

肠道菌群在过敏性哮喘防治中的作用

申圳, 郭慧慧, 郭运丹, 杨丽敏, 高天乐, 韩燕星

【摘要】 过敏性哮喘是一种常见的疾病, 严重影响患者的健康和日常生活。目前, 治疗过敏性哮喘的主要手段是通过吸入激素类药物来控制其症状。近年来, 随着对“肠-肺轴”的深入研究, 人们逐渐认识到肠道微生物在肺部免疫功能调节中扮演着关键的角色。本文综述了肠道菌群对过敏性哮喘进展的影响, 并深入探讨了益生菌及其代谢产物在过敏性哮喘治疗中的应用潜力和发展前景, 希望为后续研究提供有益参考, 以期推动过敏性哮喘临床治疗的进步。

【关键词】 过敏性哮喘; 肠-肺轴; 肠道菌群; 益生菌

中图分类号: R37 文献标识码: A

文章编号: 1673-713X (2025) 03-0306-07

The role of gut microbiota in allergic asthma

【Abstract】 Allergic asthma is a common condition that has a significant impact on the daily lives and overall well-being of patients. The current standard of care primarily involves the use of inhaled hormone medications to alleviate symptoms. However, recent research has shifted its focus towards understanding the immune system's role in the development of asthma pathogenesis, highlighting the crucial influence of intestinal microorganisms within the "gut-lung axis". This article delves into the intricate mechanisms by which intestinal flora regulates allergic asthma, including its effects on the intestinal barrier, involvement in inflammatory processes within the intestinal mucosal immune system, and modulation of immune cells. Furthermore, a comprehensive review of current clinical research on probiotics and bacterial lysates is presented, aiming to provide valuable insights and impetus for future investigations into the treatment and management of allergic asthma.

【Key words】 allergic asthma; gut-lung axis; intestinal flora; probiotic

过敏, 也被称为超敏反应, 是由于机体在接触到特定的过敏原后, 其体液或细胞免疫机制发生紊乱所引发的一种反应。这种紊乱导致免疫系统错误地攻击某些无害物质, 进而干扰了特定组织器官的正常功能, 从而引发一系列病症, 这些病症统称为过敏性疾病。近年来, 随着经济的持续发展和生活环境的不断变化, 全球范围内过敏性疾病的发病率呈现出持续上升的趋势。据世界变态反应组织对全球 30 个国家的过敏性疾病进行的流行病学调查的结果显示, 约有 22% 的人口患有不同类型的过敏性疾病^[1]。2003 年世界卫生组织将过敏性疾病列为 21 世纪需要重点关注的三大疾病之一, 这些疾病包括但不限于过敏性哮喘、过敏性鼻炎、过敏性湿疹、过敏性紫癜、食物过敏以及药物过敏等。这些病症对全球公共卫生构成了严峻挑战^[2]。其中, 过敏性哮喘发作引起的死亡人数高达 25 万, 死亡率达 5%, 不仅直接威胁患者的生命健康, 还给他们带来了巨大的身体和心理压力, 从而严重影响了他们的生活质量。目前, 过敏性哮喘治疗方法主要包括吸入性糖皮质激素、支气管扩张剂和免疫疗法。然而, 这些治疗方法存在一定的局限性和副作用, 难以满足所有患者的需求。

肠道菌群是指分布在人类肠道内的各种微生物群落, 包

括细菌、真菌、病毒等, 其中细菌是最主要的成员, 包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门等^[3]。肠道菌群是一个庞大且复杂的生态系统, 在人体内发挥着不可或缺的作用。它不仅辅助营养物质的消化吸收, 维持肠道的稳态, 还参与调节免疫系统, 帮助机体有效对抗病原微生物和外来有害物质。因此, 肠道菌群与人体健康之间存在密切联系^[4]。

近年来, 肠道菌群的研究领域已超越了单纯的细菌分类, 更深入地探索了菌群与多种疾病之间的内在联系, 以及关键菌群代谢物如何影响疾病的进展。本文的研究重点将聚焦于肠道菌群在过敏性哮喘中的作用, 旨在探讨“肠-肺轴”在肺部疾病发生发展中的潜在机制, 从而为相关的科学研究提供有价值的参考和启示。

基金项目: 国家自然科学基金 (82374061); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2022-I2M-1-016); 北京市科技新星计划 (202304 84467)

作者单位: 100050 北京, 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室 (申圳、郭慧慧、郭运丹、高天乐、韩燕星); 312088 绍兴, 浙江震元制药有限公司 (杨丽敏)

通信作者: 杨丽敏, Email: ylm@zypharm.com; 韩燕星, Email: hanyanxing@imm.ac.cn

收稿日期: 2024-07-01

1 肠道菌群在过敏性哮喘中的作用机制

1.1 肠-肺轴

“肠-肺轴”是一个近年来备受关注的概念，它揭示了肠道菌群与肺部健康之间的紧密关联。这个概念涵盖了胃肠道系统与呼吸系统之间的免疫调控串扰，以及胃肠道菌群代谢物对肺部健康的影响。另外，胃肠道菌群与肺部菌群之间还存在交叉影响，胃肠道菌群的构成和功能状态同样会对肺部健康产生显著影响^[5]。

胃肠道与呼吸道黏膜内的淋巴组织同属于黏膜免疫系统，在人体防御屏障中起着关键作用，是“肠-肺轴”得以存在和发挥功能的生理基础^[6]。免疫球蛋白 A（IgA）是构成黏膜屏障的主要抗体，能够有效地阻挡有害共生菌和病原体穿过黏膜上皮屏障，并中和有害菌群产生的毒素。当哮喘病状显现时，IgA 在肠道微生物群落的失衡和黏膜屏障功能异常之间起到了关键的“桥梁”作用。IgA 的这种中介作用揭示了肠道与肺部之间的紧密联系，以及它们在应对外界威胁时的协同工作的重要性。

“肠-肺”在过敏性哮喘中的关键作用已经得到了科学验证。据研究报道，3 个月大的哮喘患儿粪便中，毛螺菌属、韦荣氏球菌属和粪杆菌属等特定菌群的丰度明显较低，而当这些菌群被用于灌胃哮喘动物模型时，它们能够显著减轻小鼠的气道炎症^[7]；当粪便里的链球菌属和拟杆菌属丰度增加，双歧杆菌和瘤胃球菌丰度减少时，患者在触发因素的作用下，更易患上过敏性哮喘^[7]。此外我们还总结了近年来报道的与过敏性哮喘具有强关联作用的部分肠道菌群（表 1），这些发现不仅证实了肠道微生物与哮喘之间的紧密联系，也为开发新的哮喘治疗方法提供了潜在的途径，即通过调节肠道微生物群落来减轻哮喘症状。

1.2 肠道菌群影响肠屏障的功能

肠道屏障作为一种有效的保护机制，是生物负熵能力中适应力的体现，有助于生物体维持其内部环境的稳定和有序状态^[21]。肠道四大屏障包括黏膜屏障、黏液屏障、免疫屏障和微生物屏障。黏膜屏障是肠道中最为重要的天然防线，主要由紧密排列的上皮细胞构成，形成了一个坚固的物理屏障。这一屏障的存在，能够有效地阻止病原微生物和有害物质的侵入，从而保护肠道免受外界威胁的损害。上皮细胞之间的紧密连接以及分泌的黏液层，共同增强了黏膜屏障的防御功能。当肠道的黏膜屏障受到损伤时，肠道的通透性会增加，进而打破人体与肠道微生物之间的平衡状态。这种情况下，部分细菌或其释放的内毒素会更容易侵入全身血液循环系统。这些有害物质一旦进入血液，就可能引发一系列的全身性过敏性疾病，如哮喘、湿疹等。因此，维护肠道黏膜屏障的完整性对于预防和治疗过敏性哮喘至关重要。

肠道菌群在维持肠上皮细胞的正常更新过程中发挥着至关重要的作用。有研究人员将无菌动物与普通动物相比，结果显示，无菌动物由于缺乏肠道微生物群，其肠道形态、结构和细胞更新特性均受到明显损害。具体表现为肠道总面积减少，回肠绒毛变短，肠隐窝缩小等^[22-24]。当采取措施将

表 1 过敏性哮喘相关菌群

名称	功能总结	文献
拟杆菌	有助于调节免疫系统，减少过敏性炎症	[8]
梭菌	产生短链脂肪酸，增强肠道屏障功能，调节免疫系统	[9]
粪肠球菌	产生短链脂肪酸，抗炎症，增强免疫系统功能	[10]
普雷沃菌	影响免疫系统发育，潜在减少过敏反应	[11]
韦荣氏球菌	与宿主免疫系统互动，潜在影响过敏性疾病的发病机制	[12]
双歧杆菌属	产生短链脂肪酸，具有抗炎症作用，调节免疫系统功能	[13]
优杆菌	产生短链脂肪酸，增强肠道屏障功能，调节免疫系统	[14]
埃希氏菌	调节免疫反应，减少过敏症状	[15]
粪球菌	产生短链脂肪酸，调节免疫系统，减少过敏反应	[16]
乳球菌	促进肠道健康，调节免疫系统，减少过敏反应	[17]
丁酸单胞菌	产生短链脂肪酸，维护肠道屏障功能并抑制炎症	[18]
丁酸弧菌	参与肠道健康和免疫调节，可能影响过敏性疾病的发展	[19]
普氏栖粪杆菌	产生短链脂肪酸，参与肠道免疫调节，维持肠道稳态，抑制炎症反应	[20]

健康肠道菌群定植在肠黏膜上 8 天后，无菌的肠上皮细胞的更新水平才恢复至正常^[25-26]。

研究发现，拟杆菌属、双歧杆菌、瘤胃球菌等肠道微生物在日常代谢过程中可以产生乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸、戊酸、己酸等短链脂肪酸，短链脂肪酸可以通过调节肌球蛋白轻链激酶、细胞骨架蛋白和肌动蛋白之间的相互作用，促进肠上皮细胞的紧密连接，减少肠道壁对外部物质的渗透^[27]。同时，短链脂肪酸也能够调节结肠上皮细胞的生长和分化^[28]，从而维护肠屏障的完整性，强化防御机制。综上，通过调节肠道菌群来维护肠道黏膜的稳态，能够起到治疗过敏性哮喘的作用。

1.3 肠道菌群对免疫系统的影响

肠道菌群能够通过调节 T 细胞亚群（如 Treg 细胞和 Th 细胞），以及产生抗炎性代谢产物，来调节全身和局部的免疫反应进而起到治疗过敏性哮喘的作用。调节性 T 细胞（Treg）是免疫系统中的一种重要细胞类型，普遍具有免疫耐受和免疫抑制的作用，能够抑制其他免疫细胞的活化和炎症反应的发生^[29]。哮喘病患者 Treg 细胞的数量和功能明显下降，这导致免疫系统的平衡被打破，炎症反应加剧。因此，通过提升 Treg 细胞的数量或增强其功能，可能抑制过度的免疫反应，并减少炎症的发生，从而减轻哮喘症状。同时，哮喘病患者中 T 细胞亚群的平衡被破坏，辅助性 T 细胞中 Th1/Th2 细胞的比例失调^[30]。在正常情况下，Th1 细胞主要产生 IFN- γ 等细胞因子，参与细胞免疫和迟发性超敏性炎症反应，因此 Th1 细胞在免疫应答中表现出一定的炎症促进作用；而 Th2 细胞主要产生 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子，这些细胞因子通常与过敏反应相关，可以促进

B 细胞增殖和抗体产生, 以及嗜酸性粒细胞的活化和分化。在哮喘病患者中, Th2 细胞的数量明显增加, 而 Th1 细胞相对减少, 导致免疫球蛋白 E 介导的炎症反应的加剧, 增加气道高反应性。调节免疫系统中 Th1/Th2 细胞的平衡, 可以减轻炎症反应, 缓解哮喘症状。鼠李糖杆菌是一种有助于提高肠道微生物群丰度和多样性的菌群, 是肠道微生物群中的主要益生菌属, 也参与调节人体免疫系统的成熟和功能。鼠李糖杆菌通过影响脾脏细胞和淋巴结中 CD3⁺ T 细胞的比例, 提高 CD4⁺ 细胞中 Th1 型细胞因子 IFN- γ 表达, 以及上调 IL-17 的表达来调节各级免疫器官中的 Treg 细胞比例, 并发挥免疫调节作用^[18]。研究发现, 口服这类菌可以促进肠道上皮细胞分泌转化生长因子- β (TGF- β) 并激活 Treg 细胞群, 诱导产生关键的抗炎分子, 从而减轻过敏性疾病的症状^[31]。

1.4 肠道菌群与过敏性哮喘的关联

多项研究表明, 过敏性哮喘患者的肠道菌群多样性显著降低, 且特定有益菌 (例如双歧杆菌和乳酸菌) 数量的减少与疾病严重程度呈现出密切的相关性。当肠道微生态失调时, 免疫系统的功能可能会受到损害, 使其无法有效地终止炎症反应。这种免疫失衡状态可能导致趋化因子 CXCL1 的表达下调, 促进肥大细胞进入循环系统^[32]。肥大细胞从肠道进入全身循环后会激活系统性炎症反应, 并增加 IL-3 和 IL-4 的产生, 诱导 Th2 细胞的增多和活化, 进一步加重哮喘的病症, 如气道炎症、气道高反应性和黏液分泌增多等。此外, 肠道微生物所表达的毛样结构蛋白在免疫调节方面发挥着重要作用。其能够有效地抑制 Th 细胞的活化, 从而减少过度的免疫反应。这种抑制作用有助于防止免疫系统的过度反应, 维护免疫稳态。同时, 这些毛样结构蛋白还能通过影响 Treg 细胞的功能, 进一步促进肠道免疫功能的成熟和完善^[33]。当肠道菌群处于失调状态时, 肠道内微生物产生的内毒素会促使肠道巨噬细胞分泌一系列炎症因子, 包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 和 IL-6 等。这些炎症因子的释放进一步激活下游的炎症通路, 从而加剧炎症反应。在特定情况下, 这种炎症反应促使肠道中的免疫细胞通过循环系统 (血液、淋巴) 迁移到呼吸道, 对呼吸道的免疫环境产生影响, 并有可能触发或加剧过敏性哮喘的症状。研究显示, 过敏性哮喘患者肠道菌群的组成与健康人群显著不同, 前者的肠道菌群多样性通常较低。这意味着这些患者的肠道微生物多样性和丰度降低, 可能导致肠道微生物生态系统的稳定性和功能受到损害。同时, 特定菌群的减少与哮喘症状的恶化存在关联。具体而言, 诸如双歧杆菌和乳酸杆菌等乳酸菌, 这类对维持肠道健康和免疫系统平衡有益的有益菌, 在过敏性哮喘患者体内的数量往往呈现减少的趋势。相反, 某些潜在致病菌, 例如产气荚膜梭菌和肠杆菌科细菌, 在过敏性哮喘患者中的数量则通常有所增加, 而这些细菌的代谢产物有可能诱发或加剧炎症反应。短链脂肪酸 (如乙酸、丙酸、丁酸) 是肠道菌群发酵膳食纤维的产物, 具有抗炎和免疫调节作用。在过敏性哮喘患者中, 有益菌的减少导致了短

链脂肪酸生成的降低, 进而阻碍了免疫调节和抗炎反应的产生。另外, 肠道菌群失衡可能导致肠道屏障功能受损, 增加肠道通透性, 使炎症因子和过敏原更容易进入血液循环, 进而加剧哮喘症状。

2 过敏性哮喘的新疗法

2.1 补充益生菌

多项临床试验表明, 补充特定的益生菌 (如双歧杆菌和乳酸菌) 能够改善哮喘症状, 减少炎症反应。一项 Meta 分析研究提示, 在产前或婴儿期补充益生菌, 可有效降低新生儿罹患过敏性哮喘的风险, 并显著降低免疫球蛋白 E (IgE) 水平^[34]。另一项研究显示, 对 4~10 岁特应性哮喘患儿进行为期 3 个月的益生菌 (包括嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、德氏乳杆菌保加利亚种) 治疗后, 与安慰剂组相比, 益生菌治疗组的患儿肺功能得到显著改善。同时, 这些患儿的哮喘急性发作次数减少, 且哮喘治疗中所需的支气管扩张药用量也相对降低^[35]。类似研究进一步指出, 对 6~18 岁的哮喘儿童进行为期 3 个月的副干酪乳杆菌、发酵乳杆菌或两者联合的胶囊治疗, 结果显示这些干预措施能够增加呼气峰流速, 降低血清中的 IgE 水平, 从而减轻哮喘的严重程度并改善哮喘症状。特别值得一提的是, 当两种菌株联合使用时, 其治疗效果最为显著^[36]。一项针对哮喘儿童进行的为期 8 周的随机试验显示, 在常规治疗基础上加用副干酪乳杆菌后, 哮喘儿童的症状显著减轻, 并且他们的肺功能也有了明显改善^[36]。另一项 Meta 分析在对特定菌株进行亚组分析后提示, 出生后补充鼠李糖乳杆菌可能对哮喘的预防具有更为显著的效果。这一发现强调了选择合适的益生菌菌株以及适宜的时间点进行补充对于哮喘预防的重要性^[37]。

Henrick 等^[38]研究发现, 双歧杆菌 EVC001 可调控 T 细胞的极化, 促进 Th1 和 Treg 细胞的生成, 抑制 Th2 和 Th17 介导的炎症反应。婴儿补充双歧杆菌能够改善生命早期的免疫功能障碍, 对维持免疫稳态具有重要意义。近年来, 多项实验结果也表明口服乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌可减轻过敏性哮喘小鼠的气道高反应和气道炎症等症状, 对过敏性哮喘具有较好的治疗效果^[39-41]。Raftis 等^[42]发现, 口服双歧杆菌 MRx0004 可促进激素抵抗型哮喘小鼠体内的 Treg 细胞生成。这种益生菌还能抑制树突状细胞的抗原提呈能力、降低过敏原特异性 T 细胞的反应, 以及减少中性粒细胞和嗜酸粒细胞在肺部的浸润, 因此具有潜在的哮喘防治作用。

2.2 调整饮食结构

调整饮食结构作为治疗过敏性哮喘的策略, 正日益受到研究的支持。该方法不仅着眼于症状的缓解, 更注重从根本上调节机体的免疫反应和改善整体健康状况。研究表明, 饮食在调节免疫系统功能和肠道微生物群中起着关键作用, 从而影响过敏性哮喘的发作和严重程度。某些食物具有天然的抗炎作用, 例如富含 ω -3 脂肪酸的鱼类、亚麻籽和核桃, 以及富含抗氧化剂的水果和蔬菜。这些食物能够减少体内的

炎症反应,降低哮喘发作的频率和严重程度^[30]。饮食中的纤维和益生元(如菊粉和果寡糖)可以促进有益肠道菌群的生长,这些有益菌群通过其代谢产物(如短链脂肪酸)对免疫系统产生积极影响,从而减少哮喘症状。采用特定的饮食结构,如低过敏原饮食,可以有效减少个体暴露于常见食物过敏原的机会,从而降低机体的过敏反应风险^[43]。

通过调整饮食结构,比如补充膳食纤维,可以显著改变肠道菌群的组成,从而影响过敏性哮喘的进程^[44]。膳食纤维存在于水果、蔬菜、坚果、种子和全谷类中,根据其在水中的溶解性可分为不溶性和可溶性纤维素。观察性研究发现膳食纤维的摄入对改善气道炎症、肺功能和哮喘控制有一定积极作用。补充膳食纤维可以有效降低血清中的 IL-5、FeNO 水平,并减少痰中的嗜酸性粒细胞数量,进而降低气道阻力,显著改善肺功能和哮喘控制情况。此外,摄入可溶性纤维素能够促进体内益生菌的增殖,有助于清除病原菌,并对肠道菌群微生态屏障的修复和免疫系统的平衡具有深远意义。此外在肠道菌群的分解作用下,食物中的膳食纤维可以产生丰富的短链脂肪酸。这些短链脂肪酸能够通过激活 G 蛋白偶联受体和抑制组蛋白去乙酰化酶来调节免疫系统,进而发挥对哮喘的保护作用。研究结果显示,高纤维饮食对改善哮喘症状具有积极作用。这是因为高纤维饮食能够显著提高肠道内短链脂肪酸的含量,而这些具有显著抗炎功效的脂肪酸则能有效调节免疫系统^[45-47]。实验中,哮喘小鼠在接受高纤维饮食后,其气道炎症显著减轻,肺功能得到明显改善。

因此,调整饮食结构在过敏性哮喘的管理中展现出了巨大的潜力。具体而言,通过增加抗炎食物、高纤维食物以及益生菌的摄入,同时严格避免过敏原,并补充必要的维生素和矿物质,可以有效减轻哮喘症状,进而提升患者的生活质量。

2.3 细菌裂解物

呼吸道感染可能是诱发哮喘的重要前提,因此在治疗过敏性哮喘反复发作时,进行非特异性免疫调节以预防呼吸道感染显得尤为重要。细菌裂解物不仅能直接作用于宿主的免疫系统,提升其抗炎反应能力,还能通过调整肠道微生物群来改善宿主的肠道免疫环境。与补充益生菌相比,这种方法具有时间短暂的优势,从而提高了患者的依从性。OM-85 (Broncho-Vaxom[®])是由 8 种呼吸道病原体的 21 种细菌菌株裂解而成的药物,是一种非特异性免疫调节剂。最近一项回顾性研究结果显示,200 名小于 6 岁、有反复呼吸道感染病史的儿童在 2 年内接受 OM-85 治疗,患者复发及新发呼吸道感染频率、喘息发作频率以及抗生素使用量均明显降低^[48]。在过敏性气道疾病的小鼠模型研究中发现,口服 OM-85 能够激活肠道中的树突状细胞。这种激活作用进一步诱导了 Treg 细胞向肺转运,从而减少了肺部炎症和气道高反应性^[49]。类似地,通过舌下途径给予年龄在 6 ~ 16 岁之间的过敏性哮喘儿童多价细菌溶解物片剂(PMBL[®]),可以显著减少急性哮喘发作的次数,显示了其

在减少哮喘发作和提高患者生活质量方面的潜力^[50]。

2.4 粪菌移植

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是一种将健康供体的肠道菌群移植到患者肠道中的方法,以恢复或重建患者肠道微生物群的平衡。这种方法最早用于治疗难治性艰难梭菌感染,并取得了显著疗效。近年来,随着研究的持续深入,FMT 在多种疾病中的应用逐渐增多,尤其在免疫失调相关疾病的治疗中展现出显著效果。在治疗过敏性哮喘领域,FMT 也展现出了广阔的应用前景和显著的治疗效果。FMT 通过引入健康供体的肠道菌群,能够迅速重建患者肠道微生物的平衡,增加肠道菌群的多样性。这种平衡的恢复有助于减轻肠道炎症,进而减少系统性炎症反应,包括气道炎症。健康的肠道菌群可以增强肠道屏障的功能,减少肠道通透性,防止有害物质进入血液,从而减轻免疫系统的过度反应。此外,肠道微生物通过其特有的代谢产物(例如短链脂肪酸)和表面抗原,可直接间接地调控宿主的免疫系统,不仅促进抗炎性细胞因子的生成,还抑制促炎性细胞因子的释放,这些作用共同助力减少过敏性哮喘的发作。Herbst 等^[51]观察到,与来自特定无病原体环境(SPF)且被共生微生物定植的小鼠相比,GF 小鼠(未接触任何致病或非致病微生物)中卵清蛋白诱发的 2 型呼吸道炎症和呼吸道过敏反应要强烈得多。此外,当 GF 小鼠与 SPF 小鼠共同饲养 3 周后,SPF 小鼠的肠道菌成功定植在 GF 小鼠肠道中,这使得 GF 小鼠原本过度的过敏性炎症降低至与 SPF 小鼠相当的水平。这一现象表明,肠道在被健康的共生微生物重新定植后,能够对呼吸道提供显著的保护作用。这不仅为过敏性哮喘的临床治疗开辟了新的路径,也进一步凸显了肠道菌群在过敏性哮喘治疗中的不可或缺的地位。

2.5 天然产物

随着中医药现代化的不断推进,越来越多的天然药物进入人们的视野,近年来天然产物调节肠道菌群,治疗过敏性哮喘的报道也层出不穷。众多天然产物因其成分复杂且入血量较少,其治疗作用机制多样化,难以明确阐述。然而,深入研究这些天然产物与肠道菌群的相互作用,为探索其抗病机制提供了全新的视角和思路。

黄芩是唇形科黄芩属多年生草本植物,其以根入药,有清热燥湿、泻火解毒、宣降肺气、化痰定喘等功效。有研究显示,黄芩能够减轻哮喘患者气道炎症症状,具有调控气道重塑以及免疫调节功能,在“玉屏风散”“平喘固本汤”“六君子汤加味”等组方中都体现了中药黄芩的应用^[52]。黄芩中的黄芩多糖对肠道菌群的构成具有重要调节作用。研究发现,黄芩多糖具有抑制 Th2 细胞增加的作用,能够有效调节 Th1/Th2 平衡,抑制炎症因子的释放,调节神经内分泌免疫,进而降低气道高反应性^[53-54]。梁金花等^[55]通过动物实验发现黄芩多糖可以促进大鼠体内双歧杆菌、乳酸杆菌的生长,并降低肠球菌和肠杆菌在体内的含量。在体外实验中,黄芩多糖对大肠杆菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌 3 株致病菌有抑制作用^[56]。这些研究结果充分揭示了黄

芪多糖可以通过调节肠道菌群,来发挥其治疗过敏性哮喘的作用机制。

迷迭香酸是一种水溶性的天然酚酸类化合物,广泛存在于唇形科、紫草科等多种植物中。迷迭香酸是一种天然抗氧化剂,具有较强的抗氧化活性,有助于防止自由基造成的细胞受损,与此同时,它也具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤的活性。研究发现,注射迷迭香酸可明显减少过敏性哮喘小鼠肺泡灌洗液中的细胞总数和嗜酸性粒细胞数目,显著抑制肺组织和肺泡灌洗液中 ROS 的产生,同时升高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的水平,有效改善小鼠肺组织的病理变化^[57]。在我们过去的研究中,迷迭香酸展现出了其独特的能力,即通过调节肠道菌群,如另枝菌属、副拟杆菌、理研菌属等,促进短链脂肪酸的产生及转运,同时增强肠上皮细胞的紧密连接,维护肠屏障功能,并有效减少五羟色胺和脂多糖进入血液,从而显著改善哮喘小鼠的病症^[18]。

3 总结与展望

哮喘治疗的核心目标是最大限度地减轻症状、保障患者的正常活动能力,并防止肺功能的进一步恶化。目前,临床上广泛采用的一线药物主要包括抗炎药物和支气管扩张剂,其中吸入皮质类固醇是首选的治疗方案。然而,这种治疗方法要求患者终身用药,不仅可能伴随一系列副作用,而且并未从根本上解决哮喘的发病机制。因此,寻求新的治疗策略显得尤为重要。

在研究调节肠道菌群以治疗过敏性哮喘的过程中,观察到肠道微生物对免疫系统的显著调控作用及其潜在的治疗效果。然而,该领域仍存在诸多科学问题和技术瓶颈亟待克服。目前,多数研究主要聚焦于揭示肠道菌群与哮喘之间的相关性,而关于两者因果关系的直接证据仍相对有限。此外,肠道菌群的复杂性和个体间的差异性也为研究和实际应用带来了更大的挑战。因此,开发标准化的菌群调节技术、制订个性化的治疗方案,以及长期评估其安全性和有效性,都是当前亟需解决的关键问题。

随着高通量测序技术和代谢组学分析的不断发展,有望在未来更深入地理解肠道菌群与过敏性哮喘之间的复杂关系,这将为开发新型微生物疗法提供更加坚实的理论基础。同时,借助人工智能和大数据分析的辅助,可能实现更精准的个性化治疗策略,进一步提升疗效并减少副作用。

总之,调节肠道菌群作为治疗过敏性哮喘的一种潜在方法,展现出了广阔的发展前景,值得持续关注和深入研究。本文深入探讨了肠道菌群在过敏性哮喘发病过程中可能扮演的角色及其相关机制,旨在为基础研究和药物研发提供新的启示和思路,以期从根本上改善哮喘患者的健康状况和生活质量。

参考文献

- [1] Wang J, Zhou Y, Zhang H, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):138.
- [2] Christiansen SC, Zuraw BL. Treatment of hypertension in patients with asthma[J]. *New England J Med*, 2019, 381:1046-1057.
- [3] Cui L, Morris A, Ghedin E. The human mycobiome in health and disease[J]. *Genome Med*, 2013, 5(7):63.
- [4] Erdogan A, Rao SS. Small intestinal fungal overgrowth[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2015, 17(4):16.
- [5] Guo HH, Han YX, Rong XJ, et al. Alleviation of allergic asthma by rosmarinic acid via gut-lung axis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155470.
- [6] Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12:843-850.
- [7] Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(307):307ra152.
- [8] Abdel-Aziz MI, Thorsen J, Hashimoto S, et al. Oropharyngeal microbiota clusters in children with asthma or wheeze associate with allergy, blood transcriptomic immune pathways, and exacerbation risk[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 208(2):142-154.
- [9] Arrieta MC, Arévalo A, Stiemsma L, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(2): 424-434, e10.
- [10] Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(307):307ra152.
- [11] Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3):646-652, e1-e5.
- [12] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(33): 14691-14966.
- [13] Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1):e8578.
- [14] Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12015.
- [15] Lee J, D'aigle J, Atadja L, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):453-465.
- [16] Lynch SV, Wood RA, Boushey H, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(3):593-601, e12.
- [17] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice[J]. *Science*, 2013, 341(6150):1241214.
- [18] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(43):16731-16736.
- [19] Stiemsma LT, Michels KB. The role of the microbiome in the developmental origins of health and disease[J]. *Pediatrics*, 2018, 141(4):e20172437.

- [20] West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(1): 3-13, quiz 14.
- [21] Gao TL, Guo HH, Jiang JD. Neg-entropy mechanism as a target for natural medicines[J]. *Engineering*, 2024, 38(7):11-12.
- [22] Abrams GD, Bauer H, Sprinz H. Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. A comparison of germ-free and conventional mice[J]. *Lab Invest*, 1963, 12:355-364.
- [23] Gordon HA, Bruckner-Kardoss E. Effect of normal microbial flora on intestinal surface area[J]. *Am J Physiol*, 1961, 201:175-178.
- [24] Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota[J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(2):59-69.
- [25] Khoury KA, Floch MH, Hersh T. Small intestinal mucosal cell proliferation and bacterial flora in the conventionalization of the germfree mouse[J]. *J Exp Med*, 1969, 130(3):659-670.
- [26] 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.
- [27] Capaldo CT, Nusrat A. Cytokine regulation of tight junctions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1788(4):864-871.
- [28] O'keefe SJ. Nutrition and colonic health: the critical role of the microbiota[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(1):51-58.
- [29] Abell GC, Cooke CM, Bennett CN, et al. Phylotypes related to *Ruminococcus bromii* are abundant in the large bowel of humans and increase in response to a diet high in resistant starch[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2008, 66(3):505-515.
- [30] van Beveren GJ, Said H, van Houten MA, et al. The respiratory microbiome in childhood asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(6):1352-1367.
- [31] Shi CW, Cheng MY, Yang X, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG promotes mouse gut microbiota diversity and T cell differentiation[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:607735.
- [32] Kunii J, Takahashi K, Kasakura K, et al. Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine[J]. *Immunobiology*, 2011, 216(6):692-697.
- [33] Sokol CL, Chu N-Q, Yu S, et al. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(7):713-720.
- [34] Elazab N, Mendy A, Gasana J, et al. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(3):e666-e676.
- [35] Hufnagl K, Pali-Schöll 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.
- [36] Huang CF, Chie WC, Wang IJ. Efficacy of *Lactobacillus* administration in school-age children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1678.
- [37] Du X, Wang L, Wu S, et al. Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2019, 40(4): 250-260.
- [38] Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life[J]. *Cell*, 2021, 184(15):3884-3898, e11.
- [39] Voo PY, Wu CT, Sun HL, et al. Effect of combination treatment with *Lactobacillus rhamnosus* and corticosteroid in reducing airway inflammation in a mouse asthma model[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022, 55(4):766-776.
- [40] 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.
- [41] Wu CT, Lin FH, Lee YT, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG immunopathologic changes in chronic mouse asthma model[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(6):911-919.
- [42] Raftis EJ, Delday MI, Cowie P, et al. Bifidobacterium breve MRx0004 protects against airway inflammation in a severe asthma model by suppressing both neutrophil and eosinophil lung infiltration[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):12024.
- [43] Williams EJ, Berthon BS, Stoodley I, et al. Nutrition in asthma[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2022, 43(5):646-661.
- [44] Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete[J]. *Thorax*, 2007, 62(8):677-683.
- [45] Natesan S. The effect of dietary fiber on asthma through cytokine production[J]. *Int J High Sch Res*, 2022, 4(5):73.
- [46] Tan JK, Macia L, Mackay CR. Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(2):361-370.
- [47] Verstegen RE, Kostadinova AI, Merenciana Z, et al. Dietary fibers: effects, underlying mechanisms and possible role in allergic asthma management[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11):4153.
- [48] Esposito S, Bianchini S, Polinori I, et al. Impact of OM-85 given during two consecutive years to children with a history of recurrent respiratory tract infections: a retrospective study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(6):1065.
- [49] Navarro S, Cossalter G, Chiavaroli C, et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways[J]. *Mucosal Immunol*, 2011, 4(1):53-65.
- [50] Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Raus Z, et al. Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children-The EOLIA study[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(4): 394-401.
- [51] Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(2):198-205.
- [52] Zhu P, Yang C, Li ZG. Research progress of *Astragalus membranaceus* in the treatment of bronchial asthma[J]. *Asia Pac Traditional Med*, 2017, 13(12):59-61. (in Chinese)
朱盼, 杨程, 李泽庚. 黄芪治疗支气管哮喘研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(12):59-61.
- [53] Li JF. *Astragalus membranaceus* acupoint injection of sports fatigue rats HPA axis and cytokines[D]. Beijing: Beijing Sport University, 2016. (in Chinese)
李君芳. 黄芪穴位注射对运动型疲劳大鼠 HPA 轴及细胞因子的影响[D]. 北京: 北京体育大学, 2016.
- [54] Ling H, Zhao X. The research progress of mechanism of *astragalus polysaccharides* treatment of asthma and prospects[J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2016, 40(1):72-74. (in Chinese)
凌昊, 赵霞. 黄芪多糖治疗哮喘的机制研究进展及展望[J]. *浙江中医药大学学报*, 2016, 40(1):72-74.
- [55] Liang JH, Zheng KW, Sun LQ. Explore the regulative action of *astragalus polysaccharide* for intestinal dysbacteriosis in ulcerative

- colitis rat models[J]. Stud Trace Elements Health, 2013, 30(2):1-3. (in Chinese)
- 梁金花, 郑科文, 孙立群. 探讨中药黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群失调的调整作用[J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(2): 1-3.
- [56] Li SP, Hao YS, Chen FX, et al. Antimicrobial activity of astragalus polysaccharides and lactobacillus, B.cereus in vitro[J]. J Henan Agric Sci, 2007, (4):86-88. (in Chinese)
- 李树鹏, 郝艳霜, 陈福星, 等. 黄芪多糖和 2 株益生菌体外抑菌作用研究[J]. 河南农业科学, 2007, (4):86-88.
- [57] Liang ZM, Liao XG, Wen XM, et al. Protective effect of rosinic acid on oxidative lung injury in asthmatic mice[J]. China Anim Husbandry Vet Med, 2017, 44(12):3650-3655. (in Chinese)
- 梁正敏, 廖晓光, 文雪梅, 等. 迷迭香酸对哮喘小鼠氧化性肺损伤的保护作用[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(12):3650-3655.

· 学术活动预告 ·

第十三届中国医药生物技术论坛 暨首届中国医药生物大会首轮通知

为响应国家创新驱动发展战略,加速医药生物技术成果转化与国际协同共享,切实发展新质生产力,中国医药生物技术协会联合海西医学联盟、温州医科大学等机构,将于 2025 年 10 月在温州举办第十三届中国医药生物技术论坛。会议以“创新驱动 智领未来——构建新药研发新质生产力,加速生物技术成果转化,打造生物医药产业生态圈”为主题,以“新药创制”和“成果释放”为核心,围绕细胞和基因治疗产品、生长因子、抗体、溶瘤病毒等创新药物的开发及 AI 赋能新药研发、合成生物技术、微组织与类器官技术、体外诊断技术、生物制药工程技术等前沿技术设置专题研讨,会议将采用主题报告、专题互动、展览展示、项目路演、圆桌对话等多种形式,诚邀全球同仁共商技术转化路径,共建国际合作生态!

论坛主题: 创新驱动 智领未来——构建新药研发新质生产力,加速生物技术成果转化,打造生物医药产业生态圈

论坛时间: 2025 年 10 月下旬

论坛地点: 浙江省温州市(详细时间地点请见第二轮通知)

论坛对象: 国内外从事医药生物技术研究开发、生产、管理和临床应用的专家学者、企业家、政府部门领导;中国医药生物技术协会会员;生物医药相关园区领导等。

论坛内容: 1. 主论坛:拟邀院士专家、有关部委司局或行业协会负责同志,围绕我国医药生物技术发展政策,医药生物技术重点领域、热门领域、前沿技术发展动态、趋势等方向作主旨报告。

2. 专题分论坛:聚焦医药生物技术科技前沿,行业发展热点,拟举办十余场以干细胞与再生医学药物、免疫细胞药物、基因治疗药物、溶瘤病毒药物、抗体药物、生长因子类药物为主题的新药创制分论坛;以 AI 赋能新药研发、合成生物技术、微组织与类器官技术、体外诊断技术、生物制药工程技术等为主题的前沿技术进展与转化分论坛;以临床前研究、临床研究、临床应用为主题的临床相关分论坛。

3. 项目转化与展览展示:面向科研院所及协会会员企业征集最新科研成果、可转化交易成果、投融资需求;邀请国家自然科学基金项目团队、创新创业大赛优胜企业/团队,大会期间进行集中项目路演及展览展示,并邀请投资机构参与,促进合作交流。

会议详情及报名请登录中国医药生物技术协会网站 <http://www.cmba.org.cn/admin/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=30&id=129> 查阅。