

肠道菌群在炎症肠病发病机制中作用的研究进展

李 云 肖倩倩 赵娟妮 李 毅

摘 要 炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类由异常免疫介导的肠道炎症。引起炎症肠病的原因多种多样,发病机制尚不明确。但由于本病的发生率日益增加,病程较长、缠绵难愈,诊疗及预后成了国内外难题。目前 IBD 的致病因素有遗传、免疫系统、饮食、神经系统等,病理生理机制仍无定论。然而肠道中的共生菌群,又有着种类多、数量大的特点,其对 IBD 的影响不言而喻,由于早期诊断缺乏金标准,因此导致早期诊断延后,耽误病情,然而肠道菌群作为调控肠道稳态最关键的因素,其变化直接或者间接影响着 IBD 的发生和发展,因此本文将以肠道菌群作为切入点,就上述因素对 IBD 的发病机制的作用进行综述,以期对 IBD 患者的早期诊疗及改善预后提供一种新思路。

关键词 IBD 肠道菌群 遗传 免疫系统 饮食 神经系统

中图分类号 R574 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.038

炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括了溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD), UC 患者主要的临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状,病程多在 4~6 周以上, CD 患者主要的临床表现为腹泻和腹痛、体重减轻、发热、食欲不振、疲劳、贫血、可有血便等^[1]。有调查指出, IBD 患者还具有不同程度的肠外表现(extraintestinal manifestation, EIM),如肾脏、呼吸系统、肌肉骨骼、胆管、眼部和皮肤病变,并且该项调查还指出, EIMs 的出现可能会早于 IBD 的诊断^[2]。虽引起 IBD 的病因及发病机制目前尚不明确,但已有研究证实其与遗传、免疫、饮食、神经心理等因素有关^[3]。

在健康的成年人肠道中,有数百万亿计的细菌定植在这里,所有细菌的数量是人体细胞数的 8~10 倍,它们种类繁多、功能各异,并且在组成上,每个人肠道菌群构成比例又具有很大的差异,故肠道菌群又被称作是人类的“第二个基因库”或“人类的第二张身份证”,可见其重要性。目前认识的细菌多达 50 个门,主要的菌门有厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门,其中厚壁菌门和拟杆菌门占绝大多数(>92%)。这些细菌根据对人体的作用又可分为 3 类:①优势菌(又称作有益菌或益生菌)在健康人体的肠

道内所占比例最大,对于人体的作用也最大,如乳酸杆菌、双歧杆菌,可分解食物,给肠道提供营养;②致病菌在肠道内少量存在,一般情况下不致病,只有当其大量繁殖或者优势菌相对减少严重的情况下会引起疾病;③机会致病菌在肠道中有双重作用,在肠道中也是少量存在,一般情况下机会致病菌对人体有益,但一旦机会致病菌增殖或者转移到肠道以外的器官或组织,就可引起疾病,如大肠杆菌、肠球菌^[4,5]。由此可见各类细菌处在一个共生的环境中,彼此之间相互制约、相互影响,并且发挥着特别重要的作用。并且更有趣的是,在人成长过程中,肠道菌群的种类还有数量不是不变的,其处在一个动态的平衡之中,新生儿出生时,肠道菌群的建立与母体有关,在 0~2 岁时,肠道菌群的数量还有种类变化比较大,这与外界环境的刺激、饮食结构、遗传等因素有关,然而在新生儿 2 岁时,肠道菌群就已经变为成人水平,并且之后都一直处在一个变化比较小的动态平衡中^[6~8]。

一、肠道菌群与肠黏膜屏障

既然肠道中定植着数量如此庞大的“外界”生物,那么肠道是如何保持自身的稳定呢?原来肠道在接触大量食物、致病微生物的过程中,肠屏障的防御体系起了关键性的作用,有效的抵挡了肠腔内寄生菌及毒素向肠腔外及机体侵袭。肠屏障是由机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障和肠蠕动共同构成^[9]。然而在构成这一系列屏障的过程中,肠道有益微生物发挥着极其重要的作用:①一些厌氧菌如双歧杆菌、肠道乳杆菌可通过磷壁酸黏附作用占据于肠上皮表面,形成一层菌膜屏障,与肠黏膜上皮细胞紧

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2018SF-320)

作者单位:712000 西安,陕西中医药大学附属医院

通信作者:李毅,主任医师、教授、博士生导师,电子邮箱:

1534027197@qq.com

密连接,形成肠道机械屏障,从而有效地阻止了其他有害微生物在肠上皮的定植,这也称为定植抗性^[10];②某些益生菌的代谢产物对肠屏障的防御作用也有增强,厌氧菌的代谢产物可以调节肠上皮细胞的增殖和分化,这种代谢分解也可以促进维生素 K 的吸收,营养肠上皮细胞,间接调节肠机械屏障^[11]。还有研究发现,厌氧菌的代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)可通过调节免疫平衡来发挥免疫稳态的作用,能促进肠免疫屏障的成熟,并且 SCFAs 作为厌氧菌合成的必要代谢物,还具有抗氧化、抗癌和抗炎活性的作用,SCFAs 也可以维持肠道的低 pH 值,改变肠道微环境,也抑制了某些有害细菌的定植^[12]。当某些原因引起肠屏障功能受损时,肠道防御机制产生不平衡,则使得更多的细菌直接接触上皮细胞和引起黏膜免疫反应,微生物与肠屏障之间的相互作用引发了免疫反应的激增,从而引起或加重了 IBD^[13]。在整个肠道防御机制中,肠道菌群扮演了双重身份,它既是组成肠屏障的参与者,当肠屏障功能受损,又是引起免疫激增的关键因素。

二、遗传、肠道菌群与炎症肠病

有项国内的 Meta 分析提示,遗传易感性是 IBD 的特征性和决定性因素,IBD 患者有很强的家族聚集性^[14]。那么与人体共生关系的微生物群也受到基因以及遗传的影响吗?答案是肯定的,肠道微生物的定植也受到基因的调控,尽管宿主遗传变异和肠道微生物群多样性之间的关系在很大程度上尚不清楚,但已经有越来越多的研究在逐渐揭示宿主遗传和肠道微生物群复杂的相互作用。有项关于双胞胎的研究表明,双胞胎肠道中厚壁菌门疣微菌科和毛螺菌科细菌家族的丰度具有一定的遗传性,并且这两种细菌已经被证实具有产生丁酸,以及将乙酸可以转化为丁酸的功能^[15]。Imhann 等^[16]将 313 例(原有 357 例,有 44 例不符合条件)来自荷兰格罗宁根大学医学中心的胃肠病学和肝病专科门诊的 IBD 患者和 1174 例健康人的基因以及肠道微生物进行比对,发现 NOD2 基因的特异性变异与 IBD 患者肠杆菌科家族丰度的变化有关,IBD 风险等位基因数量越多,厚壁菌门罗氏菌属的丰度越低,并且该研究还指出,IBD 患者的患病部位与肠道菌群也有一定的相关性。虽然遗传对于肠道菌群的调控没有特别准确的说法,但是遗传变异可以影响肠道菌群,为预测 IBD 的发生以及从肠道菌群方面治疗 IBD 提供了新的思路。

三、免疫系统、肠道菌群与炎症肠病

1. 免疫系统的发育与肠道菌群:就免疫系统的发育来说,新生儿免疫系统的发育及成熟离不开肠道微生物的作用。新生儿刚出时生免疫系统发育不完全,当新生儿离开母体暴露在空气中时,肠道开始有细菌的定植,并且开始大量繁殖,此时肠道微生物的定植影响了肠道 CD4⁺ 或 CD8⁺ T 细胞数、刺激 T 淋巴细胞活化、刺激 CD4 亚群和肠微结构^[17]。总的来说,为了应对外界微生物的定植,肠道中 CD4⁺、CD25⁺、Tregs 细胞数量迅速增加,这也象征着肠道免疫系统雏形的形成。后来这一结论再次得以证实,由于新生儿自身无法合成 IgA,肠道内的 IgA 只能来自母乳,只有当肠道内细菌大量定植时,才可刺激 B 淋巴细胞分化,并且产生 IgA,并且该项研究发现新生儿出生后的 1~7 天内肠道微生物呈现爆炸性生长,然而这一时间段肠道内中性粒细胞也呈现指数性生长,这也说明了肠免疫系统的发育离不开肠道微生物的定植^[18]。肠道微生物的定植与免疫系统的成熟度有关,丁再萌等^[7]对 160 例(80 例出生体重 <1500g 的早产儿,80 例出生体重 >2000g 的足月儿)新生儿肠道微生物数量进行了统计,发现在出生 3 天时足月儿组粪便标本的 DGGE 图谱条带数、Shannon - Wiener 指数显著高于早产儿组,然而两组新生儿 3 周后粪便标本的 DGGE 图谱条带数、Shannon - Wiener 指数比较差异已经无统计学意义,这一统计说明了肠道微生物的定植也离不开免疫系统的发育情况,由于早产儿免疫细胞的发育不太成熟,所以导致了出生 3 天时肠道菌群数量的差异,由此可以发现,肠道菌群的定植与免疫系统的发育呈正相关。所以免疫系统的发育与肠道微生物是相互促进的共生关系,免疫系统的发育促进微生物的定植,微生物的定植刺激免疫系统的发育。

2. 免疫稳态的调节、肠道菌群与炎症肠病:免疫稳态的失衡是 IBD 的关键环节,然而有大量研究已经表明,在一系列复杂的免疫稳态的改变过程中,肠道微生物都直接或间接地参与了免疫稳态的调节。在肠稳态的维持过程中,离不开 CD4⁺ T 细胞的各种亚型之间的协同作用,CD4⁺ T 细胞主要包括 Th1、Th2、Th17、Treg 4 种亚型,现在已有研究证明在 IBD 的发病过程中,Th17/Treg 的平衡失调是导致肠道炎症的主要原因,具体表现为 Th17 细胞的过反应以及 Treg 细胞的抑制。Th17 细胞能够分泌产生 IL - 17A、IL - 17F、IL - 6 以及 TNF - α 等,这些细胞因子

可以集体动员、募集及活化中性粒细胞。然而 Treg 细胞的功能和 Th17 细胞相反,Treg 细胞主要是维持机体免疫耐受的主要因素之一^[19,20]。FOXP3 是调节 Treg 细胞分化的重要转录因子,FOXP3 缺失会损害 Treg 细胞的功能,在无菌小鼠的实验中,笔者发现无菌小鼠与野生的小鼠比较,肠上皮细胞中的 CD8⁺ T 细胞含量明显减少,Th17/Treg 比例上升,并且在肠系膜淋巴结区可见 FOXP3 活性减小和抑制能力降低,进一步说明了肠道菌群可以通过影响 Treg 的分化,从而影响了 IBD 的进程^[21]。既往研究发现,肠道菌群对于 Th17/Treg 平衡的影响主要通过其代谢产物实现,SCFAs 作为肠道益生菌最主要的代谢产物,也承担着肠道微生物和肠免疫系统信息交换的任务,其作用广泛^[22,23]。微生物源性 SCFAs 可刺激 CD4⁺ T 淋巴细胞中 FOXP3 的形成,并增强人肠道固有层中产生 IL-10 的 FOXP3⁺ Tregs 细胞的活性,并且 SCFAs 还可与 Treg 细胞表面受体 Ffar2 作用,从而作为一种组蛋白脱乙酰酶抑制剂促进 Treg 增殖。因此,在肠免疫系统的稳态调节中,肠道菌群的作用不可或缺,可以认为,IBD 是 T 淋巴细胞应对肠道菌群而产生的异常免疫应答,尤其是在调控 Treg 细胞抑制肠道炎症方面。

四、饮食、肠道菌群与炎性肠病

在人体内,肠道菌群和人体是属于共生关系,肠道菌群通过代谢分解肠内容物给自己提供能量,同时其代谢产物也影响着肠道。人们饮食的多样性决定着肠道菌群的丰富程度,换句话说,人类饮食结构越完整,肠道菌群丰富度越高,适应外界改变的能力就越强,相比饮食结构单一的人群来说更不容易患 IBD。有项流行病学调查发现,饮食结构不合理,膳食纤维(dietary fiber,DF)缺乏是引起 IBD 的危险因素^[24]。DF 是一种不能被消化酶分解的复合碳水化合物,虽然 DF 不能被我们自身分解代谢,但是可以被肠道共生菌分解,从而进一步对机体产生影响。美国医学研究所发现,饮食富含纤维的人群与饮食缺乏纤维的人群比较,DF 的摄入可以改善肠道功能,并且可以降低血糖浓度,降低血液胆固醇,增加饱腹感,降低患某些癌症和心血管疾病的风险,最主要的是 DF 可以影响肠道菌群的组成和代谢活动,尤其是上文提到的 SCFA 的产生^[25]。在 Ley 等^[26]在实验中发现,瘦型和胖型小鼠中,拟杆菌门和厚壁菌门的比例不同,胖型小鼠拟杆菌门少而厚壁菌门多,经低碳水化合物饮食治疗后,表现出拟杆菌门丰度增加而厚壁菌

门丰度减少,这也证实了食物对肠道微生物的影响,食物可以选择性刺激肠道中的细菌生长和繁殖,以至于使细菌的繁殖朝着有益于机体的方面发展。李知翰等^[27]将 100 例 IBD 患者分为观察组和对照组两组,每组 50 例,观察组患者给与添加可溶性膳食纤维的肠内营养制剂治疗,对照组患者则给予百普力(短肽型营养配方制剂)治疗,经治疗后,观察组患者治疗总有效率为 96.0%,对照组仅为 68.0%,并且较对照组相比较观察组患者的 T 淋巴细胞亚群和 IFN- γ 水平呈现出了显著增加,然而炎性细胞因子 IL-6 和 IL-8 水平则显著低于观察组,这一结果说明了通过饮食干预确实能显著增强 IBD 患者的治愈率,这也从临床的角度再次验证了饮食、肠道菌群和 IBD 三者之间的关系。

五、神经系统、肠道菌群与炎性肠病

神经系统是机体内对生理功能活动的调节起主导作用的系统,同样肠道的生理活动也受到神经的支配,除外来的神经系统外,还主要受肠神经系统(enteric nervous system,ENS)的调控。而 ENS 在外连接微生物群体、代谢物以及各种营养物,在内连接免疫细胞和基底细胞,并且肠道微生物、ENS 以及肠细胞之间是相互作用,相互影响的,在出生时大部分 ENS 细胞已经就位,但肠道神经网络的功能成熟于产后肠道微环境中,并且在肠道微生物群和黏膜免疫系统的影响下完成的。有趣的是肠道微生物不仅仅使肠神经系统更加成熟,还一直维持并且影响着 ENS 的某些功能,如已有研究证明益生菌可以影响肠神经元的兴奋性,从而改变肠蠕动的强度^[28]。

值得注意的是,肠蠕动减慢通常也伴有肠道的细菌的滋生。并通过对无菌小鼠 ENS 的电生理特性研究发现,与正常小鼠比较,无菌小鼠肠受到较低刺激后,肠神经的兴奋性降低、动作点位后超级化延后,然而当无菌小鼠接种益生菌后,上述的反应可以恢复至正常,所以肠道菌群失调也影响了肠神经的兴奋性,导致肠痛觉相对迟钝,这也就解释了 EIMs 的出现可能会早于 IBD 的诊断的原因^[29]。同样,神经系统也会影响肠微生物的定植,肠道菌群的数量和生理学特征也随着神经系统的发育一步步进行改变。另有研究通过应激刺激小鼠发现,当小鼠处于应激暴露环境中,小鼠肠内类杆菌属的相对丰度降低,梭菌属的相对丰度增加,由此说明不良的精神状态可以对肠道菌群的结构造成一定影响,而小鼠肠道微生物群改变可能导致细菌或细菌产物更容易穿过肠道屏障,从而引

起或加重了 IBD。自主神经系统影响下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴可诱导胃肠道应激激素的释放;迷走神经影响自主神经系统可以引起胃肠道微境的改变;机体对免疫系统、神经系统、内分泌系统等进行调控,可能会诱导菌群结构和生物学特征的改变,由此也引出了脑 - 肠轴的概念,并将它定义为神经系统与肠道微生物共同合作影响人体生理功能的网络。

综上所述,虽然 IBD 的发病机制尚不明确,但影响因素大致包括遗传、饮食、免疫、神经、生活习惯等,并且各个因素之间并不是单独存在的,他们相互影响,共同导致了 IBD 的发生,而本文只是从肠道菌群入手讨论这些因素可能导致 IBD 发病的机制,在临床疾病认识过程中不能单独处理某一特定病因,本文只是提供了用肠道菌群治疗 IBD 的理论支撑,目前已有更多关于粪便秘植的报道,并且都取得了不错的疗效,希望以后的治疗能多从肠道菌群入手,预期会取得不错的效果。

参考文献

- 1 吴开春,梁洁,冉志华,等.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813
- 2 Kasper V, Sarah A, Andras B, *et al.* Extraintestinal manifestations and other comorbidities in ulcerative colitis and crohn disease: a danish nationwide registry study 2003 - 2016[J]. *Crohn's & Colitis*, 2020, 2(3): 70 - 74
- 3 马清林,杜丽东,臧凯宏,等.溃疡性结肠炎研究进展概述[J].医药论坛杂志,2020,41(1):175-177
- 4 Horta - Baas G, Sandoval - Cabrera A, Romero - Figueroa MS. Modification of gut microbiota in inflammatory arthritis: highlights and future challenges[J]. *Current Rheumatology Reports*, 2021, 23(8): 1 - 14
- 5 Zhang SY. Gut microbiota in healthy and unhealthy long - living people[J]. *Gene*, 2021, 779(1): 145510
- 6 Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Planting the seed: origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota[J]. *Critical Rev Microbiol*, 2016, 43(3): 352 - 369
- 7 丁再萌,祖婷.早产儿肠道微生态变化及其与胎龄、出生体质量的关系[J].中国微生态学杂志,2021,33(11):1264-1268
- 8 王菲菲,杨泽俊,朱敏佳,等.肠道菌群与肠道免疫系统的发育相关性进展[J].世界华人消化杂志,2019,27(23):1446-1453
- 9 姚鹏,郝娜.肠屏障功能与消化系统疾病关系的研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2021,27(5):785-787
- 10 余章斌,郭锡熔.重视肠道微生物组的研究[J].临床儿科杂志,2013,31(4):301-305
- 11 Lustrl, Bruna C, Sperandio, *et al.* Bacterial chat: intestinal metabolites and signals in host - microbiota - pathogen interactions [J]. *Infect Immun*, 2017, 85(12): e00476
- 12 Ranjbar R, Vahdati SN, Tavakoli S, *et al.* Immunomodulatory roles of microbiota - derived short - chain fatty acids in bacterial infections

- [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 141(1): 111817 - 111822
- 13 Tu AB, Wang XC, Chen HW, *et al.* Ovomucin Ameliorates Intestinal Barrier and Intestinal Bacteria to Attenuate DSS - Induced Colitis in Mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(21): 5887 - 5896
- 14 韩晖,周昕.溃疡性结肠炎发病相关因素 Meta 分析[J].海峡预防医学杂志,2019,25(6):83-85
- 15 Blekman R, Goodrich JK, Huang K, *et al.* Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites[J]. *Gen Biol*, 2015, 16(9): 191 - 193
- 16 Imhann F, Vila AV. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease[J]. *Gut: J Bri Soc Gastroenterol*, 2018, 67(1): 108 - 119
- 17 Sánchez B, Gueimonde M, Salvador A Peña, *et al.* Intestinal microbiota as modulators of the immune system[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015(1): 2 - 3
- 18 Mu Q, Swartwout BK, Edwards M, *et al.* Regulation of neonatal IgA production by the maternal microbiota[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021, 118(9): 3 - 6
- 19 Hua Y, Liu R, Lu M, *et al.* Juglone regulates gut microbiota and Th17/Treg balance in DSS - induced ulcerative colitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107683
- 20 Kvedaraite E. Neutrophil - T cell crosstalk in inflammatory bowel disease[J]. *Immunology*, 2021, 164(4): 657 - 664
- 21 Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Pillars article: Foxp3 programs the development and function of CD4 + CD25 + regulatory T cells. [J]. *J Immunol: Baltimore*, 2017, 198(3): 986 - 992
- 22 Luu M, Steinhoff U, Visekruna A. Functional heterogeneity of gut - resident regulatory T cells. [J]. *Clin Translat Immunol*, 2017, 6(9): e156
- 23 Harrison OJ, Powrie FM. Regulatory T Cells and Immune tolerance in the Intestine[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives In Biology*, 2013, 5(8): a018341
- 24 Khalili H, Chan SSM, Lochhead P, *et al.* The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(9): 525 - 535
- 25 Institute of Medicine. Dietaryre ference in takes forenergy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, ando amino acids (macronutrients). [EB/OL]. http://www.Nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/energy_full_report.pdf. 2021 - 03 - 03
- 26 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, *et al.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022 - 1023
- 27 李知翰,王勇.添加可溶性膳食纤维的肠内营养制剂对炎症性肠病患者肠道免疫平衡和肠道菌群的影响[J].黑龙江中医药,2021,50(1):106-108
- 28 刘帅,李红霞,董秀山.短链脂肪酸对肠道动力影响的研究进展[J].中国微生态学杂志,2021,33(12):1476-1482
- 29 石媛媛,侯琳,张丽,等.微生物代谢产物在肠 - 脑轴中作用机制研究进展[J].青岛大学学报:医学版,2021,57(3):470-474

(收稿日期:2022-03-17)

(修回日期:2022-05-04)