

文章编号: 1004-0374(2012)01-0032-05

## 维生素A缺乏影响肠道屏障功能的研究进展

刘霞, 李廷玉, 陈洁\*

(重庆医科大学附属儿童医院儿童营养研究中心, 儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室,  
儿科学重点实验室, 重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

**摘要:** 维生素 A(vitamin A, VA) 在维持肠道黏膜上皮屏障功能的完整性、调节黏膜免疫反应以及抗感染中起到重要的作用。肠道相关树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 可表达合成视黄酸 (retinoic acid, RA) 所必需的酶 (retinal dehydrogenase, RALDH), 合成 RA。RA 通过诱导 T、B 细胞产生整合素  $\alpha 4\beta 7$ 、CCR9, 使其归巢到肠道, 并提高肠道黏膜 sIgA 的水平。RA 可增强天然 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞, 抑制 Th17 细胞的生成。当机体 VA 缺乏时可降低肠道屏障功能, 下调肠道黏膜免疫反应, 增加肠道感染性疾病的易感性, 容易导致腹泻。针对维生素 A 在肠道屏障功能的调节作用作一简要概述。

**关键词:** 维生素 A; 肠道屏障功能; 黏膜免疫应答

中图分类号: Q562; R574 文献标志码: A

## Progress of vitamin A deficiency affecting on intestinal epithelial barrier function

LIU Xia, LI Ting-Yu, CHEN Jie\*

(Children's Nutrition Research Center, Key Laboratory of Developmental Diseases in Childhood of Ministry of Education,  
Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing, Chongqing International Science and Technology Cooperation  
Center for Child Development and Disorder, Children's Hospital of Chongqing Medical University,  
Chongqing 400014, China)

**Abstract:** Vitamin A plays important roles on maintaining epithelial barrier integrity, regulating mucosal immune function against several infections. Retinoic acid synthesizing enzymes (RALDH) is expressed in the gut-associated dendritic cells to produce RA. RA can up-regulate expression levels of integrin  $\alpha 4\beta 7$ 、CCR9 of T and B lymphocytes, which enhance the T and B lymphocytes preferentially homing to the small intestine and induce secretion of immunoglobulin-A (IgA). RA also promotes the differentiation of native CD4<sup>+</sup>T cells into Foxp3<sup>+</sup> inducible regulatory T cells (Treg), and represses the proliferation of Th17 cells. Increasing evidences have demonstrated that vitamin A deficiency may decrease intestinal epithelial barrier function and down-regulate intestinal local mucosal immune responses, resulting in increased susceptibility of intestinal infection and risk of diarrhea. The current paper reviewed the regulatory effects of vitamin A on the intestinal barrier function.

**Key words:** vitamin A; intestinal barrier function; mucosal immune response

2009年, 联合国粮食及农业组织报道, 全世界大约有十亿人营养缺乏。维生素 A 缺乏 (vitamin A deficiency, VAD) 是目前世界性三大微量营养素缺乏性疾病之一, 在发展中国家孕妇和 5 岁以下儿童尤为严重。维生素 A (vitamin A, VA) 是儿童生长发育过程中必不可缺的微量营养素。20 世纪 90 年代中期, 联合国儿童基金会提出 VA 补充计划, 从而

使上百万人受益, VA 补充可以显著减少腹泻等感染性疾病, 因而大大降低儿童死亡率。

收稿日期: 2011-08-10; 修回日期: 2011-09-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(81070286); 教育部留学回国人员科研启动基金(教外司留[2009]1001)

\*通信作者: E-mail: jchen010@gmail.com; Tel: 023-63630913

随着对肠道屏障功能研究的深入,目前认为肠黏膜上皮屏障、肠道免疫系统、肠道内正常菌群、肠道内分泌及蠕动等共同维持正常肠道屏障功能,其中最关键的屏障功能是指肠黏膜上皮屏障和肠道黏膜免疫屏障。VA的作用主要是通过其体内活性代谢产物视黄酸(retinoic acid, RA)介导的,有人认为RA是一种“类激素分子”,在维持肠道黏膜的完整性、增强肠道免疫和调节肠道菌群方面发挥非常重要的作用。

## 1 维生素A与肠黏膜上皮屏障完整性

维生素A是维持黏膜上皮细胞更新和损伤修复所必需的微量营养素,机体维生素A缺乏会导致黏膜屏障功能的完整性下降,增加肠道感染性疾病的易感性<sup>[1-2]</sup>。临床调查显示,儿童VAD易导致腹泻的发生,而腹泻会进一步降低患儿原本不高的血清VA水平,因此建议腹泻患儿适当补充VA<sup>[3]</sup>。Quadro等<sup>[4]</sup>对巴西Fortaleza地区30名轻度营养不良的儿童进行乳糖和甘露醇排除率的检测,结果发现:VAD儿童乳糖和甘露醇排除率比值比VA正常的儿童要高,表明VAD降低了肠道屏障功能的完整性,增大了肠黏膜的通透性,从而增加了肠道受感染的机会,由此推测VA在维持肠道黏膜上皮细胞完整性中发挥重要作用。

流行病学调查,补充VA不仅明显降低腹泻和肠道感染性疾病的发病率,且可降低疾病的严重程度<sup>[5]</sup>。Maciel等<sup>[6]</sup>通过VA在体内的衍生物视黄醇对肠上皮细胞增殖和凋亡的研究发现,VA可以促进肠黏膜细胞增殖,抑制细胞凋亡,从而维持上皮屏障功能的完整性。

## 2 维生素A与肠道黏膜免疫屏障功能

### 2.1 视黄酸影响淋巴细胞的归巢

肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLN)和Peyer's结(PPs)的DCs分泌维生素A的代谢产物视黄酸,经抗原刺激后能上调天然CD4<sup>+</sup>T细胞中整合素 $\alpha 4\beta 7$ 和CCR9的表达<sup>[7-8]</sup>;相反,维生素A缺乏则导致淋巴组织中活性T细胞和记忆T细胞 $\alpha 4\beta 7$ 和CCR9表达减少,小肠黏膜固有层(lamina propria, LP)中T细胞缺乏<sup>[9]</sup>。同样,Mora等<sup>[10]</sup>研究发现,MLN-DCs和PP-DCs通过分泌RA上调B细胞表达 $\alpha 4\beta 7$ 、CCR9,使B细胞归巢到肠道,增加肠道黏膜固有层IgA<sup>+</sup>B细胞的数量。体外实验表明,*all-trans*-RA和*9-cis*-RA均可上调T细胞 $\alpha 4\beta 7$

的表达,通过RAR $\alpha$ 和RAR $\beta$ 激动剂Am80也可上调T细胞 $\alpha 4\beta 7$ 、CCR9的表达<sup>[9]</sup>。相反,RAR $\alpha$ 和RAR $\beta$ 的拮抗剂LE135则显著抑制T细胞 $\alpha 4\beta 7$ 、CCR9的表达,但RXR拮抗剂PA452无类似抑制效果<sup>[11]</sup>,提示视黄酸和(或)RARs参与了T细胞在肠道中的归巢。进一步研究证明,RAR/RXR二聚体和NFATc2作为核转录因子通过识别CCR9基因启动子中视黄酸反应元件(retinoic acid response element, RAREs),从而调控CCR9的表达<sup>[12]</sup>。然而, $\alpha 4\beta 7$ 、CCR9并非同步受调节<sup>[11]</sup>,归巢到结肠的T细胞仅表达 $\alpha 4\beta 7$ <sup>[13-14]</sup>。Wang等<sup>[15]</sup>研究发现,分泌RA的DCs(RA-DCs)诱导淋巴细胞肠道归巢,依赖于MyD88和TLR1/2信号通路。MyD88基因缺陷或TLR2基因缺陷的小鼠,肠相关DCs中RA合成酶RALDH减少,影响T细胞归巢。用TLR1/2激动剂处理脾脏的DCs可上调其合成RALDH,促进T细胞肠道归巢。

### 2.2 维生素A缺乏影响IgA的分泌

分泌型IgA(sIgA)是肠道黏膜表面的第一道体液免疫防线,主要由肠黏膜中的IgA浆细胞分泌,抵抗各种病原体。sIgA还可促使DCs归巢到Peyer's结,并能调节PP、MLN和脾脏中的DCs表达CD80和CD86<sup>[16]</sup>。Nikawa等<sup>[17]</sup>对霍乱毒素感染蛋白质营养不良的小鼠给予VA干预,发现VA的补充可使小鼠降低的血清IgA分泌水平增加。在敲除视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)的小鼠体内,免疫球蛋白水平仅是野生型小鼠的一半<sup>[18]</sup>。另外,RA-DCs通过分泌RA,并与IL-6或(和)IL-5协同作用,通过上调B细胞表达 $\alpha 4\beta 7$ 、CCR9,增加肠道中B细胞数目和提高IgA的水平<sup>[10,19]</sup>。

### 2.3 维生素A缺乏影响细胞因子的分泌

VAD可影响肠黏膜细胞因子分泌水平,从而导致局部黏膜免疫功能失调。袁亚杰等<sup>[20]</sup>的研究发现,VAD大鼠肠黏膜中DCs分泌的IL-12水平显著提高,增强Th1反应;当肠道感染鼠伤寒沙门氏菌时,VAD组比VA正常组中的IL-4下降更明显,提示VAD抑制了Th2反应。另外,Treg细胞产生的IL-10在VAD大鼠中的表达水平明显降低,提示体内VA水平不仅可影响Th1/Th2的平衡,而且还调节Treg细胞的分泌。Dong等<sup>[21]</sup>利用ELISA检测,发现VAD组中IL-12显著升高,IL-10和IFN- $\gamma$ 降低,但IL-4在两组之间未见明显差异;体外at-RA作用PPs细胞后,IL-12 mRNA表达水平下降,IL-10上调,推测at-RA更有利于Th0向Th2分化,增强肠道黏

膜免疫反应。Yang 等<sup>[22]</sup>通过检测 VAD 大鼠肠道黏膜细胞因子的变化,提示 VAD 可同时降低肠道黏膜中的细胞免疫和体液免疫。

## 2.4 维生素A缺乏对T细胞的作用

### 2.4.1 对Th1和Th2的影响

VA 缺乏可导致 T 细胞亚群数目及比例发生变化。马铁凡等<sup>[23]</sup>研究表明,VA 轻、重度缺乏均会导致 CD4 细胞减少,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>下降,严重 VA 缺乏还可使 CD3 细胞亚群明显减少,提示 VA 缺乏可使 T 细胞的成熟分化受阻。Carmen 等<sup>[24]</sup>研究发现旋毛虫感染野生型鼠后 Th2 反应增强,而感染 VAD 大鼠却表现出 Th1 反应的增强,具体机制尚不清楚。Stephensen 等<sup>[25]</sup>的研究同样也发现,VAD 使 Th2 介导的针对胸腺依赖性抗原的抗体反应明显减弱,如针对纯化蛋白质抗原的血清 IgG 和肠道寄生虫的血清 IgE 均减少。VA 缺乏影响 DCs 的调节作用,降低黏膜的 Th2 反应<sup>[26]</sup>,继而抑制了 Th2 细胞促进 B 细胞分化成熟为浆细胞,使抗体产生减少。对从 DO11.10TCR- 转基因小鼠体内提取的初始 T 细胞予以 9-*cis*-RA 刺激,荧光定量 PCR 发现 Th2 型细胞因子 IL-4 的拷贝数远远多于 Th1 型细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-12 的拷贝数,表明 VA 的补充使 Th2 反应增强<sup>[27]</sup>。同样,经 RA 处理的 DCs 不仅使自身 IL-12 的表达水平降低,而且下调 IFN- $\gamma$ ,上调 IL-4、IL-10 的表达。

### 2.4.2 对Treg和Th17的影响

肠道免疫系统一方面对无毒害食物和肠道中的共栖微生物发生耐受,避免机体发生自身免疫性疾病和超敏反应;另一方面还会识别并清除外源性的致病原,以避免机体受损。已经证实 Treg 细胞对肠道免疫稳态的建立和维护发挥着重要的作用,并且在 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup>Treg 分化过程中需要 TGF- $\beta$  参与<sup>[28-34]</sup>。

多个研究小组报道,肠道微环境有利于诱发 Treg 生成,肠道是诱导外周 Treg 的主要器官之一<sup>[35-36]</sup>。Benson 等<sup>[37]</sup>研究表明,VA 是天然 T 细胞诱导分化为 Foxp3<sup>+</sup>T 细胞的重要因素之一。在 CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>-</sup> 分化为 CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> 的体外实验中,含有 IL-2 和 TGF- $\beta$  的培养体系中 Foxp3<sup>+</sup> 的分化率为 15%~50%,加入 RA 后分化率 > 90% 或更高;而 RAR 拮抗剂 LE135/LE540 则能减少这种分化<sup>[9]</sup>。进一步研究发现,单独 RA 并不能诱发 Foxp3 的分化<sup>[35,37]</sup>,需要 TGF- $\beta$  和 IL-2 的协同作用<sup>[10,38-39]</sup>。然而,TGF- $\beta$  若与 IL-6 协同作用,却使 T 细胞向

辅助性 Th17 细胞分化<sup>[36,40-43]</sup>。Th17 和 Treg 作用相反,在含有炎症刺激因子(IL-6、IL-21、IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ )的培养基中,加入 TGF- $\beta$  能诱导天然 T 细胞分化为 Th17<sup>[41-43]</sup>,而加入 RA 后则抑制了 Th17 的产生<sup>[36]</sup>,其机制与孤儿受体(retinoid-related orphan receptor gamma t, ROR $\gamma$ t)减少有关<sup>[37]</sup>,因此,体内 RA 可抑制 Th17 细胞的增殖,促进 T 细胞向 Treg 的诱导分化,维持肠道免疫的稳态<sup>[44-45]</sup>。近期有证据提示,低于生理水平的 RA 可导致 TGF- $\beta$  功能的失调,提高 ROR $\gamma$ t 的表达,促进 Th17 细胞的增殖<sup>[46]</sup>,导致免疫功能失衡。

## 2.5 维生素A对树突状细胞的影响

RA 对肠道黏膜 DCs 的生成发挥重要作用。有研究表明,RA 能够诱导骨髓来源的 DCs (bone marrow DCs, BMDCs) 的前体细胞表达 CCR9 和 ALDH1a2,使其具有黏膜 DCs 的生理特性和功能<sup>[47]</sup>。骨髓中 CCR9<sup>+</sup>DCs 归巢到肠道后,与肠上皮细胞相互作用,通过 TLRs-MyD88 (Toll-like receptors) 信号通路,使 DCs 发展成为具备“调节”功能的黏膜 DCs,诱导 Foxp3<sup>+</sup>Treg 的产生。相反,当骨髓微环境中缺乏 RA 时,DCs 的前体细胞即向炎症部位趋化,发展为“炎性”DCs,分泌炎症细胞因子,增加 Th17 细胞的生成,增强 Th1 免疫反应。Dong 等<sup>[21]</sup>通过 RA 和 RAR-a 的拮抗剂处理 Peyer's 结来源的 DCs,发现加入 RA 组的 DCs 细胞中 OX-6 和 CD86 表达增加,提示 RA 具有促进 DCs 分化和成熟的作用。

近年来研究发现,DCs 对于维持肠道免疫反应与免疫耐受之间的平衡起到重要的作用<sup>[48-52]</sup>。MLN 和 Peyer's 结中的 DCs 可表达合成 RA 所必需的酶(RALDH),PP-DCs 高表达 RALDH1,MLN-DCs 高表达 RALDH2,而 RALDH3 在上述两种组织中均是低表达<sup>[9,53]</sup>,表明在肠相关淋巴组织中更具有生成 RA 的能力。RA 可调节肠道固有层中的 DCs (特别是 CD103<sup>+</sup>DCs) 和巨噬细胞,激活 TGF- $\beta$  信号通路<sup>[54-55]</sup>,诱导未成熟的 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞<sup>[36,56]</sup>。

## 3 维生素A与肠道黏膜生物屏障功能

### 3.1 VA与肠道正常菌群的关系

Amit-Romach 等<sup>[57]</sup>的研究表明,VA 缺乏会改变胃肠道中的正常菌群数量以及乳酸菌与大肠杆菌的相对比例。与对照组相比,VA 缺乏导致体内的空肠、回肠和结肠组织中乳酸菌分别减少 62%、82% 和 86%,而在结肠中大肠杆菌数量增加显著。

Boeke 等<sup>[58]</sup>探索了儿童营养状况与肠道菌群感染的关系,发现VA有助于肠道酵母菌的生长,且能降低胃肠道疾病的发生。肠道共生菌通过RA信号的调节,上调DCs表达Aldh1a2,提高TGF- $\beta$ 的生成<sup>[47]</sup>。维生素A对肠道正常菌群的具体调节机制尚不清楚,相关研究鲜为报道。

### 3.2 VA与肠道病原菌的关系

一项临床调查显示儿童VAD易导致腹泻病的发生,而腹泻会进一步降低患儿原本不高的血清VA水平<sup>[5]</sup>。这主要与VAD影响了肠道黏膜上皮屏障的完整性,降低了肠道黏膜免疫力,减弱了抵御病原菌入侵的能力有关。但VA调节肠道病原菌的相关研究未见报道。

## 4 结语

维生素A是儿童生长发育过程中必不可缺的微量营养素。VA缺乏易影响肠上皮屏障的完整性,降低肠道黏膜免疫能力,影响肠道正常菌群的平衡,使致病性抗原趁机而入,引起腹泻等感染性疾病的发生。因此,维生素A在肠道中的抗感染作用,主要体现在其对肠道屏障功能和肠道黏膜免疫功能的调节。但VA对肠道天然屏障的调节机制目前尚不清楚,明确具体的调节机制对预防和治疗腹泻及肠道疾病具有非常重要的临床意义。

### [参 考 文 献]

- [1] Wang JL, Swartz-Basile DA, Rubin DC, et al. Retinoic acid stimulates early cellular proliferation in the adapting remnant rat small intestine after partial resection. *J Nutr*, 1997, 127(7): 1297-303
- [2] Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr*, 2001, 21: 167-92
- [3] 孙吉萍, 赵慧欣, 谈藏文, 等. 维生素A与儿童腹泻的关系. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(7): 532-3, 557
- [4] Quadro L, Gamble MV, Vogel S, et al. Retinol and retinol-binding protein: gut integrity and circulating immunoglobulins. *J Infect Dis*, 2000, 182: S97-102
- [5] Long KZ, Estrada-Garcia T, Rosado JL, et al. The effect of vitamin A supplementation on the intestinal immune response in Mexican children is modified by pathogen infections and diarrhea. *J Nutr*, 2006, 136(5): 1365-70
- [6] Maciel AA, Oriá RB, Braga-Neto MB, et al. Role of retinol in protecting epithelial cell damage induced by *Clostridium difficile* toxin A. *Toxicon*, 2007, 50(8): 1027-40
- [7] Mora JR, von Andrian UH. Retinoic acid: an educational "vitamin elixir" for gut-seeking T cells. *Immunity*, 2004, 21: 458-60
- [8] Iwata M. Retinoic acid production by intestinal dendritic cells and its role in T-cell trafficking. *Semin Immunol*, 2009, 21(1): 8-13
- [9] Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, et al. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity*, 2004, 21(4): 527-38
- [10] Mora JR, Iwata M, Eksteen B, et al. Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science*, 2006, 314(5802): 1157-60
- [11] Takeuchi H, Yokota A, Ohoka Y, et al. Efficient induction of CCR9 on T cells requires coactivation of retinoic acid receptors and retinoid X receptors (RXRs): exaggerated T cell homing to the intestine by RXR activation with organotins. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5289-99
- [12] Ohoka Y, Yokota A, Takeuchi H, et al. Retinoic acid-induced CCR9 expression requires transient TCR stimulation and cooperativity between NFATc2 and the retinoic acid receptor/retinoid X receptor complex. *J Immunol*, 2011, 186(2): 733-44
- [13] Papadakis KA, Prehn J, Nelson V, et al. The role of thymus-expressed chemokine and its receptor CCR9 on lymphocytes in the regional specialization of the mucosal immune system. *J Immunol*, 2000, 165(9): 5069-76
- [14] Mora JR, Bono MR, Manjunath N, et al. Selective imprinting of gut-homing T cells by Peyer's patch dendritic cells. *Nature*, 2003, 424(6944): 88-93
- [15] Wang S, Villablanca EJ, De Calisto J. MyD88-dependent TLR1/2 signals educate dendritic cells with gut-specific imprinting properties. *J Immunol*, 2011, 187(1): 141-50
- [16] Favre L, Spertini F, Corthe'sy B. Secretory IgA possesses intrinsic modulatory properties stimulating mucosal and systemic immune responses. *J Immunol*, 2005, 175: 2793-800
- [17] Nikawa T, Odahara K, Koizumi H, et al. Vitamin A prevents the decline in immunoglobulin A and Th2 cytokine levels in small intestinal mucosa of protein-malnourished mice. *J Nutr*, 1999, 129(5): 934-41
- [18] Quadro L, Gamble MV, Vogel S, et al. Retinol and retinol-binding protein: gut integrity and circulating immunoglobulins. *J Infect Dis*, 2000, 182: S97-S102
- [19] Mora JR, von Andrian UH. Role of retinoic acid in the imprinting of gut-homing IgA-secreting cells. *Semin Immunol*, 2009, 21(1): 28-35
- [20] 袁亚杰, 杨毅, 王卫平. 维生素A缺乏对肠黏膜细胞因子免疫应答的影响. *营养学报*, 2008, 30(4): 369-73
- [21] Dong P, Tao Y, Yang Y, et al. Expression of retinoic acid receptors in intestinal mucosa and the effect of vitamin A on mucosal immunity. *Nutrition*, 2010, 26(7-8): 740-5
- [22] Yang Y, Yuan Y, Tao Y, et al. Effects of vitamin A deficiency on mucosal immunity and response to intestinal infection in rats. *Nutrition*, 2011, 27(2): 227-32
- [23] 马轶凡, 陈荣华, 邓静云. 不同水平维生素A对大鼠T细胞亚群, 淋巴细胞转化及细胞因子分泌的影响. *南京医科大学学报*, 1999, 19(2): 81-3
- [24] Carman JA, Pond L, Nashold F, et al. Immunity to *Trichinella spiralis* infection in vitamin A-deficient mice. *J Exp Med*, 1992, 175(1): 111-20
- [25] Stephensen CB, Jiang XW, Tammy F. Vitamin A deficiency increases the *in vivo* development of IL-10-positive Th2 cells and decreases development of Th1 cells in mice. *J Nutr*, 2004, 134(10): 2660-6
- [26] Hoag KA, Nashold FE, Goverman J, et al. Retinoic acid

- enhances the T helper 2 cell development that is essential for robust antibody responses through its action on antigen-presenting cells. *J Nutr*, 2002, 132: 3736-9
- [27] Stephensen CB, Rasooly R, Jianag XW, et al. Vitamin A enhances *in vitro* Th2 development via retinoid X receptor pathway. *J Immunol*, 2002, 168(9): 4495-503
- [28] Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory T cells suppress systemic and mucosal immune activation to control intestinal inflammation. *Immunol Rev*, 2006, 212: 256-71
- [29] Curotto de Lafaille MA, Kutchukhidze N, Shen S, et al. Adaptive Foxp3+ regulatory T cell-dependent and -independent control of allergic inflammation. *Immunity*, 2008, 29 (1): 114-26
- [30] Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> naive T cells to CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells by TGF- $\beta$  induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med*, 2003, 198(12): 1875-86
- [31] Fantini MC, Becker C, Monteleone G, et al. Cutting edge: TGF- $\beta$  induces a regulatory phenotype in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells through Foxp3 induction and downregulation of Smad7. *J Immunol*, 2004, 172(9): 5149-53
- [32] Apostolou I, Von Boehmer H. *In vivo* instruction of suppressor commitment in naive T cells. *J Exp Med*, 2004, 199(10): 1401-8
- [33] Curotto De Lafaille MA, Lino A, Kutchukhidze N, et al. CD25<sup>-</sup> T cells generate CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells by peripheral expansion. *J Immunol*, 2004, 173(12): 7259-68
- [34] Mucida D, Kutchukhidze N, Erazo A, et al. Oral tolerance in the absence of naturally occurring Tregs. *J Clin Invest*, 2005, 115(7): 1923-33
- [35] Sun CM, Hall JA, Blank RB, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote *de novo* generation of Foxp3 Treg cells via retinoic acid. *J Exp Med*, 2007, 204: 1775-85
- [36] Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*, 2007, 317(5835): 256-60
- [37] Benson MJ, Pino-Lagos K, Roseblatt M, et al. All-trans retinoic acid mediates enhanced Treg cell growth, differentiation, and gut homing in the face of high levels of co-stimulation. *J Exp Med*, 2007, 204(8): 1765-74
- [38] Nikawa T, Ikemoto M, Kano M, et al. Impaired vitamin A-mediated mucosal IgA response in IL-5receptor-knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285(2): 546-9
- [39] Zheng SG, Wang JH, Gray JD, et al. Natural and induced CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells educate CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF- $\beta$ , and IL-10. *J Immunol*, 2004, 172(9): 5213-21
- [40] Kimura A, Naka T, Kishimoto T. IL-6-dependent and -independent pathways in the development of interleukin 17-producing T helper cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(29): 12099-104
- [41] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF- $\beta$  in the context of an inflammatory cytokine milieu supports *de novo* differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006, 24(2): 179-89
- [42] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-8
- [43] Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor- $\beta$  induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*, 2006, 441(7090): 231-4
- [44] Iwata M, Yokota A. Retinoic acid production by intestinal dendritic cells. *Vitam Horm*, 2011, 86: 127-52
- [45] Mucida D, Park Y, Cheroutre H. From the diet to the nucleus: vitamin A and TGF- $\beta$  join efforts at the mucosal interface of the intestine. *Semin Immunol*, 2009, 21(1): 14-21
- [46] Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nat Immunol*, 2008, 9(7): 769-76
- [47] Feng T, Cong Y, Qin H, et al. Generation of mucosal dendritic cells from bone marrow reveals a critical role of retinoic acid. *J Immunol*, 2010, 185(10): 5915-25
- [48] Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 685-711
- [49] Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(6): 435-46
- [50] Kelsall BL. Innate and adaptive mechanisms to control of pathological intestinal inflammation. *J Pathol*, 2008, 214(2): 242-59
- [51] Kelsall BL, Leon F. Involvement of intestinal dendritic cells in oral tolerance, immunity to pathogens and inflammatory bowel disease. *Immunol Rev*, 2005, 206: 132-48
- [52] Pulendran B, Tang H, Denning TL. Division of labor, plasticity, and crosstalk between dendritic cell subsets. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20: 61-7
- [53] Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Cárcamo CV, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103<sup>+</sup> DCs induces Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells via a TGF- $\beta$  and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med*, 2007, 204(8): 1757-64
- [54] Kretschmer K, Apostolou I, Hawiger D, et al. Inducing and expanding regulatory T cell populations by foreign antigen. *Nat Immunol*, 2005, 6(12): 1219-27
- [55] Wan YY, Flavell RA. Identifying Foxp3-expressing suppressor T cells with a bicistronic reporter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(14): 5126-31
- [56] Kang SG, Lim HW, Andrisani OM, et al. Vitamin A metabolites induce gut-homing FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells. *J Immunol*, 2007, 179(6): 3724-33
- [57] Amit-Romach E, Uni Z, Cheled S, et al. Bacterial population and innate immunity-related genes in rat gastrointestinal tract are altered by vitamin A-deficient diet. *J Nutr Biochem*, 2009, 20(1): 70-7
- [58] Boeke CE, Mora-Plazas M, Forero Y, et al. Intestinal protozoan infections in relation to nutritional status and gastrointestinal morbidity in Colombian school children. *J Trop Pediatr*, 2010, 56(5): 299-306