4.1 IECs 对肠道菌群的摄取和转运

IECs 中 M 细胞具有特殊的对病原微生物的摄取和转运模式,也被称作是肠黏膜免疫的“门户”。M 细胞表面的模式识别受体(PRR)识别微生物结构成分——病原相关分子模式(PAMP),通过吸附、吞噬等方式捕获病原微生物后,经囊泡呈递给肠相关淋巴组织,启动免疫应答^[30]。N. A. Mabbott 等^[31]研究结果表明,M 细胞顶端表面能特异性表达大量糖蛋白 2(GP2)来抑制致病菌的侵入,其可能机制是 GP2 选择性结合到了某些致病菌的 I 型鞭毛蛋白上,使致病菌的运动能力减弱且数目减少。H. Ohno 等^[32]研究结果表明,M 细胞根尖表面还表达另一种细胞膜病毒蛋白(PrPC),可能是致病菌牛布鲁氏杆菌在巨噬细胞上的内在化受体。另外,M 细胞还能表达 GP2 的同源物——尿调节素(UMOD),也可以特异性与某些致病菌 I 型鞭毛蛋白结合,并可能通过阻止这些细菌与尿上皮细胞结合来发挥作用^[33-34]。未来对 M 细胞上的细菌摄取受体(包括 GP2 和 PrPC)的研究将大大提高研究人员对肠黏膜免疫的理解,并为“M 细胞靶向接种”提供一种新途径。

4.2 IECs 分泌产物影响肠道菌群结构

IECs 中肠内分泌细胞分泌或调节某些胃肠道激素,如 K 细胞、肠嗜铬细胞等通过调节促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮(CORT)、促肾上腺皮质激素释放因子的水平,作用于下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,经内分泌途径影响宿主行为和肠道菌群结构^[35]。潘氏细胞能分泌多种具有抗微生物作用的多肽和蛋白质,称为抗微生物肽(AMPs),其中分泌最多的 AMPs 是 α -防御素^[36]。多项研究结果表明, α -防御素具有广泛的抑菌作用。N. H. Salzman 等^[37]分析了人类甲型防御素(DEF5)转基因小鼠的肠道微生物群落,发现与对照组相比,转基因小鼠 DEF5 与菌群种类的改变显著相关,而与细菌总数无关,且表达 DEF5 小鼠的分节丝状细菌显著减少,产 IL-17 的固有层 T 淋巴细胞减少,这表明 α -防御素在调节共生菌组成方面发挥新的平衡作用。K. Masuda 等^[38]研究了防御素-Crp4 对共生菌和非共生菌的杀菌作用,结果显示,氧化后的防御素-Crp4 对 13 种共生细菌中的 8 种(包括两歧双歧杆菌和干酪乳杆菌)只有极低或无杀菌活性,对 11 种非共生细菌(如鼠伤寒杆菌、鼠伤寒杆菌)和 12 种共生细菌中的 5 种具有相当强的杀菌活性;当防御素-Crp4 的二硫键 r-Crp4 暴露于加工酶 MMP-7 时,r-Crp4 被降解,杀菌活性消失。因此,认为防御素-Crp4 对肠道菌群具有的选择性杀菌作用是依赖于其二硫键的活性。



4.3 肠道菌群及代谢物影响 IECs 增殖和分化

IECs 的再生是通过肠道隐窝干细胞(intestinal crypt stem cells, ICSs)的持续分化和增殖来维持的。IECs 增殖和凋亡的不平衡是导致肠黏膜屏障功能受损的原因之一。多种定植菌能定植于肠黏膜并打破 IECs 增殖和凋亡的动态平衡。Yin X. L. 等^[39]研究表明,定植于肠道的益生菌可通过调节 Wnt 和 Notch 信号通路实现肠干细胞 Lgr5⁺ 的定向分化。如果这两种信号通路同时被激活,则可使 ICSs 自我增殖;同时被抑制则诱导杯状细胞定向分化;Notch 信号通路激活同时 Wnt 被抑制,则 ICSs 被分化为潘氏细胞,而内分泌细胞的分化只需 Notch 信号通路被抑制而与 Wnt 信号通路无关。定植菌除了能影响 IECs 细胞分化和 ICSs 增殖基因表达外^[40],还能分泌某些代谢产物促进免疫细胞分泌细胞因子作用于 IECs 来增加细胞数量。Hou Q. H. 等^[41]研究表明,D8 罗伊氏乳杆菌能定植在肠黏膜,且可改善葡聚糖硫酸钠盐(DSS)诱导的肠黏膜损伤,其代谢产物吡啶-3-乙醛通过芳基羟受体(AhR)刺激固有层淋巴细胞分泌 IL-22 进而诱导 STAT3 的磷酸化以促进肠上皮细胞增殖。王吉祥^[42]利用 LPS 和鼠伤寒沙门氏杆菌刺激鸡十二指肠上皮细胞,结果试验组十二指肠内细胞增殖减弱,细胞凋亡显著增强,Toll 样受体 4(TLR4)表达量增强,说明鼠伤寒沙门氏杆菌能激活 TLR4 从而使十二指肠上皮细胞增殖与凋亡的平衡遭到破坏。定植菌的代谢产物如短链脂肪酸也在维持 IECs 结构和功能方面起着重要作用,其中丁酸被认为是肠上皮细胞的主要能量来源,丁酸盐对调节肠道健康、促进动物生长方面有着重要意义。在肉仔鸡日粮中添加包被丁酸钠能极显著降低料肉比,增加十二指肠的绒毛高度,降低绒毛高度与隐窝深度的比值,改善肠道形态,促进肉仔鸡生长^[43]。丁酸钠还能缓解羔羊的早期断奶应激,改善肠道组织结构,丰富肠道微生物多样性^[44]。丁酸还有显著的抗仔猪腹泻作用,其作用机理可能是降低了 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 等促炎细胞因子的表达,增加了 β 转化生长因子(TGF- β)、IL-10 等抗炎因子的表达,抑制了核因子蛋白 I κ B 的磷酸化来减轻 NF- κ B 炎症信号通路的活性,从而抑制了炎症反应^[45]。

4.4 肠道菌群影响紧密连接蛋白的表达

IECs 之间的紧密连接是由多个蛋白质组成的动态变化复合体,属于不通透连接,起着增强细胞间接连接、传递信息的作用;它能有效封闭细胞间间隙,维持细胞极性和肠道屏障的完整性,对肠道稳态有重要意义。许多外源添加菌能定植在肠道并影响紧密连接蛋白的表达。德氏乳杆菌能显著提高 21 日龄和 28 日龄仔猪空肠和回肠带状闭锁蛋白和咬合蛋白 mRNA 的表达水平并缓解哺乳仔猪机体氧化应激,改

善肠道结构功能,促进仔猪的生长发育^[46]。罗波文等^[47]向体外建立的仔猪肠道上皮细胞氧化应激模型添加不同剂量的嗜酸乳杆菌,发现随着嗜酸乳杆菌浓度的增加,细胞活力逐渐上升,抗氧化能力增强,胞浆内带状闭锁蛋白-1、咬合蛋白和闭合蛋白的表达量显著降低。夏亿等^[48]将产气荚膜梭菌感染肉仔鸡后,接种发酵乳杆菌和凝结芽孢杆菌,结果感染组较对照组的十二指肠和空肠闭合蛋白-1、带状闭锁蛋白-1 基因相对表达量显著增加。发酵乳杆菌组显著上调了 21 天十二指肠和 28 天空肠带状闭锁蛋白-1 基因表达量。凝结芽孢杆菌组显著上调了 21 天十二指肠带状闭锁蛋白-1 和空肠闭合蛋白-1、咬合蛋白基因相对表达量,说明在肉仔鸡日粮中添加发酵乳杆菌和凝结芽孢杆菌能促进肉仔鸡后肠道乳酸菌的增殖,抑制大肠杆菌等有害菌的增殖,从而有效减轻感染产气荚膜梭菌所带来的肠道损伤。徐函等^[49]用解淀粉芽孢杆菌 SC06 和肠毒性大肠杆菌 K88 分别处理 IECs IPEC-1,结果 K88 处理组显著上调了带状闭锁蛋白-1 和咬合蛋白基因的表达量,显著下调了闭合蛋白-3 和闭合蛋白-4 基因的表达量;SC06 处理组显著上调了带状闭锁蛋白-1 和闭合蛋白-4 基因的表达量。

5 肠道菌群与黏膜固有层的互作效应

肠道黏膜固有层中存在许多分散性淋巴细胞和其他免疫细胞,在宿主免疫反应中发挥重要效应,肠道菌群在宿主肠黏膜免疫系统的发育与功能完善方面发挥着非常重要的作用。近年来,益生菌常被用来以营养干预的形式来改变肠道微生态从而促进肠黏膜的免疫功能。Zhaxi Y. P. 等^[50]研究表明,Du-an-Nai-An(发酵蛋清培育出的一种酵母益生菌)能促进断奶仔猪十二指肠淋巴组织的增生,空肠黏膜下层淋巴细胞进入固有层,肠系膜淋巴结内的淋巴结节发育良好,中心清晰可见,包含明显的明暗区,淋巴结节向淋巴结包膜附近扩散。Che L. Q. 等^[51]研究表明,在日粮中添加活酵母可以减轻感染肠毒素性大肠杆菌 K88 仔猪腹泻的严重程度,这可能与渗透性、先天免疫和细菌谱的改善有关。共生微生物的先天识别受到固有层髓细胞(LPMO)中模式识别受体(PRR)低表达或缺失的影响,TLR4 被认为是最典型的病原体识别受体,在免疫细胞和 IECs 表面均表达,对稳态条件下持续识别选择性共生菌和保护黏膜免受外源性损伤至关重要。TLR4 的激活能引发炎症细胞因子和趋化因子的表达,并招募先天和适应性免疫细胞来限制细菌的侵袭^[52]。肠道菌群还能活化固有层淋巴细胞(ILC3),使其高度表达 IL-17、IL-22 等细胞因子从而防止病原菌感染^[53]。某些共生菌还能诱导不同亚群 T 淋巴细胞的分化和增殖。Wang Y. L. 等^[54]研究表明,分节丝状芽孢杆菌(SBF)定



植在肠道后,可使与 Th17 分裂分化相关的细胞因子如 IL-17A、IL-17F 和 IL-22 含量增加,加速促进 Th0 向 Th17 分化,增强了宿主的抗感染能力。

6 结语

在正常生理状态下,肠道菌群和肠道黏膜的相互作用处于微妙的动态平衡中,一旦平衡被打破,则会导致致病菌的极速增加,同时肠道黏膜结构和功能也会严重受损。当前虽已认识到肠道菌群能影响肠黏膜的生理和屏障功能,且这种关系具有双向性,但其涉及的具体分子和细胞机制仍然有待深入研究。了解肠道菌群和肠黏膜的互作机制,对于预防和治疗动物肠道疾病乃至研发相关兽药至关重要。

参考文献:

- [1] BISCHOFF S C, BARBARA G, BUURMAN W, et al. Intestinal permeability: a new target for disease prevention and therapy[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 189.
- [2] CRISTINA M, ANA G, MARÍA V, et al. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome[J]. Gut Liver, 2012, 6(3): 305-315.
- [3] 胡艳艳, 刘小伟. 肠道杯状细胞结构和功能的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(5): 424-430.
- [4] DEKKER J, ROSSEN J W, BULLER H A, et al. The MUC family: an obituary[J]. Trends Biochem Sci, 2002, 27(3): 126-131.
- [5] 万华云, 胡君宜, 王子旭, 等. 肠道微生物-上皮细胞屏障互作研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(12): 3642-3649.
- [6] 浦江, 付山峰, 肖海娟, 等. 肠道 M 细胞结构和功能的研究进展[J]. 海军总医院学报, 2005, 18(1): 35-39.
- [7] 陈建辉, 李慧峰, 雷照亮, 等. 肠道黏膜免疫的研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016(01上): 49-51.
- [8] HUSBAND A J, KRAMER D R, BAO S, et al. Regulation of mucosal IgA responses in vivo: cytokines and adjuvants[J]. Vet Immunol Immunopathol, 1996, 54(1): 1-4.
- [9] 吕于明. 动物免疫营养[M]. 北京: 科学出版社, 2011.
- [10] BERTEVELLO P L, LOGULLO A F, NONOGAKI S, et al. Immunohistochemical assessment of mucosal cytokine profile in acetic acid experimental colitis[J]. Clinics (Sao Paulo), 2005, 60(4): 277-286.
- [11] REY J, GARIN N, SPERTINI F, et al. Targeting of secretory IgA to Peyer's patch dendritic and T cells after transport by intestinal M cells[J]. J Immunol, 2004, 172(5): 3026-3033.
- [12] BRANDTZAEG P. Induction of secretory immunity and memory at mucosal surfaces[J]. Vaccine, 2007, 25(30): 5467-5484.
- [13] 王世若, 王兴龙, 韩文瑜. 现代动物免疫学[M]. 吉林: 吉林科学技术出版社, 1996.
- [14] BÄCKHED F, LEY R E, SONNENBURG J L, et al. Host-bacterial mutualism in the intestine[J]. Science, 2005, 307(5717): 1915-1920.
- [15] 翟齐啸, 田丰伟, 王刚, 等. 肠道微生物与人体健康的研究进展[J]. 食品科学, 2013, 34(15): 337-341.
- [16] GOODRICH J K, WATERS J L, POOLE A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome[J]. Cell, 2014, 159(4): 789-799.
- [17] 刘红宾. 母猪微生物垂直传递影响仔猪肠道的微生物定植与功能发育[D]. 北京: 中国农业大学, 2019.
- [18] 张芹, 周中凯, 任晓冲. 高通量测序技术研究高糖饮食对小鼠肠道菌群的影响[J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(5): 1776-1782.
- [19] 李琳倩, 张云龙, 刘日亮, 等. 中草药添加剂对后备母猪生长性能、发情率、血清指标和肠道微生物的影响[J]. 动物营养学报, 2020, 32(6): 2586-2600.
- [20] 徐锋, 贺超奇, 来汉江, 等. 2 型糖尿病患者与正常人群肠道菌群的比较研究[J]. 中华全科医学, 2015, 13(6): 996-999.
- [21] THOMSSON K A, HOLMÉN-LARSSON J M, ANGSTRÖM J, et al. Detailed O-glycomics of the Muc2 mucin from colon of wild-type core 1- and core 3-transferase-deficient mice highlights differences compared with human MUC2[J]. Glycobiology, 2012, 22(8): 1128-1139.
- [22] OTTMAN N, DAVIDS M, SUAREZ-DIEZ M, et al. Genome-scale model and omics analysis of metabolic capacities of akkermansia muciniphila reveal a preferential mucin-degrading lifestyle. [J]. Appl Environ Microbiol, 2017, 83(18): e01014-17.
- [23] DERRIEN M, COLLADO M C, BEN-AMOR K, et al. The mucin degrader akkermansia muciniphila is an abundant resident of the human intestinal tract[J]. Appl Environ Microbiol, 2008, 74(5): 1646-1648.
- [24] 聂烁, 闻正顺. 肠道黏蛋白 2 的分泌、结构、合成调控及其在肠道疾病发生发展中的作用[J]. 动物营养学报, 2020, 32(6): 2521-2532.
- [25] ENGEVIK M A, LUK B, CHANG-GRAHAM A L, et al. Bifidobacterium dentium fortifies the intestinal mucus layer via autophagy and calcium signaling pathways[J]. mBio, 2019, 10(3): e01087-19.
- [26] VAN DER POST S, SUBRAMANI D B, BÄCKSTRÖM M, et al. Site-specific O-glycosylation on the MUC2 mucin protein inhibits cleavage by the porphyromonas gingivalis secreted cysteine protease (RgpB)[J]. J Biol Chem, 2013, 288(20): 14636-14646.
- [27] 隋欣. 益生菌对雏鸡肠道杯状细胞数量及黏蛋白 2 含量的影响[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2014.
- [28] WU M, WU Y, LI J, et al. The dynamic changes of gut microbiota in Muc2 deficient mice[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2809.
- [29] LEE S J, JUNG Y H, OH S Y, et al. Vibrio vulnificus VvpE inhibits mucin 2 expression by hypermethylation via lipid raft-mediated ROS signaling in intestinal epithelial cells[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(1): e1787.
- [30] 张悦, 苑梦伟, 刘开阳, 等. 肠道 M 细胞摄取、转运抗原机制及其临床应用研究进展[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(12): 90-94.
- [31] MABBOTT N A, DONALDSON D S, OHNO H, et al. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium[J]. Mucosal Immunol, 2013, 6(4): 666-677.
- [32] OHNO H, HASE K. Glycoprotein 2 (GP2): grabbing the FimH bacteria into M cells for mucosal immunity[J]. Gut Microbes, 2010, 1(6): 407-410.
- [33] HASE K, KAWANO K, NOCHI T, et al. Uptake through glycoprotein 2 of FimH(+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response[J]. Nature, 2009, 462(7270): 226-230.
- [34] SATO S, KANETO S, SHIBATA N, et al. Transcription factor SpiB-dependent and -independent pathways for the development of Peyer's patch M cells[J]. Mucosal Immunol, 2013, 6(4): 838-846.
- [35] 唐慧琴, 王振华, 潘康成. 肠道菌群与神经-内分泌-免疫轴关系的研究进展[J]. 中国预防兽医学报, 2017, 39(12): 1034-1038.
- [36] UEMATSU S, FUJIMOTO K. The innate immune system in the intestine[J]. Microbiol Immunol, 2010, 54(11): 645-657.
- [37] SALZMAN N H, HUNG K, HARIBHAI D, et al. Enteric defensins



- are essential regulators of intestinal microbial ecology [J]. *Nat Immunol* 2010 ,11(1) : 76-82.
- [38] MASUDA K ,SAKAI N ,NAKAMURA K ,et al. Bactericidal activity of mouse alpha-defensin cryptdin-4 predominantly affects noncommensal bacteria[J]. *J Innate Immun* 2011 ,3(3) : 315-326.
- [39] YIN X L ,FARIN H F ,VAN ES J H ,et al. Niche-independent high-purity cultures of Lgr5+ intestinal stem cells and their progeny [J]. *Nat Methods* 2014 ,11(1) : 106-112.
- [40] RAKOFF-NAHOUM S ,KONG Y ,KLEINSTEIN S H ,et al. Analysis of gene-environment interactions in postnatal development of the mammalian intestine [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ,112(7) : 1929-1936.
- [41] HOU Q H ,YE L L ,LIU H F ,et al. Lactobacillus accelerates ISCs regeneration to protect the integrity of intestinal mucosa through activation of STAT3 signaling pathway induced by LPLs secretion of IL-22 [J]. *Cell Death Differ* 2018 ,25(9) : 1657-1670.
- [42] 王吉祥. 鼠伤寒沙门氏菌刺激对鸡十二指肠上皮细胞增殖与凋亡的影响 [D]. 武汉: 华中农业大学 ,2015.
- [43] 刘馨忆. 包被丁酸钠对肉仔鸡生长性能、免疫功能及肠道组织形态的影响 [J]. *饲料研究* 2020 ,43(6) : 41-44.
- [44] 左丽君. 丁酸钠对断奶羔羊生长性能、胃肠道发育及肠道微生物的影响 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学 ,2020.
- [45] 胡宁敏, 陈代文, 余冰, 等. 丁酸对断奶仔猪腹泻的缓解作用及其机理研究进展 [J]. *动物营养学报* 2020 ,32(5) : 1973-1979.
- [46] 侯淑玲. 哺乳期灌服德氏乳杆菌对仔猪肠道氧化应激干预效果研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学 ,2017.
- [47] 罗波文, 邹田德, 陈丽玲, 等. 嗜酸乳杆菌对氧化应激仔猪小肠上皮细胞抗氧化能力和紧密连接蛋白表达的影响 [J]. *动物营养学报* 2020 ,32(5) : 2108-2115.
- [48] 夏亿, 张元可, 徐晶云, 等. 发酵乳杆菌和凝结芽孢杆菌对产气荚膜梭菌感染肉鸡生长性能和肠道健康的影响 [J]. *中国畜牧兽医* 2019 ,46(10) : 2927-2936.
- [49] 徐函, 曹雪芳, 刘容容, 等. 解淀粉芽孢杆菌 SC06 与肠毒性大肠杆菌 K88 对 IPEC-1 细胞转运载体、紧密连接、凋亡和免疫相关基因表达的影响 [J]. *动物营养学报* 2019 ,31(5) : 2267-2277.
- [50] ZHAXI Y P ,MENG X ,WANG W ,et al. Duan-Nai-An , a yeast probiotic , improves intestinal mucosa integrity and immune function in weaned piglets [J]. *Sci Rep* ,2020 ,10(1) : 4556.
- [51] CHE L Q ,XU Q ,WU C ,et al. Effects of dietary live yeast supplementation on growth performance ,diarrhoea severity ,intestinal permeability and immunological parameters of weaned piglets challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli* K88 [J]. *Br J Nutr* ,2017 ,118(11) : 949-958.
- [52] NEAL M D ,LEAPHART C ,LEVY R ,et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier [J]. *J Immunol* 2006 ,176(5) : 3070-3079.
- [53] OKUMURA R ,TAKEDA K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers [J]. *Inflamm Regen* 2018 ,38(2) : 1168-1174.
- [54] WANG Y L ,YIN Y S ,CHEN X ,et al. Induction of intestinal Th17 cells by flagellins from segmented *Filamentous bacteria* [J]. *Front Immunol* 2019 ,10: 2750.

Research progress on the interaction between intestinal flora and intestinal mucosa and its mechanism

LI Shun^{1 2} ,YUAN Yong^{1 2} ,HUANG Xingguo^{1 2*}

(1. College of Animal Science and Technology ,Hunan Agricultural University ,Changsha 410128 ,China;

2. Hunan Co-Innovation Center of Animal Production Safety ,Changsha 410128 ,China)

Abstract: The material exchange between the host and the external environment mainly occurs in the gastrointestinal tracts. Intestinal mucosa is the first barrier between the body's intestines and the outside environments , and plays a vital role in regulating intestinal immune response , defending the infiltration of foreign pathogens , as well as exerting other physiological functions. Simultaneously , both intestinal flora and its metabolites also play an essential role in these biological events. In this paper , the interaction between intestinal flora and intestinal mucosa and its mechanism were reviewed in order to provide reference for the treatment of animal intestinal diseases.

Keywords: intestinal flora; intestinal mucosal barrier; mucins; intestinal epithelial cells; innate immunity

(020)