



肠道菌群参与宿主免疫应答的作用及机制研究进展

张贺, 王玉娥, 陈洪岩*

中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 兽医生物技术国家重点实验室, 黑龙江省实验动物与比较医学重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150069

摘要: 肠道菌群作为动物体内重要的组成部分, 能够直接参与机体的免疫调控作用, 促进机体免疫系统发育, 维持正常免疫功能。同时, 免疫系统对肠道菌群又有调控和制约作用。本文主要综述了肠道菌群的组成以及影响肠道菌群变化的因素, 系统阐述了肠道菌群与疾病相互作用的机制, 总结了肠道菌群在宿主感染与免疫应答中的作用, 为开展肠道菌群参与机体免疫应答的机制方面的研究提供新的思路。

关键词: 肠道菌群, 免疫应答, 机制

近年来, 随着对肠道菌群的研究不断深入, 越来越多的人认识到肠道菌群在人类及动物健康、维持机体免疫和代谢稳态以及防止病原体入侵方面发挥着重要作用。肠道菌群作为生物体微生态系统的重要组成部分, 数量非常庞大, 种类多种多样, 按其在肠道中的作用大致分为三类: 肠道中的优势菌被称为有益菌, 分为专性或兼性厌氧菌群; 与宿主共栖的条件致病菌, 是肠道非优势菌群, 以兼性需氧菌为主; 病原菌, 多为过路菌, 长期定植的机会较少, 当肠道微生态平衡紊乱, 定植的细菌数量超出一定水平, 就会引起动物体发病^[1-2]。越来越多的研究已经证实, 肠道菌群能够影响机体的免疫应答水平, 同时机体的

免疫状态也能够引起肠道菌群的变化, 充分了解和认识肠道菌群, 并深入探究肠道菌群在宿主感染和免疫应答中的作用机制, 才能够更好地利用肠道菌群来提高动物机体的免疫力。

1 肠道菌群的多样性

肠道菌群与机体进化共生的过程中, 不仅演化出物种的特异性, 更重要的是演化出不同物种之间的多样性, 肠道菌群中占主要地位的是厚壁菌门 (*Firmicutes*, 占 60%–65%) 和拟杆菌门 (*Bacteroidetes*, 大约占 20%–25%), 包括拟杆菌属、普氏菌属、卟啉单胞菌属、梭状芽孢杆菌属、柔嫩梭菌属、真杆菌属、瘤胃球菌属和乳杆菌属,

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1201401)

*通信作者。E-mail: chenhongyan@caas.cn

收稿日期: 2019-07-16; 修回日期: 2019-10-08; 网络出版日期: 2019-11-14

另外变形菌门(*Proteobacteria*, 大约占 5%–10%), 包括产杆菌科细菌、幽门螺旋菌和华德萨特菌和放线菌门(*Actinobacteria*, 大约占 3%), 包括双歧杆菌属和产气柯林斯菌属, 还有古菌门(*Archaea*)、脱铁杆菌门(*Deferribacteres*)、梭菌门(*Fusobacteria*)、螺旋体门(*Spirochaetes*)、疣微菌门(*Verrucomicrobia*)、VadinBE97 门、蓝细菌门、产甲烷古菌门等占比极小(<1%)^[3–10], 肠道细菌的多样性丰富了自然界中肠道菌群的种类和数量。研究发现多种因素影响着肠道菌群的多样性。

1.1 物种的特异性影响肠道菌群的多样性

自然界中不同动物的消化道结构以及饮食结构存在明显差异, 影响着肠道菌群的组成。研究证实不同动物种群粪便内的各大细菌群类, 以及肠道内黏膜黏附菌都表现出显著的个体差异, 但肠道菌群中主要细菌门类具有高度相似性, 对于相同膳食类别的动物, 其肠道菌群组成也有一定趋同性^[11]。人和小鼠肠道菌群的研究最为深入, 研究发现特定种类的肠道微生物丰度在一定程度上受宿主基因型调控^[12]。最近 Moeller 等利用在两个野生种群捕获的 17 只小鼠繁殖了 11 代, 结果发现第 11 代和第 1 代小鼠的肠道菌群组成几乎一样, 表明物种的特异性能够让肠道微生物的组成稳定遗传^[13]。Vatanen 等报道来自芬兰、爱沙尼亚和俄罗斯的儿童肠道菌群的多样性与居住地理位置和成长的环境有关, 出生后的最初两年, 菌群结构的多样性导致了菌群代谢功能的多样性和特异性^[14]。纳入美国肠道计划与人类微生物计划两个项目组选择 1673 个健康个体, 分析种族对肠道菌群的影响发现, 12 个科或者属水平的细菌受种族影响, 大部分细菌包括遗传力最高的 *Christensenellaceae*, 均已被报道与宿主基因遗传

具有相关性^[15]。

1.2 生存环境影响肠道菌群的多样性

物种特异性决定了肠道菌群的组成, 但动物体内肠道菌群的组成并不是一成不变, 有研究证实当环境和饮食发生改变, 会改变肠道菌群的组成。Vangay 等研究了从东南亚移民到美国的人群的肠道菌群, 结果显示移民的肠道菌群快速地西方化, 肠道微生物组多样性减少, 导致更加容易肥胖^[16]。Rothschild 等研究由 1046 名以色列人组成的一个独特的数据库发现, 遗传因素在决定微生物组的组成方面起着微小的作用, 98% 的人体肠道微生物组差异是由饮食和生活方式决定的^[17]。Liu 等组织志愿者从北京飞往特立尼达和多巴哥, 然后停留 6 个月后再次返回北京, 测定志愿者的粪便菌群, 发现人类肠道菌群在较长时间内受饮食改变而发生动态变化, 但在变化的过程中具有很高的可塑性^[18]。研究显示来自不同海拔高度的高原鼠兔的饮食结构有显著差异, 肠道菌群的组成也显著不同, 饮食构成的 α 多样性与高原鼠兔肠道菌群的 α 多样性无关, β 多样性却与高原鼠兔肠道菌群的 β 多样性正相关^[19]。这些研究结果都显示肠道菌群的组成受环境的改变发生变化。

1.3 生长发育的不同时期影响肠道菌群的多样性

物种特异性和环境的改变能够影响肠道菌群的组成以外, 同一动物个体肠道菌群的组成会随着生长发育的各个时期呈现动态变化。对贵州从江地区断奶仔猪的肠道菌群的研究发现, 随着仔猪年龄的增长, 肠道细菌的 α 多样性显著下降, 24 个细菌属的相对丰度明显下降, 7 个细菌属的相对丰度显著增加^[20]。研究 71 只赤色倭狐猴的肠道菌群动态变化发现, 年龄影响肠道菌群丰度及

多样性, 肠道菌群随着时间的变化发生改变^[21]。同一个体在一年内, 肠道菌群会呈现明显的变化, 有研究分析 12 名婴儿出生第一年内的 2684 份粪便菌群发现, 婴儿肠道菌群发育轨迹高度个体化, 呈非线性动态变化, 菌群多样性随时间增加, 其中双歧杆菌属快速增长、厚壁菌门减少^[22]。肠道菌群的组成在一天内也处于动态变化中, 有研究对 28 名健康男女的一天内的 77 份粪便进行分析发现, 35% 细菌 OTU 与时间有关, 肠道菌群与进食频率、日间能量消耗和夜间禁食时间长短有关, 肠道菌群的组成和功能随一天时间的推移而变化^[23]。对 6 周时间内北京鸭的盲肠菌群进行动态监测发现, 盲肠组成始终处在动态变化过程中, 在孵化后第 4 天到第 10 天期间变化最大, 变形菌门在出生后的前 3 天占主要部分, 从出生后第 4 天起, 厚壁菌门增加且开始占主要部分^[24]。

2 肠道菌群在不同疾病模型下的变化特征

肠道菌群与机体相互依存, 构成肠道的微生态系统。当微生态系统处于平衡状态时, 会促进食物消化, 产生纤维素等多种营养物质, 同时能够刺激机体免疫应答抵御外来致病菌的入侵等重要作用^[25-26]; 平衡一旦被打破, 肠道微生态系统失衡, 机体各方面功能会出现紊乱, 机体的免疫应答水平下降, 容易引发疾病。疾病的引发通常表现为一些需氧菌及梭状芽孢杆菌的增加, 同时, 作为有益菌群的双歧杆菌、乳杆菌及丁酸盐产生菌等显著减少。

2.1 炎症性疾病及细菌性疾病模型中肠道菌群的变化

当动物机体发生炎症时, 体内的免疫系统会

受到严重影响, 肠道菌群作为参与宿主免疫应答反应的重要组成部分会发生变化。有研究发现在炎症性肠病患者和小鼠结肠炎模型中, 肠道微生物菌群中属于肠杆菌科的细菌成员不受控制地生长, 同时发现在小鼠结肠炎模型中, 口服含有钨酸盐的饮用水会选择性地阻止肠杆菌科细菌成员大量繁殖, 但有益菌不受影响。因此, 接受钨酸盐治疗会让小鼠结肠炎模型体内的肠道微生物菌群转向更加正常的状态^[27]。研究发现, 发生结肠炎的小鼠肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)和奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)数量增加^[28]。Dejea 等报道肠道菌群参与结肠癌的发生与发展, 结果显示, 脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)和大肠杆菌(*Escherichia coli*)两种肠道菌群共同形成生物膜, 损坏结肠粘膜会促进结肠癌发生^[29]。细菌性疾病能够影响肠道菌群的组成, 尤其是肠道细菌性疾病, 能够直接影响肠道菌群的组成。艰难梭菌是一种能够形成孢子的厌氧革兰氏阴性菌, 感染后肠道菌群的丰度明显降低, 肠道氨基酸浓度增加, 通过移植低脯氨酸的菌群能够抑制艰难梭菌的扩增^[30]。

2.2 病毒性疾病模型中肠道菌群的变化

病毒性疾病能够影响宿主肠道菌群发生变化, 甲型流感病毒感染后, 发现下呼吸道和肠道两个位点的菌群结构和功能失调, 菌群丰度明显降低, 宿主小肠易受肠炎沙门氏菌的感染^[31]。吴莎等研究发现流感病毒感染可致小鼠肺部组织免疫细胞中 TLR7 信号传导通路活化, 肠道菌群失调会抑制 TLR7 信号通路活化, 益生菌治疗后可以通过上调 TLR7 信号传导通路而发挥抗流感病毒的作用^[32]。呼吸道合胞体病毒感染小鼠模型发现, 小鼠的肠道菌群多样性明显改变, 拟杆菌门

的丰度增加,厚壁菌门的丰度减少,但感染后会
导致粪便中脂质运载蛋白-2 的表达明显增加,提示
低度肠道炎症的发生,并增加结肠中的黏蛋白
Muc5ac 的水平^[33]。人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患
者的肠道菌群组成与未感染者显著不同,HIV 感染
期间肠道生态改变与免疫缺陷及慢性炎症的持续
性存在有关,HIV 患者肠道菌群的多样性降低,抗
逆转录病毒治疗能够增强肠道菌群的失调^[34]。

2.3 肠道菌群在共感染模型下的变化

多种病原共感染会引起不同个体在同一群体
中表现出不同的感染状态,导致宿主产生不同的
易感性,进而影响病原在不同个体之间的传播,
共感染情况下同样会导致肠道菌群发生变化^[35]。
研究报道,关于猪高致病性蓝耳病和猪圆环病毒 II
型共感染的情况下,粪便微生物多样性的变化与猪
生长速度有关,其中生长速度快的猪与生长缓慢的
猪相比,在科和种的水平上都增加微生物的多样
性,高生长率的微生物丰度变化包括甲烷杆菌科减
少、瘤胃球菌科增加、链球菌科增加^[36-37]。

3 肠道菌群对免疫系统的调节作用

肠道菌群与免疫系统的关系十分密切,在小
鼠模型中研究发现,肠道微生物的丰富度和多样
性降低后,肠道的免疫状态改变,机体对肠道内
的病原微生物的易感性增加^[38]。已经有大量研究
证实肠道微生物能够对全身性的固有免疫、特异
性免疫以及自身免疫疾病产生重要影响(图 1)。

3.1 肠道菌群对固有免疫的影响

固有淋巴细胞 ILCs 广泛存在于黏膜组织中,
是呈现淋巴样形态但缺乏重排的抗原受体样细
胞。大多数 ILCs 的生长发育受微生物菌群直接
或间接调控,按照功能和表型分为 3 个亚组: ILC1、
ILC2 和 ILC3^[39]。研究发现 ILCs 分泌细胞因子
IFN- γ 可以影响肠道菌群的组成成分及其在肠道
内分布的区域^[40]。肠道菌群维持动态平衡是机
体内重要的稳态系统,它能够通过与肠黏膜细胞
紧密结合形成肠道的生物性机械屏障,有效抵御
细菌和病毒等抗原的侵入。定植于肠道的细菌能

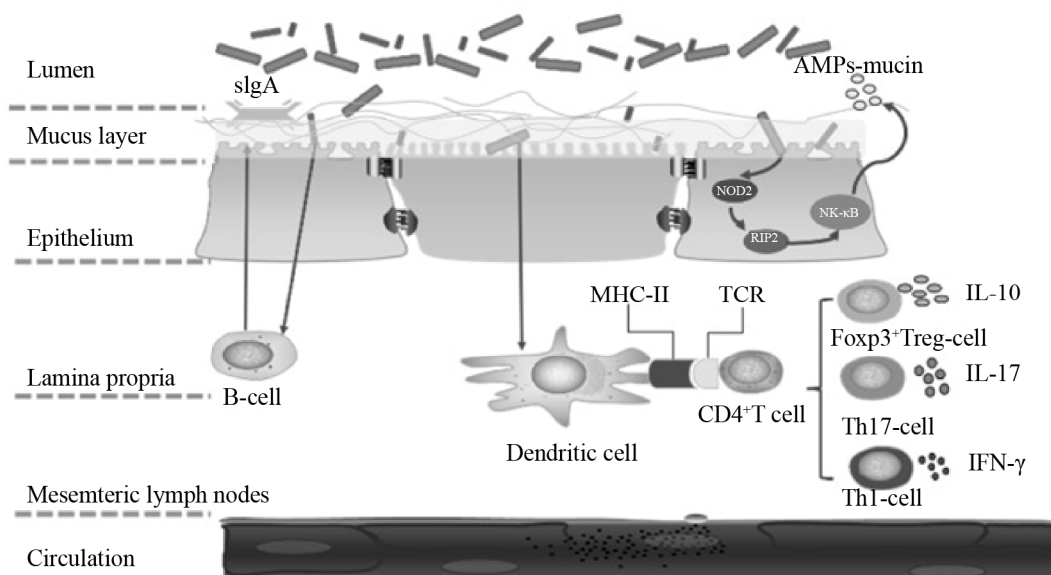


图 1. 肠道菌群参与宿主免疫应答途径

Figure 1. Schematic map of intestinal flora involved in host immune response pathway.

够与肠道上皮细胞分泌的黏液共同构成化学屏障,从而抑制致病菌的大量繁殖,能够很大程度上抵御外来致病菌的侵袭,大大增强机体免疫力^[41]。树突状细胞作为抗原递呈细胞在固有免疫中发挥了巨大作用。树突状细胞表面的模式识别受体(PRRs)包括 Toll 样受体(TLRs)能够识别肠道菌群中的特定微生物,通过 NOD2 蛋白激活 NF- κ B 信号通路分泌细胞因子,进而促进调节性 T 细胞的分化,限制效应 T 细胞对肠道菌群的识别,树突状细胞同时被证实能够表达相关基因,产生如 IL-10、TGF- β 等细胞因子,防止病原微生物入侵,保持肠道菌群的稳态^[42-43]。

3.2 肠道菌群对适应性 B 细胞免疫的影响

肠道菌群通过维持肠道屏障的完整性来完善黏膜功能,肠道部位最直接的特异性免疫就是由黏膜免疫系统提供,黏膜内的 T 细胞、B 细胞以及 B 细胞激活后分泌至肠腔中的 sIgA 等共同完成肠道局部黏膜免疫功能^[44]。B 细胞发育主要从骨髓开始,研究表明,在小鼠小肠 Th1、Th17 和调节性 T 细胞固有层中的 B 细胞处于不同的发育时期,从而证实小鼠小肠固有层被看作是 B 细胞发育的另一个重要部位,同时肠道菌群能够影响固有层中的 B 细胞的发育。有研究表明,肠道菌群能够诱导肠上皮细胞和单核巨噬细胞分泌细胞因子,从而促进 IgA 类型转换并预防病原菌的感染^[45]。

3.3 肠道菌群对 T 淋巴细胞免疫的影响

肠道内分布大量的 T 淋巴细胞,它们参与各种免疫功能的调节,研究表明,肠道菌群对 T 细胞的极化及功能有着重要的调节作用。宿主的 TLR 能够识别肠道菌群,同时激活 MYD88 和 TRAM-TRIF 信号通路,分泌调节性 T 细胞极化的细胞因子,维持细菌的耐受与免疫平衡^[44]。不

同肠道菌群对 T 细胞的免疫调节作用有所不同,研究证实柔嫩梭菌群可以通过提高 T 细胞的调节作用进而抑制由化学药物诱导形成的小鼠结肠炎。同时有研究发现梭状芽孢杆菌能够诱导 CD4⁺Foxp3⁺Treg 细胞在肠道固有层中的富集进而抑制小鼠结肠炎^[46]。肠道菌群能够对特异性 T 淋巴细胞产生影响,研究发现分段丝状细菌能够诱导肠 Th17 型 T 细胞活化引发自身免疫性关节炎^[47]。双歧杆菌被证实能促进抗黑色素瘤的免疫反应^[48]。梭菌属的混合菌能够诱导肠道 Treg 细胞活化,抑制全身性炎症反应,肠道菌群能够影响类风湿性关节炎的发生^[49]。

3.4 肠道菌群对 NK 细胞免疫的影响

自然杀伤性 T 细胞(NKT)是一种淋巴细胞,同时具有 NK 受体和 T 细胞两种受体,又能够显示 NK 细胞和 T 细胞的特性。研究表明,无菌小鼠能够通过增加 NKT 细胞介导的恶唑酮诱导的结肠炎。同时,肠道菌群的代谢产物被证实能够显著调节诱导 Foxp3⁺-iTreg 的发育和分化。由此可见,肠道菌群对淋巴细胞群的发育和极化起到了重要的调节作用^[50]。

3.5 肠道菌群对自身免疫疾病的影响

自身免疫性疾病是由于机体自身免疫系统过度活化,产生自身抗体,导致多种器官和多种系统出现大面积损伤的慢性炎症性疾病,研究表明肠道菌群能够产生特异性的分子进而诱导炎性细胞和炎性因子形成,来调节肠黏膜屏障的完整性,完善黏膜免疫的多种功能^[51]。研究指出,肠道细菌与抑制程序性死亡受体 PD-1 的共同作用直接影响自身免疫疾病的形成。PD-1 受体自身也能够抑制免疫系统,缺失该受体后,免疫系统会出现过激反应,与肠道菌群造成的影响共同作用会引

发多种免疫抑制疾病,如自身免疫性脑脊髓炎和 HIV 感染等^[52]。在系统性红斑狼疮(SLE)患者中发现,致病共生菌鸨鸡肠球菌能够从小肠向肝脏部位移位,怀疑是由于驱动干扰素相关基因的表达和自身抗体的产生,肠道菌群的早期定植能够直接塑造 B 细胞库,通过共生菌诱导表达的核糖核蛋白 Ro60 蛋白,通过触发交叉免疫反应引起易感个体产生自身免疫性疾病^[53]。

4 免疫系统对肠道菌群的影响

肠道菌群调节免疫系统的发育和功能,同时免疫系统也以某种方式调节肠道菌群的动态平衡。IgA 与多种共生多形拟杆菌结合可在一定程度上诱导其表达,同时 IgA 还能够调节肠道菌群的组成。研究表明, $ROR\gamma^+$ -ILCs 产生的 IL22 能够直接诱导肠上皮细胞产生 RegIII γ ,进而限制分段丝状细菌的繁殖,分段丝状细菌的过度生长不仅能够增加 Th17 细胞的数量,同时能够引发 Th17 细胞介导的肠道炎症,ILCs 的 T-bet 表达在一定程度上限制了肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌的积累^[47]。

模式识别受体分子(PRRs)已经被广泛证实是通过他们的保守序列结构来完成对肠道菌群的识别, PRRs 有四大类模式识别受体,他们主要为 TLR 样受体、RIG-I 样受体、NOD 样受体和 C 型凝集素受体(CLECs)。试验证实敲除 PRRs 相关基因会直接引起肠道菌群的失调。缺失 TLR5 基因的小鼠会出现肠道菌群紊乱和代谢综合征^[28]。敲除 CARD 基因能够通过改变肠道菌群诱发结肠炎的发生^[54];同时,研究表明,缺失 NOD2 基因的小鼠共生菌竞争抑制作用显著下降,不能有效阻止病原体在肠道定植,从而增加肠道细菌感染的几率^[55]。Fulde 等发现肠道受体蛋白 TLR5 在生命

早期的肠道上皮细胞中的表达是发育过程中的一个检查点,这个发育过程与微生物定殖相协调,从而实现宿主与它的菌群之间的健康共生。TLR5 能够结合到一种被称作鞭毛蛋白的细菌蛋白上,而且这些研究人员发现这会促进抗菌蛋白 Reg3 γ 分泌。TLR5 和 Reg3 γ 都有助于限制表达鞭毛蛋白的细菌的早期定植,在野生型小鼠中,缺乏鞭毛蛋白的沙门氏菌菌株的肠道定殖效果始终高于含有鞭毛蛋白的沙门氏菌菌株的肠道定殖^[56]。

研究发现适应性免疫应答 B 淋巴细胞能够对肠道菌群产生影响, B 细胞分泌的 sIgA 能够调节肠道菌群稳态, sIgA 不仅能够抑制细菌接近上皮细胞,同时也能够增加肠道菌群的多样性,促进肠上皮细胞免疫应答反应^[57-58]。AIDG23S 转基因小鼠通过诱导活化胞嘧啶核苷脱氨酶的点突变引起体细胞较高的突变率,突变后小鼠的肠 IgA⁺ B 细胞不能维持在正常水平,但 Peyer's patches 中发现 B 细胞明显增多,同时其对霍乱毒素和小肠结肠炎耶尔森氏菌的易感性也增加^[59]。证实通过肠道菌群诱导 Peyer's patches 中 IgA⁺ B 细胞能够引起体细胞高突变,维持 sIgA 的分泌,促进体液免疫应答。在炎症性肠病(IBD)模型中,有研究发现 sIgA 可以通过特异性的作用影响肠道菌群的组成^[60]。适应性免疫应答对肠道菌群的影响研究发现,敲除 RAG1^{-/-}基因的小鼠与野生型小鼠相比,肠道菌群的组成不同^[61]。

5 肠道菌群在疾病治疗方面的应用

肠道菌群被证实能够影响机体的免疫应答水平,为通过改变肠道菌群提高机体免疫提供了理论依据。Harri 等究发现,利用抗生素可通过改变肠道微生物菌群的组成,影响人体对轮状病毒疫

苗的反应;接受抗生素治疗的个体体内表现大量病毒脱落现象,表明改变肠道微生物组能影响人体对病毒疫苗的免疫原性^[62]。Mao 等发现,给小鼠注射通常在奶酪中发现的乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*)会以益生菌形式让它们免受霍乱伤害^[63]。在溃疡性结肠炎的小鼠模型中,利用 FMT 手段改变 BALB/c 小鼠肠道菌群结构、调节宿主的免疫系统、降低细胞炎症因子的水平、调节淋巴细胞比例等途径发挥作用,能够最终达到治疗目的^[64]。Ma 等通过使用三种小鼠肝癌模型,发现当利用抗生素混合物消灭肠道细菌时,接受抗生素治疗的小鼠形成的肝脏肿瘤更小并且降低肿瘤转移到肝脏中^[65]。抗生素治疗增加了小鼠肝脏中的一类被称作自然杀伤性 T 细胞(NKT)的免疫细胞的数量,因而导致肝脏肿瘤生长下降。这些 NKT 细胞在肝脏中的积累是由于位于肝脏毛细血管内部的肝窦内皮细胞表面上的 CXCL16 蛋白表达增加所导致的。进一步揭示了抗生素治疗导致小鼠肠道内一种被称作 *Clostridium scindens* 的梭菌物种增加,控制了肠道中的胆酸代谢,导致肝脏中的 CXCL16 表达、NKT 细胞积累,进而抑制肿瘤的生长。

由于抗生素在猪病防控中的滥用,给食品安全带来了巨大的安全隐患,迫切需要抗生素的替代品来预防腹泻。有研究报道将健康猪的粪便微生物群转移到仔猪体内,具有抗腹泻的能力,并进一步鉴定 *L. gasseri* LA39 和 *L. frumenti* 可以作为抗生素替代品,预防哺乳动物腹泻,其抗腹泻作用主要依赖于环肽乳酸菌素 A,该菌素是由细菌分泌的,与肠上皮细胞表面的角蛋白 19 结合,通过 mTOR 介导增加磷酸二酯酶活性,导致第二信使 cAMP 和 cGMP 的水平降低,增强肠道的液体吸收并减少分泌^[66]。在猪粪菌移植的标准化建立上也日趋完善,建立了猪 FMT 技术中供体筛选

的标准、粪便菌液的制备方法、粪便微生物移植的步骤^[67]。

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)技术是将健康动物的功能菌群,处理后通过口腔或者直肠移植到患病动物胃肠道内,重建新的肠道菌群,达到治疗疾病的目的。粪菌移植治疗胃肠道疾病的理念在约 1700 年前由中国医学科学家葛洪首次提出^[68]。近些年粪菌移植技术得到了进一步的完善,为治疗肠道菌群失调疾病提供了可能。FMT 在艰难梭菌感染引起的伪膜性结肠炎患者中取得疗效^[69]。FMT 在 2013 年通过 FDA 作为实验性用药^[70]。有研究将 10 岁儿童的粪便悬液接种至剖腹产 SPF 仔猪中,构建了人类微生物相关(HMA)的自主模型,HMA 仔猪的微生物组成与人的肠道微生物组成有更高的相似度^[71]。1989 年,首次报道通过粪菌移植成功治疗炎症性肠病(IBD),方法是将健康供体的粪菌移植,经过体外加工处理,移植给重度活动期溃疡性结肠炎(UC)患者,6 个月后发现患者的症状得到明显改善,在后续结肠活检取样中并没有复发炎症反应^[72]。克罗恩病(CDI)是由艰难梭菌产生的细胞毒素,可引起抗生素相关性腹泻和伪腹泻性肠炎。通过输注捐赠者的粪菌,可以给 CDI 患者的肠道重塑肠道微生物群多样性,使得患者的症状得到缓解^[73]。粪菌移植治疗肠易激综合症(IRS)的总体缓解率为 70%。

6 展望

目前,在饲料中添加抗生素仍然是我国养殖业防控疫病的重要手段,随着我国全面禁止养殖业在饲料中添加抗生素的条例实施推进,亟需寻找能够替代甚至优于抗生素效果的微生态制剂。肠道菌群作为动物机体重要的组成部分,已被大

量研究证实具有广泛参与机体免疫应答的巨大潜力, 被看作亟待挖掘的丰富资源, 能够为疾病的预防和治疗提供新的思路 and 手段, 但具体的分子机制仍然是全世界科学家共同面临的问题和挑战。目前在肠道菌群资源库中一些可以对免疫系统产生影响的具体菌株已经被证实, 同时也深度获知部分菌株在免疫系统中发挥作用的分子机制, 但由于肠道内菌种数量庞大, 要确定每种细菌的特异性功能需要更广泛、更深入的研究积累与合作。近年来随着宏基因组技术、高通量测序、基因芯片等技术的发展, 为肠道菌群研究的不断深入提供了强有力的技术支撑, 作为机体“第二器官”的肠道菌群, 有望在预防和治疗动物及人的疾病上作出重大贡献。同时, 作为实验动物与比较医学研究领域的工作者, 我们也在积极探索实验动物的肠道菌群在开展人类及动物相关科研工作中存在的潜在作用, 尤其是在比较医学高速发展的今天, 能否通过“肠道菌群”这一桥梁建立更加适用于人类医学研究领域开展相关科研探索的模型与平台, 为人类医学研究领域的开展提供更丰富的资源, 为人类的健康贡献绵薄之力。

参考文献

- [1] Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(44): 15718–15723.
- [2] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(3): 979–984.
- [3] Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 2013, 13(5): 321–335.
- [4] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005, 308(5728): 1635–1638.
- [5] Diamant M, Blaak EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obesity Reviews*, 2011, 12(4): 272–281.
- [6] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(4): 227–238.
- [7] Chung H, Pamp SJ, Hill JA, Surana NK, Edelman SM, Troy EB, Reading NC, Villablanca EJ, Wang S, Mora JR, Umesaki Y, Mathis D, Benoist C, Relman DA, Kasper DL. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell*, 2012, 149(7): 1578–1593.
- [8] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 2012, 148(6): 1258–1270.
- [9] Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature*, 2012, 489(7415): 250–256.
- [10] Qin JJ, Li RQ, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li JH, Xu JM, Li SC, Li DF, Cao JJ, Wang B, Liang HQ, Zheng HS, Xie YL, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu HM, Yu C, Li ST, Jian M, Zhou Y, Li YR, Zhang XQ, Li SG, Qin N, Yang HM, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): 59–65.
- [11] Nishida AH, Ochman H. Rates of gut microbiome divergence in mammals. *Molecular Ecology*, 2018, 27(8): 1884–1897.
- [12] Goodrich JK, Davenport ER, Waters JL, Clark AG, Ley RE. Cross-species comparisons of host genetic associations with the microbiome. *Science*, 2016, 352(6285): 532–535.
- [13] Moeller AH, Suzuki TA, Phifer-Rixey M, Nachman MW. Transmission modes of the mammalian gut microbiota. *Science*, 2018, 362(6413): 453–457.
- [14] Vatanen T, Plichta DR, Somani J, Münch PC, Arthur TD, Hall AB, Rudolf S, Oakeley EJ, Ke XB, Young RA, Haiser HJ, Kolde R, Yassour M, Luopajarvi K, Siljander H,

- Virtanen SM, Ilonen J, Uibo R, Tillmann V, Mokurov S, Dorshakova N, Porter JA, McHardy AC, Lähdesmäki H, Vlamakis H, Huttenhower C, Knip M, Xavier RJ. Genomic variation and strain-specific functional adaptation in the human gut microbiome during early life. *Nature Microbiology*, 2019, 4(3): 470–479.
- [15] Brooks AW, Priya S, Blekhman R, Bordenstein SR. Gut microbiota diversity across ethnicities in the United States. *PLoS Biology*, 2018, 16(12): e2006842.
- [16] Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, Al-Ghalith GA, Shields-Cutler RR, Hillmann BM, Lucas SK, Beura LK, Thompson EA, Till LM, Batres R, Paw B, Pergament SL, Saenyakul P, Xiong M, Kim AD, Kim G, Masopust D, Martens EC, Angkurawaranon C, McGready R, Kashyap PC, Culhane-Pera KA, Knights D. US immigration westernizes the human gut microbiome. *Cell*, 2018, 175(4): 962–972.e10.
- [17] Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, Costea PI, Godneva A, Kalka IN, Bar N, Shilo S, Lador D, Vila AV, Zmora N, Pevsner-Fischer M, Israeli D, Kosower N, Malka G, Wolf BC, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, Weinberger A, Halpern Z, Carmi S, Fu JY, Wijmenga C, Zhernakova A, Elinav E, Segal E. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*, 2018, 555(7695): 210–215.
- [18] Liu H, Han MZ, Li SC, Tan GM, Sun SW, Hu ZQ, Yang PS, Wang R, Liu YW, Chen F, Peng JJ, Peng H, Song HX, Xia Y, Chu LQ, Zhou Q, Guan F, Wu J, Bu DB, Ning K. Resilience of human gut microbial communities for the long stay with multiple dietary shifts. *Gut*, 2019, 68(12): 2254–2255.
- [19] Li H, Li TT, Beasley DE, Heděnc P, Xiao ZS, Zhang SH, Li JB, Lin Q, Li XZ. Diet diversity is associated with beta but not alpha diversity of pika gut microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1169.
- [20] Hu J, Nie YF, Chen JW, Zhang Y, Wang ZC, Fan QW, Yan XH. Gradual changes of gut microbiota in weaned miniature piglets. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1727.
- [21] Aivelo T, Laakkonen J, Jernvall J. Population- and individual-level dynamics of the intestinal microbiota of a small primate. *Applied and Environmental Microbiology*, 2016, 82(12): 3537–3545.
- [22] de Muinck EJ, Trosvik P. Individuality and convergence of the infant gut microbiota during the first year of life. *Nature Communications*, 2018, 9: 2233.
- [23] Kaczmarek JL, Musaad SM, Holscher HD. Time of day and eating behaviors are associated with the composition and function of the human gastrointestinal microbiota. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2017, 106(5): 1220–1231.
- [24] Best AA, Porter AL, Fraley SM, Fraley GS. Characterization of gut microbiome dynamics in developing pekin ducks and impact of management system. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 2125.
- [25] Lachar J, Bajaj JS. Changes in the microbiome in cirrhosis and relationship to complications: hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, and sepsis. *Seminars in Liver Disease*, 2016, 36(4): 327–330.
- [26] Wang N, Han Q, Wang G, Ma WP, Wang J, Wu WX, Guo Y, Liu L, Jiang XY, Xie XL, Jiang HQ. Resveratrol protects oxidative stress-induced intestinal epithelial barrier dysfunction by upregulating heme oxygenase-1 expression. *Digestive Diseases and Sciences*, 2016, 61(9): 2522–2534.
- [27] Zhu WH, Winter MG, Byndloss MX, Spiga L, Duerkop BA, Hughes ER, Büttner L, de Lima Romão E, Behrendt CL, Lopez CA, Sifuentes-Dominguez L, Huff-Hardy K, Wilson RP, Gillis CC, Tükel Ç, Koh AY, Burstein E, Hooper LV, Bäuml AJ, Winter SE. Precision editing of the gut microbiota ameliorates colitis. *Nature*, 2018, 553(7687): 208–211.
- [28] Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 2011, 145(5): 745–757.
- [29] Dejea CM, Fathi P, Craig JM, Boleij A, Taddese R, Geis AL, Wu XQ, DeStefano Shields CE, Hechenbleikner EM, Huso DL, Anders RA, Giardiello FM, Wick EC, Wang H, Wu SG, Pardoll DM, Housseau F, Sears CL. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science*, 2018, 359(6375): 592–597.
- [30] Samarkos M, Mastrogianni E, Kampouroupolou O. The role of gut microbiota in *Clostridium difficile* infection. *European Journal of Internal Medicine*, 2018, 50: 28–32.
- [31] Yildiz S, Mazel-Sanchez B, Kandasamy M, Manicassamy B, Schmolke M. Influenza A virus infection impacts systemic microbiota dynamics and causes quantitative enteric dysbiosis. *Microbiome*, 2018, 6(1): 9.
- [32] Wu S, Jiang ZY, Sun YF, Yu B, Chen J, Dai CQ, Wu XL, Tang XL, Chen XY. Microbiota regulates the TLR7

- signaling pathway against respiratory tract influenza A virus infection. *Current Microbiology*, 2013, 67(4): 414–422.
- [33] Groves HT, Cuthbertson L, James P, Moffatt MF, Cox MJ, Tregoning JS. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 182.
- [34] Bandera A, de Benedetto I, Bozzi G, Gori A. Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2018, 13(1): 73–80.
- [35] Cattadori IM, Boag B, Hudson PJ. Parasite co-infection and interaction as drivers of host heterogeneity. *International Journal for Parasitology*, 2008, 38(3/4): 371–380.
- [36] Niederwerder MC, Jaing CJ, Thissen JB, Cino-Ozuna AG, McLoughlin KS, Rowland RRR. Microbiome associations in pigs with the best and worst clinical outcomes following co-infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) and porcine circovirus type 2 (PCV2). *Veterinary Microbiology*, 2016, 188: 1–11.
- [37] Ober RA, Thissen JB, Jaing CJ, Cino-Ozuna AG, Rowland RRR, Niederwerder MC. Increased microbiome diversity at the time of infection is associated with improved growth rates of pigs after co-infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) and porcine circovirus type 2 (PCV2). *Veterinary Microbiology*, 2017, 208: 203–211.
- [38] Stanley D, Hughes RJ, Moore RJ. Microbiota of the chicken gastrointestinal tract: influence on health, productivity and disease. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2014, 98(10): 4301–4310.
- [39] Klose CSN, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nature Immunology*, 2016, 17(7): 765–774.
- [40] Buela KA, Omenetti S, Pizarro TT. Cross-talk between type 3 innate lymphoid cells and the gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2015, 31(6): 449–455.
- [41] Kreth J, Merritt J, Qi FX. Bacterial and host interactions of oral streptococci. *DNA and Cell Biology*, 2009, 28(8): 397–403.
- [42] Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, Kamm MA, Stagg AJ. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2005, 129(1): 50–65.
- [43] Haller D. Intestinal epithelial cell signalling and host-derived negative regulators under chronic inflammation: to be or not to be activated determines the balance towards commensal bacteria. *Neurogastroenterology & Motility*, 2006, 18(3): 184–199.
- [44] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng GH, 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.
- [45] Macpherson AJ, Geuking MB, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD. The habitat, double life, citizenship, and forgetfulness of IgA. *Immunological Reviews*, 2012, 245(1): 132–146.
- [46] Bordon Y. Mucosal immunology. Microbiota-induced T cells block allergic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 2015, 15(8): 468.
- [47] Kamada N, Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1477–1488.
- [48] Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 2015, 350(6264): 1084–1089.
- [49] Zhang X, Zhang DY, Jia HJ, Feng Q, Wang DH, Liang D, Wu XN, Li JH, Tang LQ, Li Y, Lan Z, Chen B, Li YL, Zhong HZ, Xie HL, Jie ZY, Chen WN, Tang SM, Xu XQ, Wang XK, Cai XH, Liu S, Xia Y, Li JY, Qiao XY, Al-Aama Y, Chen H, Wang L, Wu QJ, Zhang FC, Zheng WJ, Li YZ, Zhang MR, Luo GW, Xue WB, Xiao L, Li J, Chen WT, Xu X, Yin Y, Yang HM, Wang J, Kristiansen K, Liu L, Li T, Huang QC, Li YR, Wang J. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*, 2015, 21(8): 895–905.
- [50] Arpaia N, Campbell C, Fan XY, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 2013, 504(7480): 451–455.
- [51] Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, McCoy KD, Macpherson AJ, Danska JS. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of

- autoimmunity. *Science*, 2013, 339(6123): 1084–1088.
- [52] Kawamoto S, Tran TH, Maruya M, Suzuki K, Doi Y, Tsutsui Y, Kato LM, Fagarasan S. The inhibitory receptor PD-1 regulates IgA selection and bacterial composition in the gut. *Science*, 2012, 336(6080): 485–489.
- [53] Silverman GJ. The microbiome in SLE pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*, 2019, 15(2): 72–74.
- [54] Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med*, 2016, 22(6): 598–605.
- [55] 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.
- [56] Fulde M, Sommer F, Chassaing B, van Vorst K, Dupont A, Hensel M, Basic M, Klopfleisch R, Rosenstiel P, Bleich A, Bäckhed F, Gewirtz AT, Hornef MW. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature*, 2018, 560(7719): 489–493.
- [57] Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 2012, 336(6086): 1268–1273.
- [58] Mirpuri J, Raetz M, Sturge CR, Wilhelm CL, Benson A, Savani RC, Hooper LV, Yarovinsky F. Proteobacteria-specific IgA regulates maturation of the intestinal microbiota. *Gut Microbes*, 2014, 5(1): 28–39.
- [59] Shulzhenko N, Morgun A, Hsiao W, Battle M, Yao M, Gavrilova O, Orandle M, Mayer L, Macpherson AJ, McCoy KD, Fraser-Liggett C, Matzinger P. Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nature Medicine*, 2011, 17(12): 1585–1593.
- [60] Palm NW, de Zoete MR, Cullen TW, Barry NA, Stefanowski J, Hao LM, Degnan PH, Hu JZ, Peter I, Zhang W, Ruggiero E, Cho JH, Goodman AL, Flavell RA. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell*, 2014, 158(5): 1000–1010.
- [61] Dimitriu PA, Boyce G, Samarakoon A, Hartmann M, Johnson P, Mohn WW. Temporal stability of the mouse gut microbiota in relation to innate and adaptive immunity. *Environmental Microbiology Reports*, 2013, 5(2): 200–210.
- [62] Harris VC, Haak BW, Handley SA, Jiang BM, Velasquez DE, Hykes Jr BL, Droit L, Berbers GAM, Kemper EM, van Leeuwen EMM, van Hensbroek MB, Wiersinga WJ. Effect of antibiotic-mediated microbiome modulation on rotavirus vaccine immunogenicity: a human, randomized-control proof-of-concept trial. *Cell Host & Microbe*, 2018, 24(2): 197–207.e4.
- [63] Mao N, Cubillos-Ruiz A, Cameron DE, Collins JJ. Probiotic strains detect and suppress cholera in mice. *Science Translational Medicine*, 2018, 10(445): eaa02586.
- [64] Tian ZH, Liu J, Liao MY, Li WJ, Zou JQ, Han XX, Kuang MJ, Shen WQ, Li HD. Beneficial effects of fecal microbiota transplantation on ulcerative colitis in mice. *Digestive Diseases and Sciences*, 2016, 61(8): 2262–2271.
- [65] Ma C, Han MJ, Heinrich B, Fu Q, Zhang QF, Sandhu M, Agdashian D, Terabe M, Berzofsky JA, Fako V, Ritz T, Longerich T, Theriot CM, McCulloch JA, Roy S, Yuan WX, Thovarai V, Sen SK, Ruchirawat M, Korangy F, Wang XW, Trinchieri G, Greten TF. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science*, 2018, 360(6391): eaa5931.
- [66] Hu J, Ma LB, Nie YF, Chen JW, Zheng WY, Wang XK, Xie CL, Zheng ZL, Wang ZC, Yang T, Shi M, Chen LL, Hou QL, Niu YR, Xu XF, Zhu YH, Zhang Y, Wei H, Yan XH. A microbiota-derived bacteriocin targets the host to confer diarrhea resistance in early-weaned piglets. *Cell Host & Microbe*, 2018, 24(6): 817–832.e8.
- [67] Hu J, Xie CL, Tang YM, Yan XH. A preliminary study on the standard procedure of microbial transplantation of pig manure in China. *Chinese Journal of Animal Science*, 2017, 53(8): 1–4, 14. (in Chinese)
胡军, 谢春琳, 唐义梅, 晏向华. 我国猪粪便微生物移植技术的标准程序初探. *中国畜牧杂志*, 2017, 53(8): 1–4, 14.
- [68] Zhang FM, Luo WS, Shi Y, Fan ZN, Ji GZ. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *American Journal of Gastroenterology*, 2012, 107(11): 1755.
- [69] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JFWM, Tijssen JGP, Speelman P, Dijkgraaf MGW, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 368(5): 407–415.

- [70] Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: how to regulate faecal transplants. *Nature*, 2014, 506(7488): 290–291.
- [71] Pang XY, Hua XG, Yang Q, Ding DZ, Che CY, Cui L, Jia W, Bucheli P, Zhao LP. Inter-species transplantation of gut microbiota from human to pigs. *The ISME Journal*, 2007, 1(2): 156–162.
- [72] Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet*, 1989, 333(8630): 164.
- [73] Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2010, 44(5): 354–360.

Role and mechanism of gut microbiota involved in host immune response

He Zhang, Yu'e Wang, Hongyan Chen*

State Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Laboratory Animal and Comparative Medicine, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150069, Heilongjiang Province, China

Abstract: Being an important component to the health of the host, the intestinal flora can participate in the immune regulation of the body, promote the development of the body's immune system, and maintain normal immune function. At the same time, the immune system has regulatory and restrictive effects on the intestinal flora. This paper reviews the species of intestinal flora, factors affecting the changes in intestinal flora, the mechanism of interaction between intestinal microbiota and pathogens, and the role in host infection and immune response. This paper will also provide new insights into research on the mechanism of intestinal flora participating in the immune response.

Keywords: gut microbiota, immune response, mechanism

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Key Research and Development Plan (2016YFC1201401)

*Corresponding author. E-mail: chen hongyan@caas.cn

Received: 16 July 2019; Revised: 8 October 2019; Published online: 14 November 2019