



肠道免疫感知与生理调控研究进展

李雪[†], 朱时进[†], 兰甲宾, 于肖飞^{*}

复旦大学生命科学学院, 复杂性状的遗传调控全国重点实验室, 上海 200438

[†] 同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: xiaofei_yu@fudan.edu.cn

收稿日期: 2025-08-19; 接受日期: 2026-01-07; 网络版发表日期: 2026-03-20

国家重点研发计划(批准号: 2021YFA0804703)、复杂性状的遗传调控全国重点实验室开放课题(批准号: SKLGE-2303)和中国博士后科学基金面上项目(批准号: 2023M740698)资助

摘要 肠道作为机体结构与功能高度复杂的器官, 不仅负责消化吸收, 还是抵御外界威胁如肠道微生物的首要屏障. 为平衡营养吸收与防御的双重需求, 肠道进化出高度发达的感知系统, 如免疫、内分泌、神经等, 通过感知肠腔中的营养和微生物环境、协调各种类型肠道细胞的应答, 进而维持肠道稳态. 其中, 肠道免疫系统持续监测并识别肠道微生物产生的分子模式(microbe-associated molecular pattern, MAMPs)及其代谢产物, 调控免疫应答和免疫效应因子的产生, 阻止微生物侵染, 是维持屏障完整性的核心机制之一; 同时, 肠道免疫应答产生的免疫效应因子也可作为肠道产生的“中继信号”, 通过体液循环和神经通路调控肠道局部和大脑等远端器官的功能, 进而协调机体对肠道环境的整合应答. 尽管相关机制仍有待进一步研究, 但肠道免疫功能紊乱已被发现与炎症肠病、代谢综合征等多种疾病密切相关. 本文系统综述肠道免疫系统感知微生物、产生免疫效应因子及调控机体生理功能的最新进展, 深入探讨肠道免疫系统对机体健康的重要意义, 为开发相关疾病的治疗策略提供新的视角.

关键词 肠道, 免疫系统, 免疫感知, 中继信号, 肠道微生物, 生理调控, 器官间交流

肠道是机体微生物定植密度最高的器官, 含有细菌、真菌以及古菌等, 其数量高达 1×10^{14} , 与宿主形成复杂的共生关系. 同时, 肠道也会因摄食等行为而暴露于外来病原体, 因此肠道免疫系统需精准区分共生菌与病原体, 在维持耐受的同时高效清除有害微生物. 与之对应的是, 肠道是人体免疫应答的主要场所, 其免疫细胞组成呈现高度复杂性, 涵盖了树突状细胞、巨噬细胞、先天免疫淋巴细胞等固有免疫成员, 以及T细胞和B细胞等适应性免疫细胞, 以及由多种免疫细胞所组成的肠系膜淋巴结(mesenteric

lymph nodes, mLNs)和派伊尔节(Peyer's patches, PPs)等免疫器官. 肠道免疫系统感知微生物后产生多种免疫效应因子, 如IL-1 β , IL-17, IL-22, IFN- γ 等调节性免疫因子, 以及抗菌肽和分泌型IgA等微生物靶向的效应分子, 从而维持机体与肠道微生物的和谐共生. 同时, 肠道产生的免疫效应因子也可作为“中继信号”, 通过体液循环和神经通路将肠道环境信息递送至远端器官, 并调控远端器官生理功能, 从而实现机体对肠道环境的整合应答, 维持机体稳态、增强环境适应.

引用格式: 李雪, 朱时进, 兰甲宾, 等. 肠道免疫感知与生理调控研究进展. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 801–814

Li X, Zhu S J, Lan J B, et al. Gut immune sensing and physiological regulation (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 801–814, doi: 10.1360/SSV-2025-0278

1 肠道免疫对微生物的感知机制

肠道免疫系统与微生物的互作是维持肠道稳态的核心机制之一, 其功能紊乱与多种疾病密切相关. 肠道免疫系统通过监测微生物相关分子模式(microbe-associated molecular patterns, MAMPs)及微生物代谢产物(如短链脂肪酸、色氨酸衍生物等), 动态调控免疫应答以维持肠道屏障完整性和生理功能^[1](图1).

1.1 模式识别受体介导的微生物感知

模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)即可识别MAMPs, 如细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、肽聚糖和鞭毛蛋白等, 同时也具备感知内源性危险信号-即危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs), 如三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)和尿酸等分子. 肠道表达的PRRs感知环境中的相关分子后, 激活特定下游信号通路, 在病原体清除和组织稳态维持中发挥重要作用^[2,3].

PRRs包含多个家族, 通常包括一系列Toll样受体(Toll-like receptor, TLRs)、C型凝集素受体(C-type lectin-like receptor, CLRs)、核苷酸结合寡聚化结构域NOD样受体(NOD-like receptor, NLRs)、视黄酸诱导

基因I样受体(RIG-I-like receptor, RLRs)、黑色素瘤缺乏因子2样受体(AIM2-like receptor, ALRs)、胞质DNA受体(cytosolic DNA receptor, CDRs)和清道夫受体(scavenger receptors).

TLRs是最早被发现和较为经典的PRRs^[4,5]. 其中, TLR4识别革兰氏阴性菌LPS, TLR5识别鞭毛蛋白, TLR9识别细菌和病毒的CpG DNA, 而TLR3和TLR7则在胞内感知病毒双链RNA与单链RNA. 受体激活后通过MyD88依赖或TRIF依赖通路, 驱动下游NF- κ B, AP-1与IRF3/7的激活, 诱导多种炎症因子的表达, 如TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- α/β 等^[6,7]. 这些炎症因子在感染应答中具有不同功能, 如TNF- α 促进血管内皮细胞表达黏附分子(如ICAM-1, VCAM-1), 募集免疫细胞至感染部位, 同时增强吞噬细胞的杀菌活性^[8]; IL-1 β 经炎症小体加工活化后, 可诱导发热反应, 诱导肠上皮细胞表达趋化因子与抗菌肽的产生, 增强局部炎症应答; IL-6在急性期反应中升高, 可促进肝脏合成C反应蛋白(CRP)、补体等抗感染因子; IL-12和IL-23分别驱动Th1与Th17反应, 是连接先天与适应性免疫的重要桥梁; I型干扰素(IFN- α/β)主要由病毒感染诱导, 激活STAT1/2通路, 促使干扰素诱导基因(interferon-stimulated genes, ISGs)表达, 限制病毒复制和扩散^[9~12].

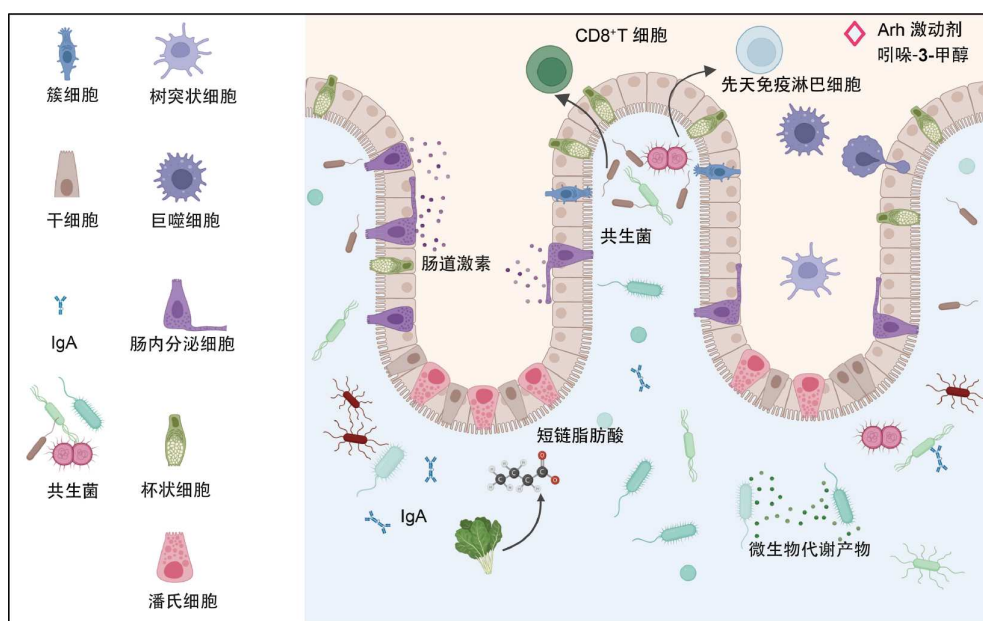


图1 肠道免疫感知(本图使用BioRender绘制)

Figure 1 Immune sensing of microbes and microbial metabolites in the intestine (created with BioRender.com)

TLR信号失调导致肠道稳态失衡,如 $Tlr5^{-/-}$ 小鼠定植具有鞭毛的大肠杆菌后发生慢性结肠炎^[13], $Tlr2^{-/-}$ 小鼠对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)造成的组织损伤更为敏感,可能与肠道上皮细胞和巨噬细胞通过TLR2和TLR4感知微生物并产生前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)和肠三叶因子(trefoil factor 3, TFF3)有关^[14].因此,TLRs调节宿主-菌群相互作用,并在维持健康上皮屏障的多个层面发挥重要作用.

NLRs家族成员中,NOD1识别革兰氏阴性菌的mDAP(中央二氨基庚二酸),NOD2可识别革兰氏阳性和阴性细菌中的肽聚糖.结合配体后,NOD1和NOD2可通过其半胱天冬酶募集结构域(CARD)招募并激活苏氨酸激酶RIPK2,通过激活下游TAK1激酶诱导I κ B降解和NF- κ B活化,进而诱导抗菌免疫效应因子的产生.NOD家族中NLRP3则可介导炎症小体激活,促进IL-1 β 释放^[15].

胞内核酸受体如RLRs家族中的RIG-I,可识别病毒复制过程中产生的双链RNA,通过招募线粒体抗病毒信号蛋白MAVS,激活IRF3/7和NF- κ B,进入细胞核启动I型干扰素的转录.CDRs中较为经典的是环状GMP-AMP合酶(cGAS),其结合双链DNA而被激活,利用GTP和ATP合成cGAMP.cGAMP与内质网上的STING结合,募集并激活TBK1进而活化IRF3,促使I型干扰素产生,发挥抗病毒免疫效应^[16].

此外,CLRs可识别真菌、细菌和病毒等病原体表面的糖基化分子,促进炎症应答和Th17等细胞的分化^[17].ALRs家族中AIM2可感知胞质中双链DNA,激活炎症小体,切割并活化IL-1 β 和IL-18,诱导细胞焦亡(pyroptosis)^[18].清道夫受体(scavenger receptors)则可清除凋亡碎片,参与慢性炎症^[19].

1.2 代谢物感应受体介导的微生物感知

肠道上皮细胞和免疫细胞通过受体系统,将共生菌群产生的特定代谢物转化为调控生理的化学信号,在维持免疫稳态、代谢平衡和肠道屏障完整性方面发挥重要作用.其功能失调可导致免疫异常激活、屏障破坏或神经信号紊乱,因此它们与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)及慢性疼痛等多种疾病的发病过程密切相关.

1.2.1 G蛋白偶联受体

G蛋白偶联受体(GPCRs)作为关键的代谢感受器,能够识别多种肠道微生物代谢产物,如脂肪酸和胆汁酸.脂肪酸包括短链脂肪酸(SCFAs)、中链脂肪酸(MCFAs)和长链脂肪酸(LCFAs).其中,短链脂肪酸(SCFAs)是肠道菌群代谢膳食纤维产生的重要功能性代谢物,主要由厌氧类杆菌(*Bacteroides* spp.)、双歧杆菌(*Bifidobacterium* spp.)、真细菌(*Eubacterium* spp.)、链球菌(*Streptococcus* spp.)和乳酸杆菌(*Lactobacillus* spp.)等共生菌通过发酵不可消化碳水化合物(如抗性淀粉和非淀粉多糖)产生.SCFAs通过多种机制调节黏膜免疫细胞和肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)的功能,主要通过三类特异性受体(GPR43, GPR41和GPR109a)实现,这些受体广泛分布于肠道上皮细胞及多种免疫细胞表面^[20].

胆汁酸主要作为消化液参与人体脂质消化吸收.胆汁酸通过胆管排入小肠,经过胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)和脱氢化作用,初级胆汁酸会被转化为次级胆汁酸(LCA, DCA, UDCA等).胆汁酸的C3, C7和C12位置所存在的羟基能够被肠道中拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)以及厚壁菌门(*Firmicutes*)的细菌所表达的羟基类固醇脱氢酶(hydroxysteroid dehydrogenase, HSDH)氧化^[21],形成次级胆汁酸.次级胆汁酸可由GPCR-TGR5(takeda G protein-coupled receptor 5)或核受体——法尼醇X受体(FXR)感知.

1.2.2 芳香烃受体

芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHRs)广泛表达于免疫细胞及肠上皮细胞(IECs)及部分肿瘤细胞中^[22].AHRs可识别多种内源和外源性配体,包括微生物代谢产物和膳食成分(如血清素、褪黑激素和维生素B3).AHR转入细胞核,与其核转位蛋白(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)结合形成二聚体复合物,调控下游靶基因,从而影响免疫反应、氧化应激和细胞代谢^[23-25].肠道微生物可将色氨酸直接转化为AHR配体,如吲哚及其衍生物,包括吲哚甲醛(indole-3-carboxaldehyde, IAld)、吲哚乙醛(indole-3-acetaldehyde, IAAd)、吲哚乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)、吲哚丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)等^[26].AHR信号是屏障处免疫应答的重要组成部分,通过调

节免疫因子IL-22和抗菌肽的产生促进肠道屏障完整性。此外,将慢性纤维肌痛(chronic fibromyalgia syndrome, FMS)患者粪便菌群移植至无菌小鼠后,可诱发小鼠出现持续性机械痛觉过敏和热痛觉超敏,这与FM患者菌群代谢产物——吲哚丙酸——对伤害性神经元的致敏作用密切相关,而补充共生菌*Faecalibacterium prausnitzii*能显著降低脊髓促炎因子水平,增加肠道有益代谢物,从而缓解FM疼痛^[27]。

1.2.3 组胺受体

组胺(histamine)由组氨酸经组氨酸脱羧酶(histidine decarboxylase, HDC)催化生成,主要包括4类受体类型: H1R, H2R, H3R, H4R, 分别介导过敏反应、刺激胃酸分泌、抑制神经递质释放并调节免疫反应。肠道微生物如*Escherichia coli*, *Morganella morganii*等可分泌组胺,主要在哮喘患者肠道中显著表达。而产组胺菌(如*Lactobacillus reuteri*)通过H2R抑制TLR诱导的TNF- α , 从而减轻肠道炎症^[28]; 胃幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染可以触发胃黏膜炎症,促使组胺释放, H2R激活促使胃壁分泌大量胃酸,进而引发胃酸增多和溃疡等胃部疾病^[29,30]。此外,腹痛患者粪便中组胺水平显著升高,其机制主要是产气肠杆菌(*Klebsiella aerogenes*)通过组氨酸脱羧酶(histidine decarboxylase, HDC)将组氨酸转化为组胺,这些微生物来源的组胺通过激活H4受体招募并活化肠道肥大细胞,形成正反馈循环——活化的肥大细胞进一步释放组胺和IL-6等促炎因子,从而加剧局部炎症反应和痛觉敏感性^[30]。

2 肠道免疫对微生物的应答机制

2.1 固有免疫应答

肠道宿主免疫细胞通过感知微生物信号维持肠道稳态,其中先天免疫系统作为抵御病原体的第一道防线,对维持健康肠道菌群至关重要。

2.1.1 肠道上皮细胞

IECs作为宿主-菌群互作的第一道防线,不仅构成物理和生化屏障,还参与免疫调节、代谢平衡和组织修复。IEC间通过紧密连接蛋白(如occludin/cludins)形成紧密连接,阻止肠腔内微生物和食物组分向组织渗

漏,避免过度免疫激活。当紧密连接受损时,肠道通透性增加,导致微生物及抗原易位,触发黏膜免疫激活^[31]。此外,IECs通过模式识别受体直接识别微生物相关分子模式^[32],或通过代谢物受体(如GPR43/109A)感知菌群衍生代谢物,如短链脂肪酸,次级胆汁酸,从而协调上皮更新、黏液分泌、抗菌防御及免疫耐受等功能^[33]。其功能紊乱与炎症性肠病、肠易激综合征和结直肠癌等疾病密切相关。

IECs的稳态更新依赖于隐窝底部LGR5⁺干细胞的持续增殖^[34],其分化为吸收型肠细胞和分泌型细胞两大谱系。分泌型细胞包括杯状细胞^[35],分泌黏液蛋白形成黏液层;潘氏细胞,产生抗菌肽,调控隐窝微环境^[36];肠内分泌细胞(enteroendocrine cells, EECs),释放GLP-1(glucagon-like peptide-1)和PYY(peptide YY)等内分泌激素,调控机体代谢^[37];簇状细胞(tuft cells),感应寄生虫感染,激活2型固有淋巴细胞(type 2 innate lymphoid cells, ILC2),介导2型免疫应答^[38,39]。

2.1.2 髓系细胞

肠道中有多种髓系细胞发挥功能,如树突状细胞(dendritic cells, DCs)、巨噬细胞(macrophages)、中性粒细胞(neutrophil)等。在稳态条件下,巨噬细胞即使暴露于微生物刺激仍能维持非炎症状态^[40]。作为关键的抗原呈递细胞,巨噬细胞和树突状细胞的成熟、抗原提呈功能及T细胞活化均依赖于模式识别受体信号通路。研究表明,肠道菌群可通过树突状细胞的PRRs(如TLRs)激活I型干扰素(IFN-I)通路,从而限制病毒感染——该机制依赖于ISGs的系统性上调,以建立天然抗病毒防御^[41,42]。此外,共生菌定植亦可通过树突状细胞促进B细胞和T细胞的肠道归巢,增强分泌型IgA(sIgA)在黏膜表面的广泛分布^[43]。肠道菌群还可通过TLR/MyD88依赖性信号通路驱动中性粒细胞的衰老,从而调控其炎症反应能力^[44]。

2.1.3 先天淋巴细胞

先天淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)位于黏膜及上皮屏障部位,通过促进肠道淋巴组织发育,并与肠上皮细胞、其他先天及适应性免疫细胞协同作用,参与肠道损伤修复和病原体防御。ILCs的生长发育受微生物菌群的调控。根据特定转录因子的表达及分泌的细胞因子不同,ILCs可被分为ILC1, ILC2, ILC3和

ILCreg四种亚型,与T细胞中不同的辅助T细胞功能相对应. ILC1通过分泌IFN- γ 增强肠上皮屏障功能,抑制分段丝状菌(segmented filamentous bacteria, SFB)向肠系膜淋巴结迁移.同时还改变菌群代谢环境,降低乳酸浓度,抑制厌氧菌增殖^[45]. ILC2主要分泌IL-5, IL-13, 激活杯状细胞增殖,增强黏液分泌,抵御蠕虫感染^[46]. ILC3通过IL-22诱导抗菌肽REG3 γ 分泌,直接杀伤革兰氏阳性菌,维持宿主组织与肠道菌的空间隔离^[47]. ILCreg是最新发现的一类ILC细胞,可通过产生IL-10抑制ILC1/3的过度活化,从而缓解结肠炎^[48].因此,ILC接受肠道菌群刺激后,可产生大量细胞因子IFN- γ , TNF- α , IL-17等可直接影响肠道菌群的组成及肠道内分布区域^[45].

ILCs可被肠道微生物及其代谢物激活. ILCs表达多种模式识别受体及代谢感应受体,如TLRs, AHR, 视黄酸受体(retinoic acid receptors, RARs)等,以感知肠道微生物信号^[49,50].其中,AHR感知的菌群代谢物信号(如色氨酸和吲哚衍生物),促进ILC3中IL-22产生,而TLRs(如TLR2/4)则通过识别微生物相关分子模式调控ILCs的活化与功能分化^[51].结肠ILC3s组成性表达短链脂肪酸受体GPR43,可直接感知微生物产生的乙酸盐和丙酸盐,通过ERK/STAT3信号通路促进ILC3s增殖^[52].此外,短链脂肪酸还可通过抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs),诱导ILC3s的表观遗传重编程^[53],调控肠道屏障防御和黏膜修复.

2.2 适应性免疫应答

2.2.1 T细胞

肠道内的T细胞主要分布于固有层和肠上皮内,形成功能和表型不同的两个亚群:上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IELs)及固有层T淋巴细胞(lamina propria T cells, LPTs).固有层T细胞中包含CD4⁺ $\alpha\beta$ T细胞,其由初始T细胞(naïve T cells, Tn)在树突状细胞的抗原提呈作用下,分化为多种功能特异的效应亚群,包括Th1, Th2, Th17和调节性T细胞等^[54,55].

Th1细胞分泌的IFN- γ 和TNF- α 等炎症因子,激活巨噬细胞和细胞毒性杀伤机制,从而有效抵御肠道黏膜细菌侵袭和胞内的病原体感染^[56]. Th2细胞分泌IL-4, IL-5, IL-13等免疫因子,诱导产生IgA型B细胞,并释放IgA保护肠道黏膜,在防御寄生虫感染和辅助组织修复中发挥重要作用^[57]. Th17通过分泌IL-17, IL-22,

IL-21等多种细胞因子,可招募中性粒细胞、单核巨噬细胞等,并促进肠道上皮细胞分泌抗菌肽,杀伤肠道细菌和真菌以预防感染,同时起到促进肠道上皮细胞的损伤修复的作用^[58].另一方面,Tregs通过表达转录因子Foxp3,分泌免疫抑制性细胞因子IL-10和TGF- β ,维护肠道免疫耐受,防止过度炎症反应.肠道固有层还含有少量Th9, Tfh等特殊亚群,参与局部免疫调节和体液免疫^[59](图2).

上皮内T细胞具备类似天然免疫细胞的特性,主要由TCR $\alpha\beta$ ⁺和TCR $\gamma\delta$ ⁺两大类细胞构成. TCR $\alpha\beta$ ⁺ IELs中表达CD8 $\alpha\alpha$ 异二聚体的亚群,可识别非经典MHC分子(如Qa-1, thymus leukemia antigen)递呈的抗原,参与对受损上皮细胞的监视和组织稳态维持. TCR $\gamma\delta$ ⁺ IELs能快速识别应激诱导配体及微生物抗原,释放细胞分子颗粒酶和IFN- γ 等,直接参与对感染及肿瘤细胞的早期清除^[60].此外, $\gamma\delta$ T细胞激活产生的IFN- γ 可进一步刺激局部巨噬细胞释放IL-15,形成正反馈环路,在感染部位募集 $\gamma\delta$ T细胞并辅助其增殖与活化,从而增强宿主抗菌免疫应答^[61].此外,活化的 $\gamma\delta$ T细胞可分泌IL-17,通过诱导趋化因子(如CXCL1/2/8)的产生促进中性粒细胞募集,从而增强肠道防御细菌感染的能力^[62].

IBD患者由于肠道免疫功能紊乱,T细胞常被过度激活.克罗恩病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)患者肠道和外周血中T细胞增多,且患者炎症部位T细胞可同时分泌IL-17和IFN- γ 炎症因子,呈现出Th17和Th1细胞共有特征^[63].此外,梭状芽孢杆菌能够诱导CD4⁺ Foxp3⁺ Treg细胞在肠道固有层中富集,进而抑制小鼠结肠炎^[64].

此外,肠道T细胞受到微生物代谢物的调控. AHR通过感知菌群代谢物(如色氨酸和吲哚衍生物),促进T细胞产生IL-22,并通过调控T细胞中C/EBP β 的表达影响Th17/Treg平衡.树突状细胞中AHR-NF- κ B信号轴可通过调控IL-6和IL-23等促炎因子的产生,间接促进Th17的分化^[65].短链脂肪酸如丙酸以及次级胆汁酸也可以通过调控HDAC和ROR的活性调节Treg细胞的分化和活性^[66].

2.2.2 B细胞

肠道B细胞是黏膜特异性免疫应答的重要组成部分,其主要功能在于产生高亲和力的分泌型IgA(secretory IgA, sIgA),从而在不引发组织破坏性炎症的前提

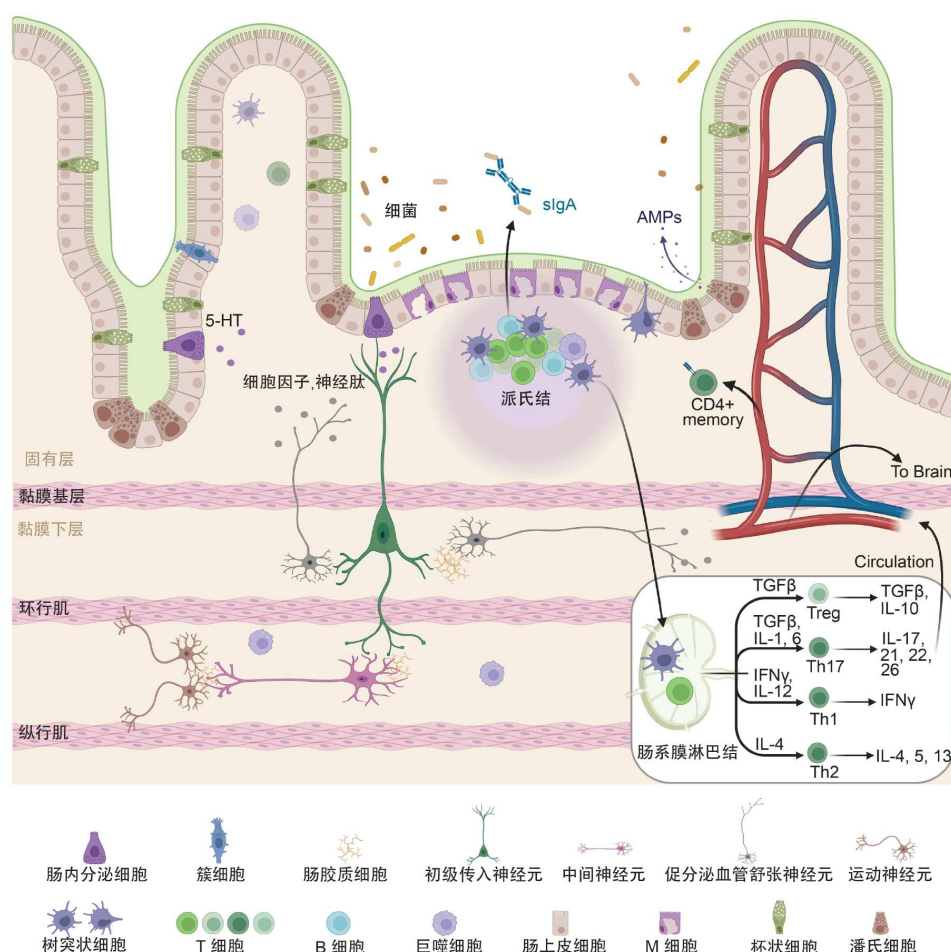


图 2 肠道免疫应答(本图使用BioRender绘制)

Figure 2 Immune responses in the intestine (created with BioRender.com)

下中和肠腔内的微生物、抗原等, 维持菌群稳态与屏障功能。肠道B细胞主要分布于派氏结、孤立淋巴滤泡(isolated lymphoid follicle, ILF)、肠系膜淋巴结及固有层中。当B细胞在淋巴组织中识别并结合抗原后, 它们会被激活并开始增殖。激活的B细胞迁移到滤泡的边缘, 与滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, T_{fh})相互作用, 在T_{fh}分泌的IL-21, IL-4等细胞因子及共刺激分子CD40L的作用下, B细胞进一步增殖并形成生发中心(germinal center), 再经历体细胞高频突变(somatic hypermutation, SHM)、亲和力选择、抗体类别转换(class switch)后, 一些B细胞分化为浆细胞并开始大量分泌高亲和力的抗体, 在肠道中主要为IgA。成熟的IgA⁺浆细胞定居于固有层, 其所分泌的二聚体IgA通过与上皮细胞表达的多聚免疫球蛋白受体(poly-

meric immunoglobulin receptor, pIgR)结合, 经跨上皮转运进入肠腔, 形成sIgA。

sIgA作为肠腔中含量最丰富的抗体, 能够特异性识别并结合肠道微生物, 形成“免疫包裹”效应, 这种相互作用在微生物表面形成保护层, 从而物理性阻隔微生物与肠道上皮细胞的直接接触^[67]。健康个体与患者在共生菌-sIgA相互作用方面存在显著差异。在健康状态下, 特定共生菌(如乳酸菌、*Akkermansia muciniphila*)表现出更高的sIgA包裹率; 而在疾病状态(如营养不良)下, sIgA包裹率显著降低。这一发现系统阐释了“B细胞-sIgA-微生物群”这一免疫调节轴在肠道稳态维持中的核心作用, 为理解肠道免疫防御机制提供了重要的理论基础^[68]。

MyD88介导的信号通路在肠道IgA⁺ B细胞的发育

和功能中发挥关键作用. 研究表明, MyD88信号缺失会显著损害高亲和IgA对肠道菌群的靶向能力, 导致微生物群落失调和肠道稳态破坏. 在黏膜免疫应答的起始阶段, 肠道固有层中特化的TLR5⁺ CD11c^{hi} CD11b^{hi}树突细胞亚群可直接诱导初始B细胞分化为IgA⁺浆细胞, 从而建立起黏膜IgA免疫的第一道防御屏障^[69]. 此外, 肠道中存在一类具有免疫调节功能的B细胞亚群(regulatory B cell, Breg), 通过TLR2感知肠道菌群, 进而分泌IL-10、抑制结肠T细胞的过度活化, 从而维持黏膜免疫稳态^[70]. 综上, 肠道菌群通过模式识别受体调控B细胞中保护性IgA抗体的产生和免疫抑制功能, 对维持肠道微生态平衡和预防炎症性肠病具有重要意义.

2.3 肠道免疫对病原体的协同应答

肠上皮细胞和免疫细胞的模式识别受体可以识别病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMPs), 包括肽聚糖、脂多糖、病毒的双链RNA、单链RNA等.

在细菌感染时, 如沙门氏菌或致病性大肠杆菌入侵肠腔时, 其PAMPs迅速被上皮细胞、树突状细胞及巨噬细胞识别, 激活炎症信号通路. 这些细胞释放IL-1 β 与TNF- α , 促进血管扩张与免疫细胞外渗; 同时IL-8等细胞因子能招募在局部组织中的中性粒细胞, 协助进行细菌的清除. ILC3则在IL-1 α , IL-1 β , IL-23等因子的刺激下释放IL-22, 促进上皮细胞增殖与再生, 并增强抗菌肽表达以限制细菌定植^[71].

病毒感染时, 如肠道轮状病毒、诺如病毒等感染肠上皮细胞时, 其RNA产物主要被TLR3/TLR7和RIG-I样受体识别, 快速诱导I型干扰素产生, 抑制病毒复制. 干扰素可诱导MX1, OAS, PKR等效应分子, 阻断病毒蛋白合成和RNA复制^[72]. 此外, 感染病毒的细胞可通过NLRP3炎症小体激活IL-18, 进一步调动天然杀伤细胞(nature kill cell, NK)和细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的杀伤反应. IL-18与IL-12协同可诱导IFN- γ 分泌, 增强巨噬细胞对病毒感染细胞的吞噬和清除能力.

蠕虫感染(如线虫、绦虫等)时, 肠上皮的簇细胞最早通过TRPM5和GPCRs感知蠕虫分泌物并迅速应答产生IL-25, 这是激活ILC2的关键分子, 后者快速分泌IL-5, IL-13, IL-9等细胞因子. IL-5促进嗜酸性粒细

胞募集及活化, 嗜酸性粒细胞通过脱颗粒作用释放毒性蛋白直接攻击蠕虫; IL-13则诱导杯状细胞增生与黏液分泌增加, 并增强肠道平滑肌的蠕动性, 有助于虫体的排出; IL-9则促进肥大细胞扩增和脱颗粒作用, 释放组胺等, 进一步提升局部炎症通透性并增强肠道蠕动. 此外, ILC2还可分泌EGF家族双调蛋白(amphiregulin, AREG), 促进肠上皮再生和组织修复^[73,74].

在固有免疫应答进行的同时, 病原体可通过派氏结和孤立淋巴滤泡的上方的M细胞(microfold cell)捕获, 通过其特化的转运功能, 将病原体递交至滤泡下方的树突状细胞. 树突状细胞发挥抗原递呈作用, 将摄取的抗原进行加工, 并通过MHC递呈给初始T细胞^[75,76]. 而肠道固有层中的部分CD103⁺树突状细胞亦可将突触延伸进入肠腔摄取抗原^[77], 迁移至肠系膜淋巴结, 并将加工的抗原呈递给初始T细胞, 并通过共刺激分子(CD80/CD86)、细胞因子等协同诱导T细胞亚型的分化.

针对不同细菌感染时, 树突状细胞产生不同促炎细胞因子, 调控T细胞分化. 如在沙门氏菌(*Salmonella*)感染时, 树突状细胞产生IL-12, 诱导初始CD4⁺ T细胞分化成为Th1细胞, 并产生IFN- γ , 而IFN- γ 则可通过巨噬细胞表达的IFN- γ 受体进一步提高巨噬细胞的杀菌活性. 在柠檬酸杆菌(*Citrobacter*)感染时, 树突状细胞产生IL-6和IL-23, 诱导CD4⁺ T细胞分化为Th17细胞, 分泌IL-17和IL-22, 促进肠上皮细胞分泌抗菌肽和增强屏障功能, 同时招募中性粒细胞参与细菌清除. 同时, 树突状细胞还可通过IL-6和IL-21诱导Tfh分化, 后者促进B细胞进入生发中心, 经过同种型转换和亲和力成熟, 产生分泌型IgA, 通过pIgR转运到肠腔, 阻断沙门氏菌黏附和侵入, 从而限制感染扩散^[78].

在病毒感染中, 初始CD8⁺ T细胞被诱导分化为细胞毒性T淋巴细胞, 释放穿孔素和颗粒酶, 直接杀伤被病毒感染的肠上皮细胞, 限制病毒复制和扩散. Th1细胞被诱导并产生IFN- γ , 增强巨噬细胞和NK细胞的抗病毒效应. B细胞在Th细胞辅助下分化产生针对目标病毒的IgA和IgG抗体, 尤其是分泌型IgA能在肠腔中中和游离病毒颗粒, 阻止病毒附着和侵入上皮细胞. 此外, 组织驻留记忆T细胞在病毒复发时能够快速动员, 增强局部防御.

寄生虫感染后, 簇细胞分泌IL-25, 激活ILC2, 分泌IL-4, 并在树突状细胞的帮助下诱导CD4⁺ T细胞向Th2

细胞分化。Th2细胞分泌IL-4, IL-5, IL-13, 促进B细胞发生IgE和IgA同种型转换。IgE结合寄生虫表面抗原, 触发肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放组胺和毒性蛋白。IL-13促进上皮细胞增生和黏液分泌, 加强肠道蠕动。

此外, 树突状细胞产生的视黄酸(retinoic acid, RA)与TGF- β , 促进初始CD4⁺ T细胞分化调节性T细胞(Tregs)和初始B细胞分化为IgA⁺ B细胞^[79]; 同时, 视黄酸通过RAR受体可以上调肠道归巢分子 α 4 β 7整合素和CCR9趋化因子受体, 促使活化的T细胞迁移到肠道。

3 肠道免疫的生理调控作用

在传统的对病原体免疫应答以外, 肠道免疫系统也参与到局部或者远端的生理调控中, 这是由其信号传递的基础功能决定的。肠道局部的免疫反应释放的细胞因子等化学信号可以作为“中继信号”, 将肠道环境信息通过循环系统或神经途径传递到其他远端器官组织, 进而调控生理功能, 实现机体对肠道环境的整体性应答和稳态维持(图2)。

3.1 肠道免疫的局部生理调控

如前所述, 肠道免疫通过促进病原体清除和组织修复, 实现肠道稳态的恢复, 是肠道免疫局部生理调控的重要组成部分, 在此不再赘述。

肠道免疫对微生物的感知与应答也可调控肠道的代谢功能。如肠道树突状细胞通过TLR和Myd88感知肠道微生物, 产生IL-23; IL-23与ILC3表面异源二聚体受体IL-23R/IL-12R β 1结合, 招募并激活JAK2和TYK2激酶, 进而磷酸化STAT3, 后者进入细胞核, 与IL-22启动子上的高亲和力GAS位点结合后促进IL-22转录^[80]。ILC3产生的IL-22可通过肠道上皮细胞表达的IL-22受体, 激活下游STAT3, 进而通过调控生物钟相关因子NFIL3的表达, 协同调控肠上脂脂肪酸转运蛋白(CD36, FATP2), 以及脂肪和糖代谢通路的关键基因, 调控糖脂代谢及其昼夜节律^[81,82]。此外, 肠道中产生的TNF- α 通过NF- κ B抑制肠道上皮细胞中SLC6A19启动子活性, 下调SLC6A19的表达, 从而抑制肠上皮细胞对中性氨基酸的摄取^[83]。因此, 肠道免疫系统产生的细胞因子可以调控机体代谢, 可能对代谢疾病的发生和进展有着重要影响。

此外, 肠道免疫也可通过肠道神经系统(enteric

nervous system, ENS)调控肠道的生理功能。肠道中的神经细胞数量仅次于中枢神经系统, 可自主调控肠道蠕动等功能, 也被称为机体的“第二大脑”。肠道神经中表达众多免疫因子受体, 因此肠道免疫系统可通过分泌免疫因子等介质调控肠道神经元。

肠道免疫因子可以调控ENS神经元的发育和存活。IL-1 β 可通过激活SAPK/JNK通路介导多能神经前体细胞的增殖和分化^[84]。在慢性炎症或感染中, TNF- α , fas ligand(FasL)等可诱导ENS神经元程序性死亡(apoptosis)^[85], 加重肠动力障碍; 炎症消退期的M2型巨噬细胞和Treg细胞通过TGF- β (transforming growth factor- β)等生长因子辅助神经元存活与再生^[86,87]。肌层巨噬细胞分泌骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2), 与ENS神经元BMP2受体结合促进神经元存活及蠕动^[88]。

肠道免疫还可通过肠道胶质细胞间接影响肠道神经功能。炎症因子能诱导胶质细胞活化, 表现为GFAP, S100 β 等分子表达增加, 并促使其分泌IL-6, IL-1 β , CXCL10等趋化因子, 进而调节神经元突触的可塑性和存活^[89,90]。胶质细胞还通过表达TLRs等接受微生物信号, 调控组织微环境, 进一步影响肠神经的炎症反应和修复能力^[91]。因此, 免疫环境平衡对ENS发育与存活极为关键。

此外, 肠道免疫因子可以直接调控肠道神经的功能。炎症时产生的IL-1 β 与TNF- α 可抑制乙酰胆碱转移酶, 减少乙酰胆碱合成, 影响肠蠕动和分泌功能^[92]。IFN- γ 可上调5-羟色胺转运体表达, 影响5-羟色胺介导的肠道运动和情绪^[93]。过敏反应产生的组胺可作用于神经元H1受体, 激活磷脂酶C-蛋白激酶C(phospholipase C-protein kinase C, PLC-PKC)通路, 提高神经元兴奋性^[94]; 组胺和PGE2也可协同降低钙激活型钾通道活性, 并参与神经元与胶质细胞的互作^[95]。

最后, 由于免疫细胞表达部分神经递质受体, 肠道神经亦可对免疫细胞进行调控, 从而形成免疫-神经互作环路。肠道对寄生虫应答过程中, 肠道神经产生的神经调节肽U(neuromedin U, NMU)能够特异性激活ILC2s, 促进寄生虫的清除^[96]。有趣的是, NMU⁺肠道神经的功能受到IL-13信号的调控, 肠道神经缺失IL-13受体则降低NMU的产生和抗寄生虫免疫^[97], 提示免疫-神经互作在肠道抗寄生虫感染过程中发挥的重要作用。肠道神经元通过特异性表达EXP-1受体, 调控肠

道肌肉组织的神经多肽表达与分泌, 进而将病原菌防御信号传递至肠道上皮细胞. 该信号通路通过激活 PMK-1/p38 MAPK 信号转导途径, 显著增强宿主的肠道防御能力并促进固有免疫功能的发挥^[98].

3.2 肠道免疫对远端器官的生理调控

尽管肠道免疫对远端器官生理调控的研究仍处于早期阶段, 但已有研究表明, 肠道可以通过免疫因子分泌、免疫细胞迁移以及神经通路激活等多种机制, 实现对大脑生理功能的远端调控^[99]. 这些发现不仅证实了肠道免疫系统在跨组织调控中的关键作用, 也为深入理解免疫-神经系统的交互机制提供了重要线索.

肠道免疫产生的细胞因子可通过体液循环调控大脑功能. 肠道免疫细胞感知肠道屏障受损所导致的微生物暴露, 产生 IFN- γ , IL-1 β , IL-6 及 TNF- α 等促炎细胞因子, 并通过血液循环到达大脑, 削弱血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)结构与功能^[100]. 炎症因子可经由血脑屏障薄弱区(如最后区(area postrema)), 进入脑干孤束核(nucleus of the solitary tract, NTS)并引发嗜睡、厌食、社交回避等疾病行为^[101]. 肠道微生物产生的 MAMP 和代谢产物也可经血液循环到达大脑, 比如 LPS 可激活脑中小胶质细胞, 诱发神经元损伤和认知障碍; SCFAs 则可增强血脑屏障从而抑制小胶质细胞的激活, 以维持脑内免疫稳态^[102]. 本课题组^[103]最新的研究表明, 精神压力诱导的肠道屏障损伤, 促进肠道免疫细胞产生 IL-1 β , 后者进一步诱导 Th17 细胞的分化和 IL-22 的产生; IL-22 可穿过受损的血脑屏障进入脑隔区(septal area), 通过其受体 IL-22RA1 抑制压力诱导的神经细胞激活, 降低压力导致的小鼠焦虑和抑郁行为. 此外, 食物过敏过程中 B 细胞产生的 IgE 抗体, 可诱导肥大细胞脱颗粒, 通过靶向与内感受和恐惧反应相关的脑区(包括中央杏仁核、臂旁核及孤束核), 导致动物的食物回避行为^[104,105]. 这些研究揭示了肠道免疫通过细胞因子调控大脑生理功能的分子通路.

肠道免疫细胞产生的细胞因子可通过神经通路调控大脑功能. 肠道通过迷走神经(vagus nerve)、脊髓背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)来源的交感神经等通路与大脑进行连接. 迷走神经传入纤维感知肠炎信号, 调节下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA), 进而影响情绪、疼痛、行为等^[106]. 活化的免疫细胞分泌 5-HT、组胺、IL-6 和

TNF- α 等, 增强感受神经元兴奋性并导致慢性疼痛或情感障碍表现^[106]. 在金黄色葡萄球菌肠毒素 A(staphylococcal enterotoxin A)和化疗药物阿霉素(doxorubicin)诱导的肠道损伤调节下, 肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)以 IL-33 依赖性方式释放 5-HT, 后者通过表达 HTR3A 的迷走感觉神经激活背侧迷走神经复合体(dorsal vagal complex, DVC)中的 TAC1⁺ 神经元, 引发动物的呕吐样行为^[107]. IL-6/TNF- α 抑制肠嗜铬细胞 TPH1, 导致 5-HT 合成减少, 进而如前所述地诱发摄食减少、抑郁样行为等^[108-110].

免疫细胞还可通过细胞迁移至脑区调控大脑生理功能. 有研究发现, IgA⁺ 浆细胞自肠道迁至大脑硬脑膜, 分泌 IL-10 抑制炎症^[111]. 一类由肠道微生物群诱导的 CD4⁺ T 细胞可从白色脂肪组织和肠道进入大脑的穹窿下器官(subfornical organ, SFO), 并稳定存在于该区域, 通过分泌 IFN- γ 调节大脑免疫稳态^[112].

中枢神经系统通过神经环路与神经内分泌途径反向调控肠道免疫. 在神经调控层面, 岛叶皮层神经元可编码肠道炎症信息, 其激活直接驱动结肠免疫反应, 而抑制该脑区则缓解结肠炎; 迷走神经传出纤维通过胆碱能抗炎反射, 经肠肌层神经元与 $\alpha 7nAChR^+$ 巨噬细胞互作抑制炎症, 同时促进 T 细胞产生 IL-13 与 IFN- γ 以增强抗感染能力. 在神经内分泌层面, 下丘脑-垂体-肾上腺轴通过糖皮质激素调控肠道免疫, 应激诱导的 HPA 轴, 激活并增强肠道通透性, 促进 Th17 分化及 IL-17 产生, 放大炎症反应. 此外, 交感神经系统释放儿茶酚胺, 通过肾上腺素能受体调控免疫细胞迁移与功能^[113].

此外, 中枢神经系统参与对免疫应答的“记忆”, 并可调控免疫系统的再次应答. 岛叶皮层(insular cortex)是大脑中主要的内感受整合中心之一. 结肠炎可激活岛叶皮层中的部分神经元, 再次激活这些神经元能够调控结肠中的免疫反应. 有证据表明, 这一“记忆”效应由肠道神经元通过集落刺激因子 1(colony stimulating factor 1, CSF1)、血管活性肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)和其他神经肽调控巨噬细胞功能而实现^[114,115]. 此外, 孤束核中迷走神经可感知 IL-6, IL-1 β 和 IL-10, 激活其中的 TRPA1⁺ 神经抑制血液中 IL-6 和 IL-1 β 的水平, 而提高 IL-10 水平, 提示中枢神经对外周免疫系统的直接调控^[116].

总之, 肠道免疫系统可通过免疫因子实现与神经系统的相互调控, 并可借由调控神经系统实现全身性

的生理调控。

综上所述, 肠道免疫通过感知肠道微生物, 不仅调控肠道防御等局部生理功能, 还可通过免疫因子和细胞迁移等方式调控大脑等远端器官的生理功能, 从而实现对机体生理的整合调控。进一步研究肠道免疫的感知与应答及其生理调控作用, 揭示其内在分子和细胞机理, 对深入理解肠道相关疾病的发生机制并发展新的干预策略具有重要的理论和现实意义。

4 未来展望

本文系统阐述了肠道免疫系统在感知微生物、协调免疫应答及调控局部和远端器官生理功能中的核心作用。肠道作为机体与外界环境互作的关键界面, 通过模式识别受体和代谢感应受体(GPCRs, AHRs)精确识

别微生物及其代谢产物, 进而激活固有免疫(如ILC、巨噬细胞)和适应性免疫(如Treg, Th17, sIgA⁺ B)的细胞应答, 维持肠道稳态。同时, 肠道免疫通过细胞因子(IL-22, IL-1 β)、神经通路(如迷走神经)和免疫细胞迁移(如IgA⁺)浆细胞参与“肠-脑轴”调控, 影响大脑的行为和功能。

未来需进一步解析肠道免疫与微生物互作的动态网络, 尤其是特定“菌群-免疫-神经”通路的分子机制以及其在炎症性肠病、代谢综合征和神经精神疾病中的病理作用。基于肠道免疫的可塑性, 开发靶向免疫细胞亚群(如ILC3s)或微生物代谢产物(如SCFAs、色氨酸衍生物)的干预策略, 可能为相关疾病治疗提供新途径。此外, 探索肠道免疫对远端器官(如肝脏、心血管系统)的调控潜力, 将推动“全身免疫整合”理念的发展, 为精准医学和个体化治疗奠定基础。

参考文献

- 1 Rooks M G, Garrett W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 341–352
- 2 Medzhitov R, Janeway C S J. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev*, 2000, 173: 89–97
- 3 Burgueño J F, Abreu M T. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17: 263–278
- 4 Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 2011, 34: 637–650
- 5 Abreu M T. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 131–144
- 6 Fischer S. Pattern recognition receptors and control of innate immunity: role of nucleic acids. *Curr Pharm Biotechnol*, 2018, 19: 1203–1209
- 7 Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 2007, 449: 819–826
- 8 Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res*, 2013, 62: 641–651
- 9 Wang R, Lan C, Benlagha K, et al. The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 2024, 5: e714
- 10 Rathinam V A K, Fitzgerald K A. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions. *Cell*, 2016, 165: 792–800
- 11 Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6: a016295
- 12 McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, et al. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15: 87–103
- 13 Chassaing B, Koren O, Carvalho F A, et al. AIEC pathobiont instigates chronic colitis in susceptible hosts by altering microbiota composition. *Gut*, 2014, 63: 1069–1080
- 14 Fukata M, Chen A, Klepper A, et al. Cox-2 is regulated by Toll-like receptor-4 (TLR4) signaling: role in proliferation and apoptosis in the intestine. *Gastroenterology*, 2006, 131: 862–877
- 15 Motta V, Soares F, Sun T, et al. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels. *Physiol Rev*, 2015, 95: 149–178
- 16 Zhang Z, Zhang C. Regulation of cGAS-STING signalling and its diversity of cellular outcomes. *Nat Rev Immunol*, 2025, 25: 425–444
- 17 Brown G D, Willment J A, Whitehead L. C-type lectins in immunity and homeostasis. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 374–389
- 18 Lugin J, Martinon F. The AIM2 inflammasome: sensor of pathogens and cellular perturbations. *Immunol Rev*, 2018, 281: 99–114
- 19 Alquraini A, El Khoury J. Scavenger receptors. *Curr Biol*, 2020, 30: R790–R795
- 20 Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17: 223–237
- 21 Wahlström A, Sayin S I, Marschall H U, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell*

- [Metab](#), 2016, 24: 41–50
- 22 Stockinger B, Meglio P D, Gialitakis M, et al. The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. [Annu Rev Immunol](#), 2014, 32: 403–432
- 23 Rothhammer V, Borucki D M, Tjon E C, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. [Nature](#), 2018, 557: 724–728
- 24 Denison M S, Nagy S R. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. [Annu Rev Pharmacol Toxicol](#), 2003, 43: 309–334
- 25 Gutiérrez-Vázquez C, Quintana F J. Regulation of the immune response by the aryl hydrocarbon receptor. [Immunity](#), 2018, 48: 19–33
- 26 Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. [Cell Host Microbe](#), 2018, 23: 716–724
- 27 Cai W, Haddad M, Haddad R, et al. The gut microbiota promotes pain in fibromyalgia. [Neuron](#), 2025, 113: 2161–2175.e13
- 28 Gao C, Major A, Rendon D, et al. Histamine H2 receptor-mediated suppression of intestinal inflammation by probiotic *Lactobacillus reuteri*. [mBio](#), 2015, 6: e01358-15
- 29 Fiorani M, Del Vecchio L E, Dargenio P, et al. Histamine-producing bacteria and their role in gastrointestinal disorders. [Expert Rev Gastroenterol Hepatol](#), 2023, 17: 709–718
- 30 De Palma G, Shimbori C, Reed D E, et al. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. [Sci Transl Med](#), 2022, 14: eabj1895
- 31 Horowitz A, Chanez-Paredes S D, Haest X, et al. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. [Nat Rev Gastroenterol Hepatol](#), 2023, 20: 417–432
- 32 Peterson L W, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. [Nat Rev Immunol](#), 2014, 14: 141–153
- 33 Macia L, Tan J, Vieira A T, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. [Nat Commun](#), 2015, 6: 6734
- 34 Azkanaz M, Corominas-Murtra B, Ellenbroek S I J, et al. Retrograde movements determine effective stem cell numbers in the intestine. [Nature](#), 2022, 607: 548–554
- 35 Johansson M E V, Gustafsson J K, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. [Gut](#), 2014, 63: 281–291
- 36 Vaishnav S, Yamamoto M, Severson K M, et al. The antibacterial lectin RegIIIγ promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. [Science](#), 2011, 334: 255–258
- 37 Beumer J, Geurts M H, Geurts V, et al. Description and functional validation of human enteroendocrine cell sensors. [Science](#), 2024, 386: 341–348
- 38 Billipp T E, Fung C, Webeck L M, et al. Tuft cell-derived acetylcholine promotes epithelial chloride secretion and intestinal helminth clearance. [Immunity](#), 2024, 57: 1243–1259.e8
- 39 Ndjim M, Gasmi I, Herbert F, et al. Tuft cell acetylcholine is released into the gut lumen to promote anti-helminth immunity. [Immunity](#), 2024, 57: 1260–1273.e7
- 40 Smythies L E, Sellers M, Clements R H, et al. Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. [J Clin Invest](#), 2005, 115: 66–75
- 41 Ganai S C, Sanos S L, Kallfass C, et al. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota. [Immunity](#), 2012, 37: 171–186
- 42 Abt M C, Osborne L C, Monticelli L A, et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. [Immunity](#), 2012, 37: 158–170
- 43 Tezuka H, Abe Y, Iwata M, et al. Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. [Nature](#), 2007, 448: 929–933
- 44 Zhang D, Chen G, Manwani D, et al. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. [Nature](#), 2015, 525: 528–532
- 45 Sonnenberg G F, Monticelli L A, Alenghat T, et al. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. [Science](#), 2012, 336: 1321–1325
- 46 Zhao M, Shao F, Yu D, et al. Maturation and specialization of group 2 innate lymphoid cells through the lung-gut axis. [Nat Commun](#), 2022, 13: 7600
- 47 Serafini N, Jarade A, Surace L, et al. Trained ILC3 responses promote intestinal defense. [Science](#), 2022, 375: 859–863

- 48 Wang S, Xia P, Chen Y, et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation. [Cell](#), 2017, 171: 201–216.e18
- 49 Spencer S P, Wilhelm C, Yang Q, et al. Adaptation of innate lymphoid cells to a micronutrient deficiency promotes type 2 barrier immunity. [Science](#), 2014, 343: 432–437
- 50 Gury-BenAri M, Thaïss C A, Serafini N, et al. The spectrum and regulatory landscape of intestinal innate lymphoid cells are shaped by the microbiome. [Cell](#), 2016, 166: 1231–1246.e13
- 51 Li S, Bostick J W, Ye J, et al. Aryl hydrocarbon receptor signaling cell intrinsically inhibits intestinal group 2 innate lymphoid cell function. [Immunity](#), 2018, 49: 915–928.e5
- 52 Talbot J, Hahn P, Kroehling L, et al. Feeding-dependent VIP neuron-ILC3 circuit regulates the intestinal barrier. [Nature](#), 2020, 579: 575–580
- 53 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. [Nature](#), 2013, 504: 446–450
- 54 Mucida D, Husain M M, Muroi S, et al. Transcriptional reprogramming of mature CD4⁺ helper T cells generates distinct MHC class II-restricted cytotoxic T lymphocytes. [Nat Immunol](#), 2013, 14: 281–289
- 55 Cheroutre H, Lambolez F, Mucida D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. [Nat Rev Immunol](#), 2011, 11: 445–456
- 56 Neurath M F, Finotto S, Glimcher L H. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. [Nat Med](#), 2002, 8: 567–573
- 57 Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, et al. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. [Annu Rev Immunol](#), 2010, 28: 243–273
- 58 Zheng Y, Valdez P A, Danilenko D M, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. [Nat Med](#), 2008, 14: 282–289
- 59 Whibley N, Tucci A, Powrie F. Regulatory T cell adaptation in the intestine and skin. [Nat Immunol](#), 2019, 20: 386–396
- 60 Lockhart A, Mucida D, Bilate A M. Intraepithelial lymphocytes of the intestine. [Annu Rev Immunol](#), 2024, 42: 289
- 61 Papotto P H, Yilmaz B, Silva-Santos B. Crosstalk between $\gamma\delta$ T cells and the microbiota. [Nat Microbiol](#), 2021, 6: 1110–1117
- 62 Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. [Immunity](#), 2009, 30: 108–119
- 63 Neurath M F. Cytokines in inflammatory bowel disease. [Nat Rev Immunol](#), 2014, 14: 329–342
- 64 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. [Science](#), 2011, 331: 337–341
- 65 Panda S K, Peng V, Sudan R, et al. Repression of the aryl-hydrocarbon receptor prevents oxidative stress and ferroptosis of intestinal intraepithelial lymphocytes. [Immunity](#), 2023, 56: 797–812.e4
- 66 Song X, Sun X, Oh S F, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ^+ regulatory T cell homeostasis. [Nature](#), 2020, 577: 410–415
- 67 Yang Y, Palm N W. Immunoglobulin A and the microbiome. [Curr Opin Microbiol](#), 2020, 56: 89–96
- 68 Huus K E, Bauer K C, Brown E M, et al. Commensal bacteria modulate immunoglobulin A binding in response to host nutrition. [Cell Host Microbe](#), 2020, 27: 909–921.e5
- 69 Uematsu S, Fujimoto K, Jang M H, et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. [Nat Immunol](#), 2008, 9: 769–776
- 70 Mishima Y, Oka A, Liu B, et al. Microbiota maintain colonic homeostasis by activating TLR2/MyD88/PI3K signaling in IL-10-producing regulatory B cells. [J Clin Invest](#), 2019, 129: 3702–3716
- 71 Sonnenberg G F, Artis D. Innate lymphoid cell interactions with microbiota: implications for intestinal health and disease. [Immunity](#), 2012, 37: 601–610
- 72 Schoggins J W, Rice C M. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. [Curr Opin Virol](#), 2011, 1: 519–525
- 73 Gerbe F, Sidot E, Smyth D J, et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. [Nature](#), 2016, 529: 226–230
- 74 Monticelli L A, Sonnenberg G F, Abt M C, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. [Nat Immunol](#), 2011, 12: 1045–1054
- 75 Mabbott N A, Donaldson D S, Ohno H, et al. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. [Mucosal Immunol](#), 2013, 6: 666–677
- 76 Swiatczak B, Rescigno M. How the interplay between antigen presenting cells and microbiota tunes host immune responses in the gut. [Semin Immunol](#), 2012, 24: 43–49

- 77 Gribonika I, Strömberg A, Chandode R K, et al. Migratory CD103⁺CD11b⁺ cDC2s in Peyer's patches are critical for gut IgA responses following oral immunization. *Mucosal Immunol*, 2024, 17: 509–523
- 78 Mathias A, Pais B, Favre L, et al. Role of secretory IgA in the mucosal sensing of commensal bacteria. *Gut Microbes*, 2014, 5: 688–695
- 79 Bakdash G, Vogelpoel L T, van Capel T M, et al. Retinoic acid primes human dendritic cells to induce gut-homing, IL-10-producing regulatory T cells. *Mucosal Immunol*, 2015, 8: 265–278
- 80 Pastor-Fernández G, Mariblanca I R, Navarro M N. Decoding IL-23 signaling cascade for new therapeutic opportunities. *Cells*, 2020, 9: 2044
- 81 Zhang P, Liu J, Lee A, et al. IL-22 resolves MASLD via enterocyte STAT3 restoration of diet-perturbed intestinal homeostasis. *Cell Metab*, 2024, 36: 2341–2354.e6
- 82 Wang Y, Kuang Z, Yu X, et al. The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock. *Science*, 2017, 357: 912–916
- 83 Tourkochristou E, Triantos C, Mouzaki A. The influence of nutritional factors on immunological outcomes. *Front Immunol*, 2021, 12: 665968
- 84 Wang X, Fu S, Wang Y, et al. Interleukin-1 β mediates proliferation and differentiation of multipotent neural precursor cells through the activation of SAPK/JNK pathway. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 36: 343–354
- 85 Sokolova T V, Zabrodskaya Y M, Litovchenko A V, et al. Relationship between neuroglial apoptosis and neuroinflammation in the epileptic focus of the brain and in the blood of patients with drug-resistant epilepsy. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 12561
- 86 Verheijden S, Schepper S D, Boeckxstaens G E. Neuron-macrophage crosstalk in the intestine: a “microglia” perspective. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 403
- 87 Gabanyi I, Muller P A, Feighery L, et al. Neuro-immune interactions drive tissue programming in intestinal macrophages. *Cell*, 2016, 164: 378–391
- 88 Muller P A, Koscsó B, Rajani G M, et al. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. *Cell*, 2014, 158: 300–313
- 89 Grundmann D, Loris E, Maas-Omlor S, et al. Enteric glia: S100, GFAP, and beyond. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302: 1333–1344
- 90 Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, et al. Enteric glial cells: a new frontier in neurogastroenterology and clinical target for inflammatory bowel diseases. *Inflamma Bowel Dis*, 2016, 22: 433–449
- 91 Turco F, Sarnelli G, Cirillo C, et al. Enteroglia-derived S100B protein integrates bacteria-induced Toll-like receptor signalling in human enteric glial cells. *Gut*, 2014, 63: 105–115
- 92 Dang A T, Marsland B J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*, 2019, 12: 843–850
- 93 Yoo B B, Mazmanian S K. The enteric network: interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity*, 2017, 46: 910–926
- 94 Kajihara Y, Murakami M, Imagawa T, et al. Histamine potentiates acid-induced responses mediating transient receptor potential V1 in mouse primary sensory neurons. *Neuroscience*, 2010, 166: 292–304
- 95 Rocha S M, Pires J, Esteves M, et al. Histamine: a new immunomodulatory player in the neuron-glia crosstalk. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 120
- 96 Wallrapp A, Riesenfeld S J, Burkett P R, et al. The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation. *Nature*, 2017, 549: 351–356
- 97 Barilla R M, Berard C, Sun L, et al. Type 2 cytokines act on enteric sensory neurons to regulate neuropeptide-driven host defense. *Science*, 2025, 389: 260–267
- 98 Liu J, Zhang P, Zheng Z, et al. GABAergic signaling between enteric neurons and intestinal smooth muscle promotes innate immunity and gut defense in *Caenorhabditis elegans*. *Immunity*, 2023, 56: 1515–1532.e9
- 99 Schiller M, Ben-Shaanan T L, Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nat Rev Immunol*, 2021, 21: 20–36
- 100 Wang J B, Hua L, Wang L L, et al. Role of IL-1 β , IL-6, IL-8 and IFN- γ in pathogenesis of central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Exp Med*, 2025, 8: 16658–16663
- 101 Hart B L. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci BioBehav Rev*, 1988, 12: 123–137
- 102 Bird L. Granzyme B from maternal NK cells perturbs fetal brain development. *Nat Rev Immunol*, 2025, 25: 480
- 103 Xia M, Lu J, Lan J, et al. Elevated IL-22 as a result of stress-induced gut leakage suppresses septal neuron activation to ameliorate anxiety-like behavior. *Immunity*, 2025, 58: 218–231.e12
- 104 Florsheim E B, Bachtel N D, Cullen J L, et al. Immune sensing of food allergens promotes avoidance behaviour. *Nature*, 2023, 620: 643–650
- 105 Plum T, Binzberger R, Thiele R, et al. Mast cells link immune sensing to antigen-avoidance behaviour. *Nature*, 2023, 620: 634–642

- 106 Agirman G, Yu K B, Hsiao E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science*, 2021, 374: 1087–1092
- 107 Xie Z, Zhang X, Zhao M, et al. The gut-to-brain axis for toxin-induced defensive responses. *Cell*, 2022, 185: 4298–4316.e21
- 108 Wan M, Ding L, Wang D, et al. Serotonin: a potent immune cell modulator in autoimmune diseases. *Front Immunol*, 2020, 11: 186
- 109 Wei L, Singh R, Ghoshal U C. Enterochromaffin cells-gut microbiota crosstalk: underpinning the symptoms, pathogenesis, and pharmacotherapy in disorders of gut-brain interaction. *J Neurogastroenterol Motil*, 2022, 28: 357–375
- 110 Yano J M, Yu K, Donaldson G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 2015, 161: 264–276
- 111 Fitzpatrick Z, Frazer G, Ferro A, et al. Gut-educated IgA plasma cells defend the meningeal venous sinuses. *Nature*, 2020, 587: 472–476
- 112 Yoshida T M, Nguyen M, Zhang L, et al. The subfornical organ is a nucleus for gut-derived T cells that regulate behaviour. *Nature*, 2025, 643: 499–508
- 113 Yang D, Almanzar N, Chiu I M. The role of cellular and molecular neuroimmune crosstalk in gut immunity. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20: 1259–1269
- 114 Koren T, Yifa R, Amer M, et al. Insular cortex neurons encode and retrieve specific immune responses. *Cell*, 2021, 184: 5902–5915.e17
- 115 Jacobson A, Yang D, Vella M, et al. The intestinal neuro-immune axis: crosstalk between neurons, immune cells, and microbes. *Mucosal Immunol*, 2021, 14: 555–565
- 116 Jin H, Li M, Jeong E, et al. A body-brain circuit that regulates body inflammatory responses. *Nature*, 2024, 630: 695–703

Gut immune sensing and physiological regulation

LI Xue[†], ZHU ShiJing[†], LAN JiaBin & YU XiaoFei^{*}

State Key Laboratory of Genetics and Development of Complex Phenotypes, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China

[†] Contributed equally to this work

^{*} Corresponding author; E-mail: xiaofei_yu@fudan.edu.cn

The intestine is a multifunctional organ responsible for nutrient absorption and host defense. As the primary interface interacting with the microbiota, the intestine maintains homeostasis via integrated sensing and responding to the luminal environment through the intricate immune, endocrine, and neural networks. The intestinal immune system senses microbe-associated molecular patterns (MAMPs) and metabolites derived by the microbiota to modulate immune responses and immune effector production, which is essential to preserve the barrier integrity of the intestine. Meanwhile, immune effectors produced in the intestine could subsequently regulate physiological functions of the intestine and distal organs through circulatory and neural pathways. Although much remains unknown, accumulating evidence has implicated intestinal immune dysregulation in the pathogenesis of various diseases, such as inflammatory bowel diseases and metabolic disorders. This review will summarize our current understanding of intestinal immune sensing, immune effector production, and immune effector-mediated physiological regulation, thereby revealing the pivotal role of the intestinal immune system in organismal physiology and human health. These insights may provide a new perspective for the development of novel intervention strategies for intestine-related diseases.

intestine, immune system, immune sensing, relay signal, intestinal microbiota, physiological regulation, inter-organ communication

doi: [10.1360/SSV-2025-0278](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0278)