

乳酸菌对婴幼儿湿疹一级预防的系统评价

朱帝玲 杨文旭 杨慧明

(四川大学华西第二医院儿科,四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 系统评价乳酸菌属益生菌对婴幼儿湿疹及特应性湿疹的一级预防作用。**方法** 检索相关数据库中(检索时间到2010年1月)使用乳酸菌预防 ≤ 2 岁婴幼儿湿疹和(或)特应性湿疹的随机对照试验(RCT),应用系统评价的方法进行质量评价,用RevMan 5.0.2进行meta分析。**结果** 共纳入了报道乳酸菌对婴幼儿湿疹发病预防作用的RCT 12篇,其中7篇报道了对特应性湿疹的预防效果。Meta分析示:与对照组比较,乳酸菌组(单用及与其他益生菌合用)湿疹及特应性湿疹的发病率显著降低,RR值分别为0.80(95% CI: 0.70~0.90, $P < 0.01$),0.78(95% CI: 0.64~0.97, $P < 0.01$)。乳酸菌联合其他益生菌可显著减少湿疹发生,RR值为0.79(95% CI: 0.68~0.93, $P < 0.01$),而单独使用乳酸菌对湿疹无明显预防作用,其RR值为0.85(95% CI: 0.69~1.05, $P > 0.05$)。**结论** 乳酸菌联合其他益生菌可预防婴幼儿湿疹的发生。目前证据未显示单独使用乳酸菌对婴幼儿湿疹的有预防作用,有待大规模的多中心RCT研究予以明确。

[中国当代儿科杂志,2010,12(9):734-739]

[关键词] 乳酸菌;益生菌;湿疹;系统评价;婴幼儿

[中图分类号] R729 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)09-0734-06

Meta analysis of lactic acid bacteria as probiotics for the primary prevention of infantile eczema

ZHU Di-Ling, YANG Wen-Xu, YANG Hui-Ming. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China (Yang H-M, Email: yanghuiming03@163.com)

Abstract: Objective To determine whether lactic acid bacteria as probiotics is efficacious in the primary prevention of infantile eczema or atopic eczema. **Methods** For this meta analysis of randomized controlled trials (RCT) describing the efficacy of probiotics in infants with eczema or atopic eczema at ages of ≤ 2 years, a comprehensive search in the databases was performed up to January 2010. Three reviewers independently evaluated the studies for methodological qualities. RevMan 5.0.2 software was used for meta analysis. **Results** Twelve RCTs on the preventive effects of lactic acid bacteria as probiotics on infantile eczema were included, and 7 of the 12 RCTs reported the preventive effect of lactic acid bacteria on atopic eczema. The meta analysis showed that there was an overall significant reduction in infantile eczema and atopic eczema favoring lactic acid bacteria compared with placebo. The relative risk (RR) ratios for eczema and atopic eczema were 0.80 (95% CI: 0.70-0.90; $P < 0.01$) and 0.78 (95% CI: 0.64-0.97; $P < 0.01$), respectively. Lactic acid bacteria combined with other probiotics decreased significantly the incidence of eczema, with a RR ratio of 0.79 (95% CI: 0.68-0.93; $P < 0.01$). The use of lactic acid bacteria alone did not result in a reduction in the incidence of eczema, with a RR ratio of 0.85 (95% CI: 0.69-1.05; $P > 0.05$). **Conclusions** The data from this meta analysis suggest that lactic acid probiotics combined with other probiotics play a role in the prevention of infantile eczema. There is insufficient evidence to recommend single use of lactic acid bacteria for prevention of eczema. Further studies are required to determine whether the findings are reproducible. **[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (9):734-739]**

Key words: Lactic acid bacteria; Probiotics; Eczema; Systematic review; Infant

婴儿湿疹是一种常见的过敏性皮肤炎症。起病大多在生后1~3月,6个月以后逐渐减轻,2岁以后大多数患儿逐渐缓解,一部分患儿延至幼儿或儿童期。皮损为以丘疱疹为主的多形性损害,有渗出倾

向,反复发作,伴剧烈瘙痒,导致患儿烦躁不安,夜间哭闹,影响睡眠及生长发育,给患儿和家长带来很大的困扰。婴儿湿疹通常是儿童时期过敏性疾病的最早且最常见的临床表现,影响了大约16%~20%的

儿童^[1-2]。而其发病与遗传、环境等多种内外因素有关,有时很难明确具体的病因。因此探讨安全有效的预防方法很有必要。

乳酸菌包括一类无致病性、无毒性、革兰阳性的发酵菌,它们分解碳水化合物产生乳酸。乳酸杆菌种(*Lactobacillus*)、乳酸球菌种(*Lactococcus*)和嗜热链球菌种(*Streptococcus thermophilus*)均包括在这类细菌中,很多乳酸菌是益生菌^[3]。研究显示乳酸菌可以使失衡的肠道菌群恢复正常,促进肠道黏膜免疫屏障功能,减少肠道抗原入血,降低促炎因子的产生,减少过敏性IgE抗体等产生,并促进淋巴细胞产生细胞因子,参与免疫调节功能^[4]。

目前已经有很多研究探讨在母亲孕期和(或)出生后给予乳酸菌预防或治疗婴儿湿疹的效果,但结果却不尽相同。本研究通过应用循证医学方法对乳酸菌属(不论其菌种和剂量)在婴幼儿湿疹一级预防的有效性进行系统评价。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

①研究类型:有关乳酸菌与安慰剂或空白对照比较的随机对照试验。②研究对象:无过敏疾病表现的婴幼儿(部分试验涉及婴儿母亲),不论有无过敏家族史。③干预措施:实验组给予乳酸菌(各试验菌株和剂量有所不同),包括单独乳酸菌,乳酸菌与一种或多种其他益生菌合用,乳酸菌与其他益生菌和(或)低聚半乳糖合用,对照组为给予安慰剂或无任何干预者。④结果测定:婴幼儿湿疹或特应性湿疹(湿疹伴皮肤过敏原测试(SPT)阳性或者特异性IgE升高)的发病率。结果测定时间:2岁及2岁前。

1.2 资料检索

①计算机检索:Pubmed, Embase. com, Medline (Ovid), Springer link, high wire, CBM及clinicaltrials. gov, Cochrane 对照试验注册资料库,并检索了有关文献及综述的相关文献及参考文献,检索时间到2010年1月。②检索词:probiotics, eczema, atopic dermatitis, allergy, allergic disease, 益生菌、乳酸菌、特应性皮炎,湿疹,过敏性疾病,过敏症。③限定字段:human, all child, clinical trial, RCT, 人类、儿童、随机对照试验、临床试验。

1.3 评价方法

收集到的文献,分别由2位研究者独立阅读文献标题、摘要和全文等确定符合纳入标准的文献,并对每一篇符合纳入标准的文献进行评价,不同意

见通过与第3方讨论解决。质量评价标准用Cochrane推荐的方法^[5],包括随机分配方法、是否隐藏、是否采用盲法、失访比例等情况。

1.4 统计学分析

使用Cochrane协作网提供的RevMan 5.0.2软件^[6],同质性检验采用 Q 检验及 I^2 ,根据同质性检验的结果选用固定或随机效应模型。资料计算危险度(RR)和95%可信区间(CI)。通过固定效应分析或随机效应分析比较的方法进行敏感性分析。在这种分析方法中,选择不同的纳入标准对文献进行分析,通过评估RR值估计其对于分析的影响。

2 结果

2.1 检索结果

通过电子、手工和参考索引检索,阅读摘要或全文后排除不符合纳入标准的文章后共有19篇关于乳酸菌预防小儿湿疹(特应性湿疹)的RCT,有12篇文献^[7-18]进入系统评价。另外有3篇报道对象为其他报道的重复或部分重复,未纳入研究。4篇文献为其研究对象在不同随访年龄的报道,其中Kalliomaki等^[7]对研究对象在2岁、4岁、7岁分别进行随访报道,Taylor等^[9]也分别对其研究对象在1岁、2.5岁进行随访,Kukkonen等^[11]对研究对象在2岁、5岁分别进行报道,本系统评价仅纳入2岁及2岁前的研究。文献的基本情况见表1。其中2篇文献(West 2009^[13]; Rautava 2006^[18])纳入标准未提到过敏家族史,其余10篇文献纳入对象均有过敏家族史。有1篇为益生菌和益生元混合干预。

2.2 文献质量

2.2.1 随机方法及分配是否隐藏 所有文献均提到随机分配。但3篇(Huurre 2008^[17]; Rautava 2006^[18]; West 2009^[13])没有说明随机分配的方法。其他文献为真正的随机分配试验,并对分配结果进行了隐藏。

2.2.2 是否采用盲法 所有文献均为双盲。其中11篇文献(Abrahamsson 2007^[10]; West 2009^[13]; Wickens 2008^[15]; Kalliomaki 2001^[7]; Rautava 2002^[8]; Kukkonen 2007^[11]; Soh 2009^[14]; Taylor 2007^[9]; Huurre 2008^[17]; Kopp 2008^[12]; Niers 2009^[16])交代了结果的评价盲法。另外1篇文献(Rautava 2006^[18])没有交代具体盲法的执行,但都使用了安慰剂。

2.2.3 失访情况 随机分配后纳入的婴幼儿失访情况见表1,最高失访率为21%。

2.2.4 意向性分析 所有的研究均按随机分组

时的干预方法进行分析。

2.2.5 其他可能的偏倚 所有文献均报道了基线的可比性并对可能的混杂因素进行了分析。但

Rautava 2006^[18]未对两组对象的过敏家族史进行分析。Wickens 2008^[15]报道了在试验过程中有部分婴儿直接或间接服用了其他非研究用益生菌。

表1 纳入文献的基本情况

文章来源	益生菌	完成例数 (失访率%)	干预对象	评价时间	给药时间	湿疹诊断标准	特异性湿疹
Kalliomaki 2001 ^[7] 芬兰	鼠李糖乳杆菌 GG	132 (17)	母、婴	2岁	孕期至婴儿6个月	症状	无
Rautava 2002 ^[8] 芬兰	鼠李糖乳杆菌 GG	57 (8)	母、婴	2岁	孕期至婴儿3个月	症状	无
Rautava 2006 ^[18] 芬兰	鼠李糖乳杆菌 GG、乳双歧杆菌 Bb-12	72 (11)	婴儿	1岁	开始使用配方奶起	Hanifin 标准	无
Kukkonen ^[11] 2007 芬兰	鼠李糖乳杆菌 GG、短双歧杆菌 Bb99、费氏丙酸杆菌谢氏亚种 SL、低聚糖、鼠李糖乳杆菌 LC705	925 (9)	母、婴	2岁	孕晚期至婴儿6个月	UK 标准	SPT 或 IgE + 湿疹
Taylor 2007 ^[9] 澳大利亚	嗜酸乳杆菌 LAVRI-A1	178 (21)	婴儿	1岁	出生至6个月	Hanifin 标准	SPT + 湿疹
Abrahamsson 2007 ^[10] 瑞典	罗伊氏乳杆菌 ATCC 55730	188 (19)	母、婴	2岁	产前4周至生后1年	Hanifin, Rajka, Seymou 标准	SPT 或 IgE + 湿疹
Soh 2009 ^[14] 新加坡	长双歧杆菌 BL999、鼠李糖乳杆菌 LPR	245 (3)	婴儿	1岁	出生后到6个月	Hanifin, Rajka, Seymou 标准	SPT + 湿疹
Kopp 2008 ^[12] 德国	鼠李糖乳杆菌 GG	94 (10)	母、婴	2岁	孕晚期至婴儿6个月	症状	无
Wickens 2008 ^[15] 新西兰	鼠李糖乳杆菌 HN001 或乳双歧杆菌 HN019	446 (13)	母、婴	2岁	孕晚期至2岁	UK 标准	SPT + 湿疹
Huurre 2008 ^[17] 芬兰	鼠李糖乳杆菌 GG、乳双歧杆菌 Bb12	140 (0)	母亲	1岁	孕期至纯母乳喂养结束	Hanifin 标准	SPT + 湿疹
West 2009 ^[13] 瑞典	副干酪乳杆菌 F19	171 (4)	婴儿	13月	4~13月	问卷及临床症状	无
Niers 2009 ^[16] 挪威	乳酸乳球菌 W58、两歧双歧杆菌 W23、乳双歧杆菌 W52	98 (20)	母、婴	2岁	孕期至生后12个月	Hanifin 标准	SPT 或 IgE + 湿疹

2.3 评价指标

2.3.1 乳酸菌对婴儿湿疹的一级预防作用 纳入所有含乳酸菌的临床对照试验,单独使用或联合其他菌种使用,共有12篇满足纳入条件的文献报道了婴儿湿疹的预防效果。有1篇文献未报道湿疹患儿例数,未能纳入 meta 分析,其结果显示乳酸菌组与安慰剂组相比,患湿疹的危险度 RR 值为0.51 (95% CI: 0.30 ~ 0.85)^[14]。本研究对另外11篇用 Revman 5.0.2 软件选用固定效应模型统计 RR 值,结果显示纳入文献有较好的同质性 ($P > 0.05$),共

有研究对象2297人,乳酸菌组相对于安慰剂组患湿疹的 RR 值为0.80 (95% CI: 0.70 ~ 0.90, $P < 0.01$),差异有统计学意义。说明乳酸菌使用对婴儿湿疹的预防有积极作用,见图1。对其使用菌种分析发现,使用鼠李糖乳杆菌 (*lactobacillus rhamnosus*) 文献有8篇,其他4篇分别为其他乳酸菌,对使用鼠李糖乳杆菌的文献进行 meta 分析,文献有较好的同质性 ($P = 0.28, I^2 = 19%$),RR 值为0.75 (95% CI: 0.64 ~ 0.88, $P < 0.01$),鼠李糖乳酸菌使用对婴儿湿疹的预防有积极作用。

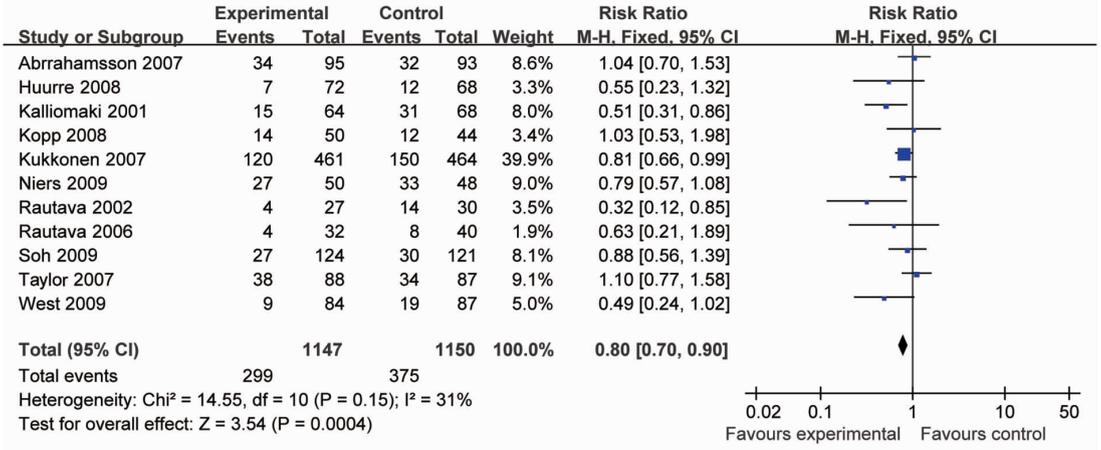


图1 乳酸菌组(单用及与其他益生菌合用)与安慰剂组婴儿湿疹的发病率的比较

2.3.2 发表偏倚 以RR为效应量作漏斗图,提示可能存在发表偏倚,可能与小样本量的阴性结果不容易发表有关,见图2。

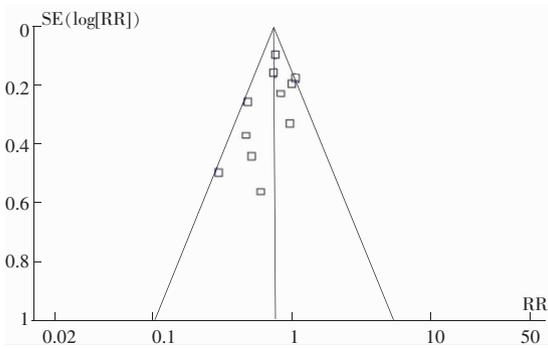


图2 纳入文献发表偏倚的漏斗图

2.3.3 乳酸菌对婴儿特应性湿疹的预防作用 单独使用或联合其他菌种使用,共有7篇满足纳入条件的文献报道了对婴儿特应性湿疹的预防效果,用Revman 5.0.2软件选用固定效应模型统计RR值,结果显示纳入文献同质性可以接受($P = 0.05$, $I^2 = 52\%$),共有研究对象2054人,乳酸菌组相对安慰剂组患特应性湿疹的RR值为0.78(95%CI: 0.64~0.97, $P < 0.05$),差异有统计学意义。说明益生菌使用对婴儿特应性湿疹的预防有一定的积极作用,见图3。进一步对使用鼠李糖乳杆菌的4篇文献进行meta分析,文献有较好的同质性($P > 0.05$, $I^2 = 0\%$),RR值为0.68(95%CI: 0.53~0.88, $P < 0.01$),差异有统计学意义。鼠李糖乳酸菌使用对婴儿特应性湿疹的预防有积极作用。

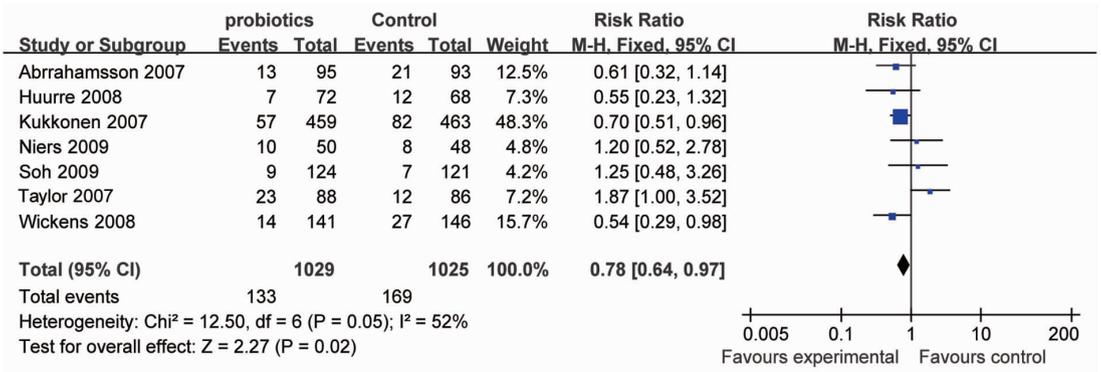


图3 乳酸菌组(单用及与其他益生菌合用)与安慰剂组特应性湿疹的发病率的比较

2.3.4 单独使用乳酸菌属对婴儿湿疹的预防作用进一步对纳入文献行亚组分析,将单独使用乳酸菌的研究(不限使用方法,剂量)进行meta分析,同质性研究

发现 $P = 0.05$, $I^2 = 57\%$,纳入文献同质性勉强可以接受,采用固定效应模型,RR值为0.85(95%CI: 0.69~1.05, $P > 0.05$),差异无统计学意义。说明单

独使用乳酸菌属对婴儿湿疹无明显预防作用,见图4。若采用随机效应模型,RR值为0.83(95%CI: 0.59~1.16, $P > 0.05$),差异无统计学意义,也说明单独使用乳酸菌属对婴儿湿疹无显著作用。

2.3.5 乳酸菌与其他菌种混合使用对婴儿湿疹的预防作用

研究结果显示纳入文献有较好的同质

性,混合益生菌对婴儿湿疹有一定的预防作用,其RR值为0.79(95%CI: 0.68~0.93, $P < 0.01$),见图5。其中有一项研究为乳酸菌与多种益生菌及低聚半乳糖联合使用,如果排除这篇与低聚半乳糖联合使用的文章后重新行meta分析,则RR值为0.77(95%CI: 0.59~1.00), $Z = 1.97, P = 0.05$ 。

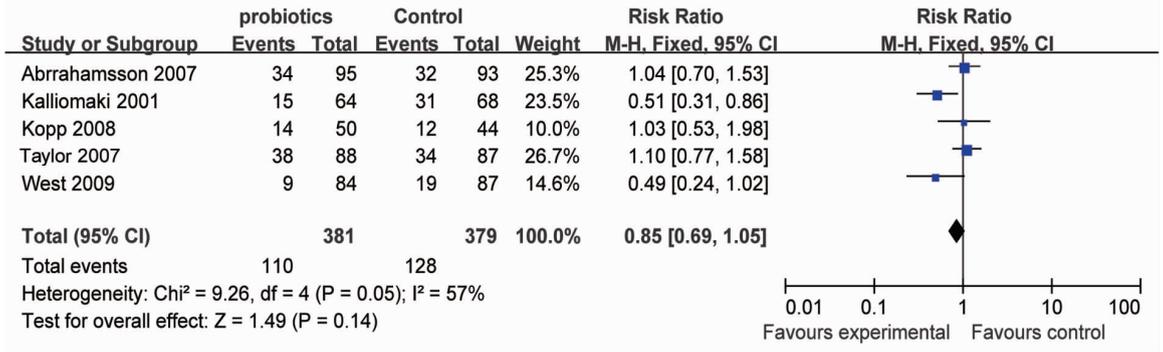


图4 单用乳酸菌组与安慰剂组婴儿湿疹的发病率的比较(固定效应模型)

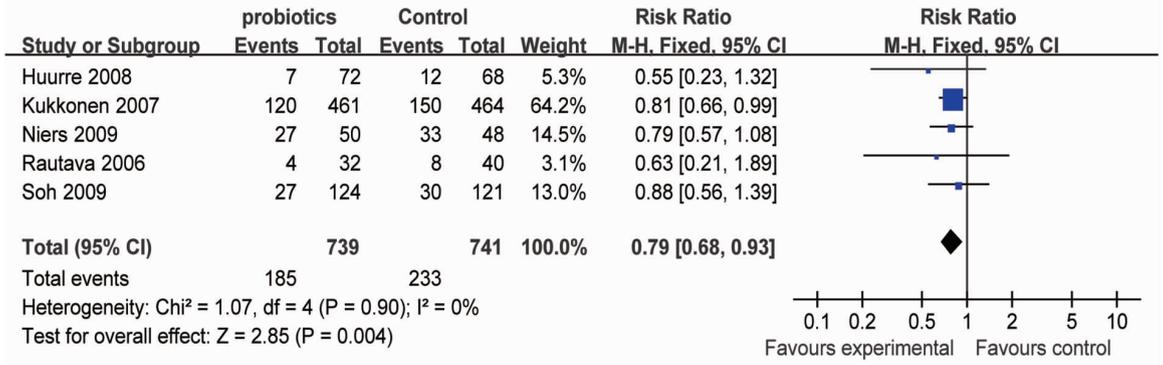


图5 乳酸菌与其他菌种混合使用组与安慰剂组婴儿湿疹的发病率的比较

3 讨论

益生菌是一类有活力的通过定居在肠道中、改变宿主肠道共生菌、产生有效作用的细菌。应用于临床的益生菌主要有双歧杆菌和乳酸菌。乳酸菌菌株通过刺激乳酸分泌降低肠道pH值,产生适于有益微生物生长的产物,提高对病原体的免疫反应。有研究显示在接受鼠李糖乳杆菌GG乳酸菌的受试者中免疫调节性细胞因子IL-10、IFN- γ 和TGF- β 水平较高,并提供有益的Th1免疫调节信号,抑制过敏性Th2反应的发生和IL-4、IgE抗体产生^[19-20],这些结果提示婴儿肠道微生物菌群的调节和免疫调节性细胞因子水平的升高可以降低过敏性。

在本研究收集的已发表的与乳酸菌预防婴幼儿

湿疹有关的随机双盲安慰剂对照试验研究中,将受试者随机分为益生菌组和安慰剂组,对婴幼儿湿疹的预防效果进行研究。一些临床试验显示乳酸菌可以预防婴儿过敏性湿疹的发病率和减轻湿疹患儿的症状程度,但也有一些研究显示益生菌对婴儿湿疹没有预防作用。这可能与使用的益生菌的菌属、菌株、剂量、时间及观察时间和受试者的特征等有关。本研究对这些资料进行meta分析后发现,在关于乳酸菌预防婴幼儿的临床试验研究中,益生菌组婴儿湿疹的发病率低于安慰剂组,乳酸菌对婴儿湿疹的发生有一定的预防作用。但进一步分析发现:单独运用乳酸菌对婴儿湿疹的预防没有确切作用,而乳酸菌联合其他益生菌对婴儿湿疹有保护作用。

由于各文献采用的乳酸菌的菌种、使用时间、剂量和方法上有一定的区别,需要进一步的研究来证

实究竟哪些菌株对湿疹的预防有积极作用。而且各文献在湿疹及特应性湿疹的诊断标准、随访时间及益生菌的使用疗程上均有一定的区别,可能会影响研究的结果。另外,在乳酸菌联合其他益生菌对婴儿湿疹预防效果的文献中,其中有一项研究为乳酸菌及多种益生菌与低聚半乳糖联合使用,在排除与低聚半乳糖联合使用的这篇文章后重新行 meta 分析,则 RR 值为 0.77 (95% CI: 0.59 ~ 1.00),仅有轻度保护作用。究竟是乳酸菌联合其他益生菌对湿疹的预防作用,还是其他益生菌或者低聚半乳糖的积极预防作用,还需要更多研究来证实。此外,研究涉及的国家以欧洲如芬兰、瑞典为主,其他地区研究较少,仅 1 项涉及亚洲地区的研究;应用鼠李糖乳杆菌的文献占纳入文献的大部分,而其他乳酸菌仅有个别文献报道。期待将来的研究更多地关注益生菌菌种、菌株、给药方式、剂量、观察时间和受试人群的特征。

综上所述,乳酸菌联合其他益生菌对婴儿湿疹有一定的积极保护作用,但对菌种菌株及益生菌的使用方法还需要进一步的研究。

[参 考 文 献]

[1] Lehtonen EP, Holmberg-Marttila D, Kaila M. Cumulative prevalence of atopic eczema and related skin symptoms in a well-baby clinic: a retrospective cohort study[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2003, 14 (5):405-408.

[2] Daniels J, Harper J. The epidemiology of atopic dermatitis[J]. *Hosp Med*, 2002, 63 (11):649-652.

[3] 杜颖,丛衍群,戴宁,译.世界胃肠组织临床指南-益生菌与益生元[DB/OL]. [2010-02-08]. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/cn/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics_cn.pdf.

[4] Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(1):26-46.

[5] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2* [DB/OL]. [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.

[6] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

[7] Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2001, 357 (9262):1076-1079.

[8] Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy

and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(1):119-121.

[9] 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[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(1):184-191.

[10] Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(5):1174-1180.

[11] Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(1):192-198.

[12] Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention; no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(4):850-856.

[13] West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20(5):430-437.

[14] Soh SE, Aw M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YP, et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants - effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(4):571-578.

[15] Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tanock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(4):788-794.

[16] Niers L, Martin R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study) [J]. *Allergy*, 2009, 64(9):1349-1358.

[17] Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(8):1342-1348.

[18] Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants[J]. *Pediatr Res*, 2006, 60(2):221-224.

[19] Kopp MV, Goldstein M, Dietschek A, Sofke J, Heinzmann A, Urbanek R. *Lactobacillus GG* has in-vitro effects on enhanced IL-10 and IFN- γ release of mononuclear cells but no in-vivo effects in supplemented mothers and their neonates[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(4):602-610.

[20] Nonaka Y, Izumo T, Izumi F, Maekawa T, Shibata H, Nakano A, et al. Antiallergic effects of *Lactobacillus pentosus* strain S-PT84 mediated by modulation of Th1/Th2 immunobalance and induction of IL-10 production [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008, 145(3):249-257.

(本文编辑:黄 榕)