

益生菌表面蛋白靶向 TNF- α 的肠道抗炎机制研究进展

张福龙¹, 窦年旭^{1,2}, 母智深^{1,2*}

¹ 内蒙古蒙牛乳业(集团)股份有限公司全球研发创新中心 内蒙古呼和浩特

² 内蒙古乳业营养健康与安全企业重点实验室 内蒙古呼和浩特

【摘要】 炎症性肠病全球发病率持续上升, 现有抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 单抗和活菌制剂面临免疫抑制、定植困难、储存稳定性差等临床瓶颈。后生元中的益生菌表面蛋白无需活菌依赖, 可直接作用于肠上皮及免疫细胞, 兼具安全性与稳定性, 成为新型抗炎候选物。本文系统梳理乳酸杆菌、双歧杆菌来源的 S 层蛋白、分子伴侣 Gro-EL、粘附蛋白等表面蛋白的结构与抗炎特征, 阐明 TNF- α 通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)、核因子- κ B (NF- κ B) p50/p65 通路破坏紧密连接、招募白介素-8 (IL-8)/IL-6 等促炎因子级联、诱导肠上皮自噬与凋亡的三重损伤机制, 整合 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT)、Toll 样受体 4 (TLR4)、Janus 激酶/信号转导及转录激活因子 (JAK/STAT) 及 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体间的交叉调控网络。在此基础上, 从物理屏障修复、信号通路抑制、免疫细胞极化和菌群稳态重塑四维归纳表面蛋白拮抗 TNF- α 的作用途径。结合现有体外与动物模型证据, 本文评述了该类后生元在口服递送、工程菌表面展示方面的转化前景, 并指出现有研究在蛋白构效关系解析、人体临床试验验证及规模化制备工艺等方面仍存明显短板。

【关键词】 炎症性肠病; 益生菌表面蛋白; TNF- α ; 肠道屏障

【收稿日期】 2026 年 8 月 10 日 **【出刊日期】** 2026 年 9 月 3 日 **【DOI】** 10.12208/j.jafs.20260013

Research progress on intestinal anti-inflammatory mechanisms of probiotic surface proteins targeting TNF- α

Fulong Zhang¹, Nianxu Dou^{1,2}, Zhishen Mu^{1,2*}

¹ Global R&D and Innovation Center, Inner Mongolia Mengniu Dairy (Group) Co., Ltd., Hohhot, Inner Mongolia

² Inner Mongolia Enterprise Key Laboratory of Dairy Nutrition, Health and Safety, Hohhot, Inner Mongolia

【Abstract】 The global incidence of inflammatory bowel disease (IBD) keeps rising. Current anti-Tumor necrosis factor- α (TNF- α) monoclonal antibodies and live bacterial preparations are confronted with clinical bottlenecks including immunosuppression, poor colonization and insufficient storage stability. As postbiotics, probiotic surface proteins exert effects directly on intestinal epithelial cells and immune cells independent of viable bacteria, and have emerged as novel anti-inflammatory candidates owing to their favorable safety and stability profiles. This review systematically summarizes the structures and anti-inflammatory properties of surface proteins derived from Lactobacillus and Bifidobacterium, including S-layer proteins, molecular chaperone Gro-EL and adhesion proteins. It elucidates the triple injury mechanism by which TNF- α disrupts tight junctions, triggers cascades of pro-inflammatory factors such as Interleukin-8 (IL-8)/IL-6 recruitment, and induces autophagy and apoptosis of intestinal epithelium via activating the Extracellular-signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) and Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) p50/p65 signaling pathways. The cross-regulatory network among NF- κ B, Mitogen-activated protein kinase (MAPK), Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B (PI3K/AKT), Toll-like receptor 4 (TLR4), Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) and NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome is integrated. On this basis, the pathways whereby these surface proteins

*通讯作者: 母智深

antagonize TNF- α are generalized from four dimensions: physical barrier restoration, signaling pathway inhibition, immune cell polarization and gut microbiota homeostasis remodeling. Combined with available in-vitro and animal model evidence, this paper comments on the translational prospects of such postbiotics in oral delivery and surface display by engineered bacteria, and points out prominent gaps in existing research, such as the elucidation of protein structure-activity relationships, human clinical trial validation and large-scale preparation technologies.

【Keywords】 Inflammatory bowel disease; Probiotic surface proteins; TNF- α ; Intestinal barrier

1 前言

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 主要包含溃疡性结肠炎与克罗恩病两类, 近年来全球发病率持续攀升, 在青少年群体中新增病例增速显著, 已成为全球性消化慢性疾病负担^[1]。该病核心病理特征为肠道黏膜持续性炎症、肠上皮紧密连接结构破坏、肠黏膜屏障通透性异常升高, 而 TNF- α 是介导上述损伤进程的关键促炎细胞因子^[2]。临床现有干预方案分为化学抗炎药物、单克隆抗体生物制剂与活菌益生菌三大类: 美沙拉嗪等化学药物仅能轻度缓解轻症症状, 长期服用存在肝肾损伤; 抗 TNF 单克隆抗体虽靶向性强, 但易引发全身免疫抑制、继发感染、耐药性与高昂治疗成本等问题; 常规活菌益生菌依赖肠道定植发挥作用, 在胃酸、胆汁降解、免疫缺陷人群安全风险、菌株储存稳定性等方面存在明显短板^[3]。因此, 开发安全稳定、靶点清晰、无活菌风险的新型肠道抗炎功能组分, 成为肠道炎症靶向干预领域的研究热点。

后生元 (postbiotics) 指益生菌灭活菌体、菌体功能性组分或代谢产物, 其中益生菌表面蛋白作为介导微生物-宿主互作核心分子, 无需活菌定植即可直接作用于肠上皮细胞、黏膜免疫细胞与肠道菌群, 兼具耐消化、储存简便、安全性高等优势, 是极具转化潜力的抗炎后生元候选物质。现有研究证实, 乳酸杆菌、双歧杆菌来源的多种表面蛋白可通过菌体粘附、免疫信号调控、黏膜屏障修复、菌群稳态重塑多重途径缓解肠道炎症: 罗伊氏乳杆菌 LMP、嗜酸乳杆菌 S 层蛋白、动物双歧杆菌 Gro-EL 分子伴侣等均可在细胞或动物模型中拮抗 TNF- α 、脂多糖 (LPS) 诱导的肠上皮损伤, 作用靶点覆盖 NF- κ B、PI3K/AKT/mTOR、MAPK 等多条经典炎症信号通路^[4-6]。

尽管已有大量基础实验证实益生菌表面蛋白的肠道抗炎活性, 但现有研究仍存在明显碎片化问题: 其一, 缺少对益生菌不同类型表面蛋白 (S 层蛋白、分子伴侣、粘附蛋白、可溶性表层蛋白) 结构、理化

特性与抗炎活性差异的系统性归纳; 其二, TNF- α 致炎通路与各类表面蛋白分子互作机制梳理零散, 多条炎症信号通路间交叉调控网络未整合阐释; 其三, 体外细胞实验、结肠炎动物模型数据缺少统一汇总, 纯化表面蛋白作为后生元、基因工程表面展示益生菌临床转化潜力与产业化瓶颈尚未系统评述。

基于此, 本文以现有研究益生菌表面蛋白抗炎特性、TNF- α 致肠上皮炎症机制、肠道炎症核心信号通路为基础, 系统梳理益生菌各类表面蛋白功能特征, 完整阐释 TNF- α 介导肠屏障破损、炎症级联放大、上皮细胞凋亡分子链条, 整合 NF- κ B、MAPK、PI3K/AKT、TLR、JAK/STAT、NLRP3 炎症小体交叉调控网络, 从屏障修复、信号抑制、免疫调控、菌群重塑四层维度总结表面蛋白拮抗 TNF- α 炎症的完整作用机制, 汇总体内外模型实验证据, 评述后生元开发、工程菌靶向治疗应用前景, 剖析当前研究局限与未来重点研究方向, 以期对益生菌表面蛋白肠道炎症靶向制剂研发提供全面系统的理论支撑。

2 益生菌表面蛋白的抗炎特性

益生菌的表面蛋白通常与微生物-宿主相互作用、粘附作用、细胞间信号传递等过程有关, 但最近的研究表明, 益生菌的表面蛋白也具有抗炎特性。例如, Xu^[7]等人的综述表明乳酸杆菌的几种表层蛋白具有粘附宿主上皮细胞和细胞外基质成分的功能, 进而调节宿主免疫反应和改善肠道炎症反应。罗伊氏乳杆菌 DSM8533 来源的 LMP 表面蛋白 (分子量约 45 kDa, 含典型 LPxTG 细胞壁锚定基序) 在 RAW264.7 细胞模型中, 以 10 μ g/mL 浓度处理 6 h 即可使 LPS 诱导的 TNF- α 分泌量降低约 58.2% ($P<0.01$), 其抗炎活性呈剂量依赖性 (2.5-20 μ g/mL 范围内)。相比之下, 嗜酸乳杆菌 NCFM 的 S 层蛋白 (主要条带约 43 kDa) 在同等浓度下抑制率仅为 41.3%, 提示不同来源表面蛋白的活性差异可能与各自结构域中疏水氨基酸含量及正电荷分布有关^[7]。动物双歧杆菌 H15 过表达的分子伴侣 Gro-EL 具有

改善肠粘膜屏障和缓解 DSS 诱导的小鼠结肠炎的作用^[8]。在 Ruiz^[9]等人的综述中阐明了双歧杆菌属表面蛋白和肽在粘附肠道表面的同时, 促进或抑制细胞因子的产生以维持免疫平衡进一步减少炎症。益生菌的表面蛋白可参与控制炎症的信号通路, 嗜酸乳杆菌的表层蛋白通过调节 NF- κ B 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路缓解 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症^[10]。同时, Wang^[11]等人研究表明嗜酸乳杆菌 NCFM 的表层蛋白可以减轻 TNF- α 刺激的肠上皮屏障功能障碍进而改善肠上皮细胞的炎症反应。益生菌表面蛋白还可能与肠道微生物群相互作用, 影响微生物群落的组成和活性。Sengupta^[12]等人在综述中阐明了乳酸菌属的表面结构或分泌的特定化合物具有抑制病原体和维持肠道微生物群落平衡的功能。平衡的微生物群对免疫平衡至关重要, 而维持健康微生物群的菌株的表面蛋白可间接预防炎症。对具有抗炎特性的益生菌特定表面蛋白的研究一直在进行, 了解菌株表面蛋白如何促进免疫调节和炎症, 对开发治疗炎症性疾病和病症疗法有重要意义。

3 TNF- α 诱导的肠细胞炎症

多效细胞因子 TNF- α , 可诱发肠道炎症(如炎症性肠病)并影响肠道屏障的功能^[13], 如图 1 所示。TNF- α 与肠上皮细胞膜上的 TNFR1 结合后, 在数分钟内即可通过 RIPK1-TAK1 通路激活 ERK1/2, 引起 occludin 的丝氨酸/苏氨酸磷酸化修饰, 导致紧密连接结构的快速开放(非转录依赖途径); 与此同时, TNFR1 内吞后形成的信号复合体 II 激活 NIK/IKK-

α 轴, 促使 I κ B α 降解, NF- κ B p50/p65 异二聚体核转位, 在数小时内上调 MLCK 基因转录(转录依赖途径), 新合成的 MLCK 进一步磷酸化肌球蛋白轻链, 诱导细胞骨架收缩, 加重屏障损伤。上述两条通路在时间维度上形成“早期快速开放-晚期持续放大”的协同破坏效应。Al-Sadi^[14]等人在体外证明 TNF- α 诱导的 Caco-2 细胞紧密连接通透性增加是由 ERK1/2 信号通路的激活介导。Al-Sadi^[15]等人在体内和体外肠上皮模型中均证明 TNF- α 诱导的肠上皮紧密连接通透性增加是 MLCK 基因的 NIK/IKK- α /NF- κ B p50/p65 轴激活介导。同时 TNF- α 是最主要促炎因子之一, 对其他细胞因子产生招募作用, 导致炎症反应持续发展。Zelová^[16]等人在综述中阐明 TNF- α 对细胞因子网络的调节作用, 包括上调 IL-8、IL-6、TGF- β 等炎症因子表达, 促进炎症部位氧化应激等作用, 进而扩大肠道内炎症级联反应。此外, 长期暴露于 TNF- α 可导致肠细胞受损甚至死亡, Yuan^[17]等人研究发现 TNF- α 可能通过 ERK1/2 途径诱导自噬以抑制 LPS 刺激的 IEC-6/NEC 细胞增殖并刺激细胞凋亡, 进一步损害肠屏障完整性。然而, 针对 TNF- α 治疗干预措施, 如抗 TNF 药物, 可用于缓解炎症和控制克罗恩病和溃疡性结肠炎等疾病症状^[18]。此外, 在 Xiao^[19]等人的研究中, 阐明了甘露糖代谢可防止 TNF- α 介导的 IEC 与肠巨噬细胞之间的致病性串扰, 从而使肠道中异常的免疫代谢正常化。了解 TNF- α 在肠细胞中诱导炎症的机制对于开发靶向疗法以调节肠道炎症反应和维持肠道平衡至关重要。

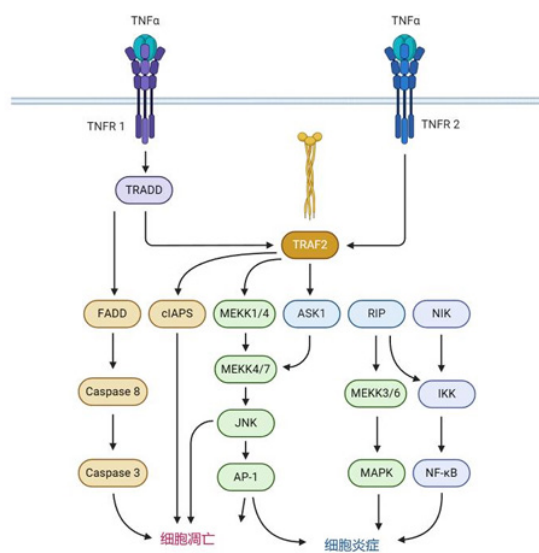


图 1 TNF- α 作用通路示意图

4 肠上皮细胞炎症反应的信号通路

肠上皮细胞的炎症反应涉及的关键信号通路, 包括 NF- κ B 通路、MAPK 途径、TLR 信号、PI3K/AKT 通路以及 Wnt/ β -Catenin 通路等, 见图 2。细胞因子 TNF- α 的表达调节了 NF- κ B 信号通路。NF- κ B 蛋白在细胞炎症反应和免疫应答中发挥关键性作用^[20], 含有 5 个亚基, 最常见的是 p50/p65 所组成的异二聚体^[21], 二聚体受到刺激后 I κ B 亚基被修饰和降解, 从而被释放, 自由的亚基会进入细胞核, 从而对炎症和免疫相关的基因表达发挥调控作用^[22]。在炎症刺激下, NF- κ B 信号通路被激活, 其亚基易位至细胞核中, 诱导机体分泌促炎因子等。Zhang^[23]等人研究表明 LPS 诱导的炎症小鼠中 TNF- α 、IL-6、p-65 和 JNK-1 等炎症因子表达的增加, 降低了紧密连接蛋白的表达并激活 NF- κ B 信号通路。同时, Yang^[21]等人研究表明 METTL3 过表达加重了 LPS 诱导的小鼠肠上皮细胞炎症和 DSS 诱导的小鼠 IBD, 这可能与 NF- κ B 信号转导有关。PI3K/AKT 信号通路通过降低细胞凋亡效应进而促进细胞存活, Wnt/ β -Catenin 通路对于肠道细胞的增殖分化具有重要作

用, 这两个信号通路与调节肠上皮细胞稳态和炎症有关。AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 可被细胞外刺激激活(如细胞因子), 激活后通过磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)启动的一系列磷酸化事件发生^[24]。PI3K 是一种产生磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)的酶^[25], PIP3 作为 AKT 的对接位点, 对 AKT 产生招募和激活作用。Zhang^[26]等人在体内和体外模型下, 研究发现 AKT 的过表达减少了 IEC 细胞的凋亡, 并通过 PI3K/AKT 通路缓解了 DSS 诱导的小鼠结肠炎。Moparthi 和 Koch^[27]的综述阐明了 Wnt 通路转导与主要炎症通路相交, 这种相互作用可揭示慢性结肠炎和其他炎症性疾病的新治疗选择。肠上皮细胞中的 TLRs 被激活后进行病原体相关分子模式的识别并产生趋化因子, 同时, 包括 ERK、JNK 和 p38 在内的 MAPK 在各种刺激下被激活后, 在调节炎症基因表达方面发挥重要作用。鼠李糖乳杆菌 LGG 的胞外多糖通过抑制 TLR4/NF- κ B/MAPK 信号通路中关键蛋白表达来减弱鼠伤寒沙门氏菌诱导的免疫反应^[28]。然而, Haftcheshmeh^[29]等人在综述中阐明 BBR 对 NF- κ B、JAKs/STATs 和 MAPKs 信号通路的级联调节作用, 进而抑制肠道炎症。

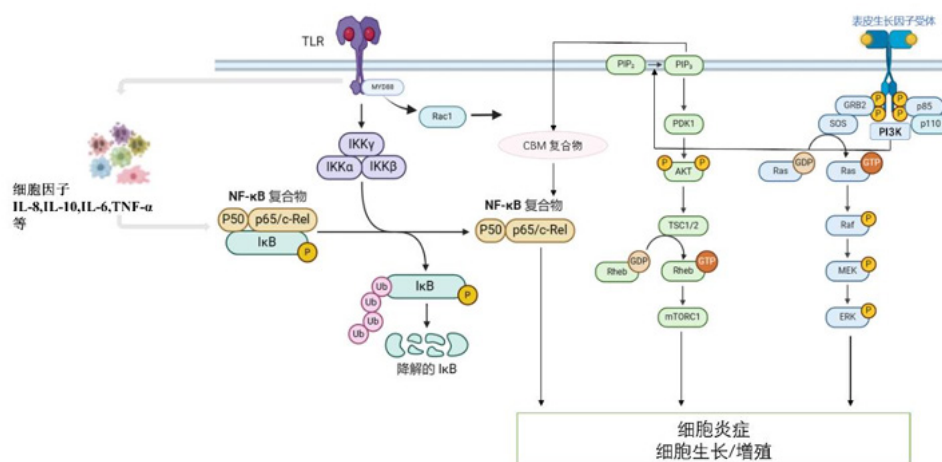


图2 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路示意图

5 总结

综上, 益生菌表面蛋白靶向 TNF- α 及其下游炎症信号通路的调控机制已得到充分体外、动物实验佐证, 是极具临床转化价值的新型肠道抗炎后生元。随着蛋白构效关系、口服递送体系、工程菌改造与人体临床试验的持续推进, 基于益生菌表面蛋白的功能性食品、口服靶向制剂有望弥补现有肠道炎症

治疗手段的缺陷, 为炎症性肠病、肠屏障损伤相关慢性肠道疾病的预防与治疗提供全新解决方案。

参考文献

- [1] Kaplan G G. The global burden of inflammatory bowel disease in the 21st century [J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2020, 14(12): 134-142.

- [2] Shang S, et al. Limitations of anti-TNF biologics for ulcerative colitis and engineered probiotic alternatives [J]. *Advanced Science*, 2025,13: 114–132.
- [3] Xu L. Surface layer proteins of *Lactobacillus*: adhesion, immune regulation and anti-inflammatory functions [J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2021,12: 14–22.
- [4] Gro-EL from *Bifidobacterium animalis* H15 alleviates DSS-induced colitis via mucosal barrier restoration [J]. *Journal of Functional Foods*, 2021,11: 104–112.
- [5] Wang Y. Surface proteins of *Lactobacillus acidophilus* NCFM ameliorate TNF- α -triggered intestinal epithelial barrier dysfunction [J]. *Food & Function*, 2019,14: 121–125.
- [6] Sengupta S. Cell surface components of lactic acid bacteria modulate gut microbiota homeostasis and pathogen inhibition [J]. *Microbiological Research*, 2018,12: 11–15.
- [7] Anti-inflammation and adhesion enhancement properties of the multifunctional LPxTG-motif surface protein derived from the *Lactobacillus reuteri* DSM 8533 [J]. *Molecular Immunology*, Pergamon, 2022, 146: 38–45.
- [8] Li T, Zhu K, Wang L, et al. Stabilization by Chaperone GroEL in Biogenic Selenium Nanoparticles Produced from *Bifidobacterium animalis* H15 for the Treatment of DSS-Induced Colitis [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, American Chemical Society, 2024, 16(11): 13439–13452.
- [9] Ruiz L, Delgado S, Ruas-Madiedo P, et al. *Bifidobacteria* and Their Molecular Communication with the Immune System [J]. *Frontiers in Microbiology*, Frontiers, 2017, 8.
- [10] Wang H, Zhang L, Li Q, et al. Surface-layer protein produced by *Lactobacillus crispatus* JCM 2009 ameliorates lipopolysaccharide-induced inflammation through autophagy cross-talk with the NF- κ B signaling pathway [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 166: 633–640.
- [11] Wang H, Zhang Q, Niu Y, et al. Surface-layer protein from *Lactobacillus acidophilus* NCFM attenuates tumor necrosis factor- α -induced intestinal barrier dysfunction and inflammation [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 136: 27–34.
- [12] Sengupta R, Altermann E, Anderson R C, et al. The Role of Cell Surface Architecture of *Lactobacilli* in Host-Microbe Interactions in the Gastrointestinal Tract [J]. *Mediators of Inflammation*, Hindawi, 2013, 2013: e237921.
- [13] Dömling A, Li X. TNF- α : The shape of small molecules to come [J]. *Drug Discovery Today*, 2022, 27(1): 3–7.
- [14] Al-Sadi R, Guo S, Ye D, et al. TNF- α Modulation of Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier Is Regulated by ERK1/2 Activation of Elk-1 [J]. *The American Journal of Pathology*, 2013, 183(6): 1871–1884.
- [15] Al-Sadi R, Guo S, Ye D, et al. TNF- α Modulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by NIK/IKK- α Axis Activation of the Canonical NF- κ B Pathway [J]. *The American Journal of Pathology*, 2016, 186(5): 1151–1165.
- [16] Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances [J]. *Inflammation Research*, 2013, 62(7): 641–651.
- [17] Yuan Y, Ding D, Zhang N, et al. TNF- α induces autophagy through ERK1/2 pathway to regulate apoptosis in neonatal necrotizing enterocolitis model cells IEC-6 [J]. *Cell Cycle*, Taylor & Francis, 2018, 17(11): 1390–1402.
- [18] Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13(1): 24–30.
- [19] Xiao P, Hu Z, Lang J, et al. Mannose metabolism normalizes gut homeostasis by blocking the TNF- α -mediated proinflammatory circuit [J]. *Cellular & Molecular Immunology*, Nature Publishing Group, 2023, 20(2): 119–130.
- [20] Songkietisak P, Rahman S M T, Aqdas M, et al. NF- κ B, a culprit of both inflamm-ageing and declining immunity [J]. *Immunity & Ageing*, 2022, 19(1): 20.
- [21] Hansen S K, Baeuerle P A, Blasi F. Purification, Reconstitution, and I κ B Association of the c-Rel-p65 (RelA) Complex, a Strong Activator of Transcription [J]. *Molecular and Cellular Biology*, Taylor & Francis, 1994, 14(4): 2593–2603.

- [22] Ma Z, Du B, Li J, et al. An Insight into Anti-Inflammatory Activities and Inflammation Related Diseases of Anthocyanins: A Review of Both In Vivo and In Vitro Investigations[J]. International Journal of Molecular Sciences, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2021, 22(20): 11076.
- [23] Zhang C, Deng Y, Zhang Y, et al. CXCR3 Inhibition Blocks the NF- κ B Signaling Pathway by Elevating Autophagy to Ameliorate Lipopolysaccharide-Induced Intestinal Dysfunction in Mice[J]. Cells, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2023, 12(1): 182.
- [24] Franke T F. PI3K/Akt: getting it right matters[J]. Oncogene, Nature Publishing Group, 2008, 27(50): 6473–6488.
- [25] Nascimbeni A C, Codogno P, Morel E. Phosphatidylinositol-3-phosphate in the regulation of autophagy membrane dynamics[J]. The FEBS Journal, 2017, 284(9): 1267–1278.
- [26] Zhang J, Cen L, Zhang X, et al. MPST deficiency promotes intestinal epithelial cell apoptosis and 16 aggravates inflammatory bowel disease via AKT[J]. Redox Biology, 2022, 56: 102469.
- [27] Moparthi L, Koch S. Wnt signaling in intestinal inflammation[J]. Differentiation, 2019, 108: 24–32.
- [28] Li J, Li Q, Wu Q, et al. Exopolysaccharides of Lactobacillus rhamnosus GG ameliorate Salmonella typhimurium-induced intestinal inflammation via the TLR4/NF- κ B/MAPK pathway[J]. Journal of Animal Science and Biotechnology, 2023, 14(1): 23.
- [29] Haftcheshmeh S M, Abedi M, Mashayekhi K, et al. Berberine as a natural modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system: Focus on NF- κ B, JAK/STAT, and MAPK signaling pathways[J]. Phytotherapy Research, 2022, 36(3): 1216–1230.
- 版权声明:** ©2026 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**