

动物肠道菌群与宿主肠道免疫系统 相互作用的研究进展

解文放^{1,2} 左玉^{1,2} 李庆伟^{1,2*} 李莹莹^{1,2*}

(¹辽宁师范大学生命科学学院, 大连 116081; ²辽宁师范大学七鳃鳗研究中心, 大连 116081)

摘要 作为动物机体中最大的免疫器官之一, 动物肠道是机体阻止外源病原体入侵的重要防线。动物肠道中定殖的微生物与宿主的营养物代谢, 疾病和免疫系统发育等密切相关。该文主要综述了肠道微生物对于维持肠道屏障完整性的作用、诱导机体T、B淋巴细胞的发育和分化的分子机制及与一些代谢类疾病发生的关系等内容。尽管如此, 肠道微生物与宿主免疫系统相互作用的机制还有待深入研究。随着免疫学、微生物学及分子生物学等学科的发展, 对动物肠道菌群与宿主免疫系统互作机制的研究也得到快速发展, 并为临床上预防和治疗人类疾病提供理论支撑。

关键词 肠道菌群; 免疫器官; 肠道免疫系统; 肠道微生物组

Recent Advances in the Interactions between Animal Gut Microbiota and Host Intestinal Immune System

Xie Wenfang^{1,2}, Zuo Yu^{1,2}, Li Qingwei^{1,2*}, Li Yingying^{1,2*}

(¹School of Life Science, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China;

²Lamprey Research Center, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China)

Abstract As one of the largest immune organs, the animal intestine is considered to be the important defense against invasion of exogenous pathogen. The microbes colonizing in the animal intestine are closely related to the host's nutritional metabolism, disease, and immune system development. This review summarizes the recent advances in the roles that the microbes play in maintaining intestinal barrier integrity, the studying of the molecular mechanism of inducing the development and differentiation of T and B lymphocyte cells, and the developing of the metabolic diseases. Still, the mechanism of the interaction between intestinal microbes and the host immune system remains to be further studied. The research on mechanism of the microbiome and the host immune system will be deepened by supplying theoretical foundation for prevention and treatment of human diseases in clinical with the development of immunology, microbiology, and molecular biology.

Keywords intestinal flora; immune organs; intestinal immune system; microbiome

动物体微生态系统由体内正常的微生物群落与其宿主微环境(组织、细胞及代谢产物)共同组成。

动物体有口腔、皮肤、泌尿和胃肠道四个微生态系统, 其中肠道微生态系统主要由肠道菌群构成, 是动

收稿日期: 2017-07-31 接受日期: 2017-08-29

国家自然科学基金青年基金(批准号: 31500106)、中国博士后科学基金第59批面上资助(批准号: 2016M590233)、辽宁省博士启动基金(批准号: 201501107)和辽宁省教育厅一般项目(批准号: L201683674)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0411-85822777, E-mail: liqw@263.net; Tel: 0411-85827065, E-mail: liyingying16@163.com

Received: July 31, 2017 Accepted: August 29, 2017

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (Grant No.31500106), China Postdoctoral Science Foundation (Grant No.2016M590233), the PhD Start-up Fundation of Liaoning Province (Grant No.201501107) and the General Scientific Research Foundation of Liaoning Educational Committee (Grant No.L201683674)

*Corresponding authors. Tel: +86-411-85822777, E-mail: liqw@263.net; Tel: +86-411-85827065, E-mail: liyingying16@163.com

网络出版时间: 2017-10-25 17:33:41 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20171025.1733.014.html>

物体最重要、最复杂的微生态系统。

正常成人肠道中寄生的微生物包含500~1 000个菌种,其中以拟杆菌门和厚壁菌门的细菌丰度最高,占肠道菌群总量的90%以上^[1]。动物肠道内的微生物数量约为体内细胞的10倍^[2],这些数量巨大的微生物行使着极其重要的生理功能。首先,肠道微生物可以帮助宿主获取基本的营养物质和能量,阻止外界病菌的侵入,从而维持肠道屏障的完整性及促进宿主免疫系统的正常发育^[1]。其次,肠道微生物能够诱导T淋巴细胞的分化和调节早期B淋巴细胞的发育。此外,肠道微生物也被证明与一些代谢类疾病(如肥胖、2型糖尿病和动脉粥样硬化等)的发生密切相关。因此,研究肠道微生物与宿主免疫系统的交互可为宿主免疫系统发育的调控机制及其在临床上预防和治疗人类疾病提供理论支撑。

1 动物肠道微生物组与肠道免疫系统

1.1 动物肠道微生物的组成及功能

动物肠道中的菌群并非与生俱来。肠道最初是无菌的,经呼吸后与外界环境接触开始在肠道内定殖,肠道内微生物种类随着食物的摄入会逐渐增加,菌群多样性也不断丰富,菌群结构逐渐趋于稳定,并最终形成成熟的肠道菌群^[3-4]。肠道菌群可分为共生菌、条件致病菌和致病菌^[5],其中共生菌数量占99%以上,如拟杆菌和乳酸杆菌等。条件致病菌指在正常情况下不致病,但在宿主免疫防御系统受到损害等特殊条件下致病的细菌。常见的条件致病菌有肠球菌、肠杆菌等^[6]。一般来说,健康的宿主肠道不存在致病菌,一旦不慎摄入,则会在肠道内大量繁殖而导致疾病,如志贺氏菌和沙门氏菌等^[7]。

动物肠道菌群行使重要的生理功能,它们与宿主的营养、防御和免疫等息息相关。肠道菌群能够协助宿主获取基本的营养物质和能量,也能够阻止外界病菌的侵入,起到调节肠道黏膜免疫的作用^[1]。肠道菌群失调与宿主诸多疾病的发生有关,因此可通过维持肠道菌群结构的稳定来预防和靶向治疗相关疾病。

1.2 动物肠道免疫系统

作为机体免疫防御的第一道防线,人体有三分之二的免疫系统都分布在肠道内^[8]。首先,肠道通过其表层屏障阻挡病原体入侵;其次,一旦有病原体穿过表层屏障,肠黏膜免疫细胞会被激活并引发一系

列的免疫应答反应;最终,肠道免疫应答通过维持机体内环境的相对稳定而保证机体正常的生命活动。

1.2.1 肠道表层屏障 肠道表层屏障主要包括附于肠道表面的黏液层、肠上皮细胞层以及固有层和肠系膜三层。肠道黏液层是肠道的第一层屏障,它是由杯状细胞分泌的黏液糖蛋白在肠上皮表面形成疏水的凝胶层^[9],最外层由分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)及高浓度的抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)形成菌膜结构,致使病菌不能随意进入肠上皮,同时起润滑作用^[10]。第二层为肠上皮细胞层,是肠道屏障最重要的结构,由多种类型的细胞组成,如杯状细胞、肠吸收细胞和肠内分泌细胞、潘氏细胞和肠皱褶细胞(microfold cell, M)等。第三层为固有层和肠系膜,主要包含了局部免疫系统的重要组成成分[肠相关淋巴样组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)、浆细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、巨噬细胞和肥大细胞等]。浆细胞通过分泌IgA参与了机体免疫应答^[11]; DCs和巨噬细胞均有吞噬作用,它们可以通过选择性地清除肠腔中的菌群,起到免疫监控的作用^[12];肥大细胞对肠黏膜的通透性影响最大,它能够通过调节黏液分泌,维持肠道屏障的稳态^[13];在固有层和肠系膜中还存在许多毛细血管,它们可以为肠上皮细胞提供营养物质和能量,通过清除机体内代谢废物和有害自由基,完成肠道中细胞与血液之间的物质交换。

1.2.2 固有免疫系统与适应性免疫系统 固有免疫是机体先天具备的,其反应迅速,防御机制多样,不具有特异性和免疫记忆性。固有免疫系统中的抗原识别细胞定位在宿主肠道和微生物的交界面,这些细胞通过表达模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)以感知肠道内微生物以及它们的代谢产物,并将信号转化为宿主的免疫反应^[14]。PRRs通过识别病原物上的一段高度保守的结构——病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),迅速诱导效应细胞产生AMPs和炎性细胞因子,并招募和激活免疫细胞发挥免疫效应。固有免疫系统中的效应细胞包括DCs、巨噬细胞、肥大细胞和固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)等。

适应性免疫是机体后天获得的,具有特异性和免疫记忆性。肠道适应性免疫系统的主要组分是

GALT, 其中包括如派伊尔结(Peyer's patch, PP)、肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLNs)、孤立淋巴滤泡(isolated lymphoid follicles, ILFs)和隐窝斑(crypt spot, CPs)等次级淋巴组织, 以及单独分散在肠道固有层和肠黏膜上皮内的淋巴细胞^[15]。分散在小肠中的PPs可由T细胞激活B细胞以形成产IgA的浆细胞, 进而产生SIgA保护肠道屏障^[16]。传统的CD4⁺ T细胞是适应性免疫反应的一个主要执行者。初始T淋巴细胞经抗原刺激后增殖并分化成不同的亚群, 如辅助性T细胞1(T-helper 1, Th1)、Th2、Th17和调节性T细胞(T-regulatory cells, Tregs)^[17]。这些细胞受到不同细胞因子的调控, 各自行使特异的免疫功能^[18]。Tn细胞经白介素-12(interleukin-12, IL-12)诱导分化形成Th1细胞, Th1细胞特异性表达T-bet并分泌 γ 干扰素(interferon-gamma, IFN- γ), 而IFN- γ 与器官特异性自身免疫疾病的发病相关^[19]。Tn细胞经IL-4作用分化为Th2细胞, 保护机体免受病原体的侵害; Th2细胞也可受到转录因子GATA-3的调控并分泌IL-4、IL-5和IL-13等效应细胞因子来调节过敏反应^[20]。IL-6、IL-23、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-1 β 等细胞因子诱导Tn细胞分化为Th17细胞, 介导炎症反应, 清除细胞外的细菌和真菌, 并与自身免疫性疾病的发生和发展密切相关。Tregs细胞由TGF- β 单独诱导产生, 促进组织的修复; Tregs细胞表达叉状头转录因子Foxp3并分泌IL-10, 能够抑制炎症反应^[21]。

2 肠道菌群与宿主肠道免疫系统的相互作用

在肠道菌群与宿主互作方面, 早期研究更多关注的是肠道菌群对宿主消化、营养和吸收的作用。近年来的研究表明, 肠道菌群对于宿主免疫系统的发育和维持起至关重要的作用。肠道菌群可以通过维持肠道屏障的完整性来稳定黏膜功能, 通过诱导T淋巴细胞分化来维持炎症反应与免疫耐受之间的平衡, 也可以通过调节B淋巴细胞的发育来响应多种抗原。因此, 肠道菌群与宿主免疫系统互作对于宿主免疫系统的发育及功能的研究至关重要。

2.1 肠道菌群维持肠道屏障的完整性

肠道正常菌群参与了肠道第一道屏障的构建。肠道菌群中的专性厌氧菌(如双歧杆菌)可在肠上皮细胞表面形成菌膜屏障, 以抑制外源性致病菌的侵

染。肠道菌群中的益生菌可通过代谢肠道内的食物产生乙酸、乳酸等物质, 降低肠道局部的pH而起到抑制外源病原菌的作用。肠道屏障的完整性是黏膜功能稳态的关键。越来越多的证据表明, 破坏上皮屏障完整性是诱发诸多胃肠道疾病的主要病因。在体外细胞系、动物模型和临床试验中的研究均证明某些特定肠道细菌能够维持肠道屏障完整性, 影响肠道屏障功能^[22]。Karczewski等^[23]发现, 健康成人给予植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)WCFS1后, 肠上皮屏障紧密连接中的脚手架蛋白ZO-1和跨膜蛋白occludin显著增加; 随后他们在体外Caco-2细胞系中进行研究, 证明该菌株参与TLR-2依赖的信号通路, 对化学诱导的黏膜损伤起到保护作用。

2.2 肠道菌群诱导T淋巴细胞的分化和调节早期B淋巴细胞的发育

肠道淋巴细胞的稳态是维持炎症反应与免疫耐受之间平衡的关键因素。研究表明, 改变肠道菌群的组成能显著影响肠道T、B淋巴细胞的分化和功能。

Ivanov等^[24]发现, 小鼠肠道内的分节丝状菌(Segmented filamentous bacteria, SFB)能通过诱导血清淀粉样蛋白A(serum amyloid protein A, SAA)^[25]的表达而诱导固有层Th17细胞的分化^[26]。Th17细胞能够产生IL-17和IL-22从而抑制由柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)引发的肠道炎症^[27]。SFB的定殖依赖于Th17细胞, 且与宿主微生物防御相关基因表达水平的升高有关^[24]。随后的研究表明, DCs表达的MHCII对呈递SFB抗原、诱导Th17细胞的产生是必要的^[28]; 巨噬细胞表达的CX₃CR1是产生SFB特异性Th17细胞的关键^[29]。人类肠道中的普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)在维持肠道健康和为结肠供能过程中起着重要的作用, 普拉梭菌的代谢产物可通过抑制结肠黏膜组织和血浆中Th17细胞的分化和IL-17A的分泌、下调IL-6和上调IL-4的表达来治疗小鼠葡聚糖硫酸钠(dextra sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎^[30]。Atarashi等^[31]的研究发现, 幼鼠接种梭状芽孢杆菌(*Clostridia* sp.)产生的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)促进了Tregs细胞的增殖、分化和结肠归巢, Tregs细胞进而通过诱导重要的抗炎因子[如IL-10、细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)和诱导性共刺激信号分子(inducible

costimulatory molecule, ICOS)等]的产生来影响肠道免疫系统的功能, 预防结肠炎的发生。此外, 食物过敏的小鼠口服丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)后, 肠道促炎细胞因子和转录因子IL-4、IL-5、IL-17、Gata-3、RoR γ t等的表达显著下调, 而抑炎细胞因子和转录因子IL-10、TGF- β 、T-bet、Foxp3等的表达显著上调, 且Th1/Th2和Th17/Treg的平衡得到了恢复, 肠道过敏症状明显改善^[32], 该研究为自身免疫疾病和过敏症提供了新的治疗策略。由肠道菌群诱导的特殊的CD4⁺Foxp3⁺ Tregs细胞亚群也表达ROR γ t⁺。ROR γ t⁺是Th17细胞特异性的转录因子, 这种新型的Tregs细胞被称为3型Tregs, 它能够抑制肠道炎症并参与免疫调控^[33]。Cortes-Perez等^[34]在牛奶过敏的小鼠肠道接种干乳酪杆菌可诱导局部和全身性的3型Foxp3⁺ROR γ t⁺ Tregs细胞的产生, 抑制Th2型免疫反应, 为过敏症的治疗提供了新的途径。目前, 对抑制Th2型免疫反应的细菌研究较少, 其机制仍不清楚。毛螺菌科的成员A4细菌通过诱导DCs产生TGF- β 也能够抑制固有层Th2细胞的分化, 同时A4细菌产生免疫显性的抗原CBir1促进CBir1特异性T细胞优先向Th1和Th17细胞分化^[35]。

除了诱导T淋巴细胞的分化, 肠道菌群也影响了肠道早期B淋巴细胞的发育。早期B细胞的发育和分化依赖于RAG调节的V(D)J重排, 使得B细胞能够响应免疫系统未遭遇过的多种抗原。以往只在人类和小鼠的骨髓中被证明存在这一现象。现有研究发现, 肠道也充当了初级B细胞发育的另一个位点。小鼠出生后1周内及断奶后表达RAG2的B细胞几乎检测不到。小鼠在断奶期(18~24 d)不能继续从母乳中获得IgA, 但其体内表达RAG2的B细胞数量占总B细胞数量的4%, 此期间小鼠肠道菌群数量显著增多。该结果表明, 肠道菌群对小鼠早期B细胞的发育有显著的调节作用^[36]。Ig λ /Ig κ 的比例可作为一种B细胞表面受体是否发生编辑的重要标志, 研究将无菌小鼠置于正常环境下饲养后, 小鼠肠道固有层中Ig λ /Ig κ 的比例增加, 说明肠道菌群可通过调节Ig的分化来干预肠道固有层B细胞表面受体的编辑^[37]。

2.3 肠道微生物组与代谢疾病

2.3.1 肥胖 肥胖是引发机体代谢综合征的主要风险因素之一。除了遗传和饮食因素之外, 肠道菌群被认为是引发肥胖的主要驱动力^[38]。

现有证据表明, 肠道菌群可以通过控制动物的

脂肪代谢引发全身性的低度慢性炎症, 从而导致肥胖症的发生。与正常体重人群相比, 肥胖患者肠道厚壁菌门数量增加, 而拟杆菌门数量降低^[39]。将肥胖小鼠的肠道细菌移植到无菌小鼠体内后, 无菌小鼠体重增加显著, 而移植正常体重小鼠的肠道细菌未发现这一现象。将来源于肥胖人群和正常体重人群的肠道细菌移植到无菌小鼠体内后, 无菌小鼠体重情况与上述结果一致^[40]。以上结果的发现使得肠道粪便物中细菌的移植成为了治疗肥胖和代谢综合征类疾病的新策略。肠道菌群影响肥胖发生的综合模型可总结为: 肠道菌群从食物中摄取宿主无法消化的能量并将其转化为宿主能够吸收的营养物质, 这一过程对于宿主的能量平衡起了重要的作用^[41]。

2.3.2 2型糖尿病 除了肥胖, 肠道微生物也被认为与2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)的发生相关^[42]。研究表明, T2D病人与健康人体的肠道菌群组成差异显著。其一, T2D病人的肠道微生物产生较低水平的SCFAs, 而SCFAs被认为与肠黏膜的完整性有关。体内缺乏SCFAs时, 肠黏膜渗透性增加, 使得肠道细菌能够通过肠黏膜进入血流, 侵染的细菌通过其细胞壁的主要成分脂多糖(LPS)与免疫和脂肪细胞表达的模式识别受体结合而释放炎症因子, 从而导致慢性炎症。其二, LPS能够穿透肠黏膜屏障将SCFAs从肠腔转移至淋巴和血液^[41]。因此, T2D病人血浆LPS水平上升^[43]。此外, 将小鼠长时间置于低水平LPS的环境下, 4周后小鼠表现为体重增加和胰岛素耐受等特点^[44]。

2.3.3 动脉粥样硬化 肠道微生物也被认为与动脉粥样硬化有关^[45]。与T2D类似, 动脉粥样硬化在某种程度上也是一种慢性炎症疾病。因此, 全身性的促炎反应也会导致动脉粥样硬化。除了这种基本机制, 肠道微生物能够通过降解卵磷脂影响动脉粥样硬化的发生。肠道细菌通过处理食物中卵磷脂可将其转化为三甲胺, 随后宿主吸收三甲胺后在肝脏将其转化为氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)。临床上将血浆TMAO和其前体的含量用于预测心脑血管疾病的风险指数。研究表明, 肠道细菌能够将红肉类食物中的肉毒碱转化为TMAO, 而肉毒碱和其代谢产物 γ -丁内铵同样促进了动脉粥样硬化的发生, 也就是说血清肉毒碱含量的上升会导致TMAO水平上升而增加心脑血管疾病发生的风险^[46-47]。但是, TMAO影响动脉粥样硬化发生的精确

机制目前还未见报道。

3 问题与展望

目前, 对肠道菌群的研究已成为医学界的热点领域之一。随着研究的不断深入, 肠道菌群调控肠黏膜免疫功能的研究也受到进一步的关注。近年来的研究均证实, 动物肠道菌群对于宿主免疫功能的建立和维持起着至关重要的作用, 但对于其调控机制的研究还处在较初级阶段。例如, 动物肠道共生菌与宿主肠道免疫系统之间交联对话(cross-talk)的机制研究, 目前还未见相关报道。宿主免疫系统的发育依赖于肠道菌群的建立, 那么先天性免疫缺陷机体如何对肠道微生态系统的建立产生影响? 肠道共生菌激活肠道免疫应答的途径又是什么? 这些问题的答案将为肠道菌群影响宿主免疫系统的机制奠定坚实的理论基础。

肠道菌群失衡可引发一系列疾病, 由于抗生素的滥用, 更是导致了一些疾病难以治愈并极易复发。于是一种新型治疗方法粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)应运而生。迄今, 全世界已有数千例患者接受了FMT治疗, 这种新型疗法的迅速崛起将使越来越多的患者受益。然而, 仍有一系列问题需我们进行深入的探索: (1)肠道菌群失衡的免疫机制尚不明确; (2)FMT治疗肠内外免疫相关疾病的机制有待回答; (3)FMT疗法的疗效和安全性也有待考量。随着免疫学、微生物学和分子生物学等学科的发展, 对肠道菌群与宿主免疫系统相互作用的研究也将快速发展, 并为临床上治疗和预防肠道疾病提供理论支撑。

参考文献 (References)

- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26191.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, *et al.* Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015; 17(5): 690-703.
- Bramanian S, Blanton LV, Gordon JI, Charbonneau M, Mills DA, Gordon JI. Cultivating healthy growth and nutrition through the gut microbiota. *Cell* 2015; 161(1): 36-48.
- 邵加庆. 代谢性疾病防控的新大陆——肠道菌群. 医学研究生学报(Shao Jiaqing. Metabolic disease prevention and control of the new continent-intestinal flora. *Journal of Medical Postgraduates*) 2016; 29(1): 16-20.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90(3): 859-904.
- Carrasco LD, Bertolucci R, Ribeiro RT, Sampaio J, Carmo-naribeiro AM. Cationic nanostructures against foodborne pathogens. *Front Microbiol* 2016; 7: 1804.
- Sánchez B, Gueimonde M, Peña AS, Bernardo D. Intestinal microbiota as modulators of the immune system. *J Immunol Res* 2015; 2015: 159094.
- Johansson ME, Ambort D, Pelaseyed T, Schütte A, Gustafsson JK, Ermund A, *et al.* Composition and functional role of the mucus layers in the intestine. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(22): 3635-41.
- Johansson ME, Jakobsson HE, Holmén-Larsson J, Schütte A, Ermund A, Rodríguez-Piñero AM, *et al.* Normalization of host intestinal mucus layers requires long-term microbial colonization. *Cell Host Microbe* 2015; 18(5): 582-92.
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(5): 321-35.
- Morikawa M, Tsujibe S, Kiyoshimashibata J, Watanabe Y, Kato-Nagaoka N, Shida K, *et al.* Microbiota of the small intestine is selectively engulfed by phagocytes of the lamina propria and Peyer's patches. *PLoS One* 2016; 11(10): e0163607.
- Rigoni A, Bongiovanni L, Burocchi A, Sangaletti S, Danelli L, Guarnotta C, *et al.* Mast cells infiltrating inflamed or transformed gut alternatively sustain mucosal healing or tumor growth. *Cancer Res* 2015; 75(18): 3760-70.
- Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016; 535(7610): 65-74.
- Kabat AM, Pott J, Maloy KJ. The mucosal immune system and its regulation by autophagy. *Front Immunol* 2016; 7: 240.
- Reboldi A, Cyster JG. Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier. *Immunol Rev* 2016; 271(1): 230-45.
- Huang Y, Chen Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *Am J Transl Res* 2016; 8(6): 2490-7.
- Bhaumik S, Basu R. Cellular and molecular dynamics of Th17 differentiation and its developmental plasticity in the intestinal immune response. *Front Immunol* 2017; 8: 254.
- Hirahara K, Nakayama AT. CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol* 2016; 28(4): 163-71.
- Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, *et al.* TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7(301): 301ra129.
- Joller N, Lozano E, Burkett PR, Patel B, Xiao S, Zhu C, *et al.* Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses. *Immunity* 2014; 40(4): 569-81.
- Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, Cani PD, Mercenier A, MacDonald TT, *et al.* Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Brit J Nutr* 2017; 117(1): 93-107.

- 23 Karczewski J, Troost FJ, Konings I, Dekker J, Kleerebezem M, Brummer RJ, *et al.* Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum in vivo* and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298(6): G851-9.
- 24 Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, *et al.* Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009; 139(3): 485-98.
- 25 He R, Shepard LW, Chen J, Pan ZK, Ye RD. Serum amyloid A is an endogenous ligand that differentially induces IL-12 and IL-23. *J Immunol* 2006; 177: 4072-9.
- 26 Curtis MM, Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. *Immunology* 2009; 126: 177-85.
- 27 Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, Hu Y, Sa SM, Gong Q, *et al.* Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med* 2008; 14(3): 282-9.
- 28 Goto Y, Panea C, Nakato G, Cebula A, Lee C, Diez MG, *et al.* Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. *Immunity* 2014; 40(4): 594-607.
- 29 Panea C, Farkas AM, Goto Y, Abdollahi-Roodsaz S, Lee C, Koscsó B, *et al.* Intestinal monocyte-derived macrophages control commensal-specific Th17 responses. *Cell Rep* 2015; 12(8): 1314-24.
- 30 Huang XL, Zhang X, Fei XY, Chen ZG, Hao YP, Zhang S, *et al.* *Faecalibacterium prausnitzii* supernatant ameliorates dextran sulfate sodium induced colitis by regulating Th17 cell differentiation. *World J Gastroentero* 2016; 22(22): 5201-10.
- 31 Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, *et al.* Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500(7461): 232-6.
- 32 Zhang J, Hui S, Li Q, Wu H, Liu M, Huang J, *et al.* Oral administration of *Clostridium butyricum* CGMCC0313-1 inhibits β -lactoglobulin-induced intestinal anaphylaxis in a mouse model of food allergy. *Gut Pathog* 2017; 9(1): 11.
- 33 Kluger MA, Nosko A, Ramcke T, Goerke B, Meyer MC, Wegscheid C, *et al.* ROR γ t expression in Tregs promotes systemic lupus erythematosus via IL-17 secretion, alteration of Treg phenotype and suppression of Th2 responses. *Clin Exp Immunol* 2016; 188(1): 63-78.
- 34 Cortes-Perez NG, Lozano-Ojalvo D, Maiga MA, Hazebrouck S, Adel-Patient K. Intra-gastric administration of *Lactobacillus casei* BL23 induces regulatory FoxP3⁺ROR γ T cells subset in mice. *Benef Microbes* 2017; 8(3): 433-8.
- 35 Wu W, Liu HP, Chen F, Liu H, Cao AT, Yao S, *et al.* Commensal A4 bacteria inhibit intestinal Th2-cell responses through induction of dendritic cell TGF- β production. *Eur J Immunol* 2016; 46(5): 1162-7.
- 36 Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 1035S-45S.
- 37 Wesemann DR, Portuguese AJ, Meyers RM, Gallagher MP, Cluff-Jones K, *et al.* Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria. *Nature* 2013; 501(7465): 112-5.
- 38 Shapiro H, Suez J, Elinav E. Personalized microbiome-based approaches to metabolic syndrome management and prevention. *J Diabetes* 2017; 9(3): 226-36.
- 39 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444(7122): 1022-3.
- 40 Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, *et al.* Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab* 2015; 22(2): 228-38.
- 41 Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535(7610): 56.
- 42 Fandriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J Intern Med* 2017; 281(4): 319-36.
- 43 Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher f M, Da Silva NF, Khanolkar M, *et al.* Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(3): E740-7.
- 44 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56(7): 1761-72.
- 45 Jonsson AL, Backhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14(2): 79-87.
- 46 Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, *et al.* Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19(5): 576-85.
- 47 Koeth RA, Levison BS, Culley MK, Buffa JA, Wang Z, Gregory JC, *et al.* γ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. *Cell Metab* 2014; 20(5): 799.