

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.16.007  
文章编号: 1005-8982 (2022) 16-0037-06

综述

## 短链脂肪酸与儿童哮喘的关系及治疗研究进展\*

吴玉苗<sup>1</sup>, 吴要伟<sup>2</sup>, 朱万青<sup>2</sup>, 雍亚云<sup>2</sup>, 李伟伟<sup>2</sup>

(1. 广西中医药大学第一临床医学院, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院 儿科, 广西 南宁 530023)

**摘要:** 支气管哮喘是儿童常见的呼吸系统疾病之一, 以慢性气道炎症和气道高反应性为特点。该文阐述了肠道菌群与儿童支气管哮喘的关系, 揭示了短链脂肪酸通过肺肠轴参与哮喘的发病机制, 提出了通过调节肠道菌群提高体内短链脂肪酸的丰度作为防治哮喘的有效策略。

**关键词:** 支气管哮喘; 短链脂肪酸; 肺肠轴; 儿童

**中图分类号:** R562.25

**文献标识码:** A

## Advances in the roles of short-chain fatty acids in the pathogenesis and treatment of pediatric asthma\*

Yu-miao Wu<sup>1</sup>, Yao-wei Wu<sup>2</sup>, Wan-qing Zhu<sup>2</sup>, Ya-yun Yong<sup>2</sup>, Wei-wei Li<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China; 2. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530023, China)

**Abstract:** Bronchial asthma is one of the common respiratory diseases in children and is characterized by chronic airway inflammation and airway hyperresponsiveness. This review elaborates on the relationship between gut microbiota and bronchial asthma in children, analyzes the involvement of short-chain fatty acids in the pathogenesis of asthma through the gut-lung axis, and discusses the possibility of preventing and treating asthma by increasing the abundance of short-chain fatty acids via the regulation of gut microbiota, which is worthy of further in-depth study.

**Keywords:** bronchial asthma; short-chain fatty acids; gut-lung axis; children

支气管哮喘(以下简称哮喘)是以慢性气道炎症和气道高反应为特点的异质性疾病<sup>[1]</sup>, 是儿科临床中常见的慢性疾病之一, 近年儿童发病率呈上升趋势<sup>[2]</sup>。许多研究认为肠道菌群失调与多种呼吸系统疾病联系紧密, 进而提出了“肺-肠轴”的观点<sup>[3]</sup>。短链脂肪酸作为肠道微生物的众多代谢产物之一, 在肺肠交流的环节中有着重要的作用<sup>[4]</sup>。故

本文综述了短链脂肪酸通过肺肠轴参与儿童哮喘相关发病机制及防治方案。

### 1 肠道菌群与肺的关系

健康人体有大量微生物定植, 包括细菌、病毒、真菌, 其中细菌是肠道和肺部最大的微生物群<sup>[5]</sup>, 对宿主有防御感染、维护屏障、免疫、代

收稿日期: 2021-11-22

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81860867); 广西自然科学基金(No: 2018JJA140356); 广西科技厅重点研发计划项目(No: 桂科 AB18221030)

[通信作者] 李伟伟, E-mail: 13878161612@163.com; Tel: 13878161612

谢、营养等生理功能<sup>[6]</sup>。人类肠道每毫升肠腔内含 有 10 万 ~ 1000 亿个细菌，是细菌定植最密集的器官，包括拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门和特尼古菌门，并且以厚壁菌门和拟杆菌门为主<sup>[7]</sup>。许多研究表明肠道菌群对肺部健康有着重要的影响，并且生命早期是肠道菌群失调导致许多呼吸系统疾病发展的最重要时期<sup>[8]</sup>。STOKHOLM 等<sup>[9]</sup>研究发现儿童早期发育过程中肠道微生物的成熟对哮喘的预防起关键作用。尤其生命早期肠道菌落中链球菌、拟杆菌及梭菌属的丰度的增加及双歧杆菌、粪杆菌属、毛螺菌属、韦永菌属和罗氏菌属数量减少与哮喘风险增加有关<sup>[10-11]</sup>。在卵清蛋白(OVA)诱导的气道炎症小鼠模型中，将毛螺菌属、韦氏菌属、罗氏菌属和粪杆菌接种进无菌小鼠肠道可减轻炎症，表明这些类菌群对气道炎症和哮喘具有保护作用<sup>[12]</sup>。进一步证实了肠道菌群的变化对肺的生理、病理具有重要作用。

以往的理论认为肺部是无菌的，然而近年大量研究表明，健康人的肺部也居住着与肠道不完全相同的微生物种群，其优势菌门为厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌属、梭杆菌属、酸杆菌属和放线菌门<sup>[5]</sup>，而与成人的微生物组略有不同，足月婴儿的微生物组由链球菌、普雷沃菌、奈瑟球菌、韦永菌、卟啉单胞菌和梭状芽胞杆菌组成<sup>[13]</sup>。有研究显示肺部疾病与肺部微生物群落的变化相关，如变形菌门(克雷伯菌)及厚壁菌门(链球菌属)数量在严重哮喘患者中显著增多，且变形杆菌门似乎是哮喘患者的主要的细菌门<sup>[14-15]</sup>。而肺中拟杆菌和梭杆菌丰度减少也可能与哮喘发病有关<sup>[16]</sup>。肺微生物群落变化不仅可以影响肺部疾病，当肺部发生炎症时，同样也会影响肠道微生物群。动物模型中用脂多糖刺激小鼠肺部会导致盲肠细菌(梭菌属和毛螺菌科)数量显著增加<sup>[17]</sup>；有研究表明，长期的抗结核治疗会广泛改变结核患者的肠道微生物群，如治疗组经抗结核药处理后，丹毒梭菌、梭杆菌、普氏菌数量增加，而布劳特菌、乳杆菌、粪球菌、瘤胃球菌、双歧杆菌均显著减少，并且这种失调状态在停止治疗后仍持续存在，但不会影响肠道菌群的整体多样性<sup>[18]</sup>。以上表明了肺肠间的交流是双向的。然而，仍缺乏关于肠道菌群和肺菌群微生物之间转移的直接证据。

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道微生物群的代谢产物，来源于难消化的膳食纤维的发酵，其中丁酸、丙酸和乙酸是人类和鼠类肠道中最丰富的短链脂肪酸，占总量的 90% ~ 95%<sup>[19]</sup>。肠道细菌中拟杆菌门(20%)和厚壁菌门(60%)是产生 SCFAs 的优势细菌门，两者均可生成乙酸<sup>[20]</sup>；丁酸主要由厚壁菌门中瘤胃球菌属、梭菌属、粪球菌属等产生；而拟杆菌门中如普氏菌属、拟杆菌属等则产生丙酸<sup>[21-22]</sup>。虽未完全清楚肺肠交流的机制，但肠道微生物发酵食物产生的多种 SCFAs 能通过血液循环进入肺组织；未被代谢的 SCFAs 能进入外周血液循环系统和骨髓进一步影响其免疫细胞和发育<sup>[23]</sup>，这是近年研究认为 SCFAs 参与肺肠交流的两条途径。

## 2 SCFAs 在儿童哮喘的发病中的作用机制

哮喘是一种复杂的炎症性疾病，其发病机制复杂，目前尚未完全明确，多认为与免疫、遗传、环境、感染和营养等因素有关，尤其是多种免疫细胞的驱动在哮喘的发病中起着重要的作用，如嗜酸性粒细胞、Th2 细胞、Th9 细胞、树突细胞、B 细胞、肥大细胞均可参与哮喘气道炎症的启动、慢性炎症持续过程及气道重塑<sup>[24]</sup>。其中气道炎症是哮喘的本质；气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR)是哮喘的重要病理、生理改变。

### 2.1 SCFAs 引起气道炎症

**2.1.1 激活 G 蛋白偶联受体(GPCRs)** GPCRs 是最大和最多样化的跨膜蛋白家族，其中 GPR41 和 GPR43 可以被 SCFAs 激活，故也称为游离脂肪酸受体 2 (free fatty acid receptor 2, FFAR2) 和 FFAR3<sup>[25]</sup>。肠道中结肠近端的 SCFAs 水平最高，可以被肠上皮细胞局部利用或通过肠道上皮细胞运输进入血液，激活 G 蛋白偶联受体(GPR43、GPR41 和 GPR109A)是 SCFAs 的信号转导机制之一<sup>[26]</sup>。通过对基因敲除小鼠的研究表明，GPR41 和 GPR43 与哮喘、结肠炎和关节炎等慢性炎症性疾病有关<sup>[27]</sup>。HALNES 等<sup>[28]</sup>发现 SCFAs 可以上调 *GPR41*、*GPR43* 基因表达，对哮喘气道有急性抗炎作用。然而，也有研究表示 SCFAs 对过敏性炎症的影响是通过结合 GPR41 减少树突状细胞介导的 Th2 反应，抑制过敏反应，而不

是取决于 GPR43<sup>[29]</sup>。有研究发现在急性过敏性气道炎症模型中, GPR43 缺陷型(Gpr43<sup>-/-</sup>)小鼠较野生型同窝小鼠表现出更严重的炎症, 且喂食醋酸盐小鼠的炎症显著减少, 而这种保护作用是通过与 GPR43 结合实现<sup>[30]</sup>。另一种由丁酸盐激活的 GPCR 是 GPR109A, 通过信号传导激活结肠巨噬细胞和树突细胞中的炎症小体通路。导致调节性 T 细胞和产生白细胞介素 10 (Interleukin-10, IL-10) 的 T 细胞分化, 在促进肠道稳态和调节炎症反应方面同样发挥着重要作用<sup>[31]</sup>。

**2.1.2 激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)** MAPK 信号通路可以调节多种细胞机制参与生物过程, 包括增殖、分化、凋亡和应激反应, 同时也是参与哮喘的一条重要通路<sup>[32]</sup>。MAPK 是 GPCRs 的下游信号级联反应, 其中细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2)、Jun N-末端激酶(JNK)、p38MAPK 和 ERK5 信号转导通路是在真核细胞中鉴定出的 4 种 MAPK 级联, 在信号转导中起关键作用<sup>[33]</sup>。哮喘气道中细胞因子和生长因子水平的提高导致 ERK1/2 的持续激活, 产生趋化因子和持续气道炎症<sup>[34]</sup>。因此通过抑制 ERK 信号通路可能具有治疗过敏性气道炎症的潜力。KIM 等<sup>[35]</sup>研究则发现激活 ERK1/2 介导的信号传导通路, 增加小鼠粪便中 SCFAs 丰度, 减轻肠道炎症, 并且 ERK1/2 激活是由 SCFAs 信号通过 GPR41 和 GPR43 诱导, 这些信号通路介导了小鼠的保护性免疫和组织炎症, 故认为 SCFAs 可以激活 ERK1/2 介导的信号通路缓解气道炎症。

**2.1.3 抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)** HDCA 是存在于真核细胞中一类蛋白酶, 有研究表明抑制 HDAC 活性可以减少小鼠呼吸道疾患<sup>[36]</sup>。SCFAs 信号传导另一机制则是抑制 HDAC, 在 SCFAs 中, 丁酸盐抑制 HDAC 活性作用最有效<sup>[37]</sup>, 但其机制尚不清楚, 可能与剂量依赖方式增加组蛋白乙酰化有关<sup>[38]</sup>。FOLKERTS 等<sup>[39]</sup>研究发现丁酸盐阻止了 OVA 致敏豚鼠精确切割肺切片中过敏原诱导的组胺释放和气道收缩, 是以浓度依赖性方式抑制免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 和非 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒, 并且这些效应均与 HDAC 的抑制有关, 而与 SCFAs 的受体 GPR41、GPR43 的刺激无关。最终的结果表明 SCFAs 通过抑制 HDAC 和表观遗传机制对关键肥大细胞信号转导器的转录下调,

抑制人类肥大细胞脱颗粒、细胞因子产生和过敏原诱导的气道收缩。

## 2.2 SCFAs 引起气道高反应

哮喘的发病与免疫系统关系密切, 尤其是 Th2 介导的炎症反应被认为是哮喘的核心分子机制。2 型固有淋巴样细胞 (type 2 innate lymphoid cells, ILC2) 具有产生 Th2 型细胞因子的能力, 是 Th2 细胞因子 IL-5 和 IL-13 的重要来源, 在哮喘发病机制中起着关键作用<sup>[40]</sup>。有研究人员证实肠道炎症性 ILC2 可以通过血液循环或者淋巴细胞从肠道迁移到肺, 引起肺部炎症<sup>[41]</sup>。而肺 ILC2 的激活可以迅速产生大量的 IL-5 和 IL-13, 导致嗜酸性粒细胞增多和 AHR<sup>[42]</sup>。嗜酸性粒细胞是 2 型炎症环境的启动子, 具有抗原呈递和细胞因子介导的局部淋巴细胞调节等作用, 有证据表明气道嗜酸性粒细胞增多以及效应细胞因子(如 IL-13)可能最终导致哮喘的 AHR<sup>[43]</sup>。

THEILER 等<sup>[44]</sup>研究发现 SCFAs, 尤其是丁酸对人嗜酸性粒细胞的黏附、迁移和存活有直接作用, 并与抑制 II a 类 HDAC 有关。丁酸盐改善了过敏原诱导的小鼠气道和肺嗜酸性粒细胞增多症, 降低了支气管液中的 Th2 细胞因子水平, 改善了小鼠的 AHR。THIO 等<sup>[45]</sup>发现抑制 HDAC 活性的丁酸盐可以作为 ILC2 增殖和功能的关键调节因子, 抑制小鼠 ILC2 产生的 IL-13 和 IL-5, 调节过敏小鼠模型中的 AHR。进一步研究显示 GATA-3 是 ILC2 发育和功能的关键转录因子, 丁酸盐可使其显著下调, 而丁酸盐降低 GATA3 表达会减少细胞代谢, 限制氧化磷酸化和糖酵解潜力, 抑制 ILC2 驱动的 AHR<sup>[46]</sup>。

## 3 治疗

基于肺肠轴的理论, 调节肠道菌群, 提高体内短链脂肪酸的水平可以对防治哮喘产生积极作用, 但 SCFAs 的直接口服给药不是人类的最佳选择, 因为口服给药的大部分醋酸盐被氧化, 血浆水平仅保持升高 60 min<sup>[47]</sup>, 故可以通过饮食, 口服益生菌、益生元或粪菌移植等途径提高 SCFAs 丰度以防治哮喘。

### 3.1 饮食

由于肠道细菌通过膳食纤维来生物合成

SCFAs, 因此摄入更多富含膳食纤维的水果和蔬菜可能对减轻哮喘风险和控制哮喘产生积极影响。欧洲过敏与临床免疫学会在临床实践中建议增加水果和蔬菜的净摄入量, 以降低哮喘风险, 尤其是在儿童饮食中<sup>[48]</sup>。TROMPETTE 等<sup>[29]</sup>发现喂食高纤维饮食可以改变小鼠肠道和肺微生物群的组成, 增加了拟杆菌和双歧杆菌的比例, 提高了循环中的 SCFAs 水平, 保护小鼠免受肺部过敏性炎症的影响, 而低纤维饮食则降低了 SCFAs 的水平并增加了过敏性气道疾病。

### 3.2 益生菌

益生菌作为膳食产品的补充剂, 已被证实其在调节肠道微生物组中的功效及对结肠中 SCFAs 含量的影响<sup>[49]</sup>。在哮喘小鼠模型中, 双歧杆菌可以通过促进 Th1 细胞和抑制 Th2 细胞因子水平, 减轻气道炎症, 降低 ARH<sup>[50]</sup>。WU 等<sup>[51]</sup>发现鼠李糖乳杆菌可显著减少 OVA 致敏小鼠支气管肺泡灌洗液、血清中浸润性炎症细胞及 Th2 细胞因子的数量以抑制过敏性气道反应。在屋尘螨诱导的哮喘模型小鼠中, 罗氏伊乳杆菌减轻了气道炎症, 减少了总 IgE 及 HDM-IgG1, 也减少 Th2 相关的促炎细胞因子, 增加小鼠盲肠中的丁酸盐<sup>[52]</sup>。近年乳杆菌、丁酸梭菌和双歧杆菌虽已被临床用来防治哮喘<sup>[53]</sup>, 但益生菌对肺的影响和调节免疫反应等确切机制在很大程度上仍然未知。世界过敏组织 (WAO) 指南指出, 目前的研究仍缺乏益生菌在过敏性疾病中一级预防作用的明确证据<sup>[54]</sup>。因此, 需要更多的研究知悉益生菌治疗哮喘的效果, 制定益生菌防治哮喘的明确建议, 并在更长时间的随访中评估其远期疗效。

### 3.3 益生元

世界胃肠病学组织的全球指南指出益生元是人类宿主摄取的不易消化的物质, 当摄入足够量时, 通过选择性地刺激宿主的生长和代谢活动, 对宿主产生有益的生理作用<sup>[55]</sup>。常见的益生元为低聚果糖补充剂、低聚半乳糖、菊粉、乳果糖和母乳寡糖, 并可与益生菌合用而成益生元。1 项安慰对照试验表明在摄入菊粉及益生菌后, 双歧杆菌和厌氧菌丰度显著增加, 痰细胞中 *GPR41*、*GPR43* 基因表达上调, *HDAC9* 基因表达降低, 哮喘气道

炎症显著减少, 但 SCFAs 水平仅略有提高<sup>[56]</sup>。WAO 指南建议非纯母乳喂养的婴儿可使用益生元, 而纯母乳喂养的婴儿则不使用<sup>[57]</sup>。但是同益生菌一样, 益生元防治哮喘的明确疗效有待更多研究证实。

### 3.4 粪菌移植

粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是指将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者胃肠道内, 以恢复正常的微生物群, 是一种普遍安全且副作用较少的治疗方法<sup>[58]</sup>。虽然吴诚等<sup>[59]</sup>研究发现通过粪菌移植减轻了哮喘小鼠模型的气道过敏性炎症, 且与调节性 T 细胞的增生抑制有关。表明 FMT 或许代表了一种潜在的改善哮喘的治疗方法, 但是目前 FMT 治疗哮喘的相关文献鲜有报道, 仍缺乏足够的证据证明应用 FMT 对哮喘有确切疗效。今后若将 FMT 用于治疗哮喘, 需要更深入地阐明肠道菌群与宿主相互作用的机制, 确定 FMT 如何调节肠道菌群以及与哮喘的相关性, 明确其临床稳定性和安全性。

虽然诸多证据表明, 肠道微生物组的变化在哮喘的发病与治疗中起着重要作用, 但迄今为止, 通过饮食、益生菌、益生元及 FMT 改变或恢复微生物群, 以预防或治疗哮喘尚不是临床常规方案<sup>[60]</sup>。因此, 需要进一步的研究明确微生物影响哮喘的机制, 逐渐完善可以防治气道疾病的方案。

## 4 小结

综上所述, 目前研究显示 SCFAs 主要通过激活 G 蛋白偶联受体及下游丝裂原活化蛋白激酶信号通路、抑制组蛋白脱乙酰酶的途径参与哮喘发病机制。通过补充膳食纤维、服用益生菌、益生元, 或粪菌移植调节肠道菌落提高 SCFAs 水平对儿童哮喘有保护作用。虽然越来越多的研究证明肠道菌群与肺部疾病之间的联系密切, 但目前 SCFAs 通过于肺肠轴参与儿童哮喘的发病机制仍有待进一步深入研究, 亟待更多的理论和实验为儿童哮喘的治疗提供更有力的科学证据。

### 参 考 文 献 :

- [1] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管

- 哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717.
- [2] PAPI A, BRIGHTLING C, PEDERSEN S E, et al. Asthma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 783-800.
- [3] ANAND S, MANDE S S. Diet, microbiota and gut-lung connection[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2147.
- [4] DANG A T, MARSLAND B J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 843-850.
- [5] BARCIK W, BOUTIN R C T, SOKOLOWSKA M, et al. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma[J]. *Immunity*, 2020, 52(2): 241-255.
- [6] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493.
- [7] ALMEIDA A, MITCHELL A L, BOLAND M, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 499-504.
- [8] SOKOLOWSKA M, FREI R, LUNJANI N, et al. Microbiome and asthma[J]. *Asthma Res Pract*, 2018, 4: 1.
- [9] STOKHOLM J, BLASER M J, THORSEN J, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 141.
- [10] LI C X, LIU H Y, LIN Y X, et al. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 2340670.
- [11] FUJIMURA K E, LYNCH S V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 592-602.
- [12] ARRIETA M C, STIEMSMA L T, DIMITRIU P A, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(307): 307ra152.
- [13] WYPYCH T P, WICKRAMASINGHE L C, MARSLAND B J. The influence of the microbiome on respiratory health[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(10): 1279-1290.
- [14] BUDDEN K F, SHUKLA S D, REHMAN S F, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(10): 907-920.
- [15] HUANG Y J, NARIYA S, HARRIS J M, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(4): 874-884.
- [16] ZHANG Q L, COX M, LIANG Z K, et al. Airway microbiota in severe asthma and relationship to asthma severity and phenotypes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152724.
- [17] SZE M A, TSURUTA M, YANG S W J, et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111228.
- [18] WIPPERMAN M F, FITZGERALD D W, JUSTE M A J, et al. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10767.
- [19] KIMURA I, ICHIMURA A, OHUE-KITANO R, et al. Free fatty acid receptors in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(1): 171-210.
- [20] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99-103.
- [21] FU X D, LIU Z M, ZHU C L, et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(sup1): S130-S152.
- [22] LOUIS P, FLINT H J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota[J]. *Environ Microbiol*, 2017, 19(1): 29-41.
- [23] HE Y, WEN Q, YAO F F, et al. Gut - lung axis: the microbial contributions and clinical implications[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2017, 43(1): 81-95.
- [24] YIP W, HUGHES M R, LI Y C, et al. Butyrate shapes immune cell fate and function in allergic asthma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 628453.
- [25] GRUNDMANN M, BENDER E, SCHAMBERGER J, et al. Pharmacology of free fatty acid receptors and their allosteric modulators[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1763.
- [26] TAN J, MCKENZIE C, POTAMITIS M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease[J]. *Adv Immunol*, 2014, 121: 91-119.
- [27] ANG Z W, DING J L. GPR41 and GPR43 in obesity and inflammation - protective or causative?[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 28.
- [28] HALNES I, BAINES K J, BERTHON B S, et al. Soluble fibre meal challenge reduces airway inflammation and expression of GPR43 and GPR41 in asthma[J]. *Nutrients*, 2017, 9(1): 57.
- [29] TROMPETTE A, GOLLWITZER E S, YADAVA K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 159-166.
- [30] 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.
- [31] LIU H, WANG J, HE T, et al. Butyrate: a double-edged sword for health?[J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(1): 21-29.
- [32] KHORASANIZADEH M, ESKIAN M, GELFAND E W, et al. Mitogen-activated protein kinases as therapeutic targets for asthma[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 174: 112-126.
- [33] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [34] LIU W M, LIANG Q L, BALZAR S, et al. Cell-specific activation profile of extracellular signal-regulated kinase 1/2, Jun N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinases in asthmatic airways[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(4): 893-902.

- [35] KIM M H, KANG S G, PARK J H, et al. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2): 396-406.
- [36] STEELANT B, WAWRZYNIAK P, MARTENS K, et al. Blocking histone deacetylase activity as a novel target for epithelial barrier defects in patients with allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(5): 1242-1253.
- [37] FLINT H J, SCOTT K P, LOUIS P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(10): 577-589.
- [38] CHEN J Z, ZHAO K N, VITETTA L. Effects of intestinal microbial-elaborated butyrate on oncogenic signaling pathways[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1026.
- [39] FOLKERTS J, REDEGELD F, FOLKERTS G, et al. Butyrate inhibits human mast cell activation via epigenetic regulation of FcεRI-mediated signaling[J]. *Allergy*, 2020, 75(8): 1966-1978.
- [40] ARON J L, AKBARI O. Regulatory T cells and type 2 innate lymphoid cell-dependent asthma[J]. *Allergy*, 2017, 72(8): 1148-1155.
- [41] MJÖSBERG J, RAO A N. Lung inflammation originating in the gut[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 36-37.
- [42] WALKER J A, MCKENZIE A N. Development and function of group 2 innate lymphoid cells[J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(2): 148-155.
- [43] MCBRIEN C N, MENZIES-GOW A. The biology of eosinophils and their role in asthma[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 93.
- [44] THEILER A, BÄRNTHALER 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.
- [45] THIO C L P, CHI P Y, LAI A C Y, et al. Regulation of type 2 innate lymphoid cell-dependent airway hyperreactivity by butyrate[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(6): 1867-1883.
- [46] LEWIS G, WANG B W, SHAFIEI JAHANI P, et al. Dietary fiber-induced microbial short chain fatty acids suppress ILC2-dependent airway inflammation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2051.
- [47] SMITH G I, JEUKENDRUP A E, BALL D. Sodium acetate induces a metabolic alkalosis but not the increase in fatty acid oxidation observed following bicarbonate ingestion in humans[J]. *J Nutr*, 2007, 137(7): 1750-1756.
- [48] GARCIA-LARSEN V, DEL GIACCO S R, MOREIRA A, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews[J]. *Allergy*, 2016, 71(4): 433-442.
- [49] MARKOWIAK-KOPEĆ P, ŚLIŻEWSKA K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1107.
- [50] 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: e920583.
- [51] WU C T, CHEN P J, LEE Y T, et al. Effects of immunomodulatory supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* on airway inflammation in a mouse asthma model[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49(5): 625-635.
- [52] LI L Z, FANG Z F, LIU X Y, et al. *Lactobacillus reuteri* attenuated allergic inflammation induced by HDM in the mouse and modulated gut microbes[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0231865.
- [53] 石山领, 张晓宇. 肠道菌群与支气管哮喘发病相关机制研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(2): 200-202.
- [54] FIOCCHI A, PAWANKAR R, CUELLO-GARCIA C, et al. World Allergy Organization-McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics[J]. *World Allergy Organ J*, 2015, 8(1): 4.
- [55] GUARNER F, KHAN A G, GARISCH J, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: probiotics and prebiotics October 2011[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(6): 468-481.
- [56] MCLOUGHLIN R, BERTHON B S, ROGERS G B, et al. Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: a 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial[J]. *EBioMedicine*, 2019, 46: 473-485.
- [57] CUELLO-GARCIA C A, FIOCCHI A, PAWANKAR R, et al. World Allergy Organization-McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): prebiotics[J]. *World Allergy Organ J*, 2016, 9: 10.
- [58] VINDIGNI S M, SURAWICZ C M. Fecal microbiota transplantation[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(1): 171-185.
- [59] 吴诚, 张娟, 贾媛媛, 等. 粪菌移植对哮喘幼鼠气道炎症的影响及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(2): 167-172.
- [60] KANG Y, CAI Y. Future prospect of faecal microbiota transplantation as a potential therapy in asthma[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2018, 46(3): 307-309.

(李科 编辑)

本文引用格式: 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.

Cite this article as: WU Y M, WU Y W, ZHU W Q, et al. Advances in the roles of short-chain fatty acids in the pathogenesis and treatment of pediatric asthma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(16): 37-42.