

一种益生菌组合对流感的防治进展

农绍汉 综述 孙云霞 审校

广东省人民医院 广东省医学科学院新生儿科,广东 广州 510080

【摘要】 益生菌的临床应用研究是近年来最热门的研究课题之一,初步研究结果表明,某些种类或某些菌株的益生菌可以通过免疫调控对病毒产生直接的防治作用,也可以通过重建肠道益生菌平衡而减少继发感染,或通过提高疫苗的临床效价而对病毒感染起到间接的控制作用;不同种类的益生菌作用不同,甚至同一种益生菌,不同菌株,其作用也不同。本文对近年来益生菌在流感方面的防治机制的研究进展作一综述。

【关键词】 益生菌组合;流感病毒;感染预防;辅助治疗;作用机理;进展

【中图分类号】 R511.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)02—0254—04

Advances in the prevention and treatment of influenza by a probiotic combination. NONG Shao-han, SUN Yun-xia.

Department of Neonatal Medicine, Guangdong General Hospital & Guangdong Academy of Medical Science, Guangzhou 510080, Guangdong, CHINA

[Abstract] Clinical application of probiotics is one of the hottest research topics in the past few years. Preliminary results indicated that some probiotics can induce antiviral responses against influenza virus infection by regulating immune responses, rebalancing the composition of intestinal microbiota, controlling secondary infection, or by serving as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine. Different kind of probiotics, or even different probiotic strains, have different effect on virus infection. This paper reviews the recent advance on prophylaxis and treatment of probiotics against influenza infection.

[Key words] Probiotic combination; Influenza virus; Infection prevention; Adjuvant therapy; Mechanism; Advance

流行性感冒(流感)是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病,发病快,传染性强,可侵犯人体多种组织,导致多器官功能衰竭,甚至威胁患者生命。

流感疫苗对流感具有一定的预防价值,但随着流感病毒的不断变异,流感疫苗的临床效价也会不断降低,甚至失效;同时流感疫苗也有一定的不良反应,因此寻找有效而又没有明显不良反应的流感防治方法具有一定的迫切性及具有较好的临床应用价值。有研究已经发现,益生菌可能可以通过多种途径对病毒产生直接或间接的防治作用,近2~3年来益生菌对流感的防治也取得了一定的进展^[1-3],但人们对益生菌的认识仍严重不足,为此本文对相关研究进展作一综述,以期提高临床医生对益生菌的认知和提高对流感的防治水平。

1 研究基础及近年流感发生概况

近年来的研究发现,人类体内存在一个长驻病毒群的常态,参与长期宿主的病毒微生态学,多以人体呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道等部位的细菌为宿主而存在,可影响细菌微生态平衡引发疾病,当个体免疫失衡时,隐匿存在的常态病毒可异常增殖并逸出,成为感染群体内新生个体的传染源,而由于人类长驻病毒群与人体细胞的亲和性及相容性,可以发生人际传

播,导致群体广泛感染,是引发人类病毒性疫情的主要病毒群^[4]。然而在病毒入侵及激发宿主免疫应答的周期中,伴随免疫复合物的形成,各种细胞因子、炎症因子随之释放与激活,可导致细胞与组织的炎症性损伤、以及宿主的系统性炎症反应。针对这类病毒感染的疫情,隔离传染源以及因普遍感染或疫苗应用而建立起来的群体免疫保护,是平息疫情的重要措施,如在流感疫情时显性病例背后伴随的庞大隐性感染群体,同样可以获得免疫保护,进而平息疫情。一个物种的长驻病毒对另一物种而言就是外源病毒,而长期处于免疫压力下的常态病毒也会因抗原变异进而逃避免疫压力,处于非常态,最后导致原有的群体免疫保护不再有效,此时非常态病毒相当于一株新的病毒,可再次增殖并扩散,导致群体内普遍感染,如人流感流行的周期性发生。

2009年全世界共有241个国家发生甲流,确诊死亡人数超过1.8万人,病毒毒株为H1N1,其后美国每年的流感季流感,病毒毒株一般均为H1N1,但到2018年的流感季,美国爆发历年来最大规模的流感,其中住院人数90多万,死亡人数近8万,病毒毒株以甲流H3N2为主,而当年的疫苗有效率仅为30%左右,2019年的流感季,仅在高峰时段:2018(10~次年1月)—

2019(1~5月)年,感染人数即达620~730万,住院人数达6.9~8.4万,病毒毒株以甲流H1N1常见,但在东南部地区以H3N2多见;到2020年流感季,美国再次爆发大流感,据美国疾控和预防中心2020年1~12周报数据,在2019年9月29日至2020年1月12日期间感染人数即高达1 300~1 800万,住院人数达12~21万,而死亡人数达0.66~1.7万,本次流感,乙流占49.6%(病毒毒株以维多利亚系为主),甲流占50.4%(病毒毒株H1N1占93.3%,H3N2占6.7%)。上述证据表明,流感病毒具有较强的变异性,流感疫苗并没有预期的有效性。

研究同时发现,流感病毒H9N2感染鸡后可引起其肠道微生物区漂移,以及宿主肠道微生物平衡失调^[5],而重建稳定而多样化的微生物群落,可以减少继发性感染^[6]。进一步的研究发现服用含有鼠李糖乳杆菌和动物双歧杆菌Bb-12的益生菌片3个月后可减少小RNA病毒的存活,提示益生菌对普通感冒病毒有一定的抑制作用^[7]。其他研究也发现,儿童感染病毒后,若服用鼠李糖乳杆菌益生菌,虽然其病毒数量没有减少,其与病毒感染有关的症状也没有减轻,但其呼吸道症状的持续时间短于没有服用的儿童^[8];而服用乳酸杆菌益生菌,可以保护大鼠免受流感病毒感染^[9],或抑制禽流感病毒的传播^[10]。

由此可见,服用某些种类或某些菌株的益生菌,人体有可能获得对一些病毒的免疫保护。

2 益生菌对流感的防治研究进展

越来越多的研究结果表明,某些种类或某些菌株的益生菌可以通过免疫调控(增强机体非特异性免疫力,或诱导产生特异性免疫抗体)对病毒产生直接的防治作用,也可以通过减少继发感染或提高疫苗的临床效价而对病毒感染起到间接的控制作用^[1~3]。

2.1 益生菌增强机体非特异性免疫力 早在十多年前,NAKATA等^[11]就发现双歧杆菌属益生菌对病毒感染和过敏性疾病有一定的帮助,对流感有预防作用。随后KAWAHARA等^[12]发现连续口服长双歧杆菌后可提高自然杀伤细胞的活性,改善对流感病毒感染的防御系统。其他的研究则发现鼠李糖乳杆菌可通过增加黏膜分泌型IgA水平,提高T淋巴细胞和自然杀伤细胞活性,以及显著增加肺组织中白介素-12水平,显著降低白介素-6和肿瘤坏死因子水平,从而提高呼吸道免疫反应能力,保护宿主免受流感病毒感染^[13~15];也可以通过激活炎性体和人类巨噬细胞而增强机体的抗病毒能力^[16~17],或调节炎症凝固反应,降低流感病毒相关性肺损害^[18]。而乳酸杆菌则可以激活先天免疫系统,提高机体的防御能力^[19]。

2.2 益生菌诱导机体产生对某些病毒的特异性免疫抗体 令人惊奇的一些益生菌也可以通过诱导机体产生特异性免疫抗体而控制相关病毒的感染^[20]。

YASUI等^[21]发现,口服短双歧杆菌可激活体液免疫系统产生抗流感病毒IgG抗体,从而保护机体免受轮状病毒和流感病毒感染。FUKUSHIMA等^[22]对7例15~31个月大的健康日本儿童进行研究,发现在连续口服双歧杆菌的21 d研究期限里,儿童粪便中总IgA水平和抗-脊髓灰质炎病毒IgA水平明显增高。DE VRESE等^[23]研究发现,64名成人志愿者在连续喝含鼠李糖乳杆菌或嗜酸乳杆菌的酸化凝乳5周后,脊髓灰质炎病毒中和抗体滴度增加,并明显增加脊髓灰质炎病毒特异性IgA和IgG血清水平。近期YAMAMOTO等^[24]研究发现,抵抗力弱的老年人每天服用含德氏乳杆菌的酸奶12周,可以通过增加唾液中IgA水平,而获得对甲流病毒H3N2的预防效果。益生菌诱导机体对病毒产生特异性免疫抗体的机理尚未明确。2017年,EL KFOURY等^[25]研究发现,源于双歧杆菌脂蛋白上的蛋白质A可通过结合病毒衣壳上的氨基酸来影响腺病毒受体而对柯萨奇病毒B4的感染产生抑制作用。一些新型口服疫苗可以利用长双歧杆菌表达的病毒衣壳蛋白1诱导产生针对EV71病毒感染的特异性免疫应答^[26];而最近CHOI等^[10]的研究发现,拟干酪乳杆菌可以表达3D8单链可变片段,这是一种微小抗体序列,其独立的核酸酶活性具有对鸡类和鼠类所有种类病毒的抗病毒效应,从而抑制禽流感病毒的传播。

2.3 益生菌减少病毒对器官组织的侵袭 早在2010年,MARAGKOUDAKIS等^[27]就发现乳酸菌可有效保护人类和动物肠上皮细胞和免疫细胞免受肠病毒感染。其后GAO等^[28]研究发现嗜酸乳杆菌的表层蛋白可诱导树突细胞活化,上调白介素-10分泌,减少血凝素和神经氨酸苷酶mRNA表达,以及核蛋白质在树突细胞上的表达,从而阻止H9N2病毒对树突细胞的侵袭,而ANG等^[29]发现罗伊乳杆菌有抗病毒效应,可保护骨骼肌和结肠细胞免受柯萨奇病毒A和EV71病毒感染。

2.4 益生菌减少病毒感染的继发感染 LU等^[6]和BELKACEM等^[30]先后发现益生菌可改善或重建肠道微生态平衡而减少病毒感染后的继发性感染。

2.5 益生菌提高流感疫苗的临床效价 目前市场上已有相关的流感疫苗,对流感具有一定的预防价值,但随着流感病毒的不断变异,流感疫苗的临床效价也会不断降低,甚至失效;同时流感疫苗也会有一定的不良反应,如较多证据已证实流感疫苗与格林-巴利综合征有一定的相关性^[31~33],在决定应用流感疫苗预防流感前需进行相关评估^[32]。越来越多的证据表明,益生菌还可以通过提高流感疫苗的临床效价而增强机体对流感病毒的防御能力^[1,34~37]。2019年,美国斯坦福大学HAGAN等^[38]研究证实益生菌可以提高流感疫苗对流感病毒H1N1的临床效价。同年

YITBAREK 等^[39]研究发现,乳酸杆菌可以上调禽流感疫苗对流感病毒H9N2的临床效应。

综上所述,理想的益生菌组合对流感可具有一定的防治价值,而又没有流感疫苗的不良反应。近期全球多个国家发生较为严重的冠状病毒感染疫情,有趣的是KUMAR等^[40]和LIU等^[41]先后研究发现乳酸杆菌益生菌,尤其是植物乳杆菌,也可以抑制冠状病毒感染,抑制冠状病毒感染的传播性胃肠炎。CHAI等^[42]发现粪肠球菌益生菌也有类似的效果。理想的益生菌组合有可能对冠状病毒肺炎有一定的辅助治疗价值。笔者临床研究初步结果表明,一种益生菌组合(嗜酸乳杆菌 NCFM, 鼠李糖乳杆菌 LGG, 短双歧杆菌 Bb-12)可能可以减轻新型冠状病毒肺炎的炎症性肺损害和缩短冠状病毒核酸检测阳转阴的时间。

3 总结

不同种类的益生菌作用不同,甚至同一种益生菌,不同菌株,其作用也不同。一种益生菌组合(嗜酸乳杆菌 NCFM, 鼠李糖乳杆菌 LGG, 短双歧杆菌 Bb-12)可能可以通过免疫调控、减少继发感染或通过提高流感疫苗的临床效价而对流感病毒感染起到直接或间接的防治作用;理想的益生菌组合可能可以通过多种途径对流感的主要病原体起到良好的调控作用,并可避免流感疫苗的可能不良影响,其效果有待进一步的前瞻性多中心临床研究证实。

参考文献

- [1] MAHOOTI M, ABDOLALIPOUR E, SALEHZADEH A, et al. Immunomodulatory and prophylactic effects of *Bifidobacterium bifidum* probiotic strain on influenza infection in mice [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2019, 35(6): 91.
- [2] YITBAREK A, TAHABDELAZIZ K, HODGINS DC, et al. Gut microbiota-mediated protection against influenza virus subtype H9N2 in chickens is associated with modulation of the innate responses [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13189.
- [3] 陈嘉烟,何方婷,左浩江,等.肠道菌群对流感的免疫调节作用及其机制研究进展[J].病毒学报,2019,35(4): 708-712.
- [4] 陈国民.人类病毒微生态学与长驻病毒群[J].中华临床感染病杂志,2019,12(6): 476-480.
- [5] YITBAREK A, WEESE JS, ALKIE TN, et al. Influenza A virus subtype H9N2 infection disrupts the composition of intestinal microbiota of chickens [J]. FEMS Microbiol Ecol, 2018, 94(1), doi: 10.1093/femsec/fix165
- [6] LU H, ZHANG C, QIAN G, et al. An analysis of microbiota-targeted therapies in patients with avian influenza virus subtype H7N9 infection [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 359.
- [7] LEHTORANTA L, KALIMA K, HE L, et al. Specific probiotics and virological findings in symptomatic conscripts attending military service in Finland [J]. J Clin Virol, 2014, 60(3): 276-281.
- [8] KUMPU M, LEHTORANTA L, ROIVAINEN M, et al. The use of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and viral findings in the nasopharynx of children attending day care [J]. J Med Virol, 2013, 85 (9): 1632-1638.
- [9] KAWASE M, HE F, KUBOTA A, et al. Oral administration of lactobacilli from human intestinal tract protects mice against influenza virus infection [J]. Lett Appl Microbiol, 2010, 51(1): 6-10.
- [10] CHOI H, LEE SI, SURESHKUMAR S, et al. Avian influenza virus transmission is suppressed in chickens fed *Lactobacillus paracasei* expressing the 3D8 single-chain variable fragment protein [J]. Acta Vet Hung, 2019, 67(4): 610-618.
- [11] NAKATA M, TANG W. Japan-China joint medical workshop on drug discoveries and therapeutics 2008: The need of Asian pharmaceutical researchers' cooperation [J]. Drug Discov Ther, 2008, 2(5): 262-263.
- [12] KAWAHARA T, TAKAHASHI T, OISHI K, et al. Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model [J]. Microbiol Immunol, 2015, 59(1): 1-12.
- [13] LEE YN, YOUN HN, KWON JH, et al. Sublingual administration of *Lactobacillus rhamnosus* affects respiratory immune responses and facilitates protection against influenza virus infection in mice [J]. Antiviral Res, 2013, 98(2): 284-90.
- [14] HARATA G, HE F, HIRUTA N, et al. Intranasal administration of *Lactobacillus rhamnosus* GG protects mice from H1N1 influenza virus infection by regulating respiratory immune responses [J]. Lett Appl Microbiol, 2010, 50(6): 597-602.
- [15] TOMOSADA Y, CHIBA E, ZELAYA H, et al. Nasally administered *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection [J]. BMC Immunol, 2013, 14: 40.
- [16] MIETTINEN M, PIETILÄ TE, KEKKONEN RA, et al. Nonpathogenic *Lactobacillus rhamnosus* activates the inflammasome and antiviral responses in human macrophages [J]. Gut Microbes, 2012, 3(6): 510-522.
- [17] SHOJADOOST B, KULKARNI RR, BRISBIN JT, et al. Interactions between lactobacilli and chicken macrophages induce antiviral responses against avian influenza virus [J]. Res Vet Sci, 2019, 125: 441-450.
- [18] ZELAYA H, TADA A, VIZOSO-PINTO MG, et al. Nasal priming with immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* modulates inflammation-coagulation interactions and reduces influenza virus-associated pulmonary damage [J]. Inflamm Res, 2015, 64(8): 589-602.
- [19] GOTO H, SAGITANI A, ASHIDA N, et al. Anti-influenza virus effects of both live and non-live *Lactobacillus acidophilus* L-92 accompanied by the activation of innate immunity [J]. Br J Nutr, 2013, 110 (10): 1810-1818.
- [20] SUN Y, QIAN J, XU X, et al. Dendritic cell-targeted recombinantLactobacilli induce DC activation and elicit specific immune responses against G57 genotype of avian H9N2 influenza virus infection [J]. Vet Microbiol, 2018, 223: 9-20.
- [21] YASUI H, SHIDA K, MATSUZAKIT, et al. Immunomodulatory function of lactic acid bacteria [J]. TAntonie Van Leeuwenhoek, 1999, 76(1-4): 383-389.
- [22] FUKUSHIMA Y, KAWATA Y, HARA H, et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children [J]. Int J Food Microbiol, 1998, 42(1-2): 39-44.
- [23] DE VRESE M, RAUTENBERG P, LAUE C, et al. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination [J]. Eur J Nutr, 2005, 44(7): 406-413.

- [24] YAMAMOTO Y, SARUTA J, TAKAHASHI T, et al. Effect of ingesting yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. bulgaricus OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes: a randomized controlled trial [J]. Acta Odontol Scand, 2019, 77(7): 517-524.
- [25] EL KFOURY KA, ROMOND MB, SCUOTTO A, et al. Bifidobacteria-derived lipoproteins inhibit infection with coxsackievirus B4 in vitro [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 50(2): 177-185.
- [26] YU Z, HUANG Z, SAO C, et al. Oral immunization of mice using Bifidobacterium longum expressing VP1 protein from enterovirus 71 [J]. Arch Virol, 2013, 158(5): 1071-1077.
- [27] MARAGKOUADAKIS PA, CHINGWARU W, GRADISNIK L, et al. Lactic acid bacteria efficiently protect human and animal intestinal epithelial and immune cells from enteric virus infection [J]. Int J Food Microbiol, 2010, 141 Suppl 1: S91-S97.
- [28] GAO X, HUANG L, ZHU L, et al. Inhibition of H9N2 virus invasion into dendritic cells by the S-layer protein from *L. acidophilus* ATCC 4356 [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6: 137.
- [29] ANG LY, TOO HK, TAN EL, et al. Erratum to: Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines [J]. Virol J, 2016, 13(1): 186.
- [30] BELKACEM N, BOURDET-SICARD R, TAHA MK. *Lactobacillus paracasei* feeding improves the control of secondary experimental meningococcal infection in flu-infected mice [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 167.
- [31] SALMON DA, PROSCHAN M, FORSHÉE R, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis [J]. Lancet, 2013, 381(9876): 1461-1468.
- [32] POLAND GA, POLAND CM, HOWE CL. Influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: making informed decisions [J]. Lancet, 2013, 381(9876): 1437-1439.
- [33] GRAVE C, BOUCHERON P, RUDANT J, et al. Seasonal influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: A self-controlled case series study [J]. Neurology, 2020, 94(20): e2168-e2179.
- [34] LEI WT, SHIH PC, LIU SJ, et al. Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Nutrients, 2017, 9(11): 1175.
- [35] AKATSU H, ARAKAWA K, YAMAMOTO T, et al. *Lactobacillus* in jelly enhances the effect of influenza vaccination in elderly individuals [J]. J Am Geriatr Soc, 2013, 61(10): 1828-1830.
- [36] DAVIDSON LE, FIORINO AM, SNYDMAN DR, et al. *Lactobacillus GG* as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. Eur J Clin Nutr, 2011, 65(4): 501-507.
- [37] BOGE T, RÉMIGY M, VAUDAINE S, et al. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials [J]. Vaccine, 2009, 27 (41): 5677-5684.
- [38] HAGAN T, CORTESE M, ROUPHAEL N, et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans [J]. Cell, 2019, 178(6): 1313-1328.
- [39] YITBAREK A, ASTILL J, HODGINS DC, et al. Commensal gut microbiota can modulate adaptive immune responses in chickens vaccinated with whole inactivated avian influenza virus subtype H9N2 [J]. Vaccine, 2019, 37(44): 6640-6647.
- [40] KUMAR R, SEO BJ, MUN MR, et al. Putative probiotic *Lactobacillus* spp. from porcine gastrointestinal tract inhibit transmissible gastroenteritis coronavirus and enteric bacterial pathogens [J]. Trop Anim Health Prod, 2010, 42(8): 1855-1860.
- [41] LIU YS, LIU Q, JIANG YL, et al. Surface-displayed porcine IFN-λ3 in *Lactobacillus plantarum* inhibits porcine enteric coronavirus infection of porcine intestinal epithelial cells [J]. J Microbiol Biotechnol, 2020, 30(4): 515-525.
- [42] CHAI W, BURWINDEL M, WANG Z, et al. Antiviral effects of a probiotic *Enterococcus faecium* strain against transmissible gastroenteritis coronavirus [J]. Arch Virol, 2013, 158(4): 799-807.

(收稿日期:2020-05-07)