

微生物学报 *Acta Microbiologica Sinica*  
54(5):480-486; 4 May 2014  
ISSN 0001-6209; CN 11-1995/Q  
http://journals.im.ac.cn/actamicrocn  
doi: 10.13343/j.cnki.wsxb.2014.05.002

## 单胃动物肠道微生物菌群与肠道免疫功能的相互作用

杨利娜, 边高瑞, 朱伟云\*

南京农业大学消化道微生物研究室, 江苏 南京 210095

**摘要:** 动物胃肠道栖息着大量的微生物, 这些微生物及其代谢产物在营养、免疫等方面对宿主的健康有重要的意义。近年来研究发现肠道微生物与免疫系统间存在密切的交流和互作机制, 尽管肠道共生菌具有定植抑制效应, 但肠道微生物也可通过其特定组分刺激免疫细胞如 Tregs 细胞、Th17 细胞的分化, 肠道菌群的紊乱可能导致细菌移位、肠道屏障功能损伤, 影响机体健康。宿主免疫系统可通过分泌多种免疫效应因子如 MUC、sIgA、ITF、RegIII $\gamma$ 、 $\alpha$ -防御素等调节肠道微生物的分布和组成, 调节肠道菌群的稳态。本文综述了单胃动物肠道微生物菌群的组成, 深入探讨了肠道微生物菌群与动物肠道免疫功能之间的相互作用。

**关键词:** 肠道微生物, 肠道免疫, 肠道功能

**中图分类号:** R392      **文章编号:** 0001-6209(2014)05-0480-07

肠道微生物在维持宿主营养、免疫等方面发挥着重要作用。肠道微生物菌群的紊乱可导致肥胖、糖尿病、过敏等疾病的发生<sup>[1]</sup>。肠道共生微生物的主要功能是帮助宿主代谢, 使得能量和营养物质更好的被利用, 为肠道上皮细胞提供营养, 增强宿主免疫功能, 帮助寄主抵抗病原菌<sup>[2]</sup>。近年, 肠道菌群对宿主免疫系统的影响受到越来越多关注, 肠道菌群的研究已经成为全世界研究的热点。在过去的一段时间, 大量研究以瘤胃微生物菌群为研究对象, 使得人们更加系统地了解了瘤胃微生物菌群, 然而, 对单胃动物肠道微生物菌群的研究还停留在相对初级的阶段, 因此本文就包括人在内的单胃动物肠道微生物与免疫做一综述。

### 1 单胃动物肠道微生物的组成

单胃动物包括人类在内, 其消化道内存在多种类型的微生物, 包括细菌、古菌、真菌、病毒和寄生虫等, 这些微生物及其代谢产物在营养、免疫等方面对宿主的健康有重要的意义<sup>[2-3]</sup>。消化道内细菌在数量上占绝对优势, 且主要是厌氧细菌<sup>[4]</sup>。研究人员多通过采用 16S rRNA 基因测序, 对细菌进行种属鉴定。GenBank 里登录有超过 20 万种单胃动物细菌 16S rRNA 基因序列, 能确定种属的细菌有 1822 种, 其中不可培养的有 1689 种<sup>[5]</sup>。

研究表明, 整个消化道内均存在微生物, 且不同肠段微生物组成存在差异。在胃和小肠内, 主要以梭菌 IX 群、链球菌和乳杆菌等为优势菌群, 每克消

基金项目: 国家自然科学基金(30810103909); 科技部中国-欧盟科技合作项目(1008)

\* 通信作者。Tel: +86-25-84395523; E-mail: zhuweiyun@njau.edu.cn

作者简介: 杨利娜(1989-), 女, 陕西榆林人, 硕士研究生, 主要从事消化道微生物研究。E-mail: xingxingyl@126.com

收稿日期: 2013-07-05; 修回日期: 2013-09-05

化道内容物内细菌的数量为  $10 - 10^7$ ; 盲肠微生物多样性较高, 以厚壁菌门中的梭菌 IV 群和梭菌 XIV 群和拟杆菌门为最优势菌群, 细菌数量为  $10^{12} - 10^{13}$  /克内容物; 自结肠至直肠, 微生物的优势菌群仍为拟杆菌门和厚壁菌门<sup>[6]</sup>。本实验室多年来一直从事消化道微生物的研究, 着重研究了猪和小鼠等单胃动物以及牛、羊等反刍动物的胃肠道微生物的组成及影响因素。大量研究表明肠道微生物菌群受到许多因素的影响, 包括亲缘关系、日粮组成、日龄、生活环境和应激等。Lay 等研究表明, 不同国籍的人其消化道微生物菌群存在较大差异<sup>[7]</sup>。Spor 等通过对比发现同卵双胞胎之间微生物的相似性高于异卵双胞胎<sup>[8]</sup>。Xu 等研究发现纤维类物质可对微生物菌群产生一定影响<sup>[9]</sup>。本实验室研究发现, 断奶对仔猪肠道微生物菌群影响明显, 断奶后仔猪食用日粮后其肠道微生物菌群发生改变, 同时健康和腹泻仔猪肠道菌群多样性差异很大<sup>[10-12]</sup>; 酵母培养物中主要成分为酵母细胞, 其细胞壁含有甘露寡糖和  $\beta$ -葡聚糖, 酵母细胞壁多糖可与含有 I 型鞭毛的致病菌结合从而阻断致病菌粘附到肠壁, 在肠道中可发挥益生作用, 日粮中添加酵母培养物后肠道中 Th1 细胞数量和 IL-6 的表达水平升高, 增强了仔猪细胞免疫的水平<sup>[13]</sup>; 动物腹泻后肠道菌群失衡, 乳酸杆菌和双歧杆菌等肠道益生菌减少, 并出现一些肠道致病菌, 如 *Helicobacter typhlonicus*, *Shigella flexneri* 等, 以小鼠为研究模型发现饲喂合适剂量的染料木素可以增加乳酸杆菌的数量, 抑制上述病原菌的定植, 在一定程度上改善肠道菌群结构<sup>[14]</sup>。这些研究说明肠道微生物菌群在维持宿主机体健康方面发挥重要作用。

## 2 肠道免疫系统对微生物菌群的影响

新生儿出生后, 由于受母体环境和外界环境的影响, 微生物会在肠道内逐渐定植, 随着微生物的存在, 机体免疫系统逐渐发育成熟<sup>[15]</sup>。大量研究表明, 肠道微生物和宿主间存在广泛的免疫互作, 免疫系统可以通过细胞免疫和体液免疫途径, 在多种免疫效应因子共同作用下, 影响肠道微生物的分布和组成<sup>[16]</sup>。

### 2.1 肠道黏膜免疫系统影响微生物在肠道的分布

免疫系统通过分泌多种免疫因子使微生物在肠

腔有规律的分层分布, 以尽量减少微生物与小肠上皮的直接接触面积。其次, 免疫系统将与上皮细胞直接接触的微生物限制在肠道的免疫组织中, 限制其与全身性免疫系统接触的范围, 将微生物对宿主健康的不良影响降到最低<sup>[16]</sup>。免疫系统对微生物区域化作用主要依靠肠黏膜免疫。肠黏膜屏障是肠黏膜免疫发挥作用的重要结构基础, 是宿主抵御微生物和有害物质的第一道防线<sup>[17]</sup>。

肠黏膜屏障由肠道黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接与菌膜三者构成, 能有效阻止细菌穿透黏膜进入深部组织。同时, 黏液蛋白 (MUC) 与分泌型 IgA (sIgA) 及细胞碎片、电解质、水等共同在肠上皮表面形成疏水的黏液凝胶层。研究发现, 黏液凝胶层为双分子层结构, 其中结肠黏液层分层最为明显, 而小肠内外黏液层界限相对比较模糊。外黏液层结构松散, 是动物体内最大的储菌库, 其中含有的细菌超过 500 种, 专性厌氧菌可占 99% 左右; 内黏液层结构紧致, 其中一般无微生物生存<sup>[16]</sup>。

MUC2 蛋白是肠道中最丰富的粘蛋白, 在胆碱类物质的刺激下, 释放到外黏液层, 与病原微生物竞争性结合上皮细胞的黏附素受体, 抑制病原微生物在肠道的黏附与定植。乳酸菌 LGG 能促进 MUC2 的表达, 显著抑制 *E. coli* K1 株对新生大鼠肠道的粘附与侵袭, 从而显著减低菌血症与脑膜炎发生率<sup>[18]</sup>。MUC2 蛋白突变或缺失, 可造成人和小鼠慢性肠炎的发生。机体 MUC2 蛋白突变会引起内质网应激, 激活未折叠蛋白反应 (UPR)。UPR 可影响潘氏细胞的数量和抗菌活性, UPR 基因缺失引起肠隐窝内溶菌酶活性下降, 从而隐窝浆液对沙门氏菌的杀伤力降低<sup>[19]</sup>。肠道三叶因子 (ITF) 作为黏膜损伤的快速修复反应肽, 能诱导上皮细胞增殖和迁移, 从而促进黏膜愈合。ITF 与 MUC 共同表达, 可促进可溶性黏液的分泌, 二者通过疏水键形成凝胶复合物, 并增加黏液黏度, 在肠黏膜保护和修复中发挥协同作用<sup>[6]</sup>。

胰岛再生源蛋白  $3\gamma$  (RegIII $\gamma$ ) 由潘氏细胞分泌, 可以抑制损伤组织处细菌的生长, 控制肠道菌群的扩散和防止病原菌感染肠道。当 RegIII $\gamma$  与  $10^5 - 10^6$  CFU/mL 李斯特菌或粪肠球菌共同孵育时, 随着浓度增加, 细菌存活率明显下降, 当 RegIII $\gamma$  浓度为  $5 \mu\text{mol/L}$  时, 李斯特菌存活率仅为 1%<sup>[20-21]</sup>。研究发现, IL-22 能够诱导 RegIII $\beta$  和 RegIII $\gamma$  的表达,

RegIII $\beta$  和 RegIII $\gamma$  能够抑制鼠类柠檬酸杆菌感染结肠,从而保护结肠上皮免受损伤<sup>[22]</sup>。同时,IL-22 也能够激活信号转导和转录活化因子(STAT3)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,STAT3 是 RegIII $\gamma$  表达的重要转录调节因子<sup>[23-24]</sup>。在肠道中除了 IL-22 外,TLRs 信号通路中的 MyD88 对 RegIII $\gamma$  蛋白的表达具有重要的调节作用<sup>[16]</sup>。MyD88 基因敲除小鼠回肠末端 RegIII $\gamma$  的表达量远远低于野生型小鼠,从而导致李斯特菌对 MyD88 基因敲除小鼠回肠末端的感染机率大大增加<sup>[25]</sup>。

黏膜免疫功能中起中心作用的是 sIgA。sIgA 是黏膜应答过程中的主要效应因子。细菌等抗原物质能刺激固有层淋巴细胞(主要为 Th2 细胞)产生大量的 IL-5。IL-5 能够诱导淋巴结生发中心 B 细胞分化为成熟的浆细胞,产生 sIgA<sup>[16]</sup>。sIgA 在体液免疫中发挥重要作用,尤其是在抵御病原菌感染,维持免疫稳定方面。研究表明,生理条件下,黏液层和肠腔内均存在 IgA,而肠道共生菌表面也结合有一定比例的 sIgA,这些 IgA 多包被在厌氧菌表面,IgA 的包被可以防止致病菌的扩散,也能够调节菌群结构<sup>[26]</sup>。

## 2.2 肠道黏膜免疫系统影响微生物组成

大量研究表明,宿主的营养摄入和肠道内环境能够对微生物菌群结构产生很大影响<sup>[27-28]</sup>,此外,免疫系统也可能是影响微生物菌群组成的主要因素。免疫系统通过肠上皮细胞分泌的多种抗菌肽调节肠道菌群结构。 $\alpha$ -防御素是 2-3 kDa 大小的抗菌肽,由潘氏细胞合成并分泌。在潘氏细胞及肠隐窝局部,防御素维持较高浓度,从而保护隐窝内上皮干细胞免受细菌侵袭,同时局部高浓度的防御素可冲洗隐窝中尚未被杀死的微生物,并将这些微生物向肠腔转运。尽管防御素在隐窝附近肠腔内浓度较低,但仍可抑制肠道细菌繁殖,维持肠道菌群的平衡<sup>[29]</sup>。 $\alpha$ -防御素具有广谱的抗菌活性,对革兰氏阳性菌的杀伤力强于革兰氏阴性菌。RegIII $\gamma$  的抗菌作用也具有选择性,它更易与革兰氏阳性细菌细胞壁的肽聚糖结合,而对阴性菌作用较弱<sup>[21]</sup>。

另外,在实验模型中,某些免疫基因的缺失可能对肠道微生物菌群产生影响,这也说明免疫系统的完整性对维持肠道内环境的稳定具有重要作用<sup>[16]</sup>。转录因子 T-bet(由 Tbx21 基因编码)能够控制参与

先天性免疫反应和适应性免疫反应的细胞的炎症应答。缺失 Tbx21 基因的小鼠易患溃疡性结肠炎。将缺失 Tbx21 基因小鼠的肠道微生物转移到正常小鼠体内,使正常小鼠也得溃疡性肠炎。TLR5 缺失小鼠表现出包括胰岛素耐受、高血脂症和体脂增加等代谢并发症,研究发现小鼠体内拟杆菌门和毛螺菌科的菌群数量降低。MyD88 基因敲除的不肥胖小鼠肠道内乳杆菌科、理研菌科和紫单胞菌科菌群数量增加,同时小鼠患 I 型糖尿病的概率降低<sup>[30]</sup>。上皮细胞 NLRP6 炎症体缺陷小鼠的肠道上皮组织内炎症细胞积累,体内微生物菌群发生改变,拟杆菌门细菌数量大量增加,小鼠变得对应激诱导的肠炎非常敏感<sup>[31]</sup>。

这些研究结果均说明免疫能够调节微生物组成。免疫系统像生态系统管理者一样对微生物组成、密度和分布发挥关键性控制作用。

## 3 肠道微生物对肠道黏膜免疫系统的作用

### 3.1 肠道共生菌对肠道免疫稳态的维持

消化道微生物菌群在促进免疫系统发育方面具有重要作用<sup>[32]</sup>。无菌小鼠模型常用来说明消化道微生物菌群怎样影响免疫系统的发育。无菌小鼠体内缺少免疫效应因子和 T 细胞,淋巴组织数量和规模减小,黏膜固有层淋巴结中树突细胞数量下降,sIgA 和抗菌肽含量下降,体内抗体水平很低<sup>[28]</sup>。无菌小鼠先天性免疫应答细胞极度活跃,体内巨噬细胞溶菌酶活性高于正常小鼠<sup>[33]</sup>。有报道表明,细菌的 LPS 可与 LPS 结合蛋白(LBP)、CD14 分子结合,形成 LPS-LBP-CD14 三联复合物,作用于 TLR4(Toll 样受体 4)并激活 MyD88 依赖性信号通路,刺激 T 细胞增生<sup>[34]</sup>。先天免疫系对微生物的识别主要依赖于 Toll 样受体家族(TLRs),不同微生物由不同的 TLRs 来转导信号,TLR2 识别肽聚糖,TLR3 识别双链 RNA,TLR5 识别鞭毛蛋白,TLR9 识别细菌的 CpG DNA。NOD2 是细胞内感受器,可识别革兰氏阳性菌的胞壁肽,还可以识别细胞内感染和细菌对上皮细胞造成的潜在破坏,从而影响肠道菌群稳定<sup>[35]</sup>,胚芽乳杆菌和大肠杆菌刺激无菌小鼠,其体内 NOD2 表达水平可恢复正常<sup>[36]</sup>。梭菌属细菌的定植能够促进无菌小鼠体内调节性 T 细胞(Tregs)

水平恢复正常。另外,研究发现 Tregs 和梭菌属细菌都在近端结肠呈高密度分布。这些结果说明肠道微生物菌群影响免疫细胞的功能<sup>[37]</sup>。

### 3.2 肠道微生物调节 T 淋巴细胞间的平衡

免疫系统通过分泌细胞因子,诱导未分化的 T 淋巴细胞分化为 Tregs 细胞,从而调节肠上皮组织对肠道共生菌的耐受能力,防止自身免疫性疾病发生。减少体内 Th17 细胞的数量能防止或减轻自身免疫性脑脊髓炎(EAE)等自身免疫疾病的发生,IL-17 缺陷小鼠或用 IL-17 受体拮抗剂处理的小鼠,表现出对佐剂诱导的关节炎或 EAE 的抵抗。分节丝状菌(SFB)对 Th17 细胞的发育非常重要,SFB 能够诱导小肠表达血清淀粉样蛋白 A(SAA),SAA 可促进树突细胞分泌 TGF- $\beta$  与 IL-6。TGF- $\beta$  与 IL-6 的协同作用是诱导 Th17 细胞分化的关键因素<sup>[38]</sup>。脆弱拟杆菌能够影响 Tregs 的产生,脆弱拟杆菌的荚膜多糖 PSA 为两性离子多糖,能够刺激 IL-10 的产生,IL-10 诱导 T 细胞向 Tregs 转化。同时,PSA 还能够刺激 Th1 型 T 细胞的分化,促进细胞免疫<sup>[39]</sup>。研究发现,能促进 Th1、Th2 分化的因素,如 IFN- $\gamma$ 、IL-4 能强烈地抑制 Th17 细胞的发育。最近研究发现,IL-2 抑制 Th17 细胞的分化,实验检测到 IL-2 缺陷小鼠其体内 IL-17 表达增强,添加 IL-2 则抑制 Th17 的分化。进一步研究证实,IL-21 也可以与 TGF- $\beta$  一起诱导 Th17 的分化。IL-23 能够上调 IL-17 的表达,增强 Th17 细胞的作用,但不能促进 Th17 分化。Tregs 通过分泌 TGF- $\beta$ ,参与 Th17 细胞分化,TGF- $\beta$  是启动 Th17 分化的必要因素。

研究表明 Tregs 细胞在维持免疫系统稳态上发挥重要作用<sup>[37]</sup>。Tregs 细胞在小肠和结肠中普遍存在,能够控制日粮和肠道微生物菌群刺激引发的不良反应<sup>[40]</sup>。梭状芽胞杆菌 IV 和 XIVa 可以诱导结肠中 Tregs 细胞增加,提高小鼠对肠炎和全身性过敏反应应答的抵抗。Tregs 可防止感染过程中效应分子引起的组织损伤。外周的 Tregs 能引起未分化的 CD4 + T 细胞产生子代 Tregs 细胞<sup>[41]</sup>。

肠道菌群可同时刺激 Tregs 和 Th17 细胞,通过二者的相反的炎症调节作用维持肠道稳态<sup>[28-42]</sup>。Th17 细胞通过分泌 IL-17A,IL-17C,IL-17F,IL-21 和 IL-22 等细胞因子发挥效应功能<sup>[42]</sup>。IL-17A 和 IL-17F 都能诱导小肠慢性炎症的发生。柠檬酸杆菌属细菌刺激可以提高结肠上皮细胞内 IL-17C 的含量。

在 IL-22 的协同作用下,IL-17C 能诱导抗菌肽的产生,抗菌肽可以增强上皮细胞抵抗结肠病原菌感染的能力。IL-17RE 是 IL-17C 的特定受体。IL-17RE 缺陷小鼠产生的抗菌肽水平很低,小鼠体内微生物含量丰富<sup>[43]</sup>。但目前并不清楚小肠 Tregs 细胞怎样应对微生物的刺激。现在的研究提出一种分子机制:共生菌能够促进 Tregs 细胞产生免疫耐受<sup>[44]</sup>。共生菌在维持免疫系统稳定方面很重要,扰乱宿主肠道微生物菌群可增加炎症发生的可能性。

## 4 展望

肠道微生物与宿主免疫系统间的协调与人类健康紧密相关。以动物为模型的实验很好地证明了菌群结构的改变可以引起免疫系统的功能紊乱,同时,免疫细胞、组织的改变可以导致肠道菌群生态平衡的失调。目前,我们只对其中的一些基本过程,如免疫系统可通过分泌多种免疫效应因子如 MUC、sIgA、ITF、RegIII $\gamma$ 、 $\alpha$ -防御素等调节肠道微生物的分布和组成,肠道微生物可通过特定组分刺激免疫细胞、组织发育等有个大致了解,我们需要更好地理解为什么改变的免疫细胞的种类和数量可以影响微生物组成以及微生物如何通过自身代谢产物影响免疫细胞的分化和分布。免疫系统与肠道菌群间的相互作用的细节仍然需要进一步探索。例如共生微生物如何影响免疫细胞如 Tregs 细胞、Th17 细胞的分化依旧不清楚;肠道菌群中只有小部分可以影响免疫细胞分化,而大部分微生物基本上对免疫细胞分化没有作用等等,这些值得我们深入研究。

其次,肠道微生物菌群还包括病毒、噬菌体和真核微生物等,这些微生物群落也与宿主的免疫系统协同进化,它们与免疫系统间相互作用也有待我们进一步研究。目前我们所了解的微生物和免疫系统间的相互作用主要来自肠道,机体其他的表面,如皮肤、上呼吸道、泌尿生殖道中同样含有丰富的微生物,它们同样可以影响宿主身体健康。它们是否和肠道微生物一样对免疫系统有相同的作用有待我们深入研究,同时,肠道微生物与机体其他表面的微生物间是否存在协同和抑制作用也值得我们探索。因此,更好地了解肠道微生物与免疫系统之间的关系,为我们保障机体健康,预防疾病,尤其是免疫系统相关疾病提供了更宽广的思路。

## 参考文献

- [1] Kootte R, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie G, Zoetendal E, De Vos W, Groen A, Hoekstra J, Stroes E, Nieuwdorp M. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2012, 14(2): 112-120.
- [2] Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 2010, 90(3): 859-904.
- [3] Louis P, Scott KP, Duncan SH, Flint HJ. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *Journal of Applied Microbiology*, 2007, 102(5): 1197-1208.
- [4] Luo Y, Zhu W. The intestinal microbiota and obesity of the host. *Acta Microbiologica Sinica*, 2007, 47(6): 1115-1118. (in Chinese)  
罗玉衡, 朱伟云. 消化道微生物区系与肥胖关系的研究进展. *微生物学报*, 2007, 47(6): 1115-1118.
- [5] Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 2005, 307(5717): 1915-1920.
- [6] Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006, 124(4): 837-848.
- [7] Lay C, Rigottier-Gois L, Holmstrom K, Rajilic M, Vaughan EE, de Vos WM, Collins MD, Thiel R, Namsolleck P, Blaut M, Dore J. Colonic microbiota signatures across five northern European countries. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, 71(7): 4153-4155.
- [8] Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 2011, 9(4): 279-290.
- [9] Xu X, Xu P, Ma C, Tang J, Zhang X. Gut microbiota, host health, and polysaccharides. *Biotechnology Advances*, 2013, 31(2): 318-337.
- [10] Zhu W, Yao W, Mao S. Development of bacterial community in faeces of weaning piglets as revealed by denaturing gradient gel electrophoresis. *Acta Microbiologica Sinica*, 2003, 43(4): 503-508. (in Chinese)  
朱伟云, 姚文, 毛胜勇. 变性梯度凝胶电泳法研究断奶仔猪粪样细菌区系变化. *微生物学报*, 2003, 43(4): 503-508.
- [11] Yao W, Zhu W, Mao S. Tracking of the development of fecal bacterial community of diarrhea piglets by 16S rDNA techniques. *Acta Microbiologica Sinica*, 2006, 46(1): 150-153. (in Chinese)  
姚文, 朱伟云, 毛胜勇. 16S rDNA 技术研究新生腹泻仔猪粪样细菌区系的多样性变化. *微生物学报*, 2006, 46(1): 150-153.
- [12] Su Y, Xie F, Zhu W. Comparison of concentration of volatile fatty acid and microbiota in faeces between healthy and diarrhoeal piglets. *Acta Microbiologica Sinica*, 2011, 51(12): 1632-1638. (in Chinese)  
苏勇, 谢飞, 朱伟云. 健康与腹泻仔猪粪样中挥发性脂肪酸和菌群区系的比较. *微生物学报*, 2011, 51(12): 1632-1638.
- [13] 汤飞飞. 母猪妊娠后期和仔猪日粮添加酵母培养物对母猪生产性能、仔猪肠道健康及免疫机能的影响. 南京农业大学学位论文, 2012.
- [14] Wang JH, Fan SW, Zhu WY. Development of Gut Microbiota in a Mouse Model of Ovalbumin-induced Allergic Diarrhea under Sub-barrier System. *Asian-australasian Journal of Animal Sciences*, 2013, 26(4): 545-551.
- [15] Cording S, Fleissner D, Heimesaat MM, Bereswill S, Lodenkemper C, Uematsu S, Akira S, Hamann A, Huehn J. Commensal microbiota drive proliferation of conventional and Foxp3 + Regulatory CD4 + T cells in mesenteric lymph nodes and Peyer's patches. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 2013, 3(1): 1-10.
- [16] Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 2012, 336(6086): 1268-1273.
- [17] Mayer L. Mucosal immunity. *Pediatrics*, 2003, 111(6 Pt 3): 1595-1600.
- [18] Huang S-H, He L, Zhou Y, Wu C-H, Jong A. *Lactobacillus rhamnosus* GG suppresses meningitic *E. coli* K1 penetration across human intestinal epithelial cells in vitro and protects neonatal rats against experimental hematogenous meningitis. *International Journal of Microbiology*, 2008, 2009.
- [19] Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*, 2010, 140(6): 859-870.
- [20] Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*, 2006, 313(5790): 1126-

- 1130.
- [21] Jiang Z, Li C, Lei H, Quan Y, Lai Y. Functions and Underlying Mechanisms of Regenerating Islet-derived Proteins in Tissue Repair. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2012, 1: 6-15. (in Chinese)  
蒋子威, 李长伟, 雷虎, 全艳春, 赖玉平. 胰岛再生源蛋白(Reg)在组织修复中的功能和调控机制. *中国细胞生物学学报*, 2012, 1: 6-15.
- [22] Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, Hu Y, Sa SM, Gong Q, Abbas AR, Modrusan Z, Ghilardi N, de Sauvage FJ, Ouyang W. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nature Medicine*, 2008, 14(3): 282-289.
- [23] Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, Lehr HA, Hirth S, Weigmann B, Wirtz S, Ouyang W, Neurath MF, Becker C. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *The Journal of Experimental Medicine*, 2009, 206(7): 1465-1472.
- [24] Sekikawa A, Fukui H, Suzuki K, Karibe T, Fujii S, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Shiratori K, Chiba T, Fujimori T. Involvement of the IL-22/REG Ialpha axis in ulcerative colitis. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 2010, 90(3): 496-505.
- [25] 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. *The Journal of Experimental Medicine*, 2007, 204(8): 1891-1900.
- [26] Van der Waaij L, Limburg P, Mesander G, Van der Waaij D. In vivo IgA coating of anaerobic bacteria in human faeces. *Gut*, 1996, 38(3): 348-354.
- [27] Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 2009, 11(8): 2112-2122.
- [28] Xu X, Xu P, Ma C, Tang J, Zhang X. Gut microbiota, host health, and polysaccharides. *Biotechnology Advances*, 2013, 31(2): 318-337.
- [29] Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal  $\alpha$ -defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nature Immunology*, 2000, 1(2): 113-118.
- [30] Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 2011, 9(4): 279-290.
- [31] Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 2011, 145(5): 745-757.
- [32] Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host & Microbe*, 2011, 10(4): 311-323.
- [33] Morland B, Midtvedt T. Phagocytosis, peritoneal influx, and enzyme activities in peritoneal macrophages from germfree, conventional, and ex-germfree mice. *Infection and Immunity*, 1984, 44(3): 750-752.
- [34] Feng T, Wang L, Schoeb TR, Elson CO, Cong Y. Microbiota innate stimulation is a prerequisite for T cell spontaneous proliferation and induction of experimental colitis. *The Journal of Experimental Medicine*, 2010, 207(6): 1321-1332.
- [35] Ballal SA, Gallini CA, Segata N, Huttenhower C, Garrett WS. Host and gut microbiota symbiotic factors: lessons from inflammatory bowel disease and successful symbionts. *Cellular Microbiology*, 2011, 13(4): 508-517.
- [36] Petnicki-Ocwieja T, Hrcir T, Liu YJ, Biswas A, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H, Kobayashi KS. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(37): 15813-15818.
- [37] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*, 2011, 331(6015): 337-341.
- [38] 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(4): 337-349.
- [39] Mazmanian SK, Kasper DL. The love-hate relationship between bacterial polysaccharides and the host immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2006, 6(11): 849-858.
- [40] Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation. *Annual Review of*

Immunology , 2009 , 27: 313-338.

- [41] Kendal AR , Chen Y , Regateiro FS , Ma J , Adams E , Cobbold SP , Hori S , Waldmann H. Sustained suppression by Foxp3 + regulatory T cells is vital for infectious transplantation tolerance. *The Journal of Experimental Medicine* , 2011 , 208( 10) : 2043-2053.
- [42] Maloy KJ , Kullberg MC. IL-23 and Th17 cytokines in intestinal homeostasis. *Mucosal Immunology* , 2008 , 1 ( 5) : 339-349.
- [43] Song X , Zhu S , Shi P , Liu Y , Shi Y , Levin SD , Qian Y. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. *Nature Immunology* , 2011 , 12 ( 12) : 1151-1158.
- [44] 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( 6032) : 974-977.

## Interactions between the monogastric animal gut microbiota and the intestinal immune function – A review

Lina Yang , Gaorui Bian , Weiyun Zhu \*

Laboratory of Gastrointestinal Microbiology , Nanjing Agricultural University , Nanjing 210095 , Jiangsu Province , China

**Abstract:** The large numbers of microorganisms that inhabit mammalian gastro-intestine have a highly coevolved relationship with the host's health in nutrition , immunity and other aspects. There is a complex relationship between microbiota and immune system. Although they can inhibit the pathogens invade epithelial tissue , many of these microbes have functions that are critical for stimulating host intestinal immune cells such as Tregs cells , Th17 cells differentiation. However , the disorder of the intestinal flora can cause bacterial translocation , intestinal barrier dysfunction. The mammalian immune system plays an essential role in maintaining homeostasis with resident microbial communities , though secreting a variety of immune effector cytokines such as MUC , sIgA , ITF , RegIII $\gamma$  , and  $\alpha$ -defensins. Here , we review the composition of intestinal flora on simple stomach animal and the interactions between resident microbes and the immune function.

**Keywords:** intestinal microbiota , intestinal immunity , intestinal function

( 本文责编: 张晓丽)