

肠道菌群代谢产物对免疫细胞的作用

彭丹¹, 何秋水^{1,2}, 张晶³

(1. 首都医科大学基础医学院 病原生物学系, 北京 100069; 2. 芬兰图尔库大学 医学微生物和免疫学系, 图尔库 20520; 3. 首都医科大学附属北京佑安医院 丙肝与中毒性肝病科, 北京 100069)

摘要: 肠道不仅是营养物质吸收的场所, 也是共生菌群的栖息地。肠道菌群对肠道免疫系统的发育、成熟发挥重要作用。然而, 肠道菌群与肠道免疫之间的相互作用非常复杂, 可能取决于多种生物活性小分子代谢物的产生。该文将对肠道菌群产生的代谢产物及其对免疫细胞的作用进行综述, 为肠道菌群或菌群代谢物调节宿主健康的分子机制研究提供思路。

关键词: 肠道菌群; 共生菌群; 代谢产物; 免疫细胞

中图分类号: R372

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2022)04-0317-06

肠道菌群在维持肠道生理和机体内环境稳定方面发挥关键作用^[1]。研究表明, 肠道菌群与肠道免疫之间的相互作用可能取决于多种生物活性小分子代谢物的产生, 这些代谢物可以直接来源于肠道菌群, 也可来源于食物的分解代谢^[2]。本文将对肠道菌群产生的代谢产物及其对免疫细胞的作用进行综述, 为肠道菌群或菌群代谢物调节宿主健康的分子机制研究提供思路。

1 肠道菌群代谢产物

肠道菌群可以产生大量的小分子代谢物, 如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、胆汁酸、吲哚及吲哚衍生物等。以下将介绍这几种肠道菌群代谢产物的一般情况。详见表 1。

1.1 SCFA SCFA 主要包括乙酸、丙酸及丁酸等。乙酸由拟杆菌门、双歧杆菌属、梭菌属发酵多糖产生^[3]; 丙酸由拟杆菌门和梭菌属产生; 丁酸主要来源于厚壁菌门^[4]。肠道菌群产生乙酸主要涉及 2 个代谢途径, 其一如拟杆菌门、双歧杆菌属等通过乙酰辅酶 A 途径代谢丙酮酸产生; 其二如梭状芽

胞杆菌属、链球菌属等利用 H₂ 和 CO₂ 或甲酸通过 Wood-Ljungdahl 途径合成^[3, 5]。

肠道菌群参与丙酸形成的主要途径有 3 条: 琥珀酸途径、丙烯酸酯途径和丙二醇途径。大多数丙酸是由拟杆菌门的细菌利用琥珀酸途径产生的。丙烯酸酯途径是韦荣氏球菌属和毛螺菌属通过几种酶促反应将乳酸转化为丙酸^[6]。丙二醇途径是毛螺菌属以脱氧己糖为底物将丙二醇转化为丙酸的过程^[7]。

丁酸的产生主要有 2 条途径, 其一是由 2 个乙酰辅酶 A 分子缩合被还原为丁酰辅酶 A, 后者再通过磷酸丁酰转移酶和丁酸激酶途径产生丁酸^[8]; 其二如肠道中真菌属、罗氏菌属等也可通过乙酸辅酶 A-转移酶途径合成丁酸^[9-10]。

1.2 色氨酸代谢产物 肠道菌群可以将色氨酸转化为吲哚和吲哚衍生物^[11]。拟杆菌属和埃希菌属通过色氨酸酶将色氨酸转化为吲哚^[12]。梭状芽孢杆菌属将色氨酸分解为色胺、吲哚乳酸(indolelactic acid, ILA)和吲哚丙酸(indolepropionic acid, IPA), 再将 IPA 转化为吲哚-3-乙酸^[13]。乳酸杆菌属通过芳香族氨基酸氨基转移酶和吲哚乳酸脱氢酶将色氨酸转化为吲哚醛和 ILA, 阻止病原菌如白色念珠菌在肠道中的定植, 从而维持肠道内环境的稳定^[14]。肠道菌群对色氨酸的代谢极为复杂, 而色氨酸代谢的主要贡献者仍然未知, 还需要进一步的研究。

1.3 胆汁酸 食物、胆汁酸及肠道菌群之间的相互作用非常复杂^[15]。95%的胆汁酸通过肠道上皮细胞的顶端钠依赖性胆酸转运体(apical sodium-de-

收稿日期: 2020-06-23

基金项目: 北京市自然科学基金海淀原始创新联合基金前沿项目(19L2043); 国家十三五重大传染病防治科技重大专项(2018ZX10715005-004-006); 国家十三五重大传染病防治科技重大专项(2017ZX10202101-004-001); 首都医科大学 2020 临床专科学院(系)开放课题(20200930)

作者简介: 彭丹(1992-), 女, 博士生, 主要从事呼吸道感染与菌群相关研究

通信作者: 张晶(E-mail: drzhangjing@163.com)

pendent bile acid transporter, ASBT)在回肠末端被重吸收; 未被 ASBT 重吸收的初级胆汁酸进入结肠, 在肠道菌群的作用下通过 7 位脱羟基代谢成次级胆汁酸, 包括石胆酸(lithocholic acid, LCA)

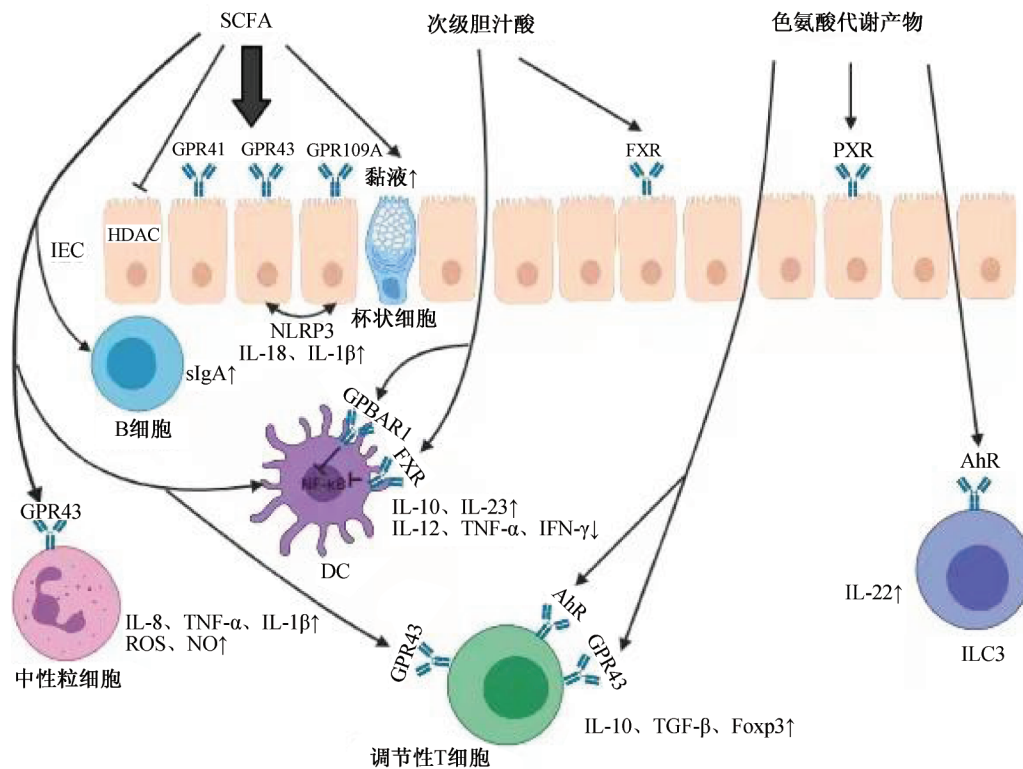
和脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)^[16-17]。梭状芽孢杆菌属、脆弱拟杆菌属等可以产生胆汁酸^[17]。拟杆菌属、双歧杆菌和梭菌属(XIVa 和 XI 簇)等能够产生次级胆汁酸^[18-21]。

表 1 肠道菌群代谢产物

代谢产物	已知的产生菌门和菌属	参考文献
乙酸	双歧杆菌属、拟杆菌属、梭菌属、甲烷短杆菌属、 <i>Blautia hydrogenotrophica</i> 、瘤胃球菌属、真菌属、粪杆菌属、普氏杆菌属和链球菌属	[3][5]
丙酸	拟杆菌门、梭菌属、韦荣氏球菌属、毛螺菌属、变形杆菌属和鼠伤寒沙门菌	[3][6][7]
丁酸	厚壁菌门、粪肠球菌属、真菌属、罗氏菌属、粪球菌属和粪杆菌属	[4][6][9]
吲哚	无色杆菌属、副大肠杆菌属、拟杆菌属、梭菌属和埃希菌属	[11][12]
吲哚衍生物	梭状芽孢杆菌属、消化链球菌属、乳酸杆菌属、真菌属、拟杆菌属、双歧杆菌属	[13][14]
胆汁酸	瘤胃球菌属、脆弱拟杆菌属、普通拟杆菌属、产气荚膜梭菌属、消化性链球菌属、宰酮假单胞菌属、植物乳杆菌属、双歧杆菌属、梭菌属和真菌属	[17]

2 肠道菌群代谢产物对各种肠道免疫细胞的作用

近年来多项研究表明, 肠道菌群代谢物可调节免疫细胞的功能, 现总结如下。详见图 1。



注: IEC 为肠道上皮细胞(intestinal epithelial cell); GPR 为 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor); HDAC 为组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase); NLRP3 为 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3); FXR 为法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor); PXR 为孕烷 X 受体(pregnanane X receptor); AhR 为芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor); GPBAR1 为 G 蛋白胆汁酸偶联受体 1(G-protein-coupled bile acid receptor 1); ROS 为活性氧(reactive oxygen species); Foxp3 为叉头框蛋白 P3(forkhead box protein P3)。

图 1 肠道菌群代谢产物对肠道免疫细胞的作用

2.1 肠道上皮细胞 肠道表面由 IEC 组成,参与黏膜的固有免疫防御。SCFA 可与 GPR(GPR41、GPR43 和 GPR109A)结合,维持肠上皮屏障和肠道免疫功能^[22]。丁酸可以通过抑制 HDAC 影响 IEC 的增殖、凋亡和分化,从而抑制结直肠癌和炎症的发生发展。SCFA 可促进杯状细胞中黏液蛋白基因的转录。有研究者发现,将能产生 SCFA 的细菌接种于无菌小鼠后,可诱导杯状细胞的分化和黏液的分泌,以此维持 IEC 的完整性^[23]。SCFA 也可抑制 NF- κ B 信号通路,进而抑制炎症细胞分泌 IL-2、IL-6、TNF- α 等炎症因子,从而维持肠道免疫稳态^[24]。

丁酸通过激活 IEC 中的 GPR43 或 GPR109A 影响 NLRP3 炎症小体发生寡聚反应,产生和分泌细胞因子 IL-1 β 和 IL-18,从而有利于肠道屏障完整性的维持^[25-26]。

此外,次级胆汁酸(DCA 和 LCA)通过与 IEC 中表达的 FXR 结合,调节 IEC 的完整性和菌群组成^[27]。吡啶通过与 PXR 结合促进肠道屏障功能,有助于加强上皮细胞紧密连接和减少炎症因子的产生。因此,肠道菌群代谢产物维持了肠道上皮屏障的完整性及肠内免疫稳态。

2.2 ILC 研究报道菌群代谢物可以调节 ILC,尤其是 ILC3^[28]。ILC3 参与调控肠道免疫、炎症和肠组织稳态。ILC3 所释放的淋巴毒素 α 3 能够促进黏膜相关 IgA 的释放,参与维持肠道菌群的稳态并抵抗病原菌的过度繁殖^[29]。

吡啶酸可以靶向激活固有层中的 AhR,而大量研究表明,AhR 参与 ILC3 的成熟与分化。在 AhR^{-/-}小鼠中,ILC3 分泌的 IL-7R 与 IEC 分泌的 IL-7 均减少,导致 ILC3 凋亡基因表达使细胞凋亡增加^[30]。Chun 等^[31]研究表明,乙酸和丙酸通过 GPR43 促进结肠 ILC3 的扩增和功能。

ILC3 主要分泌细胞因子 IL-22,IL-22 通过促进上皮细胞抗菌肽的表达限制共生菌的过度生长;IL-22 也可诱发表面蛋白岩藻糖基化促进有益菌的定植,同时促进黏蛋白的分泌增强杯状细胞的增殖能力^[32-35]。总的来说,ILC3 和 IL-22 分泌量的平衡在很大程度上依赖于 AhR 的产生。因此,代谢产物对于抵抗病原菌定植和维持肠道免疫稳态至关重要。

2.3 DC DC 的活化、存活和成熟主要受菌群组成、细胞因子分泌及代谢物产生等因素的影响^[36-37]。

有证据表明,丁酸可能有调节 DC 抗原表达的能力,诱导 T 细胞分化。研究显示,用丁酸处理 DC 后可降低其共刺激配体的表达,如 CD40、CD80、CD86 和 MHC II 类分子^[38]。次级胆汁酸作为 GPR1 和 FXR 的激动剂可调节 DC 的功能^[39]。因此,肠道菌群代谢产物影响 DC 的分化和成熟,对肠道黏膜免疫防御有重要作用。

2.4 中性粒细胞 有研究表明,SCFA 是中性粒细胞的有效激活剂,它们通过与 GPR43 结合诱导中性粒细胞趋化。而 GPR43 依赖的信号转导通路导致了 p38 MAPK 的磷酸化和激活^[40]。与野生型结肠炎小鼠相比,SCFA(乙酸或丁酸)作用于 GPR43^{-/-}结肠炎小鼠,导致其结肠中性粒细胞数减少^[41]。SCFA 抑制 HDAC 的活性也抑制了中性粒细胞中 NF- κ B 信号通路的活性及 NO 的产生^[42]。因此,肠道菌群代谢产物 SCFA 可促使中性粒细胞向炎症部位迁移并促进其产生活性氧类从而保护肠道有益菌,调节细胞内信号转导及炎症反应过程。

2.5 CD4⁺T 淋巴细胞

2.5.1 Th Th1 和 Th2 在正常情况下是相互制衡的,受到彼此分泌的细胞因子的调节和制约^[43]。相关研究表明,SCFA 可通过抑制 HDAC 促进 Th1 分化,调节机体免疫反应^[44]。SCFA 还可经 GPR43 激活 Th1 中 STAT3 和 mTOR 通路,使转录因子 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 1 表达上调,从而促进 Th1 生成 IL-10,缓解小鼠结肠炎^[45]。Pols 等^[46]研究表明,LCA 可通过抑制 Th1 的激活控制机体适应性免疫反应。Hirata 等^[47]研究表明,D-色氨酸可抑制 Th2 的分化,从而减轻过敏性气道炎症和气道高反应性。SCFA 具有抑炎作用,但 Wen 等^[48]研究表明,SCFA 也可能增强 Th2 型细胞因子的产生,关于 SCFA 对 Th2 分化和功能的影响需要进一步研究。

研究表明,丁酸可通过抑制 IL-23 和 IL-12 p70 的分泌阻止幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞极化为 Th1 与 Th17^[49]。吡啶-3 乳酸引起的 AhR 构象改变可抑制小鼠 Th17 的体外极化^[50]。这些研究说明肠道菌群代谢产物可通过影响 Th 影响机体免疫反应。

2.5.2 Treg 为维持免疫平衡,免疫系统必须耐受来自食物和肠道菌群的抗原,上述抗原部分依赖于可诱导的 Treg。Treg 引起 CD4、CD25 和 Foxp3 的表达以及抑炎细胞因子 TGF- β 和 IL-10 的产生。

多项研究表明, SCFA 可影响结肠 Foxp3⁺/IL-10⁺Treg 的数量, 从而影响机体对 Treg 的调节^[51]。不同种类 SCFA 通过不同的机制调节 Treg: 乙酸和丙酸刺激已存在的结肠 Treg 扩增, 而丁酸则促进初始 T 细胞向 Treg 的分化。除了直接调节 T 细胞的反应, SCFA 可调节 DC-T 细胞的相互作用, 通过 HDAC 抑制剂抑制 NF- κ B 表达病毒癌基因同源物 B 和诱导抗炎基因 GPR109A 激活 DC 从而导致 Treg 的分化^[52-53]。

色氨酸代谢物(如烟酸)可以作为 GPR35 和 GPR109A 激动剂诱导结肠 Treg 分化。研究表明, 无菌小鼠盲肠固有层中的 Treg 数量明显少于正常小鼠, 提示 Treg 的发育部分依赖于肠道菌群的刺激。进一步研究显示, 经菌群移植的无菌小鼠, 盲肠中 Treg 的数量可恢复正常^[14,54]。因此, 肠道菌群代谢产物影响 Treg 的发育成熟, 在维持肠道免疫平衡中发挥重要作用。

2.6 B 淋巴细胞 研究表明, SCFA 可通过抑制 HDAC 调节 B 细胞的基因表达, 促进抗体的分泌^[55]。进一步的研究发现, SCFA 可增强 B 细胞的氧化磷酸化、糖酵解和脂肪酸合成过程^[56]。这些功能增加了线粒体能量的产生, 从而促进 B 细胞的激活、分化和抗体产生。因此, 肠道菌群代谢产物 SCFA 影响 B 细胞的激活、分化及抗体产生, 从而防止病原菌的感染, 但菌群代谢物调节 B 细胞抗体产生的具体机制尚不清楚, 有待进一步研究。

3 结语

肠道菌群代谢产物影响固有和适应性免疫细胞的激活、分化及成熟, 从而调节抑炎或促炎反应, 以维持肠道免疫平衡及防止病原菌感染。明确肠道菌群或菌群代谢物调节宿主健康的分子机制对探索疾病干预的新途径具有十分重要的意义。然而, 代谢产物对宿主-微生物相互作用的调控研究目前仅局限于肠道免疫和菌群组成等方面, 其深入的分子机制尚不清楚。宿主和菌群之间的相互作用是复杂多变的。目前仍有很多方面值得探究: (1)代谢物可来源于宿主、菌群或两者共同作用, 这些代谢物的具体来源以及不同菌群的多种代谢物之间的相互作用还不清楚; (2)尚未确定生物活性的菌群代谢物和肠道菌群对宿主有哪些作用; (3)肠道菌群与病原体之间的相互作用及其机制尚未阐明; (4)多项研究表明, 肠道菌群及其代谢产物与许多疾病有

联系, 对菌群代谢产物及宿主进行免疫监测是否有助于疾病的精准治疗和个性化干预。目前新的研究方法, 宏基因组学及多组学的联合应用将进一步阐明代谢物生物合成机制及代谢物对宿主免疫的影响, 为利用小分子代谢物预防或治疗菌群相关疾病开拓了思路。

参考文献

- [1] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341-352.
- [2] Chen F, Stappenbeck TS. Microbiome control of innate reactivity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 56: 107-113.
- [3] Koh A, de Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, *et al.* From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345.
- [4] Martin-Gallausiaux C, Béguet-Crespel F, Marinelli L, *et al.* Butyrate produced by gut commensal bacteria activates TGF- β 1 expression through the transcription factor SP1 in human intestinal epithelial cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9742.
- [5] Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(10): 661-672.
- [6] Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, *et al.* Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism[J]. *Proc Nutr Soc*, 2015, 74(1): 13-22.
- [7] Reichardt N, Duncan SH, Young P, *et al.* Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota[J]. *Isme J*, 2014, 8(6): 1323-1335.
- [8] Nguyen TTT, Fujimura Y, Mimura I, *et al.* Cultivable butyrate-producing bacteria of elderly Japanese diagnosed with Alzheimer's disease[J]. *J Microbiol*, 2018, 56(10): 760-771.
- [9] Fu X, Liu Z, Zhu C, *et al.* Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(sup1): S130-S152.
- [10] Rios-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, *et al.* Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 185.
- [11] Lee JH, Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2010, 34(4): 426-444.
- [12] Scott SA, Fu J, Chang PV. Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(32): 19376-19387.
- [13] Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in

- health and disease[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3294.
- [14] Wang G, Huang S, Wang Y, *et al.* Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(20): 3917-3937.
- [15] Singh J, Metrani R, Shivanagoudra SR, *et al.* Review on bile acids: effects of the gut microbiome, interactions with dietary fiber, and alterations in the bioaccessibility of bioactive compounds[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(33): 9124-9138.
- [16] Andreas S, Jutta S, Miriam T, *et al.* Evidence of functional bile acid signaling pathways in adipocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 483: 1-10.
- [17] Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, *et al.* Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 41-50.
- [18] Funabashi, M., Grove, T. L., Wang, M. *et al.* A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome[J]. *Nature*, 2020, 58:566-570.
- [19] Kisiela M, Skarka A, Ebert B, *et al.* Hydroxysteroid dehydrogenases (HSDs) in bacteria: a bioinformatic perspective [J]. *J Steroid Biochem Mole Biol*, 2012, 129(1-2): 31-46.
- [20] Doden H, Sallam LA, Devendran S, *et al.* Metabolism of oxo-bile acids and characterization of recombinant 12 α -hydroxysteroid dehydrogenases from bile acid 7 α -dehydroxylating human gut bacteria [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2018, 84(10): e00235-18.
- [21] Quinn RA, Melnik AV, Vrbanc A, *et al.* Global chemical effects of the microbiome include new bile-acid conjugations [J]. *Nature*, 2020, 579(7797): 123-129.
- [22] Venegas DP, De la Fuente MK, Landskron G, *et al.* Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277.
- [23] Ghorbani P, Santhakumar P, Hu Q, *et al.* Short-chain fatty acids affect cystic fibrosis airway inflammation and bacterial growth[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 1033-1045.
- [24] Solis AG, Klapholz M, Zhao JR, *et al.* The bidirectional nature of microbiome-epithelial cell interactions[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2020, 56: 45-51.
- [25] Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, *et al.* Epithelial IL-18 equilibrium controls barrier function in colitis [J]. *Cell*, 2015, 163(6): 1444-1456.
- [26] Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives[J]. *J Inflamm Res*, 2015, 8: 15-27.
- [27] Schubert K, Olde Damink SWM, von Bergen M, *et al.* Interactions between bile salts, gut microbiota, and hepatic innate immunity[J]. *Immunol Rev*, 2017, 279(1): 23-35.
- [28] Zhou WQ, Sonnenberg GF. Activation and suppression of group 3 innate lymphoid cells in the gut[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(8): 721-733.
- [29] Liu BY, Ye BQ, Zhu XX, *et al.* An inducible circular RNA circKent2 inhibits ILC3 activation to facilitate colitis resolution[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4076.
- [30] Qiu J, Heller JJ, Guo XH, *et al.* The Aryl hydrocarbon receptor regulates gut immunity through modulation of innate lymphoid cells[J]. *Immunity*, 2012, 36(1): 92-104.
- [31] Chun E, Lavoie S, Fonseca-Pereira D, *et al.* Metabolite-sensing receptor Ffar2 regulates colonic group 3 innate lymphoid cells and gut immunity[J]. *Immunity*, 2019, 51(5): 871-884. e6.
- [32] 潘登登, 秦环龙. 固有淋巴细胞在肠道稳态和疾病中的研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2018, 38(6): 464-467.
- [33] Gronke K, Hernández PP, Zimmermann J, *et al.* Interleukin-22 protects intestinal stem cells against genotoxic stress [J]. *Nature*, 2019, 566(7743): 249-253.
- [34] Mao K, Baptista AP, Tamoutounour S, *et al.* Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism[J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 255-259.
- [35] Lamas B, Richard ML, Leducq V, *et al.* CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands[J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 598-605.
- [36] Martínez-López M, Iborra S, Conde-Garrosa R, *et al.* Microbiota sensing by mtlc-syk axis in dendritic cells regulates interleukin-17 and -22 production and promotes intestinal barrier integrity[J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 446-461. e1-e9.
- [37] Schaupp L, Muth S, Rogell L, *et al.* Microbiota-induced type I interferons instruct a poised basal state of dendritic cells[J]. *Cell*, 2020, 181(5): 1080-1096. e1-e8.
- [38] Berndt BE, Zhang M, Owyang SY, *et al.* Butyrate increases IL-23 production by stimulated dendritic cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(12): G1384-G1392.
- [39] Giordano D, Magaletti DM, Clark EA, *et al.* Cyclic nucleotides promote monocyte differentiation toward a DC-SIGN+ (CD209) intermediate cell and impair differentiation into dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2003, 171(12): 6421-6430.
- [40] Fachi JL, Sécia C, Rodrigues PB, *et al.* Acetate coordinates neutrophil and ILC3 responses against *C. difficile* through FFAR2[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): jem.20190489.
- [41] Kamp ME, Shim R, Nicholls AJ, *et al.* G protein-coupled receptor 43 modulates neutrophil recruitment during acute inflammation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163750.
- [42] Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, *et al.* The intestinal microbiota in colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 3(6): 954-964.
- [43] Smolinska S, Jutel M, Crameri R, *et al.* Histamine and gut mucosal immune regulation[J]. *Allergy*, 2014, 69(3): 273-281.
- [44] Park J, Kim M, Kang SG, *et al.* Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K path-

- way[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(1): 80-93.
- [45] Sun MM, Wu W, Chen L, *et al.* Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3555.
- [46] Pols TWH, Puchner T, Korkmaz HI, *et al.* Lithocholic acid controls adaptive immune responses by inhibition of Th1 activation through the vitamin D receptor[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176715.
- [47] Hirata S I, Kunisawa J. Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(4): 523-528.
- [48] Wen T, Aronow BJ, Rochman Y, *et al.* Single-cell RNA sequencing identifies inflammatory tissue T cells in eosinophilic esophagitis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 2014-2028.
- [49] Nastasi C, Fredholm S, Willerslev-Olsen A, *et al.* Butyrate and propionate inhibit antigen-specific CD8⁺ T cell activation by suppressing IL-12 production by antigen-presenting cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14516.
- [50] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, *et al.* Salt-responsive gut commensal modulates Th17 axis and disease[J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 585-589.
- [51] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [52] Park J, Kim M, Kang SG, *et al.* Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(1): 80-93.
- [53] Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, *et al.* Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 128-139.
- [54] OMahony SM, Clarke G, Borre YE, *et al.* Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 277: 32-48.
- [55] Petta I, Fraussen J, Somers V, *et al.* Interrelation of diet, gut microbiome, and autoantibody production[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 439.
- [56] Agace WW, McCoy KD. Regionalized development and maintenance of the intestinal adaptive immune landscape[J]. *Immunity*, 2017, 46(4): 532-548.

Effects of metabolites from gut microbiota on immune cells

PENG Dan¹, HE Qiu-shui^{1,2}, ZHANG Jing³ (1. *Department of Pathogenic Biology, Capital Medical University School of Basic Medical Sciences, Beijing 100069, China*; 2. *Department of Medical Microbiology and Immunology, University of Turku, Turku 20520, Finland*; 3. *Department of Hepatitis C and Toxic Liver Diseases, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China*)

Abstract: Human gut is colonized by a huge number of commensal bacteria and is the site of nutrient absorption. The gut microbiota plays an important role in the development and maturation of the intestinal immune system. However, interactions between microbiota and intestinal immunity are very complex, and the crosstalk may depend on the production of multiple biologically active small molecule metabolites. Here, the article reviews the metabolites derived from gut microbiota and their effects on immune cells to provide new ideas for the molecular mechanism clarification of gut microbiota or metabolites in regulating host health.

Key words: gut microbiota; commensal bacteria; metabolite; immune cell