

# 哮喘与肠道菌群失调机制及治疗研究

谢英姿<sup>1</sup>, 隆红艳<sup>2</sup>

(1.南京中医药大学,江苏 南京 210000;

2.南京中医药大学附属南京中医院,江苏 南京 210000)

**摘要:**哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾患,多项研究证实肠道菌群在调节免疫功能以及哮喘发生、发展中发挥了确切的作用。“卫生假说”作为第一个提出微生物和过敏之间存在联系的假说,认为某些病原微生物的感染可影响人体免疫的成熟,且处于生命早期的儿童接受适当的外界环境刺激,有助于调节 T 淋巴细胞的发育和分化,并拮抗变应原诱导的免疫反应,而肠道菌群失调可能是导致哮喘的关键。本文就肺-肠轴与哮喘的关联性、肠道菌群及其代谢产物失调导致哮喘发生的机制、益生菌对哮喘的预防和治疗作用进行综述。

**关键词:**哮喘;肠道菌群;病原微生物;益生菌

**中图分类号:**R562.2+5

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2022.05.009

**文章编号:**1006-1959(2022)05-0037-03

## Advances in Impact of Microbiota on the Pathogenesis and Treatment of Asthma

XIE Ying-zi<sup>1</sup>, LONG Hong-yan<sup>2</sup>

(1.Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210000,Jiangsu,China;

2.Department of Pediatrics,Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine,  
Nanjing 210000,Jiangsu,China)

**Abstract:** Asthma is a chronic airway inflammatory disease involving multiple cells and cell components. A number of studies have confirmed that intestinal flora plays an exact role in regulating immune function and the occurrence and development of asthma. ‘Health Hypothesis’ is the first hypothesis that there is a link between microorganisms and allergy. It is believed that the infection of certain pathogenic microorganisms can affect the maturation of human immunity, and children in early life receive appropriate external environment stimulation, which helps to regulate the development and differentiation of T lymphocytes and antagonize allergen-induced immune response. Intestinal flora imbalance may be the key to asthma. This article reviews the relationship between lung-gut axis and asthma, the mechanism of asthma caused by imbalance of intestinal flora and its metabolites, and the preventive and therapeutic effects of probiotics on asthma.

**Key words:** Asthma; Intestinal flora; Pathogenic microorganisms; Probiotics

哮喘(asthma)是全球最常见的慢性呼吸系统疾病之一,属 I 型超敏反应性疾病,由特异性个体接触过敏原后诱导肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒,使之释放前列腺素、组胺和白三烯等活性介质,引发支气管痉挛和肺通气障碍,临床表现为反复发作的喘息、气急,伴或不伴胸闷或咳嗽等症状,并伴有气道高反应性、可变的气流受限和气道重塑<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示<sup>[2]</sup>,我国哮喘总患病率为 2.32%,尤其儿童哮喘的患病率呈显著上升趋势,哮喘的反复发作严重影响儿童健康。随着临床对哮喘发病机制的不断研究,哮喘与肠道菌群失调的关系逐渐成为临床关注的热点。本文就肺-肠轴与哮喘的关联性、肠道菌群及其代谢产物失调导致哮喘发生的机制、益生菌对哮喘的预防和治疗作用进行综述,以期为临床治疗提供参考。

### 1 肺-肠轴与哮喘的关联性

人体肠道每立方厘米管腔内含有 10 万~1000 亿个细菌,是细菌定植最密集的器官。健康人体肠道菌群分布有序,而哮喘患者及哮喘易感人群普遍

存在肠道菌群的失调。研究表明<sup>[3,4]</sup>,生命早期肠道菌群的失调可能是哮喘患病风险增加的关键因素。Stokholm J 等<sup>[5]</sup>对 690 名 1 岁龄儿童粪便样品中最常见的 20 种微生物进行丰度检测,结果发现哮喘患病风险增加与韦荣氏球菌属(*Veillonella*)的丰度升高有关。Demirci M 等<sup>[6]</sup>在 92 例哮喘儿童和 88 名健康儿童的粪便样本中分离出细菌 DNA,发现与健康对照组相比,哮喘组的嗜黏蛋白阿克曼菌(*A. muciniphila*)和普氏栖粪杆菌(*F. prausnitzii*)的丰度均减少,并指出二者可能通过诱导抗炎细胞因子 IL-10 产生以及抑制 IL-12 等促炎细胞因子的分泌,从而抑制哮喘的炎症反应。

肠道菌群已被证明通过肠道菌群和肺之间的交互作用影响肺部免疫,并且肠道菌群的种类和其代谢产物的改变与免疫、炎症以及肺部疾病的发展密切相关,这被称为肺-肠轴<sup>[7]</sup>。而肺-肠轴的生理基础是肺与大肠相同的组织胚胎学起源,且均具有典型的黏膜结构、同属于公共黏膜免疫系统,因此可受到相似致病因素的影响,即当组织病变时,可通过黏膜免疫影响到另一组织。而肠道菌群及其代谢产物被认为可能是肺-肠轴联系的物质基础<sup>[8]</sup>。肠道菌群及其代谢产物与宿主免疫之间的相互作用在哮喘发病及调控中扮演重要角色。值得注意的是,肺-肠轴是肺和肠道之间的双向通讯枢纽,当肺部发生炎症

作者简介:谢英姿(1996.1-),女,江苏南通人,硕士研究生,主要从事小儿呼吸道疾病的研究

通讯作者:隆红艳(1971.6-),女,重庆人,博士,主任中医师,教授,博士生导师,主要从事小儿呼吸及心肝系统疾病的研究



时,肺-肠轴也可以引起肠道菌群及其代谢产物的变化<sup>[9]</sup>。

## 2 肠道菌群及其代谢产物失调导致哮喘发生的机制

2.1 肠道菌群通过 T 细胞影响哮喘的机制 哮喘发生的免疫学机制是 Th 细胞分化障碍,导致 Th1/Th2、调节 T 细胞(Treg)/Th17 分化失衡。有研究发现<sup>[10]</sup>,生命早期的肠道菌群定植能够促使肠道树突状细胞将微生物抗原从肠道转运到胸腺,进而诱导 T 细胞的增殖。

部分肠道菌群能够直接对宿主免疫产生重要影响,这与哮喘的发生、发展有关。Mazmanian SK 等<sup>[11]</sup>研究发现,在小鼠肠道中定植的脆弱拟杆菌表面的荚膜多糖 A(PSA)由肠树突状细胞呈递激活 CD4<sup>+</sup>T 细胞,并能够调节 Th1/Th2 免疫反应,而 PSA 突变的脆弱拟杆菌并没有这些免疫调节功能。Ivanov II 等<sup>[12]</sup>研究发现,附着在小鼠回肠黏膜上的分节丝状菌(SFB)能够诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞分泌 IL-17 和 IL-22,且能够促使 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Th17 细胞。该机制不仅限于特定的肠道菌群,生命早期持续丰富的微生物环境暴露也能够预防哮喘的发生发展。Qian LJ 等<sup>[13]</sup>研究发现,相较于无特定病原体(SPF)小鼠,普通环境下生长的小鼠成年后肠道微生物群具有多样性,且血清中 IFN- $\gamma$  水平和 IFN- $\gamma$ /IL-4 比率较高,能够诱导 Th0 向 Th1 分化,从而调节 Th1/Th2 平衡,并预防气道炎症的发生。由此可见,肠道菌群能够通过调节 T 淋巴细胞的分化发育和功能,调节宿主免疫功能,进而避免或者减少哮喘的发生、发展。

2.2 肠道菌群代谢产物通过 T 细胞影响哮喘的机制 肠道菌群也可通过其代谢产物短链脂肪酸(SCFA)来影响哮喘的发展<sup>[14]</sup>。SCFA 是肠道菌群发酵膳食纤维的终产物,可调节 T 淋巴细胞功能,其中含量最高的是乙酸、丙酸和丁酸。Chiu CY 等<sup>[15]</sup>研究发现,哮喘患儿粪便中丁酸水平降低,且丁酸与血清 IgE 水平呈负相关,这与产生丁酸的细菌(*Faecalibacterium*、*Roseburia* spp.)减少有关<sup>[16]</sup>。Roduit C 等<sup>[17]</sup>对 301 名 1 岁儿童的粪便样本中的 SCFA 水平进行研究,发现丁酸和丙酸水平较高的儿童,其患哮喘及变应性鼻炎等疾病的可能性更低,考虑原因为丙酸能够通过增加 Treg 细胞数量和调节 Treg 细胞功能来预防过敏性气道疾病的发生。此外,SCFA 可通过在上皮细胞和免疫细胞的表面上结合 G 蛋白偶联受体(GPCR),或通过抑制组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)来影响 T 细胞发育和分化,进而影响哮喘的发生、发展<sup>[18,19]</sup>。此外,有研究发现<sup>[20,21]</sup>,SCFA 在不同细胞因子环境中影响 CD4<sup>+</sup>细胞向 Th1、Th2 或 Th17 细胞的发育和分化,且 SCFAs 可通过抑制 HDAC 和调节 mTOR-S6K 通路来诱导 Treg 细胞增殖和分化。

2.3 肠道菌群通过黏膜免疫影响哮喘的机制 当肠

道菌群失调时,致病菌可作为免疫刺激物通过上皮屏障进入肠道,由吞噬细胞将抗原呈递给 T 细胞,激活 Th2 免疫反应,进而诱发过敏或哮喘<sup>[22,23]</sup>。而益生菌可通过活化肠道上皮细胞中的树突状细胞以及巨噬细胞,诱导巨噬细胞分泌 TGF- $\beta$ 、IL-10 等抗炎因子,并诱导树突状细胞分泌 IL-12、IL-10 等细胞因子,促进 T 淋巴细胞的分化和成熟,从而调节 Th17/Tregs、Th1/Th2 平衡和增加免疫球蛋白(IgA)的含量<sup>[24]</sup>。研究表明<sup>[25,26]</sup>,乳酸杆菌可增加 IgA 含量,提升肠道黏膜免疫力,降低炎症因子水平,从而预防哮喘等变应性性疾病的发生。

## 3 益生菌对哮喘的预防和治疗作用

吸入性糖皮质激素是治疗哮喘最常用的药物,然而长期吸入激素类药物对支气管哮喘儿童的生长发育有一定影响。益生菌制剂作为一种安全性较高的药物,可通过改善肠道通透性、调节血脂、增强机体免疫力等多种机制对哮喘起到预防和改善作用<sup>[27]</sup>。

益生菌主要包括乳酸菌(厚壁菌门、乳酸杆菌目、乳杆菌属、链球菌属、肠球菌)、放线菌(双歧杆菌目、双歧杆菌属)和非致病性大肠杆菌,目前在预防和治疗哮喘中最有前景的是乳杆菌属的益生菌<sup>[28]</sup>。Cabana MD 等<sup>[29]</sup>研究发现,在哮喘易感的婴儿出生后 6 个月内,观察组每天给予  $10^{10}$  CFU 的鼠李糖乳杆菌 GG(LGG)和 225 mg 膳食纤维,而对照组只给予 325 mg 膳食纤维,经过 6 年的随访发现对照组哮喘发病率为 17.4%,而观察组哮喘发病率仅为 9.7%。Huang CF 等<sup>[30]</sup>研究发现,160 例 6~18 岁哮喘儿童随机接受副干酪乳杆菌、发酵干酪乳杆菌治疗 3 个月后的儿童哮喘严重程度评分及 IgE 水平低于安慰剂组。益生菌缓解哮喘症状和调节免疫中的作用可能是通过 T 淋巴细胞介导的,有研究表明<sup>[31]</sup>,给哮喘模型小鼠每周 4 次补充  $10^{10}$  CFU 的李糖乳杆菌 GR-1 (LGR-1),并持续喂养 6 周,结果证实 LGR-1 可以通过降低小鼠血清中的嗜酸性粒细胞调控 Th1/Th2 平衡,从而缓解哮喘模型小鼠的过敏性症状。Wu CT 等<sup>[32]</sup>也在哮喘小鼠模型中得出同样结论,LGG 可降低气道高反应性,显著减少支气管肺泡灌洗液、血清炎症细胞浸润和 Th2 细胞因子的数量。总之,益生菌在辅助治疗及预防哮喘发生、发展过程中具有积极促进作用。

## 4 总结

肠道菌群与哮喘发生、发展有着密切的联系。但目前关于肠道菌群影响哮喘的机制复杂,仍尚未完全阐明,主要认为与机体免疫耐受、黏膜免疫及通过其代谢产物短链脂肪酸影响哮喘的发生、发展。而益生菌在肠道内的大量繁衍,可调节紊乱的肠道菌群结构并提高机体的免疫能力,进而帮助恢复健康水



平。因此,益生菌干预措施在哮喘的预防及治疗中具有重要作用。

#### 参考文献:

- [1]中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2020年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048.
- [2]刘传合,洪建国,尚云晓,等.第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J].中华儿科杂志,2013,51(10):729-735.
- [3]Peroni DG,Nuzzi G,Trambusti I,et al.Microbiome Composition and Its Impact on the Development of Allergic Diseases[J].Front Immunol,2020(11):700.
- [4]Hufnagl K,Pali-Scholl I,Roth-Walter F,et al.Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma [J].Semin Immunopathol,2020,42(1):75-93.
- [5]Stokholm J,Blaser MJ,Thorsen J,et al.Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood [J].Nat Commun,2018,9(1):141.
- [6]Demirci M,Tokman HB,Uysal HK,et al.Reduced Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii levels in the gut microbiota of children with allergic asthma [J].Allergol Immunopathol (Madr),2019,47(4):365-371.
- [7]Zhang D,Li S,Wang N,et al.The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases [J].Front Microbiol,2020(11):301.
- [8]徐天成,吴晓亮,裴丽霞,等.肺与大肠相表里的微生态学解释[J].中国微生态学杂志,2018,30(1):100-103.
- [9]Dumas A,Bernard L,Poquet Y,et al.The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases [J].Cell Microbiol,2018,20(12):e12966.
- [10]Zegarrra-Ruiz DF,Kim DV,Norwood K,et al.Thymic development of gut-microbiota-specific T cells [J].Nature,2021,594(7863):413-417.
- [11]Mazmanian SK,Liu CH,Tzianabos AO,et al.An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system[J].Cell,2005,122(1):107-118.
- [12]Ivanov II,Atarashi K,Manel N,et al.Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria [J].Cell,2009,139(3):485-498.
- [13]Qian LJ,Kang S M,Xie JL,et al.Early-life gut microbial colonization shapes Th1/Th2 balance in asthma model in BALB/c mice[J].BMC Microbiol,2017,17(1):135.
- [14]Budden KF,Gellatly SL,Wood DL,et al.Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [J].Nat Rev Microbiol,2017,15(1):55-63.
- [15]Chiu CY,Cheng ML,Chiang MH,et al.Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma [J].Pediatr Allergy Immunol,2019,30(7):689-697.
- [16]Alrafas HR,Busbee PB,Chitrala KN,et al.Alterations in the Gut Microbiome and Suppression of Histone Deacetylases by Resveratrol Are Associated with Attenuation of Colonic Inflammation and Protection Against Colorectal Cancer[J].J Clin Med,2020,9(6):1796.
- [17]Roduit C,Frei R,Ferstl R,et al.High levels of butyrate and

propionate in early life are associated with protection against atopy[J].Allergy,2019,74(4):799-809.

- [18]Lee-Sarwar KA,Lasky-Su J,Kelly R S,et al.Gut Microbial-Derived Metabolomics of Asthma[J].Metabolites,2020,10(3):97.
- [19]Cait A,Hughes MR,Antignano F,et al.Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids[J].Mucosal Immunol,2018,11(3):785-795.
- [20]Haines I,Baines KJ,Berthon BS,et al.Soluble Fibre Meal Challenge Reduces Airway Inflammation and Expression of GPR43 and GPR41 in Asthma[J].Nutrients,2017,9(1):57.
- [21]Park J,Kim M,Kang SG,et al.Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway[J].Mucosal Immunol,2015,8(1):80-93.
- [22]Zhu TH,Zhu TR,Tran KA,et al.Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation [J].Br J Dermatol,2018,179(3):570-581.
- [23]Belkaid Y,Hand TW.Role of the microbiota in immunity and inflammation[J].Cell,2014,157(1):121-141.
- [24]金鹏锋.益生菌对 LPS 诱导的小鼠肝损伤和炎症因子表达的影响作用及机制研究[D].杭州:浙江大学,2015.
- [25]Takahashi E,awabuchi T,Kimoto T,et al.Lactobacillus delbrueckii ssp.bulgarius OLL1073R-1 feeding enhances humoral immune responses,which are suppressed by the antiviral neuraminidase inhibitor oseltamivir in influenza A virus-infected mice[J].J Dairy Sci,2019,102(11):9559-9569.
- [26]Yin J,Sun W,Yu X,et al.Lactobacillus rhamnosus TR08 alleviated intestinal injury and modulated microbiota dysbiosis in septic mice[J].BMC Microbiol,2021,21(1):249.
- [27]Spacova I,Ceuppens JL,Seys SF,et al.Probiotics against airway allergy: host factors to consider[J].Dis Model Mech,2018,11(7):dmm034314..
- [28]Liu MY,Yang ZY,Dai WK,et al.Protective effect of Bifidobacterium infantis CGMCC313-2 on ovalbumin-induced airway asthma and beta-lactoglobulin-induced intestinal food allergy mouse models [J].World J Gastroenterol,2017,23(12):2149-2158.
- [29]Cabana MD,McKean M,Caughey AB,et al.Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention:A Randomized Controlled Trial[J].Pediatrics,2017,140(3):e20163000.
- [30]Huang CF,Chie WC,Wang JJ.Efficacy of Lactobacillus Administration in School-Age Children with Asthma:A Randomized, Placebo-Controlled Trial[J].Nutrients,2018,10(11):1678.
- [31]Spacova I,Van Beeck W,Seys S,et al.Lactobacillus rhamnosus probiotic prevents airway function deterioration and promotes gut microbiome resilience in a murine asthma model[J].Gut Microbes,2020,11(6):1729-1744.
- [32]Wu CT,Chen PJ,Lee YT,et al.Effects of immunomodulatory supplementation with Lactobacillus rhamnosus on airway inflammation in a mouse asthma model[J].J Microbiol Immunol Infect,2016,49(5):625-635.

收稿日期:2021-11-15;修回日期:2021-11-30

编辑/杜帆