



中国畜牧杂志  
*Chinese Journal of Animal Science*  
ISSN 0258-7033, CN 11-2083/S

## 《中国畜牧杂志》网络首发论文

题目： 肠道微生物与肠上皮细胞互作关系的研究进展  
作者： 林玥莹，王敏奇  
DOI： 10.19556/j.0258-7033.20210112-04  
收稿日期： 2021-01-12  
网络首发日期： 2021-04-23  
引用格式： 林玥莹，王敏奇. 肠道微生物与肠上皮细胞互作关系的研究进展. 中国畜牧杂志. <https://doi.org/10.19556/j.0258-7033.20210112-04>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 肠道微生物与肠上皮细胞互作关系的研究进展

林玥莹, 王敏奇\*

(浙江大学教育部动物分子营养学重点实验室, 浙江大学动物科学学院, 浙江杭州 310058)

**摘要:** 肠上皮细胞是动物机体抵抗细菌、病毒等有毒有害物质侵入黏膜下层的第一道屏障, 由肠上皮细胞所介导的肠道微生物-上皮细胞-免疫细胞的互作对于维持肠道健康具有重要作用。本文综述了肠道微生物与肠上皮细胞之间的互作关系及其机制, 旨在为益生菌调控动物肠道健康提供理论依据。

**关键词:** 肠道微生物; 肠上皮细胞; 益生菌; 肠道稳态

中图分类号: S813 文献标识码: A DOI 编号: 10.19556/j.0258-7033.20210112-04

肠道不仅是动物消化吸收的主要器官, 也是机体最大的免疫器官。肠道稳态依赖于肠腔中的微生物、肠上皮细胞以及肠道免疫细胞三者的互作。肠道微生物群是肠道微生态的重要组成部分, 由细菌、真菌、病毒等组成, 在营养物质的消化吸收以及抵抗病原体入侵等方面具有重要作用。肠道上皮细胞可以接收来自营养物质、共生细菌及病毒等的相关信号, 调节肠腔中的微生物与固有层免疫细胞之间的互作, 从而维持肠道健康<sup>[1]</sup>。近年来, 肠道微生物与肠上皮细胞之间的互作已成为国内外学者的研究热点。大量研究指出, 早期肠道微生物定植是一个动态变化的过程, 除各微生物群之间的相互作用, 同时也会受到饮食、母体及环境等因素影响, 最终形成稳定的微生态区系。同时, 肠上皮细胞是肠黏膜物理和化学屏障的重要组成部分, 在其抵御病原微生物入侵时, 肠道共生菌可通过 TLRs 信号途径, 辅助肠上皮细胞保持对病原微生物的免疫反应性, 共同促进肠道的免疫稳定。除此之外, 肠道宿主菌可以选择性上调肠道消化酶, 增加宿主对单糖和短链脂肪酸的吸收, 从而促进宿主对能量的摄取与贮存。因此, 本文综述了肠道微生物的定植及影响因素、肠道微生物与肠屏障功能的互作影响、外源益生菌对肠道宿主菌与肠上皮细胞功能的调控作用等, 以为益生菌调控动物肠道健康提供理论依据。

## 1 肠道微生物早期定植及影响因素

动物消化道微生物由大量的革兰氏阳性菌组成, 以拟杆菌门 (Bacteroidetes)、厚壁菌门 (Firmicutes)、变形菌门 (Proteobacteria) 为优势菌群。生态学家马克·维伦德将微生物

收稿日期: 2021-01-12; 修回日期: 2021-02-05

资助项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFE0112700); 浙江省重点研发计划项目 (2019C02005)

作者简介: 林玥莹 (1998-), 女, 江苏丹阳人, 硕士研究生, 研究方向为动物营养与饲料科学, E-mail: 22017011@zju.edu.cn

\*通讯作者: 王敏奇 (1972-), 男, 博士, 教授, 主要从事单胃动物营养与饲料研究, E-mail: wangmq@zju.edu.cn

的早期定植分为分散、选择、漂移和多样化 4 种<sup>[2]</sup>。

1.1 分散 哺乳动物刚出生时处于无菌状态，暴露于宫外环境是其接触高水平外源微生物的第一步。出生 8 d 后婴儿的粪便中微生物的分析结果表明，最初的微生物定植主要来源于母体微生物区系<sup>[3]</sup>，阴道正常分娩婴儿的微生物区系以在母体阴道中发现的类群为主（乳杆菌、普雷沃氏菌、纤毛菌），而剖腹产分娩婴儿的肠道菌群则富集于母体皮肤菌群（葡萄球菌、棒状杆菌和丙酸杆菌）<sup>[4]</sup>。进一步研究表明，母体与子代之间会存在菌株共享，母体肠道是子代最初微生物的重要来源<sup>[5]</sup>。母体幽门螺杆菌、大肠杆菌、类杆菌、拟杆菌和双歧杆菌可在婴儿的胃肠道中定植<sup>[6]</sup>。母体肠道微生物在早期通常被传递到婴儿的肠道，因此，母体微生物的部分共生菌变化会影响婴儿肠道菌群定植过程。研究发现，受不同生理阶段代谢特点的影响，母猪在妊娠、泌乳和空怀等不同生理阶段具有不同的肠道微生物菌群结构，与妊娠期微生物菌群结构相比，泌乳期肠道菌群结构发生显著变化，而空怀期微生物菌群结构组成则与妊娠期相接近。<sup>[7]</sup>

1.2 选择 兼性厌氧菌是最初定植于仔猪胃肠道的微生物，通常在出生后 24~48 h 达到  $10^8\sim 10^{10}$  CFU/g<sup>[8]</sup>。此后，由葡萄球菌属、肠球菌属和乳杆菌属占据主导地位。这些细菌通过消耗氧气产生厌氧环境，从而为厌氧细菌提供有利条件<sup>[9]</sup>。早期研究表明，不同微生物类群在小鼠肠道环境的定植能力有所差异，从而使其占据不同的肠道生态位<sup>[10]</sup>。免疫系统和饮食是影响微生物选择的 2 个主要因素。有研究表明，共生大肠杆菌菌株定植在缺乏 B 细胞和 T 细胞的 Rag2<sup>-/-</sup>小鼠胃肠道中的适应速度比定植在具有完整的适应性免疫系统的小鼠上更慢<sup>[11]</sup>。此外，在 2 种基因型小鼠的肠道条件下（NSG 和 C57BL/6J），纤维素芽孢杆菌和粪样芽孢杆菌有较高适应度的富集，而由于硝酸盐还原或固氮基因的富集导致木糖拟杆菌的丰度降低<sup>[12]</sup>。由此可见，免疫系统的成熟伴随着对微生物区系的更多选择。

1.3 漂移 微生物在肠道的定植是一个涉及大量细菌种类的动态过程。当微生物在动物肠道中定植后，其生长速度和丰度不仅可以通过选择来决定，还可以通过生态漂移来决定<sup>[13]</sup>。抗生素治疗或者腹泻等扰动因素会导致其肠道内低丰度微生物群数量大量减少<sup>[14]</sup>。例如艾克曼菌属、瘤胃球菌属在肠道中的丰度很低。这些低丰度肠道微生物群落受到漂移的影响比选择的影响更大。然而，由于漂移对肠道微生物群组装的影响不明确，因此漂移和选择这 2 个过程难以区分<sup>[15]</sup>。

1.4 多样化 微生物具有种群规模大、生长速度快、突变和重组率高等特点，在面临强烈选择时能够迅速多样化和适应。研究表明，外源微生物与宿主本身体内微生物群之间会存在生态竞争，宿主的共生微生物群落会影响外源微生物定植，高丰度的微生物群落（如空肠弯曲

杆菌和艰难梭菌等)更易在肠道中定植<sup>[16]</sup>。

肠道微生物群的发育受饮食、药物、分娩方式以及地理环境等因素影响<sup>[17]</sup>。婴儿肠道微生物群的建立受饮食的显著影响<sup>[18]</sup>。母乳中的乳糖、脂类和蛋白质等成分是婴儿的营养来源。此外,母乳中还含有丰富的免疫球蛋白,母乳来源的 IgA 通过与微生物抗原结合选择性地限制肠道免疫系统的激活和微生物的附着<sup>[19]</sup>,保证黏膜细菌的顺利定植。可见,母乳既是微生物扩散到肠道的来源,也是子代及其肠道微生物群的营养来源,其主导微生物受扩散和选择的影响。研究表明,乳汁中的微生物含量最高可达  $10^4\sim 10^5$  CFU/g<sup>[20]</sup>。婴儿出生后获得乳汁中的微生物,使其从出生前在子宫内 Th2 型为主的免疫应答转变为出生后 Th1/Th2 平衡的免疫应答,从而激活肠道抗炎应答,防止呼吸道疾病和腹泻的发生<sup>[21]</sup>。

## 2 肠上皮屏障对肠道微生物群的调节

宿主-微生物的相互作用是免疫系统发育的基础。在免疫稳态下,免疫系统耐受有益的共生细菌,但在组织破坏或其他稳态扰动过程中,耐受性机制被打破,会对这些相同的微生物群作出反应,引发组织损伤<sup>[22]</sup>。肠上皮细胞作为一个综合的黏膜上皮屏障系统,可通过调控肠道内微生物与宿主免疫细胞稳态,从而维持肠道健康。由肠上皮细胞产生的黏膜表面屏障分为物理屏障和化学屏障。

**2.1 物理屏障** 在小肠和大肠中,宿主防御的第一道防线由黏液层提供。第一类特殊上皮细胞称为杯状细胞,分泌黏蛋白 2 (MUC2) 颗粒进入肠腔<sup>[23]</sup>。MUC2 是一种糖蛋白,它形成由糖类修饰的基质,包括唾液酸和岩藻糖<sup>[24]</sup>。在大肠中形成一个双层屏障,外层被微生物定植,内层大多没有微生物,这不仅为微生物创造了物理屏障,同时为微生物定植提供了碳和其他营养来源<sup>[25]</sup>。聚合 MUC2 的网状结构不允许微生物轻易侵入结肠上皮。因此,在缺乏 MUC2 的小鼠中,由于缺乏坚固的内黏液层,细菌能够侵入大肠上皮,导致自发性结肠炎<sup>[26]</sup>。黏液层成分的改变也会影响肠道微生物群,微生物信号的先天感知是黏液分泌所必需的<sup>[27]</sup>。小肠中的黏液层是不连续的,由第二类特殊上皮细胞-潘氏细胞分泌的抗菌肽在分离宿主和微生物中起着更大的作用<sup>[28]</sup>。 $\alpha$ -防御素、 $\beta$ -防御素、Reg3- $\gamma$  和 HNP-1 等抗菌肽与某些细菌的膜结合时具有杀菌作用<sup>[29]</sup>。与 MUC2 分泌相似,抗菌肽分泌需要转录微生物信号,并且作为一种选择性屏障,保护肠上皮细胞<sup>[30]</sup>。

肠道内部黏膜层保持几乎无菌的状态。IgA 和由肠上皮细胞运输或产生的防御素家族等各种抗菌分子参与调节大肠和小肠中的肠道细菌<sup>[31]</sup>。B 细胞产生分泌型 IgA (sIgA),具有微生物抗原特异性,进入肠腔后能中和并排斥上皮细胞中的病原微生物<sup>[32]</sup>。在结肠炎等炎症过程中,IgA 涂层增加,如果特定的类群(如分段丝状细菌)定植于更接近上皮细胞的位置

点，会增强其靶向性<sup>[33]</sup>。在肠道中，sIgA 涂层可以靶向细菌，但不激活补体，肠道微生物与 sIgA 结合后具有定植优势<sup>[34]</sup>。

第二道抵御入侵细菌的屏障是肠上皮细胞上的糖萼。糖萼是糖脂或糖蛋白的碳水化合物部分的网状结构，包括跨膜黏蛋白，如 MUC1、MUC13 和 MUC17<sup>[35]</sup>。这些跨膜黏蛋白保护肠道组织免受肠道细菌病原体的侵害。微生物（如幽门螺杆菌）可以通过岩藻糖基化和唾液酸化聚糖与 MUC1 结合。此外，MUC1 可限制小鼠幽门螺杆菌的密度和细胞的黏附作用，保护宿主免受细菌侵害<sup>[36]</sup>。MUC13 和 MUC1 也可参与细胞对炎症信号的转导。MUC13 和 MUC1 敲除会破坏屏障的完整性，显著增强炎症、细胞侵袭性和细胞-细胞相互作用<sup>[44]</sup>。此外，MUC17 水平降低与肠侵袭性大肠杆菌的通透性增加及细菌侵袭增强有关<sup>[37]</sup>。

第三道对抗微生物入侵的肠道物理屏障是细胞连接，包括紧密连接、黏附连接和黏附分子之间的相互连接。紧密连接由 50 多种蛋白组成，分为结构蛋白和功能蛋白，结构蛋白主要有 claudins、occludins 和连接黏附分子（JAMs）等，它们构成紧密连接的结构骨架；功能蛋白主要有 ZO-1、ZO-2、ZO-3 等，连接细胞骨架及膜蛋白，传递信号<sup>[38]</sup>。研究表明，ZO-1 缺失会使得小鼠肠道通透性增加，导致肠道炎症的发生，表明紧密连接的改变可能是肠道炎症反应的原因<sup>[39]</sup>。

**2.2 化学屏障** 肠上皮细胞至少包括分泌型和吸收型肠细胞两类。分泌型肠细胞进一步分为 3 个细胞亚群，即产生黏液的杯状细胞、产生抗菌肽的潘氏细胞和分泌激素的肠内分泌细胞<sup>[40]</sup>。

潘氏细胞含有高浓度的抗菌蛋白，包括  $\alpha$ -防御素、溶菌酶、C 型凝集素和磷脂酶 A2。潘氏细胞有助于控制小肠腔的微生物密度。潘氏细胞可分泌抗菌肽  $\alpha$ -防御素 5 和 6<sup>[41]</sup>。在肠隐窝中，防御素浓度为 15~100 mg/mL，当细菌抗原（如脂多糖）刺激 Toll 样受体和细胞内传感器（如 NOD2 和 NLRs）时，可诱导防御素的产生<sup>[42]</sup>。潘氏细胞可通过髓样分化因子

（MyD88）调节抗菌凝集素 Reg3 $\gamma$  的产生。肠上皮细胞 MyD88 缺失的老鼠，其抗菌肽分泌减少，易受细菌感染，从而导致结肠炎的发生。Reg3 $\gamma$  通过与细胞壁肽聚糖结合，对革兰氏阳性菌具有杀菌作用，小鼠抗菌凝集素 Reg3 $\gamma$  丧失使得与小肠上皮的共生空间分离减少，导致自发性结肠炎<sup>[43]</sup>。

Reg3 家族蛋白主要是由潘氏细胞产生的 C 型凝集素。通过与肽聚糖结合，形成膜穿透孔，对革兰氏阳性细菌表现出杀菌活性<sup>[44]</sup>。Reg3 $\gamma$  通过抑制革兰氏阳性细菌，在小肠肠道细菌和肠上皮细胞的空间分离中起着至关重要的作用。此外，肠道微生物可通过 TLR/MyD88 途径和 ILC3 细胞释放的 IL22 促进 Reg3 $\gamma$  的表达<sup>[45]</sup>。

### 3 肠道微生物对肠上皮细胞功能的影响

3.1 消化功能 肠道微生物中的益生菌可刺激宿主消化道内淀粉酶、蛋白酶、脂肪酶等多种消化酶的产生并提高其活性，有利于植物性碳水化合物和饲料中复杂物质的降解，进而促进营养物质的消化吸收。有研究表明，饲喂含 12% 复合益生菌的发酵饲料可提高断奶仔猪胰脏和十二指肠内容物脂肪酶、胰蛋白酶和淀粉酶的活性及空肠和回肠黏膜乳糖酶和麦芽糖酶的活性<sup>[46]</sup>。德氏乳杆菌可提高仔猪胰蛋白酶和胰脂肪酶活性，并能在转录水平调节胰腺消化酶基因的表达<sup>[47]</sup>。研究发现益生菌发酵豆粕提高了断奶仔猪空肠和回肠内的淀粉酶活性及空肠内麦芽糖酶、乳糖酶和蔗糖酶的活性<sup>[48]</sup>。肠道消化酶活性提高可促进肠上皮对单糖和小肽的吸收，并可通过提高转运载体的表达促进营养物质的转运，进而提升营养物质的吸收水平<sup>[49]</sup>。

3.2 吸收功能 单糖是所有动物必需的养分和关键的供能物质，由食物经消化酶作用产生的营养物质转化而成。钠依赖性葡萄糖转运蛋白（SGLT-1）是胃肠道重要的葡萄糖转运分子<sup>[50]</sup>，主要表达于小肠黏膜上皮的刷状缘，在肠道吸收葡萄糖和半乳糖的过程中发挥重要作用<sup>[51]</sup>。SGLT-1 的主要功能是以 2 : 1 的比率协同转运钠离子和葡萄糖，主要负责调控介导肠腔内葡萄糖在消化道的吸收<sup>[52]</sup>。单糖由特定转运子进行转运，如溶质载体家族中的葡萄糖转运蛋白 2（GLUT-2）可将单糖转运到肠基膜，供肠细胞吸收<sup>[53]</sup>。研究表明，益生菌通过调控小肠 SGLT-1 和 GLUT-2 的表达调控小鼠体内葡萄糖的摄取<sup>[54]</sup>。此外，复合益生菌固态发酵豆粕可显著提高空肠绒毛高度和十二指肠的绒毛隐窝比，十二指肠和空肠 SGLT1 mRNA 相对表达量升高，上调回肠中小肽转运载体 1（PepT1）、水通道蛋白 1（AQP1）mRNA 相对表达量<sup>[55]</sup>。

3.3 免疫功能 肠道微生物主要是通过 Toll 样受体介导的抗感染反应、黏附定植、影响免疫球蛋白和免疫细胞等对免疫系统发挥作用<sup>[56]</sup>。母乳喂养的新生儿肠道优势菌群为双歧杆菌和乳酸杆菌。研究表明，嗜酸乳杆菌通过黏附在肠上皮细胞上，在肠细胞表面形成一层生物屏障，可以减少大肠杆菌对肠上皮细胞的黏附作用，调节肠道紧密连接，增强屏障功能<sup>[57]</sup>。此外，给小白鼠灌喂瑞士乳酸杆菌后发现，小肠中 sIg A 浆细胞的量有所增加，说明乳酸杆菌可增强肠道淋巴细胞活性，使 Ig A 分泌量逐渐增加，从而发挥免疫保护作用，增强机体免疫功能<sup>[58]</sup>。细胞因子产生于天然免疫和特异性免疫的效应阶段，介导免疫应答、炎症反应并实施有效的调节。研究发现，活的罗伊氏乳杆菌、嗜酸乳杆菌、唾液乳杆菌、保加利亚乳杆菌和植物乳杆菌能抑制促炎因子（TNF- $\alpha$  和 LPS）诱导的肠上皮细胞表达或分泌促炎细

胞因子 IL-8 或者 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-23，并阻止大肠杆菌诱导的 IL-10 下调，从而限制上皮细胞的促炎应答，促进免疫平衡的恢复<sup>[59]</sup>。

## 4 结 语

肠道内栖息着超过 40 万亿个微生物，它们与其生存环境共同组成肠道微生态系统。肠道微生物群是影响宿主免疫系统的重要因素，细菌通过进化以适应在肠道极端条件下生存，绝大多数肠道细菌对宿主是有益的。肠道微生物群的紊乱与炎症性肠病（IBD）等免疫学疾病有关。因此，肠道免疫与微生物之间的相互作用既有利于健康的微生物群落，又有利于宿主的个体健康。从微生物早期定植过程来看，肠道微生物群落不断变化并逐渐趋于成熟，适应良好的微生物能影响适应较差的微生物在肠道的定植顺序。尽管不适应的菌株能够迅速多样化并发挥优先效应，但只有当它们较早到达并利用该生态位中的资源时，才会发生这种情况。早期肠道免疫发育高度依赖于肠道微生物菌群，肠道微生物能促进调节性 T 细胞的发育，促进杯状细胞产生黏液，以加强黏膜屏障。同时，肠道微生物能通过黏附作用在肠上皮细胞上形成生物屏障，增强肠上皮的紧密连接。

#### 参考文献:

- [1] 王文娟, 孙笑非, 孙冬岩. 共生菌与肠黏膜屏障互作关系研究进展[J]. 饲料研究, 2020, 43(11): 113-115.
- [2] Vellend M. Conceptual synthesis in community ecology[J]. Q Rev Biophys, 2020, 85(2): 183-206.
- [3] Fallani M, Amarri S, Uusijarvi S, *et al.* Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres[J]. Microbiology, 2011, 157(5): 1385-1392.
- [4] Dominguez-Bello M G, Costello E K, Contreras M, *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns[J]. PNAS, 2010, 107(26): 11971-11975.
- [5] Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, *et al.* Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(6): 852-852.
- [6] Nayfach S, Rodriguez-Mueller B, Garud N, *et al.* An integrated metagenomics pipeline for strain profiling reveals novel patterns of bacterial transmission and biogeography[J]. Genome Res, 2016, 26(11): 1612-1625.
- [7] 刘红宾. 母猪微生物垂直传递影响仔猪肠道的微生物定植与功能发育[D]. 北京: 中国农业大学, 2019.
- [8] Huang S, Li N, Liu C, *et al.* Characteristics of the gut microbiota colonization, inflammatory profile, and plasma metabolome in intrauterine growth restricted piglets during the first 12 hours after birth[J]. J Microbiol Biotechnol, 2019, 57(9): 748-758.
- [9] Rivera-Chávez F, Bämler A J. The Pyromaniac inside you: salmonella metabolism in the host gut[J]. Annu Rev Microbiol, 2015, 69: 31-48.
- [10] Ilias L, Jörg O, Thomas C. Cultured microbes represent a substantial fraction of the human and mouse gut microbiota[J]. Gut Microbes, 2017, 8(5): 493-503.
- [11] Celis A I, Relman D A. Competitors versus collaborators: micronutrient processing by pathogenic and commensal human-associated gut bacteria[J]. Mol Cell, 2020, 78(4): 570-576.
- [12] Zhou W, Chow K H, Fleming E, *et al.* Selective colonization ability of human fecal microbes in different mouse gut environments[J]. ISME J, 2019, 13(23): 805-823.
- [13] Hubbell S P, Borda-de-Água L. The unified neutral theory of biodiversity and biogeography: reply[J]. Ecology, 2004, 85(11): 3175-3178.
- [14] Partida-Rodríguez O, Serrano-Vázquez A, Nieves-Ramírez M E, *et al.* Human intestinal microbiota: interaction between parasites and the host immune response[J]. Arch Med Res, 2017, 48(8): 690-700.
- [15] Sprockett D, Fukami T, Relman D A. Role of priority effects in the early-life assembly of the gut microbiota[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(4): 197-205.



- [16] Ross C L, Spinler J K, Savidge T C. Structural and functional changes within the gut microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* infection[J]. *Anaerobe*, 2016, 41: 37-43.
- [17] Mart ín V, Maldonado-Barrag án A, Moles L, *et al.* Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces[J]. *J Hum Lact*, 2012, 28(1): 36-44.
- [18] Li J, Chen D, Yu B, *et al.* Fungi in Gastrointestinal tracts of human and mice: from community to functions[J]. *Microb Ecol*, 2018, 75(4): 821-829.
- [19] Koren O, Goodrich J K, Cullender T C, *et al.* Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy[J]. *Cell*, 2012, 150(3): 470-480.
- [20] Brink L R, Mercer K E, Piccolo B D, *et al.* Neonatal diet alters fecal microbiota and metabolome profiles at different ages in infants fed breast milk or formula[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(6): 1190-1202.
- [21] Le Hu ërou-Luron I, Bouzerzour K, Ferret-Bernard S, *et al.* A mixture of milk and vegetable lipids in infant formula changes gut digestion, mucosal immunity and microbiota composition in neonatal piglets[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(2): 463-476.
- [22] Gensollen T, Iyer S S, Kasper D L, *et al.* How colonization by microbiota in early life shapes the immune system[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 539-544.
- [23] Birchenough G M, Johansson M E, Gustafsson J K, *et al.* New developments in goblet cell mucus secretion and function[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(4): 712-719.
- [24] Huang E Y, Inoue T, Leone V A, *et al.* Using corticosteroids to reshape the gut microbiome: implications for inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(5): 963-972.
- [25] Stahl M, Tremblay S, Montero M, *et al.* The Muc2 mucin coats murine Paneth cell granules and facilitates their content release and dispersion[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 315(2): 195-205.
- [26] Johansson M E, Phillipson M, Petersson J, *et al.* The inner of the two Muc2 Mucin-Dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria[J]. *PNAS*, 2008, 105(39): 15064-15069.
- [27] Hooper L V, Macpherson A J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(3): 159-169.
- [28] Bevins C L, Salzman N H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(5): 356-368.
- [29] Nicholas P, Jacqueline R M A, Marcelo D T, *et al.* Molecular dynamics for antimicrobial peptide discovery[J]. *Infect Immun*, 2021, 89(4): 703-720.
-

- [30] Li évin-Le Moal V, Servin A L. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(2): 315-337.
- [31] Palm N W, de Zoete M R, Cullen T W, *et al.* Immunoglobulin a coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease[J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1000-1010.
- [32] Macpherson A J, Yilmaz B, Limenitakis J P, *et al.* IgA Function in Relation to the Intestinal Microbiota[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 359-381.
- [33] Eran E, Strowig T, Kau A L, *et al.* NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis[J]. *Cell*, 2011, 145(5): 745-757.
- [34] Donaldson G P, Ladinsky M S, Yu K B, *et al.* Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization[J]. *Science*, 2018, 360(6390): 795-800.
- [35] van Putten J P M, Strijbis K. Transmembrane mucins: signaling receptors at the intersection of inflammation and cancer[J]. *J Innate Immun*, 2017, 9(3): 281-299.
- [36] Aparicio-Domingo P, Romera-Hernandez M, Karrich J J, *et al.* Type 3 innate lymphoid cells maintain intestinal epithelial stem cells after tissue damage[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(11): 1783-1791.
- [37] Hepprich M, Wiedemann S J, Schelker B L, *et al.* Postprandial hypoglycemia in patients after gastric bypass surgery is mediated by glucose-induced IL-1 $\beta$ [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(4): 699-709.
- [38] Chen K, Zhao H, Shu L, *et al.* Effect of resveratrol on intestinal tight junction proteins and the gut microbiome in high-fat diet-fed insulin resistant mice[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2020, 71(8): 965-978.
- [39] Li M, Qi L, Xu J B, *et al.* Methylation of the promoter region of the tight junction Protein-1 by DNMT1 induces EMT-like features in multiple myeloma[J]. *Mol Ther*, 2020, 19: 197-207.
- [40] Schulz O, Pabst O. Antigen sampling in the small intestine[J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(4): 155-161.
- [41] Schroeder B O, Ehmann D, Precht J C, *et al.* Paneth cell cell alpha-defensin 6 (HD-6) is an antimicrobial peptide[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(3): 661-671.
- [42] Lala S, Ogura Y, Osborne C, *et al.* Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for Paneth cells[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(1): 47-57.
- [43] Vaishnav S, Yamamoto M, Severson K M, *et al.* The antibacterial lectin RegIII $\gamma$  promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine[J]. *Science*, 2011, 334(6053): 255-258.
- [44] Yount N Y, Bayer A S, Xiong Y Q, *et al.* Advances in antimicrobial peptide immunobiology[J]. *Pept Sci*, 2006, 84(5): 435-458.

- [44] Brandl K, Plitas G, Schnabl B, *et al.* MyD88-mediated signals induce the bactericidal lectin RegIII gamma and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(8): 1891-900.
- [46] 岳晓敬, 扶雄锋, 胡桀莎. 复合益生菌发酵豆粕对断奶仔猪肠道形态和消化酶活性的影响[J]. *中国畜牧杂志*, 2016, 52(11): 49-54.
- [47] 黄其永. 德氏乳杆菌对哺乳仔猪消化器官及消化酶活性的影响研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2013.
- [48] 杨海霞. 益生菌发酵豆粕对断奶仔猪生长性能及小肠消化吸收功能的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆农业大学, 2016.
- [49] 徐函, 吴艳萍, 梅小强. 益生菌影响动物营养物质消化吸收及肝脏代谢的研究进展[J]. *动物营养学报*, 2018, 30(10): 3850-3856.
- [50] Vallon V. Glucose transporters in the kidney in health and disease[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(9): 1345-1370.
- [49] Manoharan P, Sundaram S, Singh S, *et al.* Inducible nitric oxide regulates brush border membrane Na-Glucose Co-transport, but not Na:H Exchange via p38 MAP kinase in intestinal epithelial cells[J]. *Cells*, 2018, 7(8): 111.
- [52] 王腾浩, 石锦芹, 秦玉梅, 等. 肠道味觉受体细胞及其甜味感受[J]. *生命科学研究*, 2008, 12(4): 288-292.
- [53] Dow J T, Davies S A. Integrative physiology and functional genomics of epithelial function in a genetic model organism[J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(3): 687-729.
- [54] 于瑞河. 益生菌蜡样芽孢杆菌对彭泽鲫生长、营养代谢、抗氧化性及炎症反应的影响[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [55] 张亚辉. 复合益生菌固态发酵对豆粕营养价值及饲喂仔猪效果的影响[D]. 武汉: 华南农业大学, 2018.
- [56] G ́́nez-Llorente C, Mu ́́oz S, Gil A. Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics[J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69(3): 381-389.
- [57] Wang Y, Gu Y, Fang K, *et al.* *Lactobacillus acidophilus* and *Clostridium butyricum* ameliorate colitis in murine by strengthening the gut barrier function and decreasing inflammatory factors[J]. *Benef Microbes*, 2018, 9(5): 775-787.
- [58] Vinderola G, Matar C, Perdigi ́́n G. Milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 and its non-bacterial fraction confer enhanced protection against *Salmonella enteritidis* serovar Typhimurium infection in mice[J]. *Immunobiology*, 2007, 212(2): 107-118.

[59] Roselli M, Finamore A, Britti M S, *et al.* The novel porcine *Lactobacillus sobrius* strain protects intestinal cells from enterotoxigenic *Escherichia coli* K88 infection and prevents membrane barrier damage[J]. *J Nutr*, 2007, 137(12): 2709-2716.

## **Research Progress on Interactions between Intestinal Microbiota and Intestinal Epithelial**

### **Cells**

LIN Yueying, WANG Minqi\*

(Key Laboratory of Molecular Animal Nutrition (Zhejiang University), Ministry of Education, China, College of Animal Science, Zhejiang University, Zhejiang Hangzhou 310058, China)

**Abstract:** Intestinal epithelial cells behave the first barrier of intestinal bacteria, viruses and other toxic and harmful substances invasion into the submucosa of animals. The interactions among microbiota and epithelial cells and immune cells mediated by intestinal epithelial cells play an important role on intestinal health. This article reviews the interaction between intestinal microbiota and intestinal epithelial cells, and the underlying mechanism with the aim to provide theoretical basis for the application of probiotics for animal intestinal health.

**Keywords:** Intestinal microbiota; Intestinal epithelial cells; Probiotics; Intestinal homeostasis

(责任编辑: 郑本艳)