

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.02.017

综述

益生菌在儿童变态反应性疾病中的防治作用

夏利平 综述 姜毅 审校

(武汉大学人民医院儿科, 湖北 武汉 430060)

[摘要] 变态反应性疾病逐年升高的发病率已引起全球的关注, 严重危害儿童健康, 其共同发病机制是机体对常见的吸入性或食物性过敏原产生以特异性 IgE 介导的或者细胞介导的免疫反应。流行病学调查、粪便菌群分析和临床研究均提示, 变态反应性疾病的发生、发展与早期肠道菌群的紊乱密切相关。益生菌可调节肠道免疫反应、增加上皮细胞屏障功能和抑制病原菌的粘附定植, 恢复或重建肠道正常微生物群。随着人们对变态反应性疾病认识的加深, 益生菌对其防治作用将越来越受到人们的重视。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(2): 189-194]

[关键词] 益生菌; 变态反应性疾病; 黏膜屏障; 特应性皮炎; 儿童

Effect of probiotics in prevention and treatment of allergic diseases in children

XIA Li-Ping, JIANG Yi. Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China (Email: lpxia@126.com)

Abstract: The increasing incidence rate of allergic diseases has attracted global attention, and these diseases greatly threaten children's health. The common pathogenesis of allergic diseases is the specific IgE- or cell-mediated immune response to common inhalant or food allergens. Epidemiological investigation, analysis of fecal flora, and clinical studies all suggest that the development and progression of allergic diseases are closely related to the early disturbance of intestinal flora. Probiotics can regulate intestinal immune response, increase the barrier function of epithelial cells, inhibit the adhesion and colonization of pathogenic bacteria, and thus restore or reconstruct normal intestinal flora. With the increasing understanding of allergic diseases, the effect of probiotics in the prevention and treatment of such diseases will be taken more and more seriously.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(2): 189-194]

Key words: Probiotics; Allergic disease; Mucosal barrier; Atopic dermatitis; Child

二十一世纪是生物科学世纪, 也将是微生态制剂的辉煌时代。微生态制剂包括益生菌、益生元和合生元, 具有维持和调整肠微生态平衡, 防治疾病和增进宿主健康的作用。婴幼儿期是正常微生物群建立的关键时期, 也是免疫机制逐渐完善的关键时期, 菌群脆弱且容易出现紊乱, 导致一系列感染性、变态反应性和自身免疫性疾病的发生发展^[1]。维持微生态平衡不仅只对儿童的健康, 甚至对一个人的终生健康都有着深远的影响^[2]。变态反应性疾病是当前世界性的公共卫生问题, 在过去的三十余年中, 成倍增长的发病率已引起全球关注, 俨然成为严重危害儿童健康的主要疾病

之一^[3]。目前, 儿童生态学研究渐入正轨, 益生菌对变态反应性疾病的防治作用及其机制是近年来研究的热点。

1 肠道菌群概述

胃肠道黏膜是人体与其所在环境互相作用的重要场所。肠道中含有 500 多种微生物, 形成复杂的微生态系统, 与黏膜互相作用, 共同影响着宿主的健康。胎儿期肠道是无菌的, 新生儿期菌群开始在肠道内定植, 足月顺产新生儿肠道菌群的定植比剖宫产新生儿更早、更快, 尤其是母乳

[收稿日期] 2015-10-13; [接受日期] 2015-12-15

[作者简介] 夏利平, 女, 博士, 主治医师。

喂养的新生儿。随着辅食的添加,食物的多样化,肠道菌群中含有的专性厌氧菌越来越多,也越来越复杂。随着细菌的定植,肠道微生物群的建立及此后的构建和演替过程中,菌群结构不断发生改变,逐渐达成人水平。婴幼儿期肠道菌群促进全身包括黏膜免疫系统和肠道相关淋巴组织的正常发育并逐步成熟。此后,在维持肠道微生态平衡和调节肠道黏膜免疫功能等方面也至关重要。研究表明肠道相关淋巴组织在变态反应中发挥重要的免疫调节作用,同时也受肠道菌群结构影响。

1.1 肠道菌群结构

人类胃肠道中的细菌约 1000~1500 种^[4],大致分为共生菌、机会菌和致病菌。共生菌约占 90%,包括双歧杆菌、乳酸杆菌、丙酸菌及球菌等,多为专性厌氧菌。这类细菌对宿主是有益的,大部分粘附在肠道黏膜通过 Toll 样受体产生信号进而发挥积极作用^[5-6]。联合国食物和农业组织及 WHO 专家组将这类有益于宿主健康的非致病性微生物统称为益生菌^[7]。机会菌占 10% 左右,包括肠球菌、链球菌及无病原性大肠埃希菌等。通常情况下,它们是保持肠道菌群生态平衡的必要组成部分,数量少,且不致病。但在肠功能异常时,它们的数量显著增多,可致病。致病菌占 0.01% 以下,包括葡萄球菌、假单胞菌、变形杆菌、病原性大肠埃希菌、白色念珠菌、韦氏梭菌等,大多为外源菌,对宿主具有致病性。

各种细菌在肠道内相互作用,共同维系肠微生态平衡。肠道为各共生菌提供生存所需的丰富能源,肠道菌群对宿主的作用主要包括以下方面:参与形成肠道黏膜的生物屏障^[8];抵抗病原微生物在肠道定植和生长^[9];与黏膜免疫系统相互作用^[10];产生短链脂肪酸和人体所需的维生素,尤其是维生素 K 和 B 族维生素;产生的合成酶降解生物异源物质;抑制致癌酶类活性^[11]。

1.2 肠道生态平衡

完整的肠黏膜屏障、合理的肠道菌群结构和成熟的免疫功能共同维系着肠道的微生态平衡。肠道中以双歧杆菌为主的专性厌氧菌通过磷壁酸与肠黏膜上皮细胞密切结合定植在肠黏膜上皮产生“定植抗力”,阻止致病菌的入侵、粘附和定植,维持正常肠蠕动,并产生大量乳酸、丙酸等酸性产物以降低肠道内 pH 值,抑制致病菌的生长^[12]。

此外,肠道中的有益菌通过增强肠上皮细胞紧密连接加强肠黏膜屏障功能。任何能破坏肠道内环境稳定的因素可导致肠道菌群结构发生改变,继而损坏肠黏膜屏障功能诱发肠道细菌移位^[13]。肠道菌群紊乱可降低肠道“定植抗力”,为致病菌的入侵提供机会,产生的有害物质会严重损伤肠黏膜绒毛和细胞间紧密连接,肠道细菌移位率增高,肠道微生态失衡进一步加重,形成恶性循环。

1.3 肠道菌群与 Th1/Th2 平衡

肠道菌群在肠道内和肠道外的 CD4⁺T 细胞的发育中均发挥着重要作用。正常情况下,人类 Th 细胞按一定比例向 Th1 或 Th2 分化,两者之间存在相互制约与调节作用, Th1/Th2 失衡则涉及许多疾病,如感染性、变态反应性和自身免疫性疾病等。在工业化国家,变态反应性疾病如支气管哮喘 (bronchial asthma, BA)、过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR)、特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD), 等免疫失调疾病比较常见,遗传因素、环境因素和肠道微生物群已被列为其主要触发因素^[14]。研究认为,肠道正常菌群对调节机体 Th1、Th2、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 等具有活性作用^[15]。效应性 Th1 和 Th2 受 Treg 的控制, Treg 可以全面抑制免疫反应和炎症反应。肠道菌群在平衡 Th1/Th2 中表现出重要的作用,通过刺激 Treg 分泌 TGF- β 和 IL-10,抑制 Th1 或 Th2 的过度表达,维持 Th1/Th2 平衡,下调免疫应答,从而抑制变态反应^[16]。

2 儿童变态反应性疾病

儿童时期主要的变态反应性疾病包括 AD、食物过敏、BA、AR 以及过敏性结膜炎等。由于遗传和环境等因素共同作用使得变态反应性疾病既能于同一个体在不同年龄段出现,又能在同一个体于同一时期并存多种。过敏进程也指出随着儿童年龄的增长,变态反应性疾病的表现发生阶段性变化,各系统持续地出现不同过敏症状。一般首先表现为婴儿湿疹或食物过敏症状,继之发展为 BA 及 AR。

2.1 儿童过敏进程

近年提出的“同一系统、同一疾病”指的是免疫相关性疾病如 BA、AR、AD 等具有相同或相

似的发病机制,在不同靶器官表现出不同临床症状。

过敏进程的首发疾病为湿疹,即婴儿期 AD,已成为困扰婴儿皮肤健康的首要疾病。儿童 AD 患病率高达 15%~20%^[17]。研究显示,早期干预 AD 能阻断特异性进程,防止以后发生呼吸道过敏性疾病^[18]。最新的调查结果显示,食物过敏总发病率为 6.56%,其中儿童发病占 3.49%^[19]。幼儿期存在食物过敏患儿学龄前期可发展为 BA 或 AR。

婴幼儿喘息性疾病主要包括毛细支气管炎、喘息性支气管炎、咳嗽变异性哮喘和支气管哮喘等,是感染、免疫、遗传、过敏等多因素共同作用的结果^[20-21]。部分患儿在生后早期表现湿疹或食物不耐受;部分患儿仅在哭吵、剧烈活动后出现喘息;还有部分反复喘息患儿可伴有 AD、AR、过敏性结膜炎等表现。流行病学调查显示,喘息性疾病患儿中 50%~70% 可反复发作,30% 可发展为 BA。研究表明,约 90% 的毛细支气管炎患儿可发展为 BA^[22-23]。据中国哮喘联盟 2012 年统计,欧美国家 BA 发病率为 18%,中国部分地区已超过 4%。第 3 次中国城市儿童哮喘的流行病学调查结果显示,城市 0~14 岁儿童 BA 两年现患率为 0.42%~5.73%,平均为 2.32%,累计患病率为 0.48%~7.57%,平均为 3.02%^[24]。全球 AR 的发病率高达 15%~30%,且患病率逐年升高^[25]。研究发现^[26],儿童 AR 的存在是 BA 持续存在的危险因素,且增加儿童期后新发 BA 的可能性,年龄越小,AR 合并 BA 的风险越大,两者共存的发病率可达 50% 左右^[27]。

2.2 呼吸道变态反应性疾病的免疫学发病机制

变态反应性疾病是当今世界性公共卫生问题,发病率高且逐年上升,发达国家更甚。近年来的研究显示,其发病率的显著增加显然难以用遗传基因的改变这一单一因素来解释,环境暴露对变态反应性疾病发病的影响越来越引起关注。经典的“卫生学说”认为当今卫生保健和生活方式的改善减少了人类在婴儿期暴露于各种病原体的机会,加上抗生素的大量使用及预防接种的普遍推广应用等,由于缺乏微生物的刺激,导致机体 Th1/Th2 失衡, Th1 功能发育迟缓,削弱机体免疫功能,免疫应答向 Th2 偏移,从而诱发由 IgE 介导的过敏反应,导致变态反应性疾病发病率不断增加^[28]。该学说既诠释了 Th1/Th2 失衡理论,又

充分解析了变态反应性疾病患病率增加的原因^[29]。

呼吸道变态反应性疾病是具有遗传易感性的个体对环境变应原在气道黏膜的炎性免疫反应,其共同的发病机制是机体对常见的吸入性或食物性过敏原产生以特异性 IgE 或细胞介导的免疫反应^[30]。经典的 Th1/Th2 失衡学说被认为是发病的基础。当变应原刺激后,诱导机体产生的免疫应答向 Th2 型偏移,促使 IL-3、IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子增加,是气道中嗜酸性粒细胞产生的原因。其中 IL-5 是诱导嗜酸性粒细胞分化和成熟的关键细胞因子,能通过直接或间接的机制导致气道高反应性。同时,IL-4 和 IL-13 促进 B 细胞产生抗体和浆细胞产生 IgE 增多,进一步促使嗜酸性粒细胞活化、增殖,释放各种促炎性介质及细胞因子,从而引起过敏反应的发生。

随着对变态反应性疾病发病机制研究的进一步深入,过去认为 Th17 细胞在由 Th2 调节的经典的变态反应性疾病中起作用, Tao 等^[31]结果表明 Th17/Treg 细胞的失衡在 AR 及 BA 的发病中起着重要作用。目前认为机体对过敏原免疫耐受的缺陷是造成 Th1/Th2 失衡的根本原因,机体 Treg 细胞数量不足和功能的缺陷是免疫耐受缺陷的关键,其功能的缺陷和呼吸道变态反应性疾病有着密切的关系。Treg 能够抑制过敏原诱导的 Th2 反应、气道嗜酸性粒细胞浸润、黏液分泌增加及气道高反应。Treg 的免疫抑制效应不足,可能是急性期免疫失衡的重要原因^[32],是变态反应性疾病的重要病理机制。

2.3 菌群失调与变态反应性疾病的发生发展

肠道菌群参与变态反应性疾病的发生发展。流行病学调查、粪便菌群分析和临床研究均提示,变态反应性疾病的发生、发展与早期肠道菌群的紊乱密切相关。“肠道菌群假说”认为,近年人们生活方式和饮食习惯改变而引起的肠道菌群结构改变是过敏性疾病发生率增高的原因之一^[33]。小婴儿肠道未成熟的黏膜屏障可能是导致生后头几年胃肠道感染和食物过敏发生率高的原因^[34-35],以后随着年龄的增加肠道黏膜屏障不断成熟,食物过敏的发病率也随年龄增加而下降。国外学者前瞻性研究均表明,变态反应性疾病的肠道微生物群改变先于临床症状出现,而非继发现象。异常的肠道菌群可导致免疫应答向 Th2 型偏移,削

弱肠道屏障功能,使肠道抗原暴露增加,增加了发生变态反应的危险性。

肠道共生菌、肠道 sIgA 和黏膜通透性三者之间存在复杂的相互作用,协同参与了变态反应性疾病的发生发展。肠道 sIgA 水平降低,其维持肠道正常的免疫耐受、非炎症环境以及排除肠道抗原物质的能力减弱,肠黏膜通透性增加。肠道微生态环境改变影响肠道共生菌的能量供给;宿主对肠道共生菌产生异常排斥反应,导致菌群失调;由免疫介导的针对共生菌的保护机制受到破坏,进一步加重肠道菌群紊乱。反之,当肠道菌群紊乱时,肠道内共生菌阻止致病菌入侵、抑制炎症反应等作用明显减弱,促使肠道细菌移位,打破肠道共生菌所诱导的免疫耐受,导致异常免疫应答,加重变态反应性疾病的病理过程。

剖宫产婴儿的粪便中双歧杆菌等益生菌的数量较少,而大肠杆菌、拟杆菌等条件致病菌的数量较多。研究证实,剖宫产分娩的婴儿在没有足量微生物的条件下,Th1 上调抑制,形成 Th2 优势的免疫环境,IgE 生成显著增加,婴儿湿疹、BA 等发生率明显高于自然分娩的婴儿^[36]。研究发现湿疹婴儿肠道中大肠杆菌、金黄色葡萄球菌数量增多,双歧杆菌和乳酸杆菌数量减少。研究证实喘息患儿急性期就存在肠道菌群失调,双歧杆菌/大肠杆菌比值降低,厌氧菌中以乳酸杆菌下降为著。双歧杆菌/大肠杆菌比值和乳酸杆菌量与肠黏膜通透性和菌群失调程度存在明显相关关系。Penders 等^[37]研究发现,艰难梭状芽孢杆菌与复发性喘息存在密切关系。反复喘息发作的学龄期儿童粪便中脆弱类杆菌数量增加,预示今后可能发展为哮喘^[38]。流行病学研究发现,在婴幼儿期广谱抗生素的使用导致肠道菌群结构发生改变,乳酸杆菌和双歧杆菌等数量显著减少,大肠杆菌和艰难梭菌数量明显增加,Treg 减少,导致 Th2 型细胞应答偏移,过敏性疾病发病率升高^[39]。

3 益生菌在防治变态反应性疾病中的作用

益生菌是最主要、也是最早的人体所暴露的肠道共生菌,摄入适当数量时会给机体带来益处。环境因素、肠道正常菌群对变态反应的影响归结于免疫系统的作用^[40]。益生菌通过调节肠道细菌

组成和(或)活性来刺激机体免疫系统。其细胞壁成分、代谢产物、菌体等进入机体后均可刺激肠道黏膜免疫系统及免疫器官的发育与成熟;促使机体对其致敏的抗原产生免疫耐受;增强机体特异性和非特异性免疫功能,维持机体自稳态^[41]。

大量流行病学研究证实了儿童过敏进程的客观存在,肠道微生态在 Th1/Th2 平衡中起着重要作用。益生菌通过调节肠道菌群失衡、促进肠黏膜屏障功能修复、抑制肠道细菌移位和病原菌的生长、调节肠道免疫反应等协助维持肠道免疫平衡,抵消 Th2 为主的免疫表型,阻止儿童过敏进程的发展^[42-43]。研究表明益生菌能减轻抗生素对肠道黏膜结构的破坏,改善肠道紧密连接,加强肠上皮细胞层的屏障功能^[44]。益生菌通过减轻 Toll 样受体 mRNA 水平的抑制程度,促进损伤的上皮修复,维持黏膜完整性,防止致病菌在肠道上皮细胞间移位^[45];与肠黏膜上皮细胞形成紧密结合的微生物膜,通过“竞争排斥”机制,阻止致病菌进一步在肠道粘附和定植;通过营养争夺限制外籍菌的生长繁殖。

益生菌不仅能提高肠道抵御病原菌的能力,还能下调过度免疫反应。树突细胞(DC)是肠道菌群、天然免疫和获得性免疫之间联系的桥梁^[46]。益生菌通过刺激 DC 的成熟与活化,调节促炎因子和抗炎因子的产生而对免疫进行调节^[47-48],DC 通过诱导 Treg 活性调节机体免疫反应,产生抗炎因子 TGF- β ,减少 Th1 和 Th2 及相关细胞因子过度表达,纠正免疫偏移,增强黏膜免疫,减少变态反应性疾病的发生率^[49-50]。

流行病学调查发现剖宫产或围产期接受过多抗生素的婴儿存在异常黏膜免疫功能,在童年,他们发生哮喘和自身免疫性疾病的发病率增加^[1]。Walker 等^[51]研究证实在婴儿期服用含益生菌的配方奶可促进婴儿黏膜免疫成熟。研究证实双歧杆菌可激活多种效应细胞,上调 Th1 细胞应答,纠正 Th1/Th2 失衡^[52]。Isolauri 等^[53]研究发现湿疹婴儿服用添加含鼠李糖乳杆菌或双歧杆菌的完全水解乳清蛋白配方奶后,患儿的皮肤状况和炎症指标均得到明显改善。Taibi 等^[54]研究表明添加益生菌有利于改善肠道功能,能起到调节肠道免疫屏障功能的作用,并认为肠道益生菌的应用可以预防食物过敏的发生。嗜酸乳杆菌可有效减轻有关

柳杉花粉的过敏症状^[55]。国外研究证实给予有过敏性家族史的 AR 患儿鼠李糖乳杆菌 6 个月后, 过敏发作的累积发生率下降, 并可持续至停药 6 个月^[50]。

4 展望

“卫生学说”认为, 婴幼儿期接触一定的病原微生物有利于抑制过敏性疾病的发生与发展。我们应积极提倡顺产、坚持母乳喂养、杜绝过度“清洁”, 让有益菌在人类生命早期更好地在肠道定植, 以实现最佳的生长、发育和健康状态。大量研究证实益生菌与宿主免疫系统相互作用, 通过调节肠道免疫反应、增加上皮细胞屏障功能和抑制病原菌的粘附定植, 恢复或重建肠道正常微生物群, 可改变变态反应性疾病的自然病程^[56]。随着人们对变态反应性疾病病因、发病机制、发展进程认识的不断加深, 作为一种新型免疫调节剂, 益生菌对变态反应性疾病的辅助预防和治疗作用日益引起广大医务工作者关注。相信在不久的将来, 益生菌在儿科临床的应用前景将更加广阔。

由于益生菌给药途径简单, 剂型多样, 在临床应用中有很大的优势。然而, 婴幼儿的肠道黏膜屏障还不成熟, 机体处于免疫力低下状态, 使用益生菌可能会增加机会感染的概率; 并且患儿长期使用微生态制剂, 可产生耐药性; 益生菌的作用机制是多样的, 各自通过不同的途径影响机体。因此, 选择合理的菌株、最佳剂量、介入治疗的时机及疗程、如何监测用药后的不良反应是我们临床儿科医生今后研究的方向与重点。

[参 考 文 献]

- [1] Houghteling PD, Walker WA. From birth to "immunohealth," allergies and enterocolitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49 Suppl 1: S7-S12.
- [2] Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health[J]. *Trends Microbiol*, 2013, 21(4): 167-173.
- [3] Tang RB, Chang JK, Chen HL. Can probiotics be used to treat allergic diseases?[J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(3): 154-157.
- [4] 吴江, 吴正钧, 郭本恒. 益生菌辅助防治过敏性疾病的研究进展[J]. *微生物学通报*, 2013, 40(2): 279-286.
- [5] Aureli P, Capurso L, Castellazzi AM, et al. Probiotics and health: an evidence-based review[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(5): 366-376.
- [6] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [7] Dylag K, Hubalewska-Mazgaj M, Surmiak M, et al. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(7): 1149-1155.
- [8] 刘梅, 黄永坤. 食物过敏与肠道菌群的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(16): 1421-1427.
- [9] 高金生, 杨书良. 肠黏膜屏障损伤的原因与机制研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(15): 1540-1544.
- [10] 雷春龙, 董国忠. 肠道菌群对动物肠黏膜免疫的调控作用[J]. *动物营养学报*, 2012, 24(3): 416-422.
- [11] 杨锡强. 益生菌对免疫功能的影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(9): 623-625.
- [12] Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(6): G807-G819.
- [13] 王颖, 奚海燕, 李玲慧, 等. 肠道细菌移位与血流感染[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(5): 514-516.
- [14] Hwang JS, Im CR, Im SH. Immune disorders and its correlation with gut microbiome[J]. *Immune Netw*, 2012, 12(4): 129-138.
- [15] Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses[J]. *Immunity*, 2009, 31(4): 677-689.
- [16] Kwon HK, Lee CG, So JS, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(5): 2159-2164.
- [17] Bieber T. Atopic dermatitis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14): 1483-1494.
- [18] Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 105(2): 99-106.
- [19] McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(5): 1216-1219.
- [20] 陈剑, 尚云晓, 张晗, 等. 哮喘儿童特异性疾病与其父母哮喘及特异性疾病史的相关性研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2013, 20(6): 634-635.
- [21] 姚苗苗, 王克明, 许群英, 等. 婴幼儿喘息的病因及相关危险因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(3): 195-198.
- [22] 屈文静, 亓淑萍, 蔺建娟. 毛细支气管炎患儿分子遗传学检验与哮喘的相关性及临床应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(7): 763-765.
- [23] 洪建国. 中国儿童支气管哮喘防治指南修订要点的探讨[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(2): 101-103.
- [24] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 729-735.
- [25] 江满杰, 李泽卿, 季俊峰, 等. 南京市儿童过敏性鼻炎及其生活质量相关问题问卷调查[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(2): 117-119.
- [26] Burgess JA, Matheson MC, Gurrin LC, et al. Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle

- age[J]. *Thorax*, 2011, 66(6): 508-513.
- [27] 赵京, 柏娟, 申昆玲, 等. 北京、重庆、广州三城市中心城区 0~14 岁儿童过敏性疾病问卷调查 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(10): 740-744.
- [28] Pan SJ, Kuo CH, Lam KP, et al. Probiotics and allergy in children-an update review[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21(4 Pt 2): 659-666.
- [29] 李敏, 娄春艳. 儿童过敏性疾病的发生与早期预防 [J]. *实用医院临床杂志*, 2013, 10(6): 18-22.
- [30] Compare D, Nardone G. The role of gut microbiota in the pathogenesis and management of allergic diseases[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17 (Suppl 2): 11-17.
- [31] Tao B, Ruan G, Wang D, et al. Imbalance of peripheral Th17 and regulatory T cells in children with allergic rhinitis and bronchial asthma[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2015, 14(3): 273-279.
- [32] 唐雪梅. 过敏性紫癜病因及免疫发病机制 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(21): 1634-1636.
- [33] 张琳. 肠道菌群与过敏 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(7): 510-512.
- [34] 颜君, 周国华. 肠黏膜生物屏障的研究进展 [J]. *医学综述*, 2011, 17(21): 3246-3247.
- [35] 胡燕. 重视开展儿童食物过敏研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(6): 489-491.
- [36] Toll anes MC, Moster D, Daltveit AK, et al. Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study[J]. *J Pediatr*, 2008, 153(1): 112-116.
- [37] Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study[J]. *Gut*, 2007, 56(5): 661-667.
- [38] Vael C, Nelen V, Verhulst SL, et al. Early intestinal *Bacteroides fragilis* colonisation and development of asthma[J]. *BMC Pulm Med*, 2008, 8: 19.
- [39] Yang SI, Lee E, Jung YH, et al. Effect of antibiotic use and mold exposure in infancy on allergic rhinitis in susceptible adolescents[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113(2): 160-165.
- [40] Ueno N, Fujiya M, Segawa S, et al. Heat-killed body of *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates intestinal injury in a murine model of colitis by enhancing the intestinal barrier function[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(11): 2235-2250.
- [41] Kang HJ, Im SH. Probiotics as an Immune Modulator[J]. *J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo)*, 2015, 61 Suppl: S103-S105.
- [42]  ukiewicz-Sobczak W, Wr blewska P, Adamczuk P, et al. Probiotic lactic acid bacteria and their potential in the prevention and treatment of allergic diseases[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2014, 39(1): 104-108.
- [43] Madonini ER. Probiotics and allergies: myth or reality?[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2014, 46(6): 196-200.
- [44] 周洁, 朱俊萍, 诸欣平. 益生菌对肠道疾病的作用机制及应用进展 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(13): 1484-1487.
- [45] 魏晓晨, 朱立勤, 王春革. 联用益生菌和益菌生对肝移植患者术后细菌感染影响的系统评价 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(23): 2779-2785.
- [46] Aureli P, Capurso L, Castellazzi AM, et al. Probiotics and health: an evidence-based review[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(5): 366-376.
- [47] Weiss G, Christensen HR, Zeuthen LH, et al. *Lactobacilli* and *bifidobacteria* induce differential interferon β profiles in dendritic cells[J]. *Cytokine*, 2011, 56(2): 520-530.
- [48] Elawadli I, Brisbin JT, Mallard BA, et al. Differential effects of *Lactobacilli* on activation and maturation of mouse dendritic cells[J]. *Benef Microbes*, 2014, 5(3): 323-334.
- [49] 黄石, 赵宇. 益生菌与变应性疾病 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(2): 109-112.
- [50] Kim HJ, Kim HY, Lee SY, et al. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases[J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56(9): 369-376.
- [51] Walker WA. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis[J]. *Ann Nutr Metab*, 2013, 63 Suppl 2: 8-15.
- [52] Huang J, Zhong Y, Cai W, et al. The effects of probiotics supplementation timing on an ovalbumin-sensitized rat model[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2010, 60(2): 132-141.
- [53] Isolauri E, Arvola T, S utas Y, et al. Probiotics in the management of atopic eczema[J]. *Clin Exp Allergy*, 2000, 30(11): 1604-1610.
- [54] Taibi A, Comelli EM. Practical approaches to probiotics use[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2014, 39(8): 980-986.
- [55] Kimura G, Akagi H, Okada C, et al. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-55-contained yogurt on symptoms of Japanese cedar pollen allergy[J]. *Arerugi*, 2012, 61(5): 628-641.
- [56] Maldonado Galdeano C, Novotny Nu ez I, Carmuega E, et al. Role of probiotics and functional foods in health: gut immune stimulation by two probiotic strains and a potential probiotic yogurt[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, 15(1): 37-45.

(本文编辑: 万静)