

炎症性肠病与肠道微生态和免疫调节的关系

刘丹 李永宇^(通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

【摘要】炎症性肠病(IBD)是最常见的肠道疾病之一,包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC),它们是胃肠道中的慢性免疫炎症性疾病。迄今为止, IBD 的发病机制尚不清楚,普遍认为是由免疫失调、微生物群紊乱和肠道上皮屏障功能障碍引起。近年来,随着研究的深入,肠道微生态失衡和免疫调节机制在 IBD 发病中的作用越来越受到重视,在这篇综述中,我们基于 IBD 的发病机制,深入探讨炎症性肠病与肠道微生态失衡以及免疫调节机制之间的相互关系,基于肠道微生态和免疫调节的治疗策略,为炎症性肠病的临床治疗和预防提供科学依据。

【关键词】炎症性肠病; 肠道微生物; 细胞因子;

Relationship between inflammatory bowel disease and intestinal microecology and immune regulation

Liu Dan Li Yongyu^(corresponding author)

(Yanbian University Affiliated Hospital, Yanbian, Jilin 133000)

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is one of the most common intestinal diseases, characterized by chronic immune inflammation in the gastrointestinal tract. To date, the pathogenesis of IBD remains unclear, but it is generally believed to be caused by immune dysregulation, microbial imbalance, and dysfunction of the intestinal epithelial barrier. In recent years, with deeper research, the role of gut microbiota imbalance and immune modulation mechanisms in the development of IBD has gained increasing attention. In this review, we delve into the interrelationships between inflammatory bowel disease, gut microbiota imbalance, and immune modulation mechanisms based on the pathogenesis of IBD. We also explore treatment strategies based on gut microbiota and immune modulation, providing a scientific basis for the clinical treatment and prevention of inflammatory bowel disease.

[Key words] inflammatory bowel disease; intestinal microflora; cytokines

1、引言

炎症性肠病是最常见的肠道疾病之一,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,它们是胃肠道中的慢性免疫炎症性疾病,迄今为止, IBD 的发病机制尚不清楚,普遍认为是由免疫失调、微生物群紊乱和肠道上皮屏障功能障碍引起^[1]。在这篇综述中,我们系统地回顾了 IBD 的发病机制,深入探讨炎症性肠病与肠道微生态失衡以及免疫调节机制之间的相互关系,基于肠道微生态和免疫调节的治疗策略,为炎症性肠病的临床治疗和预防提供科学依据。

2、肠道微生态失衡与炎症性肠病的关系

肠道微生态是由细菌、真菌、病毒等微生物组成的复杂生态系统,与人体健康密切相关。正常情况下,肠道微生物与人体相互依存、相互制约,维持肠道内环境的稳定。然而,在炎症性肠病患者中,肠道微生态失衡现象普遍存在。

2.1. 肠道微生物菌群多样性降低

人体肠道屏障是抵御病原微生物入侵的第一道防线,肠道微生物群是 IBD 的主要环境驱动因素。IBD 发病的典型

原因是肠道微生物群的生态失调,破坏了有益菌和有害菌之间的平衡,有益的粘膜相关细菌减少,同时变形菌(如大肠杆菌)增加,导致肠道微生物屏障受损^[2]。2019年, Yilmaz 及其同事平均研究了两组 IBD 患者的微生物群组成。5.7年,并利用肠道活检样本的分析定义了不同的分类群关联网络,他们确定了粪杆菌门和厚壁菌门与溃疡性结肠炎的关联,而拟杆菌门和鲁米诺球菌与克罗恩病有关。真菌约占肠道微生物群落总数的 0.1%,但在 IBD 患者中也报道了肠道菌群的变化。在粪便样本中, Norman 等人描述了肠道病毒组及其在 IBD 中的特异性改变,他们揭示了 IBD 与 Caudovirales 的显著扩张有关,在肠道活检中, IBD 患者的噬菌体数量增加,与对照组相比差异显著^[3]。

2.2 菌群功能改变

肠道菌群可产生多种代谢物,抵抗病原菌入侵,促进肠道内稳态。IBD 患者肠道微生物的代谢功能改变,如短链脂肪酸(SCFAs)产生减少,而 SCFAs 具有抗炎作用,可调节肠道免疫失衡。多项研究发现 UC 和 CD 患者厚壁菌门及瘤胃球菌减少,进而出现胆汁酸吸收不良和继发性胆汁酸缺乏,最终导致持续腹泻症状^[4]。

2.3. 微生态失衡对肠道屏障功能的影响

肠道屏障主要由消化液（如胃酸）、共生微生物群、抗菌肽、上皮细胞和局部免疫细胞组成^[5]。Roy 等人证明肠道微生物群失衡是由肠道屏障受损引起的。肠上皮细胞的糖基化改变改变了终末多糖的表达，导致粘膜层损伤，黏膜免疫力下降，最终发生 IBD^[6]。

3、免疫调节机制在炎症性肠病中的作用

正常情况下，肠道的生理功能是由肠道驻留细胞产生的大量复杂的分泌因子协调的，这些细胞包括自然杀伤 T 细胞（NKT）、 $\gamma\delta$ T 细胞（ $\gamma\delta$ T 细胞）、辅助性 T 细胞（Th17）、上皮内淋巴细胞（IEL）、分化簇 8+（CD8+）以及先天淋巴细胞（ILC）[7]。大量免疫炎性细胞浸润到肠黏膜固有层，在肠黏膜局部主动分泌细胞因子，包括促炎细胞因子和抗炎细胞因子等，两者之间动态失衡是导致肠黏膜损伤的关键环节。

3.1. 免疫细胞异常活化：

3.1.1 T 细胞：T 细胞是稳态条件下细胞因子的重要来源。在健康的肠道中，Th1 细胞产生的促炎细胞因子（如 IFN- γ ）和 Treg 细胞产生的抗炎细胞因子（如 IL-10 和 TGF- β ）之间存在平衡。IL-2 是另一种 T 细胞衍生因子，在稳态条件下支持 Treg 细胞在肠道中的扩增和增殖。受 IL-12 诱导的 Th1 细胞产生大量 IFN- γ ，而 Th2 细胞释放 IL-4、IL-5 和 IL-13，由黏膜 IL-18 和 IL-12 水平升高引发的异常 Th1 免疫反应被认为是导致 CD 患者肠道炎症的原因。一般来说，随着固有层的免疫系统相继被激活，机体无法再调节大量炎症细胞和炎症因子带来的炎症作用，这伴随着肠道屏障的不可逆破坏。

3.1.2 巨噬细胞和树突状细胞：巨噬细胞和树突状细胞是健康肠道中免疫调节细胞因子的另一个来源。肠道黏膜中含有大量的巨噬细胞，巨噬细胞通过响应来自微生物群的信号来维持肠道稳态，它们通过调节促炎或抗炎型极化对 IBD 产生显著影响，具体取决于不同的环境线索。树突状细胞在肠上皮皮下形成一个广泛的网络。在大量变形菌穿过粘膜屏障后，变形菌门表面的 PAMP、脂多糖和鞭毛蛋白被树突状细胞表面的 toll 样受体识别，未成熟的树突状细胞产生 IL-23，IL-23 会引起局部肠道炎症。此外，树突状细胞和巨噬细胞产生 IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 TNF 等细胞因子会进一步加重炎症。

3.1.3 中性粒细胞：中性粒细胞活性增加和 NETs 产生加剧会损害肠粘膜屏障功能，损害肠上皮，并加重疾病症状。中性粒细胞通过释放基质金属蛋白酶（MMP）和中性粒细胞弹性蛋白酶等蛋白酶，并通过释放 ROS 改变膜特性来直接促进组织损伤。在 IBD 患者中观察到中性粒细胞活性增加，这种增加与 TNF- α 的释放和脂多糖的存在有关，这

两个因素有助于中性粒细胞活化，中性粒细胞通过产生高水平的 ROS 来促进 IBD 肠道炎症，从而损害上皮屏障并促进氧化还原敏感的炎症途径[8]。

3.2. 细胞因子的作用

3.2.1 TNF- α （肿瘤坏死因子）：TNF 主要由 T 细胞和先天免疫细胞产生，是一种有效的促炎细胞因子。在 IBD 患者中，TNF 由各种细胞类型产生，包括巨噬细胞、T 细胞、树突状细胞、脂肪细胞，通过与 TNFR1 和 TNFR2 结合，TNF 诱导 IBD 的促炎过程，包括新血管生成和肌成纤维细胞、巨噬细胞和 T 细胞的激活。此外，通过触发 TNFR2 激活，CD14+巨噬细胞表达的 mTNF 可阻止 IBD 固有层 T 细胞凋亡并介导 T 细胞群扩增[9]。此外，TNF 可直接通过 MLCK 激活 IECs，通过 RIPK1 介导和 RIPK3 介导的 Paneth 细胞坏死，从而抑制肠道屏障功能。

3.2.2 IFN- γ （干扰素）：IFN- γ 是最重要的细胞因子之一，参与诱导和调节人体多种免疫反应，它具有抗病毒、免疫调节和抗癌活性。IFN- γ 是 II 型干扰素中唯一一个人类基因位点位于 12q14-3 染色体的成员，IFN- γ 与受体结合，受体由两个亚基 IFNGR-1 和 IFNGR-2 组成。IFN- γ 作为肠道炎症过程的启动器的作用已在几种小鼠模型中得到证实。体内研究表明，与缺乏 IFN- γ 细胞因子的人相比，IFN- γ 高产的人在暴露于有毒因素后发生肠道损伤[10]。

3.2.3 IL-1：IL-1 是先天免疫和炎症的关键介质，有助于 IBD 的组织损伤。在 IBD 患者的炎症粘膜中，IL-1 与其拮抗剂 IL-1Ra 之间存在不平衡，两者水平均升高，但与对照组相比，IL-1Ra 与 IL-1 的比值显著降低。IL-1 β 及其受体的升高在 CD 中尤为突出，粘膜炎症严重程度与 IL-1 β 水平呈正相关。IL-1 β 可诱导上皮细胞凋亡，导致组织损伤和屏障功能障碍。

3.2.4 IL-6：IL-6 主要由树突状细胞、巨噬细胞和 T 细胞产生。mIL-6R 的表达仅限于某些细胞类型，如 IECs，而 sIL-6R 结合的 IL-6 可以通过 gp130 表面分子结合到所有肠道细胞类型，并导致 STAT3 激活[11]。因此，IL-6 可能在慢性肠道炎症中作用于广泛的靶细胞，通过 IL-6/sIL-6R 复合物介导的 IL-6 反式信号传导可诱导免疫细胞（如巨噬细胞和 T 细胞）的显著活化和细胞因子的产生，并刺激非免疫细胞（如成纤维细胞），从而驱动肠道炎症和组织重塑。

3.2.5 IL-12/IL-23：IL-12 和 IL-23 是异质二聚体细胞因子，具有共同的 p40 亚基，在 IBD 中过量产生，被认为在介导或维持这些疾病的炎症反应中发挥重要作用。IL-12 主要调控 T 细胞和 NK 反应，诱导 IFN- γ 的产生和 Th1 的极化，是先天抵抗和适应性免疫的重要环节。IL-23 是另一种异二聚体细胞因子，由单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞产生，在 CD 粘膜中过量产生。在人类中，一

项全基因组关联研究发现 IL23R 是一种强炎症肠病基因 [12]。

4、肠道微生态与免疫调节机制相互作用

4.1. 菌群调节免疫细胞:

除了免疫细胞的过度激活外,肠道菌群失调还参与免疫细胞向肠外部位的异常归巢以及促炎细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6 和 IL-17)的过度分泌。LPS 等 MAMP 刺激 Toll 样受体和核苷酸结合寡聚结构域(NOD)样受体。Toll 样受体和 NOD 样受体的激活导致 Th1 和 Th17 细胞分化,并产生促炎细胞因子,进而恶化肠道高通透性和易位[13]。肠道菌群驱动的先天的任何异常都是 IBD 发病机制的核心过程。

4.2. 免疫反应影响菌群:

免疫细胞和分子可影响肠道微生物的组成和功能,先天

免疫细胞通过产生细胞因子和趋化因子、触发补体级联反应和吞噬作用或通过呈递抗原刺激适应性免疫来促进宿主防御和炎症[14]。IL-1、IL-6 和 IL-8 等细胞因子可能在启动和放大炎症反应中起关键作用,从而导致肠道损伤。肿瘤坏死因子(TNF)可以改变肠道微生物的代谢途径,影响其生长和繁殖。这种相互作用可能导致菌群失调,即共生菌和病原菌的比例失衡,进一步加剧肠道炎症。

5、小结与展望

综上所述,炎症性肠病与肠道微生态失衡和免疫调节机制密切相关,肠道菌群调节免疫细胞,影响免疫反应,细胞因子可影响肠道微生物的代谢及功能。通过调节肠道微生态和免疫平衡,有望为 IBD 的治疗提供新策略。然而,目前对于肠道微生态与免疫调节机制在 IBD 发病中的具体作用机制尚不完全清楚,需要进一步深入研究。

参考文献:

- [1]Kostic A D, Xavier R J, Gevers D.The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead[J].Gastroenterology, 2014, 146 (6): 1489-1499.
- [2]彭衡英, 刘吉华.肠道菌群在炎症性肠病发病机制与治疗中的作用研究进展[J].药学进展, 2021, 45 (8): 627-636.
- [3]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].Inflammatory bowel diseases, 2015, 21 (6): 1419-1427.
- [4]Thomas J P, Modos D, Rushbrook S M, et al.The emerging role of bile acids in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J].Frontiers in immunology, 2022, 13: 829525.
- [5]Camilleri M.Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans[J].Gut, 2019, 68 (8): 1516-1526.
- [6]Kudalka M R, Stowell S R, Cummings R D, et al.Intestinal epithelial glycosylation in homeostasis and gut microbiota interactions in IBD[J].Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2020, 17 (10): 597-617.
- [7]Cohen L J, Cho J H, Gevers D, et al.Genetic factors and the intestinal microbiome guide development of microbe-based therapies for inflammatory bowel diseases[J].Gastroenterology, 2019, 156 (8): 2174-2189.
- [8]Biasi F, Leonarduzzi G, Oteiza P I, et al.Inflammatory bowel disease: mechanisms, redox considerations, and therapeutic targets[J].Antioxidants & redox signaling, 2013, 19 (14): 1711-1747.
- [9]Atreya R, Zimmer M, Bartsch B, et al.Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14+ macrophages[J].Gastroenterology, 2011, 141 (6): 2026-2038.
- [10]Oh S Y, Cho K A, Kang J L, et al.Comparison of experimental mouse models of inflammatory bowel disease[J].International journal of molecular medicine, 2014, 33 (2): 333-340.
- [11]Rose-John S, Jenkins B J, Garbers C, et al.Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects[J].Nature Reviews Immunology, 2023, 23 (10): 666-681.
- [12]Duerr R H, Taylor K D, Brant S R, et al.A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene[J].science, 2006, 314 (5804): 1461-1463.
- [13]龚建萍, 李倩, 赵述芳, 等.免疫因素在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展[J].现代消化及介入诊疗, 2020, 25 (12): 1676-1679.
- [14]Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, et al.Pathophysiology of inflammatory bowel disease: innate immune system[J].International journal of molecular sciences, 2023, 24 (2): 1526.