

儿童食物免疫耐受形成影响因素研究进展

朱俐光 综述 李中跃 审校

(重庆医科大学附属儿童医院消化科 / 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 /
儿童发育重大疾病国家科技合作基地 / 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 食物免疫耐受是指机体对摄入的食物抗原不产生正免疫应答的现象, 当食物免疫耐受未能正常建立或发生抑制时, 人体就可能对食物成分产生过敏反应。随着儿童食物过敏率升高, 早期食物过敏与后期诸多疾病之间的关联被发现, 人们愈发重视儿童时期对食物抗原的免疫耐受形成。近年来相关研究不断有新的进展, 发现食物免疫耐受的形成受多种因素综合影响, 大体可分为抗原、机体、环境三个方面。该文就关于儿童食物免疫耐受形成的影响因素的最新研究进展作一综述, 以期减少食物过敏发生, 改善食物过敏预后提供帮助。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 613-618]

[关键词] 食物过敏; 免疫耐受; 影响因素; 儿童

Research advances in influencing factors for immune tolerance to food allergens in children

ZHU Li-Guang, LI Zhong-Yue. Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Li Z-Y, Email: lizhongyue1001@hotmail.com)

Abstract: Food allergen-specific immune tolerance is defined as nonresponsiveness of the adaptive immune system to food antigens. Failed development or inhibition of such tolerance may cause food allergy. With the increasing incidence rate of food allergy year by year, more and more studies have found the association between food allergy and various diseases. The development of food allergen-specific immune tolerance in childhood has been taken more and more seriously. In recent years, many studies have shown that the development of food allergen-specific immune tolerance is influenced by various factors, which can be roughly divided into antigens, organisms, and environment. This article reviews the influencing factors for the development of immune tolerance to food allergens in children, in order to provide help for reducing the incidence of food allergy and improving the prognosis of food allergy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 613-618]

Key words: Food allergy; Immune tolerance; Influencing factor; Child

食物免疫耐受是指机体在食物抗原刺激下, 抗原特异性应答的T细胞与B细胞不被激活, 不产生特异性免疫效应细胞及特异性抗体, 从而不执行正免疫应答的现象, 但对其他抗原仍能保持正常的免疫应答能力。当食物免疫耐受未能正常建立或发生抑制时, 人体就可能对食物成分发生过敏反应。近年来, 随着群众对健康卫生的认知加深, 家长报告儿童食物不良反应率增加, 确诊过敏率也在过去十年逐渐增加^[1-2]。若未能形成食

物免疫耐受, 过敏症状将反复发生, 降低生活质量, 造成经济负担, 且早期食物过敏与后期哮喘、变应性鼻炎等特异性疾病之间存在关联, 影响语言发育、睡眠质量^[3], 与注意力缺陷多动障碍^[4]、慢性疲劳综合征等其他疾病可能关联。而早期免疫耐受的建立将大大改善食物过敏所致的不良影响, 随着食物免疫耐受相关研究不断深入, 发现其受多因素影响, 大体可分为抗原、机体、环境三个方面, 本文就儿童食物免疫耐受形成的影响因素

[收稿日期] 2018-12-21; [接受日期] 2019-04-04

[作者简介] 朱俐光, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 李中跃, 男, 主任医师。Email: lizhongyue1001@hotmail.com。

作一综述。

1 抗原

1.1 抗原的性质

不同类型的抗原有不同的免疫耐受诱导能力。统计发现,超过170种食物可引发食物过敏反应,但超过90%是由牛奶、鸡蛋、花生、坚果、鱼、甲壳动物、小麦和大豆这八类引起的,而又就这八类而言,花生、坚果、鱼、虾、蟹等的过敏反应多可能伴随终生,而牛奶和鸡蛋过敏儿童中有50%~60%在学龄前可耐受,近期调查显示其获得免疫耐受的速度较前有一定程度减缓,过敏状态可能持续到青春期甚至成年早期^[5]。总结临床和实验研究可发现一定规律,如分子较小、结构简单、表面亲和力低的抗原更容易形成免疫耐受,蛋白质抗原相较于糖蛋白和脂蛋白易诱导耐受,溶解性抗原相较于颗粒性抗原易诱导耐受,对胃蛋白酶、肠蛋白酶有抵抗性的抗原更易诱导耐受。虽已发现相似类型的抗原具有相似的免疫反应,可能产生交叉过敏反应亦或交叉免疫耐受,但临床上,不能单因对一种食物过敏或免疫耐受而推断其相似种类食物的免疫状态。

同一类型抗原经不同加工处理方式,因抗原分子量、三维结构等改变导致表面亲和力的不同,也有不同的耐受诱导能力。就牛奶而言,炼乳、巴氏消毒加工处理后的牛奶免疫原性与鲜奶无明显差异,加热后的牛奶可使大多数牛奶蛋白过敏患儿免疫耐受^[6],配方奶粉、酸奶的免疫原性下降,水解处理后的牛奶免疫原性最低,不同水解处理获得的免疫耐受性亦不同,对于普通或高危牛奶过敏风险患儿,适度水解的乳清蛋白可诱导对完整乳清蛋白的耐受,而深度水解的蛋白则此作用力低,对于牛奶过敏儿童,Berni Canani等^[7]研究者行前瞻性研究发现深度水解酪蛋白配方奶粉相较于其他蛋白水解奶粉(水解大米配方、大豆配方和氨基酸组)更有力地加速牛奶蛋白过敏儿童的耐受性获得。就鸡蛋而言,加热处理后的鸡蛋可能提高鸡蛋过敏患儿对鸡蛋免疫耐受性^[8],但有实验室研究显示,加热处理(甚至剧烈加热)后牛奶、鸡蛋抗原性并未降低^[9],考虑可能与加热处理方式及抗原自身性质和物化条件(如pH值)

相关,需要特定处理条件下,如蛋清在100℃处理5 min后,在动物模型实验中才具有耐受性^[10]。就花生而言,儿童对加热处理后的花生更易免疫耐受,其不同的加热方式导致的可溶性蛋白含量下降程度不同,亚洲地区常见的水煮、油炸加热处理后的花生主要致敏蛋白Ara h1和Ara h2等低于西方经烘焙处理后的花生,免疫原性更低,这可能解释了亚裔地区花生过敏率较西方低的现象,但经加热处理后对花生耐受具有个体特异性,并不能应用于诱导花生过敏患者的耐受^[11]。另有研究发现榛子经过烘烤,虾经过微波结合加热后抗原表位发生改变,致敏性降低。此外,当可溶性抗原处于凝固沉淀状态(如海鲜中蛋白质抗原遇见水果中的鞣酸时凝固沉淀)则大大降低其诱导口服耐受的能力。

1.2 抗原的剂量

抗原的剂量是决定机体产生哪种免疫耐受形成机制的重要因素。一般来说,暴露的抗原剂量越高,诱导形成的免疫耐受就越彻底且持久,研究发现持续暴露于高剂量抗原可获得终身免疫耐受。低剂量抗原诱导发生主动抑制和旁路抑制机制,由调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)抑制CD8、TH3、Tr1、CD4、CD25 T细胞和杀伤T细胞引起,这些Treg通过IL-10和TGF-β细胞因子抑制淋巴组织中的免疫应答;高剂量抗原诱导克隆无应答或克隆缺失机制,由淋巴细胞介导的细胞凋亡和Fas介导^[12]。而具体的高剂量因抗原性质而不同,具体抗原的最佳诱导剂量、诱导方案有待进一步研究。

1.3 抗原的接触方式

不同抗原接触途径产生不同的免疫效应,如早期花生的口服持续性引入可能形成免疫耐受,而早期花生的环境暴露(通过皮肤)则可能致敏^[13]。一般来说,黏膜途径(口服、鼻内、舌下)、静脉注射途径诱导免疫耐受能力强于腹膜内注射途径,皮下、肌肉注射诱导能力最弱。随机试验和观察性研究均显示出特异性口服免疫疗法的高脱敏率,虽长期追踪只有部分患儿获得永久免疫耐受,但耐受率还是高于完全回避变应原治疗的患儿,目前已涉及牛奶、蛋清、坚果、海鲜等过敏治疗,结合奥马珠单抗也可进一步应用于对多种食物过敏的易过敏体质儿童治疗^[14]。舌下免疫疗法也是

诱导食物免疫耐受的一种选择,涉及花生、榛子、水果等,虽诱导效果弱于口服免疫疗法,但安全性高,局部的甚至全身不良症状较口服免疫疗法少,联合特异性口服免疫耐受及舌下免疫耐受将显著提高食物的免疫耐受性,降低不良反应的发生率^[15]。皮下免疫可成功治疗昆虫毒液、室内尘螨、花粉或猫皮屑等引起的哮喘和变应性鼻炎,可产生终生免疫,但易发生非IgE介导过敏症状,引发全身过敏反应等不良反应,故食物过敏治疗时不推荐。食物过敏可发生于宫内胎儿阶段,表明抗原可通过胎盘致敏,故母亲怀孕期间应建议减少过敏性食物接触,同时食物过敏也可发生于纯母乳喂养阶段,表明过敏原也可以通过乳汁暴露,需嘱母乳喂养期间回避牛奶、鸡蛋、海鲜等过敏原。

接触抗原的时间长短亦对免疫耐受的产生有影响。大量口服诱导免疫耐受实验提示长期规范化地与过敏原接触,可能利于定向的诱导免疫耐受。而短期接触变应原后,消除与抗原的长期连续接触,再次摄入该食物甚至可能对已经有耐受的食物产生过敏反应^[16]。

临床上也陆续发现某些特殊的接触抗原方式,如运动之前或之后即刻摄取某些食物(虾蟹类、桃子等)、服用某些药物、摄入酒精等会激发过敏反应,但目前机制不明,可能是肥大细胞对物理反应的高敏感性导致。临床上可避免运动前后等此类特殊时机接触食物,机体则可正常形成免疫耐受。

2 机体

2.1 年龄

免疫耐受的形成与年龄有关,流行性调查发现食物过敏率峰值发生在1岁时(6%~8%),后过敏率逐渐下降稳定在3%~4%^[2]。这与胃肠道保护机制的成熟进程相吻合,年长儿较低龄儿胃肠道黏膜屏障系统及免疫系统结构功能更完善成熟,故更易形成免疫耐受。

现有的研究已经明确致敏食物添加年龄与过敏疾病的发生风险相关^[17]。美国儿科学会在2000年发布的旧指南认为应推迟致敏食物接触,而欧洲过敏和临床免疫学会2014年发布的指南已经指出,婴儿满4个月大后则无需延迟辅食的添

加^[18-19]。基于目前大量的实验证据和临床研究,在高过敏风险的儿童里,早期(4~11月龄时)持续性添加花生显著降低了花生过敏的发生率,而晚期(11月龄后)添加花生则可能增加花生过敏率^[13,17],故多个国际儿科过敏协会建议在花生过敏率高的地区,对花生过敏的高危儿童可在接受专业训练的专家辅导下对花生进行早期(4~11月龄)暴露^[20]。在正常、高危儿童里,早期(4~11月龄特别是4~6月龄)摄入鸡蛋可较晚期(10~12月龄及12月龄后)摄入更具阻止过敏性疾病发展,促进鸡蛋免疫耐受形成的作用^[17]。在低危过敏风险儿童里,4~11月龄引入坚果类可降低坚果类食物过敏风险^[17]。婴儿期摄入鱼类可以降低儿童湿疹和变应性鼻炎等过敏性疾病风险^[21]。不仅是暴露于单一的过敏原,在6月龄前规律性引入多种过敏性食物,具有促进多种过敏性食物免疫耐受获得的作用^[22]。故目前大多国际上的指导已建议在4~6月龄添加辅食,包括过敏性食物的引入,对过敏高危患儿亦适用。然而接触过敏性食物的时间段仍有争议,有研究显示,对低风险儿童从3个月起引入6种过敏性食物(牛奶、花生、煮熟的鸡蛋、芝麻、鱼和小麦)较6个月内不接触过敏食物的方式无降低过敏率的作用,但是也不会增加过敏性疾病的发生率^[23];Smith等^[24]的研究发现,婴儿在4~6月龄母乳喂养同时添加辅食较6个月内纯母乳喂养无明显优势益处,无论是在降低过敏疾病发生上,还是在与营养相关的体重数据上;Tham等^[25]发现在过敏发生率不高的地区,在10月龄后引进过敏性食物并不会提高过敏性疾病的发生,早期引入过敏食物可能不是必须的。综上,同时从安全性和成效出发,接触过敏性食物的年龄段在4~11月龄时都是较为可靠的。临床上在指导婴幼儿的致敏食物添加时,不仅需结合研究成果,还需据每个儿童具体情况而定。

2.2 遗传

食物过敏有家族性聚集现象,父母、同胞兄弟姐妹过敏体质将增加患儿食物过敏风险,花生过敏是目前明确有家族遗传性的食物过敏。不同种族之间对于某些食物的免疫耐受情况也存在着差异^[26]。

过敏患者白细胞抗原Ⅱ类(human leukocyte antigens Ⅱ, HLA Ⅱ)的DRB1*08、DRB1*08/

12tyr16 和 DQBI*04 基因型的频率显著高于对照人群,聚丝蛋白基因 FLG (与皮肤屏障完整性相关) 功能丧失、突变比非过敏人群更常见^[27],提示患儿遗传基因型对免疫耐受的形成产生效应。亲源基因型对患儿免疫耐受形成的影响目前也在不断被重视,有研究已发现3个母系遗传效应基因点^[28]。在对有临床食物过敏的儿童和没有临床食物过敏的儿童进行单核细胞的全基因组 DNA 甲基化分析,发现可预测临床结果的 96 个 DNA 甲基化 CpG 位点,优于特异性 IgE 预测是否对食物耐受结果,说明表观遗传在食物过敏机制中的重要作用^[27,29]。通过表观遗传调节治疗食物过敏等新兴治疗方式,给诱导永久的食物免疫耐受提供了可能^[29]。

2.3 胃肠道功能

胃肠道分解消化食物,降低变应原性,促进食物免疫耐受形成,当服用酸阻滞剂等影响胃肠道消化功能的药物,将使摄入食物的蛋白质结构更完整,变应原性增强,增加食物免疫耐受形成的难度。

胃肠道黏膜屏障功能的完善利于对摄入的外源性食物形成耐受,其中胃肠道菌群起着重大影响。早有研究提示肠道共生菌群促进特异性免疫耐受形成,其机制或为益生菌诱导细胞因子 IL-22 产生,减少肠渗透性;或为抑制转录因子 NF- κ B 的活性以促进 NF- κ B 的亚基 RelA 出核,减弱其转录因子功能,抑制炎症反应;或为诱导分泌 IL-10 介导的 CD103⁺DCs 及功能性 Treg 细胞,抑制过敏反应^[30]。所以,母乳喂养利于益生菌定植在一定程度上促进食物免疫耐受形成,抗生素及抑酸剂使用引起菌群失调则可能易发生过敏症状。除患儿服用益生菌有一定促进食物免疫耐受的作用,患儿母亲在产前和/或产后口服益生菌,也同样具有预防过敏的效果^[31]。随着研究进展,发现菌群整体多样性分布不是形成免疫耐受的关键因素,特定菌群的改变才更为重要。罗伊氏乳杆菌口服后可抑制肥大细胞的活化、IgE 的产生,减缓了患者变态反应性腹泻症状,促进耐受性免疫应答,可作为一种功能性益生菌来治疗食物过敏^[30]。鼠李糖杆菌配合深度水解奶粉加速牛奶过敏儿童的耐受性获得,增强了获得食物免疫耐受的效力,并降低了牛奶过敏儿童其他过敏反应(湿疹、荨麻疹、哮喘和鼻结膜炎)的发生率^[7,32];单独应用时,鼠

李糖杆菌通过与人肠道细胞的纤毛结合,在肠道有效定植,可增强肠道上皮细胞之间的紧密连接,减少肠道通透性,支持肠道屏障功能,同时产生丁酸,也具备诱导口服耐受能力,合并深度水解酪蛋白奶粉时,鼠李糖杆菌可增强酪蛋白活性肽段完整性,加快诱导牛奶蛋白过敏患儿建立婴儿期口服耐受^[33]。

2.4 机体自身免疫

sIgG4 与 IgE 竞争结合抗原,抑制肥大细胞脱颗粒反应,在 IgE 介导的食物过敏发生中 sIgE 大量产生,耐受形成过程中 sIgG4 升高。sIgE 量化水平可以作为评价免疫耐受的标准,sIgG4 高水平,sIgE 低水平状态,更易产生免疫耐受。抗 IgE 治疗可一定程度上缓解无论何种食物过敏物引起的全身过敏反应,但需要长期持续给药才可予机体保护,且有病例报告提示不可用于总 IgE 水平过高的患儿。

抑制 Th2 细胞分泌过多的 Th2 相关细胞因子(IL-4、IL-10、IL-13、IL12p70 等),纠正 Th1 和 Th2 亚群失衡,调节 Th1/Th2 比值恢复,促进免疫耐受形成。IFN- γ 和 IL-18 可抑制 2 型免疫,限制食物过敏发生,临床研究中耐受摄入食物儿童较出现临床食物过敏症状儿童 IL-10 水平低^[27]。

另外,抑制 Th1 细胞介导的免疫应答,抑制 B 细胞、细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞增殖,抑制淋巴细胞合成细胞因子等自身免疫状态也均有利于食物免疫耐受的形成,如 TGF- β 有下调免疫应答作用,故其水平增加易于诱导耐受。肠道 $\gamma\delta$ T 细胞也可能有预防过敏和诱导免疫耐受形成的作用^[12]。

2.5 机体其他条件

体内维生素和微量元素水平高低亦影响机体对食物形成耐受与否,维生素 A、D、E 和微量元素锌可预防过敏疾病的发生^[34],但有研究发现 6 月龄内维生素 D 缺乏不会增加 1 岁内过敏发生的风险^[35],甚至还有研究提示妊娠期和出生期维生素 D 高水平可能导致食物过敏的风险增加,因此反对维生素 D 补充预防过敏^[36]。早期认为母乳喂养利于免疫耐受形成,但结合目前研究,母乳喂养对过敏疾病的防治作用并不一致^[37]。另外,女性^[27]、肥胖^[38]、剖宫产^[27],合并肝炎病毒感染、皮肤感染、湿疹^[39]、寄生虫感染^[40]等其他疾病均不利于食物免疫形成,可用多种机制解释,但尚

未完全明确。

为后续更广泛、更深入的研究提供有力证据。

3 环境

[参考文献]

不同地区人群的食物免疫耐受情况显示出差异,与人群居住的自然环境因素有一定关联,如气候、季节、温度、湿度、光照时间及强度等^[26]。对于儿童和青少年,自然环境污染因子暴露、烟草烟雾暴露^[41]也增加了过敏风险。城市的过敏患病率在大多调查中高于农村的患病率,考虑与农村地区漏报等自身原因有一定关系。

儿童在家庭喂养过程中形成的饮食习惯等社会环境因素亦与食物免疫耐受相关^[26]。研究表明,采取地中海饮食形式可减少过敏症状发生^[34],而采用高纤维饮食方式可预防甚至逆转食物过敏,其机制可能与膳食纤维分解为短链脂肪酸,这些脂肪酸限制了树突细胞增殖,增强了免疫系统相关^[42]。在饮食中多摄入不饱和脂肪酸(鱼类、坚果等),有利于食物免疫耐受形成^[43],但有部分研究发现具有过敏预防作用的是鱼类本身,而不是鱼类中富含的脂肪酸(ω -3长链多不饱和脂肪酸)^[21]。摄入谷氨酰胺等化合物,可抑制炎症和氧化应激,预防过敏,摄入酪蛋白甚至可促进牛奶过敏儿童获得牛奶的免疫耐受^[7]。此外,家庭经济条件差、教育程度低、心理情况不佳(如社会焦虑状态^[44])等因素均发现不易于对食物形成免疫耐受。

4 结语

生命早期的食物过敏与后期诸多的疾病相关,可对人体造成长远影响,食物过敏患者在症状缓解后应考虑早期建立食物免疫耐受。而自然形成免疫耐受需要一定时间,在安全、保证生长发育等基础上,尽量缩短儿童食物免疫耐受形成的时间有助于改善过敏预后。食物免疫耐受的建立受多重因素影响,临床工作中应避免不利因素,应用有利因素,预防食物过敏发生,加速儿童食物免疫耐受形成。虽目前某些因素已有相应的指南,但随着研究深入,仍存在一定的矛盾和争议,而对于大量无对应诊疗指南的影响因素,也需引起临床医师重视,应结合具体情况予耐受诱导,减轻患儿过敏反应及社会负担,并收录相关资料,

- [1] Gonçalves LC, Guimarães TC, Silva RM, et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2016, 44(6): 497-503.
- [2] Grabenhenrich LB. The epidemiology of food allergy in Europe[J]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2016, 59(6): 745-754.
- [3] Strom MA, Silverberg JI. Asthma, hay fever, and food allergy are associated with caregiver-reported speech disorders in US children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(6): 604-611.
- [4] Jiang X, Shen C, Dai Y, et al. Early food allergy and respiratory allergy symptoms, and attention-deficit/hyperactivity disorder in Chinese children: a cross-sectional study[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(4): 402-409.
- [5] Luyt D, Ball H, Kirk K, et al. Diagnosis and management of food allergy in children[J]. *Paediatr Child Health*, 2016, 26(7): 287-291.
- [6] Agyemang A, Feuille E, Tang J, et al. Outcomes of 84 consecutive open food challenges to extensively heated (baked) milk in the allergy office[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(2): 653-655.
- [7] Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(3): 771-777.
- [8] Yanagida N, Sato S, Asaumi T, et al. Safety and feasibility of heated egg yolk challenge for children with egg allergies[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(4): 348-354.
- [9] Remington BC, Westerhout J, Campbell DE, et al. Minimal impact of extensive heating of hen's egg and cow's milk in a food matrix on threshold dose-distribution curves[J]. *Allergy*, 2017, 72(11): 1816-1819.
- [10] Watanabe H, Toda M, Sekido H, et al. Heat treatment of egg white controls allergic symptoms and induces oral tolerance to ovalbumin in a murine model of food allergy[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(2): 394-404.
- [11] Comstock SS, Maleki SJ, Teuber SS. Boiling and frying peanuts decreases soluble peanut (arachis hypogaea) allergens Ara h1 and Ara h2 but does not generate hypoallergenic peanuts[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157849.
- [12] Bol-Schoenmakers M, Marcondes Rezende M, Bleumink R, et al. Regulation by intestinal $\gamma\delta$ T cells during establishment of food allergic sensitization in mice[J]. *Allergy*, 2011, 66(3): 331-340.
- [13] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 803-813.
- [14] Bégin P, Dominguez T, Wilson SP, et al. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014, 10(1): 7.
- [15] Zhang W, Sindher SB, Sampath V, et al. Comparison of

- sublingual immunotherapy and oral immunotherapy in peanut allergy[J]. *Allergo J Int*, 2018, 27(6): 22-30.
- [16] Nachshon L, Goldberg MR, Elizur A, et al. Food allergy to previously tolerated foods: course and patient characteristics[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121(1): 77-81.
- [17] Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(11): 1181-1192.
- [18] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy[J]. *Allergy*, 2014, 69(8): 1008-1025.
- [19] Muraro A, Agache I, Clark A, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: managing patients with food allergy in the community[J]. *Allergy*, 2014, 69(8): 1046-1057.
- [20] Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, et al. Consensus communication on early peanut introduction and prevention of peanut allergy in high-risk infants[J]. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(1): 103-106.
- [21] Zhang GQ, Liu B, Li J, et al. Fish intake during pregnancy or infancy and allergic outcomes in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(2): 152-161.
- [22] Perkin MR, Logan K, Marrs T, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1477-1486.
- [23] Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(18): 1733-1743.
- [24] Smith HA, Becker GE. Early additional food and fluids for healthy breastfed full-term infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (8): CD006462.
- [25] Tham EH, Lee BW, Chan YH, et al. Low food allergy prevalence despite delayed introduction of allergenic foods-data from the GUSTO cohort[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(2): 466-475.
- [26] Tham EH, Leung DYM. How different parts of the world provide new insights into food allergy[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(4): 290-299.
- [27] Koplin JJ, Wake M, Dharmage SC, et al. Cohort Profile: the HealthNuts Study: population prevalence and environmental/genetic predictors of food allergy[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(4): 1161-1171.
- [28] Liu X, Hong X, Tsai HJ, et al. Genome-wide association study of maternal genetic effects and parent-of-origin effects on food allergy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(9): e0043.
- [29] Sampath V, Sindher SB, Zhang W, et al. New treatment directions in food allergy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(3): 254-262.
- [30] Huang CH, Lin YC, Jan TR. *Lactobacillus reuteri* induces intestinal immune tolerance against food allergy in mice[J]. *J Funct Foods*, 2017, 31: 44-51.
- [31] Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, et al. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(8): e2562.
- [32] Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. 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[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(6): 1906-1913.
- [33] Aitoro R, Simeoli R, Amoroso A, et al. Extensively hydrolyzed casein formula alone or with *L. rhamnosus* GG reduces β -lactoglobulin sensitization in mice[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(3): 230-237.
- [34] Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3): 724-733.
- [35] Molloy J, Koplin JJ, Allen KJ, et al. Vitamin D insufficiency in the first 6 months of infancy and challenge-proven IgE-mediated food allergy at 1 year of age: a case-cohort study[J]. *Allergy*, 2017, 72(8): 1222-1231.
- [36] Weisse K, Winkler S, Hirche F, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study[J]. *Allergy*, 2013, 68(2): 220-228.
- [37] Bion V, Lockett GA, Soto-Ramírez N, et al. Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease[J]. *Allergy*, 2016, 71(5): 661-670.
- [38] Lee EJ, Kim JH, Lee KH, et al. New allergen sensitization might be associated with increased body mass index in children[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(4): 124-127.
- [39] Gupta RS, Singh AM, Walkner M, et al. Hygiene factors associated with childhood food allergy and asthma[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2016, 37(6): 140-146.
- [40] Osbourn M, Soares DC, Vacca F, et al. HpARI protein secreted by a helminth parasite suppresses interleukin-33[J]. *Immunity*, 2017, 47(4): 739-751.e5.
- [41] PLOS Medicine Staff. Correction: active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(2): e1001939.
- [42] Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, et al. Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(12): 2809-2824.
- [43] Willemsen LEM. Dietary n-3 long chain polyunsaturated fatty acids in allergy prevention and asthma treatment[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 785: 174-186.
- [44] Goodwin RD, Rodgin S, Goldman R, et al. Food allergy and anxiety and depression among ethnic minority children and their caregivers[J]. *J Pediatr*, 2017, 187: 1258-264.e1.

(本文编辑: 万静)