

肠上皮细胞的微生物调节与炎症性肠病

李敬毅¹, 张健²

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院消化内科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月18日

摘要

小肠是机体消化和吸收的重要场所, 通过肠上皮细胞(IEC)吸收营养物质, 肠上皮细胞(IEC)是肠道内外环境的媒介, 也是机体免疫屏障的重要组成部分, 它的存在使肠道内部处于一种稳态。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症, 由于IBD的病因尚未阐述清楚, 发病机制复杂多样, 使其传统治疗效果有限、副作用较多、且难以根治, 使病人的生活质量下降, 给患者和其家属及社会带来了巨大的负担, 如今主流观点认为由于肠道微环境和免疫失衡有关, 本综述旨在概述肠上皮细胞的微生物调节在IBD中发挥的作用。

关键词

肠上皮细胞, 炎症性肠病, 微生物

Microbial Regulation of Intestinal Epithelial Cells and Inflammatory Bowel Disease

Jingyi Li¹, Jian Zhang²

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gastroenterology, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 18th, 2023

Abstract

The small intestine is an important site of digestion and absorption for the body, receiving nutrients through the intestinal epithelium (IEC), which mediates the internal and external environment of the intestine and is an important component of the immune barrier of the body, and its presence keeps the interior of the intestine in a homeostatic state. Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific inflammatory disease of the intestinal tract. Because the etiology of IBD has

文章引用: 李敬毅, 张健. 肠上皮细胞的微生物调节与炎症性肠病[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7917-7921.

DOI: 10.12677/acm.2023.1351107

not been clearly elucidated and the pathogenesis is complex and diverse, the effectiveness of traditional treatment is limited, with many side effects, and it is difficult to be cured, which decreases the quality of life of patients and brings a great burden to patients, their families and the society. The prevailing view is that it is related to the intestinal microenvironment and immune imbalance, and this review aims to provide an overview of the role played by microbial regulation of the intestinal epithelium in IBD.

Keywords

Intestinal Epithelial Cells, Inflammatory Bowel Disease, Microorganisms

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. IBD 的发病机制

IBD 病人的肠道微生态与正常人不同, 肠道的微生态包括细菌、真菌、病毒。虽然 IBD 的病因未知, 但 IBD 小鼠模型强调了肠道微生物群在 IBD 的发生发展中起着重要作用[1]。当肠道微生物组的多样性, 组成或功能破坏时, 就会发生肠道生态失调, 从而导致肠道疾病的产生。

1.1. 细菌微生物的失衡

大量的研究表明, IBD 患者的肠道中肠道细菌多样性的减少, 主要是 Firmicutes 减少和变形杆菌增加[2], 而细菌多样性的丧失会导致肠道免疫屏障的衰弱, 从而导致炎症反应的增加, 而菌群的失衡会影响粘膜屏障功能进而使大量的细菌入侵, 这也可能是促使肠道发生炎症的原因之一[3]。Ott SJ 等人证明炎症性肠病的粘膜炎症与厌氧菌的丧失有关, 如拟杆菌属, 真杆菌属和乳酸杆菌属, 这也提示了细菌在 IBD 发病机制中的作用。此外, 一些研究表明相比于缓解期, 在 IBD 的活动期时双歧杆菌属显著减少[4], 这也提示了肠道生态失调不仅与疾病发生有关, 而且与疾病进程有关。此外研究证实 NOD2/CARD15, IL-23R 和 ATG16L1 这些负责肠道菌群免疫的基因发生突变会增加 IBD 发生的风险[5]。类似于 NOD2 可以通过限制外阴共生杆菌的扩张来预防肠道炎症, 这些与 IBD 相关的基因被证明可以控制细菌微生物组和肠道通透性, 调节细胞间连接, 影响肠道免疫屏障。

1.2. 真菌微生物的失衡

真菌在肠道菌群中只占一小部分, 但对于肠道的免疫屏障和微生物稳态却起到了关键作用。尤其在上皮屏障防御, 先天粘膜防御, 适应性免疫和代谢途径等方面起到了关键作用。在 IBD 患者的肠道中, 不仅细菌微生物群的多样性发生了变化, 真菌微生物群也发生了特定的改变, 其中最显著的特征就是担子菌的丰度增加和子囊菌的丰度减少[6], 这也提示这种变化可能参与了炎症的过程或者推动了炎症的发生。此外, 有研究者发现真菌可以通过 Dectin-1 影响免疫系统并在 IBD 的发展中起到重要作用[7], 其中白色念珠菌可以通过促进 IEC 的增殖来保护肠道粘膜的稳态, 但是在小鼠 DSS 诱导结肠炎的模型中, 白色念珠菌酵母可以 IBD 的肠道炎症加重[8]。总之, 大量的数据表明, 肠道真菌菌群的变化可能是导致 IBD 发病的原因之一。

1.3. 病毒微生物的失衡

在 IBD 发病机制的研究中, 细菌真菌早已被广泛研究, 但除了细菌和真菌外, 肠道病毒也可能是导

致肠道炎症的原因。病毒是最丰富的生物实体, 在人类肠道病毒中主要以噬菌体为主, 有研究表明, 噬菌体可以通过刺激细胞因子产生使肠道炎症加剧[9], 同时也有越来越多的证据表明某些噬菌体可以引起肠道炎症, 并导致 IBD 的发生[10]。此外, 很多实验性研究表明, EBV 病毒也在 IBD 的发病中发挥作用[11]。此外, 微生物组研究表明, 诺如病毒会破坏肠道微生物群, 导致以大肠杆菌为主的拟杆菌属大量减少, 进一步证明了病毒在 IBD 发生过程中的潜在作用[12]。

2. 肠上皮细胞与肠道微生态

人的肠道中存在数量庞大且种类繁多的微生物群, 肠上皮细胞与微生物相互协调, 通过一系列分子机制共同维持肠道稳态。肠道上皮细胞是构建肠道机械屏障、化学屏障、免疫屏障的重要组成部分, 在抵御病原微生物入侵起到重要作用。而肠道微生物也可以诱导 IECs 的增值、更新、分泌、修复来保护肠道屏障。因此, 肠道环境的稳态离不开肠道上皮细胞与肠道微生物的相互作用。

2.1. 肠上皮细胞对肠道微生物的影响

肠道上皮细胞作为肠道粘膜的屏障, 会直接与各种微生物接触, 因此也起到了抵御微生物入侵维持肠道稳态的作用。在肠上皮细胞中杯状细胞可以分泌粘液, 而黏蛋白是粘液的重要组成部分, 它既可以维持肠道屏障功能以及微生物菌群的组成, 也可以减少细菌对粘液内层的破坏[13], 从而尽量减少微生物侵及肠上皮。这在小鼠模型中也得以证实: 缺乏肠道黏蛋白的小鼠会因为细菌的侵及而诱发结肠炎[14], 粘液也可以作为润滑剂防止微生物的代谢产物对 IEC 产生破坏[15], 此外 Paneth 细胞是小肠上皮的特化细胞, 它也是肠内抗菌肽的主要来源, 这些细胞可以分泌抗微生物的蛋白质使之具有调节细菌微生物群组成以及保护宿主免受肠道病原体的侵害的作用[16]。此外, 内层粘液可以通过内源性蛋白酶转化为外层粘液并为微生物提供代谢物质和能量, 从而影响肠道微生物的定殖分布[13]。不仅如此, Paneth 细胞分泌的溶菌酶则可以导致革兰氏阳性菌的裂解死亡, 避免肠道炎症。最近的研究发现 Paneth 细胞可以分泌一种新型抗菌分子-ReG3, 它可以有效抵抗革兰氏阳性菌, 显著减轻了结肠炎造成的组织损伤, 在肠道对抗病原微生物和肠道免疫中发挥重大作用。

2.2. 肠道微生物对肠道上皮细胞的影响

肠道中微生物数量庞大, 种类繁多, 在维护肠道健康中也发挥了重要作用。首先肠道共生菌的代谢产物可以增强肠道上皮细胞的防御功能。此外, 肠道微生物通过刺激肠道上皮细胞, 调节肠道免疫细胞反应, 研究表明由微生物产生的丁酸盐和烟酸可以以 Gpr109a 依赖性方式诱导结肠上皮中的 IL-18 表达从而抑制肠道炎症。不仅如此, 大肠杆菌也可以通过刺激 TLR5/Myd88 信号促使肠道上皮细胞产生 IL-8。如今越来越多的研究发现益生菌对 IECs 有很大影响, 益生菌可以促进 IECs 分泌含有黏蛋白的粘液, 避免病原微生物接触肠上皮从而影响病菌定植。不仅如此, 益生菌可以促进 IECs 分泌抗菌肽和防御素, 并且可以通过在肠上皮细胞上与病原微生物竞争结合位点来对抗入侵的病原微生物, 此外, 益生菌还可以通过提高紧密连接蛋白并减少病原微生物对紧密蛋白的破坏增强 IECs 的屏障功能。有研究表明益生菌可以抑制肠上皮细胞的凋亡增强肠上皮细胞增生, 调节细胞的完整性和细胞膜的通透性。

3. 肠道上皮细胞与 IBD

肠道吸烟、饮酒、精神压力感染、包括抗生素在内的药物、NSAIDs、免疫抑制药物、饮食、精神压力等因素在基因易感人群导致微生态失调和代谢改变。持续的微生态失调以侵袭性细菌增加和保护性细菌种类减少导致正常黏膜免疫功能破坏。肠上皮细胞可以通过微生物多方面影响 IBD。

IBD 患者肠道菌群和正常人的肠道菌群的差异很大, 其中最显著的差异是有益菌丰度降低, 致病菌

丰度升高。其中短链脂肪酸是有益菌的代谢产物, 它作为肠道上皮细胞的能量来源, 帮助上皮细胞完成各项生理功能。此外, 越来越多的证据表明 NOD2、RIP2 基因的缺失以及 NLRP6 炎症小体的缺乏都会导致肠上皮细胞的异常增生, 进而引起结肠炎。一些研究还发现, 肠道中产生丁酸的细菌减少, 硫酸盐还原细菌的增加会导致肠上皮细胞 TJP 表达减少, 使 IBD 患者的肠道通透性增加[5]。此外, 树突状细胞(DCs)可以区别对待微生物和有害抗原以此来维持免疫耐受和免疫激活的平衡, 因此当感染和有害刺激发生时, 肠上皮细胞可以通过招募 DCs 来对抗致病菌引起的肠道感染。大量临床研究发现, 在 IBD 患者肠道中巨噬细胞数量大大增加, 并分泌大量促炎因子从而介导肠道炎症, 此外, IBD 患者的 IEC 也可产生炎性因子加速 IBD 的进程。在正常状态下肠道上皮细胞可以分泌可溶性介质抑制巨噬细胞分泌促炎因子从而介导固有免疫系统维持肠道免疫平衡。

肠道上皮细胞也可以通过自噬保护肠道组织免受细菌感染和损伤, 研究表明, 肠上皮 HMGB1 可以参与抑制肠道细菌感染和炎症中细菌诱导的 STAT3 活化, 当 HMGB1 的肠上皮细胞缺失会导致自噬减少, 诱导了细胞死亡和肠道屏障的破坏, 进而使肠道更容易受到细菌感染和肠道炎症的发生。此外, 在 IBD 中由于 IECs 自噬途径的异常, Paneth 细胞的功能也会受到影响, 导致其释放的溶菌酶和抗菌肽减少而加重肠道炎症。

4. 展望

尽管 IBD 的发病机制复杂多样, 是一种多因素的疾病, 但目前的研究已经发现了肠上皮功能障碍在 IBD 发病机制中起到的关键作用, 因此人们针对 IBD 的治疗逐渐把目光转移到 IECs 上面, 但在目前 IBD 中专注于上皮屏障功能障碍的治疗方法仍然有限, 然而越来越多的试验证明, 我们针对 IECs 的研究方向是正确的, 因此通过抑制 IECs 的死亡和促使肠道炎症消退来防止肠黏膜屏障损害是治疗 IBD 的最终目的, 潜在的基于 IEC 的治疗方法仍将是 IBD 治疗的关键领域, 尤其是 IECs 通过对肠道微生物的调节对肠道屏障的影响已经得到长足的进步, 其中一些益生菌对 IBD 的治疗已经在临床上得到应用。在未来几年内, 对 IECs 在 IBD 中的作用的进一步研究将会帮助我们更好地了解 IBD 的发病机制, 并将为基于 IECs 的治疗提供更深刻的见解以及更广泛的应用。

参考文献

- [1] Matsuoka, K. and Kanai, T. (2015) The Gut Microbiota and Inflammatory Bowel Disease. *Seminars in Immunopathology*, **37**, 47-55. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0454-4>
- [2] Frank, D.N., St. Amand, A.L., Feldman, R.A., et al. (2007) Molecular-Phylogenetic Characterization of Microbial Community Imbalances in Human Inflammatory Bowel Diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 13780-13785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>
- [3] Lee, M. and Chang, E.B. (2021) Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome-Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*, **160**, 524-537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.056>
- [4] Aldars-García, L., Chaparro, M. and Gisbert, J.P. (2021) Systematic Review: The Gut Microbiome and Its Potential Clinical Application in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*, **9**, Article 977. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050977>
- [5] Jergens, A.E., Parvinroo, S., Kopper, J., et al. (2021) Rules of Engagement: Epithelial-Microbe Interactions and Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 669913. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.669913>
- [6] Sokol, H., Leducq, V., Aschard, H., et al. (2017) Fungal Microbiota Dysbiosis in IBD. *Gut*, **66**, 1039-1048. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310746>
- [7] Wallace, K.L., Zheng, L.B., Kanazawa, Y. and Shih, D.Q. (2014) Immunopathology of Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, **20**, 6-21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6>
- [8] Wang, S., Zhang, Y.R. and Yu, Y.B. (2021) The Important Role of Fungi in Inflammatory Bowel Diseases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **56**, 1312-1322. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1963838>

-
- [9] Gogokhia, L., Buhrke, K., Bell, R., *et al.* (2019) Expansion of Bacteriophages Is Linked to Aggravated Intestinal Inflammation and Colitis. *Cell Host & Microbe*, **25**, 285-299, E8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.008>
- [10] Liang, G., Cobián-Güemes, A.G., Albenberg, L. and Bushman, F. (2021) The Gut Virome in Inflammatory Bowel Diseases. *Current Opinion in Virology*, **51**, 190-198. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.10.005>
- [11] Lopes, S., Andrade, P., Conde, S., *et al.* (2017) Looking into Enteric Virome in Patients with IBD: Defining Guilty or Innocence? *Inflammatory Bowel Diseases*, **23**, 1278-1284. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001167>
- [12] Tarris, G., DE Rougemont, A., Charkaoui, M., Martin, L. and Belliot, G. (2021) Enteric Viruses and Inflammatory Bowel Disease. *Viruses*, **13**, Article 104. <https://doi.org/10.3390/v13010104>
- [13] 赵零, 武树奇, 许宁宁, 等. 肠道上皮与肠道微生物相互作用的研究现状[J]. 微生物学通报, 2022, 49(8): 3508-3519.
- [14] Buisine, M.-P., Desreumaux, P., Leteurtre, E., *et al.* (2001) Mucin Gene Expression in Intestinal Epithelial Cells in Crohn's Disease. *Gut*, **49**, 544-551. <https://doi.org/10.1136/gut.49.4.544>
- [15] 浦佩珉, 卞兆连, 陈建, 等. 肠黏膜屏障及其在炎症性肠病中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(6): 382-385, 401.
- [16] Bevins, C.L. and Salzman, N.H. (2011) Paneth Cells, Antimicrobial Peptides and Maintenance of Intestinal Homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, **9**, 356-368. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2546>