

# 鼠李糖乳杆菌对 Caco-2 细胞抗氧化功能和细胞因子分泌的影响

黄 怡<sup>1,2</sup>, 黄 琴<sup>1</sup>, 李卫芬<sup>1\*</sup>, 余东游<sup>1</sup>, 周绪霞<sup>1</sup>

(1. 浙江大学动物科学学院 动物分子营养学教育部重点实验室, 杭州 310058;

2. 广西大学动物科学技术学院, 南宁 530005)

**摘 要:** 本研究旨在探明鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*)对 Caco-2 细胞抗氧化和非特异免疫功能的影响。Caco-2 细胞分别用 PBS(A 组)、*E. coli* K88(B 组)和 *L. rhamnosus*(C 组)处理, 以及先用 *L. rhamnosus* 预处理, 再用 *E. coli* K88 处理(D 组)。结果表明, B 组细胞上清的 T-AOC 浓度显著降低( $P < 0.01$ ), SOD 活力显著提高( $P < 0.01$ ), C 组与此相反, 并且细胞裂解液中的 SOD 活性显著提高( $P < 0.05$ )。B 组和 C 组不同程度地促进 APRIL 的分泌( $P < 0.01$ ), 而抑制 IL-8 的产生( $P < 0.01$ )。B 组也抑制 IL-10 的产生, 但 C 组却显著促进其分泌( $P < 0.01$ )。与 B 组相比, D 组 APRIL 显著减少( $P < 0.01$ ), 但 IL-8 和 IL-10 都显著增加( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结果提示, *L. rhamnosus* 可提高 Caco-2 细胞的抗氧化能力, 减轻炎症反应, 具有保护作用 and 免疫佐剂的效果。

**关键词:** 鼠李糖乳杆菌; 大肠杆菌 K88; Caco-2 细胞; 抗氧化; 细胞因子

中图分类号: R378.992

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2012)02-0250-05

## Effects of *Lactobacillus rhamnosus* on Anti-oxidative Functions and Cytokines Secretion in Caco-2 Cells

HUANG Yi<sup>1,2</sup>, HUANG Qin<sup>1</sup>, LI Wei-fen<sup>1\*</sup>, YU Dong-you<sup>1</sup>, ZHOU Xu-xia<sup>1</sup>

(1. Key Laboratory of Animal Molecular Nutrition of Ministry of Education, College of Animal Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. College of Animal Science and Technology, Guangxi University, Nanning 530005, China)

**Abstract:** In this study, the effects of *Lactobacillus rhamnosus* on anti-oxidative and non-specific immunologic functions in Caco-2 cells were investigated. Caco-2 cells were treated by PBS(group A), *E. coli* K88(group B) and *L. rhamnosus* (group C), respectively. Caco-2 cells in group D were pre-incubated with *L. rhamnosus* and then infected with *E. coli* K88. The results showed that T-AOC concentration decreased( $P < 0.01$ ), but SOD activity enhanced in cell culture supernatant( $P < 0.01$ ) in group B. However, the adverse situation appeared in group C and, SOD activity in cell lysate increased( $P < 0.05$ ). APRIL secretion were induced( $P < 0.01$ ), however, IL-8 secretion were inhibited( $P < 0.01$ ) both in group B and group C in different degree. IL-10 production was stopped in group B, and was promoted in group C( $P < 0.01$ ). Compared with group B, APRIL production significantly decreased( $P < 0.01$ ), whereas levels of IL-8 ( $P < 0.05$ ) and IL-10 ( $P < 0.01$ ) increased in group D. These results suggested that Caco-2 cells were sensitized to respond to *L. rhamnosus* by an improved response in anti-oxidative function. In addition, inflammatory response against pathogenic bacteria in enterocyte attenuated, moreover, immune response reinforced, which indicated the activities for immunoprotection and immunoadjuvant in *L.*

收稿日期: 2010-12-12

基金项目: 浙江省重大科技专项(2006C12086); 国家重点基础研究发展计划(2009CB118705); 博士学科点专项科研基金(20110101110101)

作者简介: 黄 怡(1971-), 女, 广西南宁人, 讲师, 博士, 主要从事畜禽益生菌的应用及机理研究, E-mail: hygx9094@163.com

\* 通讯作者: 李卫芬, 研究员, Tel: 0571-86986730, E-mail: wfli@zju.edu.cn

*rhamnosus*.

**Key words:** *Lactobacillus rhamnosus*; *Escherichia coli* K88; Caco-2 cell; antioxidant; cytokine

外源益生菌进入宿主肠道后直接作用于肠上皮细胞,影响其多种功能,包括黏蛋白和防御素的表达和分泌;紧密连接结构的稳定性以及细胞因子的分泌等<sup>[1-4]</sup>,从而抵抗致病菌入侵。鼠李糖乳杆菌是最初从健康人的粪便中分离得到的非致病性革兰氏阳性细菌,具有产乳酸、耐受胆汁并且能够在肠道中存活特性<sup>[5-6]</sup>,是预防和治疗肠道炎症性疾病研究和应用最多的益生菌之一。许多研究证实鼠李糖乳杆菌在肠道中具有黏附能力和拮抗致病菌黏附的作用<sup>[7]</sup>,并且还发现它能抑制肠道致病菌毒素的表达、上调肠上皮细胞紧密连接蛋白表达以及诱导癌细胞和炎症期免疫细胞凋亡<sup>[8-11]</sup>。另有研究报道,鼠李糖乳杆菌不会引起系统免疫应答和炎症应答,但可以调节过敏症患者的 Th1/Th2 应答,以及减少肠致病菌诱导的肠上皮细胞表达促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-8<sup>[6, 12-14]</sup>。但迄今为止,益生菌对肠上皮细胞免疫活性影响的研究结果并不一致。此外,益生菌对肠上皮细胞抗氧化作用方面的报道也较少。

本试验利用体外培养的人结肠癌细胞系 Caco-2 细胞,研究鼠李糖乳杆菌的抗氧化和免疫调节作用,为更全面认识鼠李糖乳杆菌作为益生菌的作用机理及其在畜禽生产中正确使用提供依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 细菌菌株和细胞株

鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus* CICC No. 6001,冻干粉,购于中国食品发酵工业研究院);大肠杆菌(*Escherichia coli* K88,购自国家兽医微生物菌种保藏管理中心);人结肠癌腺细胞系 Caco-2 细胞株(购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心)。

### 1.2 主要试剂及仪器

MRS (De Mann, Rogosa, and Sharpe) 培养基和 LB (Luria-Bertani) 培养基(英国 Oxoid 公司);DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 培养液、0.25% 胰酶(含 0.02% EDTA)和 D-hank's 平衡盐溶液(美国 Gibco 公司);胎牛血清(杭州四季青生物工程材料有限公司),青、链霉素(美国 Sigma 公司);Triton X-100 和 Trypan-blue 染色液(美国 Ameresco 公司);磷酸缓冲盐溶液(Phosphate-buff-

ered saline, PBS, pH 7.4);细胞培养瓶及培养板(美国 Gibco 公司)。其他试剂均为分析纯。

5804 R 高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司);HERA cell 150 CO<sub>2</sub> 细胞培养箱(美国 Thermo Electron Corporation);CX41-12C02 倒置显微镜(日本 Olympus 公司);NOVEL XSZ-N107CCD 光学显微镜(宁波永新光学股份有限公司);UV-2100 紫外-可见分光光度计(尤尼柯(上海)仪器有限公司);Synergy 4 酶标仪(美国 BioTek 公司)。

### 1.3 细菌培养和菌悬液的制备

*Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) 在含有 10% 甘油 MRS 培养基中 -80 °C 保存,用前接种于新鲜配制的 MRS 液体培养基,30 °C 静止培养 24 ~ 36 h,并转接 2 代。*Escherichia coli* K88 (*E. coli* K88) 接种于 LB 培养基,37 °C 摇床培养过夜,并转接 2 代。分别将生长至对数生长期的 *L. rhamnosus* (16 h) 和 *E. coli* K88 (8 h) 离心 (4 000 r · min<sup>-1</sup>, 15 °C, 10 min),收集菌体,用无菌的 PBS (pH 7.4) 洗 2 次,最后重悬于无菌的 PBS 中,调节细菌的浓度为 (1~2) × 10<sup>8</sup> CFU · mL<sup>-1</sup>。

### 1.4 细胞培养

Caco-2 细胞用培养瓶培养,在瓶中加入含 10% 热灭活的胎牛血清和双抗 (100 U · mL<sup>-1</sup> 青霉素和 100 μg · mL<sup>-1</sup> 链霉素) 的 DMEM 细胞培养液,置于 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养,隔天换 1 次培养液。待细胞贴壁生长为单层细胞后 5 ~ 7 d,用 0.25% 胰酶消化传代,并用 0.4% ~ 0.5% 的台盼蓝染色液染色,用血细胞计数器在显微镜下检测细胞的数量和活性,细胞活性保持在 95% 以上。

### 1.5 细菌处理 Caco-2 细胞的试验

用 DMEM 培养液调整细胞数为 2 × 10<sup>4</sup> 个 · mL<sup>-1</sup>,转移到 24 孔细胞培养板中,每孔 1 mL,置 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养,隔天换液,至细胞在培养板底部长成单层。吸弃培养液,用 D-hank's 洗 2 遍,然后在每个孔中加入 DMEM 培养液(含 10% 的胎牛血清,不含抗生素) 0.5 mL,进行分组试验。处理 A、B 和 C 分别加入无菌的 PBS (pH 7.4)、*E. coli* K88 菌悬液和 *L. rhamnosus* 菌悬液各 0.5 mL,分别孵育 2 和 12 h;处理 D 先在孔里加入 *L. rhamnosus* 0.5 mL,与 Caco-2 细胞共孵

育 1 h 后,再加入 *E. coli* K88 0.5 mL,共孵育 2 h,以上孵育均在 37 ℃ 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中完成。每个处理设 4 个重复。孵育结束,收集细胞培养上清液,然后用无菌的 PBS(pH7.4)温和洗 3 次,再用 1% 的 Triton X-100(每孔 1 mL)裂解细胞,收集细胞裂解液。以上样品保存于 -80 ℃。共孵育 12 h 后采集的样品待检测上皮细胞总抗氧化能力(Total anti-oxidative capacity, T-AOC)和超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活力;共孵育 2 h 的细胞培养上清液用于检测促炎细胞因子增殖诱导配体(A proliferation-inducing ligand, APRIL)、白细胞介素-8(Interleukin, IL-8)和抗炎细胞因子白细胞介素-10(IL-10)含量。

### 1.6 指标检测方法

细胞裂解液和/或培养上清中的 SOD 和 T-AOC 用比浊法检测,测试盒购于南京建成生物工程研究所,按照说明书操作,并根据公式计算结果。细胞培养上清中的细胞因子 APRIL、IL-8 和 IL-10 的含量用 ELISA 方法检测。人细胞因子 ELISA 测试盒由美国 R&D systems 公司提供,根据说明书操作,用 Curve-Expert 1.3 软件绘制标准曲线,并计算结果,结果以

每种细胞因子的浓度( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  或  $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )表示。

### 1.7 统计学方法

试验数据用“ $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ ”表示,显著性用 SPSS16.0 for Windows 软件进行统计,用 One-Way ANOVA 法进行方差分析,并用 LSD 法进行多重比较,以  $P < 0.05$  判定差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 鼠李糖乳杆菌对 Caco-2 细胞抗氧化能力的影响

从表 1 可以看出,与对照组(A组)相比,B组 Caco-2 细胞上清中 T-AOC 活力显著降低( $P < 0.01$ ),SOD 活力显著提高( $P < 0.01$ ),但细胞裂解液中的 SOD 活力无显著变化( $P > 0.05$ )。与此相反,C组细胞上清中 T-AOC 活力显著增加( $P < 0.01$ ),而 SOD 活力却显著下降( $P < 0.01$ ),细胞裂解液中 SOD 活力则提高了( $P > 0.05$ )。表明,致病菌(*E. coli* K88)和益生菌(*L. rhamnosus*)对 Caco-2 细胞的抗氧化能力影响截然不同。

表 1 Caco-2 细胞的 T-AOC 和 SOD 活力

Table 1 T-AOC level and SOD activity of Caco-2 cells

组别 Group	T-AOC 活力 T-AOC activity	SOD 活力 SOD activity	
	细胞培养上清/(U · mL <sup>-1</sup> ) Cell culture supernatant	细胞培养上清/(U · mL <sup>-1</sup> ) Cell culture supernatant	细胞裂解液/(U · mg <sup>-1</sup> ) Cell lysate
A 组 GroupA	0.97 ± 0.10 <sup>B</sup>	9.04 ± 0.20 <sup>B</sup>	11.52 ± 0.08 <sup>b</sup>
B 组 GroupB	0.15 ± 0.27 <sup>C</sup>	14.21 ± 0.08 <sup>A</sup>	11.91 ± 0.41 <sup>ab</sup>
C 组 GroupC	2.83 ± 0.11 <sup>A</sup>	0.92 ± 0.04 <sup>C</sup>	12.35 ± 0.14 <sup>a</sup>

同行数据右肩上标小写字母或大写字母相异表示差异显著( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),所标字母相同表示差异不显著( $P > 0.05$ )。下表同

The different small or capital letters on the upper right side of the data in a same row mean significant difference ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), respectively. The same small letter means significant difference ( $P > 0.05$ ). The same as below

### 2.2 鼠李糖乳杆菌对 Caco-2 分泌细胞因子的调节作用

由表 2 可见,B组和C组都显著促进促炎细胞因子 APRIL 的分泌( $P < 0.01$ ),而显著抑制趋化因子 IL-8 的产生( $P < 0.01$ ),但 2 种处理的作用程度不同,B组和C组 APRIL 分泌量分别提高 7.04 倍和 0.53 倍,IL-8 分别下降 56.94% 和 85.38%。而

且,B组抑制抗炎细胞因子 IL-10 的产生,相反,C组则起显著的促进作用,IL-10 的分泌量提高了 4.93 倍。与B组相比,D组 APRIL 显著下降( $P < 0.01$ ),但 IL-8 和 IL-10 都显著增加( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ )。表明,致病菌(*E. coli* K88)主要是促进 Caco-2 细胞产生炎症细胞因子,而与之相反,益生菌(*L. rhamnosus*)则主要是促进抗炎细胞因子的分泌,并且在 *E. coli*

K88 入侵时,起到抑制炎症反应、增强免疫应答的保护作用。

表 2 Caco-2 细胞分泌细胞因子的量

Table 2 The content of cytokines secreted by Caco-2 cells

组别 Group	APRIL/(ng · mL <sup>-1</sup> )	IL-8/(pg · mL <sup>-1</sup> )	IL-10/(pg · mL <sup>-1</sup> )
A 组 Group A	2.57 ± 0.11 <sup>D</sup>	36.53 ± 2.96 <sup>A</sup>	45.45 ± 4.54 <sup>C</sup>
B 组 Group B	20.66 ± 0.17 <sup>A</sup>	15.73 ± 1.25 <sup>dB</sup>	0
C 组 Group C	3.92 ± 0.22 <sup>C</sup>	5.34 ± 0.92 <sup>C</sup>	269.61 ± 2.74 <sup>B</sup>
D 组 Group D	5.52 ± 0.28 <sup>B</sup>	22.67 ± 1.20 <sup>BB</sup>	363.44 ± 9.82 <sup>A</sup>

### 3 讨论

致病菌引起宿主细胞的氧化应激反应,使总抗氧化能力下降,而益生菌则可以减轻由致病菌引起的氧化应激<sup>[15]</sup>。本次研究发现,*E. coli* K88 和 *L. rhamnosus* 都能够刺激肠上皮细胞产生 SOD,但前者的作用更强,而且大部分的 SOD 分泌到细胞外,可能的原因是 *E. coli* K88 引起了细胞较强的氧化应激反应,产生的活性氧簇刺激细胞分泌 SOD 来清除氧自由基,维持细胞的稳态,而且由于 *E. coli* K88 对肠上皮细胞具有侵害作用,破坏了细胞膜,使大量的 SOD 从细胞内逸出进入培养液中。而在 *L. rhamnosus* 作用下细胞分泌的 SOD 较少,表明该菌株对细胞的刺激作用较小,而且不影响细胞膜的完整性。此外,*L. rhamnosus* 还显著提高细胞的 T-AOC,提示益生菌除了影响 Caco-2 细胞的抗氧化酶系统外,可能对非酶的抗氧化系统也有激活作用。鼠李糖乳杆菌影响细胞抗氧化活性的相关机制还有待进一步研究。

He 等<sup>[16]</sup>发现,APRIL 介导细菌诱导结肠固有层的 IgA<sub>1</sub><sup>+</sup> 或 IgG<sub>1</sub><sup>+</sup> B 细胞转化为 IgA<sub>2</sub><sup>+</sup> B 细胞。APRIL 的信号转导依赖肠上皮细胞的 Toll-样受体 (Toll-like receptor, TLR) 和 NF-κB 途径,细菌的 TLR 配体,如细菌的脂多糖、鞭毛或整个菌体都能够刺激 Caco-2 细胞表达 APRIL,APRIL 及其受体在消化系统肿瘤中异常高地表达,而在正常组织中低表达或不表达<sup>[16-18]</sup>。可见,致病性抗原的 TLR 配体对 APRIL 合成的诱导作用可能更强。本试验的研究结果证实了这一点。*E. coli* K88 诱导 APRIL 合成的作用比 *L. rhamnosus* 更显著,而且还发现,*L. rhamnosus* 能够显著抑制 *E. coli* K88 对 APRIL 的诱导作用 (APRIL 显著降低)。可能的原因是

*L. rhamnosus* 和 *E. coli* K88 在诱导 APRIL 过程中提供不同的 TLR 配体,*L. rhamnosus* 可能通过抑制 *E. coli* K88 信号转导途径中的某些关键酶的表达,阻止 NF-κB 的活化,使 APRIL 的转录受阻。

大肠杆菌等肠道致病菌在入侵时诱导局部的先天免疫应答,引起促炎细胞因子的快速表达和上调,但对抗炎细胞因子 IL-10 影响的报道较少<sup>[4,7,13]</sup>;而益生菌不会激活获得性免疫,也不会诱导炎症免疫应答,它对健康机体和患病机体所诱导的免疫应答也不同<sup>[6,12]</sup>。最近,Nissen 等<sup>[19]</sup>指出,肠上皮细胞对益生乳酸菌和致病菌产生免疫应答的主要区别是应答后产生的细胞因子类型和程度不同,由前者刺激产生细胞因子的量只是活化机体的获得性免疫所需的,而后者刺激则是产生致炎症水平的细胞因子。本次试验结果表明,尽管 *E. coli* K88 和 *L. rhamnosus* 都抑制 IL-8 的分泌,但后者的抑制作用更强。*E. coli* K88 还显著抑制 IL-10 的产生,而 *L. rhamnosus* 起显著的促进作用。此外,*L. rhamnosus* 还能够显著增强肠上皮细胞对致病菌的免疫应答 (显著提高 IL-10 和 IL-8 水平),表现出免疫保护和免疫佐剂的效果。这一结果与 Vizoso Pinto 等<sup>[14]</sup>报道的结果相似。*L. rhamnosus* 对肠上皮细胞的免疫刺激特性的分子信号途径,以及在动物试验中的免疫活性还有待深入研究。

### 4 结论

综上所述,*L. rhamnosus* 可提高 Caco-2 细胞的抗氧化功能,主要的免疫活性表现为促进抗炎细胞因子 IL-10 的分泌,显著减轻肠上皮细胞对致病菌的炎症反应 (APRIL 显著降低),增强其免疫应答 (显著提高 IL-10 和 IL-8 水平)。提示,*L. rhamnosus* 对肠上皮细胞具有保护作用 and 显著的免疫佐剂

效果。

### 参考文献:

- [1] MACK D R, AHME S, HYDE L, et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of lactobacillus strains to intestinal epithelial cells *in vitro* [J]. *Gut*, 2003, 52:827-833.
- [2] PAOLILLO R, CARRATELLI C R, SORRENTINO S, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* on human colon cancer cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9: 1265-1271.
- [3] RESTA-LENERT S, BARRETT K E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) [J]. *Gut*, 2003, 52: 988-997.
- [4] O'HARA A M, O'REGAN P, FANNING A, et al. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius* [J]. *Immunology*, 2006, 118: 202-215.
- [5] GORBACH S L. Probiotics and gastrointestinal health [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: S2-S4.
- [6] GARDINER G E, HEINEMANN C, BAROJA M L, et al. Oral administration of the probiotic combination *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 for human intestinal applications [J]. *Int Dairy J*, 2002, 12:191-196.
- [7] CANDELA M, PERNA F, CARNEVALI P, et al. Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains with human intestinal epithelial cells: Adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production [J]. *Int J Food Microbiol*, 2008, 125: 286-292.
- [8] CAREY C M, KOSTRZYNSKA M, OJHA S, et al. The effect of probiotics and organic acids on Shiga-toxin 2 gene expression in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 [J]. *J Microbiol Meth*, 2008, 73: 125-132.
- [9] MOORTHY G, MURALI M R, NIRANJALI DEVARAJ S. *Lactobacilli* facilitate maintenance of intestinal membrane integrity during *Shigella dysenteriae* 1 infection in rats [J]. *Nutrition*, 2009, 25: 350-358.
- [10] ALTONSY M O, ANDREWS S C, TUOHY K M. Differential induction of apoptosis in human colonic carcinoma cells (Caco-2) by *Atopobium*, and commensal, probiotic and enteropathogenic bacteria: Mediation by the mitochondrial pathway [J]. *Int J Food Microbiol*, 2010, 137: 190-203.
- [11] CHIU Y H, HSIEH Y J, LIA K W, et al. Preferential promotion of apoptosis of monocytes by *Lactobacillus casei* rhamnosus soluble factors [J]. *Clin Nutr*, 2010, 29: 131-140.
- [12] GHADIMI D, FOLSTER-HOLST R, DE VRESE M, et al. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects [J]. *Immunobiol*, 2008, 213: 677-692.
- [13] MOORTHY G, MURALI M R, NIRANJALI DEVARAJ S. *Lactobacilli* inhibit *Shigella dysenteriae* 1 induced pro-inflammatory response and cytotoxicity in host cells via impediment of *Shigella*-host interactions [J]. *Digest and Liver Dis*, 2010, 42: 33-39.
- [14] VIZOSO PINTO M G, GÓMEZ M R, SEIFERT S, et al. *Lactobacilli* stimulate the innate immune response and modulate the TLR expression of HT29 intestinal epithelial cells *in vitro* [J]. *Int J of Food Microbiol*, 2009, 133: 86-93.
- [15] MOORTHY G, MURALI M R, NIRANJALI DEVARAJ S. Protective role of lactobacilli in *Shigella dysenteriae* 1-induced diarrhea in rats [J]. *Nutrition*, 2007, 23: 424- 433.
- [16] HE B, XU W, SANTINI P A, et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A2 class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL [J]. *Immunity*, 2007, 26: 812-826.
- [17] MACPHERSON A J, MCCOY K. APRIL in the intestine: A good destination for Immunoglobulin A2 [J]. *Immunity*, 2007, 26:755-757.
- [18] 张健锋, 毛振彪. APRIL 及其受体在消化系统肿瘤中的作用研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2007, 27 (5): 336-338.
- [19] NISSEN L, CHINGWARU W, SGOBATI B, et al. Gut health promoting activity of new putative probiotic/protective *Lactobacillus spp.* strains: A functional study in the small intestinal cell model [J]. *Int J Food Microbiol*, 2009, 135: 288-294.