

支气管哮喘与肠道菌群研究进展

于新鹤¹, 黄燕², 杨爽², 包海鹏², 赵丽萍², 赵超¹

(1. 内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特 010000;

2. 内蒙古自治区中医医院肺病科, 内蒙古 呼和浩特 010000)

摘要: 支气管哮喘是一种慢性气道炎症性疾病, 以可逆性气流变化和气道重塑为主要特征。近年来哮喘发病率呈现逐年上升的趋势, 如何有效控制和预防该病成为目前国内外学者共同关注的热点问题。临床研究发现哮喘患者存在肠道菌群失调现象, 同时肠道菌群亦可以影响哮喘的发生发展。本文就近年来肠道菌群与哮喘的相关研究进展进行综述, 旨在通过阐述肠道菌群对支气管哮喘发病机制的影响进而明确肠道菌群在哮喘发生发展中的重要性, 以期对哮喘的临床治疗及预防提供新思路。

关键词: 支气管哮喘; 肠道菌群; 益生菌; 短链脂肪酸; 固有淋巴细胞

中图分类号: R562.2+5

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.02.039

文章编号: 1006-1959(2024)02-0182-05

Research Progress on Bronchial Asthma and Intestinal Flora

YU Xin-he¹, HUANG Yan², YANG Shuang², BAO Hai-peng², ZHAO Li-ping², ZHAO Chao¹

(1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China;

2. Department of Pulmonary Disease, Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China)

Abstract: Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, characterised by reversible airflow changes and airway remodelling. The incidence of asthma has been on the rise year by year in recent years. How to effectively control and prevent the disease has become a hot issue of common concern among scholars at home and abroad. Clinical studies have found that patients with asthma have intestinal flora imbalance, and intestinal flora can also affect the occurrence and development of asthma. This article reviews the research progress of intestinal flora and asthma in recent years, aiming to clarify the importance of intestinal flora in the occurrence and development of asthma by expounding the influence of intestinal flora on the pathogenesis of bronchial asthma, in order to provide new ideas for the clinical treatment and prevention of asthma.

Key words: Bronchial asthma; Intestinal flora; Probiotics; Short-chain fatty acids; Innate lymphoid cells

支气管哮喘(bronchial asthma)作为一种无法治愈的慢性呼吸系统疾病, 成为了无数患者及其家庭的负担。2015 年在全球范围内采用标准哮喘问卷进行流行病学调查的名为“全球疾病负担”的研究项目最终结果显示全球哮喘患者达 3.58 亿, 较 1990 年其患病率增长了 12.6%^[1]。结合 2015 年所进行的全国人口普查得出的数据, 大致得出我国 20 岁以上患哮喘的人数约 4570 万^[2]。目前临床上对于支气管哮喘的治疗药物主要为糖皮质激素及支气管扩张剂等, 仅能达到控制哮喘发生发展的效果。肠道菌群可

以影响机体内环境, 从而影响哮喘的发病。本文主要整理分析近年来肠道菌群通过不同机制影响哮喘发生发展的相关成果, 进而提高肠道菌群成为哮喘治疗及预防新靶点的可能性。

1 哮喘与肠道菌群的历史渊源

早在 1989 年, Strachan DP^[3]首次提出卫生假说这一理论, 其通过对当时某一时间段内出生的婴儿进行流行病学调查发现当时的流行病“花粉热”(又称过敏性鼻炎)的发生与家庭成员的减少(交叉感染的机会减少)及幼年期接触细菌的次数降低呈正相关。卫生假说的提出为肠道菌群与过敏性疾病相关性的研究奠定了基础。其后在 2005 年, “微生物假说”的提出证实了卫生假说的重要性, 相关表明微生物对于人体免疫机制的建立有不可或缺的作用, 肠道菌群可能通过黏膜免疫影响过敏性疾病的发生^[4]。同年, Rook GA 等^[5]提出“老朋友假说”, 该假说侧重于肠道中的古细菌对于人体获得性免疫的促进作用, 而肠道菌群作为古细菌的一部分可以促进机体由 Th2 型免疫反应向 Th1 型免疫反应转化, 在肠

基金项目: 1. 内蒙古自治区科技成果转化引导项目(编号: 2020CG0120); 2. 内蒙古自治区人才开发基金高层次人才个人项目(编号: 2021003017); 3. 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(编号: 202201107)

作者简介: 于新鹤(1998.5-), 女, 内蒙古赤峰人, 硕士研究生, 主要从事中医肺病防治研究

通讯作者: 黄燕(1969.10-), 女, 内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 主要从事中医肺病防治研究

道菌群的作用下以 Th2 型免疫反应为主导的哮喘其症状得以缓解。微生物假说与老朋友假说的提出为肠道菌群与哮喘等过敏性疾病的相关性提供了证据。2018 年,在 Science 上发表的一篇文章中首次提出肺肠轴理论,Huang Y 等^[6]研究发现 ILC2S 细胞(先天淋巴细胞的一种)可以在肺部炎症发生后被 IL-25 激活成 iILC2S(炎症性 ILC2S)并从肠道转移至肺部参与炎症反应,而后 iILC2S 可以在肺中转化为 nILC2S 或者转移回肠中。自 1989 年卫生假说到 2018 年肺肠轴理论使人们明确意识到肠道菌群与哮喘具有相关性,二者存在相互影响的关系。

2 不同发病机制对哮喘与肠道菌群的影响

2.1 Th1/Th2 平衡失调 多项研究表明 Th1/Th2 之间的平衡失调是哮喘发病的关键机制之一^[7,8],肠道菌群可以通过影响 Th1/Th2 的平衡进而影响哮喘的发病。Wang W 等^[9]发现肠道菌群中具有调节 Th1/Th2 平衡的功能,在正常情况下肠道菌群可以有效的维持机体的免疫耐受,预防哮喘的发生。此外,肠道菌群亦可以通过黏膜免疫及阻断气道重塑通路等方式进而影响哮喘的发生发展^[6,10]。肠易激综合征与哮喘同属于儿童时期高发性疾病,Th1/Th2 的平衡失调是肠易激综合征发病的关键^[11]。研究发现肠易激综合征与肠道菌群失调密切相关^[12]。由此可知 Th1/Th2 的失衡会导致肠道菌群紊乱诱发肠道疾病。

2.2 Th17/Treg 平衡失调 Th17/Treg 是众多学者所研究认证的哮喘发病的又一关键机制^[13,14]。Th17 是一种可以促进气道炎症发生及粘液分泌的细胞因子^[15]。有关肠道菌群影响 Th17/Treg 的研究多集中于生命早期。有研究发现^[16-18],母体的肠道菌群及母乳喂养可以促进 Th17/Treg 的平衡,从而降低子代患哮喘的风险。哮喘在一定程度上亦会反作用于肠道菌群导致机体肠道受损。吴佳佳^[19]发现哮喘小鼠可发生特异性肠损伤,其大肠固有层含有大量淋巴细胞且肺肠组织中 Th17 数量显著增多,这表明哮喘的发生使得肠道受损,同时削弱了肠道菌群对 Th17 的抑制作用导致肠道内炎症细胞的浸润。

3 支气管哮喘的治疗

3.1 针对 Th1/Th2 失衡的治疗方案

3.1.1 益生菌 益生菌是存在于肠道中的健康菌群。Wu CT 等^[20]发现鼠李糖乳杆菌可以减小小鼠气道阻力,减少血清中炎症细胞和 Th2 细胞因子数量,使血清中 IgE 水平下降,从而减少炎症反应,有助于预

防哮喘的发作。李竹青^[21]研究发现益生菌辅助治疗支气管哮喘疗效尚佳,可以调节免疫功能、改善肠道菌群、减低哮喘复发率。田强等^[22]研究表明,益生菌可缓解哮喘患儿症状并抑制 Th2 分泌 IL-4 从而减轻气道炎症反应,益生菌有助于维持 Th1/Th2 的动态平衡。益生菌作为肠道中的有益菌不仅维持了肠道的健康还对哮喘的预防及治疗起到一定的作用。2020 年,Li L 等^[23]在实验研究发现,肠道菌群中的罗伊氏乳杆菌对于哮喘的疗效甚好,罗伊氏乳杆菌可以减轻气道炎症反应及减少外周血中 IgE 和 Th2 的数量。随后,李凌智^[24]在此基础上进行了更深层次的研究,发现罗伊氏乳杆菌的 CCFM1072 和 CCFM1040 菌株可以调节 Th2 的数量,下调肺内组胺及白介素的数量以减轻炎症反应,此外,这两种菌株对肠道菌群的多样性及结构重塑方面亦有一定的影响。由此可见,益生菌可以减少哮喘的发病次数且对于哮喘的治疗及预后有一定的效果。目前研究发现的对哮喘有疗效的益生菌种类仍然较少,遂应进行大量研究以发现更多对哮喘有疗效的益生菌种类,尽可能为哮喘的预防及治疗提供更多方案。

3.1.2 抑制 2 型固有淋巴细胞的功能 2 型固有淋巴细胞(Group 2 innate lymphoid cells, ILC2s)又被称为 Th2 型细胞因子的“镜像细胞”,因两者功能相似度极高而得名。2 型固有淋巴细胞被 IL33 刺激后会产生 Th2,破坏 Th1/Th2 的平衡进而诱发哮喘^[25]。上文提到 2 型固有淋巴细胞可以从肠道转移至肺部参与炎症反应,经过一系列反应后再回到肠道中^[6]。ILC2S 可以诱导嗜酸性粒细胞的产生^[26],在肠道菌群失调的情况下,肠道微生态失调可能会导致肠道内的 ILC2S 增多,随之肺内增多的 ILC2 会使 Th2 细胞异常增多,加重哮喘的症状。2 型固有淋巴细胞的出现为哮喘的治疗提供了新方向。目前已经有研究发现通过削弱 ILC2S 的功能可以有效减轻哮喘的症状。韩曙光^[27]的实验研究发现 MiR-146a 可以调节相关信号通路,阻止 ILC2S 的激活,从而减轻哮喘的炎症反应,缓解哮喘症状。Lewis G 等^[28]研究发现,小鼠在摄入膳食纤维增加的情况下短链脂肪酸-丁酸的产生随之增加,且丁酸可以抑制 ILC2S 的分化及信号转导从而减轻哮喘小鼠的气道高反应。

3.2 针对 Th17/Treg 失衡的治疗方案

3.2.1 短链脂肪酸 Budden KF 等^[29]研究发现乙酸可以通过改变肠道菌群的数量和种类来影响辅助性 T

细胞的分化和功能,丁酸可以调节 Treg 细胞从而对哮喘的发生和预后起到积极的防治作用。乙酸和丁酸可以促进辅助性 T 细胞和 Treg 细胞的平衡进而减少气道免疫疾病的发生。丁酸一直都是近年来研究的热点,究其原因可能是因为目前的研究发现丁酸对于成年时期的哮喘有缓解作用,而不仅仅针对生命早期的哮喘症状。2019 年,Roduit C^[30]实验发现口服丁酸可以减轻成年小鼠因哮喘而导致的炎症反应,其机制可能与丁酸促进 Treg 细胞的分化和功能有关系。同年,Cleophas MCP 等^[31]以成年男性为研究对象,发现每日口服一定剂量的丁酸盐可以起到抗炎作用。G 蛋白耦联受体 GPR41/GPR43 是重要的信号转导分子而且亦是短链脂肪酸的特异性受体。研究表明 GPR41 和 GPR43 作为短链脂肪酸的受体可被丁酸所激活,被激活的 GPR41 和 GPR43 可以增强 Th17 细胞的免疫功能,进而抑制白介素的释放,减少气道炎症的发生^[32]。Alsharairi NA 等^[33]通过动物实验研究发现缺乏 G 蛋白耦联受体的哮喘小鼠比不缺乏 G 蛋白耦联受体的哮喘小鼠症状更严重,在予哮喘小鼠丁酸盐后症状得以缓解。丁酸对于机体预防哮喘发生发展的重要性显而易见。已有研究表明哺乳期生酮饮食可促进母体短链脂肪酸的生成并以水平方式进入婴儿肠道而妊娠期及哺乳期生酮饮食对 β -羟丁酸的合成有一定的影响, β -羟丁酸可以抑制哮喘气道炎症从而缓解哮喘症状^[34]。有关孕期亦或是哺乳期生酮饮食对哮喘的作用机制仍未明确,遂需进行大量研究以验证生酮饮食对子代哮喘的预防作用。

3.2.2 益生菌 2019 年,谭燕萍等^[35]发现孟鲁司特钠联合益生菌较单用孟鲁司特钠而言血清中炎症因子如 IL-17 水平下降,肺功能和免疫力升高,证明益生菌有助于调节免疫功能,抑制 Th17 的分化,有利于控制 Th17/Treg 的平衡。2021 年,罗妍妍等^[36]研究发现在常规治疗中加入布拉氏酵母菌的患儿较其他组炎症控制水平及肺功能水平更好,且观察组 TLR4 的数量增多。TLR4 可以促进机体产生 Treg,有助于维持 Th17/Treg 的平衡^[13],而 TGF- β 1 因子可以调节 Treg 细胞的数量及功能^[37]。孙小钧^[10]研究发现肠道菌群中双歧杆菌、乳杆菌的数量增多有助于阻断 TGF- β 1 相关信号通路以阻止气道重塑的形成,减轻哮喘发作症状。

3.2.3 抑制 3 型固有淋巴细胞功能 3 型固有淋巴细

胞(Group 3 innate lymphoid cells,ILC3S)与上文提到的 ILC2S 同属于固有淋巴细胞。固有淋巴细胞作为近十几年发现的免疫系统新生军,已然成为了免疫系统中不可替代的一部分。ILC3S 与 Th17 互为镜像细胞,二者皆能分泌 IL-17 等炎症因子引发哮喘。ILC3S 作为肠道中的常驻细胞参与肠道菌群的调节并对肠道内的稳态起到重要作用^[38]。ILC3S 的居住场所并不仅限于肠道,例如当肺部炎症发生时 ILC3S 会迁移至肺部参与炎症反应^[39]。已有研究表明在哮喘患者的肺部可以检测到 ILC3S 的存在^[40]。Qi X 等^[41]研究发现 Brahma 相关基因 1(Brahma-related gene 1,Brg1)可以作为哺乳动物 SWI-SNF 类染色质重塑 BAF 复合物的一个催化亚单位可以调节免疫细胞的功能,还能抑制 ILC3S 的产生进而减轻炎症反应。然而,对于 ILC3S 的定性远不能止于此,多项研究表明 ILC3S 具有抗感染以及促进免疫系统发育的功能^[42,43]。事实上,早在 2021 年 Grigg JB 等^[44]发现 ILC3S 的一个亚群,即炎症 ILC3S 的存在,这表明 ILC3S 的功能具有两面性。

3.2.4 其他治疗方式 黄小荣等^[45]指出维生素 D 具有免疫调节功能,可以调节 Th17/Treg 的平衡,抑制 Th17 的分化以减轻炎症反应。年娣等^[46]发现维生素 D 对肠道菌群亦有一定的调节作用。通过国内外研究可以发现维生素 D 对于免疫功能及肠道菌群都有调节功能,这有利于哮喘的防治,然而目前维生素 D 的适应症中还未包含感染或自身免疫性疾病。近年有关哮喘的治疗提出了一个新的治疗方向即长链多不饱和脂肪酸(long chain unsaturated fat,LCPUFAs)。长链多不饱和脂肪酸是人体所需的必需脂肪酸,在海鱼、坚果等食物中含量较为丰富。Jiang T 等^[47]研究发现 LCPUFAs 可以减轻哮喘小鼠气道炎症且能改善肠道菌群的多样性。Uchi SH 等^[48]发现 ω -3LCPUFA 喂食后的小鼠血液中的 Th17 分化 IL-17,表明 LCPUFAs 可以减轻炎症反应,促进 Th17/Treg 的平衡以防止哮喘的发生。有研究发现 ω -3 LCPUFA 可以减少花生四烯酸及前列腺素的含量^[49]。花生四烯酸通过脂氧合酶途径生成白三烯的一系列化合物,这些化合物又称为过敏反应的慢反应物质。白三烯在哮喘的发生过程中起重要作用,它可以引发支气管痉挛导致呼吸困难。因此,LCPUFAs 可以通过影响花生四烯酸的合成进而抑制白三烯的分化缓解呼吸困难等哮喘症状。但是目前对于

LCPUFAs 对哮喘影响的相关研究较少, 不能为 LCPUFAs 治疗哮喘提供可靠的依据。

4 总结

哮喘这一慢性气道疾病在儿童和成年人中发病率均较高, 且近年来因城市化发展迅速、空气质量恶化等因素发病率一直稳增不减。因此, 如何有效防治哮喘成为了众多学者所研究和关注的热点。传统的治疗方案如糖皮质激素长期使用将对人体有副作用, 所以亟需寻找安全有效治疗方法。肠道菌群可以通过多方面影响支气管哮喘的发病机制, 对哮喘的临床治疗具有正向作用。然而, 目前有关肠道菌群治疗哮喘的研究仍然较少且研究的受试对象多集中于动物和儿童期哮喘患者, 因此对于肠道菌群作用于支气管哮喘的相关机制以及肠道菌群对成人哮喘患者的治疗效果仍需进行大量研究证实。

参考文献:

[1]GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators.Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J].Lancet Respir Med,2017,5(9):691-706.

[2]Huang K,Yang T,Xu J,et al.Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J].Lancet,2019,394(10196):407-418.

[3]Strachan DP.Hay fever, hygiene, and household size [J].BMJ, 1989,299(6710):1259-1260.

[4]Noverr MC,Huffnagle GB.The 'microflora hypothesis' of allergic diseases [J].Clin Exp Allergy,2005,35(12):1511-1520.

[5]Rook GA,Brunet LR.Microbes, immunoregulation, and the gut [J].Gut,2005,54(3):317-320.

[6]Huang Y,Mao K,Chen X,et al.S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense [J].Science,2018,359(6371):114-119.

[7]Matucci A,Vultaggio A,Maggi E,et al.Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? [J].Respir Res,2018,19(1):113.

[8]孙素静,纪一伦,王诗敏.过敏性哮喘患儿外周血微小 RNA-145 表达水平及与 Th1/Th2 细胞平衡的相关性研究 [J].山西医药杂志,2021,50(21):2997-3000.

[9]Wang W,Luo X,Zhang Q,et al.Bifidobacterium infantis Relieves Allergic Asthma in Mice by Regulating Th1/Th2 [J].Med Sci Monit,2020,26:e920583.

[10]孙小钧.肺肠合治、治肺、治肠法对肠道菌群失调并过敏性

哮喘大鼠 TGF- β 1/Smads 信号传导通路影响的比较研究 [D].成都:成都中医药大学,2016.

[11]樊琳,巩玉钰,戴春威,等.肠道微生物制剂对小儿肠易激综合征肠道菌群、Th1/Th2 细胞水平的影响 [J].现代消化及介入诊疗,2021,26(5):603-606.

[12]何赢,张军.马来酸曲美布汀对肠易激综合征患者症状积分及炎症因子水平的影响 [J].现代消化及介入诊疗,2020,25(10):1345-1348.

[13]Jiang H,Wu X,Zhu H,et al.FOXP3 (+)Treg/Th17 cell imbalance in lung tissues of mice with asthma [J].Int J Clin Exp Med,2015,8(3):4158-4163.

[14]Yang CH,Tian JJ,Ko WS,et al.Oligo-fucoidan improved unbalance the Th1/Th2 and Treg/Th17 ratios in asthmatic patients: An ex vivo study [J].Exp Ther Med,2019,17(1):3-10.

[15]Yan Y,Bao HP,Li CL,et al.Wentong decoction cures allergic bronchial asthma by regulating the apoptosis imbalance of EOS [J].Chin Med,2018,13:21.

[16]Conrad ML,Ferstl R,Teich R,et al.Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78 [J].J Exp Med,2009,206(13):2869-2877.

[17]Dogaru CM,Nyffenegger D,Pescatore AM,et al.Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis [J].Am J Epidemiol,2014,179(10):1153-1167.

[18]Le Doare K,Holder B,Bassett A,et al.Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity [J].Front Immunol,2018,9:361.

[19]吴佳佳.“从肠论治”对过敏性哮喘小鼠肺肠 Th17/Treg 及肠道菌群的影响 [D].北京:北京中医药大学,2017.

[20]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.

[21]李竹青.口服益生菌辅助治疗儿童支气管哮喘的临床疗效研究 [D].太原:山西医科大学,2021.

[22]田超,史强,王晓玲.益生菌防治儿童支气管哮喘的系统评价 [J].儿科药理学杂志,2020,26(6):15-19.

[23]Li L,Fang Z,Liu X,et al.*Lactobacillus reuteri* attenuated allergic inflammation induced by HDM in the mouse and modulated gut microbes [J].PLoS One,2020,15(4):e0231865.

[24]李凌智.乳杆菌对呼吸道过敏缓解的作用及机制研究 [D].无锡:江南大学,2022.

[25]Fort MM,Cheung J,Yen D,et al.IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo [J].Immunity, 2001,15(6):985-995.

- [26]Winkler C,Hochdörfer T,Israelsson E,et al.Activation of group 2 innate lymphoid cells after allergen challenge in asthmatic patients[J].*J Allergy Clin Immunol*,2019,144(1):61-69.e7.
- [27]韩曙光.MiR-146a 调控 2 型固有淋巴细胞(ILC2s)在哮喘中的作用与分子机制研究[D].南京:南京医科大学,2019.
- [28]Lewis G,Wang B,Shafei Jahani P,et al.Dietary Fiber-Induced Microbial Short Chain Fatty Acids Suppress ILC2-Dependent Airway Inflammation[J].*Front Immunol*,2019,10:2051.
- [29]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.
- [30]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.
- [31]Cleophas MCP,Ratter JM,Bekkering S,et al.Effects of oral butyrate supplementation on inflammatory potential of circulating peripheral blood mononuclear cells in healthy and obese males[J].*Sci Rep*,2019,9(1):775.
- [32]马钰,刘兰德,刘方,等.丁酸钠及其 G 蛋白偶联受体对 T 淋巴细胞的调节作用[J].*现代免疫学*,2012,32(6):501-505.
- [33]Alshairi NA.The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Interplay between a Very Low-Calorie Ketogenic Diet and the Infant Gut Microbiota and Its Therapeutic Implications for Reducing Asthma[J].*Int J Mol Sci*,2020,21(24):9580.
- [34]Maslowski KM,Vieira AT,Ng A,et al.Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J].*Nature*,2009,461(7268):1282-1286.
- [35]谭燕萍,李景新,欧晓华,等.益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片对支气管哮喘伴变应性鼻炎患儿外周血 Th₁₇/Treg 免疫平衡的影响[J].*中国药业*,2019,28(15):64-67.
- [36]罗妍妍,陈青.益生菌辅治小儿哮喘及对 S100β 蛋白、TLR4 与炎性免疫因子的影响[J].*中华肺部疾病杂志(电子版)*,2021,14(5):608-610.
- [37]陈剑潇.间充质干细胞对旁分泌 TGFβ1 调控 Th17/Treg 影响 ARDS 炎症反应及免疫功能的研究[D].南京:东南大学,2020.
- [38]Melo-Gonzalez F,Kammoun H,Evren E,et al.Antigen-presenting ILC3 regulate T cell-dependent IgA responses to colonic mucosal bacteria[J].*J Exp Med*,2019,216(4):728-742.
- [39]Ardain A,Domingo-Gonzalez R,Das S,et al.Group 3 innate lymphoid cells mediate early protective immunity against tuberculosis[J].*Nature*,2019,570(7762):528-532.
- [40]Kim J,Chang Y,Bae B,et al.Innate immune crosstalk in asthmatic airways: Innate lymphoid cells coordinate polarization of lung macrophages[J].*J Allergy Clin Immunol*,2019,143(5):1769-1782.e11.
- [41]Qi X,Qiu J,Chang J,et al.Brg1 restrains the pro-inflammatory properties of ILC3s and modulates intestinal immunity[J].*Mucosal Immunol*,2021,14(1):38-52.
- [42]Oherle K,Acker E,Bonfield M,et al.Insulin-like Growth Factor 1 Supports a Pulmonary Niche that Promotes Type 3 Innate Lymphoid Cell Development in Newborn Lungs[J].*Immunity*,2020,52(2):275-294.e9.
- [43]蔡佳玉,卢红艳,苏兆亮,等.支气管肺发育不良小鼠肺组织 3 型固有淋巴细胞(ILC3)数量及相关细胞因子 IL-17 和 IL-22 分泌增加[J].*细胞与分子免疫学杂志*,2020,36(10):865-870.
- [44]Grigg JB,Shanmugavadivu A,Regen T,et al.Antigen-presenting innate lymphoid cells orchestrate neuroinflammation[J].*Nature*,2021,600(7890):707-712.
- [45]黄小荣,陈欣欣,谭晖等.维生素 D 通过调控 Treg/Th17 细胞功能失衡改善肺炎链球菌诱导的慢性鼻-鼻窦炎模型的作用研究[J].*中国医院用药评价与分析*,2023,23(1):9-15.
- [46]年娣,孙俊杰,李卓含,等.1,25(OH)₂D₃ 对实验性自身免疫性神经炎大鼠肠道菌群的影响[J].*赣南医学院学报*,2021,41(10):977-983,1029
- [47]Jiang T,Li P,Zhao J,et al.Long-chain polyunsaturated fatty acids improve airway pathological features and gut microbial imbalances in BALB/c mice with ovalbumin-induced asthma[J].*Journal of Functional Foods*,2021,81:104465.
- [48]Uchi SH,Yanai R,Kobayashi M,et al.Dendritic cells mediate the anti-inflammatory action of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in experimental autoimmune uveitis[J].*PLoS One*,2019,14(7):e0219405.
- [49]DiNicolantonio JJ,O'Keefe J.The Importance of Maintaining a Low Omega-6/Omega-3 Ratio for Reducing the Risk of Inflammatory Cytokine Storms [J].*Mo Med*,2020,117(6):539-542.

收稿日期:2023-01-15;修回日期:2023-02-21

编辑/王萌