



肠道菌群改变与结核分枝杆菌感染相互作用的研究进展

王浩然 姚娇 赵德明 杨利峰 周向梅*

中国农业大学动物医学院 北京 100193

摘要: 人体内肠道菌群数量庞大, 参与机体物质代谢以及免疫应答反应, 成为目前众多研究的热点。肠道菌群对于维持呼吸系统稳态, 特别是肺部的稳态发挥着重要作用。目前越来越多的结果证明肠道菌群对机体免疫系统具有诱导和调节作用, 这种免疫反应的改变对于结核病的发病和治疗有着深远意义。本文梳理了近年来国内外发表的肠道菌群与结核病相关的文献, 讨论了结核分枝杆菌感染后肠道菌群的变化特征, 分析肠道菌群对机体免疫应答的影响机制, 探讨了饮食结构以及微生态制剂在结核病治疗过程中起到的作用, 以期有效预防和治疗结核病提供理论基础。

关键词: 肠道菌群, 结核病, 免疫应答, 短链脂肪酸, 抗结核药物

Association of gut microbiota change with *Mycobacteria tuberculosis* infection: a review

WANG Haoran YAO Jiao ZHAO Deming YANG Lifeng ZHOU Xiangmei*

College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China

Abstract: Large amount of gut microbiota (GM) in the human body participates in the body's material metabolism and immune response reactions. Gut microbiota plays an important role in maintaining the steady state of the respiratory system, especially the lungs. Gut microbiota is closely related to the development of tuberculosis. After reviewing the literatures on the correlation of gut microbiota with tuberculosis, we discuss here the characteristics of gut microbiota after tuberculosis infection, analyze the mechanism of gut microbiota on the body's immune response. Moreover, we also address the role of diet structure and microecological preparations in the treatment of tuberculosis to provide a theoretical basis for the effective prevention and treatment of tuberculosis.

Keywords: gut microbiota, tuberculosis, immune response, short-chain fatty acids, anti-tuberculosis drugs

结核病(Tuberculosis)是由结核分枝杆菌(*Mycobacteria tuberculosis*)引起的一种慢性消耗性疾病, 仅 2018 年全球就有 1 000 万人感染结核

病, 其中有 5%–10% 的人发展为活动性肺结核, 2018 年大约有 120 万人死于结核病。全球结核病主要发生区域集中在东南亚、非洲和西太平洋,

Foundation item: National Key Research and Development Program of China (2017YFD0500901)

*Corresponding author: Tel: 86-10-62734618; E-mail: zhouxm@cau.edu.cn

Received: 20-07-2020; **Accepted:** 20-08-2020; **Published online:** 21-09-2020

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFD0500901)

*通信作者: Tel: 010-62734618; E-mail: zhouxm@cau.edu.cn

收稿日期: 2020-07-20; 接受日期: 2020-08-20; 网络首发日期: 2020-09-21

其中主要的 8 个国家为印度(27%)、中国(9%)、印度尼西亚(8%)、菲律宾(6%)、巴基斯坦(6%)、尼日利亚(4%)、孟加拉国(4%)和南非(3%)，因此，为了达到世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出的 2035 年终止结核病的目标，控制结核分枝杆菌引起的感染刻不容缓^[1]。

肠道菌群(Gut Microbiota)在人体内有着十分重要的作用。在哺乳动物体内主要由厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门 4 种组成，其中厚壁菌门和拟杆菌门占总体菌群的 99%。菌群的稳态直接决定了人体对疾病的抵抗能力，此外，肠道菌群的代谢产物对机体的能量转换、免疫应答具有十分重要的影响^[2]。

近年来的研究发现，肠道菌群的失调可引起多种炎症反应，通过肠-肺轴(Gut-Lung Axis)降低肺部清除病原菌的能力，所以肠道菌群的稳态对肺部的健康有着重要作用，肠道菌群的稳态主要由肠道内固有细菌、肠道代谢产物以及可迁移的免疫细胞组成，三者可起到免疫调控的作用，而这种调控可提供给肺部相对健康的环境，同时提高肺部清除病原菌的能力，但当这种肠道稳态遭到破坏，机体的免疫受到抑制，肺部清除菌的能力显著下降，造成慢性肺部疾病的发生^[3]。另外，结核分枝杆菌感染机体后也会改变肠道菌群的结构。本文着眼于肠道菌群失调与结核分枝杆菌感染之间的关系，梳理已有的研究文献，讨论肠道菌群失调与结核病的作用机制，以期为进一步防治结核病的发生、发展提供科学依据，也为开发更好的治疗药物提供新型靶点奠定理论基础。

1 肠道菌群改变对结核分枝杆菌感染的影响

1.1 肠道菌群及代谢产物通过调节机体免疫对结核病的影响

肠道菌群及其代谢产物通过直接或间接的方式调节先天性免疫或获得性免疫。普遍认为肠道上皮屏障可以将共生菌限制在肠道内，但肠道菌

群产生的代谢物可以进入循环系统被免疫细胞识别，进而调节机体免疫。

特定的菌群可以诱导不同的免疫表型，在无菌小鼠中定殖产生多糖的脆弱类杆菌(*Bacteroides fragilis*)可以诱导 CD4⁺ T 细胞的产生，这种免疫细胞通过分泌大量的 INF- γ 和 TNF- α 来维持 TH1 和 TH2 细胞之间的稳态^[4]。相似的研究也证明在无菌小鼠肠道内定殖梭状菌属(*Clostridium*)会激活肠道和全身 Treg 细胞，促进 IL-10 的分泌^[5]。然而 IL-10 对结核引起的过度炎症造成的免疫病理损伤具有抑制作用^[6]。肠道益生菌近年来被证明具有促进机体免疫、调节细胞因子分泌等作用，在新型微生态制剂的开发上，乳酸菌作为热门菌群被众多研究人员所关注。Bravo 等研究发现野猪粪便中分离的乳酸杆菌在体外实验中对牛分枝杆菌起到显著的抑制作用^[7]。类似的研究表明肠道菌群失调的小鼠饲喂植物乳酸杆菌后，肺部树突状细胞的表面受体(Macrophage-Inducible C-Type Lectin, MINCLE)表达增加，Treg、CD4⁺ T 细胞均受到抑制，INF- γ 、IL-6、IL-12 和 IL-17 均显著下调，结核分枝杆菌的生长也受到抑制^[8]。

肠道菌群的代谢产物不仅为免疫细胞提供信号，还能直接对细菌起到抑制作用。丁酸作为肠道菌群的主要代谢产物中的一种，近年来的研究表明，丁酸可以清除小鼠肺部的牛分枝杆菌。Zhang 等的研究发现，丁酸钠能够抑制 THP-1 细胞中 HDAC1、HDAC2 及 HDAC3 的表达，增强组蛋白乙酰化水平；并提高抗菌肽 LL37，抑制 NF κ B 信号通路，促进细胞凋亡，抑制胞内牛分枝杆菌繁殖；在以 C57BL/6 小鼠建立的牛结核病的动物模型中，使用丁酸钠作为一种药物在感染牛分枝杆菌前持续腹腔注射一个月，发现丁酸钠可以减少小鼠肺脏的载菌量，并减少炎性细胞的招募，从而对牛结核病起到良好的预防效果^[9]。

吲哚丙酸(Indole Propionic Acid, IPA)是肠道菌群的代谢产物之一，IPA 可通过提高巨噬细胞

自噬的能力抑制结核分枝杆菌的增殖^[10]。另外的研究发现, 无论细胞内的色氨酸含量是多少, IPA 都可以抑制结核分枝杆菌生成色氨酸^[11]。IPA 仍然是第一个发现比目前的抗结核药物能更有效地对抗结核分枝杆菌的微生物衍生的代谢物。

总体来说, 肠道微生物对免疫的调节可总结为以下几点: (1) 肠道菌群产生的短链脂肪酸可通过调控细胞自噬或凋亡起到抑制结核分枝杆菌生长的作用; (2) 特定的细菌可引起 CD4⁺T 等免疫细胞变化, 进而影响结核分枝杆菌的生长; (3) 益生菌可能对巨噬细胞、DC 细胞以及 TLR 受体起到调控作用。

1.2 抗生素处理或病原菌定殖介导的肠道菌群紊乱对结核分枝杆菌感染的影响

肠道中含有大量的微生物细胞, 能够帮助人和动物消化食物、分解毒素, 并且产生一些维生素和必需氨基酸, 同时抵御病原微生物的入侵。近年来的研究表明, 肠道菌群失调会加剧结核分枝杆菌的感染。Meierovics 等使用广谱抗生素(氨苄青霉素、万古霉素、硫酸新霉素和甲硝唑)处理 4 周, 发现小鼠肠道菌群中的厚壁菌门和拟杆菌门都显著减少, 同时变形菌门的数量显著上升, 这种肠道菌群失调的小鼠肺部结核分枝杆菌的载菌量显著上升, 但小鼠血清中的细胞因子(INF- γ 、TNF- α)却没有显著改变; 但抗生素处理造成的菌群失调, 会引起肠道菌群中黏膜相关恒定 T 细胞(Mucosal-Associated Invariant, MAIT)的减少, 在肺中也有类似的淋巴细胞群, MAIT 细胞数量的减少会影响机体的抗结核作用; 此外, 菌群失调也会造成 MAIT 细胞 IL-17 分泌减少^[12]。IL-17 的分泌与中性粒细胞的募集、TH1 细胞诱导的炎症有关; IL-17 被证明可以抑制缺氧性和坏死性肉芽肿的发展, 从而限制结核病的进程^[13]。但 Khan 等的结果显示广谱抗生素处理后小鼠的肠道菌群结构遭到破坏, 小鼠肺部结核载菌量增加, 这种现象可能是由于 INF- γ 、TNF- α 等细胞因子及

CD4⁺T 细胞的减少所致^[14]。这 2 种看似矛盾的结果可能是抗生素处理时间不同所造成的, Meierovics 等^[12]在感染前 2 天停止使用抗生素, 在结核感染期内小鼠内源性的肠道菌群可能有所恢复, 这可能造成小鼠血液中细胞因子没有变化, 这也侧面证实了肠道菌群对结核的发展起到重要作用。

除了广谱抗生素处理造成肠道菌群的损伤, 致病菌(幽门螺旋杆菌)在肠道内大量的定殖也会造成肠道菌群失调。幽门螺旋杆菌是造成胃癌的因素之一, 严重影响着人类的健康。试验证明幽门螺旋杆菌在肠道内定殖后, 拟杆菌科的数量显著上升, 而梭菌目、瘤胃球菌、毛螺球菌和普雷沃氏菌的含量都显著下降, 但结核分枝杆菌在肺部的载菌量显著增加, 可能与幽门螺旋杆菌的定殖增加了细胞 IL-10 的分泌有关^[15]。

上述研究表明, 在结核病的治疗期间要谨慎使用广谱抗生素, 以防对结核病的治疗产生负面作用, 此外, 在结核病的治疗方面也应该将其他致病菌治疗一并考虑。

1.3 饮食介导的肠道菌群稳态对结核分枝杆菌感染的影响

饮食对肠道菌群的影响可以间接地影响结核分枝杆菌的易感性。饮食中的营养物质已被证明可以调控结核患者的免疫效应。文献表明, 饲喂苹果多糖的小鼠可以显著提高肠道中拟杆菌和乳酸杆菌的数量, 并显著降低厚壁菌门的数量, 同时短链脂肪酸的分泌也显著提升; 苹果多糖不仅有调节肠道稳态的功能, 对于一些慢性疾病也表现出良好的治疗效果, 其机制可能与提高机体自噬、促进 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌有关^[16]。细胞因子 IL-1 β 与 TNF- α 以及自噬在对抗结核感染中起到关键作用。此外, 苹果多糖来源于苹果渣, 服用苹果多糖还能避免苹果糖分过高的风险。由此可知, 苹果多糖对肠道健康具有积极意义。

维生素 A 近年来被证明在维持肠道菌群的稳

态中起到关键性作用。维生素 A 缺乏的儿童肠道梭菌属减少, 导致肠道菌群失调和腹泻的发生。维生素 A 的代谢中间产物全反式维甲酸(All-Trans-Retinoic Acid, atRA), 将 atRA 制作成可吸入的全反式维甲酸微球可以显著降低感染结核分枝杆菌小鼠的肺部载菌量, 并提高自噬的水平^[17]。

维生素 D 具有促进肠道组织分化、维护肠道屏障紧密连接的作用。维生素 D 的活化形式 1,25-二羟基维生素 D3 是一种强大的免疫调节剂, 能增强抗菌肽的表达, 诱导单核巨噬细胞自噬^[18]。1,25-二羟基维生素 D3 上调甘露糖受体的表达, 并增强单核/巨噬细胞的吞噬能力, 还能诱导自噬基因的表达, 有助于消除病原体诱导的吞噬小体成熟阻滞, 限制 Mtb 等细胞内病原体的生长^[19]。研究发现饮食中富含矿物质, 尤其是 Ca^{2+} 可以抵抗结核分枝杆菌的感染。当使用异烟肼和利福平对抗结核分枝杆菌时, 机体摄入大量 Ca^{2+} 可增强巨噬细胞的自噬^[20]。

由此可见, 一些维生素类、苹果酸等营养物质具有提高结核病患者巨噬细胞的自噬作用来达到清除结核分枝杆菌的作用。此外, 维生素的小分子代谢产物具有制备成吸入式药物的潜力, 未来可以作为宿主导向疗法(Host-Directed Therapy, HDT)的药物有助于结核病的治疗与预后。

1.4 肠道菌群可作为一种生物学标识区分结核患者与健康人

最近越来越多的研究人员聚焦于生物标志物的研究, 这些标志物可以准确诊断结核病, 预测潜伏结核病向活动性结核病的进展。开发肠道微生物区系生物标志可能是检测、治疗结核病新的研究领域。有研究确定了结核病人与健康人的肠道菌群有 25 种微生物差异, 其中 2 种富集于结核病患者, 其余 23 种富集于健康人群, 健康人群中富集的 9 种细菌是产生丙酸、丁酸、醋酸的主要菌群。通过 KEGG 通路预测可知抗坏血酸和生物素

合成通路富集在健康人中, 而黄素、叶酸、维生素 B6 和硫胺素的生物合成的通路在结核患者内富集; 进一步的试验表明, 选用人罗斯拜瑞氏菌(*Roseburia hominis*)、食葡萄糖罗斯拜瑞氏菌(*Roseburia inulinivorans*)和副流感嗜血杆菌(*Hemophilus parainfluenzae*)这 3 种细菌区分健康人与活动性结核病人时, 药时曲线下面积(Area Under the Cure, AUC)为 84.6%, 因此 *Roseburia hominis*、*Roseburia inulinivorans* 和 *Hemophilus parainfluenzae* 这些肠道菌群富集可以作为健康机体的生物学标志^[21]。

肠道菌群分泌的短链脂肪酸(Short Chain Fatty Acids, SCFAs)不仅可以强化肠道上皮细胞的完整性, 还能通过激活 G 蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptors, GPCRs)在呼吸道远端粘膜部的炎症反应中起到重要作用。例如, GPR41 和 GPR43 信号可激活丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinases, MAPK), 从而诱导促炎反应^[22]。另一方面, GPR43 可以通过抑制活化 B 细胞核因子 κ 轻链增强子(NF- κ B)通路来激活核 β -Arrestin-2 通路, 从而形成抗炎环境^[23]。这个结果证明了短链脂肪酸在维持机体炎症稳态方面起到重要作用。因此, 结核病患者全身炎症的增加和伴随的免疫反应的损害可能意味着产生短链脂肪酸微生物区系的丧失。

目前结核病的诊断还是主要通过检测细胞免疫产生的细胞因子 IFN- γ 来进行, 但是存在着特异性和敏感性低的缺点。越来越多的分子生物学方法被开发用来提高诊断的精确性。未来通过肠道微生物区系生物特征的变化来区分健康机体与患病机体是一个新的研究领域和方向, 对于结核病的诊断开辟了新的思路。

2 结核分枝杆菌感染对肠道菌群的影响

肠道菌群在结核分枝杆菌感染期间受到影响。近年来, 大量的研究结果表明, 结核分枝杆

菌感染机体后会改变肠道菌群的结构。Sekyere 等和 Hu 等的研究发现, 小鼠感染结核分枝杆菌后, 厚壁菌门以及梭菌目的数量显著下降^[24]; 与小鼠感染结核的研究结果类似, 人类与恒河猴感染结核后粪便中菌群数量、丰富度和多样性仅有轻微的下降, 但菌群结构却出现显著变化^[25]。从菌群组成上来看, 结核病患者厚壁菌门以及梭菌目的数量显著下降, 同时脆弱类杆菌(*Bacteroides fragilis*)等类杆菌属的含量显著增多。

同种结核分枝杆菌对不同宿主肠道菌群有轻微的改变, 但结核分枝杆菌的不同菌株对机体肠道菌群结构的影响不同。结核分枝杆菌复合体(*Mycobacterium tuberculosis* Complex, MTBC)是结核病的病原体, 由 8 个亚种组成, 西非地区的结核病除了结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)外, 还由非洲分枝杆菌(*Mycobacterium africanum*, MAF)引起, 2 种菌株感染都出现相同的临床症状^[26]。Namasivayam 等对西非马里地区的 MAF 或 MTB 感染患者在抗结核治疗(Anti Tuberculosis Treatment, ATT)之前和期间的肠道菌群特征进行了比较, 结果发现, 与 MTB 患者和健康人群相比, MAF 感染的患者在样本聚类分析中表现出显著性差异, MAF 患者与健康人群的肠道相比变形菌门的肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)显著增加, 这种菌是一种条件性致病菌, 严重威胁肠道菌群的稳态, 但这种条件性致病菌并没有出现在普通 Mtb 患者的肠道内; 此外, 在 MAF 和 MTB 感染组中, ATT 导致了类似的微生物区系组成的改变^[27]。

综上所述, 结核患者的肠道菌群物种的丰富度没有明显变化, 但是菌种组成存在较大差异, 不同菌株造成的变化有明显差异。菌群固有结构的破坏必定会对机体免疫造成一定的影响, 了解结核患者的肠道菌群变化对于调节机体免疫、开发生物标识具有重要意义。

3 结核治疗药物对肠道菌群的影响

使用抗结核药物(异烟肼、利福平)治疗结核时, 宿主免疫系统不能产生永久性保护的机制尚未阐明。为解决这一问题, Khan 等用利福平、吡嗪酰胺和异烟肼联合治疗小鼠后, 肠道菌群发生显著变化, 异烟肼和吡嗪酰胺联用时提高了小鼠肠道内拟杆菌的丰富度, 而单用利福平处理后减少了厚壁菌门的数量, 增加了疣微菌门和拟杆菌门的数量; 这类肠道菌群失调的小鼠肺部的载菌量会增加, 这种情况可以采用健康小鼠的粪便移植技术得到缓解。异烟肼和吡嗪酰胺处理小鼠的巨噬细胞表现出呼吸能力和 ATP 产率下降, 同时对结核分枝杆菌的生长表现出更强的耐受性; 此外, 这种处理获得的巨噬细胞产生的白介素(IL-1 β)、肿瘤坏死因子(TNF- α)以及主要组织相容性复合物(Major Histocompatibility Complex II, MHC II)与正常细胞相比均显著下降^[28]。但目前尚不清楚抗结核类药物如何影响巨噬细胞的功能, 有可能是由于肠道菌群代谢产物通过机体循环影响了巨噬细胞的功能。

其他的试验证明, 抗结核药物异烟肼、利福平等药物治疗结核病时会在短时间内破坏肠道菌群的稳态, 停药后 3 个月仍无法恢复到正常菌群, 同时肠道菌群失调也会造成 CD4⁺T 细胞的下降, 进而可能引起结核病的复发^[29]。

以上研究表明窄谱抗结核类药物虽然在结核治疗方面起到积极的作用, 但对于肠道菌群也有着不可逆转的损伤。肠道菌群紊乱可能改变肠道菌群的代谢产物, 例如短链脂肪酸(SCFAs)的分泌, 这些肠道代谢产物改变影响进入血液循环的浓度, 从而影响肺泡巨噬细胞、免疫细胞的功能和表型。

肠道菌群本身也可能对药物有影响。肠道微生物区系在药物的药代动力学(Pharmacokinetic, PK)中起着重要作用。另外, 肠道微生物群在改变代谢药物的转运蛋白和酶的表达水平方面具有

一定的作用。结核治疗失败最常见的原因是耐药结核菌株持续暴露在低治疗量的环境下。据报道,乙胺丁醇、异烟肼和吡嗪酰胺在血浆中的PK也有较大波动^[30]。Swanson 等认为,抗结核药物在血浆中的浓度波动是由抗结核药物本身引起的肠道微生物群失调的直接结果,如之前所述抗结核药物会造成肠道菌群的严重失调^[31]。在这种情况下,在抗结核药物治疗期间,利用微生态制剂重建损伤的肠道菌群来提高结核病的治疗效果,可能是未来的研究方向。

4 肠道菌群对结核疫苗保护效力的影响

目前世界通用的结核病疫苗只有卡介苗(*Bacillus Calmette-Guerin Vaccine*, BCG)。虽然卡介苗对幼年儿童有着良好的保护效果,但是随着年龄的增长这种保护效应逐渐消失。全球大约有40亿人接种了卡介苗。由于卡介苗在世界范围内的保护效力表现不一致,不能提供足够的保护,未能减少结核病负担。另外,多种药物和极端药物的大量使用,造成药物的治疗效率降低,同时产生了大量的耐药结核菌,因此,提高疫苗的保护效率迫在眉睫。目前影响BCG免疫效果的因素主要有3个方面:(1)非结核分枝杆菌干扰BCG介导的免疫应答;(2)分枝杆菌阻碍抗原的加工和呈递;(3)寄生虫干扰BCG诱导免疫应答。肠道菌群作为影响结核病病程的重要因素,是否同样也会对获得性免疫起到调控作用是我们应该关注的方向。Nadeem 等发现与正常小鼠相比,肠道菌群失调的小鼠免疫BCG后CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的活化显著降低;此外,肺和次级淋巴器官中记忆型CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的产率下降,T细胞IFN- γ 和TNF- α 的分泌量降低;最重要的是免疫肠道菌群失调的小鼠肺部载菌量(Colony-Forming Units, CFU)显著高于正常免疫小鼠^[32]。这些研究提示我们肠道菌群在获得性免疫中也起到重要作用,未来在开发新型结核疫苗的过程中,可以将调节肠道菌群稳态制成佐剂来

提高结核疫苗的保护作用。

5 总结与展望

肠道菌群与结核病密切相关,肠道菌群通过直接或间接的方式影响结核病的发生和发展,结核感染机体后肠道菌群会产生一系列的变化,此外,抗结核药物对机体无法产生永久性保护,可能与药物造成菌群失调有关。肠道菌群的代谢产物对机体的免疫应答和免疫细胞分型起到调控作用。为了提高结核病的治疗效果,通过饮食、外源添加微生态制剂或粪移植调控肠道菌群稳态能逆转结核病的发展趋势,此外,微生态制剂与抗结核药物联用或许能极大地提高药物的治疗效果,开发高效的结核疫苗是预防结核病的重要手段之一,肠道菌群的稳态对于提高疫苗的保护效应也起到积极的作用。诸多结果证明了关注结核患者肠道菌群的变化在预防、治疗结核病中起到关键性作用。

目前国内外对于肠道菌群失调与结核病临床病变关系的研究主要集中于表观变化的观察,其作用机制尚未完全明确。此外,随着耐药结核菌株的出现,结核病的治疗面临着前所未有的挑战,传统药物敏感性显著下降、治疗周期延长、预后不良等诸多问题等待我们解决。因此,未来应该从肠道菌群改变影响结核病发生发展的机制上进行深入研究,以期提出新型结核病治疗方案提供基础理论依据。

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report[R]. Geneva: World Health Organization, 2019
- [2] Franzosa EA, Huang K, Meadow JF, Gevers D, Lemon KP, Bohannan BJM, Huttenhower C. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112(22): E2930-E2938
- [3] Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, Hansbro PM. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. Nature Reviews Microbiology, 2017, 15(1): 55-63

- [4] Schirmer M, Smekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, Ter Horst R, Jansen T, Jacobs L, Bonder MJ, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity[J]. *Cell*, 2016, 167(4): 1125-1136.e8
- [5] Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system[J]. *Cell*, 2005, 122(1): 107-18
- [6] Wong EA, Evans S, Kraus CR, Engelman KD, Maiello P, Flores WJ, Cadena AM, Klein E, Thomas K, White AG, et al. IL-10 impairs local immune response in lung granulomas and lymph nodes during early *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *The Journal of Immunology*, 2020, 204(3): 644-659
- [7] Bravo M, Combes T, Martinez FO, Cerrato R, Rey J, Garcia-Jimenez W, Fernandez-Llario P, Risco D, Gutierrez-Merino J. Lactobacilli isolated from wild boar (*Sus scrofa*) antagonize *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin (BCG) in a species-dependent manner[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 01663
- [8] Negi S, Pahari S, Bashir H, Agrewala JN. Gut microbiota regulates muncle mediated activation of lung dendritic cells to protect against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1142
- [9] Zhang K, Hussain T, Wang J, Li MY, Wang WJ, Ma XJ, Liao Y, Yao J, Song YJ, Liang ZM, et al. Sodium butyrate abrogates the growth and pathogenesis of *Mycobacterium bovis* via regulation of cathelicidin (LL37) expression and NF- κ B signaling[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 433
- [10] Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(10): 3698-3703
- [11] Negatu DA, Yamada Y, Xi Y, Go ML, Zimmerman M, Ganapathy U, Dartois V, Gengenbacher M, Dick T. Gut microbiota metabolite indole propionic acid targets tryptophan biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *mBio*, 2019, 10(2): e02781-18
- [12] Meierovics A, Yankelevich WJC, Cowley SC. MAIT cells are critical for optimal mucosal immune responses during *in vivo* pulmonary bacterial infection[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(33): E3119-E3128
- [13] Dumas A, Corral D, Colom A, Levillain F, Peixoto A, Hudrisier D, Poquet Y, Neyrolles O. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2656
- [14] Khan N, Vidyarthi A, Nadeem S, Negi S, Nair G, Agrewala JN. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2016, 7: 529
- [15] Majlessi L, Sayes F, Bureau JF, Pawlik A, Michel V, Jouvion G, Huerre M, Severgnini M, Consolandi C, Peano C, et al. Colonization with *Helicobacter* is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Mucosal Immunology*, 2017, 10(5): 1178-1189
- [16] Wang S, Li Q, Zang Y, Zhao Y, Liu N, Wang YF, Xu XT, Liu L, Mei QB. Apple polysaccharide inhibits microbial dysbiosis and chronic inflammation and modulates gut permeability in HFD-fed rats[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 99: 282-292
- [17] O'connor G, Krishnan N, Fagan-Murphy A, Cassidy J, O'leary S, Robertson BD, Keane J, O'sullivan MP, Cryan SA. Inhalable poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microparticles encapsulating all-*trans*-retinoic acid (ATRA) as a host-directed, adjunctive treatment for *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2019, 134: 153-165
- [18] Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J, Stanford J. Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes[J]. *Immunology*, 1986, 57(1): 159-163
- [19] Afsal K, Selvaraj P. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the expression of mannose receptor, DC-SIGN and autophagy genes in pulmonary tuberculosis[J]. *Tuberculosis*, 2016, 99: 1-10
- [20] Zheng Q, Li Z, Zhou S, Zhang Q, Zhou L, Fu XR, Yang L, Ma YY, Hao XK. Heparin-binding hemagglutinin of *Mycobacterium tuberculosis* is an inhibitor of autophagy[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 33
- [21] Hu YF, Feng YQ, Wu JN, Liu F, Zhang ZG, Hao YN, Liang SH, Li BX, Li J, Lv N, et al. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, 9: 90
- [22] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, Junt T, Nicod LP, Harris NL, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(2): 159-166
- [23] Husted AS, Trauelsen M, Rudenko O, Hjorth SA, Schwartz TW. GPCR-mediated signaling of metabolites[J]. *Cell Metabolism*, 2017, 25(4): 777-796
- [24] Sekyere JO, Maningi NE, Fourie PB. *Mycobacterium*

- tuberculosis*, antimicrobials, immunity, and lung-gut microbiota crosstalk: current updates and emerging advances[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2020, 1467(1): 21-47
- [25] Hu YF, Yang QT, Liu B, Dong J, Sun LL, Zhu YF, Su HX, Yang J, Yang F, Chen XC, et al. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs[J]. *Journal of Infection*, 2019, 78(4): 317-322
- [26] De Jong BC, Antonio M, Gagneux S. *Mycobacterium africanum*-review of an important cause of human tuberculosis in west Africa[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(9): e744
- [27] Namasivayam S, Diarra B, Diabate S, Sarro YDS, Kone A, Kone B, Tolofoudie M, Baya B, Diakite MT, Kodio O, et al. Patients infected with *Mycobacterium africanum* versus *Mycobacterium tuberculosis* possess distinct intestinal microbiota[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2020, 14(5): e0008230
- [28] Khan N, Mendonca L, Dhariwal A, Fontes G, Menzies D, Xia JG, Divangahi M, King IL. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Mucosal Immunology*, 2019, 12(3): 772-783
- [29] Luo M, Liu Y, Wu PF, Luo DX, Sun Q, Zheng H, Hu R, Pandol SJ, Li QF, Han YP, et al. Alteration of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis[J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 822
- [30] Wiperman MF, Fitzgerald DW, Juste MAJ, Taur Y, Namasivayam S, Sher A, Bean JM, Bucci V, Glickman MS. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 10767
- [31] Swanson HI. Drug metabolism by the host and gut microbiota: a partnership or rivalry?[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2015, 43(10): 1499-1504
- [32] Nadeem S, Maurya SK, Das DK, Khan N, Agrewala JN. Gut dysbiosis thwarts the efficacy of vaccine against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 726