doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 02. 015

· 综述 ·

细菌与儿童哮喘的关系

张沛林,牛超,符州 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725. 6　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2020)02-0048-03

Correlation between Bacteria and Asthma in Children

Zhang Peilin, Niu Chao, Fu Zhou (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

支气管哮喘由多种细胞及细胞组分参与[1]。儿童哮喘的发生受遗传因素影响,也受环境因素诱导。遗传因素主要指特应质家族史,环境因素包括接触变应原情况、社会经济状况、某些药物等[1]。哮喘发作常伴随呼吸道感染,常见有病毒、细菌等。传统观点认为,病毒及非典型细菌的感染可促进哮喘的发生发展[2],但越来越多的研究[3-4]表明,细菌对哮喘也有不可忽视的影响。哮喘的急性发作,常以细菌感染为诱因,但其对哮喘变应性及未来喘息的影响,目前尚无明确定论,由此临床上是否使用抗生素在哮喘个体化治疗方案中一直存在争议。

1　呼吸道细菌与哮喘

健康人群气道中有多种定植菌,如卡他莫拉菌、肺炎链球菌等,而哮喘患者气道定植菌的分布较健康人群有明显的变化。一项研究[5]表明,哮喘患儿较健康人群在气道菌群中存在更多的变形菌门的细菌(如流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌等),而拟杆菌门细菌(如乳酸杆菌、双歧杆菌等)更为少见。由此证明细菌与哮喘存在某种重要的关联。

Bisgaard H 等[6]在 2010 年的一项队列研究中对有哮喘病史母亲的婴儿从 4 周龄随访至 3 岁龄,发现婴儿早期呼吸道细菌的定植,尤其是多见于呼吸道且有致病作用的肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌的定植,可增加这些婴儿未来喘息的概率和次数。Larsen J M 等[7]通过研究婴儿气道肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌的定植情况及其产生的免疫反应,发现儿童期进展为哮喘的婴儿气道中,有异常增多的 IL-5、IL-13、IL-17 及 IL-10,揭示病理性的定植菌可能通过异常的免疫反应导致慢性气道炎症,从而导致哮喘发生。此外,有不少研究认为呼吸道细菌对哮喘的治疗难度、反复喘息等也有重要的促进作用。Jartti T 等[8]研究发现,首次喘息的患儿中有一半患儿存在呼吸道细菌定植或感染,且存在气道细菌定植患儿的住院时间和喘息复发风险均高于未发现定植菌的患儿。Green B J 等[9]通过对 28 例难治性重症哮喘患者的研究发现,气道细菌定植可导致哮喘病程延长、气道中性粒细胞分类计数上升,同时可削弱支气管扩张剂对肺功能的改善作用;哮喘患者的气道定植菌可导致更严重的气道阻塞,且与气道中性粒细胞浸润有关;细菌的定植有可能更容易出现对当前哮喘治疗无反应型的哮喘发作。

然而一些研究认为,呼吸道细菌不会诱发或加重哮喘,甚至对哮喘具有保护作用。有研究[10]发现,豚鼠哮喘模型腹腔分别注入金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、链球菌、肺炎链球菌后,这 4 种细菌组豚鼠肺泡灌洗液中的白细胞和嗜酸粒细胞水平及肺部切片的病理改变均较无细菌哮喘组轻,提示以上 4 种细菌可能对哮喘发作有一定拮抗作用。但该研究为腹腔注入细菌,并未采用实验方法证明气道中也有同种细菌的大量定植,可能导致结果偏倚。Preston J A 等[11]通过对小鼠哮喘模型气道注入肺炎链球菌,发现感染肺炎链球菌或存在肺炎链球菌抗原的气道有更多具有分泌功能的调节性 T 细胞(Treg 细胞),提示肺炎链球菌的定植可能具有抑制气道过敏性炎症的作用。

综上所述,对常见几种气道定植菌而言,多数研究认为卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌的气道定植具有促进哮喘发展的作用,但肺炎链球菌存在争议,可能与其作为革兰阳性菌,致病机制不同有关。对于肺炎链球菌,目前证明其对哮喘发展具有抑制作用的研究仅停留在动物实验阶段,而针对人群的队列研究和回顾性研究多认为其可促进哮喘发展,这可能取决于该菌与宿主气道的相互作用、该菌定植的数量及分布范围、与其他气道定植菌的相互影响等。

基金项目:国家自然科学基金项目,编号 81670018;国家自然科学基金青年科学基金项目,编号 81600022。
作者简介:张沛林(1994. 02-),女,硕士,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: 463142695@qq. com。
通讯作者:符州(1963. 02-),男,博士,教授,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: fu-zhou79@aliyun. com。

2 肠道细菌与哮喘

近年来肠道细菌尤其是幽门螺杆菌、肠道益生菌等与哮喘的关系已成为研究热点。幽门螺杆菌是消化性溃疡、胃癌的独立危险因素,但其在消化道以外的作用也引起了更多的关注。幽门螺杆菌与哮喘的关系仍有争议。一方面,部分学者认为幽门螺杆菌可能抑制哮喘的发展。Chen Y 等[12]研究表明,在儿童低龄时期感染幽门螺杆菌与哮喘发作呈负相关,且与过敏性鼻炎、湿疹等其他过敏疾病也呈负相关;也有研究[13]发现,幼儿时期感染幽门螺杆菌可明显降低未来湿疹的发病率;Lim J H 等[14]通过大样本回顾性分析发现,<40 岁的成人感染幽门螺杆菌可抑制哮喘发生,但与其他过敏性疾病发生无相关性。另一方面,也有研究提示幽门螺杆菌可促进哮喘的发展。Den Hollander W J 等[15]发现感染幽门螺杆菌的欧洲儿童比未感染者哮喘发病率更高,且幽门螺杆菌毒力因子 Cag A 阴性者存在更大的发病发生风险。此外,幽门螺杆菌抗体阴性的母亲所生的孩子,若儿童期感染幽门螺杆菌,也会增加哮喘发生风险,因此,幽门螺杆菌与哮喘的关系可能与患者年龄、人种及幽门螺杆菌分型等有关,尚需进一步研究证实。

有研究[16]显示,正常菌群对健康肠黏膜的维持有重要意义,一旦肠道菌群紊乱,不仅将导致肠道功能的紊乱,同时也会导致肠外免疫紊乱。目前多项研究[15-17]表明,肠道益生菌在支气管哮喘的发生发展中起抑制作用。Verhulst S L 等[17]早在 2008 年将 154 例正常分娩的足月新生儿纳入前瞻性研究,在 3 月龄时检测粪便中的菌群,发现厌氧菌水平升高可增加 1 岁时喘息发生的风险,而梭菌水平增加与喘息的发生呈负相关。Sagar S 等[18]发现乳酸杆菌和双歧杆菌具有抗炎作用,且与布地奈德抗炎效果相似,均能抑制气道炎症、肥大细胞脱颗粒、T 细胞活化及气道重塑,双歧杆菌还能诱导产生 Treg 细胞,从而达到防治哮喘的作用。Verheijden K A 等[19]发现,双歧杆菌与果糖寡聚体口饲可有效抑制致敏小鼠的哮喘炎性反应。因此,肠道益生菌对哮喘的发生发展可能具有抑制作用,未来有望成为哮喘防治的有效措施。

3 抗生素使用与哮喘

近年来,哮喘患儿是否使用抗生素一直存在争议。已有较多研究[18-21]表明,儿童早期使用抗生素会增加日后喘息发生的风险,甚至这种风险可持续至学龄期[20]。原因可能是早期抗生素的使用可抑制一些细胞因子的产生,而这些细胞因子对于机体预防呼吸道合胞病毒及鼻病毒有重要作用[21]。此外,抗生素也可能导致机体肠道菌群失调,引起 Th1/Th2 失衡,增加哮喘发生的风险[22]。

然而 Celedon J C 等[23]研究发现,有过敏性疾病家族史的儿童在生后第 1 年使用抗生素与未来 5 年喘息、过敏性鼻炎等无相关性。Schwerk N 等[24]选择了 42 例有严重持续喘息且无急性肺部感染症状的患儿,对其进行肺泡灌洗液的细胞分类计数及病原学分析,发现 34 例患儿(81%)为中性粒细胞增多为主的炎症,且其中 20 例患儿肺泡灌洗液中细菌菌落数≥10^4/mL,随访至少 6 个月后,发现使用抗生素的患儿中 92% 的患儿有明显的症状改善,说明对于严重持续喘息的患儿,抗生素使用具有十分重要的意义。

2018 年 GINA 哮喘指南[25]提出不推荐哮喘急性发作时使用抗生素,除非已明确合并肺部感染(如发热、脓性痰、肺炎影像学证据等),并且在使用抗生素前,应使用激素进行积极治疗。但对于已有严重持续喘息的患儿,尤其是中性粒细胞性哮喘,抗生素的使用可能仍然具有必要性[24],还需更多研究加以证实。

4 细菌疫苗与哮喘

随着哮喘发病率逐年上升,哮喘的医疗投入及社会关注度逐年增加,如何预防哮喘发作成为目前的研究热点,其中细菌疫苗对哮喘是否存在保护作用也成为了新的话题。目前认为细菌疫苗对哮喘的作用并不在于能预防细菌定植或感染,有研究[26]发现肺炎链球菌 7 价疫苗(PCV7)与哮喘患儿气道肺炎链球菌的定植无相关性,即使接种过 PCV7 的患儿,仍有较高的肺炎链球菌检出率。而疫苗的作用机制可能与其细菌所携带抗原引起的机体免疫反应有关。Thorburn A N 等[27]和 Zhang L 等[28]分别对成年小鼠和幼年小鼠接种 PCV7,均发现能降低日后出现气道过敏的风险,主要作用于 Treg 细胞,通过促进 Treg 细胞的活化、抑制 Th2 细胞发挥预防和治疗气道过敏的作用。同时,Samary C S 等[29]发现卡介苗能有效抑制哮喘小鼠的气道重塑,且通过皮下注射或鼻内注射均有抑制作用,通过对小鼠炎症因子分析,考虑其与促进 Treg 细胞增殖及 IL-10 的产生及抑制 Th2 相关细胞因子的产生有关。但一项 Meta 分析[30]指出,卡介苗不能有效预防儿童哮喘、特应性皮炎、过敏性鼻炎等过敏性疾病,其与哮喘的关系尚需更多研究证实。

5 总结

综上所述,细菌对哮喘的影响目前尚无明确的结论,需更多研究来证实,尤其是肺炎链球菌等革兰阳性菌对气道的影响,以及幽门螺杆菌的肠外影响,亟待较多研究加以证明,而对于肠道益生菌,通过维护机体免疫功能,对哮喘有一定预防及治疗作用。此外,抗生素的使用仍处于争议阶段,但对于持续严重喘息或合并肺部感染的患儿,建议使用抗生素足疗程治疗。对于哮喘的防治,细菌疫苗的研究是一个新的极有前景的方向,有望成为哮喘常规预防和治疗方案之一。

参考文献:

[1] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 706-709.

[2] THOMAS A O, LEMANSKE R F, JACKSON D J. Infections and their role in childhood asthma inception [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2014, 25(2): 122-128.
[3] 朱道娟, 彭东红. 细菌定植或感染与儿童哮喘的关系研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(6): 63-65.
[4] 刘彤彤, 符州. 呼吸道定植菌与儿童喘息性疾病关系研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(4): 61-64.
[5] HILTY M, BURKE C, PEDRO H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways [J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8578.
[6] BISGAARD H, HERMANSEN M N, BONNELYKKE K, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study [J]. BMJ, 2010(341): c4978.
[7] LARSEN J M, BRIX S, THYSEN A H, et al. Children with asthma by school age display aberrant immune responses to pathogenic airway bacteria as infants [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(4): 1008-1013.
[8] JARTTI T, KUNEINEN S, LEHTINEN P, et al. Nasopharyngeal bacterial colonization during the first wheezing episode is associated with longer duration of hospitalization and higher risk of relapse in young children [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(2): 233-241.
[9] GREEN B J, WIRIYACHAIPORN S, GRAINGE C, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100645.
[10] 陈江华, 刘金保, 陆丽, 等. 发病前细菌感染抑制过敏性哮喘发作的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2006(10): 2053-2054.
[11] PRESTON J A, THORBURN A N, STARKEY M R, et al. *Streptococcus pneumoniae* infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells [J]. Eur Respir J, 2011, 37(1): 53-64.
[12] CHEN Y, BLASER M J. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma [J]. J Infect Dis, 2008, 198(4): 553-60.
[13] AMBERBIR A, MEDHIN G, ABEGAZ W E, et al. Exposure to *Helicobacter pylori* infection in early childhood and the risk of allergic disease and atopic sensitization: a longitudinal birth cohort study [J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(4): 563-571.
[14] LIM J H, KIM N, LIM S H, et al. Inverse relationship between *Helicobacter pylori* infection and asthma among adults younger than 40 years: a cross-sectional study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(8): e2609.
[15] DEN HOLLANDER W J, DER VOORT A M S, HOLSTER I L, et al. *Helicobacter pylori* in children with asthmatic conditions at school age, and their mothers [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(8): 933-943.
[16] MASLOWSKI K M, VIEIRA A T, NG A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 [J]. Nature, 2009, 461(7268): 1282-1286.
[17] VERHULST S L, VAEL C, BEUNCKENS C, et al. A longitudinal analysis on the association between antibiotic use, intestinal microflora, and wheezing during the first year of life [J]. J Asthma, 2008, 45(9): 828-832.
[18] SAGAR S, MORGAN M E, CHEN S, et al. *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus rhamnosus* treatment is as effective as budesonide at reducing inflammation in a murine model for chronic asthma [J]. Respir Res, 2014, 15: 46.
[19] VERHEIJDEN K A, WILLEMSEN L E, BRABER S, et al. The development of allergic inflammation in a murine house dust mite asthma model is suppressed by synbiotic mixtures of non-digestible oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V [J]. Eur J Nutr, 2016, 55(3): 1141-1151.
[20] GOKSOR E, ALM B, PETTERSSON R, et al. Early fish introduction and neonatal antibiotics affect the risk of asthma into school age [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2013, 24(4): 339-244.
[21] SEMIC-JUSUFAGIC A, BELGRAVE D, PICKLES A, et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(8): 621-630.
[22] MCLOUGHLIN R M, MILLS K H. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(5): 1097-1107.
[23] CELEDON J C, LITONJUA A A, RYAN L, et al. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1): 72-75.
[24] SCHWERK N, BRINKMANN F, SOUDAH B, et al. Wheeze in preschool age is associated with pulmonary bacterial infection and resolves after antibiotic therapy [J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27913.
[25] BATEMAN E D, HURD S S, BARNES P J, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. Eur Respir J, 2018, 51(2): 81.
[26] ESPOSITO S, TERRANOVA L, PATRIA M F, et al. *Streptococcus pneumoniae* colonisation in children and adolescents with asthma: impact of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and evaluation of potential effect of thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 12.
[27] THORBURN A N, O'SULLIVAN B J, THOMAS R, et al. Pneumococcal conjugate vaccine-induced regulatory T cells suppress the development of allergic airways disease [J]. Thorax, 2010, 65(12): 1053-1060.
[28] ZHANG L, GAO H, YANG T, et al. Infant 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization alters young adulthood $CD4^+$ T cell subsets in allergic airway disease mouse model [J]. Vaccine, 2014, 32(18): 2079-2085.
[29] SAMARY C S, ANTUNES M A, SILVA J D, et al. Impact of Bacillus Calmette-Guerin Moreau vaccine on lung remodeling in experimental asthma [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2013, 189(3): 614-623.
[30] LINEHAN M F, NURMATOV U, FRANK T L, et al. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(3): 688-695.

（编辑：邓境）
（收稿日期：2018-11-17　修回日期：2019-01-30）