

DOI:10.13350/j.cjpb.230923

· 综述 ·

肠道微生物介导的色氨酸代谢与肠粘膜屏障研究进展*

巩家慧¹,孔令斌^{2**},张帆²

(1. 济宁医学院临床医学院,山东济宁 272067,2. 济宁医学院)

【摘要】 在肠道微生物的作用下,色氨酸可代谢为吲哚-3-丙酸、吲哚乳酸、吲哚等多种代谢产物,它们作为宿主-微生物交叉交流中的重要媒介,可通过维护肠粘膜屏障,从而起到维护肠道和宿主内稳态的重要作用。目前,色氨酸代谢产物与肠粘膜屏障的关系尚未明确。本文主要从微生物源的色氨酸代谢产物对肠粘膜屏障调控作用的近期研究成果进行概述,以期对外源性色氨酸代谢产物防治肠道疾病提供新思路。

【关键词】 色氨酸代谢产物;肠道微生物;肠粘膜屏障;综述

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)09-1110-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Sep;18(9):1110-1113.]

Research progress on intestinal microbe-mediated tryptophan metabolism and intestinal mucosal barrierGONG Jiahui¹, KONG Lingbin², ZHANG Fan² (1. *Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China*; 2. *Jining Medical University*)

【Abstract】 Under the action of intestinal microorganisms, tryptophan can be metabolized into indole-3-propionic acid, indole-lactic acid, indole and other metabolites. As an important medium in host-microbial cross communication, tryptophan can play an important role in maintaining intestinal and host homeostasis by maintaining intestinal mucosal barrier. At present, the relationship between tryptophan metabolites and intestinal mucosal barrier is not clear. In this paper, we summarize the recent research results on the protective effect of microbial mediated tryptophan metabolites on gut barrier in order to provide new ideas for the prevention and treatment of intestinal diseases by exogenous TRP metabolites.

【Key words】 tryptophan metabolites; gut microbiota; intestinal mucosal barrier; review

***肠道是重要的消化器官,其中蕴含着大量的微生物。肠道中的众多微生物(包括细菌)和宿主之间形成了微生物依赖性和相互关联的微生物生态系统。多种肠道微生物代谢产物对维护宿主正常生理功能具有重要作用。越来越多的研究提示,微生物源色氨酸分解代谢产物是微生物群落以及宿主-微生物交叉交流中的重要信号分子,可通过多个层面维持肠粘膜屏障。本文主要针对微生物介导的色氨酸代谢产物对于肠粘膜屏障的保护作用进行概述,以期对外源性色氨酸代谢产物防治肠道疾病提供新思路。

1 肠粘膜屏障

人体肠道是消化系统重要的器官之一,其中包含大量的致病微生物,为此,肠道发展由机械屏障、免疫屏障、生物屏障和化学屏障四种成分组成的肠粘膜屏障,这是一种包括细胞内和细胞外的各种元素的防御系统,它们以协调的方式阻止抗原、毒素和微生物副产物的通过,同时保持上皮屏障、免疫系统的正确发育,以及对膳食抗原和肠道微生物群的耐受性的获得。许多因素参与了肠屏障功能障碍发生发展的过程,如神经内分泌介质、缺血再灌注、氧自由基、炎症因子、肠上皮细胞自噬以及遗传因素等^[1]。在疾病情况下,肠粘膜屏障功能受损可导致细菌、内毒素和其他炎症介质的易位增加,会引起肠内病原微生物及其毒素纵向移位入血,发生菌血症和毒血症,引起促肠源性感染的发生与发展,严重时可导致多系统器官功能衰竭。此外,肠屏障功能受损还与包括炎症性肠病(IBD)在内的几种疾病的发病机制有关,如I型糖尿病、哮喘、自闭症、瘰

疮、过敏等^[2]。因此,维持肠粘膜屏障对于宿主健康和疾病的发生发展具有重要意义。

2 肠道微生物介导的色氨酸代谢对肠粘膜屏障的作用及机制

色氨酸是芳香族氨基酸之一,不能在人体内合成,是人类饮食中必不可少的成分。色氨酸代谢调节多种生理和病理过程,包括生长调节、代谢、情绪和免疫反应。色氨酸可通过其代谢产物发挥生理作用。色氨酸代谢主要分为两大部分:宿主代谢的色氨酸部分和微生物介导的色氨酸代谢,而对于肠粘膜屏障的保护作用多由肠道微生物介导。

在体内,仅4%~6%的色氨酸在肠道共生菌的作用下转化为吲哚、吲哚-3-醛(IAld)、吲哚-3-丙酸(IPA)、吲哚乳酸(ILA)、吲哚-3-乙醇、色胺(TAM)、吲哚乙醛(IAM)、吲哚丙烯酸(IA)及其他吲哚衍生物^[3]。例如,在芳香氨基酸转氨酶的作用下色氨酸被共生菌转化为吲哚丙酮酸(IPyA),并在吲哚乳酸脱氢酶的作用下继续转化为ILA^[4];含有tnaA基因编码色氨酸酶的共生菌可将色氨酸转化为吲哚^[5];在芳香氨基酸转氨酶(Ar-AT)和吲哚乳酸脱氢酶(ILDH)的作用下,色氨酸可被乳酸菌

* **【基金项目】** 山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 202003030503);济宁医学院科研创新团队(培育)项目—早期胃癌诊治团队(校级培育22)

** **【通讯作者】** 孔令斌, E-mail: klb3904@163.com

【作者简介】 巩家慧(1998-),女,山东临沂人,在读硕士,主要研究方向为功能性肠胃病。E-mail: 2297813334@qq.com

转化为 IAI_d 和 ILA^[3], 含有色氨酸脱羧酶酶的胃球菌可将色氨酸转化为 TAM^[6]。ILA 也可通过苯乳酸脱氢酶转化为 IA, 此外在酰基辅酶 A 脱氢酶存在的情况下, IPA 的前体是 IA^[3]。由于吲哚及其衍生物在体内由肠道共生菌代谢产生, 代谢易受宿主环境因素影响, 如高脂饮食影响 IA 和 TAM 的产生, 高盐饮食可降低粪便中 ILA 和 IAA 的水平^[7], 过量酒精可使小鼠盲肠中 IAM 含量增加, CARD9 基因缺失^[8]等。这些因素对色氨酸代谢的改变而引起的肠粘膜屏障的破坏也可能是导致宿主患病的发病机制。

2.1 色氨酸代谢产物对机械屏障的作用 机械屏障, 由肠上皮细胞及细胞间的紧密连接组成^[9]。早期研究表明, 与无特定病原体小鼠相比, 无菌小鼠中结肠上皮中紧密连接(TJ)或粘附连接(AJ)相关分子的 mRNA 的表达降低, 同时吲哚水平也显著降低, 而给予吲哚胶囊治疗后可以逆转这一现象^[5], 证实了细菌群体感应分子吲哚在体内可以促进肠上皮机械屏障的建立。另一种代谢产物, IPA, 在吲哚的背景下是孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)的体内配体, 可下调肠道炎症小鼠模型中肠细胞 TNF- α , 上调紧密连接蛋白编码 mRNA, 保护肠粘膜机械屏障, 该效应的产生可能是通过有 toll 样受体 4 (TLR4)的管腔传感和信号通路调节产生的^[2]。在没有吲哚干预的背景下, IPA 可通过直接增加高脂饮食小鼠紧密连接蛋白^[10-11]的表达, 促进肠道完整性。Chen 等^[10]研究认为肠道菌群组成并不是产生该效应的主要原因, 机制上, IPA 通过 FFAR3 途径(FFAR3, 也被称为 GRP41, 是一种 G 蛋白偶联受体)激活簇细胞(tuft cells), 增加 IL-25 的分泌, 从而保护了肠道屏障的完整性, 此外, 簇细胞作为一种罕见的肠上皮细胞, 还具有促进结肠炎的上皮重建的作用^[12], IPA 的肠道保护作用在体外细胞实验中也证实^[13-14]。值得注意的是, 在临床活动性结肠炎受试者的循环血清中, IPA 被选择性地减少, IPA 可被用作疾病缓解的生物标志物^[15]。除此之外, 在创伤性结肠损伤大鼠模型中, 研究发现口服天冬酰胺和 IPA 分别通过激活肠上皮细胞中的 PI3K 和 PDK1, 协同激活肠上皮细胞中的 Akt 信号, 还能逆转创伤性结肠损伤导致的菌群失衡, 从而改善了肠道稳态, 有效延长了大鼠创伤后生存时间^[16]。

在 Scott 等^[17]的研究中, 其他代谢产物(吲哚-3-乙醇、IPyA 和 IAI_d)依赖芳香烃受体(AHR), 还可以通过维持顶端连接复合体及其相关肌动蛋白调节蛋白(包括肌凝蛋白 IIA 和 ezrin)的完整性, 防止硫酸葡聚糖钠诱导的结肠炎小鼠模型相关的肠道通透性增加。另外, 与急性应激刺激依赖的 I 型 IFN 或 IL-22 信号通路不同, 在衰老小鼠模型中, 来自共生菌群的 IAI_d 通过 AHR 和 IL-10 增加上皮细胞增殖, 促进杯状细胞分化, 逆转衰老的影响^[18]。

多项研究显示, 多种微生物源色氨酸代谢产物可通过促进肠上皮细胞增殖及紧密连接蛋白的表达, 降低肠道通透性, 维护肠道机械屏障, 对于宿主疾病的治疗具有重要意义。

2.2 色氨酸代谢产物对免疫屏障的作用 免疫屏障主要由肠道相关淋巴组织组成。包括淋巴滤泡、Peyer 氏斑和肠系膜淋巴结及散布于肠粘膜上皮和固有层的效应细胞^[19]。乳酸菌作为重要肠道益生菌之一, 可将色氨酸代谢生成 ILA 和 IAI_d。在无菌小鼠中不存在 CD4(+)CD8 α - α (+)双阳性上皮内淋巴细胞(DP IELs), 但色氨酸经罗伊氏乳杆菌代谢产生的色氨酸

吲哚衍生物如 ILA, 可通过激活无菌小鼠肠上皮内 CD4⁺ T 细胞中 AHR, 允许转录因子 ThPOK 下调并分化为 DP IELs^[20]。此外, Wilck 的研究还证明了 ILA 在体外实验中抑制小鼠辅助性 T 细胞 17 的极化^[7]。罗伊氏乳杆菌 *Lactobacillus reuteri* D8 的代谢产物 IAI_d 可通过 AHR 刺激固有层淋巴细胞(LPLs)分泌 IL-22, 然后通过诱导 STAT3 磷酸化, 加速肠上皮细胞增殖, 从而恢复受损的肠黏膜^[21]。IL-22 还可刺激各种上皮细胞产生抗菌肽和黏液^[22], 从而既加强了对病原微生物的上皮屏障, 促进有益细菌的定植。在细胞实验中, ILA, 作为在母乳低聚糖培养中婴儿双歧杆菌(*B. infant*)的主要代谢物, 通过激活 AHR 和核因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)通路, 显著减弱了脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞 NF- κ B 的激活和 TNF- α 和 LPS 诱导的肠上皮细胞促炎细胞因子 IL-8 的升高, 起到了保护肠道上皮细胞的作用^[23]。在未成熟人类肠细胞(人胎儿小肠上皮细胞系、NEC 原代细胞系和未成熟肠类细胞)实验中, Meng 等^[24]认为 ILA 通过 TLR-4 和 AHR 受体相互作用, 以干扰其炎症细胞因子 IL-8(导致过早肠过度炎症, 导致坏死性小肠结肠炎(NEC))的转录, 具有抗炎作用。而与之抗炎作用相反的是, 在另一项关于结肠炎小鼠体内实验中, ILA 可能通过 mTOR 通路激活来延缓上皮自噬, 从而阻断了结肠炎小鼠中牡丹总苷的免疫调节作用, 增加了上皮损伤诱导炎症的敏感性^[25]。

吲哚丙酮酸, 同样作为微生物源性 AHR 激动剂, 通过刺激 AHR 受体, 降低了 T 细胞介导的结肠炎小鼠模型中结肠固有层淋巴细胞中的 Th1 细胞, 增加了 Tr1 细胞(Tr1 是一种 CD4⁺ T 细胞, 主要特征是产生高水平 IL-10), 消除 T 细胞介导的结肠炎小鼠模型中的慢性炎症。吲哚丙酮酸还可通过 AHR 降低了小鼠肠系膜淋巴结(MLN)树突状细胞(DCs)诱导 Th1 细胞分化的能力, 增加了 MLN 中抗炎 CD103(+) CD11b(-) DCs^[26]。但值得注意的是吲哚丙酮酸在体外细胞实验中不抑制 Th1 细胞分化, 但仍诱导 Tr1 细胞分化, 造成这种差异的原因还有待进一步研究。

最新一项研究中, 在淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒克隆 13 感染小鼠模型中, 补充 IPA 可以延迟 T 细胞介导的小鼠死亡^[27]。另外在高脂肪饮食喂养的小鼠模型中, IPA 还可以改善小鼠结肠中 2 型固有淋巴样细胞和 Th2 细胞等免疫细胞衍生的 2 型免疫细胞因子 IL-13、IL-4、IL-5、和 IL-10 的下降^[10]。

益生菌通过色氨酸代谢产物参与宿主-微生物的交流, 微生物源色氨酸代谢产物作为 AHR 的配体, 具有免疫调节特性, 可降低促炎性介质, 促进抗炎介质的释放, 调节肠道免疫, 这种负免疫调节效应可能对自身免疫疾病, 甚至 COVID-19 等细胞毒性 T 淋巴细胞反应的调节很有意义。

2.3 色氨酸代谢对微生物屏障的作用 肠道含有许多微生物, 包含细菌、真菌、病毒与少许其他真核微生物。这些微生物长期定植宿主体内, 与宿主互为互助共生关系, 可防止有害细菌和毒素的侵入宿主, 还可在宿主代谢、免疫等方面发挥作用^[28]。肠道益生菌在微生物屏障的中担任了重要的部分。

早期整体动物实验证实吲哚具有降低了大肠埃希菌的粘附能力, 保持了对病原真菌的抵抗力, 消除了炎症反应^[29]。除此之外, 吲哚可调节细菌的毒力、生物膜形成、抗药性和群体感应^[30]。然而在近期的研究中, 在艰难梭菌感染期间(艰难梭菌感染是世界范围内医院获得性和抗生素相关性腹泻的主要原

因), 吡啶被艰难梭菌操纵本地菌群产生后, 阐述了抑制保护性肠道菌群的生长和重建的作用^[31]。

IPA 被证明可以调节肠道菌群, 保护肠道稳态。在非酒精性脂肪肝大鼠模型中, Zhao 等^[11]发现 IPA 处理既可以扭转 HFD 喂养导致厚壁菌门 (*Firmicutes*) 与拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 的比例增加, 在 HFD 处理下可减少两种潜在致病性属拟杆菌属 (*Bacteroides*) 和链球菌属 (*Streptococcus*) 的丰度增加, 还减少了与肠道慢性炎症相关的 *Parasutterella* 属的数量, 并且增加了肠道稳态重要的 *Oscillibacter* 和 *Odoribacter* 属的丰度, 首次证明了 IPA 可以重塑肠道菌群结构, 缓解 HFD 喂养引起的肠道菌群失调。在另一项动物实验中也证实了 IPA 与肠道微生物的相互作用。IPA 灌胃还改变了辐照紊乱的小鼠肠道细菌结构。然而, IPA 通过 PXR/ACBP 信号通路对辐射导致的胃肠道毒性的保护作用在给予抗生素处理清除肠道微生物后被消除^[32]。肠道微生物似乎是 IPA 发挥作用的关键, 这与 Zhao 等^[11]观点不同。除此之外, IPA 作为第一个在体外发挥抗结核活性的微生物源性代谢物, 近期, Kwun 等^[33]研究证实, IPA 在大肠埃希菌中通过积累 ROS、NO、ONOO 和 DNA 损伤表现出抗菌活性, 最终导致凋亡样死亡。这是首次介绍 IPA 的抗菌活性和诱导细胞凋亡样死亡的研究, 提示着 IPA 有可能成为现有抗生素的替代品。另有研究证明 IPA 可使白色念珠菌的线粒体中 Ca^{2+} 增加, 调节胞质 NAD⁺/NADH 代谢, 诱导促凋亡蛋白的释放及谷胱甘肽的消耗和氧化, 触发 DNA 碎片化, 诱导白色念珠菌凋亡^[34]。IPA 未来还可用于治疗脓毒症, 降低死亡率, 一方面, 在 Fang 等^[35]研究称, 在经 IPA 灌胃治疗的脓毒症小鼠模型中, 小鼠菌群组成双歧杆菌科 (*Bifidobacteriaceae*) 家族富集, 肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 家族减少, 显著降低了脓毒症诱导的死亡率。此外, 在最新的一项研究中, 微生物源性 IPA 部分激活 AHR, 促进巨噬细胞吞噬, 减轻脓毒性损伤^[36]。

与吡啶的两面性不同, IPA 不仅可以作为微生物屏障的组成部分, 还可对抗致病菌和外界因素对肠粘膜屏障的破坏。IPA 既可以富集肠道益生菌, 还可促进大肠埃希菌、白色念珠菌的凋亡, 对肠道菌群的调控具有重要意义。

2.4 色氨酸代谢对化学屏障的作用 肠化学屏障又称粘液屏障, 主要是由杯状细胞分泌的黏蛋白 (mucoprotein, MUC) 组成, 还包括肠道细菌滞留产生的抗菌物质及胃酸、胆汁、消化酶、溶菌酶等, 覆盖在肠腔表面, 抑制细菌黏附和定植^[1]。由共生型胃链球菌代谢产生的 IA 通过增加杯状细胞功能的基因的表达, 如 *Muc2*, 及诱导 AHR 靶基因 (*CYP1A1*) 的表达, 和促进 LPS 刺激巨噬细胞中 IL-10 产生的能力促进小鼠肠上皮屏障功能并缓解炎症反应^[37]。TAM 在 5-HT₄ 受体 (一种在结肠上皮中唯一表达的 G 蛋白偶联受体) 介导下, 增加了结肠上皮的离子通量和无菌小鼠和人源化小鼠 (人类粪便定殖小鼠) 的结肠液分泌^[38]。在小鼠结肠炎模型中, 产生高水平 TAM 的多形拟杆菌 (*B. thetaiotaomicron*) 定植胃肠道后, 可以增加 5-HT₄ 受体依赖的粘液释放促进小鼠杯状细胞空化; 还能降低小鼠肠道通透性, 减轻小鼠结肠炎严重程度, 且表现出仅在雌性小鼠中可见的性别特异性作用^[39]。在放射性肠炎模型中, 口服补充 IPA 可以逆转辐射引起急性肠道损伤模型小鼠的结肠缩短、

肠绒毛丢失、杯状细胞减少的现象^[32]。IPA 还可通过增加粘蛋白 (MUC2 和 MUC4) 和杯状细胞分泌产物 (TFF3 和 RELMbeta) 增强了粘液屏障^[13]。

微生物源的吡啶丙烯酸、色胺、吡啶丙酸可以通过促进黏蛋白的分泌加强粘液屏障, 对于抵挡有害毒素的入侵, 保护肠道黏膜屏障, 维持宿主良好的内环境有重要意义。

3 总结与展望

肠道黏膜屏障的破损及肠道生态系统的破坏常被认为是其肠道稳态失衡的重要原因, 而肠道微生物与色氨酸可相互影响, 肠道微生物介导的色氨酸代谢产物作为宿主与微生物相互作用的信号分子, 在机械、免疫、微生物、化学屏障四个方面保护肠道屏障完整性, 参与宿主代谢, 影响病原体定植。这些代谢产物通过激活芳香烃受体、孕烷 X 受体, 跨膜 G 蛋白偶联受体及 toll 样受体 4, 参与肠道共生菌和肠屏障之间, 直接或间接参与调节肠粘膜屏障, 进一步调节肠内稳态及宿主健康。色氨酸代谢产物既可单独发挥作用也可相互作用调节肠道稳态。目前菌群移植作为一种新兴治疗手段, 然而肠道微生物种类复杂且易受环境影响, 未来研究方向是否可以越过肠道菌群系统, 专注于细菌代谢组学, 优化对于疾病的认识和治疗还未可知。由于目前研究多为基础研究, 还没有成功的临床试验或干预措施来操纵色氨酸或其微生物衍生物以有益于人类疾病, 且人类受体对配体的敏感性与动物相差较大^[40], 因此, 在正式进入临床治疗之前还需要更深入的研究。

【参考文献】

- [1] 雷泓, 宋云林. 肠屏障功能障碍发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(14): 2715-2720.
- [2] Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4[J]. Immunity, 2014, 41(2): 296-310.
- [3] Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3294.
- [4] 钟庆玲, 李良平. 肠道菌群和色氨酸代谢在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(6): 1411-1415.
- [5] Shimada Y, Kinoshita M, Harada K, et al. Commensal bacteria-dependent indole production enhances epithelial barrier function in the colon[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80604.
- [6] Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine[J]. Cell Host Microbe, 2014, 16(4): 495-503.
- [7] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease[J]. Nature, 2017, 551(7682): 585-589.
- [8] Lamas B, Richard ML, Leducq V, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands[J]. Nat Med, 2016, 22(6): 598-605.
- [9] Peterson L W, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(3): 141-153.
- [10] Chen L, Yang Y, Sun S, et al. Indolepropionic acid reduces obesity-induced metabolic dysfunction through colonic barrier restora-

- tion mediated via tuft cell-derived IL-25[J]. FEBS J, 2022, 289(19):5985-6004.
- [11] Zhao ZH, Xin FZ, Xue Y, et al. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats[J]. Exp Mol Med, 2019, 51(9):1-14.
- [12] Schneider C, O'Leary CE, Locksley RM. Regulation of immune responses by tuft cells[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(9):584-593.
- [13] Li J, Zhang L, Wu T, et al. Indole-3-propionic acid improved the intestinal barrier by enhancing epithelial barrier and mucus barrier[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(5):1487-1495.
- [14] Jennis M, Cavanaugh CR, Leo GC, et al. Microbiota-derived tryptophan indoles increase after gastric bypass surgery and reduce intestinal permeability in vitro and in vivo[J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(2):e13178.
- [15] Alexeev EE, Lanis JM, Kao DJ, et al. Microbiota-derived indole metabolites promote human and murine intestinal homeostasis through regulation of interleukin-10 receptor[J]. Am J Pathol, 2018, 188(5):1183-1194.
- [16] Cao B, Zhao RY, Li HH, et al. Oral administration of asparagine and 3-indolepropionic acid prolongs survival time of rats with traumatic colon injury[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1):37.
- [17] Scott SA, Fu J, Chang PV. Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(32):19376-19387.
- [18] Powell DN, Swimm A, Sonowal R, et al. Indoles from the commensal microbiota act via the AHR and IL-10 to tune the cellular composition of the colonic epithelium during aging[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(35):21519-21526.
- [19] Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, et al. Terminology; nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue[J]. Mucosal Immunol, 2008, 1(1):31-37.
- [20] Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, et al. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4(+)CD8alpha(+) T cells[J]. Science, 2017, 357(6353):806-810.
- [21] Hou Q, Ye L, Liu H, et al. Lactobacillus accelerates ISCs regeneration to protect the integrity of intestinal mucosa through activation of STAT3 signaling pathway induced by LPLs secretion of IL-22[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(9):1657-1670.
- [22] Rannug A. How the AHR became important in intestinal homeostasis—a diurnal ficz/ahr/cyp1a1 feedback controls both immunity and immunopathology[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16):5681.
- [23] Ehrlich AM, Pacheco AR, Henrick BM, et al. Indole-3-lactic acid associated with Bifidobacterium-dominated microbiota significantly decreases inflammation in intestinal epithelial cells[J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1):357.
- [24] Meng D, Sommella E, Salviati E, et al. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by *Bifidobacterium longum* subspecies infantis is anti-inflammatory in the immature intestine[J]. Pediatr Res, 2020, 88(2):209-217.
- [25] Fan Q, Guan X, Hou Y, et al. *Paeoniiflorin* modulates gut microbial production of indole-3-lactate and epithelial autophagy to alleviate colitis in mice[J]. Phytomedicine, 2020, 79:153345.
- [26] Aoki R, Aoki-Yoshida A, Suzuki C, et al. Indole-3-pyruvic acid, an aryl hydrocarbon receptor activator, suppresses experimental colitis in mice[J]. J Immunol, 2018, 201(12):3683-3693.
- [27] Guijas C, Horton LE, Hoang L, et al. Microbial metabolite 3-indolepropionic acid mediates immunosuppression[J]. Metabolites, 2022, 12(7):645.
- [28] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3):473-493.
- [29] Lee JH, Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities[J]. FEMS Microbiol Rev, 2010, 34(4):426-444.
- [30] Qu Y, Dai C, Zhang X, et al. A new interspecies and interkingdom signaling molecule-Indole[J]. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao, 2019, 35(11):2177-2188.
- [31] Darkoh C, Plants-Paris K, Bishoff D, et al. Clostridium difficile modulates the gut microbiota by inducing the production of indole, an interkingdom signaling and antimicrobial molecule[J]. mSystems, 2019, 4(2):e00346-18.
- [32] 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.
- [33] Kwun MS, Lee DG. Investigation of distinct contribution of nitric oxide and each reactive oxygen species in indole-3-propionic acid-induced apoptosis-like death in *Escherichia coli* [J]. Life Sci, 2021, 285:120003.
- [34] Han G, Lee DG. Indole propionic acid induced Ca(2+)-dependent apoptosis in *Candida albicans* [J]. IUBMB Life, 2022, 74(3):235-244.
- [35] Fang H, Fang M, Wang Y, et al. Indole-3-propionic acid as a potential therapeutic agent for sepsis-induced gut microbiota disturbance[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3):e12522.
- [36] Huang ZB, Hu Z, Lu CX, et al. Gut microbiota-derived indole 3-propionic acid partially activates aryl hydrocarbon receptor to promote macrophage phagocytosis and attenuate septic injury[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:1015386.
- [37] Wlodarska M, Luo C, Kolde R, et al. Indoleacrylic acid produced by commensal *Peptostreptococcus* species suppresses inflammation[J]. Cell Host Microbe, 2017, 22(1):25-37.
- [38] Bhattarai Y, Williams BB, Battaglioli EJ, et al. Gut microbiota-produced tryptamine activates an epithelial G-protein-coupled receptor to increase colonic secretion[J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(6):775-785.
- [39] Bhattarai Y, Jie S, Linden DR, et al. Bacterially derived tryptamine increases mucus release by activating a host receptor in a mouse model of inflammatory bowel disease[J]. iScience, 2020, 23(12):101798.
- [40] Hubbard TD, Murray IA, Perdew GH. Indole and tryptophan metabolism: endogenous and dietary routes to ah receptor activation[J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43(10):1522-1535.