

短链脂肪酸调控过敏性疾病研究进展*

石言彪^{1,2}, 高偲佳^{1,2}, 王 会^{1,2Δ}

1. 徐州医科大学基础医学院 病原生物学与免疫学教研室(徐州 221004); 2. 徐州医科大学 江苏省免疫与代谢重点实验室(徐州 221004)

【摘要】 肠道微生物群的代谢产物调控宿主与肠道微生物群之间的共生关系、肠道稳态以及多种人类疾病的发生。肠道菌群发酵降解不易消化的膳食纤维产生包括乙酸、丙酸和丁酸在内的短链脂肪酸。尽管短链脂肪酸主要在肠道中高度富集, 众多研究发现, 短链脂肪酸参与调控包括肠炎、糖尿病、脂肪肝和肥胖等多种疾病的发生和发展。最近研究报道发现, 短链脂肪酸作用于 II 型辅助性 T 淋巴细胞(Th2)、II 型固有淋巴细胞(ILC2)、嗜酸性粒细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞等多种过敏效应细胞影响过敏性疾病的发生。本综述将介绍短链脂肪酸与过敏性疾病的临床相关性以及其在过敏性疾病动物模型中的作用, 并探讨其如何调控不同过敏效应细胞的功能和相关作用机制。希望为今后深入探讨短链脂肪酸在不同过敏性疾病中的作用提供研究思路。

【关键词】 短链脂肪酸 丙酸 丁酸 过敏性疾病 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

Research Progress in Regulation of Allergic Diseases by Short-Chain Fatty Acids SHI Yan-biao^{1,2}, GAO Si-jia^{1,2}, WANG Hui^{1,2Δ}. 1. Department of Pathogenic Biology and Immunology, School of Basic Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 2. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Immunity and Metabolism, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Δ Corresponding author, E-mail: hui.wang@xzhmu.edu.cn

【Abstract】 Gut microbiota-derived metabolites play vital roles in the regulation of host-gut microbiota mutualism, gut homeostasis and the pathogenesis of multiple human diseases. Fermentation of indigestible dietary fibers by gut microbiota produces a variety of short-chain fatty acids (SCFAs) consisting mainly of acetate, propionate and butyrate. Despite high concentrations of SCFAs in the gut, it has been reported in a large number of studies that SCFAs are involved in the onset and development of multiple diseases, including colitis, diabetes mellitus, hepatic steatosis, and obesity. Recent studies including our work found that SCFAs regulates allergic immune reactions and the pathogenesis of allergic diseases via their action on allergic effector immune cells, including T helper 2 (Th2) cells, type 2 innate lymphoid cells (ILC2), eosinophils, mast cells and basophils. Herein, we reviewed the association of SCFAs with human allergic diseases, their role in regulating the animal model of allergic diseases and the effects of different SCFAs in regulating the functions of allergic effectors cells and the underlying mechanisms, aiming to provide research clues for in-depth investigation in the role played by SCFAs in regulating various allergic diseases.

【Key words】 Short-chain fatty acid Propionate Butyrate Allergic diseases Histone deacetylase inhibitors

不同种类的细菌、真菌、病毒等微生物在肠道内定植形成的肠道微生物群与人体形成了一种复杂的共生系统, 在调节人体营养和能量代谢、宿主防御以及胃肠道疾病、心血管疾病、神经系统疾病等诸多人类疾病发生和发展中发挥着重要的作用^[1-5]。肠道微生物通过释放一系列代谢产物调控机体的免疫系统从而影响人体健康^[6]。短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是由肠道菌群发酵降解不易降解的膳食纤维所产生的肠道代谢产物^[7-8]。短链脂肪酸是链长为1~6个碳原子的饱和脂肪酸, 在肠道中浓度最高, 同时也可进入血液循环系统, 在不同组织部位呈现不同程度的分布, 参与调控机体的健康和

疾病的发生。

过敏性疾病是包括过敏性皮炎、过敏性鼻炎和过敏性哮喘等在内的一系列变态反应性疾病。过敏性疾病严重影响人类的健康和^[9]。最近的研究指出, 肠道菌群、膳食纤维及其代谢产物短链脂肪酸与过敏性疾病密切相关, 且通过影响过敏性效应细胞的生物学功能调控过敏性疾病的发病。我们将综述短链脂肪酸与过敏性疾病的临床相关性以及其在过敏性疾病动物模型中的作用, 并探讨其如何调控不同过敏效应细胞的功能和相关作用机制。

1 短链脂肪酸的来源和体内分布

根据摄取的纤维含量, 人体肠道中每天产生大约 500 ~ 600 mmol短链脂肪酸。按照在人体中的分布丰度,

* 国家自然科学基金(No. 31800750、No. 82171791)和徐州医科大学优秀人才启动基金(No. D2018009)资助

Δ 通信作者, E-mail: hui.wang@xzhmu.edu.cn

短链脂肪酸主要由乙酸、丙酸和丁酸组成,其他短链脂肪酸即甲酸、戊酸和己酸则在人体中的丰度较低^[10]。根据摩尔数,乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐在结肠中的含量约为60:20:20^[10]。短链脂肪酸在结肠中浓度较高,盲肠中可达(13±6) mmol/kg,而降结肠中为(80±11) mmol/kg。但是,短链脂肪酸在回肠末端则分布较低。结肠细胞可吸收短链脂肪酸,通过三羧酸循环在线粒体中代谢短链脂肪酸产生ATP^[11]。结肠中释放的短链脂肪酸还可被肝脏细胞作为能量底物大量摄入,特别是丙酸和丁酸^[11-12]。仅有少部分结肠来源的短链脂肪酸可进入外周循环。研究发现,短链脂肪酸在不同部位的血液中分布含量差异较大,其中在门静脉的含量为(375±70) mmol/kg,肝静脉的含量为(148±42) mmol/kg,而在外周血的含量为(79±22) mmol/kg^[10]。血浆中的乙酸、丙酸和丁酸的浓度分别为25~250 μmol/L、1.4~13.4 μmol/L和0.5~14.2 μmol/L^[10,12]。

短链脂肪酸在机体其他部位的分布报道相对较少。短链脂肪酸可透过血脑屏障到达脑部,其在人体脑部的平均浓度分别为丙酸18.8 pmol/mg和丁酸17.0 pmol/mg。但是,正电子发射断层扫描研究显示,静脉注射含有¹¹C标记的乙酸在76 min后在脑部未见摄入^[13]。轻度牙周病患者健康部位牙龈缝隙丙酸和丁酸浓度分别为(0.8±0.3) mmol/L和(0.2±0.04) mmol/L,但是重度牙周病患者牙龈缝隙丙酸和丁酸浓度则上升10倍以上,分别达到(9.5±1.8) mmol/L和(2.6±0.4) mmol/L^[14]。另外一项表明,囊性纤维化患者的痰液中短链脂肪酸浓度达到(1.99±0.36) mmol/L^[15]。最近的一项研究指出,母乳中的丁酸含量中位值为0.75 mmol/L^[16]。因此,短链脂肪酸在肠道分布水平最高,在外周血循环以及其他组织的分布水平要远低于肠道。

2 短链脂肪酸作用机制

2.1 短链脂肪酸受体

短链脂肪酸可通过细胞表面的短链脂肪酸受体发挥功能。目前已知的短链脂肪酸受体主要包括GPR41(又名FFAR3)、GPR43(又名FFAR2)、GPR109A(又名HCAR2)和OR51E2(小鼠对应的受体名称为Olf78)^[2,17-19]。研究较为广泛的短链脂肪酸受体主要是GPR41和GPR43。GPR41主要在结肠、肾脏、交感神经系统和血管,以及部分免疫细胞中表达,例如Th2细胞、活化的II型固有淋巴细胞(ILC2)、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞^[20-25]。GPR43主要在肠内分泌L细胞、脉管系统和免疫细胞中表达,例如淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞、肥大细胞等^[17,22,24,26]。乙酸、丙酸和丁酸激活

GPR41和GPR43,引发不同细胞内活化事件的EC₅₀(50%最大生物效应)值约在0.1~5 mmol/L之间^[17,27]。GPR109A最初是作为烟酸受体而发现的,主要表达于结肠细胞、脂肪细胞和免疫细胞^[28]。后来研究发现,GPR109A也可作为丁酸的受体被丁酸和β-D-羟基丁酸激活^[18,29]。丁酸激活GPR109A的EC₅₀值约为1.6 mmol/L^[18]。因此,短链脂肪酸在肠道及其他组织中的分布水平及其活化短链脂肪酸受体的EC₅₀值使得针对短链脂肪酸的研究主要探讨微摩尔到毫摩尔浓度范围的短链脂肪酸对不同细胞功能及动物疾病模型的调控作用。OR51E2/Olf78表达于肠道分泌细胞、血管平滑肌细胞以及肾小球旁器等不同组织和细胞,可以被乙酸和丙酸活化^[30-31]。

2.2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

在组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)的作用下,染色体组蛋白发生乙酰化,使得染色体不再致密,从而促进基因的转录表达。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)是一组可以水解蛋白质赖氨酸残基中N-乙酰基的水解酶。通过去除染色质核小体复合物中组蛋白中的乙酰基,HDACs可促进染色质高度浓缩,从而导致基因转录沉默^[32]。研究表明,除了直接激活短链脂肪酸受体发挥功能,丙酸和丁酸也可通过被动转运的方式直接进入细胞内,作为I类(HDAC1-3和8)和II类(HDAC4-7和HDAC9-10)HDACs的非选择性和强力的抑制剂,抑制HDACs的活性,促进组蛋白的乙酰化^[24,33-35]。尽管有研究报道乙酰可抑制HDACs活性^[34,36-37],但是也有一些研究指出,乙酸不参与调控HDACs的活性^[33,38]。

3 短链脂肪酸与过敏性疾病的相关性

2009年一项研究发现,1岁婴儿粪便中低水平的异丁酸、异戊酸和戊酸与其在4岁时的食物性过敏呈正相关^[39]。欧洲最新的一项研究分析了301例1岁婴儿粪便中短链脂肪酸的丰度,并通过相关性分析指出,粪便中丙酸和丁酸含量高(>95%区间)的1岁婴儿在3~6岁之间不易发生哮喘^[40]。粪便中丁酸含量高的1岁儿童不易诊断有食物过敏或过敏性鼻炎^[40]。怀孕后期女性血清中乙酸的水平与摄入的膳食性纤维量呈正相关。而且,母亲血清中乙酸水平高于中位值的新生儿在第一年当中发生喘息或咳嗽的频率显著下降^[41]。但是,母亲患有哮喘的子女中未见该相关性。这提示高膳食性纤维饮食和高水平的乙酸可能保护子代不易发生呼吸道疾病。韩国的一项研究分析了99位正常婴儿和61位特应性皮炎婴儿粪便中的短链脂肪酸并发现,粪便中丁酸和戊酸的水平与特异性皮炎评

分呈负相关^[42]。

4 短链脂肪酸在过敏性疾病中的作用

短链脂肪酸在过敏性疾病中的作用研究主要在动物过敏性疾病模型中进行。研究人员在肠道菌群对实验过敏性哮喘的调控研究中发现,万古霉素干预处理新生小鼠可改变小鼠肠道菌群和短链脂肪酸水平,加剧卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的小鼠过敏性哮喘的发病^[43-44]。但是,万古霉素干预处理成年小鼠则不会影响OVA诱导的小鼠过敏性哮喘的发病^[43]。在万古霉素干预处理的小鼠饮用水中补充含有乙酸、丙酸和丁酸的短链脂肪酸显著缓解了OVA诱导的小鼠过敏性哮喘的发病^[44]。

短链脂肪酸主要由肠道菌群发酵降解膳食性纤维产生。多项研究因此探讨了膳食性纤维对过敏性哮喘的调控作用。喂食高纤维饮食小鼠的肠道菌群发生改变,血清中的短链脂肪酸水平增加,不易发生屋尘螨诱导的肺部过敏性炎症反应,而低纤维饮食则降低了血清中短链脂肪酸的水平且小鼠对屋尘螨诱导的过敏性气道疾病易感^[45]。饮用水中添加丙酸盐促进了小鼠骨髓中巨噬细胞和树突状细胞前体细胞的产生以及促Th2细胞效应功能弱的树突状细胞肺部定植,缓解了屋尘螨诱导的肺部过敏性炎症反应^[45]。给淋巴细胞缺陷的Rag2小鼠饮食中添加高果胶显著提升小鼠肠道和肺部短链脂肪酸水平2~3倍,并抑制了IL-33诱导的肺部炎症反应^[46]。给予无菌环境饲养的Rag2小鼠可酵解产生丁酸的丁酸梭菌提升了小鼠肺部丙酸和丁酸的水平,并抑制了IL-33诱导的肺部炎症反应和气道阻力^[46]。

更多的研究同样显示,直接给予短链脂肪酸可以缓解过敏性哮喘动物模型发病。每天体内注射1 g/kg的丁酸可使得小鼠血清中丁酸浓度达到1.8 mmol/L,显著抑制OVA诱导的肺部嗜酸性粒细胞浸润和Th2相关细胞因子的水平,并改善小鼠气道高反应性^[22]。饮用水中给予丁酸预处理小鼠抑制链格孢霉过敏原*A. alternata*或IL-33诱导的肺部炎症细胞浸润和气道高反应性^[25]。但是,也有研究指出,在曲霉菌过敏原诱导的过敏性哮喘动物模型中,滴鼻给予丁酸增强小鼠肺部T淋巴细胞IL-4、IL-5和IL-13的表达以及加剧了肺部嗜酸性粒细胞的浸润^[23]。

5 短链脂肪酸在过敏性效应细胞中的功能

5.1 Th2细胞

CD4⁺ T淋巴细胞可分化为不同的辅助性T淋巴细胞(Th)和调节性T细胞(Treg)。II型辅助性T淋巴细胞(Th2)是过敏性疾病的关键效应细胞之一,在关键分化细

胞因子IL-4以及转录因子STAT6和GATA3调控下,通过分泌的细胞因子IL-4、IL-5和IL-13介导过敏性免疫应答,如促进B细胞抗体亚型转换为IgE⁺浆细胞以及活化和募集嗜酸性粒细胞^[47]。

单细胞RNA测序分析嗜酸性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)组织浸润的T淋巴细胞发现,CD4⁺CRTH2⁺IL-17RB⁺HPGDS⁺FFAR3⁺ T细胞亚群高度表达IL-5和IL-13,且与EoE嗜酸性粒细胞浸润正相关^[23]。研究人员通过体外实验证明,丁酸诱导Jurkat细胞和体外分化的Th2细胞表达IL-4、IL-5和IL-13,但不影响IFN- γ 和IL-2的表达。与体外实验一致,滴鼻给予丁酸增强了曲霉菌过敏原诱导的过敏性哮喘小鼠肺部T淋巴细胞IL-4、IL-5和IL-13的表达,并加剧肺部嗜酸性粒细胞的浸润^[23]。作者未探讨丁酸处理对Th2细胞HDAC的调控作用。但是,该研究发现与之前的两项研究结果相似——HDAC抑制剂曲古菌素A(trichostatin A, TSA)和丁酸抑制HDAC活性,增强Th2细胞和Jurkat细胞IL-4和IL-5的表达^[48-49]。

5.2 ILC2

ILC2是ILC的一个独特亚群。与Th2细胞相似,除了不表达T细胞受体,其分化皆受转录因子GATA3调控,且活化后表达IL-5和IL-13。ILC2主要分布在肠道、肺部和皮肤等黏膜屏障下方,其活化受到上皮来源的细胞因子IL-25、IL-33和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)以及其他细胞因子如IL-1 β 等的调控^[50-51]。因此,短链脂肪酸的组织分布特性决定ILC2的生物学功能很可能受到短链脂肪酸的调控。

一项体外研究发现,丁酸,而不是乙酸和丙酸,抑制了IL-33诱导的小鼠ILC2的IL-5和IL-13的表达,但不影响IFN- γ 和IL-17A的表达^[25]。丁酸抑制ILC2的增殖和GATA3的表达,但不影响ILC2的存活。尽管IL-33诱导短链脂肪酸受体GPR41的表达,但丁酸对ILC2的调控作用不依赖于GPR41^[25]。丁酸可能是通过抑制ILC2的HDAC活性发挥调控作用,因为丁酸增强小鼠ILC2组蛋白3的乙酰化,且TSA抑制ILC2的增殖和GATA3的表达。作者还证实,丁酸抑制人ILC2的GATA3、IL-5和IL-13的表达^[25]。与体外研究结果一致,作者通过链格孢霉过敏原*A. alternata*或IL-33诱导的肺部过敏性炎症模型证明,饮用水或滴鼻给予丁酸抑制小鼠肺部ILC2的IL-5和IL-13的表达,且以不依赖T细胞的方式抑制肺部炎症反应^[25]。

但是,在另外一项独立研究中,研究人员发现,丁酸除了抑制ILC2的GATA3、IL-5和IL-13表达,还上调IL-17A的分泌^[46]。尽管在这两项研究中,乙酸和丙酸均不影响ILC2的生物学功能,但值得注意的是,乙酸和丙酸在这两

项研究中的最大实验浓度为1 mmol/L和 200 nmol/L^[25, 46]。肠道黏膜屏障中乙酸和丙酸水平远高于该浓度, 我们认为, 有必要在更高浓度的水平探讨乙酸和丙酸对ILC2功能的调控作用。

5.3 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞在多种过敏性疾病如过敏性哮喘、过敏性皮炎和荨麻疹中发生显著浸润和富集^[52]。Th2细胞和ILC2分泌的IL-5、IL-13和GM-CSF在嗜酸性粒细胞的活化和浸润过程中发挥重要的调控作用^[53]。嗜酸性粒细胞通过分泌碱性蛋白、酸球过氧化酶等毒性蛋白质以及细胞因子如IL-3、IL-4、IL-5、IL-8和IL-13等参与调控过敏性炎症反应^[53]。

人嗜酸性粒细胞表达GPR41和GPR43的信使RNA^[22]。乙酸和丙酸而非丁酸以GPR43依赖的方式诱导钙离子内流。但是, 丙酸和丁酸而非乙酸促进人嗜酸性粒细胞凋亡, 且其诱导的凋亡不依赖于GPR41/GPR43受体。丙酸和丁酸还抑制嗜酸性粒细胞黏附分子CD49d和趋化分子CCR3的表达, 以及嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)介导的向内皮细胞迁移的能力。丙酸和丁酸促进嗜酸性粒细胞组蛋白3的乙酰化, 且TSA和II a类HDAC选择性抑制剂MC1568同样抑制嗜酸性粒细胞的存活和迁移。因此, 丙酸和丁酸可能通过抑制II a类HDAC活性调控嗜酸性粒细胞的存活和迁移。

5.4 肥大细胞

作为过敏性炎症的关键效应细胞, 肥大细胞表面表达的FcεRI会结合过敏原特异性IgE。在机体再次遇到同样过敏原的情况下, 过敏原交联活化与过敏原特异性IgE结合的FcεRI受体, 从而导致肥大细胞发生脱颗粒化, 释放组胺、白三烯、血小板活化因子和细胞因子等炎症介质, 引发过敏性免疫应答反应^[54]。

肥大细胞主要位于胃肠道、肺部和皮肤等黏膜屏障下方^[54]。因此, 肥大细胞的生物学功能同样很可能受到短链脂肪酸的调控。但是, 短链脂肪酸对肥大细胞生物学功能的调控是有争议的。研究报告, 丁酸处理促进了小鼠肥大细胞系P815的组蛋白3赖氨酸9位点(H3K9)的乙酰化, 抑制肥大细胞的存活和增殖。此外, 2 mmol/L丁酸处理骨髓来源的小鼠肥大细胞抑制TNF-α和IL-6的表达, 但不影响肥大细胞的脱颗粒化^[55]。TSA可模拟丁酸对小鼠肥大细胞存活、细胞因子TNF-α和IL-6的调控作用^[55]。但是, 最新的发表在*Allergy*的研究指出, 1~25 mmol/L的短链脂肪酸(乙酸、丙酸和丁酸)对人和小鼠的肥大细胞无毒性。短链脂肪酸(丁酸和丙酸, 但不包括乙酸)处理可抑制IgE介导的非IgE介导的(神经肽P物质、C48/80)人

和小鼠肥大细胞的脱颗粒化和IL-6的表达^[56]。该效应不依赖于GPR41和GPR43受体, 而是取决于其作为HDAC抑制剂的调节功能。与丙酸和丁酸功能相似, TSA处理人和小鼠肥大细胞可抑制IgE介导的和非IgE介导(神经肽P物质、C48/80)的肥大细胞脱颗粒化^[56]。与预期一致, 丁酸作为HDAC的抑制剂显著增强了人肥大细胞组蛋白3赖氨酸27位点(H3K27)的乙酰化水平。但是, 在丁酸处理后, 肥大细胞IgE/FcεRI信号通路中关键酪氨酸激酶SYK、LAT和BTK的转录起始位点附近的H3K27乙酰化水平显著降低, 同时相应地其mRNA转录表达显著下调。尽管有研究报告抑制HDAC活性可抑制基因转录, 乙酸选择性地抑制肥大细胞IgE/FcεRI信号通路中关键信号分子的机制仍有待深入研究。

5.5 嗜碱性粒细胞

不同于黏膜组织驻留的肥大细胞, 嗜碱性粒细胞一般仅分布于外周血, 在正常组织中一般很少检测到^[57]。尽管数目较少且寿命较短, 嗜碱性粒细胞是过敏性免疫应答的重要效应细胞之一。在荨麻疹、大疱性类天疱疮和嗜酸性脓疱性毛囊炎的皮损组织, 过敏性哮喘患者的肺部和痰液以及过敏性鼻炎患者的鼻腔分泌液中均发现嗜碱性粒细胞显著富集浸润^[58-61]。与肥大细胞相似, 嗜碱性粒细胞表达FcεRI受体, 其活化机制与肥大细胞相同, 均可在过敏原交联活化结合了过敏原特异性IgE的FcεRI受体后, 迅速发生脱颗粒化, 释放组胺、白三烯、细胞因子IL-4和IL-13等炎症介质, 介导过敏性免疫应答。此外, IL-3参与调控嗜碱性粒细胞发育、存活和活化^[24, 62]。

相对于在无特定病原体(SPF)环境下的小鼠, 无菌环境下饲养的小鼠在OVA诱导的过敏性气道炎症中呈现显著的肺部嗜碱性粒细胞浸润^[63], 表明短链脂肪酸可能调控嗜碱性粒细胞的生物学功能。我们研究发现, 人嗜碱性粒细胞表达GPR41, 且在IL-3活化后GPR41表达显著上升^[24]。乙酸, 而不是丙酸和丁酸, 以GPR41依赖的方式显著诱导嗜碱性粒细胞的钙离子内流。乙酸(5 mmol/L)、丙酸(5 mmol/L)和丁酸(0.5 mmol/L)诱导嗜碱性粒细胞的凋亡, 且加入IL-3不能阻断丙酸和丁酸促凋亡的作用^[24]。尽管如此, 丙酸和丁酸, 而不是乙酸, 促进嗜碱性粒细胞活化标志蛋白CD69和细胞因子IL-13的表达, 以及IgE介导的嗜碱性粒细胞脱颗粒化, 但是抑制了IL-4的分泌。丙酸和丁酸调控嗜碱性粒细胞生物学功能可能是通过抑制HDAC活性发挥作用的^[24]。因为我们发现, 丙酸和丁酸促进嗜碱性粒细胞H3K9的乙酰化, 且HDAC抑制剂TSA(50 nmol/L)可模拟丙酸和丁酸对嗜碱性粒细胞生物学功能的调控作用^[24]。尽管丙酸和丁酸增强了嗜碱性粒

细胞的活化,但丙酸和丁酸诱导的嗜碱性粒细胞凋亡可能导致了IL-4的分泌减少。因此,短链脂肪酸对嗜碱性粒细胞的净效应还需要在嗜碱性粒细胞介导的过敏性疾病模型中进行深入研究。

6 总结和展望

越来越多的研究表明,膳食性纤维及其代谢产物短链脂肪酸发挥免疫抑制功能调控机体的稳态和多种人类疾病的发生^[1, 6, 8]。肠道菌群、膳食性纤维及其代谢产物短链脂肪酸与过敏性疾病(主要是过敏性哮喘)已有了一些临床相关性研究数据。此外,短链脂肪酸在不同过敏性效应细胞中的功能也有了较多的体内和体外实验证据。但是,我们认为目前该领域还存在以下几个方面需要探讨:①肠道菌群、膳食性纤维及其代谢产物短链脂肪酸与其他过敏性疾病的临床相关性,例如过敏性鼻炎、湿疹、荨麻疹等。短链脂肪酸可能通过调控HDAC活性在表观遗传水平改变机体细胞的基因转录表达特征。因此,婴幼儿的饮食结构、肠道菌群、以及短链脂肪酸水平与后期过敏性疾病发病的临床相关性研究值得探讨。②短链脂肪酸在不同过敏性疾病的炎性部位的分布水平。短链脂肪酸在机体不同部位分布水平差异较大,比如在肠道达到毫摩尔级别,在肺部、皮肤等部位可能仅能达到微摩尔水平。不同短链脂肪酸的分布水平可能影响其是否参与调控过敏性效应细胞的生物学功能及调控强度。比如,较高浓度的丙酸和丁酸抑制嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的存活。在过敏性皮肤病中,皮损部位的短链脂肪酸的浓度是否可能会影响嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的存活。因此,有必要分析不同过敏性疾病的炎性部位中短链脂肪酸的分布水平。③短链脂肪酸是否在表观遗传水平改变了过敏炎症部位效应细胞的基因转录表达特征,从而调控其在过敏性应答中的功能。免疫细胞在短链脂肪酸长期的刺激之下,即便在低浓度的水平,也可能发生稳定的基因表达特征改变。这有可能解释婴幼儿早期摄取膳食性纤维在后期不易发生过敏性哮喘。④短链脂肪酸在不同过敏性效应细胞中的功能和机制还需要更多的实验证据。目前,不同的短链脂肪酸在不同的过敏性效应细胞中以不同的机制发挥着不同的甚至相反的作用。我们认为,除了不同免疫细胞本身的差别,在不同实验体系下,不同浓度的短链脂肪酸、不同的给予方式以及不同的检测手段可能会影响最终的实验结果。

总而言之,深入探讨肠道菌群、膳食性纤维及其代谢产物短链脂肪酸与不同过敏性疾病的临床相关性,以及

其对不同过敏性效应细胞的调控作用和机制将有助于人们理解其在过敏性疾病发生过程中的作用,为早期过敏性疾病预防以及后期疾病治疗提供临床和实验证据支撑。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] HONDA K, LITTMAN D R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, 535(7610): 75–84.
- [2] MASLOWSKI K M, VIEIRA A T, NG A, *et al.* Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, 2009, 461(7268): 1282–1286.
- [3] ERNY D, HRABE DE ANGELIS A L, JAITIN D, *et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965–977.
- [4] SINGH N, GURAV A, SIVAPRAKASAM S, *et al.* Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*, 2014, 40(1): 128–139.
- [5] KOETH R A, WANG Z, LEVISON B S, *et al.* Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576–585.
- [6] ROOKS M G, GARRETT W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341–352.
- [7] TAN J, MCKENZIE C, POTAMITIS M, *et al.* The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*, 2014, 121: 91–119.
- [8] DALILE B, VAN OUDENHOVE L, VERVLIET B, *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 461–478.
- [9] AGACHE I, AKDIS C A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1493–1503.
- [10] CUMMINGS J H, POMARE E W, BRANCH W J, *et al.* Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, 1987, 28(10): 1221–1227.
- [11] SCHONFELD P, WOJTCZAK L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res*, 2016, 57(6): 943–954.
- [12] BLOEMEN J G, VENEMA K, VAN DE POLL M C, *et al.* Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery. *Clin Nutr*, 2009, 28(6): 657–661.
- [13] SELTZER M A, JAHAN S A, SPARKS R, *et al.* Radiation dose estimates in humans for (11)C-acetate whole-body PET. *J Nucl Med*, 2004, 45(7): 1233–1236.
- [14] NIEDERMAN R, BUYLE-BODIN Y, LU B Y, *et al.* Short-chain carboxylic acid concentration in human gingival crevicular fluid. *J Dent Res*, 1997, 76(1): 575–579.

- [15] GHORBANI P, SANTHAKUMAR P, HU Q, *et al.* Short-chain fatty acids affect cystic fibrosis airway inflammation and bacterial growth. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 1033–1045.
- [16] PAPARO L, NOCERINO R, CIAGLIA E, *et al.* Butyrate as a bioactive human milk protective component against food allergy. *Allergy*, 2021, 76(5): 1398–1415.
- [17] LE POUL E, LOISON C, STRUYF S, *et al.* Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem*, 2003, 278(28): 25481–25489.
- [18] THANGARAJU M, CRESCI G A, LIU K, *et al.* GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res*, 2009, 69(7): 2826–2832.
- [19] PRIYADARSHINI M, KOTLO K U, DUDEJA P K, *et al.* Role of short chain fatty acid receptors in intestinal physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*, 2018, 8(3): 1091–1115.
- [20] TAZOE H, OTOMO Y, KARAKI S, *et al.* Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomed Res*, 2009, 30(3): 149–156.
- [21] NOHR M K, EGEROD K L, CHRISTIANSEN S H, *et al.* Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia. *Neuroscience*, 2015, 290: 126–137.
- [22] THEILER A, BARNTHALER T, PLATZER W, *et al.* Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(3): 764–776.
- [23] WEN T, ARONOW B J, ROCHMAN Y, *et al.* Single-cell RNA sequencing identifies inflammatory tissue T cells in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 2014–2028.
- [24] SHI Y, XU M, PAN S, *et al.* Induction of the apoptosis, degranulation and IL-13 production of human basophils by butyrate and propionate via suppression of histone deacetylation. *Immunology*, 2021, 164(2): 292–304.
- [25] THIO C L, CHI P Y, LAI A C, *et al.* Regulation of type 2 innate lymphoid cell-dependent airway hyperreactivity by butyrate. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(6): 1867–1883 e12.
- [26] KARAKI S, MITSUI R, HAYASHI H, *et al.* Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. *Cell Tissue Res*, 2006, 324(3): 353–360.
- [27] BROWN A J, GOLDSWORTHY S M, BARNES A A, *et al.* The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem*, 2003, 278(13): 11312–11319.
- [28] TUNARU S, KERO J, SCHAUB A, *et al.* PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat Med*, 2003, 9(3): 352–355.
- [29] TAGGART A K, KERO J, GAN X, *et al.* (D)-beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *J Biol Chem*, 2005, 280(29): 26649–26652.
- [30] PLUZNICK J L, PROTZKO R J, GEVORGYAN H, *et al.* Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(11): 4410–4415.
- [31] KOTLO K, ANBAZHAGAN A N, PRIYAMVADA S, *et al.* The olfactory G protein-coupled receptor (Olf-78/OR51E2) modulates the intestinal response to colitis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(3): C502–C513.
- [32] MARKS P A, RICHON V M, MILLER T, *et al.* Histone deacetylase inhibitors. *Adv Cancer Res*, 2004, 91: 137–168.
- [33] WALDECKER M, KAUTENBURGER T, DAUMANN H, *et al.* Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(9): 587–593.
- [34] SOLIMAN M L, ROSENBERGER T A. Acetate supplementation increases brain histone acetylation and inhibits histone deacetylase activity and expression. *Mol Cell Biochem*, 2011, 352(1-2): 173–180.
- [35] DAVIE J R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr*, 2003, 133(7 Suppl): 2485S–2493S.
- [36] KENDRICK S F, O'BOYLE G, MANN J, *et al.* Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 2010, 51(6): 1988–1997.
- [37] OLANIYI K S, AMUSA O A. Sodium acetate-mediated inhibition of histone deacetylase alleviates hepatic lipid dysregulation and its accompanied injury in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110226[2021-12-07]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110226>
- [38] ARPAIA N, CAMPBELL C, FAN X, *et al.* Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 2013, 504(7480): 451–455.
- [39] SANDIN A, BRABACK L, NORIN E, *et al.* Faecal short chain fatty acid pattern and allergy in early childhood. *Acta Paediatr*, 2009, 98(5): 823–827.
- [40] RODUIT C, FREI R, FERSTL R, *et al.* High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*, 2019, 74(4): 799–809.
- [41] THORBURN A N, MCKENZIE C I, SHEN S, *et al.* Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun*, 2015, 6: 7320[2021-12-07]. <https://www.nature.com/articles/ncomms8320>.
- [42] KANG M J, LEE S Y, PARK Y M, *et al.* Interactions between IL-17 variants and streptococcus in the gut contribute to the development of atopic dermatitis in infancy. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2021, 13(3): 404–419.
- [43] RUSSELL S L, GOLD M J, HARTMANN M, *et al.* Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep*, 2012, 13(5): 440–447.
- [44] LYNN M A, TUMES D J, CHOO J M, *et al.* Early-life antibiotic-driven dysbiosis leads to dysregulated vaccine immune responses in mice. *Cell*

- Host Microbe, 2018, 23(5): 653–660 e5[2021-12-07]. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.04.009>.
- [45] TROMPETTE A, GOLLWITZER E S, YADAVA K, *et al.* Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*, 2014, 20(2): 159–166.
- [46] LEWIS G, WANG B, SHAFIEI JAHANI P, *et al.* Dietary fiber-induced microbial short chain fatty acids suppress ILC2-dependent airway inflammation. *Front Immunol*, 2019, 10: 2051[2021-12-07]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02051>.
- [47] STARK J M, TIBBITT C A, COQUET J M. The metabolic requirements of Th2 cell differentiation. *Front Immunol*, 2019, 10: 2318[2021-12-07]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02318>.
- [48] HAN S, LU J, ZHANG Y, *et al.* HDAC inhibitors TSA and sodium butyrate enhanced the human IL-5 expression by altering histone acetylation status at its promoter region. *Immunol Lett*, 2007, 108(2): 143–150.
- [49] VALAPOUR M, GUO J, SCHROEDER J T, *et al.* Histone deacetylation inhibits IL4 gene expression in T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(2): 238–245.
- [50] NAGASHIMA H, OKUYAMA Y, FUJITA T, *et al.* GITR cosignal in ILC2s controls allergic lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1939–1943 e8.
- [51] OHNE Y, SILVER J S, THOMPSON-SNIPES L, *et al.* IL-1 is a critical regulator of group 2 innate lymphoid cell function and plasticity. *Nat Immunol*, 2016, 17(6): 646–655.
- [52] FULKERSON P C, ROTHENBERG M E. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(2): 117–129.
- [53] SIMON D, BRAATHEN L R, SIMON H U. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy*, 2004, 59(6): 561–570.
- [54] OLIVERA A, BEAVEN M A, METCALFE D D. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(2): 381–393.
- [55] ZHANG H, DU M, YANG Q, *et al.* Butyrate suppresses murine mast cell proliferation and cytokine production through inhibiting histone deacetylase. *J Nutr Biochem*, 2016, 27: 299–306.
- [56] FOLKERTS J, REDEGELD F, FOLKERTS G, *et al.* Butyrate inhibits human mast cell activation via epigenetic regulation of FcεRI-mediated signaling. *Allergy*, 2020, 75(8): 1966–1978.
- [57] KARASUYAMA H, MUKAI K, OBATA K, *et al.* Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 45–69.
- [58] ITO Y, SATOH T, TAKAYAMA K, *et al.* Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy*, 2011, 66(8): 1107–1113.
- [59] DIJKSTRA D, HENNIG C, HANSEN G, *et al.* Identification and quantification of basophils in the airways of asthmatics following segmental allergen challenge. *Cytometry A*, 2014, 85(7): 580–587.
- [60] YOSHIMURA C, YAMAGUCHI M, IIKURA M, *et al.* Activation markers of human basophils: CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(5): 817–823.
- [61] KNOL E F, MUL F P, LIE W J, *et al.* The role of basophils in allergic disease. *Eur Respir J Suppl*, 1996, 22: 126s–131s.
- [62] HONG L, TANG Y Y, PAN S, *et al.* Interleukin 3-induced GITR promotes the activation of human basophils. *Cytokine*, 2020, 136: 155268[2021-12-07]. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155268>.
- [63] HERBST T, SICHELSTIEL A, SCHAR C, *et al.* Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(2): 198–205.

(2021-10-08收稿, 2021-12-09修回)

编辑 汤洁