



# 模式识别受体对肠道菌群稳态的影响

孟广勋<sup>1,2\*</sup>

1. 中国科学院上海巴斯德研究所, 微生物、发育与健康研究中心, 中国科学院分子病毒与免疫重点实验室, 上海 200031;

2. 中国科学院大学, 北京 101408

\* 联系人, E-mail: gxmeng@ips.ac.cn

收稿日期: 2021-08-03; 接受日期: 2021-10-26; 网络版发表日期: 2022-03-03

国家自然科学基金(批准号: 81830049, 81761128012)、中国科学院战略性先导科技专项(批准号: XDB29030303)、国际合作重点项目(批准号: 153831KYSB20190008)、国家重点基础研究发展计划(批准号: 2018YFA0507300)、上海市科技重大专项(批准号: 2019SHZDZX02)和学术带头人计划(批准号: 20XD1403900)资助

**摘要** 大量共生微生物定植于人的肠道、肺、皮肤、生殖道等黏膜和屏障器官, 与免疫系统和上皮屏障系统存在动态、复杂的相互作用, 对维持健康至关重要。共生菌群通过其多种组分和代谢物影响免疫系统的发育和功能, 免疫系统则通过多种免疫细胞、免疫因子调控共生菌群的发育、定植和功能。免疫系统包括天然免疫和获得性免疫系统两部分, 而天然免疫系统处于和共生微生物互作或响应病原微生物感染的前沿。本文综述了宿主天然免疫系统的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)的功能缺失或异常对肠道菌群的影响, 主要包括炎症小体、NOD样受体(NOD-like receptor, NLR)、Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)、C型凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR)、维甲酸诱导基因样受体(RIG-I-like receptor, RLR)对肠道菌群的调控, 并指出遗传和环境因素在塑造肠道菌群中的协同作用。

**关键词** 天然免疫, 模式识别受体, 炎症小体, 黏膜免疫, 感染, 肠道, 微生物群, 稳态

人和其他多种高等、低等动物在进化中形成了或复杂、或相对简单的免疫系统。免疫系统的主要功能在传统上被认为是宿主用来抵抗病毒、细菌、真菌、寄生虫等病原微生物感染的。而长久以来人们知道在肠道、肺、皮肤、生殖道等黏膜和屏障器官中有大量共生微生物存在, 最近越来越多的研究表明, 这些共生微生物与宿主的免疫系统存在动态、复杂的相互作用, 而且主要表现为互利共生的关系: 免疫系统通过多种免疫细胞、免疫因子直接或间接调控共生菌群的发育、定植、功能, 共生菌群则通过其多种组分和代谢

产物影响免疫系统的发育和功能。免疫系统与共生菌群的互作不但对于维持肠道等黏膜器官局部的稳态至关重要, 菌群或宿主来源的小分子代谢物或免疫因子也会通过系统的方式影响远端器官的功能状态, 从而影响多种疾病的发生发展。

肠道菌群与免疫系统的动态互作对于维持宿主健康至关重要, 深入了解免疫系统与共生微生物群系的关系和互作机理可能是最终治疗多种人类重要疾病的关键<sup>[1]</sup>。目前有大量文献讨论了肠道菌群在多种疾病中的作用, 很多都涉及肠道菌群对免疫系统功能的影响。

引用格式: 孟广勋. 模式识别受体对肠道菌群稳态的影响. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 571–581

Meng G X. Impact of pattern recognition receptor on the homeostasis of gut microbiota (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 571–581, doi: 10.1360/SSV-2021-0282

响,但对于免疫系统影响肠道菌群的论述较少.免疫系统包括天然免疫和获得性免疫系统两部分,天然免疫系统处于和共生微生物互作或响应病原微生物感染的前沿,而模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)又是这个前沿的前哨.本文主要总结和讨论宿主天然免疫系统的模式识别受体信号对肠道菌群稳态的影响,分泌型IgA等获得性免疫对共生菌群的调控不做讨论.

## 1 炎症小体对肠道菌群的影响

无论是病原微生物还是共生微生物,它们与宿主的互作主要通过宿主天然免疫细胞表达的模式识别受体实现.这些PRRs识别微生物的特征分子(microbe-associated molecular patterns, MAMPs)或代谢产物,如短链脂肪酸、芳香烃受体的配体和多胺等<sup>[2]</sup>,启动炎症信号,从而实现免疫预警或病原清除<sup>[3]</sup>.目前已经发现的PRRs有多种,包括(i) Toll样受体(Toll like receptors, TLRs),这是一类跨膜分子,主要定位于细胞膜或内涵体膜,胞外区识别配体,胞内区负责传递信号;(ii) C型凝集素样受体(C-type lectin-like receptors, CLRs),主要包括Dectin-1, Dectin-2, Dectin-3,是识别真菌感染的主要模式识别受体;(iii) 维甲酸诱导基因样受体(retinoic acid inducible gene I (RIG-I)-like receptors, RLRs),主要识别病毒来源的核酸,启动抗病毒免疫信号;(iv) NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs),这是一类细胞内感应分子,可以识别多种MAMPs;(v) AIM2样受体(AIM2-like receptors, ALRs),主要在胞浆中识别DNA,启动天然免疫信号<sup>[4]</sup>.部分NLRs和ALRs可以招募其他蛋白,如ASC和pro-Caspase-1,形成炎症小体(inflammasome),活化Caspase-1进而切割pro-IL-1 $\beta$ 和/或pro-IL-18,使之成熟和分泌;或者切割gasdermin,引起细胞焦亡(pyroptosis)<sup>[5]</sup>,在抗感染和维持机体免疫稳态中非常重要<sup>[6,7]</sup>.虽然多种炎症小体激活的共同下游事件都是Caspase-1活化、IL-1 $\beta$ /IL-18分泌、细胞焦亡<sup>[5]</sup>,但由于多种炎症小体识别的配体不同<sup>[8]</sup>,在各种组织、细胞中的表达也不同<sup>[9]</sup>,因此各种炎症小体涉及的疾病及其对肠道菌群稳态的影响也表现出异质性.无论如何,炎症小体及其所调控的细胞因子对肠道菌群的组成和功能都有重要影响<sup>[10]</sup>.

### 1.1 NLRP3炎症小体功能增强或缺失对肠道菌群的影响

NLRP3最早受到特别的关注是因为该基因的功能获得性突变(gain-of-function mutation)会导致炎症小体相关周期性综合征(cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS).这些病人的NLRP3炎症小体激活水平偏高,导致IL-1 $\beta$ 产生过量,引起皮肤等部位的炎症<sup>[11]</sup>.模拟CAPS病人的*Nlrp3*<sup>R258W</sup>功能获得性突变小鼠跟CAPS病人的病症很相似,也有皮肤炎症;而且该小鼠来源的细胞容易产生IL-1 $\beta$ ,IL-1 $\beta$ 导致Th17细胞分化,从而放大炎症反应<sup>[12,13]</sup>.值得注意的是,*Nlrp3*<sup>R258W</sup>功能获得性突变小鼠的皮肤炎症是由其携带的共生菌诱导的,因为用抗生素处理以后,这种小鼠皮肤的炎症显著降低<sup>[14]</sup>.有意思的一个现象是,虽然肠道中有更多的共生菌,但是*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠的肠道并没有炎症,甚至还能抵抗DSS诱导的结肠炎<sup>[9]</sup>.

基于16S rDNA的菌群测序分析显示,虽然在粪便菌群的丰度和种类多样性上,*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠与同窝对照的野生型小鼠并无区别,但是在总体的菌群结构上却有显著不同.在门的水平上,虽然最主要的粪便菌群分类拟杆菌(Bacteroidetes)和厚壁菌(Firmicutes)在两种小鼠中区别并不明显,但是放线菌(Actinobacteria)及疣微菌(Verrucomicrobia)在*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠粪便中显著降低.在种系水平上通过对操作性分类单元(operational taxonomic units (OTUs,  $\geq 97\%$  similarity))进行冗余分析发现,野生型和突变型小鼠的粪便菌群也存在显著差异:包括乳酸菌(*Lactobacillus*)在内的30个OTU在*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠中增多,而包括阿克曼氏菌(*Akkermansia*)在内的20个OTU在*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠中显著减少<sup>[9]</sup>.

宏基因组测序结果显示,*Nlrp3*<sup>R258W</sup>功能获得性突变小鼠与同窝对照的野生型小鼠相比,肠道菌群中的基因组成存在显著区别,分别有11个KEGG数据库的生化通路在*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠的肠道菌群中显著升高和降低<sup>[9]</sup>.特别值得注意的是,一些和病原感染相关的信号通路(包括lipopolysaccharide生物合成和lipoate代谢)在*Nlrp3*<sup>R258W</sup>小鼠的粪便菌群中显著减少,而诸如glutathione和D-glutamine/D-glutamate代谢等具有抗氧化和促进表皮完整性的信号通路则在*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突

变小鼠的肠道菌群中增加<sup>[15~17]</sup>。这些数据显示, *Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠的菌群相比野生型展现出明显的低促炎及强抗炎的特征, 与该品系小鼠对DSS肠炎抗性正相关<sup>[9]</sup>。

除了上述菌群结构的静态组成和功能不同以外, 在用DSS诱导结肠炎的过程中, *Nlrp3*<sup>R258W</sup>功能获得性突变小鼠与同窝对照野生型小鼠肠道菌群的各菌种之间的丰度共变化网络呈现出不同的模式: *Nlrp3*<sup>R258W</sup>小鼠的菌群网络呈现出更加分离、疏远和更低的聚合, 各菌种的平均相邻个数更少, 网络总体密度更低。网络程度和特征中心向量(用来描述一个网络中的各个节点的连接性和相对重要性)在两种小鼠来源的菌群中的表现也有显著区别(在突变中更低)<sup>[9,18]</sup>。除了菌群的总体网络特征, 在DSS饲喂的前三天, *Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠的粪便菌群结构相对于饲喂DSS之前的正常饲养状态表现出更大的波动性, 说明*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变使得肠道菌群各成员之间的联系明显减少, 使其更易波动。所以, *Nlrp3*<sup>R258W</sup>功能获得性突变使得小鼠的肠道菌群不论是从结构上(静态和动态网络)还是从功能上都发生了显著的适应性改变<sup>[9]</sup>。

NLRP3在肠道中主要表达于固有层的单核吞噬细胞中, 而NLRP3炎症小体激活后产生的效应分子主要是IL-1 $\beta$ 和IL-18。进一步分析发现, IL-18的表达在固有层细胞中很少或几乎没有, 但在上皮细胞中呈现稳定的高表达; IL-1 $\beta$ 则正好相反, 在固有层细胞中稳定高表达, 而在上皮细胞中则几乎没有表达。NLRP3的表达与IL-1 $\beta$ 一致, 在固有层单核细胞中表达, 但在上皮细胞中没有表达。因此, *Nlrp3*<sup>R258W</sup>功能获得性突变导致肠道菌群重塑很可能是通过IL-1 $\beta$ 信号实现的。确实, 当把*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠交配到IL-1受体敲除的小鼠上(*Il1r1*<sup>-/-</sup>)时, 突变小鼠对DSS诱导结肠炎的易感性又增强到与野生型小鼠相当的水平; 同时, 这些小鼠的肠道菌群也变得跟野生型小鼠的菌群更加接近<sup>[9]</sup>。

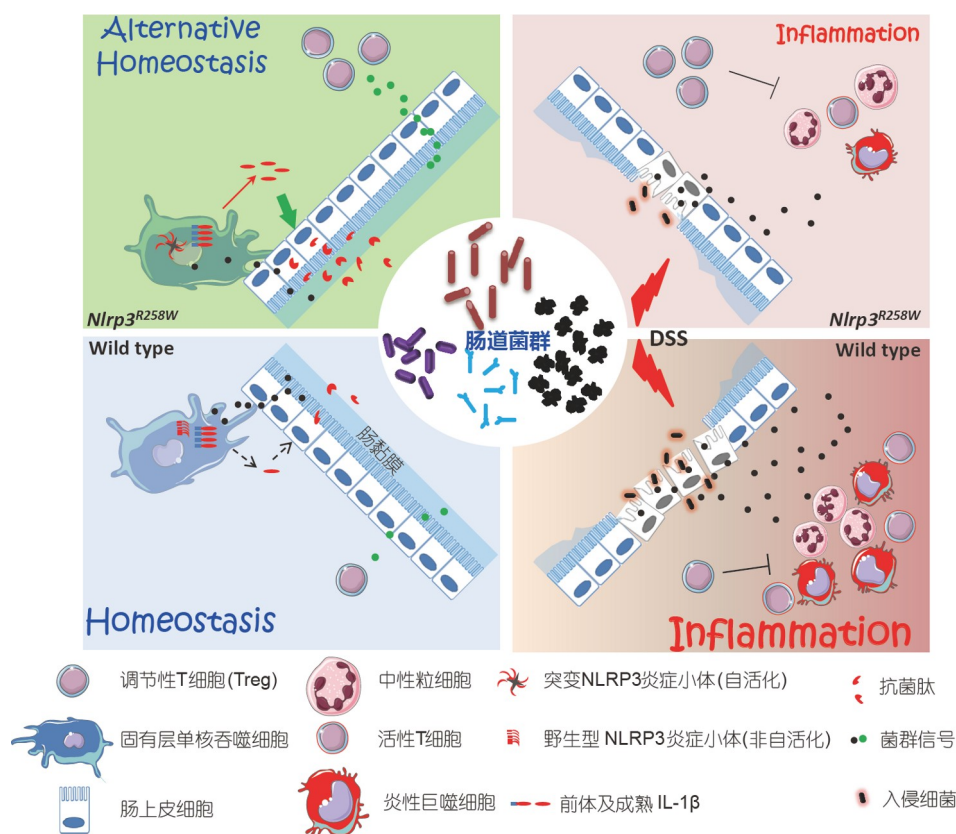
那么, *Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变下游的IL-1 $\beta$ 又是如何影响肠道菌群的呢? 对比两种小鼠肠道组织的高通量转录组测序(RNAseq)结果发现, 在*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠中有一些抗菌肽比野生型小鼠显著提高, 包括Itln1, sPLA2, Retnlb, Angiogenin4 (ANG4), S100A8等, 而抗菌肽是宿主调控肠道菌群稳态的重要因子<sup>[19]</sup>。更重要的是, 本研究发现的这些抗菌肽的升高是IL-1信号依赖的, 因为一旦将IL-1受体敲除, 这些升高的抗菌肽都被显

著抑制。这样, 肠道固有层单核吞噬细胞中高活性的突变NLRP3炎症小体通过下游IL-1 $\beta$ 的分泌刺激肠道中抗菌肽的分泌, 导致菌群的重塑<sup>[9]</sup>。

重塑的肠道菌群维持肠道稳态和抵抗炎症性肠病的机制则是通过调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)实现的。早前就有特定肠道菌诱导Treg发育分化的报道<sup>[20,21]</sup>, 而在*Nlrp3*<sup>R258W</sup>突变小鼠的肠道中, Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞明显增多, 且这些细胞的比例会随着因同笼饲养造成的菌群改变而改变。进一步在无菌小鼠上进行的菌群移植实验证实, 突变小鼠的肠道菌群的确比野生型小鼠的菌群有更强的Treg诱导能力。总之, 在NLRP3功能增强时, 肠道中较多的IL-1 $\beta$ 通过抗菌肽调节肠道菌群, 重塑的肠道菌群诱导Treg分化, 从而抑制在自发或者药物诱导情况下的局部炎症(图1)。

除了以上论述的*Nlrp3*<sup>R258W</sup>功能获得性突变对肠道菌群的塑造, 利用*Nlrp3*敲除(*Nlrp3*<sup>-/-</sup>)小鼠开展的一系列研究也证明该炎症小体对肠道菌的塑造以及后者在肠炎等疾病模型中的贡献。2010年有两项研究发现, *Nlrp3*<sup>-/-</sup>小鼠在DSS诱导的结肠炎模型中症状比野生型对照严重, 提示NLRP3发挥了保护作用<sup>[22,23]</sup>。几乎同时, 另一篇文章却报道了相反的结果, 即*Nlrp3*<sup>-/-</sup>小鼠在DSS诱导的结肠炎模型中症状减轻, 且这种表型在与野生型小鼠同笼饲养后变弱, 提示NLRP3的促炎作用是与肠道菌群相关的, 但肠道菌群的具体变化在这些研究中并没有检测<sup>[24,25]</sup>。还有另外一项工作则是利用TNBS和DSS诱导的结肠炎模型证明*Nlrp3*<sup>-/-</sup>小鼠存在肠道菌群紊乱, 提示这是该小鼠对结肠炎易感的原因: 通过16S rDNA测序, 该工作发现*Nlrp3*<sup>-/-</sup>小鼠的肠道中具有潜在致病作用的肠杆菌科(Enterobacteriaceae)细菌显著增多, 包括枸橼酸杆菌(*Citrobacter*)、变形杆菌(*Proteus*)和志贺氏杆菌(*Shigella*)等多个属的成员; 分枝杆菌属(*Mycobacterium*)、柯林氏菌属(*Collinsella*)、亚粒孢粉菌属(*Subdoligranulum*)、梭菌属(*Clostridium*)和雷氏菌属(*Ralstonia*)仅在*Nlrp3*<sup>-/-</sup>小鼠的肠道中发现, 而野生型对照小鼠肠道中没有检测到。因此, NLRP3的缺失导致肠道菌群异常从而导致宿主对结肠炎的易感<sup>[26]</sup>。

反过来, 很多病原菌在黏膜系统中的致病机理是通过对NLRP3炎症小体的激活实现的。有研究显示, 病原菌奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)特异性地激活固有层单核吞噬细胞中的NLRP3炎症小体, 从而加重



**图 1** NLRP3功能获得性突变重塑肠道菌群, 诱导调节性T细胞, 控制肠道炎症. 高活性的突变NLRP3炎症小体在肠道固有层单核吞噬细胞中诱导较高水平IL-1 $\beta$ 的分泌, IL-1 $\beta$ 诱导抗菌肽而调节肠道菌群; 重塑的肠道菌群通过自身的低促炎性和诱导Treg发育分化而平衡IL-1 $\beta$ 可能造成的炎症损伤, 同时在肠黏膜屏障被破坏的情况下降低炎症, 维持局部稳态

**Figure 1** Gain-of-function mutation of NLRP3 reshapes gut microbiota, which induces regulatory T cell development to control intestinal inflammation. Hyper active mutant NLRP3 inflammasome induces higher level of IL-1 $\beta$  secretion in the intestinal lamina propria mononuclear phagocytes, and IL-1 $\beta$  induces antimicrobial peptides to regulate homeostasis of gut microbiota. The remodeled intestinal microbiota balances the potential inflammatory damage caused by IL-1 $\beta$ , and induces Treg cell development and differentiation, thus reduces gut inflammation and maintains local homeostasis in the case of intestinal mucosal barrier disruption

肠上皮被破坏以后的肠道炎症<sup>[27]</sup>。另外, 虽然有不正一项工作证明NLRP3在肠上皮细胞中没有表达<sup>[9,28]</sup>, 但也还有研究宣称, 肠道菌来源的短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)通过结肠上皮细胞上的受体GPR43/GPR109A介导的信号激活NLRP3炎症小体, 进而促进肠上皮的完整性<sup>[29]</sup>, 或许该工作所用的肠上皮细胞中有少量单核细胞存在。

## 1.2 其他炎症小体和相关细胞因子对肠道菌群的影响

AIM2炎症小体对于维持肠道免疫稳态也非常重要。Aim2<sup>-/-</sup>小鼠对DSS诱导的结肠炎异常敏感, 但用广谱抗生素处理后表型消失; 粪便菌群测序结果发现, Aim2<sup>-/-</sup>小鼠肠道中肠杆菌科大肠杆菌(*Escherichia*

*coli*)增多, 炎症增强<sup>[30]</sup>。进一步的无菌鼠实验证明, Aim2<sup>-/-</sup>小鼠的肠道菌是导致肠炎的关键原因, 而AIM2对肠道菌群的塑造是通过炎症小体下游的IL-1 $\beta$ 和IL-18诱导抗菌肽实现的<sup>[30]</sup>。该工作同时发现, Nlrp3<sup>-/-</sup>, Caspase1/11<sup>-/-</sup>, Il1 $\beta$ <sup>-/-</sup>, Il18<sup>-/-</sup>小鼠的肠道中也出现较多的*Escherichia coli*<sup>[30]</sup>。另一项类似的工作发现, 尽管Aim2<sup>-/-</sup>小鼠也表现出增强的肠道炎症和肿瘤发生, 但这些Aim2<sup>-/-</sup>小鼠的肠道中普氏杆菌(*Prevotella*)、拟杆菌(*Bacteroides*)和小鼠肠道拟杆菌(*mouse intestinal Bacteroides*, MIB)与野生型小鼠对比明显增多, 而*Escherichia coli*并没有显示显著的区别<sup>[31]</sup>。还有一项研究I型糖尿病的工作发现, 在Aim2<sup>-/-</sup>小鼠的粪便中, 拟杆菌门(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes)、放线菌门(Actinobacteria)和疣微菌门

(Verrucomicrobia)的细菌丰度显著增加, 而变形菌门(Proteobacteria)显著减少; 注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)以后, 与野生型对照相比, *Aim2*<sup>-/-</sup>小鼠的粪便中嗜气科林斯菌(*Collinsella aerofaciens*)的丰度极显著地增加(log<sub>10</sub>倍), 长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、大肠杆菌、黏液菌(*Akkermansia muciniphila*)和肠拟杆菌(*Bacteroides intestinalis*)也显著增加, 而白蚁孢子杆菌(*Sporobacter termitidis*)和双裂副杆菌(*Parabacteroides distasonis*)则显著减少; 这些菌群紊乱的现象与AIM2敲除小鼠加重的 I 型糖尿病表型相关<sup>[32]</sup>. 这几项工作也提示, 遗传因素虽然是肠道菌群塑造和发育的重要因素, 环境等其他因素也对肠道菌群的稳态有不容忽视的贡献.

NLRP6在肠上皮中表达水平很高, 特别集中分布在杯状细胞中<sup>[33,34]</sup>. NLRP6是黏膜自我更新和增殖的关键因子, 对维持肠道免疫稳态和健康的肠道微生物群系有重要作用<sup>[35]</sup>. 当把无菌的*Nlrp6*<sup>-/-</sup>小鼠和野生型对照鼠置于无特定病原体(specific pathogen free, SPF)的环境中培育时, *Nlrp6*<sup>-/-</sup>小鼠的肠道微生物群系在3周龄时就与野生型对照鼠产生了显著差异<sup>[36]</sup>. 肠道菌群来源的代谢产物牛磺酸、组胺和精胺等可以激活NLRP6炎症小体, 增加IL-18诱导的抗菌肽分泌; 反过来, NLRP6敲除导致抗菌肽分泌不足, 引起菌群紊乱, 导致*Nlrp6*<sup>-/-</sup>, *Asc*<sup>-/-</sup>, *Il18*<sup>-/-</sup>小鼠对DSS诱导结肠炎的易感性增加, 这种疾病表型与普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)和TM7的增多密切相关<sup>[35-37]</sup>. 另外, 为了保护结肠隐窝免受细菌入侵, 定位于其入口处的哨兵杯状细胞会对TLR激动剂作出反应, 激活NLRP6炎症小体介导的黏蛋白2分泌以隔离细菌<sup>[38]</sup>. 还有研究发现, NLRP6有助于控制促进结肠炎的黏液菌的丰度, 从而缓解IL-10敲除小鼠的自发性结肠炎<sup>[39]</sup>. *Nlrp6*<sup>-/-</sup>小鼠肠道菌群的异常还通过诱导肠上皮细胞中的IL-6信号促进结肠炎到结肠癌的转变<sup>[40]</sup>. 然而, 也有学者发现, NLRP6炎症小体在他们的实验中并不改变肠道菌群<sup>[41,42]</sup>, 提示对于复杂的实验系统, 研究对照的设置非常重要, 遗传、环境等影响肠道菌群的因素都应该考虑进来, 否则可能会得出片面的结论<sup>[43]</sup>.

NLRP1炎症小体也参与对肠道菌群的调控. 有研究发现, NLRP1敲除小鼠的肠炎和肠癌都比野生型对照严重, 而同笼饲养以后野生型小鼠的疾病表型明显加重, 说明在NLRP1敲除的情况下, 促炎的肠道菌可

以转移给野生型小鼠而致病<sup>[44]</sup>. 因此, NLRP1与肠道菌群(特别是激活NLRP1炎症小体的特定菌种)的相互作用, 以及NLRP1与其他免疫基因在维持肠道稳态方面可能存在重叠/互补关系, 其中的机制有待进一步深入研究.

还有研究发现, 肠道嗜酸性粒细胞通过IL-1 $\beta$ 调节肠道IgA的产生, 从而维持肠道菌群的稳态<sup>[45]</sup>. 而上文中也提及, AIM2和NLRP6炎症小体对肠道菌群的塑造主要是通过IL-18实现的, IL-18本身的缺失也导致菌群紊乱和肠炎易感<sup>[30,35,36]</sup>.

## 2 NOD1和NOD2对肠道菌群的影响

NOD1和NOD2在多种宿主细胞中表达, 分别识别细菌的细胞壁成分ieDAP和MDP, 能对多种细菌产生应答, 在肠黏膜稳态的维持中发挥重要作用<sup>[46]</sup>. 虽然有研究报道, NOD1和NOD2都不会影响小鼠正常肠道微生物群系的组成和结构<sup>[47]</sup>, 但也有研究认为NOD1或NOD2基因的缺陷都会引起肠道共生菌群的变化<sup>[46]</sup>. 在高脂饲料饲养的条件下, NOD1缺失小鼠肠道菌群的改变与野生型对照鼠有明显差异, 其炎症指标也有显著升高, 这些因素使得该品系的小鼠更早发展出糖尿病<sup>[48]</sup>. 由于NOD2是重要的炎症性肠病易感基因<sup>[49-51]</sup>, 而炎症性肠病的发生发展与菌群紊乱密切相关, 因此更多的研究认为NOD2对于肠道菌群的塑造有影响. 有研究发现, NOD2敲除导致肠道菌群失调, 但这种失调并没有导致黏膜组织异常或免疫平衡改变<sup>[52]</sup>. 而其他研究则显示, NOD2缺失小鼠在拟杆菌属方面与野生型小鼠明显不同, 也更容易发生结肠炎和肠癌<sup>[53,54]</sup>. 另外, 携带NOD2功能缺失变体的乳糜泻患者表现出肠道微生物群系的改变<sup>[55]</sup>, 结肠袋炎患者的“有益”细菌粪杆菌属普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)、拟杆菌、疣微菌科(Ruminococcaceae)水平降低<sup>[56]</sup>. 这些彼此差异的结果再次表明<sup>[46]</sup>, 宿主遗传因素和环境因素对肠道菌群的塑造都有重要影响, 在没有条件把所有的来龙去脉都研究清楚的情况下, 严格的对照设置对于实验结论最为重要.

## 3 TLR对肠道菌群的影响

TLR信号参与维持肠道稳态, 或在特定条件下介

导与菌群失调相关的肠道炎症。IL-10敲除小鼠在SPF条件下会自发结肠炎<sup>[57]</sup>, 有趣的是, IL-10缺陷小鼠回交到*Myd88*<sup>-/-</sup>小鼠就不会自动发生结肠炎, 提示TLR信号参与肠道微生态失调介导的炎症<sup>[58]</sup>。TLR信号异常可干扰病原菌清除, 导致微生态失调。对无菌的*Tlr5*<sup>-/-</sup>小鼠用有鞭毛或无鞭毛的侵袭性大肠杆菌定植后, 继续在普通环境下饲养, 有鞭毛的大肠杆菌定植的*Tlr5*<sup>-/-</sup>小鼠出现结肠炎, 而无鞭毛组没有发病, 说明TLR5对细菌鞭毛蛋白的识别对维持肠道稳态非常重要<sup>[59]</sup>。耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)感染后存活下来的*Tlr1*<sup>-/-</sup>小鼠肠道微生物群系失调, 特征是δ-变形杆菌显著增多, 该菌利用耶尔森菌的四硫酸化呼吸途径旺盛增殖, 快速超过其他细菌的丰度; 移植这种失调的肠道菌能使受体野生型小鼠更容易发生DSS诱导的结肠炎<sup>[60]</sup>。还有研究发现, 肠上皮细胞中TLR4过度激活不仅引起肠道菌群紊乱, 而且增加了对肠炎的易感性, 并且这种症状可以传递给同笼饲养的野生型小鼠<sup>[61]</sup>。褪黑素可以改善DSS诱导的结肠炎并逆转野生型小鼠的肠道菌群紊乱, 但在TLR4敲除小鼠中没有效果, 原因是褪黑素通过TLR4信号显著增加杯状细胞、Reg3β和厚壁菌与拟杆菌的比例<sup>[62]</sup>。TLR2/MDR1A双缺陷小鼠会发生暴发性结肠炎, CD11b<sup>+</sup>髓系细胞扩增, 固有层Th1免疫反应增强, 而这些表型与共生菌群密切相关<sup>[63]</sup>。最近有研究发现, TLR6信号可以预防炎症并影响炎症诱导的大肠癌中微生物群的组成。与野生型对照相比, *Tlr6*<sup>-/-</sup>小鼠出现更多的肿瘤; 更重要的是, 乳酸菌在给予野生型小鼠时能抑制炎症并减少肿瘤数量, 但对*Tlr6*<sup>-/-</sup>小鼠无效, 说明乳酸菌的作用是通过TLR6实现的<sup>[64]</sup>。作为TLR信号的重要负调控分子, IRAK-M对于维持肠道菌群稳态也很重要。IRAK-M缺失的小鼠肠道微生物群系紊乱, 更容易发生结肠癌<sup>[65]</sup>。而且肿瘤细胞中表达的IRAK-M可通过降低抗菌防御和稳定STAT3信号而促进结肠癌的进展<sup>[66]</sup>。

TLR相关的微生态失调也与代谢紊乱密切相关。在肠上皮细胞中缺失TLR4和TLR5信号的小鼠发生肠道菌群改变, 这些改变促进了代谢性疾病的发生和发展, 并能通过菌群移植传递给野生型无菌小鼠<sup>[67,68]</sup>。此外, *Tlr4*<sup>-/-</sup>小鼠的代谢综合征在用广谱抗生素处理后得到缓解<sup>[69]</sup>。值得注意的是, 不同的动物饲养设施中的环境微生物也影响TLR敲除小鼠的肠道菌群的具体组成和疾病的发生: 虽然一个课题组在*Tlr5*基因全

身敲除和上皮特异性敲除的小鼠中都观察到了肠道菌群紊乱和疾病表型<sup>[67,68]</sup>, 而用另外两个动物设施中的*Tlr5*基因全身敲除小鼠没能复制结肠炎和代谢综合征<sup>[70]</sup>。但无论如何, 所有这些研究都说明, TLR信号的过度激活或缺失都会引起肠道共生菌群的异常, 引起局部或系统疾病<sup>[71]</sup>。

## 4 CLR对肠道菌群的影响

Dectin-1是一种C型凝集素受体, 能通过调节肠道微生物群系来控制Treg的分化, 在肠道免疫稳态中发挥重要作用<sup>[72]</sup>, 并有助于抑制肺部炎症<sup>[73]</sup>。进一步的研究发现, 食物来源的β-葡聚糖通过Dectin-1-IL-17F-S100A8/A9轴控制共生菌群以维持肠道稳态, Dectin-1或IL-17F的缺失都会导致鼠乳杆菌(*Lactobacillus murinus*)扩增, 诱导Treg分化从而抑制肠道炎症<sup>[74]</sup>。但也有研究宣称, Dectin-1缺失不影响小鼠的实验性结肠炎表型<sup>[75]</sup>, 再次提示遗传和环境因素都影响菌群塑造和肠道疾病表型。有研究发现Dectin-3的敲除促进结肠炎的发展, 机制是肠道中的抗真菌天然免疫反应在这些小鼠中不健全, 但该研究并没有分析肠道共生菌群的可能变化<sup>[76]</sup>。

## 5 RLR和MAVS对肠道菌群的影响

RLRs是一组感知细胞质病毒RNA的PRR, 在多数细胞类型中都有表达, 主要由3个成员组成: 维甲酸诱导基因I (retinoic acid-inducible gene-I, RIG-I)、黑色素瘤分化相关基因5(melanoma-differentiation-associated gene 5, MDA5)、遗传学和生理学实验室2(laboratory of genetics and physiology 2, LGP2)<sup>[77]</sup>。除了识别病毒并诱导I型干扰素, RLR也参与调控肠道菌群稳态。RIG-I在人和小鼠结肠癌样本中表达水平下调, *Rig-I*缺陷小鼠更容易罹患AOM/DSS诱导的结肠癌。值得关注的是, *Rig-I*缺陷小鼠表现出肠道菌群紊乱, 而且该小鼠肠道内IgA, Reg3γ和Pdccl1水平降低, 提示RIG-I可通过调节IgA和Reg3γ等抗菌肽来调控肠道菌群, 抑制肠癌的发生发展<sup>[78]</sup>。作为RIG-I下游的关键信号分子, MAVS(VISA, IPS1, CARDIF)的缺失也导致肠道菌群失调, 促进过敏反应的发生。同笼饲养和粪便移植实验都表明, *Mavs*<sup>-/-</sup>小鼠的紊乱菌群可传递给野生

型小鼠, 促进迟发型超敏反应 (delayed-type hypersensitivity, DTH)<sup>[79]</sup>. 目前尚无报道显示MDA5和LGP2参与肠道菌群调控.

## 6 结论与展望

从进化的角度, 细菌等低等生物的出现远远早于人和哺乳动物等复杂的高等生物, 所以人对环境的适应也应该包括对共生微生物的适应, 这种适应至少在个体发育过程中免疫系统和共生菌群的共发育和彼此耐受中可以体现: 免疫系统适应共生菌才能发挥正常功能, 共生菌适应免疫系统才能实现与宿主的共生. 如本文所总结的, 宿主天然免疫系统的异常会影响肠道菌群的发育和功能, 但除了这些遗传因素, 环境等其他因素也对肠道菌群的稳态具有不容忽视的重要贡献. 在特定的疾病或疾病模型的研究中, 遗传、免疫、

代谢、菌群等诸多因素可能都表现出一定的异常状况, 但从这些纷繁复杂的相关性中解析因果关系非常困难, 这也是目前菌群与疾病研究的一大挑战<sup>[80]</sup>. 在大部分情况下, 免疫系统的功能状态应该是距离疾病相对更近的因素, 而菌群等其他因素对疾病的贡献大多是通过免疫系统的影响而间接实现的; 当然, 免疫系统的功能状态又会影响共生菌群的组成、结构和功能, 因此, 在宿主的细胞、分子水平和共生菌群的菌株、基因水平综合、深入地解析机制对于阐明研究对象的因果关系尤其重要. 在还没有条件把所有的来龙去脉都研究清楚的情况下, 严格的对照设置非常关键. 无论如何, 研究技术在不断进步, 免疫学和微生物学方面的知识在逐步积累, 医药卫生、产业界和公众对微生物群系相关的研究日益重视, 相信该方向的研究会逐步成熟并为缓解疾病、维护健康做出重要贡献.

**致谢** 感谢本实验室姚小敏博士、喻实博士、张瑜同学(直博生在读)协助编辑图片和参考文献.

## 参考文献

- 1 Maranduba C M C, De Castro S B R, de Souza G T, et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 1–14
- 2 Rooks M G, Garrett W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 341–352
- 3 Sellge G, Kufer T A. PRR-signaling pathways: Learning from microbial tactics. *Semin Immunol*, 2015, 27: 75–84
- 4 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140: 805–820
- 5 Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42: 245–254
- 6 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*, 2010, 140: 821–832
- 7 Place D E, Kanneganti T D. Recent advances in inflammasome biology. *Curr Opin Immunol*, 2018, 50: 32–38
- 8 Yao X, Meng G. Inflammasomes in the gut mucosal homeostasis. In: Xu D, ed. *Regulation of Inflammatory Signaling in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Singapore: Springer, 2017. 133–151
- 9 Yao X, Zhang C, Xing Y, et al. Remodelling of the gut microbiota by hyperactive NLRP3 induces regulatory T cells to maintain homeostasis. *Nat Commun*, 2017, 8: 1896
- 10 Yeh C F, Chen Y H, Liu S F, et al. Mutual interplay of host immune system and gut microbiota in the immunopathology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8729
- 11 Marino A, Tirelli F, Giani T, et al. Periodic fever syndromes and the autoinflammatory diseases (AIDs). *J Transl Autoimmun*, 2020, 3: 100031
- 12 Meng G, Zhang F, Fuss I, et al. A mutation in the Nlrp3 gene causing inflammasome hyperactivation potentiates Th17 cell-dominant immune responses. *Immunity*, 2009, 30: 860–874
- 13 Meng G, Strober W. New insights into the nature of autoinflammatory diseases from mice with *Nlrp3* mutations. *Eur J Immunol*, 2010, 40: 649–653
- 14 Nakamura Y, Franchi L, Kambe N, et al. Critical role for mast cells in interleukin-1 $\beta$ -driven skin inflammation associated with an activating mutation in the Nlrp3 protein. *Immunity*, 2012, 37: 85–95

- 15 Verhasselt V, Buelens C, Willems F, et al. Bacterial lipopolysaccharide stimulates the production of cytokines and the expression of costimulatory molecules by human peripheral blood dendritic cells: evidence for a soluble CD14-dependent pathway. *J Immunol*, 1997, 158: 2919–2925
- 16 Spalding M D, Prigge S T. Lipoic acid metabolism in microbial pathogens. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, 74: 200–228
- 17 Vázquez-Castellanos J F, Serrano-Villar S, Latorre A, et al. Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. *Mucosal Immunol*, 2015, 8: 760–772
- 18 Joyce K E, Laurienti P J, Burdette J H, et al. A new measure of centrality for brain networks. *PLoS ONE*, 2010, 5: e12200
- 19 Gallo R L, Hooper L V. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 503–516
- 20 Liston A, Gray D H D. Homeostatic control of regulatory T cell diversity. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 154–165
- 21 Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 2013, 500: 232–236
- 22 Allen I C, TeKippe E M E, Woodford R M T, et al. The NLRP3 inflammasome functions as a negative regulator of tumorigenesis during colitis-associated cancer. *J Exp Med*, 2010, 207: 1045–1056
- 23 Zaki M H, Boyd K L, Vogel P, et al. The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis. *Immunity*, 2010, 32: 379–391
- 24 Bauer C, Duewell P, Mayer C, et al. Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome. *Gut*, 2010, 59: 1192–1199
- 25 Bauer C, Duewell P, Lehr H A, et al. Protective and aggravating effects of Nlrp3 inflammasome activation in IBD models: influence of genetic and environmental factors. *Dig Dis*, 2012, 30: 82–90
- 26 Hirota S A, Ng J, Lueng A, et al. NLRP3 inflammasome plays a key role in the regulation of intestinal homeostasis. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 1359–1372
- 27 Seo S U, Kamada N, Muñoz-Planillo R, et al. Distinct commensals induce interleukin-1 $\beta$  via NLRP3 inflammasome in inflammatory monocytes to promote intestinal inflammation in response to injury. *Immunity*, 2015, 42: 744–755
- 28 Zhu S, Ding S, Wang P, et al. Nlrp9b inflammasome restricts rotavirus infection in intestinal epithelial cells. *Nature*, 2017, 546: 667–670
- 29 Macia L, Tan J, Vieira A T, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun*, 2015, 6: 6734
- 30 Hu S, Peng L, Kwak Y T, et al. The DNA sensor AIM2 maintains intestinal homeostasis via regulation of epithelial antimicrobial host defense. *Cell Rep*, 2015, 13: 1922–1936
- 31 Ratsimandresy R A, Indramohan M, Dorfleutner A, et al. The AIM2 inflammasome is a central regulator of intestinal homeostasis through the IL-18/IL-22/STAT3 pathway. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14: 127–142
- 32 Leite J A, Pessenda G, Guerra-Gomes I C, et al. The DNA sensor AIM2 protects against streptozotocin-induced type 1 diabetes by regulating intestinal homeostasis via the IL-18 pathway. *Cells*, 2020, 9: 959
- 33 Wlodarska M, Thaiss C A, Nowarski R, et al. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell*, 2014, 156: 1045–1059
- 34 Gremel G, Wanders A, Cedernaes J, et al. The human gastrointestinal tract-specific transcriptome and proteome as defined by RNA sequencing and antibody-based profiling. *J Gastroenterol*, 2015, 50: 46–57
- 35 Elinav E, Strowig T, Kau A L, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 2011, 145: 745–757
- 36 Levy M, Thaiss C A, Zeevi D, et al. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling. *Cell*, 2015, 163: 1428–1443
- 37 Zheng D, Kern L, Elinav E. The NLRP6 inflammasome. *Immunology*, 2021, 162: 281–289
- 38 Birchenough G M H, Nyström E E L, Johansson M E V, et al. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science*, 2016, 352: 1535–1542
- 39 Seregin S S, Golovchenko N, Schaf B, et al. NLRP6 protects *Il10*<sup>-/-</sup> mice from colitis by limiting colonization of *Akkermansia muciniphila*. *Cell Rep*, 2017, 19: 733–745
- 40 Hu B, Elinav E, Huber S, et al. Microbiota-induced activation of epithelial IL-6 signaling links inflammasome-driven inflammation with transmissible cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 9862–9867
- 41 Mamantopoulos M, Ronchi F, Van Hauwermeiren F, et al. Nlrp6- and ASC-dependent inflammasomes do not shape the commensal gut

- microbiota composition. *Immunity*, 2017, 47: 339–348.e4
- 42 Lemire P, Robertson S J, Maughan H, et al. The NLR protein NLRP6 does not impact gut microbiota composition. *Cell Rep*, 2017, 21: 3653–3661
- 43 Elinav E, Henao-Mejia J, Strowig T, et al. NLRP6 and dysbiosis: avoiding the luring attraction of over-simplification. *Immunity*, 2018, 48: 603–604
- 44 Williams T M, Leeth R A, Rothschild D E, et al. The NLRP1 inflammasome attenuates colitis and colitis-associated tumorigenesis. *J Immunol*, 2015, 194: 3369–3380
- 45 Jung Y, Wen T, Mingler M K, et al. IL-1 $\beta$  in eosinophil-mediated small intestinal homeostasis and IgA production. *Mucosal Immunol*, 2015, 8: 930–942
- 46 Claes A K, Zhou J Y, Philpott D J. NOD-like receptors: guardians of intestinal mucosal barriers. *Physiology*, 2015, 30: 241–250
- 47 Robertson S J, Zhou J Y, Geddes K, et al. Nod1 and Nod2 signaling does not alter the composition of intestinal bacterial communities at homeostasis. *Gut Microbes*, 2013, 4: 222–231
- 48 González-Ramos S, Paz-García M, Fernández-García V, et al. NOD1 deficiency promotes an imbalance of thyroid hormones and microbiota homeostasis in mice fed high fat diet. *Sci Rep*, 2020, 10: 12317
- 49 Hugot J P, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, 411: 599–603
- 50 Strober W, Asano N, Fuss I, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying NOD2 risk-associated polymorphisms in Crohn's disease. *Immunol Rev*, 2014, 260: 249–260
- 51 Caruso R, Mathes T, Martens E C, et al. A specific gene-microbe interaction drives the development of Crohn's disease-like colitis in mice. *Sci Immunol*, 2019, 4
- 52 Al Nabhani Z, Lepage P, Mauny P, et al. *Nod2* deficiency leads to a specific and transmissible mucosa-associated microbial dysbiosis which is independent of the mucosal barrier defect. *J Crohns Colitis*, 2016, 10: 1428–1436
- 53 Ramanan D, Tang M S, Bowcutt R, et al. Bacterial sensor Nod2 prevents inflammation of the small intestine by restricting the expansion of the commensal *Bacteroides vulgatus*. *Immunity*, 2014, 41: 311–324
- 54 Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest*, 2013, 123: 700–711
- 55 Rehman A, Sina C, Gavrilova O, et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut*, 2011, 60: 1354–1362
- 56 Schieffer K M, Wright J R, Harris L R, et al. NOD2 genetic variants predispose one of two familial adenomatous polyposis siblings to pouchitis through microbiome dysbiosis. *J Crohns Colitis*, 2017, 11: 1393–1397
- 57 Kühn R, Löhler J, Rennick D, et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*, 1993, 75: 263–274
- 58 Rakoff-Nahoum S, Hao L, Medzhitov R. Role of Toll-like receptors in spontaneous commensal-dependent colitis. *Immunity*, 2006, 25: 319–329
- 59 Chassaing B, Koren O, Carvalho F A, et al. AIEC pathobiont instigates chronic colitis in susceptible hosts by altering microbiota composition. *Gut*, 2014, 63: 1069–1080
- 60 Kamdar K, Khakpour S, Chen J, et al. Genetic and metabolic signals during acute enteric bacterial infection alter the microbiota and drive progression to chronic inflammatory disease. *Cell Host Microbe*, 2016, 19: 21–31
- 61 Dheer R, Santaolalla R, Davies J M, et al. Intestinal epithelial Toll-like receptor 4 signaling affects epithelial function and colonic microbiota and promotes a risk for transmissible colitis. *Infect Immun*, 2016, 84: 798–810
- 62 Kim S W, Kim S, Son M, et al. Melatonin controls microbiota in colitis by goblet cell differentiation and antimicrobial peptide production through Toll-like receptor 4 signalling. *Sci Rep*, 2020, 10: 2232
- 63 Ey B, Eyking A, Klepak M, et al. Loss of TLR2 worsens spontaneous colitis in MDR1A deficiency through commensally induced pyroptosis. *J Immunol*, 2013, 190: 5676–5688
- 64 Kim J H, Kordahi M C, Chac D, et al. Toll-like receptor-6 signaling prevents inflammation and impacts composition of the microbiota during inflammation-induced colorectal cancer. *Cancer Prev Res*, 2020, 13: 25–40
- 65 Klimesova K, Kverka M, Zakostelska Z, et al. Altered gut microbiota promotes colitis-associated cancer in IL-1 receptor-associated kinase M-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19: 1266–1277

- 66 Kesselring R, Glaesner J, Hiergeist A, et al. IRAK-M expression in tumor cells supports colorectal cancer progression through reduction of antimicrobial defense and stabilization of STAT3. [Cancer Cell](#), 2016, 29: 684–696
- 67 Chassaing B, Ley R E, Gewirtz A T. Intestinal epithelial cell toll-like receptor 5 regulates the intestinal microbiota to prevent low-grade inflammation and metabolic syndrome in mice. [Gastroenterology](#), 2014, 147: 1363–1377.e17
- 68 Vijay-Kumar M, Aitken J D, Carvalho F A, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. [Science](#), 2010, 328: 228–231
- 69 Lu P, Sodhi C P, Yamaguchi Y, et al. Intestinal epithelial Toll-like receptor 4 prevents metabolic syndrome by regulating interactions between microbes and intestinal epithelial cells in mice. [Mucosal Immunol](#), 2018, 11: 727–740
- 70 Letran S E, Lee S J, Atif S M, et al. TLR5-deficient mice lack basal inflammatory and metabolic defects but exhibit impaired CD4 T cell responses to a flagellated pathogen. [J Immunol](#), 2011, 186: 5406–5412
- 71 Burgueño J F, Abreu M T. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. [Nat Rev Gastroenterol Hepatol](#), 2020, 17: 263–278
- 72 Tang C, Kamiya T, Liu Y, et al. Inhibition of Dectin-1 signaling ameliorates colitis by inducing lactobacillus-mediated regulatory T cell expansion in the intestine. [Cell Host Microbe](#), 2015, 18: 183–197
- 73 Han W, Tang C, Baba S, et al. Ovalbumin-induced airway inflammation is ameliorated in Dectin-1-deficient mice, in which pulmonary regulatory T cells are expanded through modification of intestinal commensal bacteria. [J Immunol](#), 2021, 206: 1991–2000
- 74 Kamiya T, Tang C, Kadoki M, et al.  $\beta$ -Glucans in food modify colonic microflora by inducing antimicrobial protein, calprotectin, in a Dectin-1-induced-IL-17F-dependent manner. [Mucosal Immunol](#), 2018, 11: 763–773
- 75 Heinsbroek S E, Oei A, Roelofs J J T H, et al. Genetic deletion of Dectin-1 does not affect the course of murine experimental colitis. [BMC Gastroenterol](#), 2012, 12: 33
- 76 Wang T, Pan D, Zhou Z, et al. Dectin-3 deficiency promotes colitis development due to impaired antifungal innate immune responses in the gut. [PLoS Pathog](#), 2016, 12: e1005662
- 77 Liwinski T, Zheng D, Elinav E. The microbiome and cytosolic innate immune receptors. [Immunol Rev](#), 2020, 297: 207–224
- 78 Zhu H, Xu W Y, Hu Z, et al. RNA virus receptor Rig-I monitors gut microbiota and inhibits colitis-associated colorectal cancer. [J Exp Clin Cancer Res](#), 2017, 36: 2
- 79 Plantamura E, Dzutsev A, Chamaillard M, et al. MAVS deficiency induces gut dysbiotic microbiota conferring a proallergic phenotype. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2018, 115: 10404–10409
- 80 Zhao L, Zhao N. Demonstration of causality: back to cultures. [Nat Rev Gastroenterol Hepatol](#), 2021, 18: 97–98

# Impact of pattern recognition receptor on the homeostasis of gut microbiota

MENG GuangXun<sup>1,2</sup>

*1. The Center for Microbes, Development and Health, Key Laboratory of Molecular Virology & Immunology, Institut Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China;*

*2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 101408, China*

Tremendous amount of symbiotic microorganisms colonize the mucosal and barrier organs such as the intestinal tract, lung, skin and reproductive tract. These bugs consistently interact with the host immune system and epithelial barrier in a dynamic way, which is essential for maintaining homeostasis and health. Symbiotic flora affects the development and function of the immune system through its various components and metabolites, and the immune system regulates the development, colonization and function of the symbiotic microorganisms through various immune cells and host factors. The immune system consists of the innate and adaptive immune systems, and the innate immune system is at the forefront of interacting with symbiotic microorganisms or responding to infection by pathogens. This paper reviewed the impact of functional loss or abnormality of pattern recognition receptors (PRRs) in the host innate immune system on intestinal microbiota, mainly including the regulation of gut microbiota by the inflammasomes, NOD-like receptors (NLRs), Toll-like receptors (TLRs), C-type lectin receptors (CLRs) and RIG-I-like receptors (RLRs). The synergistic effect of genetic and environmental factors in shaping the microbiota was also pointed out.

**innate immunity, pattern recognition receptor, inflammasome, mucosal immunity, infection, gut, microbiota, homeostasis**

doi: [10.1360/SSV-2021-0282](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0282)