

长期用药的安全性方面,随机对照研究显示,低龄儿童(1~2岁)或成人长期(6~18个月)应用氯雷他定、西替利嗪、地氯雷他定、左旋西替利嗪和非索非那定是安全的^[1]。大剂量超量(>30倍)服用氯雷他定、西替利嗪和非索非那定等第2代H1抗组胺药未见出现癫痫、昏迷和呼吸抑制等严重副反应和致死性疾患。此外,未见有关药物滥用的报告^[1]。

参考文献

- [1] SIMONS F E, SIMONS K J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128: 1139-1150.
- [2] MACGLASHAN D Jr. Histamine: A mediator of inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 112(4 Suppl): S53-59.
- [3] MARONE G, GRANATA F, SPADARO G, et al. The histamine-cytokine network in allergic inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 112(4 Suppl): S83-88.
- [4] PARSONS M E, GANELLIN C R. Histamine and its receptors[J]. Br J Pharmacol, 2006, 147(Suppl 1):

- S127-135.
- [5] SIMONS F E R, AKDIS C A. Histamin and H1-Antihistamines[M]. in Middleton's Allergy: Principles & Practice, N. F. Adkinson, Jr, et al. Editors. Mosby: Philadelphia, PA, USA. 2009; 1517-1547.
- [6] AKDIS C A, BLASER K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 112: 15-22.
- [7] DORSAM R T, GUTKIND J S. G-protein-coupled receptors and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7: 79-94.
- [8] ESTELLE F, SIMONS R. H1-receptor antagonists: safety issues[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 1999, 83: 481-488.
- [9] GELFAND E W. Introduction to anti-allergic properties of antihistamines[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 112(4 Suppl): S41-41.
- [10] NICOLAS J M. The metabolic profile of second-generation antihistamines[J]. Allergy, 2000, 55(Suppl 60): 46-52.

(收稿日期:2012-08-01)

益生菌与变应性疾病*

黄石¹ 赵宇^{1△}

[关键词] 益生菌; 鼻炎; 变应性

[中图分类号] R155.3 [文献标志码] A [文章编号] 1001-1781(2013)02-0109-04

Probiotics and allergic rhinitis

Summary The prevalence of allergic diseases has increased in recent years, and primary prevention of allergic disease is considered to be an elusive goal. This paper summarizes the recent publications on probiotics in allergic rhinitis. It focuses on clinical and laboratory observations of treatment or prevention of allergic rhinitis. Probiotics administration represents different outcome, its effects depend on a variety of factors, such as dosing regimen, delivery method and the types of bacterium. Since the data from different research centers are conflicting, the further studies are required.

Key words probiotics; rhinitis, allergic

益生菌最早用于肠道病理研究,但随着国内外对其研究的深入,发现益生菌对变应性疾病有着重要的免疫调节作用。

1 变应性疾病概述

变应性疾病是当前世界性的卫生问题,包括变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘、特应性皮炎和变应性胃肠炎等 I 型变态反应性疾病。变应性

疾病的发病率较高,且西方发达国家发病率高于发展中国家,其逐年升高的发病率已受到全球的关注^[1]。既往认为,变应性疾病主要是由于免疫调节异常导致,主要表现为机体对各种变应原的免疫应答向 Th2 型偏移(Th1/Th2 平衡学说),Th2 细胞分泌的 IL-3、IL-4、IL-5 和 IL-13 等增多,刺激 B 细胞产生 IgE 增多和嗜酸粒细胞活化、增殖及释放各种促炎性递质,从而引起变态反应性炎症。但近年的研究发现效应性 Th1 和 Th2 细胞受调节性 T 细胞(Treg)的控制,因此现在认为 Treg 在其发病中可能起重要作用^[2]。

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81170898)

¹ 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科(成都,610041)

[△] 审校者

通信作者:赵宇, E-mail: yutzhao@gmail.com

2 益生菌概述

益生菌来源于希腊文,指适量可对宿主有益的活的微生物。多为肠道共生菌,当前国内外通过选种和人工繁殖研制了多种益生菌制剂,使其在肠道中发挥自然的生理作用。但并非所有肠道菌都是益生菌,对机体有利的低致病性或无致病性的微生物才能被认为是对机体有利的益生菌。目前双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、枯草杆菌及酵母菌等被认为对机体有利的益生菌。其中双歧杆菌和乳酸杆菌在临床上应用最为广泛^[3]。益生菌可通过促进肠道 SIgA 的分泌、增强肠道淋巴细胞的功能、刺激细胞因子或类细胞因子的产生以及刺激肠道黏膜的生长,从而发挥其免疫调节功能。许多体内外实验及大规模流行病学调查证实其对食物过敏、AR 及特应性皮炎等有显著的免疫调节作用^[4]。在动物实验中也显示不同种类的益生菌干预可以通过调节机体细胞因子从而产生 IgE 降低的效应^[5]。

3 益生菌在变应性疾病中的应用

卫生假说指出由于卫生水平的提高使婴儿时期的微生物刺激减少,导致免疫系统发育不成熟,从而出现 Th1 和 Th2 的不平衡,表现为机体对各种变应原的免疫应答向 Th2 偏移,导致变态反应性炎症。这表明免疫调节机制能保持 Th1 和 Th2 细胞反应的平衡,但在相对缺乏微生物刺激时,它不能完全成熟。很多研究在寻找早期能刺激免疫系统成熟的方法,由于益生菌是最主要、也是最早的人体所暴露的肠道共生菌,在平衡 Th1/Th2 中表现出了重要的作用,因此越来越多研究者把目光转移到益生菌^[6]。Hong 等^[7]发现在出现过敏症状前,患变应性疾病的儿童与健康儿童的肠道菌群谱有明显差异,并且在变应性疾病发病率高的西方发达国家和发病率相对较低的国家中,儿童的肠道菌群构成也不同^[8]。在给予益生菌干预后,过敏反应受到抑制,肠道菌群构成也可达到平衡。但遗憾的是这一作用在全球范围内还没有达成共识。

4 益生菌在临床防治 AR 的免疫调节作用

AR 是一种常见的鼻科疾病,其发病率在世界范围内有快速上升之势。AR 发病机制错综复杂,目前尚无较特异的治疗方案。研究表明,益生菌对肠道免疫应答起着重要调节作用,并可影响全身免疫状态,进而加强上呼吸道的免疫调节能力。Chen 等^[9]用乳酸杆菌干预患有哮喘伴 AR 的学龄期儿童 8 周,发现实验组的症状得到改善,肺功能和最大通气量明显增加,且实验组儿童外周血单核细胞产生 TNF- α 、IFN- γ 、IL-12 和 IL-13 量减少。Ivory 等^[10]用鼠李糖杆菌(LGG)干预 AR 患者 5 个月,发现 IL-5、IL-6 及 IFN- γ 较安慰剂组显著降低,IgG 升高,在经热灭活的 LGG 试验中,也得到

类似结果^[11]。Yonekura 等^[12]证实乳酸杆菌可以平衡由柳杉花粉过敏所致的 AR 患者的肠道菌群,减轻临床症状,且能降低血浆中嗜曙红细胞阳离子蛋白量,但是此作用在花粉传播顶峰期受到一定限制。在早期预防试验中,给怀孕后期及哺乳期的妇女给予 LGG 的情况下,其婴儿变应性疾病发病率降低,且她们的乳汁中免疫抑制性 TGF- β 2 因子水平升高^[13],说明益生菌的免疫调节作用可通过乳汁传给子代,从而对子代形成免疫调节作用。但也有研究指出益生菌对 AR 没有防治作用或只有很小的作用,如 Kuitunen 等^[14]发现特异体质产妇从产前最后 1 个月至产后 6 个月内,以及婴儿从出生到 6 个月内服用益生菌,5 年后的随访显示益生菌的干预不能降低变应性疾病的发生率;Shadid 等^[15]也指出益生菌虽然可以改变孕妇肠道菌群构成但是对婴儿肠道菌群构成没有影响,其免疫指标和对照组无显著差别。

这种现象表明,益生菌和益生元可能对 AR 有潜在的免疫调节作用,但此作用可能会因宿主、益生菌种类及剂量不同而有所不同。并且在用益生菌防治变应性疾病的过程中存在一定风险,如有报道指出在 6 个月大婴儿的食物中添加乳酸杆菌可导致食物过敏反应和吸入性过敏原反应^[16]。国外也有报道称短肠综合征患儿服用乳酸杆菌后引发了菌血症^[17]。这些都警示我们对于免疫功能异常、免疫缺陷儿童及早产儿应用益生菌要相当谨慎。

5 益生菌在致敏和有过敏反应的动物模型中的作用

由于方法学的缺陷,我们无法从临床试验中获取足够关于益生菌添加剂治疗的机制方面的信息,因此研究益生菌对变应性疾病的动物模型调节作用就显得特别重要。目前最常用的动物模型是雌性 Balb/c 小鼠,由于基因上的缺陷使它们易于产生向 Th2 极化的 T 细胞免疫反应。将这些小鼠建立相应的动物模型,随后对其进行益生菌制剂灌胃,通过检测血清特异性的抗体和总的 IgE 的水平,以及 Th1、Th2 和 Tr 的代表因子(IL-4、IL-5、IL-10、IL-12、IFN- γ 及 TGF- β 等),反复在体外经卵清蛋白(OVA)刺激的脾细胞/DC 的 Th1 和 Th2 细胞相应的细胞因子水平并结合症状评分来判定益生菌的免疫调节作用。目前有研究显示不同种类的益生菌能抑制全部或者部分由 OVA 诱发的过敏反应^[18]。而益生菌喂养的 OVA 致敏小鼠血清中细胞因子会有所改变,但这种改变会因菌株和剂量不同而有所不同,甚至结果截然相反,表明可能有不同调节机制参与免疫调节。OVA 介导的变应性动物模型和人变应性疾病的机制类似,表现为机体的免疫应答向 Th2 型偏移(Th1/Th2 平

衡学说),从而 Th1 分泌的细胞因子减少,相应的 Th2 型细胞因子分泌增加。Won 等^[19]用乳酸杆菌作用于变应性皮炎小鼠模型,发现 Th2 型细胞因子降低(IL-4 和 IL-5),表明益生菌也许是通过抑制 Th2 反应来抑制变应性皮炎的过敏反应。Rasche 等^[20]研究发现益生菌能通过改变 CD23 和共刺激分子的表达来调节过敏性免疫反应,其主要作用机制与 Th1 细胞免疫的增高相关。Kim 等^[21]也指出益生菌能抑制 OVA 诱导食物过敏小鼠肠道中特异性 IgE、IgG1 和 IgA 的表达,且相对于对照组,益生菌干预组血清 IL-4 水平明显降低,而 IFN- γ 、IL-10 升高。双歧杆菌与树突状细胞在体外共同培养的试验中,也表现出了类似作用^[22]。但有趣的是,Kukkonen 等^[23]指出口服乳酸杆菌能同时检测到上调 Th1 细胞因子(IL-12、IL-18 和 IFN- γ)和 Th2 细胞因子(IL-4、IL-5)。Kalliomaki 等^[24]发现肠道菌群调节 Th1/Th2 平衡是通过刺激 Tr 分泌 TGF- β 和 IL-10 增加,从而抑制 Th2 型免疫反应的。Feleszko 等^[3]用益生菌干预豚鼠哮喘模型的研究中发现,益生菌能激活 Tr,从而抑制了气道高反应性,但 Treg 细胞的作用是短暂的,当停止喂养益生菌后,上述作用就会逐渐减退消失。说明益生菌可能不只是抑制 Th2 反应增强 Th1 反应来调节免疫的还可能是通过刺激 Treg 从而调节免疫的。Yu 等^[25]比较致敏前后给予 LGG 对小鼠的影响,发现致敏前干预可降低气道高反应及肺泡盥洗液中嗜酸粒细胞的数量,减轻支气管及血管周围炎性细胞的浸润,血清检测血清总 IgE 及 OVA-IgE 较对照组降低,但在致敏后再给予益生菌的实验组表现并不明显,提示益生菌的免疫调节作用是在过敏症状出现前形成的。他们还指出给予短期益生菌刺激便可对机体产生免疫调节作用。但对于益生菌的干预时间存在争议,Kim 等^[21]发现在给予 LGG 1 周后,肠道 LGG 的量便开始减少,提示可能不必长时间给予益生菌刺激,但也有从产前 1 个月干预孕妇及干预他们的孩子至 2 岁^[26]。益生菌发挥免疫调节作用可能有剂量依赖性,有临床试验指出低剂量的益生菌比高剂量益生菌效果更明显^[27],高剂量的益生菌反而对机体有不良反应^[28]。但现在还没有报道明确指出益生菌显效的最低剂量及最优剂量。Hougee 等^[5]比较了 6 种益生菌对 OVA 致敏小鼠免疫调节作用,发现短双歧杆菌(M-16V)效果最明显。但是最佳菌种现在也存在争议^[29]。

6 展望

益生菌对机体有多种益处,包括刺激免疫系统的成熟、加强消化道系统功能、维持心血管系统的健康状态抗衰老及防治肝性脑病等作用。且因其安全、经济、实用的特点,已取得了较好的药物疗

效,特别是对变应性疾病的防治作用更引人注目。

益生菌干预也许可以从发病机理上减少过敏性疾病的发生,但是其作用机理现在还存在争议,且益生菌的最佳干预方式也不清楚,研究显示益生菌对机体的差异会因益生菌品种剂量种类、宿主个体差异而产生不同的效果,如果使用不当还会对机体产生不利影响。因此需要更多高质量的研究来研究益生菌的确切作用机制及最佳干预方式。

参考文献

- [1] MANNINO D M, HOMA D M, AKINBAMI L J, et al. Surveillance for asthma—United States, 1980—1999 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2002, 51:1—13.
- [2] ASKENASY N, KAMINITZ A, YARKONI S. Mechanisms of T regulatory cell function [J]. *Autoimmu Rev*, 2008, 7:370—375.
- [3] FELESZKO W, JAWORSKA J, RHA R D, et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37: 498—505.
- [4] EL-QUTOB LOPEZ D. New methods of prevention and treatment of allergic diseases [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2012, 6:46—64.
- [5] HOUGEE S, VRIESEMA A J, WIJERING S C, et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010, 151:107—117.
- [6] TANG M L, LAHTINEN S J, BOYLE R J. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22:626—634.
- [7] HONG P Y, LEE B W, AW M, et al. Comparative analysis of fecal microbiota in infants with and without eczema[J]. *Plos One*, 2010, 5:e9964—e9964.
- [8] YAP G C, CHEE K K, HONG P Y, et al. Evaluation of stool microbiota signatures in two cohorts of Asian(Singapore and Indonesia) newborns at risk of atopy[J]. *BMC Microbiol*, 2011, 26:193—193.
- [9] CHEN Y S, JAN R L, LIN Y L, et al. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45:1111—1120.
- [10] IVORY K, CHAMBERS S J, PIN C, et al. Oral delivery of lactobacillus casei shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38:1282—1289.
- [11] PENG G C, HSU C H. The efficacy and safety of heat-killed lactobacillus paracasei for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16:433—438.
- [12] YONEKURA S, OKAMOTO Y, OKAWA T, et al. Effects of daily intake of lactobacillus paracasei strain

- KW3110 on Japanese cedar pollinosis [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2009,30:397-405.
- [13] TAYLOR A L, DUNSTAN J A, PRESCOTT S L. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in highrisk children;a randomized controlled[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119:184-191.
- [14] KUITUNEN M, KUKKONEN K, JUNTUNEN-BACKMAN K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009,123:335-341.
- [15] SHADID R, HAARMAN M, KNOL J, et al. Effects of galactooligosaccharide and long-chain fructooligosaccharide supplementation during pregnancy on maternal and neonatal microbiota and immunity—a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86:1426-1437.
- [16] GRIFFITHS H R. Is the generation of neo-antigenic determinants by free radicals central to the development of autoimmune rheumatoid disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 7:544-549.
- [17] YOUNG R J, VANDERHOOF J A. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39:436-437.
- [18] HUANG J, ZHONG Y, CAI W, et al. The effects of probiotics supplementation timing on an ovalbumin-sensitized rat model[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2010, 60:132-141.
- [19] WON T, KIM B, LIM Y, et al. Oral administration of *Lactobacillus* strains from Kimchi inhibits atopic dermatitis in NC/Nga mice[J]. *J Appl Microbiol*, 2011,110:1195-1202.
- [20] RASCHE C, WOLFRAM C, WAHLS M, et al. Differential immunomodulating effects of inactivated probiotic bacteria on the allergic immune response[J]. *Acta Derm Venereol*, 2007, 87:305-311.
- [21] KIM J Y, CHOI Y O, JI G E. Effect of oral probiotics(*Bifidobacterium lactis* AD011 and *Lactobacillus acidophilus* AD031) administration on ovalbumin-induced food allergy mouse model[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2008,18:1393-1400.
- [22] KWON H K, LEE C G, SO J S, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010,107:2159-2164.
- [23] KUKKONEN K, SAVILAHTI E, HAAHTELA T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases;a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119:192-198.
- [24] KALLIOMAKI M, ISOLAURI E. Role of intestinal flora in the development of allergy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003, 3:15-20.
- [25] YU J, JANG S O, KIM B J, et al. The effects of *Lactobacillus rhamnosus* on the prevention of asthma in a murine model[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2010, 2:199-205.
- [26] DOEGE K, GRAJECKI D, ZYRIAX B C, et al. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood—a meta-analysis[J]. *Br J Nutr*, 2012, 107:1-6.
- [27] GILL H S, RUTHERFURD K J, CROSS M L, et al. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74: 833-839.
- [28] ZHANG L, LI N, CAICEDO R, et al. Alive and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 production in Caco-2 cells[J]. *J Nutr*, 2005, 135: 1752-1756.
- [29] FINK L N, ZEUTHEN L H, CHRISTENSEN H R, et al. Distinct gut-derived lactic acid bacteria elicit divergent dendritic cell-mediated NK cell responses[J]. *Int Immunol*, 2007, 19:1319-1327.

(收稿日期:2012-03-29)

读者·作者·编者

“黏”与“粘”的使用规范

“黏”与“粘”在使用中容易混淆。根据第 5 版的《现代汉语规范词典》的注解,这 2 个字是有区别的。这 2 个字不仅读音不同、字形不同,用法也有差异。《现代汉语规范词典》中将“粘”标为动词,“黏”标为形容词。表示动作,用“黏”的东西使物体连接起来,应选择“粘”,如粘信封、粘连、粘附;像糨糊或胶水等所具有的、能使一个物体附着在另一物体上的性质,用“黏”,如黏附分子,这胶水很黏、麦芽糖黏在一块儿了。