

# Vai trò của hệ vi sinh vật đường ruột đối với sức khỏe con người

Nguyễn Thị Huyền<sup>1</sup>, Phan Thị Minh Phương<sup>1</sup>, Reet Mandar<sup>2</sup>

(1) Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

(3) Khoa Vi sinh, Đại học Tartu, Estonia

## Tóm tắt

Hệ vi sinh vật (microbiota) ở người là tập hợp tất cả các vi sinh vật đang tồn tại trên và trong cơ thể người, bao gồm các động vật nguyên sinh, vi khuẩn cổ, sinh vật nhân chuẩn, virus và chủ yếu là các vi khuẩn sống cộng sinh ở các vị trí khác nhau của cơ thể và nhiều nhất là ở đường ruột. Chúng có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ, chuyển hóa và miễn dịch cũng như duy trì cân bằng nội môi đường ruột. Khi hệ vi khuẩn đường ruột bị rối loạn có thể dẫn đến rối loạn chức năng của cơ thể vật chủ, do đó chúng góp phần vào cơ chế bệnh sinh và/hoặc tiến triển của bệnh. Một số bệnh đáng chú ý nhất là nhiễm trùng *Clostridium difficile*, bệnh viêm đường ruột, bệnh celiac và bệnh béo phì. Các liệu pháp điều trị mới có nguồn gốc từ vi sinh vật đã được nghiên cứu như ghép vi khuẩn trong phân, chế phẩm sinh học probiotic và prebiotic ở các bệnh liên quan đã cho thấy sự cải thiện các triệu chứng và mở ra những hướng tiếp cận điều trị mới trong tương lai.

**Từ khóa:** Hệ vi sinh vật đường ruột, rối loạn khuẩn chí đường ruột, nhiễm trùng *Clostridium difficile*, viêm đường ruột, celiac, béo phì.

## Summary

## The role of the gut microbiome in human health

Nguyen Thi Huyen<sup>1</sup>, Phan Thi Minh Phuong<sup>1</sup>, Reet Mandar<sup>2</sup>

(1) Immunology and Pathophysiology Department, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Microbiology Department, University of Tartu, Estonia

The human microbiota comprises of collective genomes of microbiota, namely protozoa, archaea, eukaryotes, viruses and bacteria that live mainly on and within various sites of the human body, with the highest concentrations being found in gastrointestinal tract. Microbiome plays an important role in host protection against invading pathogens, metabolism and immunity as well as maintaining intestinal homeostasis. Gut microbial imbalance (dysbiosis) may lead to dysfunction of host, thereby contributing to pathogenesis and/or progression of some pathologies. All of them, some of the most noticeable diseases are *Clostridium difficile* infection, inflammatory bowel disease, celiac disease and obesity. New therapies derived from microbiome studied such as fecal microbiota transplantation, probiotic and prebiotics to target associated diseases have been shown how disease symptoms can be reformed, thus opening new scientific approaches to treatment in the future.

**Key words:** gut microbiome, dysbiosis, *Clostridium difficile* infection, inflammatory bowel, celiac disease, obesity.

## 1. MỞ ĐẦU

Hệ vi sinh vật (microbiota) ở người là tập hợp tất cả các của vi sinh vật đang tồn tại trên và trong cơ thể người, bao gồm các động vật nguyên sinh, vi khuẩn cổ, sinh vật nhân chuẩn, virus và chủ yếu là các vi khuẩn sống cộng sinh ở các vị trí khác nhau của cơ thể [1]. Các vi sinh vật này thường tập trung ở khoang miệng, cơ quan sinh dục, đường hô hấp, đường tiêu hóa và da[13]. Ước tính số lượng vi sinh vật ở người lên đến  $10^{30}$ - $10^{10}$  tế bào và so sánh giữa số lượng vi sinh vật và số lượng tế bào người là 1:1 và gấp ít nhất 100 lần số lượng gen ở người [25]. Một số gen của hệ vi sinh vật có vai trò trong việc mã

hóa một số loại enzym mà cơ thể vật chủ không mã hóa được, điều này đóng vai trò quan trọng trong việc giúp cho quá trình chuyển hóa của cơ thể vật chủ được xảy ra bình thường cũng như tham gia vào quá trình điều hòa sinh lý khác[7]. Hệ vi sinh vật tập trung nhiều nhất ở đường tiêu hóa, đặc biệt là ở đại tràng. Số lượng vi khuẩn tại đây lên đến  $3.8 \times 10^{30}$  loại vi khuẩn và phổ biến nhất là ba loại vi khuẩn đó là *Firmicutes*, *Bacteroidetes* và *Actinobacteria*. Bên cạnh đó, đường tiêu hóa còn chứa cả các lợi khuẩn như vi khuẩn Gram dương *Lactobacilli* và *Bifidobacteria* (chiếm trên 85% tổng số lợi khuẩn), và cả các vi khuẩn có khả năng gây bệnh tiềm tàng,

chúng cùng tồn tại trong một cộng đồng phức tạp. Thành phần của hệ vi sinh vật tại đây bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như chế độ ăn, tuổi, thuốc, bệnh tật, stress và lối sống. Những rối loạn của hệ vi sinh vật đã góp phần trong quan trọng vào cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh như béo phì, viêm ruột mạn tính gồm bệnh Crohn và viêm đại tràng mạn tính, đái tháo đường, suy dinh dưỡng...

Những tiến bộ trong công nghệ giải trình tự gen và các dự án giải trình tự hệ vi sinh vật ở người như dự án hệ vi sinh vật người do Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ tài trợ hay dự án MetaHIT (Metagenomics of the Intestinal Tract) do Ủy ban Châu Âu tài trợ đã thúc đẩy việc nghiên cứu về tập hợp gen của tất cả các hệ vi sinh vật (gọi là microbiome) nhằm mô tả đặc điểm của hệ vi sinh vật cũng như vai trò của chúng đối với sức khỏe con người và bệnh tật. Tại Việt Nam thì đây là một lĩnh vực còn rất mới, sự hiểu biết về vai trò của hệ vi sinh vật còn hạn chế cũng như chưa có bất kì nghiên cứu nào về chúng. Do đó, bài tổng quan này, chúng tôi khái lược một số nội dung về vai trò cũng như mối liên quan của hệ vi sinh vật đường ruột đối với sức khỏe và bệnh tật, đồng thời đưa những phương hướng tiếp cận điều trị mới trong tương lai.

## 2. CHỨC NĂNG CỦA HỆ VI SINH VẬT ĐƯỜNG RUỘT

Hệ vi sinh vật đường ruột có chức năng bảo vệ, chuyển hóa và miễn dịch đối với cơ thể vật chủ. Mối quan hệ cộng sinh giữa hệ vi sinh vật đường ruột và vật chủ được điều hòa và duy trì sự ổn định nhờ vào sự trao đổi thông tin chéo. Sự trao đổi này là qua trung gian các chất chuyển hóa tổng hợp của hệ vi sinh vật cũng như của cơ thể vật chủ như các phân tử tín hiệu điều hòa thần kinh-miễn dịch- đáp ứng viêm nhằm kết nối thông tin tại đường ruột với các cơ quan khác.

### 2.1. Hệ vi sinh vật đường ruột và quá trình chuyển hóa

Gill và cộng sự dùng kỹ thuật giải trình tự gen metagenomic để phân tích hệ vi sinh vật tại đường ruột bằng RNA ribosome 16S và cho thấy rằng hệ vi sinh vật làm tăng chuyển hóa đối với polysaccharid, axit amin, xenobiotic và vi chất dinh dưỡng [5]. Hệ vi sinh vật đường ruột rất quan trọng đối với quá trình lên men của thành phần tinh bột không được hấp thu và chất xơ. Các sản phẩm lên men sau cùng tồn tại dưới dạng SCFA (Short-chain fatty acids). SCFA (như butyrate, propionate, acetate và pentanoate) hoạt động như những cơ chất cung cấp năng lượng cho vật chủ, đóng góp thêm 10% năng lượng khẩu phần ăn hàng ngày để vật chủ sử dụng vào các quá

trình trao đổi chất khác[20]. Hệ vi sinh vật tổng hợp SCFA đóng góp 70% ATP của ruột già, với butyrate thì đây thành phần cung cấp năng lượng được chính của các tế bào ruột già.

Bên cạnh SCFA, các vi chất dinh dưỡng được tổng hợp bởi vi sinh vật đường ruột thể hiện giá trị lợi ích chung cho quá trình trao đổi chất của cả vi sinh vật và cơ thể vật chủ. Vi khuẩn đường ruột sản sinh vitamin K bao gồm *Bacteroides Fragilis*, *Eubacterium lentum*, *Enterobacter agglomerans*, *Serratia marcescens* và *Enterococcus faecium*[2]. Hệ vi sinh đường ruột còn là nguồn cung cấp vitamin B quan trọng cho vật chủ[3]. Trong số đó, Vitamin B5 và B12 chỉ được tổng hợp bởi hệ vi sinh vật đường ruột và có phạm vi hoạt động rộng đối với cơ thể vật chủ như quá trình tổng hợp tạo acetylcholine và cortisol, cần thiết cho hoạt động bình thường của hệ thống thần kinh.

Hệ vi sinh vật đường ruột còn tham gia vào quá trình đồng chuyển hóa axit mật. Trước khi dự trữ ở túi mật, những dẫn xuất của cholesterol được tổng hợp ở gan kết hợp với taurine hoặc glycine và sau đó chúng được bài tiết vào tá tràng để hỗ trợ tiêu hóa, chuyển hóa cholesterol và lipid. Ở người, 95% axit mật được tái hấp thu ở hồi tràng[27], 5% các axit mật không được hấp thụ sẽ được chuyển hóa hoặc thủy phân thành các axit mật thứ cấp (chủ yếu là DCA (deoxycholic acid) và LCA (lithocholic acid)) bởi các hydrolase muối mật được tiết ra bởi một số vi sinh vật ở đại tràng như *Clostridium perfringens* và *Clostridium scindens*, sau đó chúng được tái hấp thu một phần ở đại tràng và vận chuyển về gan, còn các axit mật thứ cấp không được hấp thu thì được bài xuất ra ngoài. Cả axit mật sơ cấp và thứ cấp có thể kích hoạt tín hiệu FXR (farnesoid X receptor) trong nhân tế bào của vật chủ giúp điều chỉnh việc sản xuất axit mật, chuyển hóa glucose[11]. Axit mật thứ cấp còn có tính kháng khuẩn nhờ tác động làm thay đổi tính toàn vẹn màng của vi khuẩn, làm tăng tính thấm của màng tế bào gây ức chế sự phát triển của vi khuẩn không dung nạp axit mật[19]. Đặc tính kháng khuẩn này có thể góp phần trong việc hình thành các thành phần vi sinh vật của đường ruột và bảo vệ vật chủ khỏi các mầm bệnh.

### 2.2. Hệ vi sinh vật và đáp ứng miễn dịch

#### 2.2.1. Hệ vi sinh vật và đáp ứng miễn dịch tự nhiên

Trao đổi thông tin chéo giữa các tế bào niêm mạc thuộc hệ thống miễn dịch tự nhiên và hệ vi sinh vật nhằm kiểm soát sự tồn tại và phát triển của quần thể vi sinh vật đường ruột. Một đặc điểm điển hình của hệ miễn dịch tự nhiên là khả năng phân biệt giữa các thành phần vi sinh vật có khả năng gây bệnh và các kháng nguyên vô hại bằng các thụ thể nhận

dạng kiểu mẫu (PRR-Pattern recognition receptors) và trong đó là các thụ thể toll-like (TLR-Toll-like receptor). TLR có mặt trên đại thực bào, bạch cầu trung tính, tế bào tua (DCs-dendritic cells), các tế bào biểu mô ruột (ECs-intestinal epithelial cells) và các tế bào khác thuộc hệ miễn dịch tự nhiên. Các thụ thể TLR đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì mối quan hệ cộng sinh của hệ vi sinh đường ruột với vật chủ và tạo sự cân bằng nội môi đường ruột[23]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng hệ vi sinh vật có thể điều hòa hệ miễn dịch tự nhiên ở đường ruột bằng cách điều hòa sự biểu hiện TLR trên các tế bào miễn dịch. Sau khi các tế bào miễn dịch nhận diện được vi khuẩn sẽ dẫn đến sự kích hoạt con đường tín hiệu NF- $\kappa$ B ở nhân tế bào và kích thích sản xuất các cytokine nhằm điều chỉnh sự bộc lộ các phân tử đồng kích thích ở trên các tế bào trình diện kháng nguyên, dẫn đến kích hoạt các tế bào lympho T.

### 2.2.2. Hệ vi sinh vật và đáp ứng miễn dịch thu được

Tại đường tiêu hóa tập trung một số lượng khá lớn đại thực bào, tế bào tua, tế bào lympho T và tế bào lympho B. Một số tế bào lympho TCD8+ di chuyển đến lông nhung mao của ruột trở thành các tế bào lympho biểu mô ruột [15,30]. Các tế bào lympho B tại đây được hoạt hóa, tăng sinh và biệt hóa thành tương bào sản xuất kháng thể sIgA. Sau đó, sIgA được vận chuyển qua lớp biểu mô và tiết ra trong lòng ruột. Các kháng nguyên được các tế bào tua tiêu hóa và vận chuyển qua bạch mạch để trình diện cho các tế bào lympho T tại tổ chức lympho và kích hoạt đáp ứng miễn dịch thu được.

Sự cân bằng giữa các loại tế bào lympho T tại đường tiêu hóa (tế bào lympho T điều hòa (Treg)/tế bào lympho T giúp đỡ (Th-17)) rất quan trọng trong việc duy trì cân bằng nội môi đường ruột, phân biệt giữa các vi sinh vật gây bệnh và vi khuẩn cộng sinh thông qua quá trình dung nạp hoặc đáp ứng miễn dịch và điều này liên quan đến vai trò của hệ vi sinh vật. Một số vi khuẩn cộng sinh như *Bacteroides Fragilis*, *Bifidobacterium Newbornis* và *Firmicutes* có khả năng làm tăng sự biểu hiện của FOXP3 gây tăng số lượng tế bào Treg và các tế bào này sản xuất IL-10 kháng viêm. Điều này rất quan trọng trong sự ức chế đáp ứng viêm nhờ các tế bào lympho T hiệu lực để củng cố chức năng của đường tiêu hóa[10]. Đồng thời, sự ức chế đáp ứng viêm của các tế bào Treg các tế bào cũng đóng vai trò quan trọng đối với sự dung nạp của cơ thể vật chủ đối với các thành phần không phải của bản thân; do đó, trong hoàn cảnh bình thường, hệ vi sinh vật có thể tồn tại ở đường ruột mà không bị tấn công bởi hệ miễn dịch của vật chủ.

## 3. HỆ VI SINH VẬT ĐƯỜNG RUỘT VÀ MỘT SỐ BỆNH LÝ LIÊN QUAN

Các yếu tố bên ngoài (như sử dụng kháng sinh, thành phần của chế độ ăn, stress) và các yếu tố bên trong cơ thể vật chủ có thể làm rối loạn hệ vi sinh vật đường ruột. Rối loạn hệ khuẩn chí này có khả năng làm suy yếu chức năng bình thường chúng trong việc duy trì sức khỏe đối với cơ thể vật chủ và đồng thời dẫn đến sự hình thành các sản phẩm từ vi sinh vật hoặc từ quá trình chuyển hóa của cơ thể vật chủ có thể gây ra tổn thương cục bộ tại đường tiêu hóa hoặc toàn thân cho cơ thể vật chủ.

### 3.1. Nhiễm trùng *Clostridium difficile* (CDI)

*Clostridium* là một trực khuẩn Gram dương, sống kỵ khí bắt buộc, có khả năng sinh nha bào khi môi trường sống bất lợi. Đây cũng là một thành phần thuộc hệ vi sinh vật đường ruột bình thường. Hoạt tính xúc tác của độc tố A (TcdA) và độc tố B (TcdB) làm tổn thương tế bào và sự toàn vẹn hàng rào biểu mô đại tràng, do đó gây ra đáp ứng viêm và đưa đến hậu quả làm chết tế bào[22]. Các triệu chứng nhiễm CDI bao gồm tiêu chảy, viêm đại tràng giả mạc, nhiễm trùng huyết và có thể đưa đến tử vong trong trường hợp nặng. Điều ngạc nhiên là việc sử dụng kháng sinh lại là yếu tố nguy cơ chính của CDI. Khoảng từ 5 đến 35% bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh bị tiêu chảy. Tiêu chảy thường xảy ra do CDI kết hợp với sử dụng kháng sinh, chiếm 10%-20% tổng số ca mắc, so với các mầm bệnh khác như *Staphylococcus aureus* và *Salmonella*[26]. Một nghiên cứu đoàn hệ của Pépin và cộng sự (2005) đã chỉ ra rằng fluoroquinolone là kháng sinh phổ rộng góp phần gây ra tiêu chảy liên quan với CDI nhiều nhất so với các nhóm kháng sinh khác[21]. Mặc dù cơ chế của kháng sinh này liên quan đến tiêu chảy vẫn chưa được biết rõ, tuy nhiên có mối tương quan giữa kháng sinh với sự thay đổi thành phần của hệ vi sinh vật đường ruột ở các cơ thể bị bệnh.

Sự hiểu biết về rối loạn khuẩn chí liên quan tới kháng sinh trong bệnh sinh của CDI giúp hình thành phương pháp điều trị mới liên quan đến việc phục hồi hệ vi sinh vật đường ruột như điều trị bằng cấy ghép vi sinh vật trong phân (FMT-Fecal microbiota transplant) đã phục hồi lại được cân bằng nội môi của đường ruột. Bệnh nhân được điều trị FMT cho thấy sự đa dạng của vi sinh vật tồn tại lâu dài ở trong phân và tỷ lệ phục hồi cao (90%) so với liệu pháp vancomycin (kháng sinh phổ hẹp) (tỷ lệ phục hồi = 60%)[32]. Ngoài ra, tăng số lượng vi khuẩn *Bacteroidetes*, *Clostridium IV* và *XIVA* (*Firmicutes*) và giảm số lượng *Proteobacteria* đã được quan sát sau điều trị FMT[18] cho thấy tầm quan trọng của các vi sinh vật không gây bệnh như *Bacteroidetes* và

*Clostridia* trong việc ngăn chặn sự phát triển của CDI. Nghiên cứu tương tự của Konturek và cộng sự (2016) cũng đã chứng minh tỷ lệ lành bệnh cao (94%) trong điều trị CDI bằng FMT, không có CDI tái phát ở những bệnh nhân được theo dõi sau 16 tháng[8]. Ngoài ra, giảm các cytokine tiền viêm (như TNF- $\alpha$ , IL-11 $\beta$ , IL-6, IL-8 và IL-12), tăng đáng kể nồng độ peptide kháng khuẩn LL-37 trong huyết tương, cùng với sự gia tăng các vi khuẩn có lợi (như *Lactobacillaceae*, *Ruminococcaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Sutterellaceae* và *porphyromonadaceae*) đã được quan sát ở những bệnh nhân điều trị thành công bằng FMT.

Mặc dù việc xác định chính xác các chủng vi sinh vật có lợi và các cơ chế của FMT trong điều trị vẫn chưa được biết rõ nhưng các nghiên cứu này đã khẳng định mối liên quan chặt chẽ giữa hệ vi sinh đường ruột và CDI, và làm sáng tỏ khả năng sử dụng rộng rãi liệu pháp vi sinh vật thay thế trong điều trị CDI trong tương lai.

### 3.2. Bệnh viêm ruột (Inflammatory Bowel Disease -IBD)

Một bệnh lý khác cũng liên quan đến hệ vi sinh vật đường ruột là bệnh viêm ruột (IBD). IBD là một bệnh viêm đường tiêu hóa vô căn và hay tái phát. Hai dạng phổ biến của IBD là bệnh Crohn và viêm loét đại tràng. Trong bệnh Crohn, quá trình viêm có thể xảy ra ở bất cứ đâu của đường tiêu hóa, trong khi viêm loét đại tràng chỉ xảy ra ở ruột già. Cả hai dạng này, bệnh nhân đều có tình trạng tiêu chảy, sốt và đau bụng tái phát. Mặc dù sự hiểu biết về cơ chế gây bệnh vẫn chưa rõ ràng, nhiều nghiên cứu đã cho thấy có mối tương quan giữa hệ vi sinh vật đường ruột và các yếu tố vật chủ đóng góp vào sự tiến triển bệnh.

Nagao-Kitamoto và cộng sự (2016) đã chứng minh rằng rối loạn hệ khuẩn chí đường ruột có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của IBD [18]. Đặc điểm của rối loạn hệ vi sinh vật thường gặp nhất trên các bệnh nhân IBD là giảm các vi khuẩn thuộc ngành *Firmicutes* đường ruột chẳng hạn như *Faecalibacterium prausnitzii* và *Roseburia Sp.*[16]. Những vi khuẩn này góp phần quan trọng trong quá trình làm giảm sản xuất các cytokine tiền viêm (IL-12, IFN- $\gamma$ ) và tăng cytokine kháng viêm IL-10. Ngoài ra, *Firmicutes* là nguồn sản xuất butyrate quan trọng, đó là nguồn cung cấp năng lượng chính cho các tế bào ruột già (70%). Vì thế, giảm số lượng *Firmicutes* có thể đưa đến tăng cường đáp ứng viêm tại chỗ do giảm các cytokine kháng viêm và/hoặc do suy giảm chức năng của hàng rào niêm mạc đại tràng[18]. Một đặc điểm khác của rối loạn hệ vi sinh vật ở những bệnh nhân IBD là sự gia tăng số lượng của các vi khuẩn có độc lực như *Enterobacteriaceae* và *Bacteroides fragilis*,

cả hai đều có nội độc tố lipopolysaccharide (LPS) ở trên màng. Tăng độc tố LPS gây ra viêm ruột và viêm đại tràng ở chuột, cơ chế có thể là thông qua việc ức chế tế bào lympho Treg và/hoặc hoạt hóa các tế bào lympho Th (Th1/Th17) qua con đường truyền tín hiệu TLR4[6]. Các phương pháp điều trị IBD hiện tại thường nhắm vào đáp ứng miễn dịch tiền viêm ở niêm mạc ruột. Các liệu pháp kháng viêm như sử dụng kháng thể đích đối với các cytokine tiền viêm (anti-TNF-alpha, anti-IL12, anti-IL23) và sử dụng chất đối kháng  $\alpha 4\beta 7$ -integrin để ức chế tế bào lympho T đến mô[1]. Tuy nhiên, IBD thường có tính tái phát và nếu điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch kéo dài sẽ gây ra các tác dụng phụ gây độc thần kinh. Do đó, việc đưa ra một phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả hơn là rất cần thiết. Một thử nghiệm của Braat và cộng sự với việc sử dụng các lợi khuẩn (probiotic) nhằm tác động tới gen của vật chủ như *Lactococcus lactis* để tăng biểu hiện của IL-10 kháng viêm đã chứng minh sự thuyên giảm của bệnh một cách đáng kể trên các bệnh nhân IBD thuộc nhóm bệnh Crohn[1]. Trong nghiên cứu này, 80% bệnh nhân bị bệnh Crohn cải thiện lâm sàng, với 50% số bệnh nhân cho thấy sự thuyên giảm hoàn toàn và không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào. Vì vậy, đây là một chiến lược điều trị đầy hứa hẹn cho bệnh lý đường ruột mạn tính và an toàn hơn so với việc sử dụng các kháng thể kháng cytokine tiền viêm. Bên cạnh đó, sử dụng prebiotic kích thích sự tăng trưởng và chuyển hóa chẳng hạn như vi khuẩn tổng hợp butyrate cũng có thể là một phương pháp tốt để điều trị viêm ruột ở bệnh nhân IBD[1].

Mặc dù những cách tiếp cận mới trong việc điều trị hoặc quản lý IBD là đúng đắn, nhưng nguyên nhân gây ra IBD ở mỗi bệnh nhân chưa xác định, đặt ra một thách thức lớn trong việc hình thành một phương pháp điều trị chung có hiệu quả đối với tất cả mọi bệnh nhân.

### 3.3. Bệnh celiac

Bệnh celiac là một rối loạn qua trung gian miễn dịch có tính chất mạn tính, ảnh hưởng chủ yếu ở ruột non, đặc trưng bởi tình trạng không dung nạp với gluten (như gliadin peptid) và prolamin ở những người có biểu hiện kháng nguyên bạch cầu (HLA-human leukocyte antigen)-DQ2 và/hoặc HLA-DQ8 [24]. Bệnh celiac là một trong những bệnh lý phổ biến ở châu Âu, chiếm 1% tổng dân số ở mọi lứa tuổi và tỷ lệ tử vong do bệnh này gây ra là 10,4/1000 người mỗi năm[14]. Ở những bệnh nhân celiac, gluten kích hoạt sự kích hoạt đáp ứng miễn dịch thu được ở niêm mạc, các tế bào Th1 và Th17 tiết ra các cytokine tiền viêm cytokine như IL-21, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  cũng như kích hoạt đáp ứng miễn dịch tự nhiên



thông qua tổng hợp IL-15 hoạt hóa tế bào NK làm tổn thương tế bào biểu mô của ruột[29].

Nguyên nhân của bệnh celiac vẫn chưa được biết đầy đủ, và người ta nhận thấy có một số yếu tố liên quan bao gồm yếu tố di truyền, yếu tố miễn dịch (sIgA) và các yếu tố môi trường bao gồm sự tiêu thụ gluten, thời gian trẻ được bú sữa mẹ cũng như nhiễm trùng đường ruột (ví dụ như rotavirus) đóng góp vào nguy cơ và thời gian khởi phát của bệnh celiac[28]. Những yếu tố này cũng đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành và thay đổi thành phần vi sinh vật đường ruột, do đó việc điều chỉnh thành phần của hệ vi sinh vật đường ruột sẽ giúp phát triển chức năng của hàng rào bảo vệ của đường tiêu hóa cũng như hệ miễn dịch tại đây. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rối loạn của hệ vi sinh vật đường ruột ở những bệnh nhân celiac, trong đó đặc trưng nhất bởi sự giảm đáng kể lượng vi khuẩn Gram dương, nhờ đó quần thể vi khuẩn này được phục hồi khi bệnh nhân có chế độ ăn không có gluten. Tuy nhiên, chế độ ăn không có gluten này chỉ cho phép phục hồi một phần của hệ vi sinh vật đường ruột về mặt vi sinh (ví dụ như giảm một số chủng vi sinh vật có khả năng gây bệnh, phục hồi không hoàn toàn các lợi khuẩn) và về chuyển hóa (ví dụ cấu trúc SCFA khác nhau ở các bệnh nhân điều trị và không điều trị). Bên cạnh đó, việc tuân thủ nghiêm ngặt chế độ ăn không có gluten cũng gây khó khăn rất lớn cho bệnh nhân bởi gluten có trong nhiều loại thực phẩm nên trong trường hợp này thì sử dụng biện pháp thay thế vi sinh vật bằng các lợi khuẩn là một lựa chọn hợp lý cho các bệnh nhân celiac. Một số nghiên cứu *in vivo* trên động vật cũng như ở người đã chứng minh các tác dụng khác nhau của các chủng vi khuẩn *Bifidobacterium* và *Lactobacillus* trong việc cải thiện các biểu mô bị tổn thương do gliadin. *Bifidobacterium lactis* có tác dụng ức chế sự tăng tính thấm của màng tế bào biểu mô ruột do gliadin gây ra[12]. *B. longum* đã được chứng minh là có khả năng tăng cường kháng viêm bằng cách kích thích sản xuất IL-10 qua trung gian tế bào Treg, ức chế cytokine tiền viêm IFN- $\gamma$  bởi Th1 được tạo ra bởi hệ vi sinh vật của bệnh nhân celiac qua nuôi cấy tế bào[17].

*B. longum* và *Lactobacillus casei* cũng đã được nghiên cứu trên mô hình động vật có tác dụng bảo vệ hiệu quả bệnh lý đường ruột do gliadin gây ra, trong đó *B. longum* có thể điều hòa quá trình sản xuất TNF- $\alpha$  gây viêm và làm giảm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào TCD4+ [9]; trong khi *L. casei* có thể phục hồi hoàn toàn nhung mao của ruột do gliadin gây ra, duy trì nồng độ TNF- $\alpha$  ở mức bình thường, cân bằng nội môi của tổ chức lympho liên kết với niêm mạc (GALT- Gut-associated lymphoid

tissue)[4]. Sử dụng men vi sinh *Bifidobacterium* ở trẻ mắc bệnh celiac mới được chẩn đoán cùng với chế độ ăn không có gluten đã làm giảm đáng kể *Bacteroides fragilis*, giảm số lượng tế bào lympho T ngoại biên và cải thiện các triệu chứng bệnh. Cho đến nay, sự thuyên giảm hoàn toàn của bệnh chưa quan sát được, nhưng sự kết hợp *Bifidobacterium* và *Lactobacillus* của những nghiên cứu này đã chứng minh được phần nào giá trị của các lợi khuẩn này trong việc làm giảm tác dụng độc của gliadin gây ra và cải thiện triệu chứng của bệnh celiac.

### 3.4. Hệ vi sinh vật và béo phì

Béo phì là mối nguy hại sức khỏe toàn cầu với hơn 600 triệu người trên toàn thế giới bị béo phì trong năm 2014. Sự tăng sử dụng các thực phẩm giàu năng lượng và giảm đốt cháy năng lượng, gây ra sự tích tụ mỡ quá mức với tăng chỉ số khối cơ thể (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), và có liên quan đến hội chứng chuyển hóa, khiến những người béo phì có nguy cơ mắc một số bệnh liên quan tới béo phì như bệnh tim mạch, đái tháo đường type II và các rối loạn ở gan, giảm đáp ứng viêm và tử vong sớm.

Nhiều năm gần đây, yếu tố mới được xác định đó là hệ vi sinh vật đường ruột liên quan mật thiết đến quá trình điều hòa chuyển hóa của cơ thể vật chủ. Các yếu tố về di truyền, lối sống và yếu tố môi trường có khả năng gây ra béo phì. Các nghiên cứu metagenomes đã chỉ ra sự gia tăng một cách đáng kể các *Firmicutes* sản xuất butyrate và giảm *Bacteroides fragilis* ở đại tràng trên các bệnh nhân béo phì so với những người bình thường. Các đặc điểm rối loạn hệ vi sinh vật liên quan đến béo phì này cũng đi kèm với sự gia tăng của enzyme glycoside hydrolase và SCFAs (gồm butyrate và acetate), và tăng khả năng tạo năng lượng với bằng chứng là giảm năng lượng một cách rõ rệt ở trong phân trên chuột bị béo phì[31]. Nồng độ cao của monosaccharides và triglyceride ở gan do tăng chuyển hóa tinh bột bởi hệ vi sinh vật đã cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa hệ vi sinh vật đường ruột và chuyển hóa glucose cũng như lipid trong cơ thể vật chủ. Việc tích trữ triacylglyceride trong tế bào mỡ cũng đã được chứng minh là do hệ vi sinh vật đường ruột chống lại các chất ức chế enzym lipoprotein lipase. Hơn nữa, các dữ liệu này còn cho thấy sự biểu hiện quá mức các vi khuẩn thuộc hệ vi sinh vật đường ruột có khả năng thủy phân saccharolytic nhằm tăng cường sự tiêu hóa đường bột, dẫn đến tăng tạo năng lượng và tăng lắng đọng chất béo.

Vì rối loạn chuyển hóa trong béo phì có liên quan đến rối loạn vi sinh vật đường ruột nên việc chọn lọc thành phần của hệ vi sinh vật thông qua việc thay đổi chế độ ăn uống như sử dụng prebiotic hoặc

probiotic có thể là một phương pháp điều trị đầy hứa hẹn. Tuy nhiên, cần có các thử nghiệm lâm sàng trên người để có thêm dữ liệu về tỷ lệ điều trị thành công của phương pháp điều trị này.

#### 4. KẾT LUẬN

Sự hiểu biết về vai trò của hệ vi sinh vật cũng như tương tác giữa hệ vi sinh vật với cơ thể vật chủ giúp cho chúng ta hiểu rõ hơn tầm quan trọng của hệ vi sinh vật đối với sức khỏe cũng như mối liên quan với một số bệnh tật, đồng thời giúp hình thành phương pháp mới điều trị hiệu quả hơn trong tương lai. Liệu pháp cấy ghép vi sinh vật trong phân hay sử dụng các chế phẩm sinh học probiotics và prebiotic giúp điều chỉnh hoặc phục hồi hệ vi sinh vật đường ruột

bị rối loạn trở lại trạng thái cân bằng, giúp cải thiện các triệu chứng lâm sàng một cách đáng kể ở một số bệnh đã đề cập ở trên.

Tuy nhiên, việc xác định chính xác thành phần của hệ vi sinh vật bị rối loạn, lựa chọn đúng các chủng vi sinh vật để sử dụng trong chế phẩm sinh học trên từng cá thể bệnh là một thách thức lớn đối với việc áp dụng rộng rãi các liệu pháp điều trị này trong tương lai. Tóm lại, nghiên cứu về hệ vi sinh vật ở người vẫn còn khá mới nhưng đang được phát triển nhanh chóng, một số nghiên cứu đã cho thấy vai trò của hệ vi sinh vật đối với sức khỏe con người và bệnh tật, tạo tiền đề để ứng dụng điều trị trong tương lai.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, et al. A Phase I Trial With Transgenic Bacteria Expressing Interleukin-10 in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):754-759.
2. Cooke G, Behan J, Costello M. Newly identified vitamin K-producing bacteria isolated from the neonatal faecal flora:8.
3. Degnan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B 12 as a Modulator of Gut Microbial Ecology. *Cell Metab*. 2014;20(5):769-778.
4. D'Arienzo R, Stefanile R, Maurano F, et al. Immunomodulatory Effects of Lactobacillus casei Administration in a Mouse Model of Gliadin-Sensitive Enteropathy: L. casei Modulates Gliadin-Sensitive Enteropathy. *Scand J Immunol*. 2011;74(4):335-341.
5. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355-1359.
6. Gronbach K, Flade I, Holst O, et al. Endotoxicity of Lipopolysaccharide as a Determinant of T-Cell-Mediated Colitis Induction in Mice. *Gastroenterology*. 2014;146(3):765-775.
7. Hooper LV. Commensal Host-Bacterial Relationships in the Gut. *Science*. 2001;292(5519):1115-1118.
8. Konturek PC, Dieterich W, Neurath M, Zopf Y. Successful Therapy of Clostridium Difficile Infection with Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S341.
9. Laparra JM, Olivares M, Gallina O, Sanz Y. Bifidobacterium longum CECT 7347 Modulates Immune Responses in a Gliadin-Induced Enteropathy Animal Model. Leulier F, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e30744.
10. Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology*. 2013;138(1):1-11.
11. Lee JM, Wagner M, Xiao R, et al. Nutrient-sensing nuclear receptors coordinate autophagy. *Nature*. 2014;516(7529):112-115.
12. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, et al. Live probiotic Bifidobacterium lactis bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture: Bifidobacterium lactis counteract gliadin toxicity. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3):552-558.
13. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1):51.
14. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, Brandt L, Granath F. Small-Intestinal Histopathology and Mortality Risk in Celiac Disease. :8.
15. MacDonald TT. Immunity, Inflammation, and Allergy in the Gut. *Science*. 2005;307(5717):1920-1925.
16. Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275-1283.
17. Medina M, De Palma G, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Bifidobacterium strains suppress in vitro the pro-inflammatory milieu triggered by the large intestinal microbiota of coeliac patients. *J Inflamm*. 2008;5(1):19.
18. Nagao-Kitamoto H, Shreiner AB, Gilliland MG, et al. Functional Characterization of Inflammatory Bowel Disease-Associated Gut Dysbiosis in Gnotobiotic Mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2(4):468-481.
19. Nie Y, Hu J, Yan X. Cross-talk between bile acids and intestinal microbiota in host metabolism and health. *J Zhejiang Univ-Sci B*. 2015;16(6):436-446.
20. Payne AN, Chassard C, Banz Y, Lacroix C. The composition and metabolic activity of child gut microbiota demonstrate differential adaptation to varied nutrient loads in an in vitro model of colonic fermentation. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012;80(3):608-623.
21. Pepin J, Saheb N, Coulombe M-A, et al. Emer-

gence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1254-1260.

22. Pruitt RN, Chumblor NM, Rutherford SA, et al. Structural Determinants of *Clostridium difficile* Toxin A Glucosyltransferase Activity. *J Biol Chem*. 2012;287(11):8013-8020.

23. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of Commensal Microflora by Toll-Like Receptors Is Required for Intestinal Homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229-241.

24. Sanz Y, Palma GD, Laparra M. Unraveling the Ties between Celiac Disease and Intestinal Microbiota. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):207-218.

25. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biol*. 2016;14(8):e1002533.

26. Song HJ, Shim K-N, Jung S-A, et al. Antibiotic-Associated Diarrhea: Candidate Organisms other than *Clostridium Difficile*. *Korean J Intern Med*. 2008;23(1):9.

27. Staels B, Fonseca VA. Bile Acids and Metabol-

ic Regulation: Mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl\_2):S237-S245.

28. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus Infection Frequency and Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Early Childhood: A Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2333-2340.

29. Stepniak D, Koning F. Celiac Disease—Sandwiched between Innate and Adaptive Immunity. *Hum Immunol*. 2006;67(6):460-468.

30. Suzuki R, Nakao A, Kanamaru Y, Okumura K, Oga-  
wa H, Ra C. Localization of intestinal intraepithelial T lymphocytes involves regulation of  $\alpha\text{E}\beta 7$  expression by transforming growth factor- $\beta$ . *Int Immunol*. 2002;14(4):339-345.

31. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031.

32. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-415.