

# 食物过敏与肠道菌群的研究进展

刘梅, 黄永坤

刘梅, 黄永坤, 昆明医学院第一附属医院儿科 云南省昆明市 650032

黄永坤, 教授, 主要从事小儿胃肠肝胆与营养性疾病的诊治和研究. 云南省中青年学术技术带头人后备人才培养计划基金资助项目, No. 2006PY1-18

作者贡献分布: 刘梅与黄永坤对此文所作贡献均等.

通讯作者: 黄永坤, 教授, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医学院第一附属医院儿科. hykkmyncnwd@163.com  
电话: 0871-5324888-2564

收稿日期: 2012-01-04 修回日期: 2012-03-28

接受日期: 2012-05-18 在线出版日期: 2012-06-08

## Progress in understanding the relationship between food allergy and intestinal microflora

Mei Liu, Yong-Kun Huang

Mei Liu, Yong-Kun Huang, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: the Mid-Youth Scientific and Technological Leader Training Project of Yunnan Province, No. 2006PY1-18

Correspondence to: Yong-Kun Huang, Professor, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. hykkmyncnwd@163.com

Received: 2012-01-04 Revised: 2012-03-28

Accepted: 2012-05-18 Published online: 2012-06-08

## Abstract

A food allergy is defined as a harmful immunological reaction to ingested food protein. According to 2007 CDC statistics, more than 3 million (3.9%) of children under 18 years old suffered from food allergy, and the morbidity is especially higher among children under 5 years old. Healthy intestinal microflora is very important for the development of mature human immune system. The composition of intestinal microflora differs significantly between children with and without food allergy. Food allergy in children may be closely associated with the immature development and damage of the intestinal mucosal barrier, intestinal dysbacteriosis and microflora disorder. Probiotics, as the balancer of intestinal microflora and regulator of intestinal mucosal immunity, can be used to prevent and treat allergic diseases; however, more larger randomized, controlled clinical

studies are needed to verify its efficacy.

**Key Words:** Food allergy; Intestinal microflora; Intestinal mucous barrier; Probiotics

Liu M, Huang YK. Progress in understanding the relationship between food allergy and intestinal microflora. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(16): 1421-1427

## 摘要

食物过敏(food allergy, FA)是指机体针对摄入的食物蛋白产生的一种有害的免疫反应. 2007年疾病预防控制中心(CDC)数据显示, 年龄在18岁以下儿童发生食物过敏者超过3百万(3.9%), 5岁以下发病率更高. 本文阐述了健康的肠道菌群对促使免疫系统成熟有非常重要的作用, 食物过敏与非过敏婴儿间肠道菌群组成确实不同. 儿童食物过敏与肠道黏膜屏障的破坏、黏膜屏障成分的发育不成熟、肠道菌群失调、肠道菌群紊乱密切相关. 益生菌(probiotics)作为肠道微生态的平衡者和肠黏膜免疫系统调节者, 对防治过敏性疾病的发生可能具有适度的作用, 但需要更进一步的、更多的大样本随机对照临床研究.

**关键词:** 食物过敏; 肠道菌群; 肠黏膜屏障; 益生菌

刘梅, 黄永坤. 食物过敏与肠道菌群的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(16): 1421-1427

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1421.asp>

## 0 引言

食物过敏(food allergy, FA)又称食物变态反应, 是指机体针对摄入的食物蛋白产生的一种有害的免疫反应. 美国儿童食物过敏发病率为4.0%-6.0%<sup>[1]</sup>, 英国1990-2003年因食物过敏性皮炎入院率升高5倍<sup>[2]</sup>, 澳大利亚从1995-2006年食物过敏发生率增加了12倍<sup>[3]</sup>. 2007年疾病预防控制中心(centers for disease control and prevention, CDC)数据显示, 年龄在18岁以下儿童发生食物过敏者超过3百万(3.9%), 而且年龄在5岁以下发病率更高<sup>[4]</sup>. 我国的调查结果显示, 北京、广州及山东胜利油田的居民食物过敏发生率为

## ■背景资料

过敏性疾病(包括食物过敏)将是21世纪的流行性疾病, 食物不耐受和肠道通透性增高是食物过敏(FA)的重要因素, 而前两者与肠道黏膜屏障功能密切相关.

## ■同行评议者

唐文富, 副教授, 四川大学华西医院中西医结合科

## ■ 研究前沿

食物过敏与肠道黏膜屏障的相互关系和相互影响值得深入研究,即食物过敏者的肠道菌群有紊乱,结果会致肠道黏膜屏障功能受损;而受损的肠道黏膜屏障功能增加了口服不耐受和肠道通透性增高的可能,从而易致食物过敏。

3.4%-5.0%<sup>[5]</sup>;重庆0-24 mo儿童食物过敏发生率为3.5%-5.2%<sup>[6]</sup>。近年来的一些研究显示,儿童食物过敏与肠道黏膜屏障的破坏和炎症的发生、肠道菌群失调和肠道菌群紊乱密切相关。

## 1 肠道菌群

人类肠道菌群是指定植在人类消化系,一般有益于人类,并为人类所必需的微生物群落,具有许多重要的生理功能,如促进机体代谢、营养、免疫赋活、维持内环境稳定及屏障作用等。健康成人的肠道有多达近1 000-1 150余种细菌<sup>[7]</sup>,根据其复杂的种类与特性分为:(1)共生菌:与宿主共生关系,多为专性厌氧菌,是肠道的优势菌群,如双歧杆菌、类杆菌和消化球菌等,具有营养及免疫调节作用;(2)双向菌:是肠道非优势菌群,如肠球菌、肠杆菌,在肠道微生态平衡时是无害的,在生态失衡时,就会致病;(3)抗菌菌:多为过路菌,长期定植的机会少,生态平衡时,这些菌数量少,不会致病;生态失衡时,数量超出正常水平,可导致疾病,如变形杆菌、假单胞菌等。消化系不同部位肠道菌群的数量不同:上消化系(胃和近端小肠)内细菌很少,仅有几种黏附于上皮细胞;结肠内有复杂、呈动态变化的微生物生态系统;远端小肠的菌群与结肠相似。从婴儿粪便中检测到的细菌<sup>[8,9]</sup>(表1)。小儿一般在2岁时形成稳定成人模式的肠道菌群,在此之前的肠道菌群建立和构成受喂养方式、分娩方式、卫生环境及抗生素应用等多种因素的影响。

正常情况下肠道菌群组成保持着相对稳定,对机体健康起着非常重要的作用,但在某些情况下,这种稳定会被打破,就会形成菌群失调。菌群失调是指在某一微生态环境内正常菌群中,各菌种间的比例发生较大幅度的变化而超出正常范围的状态,特别是原籍菌的数量和密度下降,外籍菌和环境菌的数量和密度升高。肠道菌群失调时亦可以通过竞争黏附失衡和生物拮抗机制失衡造成肠黏膜屏障功能障碍。

## 2 食物过敏

食物过敏是指由免疫系统介导的食物不良反应。随着对细胞免疫在食物过敏发病机制的认识,食物过敏可进一步分为:(1)体液免疫IgE介导的食物过敏;(2)免疫细胞介导的食物过敏,大多与胃肠道食物过敏相关;(3)体液免疫IgE与免疫细胞介导的混合型食物过敏。IgE介导的食物过敏发病机制较明确,即食物中抗原激活肠固有膜

表1 婴儿粪便中可检测到的细菌菌属和菌种

类型	菌属	菌种
兼性厌氧菌	埃希菌属	大肠埃希菌
	葡萄球菌属	金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌
	链球菌属	粪链球菌、屎链球菌
	肠杆菌属	阴沟肠杆菌
	克雷伯杆菌属	肺炎克雷伯杆菌
	变形杆菌属	奇异变形杆菌
	柠檬酸菌属	弗氏柠檬酸菌
	假单胞菌属	绿脓假单胞菌
	双歧杆菌属	婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、青春双歧杆菌、短双歧杆菌
	类杆菌属	类菌脆弱杆菌、吉氏类杆菌、普通类杆菌、卵形类杆菌、多形类杆菌、单形类杆菌
专性厌氧菌	梭状芽孢杆菌属	产气荚膜梭状芽孢杆菌、难辨梭状芽孢杆菌、丁酸梭状芽孢杆菌、第三梭状芽孢杆菌、类腐败梭状芽孢杆菌
	乳酸杆菌属	嗜酸乳酸杆菌、发酵乳酸杆菌、短乳酸杆菌、唾液乳酸杆菌、植物乳酸杆菌
	真杆菌属	产气真杆菌、迟缓真杆菌、直肠真杆菌
	韦荣球菌属	小韦荣球菌
	消化球菌属	不解糖消化球菌
	消化链球菌属	产生消化链球菌、厌氧消化链球菌

的IgE浆细胞产生大量的IgE抗体,并与肥大细胞结合,固定在这些细胞的表面,当食物中的抗原再次进入体内与胃肠黏膜肥大细胞表面的IgE相结合,使肥大细胞激活脱颗粒,释放一系列参与过敏反应的炎症介质,使血管通透性增加。非IgE介导的食物过敏确切发病机制不明,缺乏显著特征,可以由食物中的添加剂或者食物天然成分所致。食物抗原物质可能选择性地与IgG、IgM、IgA或T细胞结合,形成免疫复合物,从而引起局部和(或)全身性变态反应<sup>[10,11]</sup>。炎症介质(肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白介素13、白介素5等)在发病机制中也起着重要作用<sup>[12]</sup>。

2.1 肠黏膜屏障 胃肠道的黏膜屏障是一个复杂的结构,他提供了巨大的黏膜面积吸收消化食物和排泄废物,在维持消化系的正常功能和呈递外源性抗原过程中也发挥重要作用。肠黏膜屏障在保护机体免受食物抗原、微生物及其产生的有害代谢产物的损害,保持机体内环境的稳定方面起重要作用<sup>[13]</sup>。肠黏膜屏障包括机械

屏障、生物屏障、化学屏障及免疫屏障。机械屏障由黏膜上皮细胞、细胞间的紧密连接等构成<sup>[13-15]</sup>。肠道常驻菌群在肠腔内形成了一个相互依赖、相互作用又相互制约的微生态环境, 这种复杂的微生态系统构成了肠道生物屏障。消化系分泌物如胃酸、胆汁、溶菌酶、粘多糖和蛋白分解酶等物质构成了有一定杀菌作用的化学屏障。肠道免疫屏障由肠上皮细胞、肠上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞、派伊氏结和肠系膜淋巴结等肠道组织及肠道浆细胞sIgA构成。肠道免疫屏障在防止细菌黏附及细菌移位中起着重要的作用。由B细胞转化为浆细胞后产生的sIgA被认为是肠道免疫屏障的一个重要因素, 对肠道菌群有调节作用<sup>[16]</sup>。

肠黏膜屏障完整性用2种方法表示, 即细菌移位和肠黏膜的通透性。食物过敏时肠道对食物抗原的通透性增加, 肠道通透性大小取决于肠道黏膜的结构(组成和厚度等)、溶质本身的理化特性(分子大小、形状等)和溶质与肠内固有成分的相互作用。一旦肠道黏膜屏障功能受损, 肠道对相对分子质量较大的抗原物质的通透性随之增加。通过双糖吸收试验证实了食物过敏患儿的肠道通透性明显高于正常同龄儿童。虽然肠道通透性增加不是食物过敏发生的根本原因, 肠道通透性试验不能作为诊断食物过敏的依据, 而只能反映肠黏膜受损的程度。但是, 异常的肠道通透性常可帮助儿科医生考虑有无食物过敏的发生及预测是否伴有其他系统症状。胃肠屏障功能在年幼儿童, 尤其是婴儿期尚不成熟。多数消化酶要在2岁后才能成熟, 故其降解抗原能力不足, 造成过敏反应发生。此外, sIgA在小婴儿肠道中含量较少, 约4岁时达成人水平。这样就会导致未消化的食物蛋白通过肠道屏障, 而导致免疫系统致敏。因此, 未成熟黏膜屏障可能是生后头几年胃肠道感染和食物过敏发生率高的原因之一<sup>[17-20]</sup>。此外黏膜屏障成分的发育不成熟是婴儿食物过敏高发生率的重要原因, 以后随着年龄的增加黏膜屏障不断成熟, 食物过敏的发病率也随年龄增加而下降。

**2.2 口服免疫耐受** 消化系每天暴露于大量的外源性蛋白质环境中, 但食物过敏很少发生, 主要依赖于胃肠道的非免疫性和免疫性防御机制。非免疫性防御机制包括胃酸和蛋白水解酶的作用, 胃肠蠕动、黏液分泌等改变食物抗原分子结构, 使之成为无抗原性或低抗原性物质。免疫性防御机制主要指胃肠道局部的免疫系统, 即

肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue), 包括散在分布于整个肠黏膜的集合淋巴滤泡、上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞及肠系膜淋巴结。这个局部免疫系统能够识别无害的异体蛋白质抗原、共生的微生物及有害的病原体。机体对摄入抗原产生特异性无或低免疫性应答称口服耐受(oral tolerance, OT)<sup>[14,15]</sup>。胃肠免疫研究揭示人类对食物正常的反应是口服耐受, 口服耐受是在胃肠道微生物丛和胃肠道免疫细胞之间建立并维持的一种免疫无反应稳态。最新的观点认为: 胃肠道微生物和他们的产物激活天然免疫系统所产生的信号强烈地抑制了对食物的过敏反应。这种抑制信号对维持口服耐受发挥重要作用<sup>[21,22]</sup>。目前认为OT的形成与婴儿肠道屏障功能、食物抗原暴露、肠道发育菌群及免疫调节因子等因素有关<sup>[23]</sup>。

近年来研究显示, 不同的抗原呈递细胞特别是肠上皮细胞、各种树突细胞和T调节细胞在口服免疫耐受中扮演重要作用。已证实有5种不同的T调节细胞与肠道免疫有关: 来源于CD4<sup>+</sup>的Th3细胞分泌TGF- $\beta$ ; Tr1分泌IL-10; CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T调节细胞; CD8<sup>+</sup> T抑制细胞和 $\gamma\delta$ T细胞。肠上皮细胞中主要是非专职抗原呈递细胞起作用。此外位于黏膜固有层的树突细胞分泌的IL-4、IL-10有利于耐受的发生。树突细胞在Peyer结和肠系膜淋巴结可激活T细胞并触发其向Tr细胞分化, Tr细胞一旦被激活通过细胞接触或分泌的抑制性细胞因子发挥间接抑制作用<sup>[9]</sup>。在过去若干年中, 有不少研究显示肠道菌群在口服耐受中也扮演了重要作用。Sudo等研究发现, 灌服卵白蛋白(OVA)后, 无菌小鼠不能产生血清中抗OVA IgE应答的抑制, 而普通小鼠则可产生; 给小鼠定植婴儿双歧杆菌后能够恢复其抑制作用, 但仅在新生小鼠中有此作用, 对年龄较大的小鼠无影响。2005年, 李志川等<sup>[24]</sup>的研究发现, 单一定植菌的悉生(gnotobiotic)小鼠或无菌小鼠与普通小鼠比较, 后者能通过上调小肠黏膜上皮主要组织相容性复合体II(MHC II)的表达, 诱导OVA的口服耐受; 而单一定植菌的悉生小鼠或无菌小鼠则不能, 提示口服耐受的诱导可能需要复合菌组成的肠道菌群。

### 3 “卫生假说”及“肠道菌群假说”

经典的“卫生假说”认为在工业化程度高的地方, 生活方式相对干净, 环境卫生状况改善, 对感染性致病原以及微生物暴露几率逐渐减少,

#### ■应用要点

食物过敏与肠道黏膜屏障的破坏、黏膜屏障成分的发育不成熟、肠道菌群失调、肠道菌群紊乱密切相关。通过应用微生态制剂(包括益生菌、益生元和合生元)来调整肠道菌群和肠黏膜屏障功能, 改善肠道功能, 从而达到预防和治疗食物过敏。

## ■名词解释

**益生菌(probiotics):** 指给予一定数量的、能够对宿主健康产生有益作用的活的微生物。常用菌种有双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌、酪酸梭菌、芽孢杆菌和布拉酵母菌。  
**益生原(元)(prebiotics):** 能够选择性地刺激宿主肠道内一种或几种有益菌的活性或生长繁殖,又不能被宿主消化和吸收的物质。目前主要指非消化性低聚糖(NDO),包括菊糖、低聚果糖(FOS)、低聚半乳糖(GOS)、大豆低聚糖、乳果糖等。

大量使用抗生素及预防接种会使机体Th1功能发育障碍,削弱机体免疫功能,使机体免疫功能倾向于过敏状态,导致食物过敏和其他过敏性疾病的发生率增加<sup>[25]</sup>。有人提出“卫生假说”, Th1和Th2功能失衡是经典“卫生假说”基础,但近来研究也发现, Th1为主(如I型糖尿病等自身免疫性疾病)和Th2为主的疾病(如过敏、异位性疾病、哮喘等)都呈上升趋势,甚至在同一个人身上同时发生Th1和Th2为主的疾病。因此不能用Th1和Th2失衡来解释上述现象<sup>[26]</sup>。

2005年Rook等<sup>[27]</sup>提出了“老朋友”假说,“老朋友”假说中的“老朋友”指哺乳动物在进化过程中生存下来的相对无害的微生物(包括蠕虫、腐物寄生性分支杆菌和乳酸杆菌)。在经过长期进化,这些微生物已经被宿主自身免疫系统识别为无害,并使呈递抗原细胞发育为成熟的调节呈递抗原细胞, Th细胞分泌IL-10、TGF- $\beta$ 等,使“老朋友”免受宿主免疫系统的杀灭。IL-10也对自身细胞、肠道内容物、过敏原等产生耐受。一旦“老朋友”缺乏不存在,自身细胞、肠道内容物等将与免疫系统发生反应,导致自身免疫性疾病、炎症性肠病、哮喘等的发生。已经有一些报道做出解释,有蠕虫感染的个体很少发生过敏,但在驱虫治疗后过敏性疾病发生率明显增高。同样,过敏体质的儿童肠道的乳酸杆菌较少,一项初步的临床研究显示,高剂量乳酸杆菌可能抑制遗传上高风险儿童发展为过敏性湿疹。近年提出的“肠道菌群假说”认为,新生儿生后免疫系统的发育未必依靠微生物才能产生良好、平衡的免疫应答,微生物有导致感染的潜在危险。与致病菌不同的是,肠道正常菌群中某些细菌可刺激免疫系统,却不引发对机体有害的炎症反应,因肠道正常菌群成员中含有建立肠道相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)早期发育的刺激物,激发Th1型免疫应答。“肠道菌群假说”同样认为,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<sup>[28]</sup>。

生理情况下,人体肠道中寄生着大量的益生菌(probiotics),小肠内的益生菌浓度约为 $10^6$ - $10^{10}$  cfu/L,随着肠道的下行,益生菌的浓度越来越高。空肠主要为革兰阳性需氧菌,回肠主要为革兰阴性厌氧菌。结肠细菌的浓度可增加到 $10^{14}$ - $10^{15}$  cfu/L。在这些益生菌中主要是类杆菌、真杆菌、双歧杆菌和厌氧球菌等。他们对维护肠道菌群平衡起着非常关键的作用,他们

的正常生长可有效地抑制其他致病菌在肠黏膜表面黏附、定植、生长、繁殖<sup>[29]</sup>。

## 4 肠道菌群与肠黏膜屏障

肠道正常菌群和肠黏膜结合形成的机械屏障、免疫屏障与生物屏障不仅发挥着保持机体内环境稳定的作用,而且能有效防止致病物质的入侵和菌群内毒素的位移。人们在研究中逐步发现,肠道菌群通过以下方式对肠黏膜机械屏障调控: (1)肠道正常菌群通过肠上皮细胞间紧密连接蛋白进行调控; (2)有益菌对病原菌的定植产生阻抗作用; (3)肠道菌群抑制肠上皮细胞的凋亡。此外,肠道菌群也可通过酵解作用产生的短链脂肪酸(SCFA)间接促进肠黏膜的修复和生长。肠道正常菌群对肠黏膜免疫屏障功能的调控扮演着双重角色:一方面,作为抗原对肠黏膜存在潜在的危害;另一方面,肠内寄生菌可为肠黏膜细胞提供某些营养成分,维持肠道菌群平衡,激活肠道免疫系统<sup>[30]</sup>。

肠道菌群不仅对肠道黏膜屏障的发育和维持发挥重要作用,而且肠道菌群的平衡还能促进体液免疫和Th细胞应答,从而有助于免疫平衡<sup>[31]</sup>。肠道菌群的组成和数量在具有过敏倾向儿童发生、发展成过敏性疾病过程中起重要作用。sIgA免疫是肠道黏膜免疫的核心成分,儿童肠道黏膜sIgA在维持肠道淋巴细胞对食物的免疫耐受方面十分重要。婴儿和儿童由于肠道微生态平衡能力较差,易发生菌群失调,大量的双歧杆菌、乳酸杆菌等肠道常驻菌的减少,致使肠道黏膜分泌sIgA水平的下降,使肠道黏膜屏障不能有效地阻止食物性抗原的入侵,导致患者血清中出现抗食物蛋白的抗体(IgE),从而诱发超敏反应<sup>[32,33]</sup>。

## 5 肠道菌群与过敏

出生后微生物的定植立刻开始,所有婴儿最初定植的是大肠杆菌和链球菌,生后第1周完成厌氧菌属、拟杆菌属、双歧杆菌属和梭菌属定植。人工喂养婴儿粪便中可以发现以上所有菌株,但母乳喂养的婴儿主要以双歧杆菌和乳酸杆菌占优势,断奶后成人型的肠道菌群逐渐建立<sup>[34]</sup>。

有研究<sup>[35,36]</sup>发现,同样健康的婴儿,在过敏性疾病发生率低的爱沙尼亚和过敏性疾病发生率高的瑞典他们的肠道菌群有很大的不同。前者计数主要为乳酸杆菌和真菌,后者则以梭状芽孢杆菌为主。爱沙尼亚和瑞典的过敏婴儿与非过敏婴儿之间的肠道菌群也显著不同。过敏



的儿童肠道定植乳酸杆菌、双歧杆菌少,然而非过敏儿童主要是大肠杆菌类和金黄色葡萄球菌。Björkstén等<sup>[37]</sup>研究爱沙尼亚和瑞典新生儿并随访到生后第2年发现,与健康婴儿相比,发生过敏的婴儿出生后第1个月定植肠球菌明显减少,生后第1年双歧杆菌定植也较少。而且过敏的婴儿在3 mo时肠道菌群计数主要为梭状芽胞杆菌,6 mo时主要为葡萄球菌属,12 mo时计数拟杆菌属较低。在生后第2年计数金黄色葡萄球菌较高而拟杆菌属和双歧杆菌较低。

Kalliomäki等<sup>[38]</sup>前瞻性临床研究显示新生儿肠道菌群改变先于对饮食和环境过敏原皮肤点刺反应形成。那些后来皮肤点刺试验阳性的新生儿其粪便标本检测肠道梭状芽胞杆菌占优势而双歧杆菌定植较少。王念蓉等<sup>[39]</sup>采用直接快速涂片法分析肠道菌群以及食物过敏婴儿与健康婴儿的大便肠道菌群,发现食物过敏婴儿革兰阳性杆菌比例降低,革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌比例增高,认为食物过敏婴儿与健康婴儿的肠道菌群存在显著性差异,肠道正常菌群的改变可能在食物过敏的发生中起一定作用。王挺<sup>[40]</sup>通过对食物过敏儿童与正常儿童粪便作需氧或厌氧培养、计数与鉴定,结果亦显示食物过敏儿童肠道中的双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌数量与正常儿童差异有显著性,提示食物过敏与肠道菌群失调有密切关系。王小卉等<sup>[41]</sup>定量检测了131例健康无过敏症及100例过敏症婴儿粪便中乳酸杆菌、双歧杆菌和大肠杆菌,发现婴儿肠道菌群处于动态定植过程,食物过敏婴幼儿肠道乳酸杆菌、双歧杆菌数量较健康婴幼儿低,而大肠杆菌数量较健康婴幼儿高。一项对159名高风险婴儿随机安慰剂对照试验显示围产期开始口服肠内益生菌(乳酸杆菌LGG)在出生后第2年特异性湿疹发生率减少了一半<sup>[34]</sup>。

这些研究提示食物过敏与非过敏婴儿间肠道菌群组成确实不同。健康的肠道菌群对促使免疫系统成熟有非常重要的作用。婴儿期肠道菌群的建立和演替决定了小儿免疫系统平衡的时间,肠道菌群的组成和数量,在具有过敏倾向的儿童发生和发展成过敏性疾病的过程中起重要作用,工业化社会改变了环境条件、生活方式和饮食习惯导致肠道菌群的改变可能在食物过敏的发病机制中扮演重要角色。

## 6 益生菌预防和治疗食物过敏

对于过敏体质人群,曾采用避免接触过敏原的

方法来减少过敏的发生,但是效果甚微。避开过敏原只能暂时减轻过敏症状,却不能根治过敏症。于是便出现了诱导免疫耐受的方法,尽管这种方法有一定的可行性,但是,在现在的卫生条件下很难充分接触外界细菌而导致脱敏。所以,基于益生菌的生物特性和对免疫系统反应的特点,益生菌疗法日益受到重视。

益生菌是健康肠道微生物中有益细菌的培养物,具有肠道存活能力,对宿主产生有益、无毒、无害、安全、无不良反应的微生物。益生菌作为肠道微生态的平衡者和肠黏膜免疫系统调节者,最早是被用于特异性湿疹的临床治疗,并取得了较好的效果,之后有不少临床及实验室研究也证实了益生菌对预防和治疗食物过敏有一定的作用。近来的一项研究<sup>[42]</sup>显示益生菌可以诱导过敏性体质儿童体内血浆IL-10和总IgA水平增高。另一项对237名有过敏倾向的婴儿在生后6 mo给予安慰剂或4种益生菌株联合治疗,给予益生菌组在出生后第2年粪便中IgA较高其发生过敏性疾病的风险降低,可能与免疫发育成熟有关<sup>[43]</sup>。自1997年以来,益生菌已经用于治疗食物过敏。有研究给人工喂养有特异性湿疹或牛奶过敏的婴儿口服含有鼠李糖乳杆菌(LGG)完全水解蛋白奶粉可以缓解牛奶过敏婴儿特异性湿疹症状。进一步给母乳喂养有特异性湿疹或牛奶过敏婴儿的母亲口服LGG,结果显示给予LGG组婴儿比对照组过敏性皮炎SCORD评分有了显著改善,母乳喂养组在母亲口服LGG 1 mo后其婴儿的SCORD评分亦有显著改善<sup>[44]</sup>。

为检验益生菌在过敏性疾病中的一级预防效果,Kalliomäki等<sup>[45]</sup>在一项双盲和随机安慰剂对照实验中,分别在分娩前4 wk给予159位有特异性疾病的孕妇安慰剂或LGG,分娩后分别给予其婴儿安慰剂或LGG至生后6 mo,到2岁时给予益生菌组发生特异性湿疹率较给安慰剂组下降了一半,随后7年随访证实在7年内口服LGG组发生湿疹的累积危险度明显低于安慰剂组。黄煌等<sup>[46]</sup>观察卵清蛋白(OVA)肠道致敏小鼠时肠道屏障功能变化,发现与对照组相比,实验组小鼠肠道固有菌群中益生菌乳酸杆菌、双歧杆菌的含量显著降低,条件致病菌大肠杆菌、类杆菌的含量显著升高;肠道黏液中sIgA的含量显著升高;血清DAO含量显著升高,肠系膜淋巴结(MLN)及外周器官细菌易位率显著升高;脾细胞悬液中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T细胞数量显著降低。OVA

## ■同行评价

本文就儿童食物过敏与肠道菌群的关系进行文献复习与综述,有利于促进对儿童食物过敏的进一步认识和理解。

肠道致敏小鼠肠道菌群失调, 肠通透性增高反映肠屏障功能受损, OVA肠道致敏小鼠存在肠道细菌易位现象.  $CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞的下调可能在食物过敏的发生中起重要作用. 张利利等<sup>[47,48]</sup>研究显示食物过敏小鼠肠道内正常菌群发生明显改变, 条件致病菌大肠杆菌、类杆菌的数量高于空白对照组小鼠, 益生菌双歧杆菌、乳酸杆菌数量的则明显减少, 肠系膜淋巴结及外周器官细菌移位率升高. 经双歧杆菌治疗后, 肠道内条件致病菌(大肠杆菌、类杆菌)数量下降, 益生菌(乳酸杆菌、双歧杆菌)明显回升, 肠系膜淋巴结及外周器官细菌移位率降低. 益生菌可以通过占位效应、营养竞争及其分泌的各种代谢产物及细菌素等抑制条件致病菌的过度生长及外来致病菌的入侵, 维持肠道益生菌生长优势, 维持肠道的微生态平衡. 食物过敏时肠道菌群紊乱、肠道屏障功能受损、Th2反应增强, 经双歧杆菌治疗, 上述现象得到有效纠正, 为我们治疗食物过敏提供了一定的线索.

王挺<sup>[32]</sup>研究提示双歧杆菌和乳酸杆菌等益生菌除可减少炎症介质释放, 减轻食物过敏时肠道的炎症反应, 增加肠道屏障功能, 还可抑制Th2介导免疫应答作用, 促进Th1细胞发育, 增加粪便和血中sIgA含量, 预防肠道过敏反应的发生. 卢亚亚<sup>[49]</sup>、唐文静等<sup>[50]</sup>实验研究结果提示, 双歧杆菌对OVA致敏大鼠肠道轴膜屏障有一定程度的保护作用. 益生菌干预能够通过调节模型动物Th1/Th2细胞因子的平衡起到防治食物过敏的作用. 最近一些国外研究<sup>[44,51]</sup>亦证实了益生菌对预防和治疗过敏性疾病确实有一定的作用.

但也有临床研究认为益生菌对食物过敏患者无明确疗效. 有研究发现, 在分娩前即给予罗伊乳杆菌至12 mo的婴儿与对照组相比湿疹累积发生率无差异<sup>[44]</sup>. del Giudice等<sup>[44]</sup>认为人群和益生菌株选择的差异可能导致益生菌治疗食物过敏时存在效果差异, 不同的益生菌株的作用不同, 所产生的细胞因子也是不同的.

随着食物过敏的发病率增加, 人们对其基础发病机制也有了长足认识, 势必将发现更有效的防治措施. 胃肠道是机体与外源性抗原的主要接触部位, 其在对食物抗原及肠道菌群产生免疫耐受的同时还能有效抵御外来病原体的入侵. 一旦肠道的耐受不能建立就会导致疾病的发生. 虽然益生菌作为食品和药品的形式出现以来, 受到人们的青睐, 也有多项研究证实益生菌治疗儿童过敏性疾病的肯定作用, 但是仅

限于实验性治疗, 还没有大规模地应用于临床. 另一方面, 一个菌株若要成为食品添加剂或用于疾病的预防和治疗, 首先必须对胃肠道酸性环境和胆盐有一定的耐受性, 然后黏附于肠黏膜上, 并能定植于肠道中, 牢固地与肠道黏膜结合. 并不是所有菌株都有预防和治疗作用, 不同菌株所产生的细胞因子是不同的. 总之, 益生菌对防治过敏性疾病的发生可能具有适度的作用. 其治疗食物过敏的前景是乐观的, 但需要更进一步的、更多的大样本随机对照临床研究.

## 7 结论

食物过敏与非过敏婴儿间肠道菌群组成确实不同, 儿童食物过敏与肠道黏膜屏障、肠道菌群的相互关系和相互影响值得深入研究. 益生菌对防治过敏性疾病的发生可能具有适度的作用, 但需要更进一步的、更多的大样本随机对照临床研究.

## 8 参考文献

- 1 Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-819
- 2 Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007; 62: 91-96
- 3 Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 878-884
- 4 Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief* 2008; 10: 1-8
- 5 赵京, 陈育智, 文昭明. 婴幼儿和儿童食物过敏的发病机理及临床表现. *中华儿科杂志* 2002; 40: 179-181
- 6 胡燕, 黎海芪. 0-24个月儿童食物过敏的流行病学研究. *中华儿科杂志* 2000; 38: 431-434
- 7 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65
- 8 韩彤妍, 李在玲, 叶鸿瑁. 新生儿和婴儿肠道菌群的构成及影响因素. *实用儿科临床杂志* 2006; 21: 119-121
- 9 Mountzouris KC, McCartney AL, Gibson GR. Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation. *Br J Nutr* 2002; 87: 405-420
- 10 曹军皓, 阎有功. 食物过敏的研究进展. *医学综述* 2011; 17: 1985-1987
- 11 陈洁. 重视食物过敏在儿童胃肠道疾病中的作用. *中*

- 华儿科杂志 2010; 48: 241-243
- 12 Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009; 58: 721-732
- 13 武金宝, 王继德, 张亚历. 肠黏膜屏障研究进展. 世界华人消化杂志 2003; 11: 619-623
- 14 陶金好, 孔宪明, 曹兰芳. 儿童食物过敏发生机制的研究进展. 国际儿科学杂志 2009; 36: 411-413
- 15 邵洁. 儿童食物过敏的诊治进展. 实用儿科临床杂志 2008; 23: 643-645
- 16 Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, Fagarasan S. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 1981-1986
- 17 颜君, 周国华. 肠黏膜生物屏障的研究进展. 医学综述 2011; 17: 3246-3247
- 18 胡燕, 黎海芪, 阳文琳, 陈国民, 瞿平. 食物过敏儿童肠道通透性研究. 第三军医大学学报 2005; 27: 1515-1528
- 19 Mayer L. Mucosal immunity. *Pediatrics* 2003; 111: 1595-1600
- 20 胡燕. 重视开展儿童食物过敏研究. 中国儿童保健杂志 2011; 19: 489-491
- 21 Proust B, Astier C, Renaudin JM, Magueur E, Maurice D, Belcourt C, Yen FT, Kanny G, Bihain BE, Jacquenet S. A murine model of cow's milk protein-induced allergic reaction: use for safety assessment of hidden milk allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009; 41: 85-94
- 22 赵晨野, 赵振林. 食物过敏研究现状和进展. 医药前沿 2011; 1: 97-99
- 23 吕志玲, 黎海芪. 食物抗原早期暴露与儿童食物过敏. 中华儿科杂志 2010; 48: 588-591
- 24 李志川, 郑跃杰. 肠道菌群及免疫. 中国实用儿科杂志 2010; 25: 507-510
- 25 Check E. Link from hygiene to allergies gains support. *Nature* 2004; 428: 354
- 26 Josef Neu, 黄瑛. 肠道微生态与益生菌. 新生儿科杂志 2005; 20: 287-288
- 27 Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005; 54: 317-320
- 28 张琳. 肠道菌群与过敏. 中国实用儿科杂志 2010; 25: 510-512
- 29 高金生, 杨书良. 肠黏膜屏障损伤的原因与机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1540-1544
- 30 雷春龙, 董国忠. 肠道菌群对动物肠黏膜免疫的调控作用. 动物营养学报 2012; 24: 416-422
- 31 Grönlund MM, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen OP, Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F186-F192
- 32 王挺. 食物过敏患儿肠道菌群及sIgA含量的研究. 中国微生态学杂志 2009; 21: 561, 564
- 33 管志远. 分娩方式对婴儿早期免疫系统发育的影响. 中华围产医学杂志 2011; 14: 32-33
- 34 Kalliomäki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 15-20
- 35 Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Björkstén B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 956-961
- 36 Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-346
- 37 Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-520
- 38 Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-134
- 39 王念蓉, 黎海芪. 食物过敏婴儿和健康儿童肠道菌群分析. 中国微生态杂志 2006; 18: 110-111
- 40 王挺. 食物过敏儿童肠道正常菌群的定量调查与分析. 中国微生态学杂志 2006; 18: 355-356
- 41 王小卉, 杨毅, 王莹. 婴儿肠道菌群形成与喂哺方式及食物过敏的关系. 临床儿科杂志 2004; 22: 594-597
- 42 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. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 611-618
- 43 Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 67-73
- 44 del Giudice MM, Leonardi S, Maiello N, Brunese FP. Food allergy and probiotics in childhood. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 Suppl 1: S22-S25
- 45 Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-1079
- 46 黄煌, 郑鹏远, 罗予, 张利利. 食物过敏对小鼠肠道屏障功能及CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1932-1937
- 47 张利利, 郑鹏远, 罗予, 王新亭, 刘志强, 黄煌. 双歧杆菌对食物过敏小鼠肠道屏障功能及Th1/Th2细胞因子的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1091-1097
- 48 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. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 928-934
- 49 卢亚亚, 莫清萍, 张巧玲, 张泉山, 丘小汕. 双歧杆菌对卵清蛋白致敏大鼠肠道黏膜屏障的保护作用. 临床儿科杂志 2009; 27: 825-828
- 50 唐文静, 黄娟, 钟燕, 周侃, 陈兵. 益生菌干预对卵清蛋白过敏小鼠模型的免疫调节作用. 上海交通大学学报(医学版) 2010; 30: 4-8
- 51 Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 223-227

编辑 张姗姗 电编 闫晋利