

寄生虫和肠道微生物的群落作用

马茜^{1,2} 徐文^{1,2} 田甜^{1,2} 汪洋^{*1,2}

1 西安医学院基础医学部 2 西安市病原微生物与肿瘤免疫重点实验室

DOI:10.12238/bmtr.v4i2.4992

[摘要] 人体肠道为相对复杂的生态系统,其免疫系统、肠道菌群、病原体间可相互影响与调节,正因相互作用对维持人体肠道稳态有着重大意义。肠道寄生虫与肠道微生物群落相互作用使宿主与肠道菌群间平衡发生改变,尤其倡导菌群还会直接影响寄生虫活力与感染,近年来有关寄生虫与肠道菌群间关系研究日益增多,尤其寄生虫对肠道菌群正向反馈作用成为国内外学者重点研究课题,对此,本文则以肠道内外寄生虫类型作为切入点,从不同层面分析肠道菌群变化对寄生虫感染影响以及寄生虫感染对肠道内环境稳态影响,望给予相关研究者提供参考。

[关键词] 肠道微生物; 寄生虫; 群落作用

中图分类号: R38 文献标识码: A

Community role of parasites and intestinal microorganisms

Xi Ma^{1,2} Wen Xu^{1,2} Tian Tian^{1,2} Wang Yang^{*1,2}

1 Department of basic medicine, Xi'an Medical College

2 Xi'an Key Laboratory of pathogenic microorganisms and tumor immunity

[Abstract] human intestinal tract is a relatively complex ecosystem. Its immune system, intestinal flora and pathogens can interact and regulate. The positive interaction is of great significance to maintain the homeostasis of human intestinal tract. The interaction between intestinal parasites and intestinal microbial community changes the balance between host and intestinal flora. In particular, it is advocated that flora will also directly affect parasite vitality and infection. In recent years, the research on the relationship between parasites and intestinal flora is increasing, especially the positive feedback effect of parasites on intestinal flora has become a key research topic for scholars at home and abroad. For this, this paper takes the types of parasites inside and outside the intestine as the starting point, analyzes the impact of intestinal flora changes on parasitic infection and the impact of parasitic infection on the homeostasis of the intestinal environment from different levels, hoping to provide reference for relevant researchers.

[Key words] intestinal microorganisms; parasite; community action

引言

寄生虫病会对人类健康造成严重危害,成为发展中国家极力攻破的公共卫生问题。人体肠道内有多种寄生虫寄生,但也存在部分共生菌,二者在生存于相同环境下会形成重要作用。相关研究指出,寄生虫与肠道菌群群落作用会在一定程度上影响免疫系统健康发展。也有研究证实,通过启动免疫反应可治疗肠道内寄生虫感染等炎症性肠病,并在此基础上对肠道中共生及致病细菌平衡进行调节。上述研究报道受到广泛关注,一时间肠道菌群与寄生虫相互关系对人体健康影响成为研究热点,本文则从多方面展开阐述,着重于寄生虫与肠道微生物群落作用。

1 肠道寄生虫分析

1.1 原虫

1.1.1 溶组织内阿米巴:感染溶组织内阿米巴会增多部分机会性致病菌,有益菌数量减少。相关调查指出,高阿米巴负荷会造成儿童腹泻的同时使肠道内与炎症有着紧密联系的普氏菌数量增加。曾有研究指出,感染阿米巴患者中粪便中的乳酸菌、拟球梭菌、拟杆菌、真细菌等有益菌数量大幅度减少,然而双歧杆菌数量则增加显著,多与发挥保护作用的肠上皮细胞滋生出的大量黏液为双歧杆菌定殖形成助力。也有调查指出,阿米巴阳性患者粪便菌群中不仅有拟杆菌门,很多菌丰度也有所增加,对此,临床可经肠道菌群变化对阿米巴感染进行预测。

1.1.2 蓝氏贾第鞭毛虫:也寄生虫也称之为贾第虫,患者感染后会出现功能性消化不良或肠易激综合征等并发症,发病因素多与贾第虫与如大肠埃希菌、空肠弯曲菌、沙门氏菌等肠道

致病菌共同发挥作用。曾有研究者运用生物膜培养技术将提取的人肠道黏膜菌群与贾第虫进行培养,发现贾第虫会引发生物膜结构及其菌群紊乱,上皮细胞因细菌侵入而凋亡。如果在约氏乳酸菌培养上清中完全暴露贾第虫滋养体,会直接抑制贾第虫WB致病株增殖能力。研究者对已感染贾第虫小鼠模型中给予干酪乳酸菌或益生菌粪肠球菌则使贾第虫负荷有所减少,并由此诱导出较强抗体免疫应答。

1.1.3人芽囊原虫:患有肠易激综合征疾病患者检出人芽囊原虫率较高且肠道内部分益生菌数量减少。经体外实验研究得知,将长双歧杆菌、大肠埃希菌与致病性人芽囊原虫S17分离株共同培养后会明显增加大肠埃希菌菌落形成单位,长双歧杆菌数量则减少显著。与此同时,将长双歧杆菌、大肠埃希菌与人芽囊原虫进行共同培养后能对双歧杆菌氧化应激相关基因进行上调。研究者发现,感染人芽囊原虫小鼠肠道中的乳酸菌与双歧杆菌等有益菌减少显著。

1.2蠕虫

1.2.1鞭虫:研究者在感染鞭虫小鼠模型中发现,IL-10信号对鞭虫驱除、盲肠病况、宿主生存发挥重要作用。缺少IL-1受体小鼠感染鞭虫后则会出现肠道菌群紊乱,常见表现为肠杆菌与肠球菌等机会性细菌数量增多。研究者发现,对感染鞭虫的猪摄入菊粉后会相继减少与炎症有关的变性菌门与厚壁菌门,拟杆菌门与放线菌门细菌则多逐渐增多,说明膳食有利于提升有益菌数量,使抗炎应答得到增强。研究者在治疗实验性结肠炎兔模型中运用鞭虫卵发现真细菌、梭形芽孢杆菌、拟杆菌等菌群数量减少并对诱发溃疡性结肠炎的脱硫酸菌增加形成抑制,提示为运用鞭虫卵治疗炎症肠病提供重要参考依据。

1.2.2蛔虫:人体常见寄生虫类型之一的钩虫为美洲板口线虫与十二指肠钩口线虫。研究者收集部分运用阿苯达唑治疗前、治疗后3周及治疗后3个月的粪便实施定量菌群PCR检测,结果显示,肠道微生物多样性并未因美洲板口线虫感染发生显著变化,然而经阿苯达唑治疗后,肠道内梭菌目细菌比例与肠杆菌比例呈增加与减少状态。在治疗犬钩虫时运用乳酸菌发现,犬只每克粪便虫卵数量减少显著且伴随淋巴细胞与白细胞数量增加,说明乳酸菌在抑制犬钩虫具有一定效果。

1.2.3粪类圆线虫:研究指出,感染粪类圆线虫患者粪便菌群与未感染者相比,前者粪便微生物 α 多样性增加显著,然而其 β 多样性则相反,微生物数量与种类差异显著,消化球菌与瘤胃球菌与未感染者相比较;感染者与未感染者相比,治疗后粪便中两歧双歧杆菌、隐藏梭菌、埃式拟杆菌相对较少。研究者在研究感染粪类圆线虫小鼠后得知,所引发的获得性与先天性免疫应答类似于粪类圆线虫;给予感染粪类圆线虫小鼠口服双歧杆菌发现,小鼠体内卵荷数与虫荷数数量有所减少,而感染圆线虫小鼠在口服双歧杆菌后,其体内乳酸菌数量则呈现增加趋势,增加的抑炎细胞因子使宿主代谢发生改变,除此之外,感染粪类圆线虫小鼠体内油酸水平呈升高趋势,提示为抑炎方式。

2 肠道菌群变化对寄生虫感染影响

寄生虫的入侵与定殖受肠道菌群影响,例如阴道毛滴虫、贾第虫、隐孢子虫等寄生虫感染均受肠道微生物群组成及其多样性影响,常见表现为对寄生虫的定殖、生殖、存活、传播等过程形成影响,免疫系统与细菌相互作用对寄生虫是否能生活于宿主体内产生较大影响。

2.1影响寄生虫定殖

肠上皮细胞与部分菌株紧密结合使寄生虫附着的顶端细胞微环境发生改变,其定殖受到抑制。研究者在研究小鼠时发现,存在于其体内的E7121粪肠球菌对小肠的黏附作用,使全弓首蛔虫幼虫步入小鼠传代有所减少,多与其竞争性排除幼虫粘附有关。与此同时,肠道菌群还经不断强化的肠上皮屏障作用对寄生虫定殖形成抑制。未感染隐孢子虫群体肠道会相继增加吲哚生产菌相对丰度,与吲哚可促使肠道紧密连接及其粘附相关分子等连接复合体分子表达而不断强化肠上皮屏障作用有着紧密联系。相关研究指出,乳酸菌会对阴道毛滴虫的阴道黏附发挥干扰作用。不仅能有效调节引导pH值,促使阴道维持自净功能,还可经竞争受体直接阻断宿主细胞上的寄生虫。

2.2代谢物质影响寄生虫生存

结肠上皮细胞重要能量来自丁酸等短链脂肪酸,其产生和梭杆菌属、梭菌属、真杆菌属等有关,具有显著抗炎性质,还能调节免疫细胞分化/凋亡、基因表达与免疫等多重作用。与此同时,胆汁酸为具有免疫调节功能的细菌代谢物质,其中细菌经去基因与转化方式对初级与次级胆汁酸形成进行调节,再经不同通路调节免疫细胞,进而影响宿主对寄生虫抵抗。部分氨基酸与核苷酸等食物代谢物种类、数量也会对宿主抵抗寄生虫能力形成影响。肠道菌群与饮食差异使代谢产物出现不同程度变化,影响小鼠抵抗疟疾能力,同时也会减少可抵抗感染的小鼠氨基酸、核苷酸及上述化合物合成包括的底物,造成比之前更强大的B细胞与T细胞应答,对疟原虫侵入形成抑制。

2.3影响寄生虫卵孵、幼虫生长

寄生虫卵及幼虫会因部分细菌而处于良好的孵化与生长环境中,如大肠杆菌的1型菌毛可有效促进其对粘膜与细胞表面的甘露糖敏感性黏附,使甘露糖对鞭虫虫卵孵化抑制有所减少,加速鞭毛虫虫卵孵化。

2.4影响免疫细胞功能

通常细菌会经多途径加强宿主免疫系统,进而有效抵抗寄生虫。例如急性期反应蛋白及训练免疫或经诱导产生细胞因子等。研究者在实验中发现,感染艰难梭状芽孢杆菌小鼠对阿米巴感染具有抵抗作用,机制与SFB诱导骨髓树桩突细胞形成较高水平的IL-23以及中性粒细胞、IL-17A产生有着紧密联系。此外,SFB还会诱导体内产生如血清淀粉样蛋白等部分急性期反应蛋白,该蛋白会诱导单核细胞-粒细胞前体增加,有效防止阿米巴感染。肠道常见的链球菌与双歧杆菌比例大幅度升高是感染恶性疟原虫与未感染者的显著区别。上述细菌经诱导使机体形成训练免疫方式,适应性免疫在此过程中得到强化,由此一来体内会增加如CD4/CD8细胞与抗体。

3 寄生虫感染对肠道内环境稳态影响

机体与肠道菌群间的复杂关系是两者在长期中相互磨合及共同进化结果,也可将此结果看做双向性,换言之,宿主会因肠道微生物代谢满足需求,但也要为其提供具有保护作用的微生物环境。胃肠道寄生虫在该进化中也相继进化出大量在宿主中生存与繁殖方式,所以在有害环境中对肠道内菌群组成进行调节,寄生虫通过直接或间接方式协同恢复肠内稳态,与此同时,还可通过口服益生菌制剂对胃肠寄生虫感染性与生物活性形成良好影响。

3.1 寄生虫感染对肠道菌群、肠道微生态生化产生影响

通过观察肠道寄生虫感染过程可发现,胃肠道微生物区系组成及菌群丰度变化相对显著,例如研究者选取以猪结肠菌群为猪作为研究对象,发现其肠道内菌群在感染猪鞭虫30d内就会出现变化,如瘤胃菌与丝状菌改变相对明显。与此同时,猪体内代谢碳水化合物速度降低显著,也大幅度降低氨基酸合成效率。近年来,有研究者指出,口服猪鞭虫卵会有效缓解溃疡性结肠炎症状。正常猪口服鞭虫卵后降低瘤胃球菌与纤维杆菌数量,空肠弯曲菌数量有所增加。肠道寄生虫还会影响肠道生化稳态,例如很多研究者都深入研究血吸虫对肠道生化稳态产生影响,即宿主感染血吸虫后引发三羧酸循环与相关氨基酸代谢紊乱及肝功能受损等。同时,小鼠感染肝片吸虫、曼式血吸虫与美洲钩虫等肠道寄生虫后,尿液中的对甲酚葡萄糖苷酸、苯乙酰甘氨酸、三甲胺上升显著,提示宿主肠道菌群结构感染血吸虫后丧失原有平衡。

3.2 蠕虫感染调节肠道微生态作用机制

肠道菌群可不受任何干扰直接参与宿主对肠道内大分子物质消化、小分子物质吸收以及肠道机体正常代谢即肠道内免疫系统调节,所以,宿主感染蠕虫后,肠道菌群与蠕虫会从不同层面影响机体稳态。相关研究者选取猕猴动物模型作为研究对象,发现猕猴感染鞭虫后,其肠道菌群中类杆菌属与软壁菌增加具有意义,然而蓝绿藻则会在此过程中有所减少。部分患有慢性腹泻猕猴在感染鞭虫后,肠道菌群多样性变化也相对明显。所以,研究者认为,寄生虫可促使紊乱肠道菌群恢复正常,也说明鞭虫还缓解炎症症状,使相关肠道细菌组成及其多样性发生改变。

4 结语

总之,肠道内寄生虫与肠道菌群对机体微生态环境平衡形成影响,同时肠道菌群可能会影响寄生虫感染病理生理学过程,所以寄生虫与微生物间形成的正负反馈循环互动对人体生长、健康与代谢产生影响,二者相互制衡与影响,虽然近年来相关研究取得进展,但仍需进一步解答相关科学问题,为后续更为广泛研究奠定基础。

[基金项目]

陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划(2021JQ-781);陕西省教育科学“十四五”规划课题(SGH21Y0266);陕西省教育科学“十三五”规划2020年度课题(SGH20Y1321)。

[参考文献]

- [1]钟池,李鑫,舒展,等.两种驱虫方式对阿勒泰羊繁殖母羊体内寄生虫的驱虫效果及驱虫后对肠道菌群的影响[J].畜牧与兽医,2020,52(12):89-96.
- [2]张子力,陈广.Tuft cell-ILC2环路在肠道2型黏膜免疫中作用的研究进展[J].生理科学进展,2020,51(02):141-146.
- [3]周永春.球虫感染对湖羊肠道菌群的影响[D].河南农业大学,2020.
- [4]陈伟琦,马天,秦元华,等.寄生虫与肠道微生物群落的相互作用[J].中国微生态学杂志,2020,32(02):246-249.
- [5]周永春,王坤轮,闫亚群,等.肠道寄生虫与菌群互作关系研究进展[J].中国畜牧兽医,2019,46(10):2876-2881.

作者简介:

马茜(1984-),女,汉族,河北石家庄人,硕士,讲师,研究方向:病原生物学与肿瘤免疫。

徐文(1984-),男,汉族,江西鹰潭人,博士研究生,副教授,研究方向:病原生物学。

田甜(1987-),女,汉族,内蒙古通辽人,博士,讲师,研究方向:病原生物学。

*通讯作者:

汪洋(1966-),男,汉族,陕西西安人,博士,教授,研究方向:病毒免疫与肿瘤免疫。