

杯状细胞糖基化与微生物群的多样性在肠道疾病中的作用

阳 芃, 龚建平*

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2025年12月15日; 录用日期: 2026年1月8日; 发布日期: 2026年1月20日

摘 要

哺乳动物肠道内定植着数十亿微生物, 其群落紊乱与多种肠道疾病密切相关。肠道黏液在保护肠道方面发挥着重要作用, 且绝大多数肠道微生物定植于黏液层中。为从机制层面理解微生物如何影响肠道, 我们需要深入了解黏液的形成过程、主要肠道微生物的功能以及微生物与黏液间的相互作用。本综述介绍了当前关于黏液形成的两个关键因素——杯状细胞与糖基化的研究进展, 并分析了针对主要肠道微生物群的最新研究成果。我们重点探讨了不同年龄、不同肠道区域中微生物与黏液的变化特征, 并进一步讨论了如何设计未来研究以找到精确调控微生物群落的方法。

关键词

微生物群, 杯状细胞, 黏膜免疫, 杯状细胞相关抗原通道, 肠道疾病

The Influence of Goblet Cell Glycosylation and Microbiota Diversity in Intestinal Diseases

Peng Yang, Jianping Gong*

Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: December 15, 2025; accepted: January 8, 2026; published: January 20, 2026

Abstract

There are billions of microorganisms colonized in the intestines of mammals, and their community

*通讯作者。

文章引用: 阳芃, 龚俊华. 杯状细胞糖基化与微生物群的多样性在肠道疾病中的作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 1837-1848. DOI: 10.12677/acm.2026.161233

disorder is closely related to many intestinal diseases. Intestinal mucus plays an important role in protecting the intestine, and most intestinal microorganisms are colonized in the mucus layer. In order to understand how microorganisms affect the intestine from the mechanism level, we need to deeply understand the formation process of mucus, the functions of main intestinal microorganisms and the interaction between microorganisms and mucus. This review introduces the current research progress on goblet cells and glycosylation, two key factors of mucus formation, and analyzes the latest research results on the main intestinal microbiota. We focus on the changing characteristics of microorganisms and mucus in different ages and different intestinal areas, and further discuss how to design future research to find ways to accurately regulate microbial communities.

Keywords

Microbiota, Goblet Cell, Mucosal Immunity, Goblet Cell Associated Antigen Channel, Intestinal Diseases

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肠道是消化食物及排出未消化物质与微生物的关键器官[1]。肠黏膜组织是一个高度动态的结构,由表层的黏液层与下方的上皮层构成。它既是抵御肠道病原体的屏障,也是从肠腔选择性转运营养物和水分的过滤器[2]。在黏膜表面,黏液主要由高度糖基化的蛋白质构成,其中黏蛋白 2 (Muc2)是杯状细胞分泌的核心成分。由于高度糖基化特性, Muc2 可吸收大量水分形成凝胶状网络。黏液层同时也是肠道微生物的捕获场所[3]。肠道微生物既可调控肠道黏液层的形成与更新,也能破坏其结构;而黏液层反过来也会影响微生物的组成与生存。本综述将聚焦于肠道黏液的形成与调控机制,以及黏液与肠道微生物间的相互作用。我们将重点探讨不同年龄阶段及肠道不同区段中黏液与微生物的变化特征,并阐述糖基化与肠道微生物如何调控肠道黏液屏障。

2. 肠道不同区段的多样性特征

肠道由多个部分组成,每个部分都具有独特的特性与功能[4] (图 1 和图 2)。在结肠中,大量干细胞存在于肠隐窝(Lieberkühn 隐窝)底部,能够持续分化为四种类型的肠上皮细胞,包括杯状细胞、肠上皮细胞、潘氏细胞和肠内分泌细胞,从而维持上皮稳态与黏液层的更新。结肠黏液分为两层:内黏液层(IML)与外黏液层(OML) [5]。OML 由 IML 衍生而来,其结构疏松,而内层则较为致密。许多肠道共生菌定居于 OML 表面,IML 中不存在肠道细菌,而是作为物理屏障将微生物群与肠上皮分隔开。结肠是粪便形成的场所,我们推测外层黏液还可能协助粪便成形并起润滑作用。在十二指肠、空肠和回肠中,仅存在单层黏液,其功能类似于结肠的 IML,且无细菌定植。我们还发现,结肠中潘氏细胞罕见[6],但在小肠中,大量潘氏细胞位于隐窝底部。此外,十二指肠和空肠中免疫细胞的更新频率快于结肠,且由于管腔细菌数量增加,回肠中分泌抗菌肽的免疫细胞和产生黏液的杯状细胞的更新频率是整个肠道中最快的[7] (表 1)。

新生儿与老年人群的黏液质量、厚度及肠道免疫细胞数量均与成年人存在差异,这与新生儿和老年

人炎症性肠病(IBD)高发病率密切相关[8]。新生儿肠上皮细胞(IECs)增殖速率较低, 上皮细胞的持续更新直至出生后 10~12 天才启动[9]。新生儿肠道杯状细胞分泌的 Muc2 蛋白量低于成人肠道, 因此其黏液层较成年人更薄。此外, 新生儿黏液中的抗菌因子(如溶菌酶、pIgR、SIgA 和乳铁蛋白)水平也低于成年人[10]。值得注意的是, 与成年人相比, 新生儿适应性免疫细胞和微生物群的多样性及密度均有所降低。

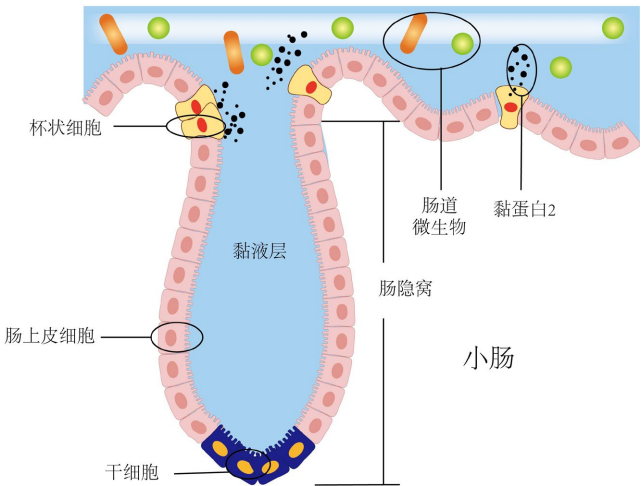


Figure 1. The small intestine has one layer of mucus, and the small intestinal crypt has no microorganisms. Goblet cells are derived from stem cells and secrete Muc2 from the mucus layer
图 1. 小肠具有单层黏液结构, 且小肠隐窝内无微生物存在。杯状细胞来源于干细胞, 并从黏液层中分泌 Muc2 蛋白

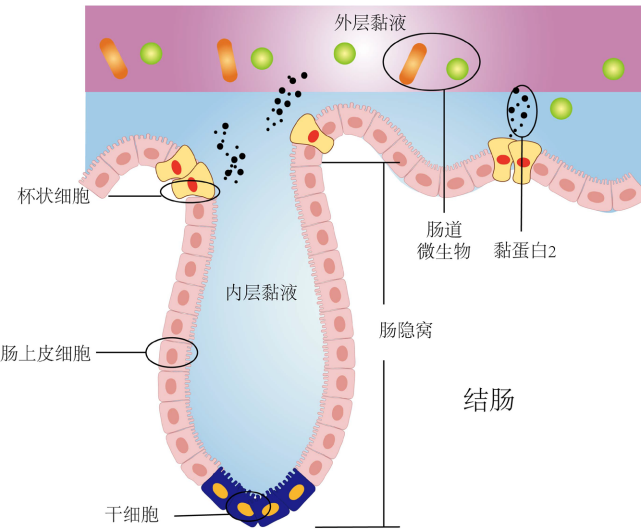


Figure 2. The large intestine has two layers of mucus; microorganisms colonize in the outer layer, and the crypt has no microorganisms. Goblet cells are derived from stem cells, goblet cells secrete Muc2 to form the inner layer, and the outer layer is produced by the inner layer
图 2. 大肠具有双层黏液结构; 微生物定植于外层黏液层中, 且隐窝内无微生物存在。杯状细胞来源于干细胞, 其分泌的 Muc2 蛋白形成内层黏液层, 外层黏液层则由内层产生

另一项研究发现, 随着年龄增长, 肠道干细胞(ISCs)的增殖和自我更新能力会显著减弱[11]。研究表

明高龄人群的细胞凋亡水平和增殖现象均有增加,这也是其肠道屏障功能减弱的原因之一。与此相应,老年人的黏液特征也与年轻人存在差异(图 3)。在回肠部位,老年人的黏液层稍厚,杯状细胞数量也有所增加。尽管黏液层增厚,但其存在多处孔隙,仍导致黏液保护功能下降。然而在十二指肠部位,老年人的黏液层与年轻人相比并无显著差异[12]。与此同时,老年人免疫细胞的功能也会出现下降。

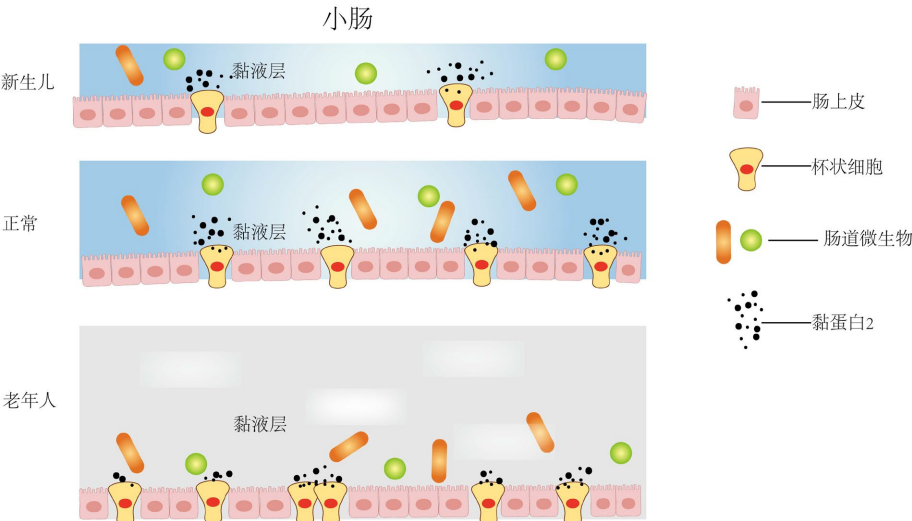


Figure 3. At different ages, the mucus layer is distinct. The newborn mucus layer is thinner, and there are fewer goblet cells than at other ages. Elderly individuals have more goblet cells, and the mucus is thicker; however, the function of the mucus is decreased, and microorganisms can pass through holes in the mucus

图 3. 不同年龄阶段的黏液层存在显著差异。新生儿黏液层较薄,杯状细胞数量少于其他年龄段。老年人杯状细胞数量增多,黏液层更厚,但其功能却有所下降,微生物可通过黏液层中的孔隙穿透屏障

Table 1. The features and susceptibility to disease of different segments of the intestine
表 1. 各肠段特征与疾病易感性对照

部位	特征	疾病
近端小肠(十二指肠、空肠)	1) 一层黏液 2) 具有高浓度的分泌性 IgA	1) 重度吸收障碍 2) 长期感染导致的消耗综合征 3) 乳糜泻 4) 食物过敏表现
远端小肠(回肠)	产粘液的杯状细胞、产抗菌肽的免疫细胞密度更大	炎症性肠病
结肠	1) 两层黏液 2) 免疫细胞、上皮内淋巴细胞与小肠相比较为稀少	1) 炎症性肠病 2) 结肠癌

3. 肠道内杯状细胞的多样性

杯状细胞是高度极化的柱状上皮细胞,形态上宽顶窄底。其细胞核呈三角形或扁圆形,位于细胞基部。杯状细胞具有较大的核周区域,该区域包含内质网、高尔基体及浓缩囊泡。细胞质内充满富含黏蛋白和糖蛋白的浓密分泌颗粒。不同黏膜表面的杯状细胞产生不同特性的凝胶,进而形成不同类型的黏液:肠道杯状细胞主要分泌 Muc2; 眼结膜上皮细胞分泌 Muc5; 呼吸道则分泌 Muc1、4 和 5 [13]。作为特化的肠上皮细胞,杯状细胞(GCs)由多能干细胞分化产生。这类细胞通过产生和分泌黏蛋白形成肠道黏液,

是维持肠道功能的重要细胞, 同时还能参与免疫反应[14]。

综上所述, 我们可知肠道不同区段的黏液功能和厚度存在差异。由此可推断, 杯状细胞(GCs)在肠道内的分布也具有区段特异性。研究证实, 从小肠近端到远端, 肠上皮中杯状细胞的分布呈梯度递增[14]; 而在结肠中, 杯状细胞数量则从近端向远端逐渐减少。这一现象导致远端结肠的黏液层较近端更薄, 这种黏液分布的差异也解释了为何远端结肠更易发生炎症性肠病(IBD) [14]。

除数量差异外, 肠道杯状细胞(GCs)还存在类别差异。不同类别的杯状细胞可执行不同功能。最新研究发现一类被称为隐窝间杯状细胞(icGCs)的细胞亚群, 亦称经典杯状细胞。这类细胞具有高黏液更新率, 在黏液分泌中发挥核心作用。icGCs 能分泌两种不同类型的黏液: 其一是隐窝间黏液, 可阻挡细菌尺寸的微球穿透, 但允许更小分子通过, 这种黏液对肠道吸收功能至关重要; 另一种是隐窝黏液, 其密度高于隐窝间黏液, 能阻隔绝大多数分子渗透, 有效保护隐窝内的干细胞。我们推测 icGCs 可进一步分为两种及以上亚型, 不同亚型负责分泌不同类型的黏液[15]。小鼠模型研究表明, icGC 功能缺失会导致正常隐窝间黏液缺损, 从而易诱发结肠炎。

与经典杯状细胞相比, 研究还发现存在非经典杯状细胞类别, 其中最具代表性的是哨兵杯状细胞(senGCs)。senGCs 位于隐窝入口处, 被激活后可触发细胞间信号, 诱导相邻的 icGCs 分泌 Muc2。senGCs 还具有隐窝防御功能: 当细菌侵入隐窝时, senGCs 会通过自我脱落的方式清除细菌, 从而保护隐窝深部和肠道干细胞[16]。小鼠实验表明, senGCs 缺失与 icGCs 缺失同样会诱发结肠炎。肠道中还存在另一种增殖性杯状细胞, 能够分化成为经典和非经典杯状细胞[15]。

杯状细胞(GCs)可通过非特异性胞吞作用以及与杯状细胞相关的抗原通道(GAPs)参与免疫应答。无论是小肠还是结肠中的 GCs 都能够形成 GAPs。在稳定状态下, GAPs 是将肠腔内可溶性抗原传递给固有层(LP)树突状细胞(DCs)的主要机制, 并由此引发免疫反应[14]。一项研究表明, 在近端结肠中, GAPs 较为罕见[13](图 4、表 2)。目前尚无研究解释是否所有杯状细胞都能执行 GAPs 功能。接下来, 我们可以设计一项研究来确定哪些细胞群能够参与形成 GAPs。

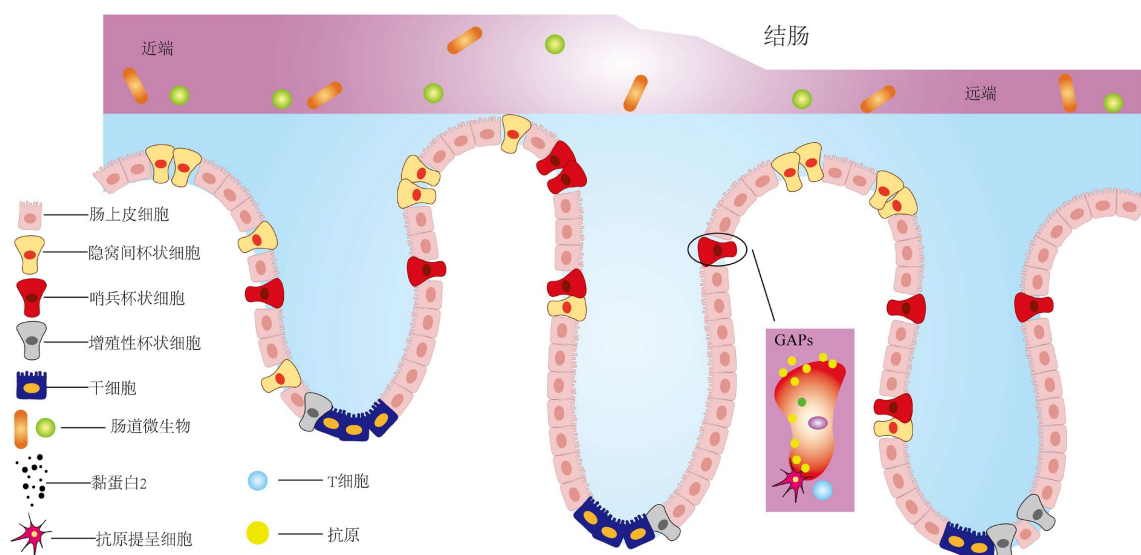


Figure 4. The different distributions of the 3 types of goblet cells. At the bottom of the crypt: proliferative goblet cells. At the entrance of the crypt: sentinel goblet cells. Between the crypt and in the crypt: intercrypt goblet cells. From the small intestine to the proximal colon to the distal colon, the number of goblet cells decreased

图 4. 三种杯状细胞的不同分布。隐窝底部: 增殖性杯状细胞; 隐窝入口处: 哨兵型杯状细胞; 隐窝之间及隐窝内: 隐窝间杯状细胞。从小肠至近端结肠再到远端结肠, 杯状细胞的数量呈递减趋势

Table 2. The features of different goblet cells
表 2. 不同杯状细胞的特征

主要细胞类型	别称	地点	主要功能
经典杯状细胞	隐窝间杯状细胞	隐窝间 隐窝入口处	分泌黏液
非经典杯状细胞	哨兵杯状细胞	隐窝内	1) 保护隐窝深部和肠道干细胞 2) 控制隐窝间杯状细胞分泌黏液
增殖性杯状细胞	(无)	隐窝底部	分化成为经典和非经典杯状细胞

许多因素均可影响杯状细胞(GCs), 其中包括微生物、微生物产物及细胞因子。其中, 微生物是最为核心的影响因素。研究表明, 无菌小鼠的黏液特征与正常小鼠存在显著差异[17]。此外, 幽门螺杆菌可通过提高局部环境 pH 值、降低黏蛋白的黏弹性, 从而破坏黏液屏障。某些细菌产物——如脂多糖、革兰氏阴性菌鞭毛蛋白 A 以及革兰氏阳性菌脂磷壁酸——能够调控杯状细胞产生 Muc2 黏蛋白[18]。一些共生菌群及其代谢产物(如短链脂肪酸, SCFAs)也被证实参与调控 Muc2 的合成与分泌[19]。值得注意的是, SCFAs 还可降低结肠内 pH 值, 而这种 pH 变化正是其调控杯状细胞分泌功能的重要机制之一。另有研究发现, 肠道寄生虫感染会引发 IL-3 等细胞因子分泌增加, 进而促进杯状细胞增殖。近期研究揭示, 杯状细胞的功能还受到活性氧物种(ROS)、自噬作用及胞吞过程的动态调控[18]。除微生物产物和细胞因子外, 年龄亦是影响杯状细胞数量的关键因素: 婴幼儿期杯状细胞数量少于成年个体, 而老年群体的杯状细胞数量则高于成年人。

4. 黏液中糖基化作用的多样性

黏液的糖基化是肠道黏液最重要的修饰方式[20](见 图 5)。许多肠道功能与糖基化密切相关, 具体表现为以下方面: 1) 保护肠道: 如前所述, 肠道表面被致密的黏液层覆盖。糖基化通过修饰黏液表面的聚糖链, 形成一层称为“糖萼”(糖质外壳)的糖链包被。Bergstrom 的研究证实[21], 近端肠道产生的 O-糖基化黏液可包裹粪便物质及微生物群, 进而调控微生物群的结构和功能, 并影响结肠黏液中的转录活动。此外, 糖基化还能防止黏蛋白降解, 帮助肠道维持动态平衡。2) 调节肠道微生物: 益生菌与病原体表面均表达黏附菌毛, 其亚基可直接结合黏液中的聚糖。婴幼儿体内存在寡糖结合蛋白, 可增强细菌对聚糖的结合能力。某些细菌能逐步降解黏蛋白 O-聚糖以获取能量。3) 辅助疾病诊断: Miyahara 的研究表明[22], 溃疡性结肠炎(UC)患者的多分支聚糖及无半乳糖基双触角聚糖表达水平显著高于健康人群。在结直肠癌中, 糖基化模式的改变(如 β -1,6-分支 N-聚糖增加、N-聚糖的 N-乙酰乳糖胺延伸)会推动疾病的发生发展[23]。4) 参与免疫调控: 唾液酸(sialic acid)和 N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)直接参与微生物抗原识别、巨噬细胞和中性粒细胞激活, 并调控肠道树突状细胞、浆细胞及 T 细胞的分化与免疫活性[24]。多样化的细菌分布于不同哺乳动物体内, 或在同一哺乳动物肠道的不同部位定植, 在此过程中可观察到黏蛋白聚糖与细菌间的相互作用; 因此, 不同物种乃至同一物种肠道的不同区域, 其黏蛋白的糖基化模式均存在显著差异。肠道中的糖蛋白主要分为两类——N-连接聚糖与 O-连接聚糖, 其中 O-连接聚糖是黏液中最丰富的聚糖类型[25]。相较于 N-糖基化, O-糖基化具有更高的多样性: O-聚糖基于九种核心结构构建, 而其中 1-4 号为常见核心结构(见 图 6)。在不同哺乳动物中, 肠道黏蛋白的核心结构呈现物种特异性差异。人类和兔的肠道黏蛋白以 3 号核心结构为主, 而小鼠肠道则以 1 号和 2 号核心结构占主导[26]。即便在同一物种的肠道不同区段, 核心结构亦存在空间异质性。例如, 1 号 O-聚糖在整个结肠均有分布, 3 号 O-聚糖则在近端结肠表达量最高。研究表明, 远端结肠的结肠炎保护作用主要依赖 1 号 O-聚糖, 而近端结肠则需 1 号与 3 号 O-聚糖协同维持黏液屏障完整性[27]。值得注意的是, 3 号核心衍生的 O-聚糖缺失会导致对葡聚硫酸钠(DSS)诱导结肠炎的易感性增加, 而 1 号 O-聚糖的缺失已被证实可引发自发性结肠炎

[28]。尽管 3 号 O-聚糖是最丰度的核心类型，但我们推测 1 号 O-聚糖在炎症性肠病(IBD)中具有更重要的保护作用。当 O-连接聚糖形成后，可通过添加岩藻糖、唾液酸及硫酸盐基团进行进一步修饰，从而构成多样化的聚糖链。不同类型的 O-聚糖在肠道各区域的分布存在显著差异。小鼠研究证实[29]，回肠、空肠和十二指肠的聚糖模式相似，以唾液酸化和硫酸化的聚糖为主，仅含少量岩藻糖化聚糖；而结肠则以高度带电的岩藻糖化聚糖占主导——近端结肠特有的唾液酸化聚糖，远端结肠则以硫酸化聚糖为主。不同 O-聚糖具有差异化的功能特性：部分聚糖结构的异常可诱发疾病。研究发现，当硫酸化及唾液酸化的 O-聚糖结构减少时，个体对炎症性肠病(IBD)的易感性显著增加[27]。另一些聚糖则通过调控特定微生物发挥作用。例如，研究表明岩藻糖化聚糖与微生物群密切相关：该类聚糖主要存在于小肠，从十二指肠至回肠逐渐增多，参与构建人类共生菌的生存微环境；同时，上皮细胞的岩藻糖基化可抵御伤寒沙门氏菌侵袭[28]。另有研究证实，人腺病毒以唾液酸化聚糖作为主要入侵受体，这种相互作用可引发有效的肠道感染[30]。

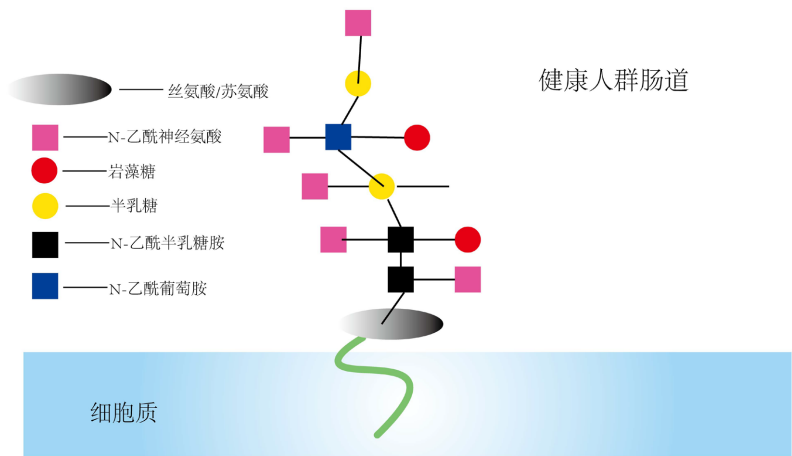


Figure 5. A structure of one of the glycosyl chains of healthy people
图 5. 健康人群糖基化链之一的结构示意图

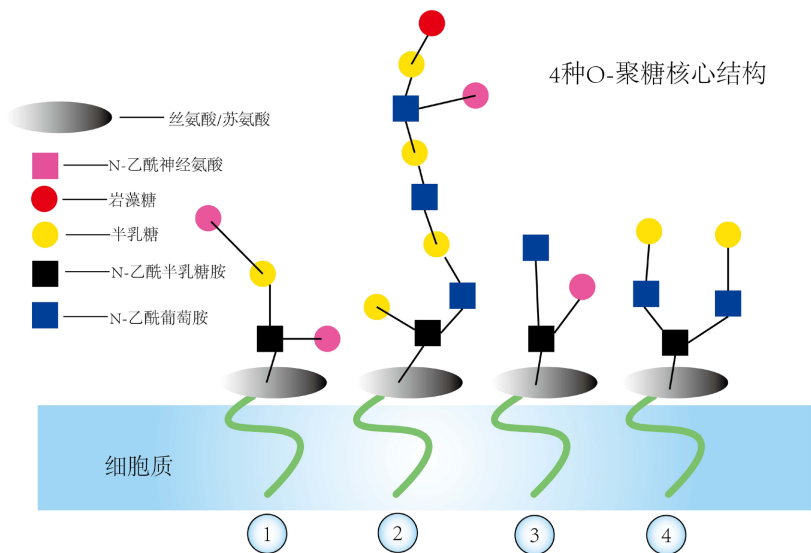


Figure 6. Differences in the 4 types of core O-linked glycans
图 6. 4 种核心 O-聚糖的结构差异

5. 肠道微生物的多样性

如前所述, 我们已知微生物可影响杯状细胞及聚糖链。肠道微生物定植于整个肠道, 并通过其代谢产物(如短链脂肪酸、多胺和吲哚)在维持肠道黏液稳态中发挥重要作用[31]。这些微生物亦是调控肠道黏液发育与形成的关键因素。此外, 微生物代谢产物为黏液提供营养支持, 而黏液则为微生物提供生存微环境。肠道黏液成分与酸碱环境共同维系微生物群落的稳定性, 二者协同作用以动态平衡肠道内环境。人类肠道内存在约 10 万亿个微生物, 涵盖细菌、病毒、真菌及原生动植物[32]。其中, 细菌占据主导地位, 尤以厚壁菌门和拟杆菌门为主[31], 这两大菌门占有所有细菌总量的 90%。部分细菌具有保护宿主抵御病原体入侵并为其提供营养的功能。特定益生菌(如普拉梭菌属、乳酸杆菌属和双歧杆菌属)在肠道炎症等疾病中始终发挥保护作用[33]。与此同时, 某些条件致病菌(如埃希氏菌属、沙门氏菌属、耶尔森氏菌属、脱硫弧菌属、幽门螺杆菌属及弧菌属)[34]可引发疾病。多项研究证实, 上述有益菌或致病菌的比例失衡会破坏肠道黏液屏障, 进而影响疾病的发生发展[35]。真菌同样是肠道微生物的重要组成部分。人体肠道中主要的真菌包括念珠菌属、酵母菌属、马拉色菌属、青霉属和枝孢菌属, 其中白色念珠菌最为突出[36]。与细菌类似, 真菌亦参与肠道疾病的病理过程。研究表明, 念珠菌可防御小鼠致命性艰难梭菌感染[37]。除细菌和真菌外, 人类肠道中还存在病毒和寄生虫, 但相较于细菌和真菌的研究, 肠道病毒与寄生虫的相关研究尚处于起步阶段。肠道微生物群落紊乱并非指笼统的“坏菌增多”, 而是一个偏离健康状态的失衡模式。常见失衡模式分为: 结构失衡、功能失调及空间错位。结构失衡常表现为: α -多样性降低、关键菌群比例失调、有益菌耗竭与致病共生菌富集。功能失调常表现为代谢通路改变, 最典型的表现是短链脂肪酸合成通路下调, 这会削弱对肠上皮细胞的营养支持和抗炎作用。而空间错位主要表现为黏膜屏障侵袭。

肠道微生物的紊乱可诱发多种疾病。炎症性肠病(IBD)是受微生物影响最为常见的疾病之一, 其典型表现为结构失衡中的 α -多样性显著降低。通过 16S rRNA 测序及宏基因组学分析发现, IBD 患者的肠道菌群发生显著改变: 拟杆菌门和厚壁菌门丰度降低, 而禽分枝杆菌副结核亚种、具核梭杆菌及黏附侵袭性大肠杆菌等微生物群体增多[33]。肠道菌群紊乱还可导致或加重诸多其他疾病, 包括肿瘤、胃肠道疾病、代谢性疾病、肝硬化、心血管疾病及神经系统疾病等。

微生物的变化可引发黏液的变化。深入探究肠道微生物对肠道黏液的影响机制具有重要意义。一方面, 部分肠道微生物(如细菌)能够降解肠道黏液并将其作为生长所需的营养来源。若此类细菌数量激增, 黏液的消耗速率将超过其更新速度, 最终导致黏液结构破坏。另一方面, 研究发现某些细菌的存在及其数量变化会塑造黏液的聚糖谱, 并与多种糖基转移酶直接相关[38]; 而糖基转移酶的改变会导致黏液 O-聚糖结构的变动, 进而引起黏液性质的整体改变[38]。此外, 另一项研究表明, 人类炎症性疾病及多种感染性结肠炎均与杯状细胞耗竭及其分泌功能减退密切相关[38]。由此推测, 微生物还可通过影响杯状细胞功能干扰黏液分泌, 导致黏液更新速率减缓。

多项研究发现, 肠道不同部位的微生物组成存在显著差异[39]。这种空间分布的差异导致肠道各区域对疾病的易感性不同——例如, 结肠因微生物丰度最高, 成为炎症性肠病(IBD)及结直肠癌的高发部位。另一项研究证实, 肠道微生物(尤其是真菌)在婴幼儿、成人及老年人群中亦呈现显著的年龄相关性差异[40](见表 3), 这种年龄依赖性的肠道微生物变化使得不同年龄段人群对肠道疾病的易感性各异。在婴幼儿群体中, 念珠菌、酵母菌等真菌定植于较薄的黏液层, 参与早期免疫, 若失衡, 可能在免疫力低下的婴儿中致病。在成人人群中, 真菌在成熟的黏液层中与细菌维持动态平衡, 其细胞壁成分能刺激黏膜免疫。但当平衡被打破, 念珠菌等过度增殖会破坏黏液屏障, 加剧炎症性肠病(IBD)等疾病的发生。在老年人群中, 由于免疫衰老和黏液屏障功能减弱, 真菌失调风险增高, 易引发机会性感染并加剧慢性炎症。

此外，饮食习惯亦可重塑肠道菌群：研究显示，过量摄入动物性膳食及能量会导致厚壁菌门比例升高，而拟杆菌门、梭杆菌门、变形菌门和柔膜菌门的丰度则相应降低[41]。基于上述研究，患者的年龄、饮食模式及病变部位等信息有助于定位失调的微生物类群，因此系统解析肠道微生物的分布规律及其动态变化，对于精准调控菌群具有重要指导意义。

Table 3. Main fungi in the intestine at different ages
表 3. 不同年龄阶段肠道内的主要真菌。

年龄阶段	主要微生物
婴幼儿	• 假丝酵母菌
	• 热带假丝酵母菌
	• 白假丝酵母菌
	• 酵母菌
	• 拟平滑念珠菌
	• 假长隐球酵母菌
成人	• 白假丝酵母菌
	• 酿酒酵母菌
	• 热带假丝酵母菌
	• 光滑念珠菌
	• 灰绿曲霉菌
老年人	• 青霉菌
	• 假丝酵母菌
	• 黄曲霉菌
	• 酿酒酵母菌

调控肠道微生物是治疗肠道疾病的关键。目前的治疗手段包括肠道粪便移植、抗生素及益生菌的应用。然而，由于肠道内微生物分布存在空间差异，且受年龄因素影响，现有疗法尚无法精准调控微生物群，甚至可能引发其他微生物紊乱。未来需进一步深化对肠道微生物的认知，重点研究方向包括：不同肠道微生物间的相互作用机制；具有破坏性作用的主要微生物类群；发挥保护功能的微生物成员；特定年龄或肠道区段中起主导作用的微生物；以及饮食如何影响肠道微生物的分布与生长。这些研究的突破将助力实现更精准的微生物调控策略。

6. 讨论

肠道黏液主要由 Muc2 构成，经不同糖基化修饰及多种组成各异的杯状细胞协同作用后，可维持其保护功能。肠道微生物通过调控杯状细胞及黏液糖基化过程影响肠道黏液状态，并在肠道疾病的发生发展中发挥关键作用。现已明确，肠道微生物在不同肠段、不同年龄阶段以及不同疾病状态下呈现差异化分布特征，且微生物群落的改变可直接导致肠道黏膜屏障的破坏。

下一步，我们将重点开展以下研究：深入解析杯状细胞与肠道微生物的相互作用机制，明确是否存在其他类型的杯状细胞，阐明各类杯状细胞的功能差异及分布特征，并揭示其对肠道黏液的不同影响；系统探究肠道不同区段、不同年龄阶段及疾病状态下微生物功能与数量的动态变化规律；精准鉴别具有肠道保护作用的有益微生物与致病性有害微生物；量化分析微生物种类及丰度变化对肠道黏液的影响阈值；建立精准靶向调控策略，实现对肠道微生物的有效干预——抑制有害菌群、促进有益菌群增殖，最终恢复肠道微生物组成的平衡状态。

未来，我们将构建体外杯状细胞模型，利用不同分组的肠道微生物刺激杯状细胞，并观察其在刺激下的反应。随后将进一步建立体外肠道外植体模型。通过空间转录组学技术解析肠道杯状细胞空间分布

的异质性, 阐明不同肠段杯状细胞的类型与功能差异; 采用空间宏基因组学技术测定肠道微生物的空间分布异质性。结合空间转录组数据, 通过代谢组学分析揭示肠道微生物与肠上皮细胞间的调控关系, 深入解析不同肠段微生物与宿主肠上皮细胞的互作机制。

参考文献

- [1] Zhao, A., Qin, H., Sun, M., Tang, M., Mei, J., Ma, K., *et al.* (2021) Chemical Conversion of Human Epidermal Stem Cells into Intestinal Goblet Cells for Modeling Mucus-Microbe Interaction and Therapy. *Science Advances*, **7**, eabb2213. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb2213>
- [2] Lu, H., Zhou, Q., Li, J., Xu, S., Yu, L., Zhu, Y., *et al.* (2025) Co-Releasing Polyoxometalates Nanzyme with Gut Mucosal Immunity and Microbiota Homeostasis Remodeling Effects for Restoring Intestinal Barrier Integrity. *Advanced Science*, **12**, e2500116. <https://doi.org/10.1002/adv.202500116>
- [3] Gorman, H., Moreau, F., Beaupré, E., Nitin, N., Zandberg, W.F., Bergstrom, K., *et al.* (2025) Using MUC2 Mucin Producing Tumorigenic Human Goblet-Like Cells to Uncover Functional Properties of the Mucus Barrier. *Gut Microbes*, **17**, Article 2542385. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2542385>
- [4] Caruso, R., Lo, B.C. and Núñez, G. (2020) Host-Microbiota Interactions in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Reviews Immunology*, **20**, 411-426. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0268-7>
- [5] Hansson, G.C. and Johansson, M.E.V. (2010) The Inner of the Two Muc2 Mucin-Dependent Mucus Layers in Colon Is Devoid of Bacteria. *Gut Microbes*, **1**, 51-54. <https://doi.org/10.4161/gmic.1.1.10470>
- [6] Allaire, J.M., Crowley, S.M., Law, H.T., Chang, S., Ko, H. and Vallance, B.A. (2018) The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity. *Trends in Immunology*, **39**, 677-696. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.04.002>
- [7] Brown, H. and Esterházy, D. (2021) Intestinal Immune Compartmentalization: Implications of Tissue Specific Determinants in Health and Disease. *Mucosal Immunology*, **14**, 1259-1270. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00420-8>
- [8] Sonnenberg, A. (2010) Age Distribution of IBD Hospitalization. *Inflammatory Bowel Diseases*, **16**, 452-457. <https://doi.org/10.1002/ibd.21058>
- [9] Wagner, C., Torow, N., Hornef, M.W. and Lelouard, H. (2022) Spatial and Temporal Key Steps in Early-Life Intestinal Immune System Development and Education. *The FEBS Journal*, **289**, 4731-4757. <https://doi.org/10.1111/febs.16047>
- [10] Lokken-Toyli, K.L., de Steenhuijsen Piters, W.A.A., Zangari, T., Martel, R., Kuipers, K., Shopsin, B., *et al.* (2021) Decreased Production of Epithelial-Derived Antimicrobial Molecules at Mucosal Barriers during Early Life. *Mucosal Immunology*, **14**, 1358-1368. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00438-y>
- [11] Jasper, H. (2020) Intestinal Stem Cell Aging: Origins and Interventions. *Annual Review of Physiology*, **82**, 203-226. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034359>
- [12] Walrath, T., Dyamenahalli, K.U., Hulsebus, H.J., McCullough, R.L., Idrovo, J., Boe, D.M., *et al.* (2021) Age-Related Changes in Intestinal Immunity and the Microbiome. *Journal of Leukocyte Biology*, **109**, 1045-1061. <https://doi.org/10.1002/jlb.3ri0620-405rr>
- [13] Knoop, K.A. and Newberry, R.D. (2018) Goblet Cells: Multifaceted Players in Immunity at Mucosal Surfaces. *Mucosal Immunology*, **11**, 1551-1557. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0039-y>
- [14] Zhang, M. and Wu, C. (2020) The Relationship between Intestinal Goblet Cells and the Immune Response. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20201471. <https://doi.org/10.1042/bsr20201471>
- [15] Nyström, E.E.L., Martínez-Abad, B., Arike, L., Birchenough, G.M.H., Nonnecke, E.B., Castillo, P.A., *et al.* (2021) An Intercrypt Subpopulation of Goblet Cells Is Essential for Colonic Mucus Barrier Function. *Science*, **372**, eabb1590. <https://doi.org/10.1126/science.abb1590>
- [16] Birchenough, G.M.H., Nyström, E.E.L., Johansson, M.E.V. and Hansson, G.C. (2016) A Sentinel Goblet Cell Guards the Colonic Crypt by Triggering Nlrp6-Dependent Muc2 Secretion. *Science*, **352**, 1535-1542. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7419>
- [17] Jakobsson, H.E., Rodríguez-Piñero, A.M., Schütte, A., Ermund, A., Boysen, P., Bemark, M., *et al.* (2015) The Composition of the Gut Microbiota Shapes the Colon Mucus Barrier. *EMBO Reports*, **16**, 164-177. <https://doi.org/10.15252/embr.201439263>
- [18] Yang, S. and Yu, M. (2021) Role of Goblet Cells in Intestinal Barrier and Mucosal Immunity. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 3171-3183. <https://doi.org/10.2147/jir.s318327>
- [19] Fang, J., Wang, H., Zhou, Y., Zhang, H., Zhou, H. and Zhang, X. (2021) Slimy Partners: The Mucus Barrier and Gut

- Microbiome in Ulcerative Colitis. *Experimental & Molecular Medicine*, **53**, 772-787. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00617-8>
- [20] Kudelka, M.R., Stowell, S.R., Cummings, R.D. and Neish, A.S. (2020) Intestinal Epithelial Glycosylation in Homeostasis and Gut Microbiota Interactions in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 597-617. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0331-7>
 - [21] Coleman, O.I. and Haller, D. (2021) Microbe-Mucus Interface in the Pathogenesis of Colorectal Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 616. <https://doi.org/10.3390/cancers13040616>
 - [22] Theodoratou, E., Campbell, H., Ventham, N.T., Kolarich, D., Pučić-Baković, M., Zoldoš, V., *et al.* (2014) The Role of Glycosylation in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 588-600. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.78>
 - [23] Verhelst, X., Dias, A.M., Colombel, J., Vermeire, S., Van Vlierberghe, H., Callewaert, N., *et al.* (2020) Protein Glycosylation as a Diagnostic and Prognostic Marker of Chronic Inflammatory Gastrointestinal and Liver Diseases. *Gastroenterology*, **158**, 95-110. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.060>
 - [24] Fu, J., Wei, B., Wen, T., Johansson, M.E.V., Liu, X., Bradford, E., *et al.* (2011) Loss of Intestinal Core 1-Derived O-Glycans Causes Spontaneous Colitis in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 1657-1666. <https://doi.org/10.1172/jci45538>
 - [25] Bergstrom, K., Fu, J., Johansson, M.E.V., Liu, X., Gao, N., Wu, Q., *et al.* (2017) Core 1- and 3-Derived O-Glycans Collectively Maintain the Colonic Mucus Barrier and Protect against Spontaneous Colitis in Mice. *Mucosal Immunology*, **10**, 91-103. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.45>
 - [26] Sommer, F., Adam, N., Johansson, M.E.V., Xia, L., Hansson, G.C. and Bäckhed, F. (2014) Altered Mucus Glycosylation in Core 1 O-Glycan-Deficient Mice Affects Microbiota Composition and Intestinal Architecture. *PLOS ONE*, **9**, e85254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085254>
 - [27] Qu, D., Wang, G., Yu, L., Tian, F., Chen, W. and Zhai, Q. (2021) The Effects of Diet and Gut Microbiota on the Regulation of Intestinal Mucin Glycosylation. *Carbohydrate Polymers*, **258**, Article 117651. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117651>
 - [28] Goto, Y., Obata, T., Kunisawa, J., Sato, S., Ivanov, I.I., Lamichhane, A., *et al.* (2014) Innate Lymphoid Cells Regulate Intestinal Epithelial Cell Glycosylation. *Science*, **345**, Article 1254009. <https://doi.org/10.1126/science.1254009>
 - [29] Holmén Larsson, J.M., Thomsson, K.A., Rodríguez-Piñeiro, A.M., Karlsson, H. and Hansson, G.C. (2013) Studies of Mucus in Mouse Stomach, Small Intestine, and Colon. III. Gastrointestinal Muc5ac and Muc2 Mucino-Glycan Patterns Reveal a Regiospecific Distribution. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **305**, G357-G363. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2013>
 - [30] Baker, A.T., Mundy, R.M., Davies, J.A., Rizkallah, P.J. and Parker, A.L. (2019) Human Adenovirus Type 26 Uses Sialic Acid-bearing Glycans as a Primary Cell Entry Receptor. *Science Advances*, **5**, eaax3567. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax3567>
 - [31] Qi, C., Wang, P., Fu, T., Lu, M., Cai, Y., Chen, X., *et al.* (2021) A Comprehensive Review for Gut Microbes: Technologies, Interventions, Metabolites and Diseases. *Briefings in Functional Genomics*, **20**, 42-60. <https://doi.org/10.1093/bfpg/ela029>
 - [32] Sauvaitre, T., Etienne-Mesmin, L., Sivignon, A., Mosoni, P., Courtin, C.M., Van de Wiele, T., *et al.* (2021) Tripartite Relationship between Gut Microbiota, Intestinal Mucus and Dietary Fibers: Towards Preventive Strategies against Enteric Infections. *FEMS Microbiology Reviews*, **45**, fuaa052. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa052>
 - [33] Baldelli, V., Scaldaferrì, F., Putignani, L. and Del Chierico, F. (2021) The Role of Enterobacteriaceae in Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Diseases. *Microorganisms*, **9**, Article 697. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040697>
 - [34] Aldars-García, L., Marin, A.C., Chaparro, M. and Gisbert, J.P. (2021) The Interplay between Immune System and Microbiota in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3076. <https://doi.org/10.3390/ijms22063076>
 - [35] Lee, M. and Chang, E.B. (2021) Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome—Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*, **160**, 524-537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.056>
 - [36] Pérez, J.C. (2021) Fungi of the Human Gut Microbiota: Roles and Significance. *International Journal of Medical Microbiology*, **311**, Article 151490. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2021.151490>
 - [37] Markey, L., Shaban, L., Green, E.R., Lemon, K.P., Mencias, J. and Kumamoto, C.A. (2018) Pre-Colonization with the Commensal Fungus *Candida Albicans* Reduces Murine Susceptibility to *Clostridium Difficile* Infection. *Gut Microbes*, **9**, 497-509. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465158>
 - [38] Correction: Mucus Barrier, Mucins and Gut Microbiota: The Expected Slimy Partners. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38000807/>

- [39] Piewngam, P., De Mets, F. and Otto, M. (2020) Intestinal Microbiota: The Hidden Gems in the Gut? *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, **38**, 215-224.
- [40] Zhang, L., Zhan, H., Xu, W., Yan, S. and Ng, S.C. (2021) The Role of Gut Mycobiome in Health and Diseases. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **14**, Article 17562848211047130. <https://doi.org/10.1177/17562848211047130>
- [41] Grigor'eva, I.N. (2020) Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article 13. <https://doi.org/10.3390/jpm11010013>