

## 肠道免疫功能与骨代谢的研究进展

董万涛<sup>1,2</sup> 巩彦龙<sup>1</sup> 宋敏<sup>1\*</sup> 刘涛<sup>1</sup> 周灵通<sup>1</sup> 刘小钰<sup>1</sup> 蒋林博<sup>1</sup>

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 08-1090-04

**摘要:** 肠道黏膜屏障有助于防止肠道内菌群紊乱, 食物、化学药物等直接与黏膜裸露面接触, 这对于疾病的发生尤为重要, 其免疫功能对机体的健康作用越来越受到人们的重视。肠道免疫功能具有一般性的屏障作用, 还能参与体液免疫和细胞免疫过程, 在机体肠道内环境的调节中起重要作用。肠道免疫屏障构成复杂且受肠道菌群、饮食等的影响, 能通过多种途径影响骨代谢, 与骨质疏松症的发生关系密切, 研究肠道菌群、免疫系统、骨代谢三者的关系, 有助于进一步阐明肠道菌群通过调控宿主免疫系统来作用于机体骨代谢的机制, 这可能对临床治疗骨质疏松症提供一种新的思维策略。本文将从几个方面阐述肠道免疫功能与骨代谢的研究进展。

**关键词:** 肠道免疫; 骨代谢; 骨质疏松症; 研究进展

### The research progress on intestinal immune function and bone metabolism

DONG Wantao<sup>1,2</sup>, GONG Yanlong<sup>1</sup>, SONG Min<sup>1\*</sup>, LIU Tao<sup>1</sup>, ZHOU Lintong<sup>1</sup>, LIU Xiaoyu<sup>1</sup>, JIANG Lingbo<sup>1</sup>

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Affiliated Hospital of Gansu TCM University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: SONG Min; Email: 1096016311@qq.com

**Abstract:** Intestinal mucosal barrier helps to prevent intestinal flora disorder and the direct contact of food and chemical drugs with the exposed surface of the mucosa. It is closely related to disease incidence, and more and more attention has been paid to the effect of its immune function on the health of human body. Intestinal immune system has the general barrier function, participates in the process of humoral immunity and cellular immunity, and plays an important role in the regulation of the intestinal environment. The intestinal immune barrier is complex and is affected by intestinal flora and diet, etc. It can affect bone metabolism through various channels, and is closely associated with the occurrence of osteoporosis. Studying the relationship between intestinal flora, immune system and bone metabolism is helpful for the further elucidation of the mechanism that intestinal flora affecting bone metabolism through regulating the host immune system. This may provide a new thinking strategy for the clinical treatment of osteoporosis. In this paper, we elaborated the research progress of intestinal immune function and bone metabolism from several aspects.

**Key words:** Intestinal immune; Bone metabolism; Osteoporosis; Research progress

脊椎动物的消化道被微生物复杂的组合, 统称为肠道菌群所栖息。人类肠道是迄今为止研究最为密集的生态系统之一。人和动物的胃肠道栖息的细菌大约重 1 000 g, 种类大约 30 个属 400 ~ 500 多种,

总体数量在  $10^{14}$  以上, 比人体细胞的 10 倍还多, 其基因组的基因数约为人类基因组基因总数的 150 倍<sup>[1]</sup>。肠道微生态和人体有着密不可分的互利共生关系, 直接影响着每个人的健康, 对促进营养物质消化吸收、产生有益营养物质、抵御外来致病菌的侵入以及调节免疫机制等方面有着重要作用。最近的研究发现, 肠道菌群在人类的健康和疾病之间具有重要作用, 这引起人们迫切希望了解肠道微生物群落和它们如何影响机体健康的强烈兴趣<sup>[2]</sup>。肠道的屏障功能包含肠黏膜的机械屏障、生物屏障、化学屏障及免疫屏障等。1976 年著名学者 Genant 等<sup>[3]</sup>

基金项目: 甘肃省自然科学基金计划 (1506RJZA048); 甘肃省中药现代制造工程研究院项目 (YWW-2015049); 甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室开放基金项目 (GSMBKY2015-07); 甘肃省财政厅基本科研业务课题 (BH2010-428); 甘肃省中医药管理局科研课题 (GZK-2016-17)

\* 通讯作者: 宋敏, Email: 1096016311@qq.com

首先报道炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者出现了骨代谢异常, 并发现 IBD 患者尤其是青少年存在骨量减少的情况。有越来越多的证据显示环境因素与肠道菌群之间的相互作用, 导致代谢性疾病包括骨质疏松症的风险增加<sup>[4]</sup>。本文将从以下方面进行综述肠道免疫功能与骨代谢的研究进展。

## 1 肠道免疫屏障的组成

研究<sup>[5]</sup>表明肠道具有 400 m<sup>2</sup> 的巨大表面积, 小肠内部有无数的绒毛, 每根绒毛上又有无数的微绒毛, 总表面积达到 300 m<sup>2</sup>, 远大于皮肤 (2 m<sup>2</sup>) 及肺部黏膜系统 (80 m<sup>2</sup>) 的表面积, 机体肠道有七成以上的免疫细胞, 如巨噬细胞、T 细胞、NK 细胞、B 细胞等集中在肠道, 有七成以上的免疫球蛋白 A, 又有众多的细菌, 肠道是消化器官, 又是免疫器官, 组成了机体免疫系统的第一道防线<sup>[6]</sup>。

肠黏膜是一个不断变化的动态环境, 胃肠道的上皮表面构成对“外界”的物理屏障, 从而为机体提供了防御感染的第一层防御; 第二层防御是发现的与上皮细胞相邻的黏液层, 即覆盖在胃肠道的上皮表面由一个复杂的网络粘蛋白和抗微生物蛋白组成, 从而阻碍微生物到达上皮细胞; 第三层防御是由居住在肠道的众多免疫细胞提供、或是分散在整个肠上皮和固有层的淋巴系统提供, 如 Peyer 氏集合淋巴结、肠系膜淋巴结等<sup>[7]</sup>。黏液层、上皮细胞和免疫细胞共同构成肠黏膜屏障功能, 防止外生有害微生物通过肠道侵犯机体, 其中最重要的是免疫系统提供的针对潜在有害共生生物的屏障<sup>[8]</sup>。

传统上病原体的感染被认为是微生物和免疫系统之间的斗争, 免疫系统在阻止病原菌定植在宿主致病过程中起到了关键的作用<sup>[9]</sup>。肠道微生物的免疫功能主要是防止致病菌定植肠道生长和肠道原有细菌微生物群落的破坏从而影响机体的健康, 这种调节菌群紊乱、抑制病原菌生长的机制是复杂的, 包括竞争性代谢性相互作用、定位肠龛和诱导宿主的免疫反应, 反过来, 病原体进化以逃避共生介导的抗侵袭<sup>[10-12]</sup>。因此, 肠道共生菌、病原体、肠道原有菌之间的相互作用对肠道免疫功能有重大意义, 了解病原菌共生的相互作用可能会带给新的治疗方法来治疗相关性疾病。

## 2 肠道免疫功能与骨代谢

肠道免疫功能即肠道免疫屏障, 研究发现, 肠道

菌群所引起炎症性肠病而引起自身免疫状态的改变, 而自身免疫状态改变与机体的骨量丢失相关, 说明了肠道菌群与骨组织间存在着某种关系<sup>[13]</sup>。有研究已证明宿主的免疫系统受肠道菌群的影响, 而免疫系统的变化与机体骨代谢紧密相关<sup>[14,15]</sup>。所以, 研究肠道菌群、免疫系统、骨代谢三者的关系, 有助于进一步阐明肠道菌群通过调控宿主免疫系统来作用于机体骨代谢的机制, 这可能对临床治疗骨质疏松症提供一种新的思维策略。

### 2.1 肠道免疫功能与骨髓间充质干细胞

骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs) 是存在于骨髓中的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的干细胞群体, BMMSCs 与骨质疏松骨代谢密切相关, 骨髓间充质干细胞产生中胚层细胞能分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肌细胞、肝细胞和神经细胞等, 有治疗各种疾病的潜能。

Zhang 等<sup>[16]</sup>研究 BMMSCs 在大鼠异位肠移植术后小肠黏膜屏障的保护作用中, 用同种异体骨髓间充质干细胞, 通过静脉途径移植到灵长类动物并分布到胃肠道增殖, 由于多种生长因子的分泌, 骨髓间充质干细胞具有免疫调节能力, 骨髓间充质干细胞减少大鼠肠道缺血再灌注损伤, 明显延长复合组织异体移植的存活时间和促进移植组织血运的重建。Rahmi 等<sup>[17]</sup>研究发现, 炎症性肠病大鼠模型中 BMMSCs 增生活跃, 诱导抗炎性细胞因子 (TGF- $\beta_2$  和 IL-10 等) 表达增加, 在宿主肠道组织修复过程中多种生长因子 (EGF 和 VEGF 等) 表达增加。BMMSCs 在肠黏膜屏障功能损伤时, 在多种细胞因子参与可以保护和修复受损的肠黏膜屏障功能, 但这种机制是复杂的, 需要进一步研究。

### 2.2 肠道免疫功能与成骨细胞

成骨细胞 (osteoblast, OB) 和破骨细胞 (osteoclast, OC) 是骨代谢中维持骨量的两种主要细胞, 在正常骨组织二者处于动态平衡中, 这种平衡关系被打破, 就会导致骨代谢疾病, 常见的如骨质疏松症等。近年来, 通过肠道免疫系统调节 OB、OC 进而影响骨代谢的研究报道逐渐增多, 这将对骨质疏松症的治疗提供新的治疗思路。

免疫系统是一个平行的智能系统, 包括肠道免疫系统及阑尾, 已经证实<sup>[18]</sup>造血干细胞从在于骨髓以外的组织, 间充质干细胞能从儿童和成人年龄组获得 (0~18 岁) 的正常阑尾分离出来。阑尾对肠道免疫的发展是很重要的, 人们已经能从动物和人类

的阑尾分离出造血干细胞。De Coppi 等<sup>[19]</sup>手术切除非炎症阑尾,并分离出间充质干细胞即阑尾来源的间充质干细胞(appendix-derived mesenchymal stem cells, ADMCs),通过免疫组化法和细胞化学证实其向成骨、脂肪和肌源性分化。ADMCs 在成骨条件下分化为成骨细胞,并且此过程中显示碱性磷酸酶的表达增加。

### 2.3 肠道免疫功能与破骨细胞

白三烯 B4(LTB4)是一种来自于花生四烯酸的强效炎症介质,已经确定 LTB4 的两个 G 蛋白偶联受体:高亲和性受体蛋白 BLT1 和低亲和力受体蛋白 BLT2,这两种受体主要是对百日咳毒素敏感的胃肠道 G 蛋白,BLT2 在破骨细胞高表达。Yokomizo 等<sup>[20]</sup>研究发现 BLT1 缺陷在各种炎症模型小鼠表现出明显症状,如骨质疏松症、腹膜炎、支气管哮喘、类风湿关节炎和动脉粥样硬化。在小鼠中,BLT2 蛋白表达仅限于肠上皮细胞和表皮角质层细胞,BLT2 蛋白缺失的小鼠模型由于肠道免疫屏障功能减弱,小鼠在给右旋糖酐硫酸酯药表现出结肠炎症状加重。

## 3 肠道免疫功能紊乱与骨代谢

长期以来人们认为肠道是通过吸收钙的关键骨盐来调节骨质,在多种动物模型和人体内肠道微生物可调节骨密度、骨强度<sup>[21]</sup>。几种益生元,达到低位肠道导致肠道菌群的变化,这种改变被认为是提高了纤维发酵产生的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)的作用,青少年身体中、动物模型中钙吸收率的增强与其骨密度和强度增加成正比<sup>[22]</sup>。通过影响饮食而影响肠道微生物,继而如何调节骨质的机制知之甚少,正如上述观念认为是饮食或益生元纤维影响到低位肠道微生物纤维发酵产生的短链脂肪酸的作用,由此产生的较低的 pH 值环境已被认为是减少络合的矿物质,如形成磷酸钙<sup>[23]</sup>。因此,更多的钙将被吸收,以支持骨的增长,短链脂肪酸可提高肠道对钙的吸收而维持骨骼的健康<sup>[24]</sup>。

肠道菌群对骨的作用可以通过调节免疫系统实现。雌激素缺乏症产生的慢性炎症状态、饮食中的脂肪和医学滥用抗生素可增加肠道微生物的炎症环境,能导致骨质疏松症的发生<sup>[25]</sup>。肠道菌群在免疫系统不断的沟通,它们有助于抑制无害的共生微生物的免疫反应,有助于保护宿主免受病原体的入侵,无菌动物有不成熟的肠道黏膜免疫系统,肠道微生物帮助塑造全身免疫<sup>[26]</sup>。研究表明<sup>[27]</sup>,无菌小鼠肠道植入一定细菌后骨量增加(与破骨细胞减少有

关系)和免疫系统发生改变(与降低 TNF $\alpha$  和 T 细胞的表达有关)。热灭活的乳酸乳球菌 G50 给予衰老小鼠模型 1 月后加速小鼠老年性骨质疏松症的发展<sup>[28]</sup>。可见肠道微生物与肠道免疫系统相互作用共同影响骨代谢。

炎性肠病患者,在小肠粘膜某些面筋蛋白结合后与 HLA-DQ2 或 HLA-DQ8 具有较高的亲和力,后激活特异性 T 细胞而破坏小肠绒毛的吸收功能,此过程中自身抗原组织转谷氨酰胺酶通过增强与 DQ2 或 DQ8T 的结合产生脱蛋白肽进而与 T 细胞反应,产生典型症状如骨质疏松症、腹泻和吸收不良性贫血<sup>[29]</sup>。炎性肠病在骨质疏松发展中的作用重大<sup>[33]</sup>。炎性肠病能通过炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等)促进破骨细胞的活性;能通过相关信号通路(如 RANK-RANKL-OPG 信号通路、Wnt 信号通路等)促进破骨细胞分化成熟而导致骨量丢失增加;能通过对维生素及钙等营养物质的调节,而调节骨质<sup>[30-34]</sup>。

## 4 展望

肠道免疫功能紊乱与骨质疏松症关系密切,但往往容易被忽视。肠道免疫功能紊乱患者骨质疏松及骨质疏松性骨折的风险增加,尤其是在 IBD 并伴有绝经后的女性、老年男性、低身体质量指数、使用糖皮质激素患者、有骨质疏松症家族史、及营养吸收不良患者更易发生骨质疏松症及骨折风险。主要治疗包括改善骨质疏松症的危险因素,如钙和维生素 D 的补充,纠正激素缺乏症、戒烟、改善生活方式、控制炎性肠病等。尽管随着科学技术的进步,肠道免疫功能与骨质疏松症关系的研究越来越多,机制也在不断地阐明,但该领域仍有许多未知点需要进一步阐述,这将会从肠道免疫途径治疗骨质疏松奠定理论基础。

### 【参 考 文 献】

- [1] 袁斯远,何芳,盛彤,等.骨代谢与肠道菌群.中国组织工程研究,2015,19(42):6838-6842.  
Yuan SY, He F, Sheng T, et al. Bone metabolism and intestinal flora. China Tissue Engineering Research, 2015, 19(42): 6838-6842. (In Chinese)
- [2] Marchesi JR. Prokaryotic and eukaryotic diversity of the human gut. Adv Appl Microbiol, 2010, 72(10): 43-62.
- [3] Genant HK, Mall JC, Wagonfeld JB, et al. Skeletal demineralization and growth retardation in inflammatory bowel disease. Invest Radiol, 1976, 11(6): 541-549.
- [4] Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, et al. Akkermansia

- muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 2016, 65(3):426-436.
- [ 5 ] Caricilli AM, Castoldi A, Câmara NO. Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 15;5(1):18-32.
- [ 6 ] El Aidy S, Van Baarlen P, Derrien M, et al. Temporal and spatial interplay of microbiota and intestinal mucosa drive establishment of immune homeostasis in conventionalized mice. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(5):567-579.
- [ 7 ] Perez - Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, et al. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(3):135-148.
- [ 8 ] Tincati C, Douek DC, Marchetti G. Gut barrier structure, mucosal immunity and intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of HIV infection. *AIDS Res Ther*, 2016, 11(11):13-19.
- [ 9 ] Brugman S, Perdijk O, van Neerven RJ, et al. Mucosal Immune Development in Early Life: Setting the Stage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2015, 63(4):251-268.
- [ 10 ] Kamada N, Chen CY, Inohara N, et al. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*, 2013, 14(7):685-690.
- [ 11 ] Ohno H, Hase K. Glycoprotein 2 (GP2): grabbing the FimH bacteria into M cells for mucosal immunity. *Gut Microbes*, 2010, 1(6):407-410.
- [ 12 ] Owen JL, Mohamadzadeh M. Microbial activation of gut dendritic cells and the control of mucosal immunity. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(11):619-631.
- [ 13 ] Folli F, Sabowitz BN, Schwesinger W, et al. Bariatric surgery and bone disease: from clinical perspective to molecular insights. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36(11):1373-1379.
- [ 14 ] Schmidt S, Mellström D, Norjavaara E, et al. Longitudinal assessment of bone mineral density in children and adolescents within inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55(5):511-518.
- [ 15 ] Laakso S, Valta H, Verkasalo M, et al. Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease—a prospective study. *J Pediatr*, 2014, 164(6):1436-1443.
- [ 16 ] Zhang W, Shen ZY, Song HL, et al. Protective effect of bone marrow mesenchymal stem cells in intestinal barrier permeability after heterotopic intestinal transplantation. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(23):7442-7451.
- [ 17 ] Rahmi G, Pidal L, Silva AK, et al. Designing 3D mesenchymal stem cell sheets merging magnetic and fluorescent features: when cell sheet technology meets image-guided cell therapy. *Theranostics*, 2016, 6(5):739-751.
- [ 18 ] Bazar KA, Lee P, Joon Yun A. An "eye" in the gut (the appendix as a sentinel sensory organ of the immune intelligence network). *Med Hypotheses*, 2004, 63(4):752-758.
- [ 19 ] De Coppi P, Pozzobon M, Piccoli M, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from human vermiform appendix. *J Surg Res*, 2006, 135(1):85-91.
- [ 20 ] Yokomizo T. Two distinct leukotriene B4 receptors, BLT1 and BLT2. *J Biochem*, 2015, 157(2):65-71.
- [ 21 ] McCabe L, Britton RA, Parameswaran N, et al. Prebiotic and probiotic regulation of bone health: role of the intestine and its microbiome. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13(6):363-371.
- [ 22 ] Connie M Weaver. Diet gut microbiome, and bone health. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13(2):125-130.
- [ 23 ] Weaver CM, Martin BR, Story JA, et al. Novel fibers increase bone calcium content and strength beyond efficiency of large intestine fermentation. *J Agric Food Hem*, 2010, 58(16):8952-8957.
- [ 24 ] Donohoe DR, Garge N, Zhang XX, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metabolism*, 2011, 13(5):517-526.
- [ 25 ] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 2010, 31(3):266-300.
- [ 26 ] Machpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal bacteria and the gut-associated immune system of the chicken [J]. *Animal Health Research Reviews*, 2008, 9(1):101-110.
- [ 27 ] Klara Sjögren, Cecilia Engdahl, Petra Henning, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6):1357-1367.
- [ 28 ] Kimoto-Nira H, Mizumachi K, Okamoto T, et al. Influence of long-term consumption of a lactococcus lactis strain on the intestinal immunity and intestinal flora of the senescence-accelerated mouse. *Br J Nutr*, 2009, 102(2):181-185.
- [ 29 ] Kahaly GJ, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity. *Dig Dis* 2015;33(2):155-161.
- [ 30 ] 夏婷, 李双庆. 炎症相关骨质疏松症的发病机制. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(1):117-120.  
Xia T, Li SQ. The pathogenesis of inflammation associated osteoporosis. *Chin J Osteoporos*, 2015, 21(1):117-120. (In Chinese)
- [ 31 ] Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(2):168-174.
- [ 32 ] Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas*, 2013, 76(4):315-319.
- [ 33 ] Miznerova E, Hlavaty T, Koller T, et al. The prevalence and risk factors for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Bratisl Lek Listy*, 2013, 114(8):439-445.
- [ 34 ] Hilmi I, Sunderesvaran K, Ananda V, et al. Increased fracture risk and osteoporosis not associated with vitamin D levels in Malaysian patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6):2415-2421.

(收稿日期: 2016-11-30; 修回日期: 2017-02-06)