

β -葡聚糖增强肠道免疫功能研究进展

刘雅利, 车会莲*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘要: 肠道既是机体营养物质消化吸收的重要场所, 又是防御外界病原体等的重要屏障, 维持肠道稳态、增强肠道免疫功能对于保持机体健康至关重要。 β -葡聚糖作为一种膳食纤维, 同时也被列为益生元, 具有众多生物活性和较强的免疫活性, 如免疫调节、抗菌、抗炎等, 尤其是可以通过直接或间接(肠道代谢物)途径参与重塑肠道菌群组成及比例, 维持与修复肠道屏障完整性, 调控免疫细胞, 进而发挥增强肠道免疫作用。本文主要综述了 β -葡聚糖通过增强肠道免疫的作用途径和机制, 以及其发挥的生物学作用, 为进一步阐明 β -葡聚糖与机体肠道相互作用的功能网络提供理论基础。

关键词: β -葡聚糖; 免疫调节; 肠道屏障; 肠道菌群

Research progress on enhancing intestinal immune function of beta-glucan

LIU Ya-Li, CHE Hui-Lian*

(College of Food Science and Nutrition Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

ABSTRACT: Intestinal tract is not only an important place for the digestion and absorption of nutrients in the body, but also an important barrier against external pathogens. Maintaining intestinal homeostasis and enhancing intestinal immune function are crucial for maintaining body health. β -glucan, as a dietary fiber, is also listed as a prebiotic, which has many biological activities. Such as immune regulation, antibacterial, anti-inflammatory and so on. It can participate in remodeling the composition and proportion of intestinal flora, maintaining and repairing the integrity of intestinal barrier, and regulating immune cells through direct or indirect (intestinal metabolite) pathways, and then play the role of enhancing intestinal immunity. This paper reviewed the pathway and mechanism of β -glucan through enhancing intestinal immunity and its further biological role, so as to provide a theoretical basis for further elucidating the functional network of β -glucan interaction with intestinal tract.

KEY WORDS: beta-glucan; immunoregulation; intestinal barrier; intestinal flora

0 引言

β -葡聚糖作为一种具有多种生理功能的膳食纤维, 不能被人类基因编码的消化酶分解代谢, 当其进入机体内, 大部分是被肠道菌群发酵代谢, 产生多种促进人类健康的代谢物, 如短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)(乙

酸盐、丙酸盐、丁酸盐等), 作为宿主的信号分子和能量底物, 可通过多种途径发挥调节免疫细胞和促进肠道屏障的作用^[1-2]。同时, β -葡聚糖作为一种益生元可维护和重建肠道益生菌平衡, 减少机体能量摄入, 预防和治疗肥胖、心血管疾病、癌症及糖尿病等^[3-5]。众多研究表明不同来源、不同类型及不同聚合度的 β -葡聚糖可以通过间接或直接途径调

基金项目: 北京市科协金桥工程种子资金项目

Fund: Supported by the Seed Money Project for Golden Bridge Project of Beijing Science and Technology Association

*通信作者: 车会莲, 博士, 教授, 主要研究方向为食物过敏。E-mail: chehuilian@cau.edu.cn

*Corresponding author: CHE Hui-Lian, Ph.D, Professor, College of Food Science and Nutrition Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China. E-mail: chehuilian@cau.edu.cn

节人体众多代谢与疾病的发展, 发挥多种有益作用^[6]。

肠道是机体与外界环境接触最密切的组织器官之一, 也是防御外界病原体进入机体重要的屏障^[7]。肠道免疫系统主要包括固有免疫系统、适应性免疫系统和粘膜免疫系统。肠粘膜是机体接触抗原及病原体等的主要场所, 肠道上皮内淋巴细胞是肠道免疫的主力军^[8]。肠道免疫系统由免疫细胞、免疫分子和肠道菌群等构成, 三者相互作用共同调节肠道免疫^[9]。如肠道菌群的变化会引起免疫细胞增殖分化的改变与细胞因子分泌的变化^[10]。树突状细胞(dendritic cell, DC)承担抗原及细胞因子呈递功能, 维持效应 T 细胞和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)平衡, 而 Treg 细胞既能够抑制机体对肠道菌群的过度细胞免疫反应, 协助益生菌的定植, 同时又能促进滤泡辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)和 B 细胞的分化^[11], 这是肠道粘膜系统维持自身稳定的关键方式。肠道稳态是维持良好免疫系统与机体健康的重要因素。但是随着生活节奏加快, 各种加工食品出现及饮食不规律等导致机体肠道稳态更易遭到破坏, 且更易引发各种相关疾病^[7]。高膳食纤维饮食可以增加肠道中 SCFAs 的释放, 重塑肠道菌群, 改善肠道屏障完整性, 从而调控机体肠道免疫^[12]。本文从肠道屏障、肠道菌群和肠道细胞多个角度讨论了 β -葡聚糖增强肠道免疫作用及其机制, 并进一步综述了其生物学意义, 期望为进一步研究 β -葡聚糖与机体肠道互作的功能网络提供理论指导, 并为深入研究 β -葡聚糖促进机体健康的作用途径与机制提供理论基础与思路。

1 β -葡聚糖的来源与特征

β -葡聚糖属于非淀粉多糖, 由 β -糖苷键连接的 D-葡萄糖单体组成, 按溶解性可分为水溶性与不溶性两类, 其溶解性主要取决于其分子量, 通常分子量大于 100 Da 的 β -葡聚糖基本不溶^[13]。 β -葡聚糖来源广泛, 包括谷物、真菌、细菌及海藻等, 其中谷物、酵母和蘑菇是 β -葡聚糖的三大主要来源^[14]。谷物 β -葡聚糖是一种可溶性膳食纤维, 通常是由连续的 β -1,4 及隔开的 β -1,3 糖苷键连接的 β -D-葡萄糖组成的线性均多糖。在燕麦和大麦谷物胚乳及糊粉层的细胞壁中含量较高^[15]。酵母 β -葡聚糖是由 β -1,3 糖苷键为主链, β -1,6 糖苷键为支链连接而成^[16]; 蘑菇 β -葡聚糖的构成则与酵母 β -葡聚糖恰恰相反, 它是由 β -1,6 糖苷键为主链, β -1,3 糖苷键为支链连接而成^[17]。这三大主要来源的 β -葡聚糖结构和理化性质各不相同, 生物活性功能也存在差异。此外, 随着对 β -葡聚糖的深入研究, 其提取方式也在不断发展和进步。 β -葡聚糖传统提取方法主要有加压热水提取法、酸萃取法、碱萃取法、酶提取法及混合提取法; 新型的提取方法有超声辅助提取法、微波辅助提取法等^[18]。热水提取主要用于可溶性 β -葡聚糖, 且温度控制在 47~50°C 为最佳, 但效率低且耗时; 碱或酸性萃取可导

致 β -葡聚糖降解, 结构易被破坏, 进而影响其生物活性; 酶法提取虽可克服以上问题, 但成本高, 反应条件严格。相比之下, 超声辅助提取和微波辅助提取则具有简单高效等众多优点^[19-20]。

β -葡聚糖的不同来源及不同提取方法均会对 β -葡聚糖的结构产生不同的影响, 进而影响其生物活性, 在研究中 β -葡聚糖的构效关系也受到越来越多的关注。结构决定性质, β -葡聚糖的生物活性受到其溶解度、分子量、分子构象及支化程度等的影响。各因素对其生物活性影响程度不同, 其中主链结构(糖苷键的类别、单糖连接方式)为主要因素, 支化程度(存在或不存在支化)次之, 单糖组成(同型葡聚糖或杂葡聚糖中的单糖类型)影响最小^[21-22]。研究发现相较于低分子量的农杆菌属 ZX000 的 β -葡聚糖, 高分子量的 β -葡聚糖具有更高的抗炎活性, 且推测该功效差异可能与 Dectin-1 有关^[23]。酵母葡聚糖酶解衍生的水溶性 β -葡聚糖诱导了 RAW264.7 巨噬细胞形态的动态变化和吞噬活性增强, 且通过实验证明没有任何侧链的 β -1,3-葡聚糖不能激活吞噬细胞^[24]。HUANG 等^[25]在文章中详细阐述了天然葡聚糖的构效关系。

2 β -葡聚糖基于肠道的免疫调控途径与机制

一方面, 肠道是 β -葡聚糖主要的吸收代谢场所, 也是最大、最多接触病原体的场所; 另一方面, β -葡聚糖可改善肠道环境, 增强肠道免疫功能^[7]。机体近一半的免疫细胞分布于肠道, 与肠道菌群构成肠道免疫系统^[26]。肠道屏障功能的丧失会导致全身免疫失衡而引发免疫疾病^[27]。当肠道屏障受损, 肠道通透性增加, 大量病原体进入体内。肠道中免疫细胞如中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等被募集或激活, 使体循环中两种不同功能的 Th, 即 Th2/Th1 比例增大, 促炎细胞因子分泌增多, 进一步破坏肠道屏障完整性, 肠道菌群失衡^[8]。 β -葡聚糖通过直接或间接经肠道菌群代谢生成 SCFAs 作用于肠道菌群、免疫细胞等, 重塑并维持肠道菌群平衡、改善肠道屏障完整性, 从而维持肠道稳态, 增强肠道免疫与机体营养健康。

2.1 β -葡聚糖改善肠道屏障功能

肠道屏障包括生物屏障、化学屏障、机械屏障和免疫屏障^[28]。肠道屏障受损是导致大量外界病原体进入机体的关键驱动因素, 而 β -葡聚糖可以改善肠道屏障完整性。首先, 紧密连接蛋白和粘蛋白是肠道屏障的主要组成部分, β -葡聚糖通过上调肠粘膜上皮细胞间紧密连接蛋白(occludin、ZO 等)基因的表达, 达到保护肠粘膜屏障的目的^[29]; β -葡聚糖主要肠道代谢物之一丁酸盐可以通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, AMPK)途径促进紧密连接蛋白的胞外组装而不影响紧密连接蛋白的表达, 并可以通过 TLR4-NF- κ B 途径干预缓解肠道炎症,

增强肠道屏障功能,降低肠道屏障通透性^[30];其次,还可以形成抗菌肽 Reg III γ 等抑制细菌生长,达到保护肠内生物屏障的目的;也可以提高肠粘膜上皮细胞粘蛋白的表达,提高肠粘膜上皮细胞分泌酶活性,从而加强肠粘膜的化学屏障作用^[31]。有研究给虹鳟鱼喂食补充 β -葡聚糖和市售功能型饮食,发现鱼远端肠中杯状细胞数量增多。杯状细胞是特化的上皮细胞,可分泌重要的抗菌肽、粘蛋白和细胞因子,对于维持肠道屏障完整性非常重要^[32]。最后,SCFAs 可通过激活 G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCR)和抑制组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC),达到调控肠粘膜免疫屏障的目的^[33]。一项体外研究证明 β -葡聚糖可通过其最终肠道代谢产物乙醇调节周期昼夜节律调节因子 2 蛋白的表达,进而影响肠道屏障的通透性^[34]。

淋巴细胞是肠道主要免疫细胞,如 DC、淋巴 B 细胞、淋巴 T 细胞等^[35]。 β -葡聚糖可通过诱导 DC 自噬促进 Th1 和细胞毒性 T 淋巴细胞启动和分化,抑制炎症细胞因子分泌并刺激肠道上皮再生,改善肠道屏障功能^[36]。此外,丁酸盐能够刺激 B 细胞分化产生 IgA、IgG,增强机体免疫力^[37]。而 DC、巨噬细胞等表面具有与 β -葡聚糖结合的特异性吞噬受体(常见特异性吞噬受体可以分为直接和间接 β -葡聚糖识别受体,主要有 Dectin-1、SR、Langerin 与 CR3),当两者结合后可激活细胞内信号转导途径,一旦受到攻击就启动吞噬作用,促进释放细胞因子,发挥调控机体肠道免疫^[38]。

2.2 β -葡聚糖平衡肠道菌群

肠道菌群作为肠道屏障与肠道免疫组成的一部分,其平衡是维持肠道与机体健康的重要因素^[10]。当前研究认为高膳食纤维饮食是塑造肠道菌群的一种手段^[39]。除双歧杆菌和乳杆菌是机体肠道主要益生菌外,拟杆菌属也是肠道中重要的基石菌属^[40]。研究发现拟杆菌属表面具有与 β -葡聚糖结合的外膜蛋白,且肠道中拟杆菌属能够编码许多 β -葡聚糖裂解酶与糖苷水解酶,可代谢降解 β -葡聚糖^[41]。 β -葡聚糖可以选择性的刺激肠道菌群生长,改变肠道菌群的组成、丰富度及多样性^[42]。例如,燕麦 β -葡聚糖可以刺激小鼠肠道中双歧杆菌和乳杆菌的增殖,同时抑制大肠杆菌的繁殖,有效改善小鼠肠道环境^[43],还可以显著增加肥胖小鼠肠道中拟杆菌门含量,降低小鼠肠道中与炎症相关菌属 *Adlercreutzia equolifaciens*、*Bacteroides intestinalis* 和 *Peptostreptococcaceae noname* 等含量,增加 *Bacteroides dorei*、*Bacteroides xylanisolvens* 和 *Parabacteroides distasonis* 等有益菌数量调节肠道菌群,提高肠道健康^[44];在猪日粮中补充酵母 β -葡聚糖,可改变其粪便菌群 α 多样性和 β 多样性^[45]。

此外,肠道中居住着的数以亿计的可参与肠道健康保护的微生物,肠道菌群的显著变化会调控免疫细胞的发育,进而调控肠道稳态与免疫^[12]。当机体处于健康情况下,Th1 和 Th2 保持平衡而当机体发生一些免疫疾病如食物过

敏(food allergy, FA)等时,肠道中菌群和各种免疫细胞如 DC、Th1 与 Th2 比例出现失衡^[39]。例如,有研究将牛奶过敏人类患者的肠道微生物群移植到无菌小鼠中不能抑制过敏反应的诱导,但是健康人群和 FA 抗性野生小鼠的微生物则对此具有保护作用^[46],说明健康者和患者肠道菌群显著不同,且可以显著影响肠道及机体免疫功能。肠道菌群生态调节免疫反应的一个重要参与因子是 Treg 细胞^[47],梭状芽孢杆菌属和拟杆菌属可以促进 Treg 细胞及其功能,诱导关键抗炎因子产生^[48]。具体表现为上调转化生长因子(recombinant human transforming growth factor, TGF)的表达,诱导肠道 Treg、Th17 增殖分化,以及白介素(interleukin, IL)-17、IL-6 等细胞因子分泌,抑制免疫球蛋白 IgE,上调 IgA,增强免疫功能^[48-50]。同时还可以刺激 NK 细胞分泌 IL-22,增强机体粘膜免疫反应^[51]。这主要依赖于共生细菌激活原生 Treg 细胞中 MyD88 依赖性微生物传感途径,从而产生抑制 ROR γ^t Treg 细胞^[52]。当然,肠道菌群对宿主的作用并不仅仅局限于直接作用,它还可以通过免疫信号调控干细胞,从而导致肠道环境的永久性改变^[53]。

最后,肠道菌群与肠粘液存在双向作用,肠道粘液为微生物提供长期适宜的居住环境,反过来,微生物通过细胞间连接和促进肠道上皮修复能力维持肠道屏障完整性^[54-55]。粘液层是肠道内重要屏障,嗜粘液杆菌与贴壁乳酸杆菌被证明有助于增加粘蛋白基因的表达,是修饰粘液层的关键肠道菌群^[56]。

当 β -葡聚糖改变了肠道菌群组成与比例等时,肠道粘液等屏障也会发生改变。肠道菌群还可以通过激活 III 型先天淋巴样细胞来改变上皮基因表达,从而增强屏障功能,其中 Treg 在维持肠道屏障完整性与菌群稳态中发挥重要作用^[57]。综上, β -葡聚糖干预可促进肠道屏障功能,改善肠道微生物的生态失调,增强肠道免疫功能。

2.3 β -葡聚糖主要肠道代谢物 SCFAs 的免疫调控机制

发挥一系列生物活性的前提是消化吸收,SCFAs 在肠道中是通过脂溶性形式扩散进行运输^[58]。但关于 β -葡聚糖在肠道中的吸收机制的研究尚不完善,目前相关研究表明, β -葡聚糖吸收可能有以下两种途径:一是肠道吸收,巨噬细胞和树突状细胞表面 Dectin-1 受体介导的 β -葡聚糖的肠道吸收;二是细胞吸收,包括微折叠细胞、细胞外基质细胞介导的 β -葡聚糖的吸收^[59]。消化吸收是 β -葡聚糖应用的先决条件,直接消化吸收、内吞作用的吸收和肠道菌群降解是可能涉及到的 3 种机制,其中肠道菌群降解是最主要的^[29]。在体外模拟胃肠道消化实验研究中发现 β -葡聚糖在肠道水解酶及胃酸作用下仅发生小部分降解,进一步模拟 β -葡聚糖在肠道菌群作用下的发酵降解发现, β -葡聚糖确实在肠道菌群作用下发生大部分发酵降解^[60]。可以说肠道菌群是 β -葡聚糖与人体相互作用的重要桥梁。未消化的 β -

葡聚糖进入肠道在肠道菌群(特别是厌氧菌)作用下发生发酵降解,生成 SCFAs、吲哚等产物。目前对 SCFAs 的研究主要集中在乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,代谢产生这 3 种 SCFAs 的主要菌属各不相同。其中,乙酸盐主要由双歧杆菌通过乙酰辅酶 A 和 Wood-Ljungdahl 途径产生^[61];丙酸盐主要由拟杆菌和厚壁菌通过琥珀酸盐途径产生,丁酸盐主要由梭菌簇 IV 和 XIVa 通过丁酸激酶或丁酸辅酶 A 的作用产生^[62]。在后续反应中还有部分丙酸和丁酸进一步反应生成乙醇。由于不是任何肠道菌群都可以产生所有 SCFAs,所以肠道中不同种类 SCFAs 的比例及分布可以在一定程度上反映肠道菌群的情况。

包括 β -葡聚糖在内的膳食纤维的肠道主要代谢物 SCFAs 作为黏膜免疫系统的有效调节因子,SCFAs 与免疫耐受的诱导有关^[63]。目前研究认为 SCFAs 在肠道中主要通过三条途径参与机体免疫调节。第一条途径是通过代谢物感应 GPCR 发出信号。SCFAs 与上皮细胞和免疫细胞上表达的代谢物 GPR43、GPR109A 和 GPR41 以不同亲和力结合,提高耐受性 CD103⁺DC 的活性,增加 Treg 细胞数量,并增强对共生菌的耐受性和肠道屏障功能^[8]。第二条途径是 SCFAs(特别是丁酸)作为 HDAC 抑制剂,进而作为 Treg 的表观遗传调节因子而发挥作用^[64-65]。即 SCFAs 可以使组蛋白乙酰化增加来上调体内叉头框蛋白 P3 (forkhead box protein P3, *FOXP3*) 转录因子的表达,而 *FOXP3* 可以诱导并维持免疫抑制 Treg 表型。也即 SCFAs 可以间接调节 Treg 的分化^[66]。第三条途径是 SCFAs 代谢消耗肠道氧气,营造一种低氧环境促进 *HIF* 基因表达,增强肠道组织屏障功能^[67]。有报道显示过量的活性氧会增加过敏性疾病的易感性,氧化应激更是肠道损伤与炎症性疾病的关键激活因素^[68]。但目前关于 SCFAs 的免疫调控功能的研究多为针对单一 SCFA 开展,且缺少临床研究数据,未来应考虑多种 SCFAs 联合作用效果,并深入探究其他可能涉及到免疫调控途径与机制。

3 β -葡聚糖参与肠道免疫调控的生物学意义

FA 是以某种食物为过敏原引起的异常机体免疫反应,属于 I 型超敏反应。目前动物实验研究表明 β -葡聚糖干预可缓减食物过敏症状。如在猪、鼠等日常饮食中添加膳食 β -葡聚糖可以增多肠道梭菌属数量,促进肠道 Treg 细胞产生进而抑制 IgE,上调 IgA 表达,缓减 FA 反应^[69-70]。另外, β -葡聚糖的肠道代谢产物 SCFAs 一方面可抑制肥大细胞活化,减少炎性介质组胺、IL-6 等的释放,另一方面可刺激 B 细胞分化产生 IgA 增强机体免疫,从而缓减 FA 症状^[71-72]。

此外,已有众多研究证明 β -葡聚糖在改变糖脂代谢、预防肥胖、抗癌等方面的重要作用^[73]。 β -葡聚糖可以通过调节生理的胆固醇水平再平衡有效降低机体胆固醇水平,而不仅仅是像他汀类药物阻断了负责产生胆固醇的肝酶的作用^[74]。在大鼠模型实验中发现,补充酵母 β -葡聚糖可以

逆转高脂饮食引起的肥胖与肠道菌群改变,该过程与 β -葡聚糖代谢物参与有关。在另一项研究中发现燕麦 β -葡聚糖可以通过下调脂肪酸合成酶和固醇调节元件结合蛋白-1,上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α 并激活肝脏和脂肪组织中的 AMPK 途径,进而抑制高脂血症小鼠的脂肪生成与脂肪变性^[75]。不溶性酵母 β -葡聚糖可以改善高脂饮食导致的肠道菌群组成变化与肠道屏障受损,增加产 SCFAs 的细菌并减少肥胖相关的细菌,表明肠道在 β -葡聚糖对高脂诱导的肥胖起到重要保护作用^[76]。例如,吕振岳等^[44]研究发现燕麦 β -葡聚糖干预可以加快脂肪代谢,降低小鼠体内脂肪堆积,控制小鼠体重增加速度。日本的一项随机双盲研究中发现高 β -葡聚糖大麦可以显著降低代谢综合征患者的内脏脂肪面积、体重及体脂率,有效预防内脏脂肪肥胖^[77]。

在调节糖脂代谢及胰岛素敏感性中,GPCR43 发挥关键作用。 β -葡聚糖对与糖尿病的健康益处也被广泛研究。涉及到的途径主要是诱导肠道激素合成、阻碍葡萄糖和脂质吸收、减慢胃排空延长膳食葡萄糖吸收时间。在这个过程中 β -葡聚糖主要下调糖原合酶激酶-3 转录,激活 PI3K、Akt、GSK-3 与 GLUT-4 信号途径^[78]。GUO 等^[79]通过动物模型实验探究燕麦 β -葡聚糖干预对小鼠糖尿病的影响,经组织学及代谢组学分析发现燕麦 β -葡聚糖可以调节总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及血清中氨基酸、胆汁酸等代谢物水平,进而改善糖尿病症状,缓解内脏病变。

β -葡聚糖对于癌症及肿瘤的抑制作用可归因于三个方面,一是预防;二是增强机体免疫力;三是直接抑制。 β -葡聚糖通过作用于一系列受体如 Dectin-1、CD3,然后触发一些免疫细胞如 T 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞等释放细胞因子,如肿瘤坏死因子,在抗肿瘤中发挥重要作用^[80]。CHOROMANSKA 等^[81]发现燕麦低分子 β -葡聚糖因其分子量低、水溶性高、粘度低,对人类皮肤癌具有强烈的抗癌作用,而且与正常细胞的生物相容性及安全性使得其有望成为治疗皮肤癌的佐剂。通常认为癌症相关炎症是癌症的标志物。一项研究发现酵母全 β -葡聚糖可以通过抑制肠道炎症,重塑肠道炎症微环境缓解结直肠癌的发生发展。在研究中使用偶氮甲烷和葡聚糖硫酸钠诱导小鼠肠道炎症,发现 β -葡聚糖干预可以有效改善肠道炎症并延缓癌症发生^[82]。香菇 β -葡聚糖(β -glucan from *Lentinus edodes*, LNT)由于独特的三螺旋结构,具有显著的抗肿瘤作用,ZHANG 等^[83]研究了 LNT 抗肿瘤的作用机制,发现 LNT 以浓度依赖性和 Nur77 依赖性方式抑制缺氧介导的 HIF-77a 的积累,阻碍乳腺肿瘤细胞生长与侵入肺组织,表现出显著的乳腺肿瘤抑制效果。

4 总结与展望

肠道既是机体营养物质消化吸收的主要场所,也是防御外界病原体等的重要屏障。维持机体肠道稳态、增强

机体肠道免疫对于保持机体营养健康至关重要。 β -葡聚糖作为一种膳食纤维,具有益生元功能,是一种有效的肠道免疫增强剂,在预防缓减肿瘤免疫、糖尿病、肥胖及 FA 等疾病中发挥重要作用。目前关于 β -葡聚糖免疫调控的研究主要集中在对机体肠道菌群、肠道屏障、免疫细胞及相关细胞因子等的影响上,其中肠道菌群与机体的互作一直是免疫领域的研究热点。 β -葡聚糖对于肠道屏障完整性的保护主要是通过增加紧密连接蛋白的表达,增强理化屏障,降低肠道通透性来实现的,其中尤其是对于生物屏障,调节各菌群的组成,提高相关有益菌与有害菌的比例,并使其维持平衡状态。 β -葡聚糖与肠道之间的复杂相互作用及对身体产生的益处提示摄入高膳食纤维饮食是一种增强肠道免疫功能,提高机体健康水平有效方法。

目前众多研究报道了 β -葡聚糖在不同研究对象(BALB/c 小鼠、仔猪、鱼等)及不同疾病模型(脂多糖诱导的结肠炎、花生等食物过敏原诱导的 FA 等)下促进肠道屏障修复、调节机体免疫的途径与机制。但在动物实验中关于 β -葡聚糖免疫调控的具体靶点或菌属报道甚少,且关于肠道菌群的研究主要集中在肠道细菌中,其他菌群涉及之之又少。因 SCFAs 不仅仅分布在肠道中,也可能通过其他途径发挥作用,所以关于此方面的作用还需展开深入研究。此外,不同来源的 β -葡聚糖因其结构差异,生物活性功能及作用方式也存在不同。未来研究应结合多组学分析方法,通过动物实验并在分子机制上进一步阐明肠道中各菌降解代谢 β -葡聚糖的分子机制及其产物调控机体免疫的具体靶点;进一步进行人群队列研究,阐明 β -葡聚糖通过调控肠道功能增强机体免疫的机制及与机体相互作用的功能网络,为临床 β -葡聚糖营养干预治疗相关免疫疾病提供更具有针对性及个性化的肠道健康作用模式,同时也为 β -葡聚糖营养保健品的开发提供策略。

参考文献

- [1] SHAH BR, LI BIN, SABBAH HA, *et al.* Effects of prebiotic dietary fibers and probiotics on human health: With special focus on recent advancement in their encapsulated formulations [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2020, 102: 178–192.
- [2] TAN JK, MACIA L, MACKAY CR. Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(2): 361–370.
- [3] HAN XY, YANG D, ZHANG S, *et al.* Characterization of insoluble dietary fiber from *Pleurotus eryngii* and evaluation of its effects on obesity-preventing or relieving effects via modulation of gut microbiota [J]. *Future Foods*, 2023, 3(1): 55–66.
- [4] QIN P, HUANG CH, JIANG B, *et al.* Dietary carbohydrate quantity and quality and risk of cardiovascular disease, all-cause, cardiovascular and cancer mortality: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(2): 148–165.
- [5] PENG F, REN X, DU B, *et al.* Insoluble dietary fiber of pear fruit pomace (*Pyrus ussuriensis* Maxim) consumption ameliorates alterations of the obesity-related features and gut microbiota caused by high-fat diet [J]. *Funct Foods*, 2022, 99: 1756–4646.
- [6] HE Y, WANG BX, WEN LK, *et al.* Effects of dietary fiber on human health [J]. *Food Sci Hum Well*, 2022, 11(1): 2213–4530.
- [7] 郝小静, 吕慧敏, 张倩, 等. 肠道微生物代谢产物介导肠道免疫的研究进展[J/OL]. 饲料研究: 1-16. [2023-09-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2114.S.20230626.1512.002.html>
- [8] HAO XJ, LV HM, ZHANG Q, *et al.* Research progress of intestinal microbial metabolites mediated intestinal immunity [J/OL]. *J Feed Res*: 1-16. [2023-09-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2114.S.20230626.1512.002.html>
- [8] 李明美, 周艳, 李亚齐, 等. 肠道菌群对肠粘膜免疫系统影响的研究进展[J]. *生命的化学*, 2017, 37(6): 895–900.
- [8] LI MM, ZHOU Y, LI YQ, *et al.* Research progress of the effects of intestinal flora on intestinal mucosal immune system [J]. *Chem Vit Sin*, 2017, 37(6): 895–900.
- [9] 沙珊珊, 董世荣, 杨玉菊. 肠道菌群及代谢物调控宿主肠道免疫的研究进展[J/OL]. *生物技术通报*: 1–11. [2023-09-01]. DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2022–1530
- [9] SHA SS, DONG SR, YANG YJ. Research progress of intestinal flora and metabolites regulating host intestinal immunity [J/OL]. *Biotechnol Bull*: 1–11. [2023-09-01]. DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2022–1530
- [10] 栾英桥, 杨佳幸, 陶端立, 等. 肠道菌群影响肠道细胞免疫的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(11): 1734–1737, 1742.
- [10] LUAN YQ, YANG JX, TAO EL, *et al.* Research progress on the effects of intestinal flora on intestinal cellular immunity [J]. *Chin J Immunol*, 2018, 34(11): 1734–1737, 1742.
- [11] 冯钟生, 刘占举, 吴维. 肠道免疫调节细胞在维持肠黏膜稳态中作用的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2020, 25(7): 436–440.
- [11] FEN ZS, LIU ZJ, WU W. Research progress of intestinal immune regulatory cells in maintaining intestinal mucosal homeostasis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 25(7): 436–440.
- [12] TAN J, MCKENZIE C, VUILLERMIN PJ, *et al.* Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(12): 2809–2824.
- [13] DU B, BIAN ZX, XU BJ. Effects of natural β -glucan derived from grains and microorganisms on skin health promotion: A review [J]. *Phytother Res*, 2014, 28: 159–166.
- [14] BAI JY, REN YK, LI Y, *et al.* Physiological functionalities and mechanisms of β -glucans [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2019, 88: 57–66.
- [15] SHOUKAT M, SORRENTINO A. Cereal beta-glucan: A promising prebiotic polysaccharide and its impact on gut health [J]. *Int J Food Sci Technol*, 2021, (56): 2088–2097.
- [16] BOUTROS JA, MAFEE AS, DONALD C. Comparison of structural differences between yeast β -glucan sourced from different strains of *Saccharomyces cerevisiae* and processed using proprietary manufacturing processes [J]. *Food Chem*, 2022, 367: 130708.
- [17] KOZARSKI M, KLAUS A, GRIENSVEN LV, *et al.* Mushroom beta-glucan and polyphenol formulations as natural immune enhancers and balancers: Applied properties [J]. *Food Sci Hum Well*, 2022, 12(2): 396.
- [18] MAHESHWARI G, SOWRIRAJAN S, JOSEPH B. Extraction and isolation of beta-glucan from cereal sources-A review [J]. *Food Sci*, 2017, 82: 1535–1545.
- [19] LIU HB, LI Y, YOU ML, *et al.* Comparison of physicochemical properties of β -glucans extracted from hull-less barley bran by different methods [J].

- Int J Biol Macromol, 2021, 182: 1192–1199.
- [20] HE JL, GUO H, WEI SY, *et al.* Effects of different extraction methods on the structural properties and bioactivities of polysaccharides extracted from Qingke (Tibetan hullless barley) [J]. J Cere Sci, 2020, 92: 102906.
- [21] GOUDAR G, SHARMA P, LONGVAH SJ, *et al.* Effect of processing on barley β -glucan content, its molecular weight and extractability [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 162: 1204–1216.
- [22] HAN B, KARTIK B, ERIC C, *et al.* Structure-functional activity relationship of β -glucans from the perspective of immunomodulation: A mini-review [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1664–3224.
- [23] JUN QL, CHEN C, DU YJ, *et al.* Anti-inflammatory effects of low and high molecular weight β -glucan of *Agrobacterium ZX09* in LPs-induced weaned piglets [J]. Food Funct, 2020, 11: 585–595.
- [24] XIN YJ, HYANGGI J, EUNAE C, *et al.* Immune-enhancing effect of water-soluble beta-glucan derived from enzymatic hydrolysis of yeast glucan [J]. Biochem Biophys Rep, 2022, 30: 101256.
- [25] HUANG G, HUANG SX. Structure-activity relationship of natural glucan [J]. Plant Therapy Res, 2021, 35: 2890–2901.
- [26] 王珂, 黄孝天. 肠道菌群调控机体免疫功能的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(2): 186–190.
- WANG K, HUANG XT. Research progress of intestinal flora regulation of immune function [J]. J Cell Mol Immunol, 2018, 34(2): 186–190.
- [27] PETERSON LW, ARTIS D. Intestinal epithelial cells: Regulators of barrier function and immune homeostasis [J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14: 141–153
- [28] 吴国豪. 肠道屏障功能[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(1): 44–47.
- WU GH. Intestinal barrier function [J]. Jpen-Parenter Enter, 2004, 11(1): 44–47.
- [29] CHEN CH, HUANG XJ, WANG H, *et al.* Effect of β -glucan on metabolic diseases: A review from the gut microbiota perspective [J]. Curr Opin Food Sci, 2022, 47: 2214–7993.
- [30] PENG LY, LI ZR, GREEN RS, *et al.* Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers I, 2 [J]. J Nutr, 2009, 139(9): 1619–1625.
- [31] ZHOU WG, WU Y, FENG RT, *et al.* Highland barley β -glucan boosted intestinal epithelial regeneration via cell cycle and autophagy [J]. Bioact Carbohydr Diet Fibre, 2023, 30: 2212–6198.
- [32] PORTER D, PEGGS D, MCGURK C, *et al.* *In-vivo* analysis of Protec™ and β -glucan supplementation on innate immune performance and intestinal health of rainbow trout [J]. Fish Shellf Immunol, 2023, 134: 1050–4648.
- [33] MA JY, PIAO XS, MAHFUZ S, *et al.* The interaction among gut microbes, the intestinal barrier and short chain fatty acids [J]. Anim Nutr, 2022, 9: 159–174.
- [34] SWANSON G, FORSYTH CB, TANG, YM, *et al.* The role of intestinal circadian rhythm genes in alcohol-induced intestinal hemophagia [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2011, 35: 1305–1314.
- [35] 黄佳铭, 杨冬雪, 李晓曦, 等. 肠道黏膜免疫与炎症小体的研究进展[J]. 微生物与感染, 2019, 14(2): 113–123.
- HUANG JM, YANG DX, LI XX, *et al.* Research progress of intestinal mucosal immunity and inflammatory bodies [J]. Microb Infect, 2019, 14(2): 113–123.
- [36] DING J, NING Y, BAI Y, *et al.* β -Glucan induces autophagy in dendritic cells and influences T-cell differentiation [J]. Med Microbiol Immunol, 2019, 208: 39–48.
- [37] DI COSTANZO M, DE PAULIS N, BIASUCCI G. Butyrate: A link between early life nutrition and gut microbiome in the development of food allergy [J]. Life, 2021, 11(5): 384.
- [38] ZHANG YZ, LIU XN, ZHAO J, *et al.* The phagocytic receptors of β -glucan [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 205: 430–441.
- [39] 钟菁华, 王中亮, 武涌, 等. 膳食纤维与肠道微生物互作调节食物过敏的研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(3): 239–248.
- ZHONG QH, WANG ZL, WU Y, *et al.* Research progress on the interaction between dietary fiber and intestinal microorganisms in regulating food allergy [J]. Food Sci, 2022, 43(3): 239–248.
- [40] 李程, 邢青斌, 孙桂菊, 等. 燕麦/大麦 β -葡聚糖的益生元效应研究证据[J]. 营养学报, 2022, 44(4): 404–409.
- LI C, XING QB, SUN GJ, *et al.* Study evidence of prebiotic effect of oat/barley β -glucan [J]. Nutrition, 2022, 44(4): 404–409.
- [41] XU MD, MO XX, HUANG H, *et al.* Yeast β -glucan alleviates cognitive deficit by regulating gut microbiota and metabolites in A β 1-42-induced AD-like mice [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 161: 258–270.
- [42] ZHANG F, FAN DJ, HUANG JL, *et al.* The gut microbiome: Linking dietary fiber to inflammatory diseases [J]. Med Microecol, 2022, 14: 2590–0978.
- [43] 申瑞玲, 王章存, 姚惠源. 燕麦 β -葡聚糖对小鼠肠道菌群的影响[J]. 食品科学, 2005, (2): 208–212.
- SHEN RL, WANG ZC, YAO HY. Effects of oat β -glucan on intestinal flora in mice [J]. Food Sci, 2005, (2): 208–212.
- [44] 吕振岳, 马达, 许洪高, 等. 燕麦 β -葡聚糖对高脂饮食小鼠肥胖及肠道菌群影响[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(12): 5024–5030.
- LV ZY, MA D, XU HG, *et al.* Effects of oat β -glucan on obesity and intestinal flora in high-fat diet mice [J]. J Food Saf Qual, 2021, 12(12): 5024–5030.
- [45] LOVING CL, SHAWN MDB, BRADLEY LB, *et al.* Effect of dietary β -glucan on intestinal microbial diversity and *Salmonella vaccine* immunogenicity and efficacy in pigs [J]. Vet Microbiol, 2023, 278: 1378–1135.
- [46] FEEHLEY T, PLUNKETT CH, BAO RY, *et al.* Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy [J]. Nat Med, 2019, 25: 448–4543.
- [47] RIMA R, STEPHEN-VICTOR E, CHATILA TA. The microbial origins of food allergy [J]. Allergy Clin Immun, 2021, 147(3): 808–813.
- [48] HO H, BUNYAVANICH S. The role of the microbiome in food allergy [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2018, 18(4): 27.
- [49] TURNER JA, STEPHEN-VICTOR E, WANG S, *et al.* Regulatory T cell-derived TGF- β 1 controls multiple checkpoints governing allergy and autoimmunity [J]. Immunity, 2020, 52(6): 1202–1214.
- [50] PERONI DG, NUZZI G, TRAMBUSTI I *et al.* Microbiome composition and its influence on the development of allergic diseases [J]. Front Immunol, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00700
- [51] SATOH-TAKAYAMA N, VOSSHENRICH CAJ, LESIEAN-POTTIER S, *et al.* Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense [J]. Immunity, 2008, 29(6): 958–970.
- [52] ABRIL AG, CARRERA M, SANCHEZ-PEREZ A, *et al.* Gut microbiome proteomics in food allergies [J]. Int J Mol Sci. 2023, 24(3): 2234.
- [53] LIU X, NAGY P, BONFINI A, *et al.* Microbes affect gut epithelial cell composition through immune-dependent regulation of intestinal stem cell differentiation [J]. Cell Rep, 2022, 38(13): 2211–1247.
- [54] PAONE P, CANI PD. Mucus barrier, mucin, and Intestinal microbiome:

- Expected sticky partners [J]. *Intestinal*, 2020, 69: 2232–2243.
- [55] SLIVE ZM, BLIKSLAGER AT. The integral role of tight junction proteins in the repair of injured intestinal epithelium [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 972.
- [56] SICARD JF, BIHAN G, VOGELEER P, *et al.* Interaction of intestinal bacteria with intestinal mucus components [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 387.
- [57] SUPINDA BUNYAVANICH M, BERIN C. Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(6): 1468–1477.
- [58] STUMPF F. Look at the stinky side of physiology: Transport of short-chain fatty acids [J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470: 571–598.
- [59] WANG KP, CHENG F, PAN XL, *et al.* Investigation of the transport and absorption of *Angelica sinensis* polysaccharide through gastrointestinal tract both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1360–1371.
- [60] BAI JY, LI TT, ZHANG WH, *et al.* Systematic assessment of oat β -glucan catabolism during *in vitro* digestion and fermentation [J]. *Food Chem*, 2021, 348: 8308–8146.
- [61] KOH A, VADDER FD, PETIA KD, *et al.* From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332–1345.
- [62] ZHANG DD, LIU J, CHNE G, *et al.* Interactions between polysaccharides and gut microbiota: A metabolomic and microbial review [J]. *Food Res Int*, 2022, 160: 0963–9969.
- [63] 崇洁, 马继登, 张进威, 等. SCFAs 对肠道免疫调控的研究进展[J]. *生命科学*, 2023, 35(5): 663–670.
CHONG J, MA JD, ZHANG JW, *et al.* Research progress of intestinal immune regulation by SCFAs [J]. *Life Sci*, 2023, 35(5): 663–670.
- [64] CHRIST S, DABEK A, VOITALA M, *et al.* The prominent role of butyrate relative to beta-hydroxybutyrate as a histone deacetylase inhibitor, transcriptional regulator and anti-inflammatory molecule [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 742.
- [65] MARKUS W, KAUTENBUEGER T, DAUMANN H, *et al.* Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon [J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(9): 587–593.
- [66] KNETHEN VA, HEINICKE U, WEIGERT A, *et al.* Histone deacetylation inhibitors act as regulators of regulatory T cells [J]. *Mol Sci*, 2020, 21(7) : 2356.
- [67] TAN JK, MACIA L, MACKAY CR. Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(2): 361–370.
- [68] NADEEM A, SIDDIQUI N, ALHARBI NO, *et al.* Acute glutathione depletion leads to enhancement of airway reactivity and inflammation via p38MAPK-iNOS pathway in allergic mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22 (1): 222–229.
- [69] LOVING CL, SHAWN MDB, BRADLEY LB, *et al.* Effect of dietary β -glucan on intestinal microbial diversity and *Salmonella* vaccine immunogenicity and efficacy in pigs [J]. *Vet Microbiol*, 2023, 278: 1378–1135.
- [70] ALJEWICZ M, NALEPA B, CIESIELSKI S. The influence of different types of β -glucans on the gut microbiota of rats fed milk gels [J]. *J Funct Foods*, 2022, 89: 1756–4646.
- [71] COSTANZO M, PAULIS N, BIASUCCI G. Butyrate: A link between early life nutrition and gut microbiome in the development of food allergy [J]. *Life*, 2021, 11(5): 384.
- [72] WANG CC, WU H, LIN FH, *et al.* Sodium butyrate enhances intestinal integrity, inhibits mast cell activation, inflammatory mediator production and JNK signaling pathway in weaned pigs [J]. *Innate Immun*, 2017, 24: 40–46.
- [73] RORIE JW, KEOWN NM. Understanding the physics of functional fibers in the gastrointestinal tract: An evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble fiber [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2017, 117(2): 251–264.
- [74] SIMA P, VANNUCCI L, VETVICKA V. β -glucans and cholesterol (Review) [J]. *Mol Med*, 2018, 41: 1799–1808.
- [75] LIU B, YANG T, LUO Y, *et al.* Oat β -glucan inhibits adipogenesis and hepatic steatosis in high fat diet-induced hyperlipidemic mice via AMPK signaling [J]. *J Funct Foods*, 2018, 41: 77–82.
- [76] MO XX, SUN YH, LIANG XL, *et al.* Insoluble yeast β -glucan attenuates high-fat diet-induced obesity by regulating gut microbiota and its metabolites [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 281: 8144–8617.
- [77] SEIICHIRO A, YASUNORI I, NORIKO K, *et al.* Effects of high β -glucan barley on visceral fat obesity in Japanese individuals: A randomized, double-blind study [J]. *Nutrition*, 2017, 42: 1–6.
- [78] CHAKRABORTY S, RAJESWARI VD. Biomedical aspects of beta-glucan on glucose metabolism and its role on primary gene PIK3R1 [J]. *J Funct Foods*, 2022, 99: 1756–4646.
- [79] GUO HQ, WU HL, KONG XQ, *et al.* Oat β -glucan ameliorates diabetes in high fat diet and streptozotocin-induced mice by regulating metabolites [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 113: 2955–2863.
- [80] WU LJ, ZHAO J, ZHANG XN, *et al.* Antitumor effect of soluble β -glucan as an immune stimulant [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 179: 116–124.
- [81] CHOROMANSKA A, KULBACKA J, REMBIALKOWSKA N, *et al.* Anticancer properties of low molecular weight oat beta-glucan-An *in vitro* study [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 80: 23–28.
- [82] XIE WY, SHAO F, DUAN XH, *et al.* Whole β -glucan particle attenuates AOM/DSS-induced colorectal tumorigenesis in mice via inhibition of intestinal inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1017475
- [83] ZHANG XR, LI TT, LIU SW, *et al.* β -glucan from *Lentinus edodes* inhibits breast cancer progression via the Nur77/HIF-1 α axis [J]. *Biosci Rep*, 2020. DOI: 10.1042/BSR20201006

(责任编辑: 郑丽 张晓寒)

作者简介



刘雅利, 硕士研究生, 主要研究方向为食物过敏。

E-mail: liuyali0099@163.com



车会莲, 博士, 教授, 主要研究方向为食物过敏。

E-mail: chehuiLian@cau.edu.cn