

• 综述 •

肠道菌群及其代谢产物在宿主抵御感染中的作用及机制

靳贺^{1,2} 管力² 罗世兰² 张媛媛² 袁瑾辉² 梁华平¹ 朱俊宇¹¹陆军军医大学大坪医院战伤感染与特需药品研究室,创伤与化学中毒全国重点实验室,重庆 400042; ²中国人民解放军联勤保障部队第九二六医院,云南开远 661600

通信作者:朱俊宇, Email: zjyken@sina.com

【摘要】 肠道中的肠道菌群及其代谢产物与宿主的相互作用,不仅在维持肠道稳态及宿主健康中扮演着重要角色,而且在应对病原体感染时也是关键环节。深入了解感染时肠道菌群及其代谢产物的变化以及在宿主抵御感染中的作用和机制,有助于指导抗感染治疗。本文重点阐述了肠道菌群及其代谢产物在宿主抵御细菌、真菌、病毒感染中的作用,揭示其可通过抵抗机制(诱导抗菌物质、训练免疫、抑制病原体呼吸、直接中和病原体、免疫调节)和耐受机制(菌群能量代谢模式的转变、细胞增殖和组织损伤修复、维持肠外器官生理信号转导、炎症调控、维持肠道屏障的完整性)等不同方式发挥抗感染作用,并归纳了调控肠道菌群抵御病原体感染的措施,以期针对肠道菌群及其代谢产物为靶标的新型抗感染防治策略提供更多的思路。

【关键词】 肠道菌群; 感染; 抵抗; 耐受**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82202422); 基础加强计划项目(2022-JCJQ-ZD-224-12, 2021-JCJQ-JJ-1081); 重庆英才项目(cstc2021ycjh-bgzxm0340)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231011-00860

Role and mechanism of gut microbiota and its metabolites in host defense against infectionJin He^{1,2}, Guan Li², Luo Shilan², Zhang Yuanyuan², Yuan Jinhui², Liang Huaping¹, Zhu Junyu¹¹Department of Wound Infection and Drug, Daping Hospital, Army Medical University, State Key Laboratory of Trauma and Chemical Poisoning, Chongqing 400042, China; ²926th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Kaiyuan 661600, Yunnan, China

Corresponding author: Zhu Junyu, Email: zjyken@sina.com

【Abstract】 The interaction of gut microbiota and its metabolites with the host not only plays an important role in maintaining gut homeostasis and host health, but also is a key link in responding to pathogen infections. A thorough understanding of the changes in gut microbiota and its metabolites during infection, as well as their role and mechanism in host defense against infection, is helpful to guide anti-infection treatment. This review focuses on the role of gut microbiota and their metabolites in host defense against bacterial, fungal, and viral infections, and reveals that they can exert anti-infection effects through resistance mechanisms (inducing antimicrobial substances, training immunity, inhibiting pathogen respiration, directly neutralizing pathogens, immune regulation) and tolerance mechanisms (altering energy metabolism patterns of microbiota, cell proliferation and tissue damage repair, maintaining physiological signal transduction in extraintestinal organs, inflammation regulation, maintaining the integrity of the intestinal barrier), and also summarizes measures to regulate gut microbiota against pathogen infections, in order to provide more ideas for novel anti-infection prevention and treatment strategies targeting gut microbiota and its metabolites.

【Key words】 Gut microbiota; Infection; Resistance; Tolerance**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82202422); Basic Strengthening Plan Project (2022-JCJQ-ZD-224-12, 2021-JCJQ-JJ-1081); Chongqing Talent Innovation Leading Plan (cstc2021ycjh-bgzxm0340)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231011-00860

肠道被认为是人体最大的免疫器官,其作为分隔屏障将外界物质与人体内部环境隔离,是人体免疫系统与肠内容物中的微生物、毒素及各种抗原等产生相互作用的部位,在维持免疫稳态上起到重要作用^[1-2]。肠道菌群是存在于动物消化道中,由细菌、真菌、病毒、古细菌和原生动物等构成的复杂的微生物共同体^[3-4],并在宿主的固有免疫和获得性免疫系统成熟及发展中起到重要作用^[5]。感染对生命健康的威胁仍是人类面临的一个严峻挑战,感染可以导致肠道菌群构成的改变、破坏肠上皮的紧密连接以及增加肠屏障的通透性^[6-7],而肠道菌群被扰乱以及肠道菌群与黏膜免疫系统的正常相互作用被破坏又可导致宿主更易发生感染^[8],从而

形成恶性循环。

肠道菌群与宿主的相互作用在维持肠道稳态及宿主健康中扮演着重要角色^[8-9],一方面肠道菌群可干预宿主免疫系统^[10],另一方面肠道菌群也受宿主环境、饮食和抗菌药物使用的影响^[11]。具体而言,肠道菌群作为一种根深蒂固的竞争者,在食物、空间和附着位点方面与入侵的肠道病原体展开竞争,从而竞争性地排入入侵的肠道病原体^[2]。但另一方面,也有一些研究显示,肠道菌群有助于病毒病原体的感染^[12],此外,菌群的组成成分是疾病严重程度的一个决定因素,表明肠道菌群也可能对其宿主构成重大威胁^[2]。因此,深入了解肠道菌群在宿主抵御感染时的作用,可为开发新型

抗感染治疗方案奠定基础。本文就肠道菌群及其代谢产物在宿主抵御感染中的作用和机制进行综述,为感染防治相关研究的进一步开展提供参考。

1 肠道菌群及其代谢产物在抵御病原体感染中的作用

1.1 抵御细菌及真菌感染中的作用: 肠道菌群直接参与了宿主对抗细菌及真菌感染的生理病理进程。一种大肠杆菌菌株(*E.coli* O21:H+)在小鼠肠道的定植可防止经口感染病原体鼠伤寒沙门菌或经鼻感染肺炎病原体泰国伯克霍尔德菌时引发的肌肉消耗^[13]。Mazmanian 等^[14]应用结肠炎的动物模型研究发现,共生菌脆弱拟杆菌对由条件致病菌肝螺杆菌感染导致炎症性疾病的宿主起到保护作用。肠道菌群也有助于宿主对抗结核分枝杆菌感染。例如,使用广谱抗菌药物治疗引起的小鼠共生菌组成的改变,增加了宿主对结核分枝杆菌感染的易感性,导致结核分枝杆菌在脾脏和肝脏的大范围播散及在肺部的细菌负荷增加;通过将正常小鼠粪便菌群移植到肠道菌群改变的小鼠中,可恢复宿主保护性免疫并减少肺细菌负荷^[15]。其他一些研究结果也表明,肠道菌群紊乱可导致宿主对结核分枝杆菌的免疫受损^[16-18]。

肠道菌群也可通过多种方式在宿主抵御鼠柠檬酸杆菌感染时发挥作用:①肠道菌群使用肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)诱导的岩藻糖作为能源,有助于增强宿主对鼠柠檬酸杆菌的感染耐受^[19];②透明质酸治疗可引起共生菌嗜黏蛋白阿克曼菌的富集,该共生菌的定植可缓解鼠柠檬酸杆菌引起的细菌性肠炎^[20];③肠道共生菌分节丝状菌来源的视黄酸可引发宿主对肠道感染的防御,减少鼠柠檬酸杆菌的感染^[21];④经过感染训练的宿主通过促进利用牛磺酸的 δ 变形杆菌和梭菌的扩增,从而增强机体对鼠柠檬酸杆菌及肺炎克雷伯菌的定植抗力^[22]。

肠道菌群还能通过诱导或生成不同的产物抵御感染。肠道菌群可诱导一种新型肠道抗菌蛋白富含脯氨酸小蛋白 2A (small proline-rich protein 2A, SPRR2A) 的表达,该蛋白可有选择性地杀灭革兰阳性菌,如罗伊乳杆菌、粪肠球菌和单核细胞增生李斯特菌,同时,SPRR2A 也能塑造微生物群组成,限制细菌进入宿主组织^[23]。梭菌纲共生菌可调节肠道中视黄酸的浓度,从而增强对鼠伤寒沙门菌的定植抗力^[24]。梭状芽胞杆菌(厚壁菌门)通过产生短链脂肪酸丁酸来降低结肠管腔中肠杆菌科对呼吸电子受体的生物利用度,从而阻止潜在致病性埃希菌和沙门菌的失调性扩张^[25]。肠道菌群代谢产物米那普仑可增强宿主对肠缺血/再灌注损伤的耐受性,从而防止内毒素和细菌入血导致的肠源性脓毒症^[26]。

虽然人类肠道微生物群中真菌群落的丰富程度和多样性相对于细菌较低,但研究表明共生真菌也有助于保护宿主免受感染。粪便中的真菌主要以念珠菌属为主,其中白色念珠菌最为普遍^[27]。有研究显示,低毒力白色念珠菌菌株的肠道定植,不仅能抵抗全毒力白色念珠菌菌株的全身性攻击,还能抵抗真菌烟曲霉、金黄色葡萄球菌或铜绿假单胞菌的系统性攻击^[28]。

1.2 抵御病毒感染中的作用: 在各类病毒感染的过程中,

肠道菌群有助于缓解感染损伤。Shi 等^[29]报道,分节丝状菌可保护小鼠免受轮状病毒感染及相关腹泻的影响。将野生蝙蝠的肠道微生物群移植到接受抗菌药物治疗的小鼠中,并用 H1N1 流感病毒感染小鼠,发现蝙蝠肠道微生物群可以有效保护小鼠,降低炎症反应,提高存活率^[30]。共生真菌的定植能够逆转由缺乏肠道细菌引起的肠道损伤和肠外感染的易感性,表现为白色念珠菌和酿酒酵母的定植,不仅可缓解葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎性损伤,还可降低抗菌药物治疗小鼠对甲型流感病毒感染的易感性^[31]。

肠道菌群代谢产物同样有助于宿主对抗病毒的感染、复制和传播。在无菌小鼠或口服抗菌药物处理的常规饲养小鼠中,由于肠道菌群的减少加剧了甲型病毒属基孔肯雅病毒的感染和传播,而肠道细菌梭菌可以通过其代谢产物脱氧胆酸调节抗病毒免疫,限制基孔肯雅病毒的系统性感染及传播^[32]。另外,肠道菌群对宿主代谢物的生物转化可直接和局部地影响致病性肠道病毒的感染,如肠道菌群可通过胆汁酸介导的Ⅲ型干扰素(interferon, IFN)应答抑制鼠诺如病毒的复制^[33]。

2 肠道菌群及其代谢产物抵御病原体感染的机制

宿主抵御病原体感染的机制包括进化上保守的抵抗策略(受免疫应答驱动,以杀灭清除病原体为目的)和耐受策略(以减缓宿主因病原体和免疫应答所致的病理性损害为目的)^[34]。抵抗策略可直接降低病原体的负荷;耐受策略则不对病原体负荷产生直接影响,而是通过为宿主提供组织损伤控制等方式增强宿主对特定病原体的适应性反应^[34]。两种方式均具有进化保守性,但通过截然不同的作用机制发挥抗感染协同效应,下面重点从抵抗和耐受两个方面阐述肠道菌群及其代谢产物抵御病原体感染的机制。

2.1 抵抗机制

2.1.1 抗菌物质的诱导: 新型肠道抗菌蛋白 SPRR2A 可以防止蠕虫诱导的细菌对肠道屏障的入侵,与其他肠道抗菌蛋白不同,SPRR2A 是由蠕虫感染期间产生的 2 型免疫反应诱导的,肠道菌群通过 Toll 样受体/髓样分化因子 88(Toll-like receptor/myeloid differentiation factor 88, TLR/MyD88) 信号通路诱导帕内特细胞和杯状细胞中 SPRR2A 的表达,SPRR2A 蛋白通过破坏细菌的细胞膜实现抗菌作用^[23]。嗜黏蛋白阿克曼菌的定植也可增加杯状细胞数量以及黏蛋白(mucin, MUC)和抗菌肽(再生胰岛衍生蛋白 3 γ 、Cathelicidin 相关抗菌肽)的产生,从而增加对病原体的清除^[20]。此外,分节丝状菌可通过其表达的乙醛脱氢酶将维生素 A 代谢为视黄酸,视黄酸与作为转录因子的视黄酸受体结合,从而增加一氧化氮合酶 2(nitric oxide synthase 2, NOS2)的表达,进而产生对鼠柠檬酸杆菌具有强效抗菌活性的一氧化氮^[21]。

2.1.2 训练免疫机制: 肠道菌群能够以先前感染造成的训练免疫机制抵御病原体感染。Stacy 等^[22]报道了通过感染触发,宿主能够将牛磺酸作为营养物质来滋养和训练菌群,从而增强其对后续感染抵抗力的过程。这种功能重塑与感

染造成的胆汁酸代谢改变致牛磺酸增加有关,牛磺酸增加导致利用牛磺酸的菌群 δ 变形杆菌和梭菌的扩张,可增强对病原体肺炎克雷伯菌和鼠柠檬酸杆菌的定植抗力;并且,单独提供外源性牛磺酸就足以诱导微生物群功能的此种改变并增强抵抗力^[22]。

共生真菌的肠道定植可保护宿主免受感染。Tso 等^[28]通过在抗菌药物治疗小鼠的肠道中连续传代白色念珠菌,筛选出突变的具有低毒力特征且缺乏菌丝形态的肠道进化白色念珠菌株,该菌株对宿主上皮和免疫细胞的损害较小,并且在感染期间致病性较小,其肠道定植提供了对多种病原体(包括其他类型真菌、革兰阳性细菌、革兰阴性细菌)广泛的交叉保护作用。该保护性免疫应答具有起效快、时效短和非抗原特异性的特征,不依赖于适应性免疫应答,独立于 T 细胞和 B 细胞,主要由先天免疫反应中的细胞因子介导,上述机制符合训练免疫的几个关键方面。这些进化的白色念珠菌株不仅具有致病性低、免疫原性好的特点,同时具有广泛的交叉保护特性,有望成为安全有效的通用疫苗,用于适应性免疫受损的个体(如艾滋病或器官移植患者)。

2.1.3 抑制病原体呼吸:梭状芽胞杆菌可产生核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 的激动剂丁酸盐,进而激活 PPAR- γ 信号通路,抑制 NOS2 基因的表达及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的合成,减少上皮产生硝酸盐;同时 PPAR- γ 信号通路又可激活结肠上皮细胞对菌群来源的丁酸盐的 β -氧化,大量耗氧而造成缺氧。因此,通过降低硝酸盐和氧气这些呼吸电子受体的生物利用度,可以防止肠杆菌科埃希菌和沙门菌的失调性扩张^[25]。同样,Stacy 等^[22]报道,在先前感染条件下,胆汁酸代谢改变可致利用牛磺酸的菌群扩增并产生大量硫化物,该硫化物有利于抑制病原体如肺炎克雷伯菌和鼠柠檬酸杆菌的细胞呼吸。

2.1.4 直接中和病原体:分节丝状菌可保护小鼠免受轮状病毒感染及相关腹泻的影响,这种保护作用的产生独立于宿主免疫系统所产生的 IFN、白细胞介素(interleukins, IL-17、IL-22)等对轮状病毒具有阻碍作用的因子之外。体外实验结果显示,用含有分节丝状菌的粪便培养轮状病毒可降低病毒感染力,表明了分节丝状菌对轮状病毒的直接中和作用,而且上述粪便还能够发挥在体内对呼肠孤病毒、在体外对水疱性口炎病毒和甲型流感病毒的抗病毒效应^[29]。

2.1.5 免疫调节作用:肠道菌群可通过调控 IFN 应答等免疫反应抵御病毒感染。肠道菌群的减少可使浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)中的 TLR7/MyD88 信号转导发生改变,并减弱血液中 I 型 IFN 的产生,使得循环单核细胞表达较少的 IFN 刺激基因,并变得易受基孔肯雅病毒感染;梭菌的代谢产物脱氧胆酸是一种次级胆汁酸,其能够通过胆汁酸-pDC-IFN 信号轴恢复 pDC 及 MyD88 依赖的 I 型 IFN 应答,从而限制基孔肯雅病毒的系统性感染及可能的传播^[32]。此外,在近端肠道,肠道菌群可对胆汁酸进行生物转化,从而引发 IFN- λ 基因表达,通过 III 型 IFN 应答抑

制鼠诺如病毒的复制^[33]。共生真菌白色念珠菌和酿酒酵母的定植可降低抗菌药物治疗小鼠对甲型流感病毒感染易感性的机制为:白色念珠菌和酿酒酵母的细胞壁成分甘露聚糖通过 TLR4 途径促进 CD8⁺ T 细胞来源的 IFN- γ 的产生,从而对宿主产生保护作用^[31]。此外,蝙蝠肠道菌群及其代谢产物黄酮和异黄酮通过对免疫系统的调节增强了宿主抵御 H1N1 病毒感染的能力,并赋予了宿主产生快速的先天免疫反应和抗炎效应的能力^[30]。

肠道菌群还可通过调控巨噬细胞、T 细胞、IFN- γ 等方式,在维持宿主对结核杆菌的免疫反应中起重要的作用。广谱抗菌药物的治疗可引起小鼠肠道菌群组成的改变,致使宿主对结核分枝杆菌感染的易感性增加,同时表现出调节性 T 细胞的增加及 Th1 细胞的减少;将正常小鼠的粪便移植到肠道菌群改变的小鼠中,可重建肠道菌群,恢复具有保护效力的 Th1 细胞数量,提高 Th1 免疫,并下调使宿主对结核分枝杆菌易感性增加的调节性 T 细胞数量,限制结核分枝杆菌的生长及播散^[15]。其他一些研究结果也显示,肠道菌群紊乱可分别通过损害宿主肺泡巨噬细胞代谢和抗菌活性^[16]、损害 CD4⁺ T 细胞和先天免疫反应^[17]以及提高微小 RNA-21 的表达进而抑制 IFN- γ 的产生^[18]等机制,降低宿主对结核分枝杆菌的免疫反应。

梭菌纲共生菌通过抑制 IEC 中视黄醇脱氢酶 7 (retinol dehydrogenase 7, RDH7) 的表达降低肠道中视黄酸的浓度,随后减弱了免疫细胞视黄酸信号转导,降低了 IL-22 过度活化对正常菌群的损伤作用,有助于改善肠道微生物的失调,并增强了对鼠伤寒沙门菌定植的抵抗力,表明肠道共生菌可通过维持肠道免疫细胞稳态和防止肠道微生态失调,防止肠道病原体的定植^[24]。

2.2 耐受机制

2.2.1 菌群能量代谢模式的转变:在感染情况下,肠道菌群可通过灵活的能量获取代谢方式促进宿主的耐受策略。例如,肠道菌群可利用岩藻糖作为能源增强宿主对鼠柠檬酸杆菌感染的耐受能力。在小鼠注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)模拟的全身感染模型中,可诱导树突状细胞释放信号分子 IL-23,随后激活先天淋巴细胞释放 IL-22,进而诱导小肠上皮细胞中特定基因岩藻糖转移酶 2 (fucosyltransferase 2, Fut2) 的表达。Fut2 催化岩藻糖基化,含岩藻糖的分子随后被释放到肠腔中并可转运到结肠,表达岩藻糖苷酶的细菌将其觅食行为转向这些岩藻糖基化物,并释放岩藻糖残基,这些残基可被这些细菌以及其他细菌代谢利用;感染性肠炎的小鼠模型中,在病原体鼠柠檬酸杆菌负荷不变的情况下,岩藻糖基化的缺乏将导致病理状况的加重,说明宿主可修饰其肠道内壁上皮细胞的表面分子,通过诱导性 IEC 岩藻糖基化,从而以微生物群依赖的方式增加宿主的适应性^[19]。

2.2.2 细胞增殖和组织损伤修复:Deng 等^[26]发现,肠道菌群中米那普仑含量可影响体外循环患者和小鼠对肠缺血/再灌注损伤引起的肠源性脓毒症的易感性;进一步发现肠道菌群代谢产物米那普仑通过活化肠上皮的芳香烃受体

(aryl hydrocarbon receptor, AHR)促使 3 型固有淋巴细胞(group 3 innate lymphocytes, ILC3)释放 IL-22(AHR/ILC3/IL-22 信号)来提高宿主对肠道缺血/再灌注损伤的耐受性;IL-22 可通过活化 Wnt 和 Notch 信号通路促进肠道干细胞的自我更新及 IEC 增殖从而修复肠损伤。

分节丝状菌除了以直接中和病原体的抵抗机制发挥抗病毒作用外,还可以通过耐受机制抵御病毒的攻击。分节丝状菌的定植能够诱导宿主基因表达的改变,并促进 IEC 的更替,包括增加上皮细胞的增殖、迁移以及增加易被轮状病毒感染的绒毛上皮细胞的脱落,从而为宿主抵御轮状病毒感染提供保护作用^[29]。

2.2.3 维持肠外器官生理信号转导: Schieber 等^[13]发现,当小鼠经口感染病原体鼠伤寒沙门菌或经鼻感染肺炎病原体泰国伯克霍尔德菌时,大肠杆菌 O21:H+ 跨过肠道上皮屏障,并特异性地聚集在白色脂肪组织中,接着被 NLRC4 炎症小体感知并触发 IL-1 β 和 IL-18 的产生,诱导白色脂肪组织中胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的产生并维持全身 IGF-1 的水平,进一步激活肌肉细胞中 IGF-1/磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号来阻止肌肉特异性 E3 泛素连接酶 Murf1 和 Atrogin1 上调导致的肌肉萎缩。在上述过程中,宿主的能量代谢、炎症反应、组织损伤及两种病原体负荷均无变化,这种在感染期间维持肠外器官生理信号转导的机制赋予了对细菌感染的疾病耐受性。

2.2.4 炎症调控作用: 经口感染肝螺杆菌后可导致小鼠的肠肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平升高及严重肠炎,而同时定植脆弱拟杆菌和肝螺杆菌可保护实验动物,避免肠炎的发生,这种保护作用并不直接对肝螺杆菌的数量产生影响,而是由脆弱拟杆菌产生的多糖 A(polysaccharide A, PSA)促进 IL-10 依赖的抗炎功能实现^[14]。以上结果提示,脆弱拟杆菌通过诱导相关抗炎机制促进宿主耐受策略的形成。

2.2.5 维持肠道屏障的完整性: 宿主依靠肠道菌群生成黏液层来促进对菌群的“免疫忽视”状态,从而维持宿主的耐受性^[35]。MUC2 基因敲除小鼠由于缺乏 MUC2 导致黏液层被破坏,使得菌群与 IEC 直接接触,虽然突变小鼠的肠微生物负荷与野生型小鼠相似,但宿主耐受曲线下移,会产生自发性肠炎^[35-36]。IL-10 基因敲除小鼠在肠道细菌存在的情况下会发生肠炎,此种情况下肠炎的发生也与肠黏膜屏障功能紊乱相关^[37]。益生菌婴儿双歧杆菌的定植可通过上调紧密连接蛋白表达和改善肠道通透性的方式,降低宿主疾病的严重程度和感染耐受曲线的斜率^[35],从而增加耐受性。

3 调控肠道菌群抵御病原体感染的措施

3.1 益生菌: 益生菌是指有益于人体健康的一类微生物。近年来的研究表明,益生菌可通过不同的形式在肠道中起到抵御病原体感染的作用。Zeng 等^[38]发现,几种益生菌双歧杆菌、保加利亚乳杆菌以及嗜热链球菌的混合物可增加 MUC 等增强肠道屏障防御能力物质的产生并降低肠道

的通透性,从而提高肠道对大肠杆菌 K1 易位的防御能力;Piewngam 等^[39]报道,在小鼠实验中,粪肠球菌从宿主肠道易位至血液中是由粪链球菌调节因子群体感应系统通过产生蛋白酶 GelE 损害肠上皮的完整性所引起,口服益生菌枯草芽孢杆菌芽孢通过抑制粪链球菌调节因子活性,阻断了小鼠粪肠球菌从肠道易位至血液以及随后的全身感染。Chen 等^[40]报道了一种工程化的益生菌布拉氏酵母菌,可分泌广泛有效中和毒素的抗体,对原发及复发的艰难梭菌感染小鼠表现出保护作用,具有预防和治疗艰难梭菌感染的应用潜力。一项临床研究显示,给予轮状病毒感染婴儿口服益生菌长双歧杆菌 BORI 和嗜酸乳杆菌 AD031 混合物治疗,患儿的症状如发热持续时间、腹泻频率和呕吐频率有改善趋势^[41]。另一项临床研究显示,联合应用益生菌鼠李糖乳杆菌 R0011 和瑞士乳杆菌 R0052 治疗的腺病毒感染儿童的腹泻发作次数较少^[42]。还有一项研究结果显示,动物双歧杆菌可能通过几种特定的代谢分子介导抗流感病毒感染作用,进一步的体外实验结果表明,这种抗感染作用可能是通过缬氨酸的感染后免疫调节作用以及辅酶 A 对先天免疫反应的提前刺激而实现^[43]。

3.2 肠道菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT): FMT 是将健康人粪便中的菌群移植到患者的肠道内,使得新的肠道微生态结构快速重建,从而达到治疗疾病的目的^[44]。2013 年,美国食品药品监督管理局批准 FMT 用于治疗复发性和难治性艰难梭菌感染^[45];Monaghan 等^[46]近期报道,FMT 通过上调 IEC 中的微小 RNA 表达来改善复发性艰难梭菌感染。Cheng 等^[47]应用大肠杆菌 K88 感染的幼猪模型发现,FMT 可触发肠黏膜的保护性自噬并通过改变肠道菌群的构成来减轻肠道屏障的损伤。Serrano-Villar 等^[48]报道,在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染治疗期间,菌群的变化与持续的炎症有关,对 HIV 感染患者进行 FMT 治疗可以缓解 HIV 相关的菌群失调。蝙蝠 FMT 可对 H1N1 病毒感染小鼠产生保护效应,其可能机制为蝙蝠肠道菌群及其代谢产物黄酮和异黄酮通过调节免疫系统增强宿主抵御病毒的能力,赋予宿主产生快速的先天免疫反应和抗炎效应的能力^[30]。

3.3 膳食纤维: 一项在小鼠中进行的研究表明,膳食纤维的缺乏可使肠道菌群破坏黏液屏障,并增加对鼠柠檬酸杆菌的易感性^[49]。而膳食纤维不仅可以对病原体起直接抑制作用,还可通过调节肠道菌群和免疫功能间接影响感染进程^[50]。如肠道菌群可利用碳水化合物(microbiota-accessible carbohydrate, MAC),通过促进利用 MAC 的菌群的生长及 MAC 代谢过程中产生的短链脂肪酸对抗艰难梭菌,从而抑制小鼠的艰难梭菌感染^[51]。

3.4 透明质酸: 近期的研究显示,透明质酸治疗能够调节宿主肠道菌群的构成并抵御病原体感染。Mao 等^[20]报道,在小鼠中应用透明质酸治疗能够使共生菌嗜黏蛋白阿克曼菌富集,通过诱导增加杯状细胞的数量以及 MUC 和上皮抗菌肽的产生而帮助宿主抵御鼠柠檬酸杆菌感染。

4 总结与展望

本文总结了肠道菌群及其代谢产物在抵御各类病原体感染中所发挥作用及机制的最新研究进展。综上所述,肠道菌群在抵御感染中的作用机制主要分为抵抗策略及耐受策略。肠道菌群及其代谢产物在宿主抵抗病原体感染时所发挥的作用有着巨大的临床应用前景,肠道菌群可作为抗感染的重要靶点,针对该靶点的调控值得进一步探索研究,尤其在益生菌及 FMT 的临床研究方面显示出应用此二种肠道菌群调节治疗策略已具备一定的有效性和安全性。然而,未来还有更多需要探寻的方面:第一,许多肠道菌群在抗感染时的具体作用机制尚不清楚,需深入研究明确;第二,目前大多数研究在动物实验及体外实验层面,相关的临床研究较少,尚需完成从基础研究到临床应用的转化;第三,目前已应用于临床的 FMT 疗法的安全性和有效性尚需更加广泛充分的证据证实;第四,应开发更多的肠道菌群抗感染作用的靶点,为开发新型抗感染策略提供更多的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: shaping our immune responses throughout life [J]. Tissue Barriers, 2017, 5 (4): e1373208. DOI: 10.1080/21688370.2017.1373208.
- [2] Chassaing B, Kumar M, Baker MT, et al. Mammalian gut immunity [J]. Biomed J, 2014, 37 (5): 246–258. DOI: 10.4103/2319-4170.130922.
- [3] Goma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review [J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2020, 113 (12): 2019–2040. DOI: 10.1007/s10482-020-01474-7.
- [4] 邹步, 唐莹, 杨文玲, 等. 肠道菌群-FXR 轴在代谢性疾病中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35 (9): 1716–1720. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.09.029.
- [5] 贾琼, 段丽萍. 肠道菌群在自身免疫病中作用的研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57 (11): 853–857. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.11.013.
- [6] Zhou A, Yuan Y, Yang M, et al. Crosstalk between the gut microbiota and epithelial cells under physiological and infectious conditions [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 832672. DOI: 10.3389/fcimb.2022.832672.
- [7] 张萍, 杨磊, 卓玉珍, 等. 运用 16s rRNA 和非靶代谢组学揭示肠道菌群在脓毒症免疫调节及器官损伤中的作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (9): 927–932. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230517-00378.
- [8] Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, et al. Gut microbiota and immune system interactions [J]. Microorganisms, 2020, 8 (10): 1587. DOI: 10.3390/microorganisms8101587.
- [9] Kaur H, Ali SA, Yan F. Interactions between the gut microbiota-derived functional factors and intestinal epithelial cells: implication in the microbiota–host mutualism [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1006081. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1006081.
- [10] 许彬, 侯一夫, 彭志飞, 等. 肠道菌群与肾移植的研究进展 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2023, 11 (2): 180–186. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.02.018.
- [11] Woods Acevedo MA, Pfeiffer JK. Microbiota-immune system interactions and enteric virus infection [J]. Curr Opin Virol, 2021, 46: 15–19. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.08.005.
- [12] Robinson CM. Enteric viruses exploit the microbiota to promote infection [J]. Curr Opin Virol, 2019, 37: 58–62. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.06.002.
- [13] Schieber AM, Lee YM, Chang MW, et al. Disease tolerance mediated by microbiome *E. coli* involves inflammasome and IGF-1 signaling [J]. Science, 2015, 350 (6260): 558–563. DOI: 10.1126/science.aac6468.
- [14] Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease [J]. Nature, 2008, 453 (7195): 620–625. DOI: 10.1038/nature07008.
- [15] Khan N, Vidyarthi A, Nadeem S, et al. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis [J]. Front Immunol, 2016, 7: 529. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00529.
- [16] Khan N, Mendonca L, Dhariwal A, et al. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Mucosal Immunol, 2019, 12 (3): 772–783. DOI: 10.1038/s41385-019-0147-3.
- [17] Negi S, Pahari S, Bashir H, et al. Intestinal microbiota disruption limits the isoniazid mediated clearance of *Mycobacterium tuberculosis* in mice [J]. Eur J Immunol, 2020, 50 (12): 1976–1987. DOI: 10.1002/eji.202048556.
- [18] Yang F, Yang Y, Chen YW, et al. MiR-21 is remotely governed by the commensal bacteria and impairs anti-TB immunity by down-regulating IFN- γ [J]. Front Microbiol, 2021, 11: 512581. DOI: 10.3389/fmicb.2020.512581.
- [19] Pickard JM, Maurice CF, Kinnebrew MA, et al. Rapid fucosylation of intestinal epithelium sustains host-commensal symbiosis in sickness [J]. Nature, 2014, 514 (7524): 638–641. DOI: 10.1038/nature13823.
- [20] Mao TY, Su CW, Ji QR, et al. Hyaluronan-induced alterations of the gut microbiome protects mice against *Citrobacter rodentium* infection and intestinal inflammation [J]. Gut Microbes, 2021, 13 (1): 1972757. DOI: 10.1080/19490976.2021.1972757.
- [21] Woo V, Eshleman EM, Hashimoto-Hill S, et al. Commensal segmented filamentous bacteria-derived retinoic acid primes host defense to intestinal infection [J]. Cell Host Microbe, 2021, 29 (12): 1744–1756. e5. DOI: 10.1016/j.chom.2021.09.010.
- [22] Stacy A, Andrade-Oliveira V, McCulloch JA, et al. Infection trains the host for microbiota-enhanced resistance to pathogens [J]. Cell, 2021, 184 (3): 615–627. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.12.011.
- [23] Hu ZH, Zhang CL, Sifuentes-Dominguez L, et al. Small proline-rich protein 2A is a gut bactericidal protein deployed during helminth infection [J]. Science, 2021, 374 (6568): eabe6723. DOI: 10.1126/science.abe6723.
- [24] Grizotte-Lake M, Zhong G, Duncan K, et al. Commensals suppress intestinal epithelial cell retinoic acid synthesis to regulate interleukin-22 activity and prevent microbial dysbiosis [J]. Immunity, 2018, 49 (6): 1103–1115. e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.11.018.
- [25] Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, et al. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic *Enterobacteriaceae* expansion [J]. Science, 2017, 357 (6351): 570–575. DOI: 10.1126/science.aam9949.
- [26] Deng F, Hu JJ, Lin ZB, et al. Gut microbe-derived milnacipran enhances tolerance to gut ischemia/reperfusion injury [J]. Cell Rep Med, 2023, 4 (3): 100979. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.100979.
- [27] Hallen-Adams HE, Suhr MJ. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract [J]. Virulence, 2017, 8 (3): 352–358. DOI: 10.1080/21505594.2016.1247140.
- [28] Tso GHW, Reales-Calderon JA, Tan ASM, et al. Experimental evolution of a fungal pathogen into a gut symbiont [J]. Science, 2018, 362 (6414): 589–595. DOI: 10.1126/science.aat0537.
- [29] Shi ZD, Zou J, Zhang Z, et al. Segmented filamentous bacteria prevent and cure rotavirus infection [J]. Cell, 2019, 179 (3): 644–658. e13. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.028.
- [30] Liu BY, Chen XL, Zhou L, et al. The gut microbiota of bats confers tolerance to influenza virus (H1N1) infection in mice [J]. Transbound Emerg Dis, 2022, 69 (5): e1469–e1487. DOI: 10.1111/tbed.14478.
- [31] Jiang TT, Shao TY, Ang WGX, et al. Commensal fungi recapitulate the protective benefits of intestinal bacteria [J]. Cell Host Microbe, 2017, 22 (6): 809–816. e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.10.013.
- [32] Winkler ES, Shrihari S, Hykes BL Jr, et al. The intestinal microbiome restricts alphavirus infection and dissemination through a bile acid-type I IFN signaling axis [J]. Cell, 2020, 182 (4): 901–918. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.029.

- [33] Grau KR, Zhu S, Peterson ST, et al. The intestinal regionalization of acute norovirus infection is regulated by the microbiota via bile acid-mediated priming of type III interferon [J]. Nat Microbiol, 2020, 5 (1): 84–92. DOI: 10.1038/s41564-019-0602-7.
- [34] Soares MP, Teixeira L, Moita LF. Disease tolerance and immunity in host protection against infection [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17 (2): 83–96. DOI: 10.1038/nri.2016.136.
- [35] Ayres JS, Schneider DS. Tolerance of infections [J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30: 271–294. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075030.
- [36] Hooper LV. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? [J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7 (5): 367–374. DOI: 10.1038/nrmicro2114.
- [37] Kennedy RJ, Hoper M, Deodhar K, et al. Interleukin 10-deficient colitis: new similarities to human inflammatory bowel disease [J]. Br J Surg, 2000, 87 (10): 1346–1351. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01615.x.
- [38] Zeng Q, He XL, Puthiyakunnon S, et al. Probiotic mixture golden *Bifido* prevents neonatal *Escherichia coli* K1 translocation via enhancing intestinal defense [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1798. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01798.
- [39] Piewngam P, Chiou J, Ling J, et al. Enterococcal bacteremia in mice is prevented by oral administration of probiotic *Bacillus* spores [J]. Sci Transl Med, 2021, 13 (621): eabf4692. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf4692.
- [40] Chen K, Zhu YX, Zhang YR, et al. A probiotic yeast-based immunotherapy against *Clostridioides difficile* infection [J]. Sci Transl Med, 2020, 12 (567): eaax4905. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax4905.
- [41] Park MS, Kwon B, Ku S, et al. The efficacy of *Bifidobacterium longum* BORI and *Lactobacillus acidophilus* AD031 probiotic treatment in infants with rotavirus infection [J]. Nutrients, 2017, 9 (8): 887. DOI: 10.3390/nu9080887.
- [42] Freedman SB, Finkelstein Y, Pang XL, et al. Pathogen-specific effects of probiotics in children with acute gastroenteritis seeking emergency care: a randomized trial [J]. Clin Infect Dis, 2022, 75 (1): 55–64. DOI: 10.1093/cid/ciab876.
- [43] Zhang Q, Hu J, Feng JW, et al. Influenza infection elicits an expansion of gut population of endogenous *Bifidobacterium animalis* which protects mice against infection [J]. Genome Biol, 2020, 21 (1): 99. DOI: 10.1186/s13059-020-02007-1.
- [44] 钟佩燕, 许怡梦, 叶世贤, 等. 肠道菌群移植对重症肺炎恢复期患者及其肠道微生态影响的初步研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (4): 352–357. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221206-01065.
- [45] Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: review and update [J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118 (Suppl 1): S23–S31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011.
- [46] Monaghan TM, Seekatz AM, Markham NO, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection associates with functional alterations in circulating microRNAs [J]. Gastroenterology, 2021, 161 (1): 255–270. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.03.050.
- [47] Cheng SS, Ma X, Geng SJ, et al. Fecal microbiota transplantation beneficially regulates intestinal mucosal autophagy and alleviates gut barrier injury [J]. mSystems, 2018, 3 (5): e00137–18. DOI: 10.1128/mSystems.00137-18.
- [48] Serrano-Villar S, Talavera-Rodríguez A, Gosalbes MJ, et al. Fecal microbiota transplantation in HIV: a pilot placebo-controlled study [J]. Nat Commun, 2021, 12 (1): 1139. DOI: 10.1038/s41467-021-21472-1.
- [49] Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-depleted gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility [J]. Cell, 2016, 167 (5): 1339–1353. e21. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.043.
- [50] Cao Y, Liu JX, Zhu WX, et al. Impact of dietary components on enteric infectious disease [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 62 (15): 4010–4035. DOI: 10.1080/10408398.2021.1871587.
- [51] Hryckowian AJ, Van Treuren W, Smits SA, et al. Microbiota-accessible carbohydrates suppress *Clostridium difficile* infection in a murine model [J]. Nat Microbiol, 2018, 3 (6): 662–669. DOI: 10.1038/s41564-018-0150-6.

(收稿日期: 2023–10–11)
(责任编辑: 张耘菲 李银平)

• 科研新闻速递 •

清醒俯卧位在急性低氧性呼吸衰竭中的应用

在患有中重度急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的插管患者中, 俯卧位可减少肺内分流并产生肺复张, 优化通气 / 血流比值, 减少肺泡死腔并降低右心室后负荷, 从而提高中重度 ARDS 插管患者的生存率。但很少有研究探讨俯卧位对有自主呼吸且存在急性低氧性呼吸衰竭患者的生理影响。近期有意大利学者进行了一项序贯、交叉试验, 旨在全面评估清醒俯卧位对急性低氧性呼吸衰竭患者生理反应 (包括气体交换、呼吸努力、肺容量和充气模式) 的影响。研究共纳入了 15 例急性低氧性呼吸衰竭且氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $< 200 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} \approx 0.133 \text{ kPa}$) 患者, 接受经鼻高流量氧疗仰卧位 1 h、俯卧位 2 h、仰卧 1 h。在每个阶段结束时, 测量动脉血气分析、吸气努力 (ΔP_{ES})、跨肺驱动压 (ΔP_{L})、呼吸频率、简化食道压 - 时间乘积 (sPTPES)、潮气量 (V_{T})、呼气末肺阻抗 (EELI)、肺顺应性、气道阻力、时间常数、动态应变 (V_{T}/EELI) 及使用电阻抗断层扫描的 Pendelluft 程度。结果显示, 与仰卧位相比, 俯卧位 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显增加 [mmHg : 104 (76, 129) 比 74 (69, 93), $P < 0.001$]; 呼吸频率明显降低 [次 / min: 24 (22, 26) 比 27 (26, 30), $P = 0.05$]; ΔP_{ES} 明显增加 [cmH_2O ($1 \text{ cmH}_2\text{O} \approx 0.098 \text{ kPa}$): 12 (11, 13) 比 9 (8, 12), $P = 0.04$]; 气道阻力 [$\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$: 6 (4, 9) 比 9 (4, 11), $P = 0.05$] 和时间常数 [0.40 (0.37, 0.44) 比 0.53 (0.32, 61), $P = 0.03$] 明显降低; EELI 明显增加 [任意单位: 3 887 (3 414, 8 547) 比 1 456 (959, 2 420), $P = 0.002$], 并促进 V_{T} 向肺部背侧区域分布, 而不影响 V_{T} 大小和肺顺应性, 这产生了较低的动态应变 [0.21 (0.16, 0.24) 比 0.38 (0.30, 0.49), $P = 0.004$]。患者 sPTPES、 ΔP_{L} 和 Pendelluft 程度无明显差异。研究人员据此得出结论: 俯卧位可改善患者氧合, 增加 EELI 并促进 V_{T} 向依赖性肺部区域分布, 而不影响 V_{T} 大小、 ΔP_{L} 、肺顺应性和 Pendelluft 程度。由于气道阻力增加和呼气时间延长, 俯卧位会降低呼吸频率并增加 ΔP_{ES} 。由于高 ΔP_{ES} 是自伤性肺损伤的主要机制决定因素, 因此在表现出强烈 ΔP_{ES} 的患者中使用清醒俯卧位时要谨慎。

蒋佳维, 编译自《Crit Care》, 2023, 27 (1): 315