

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 (II)

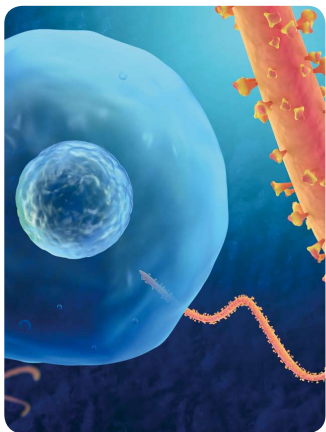
肠道菌群对免疫发育和功能的调节 (II)

20
第二十期



dorun
for the real health

contents



03

基础理论:

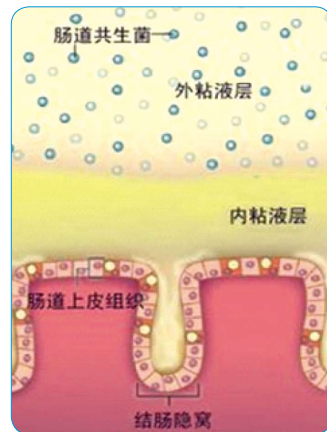
大肠在能量供给中的贡献 (II)



06

研究进展:

肠道菌群对免疫发育和功能的调节 (II)



14

研究热点:

抗菌蛋白可以让肠道细菌远离肠道上皮组织

基础理论

大肠在能量供给中的贡献（II）

碳水化合物发酵的数量

大肠中每天产生的短链脂肪酸的总量是未知的，但是其在排泄物中的所占的比例很可能很小。厌氧降解的基质是日粮纤维和不可吸收糖类和淀粉，另外还有黏液多糖。进入大肠的蛋白质的数量可能很少，尽管氨基酸脱氨基的碳架可能进一步参与同碳水化合物相同过程的新陈代谢。在英国人食物中纤维日平均摄入量为20g，这其中1/3至3/4在进入胃肠道过程中被降解，在大肠中被完全降解。糖与淀粉通过回肠末端的量更难以确定。回肠造口术的流出物中可发现其中每天糖和淀粉的量为6g，由于肠道的适应性这可能会低估了正常的回肠损失。

使用回肠末端插管法测定不可吸收淀粉的回收量，结果表明，每次摄入淀粉量为20或60g时，其在小肠中9.3%和6%存在吸收障碍。几种间接方法用来估测碳水化合物进入大肠中的量。Anderson等人基于等量呼吸氢的计算研究，估测人食用小麦面包的10-20%可到达结肠。

另外一个计算结肠短链脂肪酸产量的间

接方法是基于肠道菌群的生长需要。细菌产生1g（干物质）约需要0.1mol的三磷酸腺苷（ATP）。以英式食谱为主人群的排泄物中平均含15-20g的细菌（干物质），所以每天约需要1.5-2.0mol的ATP用于菌体的更替。厌氧发酵时，1mol己糖可产生5molATP，1.5-2.0mol的ATP 需要50-60g己糖。这些己糖中的15g是食物中的纤维，其它的是小肠

中未被消化吸收的糖和淀粉。这占到食物中糖与淀粉总量的10-15%。

从大肠获取的能量

每天50-60g碳水化合物发酵可获取500-600mmol的短链脂肪酸，总能为600-750kJ。这些大约占碳水化合物总能量的75%，其余25%被微生物区系用以生长或产生废气（氢气和甲烷）。排泄物中的短链脂肪酸仅有7-20mmol，基本全部都能被吸收并满足能量需要量的6-9%。经回肠造口术处理的个体比相同年龄和体重并摄入近似能量的对照组重量轻4kg。大肠和保存能量能力的损失可能是造成此差异的一个主要原因。吸收障碍或食物中纤维含量高可能会增加碳水化合物进入到结肠的量。尽管乳糖吸收障碍中40-75%乳糖可负载通过回盲瓣，只有4-10%以各种形式存在于排泄物中，可用于

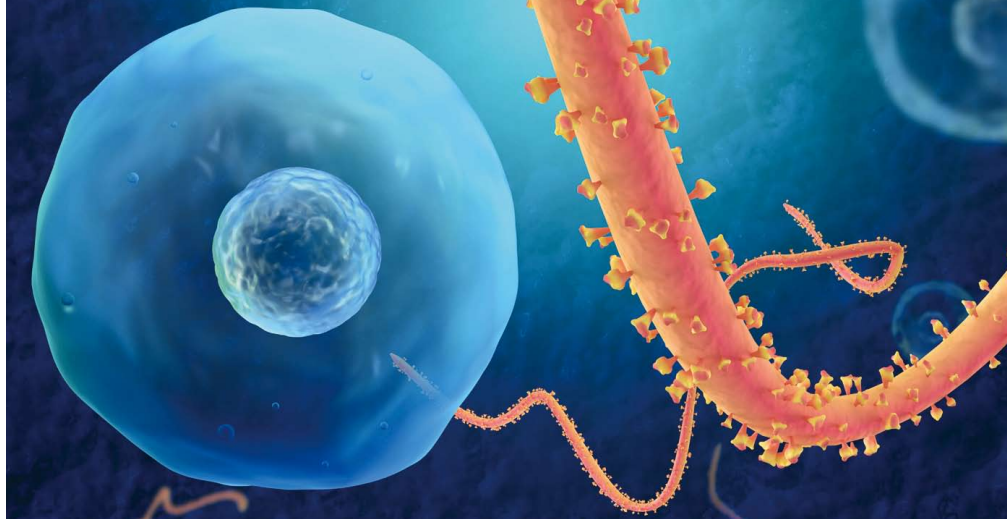


代谢的差异之处是同样的过程发生在回肠支路之后。非洲人每天纤维摄入量比英国人高7倍。纤维和其它碳水化合物的量在转化过程中是未知的，但是大部分纤维都有可能代谢成为短链脂肪酸，而人体可利用能量会相应提高。

蛋白和脂肪进入到大肠的量是未知的。蛋白可能被菌群利用以满足生长或脱去一个碳架和氨。脂肪含有高热值，被吸收的脂肪从而体现出相对应的重要性。普通受试者体内长链脂肪酸是在腔内以不溶性钙镁皂形式被摄取。但是中链脂肪酸和中链的甘油三酯可被大肠粘膜吸收。当脂肪泻发生时，一些长链脂肪可能会被结肠吸收，在发生脂肪泻的个体结肠中会发现脂肪球。

结论

不是所有进入到大肠的物质都会损失。



食物中大约10-15%的碳水化合物并不导致腹泻，而是在人结肠中发酵并增强液体和电解质的吸收。在西方人中高达10%的日常能量需要可能会满足大肠功能的需要，这一比重高于发展中国家人群，也高于小肠发生吸收障碍时的比重。西方国家小肠疾病或许是导致体重减少的一个重要因素，但是在发展中国家大肠疾病可能更为重要。

当精准研究报道能够揭示出有多少未能在排泄物中呈现的物质可以通过回肠末端时，大肠对营养的贡献才能被全面的认知。

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 (II)



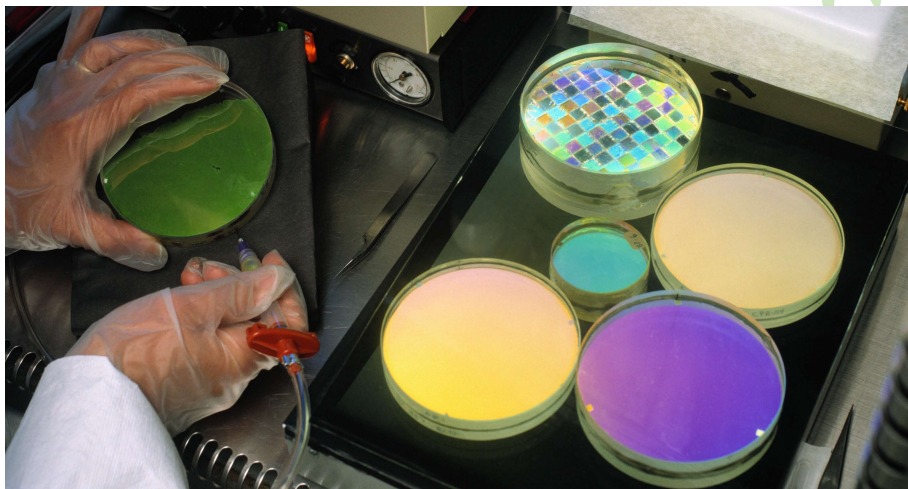
菌群调节肠道单核吞噬细胞

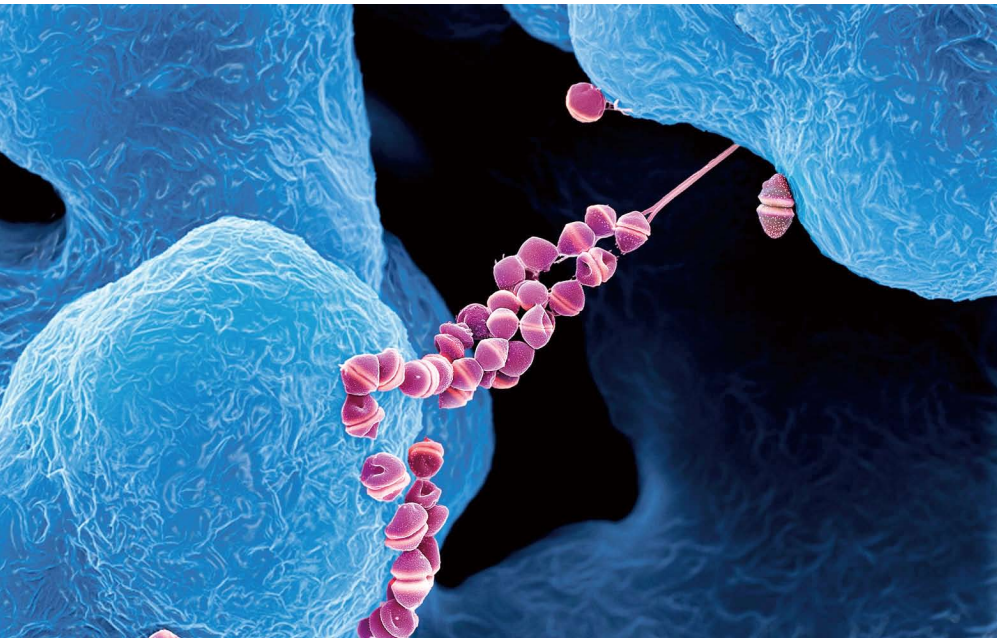
肠道单核吞噬细胞 (iMP) 包括树突状细胞 (DC) 和巨噬细胞。它们在肠道内环境平衡中扮演关键的角色, 起到连接固有免疫和适应性免疫, 参与全身和粘膜免疫的作用。iMP异构体的前体和分类已被广泛研究。例如, CD103+ CD11c+ 细胞来源于CD103+DC的DC前体细胞; CD11c+CD11b+CD103_CX3CR1+细胞来源于ly6chi血液单核细胞。

iMP的不同亚型在小肠中发挥不同的功能。趋化因子CD103+DC表达几种模式识别受体分子 (PRRS)。应激条件下, 分泌细胞因子和趋化因子迁移到肠系膜淋巴结 (MLN) 促进适应性免疫反应, 而在稳态条件下这些因子仅局限于粘膜。CD103+DC在促进对食物过敏性的口服耐受性方面是关

键的。Foxp3+Treg细胞的获得可以发生在胸腺 (天然调节性T细胞, nTregs) 发育期间, 也可能在其他区域 (适应性调节性T细胞, iTreg) 刺激产生, 包括肠道。CD103+DC通过视黄酸(RA) 和TGF- β 的分泌, 以及整合avb8介导体眠TGF- β 转化成活性形式, 促进肠系膜淋巴结中适应性调节性

T细胞的分化。此外, 通过CD103+DC分泌视黄酸刺激T细胞和B细胞表达肠道归巢受体a4b7和CCR9。而CX3CR1+ MP通过在上皮细胞中树突细胞感应肠道内容物, 并可能参与固有层中胞内抗原Foxp3+Treg细胞的次级代谢。这可能是由IL-10介导产生的, 因为从iMP分泌的IL-10用来维持





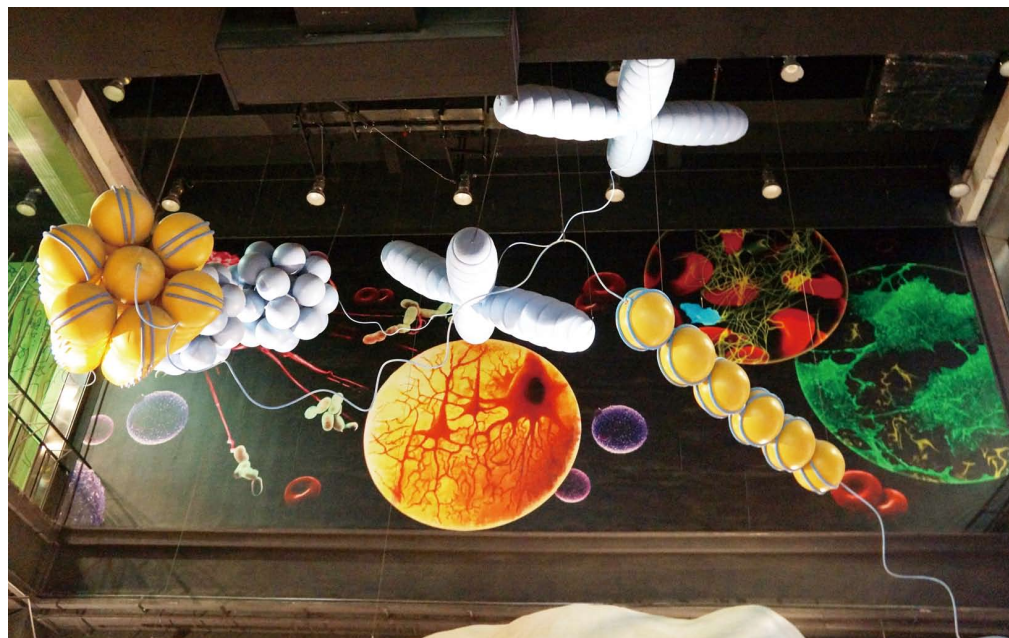
Treg细胞中Foxp3的表达。趋化因子受体CX3CR1+MP也可以通过从间隙连接转移可溶性食物抗原给CD103+DC促进耐受性，以便CD103+DC诱导产生iTreg。

肠道内的细菌可通过直接调节局部iMP来调节肠道中效应T细胞的反应，特别是Th17细胞CD4+ T细胞，这对防御胞外病原体至关重要。例如，由共生细菌产生ATP激

活CX3CR1+MP并导致以MyD88非依赖途径诱导Th17细胞，表明Toll样受体（TLR）信号是非必需的（图2）。然而，在其他部位，ATP也作用于P2X7嘌呤受体来激活NLRP3炎性体进而导致IL-1 β 分泌，这表明固有免疫受体（NLR）增强了Th17细胞的分化。事实上，最近由Shaw等研究发现共生衍生信号诱导IL-1 β 的产生，这对于在稳态条件下小肠Th17细胞的诱导是必不可少的。然而，同一组显示出iMP在结肠中产生的IL-1 β 仅对由NLRC4诱发的病原体产生应答反应，而共生菌则未有表现。这种差异可能是由于小肠和大肠中环境因素不同以及微生物差异。此外，与潜在的由iMP分泌的IL-1 β 等IEC衍生因子的调节作用相比，需要更多的研究来解释由iMP诱导的直接微生物作用。在细菌引起的炎症性肠病模型中，通过促进IL-17的聚集产生固有免疫和适应性免疫白细

胞，IL-1 β 加剧病理变化。这些研究结果与之前关于IL-23的报道相似，它们也是由iMP应对肠道细菌促进局部Th17反应产生的。事实上，IL-23和IL-1 β 的协同作用，增强肠道中固有免疫和适应性免疫Th17反应。因此，由iMP衍生的IL-23和IL-1 β 分泌动力学和条件可以确定Th17细胞是否具有调节保护或致病作用。

无菌小鼠肠道中Th17细胞出现的频率减少，其肠道的修复主要依赖于分节丝状菌（SFB）的定植，尽管这种影响主要限于小肠的Th17细胞。SFB定植增加急性期血清淀粉样蛋白A（SAA）的水平，它通过调节CD11c+MP来影响Th17细胞水平。然而，最近的研究报道由LP CD11c+DC将SFB抗原呈递给MHC II分子导致诱导SFB特异性肠道Th17细胞的产生。SFB采用其他机制调节免疫反应是有可能的：最近对SFB的基因组测



序的结果显示它们可能产生短链脂肪酸，但与免疫功能是否相关联还有待于进一步研究。然而，相反的观点认为SFB诱导的Th17细胞不可能构成真正互惠的Th17细胞，而是代表一

种致病的亚型，SFB是否存在于人类肠道中目前仍然未知。总之，这些研究表明微生物对不同iMP群体的作用引起肠道Th17和iTreg细胞的差异化（图2）。

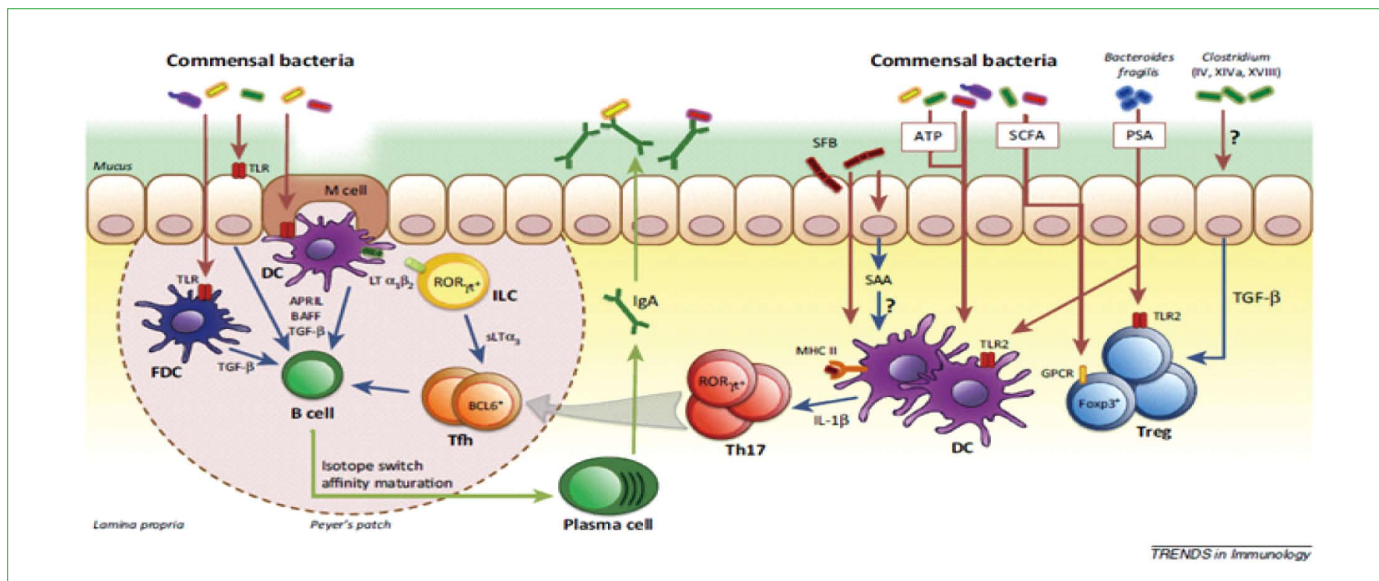


图2 微生物影响对适应性免疫反应的影响的例子。

来源于共生菌的产生信号诱导TNF家族(BAFF)的B细胞活化因子的产生,即肠上皮细胞(IEC)和树突状细胞(DC)中一种增殖诱导配体(APRIL)和转化生长因子TGF-β,它们依次促进B细胞分化成免疫球蛋白IgA+浆细胞。通过共生细菌活化后,滤泡树突状细胞(FDC)也促进B细胞分化为IgA+浆细胞,因为它们是在派尔集合淋巴结是TGF-β的主要生产者。共生菌信号可以调节固有淋巴细胞(ILC)的功能,它们依次通过膜结合淋巴毒素(LTa1b2)和树突状细胞(DC)的相互作用促进T细胞非依赖性的IgA诱导的产生,而ILC衍生出淋巴毒素的可溶性sLTα3通过促进T细胞归巢到固有层,诱导T细胞依赖性的IgA产生,并可能影响滤泡辅助性T细胞(Tfh)的数量。分节丝状菌(SFB)在IEC紧密连接中,可能诱导血清淀粉样蛋白A(SAA),刺激树突状细胞(DC)并促进T辅助(Th)17细胞的分化。通过DC呈递SFB抗原到主要组织相容性复合体中(MHC)II也需要Th17细胞。微生物源性信号诱导单核吞噬细胞产生白细胞介素(IL)-1β,促进Th17细胞的分化。某些共生菌产生的ATP激活DCs并导致Th17细胞的诱导。Th17细胞可分化为Tfh细胞,因此,有助于IgA的产生。脆弱拟杆菌产生的多糖(PSA)通过Toll样受体(TLR)2直接促进Treg细胞的分化或通过调节DCs间接发挥作用。微生物产生的短链脂肪酸(SCFA),一种新陈代谢的副产物,可直接通过G蛋白偶联受体(GPCR)43信号转导或间接通过IEC促进Treg细胞的增殖。梭菌属IV、XIVa及XVIII簇细菌诱导IEC中TGF-β的产生,促进结肠Treg细胞的分化。

菌群与固有淋巴细胞的相互调节作用

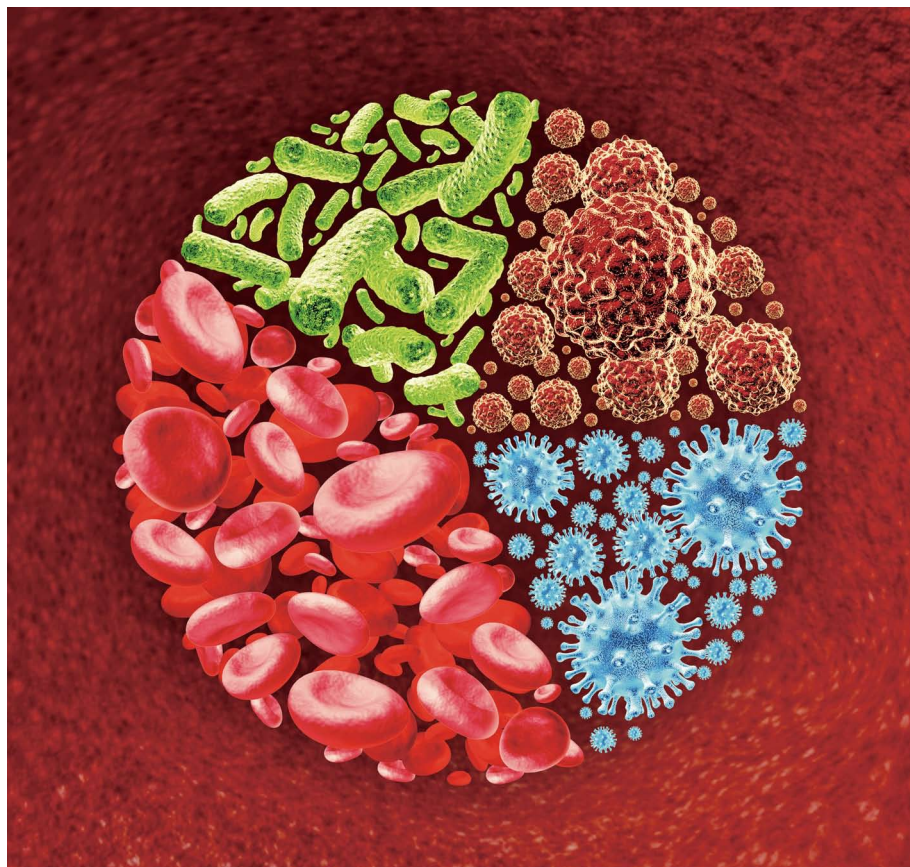
固有淋巴细胞（ILC）是一种最近发现的存在于淋巴结形态，但缺乏重组抗原受体的固有白细胞谱系。它存在于大部分暴露的组织中，是抵御外来入侵的第一道防线。并影响后天免疫系统，影响辅助T细胞的功能。粘膜组织中富含的ILC，基于表型和功能，已被分为三个亚组：ILC1，ILC2，和ILC3。

ILC3细胞在对共生菌的增殖和肠道致病菌的免疫反应中有重要作用。ILC3是固有层IL-22的主要天然来源，并使共生菌不会在动物机体全身范围内存活定植。IL-22信号通过位于IEC的IL-22R驱动信号转导与转录激活因子3（STAT3）的活化并诱导AMPs的产生，包括reg3 γ 和reg3 β ，保护免受肠道致病菌的感染，如柠檬酸杆菌。最近的一项研



究表明，ILC在维持CD4⁺T细胞对共生菌群的耐受性方面也起作用，因为一些被证明表达主要组织相容性复合体（MHC）II并具备抗原呈递能力。ILC3不表达共刺激分子似乎限制了T细胞的反应，因为ROR γ ⁺ ILC特异性MHCII的缺失导致自发的T细胞介导的肠道炎症反应。但如果ILC过度活化，会驱动慢性肠道炎症和CAC。在实验模型中，ILC对IL-23应答，产生高水平的IFN- γ 、IL-17和具有致病性的IL-22。

虽然许多研究表明微生物对大多数ILC的发育是非必需的，但是在无菌小鼠或抗生素治疗的小鼠体内NCR⁺ROR γ ⁺ILC水平出现减少。共生菌可以通过直接识别或间接通过诱导其他细胞因子的分泌对调节ILC进行调节。例如，人类ROR γ ⁺ILC通过分泌IL-2直接应答TLR2激动剂，并以自分泌



方式诱导IL-22表达。相比之下，利用鞭毛蛋白的类的药物全身用药引发固有层iMP的表达TLR5，结果是分泌IL-23，然后其可增强通过ROR γ t+ILC产生的IL-22，导致Reg3 γ g从IEC中释放出来。（图1）。相反，另一项研究报道，ROR γ t+ILC组成性产生IL-22，但这被由微生物驱动的来自IEC的IL-25产物抑制。最近的一项研究表明，ILC也与iMP相互协作调节肠道平衡。因此，稳态下肠道巨噬细胞感知微生物驱动并促使IL-1 β 释放，依次诱导ILC3产生粒细胞巨噬细胞集落刺激促进因子（GM-CSF）。ILC3衍生的GM-CSF引发诱导DC和巨噬细胞产生IL-10和RA，促进肠道中Treg的扩散。当ILC3产物的缺失则损害了机体对食物抗原的耐受性发生改变诱导。然而，ILC3介导的GM-CSF产物是否在Treg细胞介导的对肠道

菌群的耐受起有任何作用仍有待于确定。

饮食中的化合物，如来自十字花科蔬菜分解代谢的植物化学物质，也可能通过激活芳香烃受体(Ahr)影响ILC的功能。事实上，Ahr-缺陷型小鼠NKp46+ILC3的频率出现频率降低且IL-22产物缺失受损。此外，Ahr表达ROR γ t+ILC对于孤独立淋巴滤泡（ILF）的成熟是必需的。通过Ahr的信号一方面通过减少细胞凋亡促进ILC的存活，一方面通过结合到IL-22位点与ROR γ t协同作用增强IL-22作用。最近的研究发现了微生物如何有效调节Ahr配体以及调节相关的保护性免疫。饲喂富含色氨酸饮食的小鼠能够利用色氨酸作为能量来源促进特定植物乳杆菌的生长。这些乳酸菌降解色氨酸产生的代谢物吲哚-3-甲醛，一种促进ILC3转录IL-22的Ahr配体，并产生对白色念珠菌的定植抗力。最近的另

一项研究表明，在ROR γ t+ILC3缺乏Ahr的小鼠对自发性肠道炎症表现出明显的易感性，这与SFB的生长和IFN γ +L-17+D4+T细胞聚集相关联。因此，Ahr介导ILC3分泌IL-22的调节可能对预防菌群失调引起的肠道炎症是重要的。

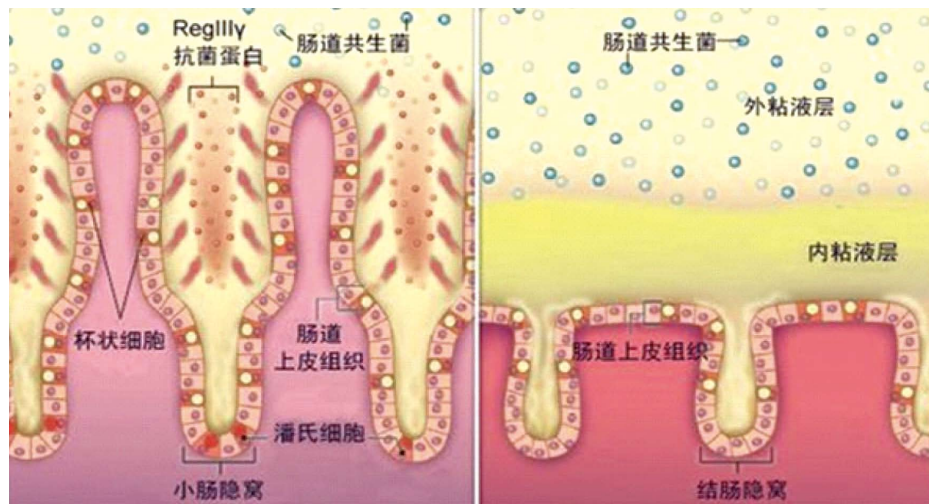
总而言之，这些研究表明，ILC不仅能调节肠道菌群保持肠道内环境稳定，而且还有一个重要的作用是感知到由菌群诱导环境变化产生的细胞信号进行响应。

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

研究热点

抗菌蛋白可以让肠道细菌远离肠道上皮组织

在肠道上皮组织上覆盖了一层粘液层。在结肠内，内粘液层起到了一层物理屏障的作用，将肠道细菌和肠道上皮组织隔绝开来。肠道共生菌被隔离在稀疏的外粘液层中。小肠上皮组织上也覆盖了一层粘液，不过这是一层非常稀薄的粘液，但是里面含有丰富的抗菌蛋白 RegIII γ ，因此也能够在靠近上皮组织的地方形成一个没有细菌的隔离区。



图为肠道抗菌保护机制示意图

肠精灵[®]

守护肠道健康

肠精灵[®] 家族



肠优[®]

猪专用枯草芽孢杆菌



肠佳[®]

蛋禽专用枯草芽孢杆菌



肠悦[®]

肉禽专用枯草芽孢杆菌



肠爽[®]

水产专用枯草芽孢杆菌



同源筛分

Homologous
screening



合生发酵

Synbiotic
fermentation

更多信息请致电 400-652-6899 或登录 www.dorunbio.com

dorun
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



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