

DOI: 10.13376/j.cbls/2023083

文章编号: 1004-0374(2023)06-0733-10

SIgA与哺乳动物肠道菌群互作的研究进展

吴元霞^{1,2}, 孙静^{2,3}, 葛良鹏^{2,3}, 李周权^{1*}, 张进威^{2,3*}

(1 西南大学动物科学技术学院生物饲料与分子营养实验室, 重庆 400715;

2 重庆市畜牧科学院, 重庆 402460; 3 农业部养猪科学重点实验室, 重庆 402460)

摘要: 肠道微生物伴随宿主一生, 对宿主的消化吸收以及肠道健康产生巨大影响。肠道微生物的动态平衡维护宿主稳态, 而肠道微生物失调会引起宿主肠道相关疾病。分泌型免疫球蛋白 A (secretory IgA, SIgA) 作用于肠道微生物, 影响其组成、代谢和定植, 调节肠道微生物的动态平衡。SIgA 与肠道微生物的互作维持了肠道微生物与宿主的互利共生。然而, 目前对于 SIgA 与肠道微生物的互作机制还缺乏系统解析。本文从 SIgA 的产生机制、肠道微生物对 SIgA 的诱导以及降解作用、SIgA 对肠道微生物的组成及定植的影响进行阐述, 主要综述 SIgA 与肠道微生物的相互作用, 以期对肠道微生物相关疾病的机理阐释及检测治疗提供理论依据。

关键词: 分泌型免疫球蛋白 A; 产生机制; 肠道微生物; 定植; 互作

中图分类号: S852.4 **文献标志码:** A

Progress in the interaction between SIgA and mammalian gut flora

WU Yuan-Xia^{1,2}, SUN Jing^{2,3}, GE Liang-Peng^{2,3}, LI Zhou-Quan^{1*}, ZHANG Jin-Wei^{2,3*}

(1 Key Laboratory for Bio-Feed and Molecular Nutrition, College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400715, China; 2 Chongqing Academy of Animal Sciences, Chongqing 402460, China;

3 Key Laboratory of Pig Raising Science, Ministry of Agriculture, Chongqing 402460, China)

Abstract: Gut microbiota accompanies the host's life and has a huge impact on the host's digestion, absorption and intestinal health. The dynamic balance of gut microbiota maintains host homeostasis, while gut microbiota dysbiosis causes host gut-related diseases. Secretory immunoglobulin A (SIgA) acts on gut microbiota, affecting their composition, metabolism, and colonization, and regulating the homeostasis of gut microbiota. The interaction between SIgA and gut microbiota maintains the mutual symbiosis between gut microbiota and the host. However, there is still a lack of systematic analysis of the interaction mechanism between SIgA and gut microbiota. In this review, we focus on the production mechanism of SIgA, the induction and degradation of SIgA, the effects of SIgA on the composition of intestinal microbiota and colonization, and mainly review the interaction between SIgA and intestinal microbiota to provide a theoretical basis for the mechanism interpretation and detection and treatment of intestinal microbiota-related diseases.

Key words: secretory immunoglobulin A; generation mechanism; gut microbiota; colonization; interactions

收稿日期: 2022-10-19; 修回日期: 2022-11-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(32072687); 四川省国际科技创新合作/港澳台科技创新合作项目(2021YFH0033); 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0630); 重庆市科研机构绩效引导专项(23508J); 四川省科技厅区域创新合作项目(2022YFQ0022)

*通信作者: 张进威, E-mail: jinweizhang50@163.com; 李周权, E-mail: marcli@126.com

胎儿从母体分娩与外界接触后,微生物就逐渐在肠道定植。新生儿期的免疫系统发育不完善,抗体产生能力缺乏^[1]。肠道微生物早期定植及动态平衡受到外源性免疫球蛋白A (immunoglobulin A, IgA) 的影响。IgA 无法通过胎盘进入胎儿体内,需通过母乳转移到新生儿体内^[2],起到保护新生儿免受感染、影响早期肠道微生物群和调节早期免疫反应的作用。早期肠道微生物定植促进新生儿肠道免疫系统的发育并诱导 SIgA 产生,SIgA 再作用于肠道微生物,并调节其组成^[3]。SIgA 与肠道微生物的互作不仅调节肠道微生物的动态平衡,而且促进肠道微生物与宿主互利共生。

1 SIgA的来源和结构

在20世纪60年代初, Tomasi 在唾液中发现一种与血清 IgA 生理功能不同的新型 IgA^[4], 简称为 SIgA。根据细胞来源, SIgA 来源于浆细胞和上皮细胞两种不同的细胞类型^[5], 而血清型 IgA 仅来源于浆细胞; 根据抗体结合能力, SIgA 具有四个与抗原结合 Fab 区, 抗原结合能力比较高^[6]; 根据 SIgA 的结构, SIgA 的铰链区比较短, 并具有分泌成分 (secretory component, SC), 能够抵御蛋白酶的降解和低 pH 值下的蛋白质变性^[7]。因此, SIgA 稳定性较高, 能够应对肠道中的复杂环境并发挥其功能, 是一种性能稳定、功能强大的抗体。

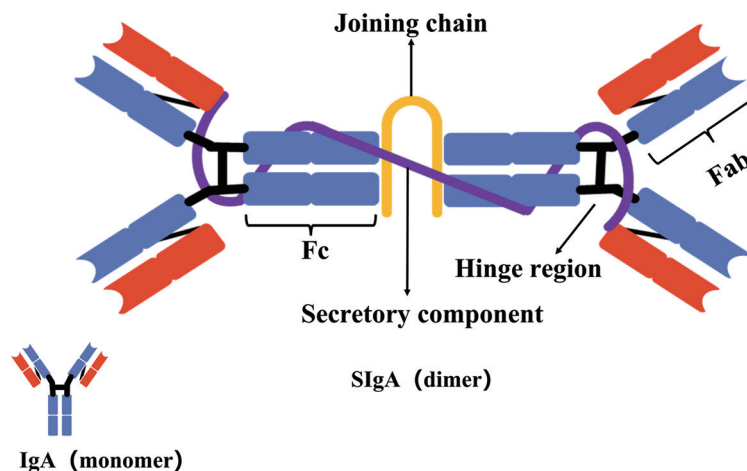
SIgA 的典型结构是一种二聚体复合物, 由2个单体 IgA、1条 J 链和1条 SC 组成^[5]。SIgA 中2个单体 IgA 采用一种尾对尾的结合方式, J 链通过共价连接的方式将两个 Fc 连接起来, 而 SC 贯穿于两

个 Fc 片段, 形成 SIgA (图1)。SC 是上皮细胞多聚免疫球蛋白受体 (polymeric immunoglobulin receptor, pIgR) 的外结构域, 其功能是将 IgA 转运到黏膜^[8]。此外, SC 还具有抵抗蛋白酶降解和促进 SIgA 与肠道微生物结合的作用^[7]。J 链于1971年从 SIgA 和 SIgM 中分离鉴定出来, 由成熟浆细胞产生^[9]。J 链 C 端发夹结构与 IgA 的 Fc 尾端形成广泛的疏水互作, 同时也与 pIgR/SC 互作, 使 IgA 附着在 pIgR 受体上^[10]。因此, J 链不仅是 SC 结合 IgA 的重要媒介, 而且可以调节 IgA 结构从而影响胞内 IgA 装配。

SIgA 主要存在于胃肠道、支气管分泌液、初乳、唾液和泪液中^[11], 参与黏膜的抗感染免疫, 抑制病原微生物在肠道上皮黏附, 是防止病原体入侵机体的第一道防线, 是机体黏膜免疫最重要的抗体^[12]。此外, SIgA 上的聚糖分子与共生微生物的结合促进共生微生物定植。

2 SIgA的产生机制

SIgA 是肠道 B 细胞对抗原反应分泌的一种免疫球蛋白^[13], 该反应主要位于肠道派尔氏结 (Peyer's patches, PPs)、绒毛固有层和肠系膜淋巴结。SIgA 合成是通过高度互补的 T 细胞非依赖 (T cell-independent IgA induction, TI) 和 T 细胞依赖 (T cell-dependent IgA induction, TD) 途径调节的^[14]。有学者认为, TI 途径诱导的 SIgA 广泛靶向非侵入性共生微生物, 而 TD 途径诱导的 SIgA 包被渗透性共生微生物和侵袭性病原体^[15]。在肠相关淋巴组织中, B 细胞主要以 IgM⁺ B 细胞形式存在, 通过 B 细胞



注: Joining chain为J链, secretory component为分泌成分, Hinge region为铰链区, Fab为抗原结合区。

图1 SIgA的结构

的基因重排, 将 IgM⁺ B 细胞类别转换重组 (class-switch recombination, CSR) 成 IgA⁺ B 细胞, 而 CSR 过程需要用活化诱导的胞苷脱氨酶 (activation-induced cytidine deaminase, AID) 启动^[16]。IgA⁺ B 细胞经淋巴导管再循环最后归巢至黏膜固有层, 并发育成熟为浆细胞^[17], 成熟的浆细胞分泌多聚体免疫球蛋白 A (polymeric immunoglobulin, pIgA) 进入固有层, pIgA 通过 pIgR 运输到肠腔, pIgR 与上皮细胞基底外侧的 pIgA 结合, 以 pIgR-pIgA 复合物的形式被转运到上皮细胞顶端膜, pIgR 被裂解从而释放 SIgA。

目前认为, 许多致病菌、毒素和病毒诱导产生 SIgA 反应是通过 TD 途径, 这类 SIgA 被认为是具有高亲和力的特异性抗体^[18]。在这个途径中有两种关键的信号分子, 即转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF β) 和 CD40 配体 (CD40 ligand, CD40L)。抗原被微褶皱 (M) 细胞获取^[19], 并被上皮下穹顶中的树突状细胞吸收, 树突状细胞进入滤泡间区以激活原始 T 细胞, 产生 TGF β 和 CD40L^[20]。TGF β 与 B 细胞上的 TGF β 受体相结合, 形成 TGF β 复合物, TGF β 复合物通过激活 B 细胞内的 SMAD 蛋白诱导 C α 基因的种系转录^[21]; CD40L 与 B 细胞上的 CD40 结合, CD40L 通过 B 细胞内核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路触发 AID 表达^[21], 两者共同促进 IgA⁺ B 细胞产生。此外, IgA⁺ 浆母细胞在趋化因子受体 9 (chemokine receptor 9, CCR9) 和整合素 α 4 β 7 作用下特异性地归巢到黏膜固有层^[22]。

肠道中部分共生菌群被 SIgA 永久性包被, 这类 SIgA 由 TI 途径诱导产生, 亲和力相对较低^[18]。TI 途径通常在分离的淋巴滤泡和固有层中诱导产生 SIgA。与 TD 途径不同, TI 途径中 AID 表达是通过 B 细胞激活因子 (B cell-activating factor, BAFF) 和增殖诱导配体 (a proliferation-inducing ligand, APRIL) 诱导的^[23]。B 细胞上的穿膜蛋白活化物 (transmembrane activator and CAML interactor, TACI) 是 BAFF 和 APRIL 的受体^[24]。在 IL-10 或 TGF β 存在的情况下, BAFF 和 APRIL 与 TACI 结合后激活 CD40 非依赖性 B 细胞^[25], 诱导激活 AID 和 CSR, 从而实现 IgM⁺ B 细胞转化为 IgA⁺ B 细胞。BAFF 主要由单核细胞和树突状细胞表达^[26]。而 APRIL 在多种组织中表达, 包括单核细胞/巨噬细胞、树突状细胞和活化的 T 细胞^[23]。综上可知, 在 TI 途径中, BAFF 和 APRIL 通过诱导 CD40 非依赖性 CSR 和浆细胞样分化, 将先天性和适应性免疫反应紧密联系在一起。

3 SIgA与肠道微生物

哺乳动物出生后, 黏膜组织暴露于环境中, 细菌、真菌以及原生生物等微生物快速定植于黏膜组织, 形成复杂的微生物群落, 这些微生物统称为共生微生物 (commensal microbiota)。胃肠道共生微生物最为丰富, 也是人体中研究最广泛和最深入的共生群落。肠道微生物间以及肠道微生物和宿主之间存在着复杂的动态平衡关系。研究发现, 动物的肠道生理功能受肠道菌群的影响^[27]。肠道微生态环境的动态平衡不仅有助于动物对营养物质的消化、吸收, 而且还能促进肠道免疫功能发育和效应, 阻止病原菌入侵。肠道微生物通过自身或代谢物刺激宿主的免疫系统, 维持宿主健康和预防疾病。如丁酸梭菌通过产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA) 刺激 B 细胞的分化和成熟^[28]; 分节丝状细菌通过产生视黄酸直接调控肠道上皮细胞先天免疫反应和功能^[29]。外界环境、饮食或抗生素等因素可能导致肠道微生物稳态失调, 从而引发许多疾病, 如炎症性肠病^[30]、肥胖和糖尿病^[31]、过敏^[32]及自身免疫性疾病^[33]等疾病。

在肠腔内, SIgA 是黏膜免疫系统分泌的含量最多的抗体^[34], 具有限制肠道抗原进入血液循环和控制肠道微生物群的作用。SIgA 通过阻止抗原和病原微生物进入上皮细胞, 并通过蠕动和黏液纤毛活动清除病原菌。研究表明, 新生儿通过母乳源的抗体减少病原菌定植^[35], 将无菌生物体过渡至共生菌内环境相对稳定的状态。微生物不断刺激诱导 B 细胞的抗体类别转换, 产生高亲和力 SIgA^[28], 并与 SIgA 相互作用, 从而调节肠道菌群平衡, 共同维持机体健康。

3.1 SIgA与肠道微生物的结合方式

SIgA 通过多种途径识别肠道微生物, SIgA 与抗原有不同的结合方式。比较典型的结合方式是 SIgA Fab 臂的互补决定区域和相邻基序的典型抗原结合^[36], 这种结合方式的特异性和亲和力可以通过体细胞突变和亲和力成熟来修饰, 该结合方式的特异性是由 SIgA 决定。此外, 也有研究报道了 SIgA 与抗原的结合依赖于 SIgA 铰链区、J 链和 SC 的聚糖^[37], 该结合方式称为非典型的 Fab 依赖性结合。研究表明, SIgA 与革兰氏阳性细菌通过聚糖结合^[37], 这可能与革兰氏阳性细菌的细胞壁成分为肽聚糖有关; 该结合方式可能使 SIgA 与肠道微生物的结合更具有广谱性, 特别是对于革兰氏阳性细菌,

同时也表明 SIgA 聚糖与抗原结合的特异性是由微生物决定的。

已有研究报道, SIgA 的铰链区连接有多个 O-聚糖, SC 连接有 7 个 N-聚糖^[37], 而 J 链连接有 2 个 N-聚糖^[36], 表明 SIgA 是一个高度糖基化的抗体分子, 其重链、SC 和 J 链都是高度糖基化。Perrier 等^[38]发现, 游离 SC 上的半乳糖和唾液酸残基能够阻断毒素附着到单层上皮细胞, 从而起到中和毒素的作用。此外, Raskova Kafkova 等^[39]使用去除 N-聚糖的 SIgA 治疗感染大肠杆菌的无菌猪时, 发现去除 N-聚糖的 SIgA 治疗大肠杆菌感染肠道的能力减弱, 这表明 SIgA 聚糖与大肠杆菌结合能够抑制大肠杆菌的感染力。SIgA 与微生物结合方式的差异影响肠道微生物的生理功能(表 1)^[40-50]。因此, 深入研究 SIgA 与微生物的典型 Fab 依赖性结合和非典型 Fab 依赖性结合, 有助于深入研究 SIgA 与微生物的互作。

3.2 肠道微生物对 SIgA 的作用

新生儿早期肠道 SIgA 抗体含量相对缺乏, 随着微生物不断刺激肠道免疫系统的发育, SIgA 抗体含量逐渐增加^[51]。同样, 在小鼠中研究也发现, 与普通小鼠相比, 无菌小鼠肠道内容物中的 SIgA 水平极低^[52]。对人与小鼠的研究表明 SIgA 反应需要肠道微生物的刺激。肠道微生物主要通过其成分(如鞭毛蛋白、LPS)或代谢产物(SCFA、视黄酸)诱导 SIgA 反应。但是, 机体也存在一些肠道微生物产生降解 SIgA 的酶, 抵御 SIgA 对机体的免疫排斥或中和病毒的作用。

3.2.1 肠道微生物刺激 SIgA 产生

微生物群的组成决定了 SIgA 的产生; 相反, SIgA 也会影响微生物群的组成。这种复杂的互作

关系对肠道健康起着重要作用。无菌小鼠产生的 SIgA 量很少, 但在细菌定植后, SIgA 的含量迅速增加^[53], 这说明 SIgA 的产生需要微生物或抗原的刺激。此外, 基于无菌小鼠的单菌定植研究发现, 不同种类微生物在诱导 SIgA 的水平上有所不同^[54], 这可能是不同种类微生物刺激 SIgA 反应不同^[22]。此外, 不同的微生物以不同的方式诱导 IgA 反应。例如黏液阿克曼菌等共生菌引起滤泡辅助性 T 细胞主导的 IgA 反应^[14], 而分节丝状细菌触发辅助性 T 细胞 17 主导的 IgA 产生^[55]。

研究发现, 植物乳杆菌 d-丙氨酰化磷壁酸通过树突状细胞上的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)信号调节效应性和调节性 T 细胞, 促进 SIgA 产生^[56]; 相似地, 脆弱拟杆菌的荚膜多糖与浆细胞样树突状细胞上的 TLR 相互作用, 诱导 CD8⁺ T 细胞产生 IL-10 和 Treg 克隆扩增, 促进 SIgA 分泌^[57]; 以上表明肠道微生物可以通过调节先天性免疫细胞来诱导 SIgA 产生。此外, 肠道微生物可以通过代谢产物调节免疫细胞的代谢从而影响 SIgA 产生, 例如共生微生物产生的丁酸盐通过上调树突状细胞的 G 蛋白偶联受体以及抑制组蛋白脱乙酰酶, 产生 TGFβ1 和视黄酸, 促进小鼠结肠 TI 途径 IgA 的 CSR^[58]; 而色氨酸衍生代谢物促进 B 细胞分化为调节性 B 细胞, 诱导 SIgA 和 IgM 合成^[59]。Proietti 等^[60]研究发现, 福氏志贺菌产生的 ATP-二磷酸水解酶降低细菌释放 ATP, 并提高对口服疫苗的特异性 SIgA 反应, 表明微生物也能通过能量代谢影响 SIgA 的产生。

3.2.2 肠道微生物对 SIgA 的降解作用

通常情况下, SIgA 在黏膜分泌物中相对稳定, 然而, 肠道内某些致病菌产生的细菌蛋白酶可以切

表1 SIgA与肠道微生物的结合方式及功能

SIgA类型	微生物种类	SIgA-微生物结合方式	功能	参考文献
非特异性SIgA	乳酸杆菌	SC聚糖介导的非依赖性结合	促进定植和递呈抗原到PPs	[40]
特异性SIgA	拟杆菌	聚糖与荚膜多糖非依赖性结合	促进定植	[41]
非特异性IgA	多形拟杆菌	聚糖与LPS的非依赖性结合	上调多糖相关酶/蛋白的表达	[42]
特异性SIgA	鼠伤寒沙门氏菌	脂多糖 O 抗原依赖性方式	抑制生长	[43]
非特异性SIgA	S-菌毛大肠杆菌	唾液酸寡糖与S菌毛非依赖性结合	抑制黏附	[44]
特异性SIgA	霍乱弧菌	LPS抗原依赖性结合	抑制运动	[45]
非特异性SIgA	霍乱弧菌	SC聚糖介导的非依赖性结合	抑制生物膜形成、定植	[46]
特异性IgA	福氏志贺菌3型	脂多糖O抗原依赖性方式	抑制入侵上皮细胞	[47]
特异性SIgA	分节丝状细菌	Fab依赖性结合方式	促进定植	[48]
非特异性SIgA	肺炎链球菌	SC与肺炎球菌表面蛋白的结合	清除病原菌	[49]
非特异性SIgA	肺炎链球菌	Fab与I型菌毛特异性结合	凝集肺炎球菌	[50]

割 SIgA, 使其失活, 导致感染疾病。Moon 等^[61]研究发现, 粪便 SIgA 水平低的小鼠的细菌会降解 SIgA 以及 SC, 这表明某些微生物对 SIgA 具有降解作用。目前已发现, 微生物分泌的蛋白酶能够降解 SIgA, 如流感嗜血杆菌、脑膜炎球菌和淋球菌产生的丝氨酸型 IgA1 蛋白酶是多种革兰氏阴性菌用于定植和入侵的蛋白质家族^[62], 可以对人 IgA1 的铰链区进行切割, 使 IgA1 免疫失活, 有利于致病菌的定植和入侵; 棘阿米巴卡氏变形虫分泌的蛋白酶能降解 SIgA, 且其活性不受内源蛋白酶抑制剂的影响^[63]; 霍乱弧菌产生的蛋白酶在低浓度下将 SIgA 降解成 42 kDa 片段, 随着酶的浓度和培养时间增加, SC 和 42 kDa 片段被进一步水解^[64]。

3.2.3 肠道微生物调节 SIgA 转胞吞作用

SIgA 的上皮转胞吞作用是单向的, 由 pIgR 与基底外侧表面的 pIgR 结合引发, 最终被 pIgR 的蛋白酶水解, 将 SIgA 释放到上皮细胞顶端表面。每转胞吞一个 SIgA 会消耗一个 pIgR, pIgR 的数量限制了 SIgA 的转胞吞速度, 最终影响肠腔 SIgA 的含量。因此, pIgR 的表达调控对调节肠道中的 SIgA 水平至关重要。肠道微生物通过调节上皮细胞的 pIgR 表达, 调控肠腔中 SIgA 的浓度, 如小鼠衣原体感染上调肠上皮细胞的 pIgR, 从而促进 SIgA 的转胞吞作用^[65]。肠道微生物也可以通过病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 或代谢物诱导肠上皮细胞表达 pIgR, 如微生物表面 LPS 可以通过 TLR 信号活化典型或替代的 NF- κ B 通路, 上调 pIgR 表达^[66]; 肠道微生物代谢物丁酸盐促进调控 pIgR 表达的细胞因子 (TNF、IL-1 β 、IL-17), 进而增加 pIgR 表达^[67]。此外, Bonakdar 等^[68]发现, 相对于普通小鼠, 无菌小鼠肠道内容物视黄酸显著降低, 表明肠道微生物将维生素 A 代谢成视黄酸; 而视黄酸是上皮细胞 IL-4 和 IFN- γ 调节 pIgR 所必需的^[69]。由此可知, 肠道微生物也可通过调控维生素 A 代谢间接调节 pIgR 表达, 最终影响 SIgA 分泌。

3.3 SIgA 对肠道微生物的作用

肠道微生物诱导产生 SIgA, 后者也可以调控肠道微生物的组成和功能。SIgA 对维持肠道微生物稳态起到重要作用, SIgA 功能丧失可能导致肠道微生态失调, 进而引起结肠炎、腹泻等疾病。SIgA 选择性包被肠道微生物影响肠道微生物的定植。此外, SIgA 与肠道微生物的结合也可以增强肠道免疫细胞的识别和递呈作用, 诱导更强的 B 和

T 细胞反应, 分泌更多的 SIgA, 并作用于肠道微生物。

3.3.1 SIgA 影响肠道微生物群组成

许多基于小鼠模型的研究证实了 SIgA 维持肠道微生物稳态的重要性, 例如相比于野生型小鼠, *Aicda*^{-/-} 小鼠的肠腔内缺乏 SIgA, 厌氧微生物增加^[70]; pIgR 敲除小鼠的微生物群组成发生显著变化^[71]。此外, 具有黏膜抗体反应缺陷的人群 (如选择性 IgA 缺乏症) 表现出肠道微生物群的组成显著性改变^[72]。基于人和小鼠的研究都表明 SIgA 对微生物群的组成具有重要影响。

SIgA 还可以通过分泌到母乳中以调节婴儿的肠道微生物。母乳中的特异性 SIgA 能够结合共生微生物, 参与新生儿微生物群的逐步建立^[73]。研究发现, 未接受母乳 IgA 的幼崽小鼠表现出肠道稳态和屏障完整性的终身缺陷, 病原体易位增加, 对肠道炎症的易感性增加^[71]。此外, 母乳喂养和配方奶喂养的婴儿的肠道微生物组成存在显著差异^[74]。肠道厌氧菌可通过母乳喂养垂直转移到新生儿^[75]。传统观念认为母乳是无菌的, 但近年来研究发现, 母乳中存在多种微生物^[76], 且大约 40% 的微生物由 SIgA 包被^[51]。由此可知, 母亲的厌氧微生物可能是由母乳的 SIgA 包被传递给婴儿, 且 SIgA 可以进一步调节其生长与定植。综上可知, 母乳 SIgA 的包被作用能够促进幼崽肠道微生物早期建立, 维持早期肠道微生态健康^[51]。

3.3.2 SIgA 包被调节肠道微生物定植

肠道内大多数微生物被 SIgA 包被。在稳态条件下, 大约 36% 的肠道微生物被 SIgA 包被, 而在炎症期间可增加至 69%^[77]。研究发现, SIgA 包被可以增加 PPs 中的细菌易位, 从而促进常驻树突状细胞的抗原提呈和活化^[78]。肠道内存在大量 SIgA, 但仅有 5% 的 SIgA 发挥包被作用^[79], 说明 SIgA 对肠道微生物的包被作用具有高度选择性。但截至目前, SIgA 的选择性包被机制尚未完全阐明。此外, IgG 和 IgM 几乎没有包被微生物的能力^[80], 表明 SIgA 是包被肠道微生物的主要抗体类型。

SIgA 包被对微生物定植及功能产生了不同的效果。Huus 等^[40]研究发现, SIgA 包被的乳酸杆菌以聚糖依赖的方式与黏液蛋白结合定植于黏液中, 用 N-糖苷酶解离 SIgA 的聚糖侧链, 会阻碍乳酸杆菌定植, 凸显了 SIgA 在介导乳酸杆菌黏膜定植中不可或缺的作用。特异性包被芽孢杆菌的 SIgA 可上调黏液相关功能因子 (mucus-associated functional

factor, MAFFs) 的表达, 促进与厚壁门菌的共生^[42]。SIgA 包被可以增强双歧杆菌对上皮细胞的黏附作用^[81], 有趣的是, 双歧杆菌可以利用 SIgA 的复合 N-聚糖作为能量来源, 从而促进共生微生物的生长^[82]。此外, SIgA 包被也能够抑制某些肠道致病菌的定植, 从而维持肠道微生物的稳态。SIgA 包被使肠道致病菌的生长受到抑制或发生凝集, 从而抑制其定植。Moor 等^[43]用灭活的鼠伤寒沙门氏菌饲喂小鼠, 诱导产生高亲和 SIgA, 肠腔内鼠伤寒沙门氏菌被 SIgA 包被, 并发生链式聚集生长, 最终形成团块, 抑制菌群定植。SIgA 包被对人粪便中某些共生真菌(如白色念珠菌、酿酒酵母和热带念珠菌)的增殖具有抑制作用^[83]。上述研究表明 SIgA 对微生物的选择性包被作用及特定效应对调节肠道微生物稳态发挥了重要作用。

综上可知, SIgA 包被调节肠道微生物定植方式主要通过三种途径^[34]: (1) 免疫排斥, 例如凝集或链式生长, 以及通过阻断细菌表面蛋白结合到上皮细胞; (2) 通过调节肠道微生物代谢影响定植; (3) 通过形成微生物、SIgA 和黏液蛋白复合物调控肠道微生物定植。

3.3.3 肠腔SIgA横向分布对肠道微生物的影响

肠道横向分布分为肠腔、黏液层和上皮细胞层。黏液层连接肠腔和上皮细胞层, 是阻止肠道微生物入侵的第一道防线。黏液层主要由杯状细胞分泌的黏蛋白组成, 其主要成分是富含聚糖的 Muc2 蛋白。黏液的致密内层中含有丰富的 Muc2, 而松散外层的 Muc2 含量较少。SIgA 的 SC 通过聚糖与 Muc2 结合, 从而使 SIgA 锚定于黏液层^[84]。Rogier 等^[85]研究发现, 富含 Muc2 的黏液内层缺乏 SIgA, 而外黏液层富含 SIgA, 然而引起这种 SIgA 分布的具体机制尚不清楚。研究发现, 黏液致密内层中缺乏微生物, 而松散黏液外层富含微生物^[86], 表明 SIgA 的横向分布影响肠道微生物的分布。与位于肠腔中的同种微生物相比, 黏液中的微生物表现出不同的增殖和代谢速度^[87], 表明微生物的定植可能导致其生理功能改变。因此, SIgA 通过黏液蛋白和肠道微生物结合锚定于外黏液层, 促进肠道微生物定植并发挥相应功能。

4 SIgA和益生菌在肠道疾病预防中的应用

口服抗体是一种新型肠道保护策略^[88], 主要利用 SIgA 对肠道微生物的改善和调理来发挥作用。抗体通过口服进入到肠道需要克服酸性环境下的蛋

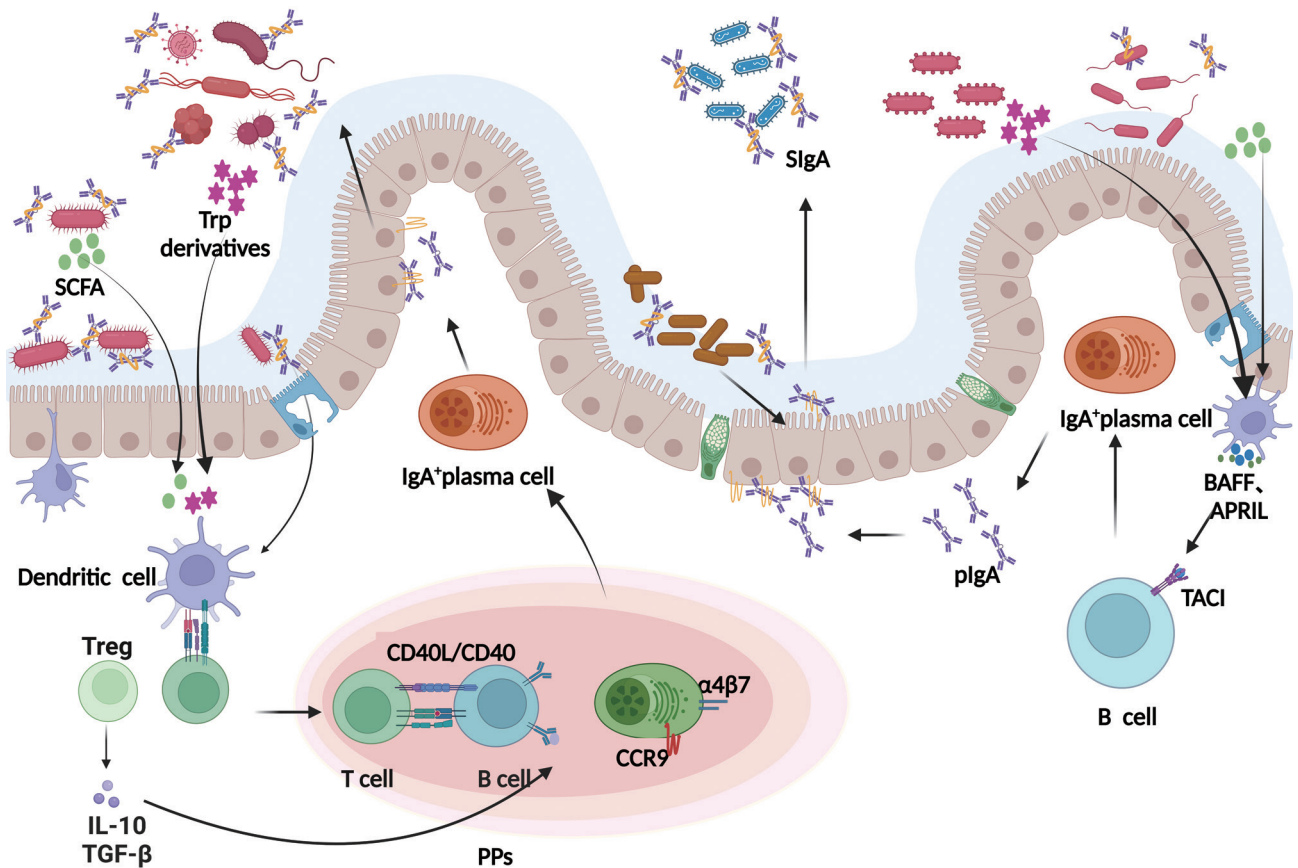
白质变性和蛋白酶的降解, 因此口服抗体在胃肠道中的稳定性被认为是其顺利进入肠道发挥作用的关键因素。SIgA 较链区比较短, 结构相对稳定, 在人体唾液中可以持续 4 个月以上发挥作用^[89]。此外, 相对于 IgG, SIgA 在低 pH 值和胃蛋白酶条件下表现出更好的物理稳定性, 并且更能抵抗抗原结合活性的丧失^[90]。目前, 已有 SIgA 作为口服抗体用于治疗肠道微生态紊乱引起的疾病。例如 Richards 等^[91]用 293 细胞表达重组 SIgA, 将纯化的 SIgA 口服给予小鼠后, 发现 SIgA 可减少空肠弯曲杆菌、产肠毒素性大肠杆菌和鼠伤寒沙门氏菌的感染; Teh 等^[92]利用烟草中表达的 SIgA 治疗产肠毒素性大肠杆菌引起的小鼠腹泻, 结果发现口服重组 SIgA 能够进入到肠道内发挥功能, 有效降低小鼠腹泻。因此, SIgA 能够作为口服抗体治疗肠道微生态紊乱相关疾病。此外, Yang 等^[93]研究发现, 利用杂交瘤产生的 IgA 抗体灌胃 *Rag1^{-/-}* 小鼠, IgA 能在小鼠胃肠中稳定存在且对目标细菌保持结合能力, 这体现了单克隆 IgA 作为口服治疗性抗体的巨大潜力。

根据共生微生物对肠道健康的作用及共生微生物诱发 SIgA 调节肠道微生物稳态的理论, 目前, 另一种治疗肠道疾病的策略是口服益生菌。如 Holscher 等^[94]在婴儿奶粉中添加双歧杆菌(Bb12)后发现, 在婴儿粪便中可检测到 Bb12 和 SIgA 的浓度增加, 并且抗轮状病毒和抗脊髓灰质炎病毒的特异性 SIgA 也增加; Carasi 等^[95]通过灌胃将粪肠球菌 EPI 转移到小鼠肠道内, 粪便中 SIgA 逐渐增加, 添加益生菌也具有相似结果。利用益生菌治疗肠道疾病主要是通过将活益生菌口服递送到肠道内, 诱导黏膜免疫系统产生 SIgA, 从而调节肠道微生物动态平衡来实现的^[96]。

SIgA 与肠道微生物互作能够维持肠道微生物的动态平衡, 使肠道微生物与宿主处于互利共生的生存模式。肠道微生物诱导 SIgA 反应, SIgA 调节微生物的组成和代谢(图 2)。这种互作关系对调节肠道微生物与宿主的共生和维持机体健康起到关键性作用。

5 总结及展望

肠道微生物与 SIgA 的互作是一个非常复杂的调控网络。目前的主要研究集中在表观的微生物与 SIgA 互作, 对 SIgA 与肠道微生物结合方式的多样性、影响 SIgA 分布的机制以及 SIgA 选择性包被肠



注: 左边是肠道微生物及代谢物(SCFA、Trp derivatives)作用于树突状细胞产生相关的信号分子, 信号分子作用于T细胞表达CD40L, CD40L与B细胞的CD40结合, 激活B细胞分化成IgA浆细胞, 浆细胞在CCR9和 $\alpha 4\beta 7$ 作用下归巢到肠道固有层并产生IgA, IgA与肠道上皮细胞的pIgR结合后转运至肠腔内形成SIgA, SIgA作用于肠道微生物; 右边是肠道微生物及代谢物作用于树突状细胞产生BAFF和APRIL, BAFF和APRIL与B细胞的TACI结合, 诱导B细胞分化成IgA浆细胞产生IgA, IgA与肠道上皮细胞的pIgR结合后转运至肠腔内形成SIgA, SIgA作用于肠道微生物。

图2 SIgA与肠道微生物的互作(图片创建于BioRender.com)

道微生物机制等相关研究还不充分。未来在该研究领域, 一方面, 探索体细胞突变对 SIgA 亲和力的影响以及非 Fab 片段介导的微生物结合方式, 有利于系统理解 SIgA 对肠道微生态平衡的调控机制; 另一方面, 探索 SIgA 糖生物学对 SIgA 与肠道微生物的结合及其功能的影响是深入理解 SIgA 与肠道微生物互作的一个突破口。总之, 更加深入、全面、系统地研究 SIgA 与肠道微生物互作不仅能够更好地阐释肠道免疫或微生物相关疾病的病理特征, 而且有助于口服抗体等微生态调节剂的开发, 对肠道相关疾病的检测和治疗具有重要的理论价值和指导意义。

[参考文献]

[1] Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system.

Science, 2016, 352: 539-44
 [2] Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome. *Nutrients*, 2020, 12: 823
 [3] Guo J, Ren C, Han X, et al. Role of IgA in the early-life establishment of the gut microbiota and immunity: implications for constructing a healthy start. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1-21
 [4] Tomasi TB. The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system. *Immunol Today*, 1992, 13: 416-8
 [5] Paul M, Reljic R, Klein K, et al. Characterization of a plant-produced recombinant human secretory IgA with broad neutralizing activity against HIV. *MABs*, 2014, 6: 1585-97
 [6] Kumar Bharathkar S, Parker BW, Malyutin AG, et al. The structures of secretory and dimeric immunoglobulin A. *Elife*, 2020, 9: e56098
 [7] Turula H, Wobus CE. The role of the polymeric immunoglobulin receptor and secretory immunoglobulins during mucosal infection and immunity. *Viruses*, 2018, 10:

- 237
- [8] Wang Y, Wang G, Li Y, et al. Structural insights into secretory immunoglobulin A and its interaction with a pneumococcal adhesin. *Cell Res*, 2020, 30: 602-9
- [9] Mestecky J, Zikan J, Butler WT. Immunoglobulin M and secretory immunoglobulin A: presence of a common polypeptide chain different from light chains. *Science*, 1971, 171: 1163-5
- [10] Pan S, Manabe N, Yamaguchi Y. 3D structures of IgA, IgM, and components. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 12776
- [11] 张宝中, 冉多良, 童贻刚. 分泌型免疫球蛋白A的研究进展. *生物技术通讯*, 2009, 20: 263-5
- [12] Snoeck V, Peters IR, Cox E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. *Vet Res*, 2006, 37: 455-67
- [13] Kato LM, Kawamoto S, Maruya M, et al. The role of the adaptive immune system in regulation of gut microbiota. *Immunol Rev*, 2014, 260: 67-75
- [14] Macpherson AJ, Yilmaz B, Limenitakis JP, et al. IgA function in relation to the intestinal microbiota. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 359-81
- [15] Bunker JJ, Erickson SA, Flynn TM, et al. Natural polyreactive IgA antibodies coat the intestinal microbiota. *Science*, 2017, 358: eaan6619
- [16] Wang Q, Kieffer-Kwon KR, Oliveira TY, et al. The cell cycle restricts activation-induced cytidine deaminase activity to early G1. *J Exp Med*, 2017, 214: 49-58
- [17] 潘黎, 陈鸿鹄, 潘建平. 肠黏膜分泌型免疫球蛋白A产生机制研究进展. *新乡医学院学报*, 2011, 28: 773-5
- [18] Slack E, Balmer ML, Fritz JH, et al. Functional flexibility of intestinal IgA - broadening the fine line. *Front Immunol*, 2012, 3: 100
- [19] Rios D, Wood MB, Li J, et al. Antigen sampling by intestinal M cells is the principal pathway initiating mucosal IgA production to commensal enteric bacteria. *Mucosal Immunol*, 2016, 9: 907-16
- [20] Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 821-32
- [21] Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 421-34
- [22] Lycke NY, Bemark M. The regulation of gut mucosal IgA B-cell responses: recent developments. *Mucosal Immunol*, 2017, 10: 1361-74
- [23] Castigli E, Wilson SA, Scott S, et al. TACI and BAFF-R mediate isotype switching in B cells. *J Exp Med*, 2005, 201: 35-9
- [24] Grasset EK, Chorny A, Casas-Recasens S, et al. Gut T cell-independent IgA responses to commensal bacteria require engagement of the TACI receptor on B cells. *Sci Immunol*, 2020, 5: eaat7117
- [25] Hashiguchi M, Kashiwakura Y, Kanno Y, et al. Tumor necrosis factor superfamily member (TNFSF) 13 (APRIL) and TNFSF13B (BAFF) downregulate homeostatic immunoglobulin production in the intestines. *Cell Immunol*, 2018, 323: 41-8
- [26] Yoshimoto K, Suzuki K, Takei E, et al. Elevated expression of BAFF receptor, BR3, on monocytes correlates with B cell activation and clinical features of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22: 157
- [27] Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 11-25
- [28] Kim CH. Control of lymphocyte functions by gut microbiota-derived short-chain fatty acids. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 1161-71
- [29] Woo V, Eshleman EM, Hashimoto-Hill S, et al. Commensal segmented filamentous bacteria-derived retinoic acid primes host defense to intestinal infection. *Cell Host Microbe*, 2021, 29: 1744-56.e1745
- [30] Nishino K, Nishida A, Inoue R, et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*, 2018, 53: 95-106
- [31] Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, et al. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*, 2013, 62: 3341-9
- [32] Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138: 1122-30
- [33] Chu DM, Ma J, Prince AL, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*, 2017, 23: 314-26
- [34] Yang Y, Palm NW. Immunoglobulin A and the microbiome. *Curr Opin Microbiol*, 2020, 56: 89-96
- [35] Gopalakrishna KP, Macadangang BR, Rogers MB, et al. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Nat Med*, 2019, 25: 1110-5
- [36] Pabst O, Slack E. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific. *Mucosal Immunol*, 2020, 13: 12-21
- [37] Mathias A, Corthésy B. N-Glycans on secretory component: mediators of the interaction between secretory IgA and gram-positive commensals sustaining intestinal homeostasis. *Gut Microbes*, 2011, 2: 287-93
- [38] Perrier C, Sprenger N, Corthésy B. Glycans on secretory component participate in innate protection against mucosal pathogens. *J Biol Chem*, 2006, 281: 14280-7
- [39] Raskova Kafkova L, Brokesova D, Krupka M, et al. Secretory IgA N-glycans contribute to the protection against *E. coli* O55 infection of germ-free piglets. *Mucosal Immunol*, 2021, 14: 511-22
- [40] Huus KE, Bauer KC, Brown EM, et al. Commensal bacteria modulate immunoglobulin A binding in response to host nutrition. *Cell Host Microbe*, 2020, 27: 909-21.e905
- [41] Donaldson GP, Ladinsky MS, Yu KB, et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization. *Science*, 2018, 360: 795-800
- [42] Nakajima A, Vogelzang A, Maruya M, et al. IgA regulates the composition and metabolic function of gut microbiota by promoting symbiosis between bacteria. *J Exp Med*,

- 2018, 215: 2019-34
- [43] Moor K, Diard M, Sellin ME, et al. High-avidity IgA protects the intestine by enchainning growing bacteria. *Nature*, 2017, 544: 498-502
- [44] Schrotten H, Stapper C, Plogmann R, et al. Fab-independent antiadhesion effects of secretory immunoglobulin A on S-fimbriated *Escherichia coli* are mediated by sialyloligosaccharides. *Infect Immun*, 1998, 66: 3971-3
- [45] Bishop AL, Schild S, Patimalla B, et al. Mucosal immunization with *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles provides maternal protection mediated by antilipoplysaccharide antibodies that inhibit bacterial motility. *Infect Immun*, 2010, 78: 4402-20
- [46] Murthy AK, Chaganty BK, Troutman T, et al. Mannose-containing oligosaccharides of non-specific human secretory immunoglobulin A mediate inhibition of *Vibrio cholerae* biofilm formation. *PLoS One*, 2011, 6: e16847
- [47] Forbes SJ, Bumpus T, McCarthy EA, et al. Transient suppression of *Shigella flexneri* type 3 secretion by a protective O-antigen-specific monoclonal IgA. *mBio*, 2011, 2: e00042-00011
- [48] Palm NW, de Zoete MR, Cullen TW, et al. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell*, 2014, 158: 1000-10
- [49] Hammerschmidt S, Talay SR, Brandtzaeg P, et al. SpsA, a novel pneumococcal surface protein with specific binding to secretory immunoglobulin A and secretory component. *Mol Microbiol*, 1997, 25: 1113-24
- [50] Binsker U, Lees JA, Hammond AJ, et al. Immune exclusion by naturally acquired secretory IgA against pneumococcal pilus-1. *J Clin Invest*, 2020, 130: 927-41
- [51] Ding M, Yang B, Ross RP, et al. Crosstalk between sIgA-coated bacteria in infant gut and early-life health. *Trends Microbiol*, 2021, 29: 725-35
- [52] Moreau MC, Ducluzeau R, Guy-Grand D, et al. Increase in the population of duodenal immunoglobulin A plasmocytes in axenic mice associated with different living or dead bacterial strains of intestinal origin. *Infect Immun*, 1978, 21: 532-9
- [53] Bos NA, Kimura H, Meeuwssen CG, et al. Serum immunoglobulin levels and naturally occurring antibodies against carbohydrate antigens in germ-free BALB/c mice fed chemically defined ultrafiltered diet. *Eur J Immunol*, 1989, 19: 2335-9
- [54] Lécuyer E, Rakotobe S, Lengliné-Garnier H, et al. Segmented filamentous bacterium uses secondary and tertiary lymphoid tissues to induce gut IgA and specific T helper 17 cell responses. *Immunity*, 2014, 40: 608-20
- [55] Hedblom GA, Reiland HA, Sylte MJ, et al. Segmented filamentous bacteria - metabolism meets immunity. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1991
- [56] Smelt MJ, de Haan BJ, Bron PA, et al. The impact of *Lactobacillus plantarum* WCFS1 teichoic acid D-alanylation on the generation of effector and regulatory T-cells in healthy mice. *PLoS One*, 2013, 8: e63099
- [57] Tomkovich S, Jobin C. Microbiota and host immune responses: a love-hate relationship. *Immunology*, 2016, 147: 1-10
- [58] Isobe J, Maeda S, Obata Y, et al. Commensal-bacteria-derived butyrate promotes the T-cell-independent IgA response in the colon. *Int Immunol*, 2020, 32: 243-58
- [59] Goguyer-Deschaumes R, Waeckel L, Killian M, et al. Metabolites and secretory immunoglobulins: messengers and effectors of the host-microbiota intestinal equilibrium. *Trends Immunol*, 2022, 43: 63-77
- [60] Proietti M, Perruzza L, Scribano D, et al. ATP released by intestinal bacteria limits the generation of protective IgA against enteropathogens. *Nat Commun*, 2019, 10: 250
- [61] Moon C, Baldrige MT, Wallace MA, et al. Vertically transmitted faecal IgA levels determine extra-chromosomal phenotypic variation. *Nature*, 2015, 521: 90-3
- [62] Kilian M, Reinholdt J, Lomholt H, et al. Biological significance of IgA1 proteases in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. *Apmis*, 1996, 104: 321-38
- [63] Na BK, Cho JH, Song CY, et al. Degradation of immunoglobulins, protease inhibitors and interleukin-1 by a secretory proteinase of *Acanthamoeba castellanii*. *Korean J Parasitol*, 2002, 40: 93-9
- [64] Toma C, Honma Y, Iwanaga M. Effect of *Vibrio cholerae* non-O1 protease on lysozyme, lactoferrin and secretory immunoglobulin A. *FEMS Microbiol Lett*, 1996, 135: 143-7
- [65] Armitage CW, O'Meara CP, Beagley KW. Chlamydial infection enhances expression of the polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) and transcytosis of IgA. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 77: e12611
- [66] Bruno ME, Frantz AL, Rogier EW, et al. Regulation of the polymeric immunoglobulin receptor by the classical and alternative NF- κ B pathways in intestinal epithelial cells. *Mucosal Immunol*, 2011, 4: 468-78
- [67] Kvale D, Brandtzaeg P. Constitutive and cytokine induced expression of HLA molecules, secretory component, and intercellular adhesion molecule-1 is modulated by butyrate in the colonic epithelial cell line HT-29. *Gut*, 1995, 36: 737-42
- [68] Bonakdar M, Czuba LC, Han G, et al. Gut commensals expand vitamin A metabolic capacity of the mammalian host. *Cell Host Microbe*, 2022, 30: 1084-92.e1085
- [69] Sarkar J, Gangopadhyay NN, Moldoveanu Z, et al. Vitamin A is required for regulation of polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) expression by interleukin-4 and interferon- γ in a human intestinal epithelial cell line. *J Nutr*, 1998, 128: 1063-9
- [70] Wei M, Shinkura R, Doi Y, et al. Mice carrying a knock-in mutation of *Aicda* resulting in a defect in somatic hypermutation have impaired gut homeostasis and compromised mucosal defense. *Nat Immunol*, 2011, 12: 264-70
- [71] Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111:

- 3074-9
- [72] Fadlallah J, El Kafsi H, Sterlin D, et al. Microbial ecology perturbation in human IgA deficiency. *Sci Transl Med*, 2018, 10: eaan1217
- [73] Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 135
- [74] Turroni F, Peano C, Pass DA, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One*, 2012, 7: e36957
- [75] Jost T, Lacroix C, Braegger CP, et al. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol*, 2014, 16: 2891-904
- [76] Heikkilä MP, Saris PE. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol*, 2003, 95: 471-8
- [77] D'Auria G, Peris-Bondia F, Džunková M, et al. Active and secreted IgA-coated bacterial fractions from the human gut reveal an under-represented microbiota core. *Sci Rep*, 2013, 3: 3515
- [78] Kadaoui KA, Corthésy B. Secretory IgA mediates bacterial translocation to dendritic cells in mouse Peyer's patches with restriction to mucosal compartment. *J Immunol*, 2007, 179: 7751-7
- [79] Tsuruta T, Inoue R, Nojima I, et al. The amount of secreted IgA may not determine the secretory IgA coating ratio of gastrointestinal bacteria. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2009, 56: 185-9
- [80] van der Waaij LA, Limburg PC, Mesander G, et al. *In vivo* IgA coating of anaerobic bacteria in human faeces. *Gut*, 1996, 38: 348-54
- [81] Mathias A, Duc M, Favre L, et al. Potentiation of polarized intestinal Caco-2 cell responsiveness to probiotics complexed with secretory IgA. *J Biol Chem*, 2010, 285: 33906-13
- [82] Briiliūtė J, Urbanowicz PA, Luis AS, et al. Complex N-glycan breakdown by gut *Bacteroides* involves an extensive enzymatic apparatus encoded by multiple coregulated genetic loci. *Nat Microbiol*, 2019, 4: 1571-81
- [83] Ost KS, O'Meara TR, Stephens WZ, et al. Adaptive immunity induces mutualism between commensal eukaryotes. *Nature*, 2021, 596: 114-8
- [84] Phalipon A, Cardona A, Kraehenbuhl JP, et al. Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion *in vivo*. *Immunity*, 2002, 17: 107-15
- [85] Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, et al. Secretory IgA is concentrated in the outer layer of colonic mucus along with gut bacteria. *Pathogens*, 2014, 3: 390-403
- [86] Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 15064-9
- [87] Li H, Limenitakis JP, Fuhrer T, et al. The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche. *Nat Commun*, 2015, 6: 8292
- [88] 王天蔚, 郎巧利, 杨希, 等. 动物用口服抗体的研究进展. *中国比较医学杂志*, 2021, 31: 119-25
- [89] Ma JK, Hikmat BY, Wycoff K, et al. Characterization of a recombinant plant monoclonal secretory antibody and preventive immunotherapy in humans. *Nat Med*, 1998, 4: 601-6
- [90] Hu Y, Kumru OS, Xiong J, et al. Preformulation characterization and stability assessments of secretory IgA monoclonal antibodies as potential candidates for passive immunization by oral administration. *J Pharm Sci*, 2020, 109: 407-21
- [91] Richards A, Baranova D, Mantis NJ. The prospect of orally administered monoclonal secretory IgA (SIgA) antibodies to prevent enteric bacterial infections. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18: 1964317
- [92] Teh AY, Cavacini L, Hu Y, et al. Investigation of a monoclonal antibody against enterotoxigenic *Escherichia coli*, expressed as secretory IgA1 and IgA2 in plants. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1-14
- [93] Yang C, Chen-Liaw A, Spindler MP, et al. Immunoglobulin A antibody composition is sculpted to bind the self gut microbiome. *Sci Immunol*, 2022, 7: eabg3208
- [94] Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, et al. Bifidobacterium lactis Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36: 106s-117s
- [95] Carasi P, Racedo SM, Jacquot C, et al. Enterococcus durans EP1 a promising anti-inflammatory probiotic able to stimulate sIgA and to increase *Faecalibacterium prausnitzii* abundance. *Front Immunol*, 2017, 8: 88
- [96] Reikvam DH, Derrien M, Islam R, et al. Epithelial-microbial crosstalk in polymeric Ig receptor deficient mice. *Eur J Immunol*, 2012, 42: 2959-70