

肠道噬菌体、肠道菌群与自身免疫性疾病的研究进展

柏欢欢 张文琦 王 颖 郝 楠 谢戡芳

摘 要 肠道病毒在免疫力方面扮演着重要角色,噬菌体可能影响肠道菌群数量和功能的表达,肠道菌群紊乱可能是自身免疫性疾病发生的重要因素之一,噬菌体-细菌-宿主之间的相互作用关系在自身免疫性疾病中的作用不容忽视。笔者通过肠道噬菌体与肠道菌群的相互作用、肠道菌群与自身免疫性疾病的相互作用两方面展开阐述,力求阐明肠道噬菌体在自身免疫性疾病中的可能的作用机制和研究进展。以期利用噬菌体调节肠道菌群,改善机体健康,减少自身免疫性疾病的发生,亦可作为早期监测自身免疫性疾病发病的标志物之一。

关键词 肠道噬菌体 肠道菌群 自身免疫性疾病

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.004

一、肠道噬菌体、肠道菌群与自身免疫性疾病概述

1. 肠道噬菌体:随着宏病毒组技术的发展,肠道病毒在内部环境稳定和肠道免疫中的作用日益增大。每克人类粪便样本约有 $10^9 \sim 10^{10}$ 个病毒样颗粒(virus-like particle, VLP),噬菌体是肠道病毒组的主要构成部分。

毒性噬菌体入侵宿主菌后,它会分裂细菌,而后释放出后代噬菌体。宿主肠道内许多细菌的代谢、多样性和丰度可以被毒性噬菌体直接影响。温和噬菌体则是将其基因组重组到宿主菌基因组中,并随着宿主的复制而进行,并不会裂解细菌,当肠道内环境变化时,其会被诱发进入到溶菌周期,继而分解细菌。

出生后1周,噬菌体就出现在新生儿肠道中,它们代表了对肠道微环境中细菌动态的额外调节^[1]。

2. 肠道菌群:肠道菌群参加调节多种代谢通路,保持肠道微生态均衡,干扰宿主的免疫或炎症状况。Marietta等^[2]研究表明,栖组织普雷沃氏菌阻止人源化小鼠关节炎的产生,干酪乳杆菌阻止胶原诱导的大鼠关节炎的产生。实验表明,CIA小鼠关节炎前期存在小肠菌群紊乱引起的肠道炎症的组织学和T淋巴细胞的异常^[3]。肠道菌群紊乱可能是自身免疫性疾病发生的重要因素之一,影响肠道菌群丰度和多样性的因素值得引起关注。

3. 自身免疫性疾病:自身组织的不恰当的免疫识

别可能诱发自身免疫性疾病。自身免疫性疾病主要侵犯骨、关节以及其周围的肌肉、肌腱、滑囊、神经、筋膜等软组织,该类疾病的病因和发病机制繁杂。异常的免疫系统、宿主的代谢等能诱发机体肠道群落的改变,从而导致自身免疫性疾病。

二、肠道噬菌体与肠道菌群的相互作用

肠道噬菌体是人体肠道中数目最多的微生物,与肠道菌群进行复杂的相互调节和相互作用。Wang等^[4]分析炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者结肠组织的微生物,发现病毒和细菌存在相互作用,肠道的不同节段中细菌与噬菌体的含量及动态平衡存在差异。

噬菌体和肠道菌群的水平在婴儿期剧烈波动,在成年期趋于稳定,成年人肠道菌群的丰度明显增加,噬菌体明显降低,居于相对稳定的环境中,细菌入侵后会不停进化以避免噬菌体感染(如基因编辑中广泛使用的CRISPR-Cas系统:细菌基因组包含一个规则间隔的短DNA重复区域,它们之间有可变的外源噬菌体DNA。当识别到外源核酸时,CRISPR-Cas系统将外源核酸与保存在两个间隔区之间的互补序列进行匹配,然后切割入侵序列以防止感染)^[1]。反之,噬菌体也不停进化出新的感染策略来对抗细菌免疫(如合成干扰CRISPR-Cas系统的抗CRISPR蛋白,即噬菌体入侵细菌后进行指数复制,根据不同噬菌体的增殖方式调整相应特定细菌的丰度和种类)^[5,6]。

噬菌体可能会改变肠道菌群数量或干扰其功能的表达。Norman等^[7]研究表明,IBD肠道菌群的变化可能是噬菌体攻击的结果,噬菌体可能通过影响

基金项目:山西省自然科学基金资助项目(201803D31127)

作者单位:030000 太原,山西医科大学第二医院风湿免疫科

通信作者:谢戡芳,硕士生导师,电子信箱:xiejianfang@sxmu.edu.cn

IBD 肠道菌群的数量和功能的表达来诱发疾病。研究发现,乳杆菌可能对肠道微生态产生影响,乳杆菌溶源性噬菌体的早期干预会增加小鼠肠道菌群的 α 多样性,但随着干预时间的延长会不断降低; β 多样性在第 42 天改变明显。持续干预,在门水平上,会减低拟杆菌门的相对丰度并提高厚壁菌门及放线菌门的相对丰度;在属水平上,拟杆菌属的相对丰度降低,而双歧杆菌属及梭菌目未鉴定属相对丰度显著增加,表明乳杆菌溶源性噬菌体会影响肠道菌群的构成和多样性^[8]。

噬菌体在保护机体肠黏膜方面具有重要作用。Barr 等^[9]研究发现,人口腔和小鼠肠黏膜四周环境中的噬菌体数低于黏膜表面,黏附着的噬菌体会裂解细菌,明显降低其对上皮细胞的附着和入侵,保护上皮细胞免受细菌感染。噬菌体能够附着黏蛋白表现出次扩散运动,细菌浓度较低时,该运动可以使噬菌体遇到细菌的机会增大,噬菌体的抑菌作用增加,达到保护肠黏膜的作用。

三、自身免疫性疾病与肠道菌群的相互作用

当前,肠道菌群在部分疾病领域(如消化、心血管、内分泌、神经精神系统)被普遍研究,在自身免疫性疾病中也备受关注。宿主与肠道菌群关系密切,不仅肠道菌群及其产物参加调节宿主的免疫、消化、吸收及代谢,而且宿主免疫系统、代谢等的异常也会造成菌群的变化,产生各种疾病^[10]。

1. 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)与肠道菌群:RA 患者中乳酸菌、产气荚膜梭菌、大肠杆菌数普遍较高,肠道微生物可能导致 RA 关节炎易感,也可能是其潜在的生物学标志物^[11]。Zhang 等^[12]研究证实,RA 患者肠道菌群的丰度和多样性发生了变化。RA 和脊柱关节炎患者菌群均表现为紊乱状态且有疾病特异性,RA 患者中的变形菌数目增加,脊柱关节炎患者菌群中瘤胃球菌属的多样性增长了 2 ~ 3 倍,为脊柱关节炎的生物学标志物^[13]。

2. 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)与肠道菌群:当宿主与菌群的相互作用受到阻碍时,菌群紊乱使黏膜屏障损坏,增加了肠道通透性,造成菌群过多暴露从而诱发 AS。肠道菌群通过维持 Th17/IL-23 的平衡以及先天性的免疫系统来对肠-骨轴实行调控,证实了肠道菌群在 AS 中不可或缺的作用^[14]。Wen 等^[15]研究发现,AS 患者中紫单胞菌科、理研菌科、疣微菌科、回肠终端毛螺菌科、类杆菌科的多样性较高,双歧杆菌属、放线菌门、普氏粪杆菌数目明显增

加,放线菌门可以诱发炎性反应,普雷沃菌科、韦荣球菌科丰度偏低,肠杆菌属、拟杆菌属、柠檬酸杆菌属、克雷伯杆菌属、梭菌属、梭杆菌门、挑剔真杆菌和疣微菌门的数目明显减少,肠道菌群失衡,导致 AS 发生。

3. 痛风与肠道菌群:肠道菌群紊乱时,机体对尿酸单钠的炎性反应增强,促进了痛风的进展。Xing 等^[16]研究发现,痛风患者肠道中梭状芽胞杆菌与拟杆菌构造产生了改变,梭菌数明显减少。Guo 等^[17]研究发现,痛风患者的粪便中解木聚糖拟杆菌和拟杆菌的数量丰富,而假小链双歧杆菌和柔嫩梭菌群的数量很少。

4. 骨关节炎(osteoarthritis, OA)与肠道菌群:OA 的危险元素有年龄、性别、饮食和损伤、肥胖、异常的关节负荷和生物力学因素等。肠道菌群紊乱可引起代谢性相关疾病,如肥胖人群髋关节和膝关节发生炎症的概率显著增加^[18]。研究表明,年龄相关的生理学反应,如年长果蝇肠道屏障功能发生障碍是由肠道菌群紊乱造成的^[19]。Haro 等^[20]研究发现,男性中甲烷短杆菌属和韦永球菌属较高,嗜胆菌属和拟杆菌属的多样性偏低。营养物质的差异影响了肠道菌群微环境。有研究表明,壳聚糖降低了小鼠患 OA 的风险,可能是由于影响了小鼠的空肠、回肠以及粪便的微生物丰度,肠道菌群的构成发生变化,细菌比重减低,粪便中乳杆菌量增多^[21]。

四、噬菌体,肠道菌群对自身免疫病的影响

自身免疫性疾病的发病机制中,肠道病毒至关重要。已知或未知的噬菌体,除了对人体免疫产生影响外,还可能是自身免疫性疾病的原因,也可能是噬菌体改变了肠道菌群,导致了自身免疫性疾病,这已成为近年来研究热点之一。噬菌体不仅能通过肠道菌群间接干扰机体健康,而且还和动物机体密切作用直接影响机体健康。噬菌体可能通过消耗其自身生物发生所需的代谢资源来影响宿主代谢,如病原体的噬菌体-宿主感染研究和海洋病毒细胞^[22, 23]。研究表明,人体肠道宏病毒组是肠道免疫和炎症发生的重要“调控者”,它可以改变细菌的宿主反应,改变宿主基因与细菌的相互作用,引起疾病产生^[24]。Kim 等^[25]研究证实小鼠肠腔和黏膜层不仅存在各自特有的噬菌体,还有一些共同的噬菌体,这种差异与其菌群构成的差异相关。未来可以研究噬菌体在小鼠关节炎模型中的潜力,以确定其对免疫调节和炎症性疾病进展的影响^[26]。

噬菌体会诱导动物宿主的免疫应答,调节其免

疫,还能在体外阻止人体 T 淋巴细胞的增殖和活化。研究表明,噬菌体能让儿童和新生儿生成抗体,口服和注射噬菌体会产生不同类型的免疫球蛋白,机体生成的抗体在体内外都削弱了噬菌体的抗菌作用,其补体系统能与 IgG 和 IgM 抗体相互协助肃清血流中的噬菌体^[27]。肠道内的噬菌体数量庞大,能通过肠黏膜到达人体内,对调节机体免疫发挥着不可或缺的作用。

肠道噬菌体和肠道健康紧密相关,可激活免疫反应,使细胞因子分泌增多,提高免疫力,还可丰富治疗手段,调节肠道菌群,刺激全身抗癌免疫反应^[28-31]。研究表明,噬菌体在粪移植治疗肠道相关疾病方面可能起着重要的作用^[32]。Campbell 等^[33]研究发现,噬菌体参与哺乳动物肠道代谢循环。Ma 等^[34]研究发现,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者肠道噬菌体数目明显增加,有 7 个噬菌体分类单元和 T2DM 联系紧密,Zhao 等^[35]研究发现,1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)易感儿童的肠道病毒群在自身免疫性疾病发病前就产生了变化,其血清转化前肠道噬菌体的改变有可能导致了菌群的改变。初期的外部干预会对动物的肠道菌群产生长久的影响,将来或许可利用烈性噬菌体及早干预动物肠道菌群,促使机体健康菌群构成,从而达到预防、改善和治疗自身免疫性疾病的目的。噬菌体图谱可以作为临床前 RA 的生物学标志物来补充现有的诊断方法^[26]。综上所述,噬菌体与自身免疫性疾病之间存在着千丝万缕的联系,需要进一步深入研究。

五、展 望

噬菌体可能通过影响肠道菌群数量及功能的表达来诱发自身免疫性疾病发生的机制具有很大的研究空间。对激素依赖性或非治性自身免疫性疾病,新的诊疗手段迫在眉睫。肠道免疫屏障的变化可能是未知的新病毒引起的,肠道菌群的变化可能是噬菌体攻击的结果。为了挖掘肠道噬菌体、肠道菌群和机体之间的相互关联及其作用机制,迫切需要更完整的肠道噬菌体组数据和体外模型,以利用噬菌体来改善机体健康。自身免疫性疾病的噬菌体疗法也应逐渐受到重视,有助于调节肠道菌群,减少自身免疫性疾病的发生率,可能成为未来的治疗方向。此外,肠道噬菌体作为基因研究的载体,可成为早期监测自身免疫性疾病发病的标志物。

参考文献

1 Glenn JD, Mowry EM. Emerging concepts on the gut microbiome

and multiple sclerosis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2016, 36(6): 347 - 357

2 Marietta EV, Murray JA, Luckey DH, *et al.* Suppression of inflammatory arthritis by human gut - derived prevotella histicola in humanized mice[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(12): 2878 - 2888

3 Tajik N, Frech M, Schulz O, *et al.* Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1995

4 Wang W, Jovel J, Halloran B, *et al.* Metagenomic analysis of microbiome in colon tissue from subjects with inflammatory bowel diseases reveals interplay of viruses and bacteria[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(6): 1419 - 1427

5 van Houte S, Buckling A, Westra ER. Evolutionary ecology of prokaryotic immune mechanisms[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, 80(3): 745 - 763

6 Borges AL, Zhang JY, Rollins MF, *et al.* Bacteriophage cooperation suppresses CRISPR - Cas3 and Cas9 immunity[J]. Cell, 2018, 174(4): 917 - 925

7 Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, *et al.* Disease - specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease[J]. Cell, 2015, 160(3): 447 - 460

8 裴彰明. 乳杆菌前噬菌体的特征分析及对肠道菌群的影响[D]. 无锡: 江南大学, 2019

9 Barr JJ, Auro R, Sam - Soon N, *et al.* Subdiffusive motion of bacteriophage in mucosal surfaces increases the frequency of bacterial encounters[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(44): 13675 - 13680

10 Villa CR, Ward WE, Comelli EM. Gut microbiota - bone axis[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(8): 1664 - 1672

11 Liu X, Zou Q, Zeng B, *et al.* Analysis of fecal Lactobacillus community structure in patients with early rheumatoid arthritis[J]. Curr Microbiol, 2013, 67(2): 170 - 176

12 Zhang X, Zhang D, Jia H, *et al.* The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment[J]. Nat Med, 2015, 21(8): 895 - 905

13 Breban M, Tap J, Leboime A, *et al.* Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(9): 1614 - 1622

14 栾英桥, 杨佳幸, 陶端立, 等. 肠道菌群影响肠道细胞免疫的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(11): 1734 - 1737, 1742

15 Wen C, Zheng Z, Shao T, *et al.* Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis[J]. Genome Biol, 2017, 18(1): 142

16 Xing SC, Meng DM, Chen Y, *et al.* Study on the diversity of bacteroides and clostridium in patients with primary gout[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(2): 707 - 715

17 Guo Z, Zhang J, Wang Z, *et al.* Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20602

18 Li Y, Luo W, Deng Z, *et al.* Diet - intestinal microbiota axis in osteoarthritis: a possible role[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016:

3495173

- 19 Li H, Qi Y, Jasper H. Preventing age – related decline of gut compartmentalization limits microbiota dysbiosis and extends lifespan[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(2): 240 – 253
- 20 Haro C, Rangel – Zúñiga OA, Alcalá – Díaz JF, *et al.* Intestinal microbiota is influenced by gender and body mass index [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154090
- 21 Ren W, Yin J, Duan J, *et al.* mTORC1 signaling and IL – 17 expression; defining pathways and possible therapeutic targets[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 291 – 299
- 22 Chatterjee A, Willett JLE, Nguyen UT, *et al.* Parallel genomics uncover novel enterococcal – bacteriophage interactions [J]. *mBio*, 2020, 11(2): e03120 – 19
- 23 Howard – Varona C, Lindback MM, Bastien GE, *et al.* Phage – specific metabolic reprogramming of virocells [J]. *Isme J*, 2020, 14(4): 881 – 895
- 24 Norman JM, Handley SA, Virgin HW. Kingdom – agnostic metagenomics and the importance of complete characterization of enteric microbial communities [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1459 – 1469
- 25 Kim MS, Bae JW. Spatial disturbances in altered mucosal and luminal gut viromes of diet – induced obese mice[J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18(5): 1498 – 1510
- 26 Mangalea MR, Paez – Espino D, Kieft K, *et al.* Individuals at risk for rheumatoid arthritis harbor differential intestinal bacteriophage communities with distinct metabolic potential [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(5): 726 – 739, e725
- 27 Majewska J, Beta W, Lecion D, *et al.* Oral application of T4 phage induces weak antibody production in the gut and in the blood[J].

Viruses, 2015, 7(8): 4783 – 4799

- 28 Fluckiger A, Daillère R, Sassi M, *et al.* Cross – reactivity between tumor MHC class I – restricted antigens and an enterococcal bacteriophage[J]. *Science*, 2020, 369(6506): 936 – 942
- 29 邹秀月, 蔡德周. 噬菌体治疗细菌性疾病的研究进展及发展方向[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(9): 888 – 892
- 30 Minot SS, Willis AD. Clustering co – abundant genes identifies components of the gut microbiome that are reproducibly associated with colorectal cancer and inflammatory bowel disease [J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 110
- 31 Yu AI, Zhao L, Eaton KA, *et al.* Gut microbiota modulate CD8 T cell responses to influence colitis – associated tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(1): 107471
- 32 周贝, 林焱, 朱伟云. 肠道噬菌体与细菌和宿主互作及其对动物机体健康影响的研究进展[J]. *畜牧兽医学报*, 2019, 50(1): 14 – 20
- 33 Campbell DE, Ly LK, Ridlon JM, *et al.* Infection with bacteroides phage BV01 alters the host transcriptome and bile acid metabolism in a common human gut microbe [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(11): 108142
- 34 Ma Y, You X, Mai G, *et al.* A human gut phage catalog correlates the gut phageome with type 2 diabetes [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 24
- 35 Zhao G, Vatanen T, Droit L, *et al.* Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes – susceptible children[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(30): e6166 – e6175

(收稿日期: 2021 – 11 – 27)

(修回日期: 2021 – 12 – 15)

(上接第 13 页)

- 24 Chan T, Zhu L, Madigan MC, *et al.* Human organic anion transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) mediates cellular uptake of all – trans – retinol in human retinal pigmented epithelial cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(9): 2343 – 2353
- 25 Khobragade SB, Gupta P, Gurav P, *et al.* Assessment of proarrhythmic activity of chloroquine in in vivo and ex vivo rabbit models [J]. *J Pharmacol Pharmacotherapeut*, 2013, 4(2): 116 – 124
- 26 Costedoat – Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, *et al.* Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature [J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4(2): 111 – 115
- 27 Andreoli L, Bertias GK, Agmon – Levin N, *et al.* EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheuma Dis*, 2017, 76(3): 476 – 485
- 28 Lisney AR, Szelinski F, Reiter K, *et al.* High maternal expression of SIGLEC1 on monocytes as a surrogate marker of a type I interferon signature is a risk factor for the development of autoimmune congenital heart block [J]. *Ann Rheuma Dis*, 2017, 76(8): 1476 – 1480

- 29 Willis R, Seif AM, McGwin G Jr, *et al.* Effect of hydroxychloroquine treatment on pro – inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort [J]. *Lupus*, 2012, 21(8): 830 – 835
- 30 Rainsford KD, Parke AL, Clifford – Rashotte M, *et al.* Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases [J]. *Inflammopharmacology*, 2015, 23(5): 231 – 269
- 31 Silva JC, Mariz HA, Rocha LF Jr, *et al.* Hydroxychloroquine decreases Th17 – related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients [J]. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2013, 68(6): 766 – 771
- 32 Nazir AM, Koganti B, Gupta K, *et al.* Evaluating the use of hydroxychloroquine in treating patients with rheumatoid arthritis [J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19308
- 33 Wang X, Zhang T, Guo Z, *et al.* The Efficiency of hydroxychloroquine for the treatment of primary Sjögren’s syndrome; a systematic review and Meta – analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 693796

(收稿日期: 2021 – 11 – 26)

(修回日期: 2022 – 02 – 16)