

# 高原肠道菌群和多发性硬化的研究进展

张雯静, 张豪, 张慧, 樊青俐\*

(青海省人民医院神经内科, 青海 西宁 810000)

**摘要:** 多发性硬化是中枢神经系统最常见的慢性炎性脱髓鞘性自身免疫性疾病。近年来, 越来越多的研究表明共生细菌与宿主免疫系统之间的相互作用。肠道是人体最大的免疫器官, 肠道菌群失调已成为目前多发性硬化发病机制研究热点之一。高原地区高海拔、低氧、低压、高寒的地域条件, 以及当地人群高蛋白、高脂肪、低纤维素的饮食特点, 引起该地区人群肠道菌群成分及肠道代谢的改变, 导致高原地区该病的发生具有一定的独特性。本文通过综述高原肠道菌群与多发性硬化的相关研究, 旨在为该地区多发性硬化患者提供个性化的治疗方案提供思路。

**关键词:** 多发性硬化; 高原地区; 肠道菌群

**中图分类号:** R744.5+1

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.97.003

**本文引用格式:** 张雯静, 张豪, 张慧, 等. 高原肠道菌群和多发性硬化的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(097): 10-15.

## 0 引言

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是目前发生在中枢神经系统 (central nervous system, CNS), 最常见的慢性、炎性、脱髓鞘性疾病<sup>[1]</sup>。在全世界范围内有接近  $2.5 \times 10^6$  患者<sup>[2]</sup>。施福东教授团队首次报道<sup>[3]</sup>我国目前MS年发病率, 经过年龄和性别调整每10万人年发病率为0.235。MS是导致40岁以下青年人群非创伤性残疾的主要原因<sup>[1]</sup>。该病多见于中青年女性, 最常见类型为复发缓解型多发性硬化 (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, RRMS)。MS的发病原因较多, 其发病机制是个体自身免疫异常、CD4<sup>+</sup>T细胞、辅助性T细胞 (Th) 1/Th17细胞、调节性T细胞 (Regulatory cells, Tregs)、B细胞、小胶质细胞等免疫细胞之间的相互联系及遗传等综合后的疾病体现<sup>[2]</sup>。血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 渗透性增加、Th1细胞因子  $\gamma$  干扰

素 (IFN- $\gamma$ ) 和Th17细胞因子白细胞介素 (IL)-17在MS发病机制中都发挥了重要的作用<sup>[4]</sup>。

肠道是人体最大的免疫器官, 其中包含  $1 \times 10^6$  个淋巴细胞<sup>[5]</sup>。肠粘膜是许多病原体的入口。肠道免疫系统需要随时进行调节, 来维持部分入侵病原体的隔离作用, 防止出现破坏性免疫反应<sup>[5]</sup>。肠粘膜包含很多CD4<sup>+</sup>辅助T细胞, 其中Th17细胞分泌IL-17的同时也分泌IL-22。肠粘膜上皮细胞产生IL-17的因子受体, 一旦激活因子受体肠粘膜上皮细胞就可以产生杀菌剂。

## 1 肠道菌群和多发性硬化

人类与肠道微生物是一种共生共利的关系<sup>[7]</sup>。人类胃肠道中数以万计的微生物群统称为肠道菌群<sup>[6]</sup>。目前肠道中被鉴别的细菌有超过1000种, 其中类杆菌门和厚壁菌门这两个细菌分支占肠道微生物群中已知系统发育类别的

**基金项目:** 青海省卫健委指导性计划课题 (2021-wjzdx-15)。

**作者简介:** 张雯静 (1989 -), 女, 医师, 在读博士, 主要研究方向为神经免疫及神经感染方向。

**通信作者\*:** 樊青俐。

90%以上<sup>[7]</sup>。其中厚壁菌门的占比最高<sup>[8]</sup>。厚壁菌门包括许多的种类,约有200个属,它们是人体肠道中产生乙酸的主要细菌种类<sup>[8]</sup>。研究表明<sup>[9]</sup>细菌衍生的代谢物—短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)和胆汁酸或膜成份,即:脂多糖(LPS)和多糖A(PSA),其中PSA与脆弱类杆菌膜相关,可调节Th17细胞和Treg的成熟和发育。越来越多的证据表明<sup>[7,9]</sup>,肠道微生物群调节大脑发育、功能和行为。肠道微生物主要通过脑肠轴(gut-brain axis, GBA)连接神经系统和内分泌系统,形成复杂联系,同时还联系脑和肠道菌群之间的功能<sup>[9]</sup>。

肠道微生物群影响MS疾病的许多方面,包括小胶质细胞和星形胶质细胞的成熟和极化、BBB形成和通透性、神经发生及髓鞘形成<sup>[5]</sup>。研究<sup>[10-12]</sup>表明,在MS患者中,属于厚壁菌门的几个物种或属在MS患者的肠道微生物群中减少,其中粪杆菌、丁酸盐产生菌下降明显。其他一些研究表明在美国<sup>[12,13]</sup>、意大利<sup>[14]</sup>和日本<sup>[11]</sup>MS患者的肠道微生物菌群中,普氏杆菌属减少。Regen<sup>[15]</sup>等研究表明,改变小鼠肠道微生物菌群的组成后,缺乏IL-17A/F的小鼠失去了对实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalopathy, EAE)的易感性。重组野生型(包含肠道微生物群)或将IL-17A特异性地重新引入IL-17A/F缺陷小鼠的肠道上皮细胞,便会重新建立它们对EAE的易感性。该研究表明:IL-17A和IL-17F不是介导MS发生的炎症介质,而是间接改变CNS导向的自身免疫的肠道内稳态调节因子。因此,肠道微生物在间接引导着MS的发生。

## 2 高原环境肠道菌群与MS

环境和遗传因素目前被认为是导致MS首次发作和进展的最主要原因<sup>[2]</sup>。MS的流行病学提示高纬度、高海拔可能是发病的原因<sup>[1]</sup>。高海拔地区,尤其是海拔在3000m以上的地方,

对于当地居民和旅游者的生理和心理都有非常明显的影响<sup>[16]</sup>。在人类发展中,作用于人类基因组上有非常突出选择性的压力已被证明是由高海拔,特别是由于低气压缺氧所造成的<sup>[17]</sup>。生活在高原上的人群会进化出一系列的生理功能来适应高海拔地区的低氧、昼夜温差大、营养物质有限的情况<sup>[17]</sup>。

高原人群需要较多能量<sup>[18]</sup>和肺动脉高压<sup>[19]</sup>,而微生物群可以在结肠中使用不可消化的碳水化合物,产生SCFA,主要是醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐<sup>[20]</sup>;肠道微生物群产生的SCFA不仅提供能量,还通过相关受体降低血压<sup>[21]</sup>。Jia等<sup>[16]</sup>研究表明,高原生活对微生物群的影响是快速、持续、定向和持久的。通过对特定人群的肠道菌群分析提示,进入高原生活3月后返回平原3个月的汉族人群肠道菌群还是与藏族人群基本一致。Li等研究<sup>[22]</sup>表明高海拔可能有助于塑造人类肠道微生物群的丰度。

由于高原自然条件的特殊性,导致高原人群饮食主要是以高蛋白、高热量为主,当地人群饮食结构、天然环境和遗传因素的不同,所起其肠道菌群较低海拔人群的构成有明显不同。Li等<sup>[22]</sup>研究纳入了三组人群:在西藏的藏族人群(T组)、在西藏的汉族人群(HH组)和在陕西的汉族人群(LH组),分别对以上三组人群进行肠道菌群分析,发现HH组和T组厚壁菌的相对丰度较高,而LH组类杆菌的相对丰度较高。Lan等<sup>[23]</sup>对分布在青藏高原的六个不同地点(海拔高度在2800m到4500m之间)的208名藏人的粪便微生物群进行分析提示类杆菌门、厚壁菌门、变形菌门和放线菌门的含量超过90%,在所有样本中检测到四种群落状态类型,它们主要属于普氏菌、拟杆菌和瘤胃球菌科。该研究还提示随着海拔高度、体重指数和年龄的增加,西藏人群肠道中的细菌分布差异有统计学意义,兼性厌氧菌普氏菌在西藏肠道中非常丰富,可能与厌氧菌能够更好的适应高原低氧含量、低气压的生存环境有关。然

而既往报道显示,普氏菌可通过增加肠道通透性并刺激IL-6的持续分泌促进机体炎症反应,IL-6的持续分泌可能导致MS易感性增加<sup>[24]</sup>。Lan等<sup>[23]</sup>还发现梭状芽孢杆菌被证实可导致脑微血管中内皮屏障的丢失,导致血脑屏障完整性的破坏。血脑屏障的破坏可加速MS的发病和进展。综上,肠道菌群失调和血脑屏障的通透性增加可能是高原地区促进MS发生发展的地区相关因素。但是,目前缺乏高原地区MS患者的流行病学研究。

### 3 高原肠道菌群与多发性硬化的治疗

MS目前无有效治疗方法。主要疗法包括:急性期治疗和缓解期的疾病修饰治疗(Disease modification therapy, DMT),以缓解症状,延缓病情进展,减少复发为目的。结合目前对MS和肠道菌群的研究,抗生素、益生菌、肠道代谢物、粪便微生物移植(fecal microbiota transplantation, FMT)和饮食都是可能的治疗方法,可以通过脑肠轴(gut-brain axis, GBA)调节中枢神经系统炎症<sup>[9]</sup>。这可能为未来临床治疗MS的新方法和新思路。

#### 3.1 饮食治疗

饮食模式的改变,在一定程度上可重构肠道菌群的组成结构,影响宿主的健康<sup>[25]</sup>。肠道微生物群促进抗炎和保护环境,能够抑制致病微生物的生长<sup>[26]</sup>。饮食营养干预和维生素的管理D和A(在维生素D不足的情况下)可能是抑制MS中低级别炎症的有效工具<sup>[27]</sup>。肠道细菌的产物是SCFA,其可以提高肠道上皮屏障完整性<sup>[28,29]</sup>。Braniste等<sup>[30]</sup>选用无菌小鼠与肠道菌群正常的无特定病原体小鼠相比,从宫内出生开始,无菌小鼠的血脑屏障通透性已经开始增加,待无菌小鼠出生后到成年期血脑屏障通透性增加更加明显。当无菌成年小鼠暴露于无病原体的肠道菌群后血脑屏障的通透性便会下调并上调紧密连接蛋白的表达。该研究表明肠道

菌群与血脑屏障的沟通是在妊娠期间开始的,并在整个生命过程中传播。

西餐以动物为基础的饮食,有利于合成代谢,容易导致餐后炎症<sup>[31]</sup>、肠道菌群失调、低级别炎症状态、慢性炎症疾病<sup>[32-34]</sup>。抗炎素食或纯素饮食,基本是低热量或有规律的,有利于分解代谢,并降低炎症<sup>[27]</sup>。其中,抗炎素食是热量限制饮食,与服用鱼油、硫辛酸、白藜芦醇和维生素有关,尤其是低剂量的维生素D。因此,根据上述内容,更建议MS患者规律进食素食,避免太过油腻。而高原地区饮食主要以高脂肪和高蛋白为主,部分接近西方饮食,并且当地人群为了适应高原高海拔生活方式和当地的饮食习惯,肠道菌群具有较强的合成碳水化合物的基因<sup>[23]</sup>,对于MS病情的发生发展有促进影响。慢性禁食产生低浓度的白细胞,减少炎症细胞因子和瘦素,并增加皮质醇和脂联素的循环水平<sup>[27]</sup>。Choi等<sup>[35]</sup>研究表明,3天的模拟禁食饮食,6个月的地中海饮食,对改善小鼠EAE有效,Treg/Th17比率增加,而细胞因子水平下降。

#### 3.2 益生菌治疗

益生菌是肠道菌群失调调节治疗研究热点之一。丰富的益生菌可以维持肠道菌群平衡状态。Suez等<sup>[36]</sup>研究提示益生菌被发现有较强的抗炎、抗氧化能力。目前针对MS的益生菌治疗研究大部分集中在MS的动物模型EAE中。研究发现益生菌可能存在有以下机制发挥益处:1)降低一氧化氮和丙二醛的浓度,增加大脑总抗氧化能力<sup>[25]</sup>。2)被认为通过调节肠道菌群来发挥作用,从而促进肠道屏障的完整性以及炎症细胞亚群免疫调节因子的分化和激活<sup>[36]</sup>。3)通过增加抗氧化酶活性、抑制脂质过氧化反应来发挥抗氧化作用<sup>[37]</sup>。益生菌在MS的作用机制仍然没有定论,缺乏严格的临床试验。然而,益生菌补充剂目前已经被MS患者广泛使用<sup>[38]</sup>。

高原地区乳制品种类丰富且纯度较好,有较为丰富的益生菌,青藏高原酸奶中分离的乳酸杆菌BT36可以保护肠道菌群的结构化平衡,显

著增加有毒元素的排泄,通过增加另枝菌属(拟杆菌门),梭菌属,限制梭状芽孢杆菌、副拟杆菌群致病菌繁殖以及恢复真细菌来维持肠道结构平衡<sup>[37]</sup>。因此,针对急进高原和高原地区原著的MS患者,增加双歧杆菌丰度可能是不错的选择,而高原地区MS患者益生菌的选择还需要更多的基础实验和临床研究进一步的去探索。

### 3.3 抗炎治疗

Ochoa-Repáraz<sup>[37]</sup>等在EAE动物模型上予以口服和腹腔注射等两种形式的抗生素治疗后发现,广谱抗生素的口服治疗显著改变了肠道菌群,并以Treg依赖的方式降低了EAE的严重程度;而当腹腔注射后,因抗生素绕过肠道,疾病没有改善,这表明肠道微生物群的调节产生保护作用。Miyauchi等<sup>[39]</sup>研究表明:口服氨苄西林可降低EAE的严重程度,并鉴定了由罗伊氏乳杆菌和一种新分离的丹毒菌科菌株产生的两种分子,它们协同作用,诱导MOG特异性Th17细胞在小肠中积聚。

目前使用抗生素治疗MS的动物实验研究较多,但人体实验中相对较少,Minagar A<sup>[40]</sup>等使用IFN- $\beta$ 联合四环霉素研究表明,联合组复发率降低,残疾指标改善,钷增强病灶减少;Metz LM<sup>[40]</sup>等使用米诺环素研究显示,米诺环素能在6个月内延迟(Clinical isolated syndrome, CIS)患者向MS的转化。

虽然MS患者长期抗生素治疗显示出有希望的结果,但也存在风险,例如促进机会性病原体的生长,包括艰难梭菌、真菌和抗生素耐药感染<sup>[41]</sup>。但是使用抗生素治疗高原MS的治疗研究甚少,炎症参与MS的发生、发展的病理生理机制,以及在高原状态下低氧、低压对炎症反应的促进作用,可能为高原MS的治疗提供更多的思路。

## 4 小结和展望

MS属于2018年我国第一批罕见病目录中

公布的疾病,疾病复杂,发病机制不明确,目前研究提示肠道菌群对于MS的初次发作和进展均十分重要。例如:肠道菌群可调节Th1细胞、Th17细胞的分化,同时也影响Treg细胞的增殖,从而进一步影响自身免疫平衡<sup>[42,43]</sup>。因此,保持稳定的肠道菌群对于MS患者的整体健康非常重要。

随着近几年高通量测序方法的应用越来越广泛,关于MS患者肠道菌群的研究报道激增,人们是对宿主、微生物和生活环境之间的相互关系有了更深入的了解。但是对于我国高原地区MS的报道文献研究较少,我国高原地区MS患者肠道微生物功能及相关作用研究还有待深入。因此,高原地区MS患者在当地特殊环境,特殊饮食及生活方式的影响下肠道微生物与宿主免疫互作机制的了解还需进一步探究。

### 参考文献

- [1] Olek M J. Multiple Sclerosis [J]. *Annals of internal medicine*, 2021, 174(6): Itc81–itc96.
- [2] Rodriguez Murua S, Farez M F, Quintana F J. The Immune Response in Multiple Sclerosis[J]. *Annual review of pathology*, 2022, 17: 121–139.
- [3] Tian D C, Zhang C, Yuan M, et al. Incidence of multiple sclerosis in China: A nationwide hospital-based study[J]. *The Lancet regional health Western Pacific*, 2020, 1: 100010.
- [4] Kaskow B J, Baecher-Allan C. Effector T Cells in Multiple Sclerosis [J]. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2018, 8(4):a029025.
- [5] Noto D, Miyake S. Gut dysbiosis and multiple sclerosis [J]. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*, 2022, 235: 108380.
- [6] Atarashi K, Tanoue T, Ando M, et al. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells [J]. *Cell*, 2015, 163(2): 367–380.
- [7] Collins S M, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(11): 735–742.
- [8] Graf D, Di Cagno R, Fak F, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut



- microbiota [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26: 26164.
- [9] Ghezzi L, Cantoni C, Pinget G V, et al. Targeting the gut to treat multiple sclerosis [J]. *The Journal of clinical investigation*, 2021, 131(13) :e143774.
- [10] Cantarel B L, Waubant E, Chehoud C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators [J]. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 2015, 63(5): 729–734.
- [11] Miyake S, Kim S, Suda W, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters [J]. *PloS one*, 2015, 10(9): e0137429.
- [12] Jangi S, Gandhi R, Cox L M, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis [J]. *Nature communications*, 2016, 7: 12015.
- [13] Chen J, Chia N, Kalari K R, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls [J]. *Scientific reports*, 2016, 6: 28484.
- [14] Scher J U, Sczesnak A, Longman R S, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis [J]. *eLife*, 2013, 2: e01202.
- [15] Regen T, Isaac S, Amorim A, et al. IL–17 controls central nervous system autoimmunity through the intestinal microbiome [J]. *Science immunology*, 2021, 6(56) :eaaz6563.
- [16] Jia Z, Zhao X, Liu X, et al. Impacts of the Plateau Environment on the Gut Microbiota and Blood Clinical Indexes in Han and Tibetan Individuals [J]. *mSystems*, 2020, 5(1) :e00660–19.
- [17] Quagliarello A, Di Paola M, De Fanti S, et al. Gut microbiota composition in Himalayan and Andean populations and its relationship with diet, lifestyle and adaptation to the high–altitude environment [J]. *J Anthropol Sci*, 2019, 96: 189–208.
- [18] Kayser B, Verges S. Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies [J]. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2013, 14(7): 579–592.
- [19] Bailey D M, Dehnert C, Luks A M, et al. High–altitude pulmonary hypertension is associated with a free radical–mediated reduction in pulmonary nitric oxide bioavailability [J]. *The Journal of physiology*, 2010, 588(Pt 23): 4837–4847.
- [20] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242–249.
- [21] Pluznick J L, Protzko R J, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota–derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(11): 4410–4415.
- [22] Li L, Zhao X. Comparative analyses of fecal microbiota in Tibetan and Chinese Han living at low or high altitude by barcoded 454 pyrosequencing [J]. *Scientific reports*, 2015, 5: 14682.
- [23] Lan D, Ji W, Lin B, et al. Correlations between gut microbiota community structures of Tibetans and geography [J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 16982.
- [24] Salari A A, Jand Y, Ghazi–Khansari M. Antibiotic treatment during pregnancy and lactation in dams exacerbates clinical symptoms and inflammatory responses in offspring with experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Journal of neuroimmunology*, 2022, 366: 577840.
- [25] De Caro C, Iannone L F, Citraro R, et al. Can we ‘seize’ the gut microbiota to treat epilepsy? [J]. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2019, 107: 750–764.
- [26] Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, et al. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(12): 1507–1527.
- [27] Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis [J]. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2018, 15(1): 75–91.

- [28] Mariadason J M, Catto-Smith A, Gibson P R. Modulation of distal colonic epithelial barrier function by dietary fibre in normal rats [J]. *Gut*, 1999, 44(3): 394–399.
- [29] Mariadason J M, Barkla D H, Gibson P R. Effect of short-chain fatty acids on paracellular permeability in Caco-2 intestinal epithelium model [J]. *The American journal of physiology*, 1997, 272(4 Pt 1): G705–712.
- [30] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Science translational medicine*, 2014, 6(263): 263ra158.
- [31] Herieka M, Erridge C. High-fat meal induced postprandial inflammation [J]. *Molecular nutrition & food research*, 2014, 58(1): 136–146.
- [32] Wang Y, Kasper L H. The role of microbiome in central nervous system disorders [J]. *Brain, behavior, and immunity*, 2014, 38: 1–12.
- [33] Rea K, Dinan T G, Cryan J F. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation [J]. *Neurobiology of stress*, 2016, 4: 23–33.
- [34] Fleck A K, Schuppan D, Wiendl H, et al. Gut-CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity-Implications for Multiple Sclerosis [J]. *International journal of molecular sciences*, 2017, 18(7): 1526.
- [35] Choi I Y, Piccio L, Childress P, et al. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms [J]. *Cell reports*, 2016, 15(10): 2136–2146.
- [36] Suez J, Zmora N, Segal E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics [J]. *Nature medicine*, 2019, 25(5): 716–729.
- [37] Feng P, Ye Z, Han H, et al. Tibet plateau probiotic mitigates chromate toxicity in mice by alleviating oxidative stress in gut microbiota [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 242.
- [38] Morshedi M, Hashemi R, Moazzen S, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of probiotics in multiple sclerosis: a systematic review [J]. *Journal of neuroinflammation*, 2019, 16(1): 231.
- [39] Miyauchi E, Kim S W, Suda W, et al. Gut microorganisms act together to exacerbate inflammation in spinal cords [J]. *Nature*, 2020, 585(7823): 102–106.
- [40] Benedetti M D, Filippini G, Solari A. Trial of Minocycline in Clinically Isolated Syndrome of Multiple Sclerosis [J]. *The New England journal of medicine*, 2017, 377(8): 788–789.
- [41] Ross C L, Spinler J K, Savidge T C. Structural and functional changes within the gut microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* infection [J]. *Anaerobe*, 2016, 41: 37–43.
- [42] Atarashi K, Suda W, Luo C, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives T(H)1 cell induction and inflammation [J]. *Science (New York, NY)*, 2017, 358(6361): 359–365.
- [43] Mazmanian S K, Liu C H, Tzianabos A O, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system [J]. *Cell*, 2005, 122(1): 107–118.