

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.03.004

肺 - 肠轴：儿童呼吸道感染与肠道微生物生态的相关性

朱文霞 武艺林 刘辉 姜彩妮 霍莉莉

【摘要】 肠道菌群是作为维持器官微环境的重要调节剂，由肠道 - 重要器官轴发挥作用。多项研究表明，肠道菌群及其代谢产物可有效预防和治疗呼吸系统疾病。然而，由于儿童肠道菌群的组成与成年人不同，并且其免疫系统正处于发育过程中，因此关于儿童肠道菌群与呼吸道感染之间相互作用的研究仍然很少。该文从“肺 - 肠轴”角度介绍了呼吸道感染儿童肠道菌群的变化，并分析了儿童肠道菌群与免疫功能和呼吸道感染之间的相关性，期望能为临床从肠道菌群入手治疗儿童呼吸道感染提供参考。

【关键词】 肺 - 肠轴；肠道菌群；儿童呼吸道感染；免疫系统

Lung-gut axis : the microbial crosstalks in children with respiratory tract infection Zhu Wenxia, Wu Yilin, Liu Hui, Jiang Caini, Huo Lili. Disease Prevention Department, Shanghai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China

Corresponding author, Huo Lili, E-mail: huolili2020@163.com

【Abstract】 Gut microbiota, as an important regulator of maintaining organ microenvironment, composes of the gut-organ axis. Many evidences have shown that gut microbiota and its metabolites can be used as a therapeutic strategy to effectively prevent and treat respiratory diseases. However, because the composition of children's gut microbiota is different from that of adults and the dynamic development of immune system, researches on the interaction between children's gut microbiota and respiratory infection remains scarce. Here, we introduced the changes in the gut microbiota of children with respiratory tract infection from the perspective of lung-gut axis, and analyzed the relationship between the gut microbiota and immune function of children and respiratory infection, aiming to provide reference for clinical treatment of pediatric respiratory infection from the aspect of gut microbiota.

【Key words】 Lung-gut axis; Gut microbiota; Pediatric respiratory infection; Immune system

肠道菌群是寄居在人体肠道内的微生物群，数目在 40 万亿左右，其基因总数约为人自身基因数目的 150 倍^[1]。从数据可以看出肠道菌群是一个非常庞大的群体，因此也被称作人体的“第二基因组”“第二大脑”“肠脑”。与人体其他部位的微生物群相比，肠道微生物群具有巨大的细菌类群和丰富的种类，因此，对人体其他器官、功能的影响也是多种多样的，从肠道菌群入手治疗各类疾病将成为一种新的趋势^[2]。自 2019 年年末新型冠状病毒肺炎（新冠肺炎）疫情爆发以来，呼吸道感染成为了最受社会关注的问题之一，其中免疫系统尚未发育完善的儿童也深受其威胁。因此，本文通过分析近年相关文献，总结肠道菌群与儿童免疫发育及呼吸道感染的相关性，为使用益生

菌等肠道微生态制剂辅助治疗儿童呼吸道感染提供依据。

一、肠道菌群在人体生命过程的重要作用

肠道菌群一般作为模式识别受体（PRR）参与人体的生命活动，可促进宿主免疫系统的成熟，调节肠道中保护性 Ig（如 IgA）的分泌，帮助生物体合成维生素和胆汁酸等^[35]。这对宿主的免疫反应、营养物质代谢等多个方面有重要的影响^[6]。

尽管肠道菌群与人体内环境没有直接接触，但肠道菌群仍可发挥系统性作用，促进器官之间的交流，这主要通过短链脂肪酸（SCFA）来完成，如参与细胞碳水化合物和脂肪酸代谢，通过芳基羟受体调节大脑免疫细胞及胶质细胞的成熟，通

过长链脂酰 CoA 合成酶 1/ 丝裂原活化蛋白激酶 / 核因子- κ B (ACSL1/MAPK/NF- κ B) 信号通路, 对 TNF- α 介导的单核细胞产生巨噬细胞趋化蛋白-1 具有促进作用, 从而增强机体抗炎能力, 并通过作用于 2 型辅助性 T 淋巴细胞 (Th2) 来缓解微生物引起的过敏性肺部炎症^[51]。另外, 万古霉素等抗菌药物的使用会降低肠道 SCFA 水平, 从而增加过敏性肺部疾病的发生率^[11]。此外, SCFA 诱导炎性树突状细胞凋亡, 从而影响全身和器官的免疫模式^[2]。在人体不同微环境中, SCFA 以不同的存在形式参与生命活动, SCFA 主要由乙酸、丙酸和丁酸构成, 这三者约占所有 SCFA 的 95%。研究表明, 乙酸可调节交感神经张力和心脏收缩力, 从而影响血压和心功能^[13]。丙酸和丁酸可增强肠道上皮屏障能力, 同时对肠道炎症具有治疗作用^[14]。丙酸还可减少缺氧诱导肺泡 (主要是 CD68) 和间质 (CD68 和 CD163) 肺巨噬细胞的积聚, 从而起到减轻肺部炎症的作用^[15]。可见 SCFA 是肠道菌群全身作用的关键执行者, 在防御感染、减轻自身免疫性疾病和抗肿瘤治疗中发挥着重要作用。

二、儿童肠道菌群和免疫系统的动态发育

过去认为胎儿处于无菌的子宫环境中。但是, Mishra 等^[16]利用 16S rRNA 基因测序技术对胎儿各器官的微生物进行了分析, 在孕中期检测到胎儿肠道、皮肤、胎盘和肺部存在着微弱的微生物信号, 并在胎儿组织中发现了包括葡萄球菌和乳酸杆菌在内的几种活菌株, 它们在体外诱导了胎儿肠系膜淋巴结记忆性 T 淋巴细胞的激活, 并作为抗原促进了胎儿在子宫内的免疫发育。研究结果表明, 即使在胚胎期, 胎儿也已经与微生物接触并进行了信息交换。受年龄、性别、喂养方式、环境等影响, 新生儿肠道菌种和数量呈上升趋势, 1 岁时婴儿肠道菌群的数量迅速增加^[17]。自 5 岁后, 儿童肠道菌群多样性生长速率降低, 菌群组成趋于稳定, 但其数量和种类仍低于成人^[18]。青春期儿童因受体内激素变化的影响, 其肠道菌群发生了改变。较青春期前, 青春期儿童在梭菌目、梭菌科及粪杆菌属占比下降, 而伯克霍尔德菌目占比上升, 同时安德克菌属 (*Adlercreutzia*)、瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*)、多尔菌属 (*Dorea*)、梭菌属 (*Clostridium*) 和副拟杆菌属 (*Parabacteroides*) 的丰度与睾酮水平有关^[19]。儿童肠道菌群的发育是一个从幼稚到成熟、简单到复杂、变化到稳定的过

程。在这个过程中, 肠道菌群不仅作为抗原激活了初始的免疫反应, 同时其代谢产物经过多重途径, 促进了儿童免疫机制的完善^[15]。

儿童的免疫系统与成人的免疫系统不同, 随着年龄的变化, 其免疫系统处于动态发育过程。儿童早期的特异性免疫还不够完善, 更多依赖于非特异性免疫的 PRR 来识别危险相关分子模式或病原体相关分子模式。早在胎儿时期, 人体的免疫系统就被激活。Aboussahoud 等^[20]发现, PRR 和先天免疫 Toll 样受体基因在胎儿各个时期均有不同程度的表达。新生儿的中性粒细胞比成人少^[21]。婴儿中高水平的 IL-6 会减少中性粒细胞的募集, 从而减少炎症的发生^[22]。新生儿的自然杀伤 (NK) 细胞对抑制转化生长因子- β (TGF- β) 非常敏感, 降低了细胞毒性和 IFN- γ 的产生, 在控制病毒感染中起着重要作用^[23]。虽然儿童免疫系统尚未发育完善, 但是它有独特的免疫器官——胸腺。胸腺在胎儿期及新生儿期极其活跃, 出生后开始萎缩, 直至青春期完全退化。胸腺产生的调节性 T 淋巴细胞 (Treg) 在生命早期十分活跃, 在免疫调节中具有重要作用, 随着儿童年龄的增长, 其功能逐渐减退^[24]。在关于新冠肺炎的调查中发现, T 淋巴细胞的减少程度与病情轻重相关^[25]。儿童由于胸腺及 Treg 的存在, 使得其在抵御新型冠状病毒 (新冠病毒) 上有独特的优势。因此一些研究者认为儿童的免疫系统并非不完美, 因为在生命的早期阶段, 这样的免疫系统可为他们提供保护。

与成人相比, 儿童免疫系统的发育受外界环境影响很大, 肠道菌群是其中的一条重要途径。肠道菌群及其产生相关的 SCFA, 给婴儿一定的黏膜免疫刺激作用, 并促进其免疫系统的成熟^[26]。研究显示, 肠段丝状菌 (SFB) 检出率随年龄的升高逐渐减少, 其与肠道黏膜免疫息息相关, 在 SFB 检出阳性的儿童中, 肠液特异性 IgA 水平高于阴性的儿童, 并且阳性组回肠末端黏膜 IL-17A 细胞数量少于阴性组^[27]。由此可见, 儿童肠道菌群与免疫系统均处于一个动态发育的过程中, 并且儿童肠道菌群的正常定植对免疫系统健康发育具有促进作用。

三、肺-肠轴

基于儿童肠道菌群与免疫系统动态发育及肠道菌参与多系统功能发育的特点, 考虑目前呼吸道感染广受重视, 但是现有抗感染治疗存在缺陷

的情况,由 Budden 等^[28]提出的肺、肠依靠胚胎同源性、免疫通道、神经通道等各种途径相互关联的“肺-肠轴”理论,可成为防治儿童呼吸道感染的一个新的指导方向。

1. 儿童肠道菌群与呼吸道感染具有相关性

相关研究表明,肠道菌群可以直接调节肺部的免疫功能。首先,儿童暴露于外界环境中,微生物菌落逐渐生长,免疫系统不断暴露于外源抗原,这是免疫系统不断完善的外界因素,肠道菌群影响儿童的免疫系统,为感染性疾病提供了持续的病原体^[2]。肠道菌群的紊乱可以诱导小鼠对流行性感冒(流感)病毒产生不同的细胞免疫反应,其中 Th1 和 Th2 受肠道菌群的影响较大,而 Th17 则不显著^[29]。动物研究显示,肠道菌群紊乱的小鼠更易受到呼吸道合胞病毒(RSV)的侵害,导致病毒载量升高,感染加重^[30]。感染 RSV 的婴儿粪便 16S rRNA 基因测序结果表明,中度和重度感染患儿的 S247、梭菌、嗅杆菌科(*Odoribacteraceae*)、乳杆菌和放线菌的丰度高于正常婴儿,严重 RSV 患儿的莫拉菌科菌群减少^[31]。在儿童哮喘研究中,16S rRNA 基因测序结果表明,哮喘儿童粪便标本中的毛螺菌属(*Lachnospira*)、韦荣球菌属(*Veillonella*)、栖粪杆菌属(*Faecalibacterium*)和罗思菌属(*Rothia*)减少,SCFA 水平降低,这 4 种细菌均与疾病进展有关。研究人员认为,这些细菌的低丰度与 3 岁之前患哮喘的风险有较高的相关性^[32]。在婴儿支气管炎的研究中,健康婴儿肠道中的 4 个主要菌群为大肠埃希菌(30%)、双歧杆菌(21%)、肠杆菌/*Veillonella*-优势型(22%)和拟杆菌型(28%),而支气管炎患儿肠道中的主要菌群为肠杆菌(15%)和拟杆菌属(44%)^[33]。因此研究人员推测,拟杆菌属的主导地位可能使婴儿患上支气管炎的风险更高。在对儿童反复呼吸道感染(RRTI)的研究中,RRTI 患儿的肠道菌群多样性呈下降趋势,变形杆菌、拟杆菌、放线菌、疣状微生物、特氏弯曲杆菌和肠球菌等有害菌占主导地位,而真细菌、费卡杆菌和双歧杆菌等有益菌减少^[34]。与健康儿童相比,肺结核儿童的肠道菌群多样性减少,促炎细菌普雷沃菌、机会病原菌肠球菌升高,益生菌双歧杆菌等减少^[35]。肠道菌群与呼吸道感染之间的相互作用很难证明,由于环境、饮食或遗传因素引起的肠道菌群波动是否增加了呼吸感染的风险,或者呼吸道感染是否与肠道菌群相关,这需要进一步的研究探讨。

可以肯定的是,肠道菌群确实可以影响儿童的免疫系统,肠道菌群与儿童呼吸道感染之间存在相关性,因此,在呼吸道感染广受关注的当下,从肠道菌群着手防治呼吸道感染具有一定的可行性。

2. 基于肠道菌群的儿童呼吸道感染防治

肠道菌群可通过影响免疫系统来预防呼吸道疾病。一项双盲的随机对照研究显示,3~10岁学龄儿童每日补充益生菌可有效降低儿童咳嗽的发生率和抗生素频率^[36]。在儿童呼吸道感染的治疗中,广谱抗生素的使用可导致新生儿大肠杆菌 K1 败血症的发病率增加,益生菌疗法可诱导新生儿肠道固有淋巴样细胞的产生,从而促进血浆粒细胞集落刺激因子和中性粒细胞的增加,通过使用微生物相关的治疗策略而不是抗生素治疗,提高儿童对呼吸道感染的抵抗力,降低抗生素的使用频率^[37]。研究显示,益生菌可加强 SCFA 激活炎症小体、上调 IL-1 β 和 IL-10 的表达,并激活适应性免疫应答提高机体对病原菌及其他病原体的清除能力,实现抗病原微生物免疫的正向调节^[38]。同时在新冠肺炎疫情下,新一代益生菌(包括抗氧化益生菌、免疫益生菌等)被认为在防治新冠病毒感染方面具有一定的效果^[38]。

目前基于肠道微生态的治疗以益生菌的形式被广泛用于临床试验。与传统抗生素相比,结合肠道菌群治疗儿童呼吸道感染可带来更好的治疗效果^[39]。通过口服络酸羧酸活菌散治疗 RRTI,可显著提高患儿 Ig 水平,减少呼吸道感染次数,并减轻感染症状^[40]。临床研究表明,联合益生菌治疗儿童喘息性支气管炎对比常规治疗,可显著提高 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞和 NK 细胞比例,降低 CD8⁺T 淋巴细胞比例,同时对于肠道微生态也有一定的改善作用^[41]。

四、结 语

总之“肺-肠轴”理论正在逐渐被探索和理解,作为人体最大微生物生态系统,健康的肠道菌群是生命体不可或缺的组成部分。由于儿童肠道菌群与免疫系统处于动态发育的过程,肠道菌群紊乱极易导致免疫系统失调,从而影响呼吸道免疫。同时,呼吸道感染引起的免疫反应也会使肠道菌群出现紊乱。肠与肺之间的相互交流远远超出了我们的想象。呼吸道感染是儿童高发的疾病,新冠肺炎疫情下,对于儿童呼吸道感染的防治更是

重中之重,因此通过肠道菌群防治儿童呼吸道感染将成为一个新趋势。但目前仍缺乏对儿童肠道菌群与呼吸道感染间联系的深入研究,结合儿童肠道菌群与免疫系统均显示出旺盛的发育特征,因此在使用菌群进行干预时,是否要考虑引入或减少某些细菌的潜在影响,也将成为今后研究中应当注重的问題。

参 考 文 献

- [1] 沈茜,田继裕. 肠道菌群构成及其对免疫性疾病的影响. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19 (16): 82, 84.
- [2] 陈金华,刘欢宇,陈思玮,等. 益生菌对非酒精性脂肪性肝病的干预效果. 新医学, 2019, 50 (5): 384-387.
- [3] Pickard J M, Zeng M Y, Caruso R, et al. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*, 2017, 279 (1): 70-89.
- [4] Sun X, Shen J, Liu C, et al. L-Arginine and N-carbamoylglutamic acid supplementation enhance young rabbit growth and immunity by regulating intestinal microbial community. *Asian-Australas J Anim Sci*, 2019, 33 (1): 166-176.
- [5] Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (4): 223-237.
- [6] Olga L, Petry C J, van Diepen J A, et al. Extensive study of breast milk and infant growth: protocol of the Cambridge baby growth and breastfeeding study (CBGS-BF). *Nutrients*, 2021, 13 (8): 2879.
- [7] Sun M, Wu W, Liu Z, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*, 2017, 52 (1): 1-8.
- [8] Wang S Z, Yu Y J, Adeli K. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis. *Microorganisms*, 2020, 8 (4): 527.
- [9] Spichak S, Donoso F, Moloney G M, et al. Microbially-derived short-chain fatty acids impact astrocyte gene expression in a sex-specific manner. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 16: 100318.
- [10] Al-Roub A, Akhter N, Al-Sayyar A, et al. Short chain fatty acid acetate increases TNF α -induced MCP-1 production in monocytic cells via ACSL1/MAPK/NF- κ B axis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14): 7683.
- [11] Cait A, Hughes M R, Antignano F, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunol*, 2018, 11 (3): 785-795.
- [12] Xu S, Liu C X, Xu W, et al. Butyrate induces apoptosis by activating PDC and inhibiting complex I through SIRT3 inactivation. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 16035.
- [13] Poll B G, Xu J, Jun S, et al. Acetate, a short-chain fatty acid, acutely lowers heart rate and cardiac contractility along with blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 377 (1): 39-50.
- [14] Pace F, Rudolph S E, Chen Y, et al. The short-chain fatty acids propionate and butyrate augment adherent-invasive *Escherichia coli* virulence but repress inflammation in a human intestinal enteroid model of infection. *Microbiol Spectr*, 2021, 9 (2): e0136921.
- [15] Karoor V, Strassheim D, Sullivan T, et al. The short-chain fatty acid butyrate attenuates pulmonary vascular remodeling and inflammation in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (18): 9916.
- [16] Mishra A, Lai G C, Yao L J, et al. Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Cell*, 2021, 184 (13): 3394-3409.e20.
- [17] 张宁博. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染的疗效及安全性分析. 临床研究, 2021, 29 (9): 56-57.
- [18] Cheng J, Ringel-Kulka T, Heikamp-de Jong I, et al. Discordant temporal development of bacterial Phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. *ISME J*, 2016, 10 (4): 1002-1014.
- [19] Yuan X, Chen R, Zhang Y, et al. Gut microbiota: effect of pubertal status. *BMC Microbiol*, 2020, 20 (1): 334.
- [20] Aboussahou W S, Smith H, Stevens A, et al. The expression and activity of Toll-like receptors in the preimplantation human embryo suggest a new role for innate immunity. *Hum Reprod*, 2021, 36 (10): 2661-2675.
- [21] 李沛. 住院新生儿中性粒细胞减少发病调查及非感染时粒细胞 CD162、CXCR2、CXCR4 表达的观察. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [22] Saso A, Kampmann B. Vaccine responses in newborns. *Semin Immunopathol*, 2017, 39 (6): 627-642.
- [23] Yu J C, Khodadadi H, Malik A, et al. Innate immunity of neonates and infants. *Front Immunol*, 2018, 9: 1759.
- [24] Coder B, Su D M. Thymic involution beyond T-cell insufficiency. *Oncotarget*, 2015, 6 (26): 21777-21778.
- [25] 马静静,伍丹丹,张吉翔,等. 新冠肺炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化及意义. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14 (10): 759-763.
- [26] Hollister E B, Riehle K, Luna R A, et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*, 2015, 3: 36.
- [27] 刘伟荣,舒小莉,顾伟忠,等. 儿童肠道分节丝状菌年龄分布特征及其与肠黏膜免疫的关系. 中国当代儿科杂志, 2019, 21 (6): 534-540.
- [28] Budden K F, Gellatly S L, Wood D L A, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15 (1): 55-63.
- [29] Ghazal P, Dickinson P, Smith C L. Early life response to infection. *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 26 (3): 213-218.
- [30] 周火祥,李倩,王满,等. 抗生素诱导的呼吸道菌群缺失对小鼠 RSV 感染的影响. 中国微生态学杂志, 2021, 33 (3): 249-255.
- [31] Biesbroek G, Tsvitivadze E, Sanders E A M, et al. Early

- respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190 (11): 1283-1292.
- [32] Abt M C, Osborne L C, Monticelli L A, et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*, 2012, 37 (1): 158-170.
- [33] Simonyte Sjödin K, Vidman L, Rydén P, et al. Emerging evidence of the role of gut microbiota in the development of allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16 (4): 390-395.
- [34] Hasegawa K, Linnemann R W, Mansbach J M, et al. The fecal microbiota profile and bronchiolitis in infants. *Pediatrics*, 2016, 138 (1): e20160218.
- [35] Li L, Wang F, Liu Y, et al. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microb Pathog*, 2019, 136 : 103709.
- [36] Garaiova I, Paduchová Z, Nagyová Z, et al. Probiotics with vitamin C for the prevention of upper respiratory tract symptoms in children aged 3-10 years: randomised controlled trial. *Benef Microbes*, 2021, 12 (5): 431-440.
- [37] Clarke T B. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via NOD-like receptor ligands. *Infect Immun*, 2014, 82 (11): 4596-4606.
- [38] Belkina T, Averina O, Savenkova E, et al. Human intestinal microbiome and the immune system: the role of probiotics in shaping an immune system unsusceptible to COVID-19 infection. *Biology Bulletin Reviews*, 2021, 11 (4): 329-343.
- [39] Gray J, Oehrle K, Worthen G, et al. Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (376): eaaf9412.
- [40] 李瑞. 口服益生菌辅助治疗3-5岁儿童反复上呼吸道感染的临床疗效观察. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [41] 王彬, 张盼盼, 曹向可, 等. 补充益生菌对喘息性支气管炎患儿免疫和微生态变化的影响. *中国综合临床*, 2018, 34 (2): 109-114.
- (收稿日期: 2021-09-15)
(本文编辑: 林燕薇)

