

肠道菌群在气道变应性疾病中的研究进展

江妙华,涂博 综述 李辉 审校

暨南大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科,广东 广州 510000

【摘要】 近年来,随着对肠道菌群研究的不断深入,人们发现肠道菌群与人体许多疾病的发生、发展以及病情的转归有着密切的联系,尤其是呼吸系统疾病。大量的研究表明,肠道菌群与气道变应性疾病有着千丝万缕的联系,肠道菌群微生态、菌群菌属以及其代谢物均可参与气道变应性疾病进程,影响其发生发展。然而,肠道微生物组成十分复杂,两者间的作用机制至今尚未完全阐明。因此,本文将重点对肠道菌群与气道变应性疾病(哮喘、变应性鼻炎)的相关性进行研究综述,以及学习“肠-肺轴”这个新概念,旨在为肠道菌群与气道变应性疾病的发病机制和治疗提供依据。

【关键词】 肠道菌群;肺部菌群;气道变应性疾病;哮喘;变应性鼻炎;肠-肺轴

【中图分类号】 R562 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)06-0789-05

Relationship between gut microbiota and allergic airway diseases. JIANG Miao-hua, TU Bo, LI Hui. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510000, Guangdong, CHINA

[Abstract] In recent years, with the further understanding of the study of gut microbiota, it has been found that gut microbiota is fairly related to the genesis, development and outcome of various diseases, especially respiratory diseases. More and more studies have shown that gut microbiota is inextricably linked to airway allergic diseases. Intestinal microflora microecology, flora bacteria and their metabolites can all participate in the process of airway allergic disease affecting its occurrence and progression. However, it's so intricate for the composition of intestinal flora that the mechanism of interaction between gut microbiota and allergic airway diseases has not been completely clarified so far. Therefore, this review will make a summary of studies concentrated on the correlation between intestinal flora and airway allergic diseases (asthma, allergic rhinitis), and then introduce a new conception, "Lung-gut axis", which aims to provide the basis for the pathogenesis and treatment of gut microbiota and airway allergic diseases.

[Key words] Gut microbiota; Lung microbiota; Allergic airway diseases; Asthma; Allergic rhinitis; Lung-gut axis

通讯作者:李辉,主任医师,博士,硕士导师,E-mail:928212518@qq.com

-
- [37] SANTOS PL, BRITO RG, MATOS JPSCF, et al. Fos protein as a marker of neuronal activity: a useful tool in the study of the mechanism of action of natural products with analgesic activity [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(6): 4560-4579.
- [38] SHENG LL, NISHIYAMA K, HONDA T, et al. Suppressive effects of Neiting acupuncture on toothache: an experimental analysis on Fos expression evoked by tooth pulp stimulation in the trigeminal subnucleus pars caudalis and the periaqueductal gray of rats [J]. Neurosci Res, 2000, 38(4): 331-339.
- [39] 顾斌,刘洪巨,马军利,等.急性牙髓炎致敏时Vc核c-fos蛋白的时程变化[J].中华老年口腔医学杂志,2010,8(6): 321-323, 331.
- [40] CHA M, SALLEM I, JANG HW, et al. Role of transient receptor potential vanilloid type 1 in the trigeminal ganglion and brain stem following dental pulp inflammation [J]. Int Endod J, 2020, 53(1): 62-71.
- [41] BURNSTOCK G. An introduction to the roles of purinergic signalling in neurodegeneration, neuroprotection and neuroregeneration [J]. Neuropharmacology, 2016, 104: 4-17.
- [42] NORTH RA. P2X receptors [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2016, 371(1700): 20150427.
- [43] BURNSTOCK G. Purinergic mechanisms and pain [J]. Adv Pharmacol, 2016, 75: 91-137.
- [44] NEVES AF, FARIAS FH, DE MAGALHÃES SF, et al. Peripheral inflammatory hyperalgesia depends on P2X7 receptors in satellite glial cells [J]. Front Physiol, 2020, 11: 473.
- [45] BURNSTOCK G, KNIGHT GE. The potential of P2X7 receptors as a therapeutic target, including inflammation and tumour progression [J]. Purinergic Signal, 2018, 14(1): 1-18.
- [46] SLUYTER R. The P2XE Receptor [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1051: 17-53.
- [47] 李鹏涛,秦颖,肖智,等.神经元P2X7受体在疼痛调制中作用研究进展[J].医学研究杂志,2019,48(3): 20-24.
- [48] HONORE P, DONNELLY-ROBERTS D, NAMOVIC MT, et al. A-740003 [N-(1-{[(cyanoimino)-(5-quinolinylamino)methyl]amino}-2,2-dimethylpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide], a novel and selective P2XE receptor antagonist, dose-dependently reduces neuropathic pain in the rat [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 319(3): 1376-1385.
- [49] 陈霞,袁通穗,叶芳,等.牙髓炎不同阶段P2X受体家族在大鼠脑干中的表达变化研究[J].口腔医学研究,2016,32(10): 1033-1037.
- [50] 姜威,李恩东,李月玲,等.牙髓炎成牙本质细胞P2X7受体表达意义[J].临床军医杂志,2016,44(3): 309-312.

(收稿日期:2020-09-21)

肠道菌群是近年来的比较热门的研究领域,其不仅与人体健康,还和多种疾病的发生和发展有着密切关系。大量的研究发现,肠道菌群除了影响肠道自身的微生态环境外,也在不同程度上参与机体的其他正常功能活动,影响着机体各系统。因此,肠道菌群紊乱会导致人体多个系统功能障碍,如:呼吸系统、神经系统、内分泌系统和心血管系统等,从而损害机体的健康。目前有不少学者尝试揭示肠道微生物群和哮喘、变应性鼻炎之间互相作用的机制,但仍存在许多问题尚待探讨,特别是肠道菌群与变应性鼻炎之间的关系。本文将着重对肠道菌群与气道变应性疾病(哮喘、变应性鼻炎)的相关性研究进行综述,以及学习“肠-肺轴”这个新概念,旨在为肠道菌群与气道变应性疾病的发生机制和治疗提供依据。

1 肠道菌群

肠道是人体最大的消化和排毒脏器,其盘旋迂回的结构被形象地称为人体第二大脑。肠道中存在着数以亿计的微生物,其中包含细菌、病毒、真菌、寄生虫等。目前已知的肠道细菌种类有 1 000 多种,主要包括拟杆菌门、放线菌门、厚壁菌门、和疣微菌门。肠道内寄生有约 38 万亿细菌,微生物基因组序列包含 3×10^6 个基因,大概是人类基因组长度的 150 倍^[1]。根据胃肠道不同部位的 pH 梯度和氧含量不同而分布着不同的菌群^[2]。它们是人体内相当重要的一种外环境,不同微生物按一定比例组成,相互制约与依存,在质和量上构成一种生态平衡。当人体肠道菌群失去平衡时,会影响人体免疫力,从而导致多种疾病的发生。人类肠道及其微生物组的相互作用受到饮食和环境变化的制约,导致机体自主选择适合生存的细菌,以获得防御和营养优势。此外,对于婴儿而言,分娩时间、分娩方式、产妇年龄、住院、体质量指数、吸烟状况、社会经济状况、母乳喂养、抗生素使用等都影响着其微生物群的发育^[3]。

2 肺部菌群

相比对肠道菌群的了解认识,研究者对肺部微生物就知之甚少了。在过去,呼吸道常被认为是无菌的,形成这种观念的主要原因是肺部细菌培养非常困难,但最近这种观念被宏基因组学数据分析所否定,该数据揭示了在健康新生儿中也存在很多微生物^[4]。最新研究发现,通过比较同一个人的支气管肺泡灌洗(BAL)样品和口腔清洗样品,可以观察到肺部和口腔微生物组之间的显著相似性,提示这些微生物很可能是经由呼吸道吸入肺脏^[5]。肺部微生物主要分为以下四个门:拟杆菌门、变形杆菌门、硬毛菌门和放线菌门^[6]。与周围部位的菌群分布相比,肺脏普雷沃菌的浓度降低、变形菌门细菌变丰富,特别是肠杆菌科细菌、雷氏菌属细菌和嗜血杆菌属细菌尤其适合在肺脏环境中

定植存在^[7]。

3 肠-肺轴

从胚胎发育角度来看,肠和气道的上皮细胞来自相同的胚胎结构,即内胚层的前肠区域。因此,他们的解剖结构很相似,具有柱状型上皮,杯状细胞和粘液腺。黏膜下层的淋巴组织由抗原呈递细胞和能够释放促炎性细胞因子的淋巴细胞组成,并且在固有免疫和适应性免疫防御中均起着重要的作用,是胃肠道和呼吸道屏障功能的一部分^[8]。除了黏膜特性和免疫系统等内源性因素外,饮食结构、感染性疾病、抗生素类药物、生活习惯和环境等外源性因素同样影响肺、肠道微生物中的细菌组成,这方面的研究近年来也逐渐被人们所关注。研究发现,一方面当机体发生肺部感染造成微生态紊乱时,肠道微生态也遭受破坏。相比于正常人,患有喘息性支气管炎的小儿肠道双歧杆菌显著减少,而大肠埃希菌却显著增加^[9]。另一方面,消化道疾病可以造成的肠道微生态紊乱,往往伴随肺部疾病的发生,如:据统计,40%~60% 炎症性肠炎(IBD)患者在肺功能测试和高分辨率断层成像(HRCT)下证明具有一定程度的亚临床肺部受累^[8]。2019 年新型冠状病毒肺炎的患者(尤其重症患者)除了有咳嗽、发热、胸闷和乏力的主要症状外,同时还可能伴有胃肠症状(如腹泻、恶心、呕吐等)^[10]。这就形成“肠-肺”轴的新概念。但是目前的研究资料有限,其中的机制仍未弄明白,仍需进一步探索。

4 肠道菌群与气道变应性疾病

气道变应性疾病主要指上气道变应性鼻炎和下气道支气管哮喘,是一类以肥大细胞、淋巴细胞和嗜酸性细胞等反应为主,多种炎性介质共同参与的慢性变态反应性疾病。在“同一气道,同一疾病”这一概念下,他们常被认为联合病,因两者具有相似的病理生理学机制及病理学表现^[11]。

4.1 肠道菌群与哮喘

支气管哮喘是全世界最常见的慢性气道疾病之一,它能影响所有年龄段,但通常始于儿童时期,其特征是喘息、呼吸急促、胸闷和咳嗽,其发生时间、频率和严重程度可随时间变化^[12]。以上症状主要与可逆的呼气气流障碍有关,即由于支气管收缩、气道壁增厚和黏液产生增多而造成呼吸困难和呼气时间延长。

临床研究发现,对于处于哮喘高风险的婴儿来说,肠道菌群大体上并未发生明显变化,但是某些菌群会在出生后的几个月内发生短暂性的细微变化^[13]。如果在出生后初期肠道有艰难梭菌定植,可能会增加哮喘发病风险^[14]。与 6~14 岁健康儿童相比较,哮喘儿童的肠道细菌总数量明显升高,而益生菌(如:双歧杆菌和乳酸杆菌)的水平明显降低,有害细菌(如:大肠杆菌、链球菌和葡萄球菌)的水平显著升高^[15]。然而很多

关于菌群分析的研究结果并不太一致。在成年个体中,过敏性哮喘患者与健康个体粪便菌群虽然没有显著差异,但还是存在菌属特异性差异,比如青春双歧杆菌丰富度与哮喘发病存在负相关^[16]。以上研究表明肠道菌群的微生态、菌属与哮喘发生发展有着密切关联。另有关于益生菌治疗哮喘的系统分析也支持上述观点,尽管补充益生菌未能明显减轻临床症状,但能调节血清细胞因子和血清IgE浓度下降并减少嗜酸性粒细胞^[17-18]。

此外,已经有不少学者正着手研究肠道菌群对哮喘免疫反应的作用机制。CHUA等^[19]给小鼠喂食Rgnavus后,小鼠出现气道过敏性炎症,其主要机制是Rgnavus造成结肠和肺中T-helper 2细胞膨胀,导致肥大细胞和嗜酸性粒细胞浸润结肠和肺实质。有研究者在重症哮喘的小鼠模型实验中发现,短双歧杆菌MRx0004可以抑制嗜酸性粒细胞和中性粒细胞肺浸润,从而起到预防气道炎症的作用^[20]。另有学者发现补充益生菌(鼠李糖乳杆菌、唾液乳杆菌等菌)主要通过CD4(+)CD25(+)Foxp3(+)Treg细胞介导免疫调节,来减轻以卵清蛋白(OVA)诱导的呼吸道变应性疾病(ADD)小鼠模型中的过敏性哮喘症状^[21-22]。JOHNSON等^[23]研究表明,有哮喘高风险的婴儿粪便中LPS水平降低,经过小鼠模型实验发现脆弱拟杆菌的荚膜多糖(PSA)可以通过诱导T细胞IL-10反应抑制气道炎性疾病的发生。幽门螺杆菌可以通过调节性T细胞(Treg)对效应T细胞的倾斜,表达CXCR3或ROR γ T的Treg亚群的扩增,以及FOXP3位点的去甲基化,来减轻气道过敏炎症反应,并且其还能显著影响胃肠道微生物群的组成和多样性^[24]。

肠道菌群也可以通过产生或者分泌代谢物影响哮喘的发生。BANDEIRA等^[25]通过构建ADD小鼠模型,证明适当的纤维补充可有效促进Th1/Th2免疫平衡,降低血清IgE浓度,显著减轻气道变应性炎症反应。高纤维摄入主要增加了血清中的短链脂肪酸(SCFA)水平,特别是乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐^[26]。高浓度SCFA不仅能够通过抑制T细胞和DC依赖性机制减轻过敏性肺部炎症^[27],还可以降低肠道pH值,从而抑制大肠杆菌和肠杆菌科等致病菌生长^[28]。乙酸盐能通过抑制组蛋白脱乙酰基酶9(HDAC9)增加Foxp3启动子的乙酰化作用,从而增加Treg细胞^[26]。丙酸酯对变应性炎症的作用取决于G蛋白偶联受体41(GPR41,也称为游离脂肪酸受体3或FFAR3)表达^[29]。肠道菌群的代谢物与相应的G蛋白偶联受体(例如GPR43,GPR41和GPR109A)结合后,这些受体能促进肠内稳态和调节炎症反应。例如,这些受体及其代谢物可影响Treg生物学、上皮完整性、肠道内稳态、DC生物学和IgA抗体反应^[30]。总的来说,高纤维饮食或

醋酸盐喂养主要通过塑造肠道微生物群并增强Tregs的发育和功能,以及改变后代发展AAD的能力,从而抑制了过敏性哮喘的发生^[26]。另外,D-色氨酸属于益生菌的产物,其能增加肺以及肠道Treg细胞的数量,降低肺Th2反应,并减轻了过敏性气道炎症反应。同时D-色氨酸还可以增加肠道微生物多样性^[31]。除此之外,哮喘高风险的新生儿的粪便中发现含有高浓度的12,13-diHOME(主要由粪肠球菌、双歧杆菌产生),其能减少Tregs细胞数量和增加血清IgE浓度,进而加重气道过敏性炎症反应^[32]。

4.2 肠道菌群与变应性鼻炎

变应性鼻炎是特应性个体接触致敏原后由IgE介导的介质(主要是组胺)释放,并有多种免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜非感染慢性炎症疾病,以鼻痒、喷嚏、鼻分泌亢进、鼻黏膜肿胀等为主要特点^[33]。日本流行病学调查表明,肠道细菌菌群可能会影响过敏性疾病(哮喘、变应性鼻炎)的症状加重和缓解^[34]。婴儿出生后的前6年,肠道菌群菌属多样性降低与变应性鼻炎发病风险增加和外周血嗜酸性粒细胞增多呈负相关^[35]。与健康儿童相比,患有变应性鼻炎的儿童中厚壁菌门的生物丰富度显著降低,并且多利亚属在AR患儿中含量与粪便总IgE水平呈负相关^[36]。而与健康成年人相比,AR患者肠道菌群多样性显著降低。比如,在门的水平上,AR组拟杆菌的相对丰富度高于对照组,而放线菌和蛋白菌的相对丰度则低于对照组。而在属水平上,AR组的大肠杆菌志普氏菌、贺氏菌和对羟基半乳杆菌的相对丰度显著高于对照组^[37]。SHI等^[38]通过构建AAD小鼠模型证明肠道菌群失调(ID)会引起鼻腔摩擦、打喷嚏、血清IgE水平和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)增加。并且, ID还可以抑制AAD小鼠的microRNA-130a表达,再进一步分子研究发现microRNA-130a可以抑制TNF- α 表达。因此, ID可能通过抑制microRNA-130a后上调TNF- α ,进而增加了AAD的易感性和气道过敏性炎症反应。

据临床数据发现,婴儿期使用抑酸药物(H2RA和PPI)或抗生素与儿童过敏性疾病(变应性鼻炎和哮喘)的发展存在显著关联。尤其,口服抑酸药物与变应性鼻炎和哮喘的风险增加呈正相关^[39]。另有研究发现,虽然在生命的第1年内使用抗生素与变应性鼻炎无关。但终生使用抗生素与哮喘和过敏性鼻炎之间存在显著关联,且存在显著的剂量反应关系^[40]。上述药物主要通过影响肠道菌群的微生态及菌属,从而增加过敏性鼻炎儿童的发病风险。另外,人参皂苷Rd和双歧杆菌发酵的eRG(fRG)能够通过抑制IgE、IL-4、IL-5和IL-13表达,并恢复肠道菌群组成来减轻AR患者症状^[41]。

目前有不少学者针对益生菌对AR患者的作用进行研究。据报道,乳酸菌、双歧杆菌等益生菌对变应性

鼻炎患者有预防、缓解症状、提高生活质量的作用^[42]。有系统分析表明,益生菌能够改善过敏性鼻炎患者的症状和生活质量^[43-44]。然而也有研究表明使用益生菌与安慰剂分别治疗 AR 患儿,效果并未表现出明显差异^[45]。最近研究发现,AR 患者进行草花粉鼻激发试验(NPT)之前短期服用副干酪乳杆菌(ST11)发酵乳治疗,可显著改善 NPT 的临床指标(主观鼻塞)和下调的全身免疫指标(外周血单核细胞 IL-5 和血清 IgG4)^[46]。此外,补充热处理后粪肠球菌 TN-3 (TN) 可通过调节 IFN- γ 和 IL-4 的细胞因子水平,减少抗原特异性 IgE,进而减轻 AR 模型小鼠的鼻症状和减少嗜酸性细胞^[47]。而补充长双歧杆菌 IM55 和植物乳杆菌 IM76 可以通过恢复 Th2/Treg 失衡和肠道菌群紊乱来减轻 AR 症状^[48]。迄今为止,专家们对益生菌在预防和治疗过敏方面的意见尚未达成共识。

5 展望

肠道微生物构成十分复杂,目前对菌群和宿主之间相互作用的探索尚处于起步阶段,这些相互影响极其复杂,其中任何局部改变均可能对机体健康造成影响。现阶段,目前只能从现有研究数据得知肠道微生物组主要由以下三个方面参与气道变应性疾病进程、影响其发生发展:①微生态;②菌属;③微生物的代谢物。而两者之间的具体作用机制仍尚未完全阐明。此外,关于“肠-肺轴”这个新概念的研究也完全处于初步阶段,并且目前也没更多关于对肠道菌群和肺部菌群在协助机体抵抗疾病中的相对重要的研究和报道。尽管如此,它们仍是现在及未来研究热点,目前已经有不少专家学者着手这方面研究,旨在揭示它们之间的复杂机制。随着未来的样品处理方法不断更新、测序技术不断进步和测序结果解读深度不断提高,这个领域将会取得重大的突破。并且,以肠道菌群作为新的靶点,将会为气道变应性疾病的预防和治疗提供更加安全有效的途径,也会给更多新型药物的开发提供新的思路,对未来医学发展具有重要意义。

参考文献

- [1] SHI N, LI N, DUAN X, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system [J]. Mil Med Res, 2017, 4(1): 14.
- [2] ANNICK VH. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 159-165.
- [3] RAUTAVA S, LUOTO R, SALMINEN S, et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(10): 565-576.
- [4] FRATI F, SALVATORI C, INCORVAIA C, et al. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut(-)Lung Axis [J]. Int J Mol Sci, 2018, 20 (1): 123.
- [5] MENDEZ R, BANERJEE S, BHATTACHARYA S K, et al. Lung inflammation and disease: A perspective on microbial homeostasis and metabolism [J]. IUBMB Life, 2018, 71(2): 152-165.
- [6] DICKSON RP, HUFFNAGLE GB. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(7): e1004923.
- [7] MORRIS A, BECK JM, SCHLOSS PD, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10): 1067-1075.
- [8] VUTCOVICI M, BRASSARD P, BITTON A. Inflammatory bowel disease and airway diseases [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(34): 7735-7741.
- [9] 方骞, 梁庆红, 郝明华, 等. 小儿喘息型支气管炎肠道微生态学变化与 Treg / Th17 作用关系的研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29 (1): 34-38.
- [10] CHENG K, XIONG W, ZHOU X, et al. Diagnosis and Treatment Plan for COVID-19VCOID-2019 (Trial Version 6) [J]. Chin Med J (Engl), 2020, Publish Ahead of Print (prepublish).
- [11] PEDRO GB, MARCELO A, PRISCILA T, et al. United airway disease: current perspectives [J]. J Asthma Allergy, 2016, 9: 93-100.
- [12] MATHEW J, ARONOW WS, CHANDY D. Therapeutic options for severe asthma [J]. Arch Med Sci, 2012, 8(4): 589-597.
- [13] ARRIETA M-C, STIEMSMA L T, DIMITRIU P A, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma [J]. Sci Transl Med, 7(307): 307ra152-307ra152.
- [14] FREDERIKA AVN. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(5): 948-955.e553.
- [15] ZHANG Y, LI T, YUAN H, et al. Correlations of inflammatory factors with intestinal flora and gastrointestinal incommensurate symptoms in children with asthma [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 7975-7979.
- [16] HEVIA A, MILANI C, LOPEZ P, et al. Allergic patients with long-term asthma display low levels of bifidobacterium adolescentis [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0147809.
- [17] JAMALKANDI SA, AHMADI A, AHRARI I, et al. Oral and nasal probiotic administration for the prevention and alleviation of allergic diseases, asthma, and COPD [J]. Nutr Res Rev, 2020, 1-16. doi: 10.1017/S0954422420000116.
- [18] ZUCCOTTI G, MENEGHIN F, ACETI A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis [J]. Allergy, 2015, 70(11): 1356-1371.
- [19] CHUA HH, CHOU HC, TUNG YL, et al. Intestinal dysbiosis featuring abundance of ruminococcus gnavus associates with allergic diseases in infants [J]. Gastroenterology, 2018, 154(1): 154-167.
- [20] RAFTIS EJ, DELDAY MI, PHILIP C, et al. Bifidobacterium breve MRx0004 protects against airway inflammation in a severe asthma model by suppressing both neutrophil and eosinophil lung infiltration [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12024.
- [21] FUJIMURA KE, SITARIK AR, HAVSTAD S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation [J]. Nat Med, 2016, 22(10): 1187-1191.
- [22] YUN X, SHANG Y, LI M. Effect of Lactobacillus salivarius on Th1/Th2 cytokines and the number of spleen CD4 $^{+}$ CD2 $^{+}$ Foxp3 $^{+}$ Treg in asthma Balb/c mouse [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(7): 7661-7674.
- [23] JOHNSON JL, JONES MB, COBB BA. Bacterial capsular polysaccharide prevents the onset of asthma through T-cell activation [J]. Glycobiology, 2014, 25(4): 368-375.

- [24] KYBURZ A, FALLEGGGER A, ZHANG X, et al. Transmaternal *Helicobacter pylori* exposure reduces allergic airway inflammation in offspring through regulatory T cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(4): 1496-1512.e11.
- [25] BANDEIRA DE MELO C, ZHANG Z, SHI L, et al. Dietary fiber intake regulates intestinal microflora and inhibits ovalbumin-induced allergic airway inflammation in a mouse model [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0147778.
- [26] THORBURN AN, MCKENZIE CI, SHEN S. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7320.
- [27] CAIT A, HUGHES MR, ANTIGNANO F, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(3): 785-795.
- [28] ZIMMER J, LANGE B, FRICK JS, et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66(1): 53-60.
- [29] TROMPETTE A, GOLLWITZER E S, YADAVA K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 159-166.
- [30] MCKENZIE C, TAN J, MACIA L, et al. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases [J]. *Immunol Rev*, 2017, 278(1): 277-295.
- [31] KEPERT I, FONSECA J, M LLER C, et al. D-Tryptophan from probiotic bacteria influences the gut microbiome and allergic airway disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(5): 1525-1535.
- [32] LEVAN SR, STAMNES KA, LIN DL, et al. Elevated faecal 12,13-dHOME concentration in neonates at high risk for asthma is produced by gut bacteria and impedes immune tolerance [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(11): 1851-1861.
- [33] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年, 天津) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [34] TOKUNAGA T, NINOMIYA T, OSAWA Y, et al. Factors associated with the development and remission of allergic diseases in an epidemiological survey of high school students in Japan [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(2): 94.
- [35] BISGAARD H, LI N, BONNELYKKE K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 646-652.e5.
- [36] CHIU CY, CHAN YL, TSAI MH, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with allergen-specific IgE responses in young children with airway allergies [J]. *World Allergy Organ J*, 2019, 12(3): 100021.
- [37] LIU X, TAO J, LI J, et al. Dysbiosis of Fecal Microbiota in Allergic Rhinitis Patients [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020, 34(5): 650-660.
- [38] SHI L, YIN W, ZHANG ZY, et al. Intestinal dysbacteriosis potentiates ovalbumin-induced allergic airway inflammation by inhibiting microRNA-130a to upregulate tumor necrosis factor alpha [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 34-40.
- [39] MITRE E, SUSI A, KROPP LE, et al. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood [J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(6): e180315.
- [40] NI J, FRIEDMAN H, BOYD B C, et al. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood [J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 225.
- [41] KIM HI, KIM JK, KIM JY, et al. Fermented red ginseng and ginsenoside Rd alleviate ovalbumin-induced allergic rhinitis in mice by suppressing IgE, interleukin-4, and interleukin-5 expression [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(4): 635-644.
- [42] NOGUEIRA JC, GON ALVES MDA C. Probiotics in allergic rhinitis [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2011, 77(1): 129-134.
- [43] ZAJAC AE, ADAMS AS, TURNER JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(6): 524-532.
- [44] PENG Y, LI A, YU L, et al. The role of probiotics in prevention and treatment for patients with allergic rhinitis: A systematic review [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(4): 292-298.
- [45] KUITUNEN M, KUKKONEN K, JUNTUNEN-BACKMAN K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(2): 335-341.
- [46] WASSENBERG J, NUTTEN S, AUDRAN R, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* ST11 on a nasal provocation test with grass pollen in allergic rhinitis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(4): 565-573.
- [47] 朱鲁平, 张清照, 嶋田貴志, 等. 肠球菌属益生菌对实验性变应性鼻炎的抗变态反应作用研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(7): 555-562.
- [48] KIM WG, KANG GD, KIM HI, et al. *Bifidobacterium longum* IM55 and *Lactobacillus plantarum* IM76 alleviate allergic rhinitis in mice by restoring Th2/Treg imbalance and gut microbiota disturbance [J]. *Benef Microbes*, 2019, 10(1): 55-67.

(收稿日期:2020-08-03)