

肠道微生物及代谢物与肠—骨髓轴研究进展

陶嘉楠¹(综述),任怀静²,魏生慧¹,王学红^{1*}(审校)

(1. 青海大学临床医学院,青海 西宁 810000;2. 青海大学附属医院消化科,青海 西宁 810000)

【摘要】 肠道微生物及代谢物(尤其是短链脂肪酸)不仅维持肠道健康,还通过“肠—骨髓轴”远程调控骨髓造血与免疫稳态。它们通过免疫调节、表观遗传重编程和信号通路激活,调控髓系与淋巴系细胞的生成与稳态,这一机制在应激造血、免疫训练及炎症消退中发挥关键作用,而肠道菌群失调则可能导致造血异常与免疫失衡。本研究将从肠道微生物及代谢物对造血干细胞、髓系细胞及淋巴系细胞调控的角度,对“肠—骨髓轴”作一系统综述。

【关键词】 胃肠道微生物组;肠—骨髓轴;短链脂肪酸 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.01.006

【中图分类号】 R378.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1007-3205(2026)01-0035-05

人体是一个与数万亿微生物共生的超生物体(holobiont),其中肠道微生物群(gut microbiota)被视为一个至关重要的“虚拟器官”。肠道微生物群与宿主存在共生关系,一方面微生物受益于稳定且富含营养的微环境,同时它们为宿主发挥重要功能,包括发酵膳食成分以生成营养物质、维生素和代谢产物、抵抗病原及塑造免疫系统,其对于免疫系统的发育与塑造,以及组织和免疫稳态的维持至关重要^[1]。事实上,越来越多的证据支持微生物及其代谢产物对于调节免疫系统及健康稳态的重要性。此外,肠道微生物为固有免疫和适应性免疫的调节信号,有助于机体针对多种病原体产生保护性免疫反应^[2]。肠道微生物群的功能不仅局限于肠道局部,更能通过多种机制影响远端器官和全身性生理病理过程。在众多受其调控的远端器官中,骨髓作为免疫细胞的发源地,其与肠道的互动尤为关键。近年研究显示,肠道微生物及其代谢产物可通过循环系统影响骨髓的造血稳态和免疫细胞生成。这一揭示肠道与骨髓间存在密切功能联系的新范式,被称为“肠—骨髓轴(gut-bone marrow axis)”,本文就“肠—骨髓轴”作一文献综述。

1 肠—X轴研究模式

有关肠道微生物群的研究模式,大多数均遵循“肠—X轴”模式,如研究相对热门的“肠—心轴”、“肠—脑轴”、“肠—肺轴”、“肠—肝轴”及“肠—骨轴”等,但总结后显示核心作用机制为三大“公共通路”。①免疫炎症通路(核心枢纽):肠道菌群是机体最大的“免疫器官”,它们通过调控调节性T细胞、Th17细胞等免疫细胞的分化,以及影响炎症因子的分泌,来设定全身性的免疫基调^[3];②微生物代谢物通路(信使分子):肠道微生物将人体无法消化的膳食成分代谢成一系列具有生物活性的小分子(如短链脂肪酸、胆汁酸、色氨酸代谢物等,这些分子进入血液循环,像“激素”一样作用于远端器官);③神经通路屏障通路:神经通路主要通过“肠—脑轴”的迷走神经实现,是相对特化的通路,但神经信号也能间接影响其他器官^[4];屏障通路(“肠漏”理论)是所有轴的共同起点和放大器,肠道菌群失调可导致肠道上皮屏障功能受损,使得原本应被限制在肠腔内的菌群本身、代谢产物和食物抗原更容易进入血液循环,触发上述的免疫和代谢紊乱^[5],维护肠道屏障完整性是干预所有“肠—X轴”相关疾病的基石。

除上述“肠—X轴”外,近年来许多研究^[6-7]显示,肠道微生物群对于骨髓造血亦有影响,微生物群影响血液系统的初步证据源于对无菌小鼠血细胞计数异常的观察,这种影响多数基于免疫调节所实现。本文主要总结了肠道微生物群与稳态造血之间的关系,以期后续开展的所谓“肠—骨髓轴”研究提供理论依据。

[收稿日期] 2025-11-19

[基金项目] 青海省消化系统疾病临床医学研究中心(2019-SF-L3);
青海大学附属医院重点学科项目;青海大学附属医院中青年科研基金一般项目(ASRF-2023-YB-08)

[作者简介] 陶嘉楠(1995—),男,青海贵德人,青海大学临床医学院医学博士研究生,从事消化系统疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail:Lindawang0710@hotmail.com

2 肠道微生物及代谢物与造血稳态

传统观点认为造血作用主要受骨髓微环境内在因素的调控。但相关研究^[8]表明,肠道微生物群亦可通过其代谢产物和免疫信号,对造血干细胞及祖细胞进行系统性调控,从而维持或影响造血稳态,这是“肠-骨髓轴”的理论基础。肠道微生物主要通过其代谢产物远程调控造血,其中对短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA),如乙酸(C2)丁酸(C4)和丙酸(C3)的研究较为深入,它们一方面为肠道细胞提供能量需求,另外还可以进入循环系统到达骨髓发挥调控作用。SCFA是肠道微生物发酵膳食纤维的终产物,部分可通过门静脉进入肝脏,少部分(约5%)随粪便排出,极少数经过肝脏代谢后进入外周循环发挥信号分子的作用,主要参与调节宿主代谢、免疫系统和细胞增殖等环节^[9]。SCFAs发挥作用的经典通路有2个:①通过激活G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs),如GPR43、GPR41和GPR109a;②作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi)对表观遗传进行调控作用^[10]。近年来还显示一种全新的SCFAs受体,即嗅觉受体78(olfactory receptor 78, Olfr78),该受体也属于GPCRs家族,但它仅仅对乙酸(C2)和丙酸(C3)敏感^[11]。

SCFAs通过抑制HDAC活性,对造血干细胞和祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cell, HSPC)进行表观遗传重编程,从而影响其分化和功能。例如,丁酸(C4)能促进静息态造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的维持,并在应激状态下,通过调节粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)等细胞因子的水平,偏向性地促进髓系造血,以快速应对感染^[12]。缺乏丁酸信号的小鼠,其HSC会过度增殖并向髓系剧烈分化,导致免疫反应失衡,这表明丁酸的作用并非简单“开启”或“关闭”造血,而是像一个“校准器”,确保HSC在应激下既能有效响应,又不至于过度消耗,从而维持造血的稳态和可持续性^[12]。此外丙酸(C3)通过GPR43受体直接指令中性粒细胞“归巢”,髓系造血的结果是产生大量中性粒细胞,而它们的归宿同样受菌群调控,有研究^[13]显示,肠道菌群发酵膳食纤维产生的丙酸,能通过激活中性粒细胞表面的受体GPR43,直接引导中性粒细胞从炎症部位反向迁移回循环系统,并最终经由CXCR4信

号返回骨髓凋亡,这一“归巢”信号对于及时终止炎症至关重要。而在无菌或高脂饮食小鼠中,丙酸缺乏导致中性粒细胞在炎症部位滞留,加剧组织损伤^[14]。综上所述,菌群代谢物、髓系细胞生成及其功能调控完美串联,阐明了“肠-骨髓轴”在炎症消退中的关键作用。

除了代谢物SCFA以外,微生物群感知信号在训练免疫中扮演关键角色。一项研究^[6]揭示了肠道微生物成分直接训练HSC的分子通路,显示肠道革兰阴性菌细胞壁成分肽聚糖,可以通过血液循环到达骨髓,并被HSC内的模式识别受体NOD2识别,NOD2的激活触发了HSC的表观遗传重编程。被“训练”后的HSC,其分化产生的髓系细胞(如巨噬细胞)在应对细菌感染时,能产生更强的杀菌能力。这项研究首次将肠道菌群、HSC内的固有免疫识别和训练免疫直接联系起来,为理解菌群增强基础免疫力提供了全新机制。当肠道菌群失调时,这种精细的调控会被打破,可能导致造血稳态失衡。例如,在抗生素诱导的菌群耗竭小鼠模型中,HSCs的自我更新和再生能力受损,淋巴系造血受限,而髓系造血相对增强,这种状态类似于慢性炎症^[15]。临床研究^[16]也显示,接受异基因HSC移植的患者,其肠道菌群的多样性与其造血重建的速度和质量密切相关,菌群多样性高的患者预后更好。

3 肠道微生物及代谢物对HSC的调节

HSC具有2个显著特征:自我更新和多系分化,前者使它们能够维持自身数量,后者使它们能够分化为各种类型的造血细胞,这2个过程受到骨髓微环境信号的严格调控,从而维持骨髓造血稳态^[17]。骨髓微环境的破坏,会影响HSC的活性和功能。研究^[18]表明,SCFAs可从肠道经血液扩散到达骨髓从而促进造血,无菌小鼠或抗生素处理的小鼠表现出免疫系统缺陷和造血环境改变,其中就包括HSC减少,但将HSC直接与抗生素共培养时,未观察其自我更新和多向分化能力的下降,提示肠道菌群在其中发挥了重要作用,且主要通过影响骨髓微环境影响HSC。

首先,肠道微生物群通过调节骨髓中骨骼形态和密度产生影响,而这主要取决于骨细胞和破骨细胞间的稳态。在小鼠模型中,性类固醇激素缺乏会增加肠道通透性,通过扩大Th17细胞数量上调小肠和骨髓中的破骨细胞因子TNF- α 和IL-17,最终导致骨小梁丢失从而对骨髓微环境产

生不利影响,但在无菌小鼠或抗生素处理小鼠中观察不到此类现象^[19]。骨髓微环境中的重要基质细胞中包含骨细胞及破骨细胞,一项研究^[20]显示敲除 C57BL/6 小鼠的 TLR9 基因 (TLR9 是识别肠道微生物的关键模式识别受体) 会通过增强破骨细胞活性导致小梁骨丢失,进一步单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 分析提示 TLR9 基因敲除小鼠的 HSC 表现出向髓系谱系分化的偏向性,这种偏移的特征是骨髓特征基因上调、髓系相关转录因子激活以及淋巴系发育基因下调。以上研究结果表明,维持肠道微生物群的稳态可以通过调节骨细胞和破骨细胞间的动态平衡,从而为 HSC 的分化提供更好的骨髓微环境。

其次,肠道微生物群可通过骨髓中的炎症反应影响造血稳态,微生物成分诱导 HSC 向髓系增殖和分化,导致髓系祖细胞和成熟髓系细胞数量增加。有研究^[21]提示,小鼠盲肠穿孔诱导的败血症模型中观察到骨髓生成增加、中性粒细胞计数升高以及炎症加剧,大肠杆菌等共生革兰阴性菌在急性肠道炎症期间可使 HSC 大量增殖,并通过激活粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子受体将其引导至发炎的肠系膜淋巴结。在李斯特菌感染的小鼠模型^[12]中显示,无菌小鼠和抗生素处理的小鼠均出现病原体负荷增加和骨髓生成缺陷,最终导致模型死亡,当在无菌小鼠中重建肠道微生物群后小鼠骨髓生成缺陷和对李斯特菌的抵抗力得到了恢复,这表明肠道微生物群通过促进造血作用,在指导先天性免疫细胞的发育中发挥作用。

最后,肠道微生物群通过代谢产物影响 HSC。例如,肠道微生物产物乳酸通过血液循环到达骨髓,并刺激骨髓血窦周围的 LepR⁺ (瘦素受体) 间充质干细胞上的 Gpr81 (乳酸受体),从而使得 HSC 分泌干细胞因子,这对 HSC 的增殖至关重要,同时会促进红细胞的生成^[22]。此外,有研究^[23]显示,吡啶-3-丙酸治疗的小鼠表现出较低的系统炎症水平, HSC 功能及骨髓抑制得以恢复, 16S rRNA 基因测序和随后的分析表明,受辐射的小鼠体内存在紊乱的肠道细菌模式,这种模式在吡啶-3-丙酸给药后得以保留。同时,毛螺菌科细菌和色氨酸相关代谢产物的存在可促进造血功能的恢复,在一项研究^[24]中,肠道来源的色氨酸的代谢产物使老年小鼠 HSC 年轻化,并增强短期和长期造血再生能力,通过单细胞 RNA 测序显示该代谢产物减轻了炎症信号,上调了 FoxO 信号通路,并促进了衰老过程中 HSC 的淋巴分化。

4 肠道微生物对髓系细胞的调节

肠道微生物群发出的信号介导维持髓系细胞稳态和功能。微生物发出的信号对于诱导如粒细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、干细胞因子、IL-7、IL-3、IL-7、Fms 样酪氨酸激酶 3 配体和血小板生成素等至关重要,这些因子共同维持髓系细胞的功能和分化^[25]。一项研究^[26]表明,肠道微生态紊乱通过升高 IL-1 α/β 促进 HSC 向髓系分化,但通过抗生素干预后使 IL-1 的产生减少,从而逆转了 HSC 向髓系分化,这提示肠道微生物在驱动造血干细胞炎性衰老中的关键作用。有研究^[27]显示肠道微生物群通过对骨髓髓系细胞的动员,进一步影响外周血的中性粒细胞,通过对斑马鱼的研究,显示微生物群的存在导致中性粒细胞数量和髓过氧化物酶表达增加,并改变中性粒细胞定位和迁移行为,这种作用是通过微生物群诱导的急性期蛋白血清淀粉样蛋白 A (Saa)-核因子- κ B 轴介导的。

众所周知,维持骨髓细胞稳态需要吞噬细胞从血液中的持续周转,一项研究显示肠道微生物群调节中性粒细胞和单核细胞的寿命,这两者是循环中最丰富的髓系细胞,也是炎症反应的关键细胞来源,用广谱抗生素如新霉素处理小鼠可加速吞噬细胞更新并增加其自发凋亡率,进一步宏基因组分析显示,新霉素改变了携带 γ -d-谷氨酰-间-二氨基庚二酸 (细胞内肽聚糖传感器 Nod1 的配体) 的肠道细菌的丰度, Nod1 信号传导增加了小鼠肠道中产生促炎细胞因子 IL-17A 淋巴细胞的数量, IL-17A 的释放是将 Nod1 依赖性信号传递到循环吞噬细胞所必需的。上述研究阐述了肠道微生物群-Nod1-IL-17A 轴在维持髓系稳态中的作用^[28]。除了 NOD1 受体外,另外一种模式识别受体 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 在调节髓系稳态中也具有重要作用。TLR 衔接蛋白如髓样分化因子 88、TIR 结构域衔接蛋白、含 TIR 结构域的衔接蛋白诱导 IFN- β 或其相关衔接分子,在被来自微生物群的分子信号激活时,可调节髓系细胞状态和功能^[29]。研究^[30]显示,衰老的中性粒细胞过表达 CXCR4,这是一种允许其在骨髓中被清除的受体,通过 IL-17/G-CSF 轴反馈抑制中性粒细胞产生,并对 HSC 生态位进行节律性调节,在炎症条件下表现出 α M β 2 整合素激活和中性粒细胞胞外捕网形成。中性粒细胞衰老由微生物群通过 TLR 和髓样分化因子 88 介导的信号通路驱动,

微生物群的耗竭显著减少了循环衰老中性粒细胞的数量,这些结果提示肠道微生物群在调节中性粒细胞亚群中的作用。

5 肠道微生物及代谢物对淋巴系细胞的调节

肠道微生物群及代谢产物对淋巴系细胞亦发挥着重要的功能调控,通过“肠-骨髓轴”重塑全身免疫稳态。淋巴系细胞是细胞免疫的核心,微生物代谢物对其高度调控,它们通过直接作用于免疫细胞受体或间接调节上皮屏障和细胞因子环境,实现精细的免疫平衡^[31]。研究^[32]表明,肠道微生物失调可导致淋巴系细胞功能异常,进而可能有自身免疫性疾病和异常造血等相关。

首先,SCFA由梭菌属和拟杆菌属等微生物发酵膳食纤维产生,如前文所述它们能抑制HDAC活性,并通过GPR43和GPR109a信号通路,促进调节性T细胞(Treg)的诱导和扩增,从而维持肠道免疫耐受^[33]。Smith等^[33]研究发现丁酸可通过抑制HDAC上调Foxp3表达,增强Treg的抑制功能,从而在结肠炎模型中起到抗炎保护作用。同时,分段丝状细菌通过诱导血清淀粉样蛋白A产生,促进Th17细胞分化,增强黏膜防御,但过度激活可能驱动自身免疫反应^[34]。此外,色氨酸代谢产物如吲哚-3-醛,由乳杆菌属和双歧杆菌属合成,可通过芳香烃受体通路调节肠道上皮内淋巴细胞和Th17/Treg平衡,影响IL-22等细胞因子的产生,进而调控组织修复和炎症^[35]。微生物代谢物还能通过表观遗传修饰影响记忆T细胞分化,这可能通过循环系统影响骨髓中T祖细胞的归巢和分化,构成肠-骨髓轴在细胞免疫层面的联系^[36]。

其次,在B细胞中,代谢物可调控B细胞的活化、类型转换和抗体产生。如拟杆菌属和多形拟杆菌,通过Toll样受体信号和抗原呈递,促使肠道黏膜中IgA⁺B细胞的分化,促进T细胞依赖/非依赖性IgA反应,最终防止肠道微生物定植和细菌易位^[37]。Macpherson等^[37]研究提示,在无菌小鼠中,其血中IgA水平明显降低,而移植菌群后IgA水平部分恢复,这突出了微生物在体液免疫反应中的重要作用。SCFA如丁酸可通过代谢重编程(如增强氧化磷酸化)促进B细胞分化为浆细胞,提高抗体(IgA和IgG)水平。Kim等^[38]证实SCFA处理能上调Blimp-1和XBP-1表达,增强抗体应答。由上可知,肠道菌群失调可能通过改变来源于B细胞的抗体和细胞因子,间接影响骨髓中

浆细胞巢和造血微环境,进而维持淋巴系细胞的稳态。

最后,除了B细胞及T细胞以外,自然杀伤细胞和先天淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILC)同样受到肠道微生物及代谢物的调控。例如,SCFA可通过调节IL-15来增强自然杀伤细胞的细胞毒性和IFN- γ 分泌水平,这在抗肿瘤和抗感染免疫中发挥重要作用^[39]。微生物信号如芳香烃受体配体可调控ILC2和ILC3亚群分化,参与增强组织修复和免疫屏障,若没有微生物信号刺激,ILC亚群分化失调可能导致过敏和慢性炎症。

6 总结与展望

综上所述,“肠-骨髓轴”调控的系列通路在维持正常免疫反应、造血功能及免疫稳态方面发挥着重要作用。肠道微生态失调可通过该轴导致造血偏倚、炎症反应失衡及免疫功能异常,并与多种疾病的发生发展密切相关。但“肠-X轴”的基础研究仍处在发展初期,研究数量远少于其他“肠-X轴”,后续需进一步阐明微生物-宿主互作在骨髓中的具体分子机制,探索微生物及代谢物在应激造血及维持免疫稳态中的潜在价值。后期通过利用多组学整合分析、类器官模型及基因编辑等技术手段,有望在微生物代谢组学与造血调控网络之间建立更为系统的联系,为基于肠道微生态靶向干预的造血重建策略及免疫相关疾病治疗提供新思路。

[参考文献]

- [1] Ansaldo E, Belkaid Y. How microbiota improve immunotherapy[J]. Science, 2021, 373(6558):966-967.
- [2] Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(6):375-388.
- [3] White Z, Cabrera I, Mei L, et al. Gut inflammation promotes microbiota-specific CD4 T cell-mediated neuroinflammation[J]. Nature, 2025, 643(8071):509-518.
- [4] Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(4):241-255.
- [5] Fuke N, Nagata N, Suganuma H, et al. Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors[J]. Nutrients, 2019, 11(10):2277.
- [6] Fernandez Sanchez J, Maknojia AA, King KY. Blood and guts: How the intestinal microbiome shapes hematopoiesis and treatment of hematologic disease[J]. Blood, 2024, 143(17):1689-1701.
- [7] Van Lier YF, Vos J, Blom B, et al. Allogeneic hematopoietic

- cell transplantation, the microbiome, and graft-versus-host disease[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1):2178805.
- [8] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(2):159-166.
- [9] Makki K, Deehan EC, Walter J, et al. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6):705-715.
- [10] Liu H, Wang J, He T, et al. Butyrate: A double-edged sword for health?[J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(1):21-29.
- [11] Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(2):202-207.
- [12] Khosravi A, Yáñez A, Price JG, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(3):374-381.
- [13] Li G, Lin J, Zhang C, et al. Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1968257.
- [14] Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, et al. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1[J]. *Cell*, 2018, 175(4):947-961, e17.
- [15] Balmer ML, Schürch CM, Saito Y, et al. Microbiota-derived compounds drive steady-state granulopoiesis via MyD88/TICAM signaling[J]. *J Immunol*, 2014, 193(10):5273-5283.
- [16] Taur Y, Jenq RR, Perales MA, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2014, 124(7):1174-1182.
- [17] Wei Q, Frenette PS. Niches for hematopoietic stem cells and their progeny[J]. *Immunity*, 2018, 48(4):632-648.
- [18] Liu X, Zhang H, Shi G, et al. The impact of gut microbial signals on hematopoietic stem cells and the bone marrow microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1338178.
- [19] Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6):2049-2063.
- [20] Ding P, Tan Q, Wei Z, et al. Toll-like receptor 9 deficiency induces osteoclastic bone loss via gut microbiota-associated systemic chronic inflammation[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1):42.
- [21] Shen Q, ZHANG Q, Shi Y, et al. Tet2 promotes pathogen infection-induced myelopoiesis through mRNA oxidation [J]. *Nature*, 2018, 554(7690):123-127.
- [22] Lee YS, Kim TY, Kim Y, et al. Microbiota-derived lactate promotes hematopoiesis and erythropoiesis by inducing stem cell factor production from leptin receptor⁺ niche cells[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(9):1319-1331.
- [23] Xiao HW, Cui M, Li Y, et al. Gut microbiota-derived indole 3-propionic acid protects against radiation toxicity via retaining acyl-CoA-binding protein[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1):69.
- [24] Zeng X, Li X, Li X, et al. Fecal microbiota transplantation from young mice rejuvenates aged hematopoietic stem cells by suppressing inflammation [J]. *Blood*, 2023, 141(14):1691-1707.
- [25] Lundberg R. Humanizing the gut microbiota of mice: Opportunities and challenges [J]. *Lab Anim*, 2019, 53(3):244-251.
- [26] Kovtonyuk LV, Caiado F, Garcia-Martin S, et al. IL-1 mediates microbiome-induced inflammaging of hematopoietic stem cells in mice[J]. *Blood*, 2022, 139(1):44-58.
- [27] Kanther M, Tomkovich S, Xiaolun S, et al. Commensal microbiota stimulate systemic neutrophil migration through induction of serum amyloid A [J]. *Cell Microbiol*, 2014, 16(7):1053-1067.
- [28] Hergott CB, Roche AM, Tamashiro E, et al. Peptidoglycan from the gut microbiota governs the lifespan of circulating phagocytes at homeostasis [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2460-2471.
- [29] Bugl S, Wirths S, Radsak MP, et al. Steady-state neutrophil homeostasis is dependent on TLR4/TRIF signaling [J]. *Blood*, 2013, 121(5):723-733.
- [30] Zhang D, Chen G, Manwani D, et al. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome [J]. *Nature*, 2015, 525(7570):528-532.
- [31] Donald K, Finlay BB. Early-life interactions between the microbiota and immune system: Impact on immune system development and atopic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(11):735-748.
- [32] D'amelio P, Sassi F. Gut microbiota, immune system, and bone [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(4):415-425.
- [33] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145):569-573.
- [34] Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria[J]. *Cell*, 2009, 139(3):485-498.
- [35] Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22 [J]. *Immunity*, 2013, 39(2):372-385.
- [36] Schulthess J, Pandey S, Capitani M, et al. The short chain fatty acid butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages[J]. *Immunity*, 2019, 50(2):432-445, e7.
- [37] Macpherson AJ, Yilmaz B, Limenitakis JP, et al. IgA function in relation to the intestinal microbiota[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36:359-381.
- [38] Kim M, Qie Y, Park J, et al. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 20(2):202-214.
- [39] Ganai SC, Sanos SL, Kallfass C, et al. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota[J]. *Immunity*, 2012, 37(1):171-186.

(本文编辑:何祯)