



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.001>

· 综述与讲座 ·

具核梭杆菌与炎症性肠病相关性的研究进展

陆世珉 魏舒纯 董卫国

【摘要】 炎症性肠病 (IBD) 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 由肠道菌群紊乱、宿主免疫、环境、遗传易感性等多种因素综合作用所致。近年来, 我国 IBD 患病率逐年上升, 且肠道菌群紊乱与 IBD 的关系受到越来越多的关注。研究表明, 具核梭杆菌 (*F. nucleatum*) 可通过参与破坏肠黏膜屏障完整性、参与肠道免疫调节及与其他微生物相互作用, 引发或加重肠道炎症反应。本文对 *F. nucleatum* 与 IBD 相关性的研究进展作一综述, 以期对 IBD 的诊治提供新思路。

【关键词】 炎症性肠病; 具核梭杆菌; 肠黏膜屏障; 免疫; 相关性

【中图分类号】 R574

【文献标识码】 A

炎症性肠病 (IBD) 是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD)^[1]。目前, IBD 被认为由肠道菌群紊乱、宿主免疫、环境、遗传易感性等多种因素导致^[1]。肠道菌群作为消化道免疫和代谢系统的重要组成部分, 被证实与 IBD 的发生发展密切相关^[14]。有研究表明, 与健康受试者相比, IBD 患者肠道菌群的多样性明显降低, 且潜在有害细菌的比例升高^[5-6]。具核梭杆菌 (*F. nucleatum*) 是一种重要的牙周条件致病菌, 近年来被发现可在肠道富集、定植, 并参与肠黏膜屏障功能的损伤和免疫反应的激活^[7-8]。本文从 *F. nucleatum* 的概述、*F. nucleatum* 与 IBD 的相关性、*F. nucleatum* 影响 IBD 发生发展的机制等 3 个方面进行综述。

一、*F. nucleatum* 概述

F. nucleatum 属于梭杆菌属, 形状细长, 是一种常见的革兰阴性厌氧菌。*F. nucleatum* 丰度受环境因素影响, 且在吸烟人群体内可增加^[7-9]。*F. nucleatum* 具有很强的定植能力, 可以侵袭口腔上皮细胞并促进促炎细胞因子释放^[7,10]。同时, 由于其具有长杆状结构和多种表面膜蛋白, *F. nucleatum* 可先粘附在牙齿表面的链球菌上, 再介导二次定植菌 (牙龈卟啉单胞菌等) 的定植, 对牙菌斑生物膜的形成至关重要^[6,9]。研究表明, *F. nucleatum* 的检出率和定植数量与牙周组织的

炎症、破坏程度之间存在正相关性^[11-12]。在过去十年间, *F. nucleatum* 作为条件致病菌, 被证明与口腔以外的多种疾病关系密切, 引起广泛关注^[7-8]。近年研究发现, *F. nucleatum* 可富集于肠道组织中, 编码产生 FadA、Fap2、RadD、aid1 等黏附蛋白, 并可作用于多种免疫细胞 [内皮细胞、自然杀伤细胞 (NK 细胞)、单核细胞等] 和 (或) 蛋白 (免疫球蛋白、钙黏蛋白等), 以逃避宿主防御, 同时诱导宿主的异常免疫反应^[8-15]。其中 FadA 黏附蛋白仅在 *F. nucleatum* 和牙周梭杆菌中表达, 故可作为检测 *F. nucleatum* 感染的特异性生物标志物^[8,14]。此外, 有研究发现 IBD 患者中牙周炎、龋齿等口腔疾病的发病率明显高于健康对照者, 提示口腔条件致病菌如 *F. nucleatum* 等可能与 IBD 的发生发展有关^[16-17]。

二、*F. nucleatum* 与 IBD 的相关性

越来越多的研究发现, *F. nucleatum* 可能与 IBD 的发生发展相关。有学者从 CD 患者和健康对照者肠道活检组织中分离出菌株进行测序分析发现, 69% 的梭杆菌属为 *F. nucleatum*, 而且在 50% 的病例组组织和 17.6% 的对照组组织中检测到 *F. nucleatum*^[18-19], 可见 IBD 患者肠道 *F. nucleatum* 的检出率明显高于对照者。2014 年, 一项研究通过对新发且未经治疗的儿童或青少年 CD 患者肠道活检组织进行宏基因组测序结果表明, *F. nucleatum* 及梭杆菌科等的丰度在 CD 患者中明显增加^[6]。另也有研究发现, 在 IBD 患者的粪便及肠道活检组织中, *F. nucleatum* 的丰度上调^[20-22]。由此可

基金项目: 湖北省第二届领军人才项目

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者: 董卫国, E-mail: dwg@whu.edu.cn

见,IBD 的发生可能与 *F. nucleatum* 在肠黏膜组织中的定植密切相关。

此外,多项研究提示,*F. nucleatum* 与 IBD 的病情严重程度相关^[18-19]。Allen-Vercoe 等^[19]研究发现,从活动期 CD 患者肠道活检组织中分离出的 *F. nucleatum* 较从健康对照者及缓解期 CD 患者肠道活检中分离出的 *F. nucleatum* 具有更强的侵袭性。其中,从对照组中分离出的高侵袭性 *F. nucleatum* 与从 CD 缓解期组分离出的低侵袭性 *F. nucleatum* 相比,后者的侵袭能力有上调趋势^[18-19]。另有研究证实,*F. nucleatum* 丰度与 Mayo 评分及白细胞介素(IL)-6、C 反应蛋白(CRP)、干扰素(IFN)- γ 等的表达水平呈正相关^[20]。此外,CD 患者粪便中的 *F. nucleatum* 丰度在 CD 活动期较缓解期增加更为显著,提示 *F. nucleatum* 感染与 CD 的疾病活动度相关^[21-22]。近年来,本团队致力于 *F. nucleatum* 与肠道免疫功能的研究,前期研究采用荧光原位杂交技术检测 UC 和 CD 患者肠黏膜组织中的 *F. nucleatum* 水平,与健康对照者比较发现,*F. nucleatum* 丰度与 IBD 的临床活动度呈正相关^[23-25]。上述研究结果均表明 *F. nucleatum* 与 IBD 的发生发展密切相关。

三、*F. nucleatum* 影响 IBD 的作用机制

IBD 被认为是由肠道菌群紊乱、宿主免疫、环境、遗传易感性等多种因素综合作用所致。研究表明,*F. nucleatum* 可能通过参与破坏肠黏膜屏障完整性、参与肠道免疫调节及与其他微生物相互作用,共同影响 IBD 的发生发展。

1. *F. nucleatum* 参与破坏肠黏膜屏障完整性

研究发现,*F. nucleatum* 可通过表达 FadA 蛋白,粘附并侵袭宿主的上皮和内皮细胞,从而破坏肠黏膜屏障完整性,加重炎症反应^[14,26]。FadA 通过与肠上皮细胞 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的 EC5 域相结合,增强 *F. nucleatum* 对肠上皮细胞的侵袭能力^[14]。另有研究表明,*F. nucleatum* 通过 FadA 与血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)结合并介导 VE-cadherin 的分布改变,破坏细胞间的紧密连接,增加血管内皮细胞通透性,进而引起甚至加重炎症反应^[26]。此外,*F. nucleatum* 感染可显著抑制血管内皮细胞增殖,调控内皮细胞黏附分子 CD31、CD34 的表达,导致细胞间紧密连接减少、未分化的内皮细胞增多,同时促进促炎细胞因子 IL-1 α 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等的释放^[27]。在对 *F. nucleatum* 感染的葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导 UC 小鼠实验模型研究中也发现,促炎细胞因子表达水平明显上调,肠道损伤加重^[28]。此外,本团队的研究结果表明,*F. nucleatum* 可明显下调正常肠上皮细胞间紧密连接蛋白的表达水

平,且给予 *F. nucleatum* 灌胃后,DSS 诱导的 UC 小鼠肠黏膜损伤加重^[25];通过对自噬相关通路的检测,发现 *F. nucleatum* 感染可激活肠上皮细胞的自噬性死亡,从而加重肠道炎症^[29]。由此可见,*F. nucleatum* 可能通过参与破坏肠黏膜屏障完整性影响 IBD 的发生发展。

2. *F. nucleatum* 参与肠道免疫调节

既往研究表明,*F. nucleatum* 可诱导巨噬细胞释放促炎细胞因子,激活核因子(NF)- κ B、p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路,增加 NK 细胞和树突状细胞(DC 细胞)的数量,同时下调 CD3⁺T 细胞数量^[30-33]。在 *F. nucleatum* 感染的 DSS 诱导的 UC 小鼠模型中也发现 NF- κ B 经典通路激活、巨噬细胞极化、促炎细胞因子表达水平上调,提示 *F. nucleatum* 可能参与 UC 的固有免疫调节^[20,24,34]。研究证实,UC 患者中的 *F. nucleatum* 丰度与外周血及肠道内的 M1 型巨噬细胞水平呈显著正相关,并在 UC 小鼠模型中证实 *F. nucleatum* 可通过 AKT2 途径诱导巨噬细胞的 M1 极化,同时促进促炎细胞因子的释放^[20]。此外,*F. nucleatum* 产生的胞外囊泡富含脂多糖可通过内吞作用在 Toll 样受体 2(TLR2)的介导下参与肠上皮细胞中 NF- κ B 通路的激活^[34]。而 *F. nucleatum* 感染可促进 Synbindin 敲除的巨噬细胞活化,增加 Synbindin 敲除小鼠对 DSS 的敏感性,提示在结肠炎中,肠道微生物群可能是促进巨噬细胞活化、加重肠道损伤的主要驱动因素^[35]。此外,本团队前期研究发现,*F. nucleatum* 可通过上调半胱天冬酶募集结构域 3(CARD3)表达水平激活 IL-17F 信号传导至 NF- κ B 通路,从而上调促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等)的表达水平^[24]。因此,*F. nucleatum* 可能通过参与肠道免疫调节,进而影响 IBD 的发生发展。

3. *F. nucleatum* 与其他微生物相互作用共同影响 IBD 的发生发展

研究表明,*F. nucleatum* 可以与其他许多微生物相互作用,且当 *F. nucleatum* 与其他致病菌共同感染时可表现出毒力的协同作用^[7,11,36]。*F. nucleatum* 可提高大肠杆菌穿过血管内皮细胞的效率^[26]。IBD 患者肠道菌群的丰富度和多样性均降低,在条件致病菌如 *F. nucleatum* 等丰度增高的同时伴益生菌如普拉氏梭杆菌平均相对丰度的下调^[22,37]。*F. nucleatum* 的培养上清液对普拉氏梭杆菌、乳双歧杆菌有明显的抑制作用,且高浓度下可降低鼠李糖乳杆菌的活性^[38]。此外,Duan 等^[28]研究发现,鼠李糖乳杆菌可显著改善由 *F. nucleatum* 感染导致的肠上皮细胞损伤。多种益生菌已被证实有助于维持肠道屏障完整性,缓解或预防 DSS 诱导的 UC 小鼠肠道炎症,而 *F. nucleatum* 可能通

过与这些益生菌相互作用进而影响 IBD 的复发^[28,38-41]。上述研究均表明, *F. nucleatum* 可能通过与其他微生物的相互作用共同影响 IBD 的发生、发展, 但具体作用及机制尚不明确。

四、小结

F. nucleatum 广泛分布于人体肠道内, 与 IBD 的发生、发展密切相关。本文从 *F. nucleatum* 参与破坏肠黏膜屏障完整性、参与肠道免疫调节、与其他微生物相互作用等方面探讨了其在 IBD 发生发展过程中可能的作用机制, 旨在为 IBD 发病机制的研究提供新思路, 但 *F. nucleatum* 感染与 IBD 发生发展的因果关系及确切的致病机制仍不明确, 需要进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145 (1): 16-27.
- [2] Mentella MC, Scaldaferrì F, Pizzoferrato M, et al. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review [J]. Nutrients, 2020, 12 (4): 944.
- [3] Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD [J]. Autophagy, 2020, 16 (1): 38-51.
- [4] 杨振誉, 王晓艳, 田力, 等. 炎症性肠病与肠道菌群 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36 (2): 73-75.
- [5] Wright EK, Kamm MA, Teo SM, et al. Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: a systematic review [J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21 (6): 1219-1228.
- [6] Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease [J]. Cell Host Microbe, 2014, 15 (3): 382-392.
- [7] Brennan CA, Garrett WS. Fusobacterium nucleatum-symbiont, opportunist and oncobacterium [J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17 (3): 156-166.
- [8] Han YW. Fusobacterium nucleatum: a commensal-turned pathogen [J]. Curr Opin Microbiol, 2015, 23: 141-147.
- [9] Mason MR, Preshaw PM, Nagaraja HN, et al. The subgingival microbiome of clinically healthy current and never smokers [J]. ISME J, 2015, 9 (1): 268-272.
- [10] Kolenbrander PE, Palmer RJ Jr, Periasamy S, et al. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell-cell distance [J]. Nat Rev Microbiol, 2010, 8 (7): 471-480.
- [11] Settem RP, El-Hassan AT, Honma K, et al. Fusobacterium nucleatum and Tannerella forsythia induce synergistic alveolar bone loss in a mouse periodontitis model [J]. Infect Immun, 2012, 80 (7): 2436-2443.
- [12] 王倩婷, 吴武超, 吴亚菲, 等. 具核梭杆菌 FadA 黏附素的研究进展 [J]. 中华口腔医学杂志, 2014, 49 (12): 770-773.
- [13] Shokeen B, Park J, Duong E, et al. Role of Fad-I in Fusobacterial Interspecies Interaction and Biofilm Formation [J]. Microorganisms, 2020, 8 (1): 70.
- [14] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin [J]. Cell Host Microbe, 2013, 14 (2): 195-206.
- [15] Kaplan A, Kaplan CW, He X, et al. Characterization of aid1, a novel gene involved in Fusobacterium nucleatum interspecies interactions [J]. Microb Ecol, 2014, 68 (2): 379-387.
- [16] Byrd KM, Gulati AS. The "Gum-Gut" Axis in Inflammatory Bowel Diseases: A Hypothesis-Driven Review of Associations and Advances [J]. Front Immunol, 2021, 12: 620124.
- [17] Habashneh RA, Khader YS, Alhumouz MK, et al. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study [J]. J Periodontol Res, 2012, 47 (3): 293-298.
- [18] Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived Fusobacterium nucleatum positively correlates with IBD status of the host [J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17 (9): 1971-1978.
- [19] Allen-Vercoe E, Strauss J, Chadec K. Fusobacterium nucleatum: an

- emerging gut pathogen? [J]. Gut Microbes, 2011, 2 (5): 294-298.
- [20] Liu L, Liang L, Liang H, et al. Fusobacterium nucleatum Aggravates the Progression of Colitis by Regulating M1 Macrophage Polarization via AKT2 Pathway [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1324.
- [21] Liu H, Hong XL, Sun TT, et al. Fusobacterium nucleatum exacerbates colitis by damaging epithelial barriers and inducing aberrant inflammation [J]. J Dig Dis, 2020, 21 (7): 385-398.
- [22] Guo S, Lu Y, Xu B, et al. A Simple Fecal Bacterial Marker Panel for the Diagnosis of Crohn's Disease [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1306.
- [23] 陈永昱, 陈燕, 董卫国. 具核梭杆菌与肠道免疫相关性研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2019, 39 (7): 558-562.
- [24] Chen Y, Chen Y, Cao P, et al. Fusobacterium nucleatum facilitates ulcerative colitis through activating IL-17F signaling to NF- κ B via the upregulation of CARD3 expression [J]. J Pathol, 2020, 250 (2): 170-182.
- [25] Cao P, Chen Y, Chen Y, et al. Fusobacterium nucleatum Activates Endoplasmic Reticulum Stress to Promote Crohn's Disease Development via the Upregulation of CARD3 Expression [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 106.
- [26] Fardini Y, Wang X, Témoin S, et al. Fusobacterium nucleatum adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity [J]. Mol Microbiol, 2011, 82 (6): 1468-1480.
- [27] Mendes RT, Nguyen D, Stephens D, et al. Endothelial Cell Response to Fusobacterium nucleatum [J]. Infect Immun, 2016, 84 (7): 2141-2148.
- [28] Duan C, Tang X, Wang W, et al. Lactobacillus rhamnosus attenuates intestinal inflammation induced by Fusobacterium nucleatum infection by restoring the autophagic flux [J]. Int J Mol Med, 2020, 47 (1): 125-136.
- [29] Su W, Chen Y, Cao P, et al. Fusobacterium nucleatum Promotes the Development of Ulcerative Colitis by Inducing the Autophagic Cell Death of Intestinal Epithelial [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 594806.
- [30] Park SR, Kim DJ, Han SH, et al. Diverse Toll-Like Receptors Mediate Cytokine Production by Fusobacterium nucleatum and Aggregatibacter actinomycetemcomitans in Macrophages [J]. Infect Immun, 2014, 82 (5): 1914-1920.
- [31] Quah SY, Bergenholtz G, Tan KS. Fusobacterium nucleatum induces cytokine production through Toll-like-receptor-independent mechanism [J]. Int Endod J, 2014, 47 (6): 550-559.
- [32] Chaushu S, Wilensky A, Gur C, et al. Direct Recognition of Fusobacterium nucleatum by the NK Cell Natural Cytotoxicity Receptor Nkp46 Aggravates Periodontal Disease [J]. PLoS Pathog, 2012, 8 (3): e1002601.
- [33] Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, et al. Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma [J]. JAMA Oncol, 2015, 1 (5): 653-661.
- [34] Martin-Gallausiaux C, Malabirade A, Habier J, et al. Fusobacterium nucleatum Extracellular Vesicles Modulate Gut Epithelial Cell Innate Immunity via Fc α and TLR2 [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1.
- [35] Ai L, Ren Y, Zhu M, et al. Synbindin restrains proinflammatory macrophage activation against microbiota and mucosal inflammation during colitis [J]. Gut, 2021. [Epub ahead of print]
- [36] Polak D, Shapira L, Weiss EI, et al. The role of coaggregation between Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum on the host response to mixed infection [J]. J Clin Periodontol, 2012, 39 (7): 617-625.
- [37] Eduard F Stange, Bjoern O Schroeder. Microbiota and mucosal defense in IBD: an update [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13 (10): 963-976.
- [38] Guo S, Li L, Xu B, et al. A Simple and Novel Fecal Biomarker for Colorectal Cancer: Ratio of Fusobacterium Nucleatum to Probiotics Populations, Based on Their Antagonistic Effect [J]. Clin Chem, 2018, 64 (9): 1327-1337.
- [39] Gao J, Li Y, Wan Y, et al. A Novel Postbiotic From Lactobacillus rhamnosus GG With a Beneficial Effect on Intestinal Barrier Function [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 477.
- [40] Hrdý J, Alard J, Couturier-Maillard A, et al. Lactobacillus reuteri 5454 and Bifidobacterium animalis ssp. lactis 5764 improve colitis while differentially impacting dendritic cells maturation and antimicrobial responses [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 5345.
- [41] Quevrain E, Maubert MA, Michon C, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease [J]. Gut, 2016, 65 (3): 415-425.

(收稿日期: 2020-03-15)

(本文编辑: 张一冰)