

# 肠道菌群在支气管哮喘中的作用及相关机制

张灵凤，申建伟\*

(上海市松江区中心医院儿科，上海 201600)

【摘要】支气管哮喘是一种由多因素参与的异质性疾病，肠道菌群可以调节全身免疫系统反应，在哮喘的发展中发挥重要作用。早期饮食干预、减少抗生素使用、服用益生菌、提高短链脂肪酸(SCFAs)水平等均可以改变肠道菌群组成和多样性，继而延缓哮喘病情进展。现就肠道菌群在哮喘发生、发展中所发挥的作用及机制作一综述。

【关键词】支气管哮喘；肠道菌群；饮食干预；抗生素；益生菌；短链脂肪酸

【中图分类号】R562.2+5      【文献标识码】A      【文章编号】2096-3718.2023.04.0138.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.04.045

支气管哮喘是以可逆性气流阻塞、气道炎症及气道高反应性为特点的慢性气道炎症性疾病。哮喘与免疫调节密切相关，个体易感性、病毒感染、过敏原暴露等因素导致免疫失衡引发哮喘，而且免疫细胞在哮喘的发展过程中起着关键作用。“微生物假说”认为，外界因素(如饮食结构改变、卫生条件改善、抗生素使用等)所造成的肠道微生物菌群失衡而引发的异常免疫反应，是导致气道变应性炎症发生的关键因素<sup>[1]</sup>。研究发现，在哮喘患者中，不仅气道的微生物组成发生了改变，而且肠道微生物群中双歧杆菌数量减少、梭菌数量增多，说明呼吸道和肠道黏膜的微生物组成和功能相互影响<sup>[2]</sup>。早期饮食干预、减少抗生素的使用、服用益生菌及提高短链

脂肪酸(SCFAs)水平均可以改变肠道菌群组成和多样性，影响哮喘病情进展，鉴于此，现就肠道菌群在哮喘发生发展中所发挥的作用及机制作一综述。

## 1 肠道菌群

肠道菌群是人体内最为复杂、种群数量最高的共生微生物生态系统，人类肠道中微生物定植种类多达1 000余种，数量多达 $10^{12} \sim 10^{14}$ 个，总质量达1~2 kg，其基因组数目庞大，在消化调节、营养吸收、能量代谢、脂肪代谢、免疫调节等诸多方面发挥着重要作用。肠道菌群紊乱常引发多种疾病，如代谢性疾病：高血脂、肥胖、糖尿病等；自身免疫性疾病：炎症性肠病、类风湿性关

作者简介：张灵凤，硕士研究生，住院医师，研究方向：儿科学。

通信作者：申建伟，大学本科，副主任医师，研究方向：儿科学。E-mail: shenjianwei021102@163.com

- [12] 黄凤霞,陈丽坚,胡彩容,等.阿尔茨海默病患者照料者的负担与应对方式及社会支持的相关性[J].神经疾病与精神卫生,2018,18(12):842-845.
- [13] 郎爽.进行性认知障碍阿尔茨海默病患者照顾者心理体验的质性研究与延续性护理干预[J].中国医药指南,2019,17(5):246-247.
- [14] 黄滨,韦海楼,何剑华.认知行为干预对阿尔茨海默病主要照顾者应对方式和情绪状态的影响[J].安徽医药,2019,23(3):580-583.
- [15] 高芳,史战明,谭小林,等.综合干预对阿尔茨海默病照料者照料负担及生活质量的影响[J].神经疾病与精神卫生,2021,21(3):197-201.
- [16] 李勤.REACH干预模式对老年失能患者及家庭照顾者负担影响的效果评价[J].当代护士,2014,4(4):6-7.
- [17] 向梅,胡国娣,鲁淑芬,等.以家庭为单位的医务社会护理对阿尔茨海默病患者及照顾者的影响[J].医院管理论坛,2019,36(1):78-80,74.
- [18] 张丽霞,徐加萍,张丹枫,等.基于时机理论以家庭为中心的护理模式对急性脑出血患者照顾者照顾能力的影响[J].现代临床护理,2021,20(3):40-45.
- [19] 范晶,沈军.集束化护理干预对老年痴呆症照顾者认知改善的效果研究[J].重庆医学,2017,46(28):3925-3930.
- [20] 张婷婷,米雪,于宏丽.基于时机理论的延续护理对阿尔茨海默病病人照顾者心理负担及生活质量的影响[J].护理研究,2017,31(33):4238-4243.
- [21] 王晓华,孟伟康,梁晓慧,等.微信平台的延续护理对老年脑卒中主要照顾者心理及照顾能力的影响[J].河北医药,2019,41(13):2059-2062.
- [22] 刘远红.中医护理在老年痴呆患者中的应用[J].国际老年医学杂志,2012,33(6):251-253.

肺炎、多发性硬化等；气道变应性疾病：变应性鼻炎、哮喘等。影响肠道菌群构成的因素很多，主要包括宿主因素与环境因素两大方面：首先，宿主的基因型决定肠道菌群的多样性，同时宿主的年龄、性别、健康状态也影响着肠道菌群的定植与多样性。人类从出生到死亡，不同的发育阶段，肠道菌群表现出不同的多样性特征，后天的外界环境因素如饮食、生活环境、地域、宿主的社会行为（运动、服用药物等）等在其过程中也发挥了举足轻重的作用。

## 2 肠-肺轴

随着高通量测序技术的发展，有关微生物功能的研究日益丰富，从而一大波学说涌出，如“肠-肝”轴、“肠-脑”轴、“肠-肺”轴等概念。所谓“肠-肺”轴主要指肠道通过其定植微生物或者其代谢产物参与了呼吸系统免疫稳态平衡及呼吸系统疾病的发生、发展过程。虽然消化道和呼吸道具有不同的内部环境，发挥不同的生理功能，但两者之间却具有相同的胚胎起源。从胎儿期形成部分胎儿免疫成分到新生儿期重要的菌群形成开始，生命早期便构成了肠道菌群与黏膜免疫相关疾病易感性的基础，一方面，肠道菌群对肺部疾病的发生、发展产生影响，尹梅等<sup>[3]</sup>通过动物实验证实，肠道微生物群可通过介导肺泡巨噬细胞功能而在肺炎链球菌引起的肺炎中起保护作用；另一方面，在肺部疾病发生过程中，肠道菌群亦会被其影响，陈善佳等<sup>[4]</sup>通过分析肺炎新生儿及正常新生儿粪便菌群证实，感染组与对照组新生儿肠道菌群的构成及其代谢产物差异存在统计学意义。“肠-肺”轴作为一个双向轴，两者相互作用，正常的肠道菌群可以通过细菌衍生产物（脂多糖）和细菌代谢产物 SCFAs 维持局部免疫稳态；而在感染或抗生素暴露等情况下，正常肠道菌群环境将被打破，局部黏膜免疫稳态失衡，其产物可以通过淋巴体循环作用介导超越原位的系统性免疫应答，而这正是肠道菌群参与肺部疾病发生发展过程的主要作用机制。就目前研究发现，肠道菌群与儿童多种肺部疾病存在相关性，如肺部多种病原菌感染性疾病、支气管哮喘等均存在密切关联。

## 3 肠道菌群与哮喘

近年来，肠道菌群与过敏性疾病的相关研究日益增多，其在过敏性哮喘发生、发展中所发挥的作用亦逐渐为人们所发掘，同时这些研究也为丰富肠道菌群在支气管哮喘中的作用机制提供了基础。支气管哮喘是严重影响儿童健康的最常见慢性呼吸系统疾病之一，目前其发病机制尚未完全明确，比较公认的是：① 1 型辅助性 T 细

胞 1 (Th1) / 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 失衡，Ⅱ型固有淋巴细胞 (ILC2) 活化是参与过敏性哮喘的主要机制。② 辅助性 T 细胞 17 (Th17) / 白细胞介素 -17A (IL-17A) 炎症轴主要介导以气道中性粒细胞浸润为特点的哮喘发病过程。相关研究显示，急性发作支气管哮喘的患儿较健康对照组研究对象，肠道菌群中乳杆菌和双歧杆菌数量显著减少，而大肠埃希菌数量相对增加<sup>[5]</sup>。此外，瑞典学者 ABRAHAMSSON 等<sup>[6]</sup>研究发现，相比于健康新生儿，哮喘新生儿在出生后的第 1 周肠道菌群就开始出现显著差异。郑凯等<sup>[7]</sup>通过收集新生儿粪便标本发现，肠道菌群受分娩方式、喂养方式、辅食添加等因素的影响，并证实了其定植过程早于哮喘的发生、发展。因此，肠道菌群不仅参与哮喘的发生、发展，甚至其结构的改变也可以预测哮喘的发生。婴幼儿时期是肠道菌群形成的关键时期，各种外界因素引起的肠道菌群结构的改变，对今后变应性疾病发生与否影响深远，如饮食结构改变、抗生素使用、益生菌使用等。因此，在儿童早期建立一个高度多样化、非致病性的肠道菌群很有必要。

## 4 饮食结构-肠道菌群-哮喘

饮食结构能够通过改变肠道菌群结构而影响哮喘的发生、发展。在张素珍等<sup>[8]</sup>研究中发现，高纤维膳食能够调节肠道菌群结构，表现为拟杆菌占比上调、厚壁菌门肠菌占比下调；此外，研究还发现，这些高纤维膳食带来的菌群变化在哮喘的发生、发展中起保护性作用，通过建立过敏性小鼠模型，验证了高纤维膳食可以改善气道炎症反应，降低肺组织内嗜酸性粒细胞与淋巴细胞浸润、免疫球蛋白 E (IgE) 分泌及白细胞介素 -4 (IL-4)、白细胞介素 -5 (IL-5)、IL-17A 等炎症因子的表达。此外，在人群实验中已证实可溶性膳食纤维在哮喘气道反应中具有急性抗炎作用，主要通过改变免疫细胞的性质，使其从炎前细胞、炎症细胞转变为抗炎细胞、愈合细胞<sup>[9]</sup>；反推之，长期高脂膳食易导致肠道菌群失衡，在哮喘发生过程中可能起到负性调控作用。以上假设目前已被众多研究者证实，首第文等<sup>[10]</sup>研究发现，长期高脂喂养会影响肠道菌群结构，这一结果主要表现为肠道菌群厚壁菌门占比的升高，而拟杆菌门的相对丰度降低；然而郭兴悦等<sup>[11]</sup>报道，在小鼠过敏性哮喘模型中，高纤维膳食并不影响过敏性哮喘的疾病严重程度，这与人群实验结果存在一致性，但高脂膳食却可以在改变肠道菌群结构的同时抑制树突状细胞和 T 细胞活化，最终导致 Th2 型细胞因子分泌水平下调。总之，就目前研究而言，无论是高纤维膳食亦或是高脂膳食均参与了哮喘的发生与进展，而其具体机制尚不完全清楚，有待



进一步的研究阐释。

## 5 抗生素使用-肠道菌群-哮喘

生命早期抗生素的使用可以影响到肠道细菌定植阻力,诱发肠道菌群失衡,参与哮喘、变应性鼻炎等过敏性疾病的远期发病过程。抗生素使用会导致一些有益作用的厌氧微生物(如双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌等)数量减少,而一些有潜在危害的肠道微生物(如需氧革兰阴性肠菌、厌氧菌梭状芽胞杆菌、白念珠菌等)数量增加。徐鹏鹏<sup>[12]</sup>研究发现,围生期就暴露于万古霉素的小鼠其肠道和肺部微生物群多样性降低,促进 Th2 细胞因子释放,其肺部组织炎症细胞因子白细胞介素-13(IL-13)、白细胞介素-14(IL-4)水平及嗜酸性粒细胞计数明显升高。这一发现也在人群实验中观察到,在丹麦人群的队列研究中发现,孕妇妊娠期使用抗生素,新生儿患哮喘的风险增加,并且随着孕妇抗生素使用时间的延长,抗生素剂量的增加,患哮喘的风险更高<sup>[13]</sup>。此外,一项回顾性研究发现,生命早期(0~1岁)使用抗生素是6~10岁儿童发生哮喘的重要危险因素,婴儿期抗生素的使用直接干扰肠道菌群的定植与形成,造成肠道菌群结构稳定性降低,使黏膜免疫应答发生变化,诱发儿童哮喘<sup>[14]</sup>。综上,均说明了抗生素的使用易导致肠道菌群结构紊乱,打破黏膜的免疫耐受功能,导致过敏性疾病的发生、发展。

## 6 益生菌使用-肠道菌群-哮喘

益生菌不仅有恢复或增强肠道稳态的作用,还有维持机体免疫稳态的作用,相关研究已证实,益生菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌等)的使用能够明显抑制气道变应性疾病的发生、发展<sup>[15]</sup>。WANG等<sup>[16]</sup>研究发现,婴儿型双歧杆菌通过调节 Th1/Th2 平衡,可缓解小鼠过敏性哮喘。还有研究发现,双歧杆菌联合布地奈德、孟鲁司特钠治疗支气管哮喘可以有效改善患者肺功能,益生菌的摄入有助于改善肠道微生态系统,通过纠正 Th1/Th2 免疫失衡减轻机体变态反应;同时益生菌的联合使用显著降低了哮喘急性发作的频率和严重程度,为辅助疗法提供了新思路<sup>[17]</sup>。在田超等<sup>[18]</sup>研究中,通过纳入2018年以前所发表的有关益生菌与哮喘的随机对照试验研究,系统性评价了微生态制剂对预防和治疗哮喘的有效性,结果显示,益生菌虽有利于哮喘症状的改善,但在改善肺功能与哮喘复发率方面均无明确作用,故目前证据尚不足以支持益生菌对哮喘的发生具有预防性作用,但这无法抹灭口服益生菌可能对在过敏性哮喘的预防、治疗中具有潜在临床意义。

## 7 SCFAs 水平-肠道菌群-哮喘

免疫系统是宿主与肠道微生物接触的第一道防线,人类肠道微生物和免疫系统在出生后即相互影响、相互作用,维持一个互利共生的平衡状态。一方面免疫系统在调节和形成肠道菌群结构的同时,肠道菌群在促进免疫系统发育和成熟过程中也发挥了重要作用。随着肠道菌群的研究进展,人们发现,肠道内微生物产生的 SCFAs 对于机体免疫有着重要作用。SCFAs 主要由膳食纤维、抗性淀粉、低聚糖等不易消化的糖类在结肠受有益菌群(乳酸菌、双歧杆菌等)酵解产生,包括乙酸、丙酸及丁酸等。相关研究已证实,SCFAs 具有过敏性炎症抑制效应,乙酸酯、丙酸、丁酸等均已被证实具有促进 Treg 细胞产生及诱导 T 细胞向 Th1 和 Th17 效应细胞方向分化的能力<sup>[19]</sup>。众所周知,Th2 细胞偏移正是哮喘的主要发病机制,SCFAs 还可以通过与多种免疫细胞的相互作用在 Th2 应答中起到抑制性效应而介导哮喘的保护过程。SCFAs 在过敏性疾病中起到的免疫调节效应,通常被认为是通过 G 蛋白偶联受体(GPCRs)完成的,GPCRs 作为细胞表面最大的受体超家族,现已被证实在信号转导过程中具有强大的作用功能。目前研究发现,SCFAs 的特异性受体主要是 G-蛋白偶联受体 41(GPR41)、G-蛋白偶联受体 43(GPR43)及 G-蛋白偶联受体 109a(GPR109a),虽然 mRNA 表达分析发现上述受体在组织中的分布差异较大,但就目前研究而言,以上 GPR41、GPR43 已被证实在过敏性疾病,尤其是哮喘发病过程中起到了重要作用。此外,相关研究也证实了 SCFAs-GPR43 的相互作用在炎症调节过程中的重要功能,徐方明<sup>[20]</sup>研究发现,GPR43 缺陷小鼠模型与 SCFAs 缺乏的无菌鼠模型表现为相似的免疫炎症紊乱,其在结肠炎、关节炎及哮喘模型中均表现出更严重的炎症反应与强烈的免疫应答。研究已证实,在人乳腺癌细胞株 MCF-7、牛乳腺上皮细胞等细胞中,GPR41、GPR43 的激活均可诱导细胞内钙离子浓度的增加与 cAMP 水平的下降,从而增加胞内 MAPK 的磷酸化水平<sup>[21]</sup>,而这一信号通路是否也是 GPCRs 参与哮喘免疫应答的关键通路有待进一步研究。

随着进一步探索,研究发现,SCFAs 可以通过改变基因启动子的乙酰化模式来调节免疫细胞功能,而这正是一种独立于 GPCRs 信号的表现遗传机制<sup>[22]</sup>。SCFAs 诱导 T 细胞向 Treg 细胞、辅助性 T 细胞(Th1、Th17 细胞)方向分化的作用主要依赖于 SCFAs 有效抑制组蛋白去乙酰化酶(HDACs)而介导组蛋白的高度乙酰化与 mTOR-S6K 信号通路的调控过程。THEILER 等<sup>[23]</sup>研究发现,丁酸通过促进嗜酸性粒细胞凋亡来促进炎症的消退,且表明 HDACs 抑制是丁酸阻碍嗜酸性粒细胞效应功能

的潜在作用模式。张锦涛等<sup>[24]</sup>研究发现,丁酸和丙酸可有效抑制 IgE 和非 IgE 介导的肥大细胞活化,且这种抑制作用不依赖于其已知的 GPR41/43 和 PPAR 受体信号传导,而是通过抑制 HDACs 活性使对 FcεRI 介导的脱颗粒至关重要的基因 (BTK、SYK 及 LAT) 表达下调。在杨柳<sup>[25]</sup>相关研究中也得到了相似的结论,丁酸能够下调 GATA3 表达介导 ILC2 依赖的气道高反应,这一过程主要得益于丁酸的 HDACs 抑制剂作用,而非依赖于 GPCRs 模式激活。

## 8 小结与展望

支气管哮喘发病机制较为复杂,肠道菌群与哮喘的发病密切相关,肠道菌群可通过提高 SCFAs 水平来调节机体免疫功能,进而影响哮喘的发生和发展,但其影响肺部免疫状态的具体机制还需进一步研究。早期饮食不当、使用抗生素也会改变肠道内菌群的平衡,进而影响体内炎症因子的分泌,导致支气管哮喘的发生与发展,而通过寻找支气管哮喘患儿肠道菌中某种减少的益生菌或增多的有害菌,及时给予干预,为支气管哮喘的预防及治疗提供新思路,但由于肠道菌群与哮喘之间作用关系紧密复杂,肠道菌群参与免疫耐受的具体调控机制还未完全明确,故有待于进一步研究阐明。

## 参考文献

- [1] 鲁婷婷. 肠道菌群与儿童支气管哮喘关系研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(6): 389-393.
- [2] 佟训靓, 张越, 李燕明. 肠道菌群与支气管哮喘的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(22): 1756-1760.
- [3] 尹梅, 刘振国, 孟静茹, 等. 口服头孢菌素类药物对肺炎链球菌肺炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(28): 9-13.
- [4] 陈善佳, 王欣, 尹迪, 等. 肺炎新生儿肠道菌群及其代谢产物的分析 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2020, 39(3): 287-292.
- [5] 江雪娟, 张艺, 赵宇华, 等. 急性发作支气管哮喘患儿粪便菌群特征及其与 Th17 细胞免疫功能的关系 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(9): 1075-1078.
- [6] ABRAHAMSSON T R, JAKOBSSON H E, ANDERSSON A F, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age [J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(6): 842-850.
- [7] 郑凯, 吴军华, 邱海燕. 影响新生儿肠道细菌定植相关因素的研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(11): 1350-1353.
- [8] 张素珍, 李思施, 韦婷婷, 等. 高脂高糖与高纤维膳食对小鼠肠道菌群影响的比较 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(20): 37-41.
- [9] 石立民, 刘博, 曾琳娜, 等. 可溶性膳食纤维抗炎研究进展 [J]. 粮食与油脂, 2014, 27(9): 20-22.
- [10] 首第文, 周永健, 徐豪明, 等. 代谢相关性脂肪性肝病小鼠不同高脂饮食时期血糖水平和肠道菌群变化动态分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(5): 661-664.
- [11] 郭兴悦, 邹进超. 短期高盐饮食对过敏性哮喘小鼠气道炎症的影响 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2021, 42(6): 864-873.
- [12] 徐鹏鹏, 陈佰义. 利奈唑胺与万古霉素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 吞噬功能的影响 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(1): 59-64.
- [13] NGUYEN M H, FORNES R, KAMAU N, et al. Antibiotic use during pregnancy and the risk of preterm birth: a population-based Swedish cohort study [J]. J Antimicrob Chemoth, 2022, 77(5): 1461-1467.
- [14] 符灵素, 黄迪科, 张科云. 生命早期使用抗生素与儿童哮喘的关联性研究 [J]. 中国医院统计, 2020, 27(1): 32-35.
- [15] 姜迪, 白晨晓, 陈欧. 益生菌对哮喘的预防及治疗作用的系统评价 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(2): 178-189.
- [16] WANG W L, LUO X M, ZHANG Q, et al. Bifidobacterium infantis relieves allergic asthma in mice by regulating Th1/Th2 [J]. Med Sci Monit, 2020, 26(1): e920583.
- [17] 李雪. 双歧杆菌联合布地奈德、孟鲁司特钠治疗支气管哮喘效果观察 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(2): 292-294.
- [18] 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]. 儿科药学杂志, 2020, 26(6): 15-19.
- [19] 吴玉苗, 吴要伟, 朱万青, 等. 短链脂肪酸与儿童哮喘的关系及治疗研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(16): 37-42.
- [20] 徐方明. 短链脂肪酸通过代谢感应受体 GPR43 对小鼠呼吸道肺炎克雷伯菌感染的保护作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [21] KOBAYASHI M, MIKAMI D, KIMURA H, et al. Short-chain fatty acids, GPR41 and GPR43 ligands, inhibit TNF-α-induced MCP-1 expression by modulating p38 and JNK signaling pathways in human renal cortical epithelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(2): 499-505.
- [22] 杨玉婷, 倪吉祥, 徐彪, 等. 肠道菌群通过短链脂肪酸参与过敏性哮喘发病的相关机制研究进展 [J]. 山东医药, 2021, 61(23): 109-112.
- [23] THEILER A, BARNTHALER T, PLATZER W, et al. Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival [J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 144(3): 764-776.
- [24] 张锦涛, 伊曼, 李志嘉, 等. 丁酸盐在炎症反应中作用机制的研究进展 [J]. 免疫学杂志, 2015, 31(12): 1101-1104.
- [25] 杨柳. 伊洛前列素对 ILC2s 介导的小鼠急性过敏性气道炎症的作用研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.