

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423181

· 鼻-鼻窦疾病专栏 ·

肠道菌群改变与儿童变应性鼻炎的相关性研究

任润媛, 雷刚, 赵颜俐, 陈梦兰, 刘学良

(重庆市中医院耳鼻咽喉头颈外科, 重庆 400021)

摘要: **目的** 探讨肠道菌群改变与儿童变应性鼻炎(AR)的相关性。**方法** 纳入2021年10月—2022年6月确诊为AR的患儿38例,男21例,女17例,年龄5~7岁,平均年龄5.85岁;另纳入正常儿童38例作为健康儿童组,男23例,女15例,年龄5~7岁,平均年龄5.80岁。分别收集两组粪便进行高通量测序,并对两组的临床资料进行统计学分析。**结果** AR患儿肠道菌群Alpha多样性Chao1、Observed species、Shannon、Simpson、Faith's pd、Pielou_e指数较健康儿童明显降低。两组Beta多样性存在差异。两组在门水平放线菌门、拟杆菌门等,属水平拟杆菌属、双歧杆菌属等存在差异。体重($P=0.024$)、被动吸烟($P=0.006$)、变应性家族史($P<0.001$)、家庭居住地($P=0.017$)、有无湿疹($P=0.011$)、新生儿期是否使用抗生素($P<0.001$)、是否母乳喂养 >3 个月($P=0.003$)、是否为剖腹产($P=0.043$)均有可能作为AR发病的影响因素。**结论** AR患儿肠道菌群多样性与健康儿童相比发生了变化,肠道菌群生态系统的多样性、稳定性降低,多种特定菌种丰度显著改变。肠道菌群失衡可能是促进儿童AR发生发展的一个重要因素。

关键词: 变应性鼻炎;儿童;风险因素;肠道菌群

中图分类号:R765.21

Correlation between changes in intestinal flora and allergic rhinitis in children

REN Runyuan, LEI Gang, ZHAO Yanli, CHEN Menglan, LIU Xueliang

(Department of Otolaryngology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between changes in intestinal flora and allergic rhinitis (AR) in children. **Methods** A total of 38 children diagnosed with AR from October 2021 to June 2022 in our department were included as the case group (21 males and 17 females, aged from 5 to 7 years with an average age of 5.85), and 38 normal children were included as the control group (23 males and 15 females, aged from 5 to 7 years, with an average age of 5.80). Stool specimens of the two groups were collected for high-throughput sequencing, and their clinical data were statistically analyzed. **Results** The Alpha diversity indexes of intestinal flora as Chao1, Observed species, Shannon, Simpson, Faith's pd and Pielou_e in children with AR were significantly lower than those in the healthy ones. Beta diversity was different between the two groups. There were differences between the two groups on the levels of Actinobacteria and Bacteroidetes, and on the levels of Bacteroides and Bifidobacterium. Body weight ($P=0.024$), passive smoking ($P=0.006$), family history of anaphylaxis ($P<0.001$), family residence ($P=0.017$), presence of eczema ($P=0.011$), use of antibiotics during the neonatal period ($P<0.001$), breastfeeding >3 months ($P=0.003$), caesarean section ($P=0.043$) may be the influencing factors of AR. **Conclusions** The diversity of intestinal flora in children with AR is changed compared with that in healthy children. The diversity and stability of intestinal flora ecosystem are decreased, and the abundance of several specific bacterial species is significantly changed. Imbalance of intestinal flora may be an important factor in promoting the development of AR in children.

Keywords: Allergic rhinitis; Children; Risk factors; Intestinal flora

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM123);重庆市科研机构绩效激励引导专项项目(jxyn2020-2);重庆市中医院熊大经名老中医药专家传承工作室建设项目(cqzymzygzs-010)。

第一作者简介:任润媛,女,博士,主治医师。Email:scmyrry@163.com

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的变应性疾病, 近年发病率呈上升趋势^[1]。国内学者对儿童 AR 的发病率进行了多次地域性或多中心研究, 儿童 AR 的确诊率达到了 10.80% ~ 21.09%, 且有逐年升高的趋势^[2-3]。儿童 AR 不但发病率高, 且与儿童支气管哮喘及阻塞性呼吸睡眠暂停低通气综合征密切相关, 对儿童的身体健康及学习生活造成严重影响^[4-5]。此外, AR 患儿的整体认知及言语、记忆、执行功能均受损, 并常常合并焦虑抑郁^[6]。目前针对该病的治疗方法存在不足: 药物治疗远期疗效差, 免疫疗法治疗时间长、患者依从性差、且免疫治疗目前主要针对螨虫过敏的患者, 应用存在局限性。因此, 探索儿童 AR 新的治疗靶点, 具有重要的科学及临床意义。

肠道是人体重要的免疫器官, 大量的菌群存在于肠道内。既往研究表明, 肠道微生物不但影响肠道本身的内环境和功能, 而且还通过肠道黏膜免疫、肠道微生物代谢物的调节作用, 参与人体各种呼吸道疾病的发生和发展^[7]。关于肠道菌群与呼吸道疾病特别是气道变应性疾病的相关性, 目前主要集中在肠道菌群与哮喘的研究^[8], 而对于儿童 AR 少有报道。本研究拟通过对 AR 患儿和健康儿童的粪便进行高通量测序, 初步探讨 AR 患儿肠道菌群变化与疾病的关系, 为探索以肠道菌群为靶点治疗儿童 AR 提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究拟纳入重庆市中医院耳鼻咽喉科 2021 年 10 月—2022 年 6 月确诊为 AR 组患儿 38 例, 男 21 例, 女 17 例; 年龄 5 ~ 7 岁, 平均年龄 5.85 岁。按年龄和性别相匹配的原则, 另将正常儿童 38 例列入健康儿童组, 男 23 例, 女 15 例; 年龄 5 ~ 7 岁, 平均年龄 5.80 岁。研究经重庆市中医院伦理委员会讨论通过 (伦理号: 2021-ky-42), 所有患儿家长均签署知情同意书。所有入组儿童均由临床医师进行评估, 收集其居住情况、出生情况、变应性疾病史、母乳喂养史、父母吸烟史、父母变应性疾病史等临床资料收集。并对所有入组儿童进行身体质量指数 (body mass index, BMI) 测量: 早、晚各测量 1 次, 精确到小数点后 2 位, 单位为 m。BMI = 体重 (kg) ÷ [身高 (m) × 身高 (m)], 取平均值。

1.2 纳入标准与排除标准

AR 患儿纳入标准: 所有患儿符合《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2010 年, 重庆)》诊断标准; 年龄 5 ~ 7 岁, 症状呈常年、持续性。AR 患儿排除标准: 排除重度营养不良、贫血者, 伴有其他系统严重疾病; 其精神异常无法配合治疗或影响疗效评价者; 伴有免疫缺陷者; 近 2 个月内出现腹泻或服用益生菌制剂者; 入组前 1 周使用抗生素者; 入组前 2 周应用全身糖皮质激素、抗组胺药、免疫调节剂者; 出生胎龄 < 32 周者。

健康儿童纳入标准: 相同时期, 年龄 5 ~ 7 岁, 且在医院进行健康体检的正常儿童。健康儿童排除标准: 近 2 个月内出现腹泻或服用益生菌制剂者; 近 1 个月曾患任何呼吸道、消化道及变应性疾病者; 入组前 1 周使用抗生素者; 入组前 2 周应用全身糖皮质激素、抗组胺药、免疫调节剂者; 有哮喘病史者; 出生胎龄 < 32 周者。

1.3 样本收集及处理

将收集到的大便样本放入 -80 °C 冰箱冻存。使用 Fast DNA SPIN 提取试剂盒, 按照使用说明, 提取细菌基因组 DNA 样本。所得产物送至上海派森诺生物技术公司进行高通量测序。

1.4 序列处理

采用 Illumina 平台对群落 DNA 片段进行双端 (Paired-end) 测序。根据 QIIME2dada2 分析程序或 Vsearch 软件的分析程序进行序列去噪或 OTU 聚类。按照 ASV/OTU 在不同样本中的分布, 对各样本的 Alpha 多样性进行了评价, 并用稀疏曲线评估测序深度是否适当。在 ASV/OTU 层面上, 对各样本的距离矩阵进行计算, 并采用多种非监督的排序、聚类手段, 并根据相关统计检验的方法, 对不同样本组之间的 Beta 多样性差异及差异显著性进行评估。在物种分类组成层面, 通过各种非监督、监督的排序、聚类、建模等方法, 并根据相关统计检验的方法, 进一步测量不同样本组间的物种丰度组成差别, 并试图寻找相关标志物种。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 26.0 进行统计分析。临床资料两组间比较采用 χ^2 检验。Alpha 多样性采用 Mann-Whitney *U* 检验或独立样本 *t* 检验进行分析, Beta 多样性采用 permanova 检验进行分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并进行独立样本 *t* 检验, 不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 并进行 Mann-whitney *U* 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有

统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

纳入研究的两组儿童性别无明显差异($P = 0.642$),年龄无明显差异($U = 712.500, P = 0.921$),两组之间家庭中是否饲养宠物($P = 0.387$)无明显差异。另外,两组之间体重($P = 0.024$)、被动吸烟($P = 0.006$)、变应性家族史($P < 0.001$)、家庭居住地($P = 0.017$)、有无湿疹($P = 0.011$)、是否新生儿期使用抗生素($P < 0.001$)、是否母乳喂养 > 3 个月($P = 0.003$)、是否为剖腹产($P = 0.043$)等均有明显差异。具体见表1。

2.2 Alpha多样性分析

我们通过 MannWhitney U 检验或独立样本 t 检验对两组儿童肠道菌群 Alpha 多样性进行差异分析,具体结果见表2。结果提示:AR 患儿肠道菌群丰富度、多样性、均匀度低于健康儿童。见图1。

2.3 Beta多样性分析

我们使用主坐标 PCoA 分析两组菌群整体微生物组成差异,使用 PCA 分析两组样本门水平和属水平菌落差异,结果显示:AR 患儿肠道菌群与健康儿童相比整体物种组成存在差异($q = 0.001, P = 0.001$)(图2A),两组之间在门水平和属水平菌落组成均存在差异(图2B、C)。

2.4 两组样本门、属水平差异菌种

基于细菌 OTUs 水平的多变量聚类分析,我们对门水平和属水平主要的差异菌种进行分析,结果显示:门水平相对丰度前4的菌种中,放线菌门在 AR 患儿肠道菌群中较健康儿童明显下调($U = 350.000, P < 0.001$)、拟杆菌门在 AR 患儿肠道菌群中较健康儿童明显上调($U = 446.000, P = 0.004$),厚壁菌门、变形菌门在两组间无明显差异。属水平相对丰度前3的菌种中,拟杆菌属、粪杆菌属在 AR

患儿肠道菌群中较健康儿童明显上调($U = 523.000, P = 0.039; U = 464.000, P = 0.007$),双歧杆菌属在 AR 患儿肠道菌群中较健康儿童明显下调($U = 332.000, P < 0.001$)。见图3。

2.5 两组样本门、属水平关键标志物种

基于 LEfSe 富集分析寻找 AR 患儿和健康儿童之间稳定差异标志物种,然后通过 Wilcoxon 秩和检验统计其显著性。发现有41个物种在 AR 患儿中

表1 两组临床资料分析 [例(%)]

| 因素 | AR组 | 健康儿童组 | χ^2 | P |
|---------------|-----------|-----------|----------|--------|
| 性别 | | | 0.216 | 0.642 |
| 男 | 21(55.26) | 23(60.53) | | |
| 女 | 17(44.74) | 15(39.47) | | |
| BMI | | | 5.067 | 0.024 |
| 正常 | 26(68.42) | 34(89.47) | | |
| 肥胖 | 12(31.58) | 4(10.53) | | |
| 宠物 | | | 0.748 | 0.387 |
| 有 | 6(15.79) | 9(23.68) | | |
| 无 | 32(84.21) | 29(76.32) | | |
| 被动吸烟 | | | 7.664 | 0.006 |
| 是 | 23(60.53) | 11(28.95) | | |
| 否 | 15(39.47) | 27(71.05) | | |
| 变应家族史 | | | 23.356 | <0.001 |
| 有 | 31(81.58) | 10(26.32) | | |
| 无 | 7(18.42) | 28(73.68) | | |
| 居住地 | | | 5.684 | 0.017 |
| 城市 | 33(86.84) | 24(63.16) | | |
| 农村 | 5(13.16) | 14(36.84) | | |
| 湿疹 | | | 6.481 | 0.011 |
| 有 | 22(57.89) | 11(28.95) | | |
| 无 | 16(42.11) | 27(71.05) | | |
| 新生儿期用抗生素 | | | 12.952 | <0.001 |
| 是 | 21(55.26) | 6(15.79) | | |
| 否 | 17(44.74) | 32(84.21) | | |
| 母乳喂养 > 3 个月 | | | 8.901 | 0.003 |
| 是 | 12(31.58) | 25(65.79) | | |
| 否 | 26(68.42) | 13(34.21) | | |
| 剖腹产 | | | 4.094 | 0.043 |
| 是 | 15(39.47) | 7(18.42) | | |
| 否 | 23(60.53) | 31(81.58) | | |

注:AR(变应性鼻炎);BMI(身体质量指数)。下同。

表2 两组患儿 Alpha 多样性分析 [$M(P_{25}, P_{75})$]

| 分组 | 相关指数 | | | | | |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| | Chao1 | Observed species | Shannon($\bar{x} \pm s$) | Simpson | Faith's spd | Pielou_e |
| AR组 | 295.393 (209.158,405.774) | 257.000 (186.325,340.000) | 5.559 \pm 0.887 | 0.948 (0.930,0.965) | 29.916 (25.257,36.832) | 0.675 (0.636,0.719) |
| 健康儿童组 | 402.197 (307.424,1633.355) | 366.050 (272.050,1267.875) | 6.261 \pm 1.060 | 0.966 (0.942,0.976) | 38.150 (30.380,87.982) | 0.712 (0.655,0.738) |
| $U(t)$ | 464.000 | 441.000 | (3.130) | 477.000 | 463.000 | 518.000 |
| P | 0.007 | 0.004 | 0.003 | 0.011 | 0.007 | 0.034 |

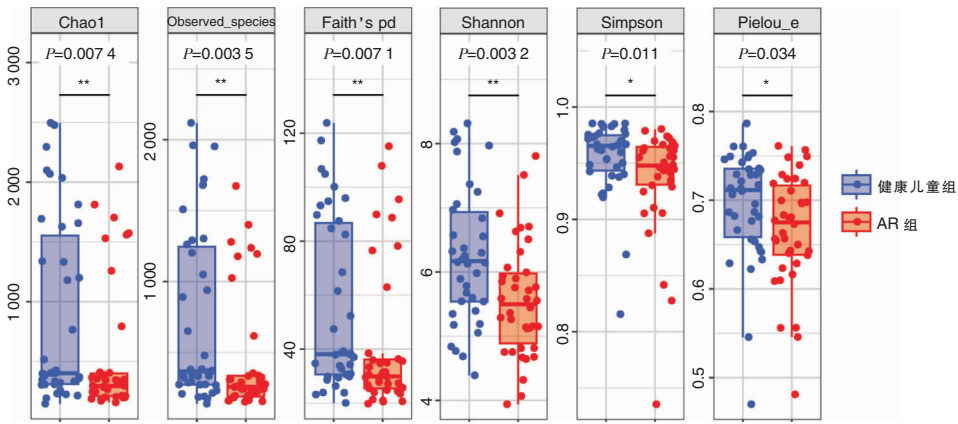


图 1 两组肠道微生物群的 Alpha 多样性指数分析 注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

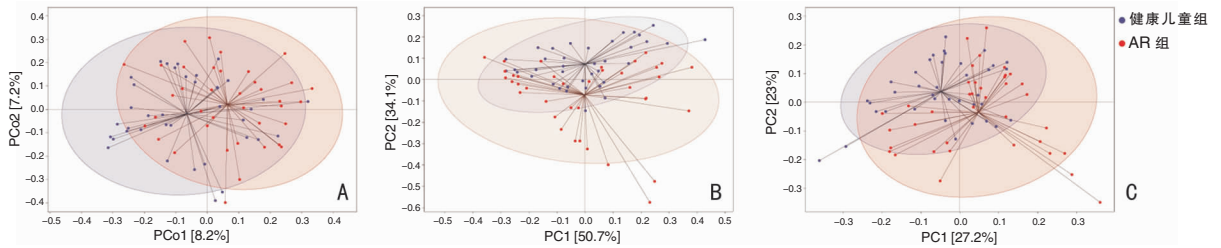


图 2 两组肠道微生物群的 Beta 多样性分析 A: 主坐标 PCoA 分析显示两组样本整体菌落差异; B: 两组样本门水平菌落差异; C: 两组样本属水平菌落差异

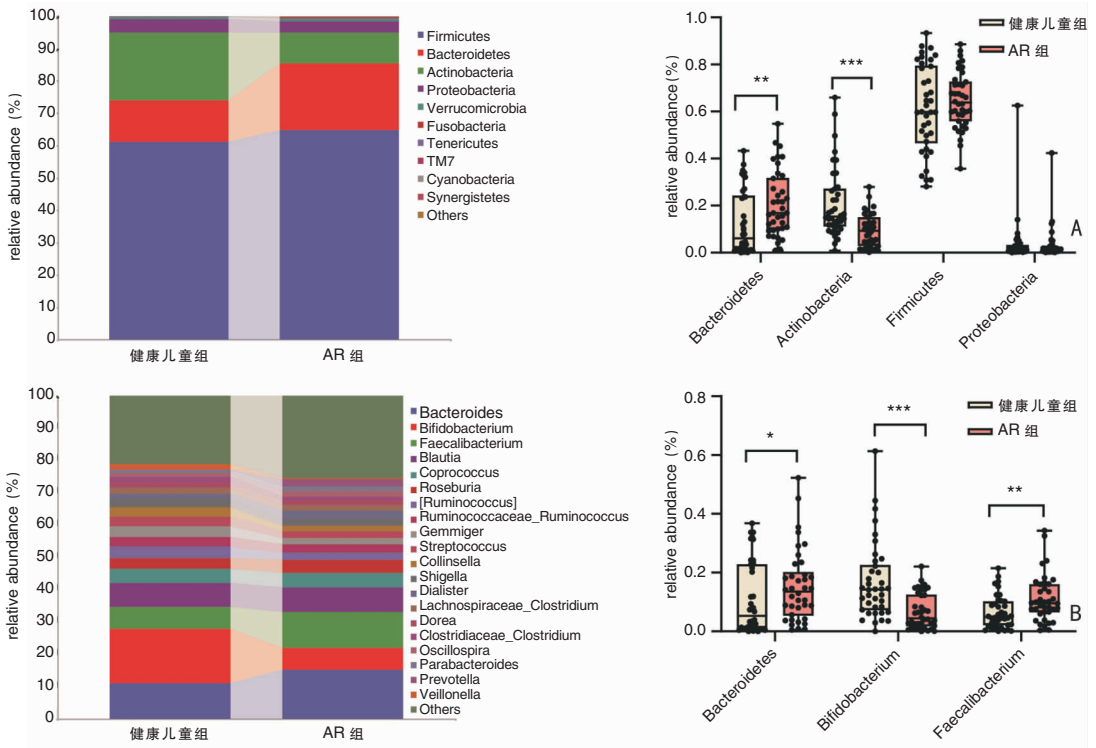


图 3 两组样本门、属水平差异菌种分析 A: 门水平微生物组成变化和差异; B: 属水平微生物组成变化和差异 注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。拟杆菌门 (Bacteroidetes); 软壁菌门 (Tenericutes); 梭杆菌门 (Fusobacteria); 放线菌门 (Actinobacteria); 疣微菌门 (Verrucomicrobia); 枝菌属 (Alistipes); 拟杆菌属 (Bacteroides); 粪杆菌属 (Faecalibacterium); 脱硫弧菌属 (Desulfovibrio); 双歧杆菌属 (Bifidobacterium); 鞘氨醇单胞菌属 (Sphingomonas); 杆菌属 (Turicibacter); 优/真杆菌属 (Eubacterium); 伊格尔兹氏菌 (Eggerthella); 罗尔斯通氏菌 (Ralstonia); 瘤胃球菌 (Ruminococcus)。下同。

显著富集, 25 个物种在健康儿童中显著富集 (LEfSe: $P < 0.05$, $q < 0.1$, $LDA > 2.0$) (图 4A)。随后, 我们进一步通过调用 q2-sample-classifier 中的 “classify_samples_ncv” 函数进行随机森林分析以及巢式分层交叉检验, 寻找门水平和属水平丰度前 20 的关键标志物种, 结果显示: AR 患儿肠道菌群较健康儿童门水平: 拟杆菌门、软壁菌门、梭杆菌门等增加, 放线菌门、疣微菌门等减少 (图 4B), 另枝菌属、拟杆菌属、粪杆菌属、脱硫弧菌属等增多, 双歧杆菌属、鞘氨醇单胞菌属、杆菌属、优/真杆菌属、伊格尔兹氏菌、罗尔斯通氏菌、瘤胃球菌等减少 (图 4C)。

3 讨论

我们对儿童肠道菌群 α 多样性进行差异分析, 发现 AR 患儿肠道菌群丰富度、多样性、均匀度较健康儿童明显下降, 且整体菌落存在显著差异 (图 1、2)。这个结果也与 Yamaguchi 等^[9]的研究结果一致, 菌群丰富度代表了菌群生态环境的复杂性, 多样性代表着菌群所处的生态系统的稳定性, 均匀度代表菌群生态系统的健康程度。菌群丰富度、多样性、均匀度越高, 菌群的生态性也就越好, 抵抗外来细菌或是其他微生物入侵的能力也就越强, 但肠道菌群

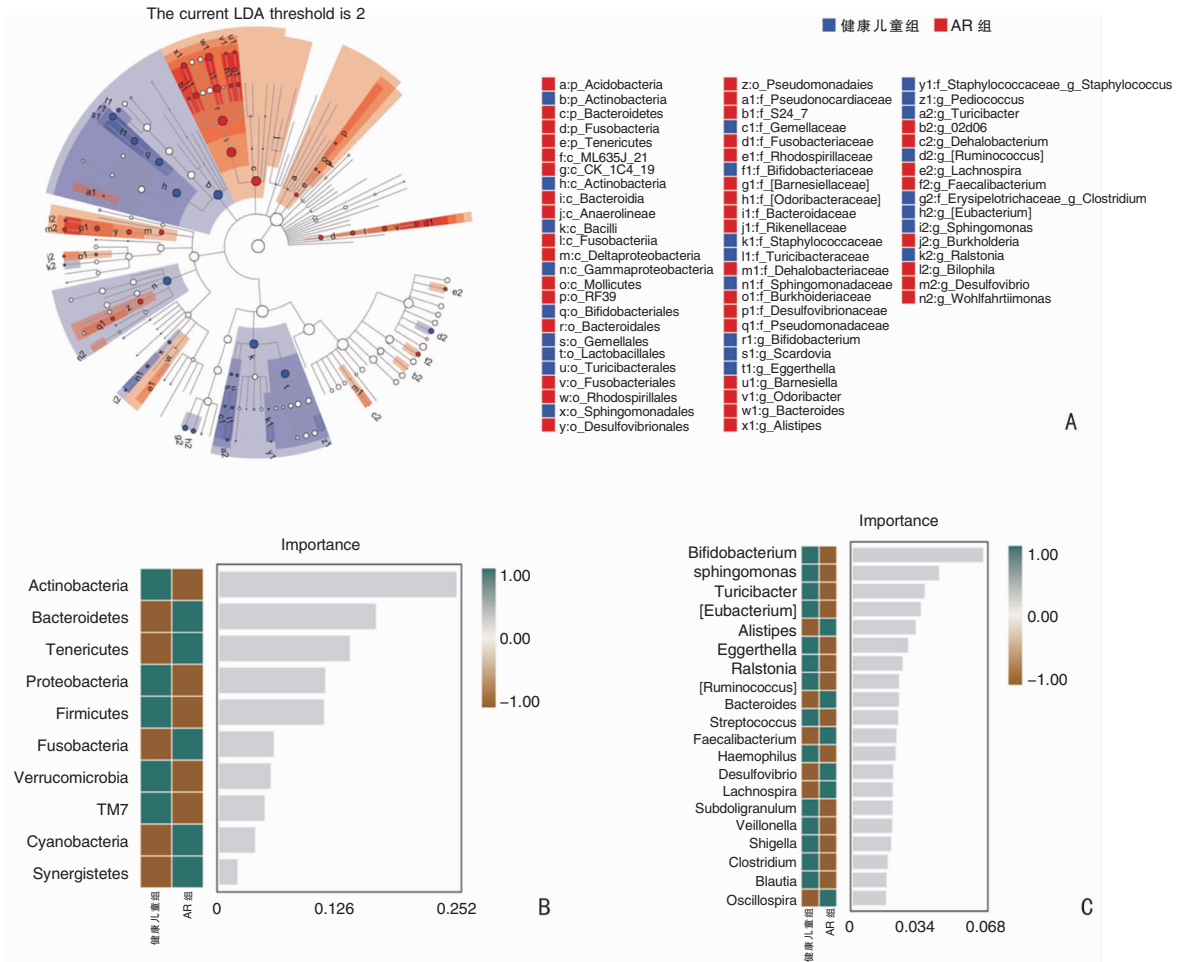


图 4 两组样本关键标志物种差异分析 A: LEfSe 富集分析显示两组之间稳定差异标志物种; B: 随机森林分析显示门水平两组之间关键标志物种; C: 随机森林分析显示属水平两组之间关键标志物种

改变与AR的因果关系目前仍未得到明确。参考我们之前的临床数据分析,剖腹产、新生儿期使用抗生素、居住地均是影响AR的发病因素,同时也有可能影响儿童的肠道菌群,因此,我们猜测AR患儿肠道菌群的改变可能在发病前就已出现,换句话说,肠道菌群的改变可能是AR发病的重要诱因之一,这需要我们未来进一步研究来验证。

我们进一步通过多变量聚类分析、LEfSe富集分析、随机森林分析寻找稳定差异物种,我们发现与健康儿童相比,AR患儿肠道菌群中门水平拟杆菌门等增加,放线菌门等减少(图3A、4A、4B)。属水平拟杆菌属等增加,双歧杆菌属等减少(图3B、4A、4C)。其中,我们发现拟杆菌在AR患儿中是增加的。既往研究发现:肠道拟杆菌产生的丝氨酸棕榈酰转移酶促进鞘脂的合成及吸收,是机体鞘脂的重要来源^[10]。鞘脂的代谢产物1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)通过与不同的受体结合发挥着复杂的调控作用, S1P是一种具有多种生物学活性的脂质,主要通过鞘脂降解生成^[11]。研究表明,鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, S1P/SPHK)信号通路是参与肥大细胞活化和炎症的重要通路^[12]。S1P/SPHK通路还可调节其下游细胞因子,而诱导促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6等的产生^[13]。既往研究表明S1P抑制剂FTY720可以抑制AR模型中的炎症^[14]。因此我们可以大胆猜测:AR患儿肠道菌群拟杆菌增加导致鞘脂生成增多,进一步导致鞘脂代谢衍生物S1P生成增多,通过S1P/SPHK通路调控TNF- α 、IL-1 β 、IL-6,进而参与鼻腔的变态反应性炎症。这为我们进一步研究AR与肠道菌群的关系提供了新的思路。同时,我们也发现与健康儿童相比,AR患儿肠道菌群中的双歧杆菌是减少的。双歧杆菌作为一种益生菌,已得到广泛应用。既往研究表明:双歧杆菌通过恢复辅助性T细胞2(helper T cells 2, Th2)/调节性T细胞(regulation T cells, Treg)失衡来缓解AR小鼠鼻腔炎症^[15]。结合本研究结果,为双歧杆菌治疗AR的临床应用提供了理论依据。

我们通过对38例健康儿童及38例AR患儿进行临床病例分析,发现肥胖、被动吸烟、有过敏性家族史、湿疹病史、剖腹产婴儿、新生儿期使用抗生素均为AR发病高危因素,而农村居住、母乳喂养则为保护因素(表1)。肥胖会导致脂肪细胞肥大,脂肪细胞可以分泌促炎细胞因子IL-6、TNF- α 等,导致机

体处于炎症状态^[16]。另外,亦有研究提示:肥胖会增加儿童AR的发病率^[17]。因此,肥胖患儿自身的慢性炎症有可能成为AR发病重要诱因。患儿被动吸烟的过程会导致呼吸道纤毛受损,会增加患AR的风险^[18]。既往研究表明,变应性疾病的发生与遗传因素显著相关^[19]。AR与湿疹均属于变应性疾病,在AR患儿中湿疹的发病率较高^[20],在本次临床资料分析中,我们也得到相同的结论。根据卫生假说,居住在农村的儿童,其早期接触各种微生物的几率高,更有利于免疫平衡的建立,降低变应性疾病的发病风险^[21]。母乳中含有大量溶菌酶和免疫因子,可以显著降低机体IgE的产生,进而降低AR的发生几率^[22]。肠道菌群与AR密切相关,在生命早期,肠道菌群稳定状态的建立对人体的免疫起着关键的作用^[23]。在新生儿期使用抗生素,必然会破坏肠道菌群的稳态,导致AR的发生^[4]。剖宫产婴儿早期肠道菌群的建立不佳,同样对机体免疫造成影响,进而导致AR发病率增加^[1]。

综上所述,通过本次研究,我们发现AR患儿肠道菌群与健康儿童存在显著差异,并寻找到了关键菌种,结合既往文献,拟杆菌、双歧杆菌可能在AR发生、发展中发挥重要作用,具体机制仍需进一步探索。以拟杆菌、双歧杆菌为关键菌种,探索儿童AR新的治疗靶点,具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] Zhang Y, Zhang L. Increasing prevalence of allergic rhinitis in China[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(2):156-159.
- [2] Zhang Y, Zhang J, Liu S, et al. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing[J]. Laryngoscope, 2013, 123(1):28-35.
- [3] Chen Y, Zhu J, Lyu J, et al. Association of maternal prepregnancy weight and gestational weight gain with children's allergic diseases[J]. JAMA Network Open, 2020, 3(9):e2015643.
- [4] Richards M, Ferber J, Swor E, et al. Intrapartum antibiotics and childhood asthma and allergic rhinitis: a retrospective cohort study[J]. BJOG, 2022, 129(5):722-730.
- [5] D'Elia C, Gozal D, Bruni O, et al. Allergic rhinitis and sleep disorders in children-coexistence and reciprocal interactions[J]. J Pediatr (Rio J), 2022, 98(5):444-454.
- [6] 高东升, 杨晓燕, 王鑫, 等. 儿童变应性鼻炎对认知功能及情绪的影响[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(5):88-91.
- [7] Prasanthan AT, Damodaran A, Kumar NS, et al. Deducing the interplay between gut flora and respiratory diseases: A new thera-

- peptic strategy? [J]. *Indian J Microbiol*, 2023, 63(1):1-17.
- [8] Jin Q, Ren F, Dai D, et al. The causality between intestinal flora and allergic diseases: Insights from a bi-directional two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1121273.
- [9] Yamaguchi T, Nomura A, Matsubara A, et al. Effect of gut microbial composition and diversity on major inhaled allergen sensitization and onset of allergic rhinitis[J]. *Allergol Int*, 2023, 72(1):135-142.
- [10] Brown EM, Ke X, Hitchcock D, et al. Bacteroides-derived sphingolipids are critical for maintaining intestinal homeostasis and symbiosis[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(5):668-680. e7.
- [11] Sukocheva OA, Lukina E, McGowan E, et al. Sphingolipids as mediators of inflammation and novel therapeutic target in inflammatory bowel disease[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 120:123-158.
- [12] Jo H, Shim K, Jeoung D. The crosstalk between FcεRI and sphingosine signaling in allergic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):13892.
- [13] Ebenezer DL, Fu P, Suryadevara V, et al. Epigenetic regulation of pro-inflammatory cytokine secretion by sphingosine 1-phosphate (S1P) in acute lung injury: Role of S1P lyase[J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 63:156-166.
- [14] Kleinjan A, Van Nimwegen M, Leman K, et al. Topical treatment targeting sphingosine-1-phosphate and sphingosine lyase abrogates experimental allergic rhinitis in a murine model [J]. *Allergy*, 2013, 68(2):204-212.
- [15] 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.
- [16] Rivera-Úlvarez M, Córdova-Ramírez AC, Elías-De-La-Cruz GD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and thrombocytopenia IV: its association with granulocytopenia [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2022, 44(4):491-496.
- [17] Harugop AS, Walia A, Havaldar RR, et al. Correlation between allergic rhinitis and body mass index: An observational study[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 74(Suppl 2):1033-1036.
- [18] Wong RS, Tung KTS, Leung HE, et al. Comorbidity of ADHD and allergic diseases in early adolescence: The role of parental smoking at home[J]. *Curr Psychol*, 2022:1-9.
- [19] Choi BY, Han M, Kwak JW, et al. Genetics and epigenetics in allergic rhinitis[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(12):2004.
- [20] Lee SL, Lau YL, Wong WHS, et al. Childhood wheeze, allergic rhinitis, and eczema in Hong Kong ISAAC Study from 1995 to 2015[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(24):16503.
- [21] Heldin J, Malinowski A, Johannessen A, et al. Clinical remission of asthma and allergic rhinitis-in a longitudinal population study [J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15:1569-1578.
- [22] Hsu YL, Huang HC, Su TY, et al. Early life factors associated with preschool wheezing in preterm infants[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(9):732.
- [23] Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(2):108-352.

(收稿日期:2023-06-06)

本文引用格式:任润媛,雷刚,赵颜俐,等. 肠道菌群改变与儿童变应性鼻炎的相关性研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(2):25-31. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423181
Cite this article as: REN Runyuan, LEI Gang, ZHAO Yanli, et al. Correlation between changes in intestinal flora and allergic rhinitis in children[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(2):25-31. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423181