

DOI:10.13350/j.cjpb.250226

• 综述 •

肠道菌群失调与感染性疾病关系的研究进展*

刘梦¹, 张国安², 郭庆伟³, 李冉⁴, 董轩⁴, 赵现伟⁴, 赵洪礼^{4**}(1. 山东第一医科大学临床医学院(山东医学科学院), 山东济南 250118; 2. 济宁医学院法医学与医学检验学院;
3. 山东大学附属儿童医院; 4. 山东第一医科大学附属消化病医院)

【摘要】 肠道菌群是一个复杂的微生物群落,在维持宿主健康方面发挥着关键作用。肠道菌群的组成与功能直接影响宿主的免疫系统和对感染的反应。肠道菌群失调被认为与多种感染性疾病的发病机制密切相关,本文综述了肠道菌群失调对感染性疾病的影响,探索肠道菌群在宿主免疫反应中的作用,旨在理解感染性疾病的发病机制并降低感染风险。

【关键词】 肠道菌群;肠道菌群失调;感染性疾病;综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2025)02-0262-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Feb.;20(02):262-266, inside back cover.]

Research progress on the relationship between gut microbiota and infectious disease

LIU Meng¹, ZHANG Guoan², GUO Qingwei³, LI Ran⁴, DONG Xuan⁴, ZHAO Xianwei⁴, ZHAO Hongli⁴ (1. *Clinical Medical College, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan 250118, China*; 2. *Institute of Forensic Medicine and Laboratory Medicine, Jining Medical University*; 3. *Children's Hospital Affiliated to Shandong University*; 4. *Department of Gastroenterology, Shandong First Medical University Affiliated Digestive Disease Hospital*)

【Abstract】 The gut microbiota is a complex microbial community that plays a crucial role in maintaining host health. The composition and function of gut microbiota directly affect the host's immune system and response to infection. The intestinal dysbacteriosis is considered to be closely related to the pathogenesis of many infectious diseases. This article reviews the impact of intestinal dysbacteriosis on infectious diseases, and explores the role of gut microbiota in host immune response, which will help to understand the pathogenesis of infectious diseases and reduce the risk of infection.

【Keywords】 gut microbiota; intestinal dysbacteriosis; infectious diseases; review

*** 肠道菌群作为人体内的一个重要微生态系统,其对健康的影响逐渐受到广泛关注。肠道菌群不仅在维持消化系统的正常功能中发挥着关键作用,还对全身免疫系统和整体健康产生深远的影响。特别是肠道菌群的失调,与多种感染性疾病的易感性增加密切相关。本文综述了肠道菌群的组成与功能、生态平衡、与宿主免疫反应的关系,以及菌群失调对感染性疾病的影响,并探讨了当前针对菌群失调的治疗策略。通过系统分析这些研究进展,旨在为理解肠道菌群在感染性疾病中的作用提供全面的视角,为未来的预防和治疗策略的开发提供理论支持。

1 肠道菌群的组成与功能概述

肠道菌群是指定植于人体肠道内的各种微生物的总称,有数万亿微生物,包括细菌、真菌、病毒和其他未知微生物。肠道菌群是一个复杂的生态群落,通过其集体代谢活动和宿主相互作用,影响正常的生理机能和疾病易感性^[1]。肠道菌群在宿主的健康和疾病中发挥重要作用,可以帮助分解膳食纤维、复杂糖类,产生短链脂肪酸等代谢产物,为宿主提供能量^[2];可以通过激活肠道相关淋巴组织来促进免疫系统的发育和功能;可以促进肠道上皮细胞的增殖与修复,增强肠道屏障,减少有害物质的透过;可以抑制有害病原微生物的定殖与生长,从而降低感染的风险;一些肠道菌群能够合成维生素(如维生素 K 和部分 B 族维生素)和必需氨基酸,参与宿主的营养供给。

肠道菌群的组成受到多种因素的影响,包括遗传因素、年

龄、饮食习惯、生活方式和环境等。正常的肠道菌群展现出一种动态的稳定状态,这意味着微生物群落保持一种相对平衡的状态,能够抵抗外部干扰和内部波动。肠道菌群失调是指肠道菌群组成和功能的改变,可通过肠道菌群本身的定性和定量变化、代谢活动的变化和/或局部分布的变化,对宿主健康产生有害影响。失调通常表现为细菌种类的减少、微生物多样性的丧失以及有害菌的增殖。这种变化不仅影响肠道的生理功能,还与宿主的免疫反应和感染性疾病的风险密切相关。

2 肠道菌群的生态平衡

2.1 定殖机制 定殖是指微生物在宿主体内存活和繁殖的过程。肠道微生物通常通过特定的趋化性和粘附因子与肠道上皮细胞附着。例如,大肠杆菌通过 1 型菌毛粘附素与宿主受体糖蛋白 2(glycoprotein 2, GP2) 结合^[3]。膳食纤维是肠道细菌的重要能量来源,摄入足够的膳食纤维有利于支持共生菌的正常定殖,维持粘膜层的完整性,促进肠道健康。例如,高脂肪低纤维的西式饮食改变了柠檬酸杆菌感染的动力学:降低其初始

* **【基金项目】** 山东省医药卫生科技发展项目(No. 2019WS176)。

** **【通讯作者】** 赵洪礼, E-mail: xushulinfeng@163.com

【作者简介】 刘梦(1994-),女,山东临沂人,在读硕士,主要研究方向为结肠癌。E-mail: 1154807756@qq.com

定植,但一旦定植,这种饮食导致感染不易清除,因此导致持续感染和低度炎症^[4]。肠道微生物吸收宿主的饮食、肠道循环代谢物甚至肠道粘液提供的营养,开始生长和繁殖,逐渐形成生物膜,大量菌落的积累使生物膜变厚,进一步增强了其功能及对环境的适应性。定植受到多种因素的影响,包括定植抗性、遗传和饮食^[5]。正常肠道微生物群可以通过定植促进自身的生长,竞争性抑制病原微生物的定植和繁殖,从而增强宿主抵抗感染的能力。

2.2 肠道屏障功能 肠道屏障功能的完整性是确保免疫系统有效防御感染的重要基础。肠道屏障功能主要通过物理屏障、化学屏障和免疫屏障多层次进行调节,肠道菌群在这一过程中发挥了重要作用。

物理屏障主要是由肠道上皮细胞及其紧密连接构成的,健康的肠道菌群通过分泌粘液层、增强上皮细胞的紧密连接,维持上皮的完整性,确保了肠腔内容物与宿主内环境的分隔,阻止有害细菌及其毒素穿透肠道壁,从而防止感染的发生。化学屏障主要是指肠道内分泌的各种粘液、抗菌肽和免疫球蛋白等,预防病原体的定植并抑制其生长。免疫屏障是肠道屏障的重要组成部分,涉及到宿主的先天免疫系统和适应性免疫系统。肠道内存在多种免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞和淋巴细胞),这些细胞监测潜在的病原体并做出相应的免疫反应^[6]。正常的肠道菌群通过与这些免疫细胞的相互作用,调节其功能,使得免疫反应能够有效地针对病原微生物,同时避免过度的免疫反应。肠道屏障功能的完整性与肠道菌群的生态平衡密切相关,例如肠道菌群介导的色氨酸代谢物作为重要媒介增强肠道屏障功能^[7]。正常的肠道菌群通过增强物理屏障、化学屏障和免疫屏障的功能,降低感染发生的风险,而肠道菌群失调则会导致屏障功能下降,进而增加感染性疾病易感性。

3 肠道菌群与宿主免疫反应

免疫系统由先天性和适应性免疫成分组成的,允许在微生物和环境接触的情况下维持和恢复组织功能。肠道菌群可以通过影响 T 细胞和 B 细胞的活化、产生短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acid, SCFA)、以及促进粘膜免疫反应来增强宿主的免疫反应^[8]。

益生菌能够作用于多种细胞类型(上皮细胞、树突状细胞和 T 细胞)调节肠道免疫反应,限制炎症和疾病^[9]。T 细胞是免疫系统的重要组成部分,特定的肠道微生物如某些种类的乳酸杆菌和双歧杆菌可以促进调节性 T 细胞的分化,抑制过强的免疫反应,维护免疫稳态^[9]。树突状细胞在识别肠道微生物及其代谢产物后,能够有效激活 T 细胞,促进免疫应答。B 细胞在免疫应答中主要负责产生抗体,肠道微生物能够通过多种机制促进 B 细胞的活化与增殖。微生物的多样性和丰度直接影响到肠道 B 细胞的生成以及 IgA 抗体的分泌^[10]。肠道微生物还可以促进记忆 B 细胞的发育,使免疫系统能够对再次暴露于同一病原体时进行更快更有效的响应。这有助于维持长期免疫并防止再感染。肠道微生物还可以促进 Th17 细胞的生成。Th17 细胞通过分泌 IL-17 等细胞因子来抵御细菌和真菌感染。肠道微生物的成分和丰度能够显著影响 Th17 细胞的分化及其功能^[11]。肠道菌群通过其代谢产物如短链脂肪酸影响巨噬细胞和树突状细胞的功能,增强其抗原提呈能力,从而提升

免疫反应^[12]。短链脂肪酸不仅可以作为能量源,还具有抑制炎症、增强免疫反应的作用。肠道菌群的组成也对 NK 细胞的功能有显著影响,特定的细菌菌株可以增强 NK 细胞的杀伤活性,提高机体对病毒和肿瘤细胞的抵抗力^[13]。肠道菌群也能够通过影响宿主的细胞因子分泌,从而调节炎症反应^[14]。在胃肠道中,微生物通过上皮细胞、粘液、IgA、抗菌肽和免疫细胞加强屏障免疫以维持与肠道菌群的稳态关系。IgA 是肠道特有的抗体,能够通过结合病原体并阻止其附着在肠道上皮细胞上,从而发挥保护作用。益生菌能够促进 IgA 的分泌,增强肠道免疫屏障。

正常情况下,肠道菌群能够通过提供适当的抗原刺激来维持免疫耐受性。当肠道菌群失调,特别是某些保护性菌群缺失时,可能导致非特异性免疫应答的增强,从而使机体的免疫反应失去平衡,增加对病原体的易感性。在肠道菌群失调的模型中,调节性 T 细胞的数量下降,而激活的效应 T 细胞数量上升,导致免疫耐受性下降,发生过度炎症反应。这类炎症反应可能导致宿主组织的损伤,并抵抗感染的能力造成负面影响。肠道菌群的失衡,尤其是益生菌的减少,可能导致免疫系统抗体产生的下降。例如, IgA 抗体的合成减弱使肠道对病原体的防御能力降低,从而增加感染的风险^[15]。肠道菌群失调常伴随慢性低度炎症,这种炎症反应会干扰免疫系统的正常功能,导致宿主对感染的防御能力下降。例如,某些肠道菌群的缺失可造成促炎细胞因子水平升高,从而加重感染时的免疫反应^[16]。肠道菌群失调可导致肠道上皮屏障功能受损,肠道通透性增加,内源性和食源性抗原能够更容易地进入血液循环,这可能激活全身性免疫反应,引起超敏反应,增加感染性疾病的风险。肠道菌群产生的 SCFA 等代谢产物对免疫系统具有调节作用。当肠道菌群失调, SCFA 的产生减少,会导致免疫细胞的功能下降,进一步削弱对感染的防御能力。因此肠道菌群的失调显著影响宿主的免疫功能,导致免疫应答的减弱或失调,从而增加对感染性疾病的易感性^[17]。

4 肠道菌群失调对感染性疾病发生发展的影响

4.1 肠道菌群对病毒感染易感性的影响 肠道菌群在宿主免疫系统的调节中起着至关重要的作用,在对病毒感染的易感性方面,例如,在新冠病毒(SARS-CoV-2)和流感病毒等感染中,肠道菌群的健康状态可能会影响宿主的免疫反应及病程。

冠状病毒感染患者的肠道菌群常常表现出失调现象。对比健康对照组,感染者的肠道微生物多样性显著减少,有益菌如双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度降低,而致病性细菌如大肠杆菌和艰难梭菌增加^[18]。这种失调可能与重症肺炎的发展和免疫应答的异常有关。肠道菌群的失调可能通过破坏肠道屏障、释放内毒素等方式促进全身性炎症反应,从而加重病毒感染后的炎症反应。肠道菌群能够影响血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体的表达, ACE2 是新冠病毒的入侵人体细胞通道之一^[19]。

肠道菌群的变化也与流感病毒感染的易感性密切相关。研究发现,肠道微生物的多样性降低可能与流感病毒的传播和感染严重程度增加相关^[20]。SCFA 具有抗炎特性,可以抑制 NF- κ B 信号传导,提高 IL-10 等抗炎细胞因子的水平,并抑制树突状细胞产生的促炎细胞因子(如 IL-12 和 IFN- γ)^[21]。流感病毒感染损害肠道的屏障特性,并通过减少短链脂肪酸的产

生来促进继发性肠道细菌感染,从而导致健康肠道菌群失调^[22]。肠道菌群产生的 N-乙酰-d-葡萄糖胺通过增加自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)的数量和活性来保护宿主免受流感感染^[23]。健康的肠道菌群可以增强流感疫苗的免疫应答^[24]。肠道中益生菌的存在有助于提高特异性抗体(如 IgA 和 IgG)的产生,从而有效抵御流感病毒肠道中的特定菌群组成与宿主的抗流感免疫反应密切相关,益生菌的补充可能增强机体对流感病毒的保护能力,通过改变肠道微生物群组成和增加肠道微生物群衍生的 SCFA 水平来缓解流感感染^[25]。恢复肠道菌群的平衡可能是预防和治疗流感的重要策略^[26]。

肠道菌群的健康状态对宿主对病毒感染的抵抗力具有重要影响。菌群的失调可能导致免疫反应的异常,进而增加对新冠病毒和流感病毒等感染的易感性。未来的研究可能进一步探讨通过调节肠道菌群来提高抗病毒免疫反应的潜力。

4.2 肠道菌群对细菌感染易感性的影响 肠道菌群是宿主健康的重要组成部分,其组成和功能的平衡对于保持免疫稳态和抵御感染至关重要。近年来的研究表明^[27-29],肠道菌群失调可能与多种感染性疾病的发生密切相关,特别是细菌感染,如肠炎、肺炎等。

肠炎是由多种病原体引起的肠道感染,其发生与肠道菌群失调密切相关。研究发现,溃疡性结肠炎和克罗恩病患者的肠道菌群呈现失调状态,正常菌群的保护作用减弱,致病菌(如大肠杆菌)的丰度增加^[30-31]。炎症性肠病是由于粘膜屏障功能、先天性细菌杀伤或免疫调节的宿主遗传缺陷,导致微生物抗原持续刺激致病性免疫反应的结果。炎症性肠病中微生物组成和功能的改变导致免疫刺激增加、上皮功能障碍或粘膜通透性增强。炎症性肠病活动性的微生物多样性降低,肠杆菌科(包括大肠杆菌)的数量增加,厚壁菌属减少,梭菌属物种选择性减少^[30]。共生细菌种类(尤其是大肠杆菌)的毒力增加增强了它们的粘膜附着、侵袭,从而刺激了致病性免疫反应^[32]。微生物群组成的改变会导致肠道环境发生重要的生理变化。这些变化可能导致肠道炎症的加重和慢性肠炎的发生。肠道菌群失调可能削弱肠道粘膜的防御能力,使细菌容易侵入,激活肠道的免疫反应。肠道菌群的改变可以影响肠道上皮细胞的修复能力,进而影响肠道的整体健康^[27,33]。

肠道菌群也与肺炎的发生相关,尤其是在老年人和免疫系统功能受损的患者中。肠-肺轴是肠和肺通过微生物和免疫系统相互作用,实现双向调节的串扰,在宿主的免疫反应和整体健康中也起着关键作用。在肠-肺轴中,肺部疾病会导致肠道菌群发生变化,肺部疾病可受肠道菌群调节的影响,肠道疾病可引起肺菌群变化,调节肺菌群可以对肠道疾病产生影响。肠道和肺主要通过免疫系统和共生微生物相互交流,门静脉系统和肠系膜淋巴管是肠道和肺之间的主要交通通道^[34]。SCFA 的基本功能是降低肠道的 pH 值,促进粘蛋白的合成,从而防止病原菌生长和粘附,增强上皮完整性和宿主系统的免疫力^[35]。它可以通过肠系膜淋巴系统迁移穿过肠道并进入循环系统,从而调节肺部的免疫反应。细菌性肺炎患者的肠道菌群往往存在特定的有害菌群增加,而益生菌的数量却显著减少^[36]。肠道微生物可以通过 IL-17A 使肺部粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的产生增加,杀死和清除病原体并增强呼吸防

御^[37]。当肺炎链球菌感染免疫力低下小鼠(重组激活基因缺失(Rag^{-/-})的免疫缺陷小鼠)肺部时,移植节段丝状菌(segmented filamentous bacteria, SFB)到肠道,可通过调控炎症后期中性粒细胞向促消退表型转化来抑制过度的炎症反应,缩短炎症时间,从而为免疫功能低下的宿主提供保护^[38]。肠道菌群的改变可能影响宿主对肺部病原体的免疫反应,从而增加感染的风险。轮状病毒是一种双链核糖核酸病毒,是引起婴幼儿腹泻的主要病原体之一,其主要感染小肠上皮细胞。Shi 等^[39]的研究表明节段丝状菌也能减轻轮状病毒感染。

肠道菌群的失调对细菌感染(如肠炎、肺炎)具有重要影响,表现为增强易感性和促进感染发展。通过调节肠道菌群的组成,恢复肠道健康有可能成为预防和治疗细菌感染的新策略。

4.3 肠道菌群对真菌感染易感性的影响 肠道菌群失调可引发机会性真菌感染,如白色念珠菌,它属于正常存在于健康人口腔、胃肠道、泌尿道和阴道的真菌,是正常人菌群的成员之一^[40]。白色念珠菌与人类及人体共存其他微生物共同进化^[40]。在正常情况下,肠道微生物群体能够抑制其过度生长。然而,当肠道菌群失调时,这种抑制作用减弱,导致念珠菌感染的风险增加。肠道的真菌定殖可以诱导肠外淋巴组织生发中心依赖性 B 细胞扩增,并产生全身抗体,从而防止播散性白色念珠菌感染^[41]。肠道菌群还可以通过巨噬细胞中的胱天蛋白酶募集域蛋白 9 信号传导引起 IgG B 细胞扩增,产生抗真菌 IgG 来保护自身^[41]。肠道细菌通过占据生态位,消耗营养物质,限制了念珠菌等真菌的生长空间。肠道菌群能够刺激宿主产生特异性免疫反应,增强对真菌的抵抗力,其中一些特定细菌(如乳酸菌和双歧杆菌)可通过产生抗真菌代谢物来抑制念珠菌的生长^[42]。

而白色念珠菌主要是通过炎性小体依赖性细胞死亡(焦亡)、消耗葡萄糖菌丝生长和诱导细胞损伤机制介导肠道巨噬细胞死亡,从而减弱结肠粘膜中抗真菌免疫启动和诱导^[43]。肠道菌群失调与念珠菌感染之间存在密切关联,尤其是在某些高危人群中。广谱抗生素的使用可以导致肠道细菌的减少,从而导致念珠菌等真菌的过度生长。研究发现,抗生素使用后,肠道中的细菌种类明显减少,同时念珠菌的丰度增加^[44]。免疫系统功能减弱的患者,如 HIV 感染者、接受癌症化疗的患者,或者器官移植后使用免疫抑制剂的患者,肠道菌群常常出现失调,并增加了念珠菌感染的风险。在这些情况下,正常的抗病机制被削弱,念珠菌有机会繁殖并引发感染。许多临床研究显示,重症监护病房中的患者常伴随严重的肠道菌群失调,且这些患者更容易发生念珠菌感染,死亡率显著提高。

肠道菌群的失调为念珠菌等机会性真菌的感染提供了有利条件。了解肠道菌群的组成与功能,以及其对机会性真菌感染的影响,将有助于设计新的预防和治疗策略,尤其是在高危人群中,恢复秩序与平衡的肠道菌群可能是降低念珠菌感染风险的有效途径。

4.4 肠道菌群对其他疾病的影响 肠道菌群与肺炎、心内膜炎、尿路感染、阑尾炎、蜂窝织炎、骨髓炎和败血症有因果关系^[45]。肠道菌群失调会引起免疫失调,从而增加患疾病的风险,包括炎症性肠病、糖尿病、肥胖症、心血管疾病、传染病和自

身免疫性疾病^[17]。

5 肠道菌群失调的治疗策略

针对肠道菌群失调的治疗策略多样而复杂,主要包括饮食调整,生活方式改变,益生菌、益生元和合生元补充,肠道微生物移植和药物治疗,通过多维度的策略来恢复肠道菌群的平衡,提高宿主的免疫功能,降低感染风险。

5.1 饮食调整 肠道微生物的组成受到不同饮食模式的影响。通过增加膳食纤维的摄入,如谷物、水果、大豆和蔬菜,可以降低促炎细胞因子 IL-22 和 IL-23 的表达^[46]。高纤维低脂肪饮食可以使 SCFA 的产生增加,减少结肠粘膜炎症,所以需要减少高糖、高脂肪和加工食品的摄入。适量摄入发酵食品,如酸奶、泡菜等也可以增加益生菌。

5.2 生活方式改变 肠道微生物群是影响宿主新陈代谢的关键成分,在与超重相关的代谢改变中尤其重要^[47]。而超重与肠道微生物组之间的联系是双向的,肥胖会影响肠道屏障功能,更容易出现肠道微生物群失调。长期饮酒、吸烟也会导致肠道微生物组失调^[48]。通过改变生活方式,增加锻炼、减重、戒烟、戒酒,以改善整体健康状况。

5.3 益生菌、益生元和合生元补充 益生菌是对宿主有益的活性微生物。它能够可以直接补充有益菌种,如乳酸菌、双歧杆菌等。益生菌通过竞争性抑制有害菌的生长,增强肠道屏障功能,调节免疫反应,产生 SCFA 等有益代谢产物预防和治疗感染性疾病^[49]。益生元是不被宿主消化吸收却能够选择性地促进体内有益菌的代谢和增殖,从而改善宿主健康的有机物质,如低聚糖、纤维素等。益生元可以提供益生菌生长所需的营养物质,增加有益菌的丰度,从而促进菌群平衡。合生元是益生菌和益生元制成的混合制剂,既可发挥益生菌的活性,又可以增加这种菌的数量。

5.4 肠道微生物移植 肠道微生物移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是一种将健康供体的粪便样本移植到患者肠道中的治疗方法,旨在恢复肠道菌群的平衡。肠道微生物移植的基本原理是通过引入健康供体的肠道菌群,替代患者体内失调的微生物群落。健康的肠道菌群能够抑制有害菌的生长,增强肠道屏障功能,改善免疫反应,从而恢复肠道的正常功能。FMT 主要用于复发性艰难梭菌感染、炎症性肠病、肠易激综合症等的治疗。微生物移植作为一种新兴的治疗方法,在肠道菌群失调引起的感染性疾病中显示出广阔的应用前景和有效性。针对特定感染(例如复发性艰难梭菌感染),需开展随机对照试验及长时间随访研究,以评估 FMT 的安全性和疗效^[50-51]。此外,研究 FMT 的最佳施行方案(如移植频率、供体选择及处理方法)也至关重要。跟踪患者的肠道菌群变化,以确定 FMT 后的生存菌群组成,也可以为个体化治疗策略的制定提供依据。

5.5 药物治疗 抗生素用于治疗由病原微生物引起的感染,同时可以通过抑制有害菌的生长来间接影响肠道菌群。然而,广谱抗生素的使用可能会导致肠道菌群失调,且其对肠道菌群的破坏是持久的,在使用抗生素时需谨慎,以免破坏菌群平衡,甚至引发二次感染。针对特定菌群失调引起的疾病,某些抗生素已被用于治疗特定感染。例如万古霉素已被用于治疗艰难梭菌感染^[52]。免疫调节药物可以通过调节宿主的免疫反应来影响肠道菌群的平衡。例如,免疫调节剂被用于治疗与肠道菌

群失调相关的炎症性肠病^[53]。近年来,针对肠道菌群的调节药物正在开发中,这些新型药物在恢复肠道菌群平衡方面展现了新的前景。

肠道菌群失调的治疗不仅有助于恢复肠道健康,还能显著提高机体对感染性疾病的抵抗力,降低感染风险,改善患者的整体健康状况。

6 小结

肠道菌群是宿主肠道内微生物的集合,维护了肠道的健康和功能。正常情况下,肠道菌群的平衡能有效抵抗外来病原体,支持免疫系统的正常功能。然而,随着现代生活方式的改变,如不健康饮食、抗生素滥用、环境污染和压力等,肠道菌群的组成和多样性发生了显著变化,导致肠道菌群失调。研究发现,肠道菌群失调与多种感染性疾病的发生密切相关,肠道菌群的变化可能影响宿主的免疫功能,改变宿主对各种感染性病原体的易感性。通过研究肠道菌群的组成变化及其与感染性疾病发生的相关性,可为揭示病原体的感染机制,了解不同感染性疾病的发病机制提供理论基础。

【参考文献】

- [1] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. Nature, 2012, 489(7415): 220-230.
- [2] Ramsteijn AS, Louis P. Dietary fibre optimisation in support of global health[J]. Microb Biotechnol, 2024, 17(8): e14542.
- [3] Bartlitz C, Kolenda R, Chilimoniuk J, et al. Adhesion of Enteropathogenic, Enterotoxigenic, and Commensal *Escherichia coli* to the major zymogen granule membrane glycoprotein 2[J]. Appl Environ Microbiol, 2022, 88(5): e0227921.
- [4] An J, Zhao X, Wang Y, et al. Western-style diet impedes colonization and clearance of *Citrobacter rodentium*[J]. PLoS Pathog, 2021, 17(4): e1009497.
- [5] Lin Q, Lin S, Fan Z, et al. A Review of the mechanisms of bacterial colonization of the mammal gut[J]. Microorganisms, 2024, 12(5): 1026.
- [6] Chen Y, Xiao L, Zhou M, et al. The microbiota: a crucial mediator in gut homeostasis and colonization resistance [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1417864.
- [7] 巩家慧, 孔令斌, 张帆. 肠道微生物介导的色氨酸代谢与肠粘膜屏障研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(09): 1110-1113.
- [8] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. Cell, 2014, 157(1): 121-41.
- [9] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(5): 313-323.
- [10] Suzuki K. Diversified IgA-Bacteria Interaction in Gut Homeostasis[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1254: 105-116.
- [11] Zeissig S, Blumberg R S. Commensal microbial regulation of natural killer T cells at the frontiers of the mucosal immune system[J]. FEBS Lett, 2014, 588(22): 4188-94.
- [12] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. Nature, 2013, 504(7480): 451-455.
- [13] Lamaudiere MTF, Turner MC, Arasaradnam RP, et al. Human gut microbiota and endocrinology: paradigm shift from genome

- to its regulation[J]. *J Endocrinol*,2024,260(2):e230348.
- [14] Zhu G, Yan L, Fang L, et al. Possible immune mechanisms of gut microbiota and its metabolites in the occurrence and development of immune thrombocytopenia [J]. *Front Microbiol*,2024,15:1426911.
- [15] Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013,13(11):790-801.
- [16] Andoh A, Kobayashi T, Kuzuoka H, et al. Characterization of gut microbiota profiles by disease activity in patients with Crohn's disease using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms[J]. *Biomed Rep*, 2014,2(3):370-373.
- [17] Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, et al. Gut Microbiota and Immune System Interactions[J]. *Microorganisms*,2020,8(10):1587.
- [18] Liu T F D, Philippou E, Kolokotroni O, et al. Gut and airway microbiota and their role in COVID-19 infection and pathogenesis;a scoping review[J]. *Infection*,2022,50(4):815-847.
- [19] Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza[J]. *Clin Infect Dis*,2020,71(10):2669-2678.
- [20] Liao Q, Wang F, Zhou W, et al. Identification of causal relationships between gut microbiota and influenza a virus infection in chinese by mendelian randomization [J]. *Microorganisms*,2024,12(6):1170.
- [21] Kotlyarov S. Role of Short-Chain fatty acids produced by gut microbiota in innate lung immunity and pathogenesis of the heterogeneous course of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(9):4768.
- [22] Sencio V, Gallerand A, Gomes MM, et al. Influenza virus infection impairs the gut's barrier properties and favors secondary enteric bacterial infection through reduced production of short-chain fatty acids [J]. *Infect Immun*, 2021, 89 (9): e0073420.
- [23] Hu X, Sun X, Zhao Y, et al. GlcNac produced by the gut microbiome enhances host influenza resistance by modulating NK cells[J]. *Gut Microbes*.2023,15(2):2271620.
- [24] Tu J, Wang Y, Ye X, et al. Gut microbial features may influence antiviral IgG levels after vaccination against viral respiratory infectious diseases; the evidence from two-sample bidirectional mendelian randomization[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24 (1): 431.
- [25] Chen Y, Song L, Chen M, et al. *Pediococcus pentosaceus* MIANGUAN2 alleviates influenza virus infection by modulating gut microbiota and enhancing short-chain fatty acid production [J]. *Nutrients*,2024,16(12):1923.
- [26] Huang Q, Yang G, Tang C, et al. Rujin Jiedu decoction protects against influenza virus infection by modulating gut microbiota [J]. *Heliyon*,2024,10(13):e34055.
- [27] Poletti M, Arnauts K, Ferrante M, et al. Organoid-based models to study the role of host-microbiota Interactions in IBD[J]. *J Crohns Colitis*,2021,15(7):1222-1235.
- [28] Bleich RM, Li C, Sun S, et al. A consortia of clinical *E. coli* strains with distinct in vitro adherent/invasive properties establish their own co-colonization niche and shape the intestinal microbiota in inflammation-susceptible mice[J]. *Microbiome*, 2023,11(1):277.
- [29] Schult D, Reitmeier S, Koyumdzhieva P, et al. Gut bacterial dysbiosis and instability is associated with the onset of complications and mortality in COVID-19[J]. *Gut Microbes*, 2022,14(1):2031840.
- [30] Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122 (1):44-54.
- [31] Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, et al. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Clin Microbiol*,2005,43 (7):3380-9.
- [32] Sartor R B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*,2008,134(2):577-94.
- [33] Thompson-Chagoy n OC, Maldonado J, Gil A. Aetiology of inflammatory bowel disease (IBD): role of intestinal microbiota and gut-associated lymphoid tissue immune response[J]. *Clin Nutr*,2005,24(3):339-352.
- [34] Guo J, Wang L, Han N, et al. People are an organic unity: Gut-lung axis and pneumonia[J]. *Heliyon*,2024,10(6):e27822.
- [35] Ashique S, De Rubis G, Sirohi E, et al. Short chain fatty acids: fundamental mediators of the gut-lung axis and their involvement in pulmonary diseases [J]. *Chem Biol Interact*, 2022,368:110231.
- [36] Li L, Wang F, Liu Y, et al. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections[J]. *Microb Pathog*,2019,136:103709.
- [37] Brown RL, Sequeira RP, Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling [J]. *Nat Commun*,2017,8(1):1512.
- [38] Felix KM, Jaimez IA, Nguyen TV, et al. Gut Microbiota contributes to resistance against pneumococcal pneumonia in immunodeficient rag(-/-) mice[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018,8:118.
- [39] Shi Z, Zou J, Zhang Z, et al. Segmented filamentous bacteria prevent and cure rotavirus infection[J]. *Cell*,2019,179(3):644-658, e13.
- [40] Chow EW, Pang LM, Wang Y. The impact of the host microbiota on *Candida albicans* infection [J]. *Curr Opin Microbiol*,2024,80:102507.
- [41] Doron I, Leonardi I, Li XV, et al. Human gut mycobiota tune immunity via CARD9-dependent induction of anti-fungal IgG antibodies[J]. *Cell*,2021,184(4):1017-1031, e14.
- [42] Jensen O, Trujillo E, Hanson L, et al. Controlling *Candida*: immune regulation of commensal fungi in the gut [J]. *Infect Immun*,2024:e0051623.
- [43] Kasper L, Konig A, Koenig P A, et al. The fungal peptide toxin Candidalysin activates the NLRP3 inflammasome and causes cytolysis in mononuclear phagocytes[J]. *Nat Commun*,2018,9 (1):4260.

review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. international union against tuberculosis and lung disease[J]. Clin Infect Dis,2017,24(S1):121-130.

- [7] Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, et al. Risk factors for rifampin- monoresistant tuberculosis: A case-control study[J]. Am J Respir Crit Care Med 2019,159(2):468-472.
- [8] Martin DJ, Schoub BD, Miller GB, et al. AIDS and tuberculosis [J]. S Afr Med J,2020,78(2126):533-535.
- [9] Heym B, Honore N, Ruffot-Pernot C, et al. Implications of multidrug resistance for future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study[J]. Lancet, 2017, 344(39): 293-298.
- [10] 王芙蓉,高飞. 13例利福平耐药结核病患者采用标准方案治疗的效果分析[J]. 结核病与肺部健康杂志,2017,6(1):82-84.
- [11] 罗丹,蓝如束,林玫. 耐药结核病发生机制研究进展[J]. 应用预防医学,2017,23(5):436-438.
- [12] Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Tuber Lung Dis,2018,79(1):23-29.
- [13] 马小华,万智敏,向延根,等. 结核分枝杆菌耐药基因突变位点对异烟肼体外最小抑菌浓度的影响[J]. 广西医学,2017,39(3):322-325.
- [14] Honore N, Marchal G, Cole ST. Novel mutation in 16S rRNA associated with streptomycin dependence in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 39(3): 769-770.
- [15] Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S, et al. The emb operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol [J]. Nat Med,2017,3(5):567-570.
- [16] 邓章莉,吴道深,李彦良,等. 110例耐药肺结核病临床特征分析[J]. 结核病与肺部健康杂志,2015,4(2):113-115.
- [17] Helen M. Insights and challenges in tuberculosis vaccine

(上接 266 页)

- [44] Li XV, Leonardi I, Putzel GG, et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease[J]. Nature,2022, 603(7902):672-678.
- [45] Wang S, Yin F, Sun W, et al. The causal relationship between gut microbiota and nine infectious diseases: a two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Front Immunol,2024,15:1304973.
- [46] Li C, Li Y, Wang N, et al. Comprehensive modulatory effects of whole grain consumption on immune-mediated inflammation in middle-aged and elderly community residents: A real-world randomized controlled trial[J]. Redox Biol,2024,76:103337.
- [47] Khan MT, Nieuwdorp M, Backhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity[J]. Cell Metab,2014,20(5):753-760.
- [48] Saha B, A T R, Adhikary S, et al. Exploring the relationship between diet, lifestyle and gut microbiome in colorectal cancer development; a recent update[J]. Nutr Cancer,2024,76(9):789-814.
- [49] Iqbal Z, Ahmed S, Tabassum N, et al. Role of probiotics in prevention and treatment of enteric infections; a comprehensive

development[J]. Lancet Respir Med,2019,7(9):810-819.

- [18] Enriquez AB, Izzo A, Miller SM, et al. Advancing adjuvants for *Mycobacterium tuberculosis* therapeutics [J]. Front Immunol, 2021,12(1):740117.
- [19] Kumarasamy N, Poongulali S, Beulahet FE, et al. Long-term safety and immunogenicity of the M72/AS01E candidate tuberculosis vaccine in HIV-positive and-negative Indian adults: results from a phase II randomized controlled trial[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(45):13120.
- [20] 徐海丽,俊杰,刘红梅,等. 结核疫苗及免疫策略研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2023,23(5):659-666.
- [21] Xing Z, Mcfarland CT, Sallenne JM, et al. Intranasal mucosal boosting with an adenovirus-vectored vaccine markedly enhances the protection of BCG-primed guinea pigs against pulmonary tuberculosis [J]. PLoS One,2009,4(6):5856.
- [22] 周方斌,张逸龙,张冬梅. 国内外结核病临床在研疫苗最新研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2024,36(2):201-206,218.
- [23] Cotton MF, Madhi SA, Luabeya AK, et al. Safety and immunogenicity of VPM1002 versus BVG in South African newborn babies: a phase II randomized controlled trial[J]. Pediatr Infect Dis J,2024,33(7):812-818.
- [24] Nell AS, D'lom E, Bouic P, et al. Safety, tolerability, and immuno-genicity of the novel antituberculous vaccine RUTI: randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in patients with latent tuberculosis infection[J]. PLoS One, 2020, 9(2): 89612.
- [25] Sharma SK, Katoch KM Sarin R, et al. Efficacy and safety of *Mycobacterium indicus* parni as an adjunct therapy in category II pulmonary tuberculosis in a randomized trial[J]. Sci Rep, 2017,7(1):3354.

【收稿日期】 2024-09-19 【修回日期】 2024-12-09

review[J]. Biotech,2021,11(5):242.

- [50] Cheng F, Huang Z, Li Z, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Rev Esp Enferm Dig,2022,114(9):543-549.
- [51] Gangwani MK, Aziz M, Aziz A, et al. Fresh versus frozen versus lyophilized fecal microbiota transplant for recurrent clostridium difficile infection; a systematic review and network meta-analysis [J]. J Clin Gastroenterol,2023,57(3):239-245.
- [52] Mcdonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the infectious diseases society of america (idsa) and society for healthcare epidemiology of america (SHEA)[J]. Clin Infect Dis,2018,66(7):e1-e48.
- [53] Yeshi K, Jamtsho T, Wangchuk P. Current Treatments, emerging therapeutics, and natural remedies for inflammatory bowel disease[J]. Molecules,2024,29(16):3954.

【收稿日期】 2024-09-18 【修回日期】 2024-12-15