

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423168

· 综述 ·

肠道微生物菌群对变应性鼻炎的影响

马永利¹, 安云芳², 韩兰¹, 赵长青²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030001)

摘要: 变应性鼻炎(AR)主要是由免疫球蛋白E(IgE)介导的多种免疫细胞及细胞因子参与的I型变态反应。目前AR的患病率呈逐年上升的趋势,临床治疗中存在诸多问题,其发病机制有待进一步的研究。近年来,随着对肠道菌群研究的深入,人们发现肠道菌群及其代谢物可通过神经、免疫及内分泌通路与多个器官发生交互作用,如通过调节免疫系统进而影响哮喘、AR等变应性疾病,因此肠道菌群紊乱或许是AR发病的机制之一。故本文将从肠道菌群、肠道菌群对免疫系统的影响、肠道菌群与AR的关系以及应用益生菌、益生元、细菌裂解产物改善菌群失调治疗AR的相关研究进行综述,为治疗AR提供新的参考依据。

关键词: 变应性鼻炎; 肠道菌群; 免疫系统; 益生菌; 益生元; 细菌裂解产物

中图分类号: R765.21

Effect of intestinal microbiota on allergic rhinitis

MA Yongli¹, AN Yunfang², HAN Lan¹, ZHAO Changqing²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Allergic rhinitis(AR) is a type I allergic reaction mainly mediated by immunoglobulin E(IgE), which is involved in various immune cells and cytokines. At present, the prevalence of AR is increasing year by year. There are many problems in clinical treatment, and its pathogenesis needs further study. Recently, the in-depth study of intestinal microbiota found that intestinal microbiota and its metabolites could interact with multiple organs through neural, immune and endocrine pathways. For example, the regulation of the immune system affected asthma, AR and other allergic diseases. Therefore, intestinal microbiota disorders may be one of the mechanisms of the pathogenesis of AR. In this paper, we reviewed intestinal microbiota, the impact of intestinal microbiota on immune system, the relationship between intestinal microbiota and AR, as well as the application of probiotics, prebiotics and bacterial lysates. It will provide a new reference for the treatment of AR.

Keywords: Allergic rhinitis; Intestinal microbiota; Immune system; Probiotics; Prebiotics; Bacterial lysates

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是全球性健康问题,易反复发作,困扰着全球约5亿人^[1]。自20世纪60年代以来,AR的患病率持续上升。近年来,我国主要大中城市AR的平均患病率从11.1%升高到17.6%^[2]。AR主要临床表现包括鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕等,可导致睡眠障碍,甚至降低生活质量,严重影响日常生活、工作、学习。目前AR的治疗以药物治疗、免疫治疗、环境控制、患者教育为主的四位一体的治疗方案,其中药物治疗以鼻用糖皮

质激素、鼻用和口服抗组胺药以及口服白三烯受体拮抗剂为主^[3-4],但治疗效果不尽人意,仍有较多的AR患者饱受困扰,究其原因除患者依从性及对疾病的认知等因素外,最主要的是该疾病目前发病机制尚未完全明确,有待进一步研究并探索新的治疗策略。以往的研究认为AR与遗传、生活环境等因素密切相关,新近的研究表明肠道微生物菌群的异常可通过肺肠轴影响免疫系统引发机体免疫失衡^[4-6],从而对AR等变应性疾病的发生发展产生一

基金项目:国家自然科学基金(82171119, 82171120);山西省自然科学基金项目(201901D111386);山西省卫生健康委员会应用研究项目(20200076)。

第一作者简介:马永利,女,在读硕士研究生。

通信作者:安云芳,Email:ayfent@126.com

定的影响。因此,本文就肠道菌群、肺肠轴与 AR 的相关性作一综述。

1 肠道微生物菌群

在生命早期,胎儿肠道内是没有任何微生物的。在自然分娩的过程中,胎儿接触母体产道、口腔、皮肤等微环境中的菌群,从而引发肠道微生物菌群的定植,初次建立个体专属的肠道微生物菌群。在该过程中,分娩方式、喂养方式、环境、药物等都会干扰新生儿肠道菌群的定植及建立^[7]。其中分娩方式是新生儿细菌群落组成的主要决定因素,经阴道分娩的胎儿,肠道定植的微生物菌群与母体的阴道菌群相似,主要是乳酸菌、普雷沃菌、拟杆菌^[8]。剖宫产分娩的胎儿,肠道定植菌与母体皮肤的菌群类似,以葡萄球菌、丙酸菌、棒状杆菌为主^[8]。其次喂养方式也影响着早期肠道微生物菌群的定植。母乳喂养的婴儿肠道菌群以双歧杆菌为主^[9]。除此之外,早期的生活环境也会影响肠道微生物群群的建立。早在1989年英国学者 Strachan 提出的卫生假说认为生命早期微生物的暴露有利于肠道微生物菌群的形成。例如在农场长大的孩子后期罹患变应性疾病的风险较城市长大的孩子低,这可能归因于农场环境中丰富的微生物菌群产生的内毒素等可诱导肠上皮细胞及肠道免疫细胞的发育,因此在幼年时期肠道菌群可刺激机体免疫系统的发育,并刺激天然和适应性免疫发挥免疫调节作用,同时诱导 T 调节细胞增殖和分化发挥免疫抑制作用,诱导气道产生免疫耐受,使得胎儿时期辅助性 T 细胞(T help cells, Th) 2 为优势的免疫反应向 Th1 型为主的免疫反应过渡。一项研究表明,婴儿期接触宠物(猫或狗)可以降低6~7岁时血清中总免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)的水平,且接触2个甚至多个宠物的婴儿较接触一个宠物的婴儿总 IgE 水平更低^[10]。但伴随着公共卫生条件的改善,胎儿时期接触的细菌病毒等微生物减少,降低了微生物菌群对机体的“保护性作用”,增加了变应性疾病的易感性。

在肠道内初始定植的微生物是兼性厌氧菌,如乳酸杆菌、葡萄球菌,随后逐渐被专性厌氧菌如双歧杆菌、拟杆菌代替。在健康的成人中,拟杆菌属、粪杆菌属和双歧杆菌属是最常见的属^[11]。根据个体中存在的优势属可将肠道菌群分为3种“肠型”:拟杆菌属、普雷沃菌属和瘤胃球菌属^[12]。经常食用高蛋白和动物脂肪的个体往往具有拟杆菌属肠型,而

地中海饮食与普雷沃菌属肠型相关^[13-14]。

2 肠道微生物菌群影响免疫系统的机制

在母乳喂养的新生儿肠道内,含量较高的双歧杆菌可以激活肠上皮下的浆细胞产生分泌型免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)^[15-16]。肠道分段丝状细菌(segmented filamentous bacteria, SFB)可以诱导 Th 17 细胞分化^[17],而早期肠道共生梭菌的定植可以诱导调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的发育^[18]。双歧杆菌丰度高的婴儿体内 Treg 相关细胞因子白介素(interleukin, IL)-27、IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂水平升高^[9]。以上发现提示肠道菌群可以影响细胞因子的产生、免疫细胞的发育。

在人体,肠道菌群分为有益菌、病原菌和条件致病菌。其中有益菌占据主导地位,能够防止条件致病菌过度生长,同时抑制外来致病菌侵入和定植,维持肠道菌群的稳态^[19-20]。在健康人体的肠道中,存在着黏液屏障、上皮屏障、免疫屏障,其中肠上皮层在有益菌的刺激下分泌黏蛋白、抗菌肽、免疫球蛋白等物质将微生物与宿主分隔开。上皮屏障由肠上皮细胞及上皮细胞间的紧密连接组成。免疫屏障由肠相关淋巴组织、固有层和上皮内淋巴细胞组成^[21],其中参与的细胞有肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)、树突状细胞(dendritic cells, DC)、Treg、Th17 细胞、2 型先天性淋巴样细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2)等。当肠道菌群异常时,病原微生物通过影响肠道免疫系统进而通过肠-器官轴如肠-肺轴影响远端器官^[22-23]。

IECs 是肠道免疫细胞与肠腔微生物沟通的桥梁。在共生细菌存在的情况下,IECs 膜基底外侧表达 IgA 受体 PIgA 将固有层浆细胞分泌的 IgA 以分泌型 IgA 的形式释放入肠腔成为黏液层的一部分。因此无菌小鼠和经抗生素预处理后的小鼠其黏液层较薄^[17]。在 IECs 表面存在着多种固有免疫系统的重要的模式识别受体—Toll 样受体,当黏液层中外来病原体接触到肠上皮细胞时,微生物成分病原相关分子模式与 Toll 样受体相互作用激活机体的免疫系统。例如双歧杆菌可以刺激肠上皮下的浆细胞产生 IgA^[15]。肠上皮在梭状芽胞杆菌的刺激下可以产生 IL-10,进而促进 Treg 的分化^[18]。当蠕虫感染时,肠道上皮的簇状细胞产生 IL-25、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等免疫活性物质,调节失衡的 Th1/Th2 免疫应答^[17,24]。此

外肠道菌群代谢物牛磺酸、组胺和精胺可以刺激上皮细胞产生 IL-18,而 IL-18 可以增强炎症 T 细胞 Th1、Th17 的分化,产生炎症反应^[17,25-26]。

DC 是肠道的抗原呈递细胞,在受到肠上皮中的微皱襞细胞呈递的抗原刺激后迁移到次级淋巴组织,促进 CD4⁺ T 细胞分化为不同亚型,如 Th1 细胞、Th17 细胞、Treg 细胞。DC 在肠上皮产生的 TSLP 的诱导下形成免疫耐受^[27]。肠道菌群的代谢物可以影响 DC 的功能。例如丁酸盐可以减弱趋化因子配体 19 介导的 DC 迁移,降低 DC 对激活的敏感性,最终肠道菌群通过肺肠轴影响远端器官^[28]。

已有研究表明 AR 患者体内普遍存在着 Th17 及相关细胞因子的升高,同时也存在 Treg 及相关细胞因子的下降^[29]。Th17 细胞与 Treg 细胞是 T 细胞在不同肠道微生物环境影响下产生的两种 T 细胞类型。生理情况下,Th17 细胞发挥促炎作用,Treg 发挥抗炎作用,二者处于动态平衡^[30]。在回肠上皮层定植的共生菌 SFB 可以诱导 ILC 3 产生 IL-22,而 IL-22 诱导肠上皮产生血清淀粉样蛋白 A1 和 A2,促进 Th17 细胞的发育^[17,31]。共生菌梭状芽胞杆菌通过肠上皮分泌 IL-10 促进 Treg 细胞的分化^[17]。当上述菌群出现异常时可间接导致 Th17/Treg 失衡,出现过敏症状。

ILC2 是新发现的可以启动 2 型过敏性炎症的细胞^[32],它的激活依赖于肠上皮细胞产生的 IL-25、IL-33、TSLP^[33]。肠道微生物影响 ILC2 通过肺肠轴从肠到肺的迁移^[16],如变形菌门通过 IL-33 的产生促进 ILC2 从肠迁移到肺^[34]。此外肠道菌群代谢物短链脂肪酸也可以影响 ILC2 的产生,如乙酸盐通过抑制 ILC2 降低气道高反应性^[35]。

综上所述,肠道菌群可以通过模式识别受体的直接作用以及其代谢产物的间接作用而影响肠道上皮细胞、树突状细胞、T 细胞等,使其共同参与免疫应答维持免疫平衡^[36]。

3 肠道菌群与 AR

卫生假说认为生命早期免疫反应以 Th2 为主^[37],随着环境中接触到的微生物增加,如早期接触宠物、在农场环境中生活有更多机会接触到微生物及其配体具有多样性的特征,可与 Toll 样受体结合刺激机体固有免疫系统,诱导机体形成保护性 Th1 免疫反应,维持体内 Th1/Th2 平衡。若生命早期肠道未能受到足够多的抗原刺激,血清中存在较

高水平的 IgE^[38],其免疫反应则以 Th2 为主,增加了接触过过敏原后罹患变应性疾病的风险。来自南非的一项队列研究发现,在农村地区,母亲妊娠期接触的动物、微生物等环境刺激物对胎儿出生后过敏的发生具有明显的保护作用。而在城市,剖宫产的婴幼儿极易发生食物过敏,当食用发酵乳制品后可以明显减少哮喘和特应性皮炎的发病率。同时发现不论是在农村还是在城市,母亲产前吸烟或暴露于香烟的环境中与婴幼儿哮喘的发生有关^[39]。最新的变应性鼻炎国际共识也强调在没有过敏遗传倾向的家庭中出生的婴幼儿其生命早期接触宠物对 AR 的发展具有保护作用^[40]。综上所述,微生物的多样性对 AR 等气道高反应疾病发生发展具有负向调节作用,但机制尚未明确。

新近的研究发现肠道菌群调控机体免疫系统是通过肠外周器官轴实现的。例如早期患特应性皮炎的患儿后期容易发生食物过敏和哮喘,追其原因可能是因为早期发生特应性皮炎破坏了皮肤表面局部的屏障功能,在受到外界刺激后上皮细胞产生 IL-25、IL-33、TSLP 诱导局部免疫细胞的激活,而激活的局部免疫细胞产生 2 型炎症介质、促进 IgA 向 IgE 同型转化、增强上皮屏障的穿透性^[36,41],当肠道及气道上皮接触到相应的过敏原时较易出现食物过敏、哮喘、AR 等过敏症状。以上说明肠、皮肤、肺等器官之间存在相应的轴,将肠与远端器官联系起来。近年来关于肺肠轴的研究日益增多,多名学者提出肺肠上皮具有相同的胚胎学来源,当肠道的菌群及其代谢物发生改变时,肠道局部的免疫系统产生多种炎症介质及免疫细胞通过循环系统调控肺等气道上皮的免疫。AR 是致敏个体暴露于过敏原时发生的 IgE 介导的 Th2 型免疫反应,其中鼻腔作为呼吸系统的第一道防线,成为变态反应最易累及的靶器官,目前有研究发现 AR 发生发展中存在着肠鼻轴的参与^[16]。Zhu 等^[42]对成年 AR 患者的肠道菌群检测后进行 Spearman 等级相关分析发现不同症状患者肠道菌群组成不同。鼻塞者连环杆菌、肠单胞菌较多,流涕者 *Candidatus_Stoquefichus* 菌较多,鼻痒者丁酸球菌、CAG. 56、Family_XIII_UCG. 001、霍尔德马氏菌、产氢厌氧杆菌属较多,而打喷嚏者产氢厌氧杆菌属、普雷沃氏菌 6 较多^[42]。研究人员对 93 例 AR 患者的粪便进行检测分析发现肠道菌群的多样性显著降低,其中拟杆菌门相对丰度增加,放线菌门和变形菌门相对丰度减少,大肠杆菌志贺菌相对丰度显著降低^[43]。在成年 AR 患者中拟杆菌门

和变形菌门相对丰度较非 AR 患者降低^[42]。虽然上述研究分析的 AR 患者肠道菌群组成略有差异,但以上研究侧面证明了肠鼻轴的存在。

4 改善肠道菌群对 AR 的影响

4.1 粪菌移植

粪菌移植是将健康人肠道内的细菌转换为粪便悬浮液,移植进入患者肠内获得稳定的肠道菌群^[44]。有研究人员将剖宫产出生的婴儿在出生后 2 min 内用经母体阴道孵育过的无菌纱布擦拭婴儿的嘴、脸及身体的其他部位,在婴儿 1 岁以内的不同时间节点对肛门、口腔、皮肤处的微生物进行采样,发现口腔、皮肤处的微生物与阴道分娩的婴儿类似,而肛门处的菌群与剖宫产婴儿类似^[45]。通过将婴儿暴露在母体阴道微生物群中,剖宫产新生儿的细菌群落可以部分恢复到与阴道分娩婴儿相似的水平。这项研究表明阴道微生物菌群的移植可以部分恢复剖宫产婴儿的微生物。从肠道微生物菌群的角度来看,经阴道产的婴儿更容易从母体中获得有益的微生物,促进早期肠道微生物环境的建立,在生命后期不易发生变应性疾病。

4.2 服用细菌裂解产物

细菌裂解产物(bacterial lysates, BLs)是从灭活的致病性呼吸道细菌中获得的抗原混合物^[46],通过 Toll 样受体与气道黏膜及肠道黏膜的巨噬细胞相互作用产生细胞因子,发挥抗炎作用、恢复 Th1/Th2 平衡^[47]。研究人员对 38 例 5~17 岁的季节性 AR 患者进行临床研究发现相较于常规治疗组,在常规治疗的基础上使用多价机械 BLs 可以显著缓解季节性 AR 患者的症状^[48]。后续的研究进一步证实了单独舌下含服多价机械 BLs 药片较安慰剂组能显著降低季节性 AR 患者鼻部症状的严重程度,同时也减少了使用氯雷他定、糠酸莫米松的天数^[49]。在一项 402 名婴儿参与的随机安慰剂对照的队列研究中,研究人员将至少有一方父母患有变应性疾病的 402 名婴儿分为实验组和对照组,实验组从第 5 周一直到第 7 个月每天给予口服加热灭活的革兰氏阴性大肠杆菌和革兰氏阳性粪肠球菌组成的细菌裂解液,对照组予以安慰剂治疗,干预期结束后对两组儿童进行长期随访,评估特异性皮炎、AR、哮喘和对吸入性过敏原的致敏性,直至 6~11 岁。最终研究发现婴儿期口服 BLs 与安慰剂组相比没有显著差异^[50]。

4.3 补充益生菌及益生元

益生菌是一类对宿主有益的具有活性的微生

物,它可以定植在肠道,调节肠道菌群平衡。益生元是一种膳食补充剂,通过刺激有益菌的生长来发挥作用。在变应性疾病中,肠道菌群出现紊乱,通过人为的补充益生菌或益生元达到肠道菌群平衡的目的,进而减轻疾病症状或降低疾病的发生。

常用的益生菌微生物主要是乳酸杆菌、双歧杆菌、乳球菌、链球菌、肠球菌。一项研究表明剖宫产分娩的婴儿发生过敏和哮喘的风险增加^[51-52],在出生到 6 个月之内,服用含乳酸菌的益生菌可以降低剖宫产婴儿 5 岁时过敏的发生率^[53]。在一项随机、双盲、安慰剂对照试验中,利用副干酪乳杆菌 33 对常年 AR 患者的肠道菌群干预:实验组饮用含副干酪乳杆菌 33 的发酵牛奶 30 d,安慰剂组饮用不含益生菌的发酵牛奶,在干预期内进行 3 次鼻结膜炎生活质量问卷调查^[54]。组外比较发现实验组末次访视较基线访视各项目(鼻部症状、眼部症状、活动限制、整体生活质量、其他问题等)评分均显著改善。组间比较发现实验组整体生活质量评分、其他问题评分、鼻部症状引起的困扰水平较安慰剂组显著降低。这项研究第一次证明了口服细菌疗法可以显著改善 AR 患者的生活质量^[54]。一项对儿童 AR 患者进行的随机对照试验发现,在儿童出现过敏症状前 3 个月开始在常规治疗(局部糖皮质激素或口服抗组胺药)的基础上补充动物双歧杆菌亚种乳酸 BB12、粪肠球菌 L3,可以有效缓解过敏症状,同时显著减少常规药物的使用^[55]。大量试验表明口服益生菌对 AR 具有重要的治疗价值,然而鼻腔局部使用益生菌是否对 AR 有益尚不清楚。研究人员将季节性 AR 患者分为两组,实验组用含鼠李糖乳杆菌 SP1、副干酪乳杆菌 101/37 和乳酸乳球菌 L1A 的益生菌混合物使用鼻喷雾装置给药 3 周,安慰剂组用大米淀粉、麦芽糖糊精和蔗糖的混合物鼻部给药。最终在鼻部使用益生菌混合物的实验组患者中未能发现过敏症状及生活质量的改善^[56],尽管已有动物实验表明鼻腔给予益生菌可以减少气道炎性因子的产生^[57]。因此目前 AR 患者益生菌的补充主要通过口服来达到临床效果。

目前研究较多的益生元主要是低聚果糖、半乳糖、乳糖、乳果糖、菊粉^[58]。配方奶喂养的婴儿肠道双歧杆菌的数量较母乳喂养的婴儿偏低^[59],在婴儿 6 个月前,配方奶粉中添加含低聚果糖和低聚半乳糖的益生元可以使肠道中的双歧杆菌数量与母乳喂养的婴儿相当^[60]。一项随机对照试验表明,添加乳源性低聚糖的足月婴儿配方奶粉能使肠道菌群更接

近母乳喂养的婴儿,并提高肠道免疫防御能力^[61]。因此婴儿出生后鼓励母乳喂养,因为人乳低聚糖可以驱动双歧杆菌定植,促进婴儿代谢组的形成。当无法进行母乳喂养时,可以在配方奶粉中添加含低聚果糖和低聚半乳糖的益生元,使肠道中的双歧杆菌与母乳喂养的婴儿肠道中的双歧杆菌相当。目前益生元多用于配方奶喂养婴儿的额外补充,以减少配方奶对婴儿肠道菌群的不利影响,关于单独补充益生元用于治疗AR的研究较少。

近年来随着城市化建设及生活方式的改变,AR的患病率呈逐年上升的趋势,究其原因可能与肠道微生物菌群的失调有关,研究表明肠道微生物群通过器官轴影响远端器官,进而导致各种疾病,近年来针对改善肠道菌群失调预防治疗变应性疾病的研究日益增多,但关于何时如何选择合适的干预治疗措施仍缺乏大规模的临床资料,基于肠道菌群治疗AR亟待进一步的深入研究。

参考文献:

- [1] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008, 63 Suppl 86:8-160.
- [2] Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. *Allergy*, 2016, 71(8):1170-1180.
- [3] 余少卿,王向东,徐睿,等. 变应性鼻炎的外科手术治疗专家共识(2022,上海)[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(1):7-17.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(2):106-129.
- [5] Hao Y, Wang B, Zhao J, et al. Identification of gene biomarkers with expression profiles in patients with allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2022, 18(1):20.
- [6] Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(9):1139-1151.
- [7] 江翹楚,李巍. 环境微生物组与过敏性疾病[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(5):552-556.
- [8] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(26):11971-11975.
- [9] Davis EC, Castagna VP, Sela DA, et al. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(3):523-534.
- [10] Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age[J]. *JAMA*, 2002, 288(8):963-972.
- [11] Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(6):G559-G571.
- [12] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2011, 473(7346):174-180.
- [13] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. *Science*, 2011, 334(6052):105-108.
- [14] De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome[J]. *Gut*, 2016, 65(11):1812-1821.
- [15] Fernández L, Ruiz L, Jara J, et al. Strategies for the preservation, restoration and modulation of the human milk microbiota. Implications for human milk banks and neonatal intensive care units[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:2676.
- [16] Kaczynska A, Klosinska M, Chmiel P, et al. The crosstalk between the gut microbiota composition and the clinical course of allergic rhinitis: The use of probiotics, prebiotics and bacterial lysates in the treatment of allergic rhinitis[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20):4328.
- [17] Goto Y. Epithelial cells as a transmitter of signals from commensal bacteria and host immune cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2057.
- [18] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous clostridium species[J]. *Science*, 2011, 331(6015):337-341.
- [19] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2012, 489(7415):220-230.
- [20] 梁晓. 基于肠道菌群和网络药理学的麻黄附子细辛汤治疗阳虚变应性鼻炎的机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2020.
- [21] Lee Y, Kamada N, Moon JJ. Oral nanomedicine for modulating immunity, intestinal barrier functions, and gut microbiome[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 179:114021.
- [22] Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10):1079-1089.
- [23] Wang H, Liu JS, Peng SH, et al. Gut-lung crosstalk in pulmonary involvement with inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(40):6794-6804.
- [24] 王昕蕊,宋伊宁,于铭川,等. 蠕虫感染及其产物对过敏性疾病作用机制的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(14):1780-1785,1790.
- [25] Chudnovskiy A, Mortha A, Kana V, et al. Host-protozoan interactions protect from mucosal infections through activation of the inflammasome[J]. *Cell*, 2016, 167(2):444-456.e14.
- [26] Escalante NK, Lemire P, Cruz Tleugabulova M, et al. The com-

- mon mouse protozoa *Trichomonas muris* alters mucosal T cell homeostasis and colitis susceptibility[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(13):2841–2850.
- [27] Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(5):507–514.
- [28] Cait A, Hughes MR, Antignano F, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids[J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(3):785–795.
- [29] 谭倩, 刘志丹, 李晓燕, 等. Th17/Treg 细胞失衡在变应性鼻炎中的作用研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(4):638–640.
- [30] 栾英桥, 杨佳幸, 陶嫦立, 等. 肠道菌群影响肠道细胞免疫的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(11):1734–1737, 1742.
- [31] Sano T, Huang W, Hall JA, et al. An IL-23R/IL-22 Circuit regulates epithelial serum amyloid a to promote local effector Th17 responses[J]. *Cell*, 2015, 163(2):381–393.
- [32] Zhang Y, Lan F, Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2022, 77(11):3309–3319.
- [33] Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5):1253–1264.
- [34] Pu Q, Lin P, Gao P, et al. Gut microbiota regulate gut-lung axis inflammatory responses by mediating ile2 compartmental migration[J]. *J Immunol*, 2021, 207(1):257–267.
- [35] Lewis G, Wang B, Shafei Jahani P, et al. Dietary fiber-induced microbial short chain fatty acids suppress ILC2-dependent airway inflammation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2051.
- [36] 董洁, 陈军. 基于微生物视角的“皮-肺-肠”轴与过敏性疾病[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(1):18–24.
- [37] Sahoyama Y, Hamazato F, Shiozawa M, et al. Multiple nutritional and gut microbial factors associated with allergic rhinitis; the Hitachi Health Study[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):3359.
- [38] Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, et al. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(5):559–570.
- [39] Levin ME, Botha M, Basera W, et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1):415–426.
- [40] Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis-2023[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(4):293–859.
- [41] Nielsen SCA, Roskin KM, Jackson KJL, et al. Shaping of infant B cell receptor repertoires by environmental factors and infectious disease[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(481):eaat2004.
- [42] Zhu L, Xu F, Wan W, et al. Gut microbial characteristics of adult patients with allergy rhinitis[J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 19(1):171.
- [43] Huang J, Zhang J, Wang X, et al. Effect of probiotics on respiratory tract allergic disease and gut microbiota[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:821900.
- [44] Shouval R, Geva M, Nagler A, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of acute graft-versus-host disease[J]. *Clin Hematol Int*, 2019, 1(1):28–35.
- [45] Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer[J]. *Nat Med*, 2016, 22(3):250–253.
- [46] Janeczek K, Kaczyńska A, Emeryk A, et al. Perspectives for the use of bacterial lysates for the treatment of allergic rhinitis: A systematic review[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15:839–850.
- [47] Kaczynska A, Klosinska M, Janeczek K, et al. Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in allergic diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:907149.
- [48] Janeczek KP, Emeryk A, Rapiejko P. Effect of polyvalent bacterial lysate on the clinical course of pollen allergic rhinitis in children[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019, 36(4):504–505.
- [49] Janeczek K, Kowalska W, Zarobkiewicz M, et al. Effect of immunostimulation with bacterial lysate on the clinical course of allergic rhinitis and the level of $\gamma\delta T$, iNKT and cytotoxic T cells in children sensitized to grass pollen allergens: A randomized controlled trial[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1073788.
- [50] Røbbeg S, Keller T, Icke K, et al. Orally applied bacterial lysate in infants at risk for atopy does not prevent atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma or allergic sensitization at school age: Follow-up of a randomized trial[J]. *Allergy*, 2020, 75(8):2020–2025.
- [51] Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(4):634–642.
- [52] Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(4):629–633.
- [53] Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(2):335–341.
- [54] Wang MF, Lin HC, Wang YY, et al. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004, 15(2):152–158.
- [55] Anania C, Di Marino VP, Olivero F, et al. Treatment with a probiotic mixture containing bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB12 and enterococcus faecium L3 for the prevention of allergic rhinitis symptoms in children: A randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4):1315.
- [56] Mårtensson A, Nordström FU, Cervin-Hoberg C, et al. Nasal administration of a probiotic assemblage in allergic rhinitis: A randomised placebo-controlled crossover trial[J]. *Clin Exp Allergy*, 2022, 52(6):774–783.
- [57] Spacova I, Petrova MI, Fremau A, et al. Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen-induced allergic asthma in a murine model[J]. *Allergy*, 2019, 74

(1);100-110.

- [58] Oliveira G, González-Molero I. An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition[J]. *Endocrinol Nutr*, 2016, 63(9):482-494.
- [59] Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30(1):61-67.
- [60] Rinne MM, Gueimonde M, Kalliomäki M, et al. Similar bifidogenic effects of prebiotic-supplemented partially hydrolyzed infant formula and breastfeeding on infant gut microbiota[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2005, 43(1):59-65.
- [61] Estorninos E, Lawenko RB, Palestroque E, et al. Term infant formula supplemented with milk-derived oligosaccharides shifts the

gut microbiota closer to that of human milk-fed infants and improves intestinal immune defense; a randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 115(1):142-153.

(收稿日期:2023-05-25)

本文引用格式:马永利,安云芳,韩兰,等. 肠道微生物菌群对变应性鼻炎的影响[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024,30(3):109-115. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423168

Cite this article as: MA Yongli, AN Yunfang, HAN Lan, et al. Effect of intestinal microbiota on allergic rhinitis[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(3):109-115. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423168