

## 基于肠道菌群代谢的中药干预流感引起的肠菌免疫失调研究进展

刘洪涛<sup>1,2</sup>, 孙启慧<sup>1</sup>, 杨勇<sup>1,3,4</sup>, 倪艳<sup>2\*</sup>, 容蓉<sup>1,4,5\*</sup>

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355
2. 浙江大学医学院附属儿童医院 国家临床医学研究中心, 浙江 杭州 310052
3. 山东省中医药抗病毒工程研究中心, 山东 济南 250355
4. 山东省抗病毒中药协同创新中心, 山东 济南 250355
5. 山东中医药大学 中医药经典理论教育部重点实验室, 山东 济南 250355

**摘要:** 流感在临床上普遍的症状包括咳嗽、发热和头痛等, 同时还伴有腹痛、呕吐和腹泻等胃肠道感染样症状。近年来, 大量研究证实肠道菌群代谢调控在流感发病过程及中药治疗过程中具有重要作用, 提示从肠道菌群代谢的角度研究流感发病机制及抗流感药物具有广阔前景。研究发现, 中药复方及单体成分在治疗流感过程中能够改善宿主肠道菌群紊乱, 同时肠道菌群代谢物胆汁酸也具有控制炎症反应、保护肠道屏障、调节肠道免疫的功效。通过从流感和抗流感中药在肠道菌群代谢及肠道免疫方面进行综述, 为中药抗流感作用机制提供科学依据, 也为流感所引的肠道反应机制研究和抗流感新靶点新途径提供借鉴。

**关键词:** 流感; 中药; 肠道菌群; 胆汁酸; 免疫

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)20-7155-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.20.030

## Research progress on traditional Chinese medicine intervention on intestinal bacterial immune disorder caused by influenza based on intestinal flora metabolism

LIU Hongtao<sup>1,2</sup>, SUN Qihui<sup>1</sup>, YANG Yong<sup>1,3,4</sup>, NI Yan<sup>2</sup>, RONG Rong<sup>1,4,5</sup>

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
2. National Clinical Medical Research Center, Children's Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China
3. Shandong Antivirus Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
4. Shandong Collaborative Innovation Center for Antiviral Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
5. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Classical Theory, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

**Abstract:** In clinical settings, influenza commonly presents with symptoms such as cough, fever, and headache, often accompanied by gastrointestinal manifestations including abdominal pain, vomiting, and diarrhea. Recent research has substantiated the pivotal role of intestinal microbiota metabolism regulation in both the pathogenesis of influenza and the therapeutic processes involving traditional Chinese medicine (TCM). This underscores the potential for investigating the pathogenesis of influenza and anti-influenza drug development through the lens of intestinal microbiota metabolism. Studies have demonstrated that TCM compounds and individual constituents can mitigate dysbiosis within host intestinal microbiota during influenza treatment. Furthermore, bile acids—metabolic byproducts of intestinal microbiota—exert multifaceted effects encompassing control over inflammatory responses, preservation of intestinal barriers, and modulation of intestinal immunity. By offering a comprehensive survey on the interplay between intestinal

收稿日期: 2024-04-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274397); “新高校 20 条” 资助项目 (自主培养创新团队) (2021GXRC028); 山东省自然科学基金项目 (中医药联合基金) (ZR2021LZY012); 2023 年度济南市市校融合发展战略工程项目 (JNSX2023054)

作者简介: 刘洪涛, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药化学。E-mail: liuhongtao1169@163.com

\*通信作者: 倪艳, 博士, 教授, 从事基于质谱检测技术的代谢组学及其临床应用研究。E-mail: yanni617@zju.edu.cn

容蓉, 博士, 教授, 从事中药及复方活性成分与质量控制研究。E-mail: rosierong@163.com

microbiota metabolism and immunity in relation to both influenza pathology and TCM-based anti-influenza interventions, this review furnishes scientific rationale for comprehending the mechanisms underpinning the anti-influenza properties of TCM. Moreover, it provides valuable insights into exploring gastrointestinal reactions induced by influenza as well as devising novel targets and strategies for anti-influenza therapeutics.

**Key words:** influenza; traditional Chinese medicine; intestinal microbiota; bile acid; immunization

流感是一种由甲型流感病毒和乙型流感病毒引起的急性呼吸道感染性疾病，通常以每年 1 次的季节性流行为特征。每年有近 10% 的世界人口受到流感的影响，约 50 万人死亡<sup>[1]</sup>。流感患者的常见症状包括咳嗽、发热、头痛和腹泻等。流感病毒感染伴随有肠道症状，可能导致肠道屏障功能受损，进而引发肠道炎症和免疫损伤<sup>[2-3]</sup>。此外，许多病毒性肺炎患者也会出现胃肠道症状<sup>[4]</sup>，这些症状严重影响肠道微生物群与黏膜免疫系统之间的相互作用，从而影响机体对肺部感染的免疫应答。流感对胃肠道的的影响主要表现为腹泻，这种症状与肠道微生物群的丰富度和多样性下降呈负相关，并与免疫失调和延迟病毒清除有关<sup>[5-6]</sup>。健康的肠道为菌群提供适宜的环境，但流感病毒引起的肠道屏障损伤和炎症破坏了肠道微环境，导致肠道菌群构成发生改变。菌群失衡会影响代谢产物的生成，并通过“肺-肠轴”间接影响肺部健康<sup>[7]</sup>。肠道菌群代谢产物如胆汁酸、短链脂肪酸（short chain fatty acids, SCFAs）、氨基酸等也会因肠道菌群紊乱而发生变化<sup>[8]</sup>。其中，胆汁酸在多种肠道炎症的治疗中表现出良好的效果<sup>[9]</sup>。

目前，抗流感病毒的主要药物包括奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦等。然而，这些药物可能引起皮疹、腹泻和胃肠道出血等不良反应。中医治疗外感病证具有悠久的历史，强调整体辨证施治。中药复方因其组方严谨、功效显著而受到重视，其治疗模式已从常规药物的“一个药物、一个靶标、一种疾病”的模式转变为“多靶标-多组分治疗”<sup>[10-11]</sup>。近年来，关于中药治疗流感的研究日益增多，特别是针对肠道菌群和胆汁酸与流感病毒感染之间关系的研究。本文综述了中药改善流感引起的肠道菌群代谢紊乱及肠道菌群代谢物胆汁酸在肠道免疫中的作用，旨在为中药改善流感引起的“肺-肠轴”紊乱提供新的思路与潜在研究方向。

## 1 流感病毒与肠道免疫

### 1.1 流感病毒感染引起肠道菌群的变化

肠道菌群广泛存在于人体肠道内，具有调节新

陈代谢、保护肠道黏膜、调节神经系统等功能，对于维持人体健康至关重要。近年来，基于《黄帝内经》中“肺合大肠”理论提出的“肺-肠轴”概念，成为疾病防治的研究热点<sup>[12]</sup>。Abt 等<sup>[13]</sup>研究发现肠道菌群的变化会影响流感病毒引起的免疫应答，肠道菌群失调的小鼠在感染流感病毒后，表现出先天性和适应性抗病毒免疫反应受损，病毒清除明显延迟。

Qin 等<sup>[14]</sup>比较了 H7N9 流感患者的肠道菌群组成，分析了健康对照组、抗生素治疗组及无抗生素治疗组的患者在门、属和种水平上的菌群差异。在门水平上，拟杆菌门（Bacteroidetes）、厚壁菌门（Firmicutes）和变形菌门（Proteobacteria）在所有组的粪便微生物中占主导地位，H7N9 感染后拟杆菌门的丰度减少，变形菌门的丰度增多。在属水平上，拟杆菌属 *Bacteroides* 在所有组中均占优势，H7N9 感染后副拟杆菌属 *Parabacteroides* 增多，而真细菌属 *Eubacterium*、瘤胃球菌属 *Ruminococcus*、双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 和罗氏菌属 *Roseburia* 显著减少。在种水平上，卵形拟杆菌 *Bacteroides ovatus*、真杆菌 *Eubacterium*、长双歧杆菌 *Bifidobacterium longum* 和副流感嗜血杆菌 *Haemophilus parainfluenzae* 等的丰度急剧下降。Groves 等<sup>[15]</sup>通过建立呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）和流感病毒的小鼠模型，考察病毒性肺部感染对肠道微生物群组成和肠道环境的影响。研究发现 RSV 和流感病毒感染均导致肠道菌群多样性显著变化，表现为拟杆菌门丰度的增加和厚壁菌门丰度的减少；这种肠道菌群多样性的改变可能与病毒感染后呼吸道黏液分泌增加有关，黏液中富含营养，通过吞咽气道黏液或全身分泌过多，增加黏液在肠道中的水平，从而引起肠道菌群的变化。Gu 等<sup>[16]</sup>对 24 例 H1N1 患者的粪便样本进行菌群分析，发现 H1N1 患者的菌群丰富度和微生物多样性显著低于正常人，其中放线菌门（Actinobacteriota）和厚壁菌门的相对丰度显著下降。Wang 等<sup>[3]</sup>利用实时荧光定量 PCR 技术发现，PR8 流感病毒感染会导致小鼠的肺源性趋化因子受体 9（CC chemokine receptor 9，

CCR9) 阳性 CD4<sup>+</sup> T 细胞通过 CCR9/趋化因子配体 25 (CC chemokine ligand 25, CCL25) 轴募集到小肠, 分泌  $\gamma$  干扰素, 从而引起肠道菌群失调; PR8 流感病毒感染后, 小鼠的肠道菌群总数保持不变, 但是乳杆菌属 *Lactobacillus*、乳球菌属 *Lactococcus*、分节丝状细菌的含量减少, 而肠杆菌科 (Enterobacteriaceae) 的含量增加。在感染流感病毒鼠肺适应株 FM1 后, 小鼠肠道中的肠杆菌科及肠球菌属 *Enterococcus* 增加, 而乳酸杆菌和双歧杆菌减少<sup>[17]</sup>。甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 感染 7 d 后, 小鼠肠道菌群总体数量显著减少, 同时拟杆菌门减少, 厚壁菌门增加<sup>[18]</sup>。H9N2 IAV 感染可引发促炎因子表达增加, 导致大肠杆菌丰度增加, 同时乳杆菌和肠球菌的丰度降低<sup>[19-20]</sup>。此外, 通过对新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 队列研究发现, COVID-19 患者的肠道菌群发生显著紊乱, 与对照组相比, 共计 156 种菌群发生显著变化, 包括 *Ruminococcus torques* 的显著富集和 SCFAs 产生菌的显著减少<sup>[21]</sup>。

总体而言, 肠道菌群含量的减少是流感病毒感染的一般结果, 与病毒的亚型无关。然而, 不同病毒亚型引起的肠道菌群改变存在差异, 这也提示了肠道微生态在病毒感染中的复杂机制。

## 1.2 流感病毒感染导致肠道屏障的损伤及炎症

流感病毒感染会引起肠道菌群结构的变化, 其中致病菌大肠杆菌的含量显著升高。大肠杆菌是肠杆菌科的重要组成部分, 其感染通常会导致呕吐和腹泻<sup>[22]</sup>。有研究报道, 脂多糖水平的升高表明肠屏障功能受损, 而大肠杆菌表面主要抗原即为脂多糖, 同时病毒感染小鼠的血清中脂多糖浓度显著升高, 与蛋白结果保持一致<sup>[23-24]</sup>。并且, 脂多糖进入血液后会引发全身炎症反应<sup>[25]</sup>。由此, 可以推断大肠杆菌的增多可能是流感感染期间肠道损伤的原因之一。

Sencio 等<sup>[26]</sup>通过 IAV 感染的小鼠模型研究了与肠道疾病相关的变化, 发现 IAV 感染小鼠后, 肠道损伤和炎症反应在感染第 7 天达到顶峰; 感染小鼠的肠道中, 脂肪酸结合蛋白的血液浓度显著升高, 同时出现了明显的结肠缩短现象。虽然在感染期间肠道中未检测出任何 IAV RNA, 但仍有大量的炎症基因 [核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 依赖型] 表达。异硫氰酸荧光素-葡聚糖和脂多糖在血液中浓度升高, 表明小鼠肠道屏障受损, 维持屏障功

能的基因表达下降, 细胞旁通透性增加。实验结果证实, 参与屏障功能的基因 (如间隙连接蛋白  $\alpha$ 3、钙黏蛋白/连环蛋白家族、胶原和成纤维细胞生长因子) 转录下调。Wang 等<sup>[3]</sup>研究发现, 流感病毒 PR8 感染小鼠后, 小鼠的肺组织和肠组织均出现严重损伤, 结肠长度缩短, 并出现轻度腹泻。Guo 等<sup>[27]</sup>通过肠道组织学分析发现, H1N1 感染后, 小鼠的肠道绒毛变短、松散并脱落, 并出现轻度炎症; 白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和 IL-6 的水平显著降低; 口服异硫氰酸荧光素-葡聚糖后, 小鼠血清中异硫氰酸荧光素-葡聚糖含量显著升高; 免疫荧光染色结果显示, 病毒感染后, 小鼠的肠道紧密连接蛋白-1 (claudin-1) 和胞质紧密黏连蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 表达显著降低。综上, 流感病毒感染会造成肠道屏障损伤及炎症。此外, 病毒性肺炎也会导致肠道屏障受损, COVID-19 患者的结肠镜检查发现消化道黏膜广泛脱落, 同时肠黏膜组织中 IL-6 显著升高<sup>[28]</sup>。这表明, 除流感外, 其他病毒性肺炎通过“肺-肠轴”也可能引起宿主肠道的损伤和炎症。

中药对甲型流感病毒感染小鼠的肠道具有一定的保护作用, 能够增加肠上皮细胞中 ZO-1 的表达, 具有修复肠道屏障的功能<sup>[29]</sup>。此外, 肠道微生物群也有助于维持肠道稳态, 其代谢物参与调节适应性和先天性免疫细胞的反应。SCFAs 能够增加先天免疫细胞中 IL-10 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等抗炎因子的表达, 降低促炎因子水平, 抑制辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 的发育, 从而减少炎症反应<sup>[30-31]</sup>。此外, SCFAs 通过组蛋白去乙酰化酶调节中性 T 细胞的稳态, 并直接促进中性 T 细胞的分化, 同时促进调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的发育, 从而控制肠道炎症和癌变<sup>[32]</sup>。SCFAs 还通过维持缺氧诱导因子来保持肠道屏障的完整性<sup>[33]</sup>。

## 1.3 流感病毒感染后肠道免疫变化情况

流感感染会导致肠道免疫反应的显著改变, 主要影响上皮内淋巴细胞 (intraepithelial lymphocyte, IELs) 免疫细胞群, 导致小肠内 IELs 数量减少, 从而使肠道免疫功能受损<sup>[3]</sup>。肠道生态失调引发的肠道屏障受损会使细菌产物如脂多糖扩散到血液中, 诱发全身炎症反应<sup>[34]</sup>。这种全身炎症反应可加剧肺部炎症, 促进病毒复制, 从而加重流感感染的严重程度<sup>[35]</sup>。

Scencio 等<sup>[26]</sup>研究发现, IAV 感染小鼠的肠道中炎症因子和免疫基因均呈高表达状态。流感病毒感染后, 小鼠肠道内的 Th1/Th2 和 Th17/Treg 细胞平衡被破坏<sup>[36]</sup>。Gao 等<sup>[36]</sup>研究表明流感病毒 FM1 毒株感染小鼠的肠道菌群介导了 Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7)/NF- $\kappa$ B 信号通路, TLR7/NF- $\kappa$ B 信号通路通过调节 Treg 细胞进一步维持 Th1 和 Th2 细胞的平衡。其中 TLR7 通过激活髓样分化因子 88 (molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88) 和 NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Treg 分化<sup>[37]</sup>。Wong 等<sup>[38]</sup>研究发现流感病毒 H1N1 毒株感染的小鼠在小肠和肺部产生免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 的细胞显著增加, 而产生 IgG 的细胞数量无显著变化。同时, 肠道中 IL-6 的分泌增加, IL-6 不仅能够诱导 T 细胞并增强 Treg 细胞的功能, 清除病原体<sup>[39]</sup>, 还能够与 B 淋巴细胞上的 IL-6 受体结合, 诱导 B 淋巴细胞分化为能够分泌免疫球蛋白的浆细胞, 这体现了适应性免疫反应的重要特征<sup>[40]</sup>。类似的情况在严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 感染的早期阶段也有体现。在这一阶段, 树突状细胞和巨噬细胞的细胞因子和趋化因子延迟释放, 同时产生低浓度的抗病毒干扰素和高浓度的促炎因子及趋化因子<sup>[41-43]</sup>; 迅速升高的细胞因子和趋化因子会引起大量炎症细胞 (如中性粒细胞和单核细胞) 的聚集, 导致组织损伤。此外, 在 COVID-19 患者中, 循环中活化的 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞和浆母细胞的相对频率显著增加<sup>[44]</sup>。

Takeda 等<sup>[45]</sup>评估了 10 种乳酸菌对流感病毒感染的免疫调节活性及其对流感病毒感染小鼠的影响; 研究发现给予病毒感染小鼠益生菌后, IL-12、 $\gamma$  干扰素和  $\alpha$  干扰素的水平升高, 而淋巴细胞中 IL-6 水平降低。表明某些肠道菌群有助于调节流感病毒感染引起的肠道紊乱, 可能作为治疗流感的潜在靶点。

## 2 中药调节肠道菌群改善流感引起的肠菌紊乱

口服中药可以直接或间接与肠道菌群相互作用, 进而影响肠道微生物的组成。Deng 等<sup>[46]</sup>研究表明葛根连芩汤对甲型流感病毒感染的小鼠具有显著的保护作用, 能够降低小鼠的死亡率和肺部炎症; 此外, 给葛根连芩汤的小鼠, 其微生物群移植至模型小鼠后, 肠道内 *Akkermansia\_muciniphila*、*Desulfovibrio\_C21\_c20* 和 *Lactobacillus\_salivarius* 上

调, 而大肠杆菌下调。钟婧等<sup>[47]</sup>研究发现, 麻杏石甘汤和四君子汤对甲型流感病毒鼠肺适应株 PR8 模型小鼠的肠道菌群具有改善作用, 麻杏石甘汤可上调 *Ruminococcaceae\_UCG\_014*、*Subdoli\_granulum*、*Rhodococcus\_Ruminococcaceae7K4A214\_group*、帕拉萨特菌属 *Parasutterella*、*Anaerofustis*, 下调 *Blautia\_norank\_f\_Lachnospiraceae*、*unclassified\_f\_Lachnospiraceae*; 四君子汤可上调 *Akkermansia\_Ruminococcaceae\_UCG\_014*、帕拉萨特菌属、*norank\_f\_Coriobacteriaceae*、*Enterorhabdus*、*Ruminococcaceae\_UCG\_005*、脱硫弧菌属 *Desulfovibrio*、*norank\_f\_Christensenellaceae*、*Eubacterium\_Ventriosum\_group*, 下调 *Anaeroplasma*、*Rumiclostridium*、*norank\_f\_Ruminococcaceae*、*norank\_f\_Clostridiales\_vadinBB60\_group*、颤螺旋菌属 *Oscillibacter*、消化球菌属 *Peptococcus*、*Tyzzera*, 对流感引起的小鼠肠道菌群失调的状态起到改善作用。王平等<sup>[48]</sup>研究发现, 麻杏石甘汤能够调节甲型流感病毒感染所降低的厚壁菌门和拟杆菌门的相对丰度, 同时能够降低疣微菌门 (*Verrucomicrobia*) 的相对丰度; 在属水平上, 麻杏石甘汤可使埃希氏菌属 *Escherichia* 相对丰度降低, 而粪球菌属 *Coprococcus* 和乳杆菌属的相对丰度增加。Huo 等<sup>[49]</sup>研究发现, 宣白承气汤对流感病毒引起的肠道菌群紊乱具有调节作用; 经宣白承气汤干预后, 流感病毒感染小鼠肠道中的厚壁菌门相对丰度提高, 变形菌和疣微菌门的相对丰度降低。肖奕珂<sup>[50]</sup>通过广藜香酮与茯苓多糖联用干预甲型 H1N1 流感病毒鼠肺适应株感染小鼠, 发现广藜香酮可增加放线菌属 *Actinomycetes* 和  $\beta$ -变形菌属 *Betaproteobacteria* 的菌群丰度, 降低芽孢杆菌属 *Bacilli* 和  $\gamma$ -变形菌属 *Gammaproteobacteria* 的菌群丰度, 而茯苓多糖单独或联用治疗均降低了放线菌属、芽孢杆菌属、 $\beta$ -变形菌属和柔膜菌属 *Mollicutes* 的菌群丰度。清肺排毒汤可上调大鼠肠道中的 *Romboutsia*、*Clostridium\_sensu\_stricto\_1*、*Turicibacter* 的水平, 下调 *norank\_f\_Lachnospiraceae* 的水平<sup>[51]</sup>。综上, 中药能够改善流感病毒感染引起的肠道菌群紊乱, 维持肠道稳态, 从而调节机体的能量稳态与免疫功能。

## 3 胆汁酸代谢与肠道免疫

中药对流感引起的肠道菌群紊乱具有显著的调节作用, 能够稳定肠道菌群的相对丰度, 缓解肠道

炎症。研究表明,通过移植 ig 葛根连芩汤小鼠的肠道微生物群,可以抑制肠道中的核苷酸结合寡聚化结构域/受体相互作用蛋白 2/NF- $\kappa$ B 信号通路,减少血清中相关下游炎症因子的表达,抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞的炎症分化,从而在全身范围内保护作用<sup>[46]</sup>。流感引起的肠菌紊乱同样可以影响与肠道菌群相关的小分子代谢物,如色氨酸、SCFAs 和胆汁酸。在肠道免疫中,胆汁酸作为肠道菌群的代谢产物,具有重要的调节作用。研究表明,流感感染患者的肝功能可能受损,其中总胆汁酸水平出现异常<sup>[52]</sup>。此外,胆汁酸还具有抗病毒活性,已有研究发现鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)可以抑制多种流感病毒亚型的复制,包括一种高致病性的 H5N1 毒株;CDCA 可通过抑制病毒核糖核蛋白(viral ribonucleoprotein, vRNP)复合物的核输出,从而发挥抗病毒作用<sup>[53]</sup>。此外,熊去氧胆酸也具有多种生物活性,包括抑制 SARS-CoV-2 与血管紧张素转换酶 2 的结合,抑制促炎因子(如 TNF- $\alpha$ 、L-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4 和 IL-6),具有抗氧化和抗细胞凋亡作用,并在急性呼吸窘迫综合征中增加肺泡液清除率<sup>[54]</sup>。在肠道中,胆汁酸作为肠道菌群生物代谢产物的重要一类,能够通过多种受体发挥作用。这些受体包括法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)<sup>[55]</sup>、组成型雄烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)<sup>[56]</sup>、Takeda G 蛋白偶联受体 5(Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)<sup>[57]</sup>、孕烷 X 受体(pregnanane X receptor, PXR)<sup>[58]</sup>、视黄酸受体相关孤儿受体  $\gamma$ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t)<sup>[59]</sup>、维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)<sup>[60]</sup>, 这些受体参与肠道能量代谢和炎症反应,维持肠道稳态。

### 3.1 肠道菌群对胆汁酸的调节

Nagai 等<sup>[61]</sup>研究发现,肠道菌群及其产生的代谢物能够提高高烧小鼠对流感感染的抵抗力;同时,发现流感病毒引起的高烧小鼠体内初级和次级胆汁酸的含量显著增加;通过给予这些小鼠初级和次级胆汁酸,发现流感感染小鼠存活率显著提高;此外,体外实验也证实次级胆汁酸中的脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)能够灭活流感病毒,显示出抗病毒活性。

胆汁酸在体内经历多级代谢过程。胆汁酸由肝脏合成后,从胆囊分泌进入肠道,经过肠道菌群的代谢,从初级胆汁酸转化为次级胆汁酸。此代谢过

程中的 1 个关键步骤是通过胆汁盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)对氨基酸的水解,BSH 在所有主要的肠道微生物门,如拟杆菌门、厚壁菌门和放线菌门中均高度表达<sup>[62]</sup>。根据上述研究可知,流感病毒感染及中药干预都会引起厚壁菌门和拟杆菌门相对丰度的变化。厚壁菌门中的梭状芽胞杆菌(XIV 和 XI 簇) *Clostridium* 和真杆菌已被发现具有生产次级胆汁酸的能力<sup>[63-64]</sup>。次级胆汁酸在体内进一步代谢生成异胆汁酸和别石胆酸等多种胆汁酸。在肠道菌群中, *Eubacterium lentum* 和 *Clostridium perfringens* 能够代谢并产生异胆汁酸<sup>[65]</sup>。在某些人群中,异石胆酸(isolithocolic acid, isoLCA)和异脱氧胆酸(isodeoxycholic acid, isoDCA)仅次于石胆酸和 DCA,其浓度分别为 290、390  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[66]</sup>。研究还发现,厚壁菌门中的酶能够将石胆酸和 DCA 的中间体转化为别石胆酸(allolithocolic acid, alloLCA)和别脱氧胆酸(allodeoxycholic acid, alloDCA)<sup>[67]</sup>。3-氧去氧胆酸(3-oxodeoxycholic acid, 3-oxoDCA)是由次级胆汁酸去氧胆酸代谢生成的。该转化过程通过 5 $\beta$ -还原酶作用实现,这种酶由 *C. scindens* 和 *Clostridium hylemonae* 等少数共生体中的 baiCD 基因编码<sup>[68-69]</sup>。胆汁酸之间存在相互转化的代谢网络。如 *Eggerthella lenta* 和 *Ruminococcus gnavus* 可以通过 3 $\alpha$ -羟基类固醇脱氢酶(3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 $\alpha$ -HSDH)和 3 $\beta$ -HSDH 的作用,将 DCA 转化为 3-oxoDCA,并进一步将 3-oxoDCA 转化为 isoDCA<sup>[70]</sup>。

### 3.2 胆汁酸对肠道炎症的调节

Sinha 等<sup>[71]</sup>研究发现,石胆酸和 DCA 能够显著降低与炎症相关的多种趋化因子和细胞因子的水平,包括在肠道炎症中常见的 CCL5、 $\gamma$  干扰素诱导蛋白 10(interferon  $\gamma$  inducible protein-10, IP-10)、IL-17A 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等<sup>[72]</sup>。此外,石胆酸对 TGR5 受体缺失小鼠在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎中的保护作用丧失,表明胆汁酸通过 TGR5 受体调节肠道炎症。在 DSS 诱导的结肠炎野生型小鼠中,FXR 的激活显著降低了结肠中促炎基因 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达,同时 FXR 的激活还可以抑制多种免疫细胞,特别是抗原提呈细胞中 TNF- $\alpha$  的分泌<sup>[73]</sup>。一些研究报道,PXR 激动剂通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,并降低细胞因子和趋化因子的表达,在 DSS 诱导的结肠炎小



鼠模型中发挥抗炎作用<sup>[74-75]</sup>。最近的研究表明，胆汁酸通过 PXR 在调节肠道炎症中具有潜在的作用。在坏死性小肠结肠炎小鼠模型中，低剂量的石胆酸通过 PXR 依赖机制降低肠道中 IL-6 的表达。同时，在克罗恩病患者中，血浆胆汁酸谱的变化导致 PXR 活性降低<sup>[76]</sup>。VDR 是一种核受体，其天然配体是维生素 D 的活性形式，在整个肠道中高度表达。研究表明，肠道中特异性缺乏 VDR 的小鼠对 DSS 诱导的结肠炎表现出更高的敏感性<sup>[77]</sup>。

### 3.3 胆汁酸对肠道免疫细胞的调节

胆汁酸受体如 TGR5、FXR、VDR 和肝脏 X 受体 (liver X receptors, LXRs) 都位于宿主免疫系统与肠道微生物群的界面，在巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤 T 细胞和固有淋巴样细胞中高度表达，在 T 细胞和 B 细胞中也有一定程度的表达<sup>[78-80]</sup>。有研究表明，在啮齿类肠炎模型中，FXR 的激活可以抑制树突状细胞的分化和激活，从而降低其产生 TNF- $\alpha$  的能力<sup>[73]</sup>。此外，胆汁酸受体 CAR 对于 CD4<sup>+</sup> 效应 T 细胞 (T effector cells, Teff) 中多药耐药蛋白 1 (multidrug resistance protein 1, MDR1) 的表达是必需的<sup>[56]</sup>。Teff 细胞中的这种外源转运体 MDR1 对于维持在共轭胆汁酸存在下的肠道稳态至关重要<sup>[81]</sup>。因此，Teff 细胞中 CAR 的缺失会加重因胆汁酸诱导的回肠炎，而激活 CAR 能够减轻回肠炎症状；CAR 的这种抗炎作用依赖于其在胆汁酸作用下促进 Teff 细胞中 IL-10 的表达，从而发挥抗炎作用<sup>[56]</sup>。

胆汁酸受体 VDR 主要存在于 B 细胞、T 细胞、Treg 细胞、单核细胞和 DC 中，在巨噬细胞中也有少量表达<sup>[82]</sup>。VDR 能够降低 T 细胞和 B 细胞的增殖，抑制树突状细胞的分化。在 CD4<sup>+</sup> T 细胞中，VDR 的激活能够促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th2 细胞的分化，诱导 CD4<sup>+</sup>、叉头框蛋白 P3 阳性 Treg 细胞的产生，并抑制 Th17 细胞的反应<sup>[82]</sup>。最近的一项体外研究表明，石胆酸通过 VDR 参与抑制 Th1 的激活和分化，这一过程是通过降低原代人类和小鼠 CD4<sup>+</sup> Th 细胞的细胞外调节蛋白激酶磷酸化实现的<sup>[83]</sup>。ROR $\gamma$ t 是一种核受体，参与多种炎症和自身免疫性疾病的调节<sup>[84-85]</sup>。有研究发现 3-oxoLCA 和 isoLCA 可以通过与 ROR $\gamma$ t 的物理相互作用，抑制其转录活性，降低 IL-17A 的表达，从而抑制 Th17 细胞的分化<sup>[59,86]</sup>。ROR $\gamma$ t 可能作为胆汁酸激活受体，发挥免疫调节功能。ROR $\gamma$ t 的表达在结肠 Treg 细胞中被共生微生物诱导，促进特定 Treg 亚群 (具有抗炎特性的 ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> Treg 细胞) 的产生<sup>[85]</sup>。胆汁酸通过激活肠道中的不同受体，可以引起肠道免疫微环境的变化，从而影响肠道炎症的发生和发展。

流感引起肺-肠轴免疫变化及中药对胆汁酸及菌群的调节见图 1。

### 4 结语与展望

中药在治疗疾病中具有辨证整体施治的优势，能够针对人体的多因素，通过多环节、多层次、多靶点的综合调节，适应于人体的多样性和病变复杂

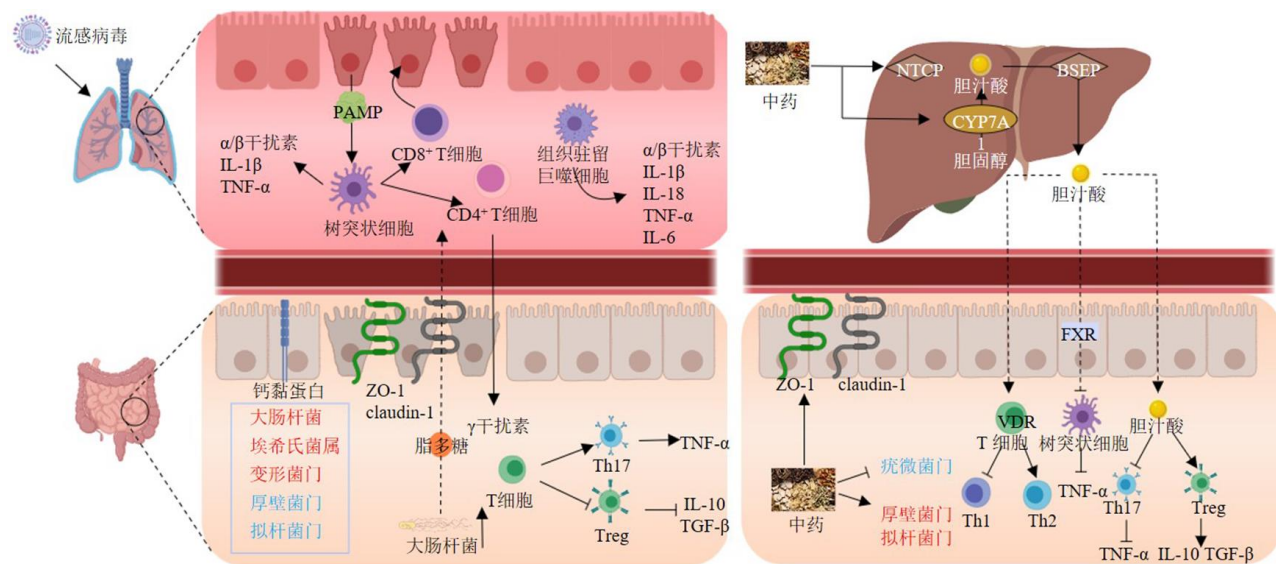


图 1 流感引起肺-肠轴免疫变化及中药对胆汁酸及菌群的调节

Fig. 1 Influenza induced changes of pulmonary and intestinal axis immunity and regulation of bile acids and microbiota by traditional Chinese medicine

性。在流感治疗中,中药通过与肠道菌群的直接作用,调节肠道菌群的组成,维持肠道稳态。此外,中药与肠道菌群均能调控胆汁酸代谢。中药主要通过影响胆汁酸合成、分泌、重吸收及相关信号通路来实现其调控作用,而肠道菌群则主要通过影响胆汁酸的次级代谢途径,进而改变胆汁酸池的组成及功能。胆汁酸不仅能调节肠道炎症,影响肠道炎症因子的分泌,还能够调控肠道免疫细胞,维持肠道免疫微环境的平衡。目前,对于中药在调节流感引起的肠道菌群紊乱及肠道炎症方面的研究仍较为有限,需要进一步深入探讨其作用机制和临床应用价值。研究表明,中药通过调节肠道菌群可发挥抗流感病毒的作用,此外,流感感染也会引起宿主胆汁酸代谢的改变,而胆汁酸具有调节肠道免疫和抗病毒活性。因此,本文综述了中药在改善流感引起的肠道菌群代谢紊乱及肠道菌群代谢物胆汁酸在肠道免疫中的作用,旨在为中药改善流感引起的“肺-肠轴”紊乱提供新的思路和潜在研究方向。最后,多方面探索中药治疗疾病的作用机制符合我国中医药发展的特点,有助于发挥中医药的原创优势,推动中医药实现创新突破。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, *et al.* A brief review of influenza virus infection [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(8): 4638-4646.
- [2] Dilantika C, Sedyaningsih E R, Kasper M R, *et al.* Influenza virus infection among pediatric patients reporting diarrhea and influenza-like illness [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 3.
- [3] Wang J, Li F Q, Wei H M, *et al.* Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(12): 2397-2410.
- [4] Gupta S, Parker J, Smits S, *et al.* Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces - a rapid review [J]. *Colorectal Dis*, 2020, 22(6): 611-620.
- [5] Gu S L, Chen Y F, Wu Z J, *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.
- [6] Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: Impact on the gut microbiome [J]. *Transl Res*, 2020, 226: 57-69.
- [7] Ichinohe T, Pang I K, Kumamoto Y, *et al.* Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(13): 5354-5359.
- [8] Al-Shalan H A M, Zhou L, Dong Z F, *et al.* Systemic perturbations in amino acids/amino acid derivatives and tryptophan pathway metabolites associated with murine influenza A virus infection [J]. *Virology*, 2023, 20(1): 270.
- [9] Wang W J, Zhao J F, Gui W F, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(3): 469-484.
- [10] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [11] 魏乐乐, 顾永哲, 罗云, 等. 中药调节肠道菌群治疗心脑血管疾病的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(18): 6185-6196.
- [12] 肖祥, 吴宣谕, 韩洁榕, 等. “肺与大肠相表里”视角下探索肠道菌群与肺癌因果关联及潜在干预中药预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4108-4120.
- [13] Abt M C, Osborne L C, Monticelli L A, *et al.* Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity [J]. *Immunity*, 2012, 37(1): 158-170.
- [14] Qin N, Zheng B W, Yao J, *et al.* Influence of H7N9 virus infection and associated treatment on human gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14771.
- [15] Groves H T, Cuthbertson L, James P, *et al.* Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 182.
- [16] Gu S L, Chen Y F, Wu Z J, *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.
- [17] 刘骏, 王辉, 孙经梦, 等. 流感病毒感染对小鼠肠道菌群的影响及桑叶的调节作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(9): 1001-1004.
- [18] Yildiz S, Mazel-Sanchez B, Kandasamy M, *et al.* Influenza A virus infection impacts systemic microbiota dynamics and causes quantitative enteric dysbiosis [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 9.
- [19] Alqazlan N, Alizadeh M, Boodhoo N, *et al.* Probiotic lactobacilli limit avian influenza virus subtype H9N2 replication in chicken cecal tonsil mononuclear cells [J]. *Vaccines*, 2020, 8(4): 605.
- [20] Shi H Y, Zhu X, Li W L, *et al.* Modulation of gut microbiota protects against viral respiratory tract infections: A systematic review of animal and clinical studies [J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(8): 4151-4174.
- [21] Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, *et al.* Human gut

- microbiota and its metabolites impact immune responses in COVID-19 and its complications [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(2): 272-288.
- [22] Abba K, Sinfield R, Hart C A, *et al.* Pathogens associated with persistent diarrhoea in children in low and middle income countries: Systematic review [J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 88.
- [23] Pastor Rojo O, López San Román A, Albéniz Arbizu E, *et al.* Serum lipopolysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(3): 269-277.
- [24] Tulkens J, Vergauwen G, van Deun J, *et al.* Increased levels of systemic LPS-positive bacterial extracellular vesicles in patients with intestinal barrier dysfunction [J]. *Gut*, 2020, 69(1): 191-193.
- [25] Ghosh S S, Wang J, Yannie P J, *et al.* Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development [J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(2): bvz039.
- [26] Sencio V, Gallerand A, Gomes Machado M, *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.
- [27] Guo L F, Bao W L, Yang S Y, *et al.* *Rhei Radix* et *Rhizoma* in Xuanbai-Chengqi Decoction strengthens the intestinal barrier function and promotes lung barrier repair in preventing severe viral pneumonia induced by influenza A virus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2): 117231.
- [28] Yamakawa T, Ishigami K, Takizawa A, *et al.* Extensive mucosal sloughing of the small intestine and colon in a patient with severe COVID-19 [J]. *DEN Open*, 2022, 2(1): e42.
- [29] Zhu H Y, Lu X X, Ling L J, *et al.* *Houttuynia cordata* polysaccharides ameliorate pneumonia severity and intestinal injury in mice with influenza virus infection [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 218: 90-99.
- [30] Chang P V, Hao L M, Offermanns S, *et al.* The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(6): 2247-2252.
- [31] Usami M, Kishimoto K, Ohata A, *et al.* Butyrate and trichostatin A attenuate nuclear factor kappaB activation and tumor necrosis factor alpha secretion and increase prostaglandin E<sub>2</sub> secretion in human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Nutr Res*, 2008, 28(5): 321-328.
- [32] Park J, Kim M, Kang S G, *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.
- [33] Kelly C J, Zheng L, Campbell E L, *et al.* Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 662-671.
- [34] Ghosh S S, Wang J, Yannie P J, *et al.* Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development [J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(2): bvz039.
- [35] Mifsud E J, Kuba M K, Barr I G. Innate immune responses to influenza virus infections in the upper respiratory tract [J]. *Viruses*, 2021, 13(10): 2090.
- [36] Gao J, Chen H F, Xu L Y, *et al.* Effects of intestinal microorganisms on influenza-infected mice with antibiotic-induced intestinal dysbiosis, through the TLR7 signaling pathway [J]. *Front Biosci*, 2023, 28(3): 43.
- [37] Flaherty S, Reynolds J M. TLR function in murine CD4<sup>+</sup> T lymphocytes and their role in inflammation [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1390: 215-227.
- [38] Wong E B, Mallet J F, Duarte J, *et al.* Bovine colostrum enhances natural killer cell activity and immune response in a mouse model of influenza infection and mediates intestinal immunity through Toll-like receptors 2 and 4 [J]. *Nutr Res*, 2014, 34(4): 318-325.
- [39] Longhi M P, Wright K, Lauder S N, *et al.* Interleukin-6 is crucial for recall of influenza-specific memory CD4 T cells [J]. *PLoS Pathog*, 2008, 4(2): e1000006.
- [40] Fujihashi K, Kono Y, Kiyono H. Effects of IL6 on B cells in mucosal immune response and inflammation [J]. *Res Immunol*, 1992, 143(7): 744-749.
- [41] Cheung C Y, Poon L L, Ng I H, *et al.* Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages *in vitro*: Possible relevance to pathogenesis [J]. *J Virol*, 2005, 79(12): 7819-7826.
- [42] Lau S K P, Lau C C Y, Chan K H, *et al.* Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: Implications for pathogenesis and treatment [J]. *J Gen Virol*, 2013, 94(Pt 12): 2679-2690.
- [43] Law H K, Cheung C Y, Ng H Y, *et al.* Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells [J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2366-2374.
- [44] Mathew D, Giles J R, Baxter A E, *et al.* Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications [J]. *Science*, 2020, 369(6508): eabc8511.
- [45] Takeda S, Takeshita M, Kikuchi Y, *et al.* Efficacy of oral administration of heat-killed probiotics from Mongolian



- dairy products against influenza infection in mice: Alleviation of influenza infection by its immunomodulatory activity through intestinal immunity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 1976-1983.
- [46] Deng L, Shi Y C, Liu P, *et al.* GeGen QinLian Decoction alleviate influenza virus infectious pneumonia through intestinal flora [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111896.
- [47] 钟婧, 张俊杰, 李珂, 等. 高通量测序研究中药复方对流感病毒感染小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(7): 54-64.
- [48] 王平, 赵澄, 卢芳国, 等. 麻杏石甘汤对流感病毒感染小鼠肠道菌群及趋化因子 CCL5、CXCL10 的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 160-175.
- [49] Huo J L, Wang T, Wei B K, *et al.* Integrated network pharmacology and intestinal flora analysis to determine the protective effect of Xuanbai-Chengqi Decoction on lung and gut injuries in influenza virus-infected mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115649.
- [50] 肖奕珂. 基于肺肠相关探究广藿香酮及茯苓多糖联用对 FM1 流感小鼠的干预作用及机制 [D]. 广州: 暨南大学, 2020.
- [51] 吴高松, 钟婧, 郑宁宁, 等. 清肺排毒汤对大鼠整体代谢及肠道菌群的调节作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3726-3739.
- [52] Chen Y Y. Abnormal liver chemistry in patients with influenza A H1N1 [J]. *Liver Int*, 2011, 31(6): 902.
- [53] Luo L, Han W L, Du J Y, *et al.* Chenodeoxycholic acid from bile inhibits influenza A virus replication via blocking nuclear export of viral ribonucleoprotein complexes [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3315.
- [54] Hirayama M, Nishiwaki H, Hamaguchi T, *et al.* Intestinal *Collinsella* may mitigate infection and exacerbation of COVID-19 by producing ursodeoxycholate [J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0260451.
- [55] Parks D J, Blanchard S G, Bledsoe R K, *et al.* Bile acids: Natural ligands for an orphan nuclear receptor [J]. *Science*, 1999, 284(5418): 1365-1368.
- [56] Chen M L, Huang X S, Wang H T, *et al.* CAR directs T cell adaptation to bile acids in the small intestine [J]. *Nature*, 2021, 593(7857): 147-151.
- [57] Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, *et al.* A G protein-coupled receptor responsive to bile acids [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(11): 9435-9440.
- [58] Staudinger J L, Goodwin B, Jones S A, *et al.* The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(6): 3369-3374.
- [59] Hang S Y, Paik D, Yao L N, *et al.* Bile acid metabolites control Th17 and Treg cell differentiation [J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 143-148.
- [60] Makishima M, Lu T T, Xie W, *et al.* Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor [J]. *Science*, 2002, 296(5571): 1313-1316.
- [61] Nagai M, Moriyama M, Ishii C, *et al.* High body temperature increases gut microbiota-dependent host resistance to influenza A virus and SARS-CoV-2 infection [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3863.
- [62] Jones B V, Begley M, Hill C, *et al.* Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(36): 13580-13585.
- [63] Kitahara M, Takamine F, Imamura T, *et al.* Assignment of *Eubacterium* sp. VPI 12708 and related strains with high bile acid 7 $\alpha$ -dehydroxylating activity to *Clostridium scindens* and proposal of *Clostridium hylemonae* sp. nov., isolated from human faeces [J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2000, 50(3): 971-978.
- [64] Ridlon J M, Kang D J, Hylemon P B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(2): 241-259.
- [65] Hamilton J P, Xie G F, Raufman J P, *et al.* Human cecal bile acids: Concentration and spectrum [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(1): G256-G263.
- [66] Hirano S, Masuda N. Transformation of bile acids by *Eubacterium lentum* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1981, 42(5): 912-915.
- [67] Lee J W, Cowley E S, Wolf P G, *et al.* Formation of secondary allo-bile acids by novel enzymes from gut Firmicutes [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2132903.
- [68] Funabashi M, Grove T L, Wang M, *et al.* A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome [J]. *Nature*, 2020, 582(7813): 566-570.
- [69] Ridlon J M, Harris S C, Bhowmik S, *et al.* Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria [J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(1): 22-39.
- [70] Devlin A S, Fischbach M A. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids [J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(9): 685-690.
- [71] Sinha S R, Haileselassie Y, Nguyen L P, *et al.* Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(4): 659-670.
- [72] Banks C, Bateman A, Payne R, *et al.* Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and

- Crohn's disease [J]. *J Pathol*, 2003, 199(1): 28-35.
- [73] Gadaleta R M, van Erpecum K J, Oldenburg B, *et al.* Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2011, 60(4): 463-472.
- [74] Shah Y M, Ma X C, Morimura K, *et al.* Pregnane X receptor activation ameliorates DSS-induced inflammatory bowel disease via inhibition of NF-kappaB target gene expression [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(4): G1114-G1122.
- [75] Mencarelli A, Renga B, Palladino G, *et al.* Inhibition of NF-κB by a PXR-dependent pathway mediates counter-regulatory activities of rifaximin on innate immunity in intestinal epithelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(1/2): 317-324.
- [76] Wilson A, Almousa A, Teft W A, *et al.* Attenuation of bile acid-mediated FXR and PXR activation in patients with Crohn's disease [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1866.
- [77] Kim J H, Yamaori S, Tanabe T, *et al.* Implication of intestinal VDR deficiency in inflammatory bowel disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(1): 2118-2128.
- [78] Vavassori P, Mencarelli A, Renga B, *et al.* The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity [J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6251-6261.
- [79] Mencarelli A, Renga B, Migliorati M, *et al.* The bile acid sensor farnesoid X receptor is a modulator of liver immunity in a rodent model of acute hepatitis [J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6657-6666.
- [80] Cipriani S, Mencarelli A, Chini M G, *et al.* The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25637.
- [81] Cao W, Kayama H, Chen M L, *et al.* The xenobiotic transporter Mdr1 enforces T cell homeostasis in the presence of intestinal bile acids [J]. *Immunity*, 2020, 52(3): 571.
- [82] Cantorna M T, Rogers C J, Arora J. Aligning the paradoxical role of vitamin D in gastrointestinal immunity [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(7): 459-466.
- [83] Pols T W H, Puchner T, Korkmaz H I, *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.
- [84] Mickael M E, Bhaumik S, Basu R. Retinoid-related orphan receptor RORγt in CD4<sup>+</sup> T-cell-mediated intestinal homeostasis and inflammation [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(10): 1984-1999.
- [85] Sefik E, Geva-Zatorsky N, Oh S, *et al.* MUCOSAL IMMUNOLOGY. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORγ<sup>+</sup> regulatory T cells [J]. *Science*, 2015, 349(6251): 993-997.
- [86] Paik D, Yao L N, Zhang Y C, *et al.* Human gut bacteria produce Tau(Eta)17-modulating bile acid metabolites [J]. *Nature*, 2022, 603(7903): 907-912.

[责任编辑 赵慧亮]