

让肠道告诉你...

# 都润肠讯

都润肠道健康研究中心主办

大肠在能量供给中的贡献 (I)

肠道菌群对免疫发育和功能的调节 (I)

19  
第十九期

dorun  
for the real health



## 基础理论

### 大肠在能量供给中的贡献（I）

【能量水平是影响动物健康和生产性能的重要营养因素之一，主要是依靠在肠道中消化和吸收动物采食的饲料释放能量，以供动物生命活动的维持和生产产品的需要。本文综述了大肠在消化吸收营养以供给能量的作用。】

动物与其肠道菌群的共生是互惠互利的。肠道菌群能够获取食物发酵产生的一部分能量，并能提供一些代谢终产物特别是短链脂肪酸，短链脂肪酸可以被完全代谢这些物质的宿主动物吸收。这种相互关系的重要性在反刍动物上体现得更显著，在其他的以肠道为菌群代谢场所的哺乳动物中也是如此。

## 短链脂肪酸的作用

草食性动物以简单糖、淀粉和结构性碳水化合物（如纤维素）作为能量来源。小肠是淀粉和单糖、双糖消化和吸收的场所。植物结构性碳水化合物中的能量通过细菌降解及随后产物的吸收而变得可以利用。终产物（短链脂肪酸醋酸、丙酸和丁酸）的发酵和吸收在反刍动物的前胃中已充分，很多复杂

的过程已被清晰认识。羊机体内短链脂肪酸提供其60-85%的代谢能。大肠同样是反刍动物发酵的场所，可以提供的短链脂肪酸最多占到动物机体总短链脂肪酸的13%。非反刍草食性动物，大肠环境与反刍动物相似，相当一部分的能量是由短链脂肪酸提供。例如，兔子和矮马需所要的30-40%能量由盲肠提供。猪常被用作人类的研究模型，这类

杂食动物机体每天会吸收0.7-0.8mol的短链脂肪酸，占机体维持需要的10%。

## 研究背景

一直以来人们认为短链脂肪酸在人机体中即使可以被吸收，量也很少，并且肠道中的碳水化合物因为其渗透性和细菌发酵产物刺激净流体分泌会导致腹泻。大肠作为人体潜在能量供应源的作用不受重视，通常认为通过回肠末端的所有物质都丢失了。最新证据表明，大肠是能量贮存的场所，主要机制是碳水化合物经厌氧菌代谢所产生短链脂肪酸的吸收。

## 短链脂肪酸的产生

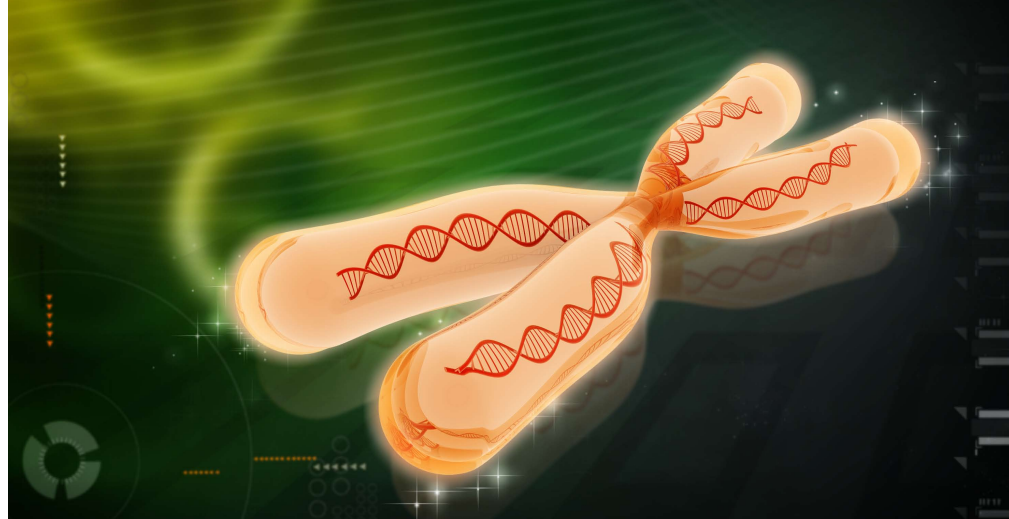
当肠道内容物通过量在回肠末端少于4mM，在排泄物中少于80-90mM这段过



程，短链脂肪酸的浓度会增加，其也构成阴离子的主要组成。英国研究对象每天排泄物损失为7-20mMol。很可能短链脂肪酸产生自碳水化合物，这一过程是通过与瘤胃中相似的一系列代谢途径完成的。淀粉、纤维素和半纤维素被细胞外细菌酶降解为己糖和戊糖，进而参与细菌内的代谢过程。经糖酵解和磷酸戊糖途径的后续代谢过程提供丙酮酸，丙酮酸可迅速转化为短链脂肪酸、氢、二氧化碳和甲烷（某些人群中）的终产物。

## 人体短链脂肪酸的吸收

如果短链脂肪酸在大肠中不被吸收，那么人类将成为动物界的唯一成员。使用渗析袋法可测定短链脂肪酸混合物的吸收，现在已发现乙酸、丙酸、丁酸的快速吸收。在人体体内吸收的速率是6-12  $\mu\text{mol}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，



这与在猪大肠中的相似（8-10  $\mu\text{mol}/\text{cm}^2/\text{h}$ ），小型马为8  $\mu\text{mol}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，瘤胃上皮为10.5  $\mu\text{mol}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。Ruppin利用灌注法以丙酸盐作为主要的短链脂肪酸来研究，证实是人类大肠中短链脂肪酸的吸收。这些研究中短链脂肪酸的吸收大大超过等摩尔溶液钠的吸收程度（超过70-250%）。吸收率与最初浓度线性相关，乙酸、丙酸、丁酸的吸收

没有差异。所涉及的机制还不是很清楚，但是电离形式钠的吸收似乎与伴随着细胞腔内碳酸氢盐累积的非电离部分独立吸收相似。而且，短链脂肪酸可能加快钠的吸收。

注：上述内容参考自The contribution of the large intestine to energy supplies in man.The American Journal of Clinical Nutrition.



## 研究进展

### 肠道菌群对免疫发育和功能的调节 (I)

由于病原体的存在，免疫系统必须持续地监测胃肠道及其共生微生物。很显然，肠道菌群主动调节免疫系统以保持互惠互利的关系，但维持稳态的机制尚不完全清楚。近年的研究已经开始阐明相关的细胞和分子因素，揭示了一系列微生物衍生物可以通过作用于多种细胞类型影响宿主的免疫功能，包括肠上皮细胞、单核吞噬细胞、固有淋巴细胞、B和T淋巴细胞。在这里，我们回顾这些发现，以将这方面的知识转化为肠道和全身性免疫疾病的新疗法。

## 肠道菌群有助于肠道健康和疾病的治疗

16S核糖体RNA测序进展已经揭示了肠道菌群是一个极为复杂的群体，人类体内的细菌种类组成成千上万，它们在肠道的不同区域变化显著。尽管每个人都有自己独特的微生物群，但在门水平有一个通用模式，即拟杆菌和厚壁菌门（以梭菌属为主）是最丰富的菌门。新的宏基因组学的方法进一步明确了微生物群的组成，从而确定不同细菌在肠道稳态中的潜在作用。

菌群对哺乳动物生理的基础作用源自对无菌动物（GF）或抗生素治疗动物的研究，表明菌群在食物消化、养分供给和抵抗病原感染中所起到的重要作用。此外，无菌动物表现出免疫发育缺陷的特点有不成熟的肠道相关淋巴组织（GALT）、肠道淋巴细胞数

量减少以及抗菌肽和免疫球蛋白A（IgA）的水平减少，当共生细菌定植后则得到改善。此外，免疫系统的成熟似乎依赖于宿主特异性共生，因为在人类菌群移植到无菌小鼠中并没有发生免疫系统的成熟。但是，还有研究发现特定的人类菌群种类可以诱导无菌小鼠肠道内调节性T细胞（Tregs）的产生。虽然菌群可以促进GALT发育，但并不是所有的肠道菌群都是有益的；有些可以作为条件致病菌，某些共生菌过多可能诱发病原感染，而且抗生素介导的共生菌群的变化能诱发医源感染。与肠道菌群之间的相互作用可能通过其他肠道病原菌促进感染，例如病毒和寄生虫。

此外，越来越多的证据表明炎症性肠病（IBD）溃疡性结肠炎和克罗恩病的相关性，改变肠道菌群的“失调”状态，尽管失调是否是炎症性肠病的主要原因或由于慢性肠道炎症引起的后果尚不清楚。然而，个体中随

着易感基因或环境异常，肠道菌群是由于IBD的慢性炎症导致的异常宿主免疫反应的焦点原因。特定基因型中失调导致的疾病易感性有关的很多试验表明：从母体到新生儿的微生物群的家传性遗传在赋予不同的微生物区系中起主导作用。

最近，微生物菌群的影响已经延伸到从肠道之外并影响到全身免疫系统。例如，无菌小鼠对自身免疫性脑脊髓炎（EAE）试验





表现出耐受性——一种多发性硬化症的小鼠模型（MS）表现出耐受性，但随着微生物定植或通过单个移植分节丝状菌（SFB），疾病的易感性得到恢复。另一个有趣的发现，

在非肥胖型糖尿病（NOD）小鼠模型中，对于1型糖尿病（T1DM）性别依赖的易感性与肠道菌群有关。雌性NOD小鼠比雄性更易患1型糖尿病，等同于在无菌环境下的表型。

此外，从移植雄性小鼠的盲肠内容物到雌性NOD小鼠的盲肠内容物的转移可以纠正易感性，这种方式依赖于雄激素受体信号并且与睾酮水平的增加相关。这进一步暗示菌群在代谢性疾病中的作用，菌群组成的变化是和酒精性脂肪肝（NASH）肝脏疾病的进展密切相关的。因此，炎症相关的缺陷小鼠，细胞内天然免疫受体NOD-like家族等显示了NASH的发生是由于一个有害的菌群，同时，野生型小鼠与炎症体缺陷小鼠共培养也表现出对NASH的易感性增加。肠道菌群对自身免疫性疾病影响也表现在性关节炎和自身免疫性多内分泌腺综合征小鼠模型的研究中。

同时，这些研究强调微生物对局部和全身免疫系统的发育和应答有广泛的作用，但其中的机制尚不完全清楚。最近的研究进展已经开始阐明一些涉及到的细胞和分子因

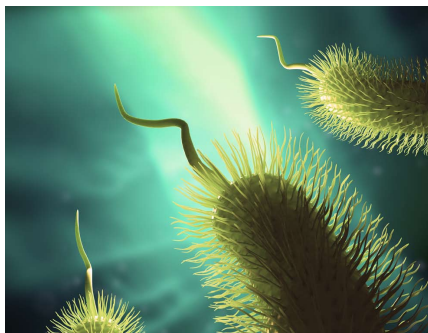


素。我们概述了结构基团和来自肠道菌群的代谢产物如何作用于肠上皮细胞（IEC）和局部固有白细胞来维持屏障防御和调节免疫平衡，并描述出微生物源性因子如何通过促进IgA的分泌以及调节效应性T细胞和调节性T细胞之间的平衡，激活控制肠道适应性免疫的多种途径。如何将研究转化为对感染和炎症性疾病新的治疗方法是问题的关键。

## IEC<sub>s</sub>对菌群的感知维持肠道平衡

IEC在肠粘膜表面形成单细胞屏障，虽然不算真正的免疫细胞，但它们与肠道菌群之间相互作用影响免疫反应，并在维持机体内环境稳态方面起至关重要的作用。

共生菌以多种方式影响上皮屏障。由IEC对细菌代谢产物和结构成分的感知增强屏障的完整性并防止病原体入侵。例如，IEC



通过Toll样受体感知共生菌群以保护上皮免受葡聚糖硫酸钠(DSS)的作用而引起的损伤，在某种程度上，是通过调节细胞保护因子的分泌实现的，包括白细胞介素(IL)-6，肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ，角质形成细胞(KC-1)和热休克蛋白。最近的研究进一步强调了模式识别受体(PRR)在肠上皮细胞活化的关键作用，与NLRP3炎症体介导的IL-18产物对DSS诱导的结肠炎和结肠癌发挥保护作用。尽管这些研究突出了微生物在组织保护方面

的有益效果，有害细菌对IEC的慢性作用可通过控制IEC的IL-17C产物，这些产物以自分泌的方式阻碍细胞凋亡，从而使结肠癌更加恶化。

除了给肠上皮细胞提供重要的能源物质，共生的代谢产物也促进了IEC平衡。短链脂肪酸如乙酸、丁酸和丙酸，是由微生物介导的膳食纤维及非消化碳水化合物产生的，是微生物和IEC之间沟通的重要介质。例如，微生物产生的丁酸信号通过G蛋白偶联受体(GPR)109A来诱导IEC中IL-18的表达从而抑制结肠炎相关性结肠癌(CAC)。丁酸产生菌通过减少IBD患者中这些细菌来进行保护作用的。其他的研究确定了双歧杆菌衍生物乙酸在IEC中促进抗凋亡反应的作用，肠出血性大肠杆菌的感染死亡率降低。因此，微生物源的SCFA可在IEC感染或损伤中发挥多重保护作用。

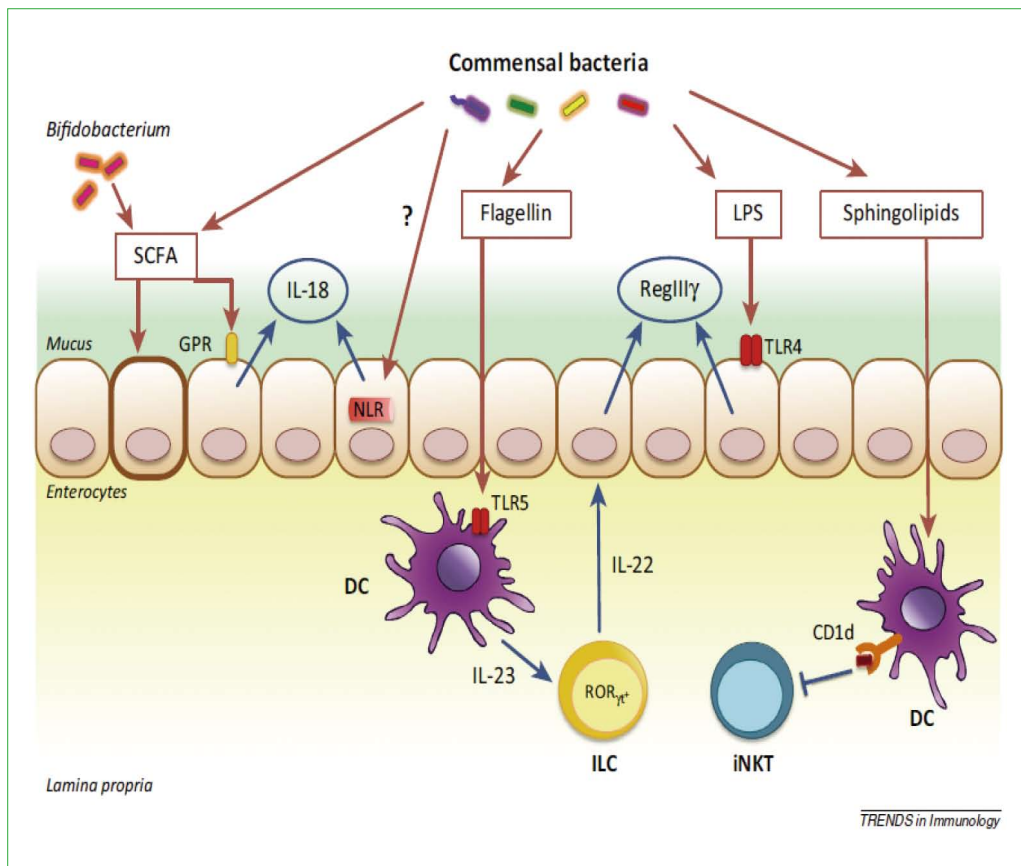


图1. 微生物影响固有免疫反应。

菌群调节肠道免疫反应主要是通过病原体相关分子模式 (PAMPs) 和代谢副产物的产生。共生起源PAMPs的识别, 如肠上皮细胞 (IEC) 的脂多糖 (LPS) 诱导抗菌肽Reg3 $\gamma$ 的分泌, 介导在肠道的定植抗力。Reg3 $\gamma$ 也间接通过CD103<sup>+</sup>固有层树突状细胞 (DC) 识别鞭毛蛋白诱导产生, 进而激活固有淋巴细胞 (ILC) 分泌白细胞介素 (IL)-22, 一种很强的抗菌肽 (AMPs) 诱导剂。微生物源的信号通过NOD样家族受体 (NLRs) 的激活, 诱导IEC产生IL-18。微生物消化复杂的植物多糖产生短链脂肪酸 (SCFA) 作为副产物。这些短链脂肪酸通过G蛋白偶联受体 (GPR) 109A传递信号诱导IEC分泌IL-18。某些短链脂肪酸, 如乙酸由双歧杆菌产生, 通过诱导IEC的抗凋亡反应促进上皮细胞屏障功能。微生物来源的鞘脂质通过DC产生CD1d抑制结肠恒定型自然杀伤T细胞 (iNKT) 的发育。(缩写: TLR, Toll样受体)

为巩固上皮细胞的屏障功能，特异性 IECs（又称杯状细胞）分泌的黏液形成一个 150 微米厚的保护性黏液凝胶覆盖在肠上皮细胞，并随着上皮细胞产生的抗菌肽的增加而增加。在结肠，粘液层被分割成两个区域：通常是无菌的内部致密层牢固地附着在 IEC 表面和一个松散的外层提供了特定的共生菌生态位。

在动物模型中，粘液层的缺陷如主要粘蛋白 MUC2 的基因消融，使共生菌与 IEC 的接触增加，导致自发性结肠炎和结肠癌，表明完整的粘液屏障对于肠道内环境稳定的重要性。此外，粘液分泌减少是 IBD 疾病的一个共同特征，但不清楚这是炎症发生的主要原因还是继发后果。最近的两项研究提出，粘液也促进了对食物和共生抗原的耐受反应这种有趣的可能性。因此，MUC2 通过与





Galectin-3和Dectin-1相互作用，调节树突状细胞产生各种信号因子如转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、IL-10和维甲酸(RA)等因子，促进(Foxp3)<sup>+</sup>调节性T细胞。此外，杯状细胞已经被证实通过传递管腔抗原给CD103<sup>+</sup>树突状细胞来促进肠道耐受性，尽管这种转运是否需要抗原和粘液的相互作用尚未确定。然而，需要进一步的研究以确定杯状细胞与粘液抗原相互作用的生物学意义，并确定这些过程在诱导肠道抗原的耐受性中是否有重要的作用。最后，鉴于一些共生物种的退化可能影响粘液层的结构，微生物的组成也调节宿主粘液功能是可能的。

一些抗菌肽如 $\alpha$ -防御素，是由IEC组成型表达的，而其他的分泌则是通过感知共生菌来源的病原相关分子模式(PAMPs)调节的。Reg3 $\gamma$ ，一种诱导型抗菌肽，最近显

示在形成共生细菌和宿主上皮之间的空间隔离起关键作用。因此，缺乏Reg3 $\gamma$ 或IEC缺乏MyD88表达的小鼠，缺失将细菌和肠上皮细胞隔离的50微米无菌内粘液层，显示出较高的粪便IgA水平而且肠道干扰素(IFN)- $\gamma$ <sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞显著增高。IEC表达的Reg3 $\gamma$ 产物直接由微生物诱导，因为只有当TLR4在非造血细胞中表达的时候，口服脂多糖(LPS)才能刺激Reg3 $\gamma$ 的表达。除了杀菌的活性，AMPs还能在趋化性、TLR信号和伤口愈合发挥调节的功能。例如，在受损的粘液中Reg3 $\gamma$ 表达的增加可调节IEC增殖。

IEC有助于应对微生物的黏膜免疫组织发育。肽聚糖来自共生细菌的细胞壁，激活IEC中胞浆模式识别受体NOD1并诱导 $\beta$ -防御素3和CCL20分泌，促使形成淋巴滤泡(ILFs)。IEC也通过分泌各种调节因子对共

生菌群作出反应，以影响免疫细胞的聚集、活化和分化，这些因子包括胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)，TGF- $\beta$ ，前列腺素E2，RA，和IL-25。例如，由IEC产生的TSLP通过CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>树突状细胞抑制IL-12/23p40的分泌，从而限制炎症Th1和Th17反应和促进Th2反应。此外，一些共生梭菌可通过增加活性TGF- $\beta$ 的产生，促进结肠调节性T细胞的分化和功能。(图2)事实上，梭菌属明显提高IEC转换休眠的

TGF- $\beta$ 成它的活性形式的分子的表达，如基质金属蛋白酶(MMPs)。然而，最近的研究将梭菌诱导的TGF- $\beta$ 和它们的短链脂肪酸产物相关联，如丁酸也可能直接作用于T细胞促进Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞分化。

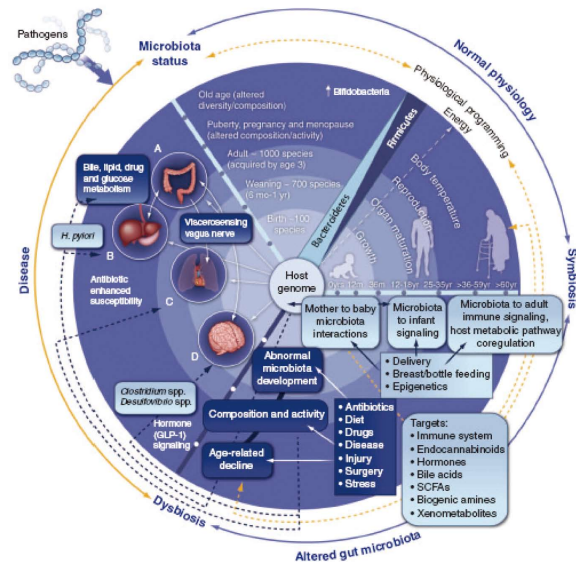
注，上述内容参考自 [Modulation of immune development and function by intestinal microbiota Trends in Immunology.2014, 35 \(11\)](#)



# 研究前沿

## 肠道微生物菌群的发展和对疾病的影响

机体健康从出生到老年一直受肠道微生物的持续影响。母体的子宫内环境和有可能影响产后胎儿的健康。胎儿出生时约有100多种结肠微生物菌种。早期的环境因素(如营养因素和喂养方式)和表观遗传因素均影响到健康肠道微生物菌群的建立。早期肠道微生物组成的变化可以导致疾病的发生。哺乳期间,微生物菌落迅速增殖,并且在幼年时期和成年后微生物的多样性不断变化;随着日龄的增加,拟杆菌门菌种数量下降,厚壁菌门增加。肠道微生物菌群对维持机体正常的生理代谢和能量起到重要作用。体温调节、组织生长都在一定程度上依赖于肠道微生物的代谢生产。外在环境因素(如抗生素使用、饮食、压力、疾病和损伤)和宿主基因组不断影响肠道微生物菌群的多样性和功能。肠道微生物群的失调会导致不同的疾病,包括(A)炎症性肠病、结肠癌、肠易激综合征;(B)胃溃疡,非酒精性脂肪肝病、肥胖和代谢综合征;(C)特异反应性哮喘、高血压;(D)通过激素信号影响的情绪和行为如GLP-1。肠道微生物群也是重要的防止病原微生物建立的途径。



# 肠精灵<sup>®</sup>

守护肠道健康

## 肠精灵<sup>®</sup> 家族



肠优<sup>®</sup>

猪专用枯草芽孢杆菌



肠佳<sup>®</sup>

蛋禽专用枯草芽孢杆菌



肠悦<sup>®</sup>

肉禽专用枯草芽孢杆菌



肠爽<sup>®</sup>

水产专用枯草芽孢杆菌



同源筛分

Homologous  
screening



合生发酵

Symbiotic  
fermentation

更多信息请致电 400-652-6899 或登录 [www.dorunbio.com](http://www.dorunbio.com)

dorun<sup>®</sup>  
for the real health

都润 只为真健康

更多资讯请拨打“真健康”专线：400-652-6899  
或登录 [www.dorunbio.com](http://www.dorunbio.com)



## 北京都润科技有限公司

地址：北京市海淀区中关村南大街12号农科院饲料所科研辅助楼505(100081)  
电话：010-62159219 62159129 传真：010-62158831

## Beijing Dorun Science & Technology Co., Ltd

Add.:No. 505 Feed affiliated building in Chinese Academy of Agricultural Sciences,  
12 ZhongGuanCun South Avenue, Haidian District, Beijing(100081)  
Tel: 010-62159219 62159129 Fax:010-62158831