

蠕虫对肠道菌群的影响及在宿主免疫中的作用

郭歆岩,赵权,杨桂连

摘要:胃肠道寄生虫与共生菌群等其它有机体共享肠道栖息地。研究表明在脊椎动物感染的模型中,蠕虫和肠道微生物菌群之间存在大量的相互作用,对宿主免疫和代谢产生重要影响。本文将蠕虫—微生物群相互作用以及在宿主免疫中的作用进行综述,旨在为蠕虫—肠道菌群相互作用的研究提供理论依据。

关键词:蠕虫;肠道菌群;调节性T细胞

中图分类号:R383

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2018)06-0570-04

Effect of helminths on intestinal flora and its role in host immunity

GUO Xin-yan, ZHAO Quan, YANG Gui-lian

(College of Animal Science and Technology, Jilin Provincial Engineering Research Center of Animal Probiotics, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

Abstract: Gastrointestinal parasites share symbiotic habitats with other organisms such as commensal flora. Studies have shown that there are a large number of interactions between helminth and gut microflora in vertebrate infection models that have a major impact on host immunity and metabolism. This review summarizes the interactions between helminth and microorganisms and their roles in host immunity and aims to provide a theoretical basis for the study of the interaction between helminth and gut microbes.

Keywords: helminth; intestinal bacteria; regulatory T cells

Supported by the National Key Research and Development Program of China (No.2017YFD0501200), National Natural Science Foundation of China (No. 31672528), the Science and Technology Development Program of Jilin Province (No. 20160519011JH, No.20170204034NY) and Special Funds for Industrial Innovation of Jilin Province (No.2016C063)

Corresponding author: Yang Gui-lian, yangguilian@jlau.edu.cn; Zhao Quan, Email: zhaoquan0825@163.com

动物肠道中细菌的栖息密度最高、复杂度最大,肠内容物中大约含有 10^{12} cfu/g细菌,超过1 000个种属^[1]。肠道菌群在动物健康中起着重要的作用,包括免疫系统的发育和成熟,修复受损的上皮组织,促进新血管的产生,防止病毒、细菌、真菌等病原体的感染。肠道菌群还能够增加宿主从饮食中获取能量的潜力。蠕虫是寄生于多种宿主的真核多细胞生

物,包括蛔虫、鞭虫和钩虫,它能够引起机体疾病,恶心、呕吐等症状。蠕虫和细菌寄生于动物肠道,它们彼此相互作用并对宿主免疫产生影响。现将蠕虫—微生物群相互作用及其在宿主免疫中的作用总结如下。

1 菌群与蠕虫

肠道菌群和蠕虫在脊椎动物宿主中繁殖,这是一个持续了几亿年共同进化的结果。研究发现,动物的健康与微生物的多样性密切相关^[2]。其中微生物群改变与许多慢性疾病有关,包括代谢紊乱、自身免疫性疾病等^[3]。研究发现微生物群参与调节宿主免疫和代谢系统。微生物菌群内某种特定的细菌存在或者缺少会促进肠道内的免疫分化^[4]。丝状杆菌刺激初始T细胞向炎性辅助T细胞(Th)17分

国家重点研发计划项目(No.2017YFD0501200),国家自然科学基金项目(No. 31672528),吉林省科技发展计划项目(No. 20160519011JH, 20170204034NY)和吉林省产业创新专项资金(No.2016C063)联合资助

通讯作者:杨桂连,Email :yangguilian@jlau.edu.cn;

赵权,Email :zhaoquan0825@163.com

作者单位:吉林农业大学动物科学技术学院吉林省动物微生态制剂工程研究中心,长春 130118

化^[5],乳酸杆菌促进免疫调节T细胞(Treg)分化^[6-7]。

蠕虫是真核多细胞、无脊椎寄生于多种宿主的寄生虫,并能触发免疫反应,控制有害炎症,保护屏障功能和减轻组织损害。可以分泌多种直接影响免疫调节功能的产物,但它们也有能力影响微生物的组成,从而影响免疫功能。蠕虫与微生物相互作用的机制包括:宿主因素的相互作用(生理和饮食变化)、蠕虫效应(营养和宿主免疫系统的影响)以及微生物影响(同样的宿主免疫状态和营养)。

菌群和蠕虫在动物肠道内经历长期进化,使它们能够逃避宿主的免疫效应,其免疫逃逸机制可能包括分子拟态,免疫信号通路的激活。然而,其他病原体也可以共存于肠道^[8]。健康的宿主与肠道菌群保持一种体内平衡关系,这种情况下可以阻止病原体的感染,同时允许肠道内存在一个多样化的微生物群落。宿主进化过程中形成一套抗性机制来控制和根除入侵的病原体,包括宿主选择减轻感染的副作用,适应病原体的感染,减少炎性反应引起的病理损伤^[9]。宿主、肠道菌群和蠕虫已经形成了复杂的适应关系。因此,宿主的稳态可能需要共生菌群和宏观生物群的共同存在。如果没有这两种生物体,可能会引起免疫系统失调,这将会加重多种疾病而产生炎症反应,如克罗恩氏病、过敏性疾病^[10]。

2 蠕虫感染对肠道菌群的影响

目前对蠕虫与微生物相互作用的研究涉及到多种动物和寄生虫,在寄生虫感染动物的模型中,任何种类的寄生虫感染,宿主肠道菌群的组成都会存在少量的特定变化。这种变化很可能说明蠕虫与肠道共生菌之间的相关作用关系。小鼠感染线虫(包括蛔虫、鼠鞭虫、巴西钩虫)时动物的消化道中,与碳水化合物代谢作用相关的乳酸菌数量增多。同样,感染泰国肝吸虫的仓鼠,也增加了乳酸菌在胆管中的数量。乳酸菌在宿主肠道中发挥免疫调节功能,通过激活T细胞分化使免疫调节性T细胞数量增多,从而发挥益生菌治疗胃肠道炎症疾病的益生作用^[11]。

鼠肠道蠕虫感染不仅改变肠道菌群,肠道菌群对蠕虫感染能力也有一定作用。研究表明感染多形螺旋线虫(*Heligmosomoides polygyrus*)的小鼠肠道乳酸杆菌的数量明显增加,并且在寄生虫感染之前,对小鼠饲喂乳酸杆菌,可以观察到蠕虫数量的增加。这也说明乳酸菌和肠道蠕虫之间可能存在一种互利共生的关系,降低了宿主免疫反应对寄生虫

的影响。不同蠕虫对肠道菌群的影响也是不一致的。感染多形螺旋线虫小鼠的肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)数量显著增加,由于这些细菌能够耐受氧化应激的影响,细菌的增加与寄生虫感染后肠道炎症的发生有关^[12-13]。小鼠感染鼠鞭虫(*Trichuris muris*)时肠道菌群显示拟杆菌门(Bacteroidetes)(普氏菌(Prevotella)和肥胖细菌属(Parabacteroides))显著减少,胃肠道微生物丰富度和多样性下降(α 多样性)。 α 的多样性被定义为在一个微生物种群内的平均物种多样性,它依赖于微生物的丰富度(也就是微生物种群的物种数量)和微生物的均匀性(即种群中每一种微生物的相对丰度)。

在胃肠微生物群中 α 多样性的增加通常与肠道内稳态有关,但许多炎症性胃肠病或全身疾病伴随着 α 多样性的降低。研究报告显示,家兔感染毛圆线虫和小鼠感染鼠鞭虫的急性期宿主胃肠微生物群中 α 多样性显著减少。然而,蠕虫感染的大多数研究中,肠道菌群的 α 多样性在寄生虫感染后仍然保持不变。这可能是因为寄生虫侵袭胃肠道急性炎症时,微生物 α 多样性减少,而随着慢性感染的建立肠道菌群逐渐恢复。尽管如此,确定蠕虫感染过程中肠道菌群 α 多样性的变化对动物的影响是至关重要的,因为宿主的肠道代谢是依赖于正常的肠道菌群,并且肠道菌群可以促进诱导调节性T细胞的发育^[14]。

3 蠕虫对宿主免疫的影响

蠕虫入侵机体后,宿主B细胞分泌的IgE和Th2细胞分泌的细胞因子如白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-5(IL-5)等,启动免疫应答清除肠道蠕虫^[13]。研究发现,除了IgE和Th2型细胞因子外,IL-9在抗肠道蠕虫感染中也发挥重要作用^[15]。Th9是IL-9最重要的来源,IL-9可以促进肥大细胞增殖从而释放细胞因子IL-13^[16]。由于寄生虫的组织迁移,导致细胞损伤和危险信号的释放,如三叶肽因子2抗体(TFF2)和腺苷,这又可以刺激细胞分泌IL-33、IL-25和TSLP,从而诱导2型细胞因子释放,如IL-4和IL-13^[17-18]。通过一个正反馈调节,IL-4/13诱导上皮细胞增殖,这可以刺激淋巴细胞产生IL-13使寄生虫排出体内^[19]。IL-13分泌增加也可以促进粘液的产生,并且刺激黏蛋白2(Muc2)转变为黏蛋白5ac(Muc5ac)^[20],同时也可能改变了肠道内环境。

蠕虫产生的排泄/分泌(ES)抗原具有免疫调节功能,主要是通过下调保护性免疫应答来增强蠕虫

的适应性,同时促进宿主耐受性,减少宿主自身的死亡率。*H. polygyrus* 的 ES 能够诱导 Treg 分化,并分泌 TGF-β,抑制树突状细胞表面 TLR 配体的激活,抑制促炎反应^[21]。

蠕虫可以直接调节脊椎动物宿主的免疫应答,这些调节可能间接影响肠道菌群平衡,影响宿主新陈代谢的状态^[22]。肠道在感染蠕虫时,会造成上皮表面的物理屏障而导致细菌易位。条件致病细菌暴露诱发的 Th1/Th17 反应会抑制排出寄生虫所需的 Th2 免疫反应,如髓样分化因子(MyD88)缺陷小鼠对肠道蠕虫的抗性增强^[23-24]。相反,蠕虫可能会抑制细菌感染诱导的炎症反应,如对圈养猕猴的炎症性肠病(IBD)的研究表明,当感染鞭虫时,IBD 介导的促炎反应向 Th2 反应转变,并且肠道菌群失衡状态逆转,肠道微生物屏障功能恢复。

蠕虫和肠道菌群与调节 T 细胞(Treg)密切相关^[25-26],Tregs 能够抵抗蠕虫的感染^[27],乳酸杆菌益生作用是刺激 Tregs 控制蠕虫的感染,改善炎症反应,如过敏和自身免疫性疾病^[28]。这些免疫应答的调节是由蠕虫感染直接诱导的,还是由肠道菌群改变引起的还没有证实。但在一项研究中提高了由蠕虫诱导的免疫调节的可能性,小鼠感染 *H. polygyrus* 激活调节 T 细胞,能够缓解过敏性哮喘^[29]且肠道中梭菌目的细菌数量增加。转移感染虫体的小鼠肠道内容物至未感染的小鼠中,能够改善过敏性哮喘。说明蠕虫可间接调节菌群衍生短链脂肪酸(SCFAs)浓度。肠道内正常共生厌氧菌可产生短链脂肪酸,短链脂肪酸主要依靠的是细菌酵解淀粉和膳食纤维等产生,主要包括乙酸、丙酸、丁酸。如果肠道内的正常共生厌氧菌减少,则可能导致结肠上皮细胞功能发生障碍,发生细菌易位。同时最近的研究发现,SCFAs 能够调节肠道 Treg 细胞平衡,原因是丁酸可以促进原始 T 细胞分化成为 Tregs,乙酸和丙酸则是促进 Tregs 的肠道归巢作用,使其在体内重新分布^[30]。

4 结语

在动物的研究中发现,肠道蠕虫感染可以影响肠道微生物群,可能导致宿主从饮食中获取营养能力发生变化,还可影响肠道内潜在致病菌的数量,从而导致细菌共同感染引发其他疾病。同时菌群和寄生虫之间的作用可以导致对蠕虫数量和活力的影响。

随着对现代生活和医疗干预(抗生素的使用)影响免疫系统以及蠕虫和肠道微生物在维持免疫和代

谢作用的了解,寄生虫、细菌和宿主之间都是相互联系的,这些相互作用形成一个复杂的生态系统。可能今后通过控制微生物群,以便减少蠕虫感染引起的疾病(营养不良)和肠道微生物定植失调引起的代谢疾病。未来的研究应考虑进一步探索肠道菌群和寄生蠕虫之间的相互作用,为感染性或炎症性疾病诊断和治疗提供依据。

参考文献:

- [1] Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, et al. Gut microbiome and antibiotics [J]. Arch Med Res, Available online 6 December 2017. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.11.004
- [2] Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ[J]. Ther Adv Gas troenter, 2013, 6(4): 295-308. DOI: 10.1177/1756283X13482996
- [3] Mclean MH, Dieguez Jr D, Miller LM, et al. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune disease[J] Gut, 2015, 64(2): 332-341. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308514
- [4] Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses[J]. Immunity, 2011, 34(5): 794-806. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.021
- [5] Farkas AM, Pannea C, Goto Y, et al. Induction of Th17 cells by segmented filamentous bacteria in the murine intestine[J]. J Immunol Methods, 2015, 421: 104-111. DOI: 10.1016/j.jim.2015.03.020
- [6] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. Cell, 2014, 157(1): 121-41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
- [7] Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(27): 12204-12209. DOI: 10.1073/pnas.0909122107
- [8] Sargison N.D, Wilson DJ, Penny CD, et al. Unexpected production loss caused by helminth parasites in weaned beef calves[J]. Vet Rec, 2010, 167(19): 752-754. DOI: 10.1136/vr.c5428
- [9] Nono JK, Ndlovu H, Abdel AN. Interleukin-4 receptor alpha is still required after Th2 polarization for the maintenance and the recall of protective immunity to Nematode infection[J]. PLoS Neglect Trop, 2017, 11(6): e0005675. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005675
- [10] Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease[M]. John Wiley & Sons, Ltd, 2014, 1(1): CD009400-CD009400. DOI: 10.1002/14651858
- [11] Reynolds LA, Smith KA, Filbey KJ, et al. Commensal-pathogen interactions in the intestinal tract: lactobacilli promote infection with, and are promoted by, helminth parasites[J]. Gut Microbes, 2014, 5(4): 522-32. DOI: 10.4161/gmic.32155.
- [12] Medzhitov R, Schneider D, Soares M, et al. Disease tolerance as a defense strategy[J]. Science, 2012, 335: 936-941. DOI:

- 10.1126/science.1214935
- [13] Houlden A, Hayes KS, Bancroft AJ, et al. Chronic trichuris muris infection in C57BL/6 mice causes significant changes in host microbiota and metabolome: effects reversed by pathogen clearance[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0125945. DOI: 10.1371/journal.pone.0125945
- [14] Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses [J]. Immunity, 2011, 34(5): 794-806. DOI: 10.1016/j.immu.2011.03.021
- [15] Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, et al. IL-9 and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity[J]. J Exp Med, 2008, 205(4): 897-913. DOI: 10.1084/jem.20071046
- [16] Chang HC, Sehra S, Goswami R, et al. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation[J]. Nat Immunol, 2010, 11(6): 527-534. DOI: 10.1038/ni.1867
- [17] Wills-Karp M, Rani R, Dienger K, et al. Trefoil factor 2 rapidly induces interleukin 33 to promote type 2 immunity during allergic asthma and hookworm infection[J]. J Exp Med, 2012, 209(3): 607-622. DOI: 10.1084/jem.20110079
- [18] Patel N, Wu W, Mishra PK, et al. A2B adenosine receptor induces protective antihelminth type 2 immune responses[J]. Cell Host Microbe, 2014, 15(3): 339-350. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.001
- [19] Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites[J]. Nature, 2016, 529(7585): 226. DOI: 10.1038/nature16527
- [20] Hasnain SZ, Evans CM, Roy M, et al. Muc5ac: a critical component mediating the rejection of enteric nematodes[J]. J Exp Med, 2011, 208(5): 893-900. DOI: 10.1084/jem.20102057
- [21] Guivier E, Lippens C, Faivre B, et al. Plastic and micro-evolutionary responses of a nematode to the host immune environment[J]. Exp Parasitol, 2017 (181) 14-22. DOI: 10.1016/j.exppara.2017.07.002
- [22] Verdelho MM, Helena CP. Diet, Microbiota, obesity, and NAFLD: A dangerous quartet[J]. Int J Mol SCI, 2016, 17(4): 481. DOI: 10.3390/jims17040481
- [23] Ramstead AG, Robison A, Blackwell A, et al. Roles of TLR2, TLR4, and MyD88 during pulmonary Coxiella burnetii infection[J]. Infect Immun, 2016, 84(4): 657-674. DOI: 10.1128/IAI.00898-15
- [24] Reynolds LA, Harcus Y, Smith KA, et al. MyD88 signaling inhibits protective immunity to the gastrointestinal helminth parasite Heligmosomoides polygyrus[J]. J Immunol, 2014, 193(6): 2984-2993. DOI: 10.4049/jimmunol.1401056
- [25] Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses [J]. Immunity, 2011, 34(5): 794-806. DOI: 10.1016/j.immu.2011.03.021
- [26] Partidardriguez O, Serranovázquez A, Nievesramírez ME, et al. Human intestinal microbiota: interaction between parasites and the host immune response[J]. Arch Med Res, 2017 12(28): S0188-4409(17)30248-5. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.11.015
- [27] Ohnmacht C, Park JH, Cording S, et al. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ T+ T cells[J]. Science, 2015, 349(6251): 989-993. DOI: 10.1126/science.aac4263
- [28] McSorley HJ, Maizels RM. Helminth infections and host immune regulation[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 585-608. DOI: 10.1128/CMR.05040-11
- [29] Zakeri A, Borji H, Haghparast A. Interaction between helminths and toll-like receptors: possibilities and potentials for asthma therapy[J]. Int Rev Immunol, 2016, 35(3): 219-248. DOI: 10.3109/08830185.2015.1096936
- [30] Kim SV, Xiang WV, Kwak C, et al. GPR15-mediated homing controls immune homeostasis in the large intestine mucosa [J]. Nature, 2013, 504(7480): 451-455. DOI: 10.1126/science.1237013

收稿日期:2017-11-06 责任编辑:张智芳

(上接第 569 页)

- [54] 张夏玲, 孙见宇, 殷珏等. 全人源抗狂犬病病毒单克隆抗体的制备与鉴定[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2012, 32(6): 739-744.
- [55] 陈超, 张铁钢. 人源抗狂犬病病毒单克隆抗体载体的构建及烟草转基因研究[J]. 生物学通报, 2011, 46(2): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.0006-3193.2011.02.018
- [56] 王晓虎, 斯玉珠, 丁壮, 等. 治疗性狂犬病病毒单克隆抗体的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2009, 22(10): 1032-1035.
- [57] 刘晓雷, 侯禹男, 陈知航, 等. 定量检测猕猴血清中重组人源化抗狂犬病毒单克隆抗体间接 ELISA 法的建立[J]. 生物技术通讯, 2008, 19(3): 407-409. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2008.03.026

- [58] 贾茜, 徐葛林, 赵伟, 等. 重组人抗狂犬病毒单抗 SO57、SOJB 对不同狂犬病毒毒株中和作用的研究[J]. 病毒学报, 2006, 22(4): 256-262. DOI: 10.3321/j.issn:1000-8721.2006.04.003
- [59] 李新颖, 吕明. 抗体药物在抗感染领域的应用[J]. 药学学报, 2015, 50(12): 1527-1533.
- [60] Kuzmina NA, Kuzmin IV, Ellison JA, et al. Conservation of binding epitopes for monoclonal antibodies on the rabies virus glycoprotein[J]. Antivirals and Antiretrovirals, 2013, 5(2): 37-43. DOI: 10.1099/0022-1317-74-8-1539
- [61] 王美霞, 贾敏, 金铭, 等. 不同剂量重组人源抗狂犬病毒单克隆抗体注射液人体单次给药的安全性[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(7): 986-990.

收稿日期:2017-09-21 编辑:王晓欢