

## 肠道菌群与人体免疫系统相关性研究方兴未艾

焦禹豪, 张奉春

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 风湿免疫病学教育部重点实验室, 北京 100730

通信作者: 张奉春 电话: 010-69158792, E-mail: zhangfcra@aliyun.com

**【摘要】** 肠道菌群作为人体中数量众多的异种成分, 与人体免疫系统有着复杂的双向作用。一方面, 菌群和人体的共生依赖于免疫耐受形成; 另一方面肠道相关免疫组织的发育和免疫细胞的激活亦受到源自菌群的异源性信号密切调控。因此, 肠道菌群对于正常免疫系统的建立至关重要, 反之, 免疫系统的改变亦可能造成肠道菌群紊乱, 二者之间的相互作用发生异常可能影响局部乃至全身免疫系统, 进而参与系统性炎症性疾病、自身免疫性疾病以及肿瘤的发病机制。有临床研究表明, 益生菌补充和健康人粪菌移植联合传统免疫治疗能够提高耐药患者的疗效, 提示肠道菌群可能是潜在的重要治疗靶点, 因此了解肠道菌群在人体免疫中的作用非常重要。

**【关键词】** 肠道菌群; 免疫; 致病机理

**【中图分类号】** R378; R593 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2019)03-0193-04

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.03.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID): 

### New Insights into Research on the Role of Gut Microbiota in Human Immune System

JIAO Yu-hao, ZHANG Feng-chun

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of  
Medical Sciences & Peking Union Medical College; Key Laboratory of Rheumatology & Clinical Immunology,  
Ministry of Education, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Feng-chun Tel: 86-10-69158792, E-mail: zhangfcra@aliyun.com

**【Abstract】** Gut microbiota, as a significant exogenous constituent in the human body, has sophisticated reciprocal interactions with the immune system. On the one hand, the symbiosis between microbiota and human hosts relies on the build-up of immune tolerance against microbes. While on the other, the exogenous microbial signals from microbiota tightly regulate the development of gut-associated lymphoid tissues and priming of immune cells. Alterations of the immune system per se might also disrupt the construction of microbiota. Furthermore, dysfunction of the crosstalk between gut microbiota and the immune system could possibly contribute to both local and systemic diseases, including inflammatory diseases, autoimmune diseases, and cancers. Clinical studies have shed light on the therapeutic strategies exploiting microbiota, such as supplementation of probiotics and fecal microbiota transplantation in combination with conventional immunotherapy, which achieved improved outcomes in certain diseases. Hence, a thorough and comprehensive understanding of the immunological function of gut microbiota is becoming increasingly substantial and critical.

**【Key words】** gut microbiota; immunology; pathogenesis

*Med J PUMCH*, 2019,10(3):193-196

人体肠道中存在大量且多样的微生物群落,被称之为肠道菌群,其数量目前估计已逾  $10^{14}$  数量级<sup>[1]</sup>。自人出生与外界接触以后,环境中的微生物经过竞争与选择,最终在人体形成了稳定的肠道微生物系统。肠道菌群在人体多种生理过程中均具有极为重要的作用,譬如消化<sup>[2]</sup>、合成<sup>[3]</sup>、宿主防御等<sup>[4]</sup>。另一方面,作为全身最大的黏膜系统,肠道也具备极为丰富的血运、淋巴引流以及复杂且精巧的区域免疫系统<sup>[5]</sup>。肠道免疫系统和肠道菌群二者处于黏膜屏障的两侧,但这两大系统亦可通过种种方式相互影响,并可能改变人体整个生理及病理过程。

## 1 肠道微生物调节机体免疫功能

### 1.1 肠道微生物调节免疫功能的发现

自 20 世纪 60 年代起,随着无微生物级动物模型的建立及肠道相关免疫系统的发现,有关肠道菌群与人体免疫系统相互作用机制的研究逐渐受到人们关注。通过对缺乏肠道菌群模式生物的研究,从组织学水平上,人们发现肠道菌群对于肠道区域免疫系统的诱导发生具有关键作用。众多研究均表明,先天(无菌条件繁殖)或获得性缺乏(广谱抗生素饲喂)肠道菌群的小鼠均出现肠道相关淋巴组织的幼稚化表现,导致不同程度的免疫缺陷,增加肠道机会性感染的可能性<sup>[6]</sup>。

而后随着人们对于免疫学认识的进一步深入,适应性免疫、先天性免疫和免疫耐受的生物学解释逐渐被完善,这也为肠道微生物和人体免疫系统相互作用机制的解释提供了众多细胞和分子水平依据<sup>[7]</sup>。

近 10 年来,随着生物信息学的迅猛发展,肠道菌群与肠道免疫系统的基因组学、蛋白质组学、代谢组学等的相关研究获得了爆发式增长,人们对于二者相互关系有了更为深入的认识<sup>[8]</sup>。

### 1.2 肠道微生物调节免疫的通路

人体免疫系统最重要的功能即是针对众多异体和自体免疫活性成分作出识别、反应和适应等免疫反应。作为数量众多的异种成分,肠道菌群与人体免疫系统有着复杂的双向作用。

肠道菌群对于肠道免疫系统发育的调控是从多个层次以及众多途径进行的。分节丝状菌等共生菌能够通过“病原相关分子模式—模式识别受体”途径激活肠道固有层的树突状细胞和巨噬细胞。另一方面,共生菌与上皮的黏附作用能够诱导肠上皮细胞上调血清淀粉样蛋白 A 的合成,也能够起到激活固有层树

突状细胞的作用。被激活的吞噬细胞能够进一步诱导适应性免疫细胞的激活,例如辅助性 T 细胞(helper T cell, Th) 17 和 Th1,并分泌促炎性细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 以及 IL-23。这一系列的反应最终将上调肠上皮细胞分泌抗菌肽的能力,强化黏膜屏障的强度,增加宿主防御能力<sup>[9]</sup>。

在免疫调节和免疫耐受的形成方面,调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的作用至关重要,其正常免疫调节功能的诱导形成也受到肠道菌群的调控。脆弱拟杆菌能够诱导固有层的吞噬细胞生成抑炎性细胞因子 IL-10 以及视黄酸,从而激活 Treg 并增加免疫调节能力<sup>[10]</sup>。而最近,3 型固有淋巴细胞被发现具备呈递共生菌相关抗原的能力,并能够抑制共生菌特异性反应性 T 细胞的活性<sup>[11-12]</sup>。

除此之外,肠道菌群也能够表现在观遗传学层次上调控肠道免疫系统的发育和功能。共生菌的代谢副产物如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA),能够直接抑制组蛋白去乙酰化酶的活性,同时也能够激活一些 G 蛋白偶联受体。这些特性使得来自肠道菌群的 SCFA 能够上调树突状细胞 H3K4 的三甲基化状态,并诱导促炎细胞因子 IL-6 和干扰素- $\beta$ 1 的分泌,进而激活自然杀伤细胞,起到提高宿主抵抗能力的作用<sup>[13]</sup>。除此之外,吸收入血的 SCFA 还被发现能够远程作用于骨髓,提高髓系造血能力<sup>[14]</sup>。

总之,一方面菌群和人体的共生依赖于免疫耐受的形成;另一方面肠道相关免疫组织的发育和免疫细胞的激活亦受到源自菌群的异源性信号的密切调控。因此,肠道菌群对于正常免疫系统的建立至关重要,反之,免疫系统的改变亦可能造成肠道菌群紊乱。这一双向调控在维持肠道局部稳态以及调控整体免疫系统功能上具有重要意义。二者之间的相互作用发生异常即可能影响到局部乃至全身免疫系统,进而参与系统性炎症性疾病、自身免疫性疾病以及肿瘤的发病机制。

### 1.3 肠道微生物紊乱引起的疾病

以自身免疫性及自身炎症性疾病为例,目前已有众多研究揭示了肠道菌群失调如某类共生菌的异常富集、菌群整体多样性的降低或非共生菌的侵入,与常见的风湿疾病如类风湿关节炎、脊柱关节病、系统性红斑狼疮等具有显著相关性,也有研究指出菌群失调和其他肠外表现为主的自身免疫性疾病如 1 型糖尿病、自身免疫性脑炎、多发性硬化、过敏性肺炎等具有显著相关性。其致病机制尚无统一结论,但可能的机制包括肠道特定菌种对自身抗原的抗原模拟、肠道

局部免疫耐受形成异常、异常炎症信号通路的激活等<sup>[15]</sup>。菌群失调的发生可能是获得性的,在具备遗传倾向性的人群中进行了初次打击,诱发致病通路。也有研究提出,全身炎症性或自身免疫性疾病发展过程中,可能发生肠道黏膜屏障破坏、局部免疫系统紊乱、炎症因子过度生成、免疫耐受丧失等,进而导致共生菌群失调,同时削弱宿主对于致病菌的抵抗能力<sup>[16]</sup>。

另一大类与肠道菌群异常相关的疾病为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。在多个不同IBD动物模型中,肠道菌群的存在是诱导和加重慢性肠道炎症的必要条件<sup>[9]</sup>。在IBD患者中,疾病的本质特点是肠道菌群失调相关的炎症反应和免疫调节二者的失衡,其中可能有众多免疫途径的参与,例如Treg的抑制、Th17的异常活化、肠上皮细胞破坏导致黏膜屏障受损、促炎细胞因子的过度分泌等。大量研究也已经证实,这一系列免疫改变均与肠道菌群异常相关<sup>[7]</sup>。尽管肠道菌群失调的始动因素尚未明了,但可能与遗传易感性、饮食、环境等众多因素相关,最终引起非特异性炎症反应的过度上调,造成组织损伤,并可能由于长期慢性炎症造成继发肿瘤的可能性。

在以上疾病致病过程中仍有太多未知,但显然的是,由于菌群异常所造成的肠道局部免疫改变是可以通过免疫细胞的迁移、免疫效应分子如抗体、细胞因子等外分泌方式作用于全身,引发肠外或系统性疾病。因此在寻找治疗靶点上,除肠道菌群改变本身,同样也需要关注全身免疫反应异常发生机理。此外,一些与疾病相关的“致病菌种”如分节丝状菌、脆弱拟杆菌、普雷沃菌等,均被报道与多种不同疾病发生相关,为何相同菌种的改变能够分化产生不同疾病同样值得探索。

## 2 肠道微生物的研究热点

尽管肠道菌群对于各类自身炎症性和自身免疫性疾病的致病机理尚不明确,但由于肠道菌群与各类疾病的显著相关性已被证实,因此针对肠道菌群治疗策略的试验性研究也正在积极开展。已有临床研究表明,益生菌补充和健康人粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)联合传统免疫治疗能够提高耐药患者的疗效,提示肠道菌群可能是潜在的重要治疗靶点<sup>[17]</sup>。对于相关的基础研究,由于计算生物学和生物信息学的快速发展,利用各类“组学”手段开展的肠道菌群组的研究亦正如火如荼地展开。既往研

究期望寻找到直接致病的单个/少数菌种、相关代谢途径,或者发现与疾病相关的肠道菌群结构变化,但不可避免地忽视了肠道菌群与宿主的相互作用,忽略了微生物群体变化可能造成的对机体的影响。近年有学者提出了一套将肠道菌群结构和宿主关联的分析手段,最终研究定位于肠道菌群丰度改变与IBD发生的相关性上<sup>[18]</sup>。因此,对于组学的研究,亦不可盲目追随。生物信息学分析需要基于生物学,不断优化分析手段,除外混杂因素,纳入合理的生物学考量指标,是今后组学发展的必然。

## 3 展望

肠道菌群在人体免疫系统的研究方兴未艾,未来,组学层次上的基础研究将是一大热点和重点,丰富的生物信息学数据能够为解释肠道菌群和人体免疫系统复杂相互关系提供重要依据。在临床研究方面,转化基础研究的成果将具有非常重要的意义。除了已经开展的益生菌补充和FMT外,利用小分子抑制剂或单克隆抗体等阻断肠道菌群在导致自身炎症和自身免疫性疾病过程中的关键通路也极有可能在未来成为“明星”疗法。此外,通过患者和健康对照的群体研究寻找致病菌种或导致菌群失调的危险因素,亦能为疾病的预防治疗提供重要证据。

## 参 考 文 献

- [1] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002533.
- [2] El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JI, et al. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11: 497-504.
- [3] Wang J, Thingholm LB, Skiecevičiene J, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota [J]. *Nat Genet*, 2016, 48: 1396-1406.
- [4] Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity [J]. *Gut Microbes*, 2012, 3: 4-14.
- [5] Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, et al. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue [J]. *Mucosal Immunol*, 2008, 1: 31-37.
- [6] Macpherson AJ, Harris NL. Harris, Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4: 478-485.

- [7] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 313-323.
- [8] Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24: 4-10.
- [9] Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 321-335.
- [10] Round JL, Lee SM, Li J, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota [J]. *Science*, 2011, 332: 974-977.
- [11] Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, et al. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4<sup>+</sup> T cells [J]. *Science*, 2015, 348: 1031-1035.
- [12] Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4<sup>+</sup> T-cell responses to intestinal commensal bacteria [J]. *Nature*, 2013, 498: 113-117.
- [13] Ganal SC, Sanos SL, Kallfass C, et al. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota [J]. *Immunity*, 2012, 37: 171-186.
- [14] Khosravi A, Yáñez A, Price JG, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15: 374-381.
- [15] Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7: 569-578.
- [16] López P, Sánchez B, Margolles A, et al. Intestinal dysbiosis in systemic lupus erythematosus: cause or consequence? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28: 515-522.
- [17] Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 88-96.
- [18] Vandeputte D, Kathagen G, D'hoë K, et al. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load [J]. *2017*, 551: 507-511.

(收稿日期: 2019-04-23)

· 封面故事 ·

## 免疫与肠道微生态

中国协和医科大学出版社 戴申倩

肠道菌群在人类漫长的进化过程中,与我们的身体共生共栖,如同一道天然屏障,协助人体进行消化吸收、营养代谢,维持着健康状态的平衡。越来越多的证据表明,如果肠道微生态发生了紊乱,机体平衡就会被打破,直接影响宿主的代谢、免疫和健康状态,许多自身免疫疾病随之发生。

微观的菌群世界与宏观的人体各系统之间,局部的菌群紊乱和全身免疫系统失衡之间都有着千丝万缕的联系,这些现象引发研究者无尽的思考。

本期封面创作在视觉上将电镜下所见的肠道

有代表性的益生菌(大肠杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌)放大绘制成画面的主角,动感的体态、活泼明快的色调带来生气勃勃的感受。而人体自身被弱化,菌群环绕其周,强烈的对比是为了引发读者进一步思考:肠道菌群到底如何影响和构建人类免疫系统的平衡?它的紊乱为什么会致炎症,免疫系统疾病,甚至行为模式的异常?更多对于机制的阐述和研究进展会在本期的各主旨文章中展开。

认识肠道微生态也许是开启诸多疑难杂症问题的钥匙,就此通过它找到新的治疗方法也是医生和患者的共同期盼。