

肠道菌群与婴幼儿食物过敏相关性的研究进展

时丽霞*

(河北北方学院附属第一医院, 张家口 075000)

摘 要: 随着婴幼儿食物过敏的发病率逐年上升, 食物过敏逐渐成为了全球性公共卫生问题。大量研究表明, 人体内肠道菌群与食物过敏有着密切的关系, 在受到外界因素的干扰后, 肠道菌群多样性和数量发生改变, 进而可能引发机体对某些正常抗原的免疫耐受度降低, 导致过敏反应。本文介绍了食物过敏婴幼儿和健康婴幼儿肠道菌群的差别, 对肠道菌群影响肠道细胞功能和调节屏障保护特性、产生信号分子进行免疫调控以及促进和维护机体口服耐受等在食物过敏中的调节机制进行综述, 并对肠道菌群调节婴幼儿食物过敏的策略进行展望。

关键词: 肠道菌群; 食物过敏; 益生菌; 免疫反应

Research progress of correlation between intestinal flora and infant food allergy

SHI Li-Xia*

(The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT: With the increasing incidence of food allergies in infants and young children, food allergies have gradually become a global public health problem. A large number of studies have shown that intestinal flora is closely related to food allergies. After being disturbed by external factors, the diversity and quantity of the intestinal flora change, which may trigger a reduction in the body's immune tolerance to certain normal antigens, leading to allergic reactions. This article introduced the difference between the intestinal flora of infants with food allergies and healthy infants, reviewed the regulatory mechanisms of intestinal flora in food allergy, such as affecting intestinal cell function and regulating barrier protective characteristics, producing signal molecules for immune regulation, and promoting and maintaining oral tolerance, and prospected the strategies of intestinal flora to regulate infants' food allergies.

KEY WORDS: intestinal flora; food allergy; probiotics; immune response

0 引 言

食物过敏反应是机体免疫系统对某种特定食物产生的不正常的免疫反应, 食物过敏反应的临床症状主要表现在胃肠道、皮肤和呼吸系统中, 包括腹泻、呕吐、荨麻疹、湿疹、头痛等, 个别会出现过敏性肠胃炎、呼吸不畅甚至过

敏性休克等症状^[1-3]。近年来, 随着食物过敏患病率的显著上升, 以及临床表现愈发严重, 并且相较于成年人, 婴幼儿食物过敏的患病率更高, 因此婴幼儿食物过敏逐渐成为了全球关注的世界性公共卫生问题^[4-5]。在西方发达国家, 超过 8% 的儿童受到食物过敏的影响, 相关数据表明澳大利亚 1 岁儿童中, 花生、鸡蛋、芝麻过敏的患病率高达

*通信作者: 时丽霞, 主要研究方向为婴幼儿食品营养。E-mail: ay3708@163.com

*Corresponding author: SHI Li-Xia, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China. E-mail: ay3708@163.com

11%^[6-10]。根据我国的相关调查报告,可以发现近年来我国食物过敏的患病率也逐年上升,且存在东部地区患病率高于西部地区,城市地区患病率高于农村地区^[11-12]。

近年来有研究表明,婴幼儿的食物过敏与其肠道菌群失调有一定联系^[13-16]。定植在人体肠道内的细菌群落被称为肠道菌群,主要由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌组成,肠道菌群常被认为是人体的“另一个器官”^[17]。一般情况下,肠道菌群的组成和比例保持相对稳定,其作用主要是保护宿主免受病原菌的侵袭、调节先天免疫和获得性免疫系统以及调节宿主正常的生理代谢等,对人类先天性和适应性免疫系统的发育及功能起着重要作用^[18-20]。而当肠道菌群受到一定的外界干扰时,其组成和比例的相对平衡就会被打破,导致肠道中的有害细菌与免疫细胞接触,从而引起肠黏膜屏障功能损伤和生物拮抗机制失衡,机体对于一些正常抗原的免疫耐受度降低,导致过敏反应^[21-23]。本文对食物过敏婴幼儿和健康婴幼儿肠道菌群的差别进行阐述,对肠道菌群影响肠道细胞功能和调节屏障保护特性、产生信号分子进行免疫调控以及促进和维护机体口服耐受等在食物过敏中的调节机制进行了综述,最后对肠道菌群调节婴幼儿食物过敏的策略进行展望,为未来在益生菌和肠道菌群调节食物过敏问题的研究提供参考。

1 食物过敏婴幼儿和健康婴幼儿肠道菌群的差别

大量研究表明,食物过敏人群与健康人群的肠道菌群存在较为明显的差异。NGOC 等^[24]在一项针对 166 名 1 岁婴儿食物过敏现象的调查中发现,约有 7.2% 的婴儿有不同程度的食物过敏,并且食物过敏婴儿体内的肠道菌群多样性显著低于健康婴儿。LING 等^[25]通过 RNA 测序对过敏儿童和健康儿童的粪便微生物组成进行分析比较发现,过敏儿童和健康儿童粪便中菌群的多样性并没有较大差异,但过敏儿童粪便菌群中厌氧菌和自养型芽孢杆菌相较于健康儿童有明显减少,而拟杆菌和芽孢杆菌有所增加。THOMPSON-CHAGOYAN 等^[26]的最新研究发现,与健康婴幼儿相比,食物过敏婴幼儿的肠道菌群中有益菌如双歧杆菌较少,而有害菌如梭状芽孢杆菌和葡萄球菌较多,该研究还发现,这些肠道菌群的变化发生在食物过敏之前,这说明肠道菌群失调可能导致食物过敏。梁燕婷等^[27]通过观察食物过敏婴儿和健康婴儿大便菌群中双歧杆菌属、乳酸杆菌属和肠杆菌科的计数情况,发现过敏婴儿组大便中的双歧杆菌计数相较于健康婴儿组明显降低,而肠杆菌计数显著升高,乳酸杆菌属则无明显变化。RYO 等^[28]通过 RNA 测序,分析了食物过敏儿童的肠道菌群组成,发现相较于健康儿童,食物过敏儿童肠道菌群中的嗜黏蛋白阿克曼氏菌数量显著降低,而韦荣球菌属数量明显升高。

BUNYAVANICH 等^[29]对牛奶过敏的婴儿肠道菌群富集情况进行研究,发现婴儿在 3~6 个月时出现特定的肠道菌群富集,对牛奶过敏婴儿以肠杆菌和拟杆菌富集为主,对牛奶不过敏的婴儿以厚壁菌和梭状芽孢杆菌富集为主,且肠道菌群多样性明显高于对牛奶过敏婴儿。综上所述,食物过敏婴儿与健康婴儿肠道菌群存在一定差异,且数量差异较为明显,与健康婴儿相比,食物过敏婴儿肠道菌群的数量变化主要为双歧杆菌等计数减少,而拟杆菌、葡萄球菌等计数增多,这说明婴幼儿肠道菌群与食物过敏存在一定的相关性。

2 肠道菌群在食物过敏中的调节机制

虽然国内外对肠道菌群和食物过敏相关性研究较多,但是对于肠道菌群在食物过敏中的调节机制研究并不深入,尽管研究人员提出了一些可能的作用机制,但是并没有确切的结论。目前,被学术界较为认同的肠道菌群调节食物过敏的 2 种机制主要有:影响肠道黏膜屏障功能和产生信号分子调节口服耐受以及机体免疫^[30-31]。

2.1 调节肠道黏膜屏障功能

肠道黏膜屏障系统主要由肠道上皮细胞及其分泌物、肠道相关免疫细胞和肠道菌群组成,能够防止致病性抗原的侵入并且保护肠道的健康^[32]。作为肠道黏膜屏障的重要组成部分,肠道菌群能够通过调节肠道的微生态平衡、促进肠道黏液分泌、激发肠黏膜免疫、调控肠上皮的通透性、调控细胞凋亡等机制影响黏膜屏障的结构与功能^[33-34]。益生菌能够通过抢夺黏附位点、代谢有机酸降低肠道 pH、消耗氧气维持肠内的无氧环境等方式抑制病原菌生长^[35];许多肠道微生物能够诱导肠道上皮细胞分泌黏液蛋白以维持黏膜屏障的防御能力和完整性,乳酸菌和双歧杆菌等通过促进抗炎因子的分泌使肠上皮细胞通透性降低并增加上皮细胞紧密连接蛋白的表达^[36];部分肠道益生菌能够诱导调节性树突状细胞免疫耐受,抑制免疫失调,激发肠道黏膜免疫功能^[37];肠道菌群中的某些益生菌如鼠李糖瑞杆菌和贾氏乳杆菌能够释放可溶性因子,通过激活抗凋亡信号通路和抑制促凋亡途径活化等方式,阻止肠道上皮细胞的凋亡^[38]。

张利利等^[39]探讨了双歧杆菌对食物过敏动物肠道屏障功能等方面的影响,在经过双歧杆菌治疗后,食物过敏小鼠肠道内致病菌数量明显下降,肠上皮细胞通透性降低。周钰等^[40]发现紫菜硫酸多糖能够促进肠道菌群中益生菌的定植,并通过电镜发现食物过敏小鼠在食用紫菜硫酸多糖后肠道绒毛得以修复且黏膜的屏障功能得以增强。陈慧^[41]研究了植物乳杆菌和鼠李糖乳杆菌对 β -乳球蛋白致敏小鼠肠道黏膜屏障的影响,采用实时荧光定量核酸扩增检测技术发现植物乳杆菌和鼠李糖乳杆菌能够显著提高过

敏小鼠结肠组织紧密连接蛋白的表达, 这说明 2 种乳杆菌能显著修复 β -乳球蛋白致敏小鼠的肠道屏障。

2.2 产生信号分子调节口服耐受和机体免疫

口服耐受是指口服某种抗原后, 机体表现出的特异性低免疫应答或者无免疫应答, 但机体对其他抗原仍然能够产生正常免疫应答的状态。当机体的口服耐受未能正常建立或受到损伤时, 机体就会发生过敏反应^[42-43]。

肠道菌群利用膳食组分的代谢产物能够向机体传递信号, 以此来调节人体免疫应答和口服耐受, Foxp3+调节性 T 细胞在调节口服耐受和机体免疫中发挥着十分重要的作用^[44]。肠道菌群通过分解膳食纤维产生的短链脂肪酸, 如乙酸、丁酸和丙酸, 能够通过 G 蛋白偶联受体传递信号, 不仅能够产生白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18)来修复上皮细胞损伤, 还可以促进 Foxp3+调节性 T 细胞的自我增值, Foxp3+调节性 T 细胞可分泌转化生长因子- β 、白细胞介素-10 (IL-10)促进 IgA 和 IgG4 的产生, 维护口服耐受从而调节人体免疫, 促进机体口服耐受^[45], 进而降低食物过敏风险。

肠道菌群对膳食纤维的代谢能力也能够间接增加食物过敏风险, 如 TROMPETTE 等^[46]研究发现肠道中的膳食纤维代谢水平下降能够导致短链脂肪酸的减少, 从而使得树突状细胞子集集中视黄酸脱氢酶活性降低, 因此可能增加过敏性疾病的风险。肠道中膳食肠道菌群还能利用蛋白质的代谢产物来调节机体免疫, 如吲哚能够减少炎症因子的产生和促进细胞紧密连接蛋白的表达, 从而改善机体免疫, 降低机体发生食物过敏的几率^[47]。PAULA-SILVA 等^[48]发现给予无蛋白饮食小鼠相较于适量蛋白饮食小鼠, 其杯状细胞和上皮淋巴细胞在数量上都有明显的减少, 同时肠绒毛拉长, 分泌型免疫球蛋白 A 和血清 Ig 的水平也有一定程度的降低, 从而表现出无蛋白饮食小鼠的免疫功能受损和口服耐受能力不足。

另外, 肠道菌群产生的细菌脂多糖及脂磷壁酸等物质作为信号因子能够通过与 toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)和芳香族化合物受体相互作用形成信号通路, 维持 Th1/Th2 平衡、调节白细胞介素-22(IL-22)的表达和免疫细胞因子的分泌, 从而调控机体的免疫反应, 以此来调节机体对于食物的过敏反应^[49]。WANG 等^[50]通过采用髓样分化因子(MyD88)基因敲除小鼠建立过敏模型, 发现短双歧杆菌无法激活该试验小鼠体内树突状细胞子集, 从而无法对该小鼠的机体免疫反应进行调控, 而 MyD88 是 TLRs 信号通路中的一个关键接头因子, 因此可以说明双歧杆菌属能够通过 TLRs 途径调节机体免疫反应。

3 小 结

食物过敏是婴幼儿常见的变态反应性疾病, 在过去

几十年里, 随着饮食结构和卫生条件的改变, 婴幼儿食物过敏在全球范围内的患病率迅速上升。目前, 对于食物过敏的治疗大多以针对由食物过敏而引起的速发临床症状为主, 这种依靠药物进行的控制和治疗, 虽然成本低且见效快, 但长期使用会使机体产生耐药性, 并且对肠道益生菌造成一定程度的损害, 甚至导致肠道菌群的再次失衡。因此, 迫切需要一种健康有效的方式来替代药物治疗, 干预食物过敏。

近年来, 大量研究证实婴幼儿食物过敏与肠道菌群的失衡有关, 这也为预防和治疗婴幼儿食物过敏提供了新的思路, 许多研究者证实了益生菌能够维持和保护肠道菌群的平衡, 进而缓解食物过敏。大多数益生菌分离自人体肠道的正常菌群, 通过口服益生菌来增加容易罹患过敏性疾病的人群肠道菌群中缺乏的微生物种类, 使其获得口服耐受, 从而有助于过敏性疾病的治疗, 因此益生菌在食物过敏的防治上具有一定潜力。但是, 由于目前国内外学者对益生菌和肠道菌群调节食物过敏机制的研究还处于初期, 对具体的作用机制尚未有明确结论, 在使用益生菌缓解食物过敏的种类、使用阶段和使用剂量上都不明确, 因此未来针对益生菌和肠道菌群调节食物过敏问题还需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 唐素萍. 儿童食物过敏与其相关性疾病[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(1): 29-32.
TANG SP. Food allergy and related diseases in children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2015, 30(1): 29-32.
- [2] 王泽惠, 姚丽萍. 儿童食物过敏的研究进展[J]. 系统医学, 2020, 5(7): 190-192.
WANG ZH, YAO LP. Research progress on food allergy in children [J]. Syst Med, 2020, 5(7): 190-192.
- [3] 陈骋, 张焕萍, 马赞厢. 食物过敏研究新进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(5): 855-859.
CHEN C, ZHANG HP, MA ZX. New progress in food allergy research [J]. Chin J Clin (El Ed), 2017, 11(5): 855-859.
- [4] 曹军皓, 阎有功. 食物过敏的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(13): 1985-1987.
CAO JH, YAN YG. Research progress of food allergy [J]. Med Rev, 2011, 17(13): 1985-1987.
- [5] SICHERER SH, SAMPSON HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management [J]. Allergy Clin Immunol, 2018, 141(1): 41-58.
- [6] OHTANI K, SATO S, SYUKUYA A, *et al.* Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children [J]. Allerg Int, 2016, 65(2): 153-157.
- [7] SAVAGE JH, MATSUI EC, SKRIPAK JM, *et al.* The natural history of egg allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120(6): 1413-1417.
- [8] KEET CA, MATSUI EC, DHILLON G, *et al.* The natural history of wheat allergy [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2009, 102(5): 410-415.

- [9] SAVAGE JH, KAEDING AJ, MATSUI EC, *et al.* The natural history of soy allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(3): 683–686.
- [10] KATTAN JD, COCCO RR, JÄRVINEN KM. Milk and soy allergy [J]. *Pedi Clin North Am*, 2011, 58(2): 407–426.
- [11] 赵京. 我国儿童食物过敏的现状[J]. 中华医学信息导报, 2020, 35(13): 13.
ZHAO J. The current situation of children's food allergy in my country [J]. *Chin Med Inf Guide*, 2020, 35(13): 13.
- [12] 余晓丹. 婴幼儿食物过敏的营养问题[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, (21): 1614–1617.
YU XD. Nutritional problems of food allergy in infants and young children [J]. *Chi J Pract Ped*, 2019, (21): 1614–1617.
- [13] 杨菲, 王济, 王琦. 过敏性疾病与肠道菌群失调的相关性及对过敏体质研究的启示[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(8): 509–514.
YANG F, WANG J, WANG I. The correlation between allergic diseases and intestinal flora imbalance and its enlightenment to research on allergic physique [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2015, 38(8): 509–514.
- [14] 季晓梅. 嗜酸乳杆菌对 β -乳球蛋白过敏小鼠肠道菌群及其代谢的影响[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2015.
JI XM. The effect of *Lactobacillus acidophilus* on the intestinal flora and metabolism of β -lactoglobulin allergic mice [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2015.
- [15] 王丽婷. 婴儿牛奶蛋白过敏中肠道菌群结构及多样性研究[D]. 深圳: 南方医科大学, 2020.
WANG LT. Study on the structure and diversity of intestinal flora in infants with milk protein allergy [D]. Shenzhen: Southern Medical University, 2020.
- [16] 赵新风. 肠道菌群在食物过敏发病机制中的作用研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
ZHAO XF. The role of intestinal flora in the pathogenesis of food allergy [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2014.
- [17] 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 等. 肠道菌群与疾病关系的研究进展[J]. 微生物学通报, 2015, 42(2): 400–410.
Guo HL, SHAO YY, MENG HBLG, *et al.* Research progress on the relationship between intestinal flora and disease [J]. *Microbiol China*, 2015, 42(2): 400–410.
- [18] 刘慧, 孙涛. 肠道菌群失调的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(3): 468–471.
LIU H, SUN T. Research progress of intestinal flora imbalance [J]. *Med Rev*, 2014, 20(3): 468–471.
- [19] 王溯源, 陈慧娟. 肠道菌群失调的临床研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(8): 197–198.
WANG SY, CHEN HW. Progress in clinical research on intestinal flora imbalance [J]. *J Clin Med Literat*, 2019, 6(8): 197–198.
- [20] 王涛, 胡旭, 吴晓丽, 等. 肠道共生微生物与免疫[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(8): 980–986.
WANG T, HU X, WU XL, *et al.* Intestinal symbiotic microorganisms and immunity [J]. *Chin J Microecol*, 2015, 27(8): 980–986.
- [21] 徐兴伟, 范朝刚, 李秋荣. 肠道菌群对免疫功能的影响和疾病研究的新进展[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(2): 118–121.
XU XW, FAN CG, LI QR. The influence of intestinal flora on immune function and new progress in disease research [J]. *Parent Enteral Nutr*, 2017, 24(2): 118–121.
- [22] 解文放, 左玉, 李庆伟, 等. 动物肠道菌群与宿主肠道免疫系统相互作用的研究进展[J]. 中国细胞生物学报, 2017, 39(11): 1467–1472.
XIE WF, ZUO Y, LI QW, *et al.* Research progress on the interaction between animal intestinal flora and host intestinal immune system [J]. *Chin J Cell Biol*, 2017, 39(11): 1467–1472.
- [23] 李在玲, 张婷, 陈同辛, 等. 肠道微生态与婴幼儿免疫[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(11): 801–809, 816.
LI ZL, ZHANG T, CHEN TX, *et al.* Intestinal microecology and infant immunity [J]. *J Clin Ped*, 2020, 38(11): 801–809, 816.
- [24] NGOC LP, GOLD DR, TZIANABOS AO, *et al.* Cytokines, allergy, and asthma [J]. *Curr Opin Allergy Clin Imm*, 2005, 5(2): 161–166.
- [25] LING Z, LI Z, LIU X, *et al.* Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(8): 2546–2554.
- [26] THOMPSON-CHAGOYAN OC, VIEITES JM, MALDONADO J, *et al.* Changes in faecal microbiota of infants with CM protein allergy—a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study [J]. *Ped Allergy Imm*, 2009, 21(2): 394–400.
- [27] 梁燕婷, 江蕙芸, 刘昕, 等. 食物过敏婴儿和健康婴儿肠道菌群的差异分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(10): 1518–1519.
LIANG YT, JIANG HY, LIU X, *et al.* Difference analysis of intestinal flora between food allergic infants and healthy infants [J]. *Med Theory Pract*, 2017, 30(10): 1518–1519.
- [28] RYO I, TOSHIHIRO S, CHIIHIRO S, *et al.* A preliminary study of gut dysbiosis in children with food allergy [Z]. 2017.
- [29] BUNYAVANICH S, SHEN N, GRISHIN A, *et al.* Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(4): 1122–1130.
- [30] 钟菁华, 王中亮, 武涌, 等. 膳食纤维与肠道微生物互作调节食物过敏的研究进展[J]. 食品科学, 2021, 1(2): 1–14.
ZHONG JH, WANG ZL, WU Y, *et al.* Research progress on the interaction of dietary fiber and intestinal microbes in regulating food allergy [J]. *Food Sci*, 2021, 1(2): 1–14.
- [31] 傅玲琳, 谢梦华, 王翀, 等. 肠道菌群调控下的食物过敏机制研究进展[J]. 食品科学, 2018, 39(17): 305–313.
FU LL, XIE MH, WANG C, *et al.* Research progress in the mechanism of food allergy under the regulation of intestinal flora [J]. *Food Sci*, 2018, 39(17): 305–313.
- [32] 黄蓉, 欧希龙. 肠道黏膜屏障功能损伤机制及其防治的研究进展[J]. 现代医学, 2015, 43(5): 659–662.
HUANG R, OU XL. Research progress on the mechanism of intestinal mucosal barrier function damage and its prevention and treatment [J]. *Mod Med*, 2015, 43(5): 659–662.
- [33] 邢肖伟, 陶金华, 江曙, 等. 肠道菌群影响黏膜屏障结构与功能的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(6): 725–730.
XING XW, TAO JH, JIANG S, *et al.* Research progress on the influence of intestinal flora on the structure and function of mucosal barrier [J]. *Chin J Microecol*, 2018, 30(6): 725–730.
- [34] 马锋振, 杨公利. 益生菌对肠黏膜屏障损伤的保护及修复机制研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(11): 5014–5016.
MA FZ, YANG GL. Research progress on the protection and repair mechanism of probiotics against intestinal mucosal barrier injury [J]. *Chin J Clin (Electr Ed)*, 2013, 7(11): 5014–5016.

- [35] GLOVER LE, LEE JS, COLGAN SP. Oxygen metabolism and barrier regulation in the intestinal mucosa [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3680.
- [36] 王海燕, 张文远. 益生菌对肠黏膜屏障紧密连接蛋白保护作用的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2012, 32(5): 284–286.
- WANG HY, ZHANG WY. Research progress on the protective effect of probiotics on intestinal mucosal barrier tight junction proteins [J]. *Intern J Dig Dis*, 2012, 32(5): 284–286
- [37] 宋晓珍. 复合益生菌对炎症性肠病小鼠肠黏膜屏障的保护机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- SONG XZ. Study on the protective mechanism of compound probiotics on the intestinal mucosal barrier of mice with inflammatory bowel disease [D]. Shenyang: Chinese Medical Sciences University, 2019.
- [38] BLANDA DL, NICOLA M, LOREDANA B, *et al*. *Lactobacillus gasseri* SF1183 affects intestinal epithelial cell survival and growth [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69102.
- [39] 张利利, 郑鹏远, 罗予, 等. 双歧杆菌对食物过敏小鼠肠道屏障功能及 Th1/Th2 细胞因子的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(11): 1091–1097.
- ZHANG LL, ZHENG PY, LUO Y, *et al*. Effects of *Bifidobacterium* on the intestinal barrier function and Th1/Th2 cytokines of food allergic mice [J]. *World Chin J Dig*, 2009, 17(11): 1091–1097.
- [40] 周钰, 刘庆梅, 张亚芬, 等. 紫菜硫酸多糖对修复过敏引起的肠道屏障损伤和改善肠道菌群的机理研究[A]. 中国食品科学技术学会. 第十五届益生菌与健康国际研讨会摘要集[C]. 中国食品科学技术学会: 中国食品科学技术学会, 2020: 2.
- ZHOU Y, LIU QM, ZHANG YF, *et al*. Research on the mechanism of laver sulfate polysaccharides on repairing intestinal barrier damage and improving intestinal flora caused by allergies [A]. Chinese Institute of Food Science and Technology. The 15th Probiotics and Health Abstracts of International Symposiums [C]. Chinese Institute of Food Science and Technology: C Chinese Institute of Food Science and Technology, 2020: 2.
- [41] 陈慧. 三株乳杆菌对 β -乳球蛋白致敏小鼠免疫调节和肠道菌群的影响[D]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- CHEN H. The effects of three strains of *Lactobacillus* on immune regulation and intestinal flora in β -lactoglobulin-sensitized mice [D]. Nanchang: Nanchang University, 2018.
- [42] 朱航, 郭红梅, 金玉. 口服耐受机制的研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(10): 753–755.
- ZHU H, GUO HM, JIN Y. Research progress of oral tolerance mechanism [J]. *Int J Pediatr*, 2019, 46(10): 753–755.
- [43] 柴佳园, 雷适玮, 蓝艳, 等. 口服耐受防治食物过敏的研究现状及展望[J]. *中国卫生产业*, 2019, 16(20): 191–194.
- CHAI JY, LEI SW, LAN Y, *et al*. Research status and prospects of oral tolerance in the prevention and treatment of food allergy [J]. *Chin Health Ind*, 2019, 16(20): 191–194.
- [44] 周雪莲, 赵晓东. 特异性口服免疫耐受治疗食物过敏的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(16): 1433–1438.
- ZHOU XL, ZHAO XD. Research progress of specific oral immune tolerance in the treatment of food allergy [J]. *World Chin J Dig*, 2012, 20(16): 1433–1438.
- [45] 张伟, 郭宏伟, 刘向增, 等. 肠道菌群与牛奶蛋白过敏及口服耐受关系研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(4): 324–328.
- ZHANG W, GUO HW, LIU XZ, *et al*. Research progress on the relationship between intestinal flora and milk protein allergy and oral tolerance [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2020, 35(4): 324–328.
- [46] TROMPETTE A, GOLLWITZER ES, YADAVA K, *et al*. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 159–166.
- [47] SCOTT CL, AUMEUNIER AM, MOWAT AM. Intestinal CD103+ dendritic cells: Master regulators of tolerance [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(9): 412–419.
- [48] PAULA-SILVA J, SANTIAGO A, OLIVEIRA RP, *et al*. Effect of a protein-free diet in the development of food allergy and oral tolerance in BALB/c mice [J]. *Br J Nutr*, 2015, 113(6): 1–9.
- [49] PLUNKETT CH, NAGLER CR. The influence of the microbiome on allergic sensitization to food [J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 581–589.
- [50] WANG S, CHARBONNIER LM, NOVAL RM, *et al*. MyD88 adaptor-dependent microbial sensing by regulatory T cells promotes mucosal tolerance and enforces commensalism [J]. *Immunity*, 2015, 43(2): 289–303.

(责任编辑: 韩晓红 于梦娇)

作者简介

时丽霞, 主要研究方向为婴幼儿食品营养。

E-mail: ay3708@163.com