



肠道共生真菌在人类健康和疾病中的作用

李盟, 杜雨桐, 汪锴*

北京大学基础医学院免疫学系, 北京 100191

* 联系人, E-mail: wangkai@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2025-04-10; 接受日期: 2025-06-23; 网络版发表日期: 2025-08-06

国家自然科学基金(批准号: 82422017, 82370812)资助

摘要 人体肠道环境栖息着复杂的微生物群落, 包括细菌、古菌、病毒和真菌, 其组成的微生态系统在宿主健康中起着核心作用。肠道真菌群落是人体肠道微生物群的重要组成部分, 虽然其数量相对较少, 却在维持肠道稳态和人体健康方面发挥着关键作用。尽管对真菌群落的研究仍处于起步阶段, 但其在人类疾病中的潜在作用正日益受到认可。本文围绕肠道真菌群落的组成、特点以及对人体健康的影响, 详细阐述了可培养肠道真菌概况、影响宿主的潜在共生真菌、肠道真菌群落组成与疾病的关系, 以及该领域研究面临的瓶颈; 深入探讨了肠道共生真菌对宿主疾病的调控机制, 包括对宿主免疫和代谢性疾病的影响, 以及通过代谢产物发挥的调控作用; 最后总结了当前肠道真菌研究的局限性, 并强调了挖掘有益真菌的重要性和潜在突破点。

关键词 肠道真菌, 肠道稳态, 宿主免疫, 代谢性疾病

作为真核生物的第二大分类群, 预估真菌组物种数目为220万~380万个^[1], 根据Index Fungorum最新记载, 仅约60万种被命名与分类, 它们在多种生态系统中发挥着重要的作用。越来越多的研究表明, 人体各个部位均有大量真菌寄生, 在皮肤中定植着大量的马拉色菌属和念珠菌属; 口腔中主要分布白色念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌和马拉色菌等; 阴道真菌群落以念珠菌属为主要的定植真菌; 呼吸道中主要定植的真菌有念珠菌属和曲霉菌属等; 这些共生真菌在宿主免疫和代谢健康方面发挥重要作用^[2,3], 其中肿瘤真菌和肠道真菌逐渐成为研究的热门领域。以色列魏茨曼科学研究所领导的研究团队^[4]全面表征了组织和血液中35种癌症的真菌群落, 构建出首个泛癌真菌微生物组图谱。杜克大学Anders B. Dohlman团队和康奈尔大学

Iliyan D. Iliev团队^[5]利用TCGA数据系统性地探究了消化道等部位的癌症真菌组, 并且揭示了念珠菌在肿瘤发生发展过程中可能发挥的作用, 此外, 该研究还表明肿瘤相关真菌DNA或可作为预后的生物标志物。肠道真菌群落仅占肠道生态系统中微生物细胞的不到0.1%^[6], 但其组成的变化与许多疾病有关, 包括非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[7,8]、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[9~11]、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)^[12~14]和胰腺癌(pancreatic cancer, PC)^[15]等。随着研究技术的不断进步, 人们对肠道真菌的认识逐渐深入, 但仍有许多未知领域等待探索。

随着高通量测序技术的发展, 全面解析复杂环境微生物群落的构成、功能及动态变化成为可能, 这为

引用格式: 李盟, 杜雨桐, 汪锴. 肠道共生真菌在人类健康和疾病中的作用. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 1737–1748

Li M, Du Y T, Wang K. Role of gut commensal fungi in human health and disease (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 1737–1748, doi: 10.1360/SSV-2025-0099

深入探究微生物群落与人体健康和疾病的关系提供了关键技术支撑。例如, 真菌内部转录间隔区(internally transcribed spacer, ITS)测序和18S rRNA基因测序^[16-18], 能够深入分析肠道真菌的组成和多样性、追踪不同环境和生理状态下的菌群变化规律, 为探究真菌在人体健康和疾病中的作用提供依据。然而, 微生物测序技术虽然强大, 但也存在一些局限性。一方面, 由于真菌细胞壁难以破碎^[19], 不同提取方法可能导致某些真菌类群的DNA提取环节效率低下, 进而影响测序结果准确性; 另一方面, 部分研究学者认为, 肠道测序所检测到的真菌大部分来源于食物及空气环境, 属于一过性真菌, 并非真正在肠道内稳定定居的菌种^[20]。在相关研究中发现, 这些真菌可能只是随着食物的摄入或空气的吞咽进入肠道, 由于肠道环境并非完全适宜其长期生存, 它们不会在肠道中扎根繁殖, 而是短暂停留后便会随着肠道内容物排出体外^[21,22]。在分析肠道真菌群落时, 若未充分考虑这一因素, 将这些一过性真菌误判为肠道固有菌群, 可能会对肠道真菌生态系统的研究结果产生干扰, 进而影响对肠道真菌真实功能和作用机制的理解。

肠道真菌的研究不仅依赖于测序技术的发展, 还需要从未培养的谱系中分离和培养物种, 以测试基于基因组的细胞生物学和生理学预测, 并正确理解它们在肠道环境的生态作用。早期, 真菌培养主要依赖于常规的培养基, 如沙氏葡萄糖琼脂培养基(sabouraud dextrose agar, SDA)和马铃薯葡萄糖琼脂培养基(potato dextrose agar, PDA)^[23,24]。然而, 由于肠道环境复杂多变, 我们无法生产出充分复制肠道栖息地中所有必要生长因子的培养基, 这仍然是许多肠道真菌培养实验的一个限制。为了解决这一问题, 研究人员开发了多种特殊培养基, 如用于分离特定微生物的选择性培养基和用于培养难培养微生物的新技术, 如原位培养^[25]。这些发展使得更多种类的肠道真菌能够被成功培养和研究。本文旨在对肠道真菌研究的相关进展进行系统评述, 从测序、培养、共生性以及对宿主调节机制等方面进行详细介绍, 为进一步揭示肠道真菌与人体健康关系提供参考。

1 肠道真菌群落的组成和共生性

在过去的十年中, 研究人员主要通过粪便真菌扩

增子测序技术探究肠道真菌群落的组成与疾病的关系。对于肠道可培养真菌的研究仍处于起步阶段, 这为挖掘潜在影响宿主的肠道共生真菌研究发展带来一定挑战。本文将从测序和培养两个方面进行介绍。

1.1 肠道真菌组的组成与动态变化

在人类肠道中, 真菌种类丰富多样, 通过扩增子测序发现肠道真菌主要隶属于子囊菌门(Ascomycota)、担子菌门(Basidiomycota)和毛霉门(Mucoromycota)^[16-18]。其中丰度最高的是子囊菌门, 分为丝状子囊菌和酵母子囊菌, 丝状子囊菌中最常见的属有曲霉属(*Aspergillus*)、青霉属(*Penicillium*)、篮状菌属(*Talaromyces*)、镰刀菌属(*Fusarium*)、枝孢霉属(*Cladosporium*)以及链格孢属(*Alternaria*); 酵母子囊菌中最常见的属有念珠菌属(*Candida*)、酵母菌属(*Saccharomyces*)、毕赤酵母属(*Pichia*)、半乳糖霉菌属(*Galactomyces*)和德巴利酵母属(*Debaryomyces*)^[16-18]。担子菌门作为肠道真菌的第二大分类单元, 主要以酵母态的真菌存在, 包括胶红酵母属(*Rhodotorula*)、隐球菌属(*Cryptococcus*)、马拉色菌属(*Malassezia*)、丝孢酵母属(*Trichosporon*)和皮状新丝孢酵母属(*Cutaneotrichosporon*)^[16-18]。毛霉门真菌在肠道中也有一定分布, 虽然研究相对较少, 但在特定条件下也可能影响肠道健康^[26]。然而, 这些基于测序对于真菌多样性的研究存在一定的问题, 目前真菌检测和鉴定方法有待进行标准化和优化, 不同的测序技术和分析流程可能导致结果存在差异, 影响数据的准确性和可比性; 尽管已知肠道真菌与健康 and 疾病相关, 但人们对它们的具体功能机制了解仍相对有限, 如与其他肠道微生物的互作机制、调节宿主生理功能的分子通路等; 更重要的是, 因为疾病状态和肠道环境的改变可能相互影响, 这导致难以区分肠道真菌的变化是疾病发生的原因还是结果, 增加了研究其因果关系的复杂性。

肠道真菌组在个体发育过程中, 呈现出动态变化的特征。新生儿的肠道真菌组主要来源于母亲的阴道、产道以及周围环境, 多样性较低^[27,28]。随着年龄的增长, 尤其是在婴儿添加辅食后, 肠道真菌的种类和数量逐渐增加^[29]。这是因为辅食的引入为肠道真菌提供了更多样化的营养来源, 促进了不同真菌的生长和定植^[29]。在成年人中, 肠道真菌组相对稳定, 但仍会随着年龄的进一步增长而发生变化^[17]。在老年人群体

中, 肠道真菌组的多样性可能会下降, 一些特定真菌属的丰度也会改变^[17]. 例如, 有研究发现, 老年人肠道中念珠菌属的相对丰度增加, 而一些有益真菌的比例下降, 这可能与老年人免疫功能衰退、肠道屏障功能减弱以及饮食习惯改变等因素有关^[24].

饮食和宿主对肠道真菌组的组成和变化起着至关重要的作用. 不同的饮食习惯, 如素食、肉食或西方饮食等, 会导致肠道真菌组的显著差异^[24]. 一项研究对比了素食者和西方饮食者的肠道真菌组, 发现素食者肠道中植物致病真菌和食物源真菌的检出率较高, 而西方饮食者肠道中念珠菌属的比例相对较高^[30]. 此外, 特定食物成分也与肠道真菌的丰度相关. Hoffmann等人^[31]的研究显示, 念珠菌属的丰度与近期碳水化合物的摄入量呈正相关, 而与氨基酸、蛋白质和脂肪酸的摄入量呈负相关; 曲霉菌属则与短链脂肪酸的摄入量呈负相关. 同时, 宿主对肠道真菌的调节具有重要意义, 一项研究发现, 小肠上皮中潘氏细胞能产生肽YY (PYY1~36) 选择性抑制致病性白色念珠菌菌丝, 而对共生酵母形态影响较小, 这有助于维持肠道真菌共生^[32].

1.2 可培养肠道真菌研究现状

测序方法极大地加深了人们对不同健康状况个体真菌系统发育组成的理解, 然而, 人们对人类肠道菌群遗传和功能变异的了解仍然有限. 一个主要的挑战源于全面肠道真菌参考基因组的缺乏, 阻碍了大多数肠道真菌扩增子和宏基因组的物种以及功能分类, 进而限制了整个真菌微生物群的研究. 然而, 获得一个全面的肠道真菌参考基因组需要完善的可培养肠道真菌菌株资源库, 目前国内外该研究还十分有限.

随着培养技术的不断改进和创新, 越来越多的肠道真菌被成功培养和鉴定. 传统的培养方法主要依赖于特定的培养基和培养条件, 如使用马铃薯葡萄糖琼脂培养基、沙氏葡萄糖琼脂培养基、酵母膏胨葡萄糖培养基(yeast extract peptone dextrose, YPD)、麦芽浸粉琼脂培养基(malt extract agar, MEA)等, 在适宜的温度和湿度条件下培养肠道真菌^[23,33,34]. 通过这些方法, 已经培养出多种常见的肠道真菌, 如念珠菌属、酵母菌属、曲霉属、青霉属等^[23,33,34]. 随着人们对肠道生理环境认识的增加, 一些特定的选择培养基逐渐被开发并用于肠道真菌的分离. 例如, 添加了牛胆汁、吐

温、甘油和油酸的狄克逊培养基(Dixon)常用作肠道中亲脂真菌马拉色菌的分离^[35,36]; 脑心浸液培养基和5%的绵羊血培养基常用作苛求菌的分离^[37,38]. 2024年, 大连医科大学的马晓驰团队^[39]通过对传统的马铃薯葡萄糖琼脂培养基进行改进, 在改变培养基pH值和添加胆红素、黄连、大黄等多种成分的条件下成功从135份样本粪便中获得了大量可培养真菌菌株, 提出了一个可培养肠道真菌CGF目录, 该目录包括760个真菌基因组, 涵盖了48个科和206个物种, 其中69种是现有数据库中无基因组信息的先前未被识别的真菌物种. CGF目录在肠道真菌物种和蛋白质家族的基因组资源方面分别增加了4倍和2倍以上. 同时, 该团队还对CGF基因组的核心功能进行了表征, 并量化了不同CGF物种在体外生产初级代谢物的量^[39]. 这一庞大的可培养肠道真菌CGF资源为深入了解人类肠道微生物组的生物学意义提供了新视角, 有望推动该领域的实验研究, 为详细地探索与各种疾病相关的肠道微生态多样性和结构特征提供了重要基础.

尽管多种培养基与培养条件的发展帮助人们认识了多种可培养肠道真菌及其功能, 但这与测序所获得的真菌多样性相比仍然存在很大差距. 由于肠道环境的营养丰富且结构多变复杂, 目前尚难以设计出能够完全模拟肠道栖息地中所有必需生长因子的培养基, 这是许多肠道真菌培养实验的一个主要限制. 本团队^[25]基于这一限制, 利用真菌分离芯片(FiChips)开发了一种可以模拟肠道营养环境的肠道真菌原位培养鉴定及共生性评价系统——FiChip-based optimized *in situ* cultivation system for gut fungi(FOCUS-G). 在这个系统中, 每个扩散室的单细胞或单菌丝的真菌通过微孔滤膜汲取和吸收粪便中的营养物质, 从而为该菌自身的休眠复苏或生长提供充分模拟肠道环境的营养条件. 基于这一系统, 本团队^[25]共分离鉴定2217株肠道真菌菌株, 分别属于3个门、10个纲、24个目、43个科、68个属和161个种, 其中18个物种与NCBI数据库中模式物种ITS序列的相似度小于98%, 可能是潜在的肠道真菌新物种. 同时, 鉴定出了具有重要意义的以往被忽视的肠道核心物种镰刀菌, 为肠道真菌暗物质的挖掘开辟了新道路.

1.3 肠道真菌共生性的挖掘

由于肠道真菌的多数主要类群, 例如曲霉菌、青

霉菌、镰刀菌和枝孢霉菌等广泛存在于空气环境以及食物中^[20,40,41], 它们偏好的温度和氧气条件与肠道环境完全不同, 人们认为这些真菌主要是肠道“旁观者”^[20]. 更重要的是, 实验室小鼠的真菌多样性以及真菌定植的不一致性和高变异性阻碍了人们对共生关系进化和宿主调控过程的研究. 对于这些肠道相关真菌来说, 哪些成员能够适应肠道环境, 是否能够真正在肠道中定植并对宿主功能起到调节作用, 仍然是未知的. 共生性肠道真菌是指在肠道中稳定定植并且与宿主形成一定关系的真菌, 对宿主的健康发挥着重要作用. 然而, 该领域目前的研究还存在诸多瓶颈, 如对于共生性肠道真菌的定义和判断标准尚未完全明确. Liao等人^[42]展示了*Kazachstania pintolopesii*是一种城市和乡村小鼠的肠道共生真菌, 它具有在小鼠胃肠道中定植并主导肠道真菌群落的非凡能力. *K. pintolopesii*的定植是以细菌独立的方式进行的, 这导致它与其他真菌的定植抵抗力增强, 并且能够逃脱宿主免疫监视, 允许共生的存在; 值得注意的是, 这种定植是可以传代的.

人体肠道环境在温度和氧气条件上呈现出显著的特殊性, 人体肠道内的温度相对稳定, 一般维持在37℃左右, 这为肠道内各种酶的活性以及微生物的生长繁殖提供了适宜的温度条件; 同时, 肠道处于一个缺氧状态, 小肠含氧量低于2%, 结肠含氧量低于0.4%, 这与空气含氧量21%形成明显对比^[43]. Strati等人^[34]在2016年的一篇研究中共分离出34种不同的真菌, 它们显示出与肠道环境相关的几种表型特征, 如对37℃、酸性和氧化应激以及胆盐暴露的耐受性. 然而, 由于当时对可培养肠道真菌研究技术的限制, 主要报道了念珠菌属、酵母属和毕赤酵母属等肠道酵母菌对肠道环境的耐受性, 对于肠道其他类型真菌的共生性研究仍然有限. 同时, 研究表明在微氧的条件下, 肠道真菌也能对宿主发挥重要的调控作用. Wu等人^[44]发现一种能够定植在回肠内容物的真菌塔宾曲霉(*Aspergillus tubingensis*), 这种真菌可以在微氧条件下通过其次级代谢产物诱导小鼠多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)样表型.

本团队^[25]在通过FiChips挖掘到了一系列肠道真菌后, 对分离得到的161个物种在37℃、微耗氧和厌氧条件下进行了体外的共生性验证, 与以往的研究一致, 大多数酵母菌在这三种条件下都表现出良好的耐受

性. 值得一提的是, 我们发现大多数肠道丝状真菌在37℃和微耗氧的条件下都能够良好地生长, 比如曲霉属、青霉属、篮状菌属、链格孢属和外瓶霉属的大多数物种, 表明这些菌是能够稳定定植在肠道的潜在共生菌, 并且可能在小肠部位有一定的定植. 更重要的是, 本团队研究发现, 镰刀菌属的所有物种不仅在37℃和微耗氧的条件生长很好, 它还是唯一一类可以在厌氧条件下良好生长的丝状真菌, 表明镰刀菌是一类重要的潜在肠道共生丝状真菌. 随后, 小鼠的灌胃实验和荧光原位杂交实验证明, 镰刀菌是一种能够在小鼠结肠环境中稳定定植并对宿主发挥益生作用的肠道共生丝状菌.

多数测序文章表明, 枝孢霉属是一种常见的肠道真菌, 在IBD、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)和艰难梭菌感染(*Clostridioides difficile* infection, CDI)等疾病中都有显著差异^[45], 曾经被视为参与宿主健康调节的潜在肠道共生菌. 然而, 枝孢霉在环境尤其是空气环境中广泛存在^[41], 且种类繁多, 不同种类间的生物学特性和功能存在差异, 这导致无法确定分离培养得到的枝孢霉物种是环境来源还是肠道共生, 增加了研究的困难. 有趣的是, 本团队^[25]通过对肠道真菌大规模分离以及共生性实验发现, 分离得到的8个枝孢霉属物种具有很高的扩增子流行率, 然而, 这些物种在37℃和厌氧的条件下完全无法生长, 仅有两个物种在微耗氧条件下有微弱的生长. 随后, 通过设置不同温度梯度, 对枝孢霉物种进行了温度适应性研究, 发现当温度高于32℃之后, 枝孢霉在多种培养基条件下都无法生长, 扫描电子显微镜发现其菌丝结构在37℃时发生皱缩和破裂, 明显表现出生长活力的丧失. 研究表明, 肠道枝孢霉不是肠道真正的共生菌. 随后, 对多地区的空气真菌分离结果也表明, 枝孢霉是重要的空气真菌, 在肠道中是一个“过客”, 并不对宿主发生作用. 这一结果在Yan等人^[39]的研究结果中也被证明, 该研究使用多种培养基在32℃条件下对肠道真菌进行大规模分离培养时, 也并未分离得到任何枝孢霉属的物种.

2 肠道共生真菌调控宿主的机制研究

肠道真菌失调通常和肠道疾病甚至肠道外疾病有关. 肠道真菌与宿主免疫系统之间存在着复杂而紧密

的相互作用, 此外, 肠道真菌在宿主代谢过程中扮演着重要角色, 与代谢性疾病的发生发展密切相关. 此处, 本文讨论了肠道真菌通过模式识别受体、次级代谢产物以及菌源宿主同工酶调控宿主免疫和代谢性疾病的机制, 以期为宿主健康与肠道真菌领域的进一步研究提供参考.

2.1 肠道真菌影响宿主免疫机制

肠道真菌可以通过多种机制调节免疫细胞的活性, 从而影响宿主的免疫应答. 康奈尔大学的Iliyan D. Iliev团队^[46]利用ITS真菌扩增子测序等方法, 对人类和小鼠胃肠道不同部位真菌群落进行了系统的分析, 确定了与小鼠和人类肠黏膜相关的真菌子集. 结果发现, 黏膜相关真菌(mucosa-associated microbiota, MAF)可增强肠上皮功能并保护小鼠免受肠道损伤和细菌感染. 值得注意的是, 具有特定MAF组合的肠道定植促进了小鼠的社会行为. 肠道局部对屏障功能的影响取决于CD4⁺ T辅助细胞产生的白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22), 而对社会行为的影响是通过神经元中白细胞介素-17受体(interleukin-17 receptor, IL-17R)依赖的信号介导的. 因此, 肠道真菌群落的空间组成与宿主保护性免疫和上皮屏障功能相关, 并且可能是通过互补的17型免疫机制对小鼠行为进行神经免疫调节的驱动因素^[46].

在以往的研究中, 肠道真菌在宿主的免疫作用主要关注酵母菌和念珠菌, 尤其是白色念珠菌(*Candida albicans*), 它在调节肠道菌落组成、宿主免疫途径以及影响宿主健康状况等方面发挥重要作用. 一方面, 健康肠道内, 白色念珠菌是一种常见的潜在致病真菌, 受到免疫系统的严格监控; 而当免疫系统功能下降时, 它们很可能成为炎症性肠病等疾病的罪魁祸首. 当肠道内的白色念珠菌切换到有害的菌丝状态时, 正常的免疫系统会通过免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)瞄准真菌表面的黏附蛋白抑制致病性菌丝, 从而抑制疾病, 这种靶向菌丝的免疫选择作用提高了白色念珠菌在小鼠肠道内的竞争适性^[47]. 人肠道来源的白色念珠菌分离株具有高菌株多样性, 其中具有高免疫细胞损伤能力的菌株强烈诱导了肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)等细胞因子的释

放^[48]. 另一方面, 白色念珠菌作为健康人常见的一种共生真菌, 其对宿主的保护作用尚不清楚. Doron等人^[49]首次揭示了白色念珠菌的益生作用, 发现小鼠和人类肠道中的共生真菌白色念珠菌通过依赖于胱天蛋白酶募集域蛋白9(caspase recruitment domain protein 9, CARD9)诱导血液中宿主保护性抗真菌免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)的产生, 从而可以减轻和保护宿主免受致死性真菌感染对宿主的侵害. 最近的一项研究表明, 新生儿出生后10~20天这个稍纵即逝的窗口期, 肠道中短暂存在的特定益生真菌都柏林念珠菌(*Candida dubliniensis*), 会激活胰腺中的免疫哨兵——巨噬细胞, 促使胰岛素工厂 β 细胞数量翻倍(图1)^[50]. 这种早期微生物信号甚至会影响宿主一生的健康状况, 即便成年后遭遇高脂饮食冲击, 幼时接触过该真菌的小鼠仍能保持优越的血糖调节能力.

除了念珠菌, 其他肠道真菌也在宿主免疫调节中发挥着作用. 马拉色菌在肠道中也有一定分布, 其可以通过与免疫细胞的相互作用, 调节肠道免疫应答. 马拉色菌可以通过激活CARD9/C型凝集素依赖性的信号传导途径, 诱导树突状细胞和巨噬细胞产生炎症反应^[51]. 这种菌在诱导树突细胞共刺激分子的表达方面特别有效, 并且与幼稚T细胞和抗CD3抗体共培养时, 能够更有效地诱导细胞增殖. 这些发现表明, 马拉色菌在宿主的免疫反应, 特别是肠道免疫反应中扮演着重要角色. *K. pintolopesii*的定植是以细菌独立的方式进行的, 在黏膜环境发生变化后, *K. pintolopesii*的定植会触发小鼠的2型免疫反应并诱导胃肠嗜酸性粒细胞增多症^[42]. 机制上, *K. pintolopesii*通过在黏液波动期间诱导上皮细胞白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)和下游IL-33-ST2信号通路来激活2型免疫(图1). *K. pintolopesii*诱导的2型免疫增强了抗寄生虫感染的抵抗力或在特定情况下加剧了胃肠过敏(图1). 该研究表明*K. pintolopesii*是一种肠道共生体, 并可作为一种模式生物, 用于在其原生宿主中研究真菌-宿主共生关系及免疫机制^[42].

除上述酵母态真菌外, 人们逐渐认识到肠道丝状真菌是一类重要肠道共生菌. 然而, 目前在其对宿主的免疫调节机制研究方面十分有限. 最新的一篇研究首次报道了肠道共生丝状真菌塔宾曲霉对宿主有重要的免疫调节作用^[44]. 通过口服灌胃将塔宾曲霉给予无特定病原体(specific pathogen free, SPF)小鼠, 并使用

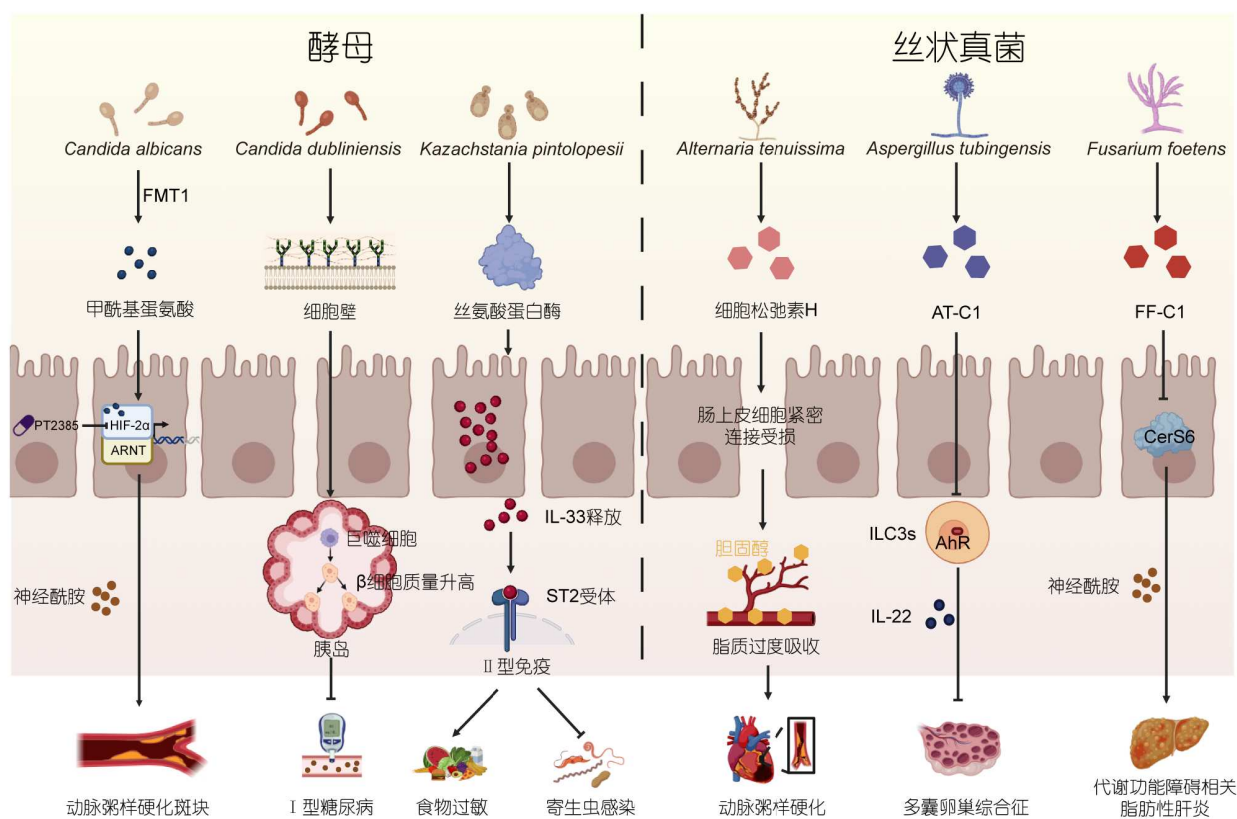


图 1 肠道共生真菌对宿主的调控机制

Figure 1 Regulation mechanism of intestinal symbiotic fungi on the host

Luminex xMAP多分析物分析法在蛋白水平上检测小肠组织中主要免疫细胞分泌的特征细胞因子。在25种特征细胞因子中, IL-22是在塔宾曲霉灌胃后下调最显著的细胞因子, 为了确定塔宾曲霉抑制的肠道IL-22产生细胞类型, 作者通过流式细胞术检测了主要的IL-22产生细胞, 包括ILC3s、CD4⁺ T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞。研究发现, 与对照组相比, 塔宾曲霉处理组中IL-22+ILC3s的百分比和数量显著降低, 这表明塔宾曲霉可以抑制ILC3s来源的IL-22(图1)^[44]。

2.2 肠道真菌次级代谢产物调控宿主的机制研究

念珠菌是肠道中常见的真菌之一, 其产生的多种代谢产物对宿主细胞和生理功能有着重要影响, 在宿主健康和疾病中发挥着复杂的作用。念珠菌素(Candidalysin)是白色念珠菌分泌的一种肽类细胞毒素, 由ECE1基因编码^[47], 在真菌致病过程中扮演关键角色。这种分泌型毒素会直接损伤上皮细胞膜, 触发危险反

应信号通路, 并激活上皮免疫。其肽羧基末端的正电荷会增强细胞膜的通透性, 并且会引发内流电流, 同时伴随着钙离子内流。缺乏这种毒素的白色念珠菌菌株不会激活或损伤上皮细胞, 并且在黏膜感染的动物模型中没有致病性^[52]。Li等人^[48]使用一个形成正常菌丝的白色念珠菌ECE1基因突变体, 证明了其在体外对巨噬细胞和上皮细胞的损伤水平显著降低。该研究表明, 念珠菌素是一种具有潜在免疫驱动和细胞损伤能力的分泌因子。在肠道定植后, *ece1* Δ/Δ 菌株在小鼠中诱导的结肠中性粒细胞浸润和Th17细胞反应显著减少, 这表明念珠菌素可能在触发肠道促炎免疫中发挥作用。

肠道真菌失调与血脂异常患者有关, 其特征为白色念珠菌(*C. albicans*)水平较高, 并且与血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平呈正相关^[53]。此外, 白色念珠菌的定植会在动脉粥样硬化小鼠模型中加剧疾病的进展。最近研究发现, 白色念珠菌的上清

液促进了缺氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α , HIF-2 α)介导的转录活性, 为了探讨白色念珠菌的哪种成分激活了HIF-2 α 信号传导, 作者在白色念珠菌培养上清液中进行非靶向代谢组学分析, 共鉴定了254种代谢产物, 其中根据已发表的数据筛选了19种常见代谢产物, 并在荧光素酶检测中测试了它们激活HIF-2 α 的能力. 最终鉴定到白色念珠菌的代谢产物甲酰蛋氨酸(formyl-methionine, fMet)具有最高的HIF-2 α 信号激活能力, 从而增加神经酰胺的合成, 加速动脉粥样硬化(图1)^[53].

Yan等人^[39]在无菌小鼠和抗生素处理的小鼠证实了三种酵母物种独立于细菌对葡聚糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎的保护作用, 包括菌束状丝孢酵母(*Trichosporon coremiiforme* c31)、念珠菌(*Candida* sp. c21)和长孢洛德酵母(*Lodderomyces elongisporus* c112). 从这些物种发酵制备的总代谢物也显示出它们在缓解DSS诱导的小鼠结肠炎方面的潜力. 为了探索这些真菌的生物活性分子和作用途径, 作者从它们的发酵物中分离出次级代谢物, 并鉴定出7种无环倍半萜, 发现它们在真菌移植小鼠的粪便中显著富集, 这一结果与之前的研究一致, 真菌衍生的无环倍半萜通过激活法尼醇X受体(FXR)来减轻实验性结肠炎^[39,54].

相比于酵母菌, 丝状真菌的基因组更加庞大, 合成次级代谢产物的生物合成簇更加丰富^[55]. 近些年来, 对于肠道丝状真菌内源性次级代谢产物的研究层出不穷, 取得了许多十分重要的成果. 多篇文章认为, 肠道链格孢菌是重要的与宿主健康调节相关丝状真菌^[45], 随后, 通过37℃和微耗氧的条件也进一步验证该菌是一类重要的肠道共生菌^[25]. 研究发现, 链格孢菌产生的一种天然非甾体代谢产物——细格菌素可以缓解高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导小鼠的体质量增加、脂肪量减少, 并降低血清胰岛素和血糖水平, 甚至可以逆转HFD诱导的肝脏脂质沉积和大泡性脂肪变性, 这一作用是通过激动FXR实现的^[56]. 为了探索不同的营养供应形式对肠屏障功能进行动态调节背后的潜在代谢机制, 作者分析了GIF代谢组学数据, 发现具有强肌动蛋白细胞骨架破坏活性的真菌代谢物细胞松弛素H(cytochalasin-H, CyH), 因肠内营养供应而略有下降, 但在静脉营养输入时显著富集^[57]. 对空肠真菌微生物群进行ITS测序, 发现全肠外营养(total parenteral nutri-

tion, TPN)和饥饿导致真菌的多样性减少. 通过分析它们在不同组间的富集差异, 观察到产生CyH的真菌*Alternaria tenuissima*在TPN组中富集. 进一步, 作者使用了抗真菌药物——氟康唑(antifungal fluconazole, AFX), 发现AFX给药后TPN诱导的CyH积累和屏障功能损伤都得到了恢复, 表明真菌代谢物CyH在TPN调节屏障功能中发挥了因果作用(图1)^[57].

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种高发的内分泌与代谢性疾病, 可能增加生殖障碍的风险, 影响全球6%~10%的育龄女性. 已有研究证明, 肠道细菌对PCOS具有重要影响^[58]. 2025年, Wu等人^[44]首次发现了在PCOS中发挥重要作用的肠道丝状真菌塔宾曲霉菌(*Aspergillus tubingensis*), 通过对小鼠灌胃发现, 塔宾曲霉菌定植会导致小鼠产生PCOS样表型, 其卵巢功能受到破坏. AT-C1是肠道塔宾曲霉菌产生的重要次级代谢产物, 研究人员为了探究塔宾曲霉菌如何诱导小鼠PCOS样表型, 通过菌株多样性基础活性代谢物筛选工作流程(strain-diversity-based-activity metabolites screening, SDAMS), 鉴定出AT-C1作为芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的内源性拮抗剂, 能够抑制IL-22的分泌, 扰乱免疫调节, 从而导致卵巢功能障碍和激素水平异常, 诱导PCOS样表型(图1). 进一步, 作者解析了AT-C1的生物合成通路, 这为抑制AT-C1的产生治疗PCOS提供新的方法. 临床相关性分析也进一步支持了AT-C1水平与PCOS生化指标密切相关.

全局调控因子laeA是一种在真菌中具有重要调控作用的蛋白, 对次级代谢产物的生物合成起着关键的全局调控作用, 它可以抑制一系列与次级代谢产物合成相关基因簇的表达, 从而影响多种次级代谢产物的产生^[59]. 本团队^[25]发现臭镰刀菌(*Fusarium foetens*)的小鼠灌胃改善了胆碱缺乏氨基酸高脂饲料(choline deficient L-amino acid defined diet-high fat diet, CDAA-HFD)诱导的代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)模型中的肝脂肪变性、炎症和纤维化. 然而, 敲除laeA之后臭镰刀菌丧失了这种改善作用. 这一结果表明, 臭镰刀菌是依靠其次级代谢产物对MASH产生改善作用. 随后, 通过逐级分离和活性追踪, 挖掘到了具有改善MASH的重要内源性化合物FF-C1, 该化合物通过抑制肠道神经酰胺代谢关键酶——神经酰胺合酶CerS6的活性,

从而改善宿主MAFL-MASH的进程(图1)^[25]。这也是本团队在国际上首次提出肠道益生真菌通过次级代谢产物对宿主产生重要调控的研究。

2.3 肠道菌源宿主同工酶对宿主的调控机制

本团队^[60]在此前研究中, 基于“肠道菌源酶跨物种调控宿主稳态”新理论, 提出菌源宿主同工酶的新概念, 揭示菌源宿主同工酶DPP4介导临床降糖药物响应性的分子机制, 并开发首个菌源DPP4的抑制剂。除细菌外, 肠道真菌来源的同工酶同样具有重要研究价值, 在肠道微生态平衡、宿主生理功能调节等方面发挥着关键作用, 且在药物研发、疾病治疗等领域展现出潜在的应用前景。

*C. albicans*中产生甲酰基蛋氨酸的合成酶是与宿主甲酰基转移酶(formyltransferase, FMT)有较高同源性的同工酶, 并在肠道中定植促进宿主动脉粥样硬化的进展, 敲除*C. albicans*中的FMT1将减弱*C. albicans*对动脉粥样硬化的促进效果^[53]。通过补充HIF-2 α 选择性拮抗剂PT2385能减轻动脉粥样硬化, 表明肠道HIF-2 α 途径可作为动脉粥样硬化治疗的靶点(图1)。该研究为肠道真菌*C. albicans*在代谢性疾病中所发挥的作用及其作用机制提供了新的见解。

前列腺素E2(prostaglandin E₂, PGE₂)是人体内最丰富的前列腺素, PGE₂具有维持稳态或在某些情况下抗炎的作用^[61]。抑制PGE₂合成的抗炎策略已被应用了100多年。在细胞中, 花生四烯酸通过环氧化酶(cyclooxygenases, COX)和末端前列腺素E合成酶(prostaglandin E₂ synthase, PGES)转化为PGE₂^[62]。数据表明, PGE₂合成途径中各种酶的相互作用是复杂的, 并且受到严格的监管^[61]。Sun等人^[63]的研究发现, 在肠道中存在一种真菌季也蒙迈耶氏酵母菌(*Meyerozyma guilliermondii*)具有与宿主行使相同功能的同工酶, 该菌在患有酒精性肝脂肪变性(alcoholic hepatic steatosis, AHS)的宿主肠道中显著富集, 并且可通过花生四烯酸生成前列腺素E₂, 进而在体内激活肝细胞PGE₂受体以增加肝脏脂质沉积, 促进AHS进展, 该研究为调控肠道真菌菌源酶缓解酒精性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)提供了一个有效策略。

IL-33通过受体ST2发出信号, 这对于触发强烈的2型炎症至关重要^[64]。值得注意的是, 在无纤维饮食(fiber-free diet, FFD)条件下, 使用ST2(IL-33的受体)的中

和抗体在小鼠中进行实验, 发现阻断ST2能够减少肠道共生真菌*K. pintolopesii*诱导的嗜酸性粒细胞增多和TH2细胞极化, 这表明IL-33-ST2信号通路在*K. pintolopesii*诱导的2型免疫反应中起着关键作用(图1)^[42]。通过比较基因组学和分泌组分析, Liao等人^[42]观察到*K. pintolopesii*分泌的丝氨酸蛋白酶是宿主的同工酶, 能够切割IL-33, 进而激活IL-33-ST2信号通路(图1)。值得注意的是, 体外用丝氨酸蛋白酶抑制剂可以阻断IL-33的切割。这些发现表明, *K. pintolopesii*可能有助于黏膜上皮来源的IL-33激活, 这通过IL-33-ST2信号通路触发2型免疫反应。

3 总结与展望

肠道真菌作为肠道微生物群的重要组成部分, 在研究领域受到了越来越多的关注。通过对肠道真菌群落的组成和特点的研究, 人们认识到肠道真菌组包含多种真菌类群, 它们与多种疾病存在紧密的相关性。测序技术的应用使得人们能够深入分析肠道真菌的种类和丰度, 为揭示其与疾病的潜在联系提供了有力手段。可培养肠道真菌的研究也取得了一定进展, 传统培养方法和新兴技术的结合, 使得人们能够培养出更多种类的肠道真菌, 为进一步研究其生物学特性和功能奠定了基础。

肠道真菌在体内平衡和影响多种疾病中具有多种作用, 因此, 在描述人类肠道微生物群的研究中需要考虑真菌。尽管肠道真菌的研究取得了一定的成果, 但目前仍存在许多局限性。例如, 在传统的认知中肠道真菌主要是作为病原真菌对宿主健康产生威胁, 而对于肠道益生真菌的研究仍然十分匮乏。未来的研究应该进一步了解真菌的益生作用, 从大量的肠道真菌中寻找具有潜在益生作用的菌株。这些有益真菌可能具有调节肠道微生态平衡、增强免疫力、改善代谢功能等作用, 为开发新型的益生菌制剂提供了可能。

在开发新型治疗方法方面, 基于肠道真菌的研究成果, 可以探索以肠道真菌生物合成通路关键基因为靶点的治疗策略。同时, 基于肠道真菌组以及人类病理生理学的基础、转化和临床知识, 未来以微生物组为目标或受微生物组启发的治疗途径应进行革新, 并进行定制以调节肠道真菌为靶点的治疗方法, 从而提高临床疗效。

参考文献

- 1 Hawksworth D L, Lücking R. Fungal diversity revisited: 2.2 to 3.8 million species. *Microbiol Spectr*, 2017, 5
- 2 Underhill D M, Iliev I D. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 405–416
- 3 Zhang D, Wang Y, Shen S, et al. The mycobiota of the human body: a spark can start a prairie fire. *Gut Microbes*, 2020, 11: 655–679
- 4 Narunsky-Haziza L, Sepich-Poore G D, Livyatan I, et al. Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions. *Cell*, 2022, 185: 3789–3806.e17
- 5 Dohlmán A B, Klug J, Mesko M, et al. A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors. *Cell*, 2022, 185: 3807–3822.e12
- 6 Huffnagle G B, Noverr M C. The emerging world of the fungal microbiome. *Trends Microbiol*, 2013, 21: 334–341
- 7 Lang S, Duan Y, Liu J, et al. Intestinal fungal dysbiosis and systemic immune response to fungi in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 2019, 71: 522–538
- 8 Bajaj J S, Liu E J, Kheradman R, et al. Fungal dysbiosis in cirrhosis. *Gut*, 2018, 67: 1146–1154
- 9 Iliev I D. Mycobiota–host immune interactions in IBD: coming out of the shadows. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19: 91–92
- 10 Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*, 2017, 66: 1039–1048
- 11 Doron I, Mesko M, Li X V, et al. Mycobiota-induced IgA antibodies regulate fungal commensalism in the gut and are dysregulated in Crohn's disease. *Nat Microbiol*, 2021, 6: 1493–1504
- 12 Gao R, Kong C, Li H, et al. Dysbiosis signature of mycobiota in colon polyp and colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36: 2457–2468
- 13 Lin Y, Lau H C H, Liu Y, et al. Altered mycobiota signatures and enriched pathogenic *Aspergillus rambellii* are associated with colorectal cancer based on multicohort fecal metagenomic analyses. *Gastroenterology*, 2022, 163: 908–921
- 14 Liu N N, Jiao N, Tan J C, et al. Multi-kingdom microbiota analyses identify bacterial–fungal interactions and biomarkers of colorectal cancer across cohorts. *Nat Microbiol*, 2022, 7: 238–250
- 15 Aykut B, Pushalkar S, Chen R, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature*, 2019, 574: 264–267
- 16 Nash A K, Auchtung T A, Wong M C, et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*, 2017, 5: 1–3
- 17 Shuai M, Fu Y, Zhong H, et al. Mapping the human gut mycobiome in middle-aged and elderly adults: multiomics insights and implications for host metabolic health. *Gut*, 2022, 71: 1812–1820
- 18 Lai S, Yan Y, Pu Y, et al. Enterotypes of the human gut mycobiome. *Microbiome*, 2023, 11: 179
- 19 Gow N A R, Lenardon M D. Architecture of the dynamic fungal cell wall. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 21: 248–259
- 20 Fiers W D, Gao I H, Iliev I D. Gut mycobiota under scrutiny: fungal symbionts or environmental transients? *Curr Opin Microbiol*, 2019, 50: 79–86
- 21 Richard M L, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16: 331–345
- 22 Auchtung T A, Fofanova T Y, Stewart C J, et al. Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi. *mSphere*, 2018, 3: e00092–18
- 23 Borges F M, de Paula T O, Sarmiento M R A, et al. Fungal diversity of human gut microbiota among eutrophic, overweight, and obese individuals based on aerobic culture-dependent approach. *Curr Microbiol*, 2018, 75: 726–735
- 24 Huseyin C E, O'Toole P W, Cotter P D, et al. Forgotten fungi—the gut mycobiome in human health and disease. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41: 479–511
- 25 Zhou S, Li M, Wang P C, et al. A symbiotic filamentous gut fungus ameliorates MASH via a secondary metabolite-CerS6-ceramide axis. *Science*, 2025, 388: eadp5540
- 26 Mar Rodríguez M, Pérez D, Javier Chaves F, et al. Obesity changes the human gut mycobiome. *Sci Rep*, 2015, 5: 14600
- 27 Koenig J E, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 108: 4578–4585
- 28 Heisel T, Podgorski H, Staley C M, et al. Complementary amplicon-based genomic approaches for the study of fungal communities in humans.

- PLoS One, 2015, 10: e0116705
- 29 David L A, Maurice C F, Carmody R N, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2013, 505: 559–563
- 30 Hallen-Adams H E, Kachman S D, Kim J, et al. Fungi inhabiting the healthy human gastrointestinal tract: a diverse and dynamic community. *Fungal Ecol*, 2015, 15: 9–17
- 31 Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. *PLoS One*, 2013, 8: e66019
- 32 Pierre J F, Peters B M, La Torre D, et al. Peptide YY: a Paneth cell antimicrobial peptide that maintains *Candida* gut commensalism. *Science*, 2023, 381: 502–508
- 33 Scanlan P D, Marchesi J R. Micro-eukaryotic diversity of the human distal gut microbiota: qualitative assessment using culture-dependent and -independent analysis of faeces. *ISME J*, 2008, 2: 1183–1193
- 34 Strati F, Di Paola M, Stefanini I, et al. Age and gender affect the composition of fungal population of the human gastrointestinal tract. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1127
- 35 Gouba N, Raoult D, Drancourt M, et al. Plant and fungal diversity in gut microbiota as revealed by molecular and culture investigations. *PLoS One*, 2013, 8: e59474
- 36 Gouba N, Raoult D, Drancourt M, et al. Eukaryote culturomics of the gut reveals new species. *PLoS One*, 2014, 9: e106994
- 37 Esebelahie N O, Enweani I B, Omoregie R. *Candida* colonisation in asymptomatic HIV patients attending a tertiary hospital in Benin City, Nigeria. *Libyan J Med*, 2013, 8: 20322
- 38 Baley J E, Kliegman R M, Boxerbaum B, et al. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*, 1986, 225–232
- 39 Yan Q, Li S, Yan Q, et al. A genomic compendium of cultivated human gut fungi characterizes the gut mycobiome and its relevance to common diseases. *Cell*, 2024, 187: 2969–2989.e24
- 40 Carlino N, Blanco-Míguez A, Punčochář M, et al. Unexplored microbial diversity from 2,500 food metagenomes and links with the human microbiome. *Cell*, 2024, 187: 5775–5795.e15
- 41 Abrego N, Furneaux B, Hardwick B, et al. Airborne DNA reveals predictable spatial and seasonal dynamics of fungi. *Nature*, 2024, 631: 835–842
- 42 Liao Y, Gao I H, Kusakabe T, et al. Fungal symbiont transmitted by free-living mice promotes type 2 immunity. *Nature*, 2024, 636: 697–704
- 43 Singhal R, Shah Y M. Oxygen battle in the gut: hypoxia and hypoxia-inducible factors in metabolic and inflammatory responses in the intestine. *J Biol Chem*, 2020, 295: 10493–10505
- 44 Wu J, Wang K, Qi X, et al. The intestinal fungus *Aspergillus tubingensis* promotes polycystic ovary syndrome through a secondary metabolite. *Cell Host Microbe*, 2025, 33: 119–136.e11
- 45 Zhang F, Aschenbrenner D, Yoo J Y, et al. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. *Lancet Microbe*, 2022, 3: e969–e983
- 46 Leonardi I, Gao I H, Lin W Y, et al. Mucosal fungi promote gut barrier function and social behavior via type 17 immunity. *Cell*, 2022, 185: 831–846.e14
- 47 Ost K S, O'Meara T R, Stephens W Z, et al. Adaptive immunity induces mutualism between commensal eukaryotes. *Nature*, 2021, 596: 114–118
- 48 Li X V, Leonardi I, Putzel G G, et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. *Nature*, 2022, 603: 672–678
- 49 Doron I, Leonardi I, Li X V, et al. Human gut mycobiota tune immunity via CARD9-dependent induction of anti-fungal IgG antibodies. *Cell*, 2021, 184: 1017–1031.e14
- 50 Hill J H, Bell R, Barrios L, et al. Neonatal fungi promote lifelong metabolic health through macrophage-dependent β cell development. *Science*, 2025, 387: eadn0953
- 51 Limon J J, Tang J, Li D, et al. *Malassezia* is associated with Crohn's disease and exacerbates colitis in mouse models. *Cell Host Microbe*, 2019, 25: 377–388.e6
- 52 Moyes D L, Wilson D, Richardson J P, et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature*, 2016, 532: 64–68
- 53 Wang X, Zhou S, Hu X, et al. *Candida albicans* accelerates atherosclerosis by activating intestinal hypoxia-inducible factor2 α signaling. *Cell Host Microbe*, 2024, 32: 964–979.e7
- 54 Huo X, Li D, Wu F, et al. Cultivated human intestinal fungus *Candida metapsilosis* M2006B attenuates colitis by secreting acyclic sesquiterpenoids as FXR agonists. *Gut*, 2022, 71: 2205–2217
- 55 Nielsen J C, Grijseels S, Prigent S, et al. Global analysis of biosynthetic gene clusters reveals vast potential of secondary metabolite production in

- Penicillium* species. [Nat Microbiol](#), 2017, 2: 17044
- 56 Zheng Z, Zhao Z, Li S, et al. Altenusin, a nonsteroidal microbial metabolite, attenuates nonalcoholic fatty liver disease by activating the Farnesoid X receptor. [Mol Pharmacol](#), 2017, 92: 425–436
- 57 Zhang J, Tian R N, Liu J, et al. A two-front nutrient supply environment fuels small intestinal physiology through differential regulation of nutrient absorption and host defense. [Cell](#), 2024, 187: 6251–6271.e20
- 58 Yun C Y, Yan S, Liao B Y, et al. The microbial metabolite agmatine acts as an FXR agonist to promote polycystic ovary syndrome in female mice. [Nat Metab](#), 2024, 6: 947–962
- 59 Jain S, Keller N. Insights to fungal biology through LaeA sleuthing. [Fungal Biol Rev](#), 2013, 27: 51–59
- 60 Wang K, Zhang Z W, Hang J, et al. Microbial-host-isozyme analyses reveal microbial DPP4 as a potential antidiabetic target. [Science](#), 2023, 381: eadd5787
- 61 Park J Y, Pillinger M H, Abramson S B. Prostaglandin E₂ synthesis and secretion: the role of PGE₂ synthases. [Clin Immunol](#), 2006, 119: 229–240
- 62 Funk C D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. [Science](#), 2001, 294: 1871–1875
- 63 Sun S S, Wang K, Sun L, et al. Therapeutic manipulation of gut microbiota by polysaccharides of *Wolfiporia cocos* reveals the contribution of the gut fungi-induced PGE₂ to alcoholic hepatic steatosis. [Gut Microbes](#), 2020, 12: 1830693
- 64 Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. [Immunity](#), 2005, 23: 479–490

Role of gut commensal fungi in human health and disease

LI Meng, DU YuTong & WANG Kai*

Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

* Corresponding author; E-mail: wangkai@bjmu.edu.cn

The human gut harbors a complex microbial community, including bacteria, archaea, viruses, and fungi, which forms a microecosystem that plays a central role in host health. As an essential component of the gut microbiota, the fungal community, though relatively low in abundance, is critical for maintaining gut homeostasis and human health. Despite research on fungal communities still being in its infancy, their potential roles in human diseases are increasingly recognized. This review focuses on the composition, characteristics, and health impacts of gut fungi, detailing culturable gut fungi, potential symbiotic fungi influencing the host, associations between gut fungal composition and diseases, and current research bottlenecks. It further explores the regulatory mechanisms of gut commensal fungi in host diseases, including their effects on host immunity and metabolic disorders, as well as their regulatory roles through metabolites. Finally, the limitations of current gut fungal research are summarized, and the importance of identifying beneficial fungi and potential breakthroughs are emphasized.

gut fungi, gut homeostasis, host immunity, metabolic diseases

doi: [10.1360/SSV-2025-0099](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0099)



汪锴, 北京大学基础医学院研究员, 博士生导师. 2019年于中国科学院微生物研究所获得博士学位, 并获评中国科学院优秀博士论文. 获全国博士后创新人才支持计划及国家自然科学基金青年基金B, C类等资助. 汪锴研究员聚焦肠道菌群与宿主免疫器官的交互作用, 重点关注肠道真菌组成、功能及其在免疫相关代谢性疾病中的作用及干预措施. 建立了包括细菌、真菌在内的肠道微生物原位培养技术、活性代谢产物挖掘与鉴定体系、基于活性的菌源酶高通量检测系统等系列肠道菌群研究相关技术体系. 在 *Science*, *Cell*, *Nature*, *Cell Metabolism* 等国际知名刊物发表SCI论文十余篇, 其中4篇入选ESI高被引论文, 1篇入选热点论文(Top 0.1%), 1篇获F1000推荐, 多篇被 *Cell*, *Nature Reviews Drug Discovery* 等杂志点评. 研究成果入选2023年度中国高等学校十大科技进展, 2023年度、2024年度中国生命科学十大进展.