

益生菌对免疫细胞的影响 及其在自身免疫性疾病中的应用

史佳鹭,李慧臻,闫芬芬,关嘉琦,焦雯姝,赵莉,霍贵成*

(东北农业大学乳品科学教育部重点实验室,黑龙江哈尔滨 150030)

摘要:益生菌是一类摄入适当数量时会对宿主健康产生有益作用的活性微生物的总称,可以通过调节树突细胞(dendritic cell, DC)、单核细胞、调节性T细胞(regulatory cells, Treg)和Th17细胞介导的免疫反应,从而发挥其免疫调节能力。自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AID)是机体免疫系统对自身组织细胞发生免疫应答,导致细胞破坏或组织损伤所引起的疾病。针对AID的治疗,目前尚无根治药物,传统的糖皮质激素和免疫抑制剂虽能够抑制病情,提高患者存活率,但长期使用会造成一系列不良后果。而大量研究发现益生菌能够有效缓解自身免疫性疾病。本文就益生菌对多种免疫细胞的影响及在自身免疫性疾病中的研究进展进行了综述。

关键词:益生菌,免疫细胞,自身免疫性疾病,肠道菌群

Effects of Probiotics on Immune Cells and Their Application in Autoimmune Diseases

SHI Jia-lu, LI Hui-zhen, YAN Fen-fen, GUAN Jia-qi, JIAO Wen-shu, ZHAO Li, HUO Gui-cheng*

(Key Laboratory of Dairy Science, Ministry of Education, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Probiotics are a group of active microorganisms which have beneficial effects on host health when ingested in an appropriate amount. They play an important role in immune regulation by regulating the immune responses of dendritic cells (DC), monocytes, regulatory cells (Treg) and Th17 cells. Autoimmune diseases (AIDs) are diseases caused by the body's immune system, which cause cell destruction or tissue damage. For the treatment of AID, there is no radical medicine at present. Although traditional glucocorticoid and immunosuppressant can inhibit the rapid development of disease and improve the survival rate of patients, long-term use will cause a series of side effect. A large number of studies have found that probiotics can effectively alleviate autoimmune diseases. This paper summarizes the effects of probiotics on a variety of immune cells and the progress in autoimmune diseases.

Key words: probiotic; immune cells; autoimmune diseases; gut microbiome

中图分类号: TS201.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2020)05-0354-07

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020.05.057

引文格式: 史佳鹭,李慧臻,闫芬芬,等. 益生菌对免疫细胞的影响及其在自身免疫性疾病中的应用[J]. 食品工业科技, 2020, 41(5): 354-360.

益生菌是一类能够定殖宿主肠道并对机体产生有益作用的活性微生物的总称,通过与宿主细胞相互作用,影响肠道菌群组成与结构完整性,从而影响其代谢和免疫^[1]。近年来,有很多关于DC细胞、单核细胞(monocytes)、巨噬细胞(macrophages)以及T细胞干预自身免疫性疾病发生和发展的报道,特别是T细胞,但其具体作用机制还不明确^[2]。而本文结合最近国内外的研究状况,综述益生菌对免疫细胞的调节作用,以及应用于自身免疫性疾病的进展,旨在为自身免疫性疾病的治疗提供参考。

1 益生菌与免疫细胞

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将益生菌定义为“一类活的微生物,当有足够量的活菌体到达宿主肠道、定殖从而改变宿主肠道菌落平衡,进而对宿主起着健康效应”^[3]。益生菌和肠道微生物共同与肠相关淋巴组织(gut-associated lymphatic tissue, GALT)互作,增强免疫调节能力(图1)^[4]。益生菌在人体或小鼠体内刺激先天性免疫系统产生,诱导抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC)和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)生成。

收稿日期: 2019-05-06

作者简介: 史佳鹭(1995-),女,硕士研究生,研究方向:食品科学, E-mail: sjldbnydx@126.com。

*通讯作者: 霍贵成(1958-),男,博士,教授,研究方向:食品微生物与生物技术, E-mail: guichenghuo@126.com。

基金项目: “十三五”国家重点研发计划项目(2017YFD0400303)。

(interferon- γ , IFN- γ), 进而生成促炎 Th1 细胞, 而 IFN- γ 以反馈调节的方式促进 IL-12 的分泌。这种循环对人体的免疫作用方面产生的负面影响是很大的, 因为它可能导致细胞因子的表达失去控制。近些年, 学者们发现益生菌在 IFN- γ 和 IL-12 反馈调节通路方面发挥着重要的作用。Donkor 等^[13] 发现, 将人外周血单核细胞 (PBMCs) 与益生菌 (嗜酸乳杆菌 LAVRI-A1、鼠李糖乳杆菌和双歧杆菌) 共培养可提高抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 和 TGF- β 水平, 抑制 IL-12 和 IFN- γ 等促炎细胞因子产生, 从而提高人体的自身免疫, 避免过敏反应的发生。此外, 乳源的益生菌如格氏乳杆菌 DSM20243 T 可以诱导单核细胞产生干扰素- α (interferon- α , IFN- α), 并促进 NK 细胞、巨噬细胞和 T 细胞的活化^[14]。商用益生菌如副干酪乳杆菌 DG 能够通过促进人单核细胞系 THP-1 的 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 CCL20 分泌提升人体的免疫刺激特性。而这种作用可能与核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路表达得下调有关^[15]。最新研究显示, 嗜热链球菌也可以诱导人单核细胞系 U937 分泌各种细胞因子, 如 IL-4 和 IL-10、TNF- α 和 IL-6、趋化因子 CXCL8 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 等。因此, 益生菌的使用有利于单核细胞的活化和免疫特性的改善, 从而在抑制由于过量致病菌诱导产生的促炎反应方面发挥积极作用。

1.3 益生菌与调节性 T 细胞

Treg 细胞是一类控制体内自身免疫反应性的 T 细胞亚群, 其特征标志为其高表达叉头样转录因子 (forkhead box P3, Foxp3), 与自身免疫性疾病的发生关系密切。研究证明, 婴儿双歧杆菌可以增加 PBMCs 中 IL-10 和 FoxP3 表达^[16], 且在小鼠试验也发现婴儿双歧杆菌施用导致 CD4 + CD25 + FoxP3 + 淋巴细胞增加^[17]。Giacinto 等^[18] 发现, 混合益生菌制剂 VSL#3 (由 8 种不同的益生菌组成: 嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌、干酪乳杆菌、植物乳杆菌、长双歧杆菌、婴儿长双歧杆菌、短双歧杆菌和嗜热链球菌) 可以改善结肠炎小鼠病理损伤, 提高血清及结肠中 IL-10、TGF- β 分泌及 mRNA 表达, 进一步揭示益生菌可以通过控制 Treg 细胞分泌相关因子, 导致疾病发生。另一方面, 肠道微生物发酵膳食纤维产生的短链脂肪酸 (SCFAs), 尤其是丁酸盐, 具有促进肠道 Treg 细胞分化的特性, 抑制炎症反应^[19-20]。Özdemir 等^[21] 发现, 结肠炎小鼠补充含有复合益生菌的乳制品 (由于酪乳杆菌、乳酸乳球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌和乳酸乳球菌组成) 后, 与安慰剂相比较, 实验组小鼠脾细胞中 CD4 + 和 CD8 + T 细胞数量明显降低, 而 Treg 细胞数量增加, 其缓解疼痛效果也优于安慰剂组, 这种效应被证实是由 SCFAs (包括醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐) 引起。另外也有研究显示丁酸盐诱导转录因子 T-bet 表达, 导致 T 细胞分泌 IFN- γ , 而不是刺激 Treg 细胞分化。因此, 丁酸盐可能对黏膜免疫系统产生有益或有害的影响, 需要进一步的研究

确定丁酸盐的剂量及其诱导 Treg 细胞的机制。

1.4 益生菌与辅助性 Th17 细胞

West 等^[22-23] 发现的辅助性 Th17 细胞, 是一种主要分泌细胞因子 IL-17 的新型 CD4 + T 细胞亚群, 它能够分泌产生 IL-17、IL-6、IL-22 以及 TNF- α 等促炎因子, 其中最重要的效应因子 IL-17A 具有强大的致炎作用。在炎症性自身免疫病患者和动物模型中均发现 IL-17 的异常高表达, 与其炎症性病理机制密切相关^[24]。有研究表明系统性红斑狼疮 (SLE) 患者外周血单个核细胞在加入 IL-17 后, 分泌 IgG 和 IL-6 的水平明显增加, 表明 SLE 患者中 IL-17 可促进自身反应性 B 细胞的活化^[25]。在益生菌治疗炎症性肠病的研究中发现, 婴儿双歧杆菌、短双歧杆菌、长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、加氏乳杆菌 A5 和嗜热链球菌 ST28 均可明显减少结肠炎小鼠模型血清中 IL-23 和 TNF- α 的分泌, 而 IL-23 对 Th17 细胞增殖和分化有重要的影响, 因此推测益生菌是通过减少 IL-23 的分泌进而抑制 IL-17 的产生, 抑制炎症。另一方面, 研究发现给去卵巢小鼠喂食 6 周嗜酸乳杆菌能够使 Th17 细胞趋向 Treg 细胞表型分化, 通过提高 Treg 细胞数量并抑制 Th17 细胞的活性维持 Treg/Th17 平衡, 进而减轻炎症反应^[26-27]。Th17 可被视为一个潜在的抗炎靶点, 通过益生菌降低 Th17 细胞 IL-17 的表达, 以及维持 IL-23/IL-17 和 Treg/Th17 平衡, 抑制炎症反应。

2 益生菌在自身免疫性疾病的应用

自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AID) 是一类因机体免疫耐受功能受损而致使免疫细胞及其成分对自身组织结构和功能破坏的疾病, 包括 I 型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 等^[28]。免疫系统的紊乱和失衡是引起自身免疫病发生和发展的主要原因。传统的糖皮质激素和免疫抑制剂虽能够抑制病情, 提高患者存活率, 但长期使用会造成一系列不良后果^[29]。目前大量临床试验、动物模型和体外研究发现, 益生菌可以通过多种免疫途径有效治疗自身免疫性疾病^[30]。但由于 AID 发病机制复杂, 加上益生菌个体差异、种类和治疗剂量不同甚至益生菌自身生长状态的不同导致益生菌免疫调节能力有所差异。

2.1 I 型糖尿病

I 型糖尿病是由胰岛中分泌胰岛素的胰岛 β 细胞进展性破坏为特点的自身免疫性疾病, 是由遗传和环境两者之间复杂的相互作用引起的^[31]。根据国际糖尿病联合会统计, 全世界每年有 79100 名 15 岁以下儿童会患上 T1D^[32]。目前已经明确, T1D 的发生主要以免疫介导为主, 多种免疫细胞及其细胞因子参与胰岛 β 细胞破坏。动物实验表明, Th1/Th2 失衡在 T1D 的发生和发展过程起到关键作用。Th1 细胞亚群分泌的细胞因子, 如 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 、IL-12 和 GM-CSF 等, 能够增强炎症反应, 介导胰岛

细胞损坏,从而导致 T1D 的发生。而 Th2 细胞亚群分泌的细胞因子,如 IL-4、IL-10 等,能够抑制炎症反应,对 T1D 的发展起到一定的缓解作用^[33]。此外,有研究发现 T1D 患者外周血中可以分泌 IL-17 的 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞比例增加,且 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞数量较对照组明显降低^[34]。目前,很多实验已经证明益生菌可以通过调节免疫细胞及其细胞因子,抑制炎症反应,提高抗生素敏感性,进而防止 T1D 的发生。早在 1997 年, Matsuzaki 等^[35] 研究发现干酪乳杆菌 YIT 9018 具有降低血糖水平的功效,能明显改善非肥胖糖尿病(NOD)小鼠相关症状,另外补充干酪乳杆菌 YIT 9018 能明显降低脾脏 CD8⁺ T 细胞和全身性炎症性标志物,说明益生菌可能通过降低炎症反应,降低血糖水平,进而阻止 T1D 的发展。此外,在一项研究中根据乳酸菌促进 STC-1 细胞分泌胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的能力,筛选马乳酒样乳杆菌 M 和开菲尔乳杆菌 K。将两株乳酸菌喂给链脲佐菌素诱导的 I 型糖尿病小鼠,发现糖尿病相关症状得到改善,可能机制包括益生菌刺激 GLP-1 分泌,抑制促炎因子和炎症细胞因子产生,提高 IL-10 的产生,改变肠道菌群^[36]。NOD 小鼠口服乳杆菌后,有效缓解 T1D 的发展,其机制是益生菌抑制 IL-1 β 表达及降低吡啶胺 2,3-双加氧酶的释放,且促进肠道中 CD103⁺ 致耐受性树突细胞的分化^[37]。再次揭示了益生菌具有治疗 I 型糖尿病的潜在功能,但具体机制仍需更深入的试验验证。

2.2 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎是一种以关节病变为主的慢性全身自身免疫性疾病,其中自身抗体主要以类风湿因子和抗环瓜氨酸肽抗体(anticitrullinated protein antibody, ACPA)为代表^[38]。其特征是关节肿胀疼痛,继而畸形残疾^[39],且伴随内脏损伤,如肺、心脏和肾脏等。根据 WHO 统计,RA 患病率为 0.3% 和 1%,是最常见的自身免疫性疾病之一^[40]。目前研究均认为,RA 是由遗传因素和环境因素共同作用而致病。环境因素中,免疫细胞失衡导致的免疫异常已被证实参与 RA 的发生与发展^[41],其中包括 T、B 淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等^[42],且 Th1、Th2 和 Th17 细胞的比例失衡及细胞因子 IL-1、IL-2、IL-17、IFN- γ 和 TNF- α 等产生的免疫损害,是导致 RA 慢性炎症的关键因素。此外,核因子- κ B(nuclear factor of kappa B, NF- κ B)与 RA 致病及关节损害等也密切相关^[43]。大量研究发现,益生菌作为一种外界环境因素,可以降低炎症应答的趋势,表明益生菌可能对缓解 RA 具有一定的作用。Hatakka 等^[44] 发现给 RA 患者服用鼠李糖乳杆菌(LGG)后,关节触痛和肿胀均数由 8.3 降至 4.6,疾病评分减少了 71%,风湿病发作率降低,使受试者产生主观幸福感。Vaghefmehrabany 等^[45] 研究发现,与安慰剂组相比较,服用 8 周瑞士乳杆菌的 RA 患者疾病活动度下降,超敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平降低,且血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-12 等促炎因子水平明显降低,调节性细胞因子 IL-10

明显升高,益生菌组未发现任何副作用。进一步表明益生菌通过控制免疫细胞平衡,调节细胞因子分泌,抑制炎症反应,进而干预 RA 的发展。在动物试验中也发现,口服凝结芽孢杆菌具有抗炎作用,明显降低了 RA 大鼠模型中血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A protein, SAA)、TNF- α 和纤维蛋白原的产生,从而改善 RA 大鼠关节炎病情水平^[46]。但在一些评估益生菌治疗 RA 效果的研究中并未得到显著功效。在一项双盲安慰剂对照临床试验中,27 名 RA 患者服用鼠李糖乳杆菌和罗伊氏乳杆菌 3 个月,结果表明,治疗组与对照组在关节炎病情缓解指数 ACR20 评分方面的差异无显著意义^[47]。

2.3 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮是一种累及多系统、多器官并有多自身抗体出现的自身免疫性疾病,由于体内有大量致病性自身抗体和免疫复合物而造成组织损伤^[48]。SLE 的发病机制非常复杂,尚不清楚,但大量研究证实,SLE 患者循环中 T 淋巴细胞失调,是 SLE 的特征之一,其严重程度与疾病活动性相关^[49]。进一步的研究发现 T 细胞失调是由 APC 功能缺陷所致,而 DC 是机体内功能最强的 APC,所以 DC 的功能缺陷是导致 T 细胞功能缺陷的主要原因^[50]。此外,SLE 患者中细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4 和 IL-10 等的异常表达,进一步揭示了免疫细胞及细胞因子介导 SLE 发生^[51]。Esmaili 等^[52] 在一项体外研究中发现鼠李糖乳杆菌和德氏乳杆菌可以调节 SLE 患者中 DC 细胞产生,后者诱导 Treg 细胞增殖分化,分泌 IL-10、TGF- β 等细胞因子,参与免疫调节,从而降低炎症反应。Hsu 等^[53] 评估了副干酪乳杆菌 GMNL-32、罗伊氏乳杆菌 GMNL-89 和罗伊氏乳杆菌 GMNL-263 对系统性红斑狼疮动物模型干预效果,发现这些乳酸杆菌可以缓解 SLE 相关症状,可能机制是通过抑制 NF- κ B 通路以及细胞外信号调节的激酶致炎通路,进而降低 TNF- α 、IL-1 β 表达,提高抗炎细胞因子 IL-10 表达,减轻炎症。Fateme 等^[54] 对降植烷诱导前的小鼠进行口服 2 个月的益生菌(鼠李糖乳杆菌和德氏乳杆菌)处理,持续至实验结束,结果发现益生菌能够明显抑制 SLE 的发病率;另外,用鼠李糖乳杆菌和德氏乳杆菌治疗降植烷正在诱导的小鼠实验中,发现可以延迟疾病的发生。其机制是通过抑制 Th1 和 Th17 极化,同时诱导 IL-10 生成,降低 IL-17 和 IFN- γ 数量。进一步证明益生菌在治疗 SLE 中的免疫调节作用。然而,目前在 clinicaltrials.gov 中尚未有关于益生菌治疗 SLE 患者的临床试验。益生菌用于 SLE 研究和防治的机制还相对不够深入,还有待进一步探索。

2.4 多发性硬化症

多发性硬化症是引起中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎症脱髓鞘的自身免疫疾病,以多发病灶、缓解、复发病程为特点^[55]。研究发现,MS 主要由 CD4⁺ T 细胞介导发生,MS 患者在活动期时外周血中 CD4⁺ CD25⁺ high T 细胞数量比正常组减少,且 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的 FOXP3 mRNA 表达降

低^[56]。此外,最新研究显示,分泌 IFN- γ 的 Th-1 和分泌 IL-17 的 Th-17 的两个 CD4 + T 细胞亚群失调,是 MS 及其实验动物模型 EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis, 实验性变态反应性脑脊髓炎) 的主要病因^[57],且 MS 患者 Treg 细胞功能的受损可能也与疾病发展有重要关系^[58]。而益生菌作为自身免疫调节剂,可有效缓解 MS 相关症状。大量研究发现,乳酸杆菌、乳酸片球菌、双歧杆菌和脆弱拟杆菌等通过促进 IL-10 及 TGF- β 的分泌,诱导肠道粘膜中 Treg 细胞分化,且降低 Th1/Th17 细胞分化,从而改善 CNS 炎症反应^[59-60]。在一项临床试验中,给予 9 名 MS 患者益生菌(乳酸菌和双歧杆菌)8 周干预后,能够显著改善患者精神状态、痉挛和视力等相关症状。进一步研究发现,与正常组相比,干预组患者中艾克曼菌属和劳特氏菌属的丰度下降,乳酸菌和双歧杆菌丰度增加,炎症单核细胞数量减少,MHC-II 和共刺激分子 CD80 表达降低,表明通过调节患者肠道菌群和肠道炎症水平等作用来恢复肠道正常,进而干预 MS 的发病^[61]。在另一项随机双盲安慰剂对照临床试验中,60 名 MS 患者服用 12 周益生菌(包括嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、发酵乳杆菌和双歧杆菌)后,扩展残疾状况评分(expanded disability status scale, EDSS)和炎症标志物明显降低^[62]。在动物试验中,轻度 EAE 小鼠口服肠产毒素大肠杆菌的“疫苗”后可以完全恢复,组织病理学显示脊髓灰质和白质炎性浸润减少,IFN- γ 分泌降低,IL-4、IL-10、IL-13 和 TGF- β 抗炎因子分泌增加,说明益生菌通过调节多种炎症因子来缓解 EAE 症状^[63-64]。此外,Ochoarepáraz 等^[65-66]研究发现,脆弱拟杆菌可以产生一种双性离子型多聚糖(PSA),对 EAE 小鼠给予脆弱乳杆菌或 PSA 干预后,发现 FoxP3 + 调节性 T 细胞、CD103 + 树突细胞以及 CD39 + CD4 调节性 T 细胞数量增加,调节细胞因子 IL-10 数量也增加,但 Th17 细胞数量降低,说明脆弱类拟杆菌缺乏时,其代谢产物 PSA 含量减少,引起全身免疫调节作用下调。进一步证明了益生菌可以调节免疫细胞和细胞因子,参与机体肠道及系统免疫调节,改善患者相关症状。

3 结论

肠道菌群-宿主之间相互作用的研究越来越深入,为益生菌在治疗自身免疫性疾病提供了新的途径。无论临床研究或动物模型,益生菌在改善自身免疫性疾病中都展现出良好的干预效果。益生菌影响机体健康是多方面的,目前证据证实摄入的益生菌与肠道菌群相互协调,并通过与 GALT 相互作用,调节免疫细胞分化及其相关细胞因子分泌,减少炎症反应,从而改善自身免疫性疾病。由于自身免疫性疾病发病机制复杂,加上菌株特异性及患者病理状态不同,益生菌在治疗效果上有所差异。虽然大量试验表明益生菌具有免疫调节作用,但其治疗自身免疫性疾病的机制还不够完善,在临床应用上还未形成规模,仍需大量深入研究为益生菌的有益效果提供合理详细的证据。

参考文献

- [1] Rojas M, Rodriguez Y, Pacheco Y, et al. Resilience in women with autoimmune rheumatic diseases [J]. Joint Bone Spine, 2018, 85(6): 715-720.
- [2] Hardy H, Harris J, Lyon E, et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: Homeostasis and immunopathology [J]. Nutrients, 2013, 5(6): 1869-1912.
- [3] Gareau M G, Sherman P M, Walker W A. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease [J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2010, 7(9): 503-514.
- [4] Dargahi N, Johnson J, Donkor O, et al. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? [J]. Maturitas, 2018, 119: 25-28.
- [5] Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, et al. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract [J]. Current Issues in Molecular Biology, 2008, 10(2): 37-54.
- [6] Fink L N, Zeuthen L H, Christensen H R, et al. Distinct gut-derived lactic acid bacteria elicit divergent dendritic cell-mediated NK cell responses [J]. International Immunology, 2007, 19(12): 1319-1327.
- [7] Steinman R M, Hawiger D, Nussenzweig M C. Tolerogenic dendritic cells [J]. Annual Review of Immunology, 2003, 21(1): 685-711.
- [8] Esmaeili S A, Mahmoudi M, Rezaieyazdi Z, et al. Generation of tolerogenic dendritic cells using *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus delbrueckii* as tolerogenic probiotics [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2018, 119(9): 7865-7872.
- [9] Patrycja K, Ruth F, Mario Z, et al. Immunomodulation by *Bifidobacterium infantis* 35624 in the murine lamina propria requires retinoic acid-dependent and independent mechanisms [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62617.
- [10] Linglin F, Jinyu S, Chong W, et al. Bifidobacterium infantis potentially alleviates shrimp tropomyosin-induced allergy by tolerogenic dendritic cell-dependent induction of regulatory T cells and alterations in gut microbiota [J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 1536.
- [11] Patrycja K, Elisa S, Mario Z, et al. Human dendritic cell DC-SIGN and TLR-2 mediate complementary immune regulatory activities in response to *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120261.
- [12] Farache J, Zigmund E, Shakhar G, et al. Contributions of dendritic cells and macrophages to intestinal homeostasis and immune defense [J]. Immunology and Cell Biology, 2013, 91(3): 232-239.
- [13] Donkor O N, Shah N P, Apostolopoulos V, et al. Development of allergic responses related to microorganisms exposure in early life [J]. International Dairy Journal, 2010, 20(6): 373-385.
- [14] Kitazawa H, Tomioka Y, Matsumura K, et al. Expression of mRNA encoding IFN- α in macrophages stimulated with *Lactobacillus gasseri* [J]. FEMS Microbiology Letters, 1994, 120(3): 315-321.
- [15] Balzaretto S, Taverniti V, Guglielmetti S, et al. A novel

- rhamnose - rich hetero - exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus paracasei* DG activates THP - 1 human monocytic cells[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2017, 83(3): e02702-16.
- [16] Joetham A, Takada K, Taube C, et al. Naturally occurring lung CD4 + CD25 + T cell regulation of airway allergic responses depends on IL - 10 induction of TGF - β [J]. The Journal of Immunology, 2007, 178(3): 1433-1442.
- [17] Konieczna P, Groeger D, Ziegler M, et al. Bifidobacterium infantis 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: Potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells [J]. Gut Microbes, 2012, 61(3): 354-366.
- [18] Giacinto C D, Marinaro M, Sanchez M, et al. Probiotics ameliorate recurrent Th1 - mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10 - dependent TGF - β - bearing regulatory cells [J]. The Journal of Immunology, 2005, 174(6): 3237-3246.
- [19] Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis [J]. Immunity, 2014, 40(1): 128-139.
- [20] Trompette Aurélien, Gollwitzer E S, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [J]. Nature Medicine, 2014, 20(2): 159-166.
- [21] Özdemir Ö. Any role for probiotics in the therapy or prevention of autoimmune diseases? Up - to - date review [J]. Journal of Complementary & Integrative Medicine, 2013, 10(1): 229-250.
- [22] West C E, Renz H, Jenmalm M C, et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: Associations and potentials for gut microbiota therapies [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015, 135(1): 3-13.
- [23] Konstantinov S R, Smidt H, Devos W M, et al. S layer protein A of *Lactobacillus acidophilus* NCFM regulates immature dendritic cell and T cell functions [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008, 105(49): 19474-19479.
- [24] Blaschitz C, Raffatellu M. Th17 cytokines and the gut mucosal barrier [J]. Journal of Clinical Immunology, 2010, 30(2): 196-203.
- [25] Hirota K, Turner J E, Villa M, et al. Plasticity of TH17 cells in Peyer's patches is responsible for the induction of T cell - dependent IgA responses [J]. Nature Immunology, 2013, 14(4): 372.
- [26] Farkas A M, Panea C, Goto Y, et al. Induction of Th17 cells by segmented filamentous bacteria in the murine intestine [J]. Journal of Immunological Methods, 2015, 421: 104-111.
- [27] Ghadimi D, Helwig U, Schrezenmeier J, et al. Epigenetic imprinting by commensal probiotics inhibits the IL - 23/IL - 17 axis in an *in vitro* model of the intestinal mucosal immune system [J]. Journal of Leukocyte Biology, 2012, 92(4): 895-911.
- [28] Tlaskalová-Hogenová H. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases [J]. Immunology Letters, 2004, 93(2-3): 97-108.
- [29] Weiner H L. Oral tolerance: Immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases [J]. Immunol Today, 1997, 18(7): 335-343.
- [30] De Oliveira G L V, Leite A Z, Higuchi B S, et al. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases [J]. Immunology, 2017, 125(1): 1-12.
- [31] Brugman S, Klatter F A, Visser J T J, et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes - prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? [J]. Diabetologia, 2006, 49(9): 2105-2108.
- [32] Atlas D. International diabetes federation [J]. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
- [33] The L D E. Type 1 diabetes research: Poised for progress [J]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2019, 7(1): 1.
- [34] Harbige J, Eichmann M, Peakman M. New insights into non-conventional epitopes as T cell targets: The missing link for breaking immune tolerance in autoimmune disease? [J]. Journal of Autoimmunity, 2017, 84: 12-20.
- [35] Matsuzaki T, Nagata Y, Kado T, et al. Effect of oral administration of *Lactobacillus casei* on alloxan-induced diabetes in mice [J]. Apmis, 1997, 105(7-12): 637-642.
- [36] Wei S H, Chen M J, Chen Y P. Selecting probiotics with the abilities of enhancing GLP-1 to mitigate the progression of type 1 diabetes *in vitro* and *in vivo* [J]. Journal of Functional Foods, 2015, 18(2): 473-486.
- [37] Jayashree D, Chiara S, Caterina D P, et al. Oral probiotic VSL #3 prevents autoimmune diabetes by modulating microbiota and promoting indoleamine 2, 3 - dioxygenase - enriched tolerogenic intestinal environment [J]. Journal of Diabetes Research, 2016, 2016: 1-12.
- [38] Malmström V, Catrina A I, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: From triggering to targeting [J]. Nature Reviews Immunology, 2016, 17(1): 60-75.
- [39] 李苗, 孙迪, 付冰冰. 肠道菌群与自身免疫性疾病研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(10): 1233-1237.
- [40] Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, et al. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis [J]. Nature Clinical Practice Rheumatology, 2006, 2(8): 425-433.
- [41] Brusca S B, Abramson S B, Scher J U. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity [J]. Current Opinion in Rheumatology, 2014, 26(1): 101-107.
- [42] Lu D R, McDavid A N, Sarah K, et al. T cell - dependent affinity maturation and innate immune pathways differentially drive autoreactive B cell responses in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis & Rheumatology, 2018, 70(11): 1732-1744.
- [43] Prakken B J, Samodal R, Le T D, et al. Epitope - specific

immunotherapy induces immune deviation of proinflammatory T cells in rheumatoid arthritis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004, 101 (12): 4228–4233.

[44] Hatakka K, Martio J, Korpela M, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis—a pilot study [J]. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2003, 32 (4): 211–215.

[45] Vaghefmehebrany E, Alipour B, Homayounirad A, et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis [J]. Nutrition, 2014, 30 (4): 430–435.

[46] Abhari K, Shekarforoush S S, Hosseinzadeh S, et al. The effects of orally administered *Bacillus coagulans* and inulin on prevention and progression of rheumatoid arthritis in rats [J]. Food & Nutrition Research, 2016, 60 (1): 30876.

[47] Pineda M D L A, Thompson S F, Summers K, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis [J]. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2011, 17 (6): CR347–354.

[48] Somers E C, Marder W, Cagnoli P, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: The michigan lupus epidemiology and surveillance program [J]. Arthritis & Rheumatology, 2014, 66 (2): 369–378.

[49] Crispin J C, Araceli Martínez, Alcocer-Varela J. Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Journal of Autoimmunity, 2003, 21 (3): 273–276.

[50] 胡朝军, 李永哲. 树突状细胞与系统性红斑狼疮 [J]. 医学检验与临床, 2007, 18 (3): 4–6.

[51] Momtazi-Borojeni A A, Haftcheshmeh S M, Esmaeili S A, et al. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus [J]. Autoimmunity Reviews, 2017, 17 (2): 125–135.

[52] Esmaeili S A, Mahmoudi M, Momtazi A A, et al. Tolerogenic probiotics: Potential immunoregulators in systemic lupus erythematosus [J]. Journal of Cellular Physiology, 2017, 232 (8): 1994–2007.

[53] Hsu T, Huang C, Liu C, et al. *Lactobacillus paracasei* GMNL-32, *Lactobacillus reuteri* GMNL-89 and *L. reuteri* GMNL-263 ameliorate hepatic injuries in lupus-prone mice [J]. British Journal of Nutrition, 2017, 117 (8): 1066–1074.

[54] Fatemeh M, Mahmoud M, Seyed-Alireza E, et al. *In vivo* study: Th1–Th17 reduction in pristane-induced systemic lupus erythematosus mice after treatment with tolerogenic *Lactobacillus probiotics* [J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 234 (1):

642–649.

[55] Mielcarz D W, Kasper L H. The gut microbiome in multiple sclerosis [J]. Current Treatment Options in Neurology, 2015, 17 (4): 344.

[56] 翁益云, 李旭华, 夏君慧, 等. 多发性硬化患者外周血 CD4 + CD25 + 调节性 T 细胞 FOXP3 mRNA 的表达及临床意义 [J]. 浙江医学, 2008, 30 (12): 1297–1299.

[57] Shah K, Lee W W, Lee S H, et al. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Research & Therapy, 2010, 12 (2): 10348.

[58] Vigiuetta V. Loss of functional suppression by CD4 + CD25 + regulatory T cells in patients with multiple sclerosis [J]. J Exp Med, 2004, 199 (7): 971–979.

[59] Ezendam J, Klerk A D, Gremmer E R, et al. Effects of *Bifidobacterium animalis* administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents [J]. Clinical & Experimental Immunology, 2010, 154 (3): 424–431.

[60] Ochoa-Repáraz J, Mielcarz D W, Wang Y, et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease [J]. Mucosal Immunology, 2010, 3 (5): 487–495.

[61] Tankou S K, Regev K, Healy B C, et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis [J]. Annals of Neurology, 2018, 83 (6): 1147–1161.

[62] Kouchaki E, Tamtaji O R, Salami M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Clinical Nutrition, 2017, 36 (5): 1245–1249.

[63] Jun S M, Gilmore W, Callis G, et al. A live diarrheal vaccine imprints a Th2 cell bias and acts as an anti-inflammatory vaccine [J]. The Journal of Immunology, 2005, 175 (10): 6733–6740.

[64] Jun S M, Ochoa-Repáraz J, Zlotkowska D, et al. Bystander-mediated stimulation of proteolipid protein-specific regulatory T (Treg) cells confers protection against experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) via TGF- β [J]. Journal of Neuroimmunology, 2012, 245 (1–2): 39–47.

[65] Ochoarepáraz J, Mielcarz D W, Ditrio L E, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Journal of Immunology, 2010, 183 (2): 6041–6050.

[66] Ochoarepáraz J, Mielcarz D W, Haquebegum S, et al. Induction of a regulatory B cell population in experimental allergic encephalomyelitis by alteration of the gut commensal microflora [J]. Gut Microbes, 2010, 1 (2): 103–108.

食品工业科技官方网站: www.spgykj.com

《食品工业科技》采编平台: <http://spkj.cbpt.cnki.net/EditorB2N/Quit.aspx>

《食品工业科技》微信公众号: 食品工业科技、食品工业科技杂志