



益生菌、益生元和后生元对食物过敏的影响和作用机制

黄福青^{1,2#}, 云芳菲^{1,2#}, 滕坤玲¹, 王天威¹, 钟瑾^{1,2*}

1 微生物资源前期开发国家重点实验室, 中国科学院微生物研究所, 北京 100101

2 中国科学院大学, 北京 100049

黄福青, 云芳菲, 滕坤玲, 王天威, 钟瑾. 益生菌、益生元和后生元对食物过敏的影响和作用机制. 微生物学报, 2022, 62(3): 848–857.

Huang Fuqing, Yun Fangfei, Teng Kunling, Wang Tianwei, Zhong Jin. The effects and functioning mechanisms of probiotics, prebiotics and postbiotics on food allergy. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(3): 848–857.

摘要: 食物过敏(food allergy, FA)的发病率在近二十年来持续上升, 已经严重影响患者的生活质量。生命早期接触外源性抗原少而导致的免疫耐受限制是 FA 的主要原因。微生物-宿主的相互作用与 FA 密切相关, 健康的微生物菌群促进宿主在生命早期建立成熟的免疫系统, 减少 FA 的易感性, 因此, 改善肠道菌群和调节机体免疫在治疗 FA 中至关重要。益生菌、益生元和后生元被报道可以通过改善菌群和调节机体免疫的方式, 减轻 FA 的症状和降低 FA 的发病率。本文概述了益生菌、益生元和后生元对 FA 的治疗作用和机制, 以及不同研究之间不尽相同甚至相反的结果, 讨论了它们在 FA 预防/治疗过程中的有效性和安全性, 并对它们的应用前景进行了展望。

关键词: 益生菌; 益生元; 后生元; 食物过敏

基金项目: 国家自然科学基金(31972049, U20A2066)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31972049, U20A2066)

[#]Those authors contributed equally to this work.

*Corresponding author. Tel: +86-10-64807401; E-mail: zhongji@im.ac.cn

Received: 15 October 2021; Revised: 15 November 2021; Published online: 16 December 2021

The effects and functioning mechanisms of probiotics, prebiotics and postbiotics on food allergy

HUANG Fuqing^{1,2#}, YUN Fangfei^{1,2#}, TENG Kunling¹, WANG Tianwei¹, ZHONG Jin^{1,2*}

1 State Key Laboratory of Microbial Resources, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: The incidence of food allergy (FA) has been rising in the past two decades, which has seriously affected the life quality of patients. Immunological tolerance defect owing to low exposure to exogenous antigens in the early life stage is the main cause of FA. FA is closely related to multipartite interactions between host and microbiome. A healthy microbiome promotes the establishment of a mature immune system in the early life of the host and reduces the susceptibility to FA. Probiotics, prebiotics, and postbiotics have been reported to alleviate the symptoms and reduce the incidence of FA by improving the microbiome and regulating body immunity, which is of great importance in the treatment of FA. In this review, we summarized the therapeutic effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, and postbiotics on FA and the results from different studies. Furthermore, we discussed their efficacy and safety in the prevention or treatment of FA and prospected their application.

Keywords: probiotics; prebiotics; postbiotics; food allergy

食物过敏(food allergy, FA)是指免疫系统对特定食物产生的异常免疫反应, FA 严重影响了患者的生活质量, 对公众健康构成了重大威胁^[1-2]。在过去的二十年, FA 的发病率呈上升趋势, 西方儿童 FA 的患病率约为 6%–8%, 其临床症状也变得更加严重^[3-5]。由于发达国家的微生物感染率低, FA 在经济水平高的地区具有更高的发病率^[2,6]。我国的 FA 患病率没有确切的统计数据, 但随着居民生活水平逐步的提高, 也将面临着逐渐升高的 FA 发病率。

超过 170 种食物可能导致 FA, 如鱼、贝类、花生、牛奶、坚果、大豆、小麦、种子和鸡蛋等, 它们的致敏成分通常为 10–70 kDa 的水溶性蛋白, 并且对热、酸和蛋白酶消化具有抵抗力^[7]。FA 引起的症状可能发生在皮肤(特应性湿疹等)、胃肠道(呕吐、腹泻和疼痛)和呼吸道(鼻炎和哮喘)^[8]。FA 的发病机制与遗传和环境因素

相关, 二者相互作用限制免疫耐受的发展, 导致免疫系统错误地将食物中的蛋白质视为威胁从而发生排斥反应^[9]。目前, FA 没有有效的治疗方法, 常用的过敏药物如抗组胺药和肾上腺素可以帮助减轻过敏的症状, 但不能从根本上治疗 FA。避免食用含有过敏原的食物是预防 FA 的直接方法; 此外, 诱导免疫耐受, 使机体对食物蛋白成分不产生过激的免疫反应(即“特异性免疫低下”)是治疗食物过敏的重要策略^[10]。FA 的特征是 Th2 细胞的过度激活和食物蛋白特异性免疫球蛋白 IgE 抗体的产生, IgE 介导的 FA 反应是最典型的过敏类型, 影响了 1%–2% 的成年人和 5%–7% 的儿童^[8]。因此, 抗 IgE 单克隆抗体常被用于治疗食物过敏。

成熟的免疫系统对于大多数摄入的食物蛋白具有耐受性, 这对于减少过敏反应至关重要。研究表明, 相比于常规小鼠, 无菌小鼠不能耐

受无害抗原, Treg 细胞数量减少、IgA 和 IL-10 水平降低^[11-14], 说明微生物在宿主免疫系统的发育过程中至关重要。大多数食物过敏是在生命早期形成的, 婴幼儿早期暴露对于食物过敏具有保护作用^[15-16]。根据“卫生假说”, 如果生命早期接触外源性抗原很少, 会限制免疫耐受的发展和 Th2/Th1 免疫反应的转换, 从而增加过敏性疾病的风险^[17]。生命早期需要来自环境的刺激使免疫系统成熟, 例如微生物暴露增加了接触外来抗原的机会, 有助于免疫耐受的建立和发展^[18-19]。生命早期接触到的微生物主要来源于生殖道和母乳, 包括乳杆菌和双歧杆菌等微生物, 这些微生物形成婴幼儿早期的肠道菌群并促进免疫耐受的形成, 肠道菌群的破坏将会直接影响 FA 的发展; 此外, 肠道微生物还可以产生大量活性物质, 这些活性物质对 FA 也有非常重要的影响^[20-21]。因此, 改善肠道微生物的组成和数量将有助于预防和治疗 FA。有研究表明, 微生物制剂会影响肠道微生物, 从而影响疾病的发生与健康状态^[22]。益生菌、益生元和后生元可改善肠道微生物组成和调节机体免疫, 促进免疫耐受, 从而改善 FA。本文主要综述了益生菌、益生元和后生元对 FA 的治疗作用及其机制和安全性等, 以期治疗 FA 的制剂提供科学依据。

1 益生菌与食物过敏

益生菌是指当摄入一定量时, 对宿主健康有益的活的微生物^[23]。常见的益生菌包括乳杆菌、双歧杆菌、乳球菌、肠球菌、链球菌和片球菌等。益生菌与健康密切相关, 如 *Lactobacillus plantarum* PFM 105 和 *Lactobacillus reuteri* HCM2 可改善肠道菌群结构, 抑制肠道致病菌, 促进机体健康^[24-25]。益生菌可以通过定殖在肠道与肠道上皮细胞相互作用或产生活

性物质发挥作用。益生菌改善 FA 的机制包括: (1) 增强肠道上皮屏障的完整性, 维持上皮屏障功能, 减少 FA 中的 Th2 反应^[26-27]; (2) 诱导树突细胞促进 Foxp3⁺Treg 细胞的产生, 促进 IL-10 的分泌并诱导低度炎症, 调节先天性和适应性过敏原触发的免疫反应, 促进和维持对过敏原的耐受性^[28-30]; (3) 减少肠道内过敏原特异性 IgE 的产生^[31-32]。其中, Foxp3⁺Treg 细胞是维持全身免疫稳态和耐受性的关键^[33]。

研究表明, 益生菌对食物蛋白过敏的动物模型有一定的治疗效果。如口服 *Lactococcus lactis* NCC 2287 (7 周) 可通过降低回肠组织的 Th2 细胞因子、IL-13、CCL11 和 CCL17 的表达水平, 减轻卵清蛋白(OVA)致敏小鼠模型的症状^[34]; 配方益生菌 VSL#3 由 8 种益生菌组成, 包括 4 株乳杆菌、3 株双歧杆菌和 1 株链球菌, 它对包括食物过敏在内的多种疾病具有治疗作用^[35], 口服 VSL#3 可有效地将免疫反应由 Th2 向 Th1 调整、减少 IgE 响应, 从而显著减轻虾原肌球蛋白诱导的小鼠过敏症状^[36]; *Bifidobacterium infantis* 13.085 通过平衡 Treg/Th17 细胞亚群数量, 促进 Treg 型细胞因子而抑制 Th17 型细胞因子分泌, 治疗虾原肌球蛋白诱导的过敏反应^[37]。益生菌改善过敏的效果在患者身上也有相关证据。如 *Lactobacillus GG* (ATCC 53103) 通过改善肠道屏障和减轻肠道炎症, 缓解牛奶诱导的婴儿特应性湿疹, 其与 *Bifidobacterium lactis* Bb-12 联合使用在临床上也取得了类似的效果^[26]; 一个为期 7 年的随访表明, 婴儿补充 LGG 有助于降低特应性湿疹的发病率^[38]; 怀孕 36 周的母亲和出生第一年的婴儿补充罗伊氏乳杆菌一年后, 有助于减少 IgE 的相关湿疹^[39]。

虽然有大量文献证明了益生菌具有缓解食物过敏症状的效果, 但也有很多补充益生菌对

FA 无治疗效果的报道, 尤其是在一些(亚)临床研究中。一个长期随访结果显示, 食用含有副干酪乳杆菌 F19 和不含益生菌的谷物喂养的婴儿, 他们的过敏风险没有差异^[40]; 178 名过敏妇女新生儿出生后给予嗜酸乳杆菌 LAVRI-A1 或安慰剂 6 个月, 1 年后益生菌组和安慰剂组的特应性湿疹发生率没有差异。出乎意料的是, 相对于安慰剂组[21/86 (24%)], 益生菌组增敏频率更高[35/88 (40%)]^[41]。益生菌在预防和治疗过敏方面的功效研究结果相互矛盾, 可能是由于菌株、治疗持续时间和使用剂量的差异。世界过敏组织-食物过敏和营养特别委员会审查了关于使用益生菌预防和治疗过敏的证据, 认为益生菌在预防或治疗过敏方面没有既定的作用, 没有一种益生菌足以长期有效预防 FA^[42]。因此, 益生菌对 FA 的效果依然有待更多的临床验证。此外, 如果施用益生菌过多, 可能会导致暖气、腹胀、胃痛等不适感。而对肠道屏障受损较为严重的疾病患者施用外源益生菌, 还可能会导致菌株移位入血, 造成感染性疾病的发生^[43]。因此, 益生菌干预 FA 时, 考虑菌株有效性的同时, 还应根据病人的身体状况(如肠道微生态是否紊乱、肠道屏障是否受损)决定是否能施用益生菌治疗或者控制益生菌的剂量。

2 益生元与食物过敏

益生元是指宿主有益微生物选择性利用的底物, 对健康有益。益生元必须满足 3 个标准: 抵抗胃肠道的消化; 可被肠道微生物发酵; 促进有益肠道细菌的生长和/或活动^[44]。常见的益生元包括菊粉、低聚果糖(FOS)、低聚半乳糖(GOS)、纤维寡糖、2'-岩藻糖基乳糖(2'-FL)、人乳低聚糖(HMO)和一些葡聚糖等。益生元通过改善肠道微生物菌群促进上皮屏障完整性或肠道免疫发挥抗 FA 作用。一方面, 益生元作

为微生物的发酵底物, 促进特定细菌的生长, 产生活性物质, 改善肠道微生态。例如, 菊粉可促进能改善过敏反应的双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度, 从而缓解过敏症状^[45]。FOS 可以通过调节初始 CD4⁺ T 细胞的激活, 从而减少 Th2 细胞因子的释放; 还可以通过减少疣微菌门和阿克曼菌科水平, 调节 Th17/Treg 细胞平衡减少 OVA 诱导的小鼠肠道炎症, 减轻过敏症状^[46]。高膳食纤维饮食可以重塑肠道微生态、增加短链脂肪酸(醋酸盐和丁酸盐)的释放和增强 CD103⁺树突状细胞中的视黄醛脱氢酶活性来增强口服耐受性并防止食物过敏^[47], 其中丁酸盐的增加在调节免疫耐受和抗 FA 中发挥了关键作用^[48]。另一方面, 一些研究认为益生元可以通过不依赖于肠道微生物的方式而作为活性物质与肠道树突状细胞的表面识别受体(包括 Toll 样受体、C 型凝集素受体和 NOD 样受体等)直接接触, 从而发挥作用^[49]。例如, 2'-FL 与 HMO 可直接调节 miR-146a 抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制 β 乳球蛋白(B-LG)诱导的过敏反应^[50]。此外, 益生元直接与受体结合发挥免疫调节作用, 如菊粉和短链低聚果糖直接作用于肠黏膜来调节宿主细胞信号, 影响紧密连接基因的表达, 从而促进上皮屏障的完整性^[51-52]; 大麦葡聚糖增加 Th1 细胞因子 IL-2 并抑制 Th2 反应; 低聚半乳糖(GOS)能够通过 Toll 样受体结合, 刺激 IL-10 的分泌, 增加功能性 Foxp3⁺ Treg 细胞的水平^[53-54]; 补充益生元还可以提高肠道相关淋巴组织(GALT)的 CD4⁺ T 淋巴细胞产生的 IL-10 以及盲肠中 IgA 的产生; 其中 GALT 每年要接触 10¹⁴ CFU 的共生微生物和外源的 30 公斤食物蛋白质, 它的主要作用之一是识别无害抗原并诱导免疫耐受^[2], 帮助维持肠道黏膜内稳态, 这是因为肠道黏膜的抗原提呈细胞会接触大量的外来成

分,特别是食物蛋白。益生元的这些作用有助于改善 FA 的症状。

与益生菌不同的是,益生元促进宿主内源性一种或多种有益菌的生长,从而改善肠道微生态。但仍有一些研究表明,过量补充益生元会导致益生菌过度生长,间接造成肠道菌群紊乱^[55]。此外,过量的菊粉会直接加重高胆固醇血症小鼠的动脉粥样硬化,补充膳食纤维可能会限制微量元素的获取^[56-57]。这些不良影响也表明,与益生菌类似,益生元干预 FA 也应根据患者的健康状况考虑其施用剂量,在安全剂量范围内补充改善特定微生物群的益生元,做到精准可控地干预。

3 后生元与食物过敏

在添加益生菌成分的补充剂中,活菌和非活菌细胞的相对比例可能存在显著差异,口服到肠道之后,非活菌细胞的数量甚至可能大于活菌细胞。这些非活菌细胞的各个部分(如非活的全细胞、无细胞提取液、纯化细胞壁成分和培养上清液等)也可能发挥健康益处。这些非活菌成分被称为“后生元”。

与益生菌和益生元不同,后生元一直没有明确的定义。直到 2021 年,国际益生菌和益生元科学协会(ISAPP)将后生元定义为“对宿主健康有益的无生命微生物和/或其成分”。并且形成了一些共识,其中包括:(1) 灭活的微生物细胞携带或不携带代谢物均可认为是后生元;(2) 纯化的代谢物不是后生元;(3) 灭活的非益生菌也可以是后生元等^[58]。此外,ISAPP 还对后生元促进健康的作用进行了讨论,提到后生元可能与益生菌具有相似的作用和机制:(1) 调节常驻微生物菌群;(2) 增强上皮屏障功能;(3) 调节局部和全身免疫反应;(4) 调节全身代谢反

应;(5) 通过神经系统进行全身信号传导^[58]。FA 的治疗与这些作用机制都密切相关,因此,后生元干预可能是治疗 FA 的新策略。

2020 年, Homayouni Rad 等认为定期使用后生元成分可调节免疫系统的功能,并激活相关信号通路以诱导胃肠道稳态^[59]。由于前期对后生元定义的不统一,因此,严格意义上来说,到目前为止,后生元对食物过敏治疗效果的研究极少。食物过敏导致的消化道菌群紊乱往往伴随着致病菌的过度生长及其产生的过量有害物质,有大量研究表明,后生元的一些成分对 FA 具有治疗效果。这些后生元成分一方面可以减少这些致病菌的生长并减少相关毒素的产生,这种抑制作用归因于抑菌化合物的存在,如短链脂肪酸和细菌素^[60-61]。其中,细菌素不仅可以抑制常见的肠道致病菌生长,还可以通过多种机制发挥免疫调节和抗炎活性^[62],这可能与 FA 的治疗效果相关。另一方面还可以限制氧的生物利用度,为厌氧菌的生长创造局部厌氧的条件,同时抑制潜在致病微生物的生长^[63]。例如,短链脂肪酸可为结肠细胞提供能量并附着于 G 蛋白偶联受体驱动肠树突状细胞和巨噬细胞产生 IL-10,并调节肠系膜淋巴结中 Tregs 细胞的发育,诱导宿主免疫细胞对非进攻性抗原产生耐受,防止 FA 的发展^[19-20,64]。丁酸盐触发的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 信号通路是一个主要的稳态途径,可促进结肠细胞的能量代谢进行 β 氧化,限制氧气在肠腔的生物利用度,从而为产丁酸的厌氧菌产生局部缺氧条件,同时也抑制了潜在的致病微生物^[63]。

在生命早期微生物暴露不足的情况下,使用模拟细菌存在的后生元(灭活菌)来刺激免疫系统,从而诱导免疫系统的成熟和促进免疫耐受的形成是可行的。研究表明,补充细菌裂解

物有助于降低哮喘的发作频率^[65]和改善特应性皮炎^[66], 这些都是 FA 可能导致的常见症状。热灭活的短双歧杆菌 C50 和嗜热链球菌 065 可改善婴儿对牛奶的口服耐受性, 减少牛奶过敏的发生^[67]。这表明后生元在改善 FA 方面具有较大的应用潜力。

在某些情况下, 与活菌相比, 后生元不能达到完全一样的效果。例如 *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 5^{1A} 活菌可以显著提高 OVA 诱导的过敏小鼠的 IL-10 水平, 改善过敏症状。然而, 灭活的菌株却没有作用^[68]。这表明一些益生菌的活力具有死菌无法替代的作用。但后生元具有一些活的益生菌无法比拟的优势, 如后生元的使用可直接绕过抗生素抗性基因和毒力因子的问题, 这在一定程度上也能减少抗生素的使用, 而抗生素的使用也是牛奶蛋白过敏的危险因素之一^[69]; 后生元的使用还可消除接触活菌的风险, 对于肠道屏障损伤的人使用更加安全; 另外, 后生元的使用强化的是宿主内源性益生菌, 而不是在肠道微生物生态系统中添加外源的菌株, 是一种更安全的提高免疫耐受性和治疗 FA 的选择。此外, 后生元可以有更长的保质期、更容易储存和运输^[6]。

4 小结与展望

目前很多研究对于后生元的概念还比较模糊。2020 年, Żółkiewicz 等认为, 目前可用的后生元包括无细胞上清、胞外多糖、酵素、细胞壁碎片、短链脂肪酸、细菌裂解物和肠道微生物群产生的代谢物^[6]。同年, Hodayouni Rad 等认为后生元主要包括微生物产生的有机酸、脂质、维生素、酶、蛋白质和碳水化合物等产物^[59]。这些都不完全符合最新的后生元定义, 还需要研究人员加深对后生元的认识。

FA 在全球的发病率逐步攀升, 导致医疗负担的增加。FA 的主要原因是食物蛋白的不耐受, 因此, 在生命早期可以通过接触过敏原的方式促进免疫系统的成熟, 从而预防 FA。在一些经济发达地区, 婴幼儿接触过敏原和外源微生物过少, 导致机体免疫耐受的建立和发展受到了限制。后生元作为一个较安全的制剂, 可以在生命早期施用, 针对不同过敏原的患者提供个性化(如表达特定过敏食物过敏原蛋白的菌株)的后生元刺激机体, 有助于免疫系统的发展和成熟, 可能是预防 FA 的有效方式。然而, 后续仍需大量研究确定干预的最佳窗口期(如孕早/中/晚期或婴儿幼年时期)、干预时长及干预的剂量和频率。治疗 FA 可以使用一些抗过敏药物减缓症状, 同时使用后生元作为辅助用药与抗过敏药物的联用对于 FA 的治疗也可能具有一定的协同效果或者减少药物的摄入量。深入开展后生元对 FA 作用和机制研究, 不仅可以为后生元的应用提供理论基础, 也有望从后生元中发现特定的有效性成分, 从而为后生元的实际应用奠定基础。

益生菌、益生元和后生元在 FA 的预防和治疗中都具有一定的预防和治疗作用且具有一些相似的机制, 然而, 三者的作用形式存在差异。与益生菌相比, 益生元和后生元不对宿主补充外源菌株, 而是促进宿主共生有益菌的生长, 安全性更有保障。与益生元相比, 后生元中的抑菌成分可以抑制疾病状态下的致病微生物, 其菌体表面成分可以作为抗原刺激机体, 促进免疫耐受的形成。结合后生元展示的类似于益生菌和益生元的 FA 干预效果, 同时最大限度地减少摄入相关的风险, 后生元干预可能是预防和治疗 FA 的又一个相对安全的候选辅助疗法。

参考文献

- [1] López-Fandiño R. Role of dietary lipids in food allergy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, 60(11): 1797–1814.
- [2] Iweala OI, Nagler CR. The microbiome and food allergy. *Annual Review of Immunology*, 2019, 37(1): 377–403.
- [3] Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, Holl JL. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*, 2011, 128(1): e9–e17.
- [4] McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, Dahdah L, Sprickelman AB, Schoemaker AA, Roberts G, Grimshaw K, Kowalski ML, Stanczyk-Przyłuska A, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Mitsias D, Rosenfeld L, Reche M, Pascual C, Reich A, Hourihane J, Wahn U, Mills ENC, Mackie A, Beyer K. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12 000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2012, 23(3): 230–239.
- [5] Devdas JM, McKie C, Fox AT, Ratageri VH. Food allergy in children: an overview. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2018, 85(5): 369–374.
- [6] Żółkiewicz J, Marzec A, Rusczyński M, Feleszko W. Postbiotics—a step beyond pre- and probiotics. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2189.
- [7] Waserman S, Watson W. Food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2011, 7(1): 1–7.
- [8] Kagan RS. Food allergy: an overview. *Environmental Health Perspectives*, 2003, 111(2): 223–225.
- [9] Berni Canani R, Gilbert JA, Nagler CR. The role of the commensal microbiota in the regulation of tolerance to dietary allergens. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 2015, 15(3): 243–249.
- [10] Leonardi S, Miraglia Del Giudice M, La Rosa M, Bellanti JA. Atopic disease, immune system, and the environment. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2007, 28(4): 410–417.
- [11] Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *Journal of Immunology*, 1997, 159(4): 1739–1745.
- [12] Fritz JH, Rojas OL, Simard N, McCarthy DD, Hapfelmeier S, Rubino S, Robertson SJ, Larijani M, Gosselin J, Ivanov II, Martin A, Casellas R, Philpott DJ, Girardin SE, McCoy KD, MacPherson AJ, Paige CJ, Gommerman JL. Acquisition of a multifunctional IgA⁺ plasma cell phenotype in the gut. *Nature*, 2012, 481(7380): 199–203.
- [13] Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MAE, Ng DCK, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD, MacPherson AJ. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*, 2011, 34(5): 794–806.
- [14] Rodriguez B, Prioult G, Bibiloni R, Nicolis I, Mercenier A, Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice. *FEMS Microbiology Ecology*, 2011, 76(1): 133–144.
- [15] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(2): 291–307.e5.
- [16] Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, Jarrold K, Reeves T, Tagiyeva-Milne N, Nurmatov U, Trivella M, Leonardi-Bee J, Boyle RJ. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016, 316(11): 1181–1192.
- [17] Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Leoni MC, Caimmi D, Miraglia Del Giudice M, Leonardi S, La Rosa M, Marseglia GL. Probiotics and food allergy. *Italian Journal of Pediatrics*, 2013, 39(1): 1–10.
- [18] Savilahti E, Kuitunen M, Vaarala O. Pre and probiotics in the prevention and treatment of food allergy. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 2008, 8(3): 243–248.
- [19] Nowak-Węgrzyn A, Chatchatee P. Mechanisms of tolerance induction. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2017, 70(Suppl. 2): 7–24.
- [20] Canani RB. Gut microbiota as a target for food allergy. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2016, 63(1S): S48.
- [21] Zhao W, Ho HE, Bunyavanich S. The gut microbiome in food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2019, 122(3): 276–282.
- [22] 王天威, 滕坤玲, 刘刚, 刘亚勇, 张欣, 董恩球, 印遇龙, 钟瑾. 微生态制剂对断奶仔猪肠道健康的影响及作用机制. *中国科学: 生命科学*, 2019, 49(2): 97–107.

- Wang TW, Teng KL, Liu G, Liu YY, Zhang X, Dong EQ, Yin YL, Zhong J. The functions and mechanisms of microecological agents in weaning piglet intestine. *Scientia Sinica: Vitae*, 2019, 49(2): 97–107. (in Chinese)
- [23] Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014, 11(8): 506–514.
- [24] Wang TW, Teng KL, Liu YY, Shi WX, Zhang J, Dong EQ, Zhang X, Tao Y, Zhong J. *Lactobacillus plantarum* PFM 105 promotes intestinal development through modulation of gut microbiota in weaning piglets. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 90.
- [25] Wang TW, Teng KL, Liu G, Liu YY, Zhang J, Zhang X, Zhang M, Tao Y, Zhong J. *Lactobacillus reuteri* HCM2 protects mice against enterotoxigenic *Escherichia coli* through modulation of gut microbiota. *Scientific Reports*, 2018, 8: 17485.
- [26] Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clinical & Experimental Allergy*, 2000, 30(11): 1605–1610.
- [27] Zhang LL, Chen X, Zheng PY, Luo Y, Lu GF, Liu ZQ, Huang H, Yang PC. Oral *Bifidobacterium* modulates intestinal immune inflammation in mice with food allergy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010, 25(5): 928–934.
- [28] Fu LL, Peng JX, Zhao SS, Zhang Y, Su XR, Wang YB. Lactic acid bacteria-specific induction of CD4⁺ Foxp3⁺ T cells ameliorates shrimp tropomyosin-induced allergic response in mice via suppression of mTOR signaling. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 1–14.
- [29] Lyons A, O'Mahony D, O'Brien F, MacSharry J, Sheil B, Ceddia M, Russell WM, Forsythe P, Bienenstock J, Kiely B, Shanahan F, O'Mahony L. Bacterial strain-specific induction of Foxp3⁺ T regulatory cells is protective in murine allergy models. *Clinical & Experimental Allergy*, 2010, 40(5): 811–819.
- [30] Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, Korpela R, Savilahti E, Vaarala O. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clinical & Experimental Allergy*, 2008, 38(4): 611–618.
- [31] Liu MY, Yang ZY, Dai WK, Huang JQ, Li YH, Zhang J, Qiu CZ, Wei C, Zhou Q, Sun X, Feng X, Li DF, Wang HP, Zheng YJ. Protective effect of *Bifidobacterium infantis* CGMCC313-2 on ovalbumin-induced airway asthma and β -lactoglobulin-induced intestinal food allergy mouse models. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(12): 2149.
- [32] Yoshida T, Fujiwara W, Enomoto M, Nakayama S, Matsuda H, Sugiyama H, Shimojoh M, Okada S, Hattori M. An increased number of CD4⁺ CD25⁺ cells induced by an oral administration of *Lactobacillus plantarum* NRIC0380 are involved in antiallergic activity. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2013, 162(4): 283–289.
- [33] Agua-Doce A, Graca L. Regulatory T cells and the control of the allergic response. *Journal of Allergy*, 2012, 2012: 1–9.
- [34] Zuercher AW, Weiss M, Holvoet S, Moser M, Moussu H, Van Overtvelt L, Horiot S, Moingeon P, Nutten S, Prioult G, Singh A, Mercenier A. *Lactococcus lactis* NCC 2287 alleviates food allergic manifestations in sensitized mice by reducing IL-13 expression specifically in the ileum. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, 2012: 1–10.
- [35] Cheng FS, Pan D, Chang B, Jiang M, Sang LX. Probiotic mixture VSL#3: an overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World Journal of Clinical Cases*, 2020, 8(8): 1361–1384.
- [36] Schiavi E, Barletta B, Butteroni C, Corinti S, Boirivant M, Di Felice G. Oral therapeutic administration of a probiotic mixture suppresses established Th2 responses and systemic anaphylaxis in a murine model of food allergy. *Allergy*, 2011, 66(4): 499–508.
- [37] 彭吉祥, 王彦波, 傅玲琳. 双歧杆菌对中国对虾原肌球蛋白致敏小鼠的免疫调控作用. *微生物学报*, 2017, 57(7): 1026–1037.
- Peng JX, Wang YB, Fu LL. Immunological regulation of *Fenneropenaeus chinensis* tropomyosin-stimulated sensitization by *Bifidobacterium infantis* in mice. *Acta Microbiologica Sinica*, 2017, 57(7): 1026–1037. (in Chinese)
- [38] Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, Granata V, Nocerino R. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 139(6): 1906–1913.e4.
- [39] Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF,

- Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, Oldaeus G. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(5): 1174–1180.
- [40] West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease—follow-up at 8–9 years of age. *Allergy*, 2013, 68(8): 1015–1020.
- [41] Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. 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 high-risk children: a randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(1): 184–191.
- [42] Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, Dreborg S, Goodman R, Kuitunen M, Haahtela T, Heine RG, Lack G, Osborn DA, Sampson H, Tannock GW, Lee BW. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (cuppa): a world allergy organization position paper. *World Allergy Organization Journal*, 2012, 5(11): 148–167.
- [43] Cohen PA. Probiotic safety—no guarantees. *JAMA Internal Medicine*, 2018, 178(12): 1577.
- [44] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(8): 491–502.
- [45] Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M, Theis S, Verbeke K, Raes J. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut*, 2017, 66(11): 1968–1974.
- [46] Yan XM, Yan JB, Xiang QW, Wang FY, Dai H, Huang KY, Fang LJ, Yao H, Wang LY, Zhang WX. Fructooligosaccharides protect against OVA-induced food allergy in mice by regulating the Th17/Treg cell balance using tryptophan metabolites. *Food & Function*, 2021, 12(7): 3191–3205.
- [47] Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, Goverse G, Vinuesa CG, Mebius RE, Macia L, MacKay CR. Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways. *Cell Reports*, 2016, 15(12): 2809–2824.
- [48] Paparo L, Nocerino R, Ciaglia E, Di Scala C, De Caro C, Russo R, Trinchese G, Aitoro R, Amoroso A, Bruno C, Di Costanzo M, Passariello A, Messina F, Agangi A, Napolitano M, Voto L, Gatta GD, Pisapia L, Montella F, Mollica MP, Calignano A, Puca A, Berni Canani R. Butyrate as a bioactive human milk protective component against food allergy. *Allergy*, 2021, 76(5): 1398–1415.
- [49] De Kivit S, Kraneveld AD, Garssen J, Willemsen LEM. Glycan recognition at the interface of the intestinal immune system: target for immune modulation via dietary components. *European Journal of Pharmacology*, 2011, 668: S124–S132.
- [50] Li AL, Li Y, Zhang X, Zhang CW, Li TT, Zhang JJ, Li C. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates β -lactoglobulin-induced food allergy through the miR-146a-mediated toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway. *Journal of Dairy Science*, 2021, 104(10): 10473–10484.
- [51] Wu RY, Abdullah M, Määttänen P, Pilar AVC, Scruten E, Johnson-Henry KC, Napper S, O'Brien C, Jones NL, Sherman PM. Protein kinase C δ signaling is required for dietary prebiotic-induced strengthening of intestinal epithelial barrier function. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 1–10.
- [52] Réquillé M, González Alvarez DO, Delanaud S, Rhazi L, Bach V, Depeint F, Khorsi-Cauet H. Use of a combination of *in vitro* models to investigate the impact of chlorpyrifos and inulin on the intestinal microbiota and the permeability of the intestinal mucosa. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25(23): 22529–22540.
- [53] Bermudez-Brito M, Sahasrabudhe NM, Rösch C, Schols HA, Faas MM, De Vos P. The impact of dietary fibers on dendritic cell responses *in vitro* is dependent on the differential effects of the fibers on intestinal epithelial cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2015, 59(4): 698–710.
- [54] Lehmann S, Hiller J, Van Bergenhenegouwen J, Knippels LMJ, Garssen J, Traidl-Hoffmann C. *In vitro* evidence for immune-modulatory properties of non-digestible oligosaccharides: direct effect on human monocyte derived dendritic cells. *PLoS ONE*, 2015, 10(7): e0132304.
- [55] Skórka A, Pieścik-Lech M, Kołodziej M, Szajewska H. Infant formulae supplemented with prebiotics: are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *British Journal of Nutrition*, 2018, 119(7): 810–825.
- [56] Hoving L, De Vries M, De Jong R, Katiraei S, Pronk A,

- Quax P, Van Harmelen V, Van Dijk KW. The prebiotic inulin aggravates accelerated atherosclerosis in hypercholesterolemic APOE*3-leiden mice. *Nutrients*, 2018, 10(2): 172.
- [57] Lin FF, Wu HH, Zeng MY, Yu GL, Dong SY, Yang HC. Probiotic/prebiotic correction for adverse effects of iron fortification on intestinal resistance to *Salmonella* infection in weaning mice. *Food & Function*, 2018, 9(2): 1070–1078.
- [58] Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, Sanders ME, Shamir R, Swann JR, Szajewska H, Vinderola G. Publisher correction: the international scientific association of probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18(9): 671.
- [59] Homayouni Rad A, Aghebati Maleki L, Samadi Kafil H, Abbasi A. Postbiotics: a novel strategy in food allergy treatment. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021, 61(3): 492–499.
- [60] Homayouni Rad A, Aghebati Maleki L, Samadi Kafil H, Fathi Zavoshti H, Abbasi A. Postbiotics as novel health-promoting ingredients in functional foods. *Health Promotion Perspectives*, 2020, 10(1): 3–4.
- [61] Aguilar-Toalá JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B, Hernández-Mendoza A. Postbiotics: an evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*, 2018, 75: 105–114.
- [62] Huang FQ, Teng KL, Liu YY, Cao YH, Wang TW, Ma C, Zhang J, Zhong J. Bacteriocins: potential for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 1–17.
- [63] Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao YD, Litvak Y, Lopez CA, Xu GG, Napoli E, Giulivi C, Tsois RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäumler AJ. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic *Enterobacteriaceae* expansion. *Science*, 2017, 357(6351): 570–575.
- [64] Paparo L, Nocerino R, Di Scala C, Della Gatta G, Di Costanzo M, Buono A, Bruno C, Berni Canani R. Targeting food allergy with probiotics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer International Publishing, 2019: 57–68.
- [65] De Boer GM, Żółkiewicz J, Strzelec KP, Ruszczyński M, Hendriks RW, Braunstahl GJ, Feleszko W, Tramper-Stranders GA. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 2020, 29(158): 190175.
- [66] Bodemer C, Guillet G, Cambazard F, Boralevi F, Ballarini S, Milliet C, Bertuccio P, La Vecchia C, Bach JF, De Prost Y. Adjuvant treatment with the bacterial lysate (OM-85) improves management of atopic dermatitis: a randomized study. *PLoS ONE*, 2017, 12(3): e0161555.
- [67] Morisset M, Aubert-Jacquín C, Soulaín P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2011, 65(2): 175–183.
- [68] Santos SS, Miranda VC, Trindade LM, Cardoso VN, Reis DC, Cassali GD, Nicoli JR, Cara DC, Martins FS. *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 5[^]1A attenuates signs of inflammation in a murine model of food allergy. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2021: 1–11.
- [69] 哈丽君, 杨金翘, 陈奋. 婴幼儿抗生素应用情况与牛奶蛋白过敏的相关性. *沈阳药科大学学报*, 2021, 38(S1): 4–5.
- Ha LJ, Yang JQ, Chen F. The correlation between antibiotic use and cow's milk protein allergy in infants. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2021, 38(S1): 4–5. (in Chinese)

(本文责编 张晓丽)

钟瑾, 博士, 研究员, 博士生导师。中国科学院微生物研究所微生物资源前期开发国家重点实验室乳酸菌分子遗传及资源利用研究组组长, 中国科学院大学岗位教授。主要从事乳酸菌分子遗传学研究, 尤其是乳酸菌益生分子机制, 乳酸菌生物活性代谢产物的生物合成、代谢调控、作用机制, 以及乳酸菌等益生菌在健康及农业等领域的微生物组研究及应用等。主持或完成公益性行业科研专项、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项项目、863 计划项目等多项研究。发表研究论文 80 余篇; 授权专利 10 余项; 参与撰写相关专著 5 部。获省部级科技成果 3 项, 获中国科学院年度人物(2020 年)及“全国巾帼建功标兵”(2021 年)等称号。

