

综 述

DOI:10.19538/j.ek2018090616

儿童下气道菌群多样性及其对支气管哮喘
辅助性T细胞分化机制影响研究进展侯凌云¹,葛丹丹²,吴谨准²

中图分类号:R72 文献标志码:A

【关键词】哮喘;下气道;细菌菌群;16S rDNA;发病机制;辅助性T细胞

Keywords asthma; lower respiratory tract; bacterial flora; 16S rDNA; pathogenesis; helper T cell

哮喘是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的一种异质性疾病^[1]。近年来哮喘发病率逐年攀升,据全球哮喘防治倡议(GINA)委员会调查显示,全球约有3亿人受到哮喘困扰^[2],世界卫生组织(WHO)预计至2025年全世界哮喘患者将会增至4亿人。研究发现,哮喘患者气道菌群在丰度及多样性等方面与正常人存在显著差异^[3],而且各类辅助性T(Th)细胞的比例也存在明显不同。随着16S rDNA序列分析技术的应用,气道菌群多样性及其对Th细胞分化的影响成为研究哮喘发病机制的重点。

1 儿童支气管哮喘概述

1.1 儿童支气管哮喘分型 依据分类标准不同,哮喘可分为不同表型,最为常见的是炎症表型分类,按痰细胞学分析可将哮喘分为嗜酸性粒细胞型哮喘(eosinophilic asthma, EA, EOS > 0.01)、中性粒细胞型哮喘(neutrophilic asthma, NA, NEU > 0.61)、混合粒细胞型哮喘(mixed granulocytic, MA, EOS > 0.01, NEU > 0.61)和寡细胞型哮喘(paucigranulocytic asthma, PA, EOS < 0.01, NEU < 0.61)4种不同的炎症表型^[4]。表型分类可用来解释哮喘的临床表现、诱发因素以及对不同治疗方式的临

床反应,但无法对发病机制作出解释^[5]。据此,Lotvall等^[6]提出了哮喘“内型”概念,这对研究哮喘发病机制意义重大。当前比较受到一致认可的是Th2相关性哮喘和非Th2相关性哮喘两大类^[7-8],其中儿童哮喘以Th2型和嗜酸性粒细胞型为主^[9-12]。

1.2 儿童支气管哮喘病因 哮喘发病具有明显遗传倾向,但生长发育过程中复杂多变的环境因素对哮喘的影响亦不容忽视。儿童处于肺组织与免疫系统快速成熟的关键时期,其病因更复杂,个体差异也更显著。哮喘在过去的30年中呈明显上升趋势^[13],快速升高的发病率不能完全用内因基因变异解释,微生物因素、空气污染等外因的影响也很重要。影响哮喘的微生物因素中肠道菌群改变与哮喘的关系已得到证实^[14],但哮喘与气道菌群之间的关系尚不明确。

2 16S rDNA序列分析及健康人气道菌群构成

既往由于技术限制,认为健康的肺是无菌的,随着新型微生物鉴定技术的发展,健康人肺部被证实存在众多微生物群落。在这些新型鉴定技术中以16S rDNA技术的应用最为广泛。16S rDNA基因是细菌染色体上编码rRNA的DNA序列,广泛存在于所有细菌的染色体基因组中。16S rDNA序列分析技术的基本原理是从微生物样本中提取16S rDNA的基因片段,通过克隆、测序或酶切及探针杂交获得16S rDNA序列信息,再与16S rDNA数据库中的序列数据或其他数据进行比较,确定其在进化树中的位置,从而鉴定样本中可能存在的

作者单位:1.厦门大学医学院,福建 厦门 361000;2.厦门大学附属第一医院,福建 厦门 361000

通讯作者:吴谨准,电子信箱:1923731201@qq.com

微生物种类^[15-16]。研究人员通过对正常人肺泡灌洗液进行16S rDNA测序发现:健康人下气道中最丰富的菌门是拟杆菌和厚壁菌门,最常见的属包括普氏菌属、韦荣球菌属和链球菌属^[17-18]。Marri等^[19]也发现健康人诱导痰均含有厚壁菌门、变形菌门、放线菌门、梭杆菌和拟杆菌门这5大种细菌门,这些研究均证实了健康人下气道并非无菌环境,而是维持着一个相对稳定的菌群结构。

3 气道菌群对哮喘的影响

3.1 病原菌感染对支气管哮喘的影响 常见肺部感染病原体包括细菌、病毒、支原体、衣原体、真菌、原虫等,已有文献指出,病毒及支原体感染可导致哮喘发生或诱发哮喘急性发作^[20-22],Jackson等^[23]通过对269例患儿进行前瞻性队列研究发现:90%的喘息患儿伴病毒感染,而喘息伴呼吸道合胞病毒(RSV)和(或)鼻病毒感染均可增加6岁时哮喘患病风险。Medina等^[24]则证明支原体感染可加重哮喘,导致气道重构和黏液上皮化生。真菌中链格孢属、曲霉菌属、青霉菌属和分枝孢子菌属等的定植或感染也被证明会导致气道致敏并诱发哮喘^[25-28]。

目前,细菌感染对哮喘的影响尚无定论,20世纪90年代末提出的“卫生假说”认为,生命早期发生的感染,尤其是细菌感染对机体有保护作用,可以减少支气管哮喘的发生率^[29];流行病学调查结果也显示卫生医疗条件相对完善的城市哮喘发病率明显高于其他城市^[30]。实验研究同样证明细菌感染对哮喘的发病有拮抗作用:Presto等^[31]研究发现,肺炎链球菌作用于OVA诱导的哮喘小鼠模型可减轻过敏性气道炎症并抑制哮喘症状,并且该作用可能与Treg介导的免疫抑制有关。

但近年来越来越多的研究表明,气道细菌定植可促进哮喘发病并加重病情。首先哮喘患者气道病原菌定植可增加哮喘患病风险: Bisgaard等^[32]通过对321名无症状新生儿咽部分泌物的培养发现21%的婴儿咽部有肺炎链球菌、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌定植,而且这些细菌单独或混合定植均可明显增高5岁时哮喘发生率。Teo等^[33]采集160名未出现急性呼吸道感染的婴儿(≤9周龄)鼻咽部样本,检测发现链球菌定植可增加5岁和10岁时哮喘患病风险。

另有研究发现,气道细菌感染与哮喘急性发

作及病情加重密切相关。Bisgaard等^[34]通过对411例4周到3岁的婴儿进行临床跟踪观察发现肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌感染可引起喘息发作及急性加重,且这种作用是诱发儿童喘息发作的独立危险因素。Kloepfer等^[35]通过对308名4~12岁的儿童鼻咽部样本研究也发现,无论有无鼻病毒感染,卡他莫拉菌和肺炎链球菌都可导致包括哮喘在内的呼吸道疾病症状加重,这再次印证了Bisgaard的观点。

以上证据表明,病原菌定植对哮喘有促进作用,但仍不能完全解释对哮喘的影响。由此推测菌群的整体结构的改变可能对哮喘免疫反应存在影响。因此,了解哮喘患者与正常人气道菌群的差异对进一步了解哮喘发生发展机制及防治十分必要。

3.2 哮喘患者下气道菌群结构特点及其对哮喘的影响 多项研究表明,哮喘患者气道菌群无论在丰度还是多样性都与正常人存在明显差异。Hilty等^[36]研究发现,哮喘患儿肺泡灌洗液以变形菌门(嗜血杆菌属和莫拉菌属)为主,而健康儿童则以拟杆菌门(普氏菌属)为主。Durack等^[36]通过检测84名受试者(42例特异性哮喘受试者,21例特异性非哮喘受试者和21名健康对照受试者)气管刷中的细菌群落也发现:哮喘受试者出现独特的嗜血杆菌、奈瑟氏球菌、梭杆菌属和卟啉单胞菌属物种、鞘氨醇科富集,和结核杆菌属、乳杆菌属减少。Hilty等^[37]还发现,哮喘患者支气管肺泡灌洗液中变形菌属(包括嗜血杆菌、莫拉菌及奈瑟菌等)尤其是嗜血杆菌数量升高与哮喘发病密切相关。Huang等^[38]通过对哮喘控制不良的患者支气管上皮细胞进行16S rDNA分析发现,哮喘患者微生物明显高于正常对照组,经过多因素分析发现气道菌群组成与气道高反应性密切相关,其中发挥主要作用的是鞘氨醇单胞菌、草酸杆菌科及丛毛单胞菌科等。为排除抗生素及吸入性药物的使用对哮喘气道菌群研究的影响,Cardenas等^[39]选取热带地区早期发生喘息症状的婴儿为研究对象,通过对其咽部分泌物进行16S rDNA测序,发现嗜血杆菌和葡萄球菌的流行增加了喘息性疾病患病率。这些研究表明,哮喘患者气道菌群在种类和数量都出现明显改变并对哮喘的发生发展存在影响。

上述研究证实,正常儿童与哮喘患儿气道内菌

群结构间存在差异,定植在健康人呼吸道黏膜表面的正常菌群在哮喘患儿中明显减少^[37],哮喘患儿的支气管内菌群稳态被打破。已知宿主免疫系统与机体内微生物共同进化,稳态的打破使气道失去了对抗病原菌入侵及调节自身免疫反应等相关功能,进而对哮喘的发生发展产生影响。

4 气道菌群对Th细胞分化的影响及可能存在的机制

近年来,有关哮喘患者气道菌群失调的研究越来越多,但气道菌群究竟如何调节免疫机制进而影响哮喘进展,至今仍不清楚。临床和基础研究证实,T细胞与哮喘发病机制中过敏性炎症和气道高反应性的诱导密切相关^[40]。各类Th细胞中除了经典的Th1/Th2失衡学说,Th17/Treg失衡也被证实与哮喘发病相关^[41-42]。细菌可通过自身成分及代谢产物对气道造成损伤,例如内毒素、外毒素或超抗原均可参与激活T细胞并影响各Th细胞的分化。Folsgaard等^[43]在新生儿的上气道分泌物测出卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌及金黄色葡萄球菌,其定植使气道黏膜的Th1、Th2和Th17相关免疫因子上调。Larsen等^[44]及Vissing等^[45]发现,用紫外线灭活的流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌刺激外周血单个核细胞(PBMCs),使肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素(IFN)- γ 、白介素(IL)-17、IL-5、IL-13、IL-10和IL-2等细胞因子表达量显著增高。徐欣欣等^[46]发现,哮喘小鼠感染流感嗜血杆菌后Th17表达显著升高并且与CD4⁺T细胞上的TLR-4的表达有相同趋势,并据此推测定植在气道内的流感嗜血杆菌诱导Th17增殖是通过LPS/TLR4信号转导途径实现的。上述细菌的定植和肺部炎症相关,但有些细菌(如共生菌)的功能尚不清楚,研究者选取肺部共生菌(普氏菌属、球菌属、放线菌属)和哮喘及慢性阻塞性肺病(COPD)主要致病菌(嗜血杆菌属、莫拉菌属)用以检测其对树突状细胞(dendritic cells, DC)的免疫刺激能力。结果显示,共生菌和病原菌都可诱导DCs活化,并促进IL-23、IL-10和IL-12p70表达量增加,而IL-12p70和IL-23在介导Th1和Th17细胞增殖和发育中发挥重要作用。研究还发现,将嗜血杆菌和普氏菌属共培养,普氏菌属可抑制嗜血杆菌属所导致的IL-12p70升高。共生微生物群可以诱导Th17免疫应答的亚临床活化,以协助机体抵抗病原体

侵袭^[47]。说明气道菌群对哮喘的影响是通过改变T细胞分化方向进行的。临床和实验室研究证明肠道菌群失调情况下,细菌及其代谢产物刺激致使Th2免疫反应增强,并伴有其他类似哮喘的免疫失衡^[48];据此气道菌群失调也可能会通过影响Th细胞分化进一步对哮喘的发生发展产生影响。

5 哮喘治疗现状及展望

5.1 哮喘治疗现状 目前,多数患者可以通过吸入皮质类固醇以及短效或长效 β_2 肾上腺素能激动剂来控制病情,但存在个体差异大,治疗效果不明显等问题。另外,约20%~30%的患者属于中性粒细胞性哮喘,这些患者对皮质类固醇并不敏感^[49-50]。因此,了解肺部菌群的多样性、种属的变迁及其代谢产物如何影响哮喘的发生发展,将有益于哮喘的有效控制。

5.2 气道菌群对哮喘的治疗前景与展望 临床证明肠道摄入益生菌和益生元可以降低哮喘发病率^[51],研究也表明口服鼠李糖乳杆菌和双歧杆菌能够诱导抗原特异性调节性T细胞有助于抑制过敏反应^[52-54]。由此推测,调节气道菌群同样可以用于预防和控制哮喘发作。

呼吸道正常菌群在外环境影响下处于动态变化中并保持相对稳态,呼吸道菌群的稳定是避免致病细菌定植,维持呼吸道健康的基础。气道内菌群稳定性极易受外环境的影响,空气污染、抗生素的应用使呼吸道内发生菌群结紊乱,进而造成呼吸道内局部免疫失衡,最终可能引发机体免疫功能紊乱。因此,从哮喘的免疫学机制出发,探讨气道菌群紊乱对哮喘的影响及对Th细胞分化方向的改变,可以有目的地补充益生菌,使益生菌直接作用于免疫细胞或释放促进健康的代谢物影响微生物群落成分,调整气道内菌群分布,恢复正常菌群结构,减少对Th细胞分化的影响,最终起到改善炎症反应、降低哮喘急性发作、改善哮喘肺功能的目的。随着对哮喘的基因、细胞信号通路及抗克隆抗体的研究,分子靶向药物成为哮喘治疗新方向。气道菌群结构改变通过影响Th细胞分化方向进一步影响哮喘的进展,因此,我们不仅可以通过改变菌群结构及分布来恢复Th细胞正常比例,也可以寻找菌群改变对T细胞分化的作用靶点从而实现靶向性阻断通路的目的,为哮喘治疗开辟新的路径。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [2] Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(2): 99-103.
- [3] Aguirre E, Galiana A, Mira A, et al. Analysis of microbiota in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Apmis*, 2015, 123(5): 427-432.
- [4] Plaza V, Crespo A, Giner J, et al. Inflammatory asthma phenotype discrimination using an electronic nose breath analyzer [J]. *J Investigational Allergol Clin Immunol*, 2015, 25(6): 431-437.
- [5] Lin TY, Poon AH, Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(1): 18-23.
- [6] Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2): 355-360.
- [7] Stokes JR, Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol Official Publication Am Coll Allergy Asthma Immunol*, 2016, 117(2): 121-125.
- [8] Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 388-394.
- [9] Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(1): 45-56.
- [10] Agache I, Sugita K, Morita H, et al. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside [J]. *Curr Allergy Asthma Reports*, 2015, 15(6): 1-8.
- [11] Fitzpatrick AM. Severe asthma in children: lessons learned and future directions [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(1): 11-19.
- [12] McGhee SA. Biologics in pediatric lung disease [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2018, 30(1): 366-371.
- [13] Becker AB, Abrams E. Asthma guidelines: the global initiative for asthma in relation to national guidelines [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(2): 99-103.
- [14] Gray LE, O'hely M, Ranganathan S, et al. The maternal diet, gut bacteria, and bacterial metabolites during pregnancy influence offspring asthma [J]. *Frontiers Immunol*, 2017, 8(7402): 365-373.
- [15] Nelson MC, Morrison HG, Benjamino J, et al. Analysis, optimization and verification of Illumina-generated 16S rRNA gene amplicon surveys [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94249.
- [16] Eff ARY. Incidence of hypertension in asthma patients who treated with beta-2 agonists bronchodilators [J]. *Int J Pharmacy Pharmaceutical Sci*, 2017, 9(4): 181-184.
- [17] Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Changes in the lung microbiome following lung transplantation include the emergence of two distinct *Pseudomonas* species with distinct clinical associations [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97214.
- [18] Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC, et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation [J]. *Microbiome*, 2013, 1(1): 1-12.
- [19] Marri PR, Stern DA, Wright AL, et al. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2): 346-352.
- [20] Tsukagoshi H, Ishioka T, Noda M, et al. Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma [J]. *Front Microbiol*, 2013, 4(3): 278-282.
- [21] Leung TF, Chan PK, Wong GW, et al. Respiratory viruses and atypical bacteria triggering severe asthma exacerbation in children [J]. *Hong Kong Academy of Medicine*, 2013, 19(Suppl 4): 11-14.
- [22] Okayama Y. Cellular and humoral immunity of virus-induced asthma [J]. *Front Microbiol*, 2013, 4(3): 252-256.
- [23] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7): 667-672.
- [24] Medina JL, Coalson JJ, Brooks EG, et al. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation [J]. *Am J Respir Cell Molec Biol*, 2012, 46(6): 815-822.
- [25] 杨文杰, 袁红娟, 林燕萍. 非病毒性呼吸道感染与支气管哮喘 [J]. *中华哮喘杂志(电子版)*, 2013, 7(2): 120-125.
- [26] Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, et al. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(1): 110-122.
- [27] Ray J, Dasgupta A, Mukherjee S, et al. Prevalence of various allergen sensitizations in severe atopic asthma in eastern India [J]. *ResearchGate*, 2015, 16(1): 14-17.
- [28] Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: resolved and unresolved issues [J]. *Allergol Int*, 2015, 64(4): 321-331.
- [29] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size [J]. *BMJ*, 1989, 299(6710): 1259-1260.
- [30] Milligan KL, Matsui E, Sharma H. Asthma in urban children: epidemiology, environmental risk factors, and the public health domain [J]. *Curr Allergy Asthma Reports*, 2016, 16(4): 1-10.
- [31] Preston JA, Thorburn AN, Starkey MR, et al. *Streptococcus pneumoniae* infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(1): 53-64.
- [32] Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates [J]. *New Engl J Med*, 2007, 357(15): 1487-1495.

- [33] Teo S, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5):704-715.
- [34] Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study [J]. *BMJ*, 2010, 341(6):770.
- [35] Kloepfer KM, Lee WM, Pappas TE, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5):1301-1307.
- [36] Durack J, Lynch SV, Nariya S, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 140(1):63-75.
- [37] Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1):e8578.
- [38] Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2):372-381.
- [39] Cardenas PA, Cooper PJ, Cox MJ, et al. Upper airways microbiota in antibiotic-naïve wheezing and healthy infants from the tropics of rural Ecuador [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46803.
- [40] Yu QL, Chen Z. Establishment of different experimental asthma models in mice [J]. *Experim Therap Med*, 2018, 15(3):2492-2498.
- [41] Wei Y, Liu B, Sun J, et al. Regulation of Th17/Treg function contributes to the attenuation of chronic airway inflammation by icariin in ovalbumin-induced murine asthma model [J]. *Immunobiology*, 2015, 220(6):789-797.
- [42] Qin L, Feng J, Hu C, et al. Th17/Treg imbalance mediated by IL-8 in RSV-infected bronchial epithelial cells [J]. *J of Central South Univ*, 2016, 41(4):337-344.
- [43] Folsgaard NV, Schjorring S, Chawes BL, et al. Pathogenic bacteria colonizing the airways in asymptomatic neonates stimulates topical inflammatory mediator release [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(6):589-595.
- [44] Larsen JM, Brix S, Thyssen AH, 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.
- [45] Vissing NH, Larsen JM, Rasmussen MA, et al. Susceptibility to lower respiratory infections in childhood is associated with perturbation of the cytokine response to pathogenic airway bacteria [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(5):561-566.
- [46] 徐欣欣,董杨阳,杨玲,等. 流感嗜血杆菌下气道定植对哮喘小鼠肺组织TH17细胞表达及气道重塑的影响 [J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(10):24-30.
- [47] Segal LN, Clemente JC, Tsay JC, et al. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(6):16031.
- [48] 彭晨,郭胤仕. 肠道菌群在过敏性支气管哮喘发生和发展中的作用 [J]. *国际呼吸杂志*, 2015, 35(3):219-222.
- [49] Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(1):45-56.
- [50] Vargas A, Boivin R, Cano P, et al. Neutrophil extracellular traps are downregulated by glucocorticosteroids in lungs in an equine model of asthma [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):1-11.
- [51] 何敏,王婷,张红萍,等. 益生菌预防和治疗支气管哮喘的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(4):460-469.
- [52] Sagar S, Morgan ME, 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(1):46-46.
- [53] Jang SO, Kim HJ, Kim YJ, et al. Asthma prevention by lactobacillus rhamnosus in a mouse model is associated with CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T Cells [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012, 4(3):150-156.
- [54] Maldonado GC, Novotny NI, Carmuega E, et al. Role of probiotics and functional foods in health; gut immune stimulation by two probiotic strains and a potential probiotic yoghurt [J]. *Endocr, Metab Immune Disor Drug Targets*, 2015, 15(1):37-45.

(2018-01-26收稿 2018-05-19修回)

·消息·

“2018年全国小儿心血管学习班”招生通知

近年来,小儿心血管疾病领域不断取得学术进展并陆续颁布了新的诊疗指南。为进一步推广小儿心血管疾病诊疗规范,学习交流最新进展,北京大学第一医院儿科将于2018年11月9日至10日在北京举办“2018年全国小儿心血管学习班”,为期2天。学习班将邀请多位国内小儿心血管领域知名专家讲授儿童先天性心脏病、心肌病、心肌炎、川崎病、心力衰竭、心律失常、儿童晕厥、高血压、肺高血压等疾病的临床诊治及科研进展。学习班负责人为中华医学会儿科学分会心血管学组组长、长江学者特聘教授杜军保教授。现诚向全国各级儿科医护人员、心血管专业临床工作者和研究生招生,学习班结束时授予国家级继续教育I类学分3学分。报名截止时间为2018年10月25日;联系人:廖莹(13811380273)、王园园(18801239230)、刘平(010-83573212);E-mail:pedcardiology@126.com。