

罗伊氏乳杆菌调节仔猪肠道黏膜 免疫功能的研究进展

黄金秀^{1,2} 王琪^{1,2} 肖融^{1,2} 王瑞生^{1*}

(1.重庆市畜牧科学院,重庆 402460;2.农业部养猪科学重点实验室,重庆 402460)

摘要: 罗伊氏乳杆菌是一种天然存在于人和动物肠道内的优势乳酸菌,具有较强的耐受性和黏附能力,在抑制病原菌生长、调节肠道微生态平衡、增强肠黏膜免疫力等方面具有重要的功能。本文将重点阐述罗伊氏乳杆菌在胃肠道内的定植及其对仔猪肠道黏膜免疫功能的调控作用,为罗伊氏乳杆菌的合理开发与科学使用提供参考。

关键词: 罗伊氏乳杆菌;肠道;黏膜免疫;仔猪

中图分类号: S828

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2020)06-2454-06

动物肠道栖息着大量的微生物群体,这些微生物与宿主共同进化,形成稳定互利的共生系统,在宿主动物营养、生长发育、免疫等方面发挥着极其重要的作用。肠道微生物与宿主免疫系统间的协调与动物健康密切相关。诸多试验证实肠道菌群结构或组成的改变可以引起肠道免疫系统功能的紊乱,同时肠道免疫细胞、组织的改变也可以导致肠道微生态平衡的失调。罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)是一种天然存在于人和动物肠道内的优势乳酸菌。目前,人们已经从人、豚鼠、大鼠、猪、肉鸡中筛选到一些特异性的罗伊氏乳杆菌菌株,这些菌株均具有益生特性,有利于宿主动物健康。研究表明,罗伊氏乳杆菌对猪肠黏膜和小肠上皮细胞具有很强的黏附能力^[1-2],且具有抑制病原菌生长、调节肠道微生态平衡、增强机体免疫力等重要的生理功能^[3-4],是国际上公认的新型益生菌。本文就罗伊氏乳杆菌在胃肠道内的定植及其对仔猪肠道免疫功能的调控作用及机制进行综述,为罗伊氏乳杆菌的合理开发与科学使用提供参考。

1 罗伊氏乳杆菌在胃肠道内的定植

动物胃肠道系统是摄入食物消化和吸收的场所,某些特殊部位的微环境不利于微生物的定植,如胃酸造成的低 pH 及小肠前段的胆汁盐。因此,外源性微生物在胃肠道内定植的最关键一步就是要在这些严格的微环境中存活下来。比较不同乳酸菌在断奶仔猪肠道内的定植研究发现,与干酪乳杆菌 K9-1 和发酵乳杆菌 K9-2 相比,适应宿主的罗伊氏乳杆菌在仔猪肠道转运过程中存活更好^[5]。目前,人们分离得到的多种猪源罗伊氏乳杆菌菌株对低 pH 和胆汁盐都具有很强的耐受力^[6-7],可能与它们形成的生物膜有关^[8]。试验表明,定植在宿主胃肠道的罗伊氏乳杆菌能形成生物膜,但受宿主来源的影响,用来源于人、小鼠、大鼠、鸡和猪等不同宿主的 9 株罗伊氏乳杆菌处理无菌小鼠,发现不同来源的菌株在前胃内容物的数量类似,但只有鼠源罗伊氏乳杆菌能形成生物膜并黏附在前胃上皮细胞^[9]。进一步研究发现,猪源和鼠源罗伊氏乳杆菌菌株存在一种特异性的转运路径,即 SecA2-SecY2 通路^[10]。紧邻 SecA2

收稿日期:2019-12-05

基金项目:国家青年科学基金项目(31702151);重庆市财政专项资金项目(19513);重庆市百千万工程领军人才培养计划(19234)

作者简介:黄金秀(1977—),女,江西进贤人,研究员,博士,主要从事猪营养代谢与品质调控研究。E-mail: short00@163.com

* 通信作者:王瑞生,副研究员,E-mail: 50856054@qq.com

基因簇的 *Lr70902* 基因表达的是罗伊氏乳杆菌 100-23 的一种主要细胞壁蛋白,并通过 *SecA2* 系统进行分泌。*SecA2* 突变菌株仅缺失 *Lr70902* 蛋白,体内定植试验发现 *Lr70902* 蛋白的缺失使菌株无法正常形成生物膜,提示 *Lr70902* 蛋白和 *SecA2*-*SecY2* 通路是罗伊氏乳杆菌 100-23 形成生物膜的关键要素^[10]。然而,对于罗伊氏乳杆菌形成生物膜的分子机制及与菌株和宿主肠道上皮细胞之间的黏附力的关系,迄今仍不清楚。最近研究发现,罗伊氏乳杆菌能形成半渗透的生物相容性聚糖酞微球体生物膜,且该特性能促进其与肠上皮细胞的黏附,提高抗菌物质和抗炎因子的产生^[11-12]。

罗伊氏乳杆菌可以与黏蛋白和肠上皮细胞黏合,且某些菌株还可附着于多种宿主动物的肠上皮细胞上^[13-14],其机制可能是菌体表面分子与黏液层结合,如特定簇上的同源基因编码的黏液结合蛋白(MUBs)和 MUB 类似蛋白可作为黏附因子^[15]。罗伊氏乳杆菌 MUBs 多样性的研究发现,不同菌株的 MUBs 结构及在细胞表面的丰度存在明显的差异,且与其黏液结合能力密切相关^[16]。可见,MUBs 识别黏液蛋白或聚合能力存在菌株差异性,导致其表面黏附功能也因菌株不同而异。试验还发现,菌表多糖(exopolysaccharide, EPS)可促进罗伊氏乳杆菌 100-23 的定植,当突变果糖基转移酶(fructosyl transferase, *fff*)基因造成 EPS 无法合成时,明显减少 *fff* 突变菌株在无乳酸菌小鼠前胃和盲肠内的定植,但不影响它们在前胃上皮细胞表面的生物膜形成^[17]。因此,罗伊氏乳杆菌在肠道内的定植可能涉及多种机制的共同作用,以保证其益生功能的发挥。

2 罗伊氏乳杆菌对仔猪肠道黏膜免疫功能的影响

新生期和断奶期是仔猪个体发育的关键时期,也是肠道微生物区系构建的关键时期,这 2 个时期仔猪肠道微生物区系非常不稳定,而且免疫功能尚未发育完全,机体防御能力不足;当面临外界环境的不良刺激时,肠道极易受到致病菌侵袭导致腹泻等疾病的发生,对仔猪生长发育造成不可逆的负面影响。罗伊氏乳杆菌作为一种肠道优势菌,通过外源补充的方式对仔猪肠道微生物区系稳定及肠道黏膜免疫功能均具有正向调控作

用,主要途径包括:1)通过重塑肠道菌群结构,形成肠道微生物稳态平衡;2)通过提高肠道结构完整性,增强肠黏膜机械屏障功能;3)通过促进肠道免疫细胞发育及改变免疫因子的效应,提高肠黏膜免疫防御功能。

2.1 重塑肠道微生物菌群

外源补充罗伊氏乳杆菌可以重塑动物肠道菌群结构,进而影响肠道黏膜免疫功能,这已在啮齿动物、猪和人上得到大量证实。口服人源罗伊氏乳杆菌可以使肠道微生物区系失调的皮屑小鼠得到重塑,促进肠道微生物产生肌昔,再通过腺苷 A_{2A} 受体的作用减少 Th1/Th2 细胞及相关的细胞因子,降低机体炎症^[18]。罗伊氏乳杆菌作为肠道中的原籍菌,在新生阶段进行干预有助于仔猪肠道微生物群落的建立,促进肠道发育成熟,增强抵御病原菌感染的能力。试验发现,给新生仔猪补充猪源罗伊氏乳杆菌 KT260178,可促进罗伊氏乳杆菌在远端空肠和回肠的定植,同时增加盲肠内乳酸菌和双歧杆菌的总数,降低大肠杆菌和葡萄球菌的总数,改善机体抗氧化状态和免疫功能^[19]。在新生阶段灌服猪源罗伊氏乳杆菌 I5007 可影响仔猪肠道菌群结构及形成过程,提高肠道有益菌乳酸菌和双歧杆菌的数量,减少肠道潜在致病菌肠杆菌及梭菌属的数量,降低肠道 pH,增强肠道对炎症反应的抗性;而且灌服时间对肠道菌群结构及代谢过程的影响存在差异,间隔 4 d 灌服 1 次的作用效果优于新生早期连续 4 d 灌服^[20]。

补充罗伊氏乳杆菌也会影响断奶仔猪肠道微生物区系,且因菌株不同而异。口服罗伊氏乳杆菌 ZLR003 显著提高断奶仔猪空肠微生物多样性,改变肠道微生物组成,聚类分析表明罗伊氏杆菌组的空肠微生物组成更接近于抗生素组,而结肠和盲肠内容物微生物组成更接近于对照组^[21]。经罗伊氏乳杆菌发酵的饲料饲喂断奶仔猪,能明显抑制产肠毒性大肠杆菌(ETEC)在肠道内的定植,降低小肠及粪便中 ETEC 及其热稳定性肠毒素丰度^[22]。试验还发现,用 2 种不同的罗伊氏乳杆菌菌株分别发酵饲料,饲喂断奶仔猪后,与未发酵组相比,饲喂罗伊氏乳杆菌发酵饲料的仔猪粪便中 6 种不同细菌丰度发生显著改变,显著降低肠杆菌科丰度;而且,不同菌株的作用效果不同,罗伊氏乳杆菌 TMW1.656 可以提高光冈菌属数量,降低拟杆菌门数量,但罗伊氏乳杆菌 LTH5794 没有此

作用。进一步试验发现,罗伊氏乳杆菌 TMW 1.656 可产生 reutericyclin, 而罗伊氏乳杆菌 LTH5794 不能产生,说明罗伊氏乳杆菌 TMW1.656对仔猪肠道微生物的影响与 reutericyclin 的产生有关^[23],但其具体机制仍需深入研究。

2.2 增强肠道黏膜机械屏障功能

肠黏膜机械屏障是肠道黏膜免疫发挥作用的重要结构基础。研究表明,罗伊氏乳杆菌可以促进新生仔猪肠黏膜发育,改善肠道形态结构。给饲喂代乳粉的新生仔猪每日灌服罗伊氏乳杆菌 I5007,对 7 d 后的空肠绒毛高度、隐窝深度均无显著影响,但显著提高 14 d 后的空肠绒毛高度,说明早期灌服罗伊氏乳杆菌 I5007 对仔猪肠道形态的改善作用具有时间依赖性^[24]。给母猪喂养的新生仔猪每隔 4 d 灌服 1 次罗伊氏乳杆菌 I5007,也能提高仔猪十二指肠的绒毛高度及绒毛高度/隐窝深度、空肠绒毛高度/隐窝深度,且隔 4 d 灌服的效果优于前 4 天灌服;同时还发现,不管是隔 4 d 灌服,还是前 4 天灌服,回肠形态结构均未出现显著变化^[25],提示灌服罗伊氏乳杆菌 I5007 对新生仔猪肠道形态的影响主要体现在十二指肠和空肠上。在断奶仔猪的试验上也发现,饲料中添加罗伊氏乳杆菌,使平均日增重显著提高,回肠绒毛高度显著提高,回肠隐窝深度显著降低,回肠和空肠的绒毛高度/隐窝深度也显著提高^[26-27]。可见,外源补充罗伊氏乳杆菌也能改善断奶仔猪肠道形态,增强肠道黏膜屏障功能。

罗伊氏乳杆菌还可通过促进紧密连接蛋白(tight junctions, TJs)的表达来维持上皮细胞的屏障功能。体内外试验表明,罗伊氏乳杆菌 I5007 能促进仔猪肠上皮细胞闭锁蛋白、闭合蛋白和紧密连接蛋白-1(ZO-1)等 TJs 蛋白的表达,增强仔猪肠黏膜屏障功能;同时还能明显抑制脂多糖所致炎症因子表达量的升高和 TJs 蛋白表达量的下降,且具有一定的时间依赖性^[26]。Wang 等^[3]对猪肠上皮细胞的试验发现,罗伊氏乳杆菌 LR1 可阻碍肠毒性大肠杆菌诱导引起的 ZO-1 表达异常,进而维持猪肠上皮细胞屏障的完整性。Yi 等^[26]在断奶仔猪的试验上也发现,罗伊氏乳杆菌 LR1 显著提高空肠和回肠黏膜的 ZO-1 和闭合蛋白的基因表达。在 IPEC-1 细胞感染 ETEC K88 前加入罗伊氏乳杆菌 LR1,能降低上皮细胞通透性,减少大肠杆菌对 IPEC-1 细胞的黏附和入侵;同时提高 ZO-1

和闭合蛋白的表达水平,其作用机制可能是通过肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)信号通路调控,用 MLCK 抑制剂 ML-7 处理 IPEC-1 细胞,阻碍了罗伊氏乳杆菌 LR1 对感染 ETEC K88 的细胞 TJs 蛋白表达的促进作用^[28]。此外,罗伊氏乳杆菌 ZJ617 通过抑制脂多糖诱导下 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38MAPK)和细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK 1/2)的磷酸化,减少肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化,从而恢复紧密连接蛋白的表达,维持紧密连接的结构^[29]。

2.3 促进肠道免疫防御功能

在仔猪新生期间间隔 4 d 灌服罗伊氏乳杆菌 I5007,对回肠 CD4⁺、CD8⁺和 IgA⁺阳性细胞数量的影响不显著,但有降低 CD8⁺阳性细胞数量的趋势,同时显著降低肠系膜淋巴结中与 Th1 型相关细胞因子干扰素- γ (IFN- γ) mRNA 水平,显著提高与 Treg 型相关细胞因子转化生长因子- β (TGF- β) mRNA 水平,增强仔猪黏膜免疫耐受^[20]。断奶仔猪饲料中添加罗伊氏乳杆菌 LR1,显著提高回肠黏膜分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)含量以及肠道黏膜抗炎因子白细胞介素-22(IL-22)和 TGF- β 含量^[26]。罗伊氏乳杆菌 LR1 还可抑制肠毒性大肠杆菌诱导的促炎因子白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,而促进抗炎细胞因子白细胞介素-10(IL-10)的表达^[30]。可见,罗伊氏乳杆菌可通过改变肠道相关细胞因子的作用来影响仔猪肠道及整体免疫防御功能,但其具体机制仍不清楚。无菌小鼠补充罗伊氏乳杆菌可诱导小肠 CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺双阳性上皮内 T 淋巴细胞(DP IELs)的生成,其机制是通过产生内源性色氨酸激活 CD4⁺T 细胞的芳烃受体,导致 ThPOK 下调,再将肠道上皮内 CD4⁺T 细胞重塑为免疫调节性 T 细胞^[31]。罗伊氏乳杆菌也可诱导抗炎性 Treg 细胞,但其抗炎性作用并不总是由诱导抗炎性 Treg 细胞引起的^[32]。在 Treg 细胞缺失的小鼠,罗伊氏杆菌通过肌苷-腺苷 A_{2A}受体途径抑制 Th1/Th2 细胞的分化并下调促进细胞因子 IFN- γ 和白细胞介素-4(IL-4)的水平,进而降低机体炎症反应^[19]。

宿主内源防御肽作为机体第 1 道防御线,是先天性免疫系统的重要组成部分,主要由胃肠道

内的肠上皮细胞和吞噬细胞产生。研究表明,罗伊氏乳杆菌可以通过诱导肠道内源防御肽的产生来刺激先天性免疫功能。用罗伊氏乳杆菌 I5007 灌服新生仔猪 20 d,显著提高空肠 β -防御素 *pBD2* 及结肠 *pBD2*、*pBD3*、*pBD114*、*pBD129* 的 mRNA 表达,并显著增加结肠内容物中丁酸含量,显著提高结肠组织中过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (*PPAR- γ*) 和 G 蛋白偶联受体 41 (*G protein-coupled receptor 41*, *GPR41*) 的 mRNA 表达量,提示罗伊氏乳杆菌 I5007 刺激新生仔猪结肠防御肽的表达,其作用机制可能是通过增加结肠丁酸含量进而上调其下游分子 *PPAR- γ* 和 *GPR41* 表达来发挥作用,而不是通过改变肠道菌群结构来实现^[33]。IPEC-J2 细胞培养试验表明,与肠上皮细胞接触并不是罗伊氏乳杆菌 I5007 刺激防御肽表达的必要条件^[34]。此外,罗伊氏乳杆菌 I5007 刺激猪肠道先天性免疫防御肽表达的同时不会诱发炎症反应,并且可以通过抑制 ETEC K88 定植黏附、降低 *TNF- α* 和 *IL-6* 的过表达以及刺激 *IL-10* 的表达来缓解由 ETEC K88 引起的炎症反应^[34]。

3 小 结

罗伊氏乳杆菌在仔猪胃肠道环境中具有较强的耐受性和黏附能力,能在消化道内定植并且存活下来形成生物屏障,且存在菌株差异性特点。在新生期和断奶期外源补充罗伊氏乳杆菌,对仔猪肠道微生物群落的正常构建、肠黏膜免疫系统功能的发育与成熟具有重要的作用。因此,罗伊氏乳杆菌作为一种益生菌,具有较高的理论研究和应用价值,未来需要进一步探究在仔猪肠道内定植的分子机制及影响因子,深入探明其调节仔猪肠道黏膜免疫的分子信号通路,为适用于仔猪消化道内环境的新型功能性益生菌的改造和开发提供理论依据。

参考文献:

- [1] HOU C L, WANG Q W, ZENG X F, et al. Complete genome sequence of *Lactobacillus reuteri* I5007, a probiotic strain isolated from healthy piglet[J]. *Journal of Biotechnology*, 2014, 179: 63-64.
- [2] LI X J, YUE L Y, GUAN X F, et al. The adhesion of putative probiotic lactobacilli to cultured epithelial cells and porcine intestinal mucus[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2008, 104(4): 1082-1091.
- [3] WANG Z L, WANG L, CHEN Z, et al. *In vitro* evaluation of swine-derived *Lactobacillus reuteri*: probiotic properties and effects on intestinal porcine epithelial cells challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli* K88[J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2016, 26(6): 1018-1025.
- [4] HOU C L, ZENG X F, YANG F J, et al. Study and use of the probiotic *Lactobacillus reuteri* in pigs: a review [J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2015, 6: 14.
- [5] ZHAO X, WANG W, BLAINE A, et al. Impact of probiotic *Lactobacillus* sp. on autochthonous lactobacilli in weaned piglets[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2019, 126(1): 242-254.
- [6] YU T, YANG X, WANG Z, et al. Draft genome sequence of *Lactobacillus reuteri* strain LR CGMCC 11154, isolated from the feces of healthy weaned piglets[J]. *Microbiology Resource Announcements*, 2019, 8(10): e00085-19.
- [7] SEO B J, MUN M R, REJISH K VJ, et al. Bile tolerant *Lactobacillus reuteri* isolated from pig feces inhibits enteric bacterial pathogens and porcine rotavirus[J]. *Veterinary Research Communications*, 2010, 34(4): 323-333.
- [8] SALAS-JARA M J, ILABACA A, VEGA M, et al. Biofilm forming *Lactobacillus*: new challenges for the development of probiotics[J]. *Microorganisms*, 2016, 4(3): 35.
- [9] FRESE S A, MACKENZIE D A, PETERSON D A, et al. Molecular characterization of host-specific biofilm formation in a vertebrate gut symbiont[J]. *PLoS Genetic*, 2013, 9(12): e1004057.
- [10] FRESE S A, BENSON A K, TANNOCK G W, et al. The evolution of host specialization in the vertebrate gut symbiont *Lactobacillus reuteri*[J]. *PLoS Genetic*, 2011, 7(2): e1001314.
- [11] OLSON J K, RAGER T M, NAVARRO J B, et al. Harvesting the benefits of biofilms: a novel probiotic delivery system for the prevention of necrotizing enterocolitis[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2016, 51(6): 936-941.
- [12] NAVARRO J B, MASHBURN-WARREN L, BAKALETZ L O, et al. Enhanced probiotic potential of *Lactobacillus reuteri* when delivered as a biofilm on dextranomer microspheres that contain beneficial cargo [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 489.

- [13] ROOS S, JONSSON H. A high-molecular-mass cell-surface protein from *Lactobacillus reuteri* 1063 adheres to mucus components [J]. *Microbiology*, 2002, 148(2):433-442.
- [14] KLEEREBEZEM M, HOLS P, BERNARD E, et al. The extracellular biology of the lactobacilli [J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2010, 34(2):199-230.
- [15] GUNNING A P, KAVANAUGH D, THURSBY E, et al. Use of atomic force microscopy to study the multi-modular interaction of bacterial adhesins to mucins [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(11):1854.
- [16] MACKENZIE D A, JEFFERS F, PARKER M L, et al. Strain-specific diversity of mucus-binding proteins in the adhesion and aggregation properties of *Lactobacillus reuteri* [J]. *Microbiology*, 2010, 156(11):3368-3378.
- [17] SIMS I M, FRESE S A, WALTER J, et al. Structure and functions of exopolysaccharide produced by gut commensal *Lactobacillus reuteri* 100-23 [J]. *The ISME Journal*, 2011, 5(7):1115-1124.
- [18] HE B, HOANG T K, WANG T, et al. Resetting microbiota by *Lactobacillus reuteri* inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A_{2A} receptors [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2017, 214(1):107-123.
- [19] YANG J J, WANG C L, LIU L Q, et al. *Lactobacillus reuteri* KT260178 supplementation reduced morbidity of piglets through its targeted colonization, improvement of cecal microbiota profile, and immune functions [J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2019, 18:1-10.
- [20] 刘宏. 发酵乳酸杆菌 I5007 干预新生仔猪产道菌群形成及黏膜免疫的研究 [D]. 硕士学位论文. 北京: 中国农业大学, 2013:49-56.
- [21] ZHANG D Y, JI H F, LIU H, et al. Changes in the diversity and composition of gut microbiota of weaned piglets after oral administration of *Lactobacillus* or an antibiotic [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2016, 100(23):10081-10093.
- [22] YANG Y, GALLE S, LE M H A, et al. Feed fermentation with reuteran- and levan-producing *Lactobacillus reuteri* reduces colonization of weanling pigs by Enterotoxigenic *Escherichia coli* [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2015, 81(17):5743-5752.
- [23] YANG Y, ZHAO X, LE M H, et al. Reutericyclin producing *Lactobacillus reuteri* modulates development of fecal microbiota in weanling pigs [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6:762.
- [24] LIU H, ZHANG J, ZHANG S H, et al. Oral Administration of *Lactobacillus fermentum* I5007 favors intestinal development and alters the intestinal microbiota in formula-fed piglets [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62(4):860-866.
- [25] YANG F J, WANG A N, ZENG X F, et al. *Lactobacillus reuteri* I5007 modulates tight junction protein expression in IPEC-J2 cells with LPS stimulation and in newborn piglets under normal conditions [J]. *BMC Microbiology*, 2015, 15:32.
- [26] YI H B, WANG L, XIONG Y X, et al. Effects of *Lactobacillus reuteri* LR1 on the growth performance, intestinal morphology, and intestinal barrier function in weaned pigs [J]. *Journal of Animal Science*, 2018, 96(6):2342-2351.
- [27] YU H F, WANG A N, LI X J, et al. Effect of viable *Lactobacillus fermentum* on the growth performance, nutrient digestibility and immunity of weaned pigs [J]. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 2008, 17(1):61-69.
- [28] YI H B, WANG L, XIONG Y X, et al. *Lactobacillus reuteri* LR1 improved expression of genes of tight junction proteins via the MLCK pathway in IPEC-1 Cells during Infection with Enterotoxigenic *Escherichia coli* K88 [J]. *Mediators of Inflammation*, 2018, 2018:6434910.
- [29] CUI Y J, LIU L, DOU X X, et al. *Lactobacillus reuteri* ZJ617 maintains intestinal integrity via regulating tight junction, autophagy and apoptosis in mice challenged with lipopolysaccharide [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44):77489-77499.
- [30] WANG P P, LI Y, XIAO H, et al. Isolation of *Lactobacillus reuteri* from Peyer's patches and their effects on sIgA production and gut microbiota diversity [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2016, 60(9):2020-2030.
- [31] CERVANTES-BARRAGAN L, CHAI J N, TIANERO M D, et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ T cells [J]. *Science*, 2017, 357(6353):806-810.
- [32] MU Q H, TAVELLA V J, LUO X M. Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9:757.
- [33] LIU H B, HOU C L, WANG G, et al. *Lactobacillus reuteri* I5007 modulates intestinal host defense peptide

expression in the model of IPEC-J2 cells and neonatal piglets[J]. *Nutrients*, 2017, 9(6):E559.

仔猪肠黏膜免疫功能的研究[D]. 博士学位论文. 北京: 中国农业大学, 2015:85-95.

[34] 侯成立. 罗伊氏乳杆菌全基因组序列分析及其调节

Research Advance in Regulation of Intestinal Mucosal Immune in Piglets by *Lactobacillus reuteri*

HUANG Jinxiu^{1,2} WANG Qi^{1,2} XIAO Rong¹ WANG Ruisheng^{1*}

(1. *Chongqing College of Animal Science, Chongqing 402460, China*; 2. *Key Laboratory of Pig Industry Sciences, Ministry of Agriculture, Chongqing 402460, China*)

Abstract: *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) is a dominant lactic acid bacteria naturally exist in the intestinal tract of humans and animals. *L. reuteri* has strong tolerance and adhesion ability, and it exerts important functions such as: inhibit the growth of pathogens, regulate balance of intestinal microflora and enhance intestinal mucosal immunity. This review will focus on the colonization of *L. reuteri* in the gastrointestinal tract and the regulation of intestinal mucosal immune function in piglets by *L. reuteri*, with the aim of providing a reference for the proper development and scientific use of *L. reuteri*. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2020, 32(6):2454-2459]

Key words: *Lactobacillus reuteri*; intestinal tract; mucosal immune; piglets