

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201704025

· 综述 ·

益生菌对变应性鼻炎的防治及其上游免疫调节机制的研究进展

申 迹, 项锦银

(重庆市长寿区人民医院 耳鼻咽喉科, 重庆 401220)

关键词: 变应性鼻炎; 益生菌; 树突状细胞; Toll 样受体

中图分类号: R765.21

文献标识码: C

[中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(4): 388-391]

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是耳鼻咽喉头颈外科的常见病之一,是机体接触变应原后主要由IgE介导的鼻黏膜变态反应性疾病,AR主要有鼻阻、鼻痒、喷嚏及流清涕等临床表现,随着病情的发展,AR可导致患者生活质量下降,如影响睡眠、学习及工作等,甚至使患者心理和精神状况受损,加重患者医疗负担,已经成为一个全球性的健康问题。根据流行病学调查,AR在欧洲和北美的平均患病率约为25%^[1],我国成人自报平均患病率约为11%^[2],在我国西部主要城市的平均患病率甚至达到了34%左右^[3]。AR的发病机制是由辅助性T细胞(Th)0~17系列中Th1/Th2及调节性T细胞(Treg)/Th17免疫反应失衡引发的以鼻黏膜Th2和Th17免疫反应占优势的变应性炎症,而树突状细胞在这一失衡中产生重要作用。目前对于AR的治疗方式包括避免接触变应原、局部及全身药物治疗、特异性免疫治疗、手术治疗及宣传教育等,益生菌作为一种新型免疫调节剂,对变态反应性疾病的辅助预防和治疗作用日益引起广泛关注,本文将益生菌对变应性鼻炎防治作用及基于树突状细胞的上游免疫调节机制进行综述。

1 益生菌

1.1 益生菌的概念

Fuller^[4]在1989年最早提出益生菌是可从外界获得的通过改善肠道微生态平衡而对宿主产生有益作用的活菌。2001年联合国粮农组织和世界卫生

组织协作完成的关于健康和食物中益生菌营养性报道中明确指出益生菌是一类在适当的摄入量时会对宿主机体带来益处的活体微生物^[5]。人类胃肠道中的细菌大致分为共生菌、机会菌和致病菌,其中共生菌约占90%,包括双歧杆菌、乳酸杆菌、丙酸菌及球菌等,多为专性厌氧菌,这类细菌对宿主是有益的,大部分粘附在肠道黏膜,首先与树突状细胞的Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)结合产生信号进而发挥积极作用^[6-7],目前研究较多的益生菌大多属于双歧杆菌属和乳酸杆菌属,同时酵母菌属也被认为是益生菌的一种^[8-9]。

1.2 益生菌对变应性鼻炎的治疗作用

应用于治疗AR的菌株主要包括嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、副干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、加氏乳杆菌、双歧杆菌和克劳氏芽孢杆菌等。大量试验结果表明益生菌可用于治疗变应性鼻炎:在小鼠变应性鼻炎模型中,粪肠球菌FK-23提取物灌胃后可明显减轻鼻部症状,减轻鼻黏膜组织的嗜酸性粒细胞浸润并降低血清中特异性IgE^[10];2009年Ouwehand等^[11]采用随机双盲对照试验,对47名桦树花粉过敏的儿童进行研究,24名对照组,23名实验组,实验组给予 5×10^9 CFU/d的益生菌混合物,对照组给予安慰剂,益生菌混合物中含有25%的嗜酸乳杆菌NCFM和75%的乳双歧杆菌B1-04,发现服用益生菌混合物的患者鼻部症状有减轻趋势;也有研究者利用随机双盲空白对照方式,对草花粉引起的变应性鼻炎患者进行了为期5周的试验,试验组患者每天摄入剂量为 2.0×10^9 CFU副干酪乳杆菌LP-33,鼻炎患者生活指数明显改善^[12];Kim等^[13]对AR儿童给予鼠李糖乳杆菌6个月后,AR急性发作的累积发生率下降,并可持续至停药6个月后,

作者简介:申 迹,女,硕士,主治医师。
通信作者:申 迹,Email:909900648@qq.com

Kimura 等^[14] 研究认为嗜酸乳杆菌可有效减轻有关柳杉花粉的变应性鼻炎症状。

2 树突状细胞

2.1 树突状细胞的功能和分类

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前已知功能最强的专职抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC),来源于多能造血干细胞,分为髓样树突状细胞(myeloid dendritic cells, mDCs)和浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)两个亚群。这群细胞具有强大的活化初始幼稚型 T 细胞的能力,与变应性疾病的发生发展密切相关,参与变态反应的上游始动环节。DCs 作为免疫系统的哨兵,具有强大的捕获抗原的能力,能通过其表面重要的模式识别受体——Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)及时识别并捕捉病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)、损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)或微生物相关分子模式(microbe-associated molecular pattern, MAMP),从而启动细胞内信号转导通路,诱导特异性基因表达,发挥获得性免疫作用,诱导下游初始 T 细胞的增殖和分化,形成不同的免疫偏向。

2.2 Toll 样受体

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是树突状细胞一种古老而又保守的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),被称为机体最主要的抗原“传感器”。

TLRs 均为 I 型跨膜受体,由富含亮氨酸重复序列(leucine-rich repeats, LRRs)的胞外结构域、跨膜结构域和胞质 Toll/IL-1 受体(Toll/IL-1 receptor, TIR)结构域组成。迄今为止,已经确认发现 11 个 TLRs 成员^[15],分别命名为 TLR1 ~ TLR11,人类不同树突状细胞亚群表达不同 TLRs, pDCs 高表达 TLR7 和 TLR9, mDCs 则主要表达 TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6、TLR8,并选择性表达 TLR3^[16]。不同的 TLRs 可以识别结合不同配体分子:TLR2 的识别谱较广泛,可以识别肽聚糖、脂蛋白、脂磷壁酸、分枝杆菌、脂肽、酵母菌和支原体的某些成分等,TLR1 或 TLR6 可以协同 TLR2 形成组合识别;TLR3 则可以识别双链 RNA(double stranded RNA, dsRNA);TLR4 主要识别革兰氏阴性菌脂多糖(LPS);TLR5 所识别的配体是鞭毛蛋白;TLR7 和 TLR8 在种系发生上彼

此接近并且具有高度的序列同源性,因此,它们的配体识别有重叠区,TLR7/TLR8 主要识别单链 RNA(single stranded RNA, ssRNA);TLR9 介导对细菌 CpG DNA 序列的识别,TLR7 也可能作为辅助受体参与了 TLR9 对配体的识别^[17-21]。

TLRs 与各种配体相关模式分子结合后启动一系列信号转导,活化关键核转录因子 NF- γ B 及 MAPK 等,最终调控树突状细胞特异性免疫应答相关基因的转录和翻译。根据识别信号转导分子的不同 TLRs 信号转导主要分两个途径:TLR1、TLR2、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9 为依赖髓样分化因子 88(Myeloid differentiation factor 88, MyD88)的信号途径,TLR3 为非依赖 MyD88 的信号途径,而 TLR4 是目前已知唯一能激活依赖 MyD88 和非依赖 MyD88 两条信号通路的受体^[22]。

3 益生菌对变应性鼻炎的上游免疫调节功能

3.1 变应性鼻炎基于树突状细胞的上游免疫发病机制

鼻黏膜中富含免疫细胞,其中树突状细胞和 CD4⁺T 辅助性淋巴细胞数量众多,构成了鼻黏膜相关淋巴组织的重要功能部分。变应原接触鼻黏膜后,被树突状细胞捕获,接触并激活初始辅助性 T 淋巴细胞,从而决定免疫反应的方向^[23]。

鼻黏膜中的树突状细胞捕获变应原后通过 3 种信号诱导初始辅助性 T 淋巴的增殖与分化:①第一信号:DCs 将变应原加工为抗原肽,并形成抗原肽-MHC 类复合物与 T 细胞表面的 TCR-CD3 结合产生特异性抗原识别信号;②第二信号:同时树突状细胞表面 CD86、CD80 与 T 细胞表面的 CD28 结合形成 CD86/CD80-CD28 共刺激信号通路,促进 T 细胞增殖,启动特异性免疫应答;③第三信号:主要为 DCs 分泌的各种细胞因子,由 DCs 向初始辅助性 T 淋巴细胞(Th0)传递,并在其分化为 Th1、Th2 或者 Treg、Th17 的过程中起主导作用,DCs 分泌的白细胞介素-12(IL-12)和干扰素- γ (IFN- γ),可以诱导 Th0 向 Th1 细胞分化,分泌的 IL-4 诱导 Th0 向 Th2 细胞分化,分泌的 IL-10 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)则诱导 Th0 向 Treg 分化,分泌的 IL-1 β 、IL-6 和 IL-23 诱导 Th0 向 Th17 分化^[24-26]。在变应性鼻炎中,变应原主要与树突状细胞的 TLR4 相互作用,启动了非依赖 MyD88 的信号转导途径,激活相关基因转录翻译,使树突状细胞分

泌 IL-4、IL-1 β 、IL-6 和 IL-23 等细胞因子,诱导 Th0 向 Th2、Th17 优势分化,最终导致变应性鼻炎患者 Th1/Th2 及 Treg/Th17 的免疫失衡^[27-28],Th2 相关细胞因子将激活下游效应细胞,如 B 淋巴细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞等,从而导致变应性鼻炎的发生发展,Th17 细胞是重要的促炎细胞,介导变应性鼻炎患者鼻黏膜组织的炎症反应程度。

3.2 益生菌对变应性鼻炎树突状细胞功能的调节

益生菌的细胞壁成分、染色体 DNA 物质及可溶性代谢产物等可以通过 Toll 样受体(Toll-like receptors,TLRs)调节树突状细胞的功能,控制初始辅助性 T 淋巴细胞的极化状态和分化方向,进而参与防治变应性鼻炎的发生发展。

变应性鼻炎患者的树突状细胞在变应原的刺激下,细胞表面 TLR4 表达上调,且胞内非依赖 MyD88 的信号转导途径异常活跃,IL-4、IL-1 β 、IL-6 和 IL-23 等细胞因子的基因得到大量转录翻译,导致初始辅助性 T 淋巴细胞向 Th2 及 Th17 方向偏倚。有研究显示一种厌氧芽孢杆菌属益生菌——酪酸梭菌可以下调树突状细胞表面 TLR4 的表达,减弱甚至阻断变应原对树突状细胞 TLR4 非依赖 MyD88 的信号转导,使 Th2 及 Th17 方向的极化受到抑制^[29]。Emmanuelle 等发现非致病性大肠杆菌属 1917 号菌株却能够激活 TLR4 依赖 MyD88 的信号转导途径,使树突状细胞分泌 IL-12 和 IFN- γ 等 Th1 细胞分化因子,Th1 细胞反应得到增强^[30]。有学者研究得出经过婴儿双歧杆菌 35624 治疗的变应性鼻炎患者,外周血 IL-10 和 TGF- β 较对照组显著提高,Treg 功能增强,T 淋巴细胞的活化受到抑制及某些抑制性细胞因子的分泌增加,诱导了机体的免疫耐受,临床症状得到缓解,而树突状细胞 TLR2、TLR6 及 TLR9 依赖 MyD88 的信号转导途径在这一过程中起了重要作用。最近一项研究从深层海水提取出肠球菌属益生菌 TN-3 菌株,这是一种在日本近海发现的新型 G⁺ 乳酸菌菌株,将其灌胃干预小鼠 AR 模型,发现 TN-3 菌株可能通过自身 DNA 物质中的寡脱氧核苷酸序列(CpG ODN)激活树突状细胞表面的 TLR-9 促进了 IL-12 依赖的 Th1 型细胞反应,逆转了 Th2 型免疫反应的失衡^[31]。

4 小结

益生菌在变应性鼻炎的预防和治疗中起重要作

用,可以从免疫应答的上游源头纠正机体免疫功能的紊乱,缓解临床症状,改善患者的生活质量,今后应进一步加强对树突状细胞 Toll 样受体及其信号通路的研究,以找到更加有针对性的单一或者组成明确的组合益生菌治疗变应性鼻炎,且需采用更大规模的人群样本,长时间进行跟踪,以确定最佳菌株的种类、给药剂量、给药时间、给药途径、治疗效果的稳定性以及适用人群。

参考文献:

- [1] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update(in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and Aller Gen[J]. *Allergy*, 2008, 63(Suppl 86):8-160.
- [2] 韩德民,张罗,黄丹,等. 我国 11 城市变应性鼻炎自报患病率调查[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(5):378-384.
- [3] 钱迪,洪苏玲,杨玉成,等. 我国西部部分地区变应性鼻炎的流行病学抽样调查[J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(6):539-542.
- [4] Fuller R. Probiotics in man and animals[J]. *Appl Bacteriol*, 1989, 66(5):365-369.
- [5] Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions[J]. *J Leukocyte Biology*, 2011, 89(5):685-695.
- [6] Aureli P, Capurso L, Castellazzi AM, et al. Probiotics and health: an evidence-based review[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(5):366-376.
- [7] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285):59-65.
- [8] Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function[J]. *Brit J Nutr*, 1998, 80(Suppl 1):S147-171.
- [9] Sanders ME. Probiotics: considerations for human health[J]. *Nutr Rev*, 2003, 61(3):91-99.
- [10] 张清照. 益生菌提取物 LFK 对变应性鼻炎小鼠模型脾脏组织中 CD80 和 CD86 表达的影响[D]. 南京:南京医科大学, 2014.
- [11] Ouwehand AC. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(26):3261-3268.
- [12] Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis-a GA(2) LEN study[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010, 153(4):395-402.
- [13] Kim HJ, Kim HY, Lee SY, et al. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases[J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56(9):369-376.
- [14] Kimura G, Akagi H, Okada C, et al. Clinical effects of Lactobacillus acidophilus strain L-55-contained yogurt on symptoms of Jap-

- anese cedar pollen allergy[J]. *Arerugi*, 2012, 61(5):628-641.
- [15] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors[J]. *Curr Protoc Immunol*, 2015, 109(14):1-10.
- [16] Adams WC, Loré K. In vitro stimulation and detection of IFN α production in human pasmac-ytoid dendritic cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 820:215-230.
- [17] De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation[J]. *Cytokine*, 2015, 74(2):181-189.
- [18] Smits EL, Ponsaerts P, Berneman ZN, et al. The use of TLR7 and TLR8 ligands for the enhancement of cancer immunotherapy[J]. *Oncologist*, 2008, 13(8):859-875.
- [19] Ellegård R, Crisci E, Burgener A, et al. Complement opsonization of HIV-1 results in decreased antiviral and inflammatory responses in immature dendritic cells via CR3[J]. *J Immunol*, 2014, 193(9):4590-4601.
- [20] Chamorro S, García-Vallejo JJ. TLR triggering on tolerogenic dendritic cells results in TLR2 up-regulation and a reduced proinflammatory immune program[J]. *J Immunol*, 2009, 183(5):2984-2994.
- [21] Liang J, Fu J, Kang H, et al. The stimulatory effect of TLRs ligands on maturation of chicken bone marrow-derived dendritic cells[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2013, 155(3):205-221.
- [22] Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors[J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21(1):335-376.
- [23] Horiguchi S, Matsuoka T, Okamoto Y, et al. Migration of tumor antigen-pulsed dendritic cells after mucosal administration in the human upper respiratory tract[J]. *J Clin Immunol*, 2007, 27(6):598-604.
- [24] Trinchieri G. Interleukin-12 and regulation of innate resistance and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(2):133-146.
- [25] Brombacher F, Kastelein RA, Alber G. Novel IL-12 family members shed light on the orchestration of Th1 responses[J]. *Trends Immunol*, 2003, 24(4):207-212.
- [26] Smits HH, Van Beelen AJ, Hessel C, et al. Commensal Gram-negative bacteria prime human dendritic cells for enhanced IL-13 and IL-17 expression and enhanced Th1 development[J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(5):1371-1380.
- [27] Trompette A, Divanovic S, Visintin A, et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein[J]. *Nature*, 2009, 457(7229):585-588.
- [28] Chen D, Bellussi LM, Passali D, et al. LPS may enhance expression and release of HMGB1 in human nasal epithelial cells in vitro[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2013, 33(6):398-404.
- [29] Isono A, Katsuno T, Sato T, et al. Clostridium butyricum TO-A culture supernatant downregulates TLR4 in human colonic epithelial cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(11):2963-2971.
- [30] Adam E, Delbrassinne L, Bouillot C, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 activates DC and prevents house dust mite allergy through a TLR4-dependent pathway[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(1):1995-2005.
- [31] 朱鲁平,张清照,嶋田贵志,等. 肠球菌属益生菌对实验性变应性鼻炎的抗变态反应作用研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(7):555-562.

(收稿日期:2017-01-11)

· 消息 ·

远程投稿、查稿系统启事

本刊采用远程稿件采编系统进行投稿、查稿等,现就有关问题说明如下。

1. 作者投稿:登陆在线投稿系统(中文版),按操作提示投稿。第一次需先注册,原则上不再受理邮寄稿件和 Email 稿件。

2. 稿件查询:使用作者注册用户名和密码,可查询作者稿件审理进程和费用信息等。

有关投稿要求,请登陆本刊网站浏览。

网站登陆:<http://www.xyosbs.com/index.htm>