乳酸菌降低牛乳中蛋白质致敏性的研究进展

李　欣[1,2]，　徐子豪[1,2]，　黄美佳[1,2]，　武　涌[2,3]，　胡立明[4]，　陈红兵[*2,3]
（1. 食品科学与技术国家重点实验室，南昌大学，江西 南昌 330047；2. 南昌大学 食品学院，江西 南昌 330047；
3. 南昌大学 中德联合研究院，江西 南昌 330047；4. 南昌职业大学 体育卫生系，江西 南昌 330500）

摘要：牛乳过敏是一类严重的公共营养卫生问题。为了减少牛乳过敏症的发生率，寻求有效的预防和治疗方法，作者从乳酸菌产蛋白酶水解破坏牛乳过敏原表位和乳酸菌发酵调节免疫系统平衡两方面来阐述乳酸菌的抗过敏机制，并介绍了乳酸菌在预防和治疗过敏性疾病中的潜能及应用前景。

关键词：乳酸菌；牛乳；过敏；机制
中图分类号：TS 252.1　**文章编号：**1673-1689(2021)01-0012-08　**DOI：**10.3969/j.issn. 1673-1689.2021.01.002

Progress on the Reduction of Allergenicity of Bovine Milk Proteins by Lactic Acid Bacteria

LI Xin[1,2]，　*XU Zihao*[1,2]，　*HUANG Meijia*[1,2]，　*WU Yong*[2,3]，　*HU Liming*[4]，　*CHEN Hongbing*[*2,3]
(1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China; 2. School of Food Engineering, Nanchang University, Nanchang 330047, China; 3. Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047, China; 4. Department of Physical Education, Nanchang Vocational University, Nanchang 330500, China)

Abstract: Milk allergy is a serious public health problem. In order to reduce the proportion of people suffering from milk allergies, effective prevention and treatment methods need to be sought. The anti-allergic mechanism of lactic acid bacteria is summarized from two aspects. The protease produced by lactic acid bacteria could destroy the epitope of milk allergen. The fermentation of lactic acid bacteria could regulate the immune system balance. The potential and application prospect of lactic acid bacteria in the prevention and treatment of allergic diseases are also introduced in this review.

Keywords: lactic acid bacteria, milk, allergy, mechanism

食物过敏是机体对特定食物发生的不良免疫反应，其在暴露于给定食物后可重复发生，对不同的食物产生的过敏反应也都不相同[1-2]。近年来随着食物资源的多样性和环境的变化，食物过敏的发生率显著增加[3]，全球范围内约 2%~4%的成年人和5%~8%的儿童经受食物过敏的困扰[4]。牛乳作为过敏食物之一[5]，是一种常见的过敏食物原。据报道，0.6%~2.5%的学龄前儿童，0.3%的大龄儿童和青少

收稿日期：2019-10-06
基金项目：国家“十三五”重点研发计划项目(2018YFC1604205)。
作者简介：李　欣(1980—)，女，博士，教授，博士研究生导师，主要从事食品免疫学研究。E-mail：zhizilixin@ncu.edu.cn
*通信作者：陈红兵(1967—)，男，博士，教授，博士研究生导师，主要从事食品安全检测与控制研究。E-mail：chenhongbing@ncu.edu.cn

年以及不到 0.5%的成年人患有牛乳过敏[6]。尽管大多数对牛乳过敏的儿童在 5 岁时过敏症状逐渐消失，但最近的一份报告显示，仍有大约 10%的牛乳过敏症患儿在 5 岁后依然有持续过敏症状[7]。因此，研究开发能有效降低牛乳致敏性的乳制品加工技术刻不容缓。

近年来，为寻求预防和治疗过敏性疾病的方法，研究学者开始关注乳酸菌在降低食物过敏中的应用。乳酸菌(LAB)作为肠道微生物平衡的促进者，由于其免疫调节性和使用安全性，是预防和治疗许多疾病(包括过敏)的天然生物制剂。作者探讨了乳酸菌在牛乳过敏研究中的作用，为降低牛乳过敏提供了理论参考。

1 牛乳过敏

牛乳过敏是由牛乳中蛋白质引起的机体中的不良反应，它的反应机制目前被分为 IgE 介导的免疫反应，非 IgE 介导的免疫反应或两个混合的免疫反应。IgE 介导的过敏反应其反应迅速、强烈，在进食后几分钟出现症状，发生过敏反应后持续时间短，约为几分钟到 1 小时，因此，又称速发型超敏反应，常常涉及皮肤、呼吸道、胃肠道等部位。而非 IgE 介导的过敏反应相对迟缓，在摄入乳过敏原后 1 小时到几天后才产生过敏症状，消化道过敏发生机制多属于此类[8-10]；对于 IgE 和非 IgE 相结合的免疫反应，可能具有迟发性或慢性发作，也可能表现为嗜酸性胃肠病或特应性皮炎[6]。大多数的牛乳过敏反应是由 IgE 介导的Ⅰ型超敏反应。

牛乳中含有 30 多种蛋白质，这些蛋白质都具有潜在的致敏性[11]。目前酪蛋白、β-乳球蛋白(BLG)和 α-乳白蛋白(ALA)被认为是主要的过敏原[12]。由于每个个体的身体情况不同，所以导致人体发生过敏反应的过敏原不同，因此牛乳过敏发生率也存在差异。调查显示，对 β-乳球蛋白和 α-乳白蛋白单一组分过敏的人群发生率分别为 51%和 19%；另外，过敏人群中只对牛乳中单一蛋白质发生过敏的发生率为 33%，对两种过敏原蛋白质发生过敏反应的发生率为 41%，对两种以上的蛋白质发生过敏反应的占 26%[13-14]。目前，严格避免与过敏原接触是食物过敏最有效的治疗手段，但在实际生活中难以实现[15]。因此，研究降低牛乳过敏原致敏性是关系牛乳过敏患者切身安全的迫切问题。

2 乳酸菌降低牛乳致敏性机制

众所周知，过敏性疾病与免疫系统密切相关。因此除了相应的食物过敏原外，调节身体的免疫系统是其重要研究方向。大多数乳酸菌作为人类和动物肠道中的共生菌群，对人类产生诸多有益作用。这种免疫生理调节过程在理论上为使用微生物成分来预防或抑制过敏性免疫反应和相关疾病提供了可能[16-17]。乳酸菌能通过调节细胞因子的基因表达，增强黏膜屏障功能，或通过产生酸和蛋白酶参与牛乳蛋白质的降解来调节宿主对潜在危险抗原的适应性免疫应答。其中乳酸杆菌、双歧杆菌等已被证实能在一定程度上减轻食物过敏反应[18]。一方面，乳酸菌具有复杂的蛋白酶系统，能产生肽酶、蛋白酶水解牛乳蛋白，破坏过敏原表位从而降低牛乳致敏性[19]；另一方面，乳酸菌能调节肠道菌群的组成从而发挥免疫调节的功能，或者产生多种刺激信号激活免疫细胞，从而引发全身性免疫应答[20]，并且乳酸菌及其表面分子也能影响免疫细胞及其细胞因子的产生进而起到抗过敏的作用[21]。除此之外，定植后的乳酸菌可以增强上皮细胞间的紧密连接，降低肠道通透性，支持肠道屏障功能，从而减少过敏原的刺激[22-23]。因此，与热处理、紫外辐射等加工方法相比，使用乳酸菌发酵降低牛乳致敏性优势明显[24-26]。

2.1 乳酸菌对过敏原蛋白质的水解作用

乳酸菌是蛋白酶、胞外多糖[27]和许多次级代谢产物如抗菌化合物的生产者[28]。蛋白质水解是许多发酵乳制品生产中最重要的生物化学过程之一，不论 LAB 的蛋白质水解酶和肽酶对乳制品最终产品性质的贡献如何，产生胞外蛋白酶的能力都是 LAB 的一个非常重要的特征。LAB 的蛋白质水解系统由蛋白酶、肽酶和肽转运系统组成，对于它们在牛乳和乳制品中的生长至关重要[29]，并且不同乳酸菌的蛋白酶特异性存在很大差异[30]。蛋白质水解系统将牛乳蛋白质切割成多肽，因此可能对进一步的胃肠道消化性、生物活性肽的释放以及抗原表位的破坏产生重要影响，从而降低牛奶致敏性[31]。据报道，乳酸菌的蛋白质水解反应由胞外定位系统识别，该系统识别 4~8 个氨基酸范围内的部分寡肽，识别后被转运到细胞中并被肽酶进一步降解[32-33]。

近年来，许多研究表明 LAB 菌株产生的蛋白酶能够水解牛乳中蛋白质[34-36]，从而导致过敏原表位

的破坏,降低牛乳致敏性[37-38]。Kleber 等[31]研究了不同乳酸菌对 90 ℃条件下加热 40 min 后 β-乳球蛋白致敏性的影响，结果发现与未水解脱脂乳相比，BLG 的抗原性降低了 84%~98%。Pescuma 等人[39-40]研究证明使用嗜酸性乳酸菌菌株的非增殖细胞系统能够水解 β-乳球蛋白，破坏其主要过敏原表位(肽段 41-60、102-124 和 149-162)，从而降低其致敏性。而 Ehn 等[41]使用不同的瑞士乳杆菌菌株水解牛乳乳清蛋白,检测到 80%的 β-乳球蛋白被水解,然而其水解产物的 IgE 结合能力没有明显变化,这表明水解过程中蛋白酶可能没有打断过敏原表位,或者水解使过敏原蛋白隐藏的表位显露出来,导致破坏的表位和显露的表位抵消而使致敏性不变。Bu 等[24]研究发现，乳酸菌 *L. helveticus* 和 *S. thermophilus* 分别单独发酵后，牛乳中的 α-乳白蛋白的致敏性分别降低了 71%和 49%,但当使用两种菌混合发酵时,α-乳白蛋白的致敏性降低了 87%,说明两种菌株共同发酵的协同作用降低牛乳主要过敏原致敏性的能力更强。在另一项研究中发现发酵乳杆菌 IFO3956 和瑞士乳杆菌 A75 的蛋白水解作用可显著降低 αS1-酪蛋白和 β-酪蛋白的 IgE 结合能力[42-43]。

因此,使用乳酸菌菌种可有效降解牛乳中蛋白质,破坏过敏原表位,从而有效降低其致敏性。

2.2 乳酸菌对机体的免疫调节作用

乳酸菌发酵降低致敏性还体现在调节免疫系统中的相关细胞和分子。目前普遍认为乳酸菌能通过调节 Th1/Th2 和 Treg/Th17 细胞的分化使免疫系统趋于平衡状态[44],并通过调节细胞因子的产生从而达到减缓或阻断过敏反应发生的效果。作者具体从细胞免疫调节和体液免疫调节两个方面来阐述乳酸菌缓解过敏反应的进展。

2.2.1 细胞免疫调节 外来抗原的刺激引发一系列细胞适应性免疫应答，主要包括 Th1 细胞分泌 IFN-γ 和 IL-2，产生的细胞因子诱导巨噬细胞和 NK 细胞的活化增殖,引发细胞免疫[45-46];Th2 分泌 IL-4,IL-5,IL-6,IL-9 和 IL-13,这些细胞因子将嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞等效应细胞募集到过敏性炎症部位[47-49]并促进 B 淋巴细胞分泌 IgE[50];Treg 细胞分泌 TGF-β 和 IL-10 调节 Th1/Th2 平衡。正常条件下 Th1/Th2 在机体内处于一种平衡关系,当 Th1 下调或 Th2 上调的时候,平衡关系破坏,引发过敏反应[51]。

目前,研究者已经探索了 LAB 刺激细胞免疫系统的机制。Kitazawa 等[52-53]在早期的研究发现,用啮齿动物白细胞与 LAB 共培养,发现其增加了 IFN-γ 的分泌，从而诱导巨噬细胞增强其抗原递呈能力,进而增强细胞免疫。Kishi 等[54]在以人体为研究对象时也得出类似的结果。随着时间的推移，人们对 LAB 抗过敏机制的研究不断深入,Barbara 等[55]在最近的研究中发现，喂养含有植物乳杆菌W42 和乳酸双歧杆菌 Bi30 发酵乳清的小鼠相比对照组有着更低的 IL-4 水平，并伴随着 IFN-γ、TGF-β 和 IL-10 的增加,说明乳酸菌使 Th1/Th2 平衡朝着 Th1 反应转变,增强了调节性细胞因子的分泌,并使过敏标志物的水平降低。Yang 等[56]在另一项小鼠致敏模型中,通过实时 RT-PCR 分析了 Balb/c 小鼠回肠组织中 IL-10 和 IFN-γ 的 mRNA 的相对表达水平,发现口服植物乳杆菌的小鼠 IL-10 和 IFN-γ 的 mRNA 表达分别被抑制和增强,因此,植物乳杆菌可能通过调节 I 型过敏小鼠肠道细胞因子 mRNA 的表达来增强抗过敏活性,从而减轻过敏症状。此外,Ai 等[57]使用小鼠过敏模型评估嗜热链球菌 CCFM218 和鼠李糖乳杆菌 ST218 的抗过敏能力,发现后者对体内过敏反应具有更好的抑制作用,其表现在血清中特异性 IgG2a 和 IL-10 水平增加,Th2 相关的细胞因子 IL-4 减少,而肠系膜淋巴结中调节性 T 细胞增加，这表明乳酸菌的抗过敏能力具有菌株特异性。另外也有研究发现,乳酸杆菌菌株随着使用剂量的改变也可以增强或抑制 T 细胞免疫应答[58]。

除了从细胞水平,在转录水平乳酸菌可通过阻断信号通路,缓解或阻断过敏的发生。当乳酸菌突破机体的物理屏障，如肠道黏膜等时,Toll 样受体(TLR)可以识别乳酸菌中具有保守结构的分子并激活机体产生细胞免疫应答。机体识别核酸的 TLR3,8 和 9 定位于 DC 的内体，有研究表明,LAB 中的 dsRNA 被内体 TLR3 识别能诱导雌性 BALB/c 小鼠 DC 中的 IFN-β 产生,进一步诱导分泌 IL-12,促进 T 细胞向 Th1 细胞的分化，从而缓解过敏反应[59]。类似的研究表明,来自革兰氏阳性细菌的细胞壁主要成分通过 TLR2 和 TLR4 信号传导也能增强了 DC 或巨噬细胞产生 IL-12 的能力[60-61]。总之,LAB 可通过 TLR2/TLR4 的经典途径和 TLR3/TLR8

的核酸传感途径有效诱导 IL-12,调节 Th1/Th2/Treg 比例,从而减轻过敏反应[62-65],但其协同效应需要深入探讨。因此可以推测,DC 识别乳酸菌 TLR 后分泌 IFN-β、IL-12 等细胞因子从而增强 Th1 免疫,这似乎是 LAB 作为小肠共生细菌所独有的免疫效应[66]。

2.2.2 体液免疫调节 体液免疫调节是以浆细胞产生抗体来达到免疫效应的调节机制。已有很多证据表明乳酸菌具有诱导淋巴细胞活化和刺激抗体产生的相关适应性免疫功能。浆细胞能产生 5 种不同类型的抗体:IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM。每种抗体在免疫防护和有关食物不良反应中有着独特作用。

IgE 是大多数过敏症状中的重要抗体,在活化阶段,当 IgE 与效应细胞表面上的 Fc 段受体 I 结合时,使细胞处于致敏状态,同种过敏原再次入侵后,导致细胞脱颗粒释放各种生物活性介质,这些介质在过敏的临床表现中发挥重要作用[67]。Domingos-Lopes 等发现,OVA 致敏小鼠通过摄入皮奇奶酪中分离的柠檬明串珠菌 L3C1E7,血清中抗 OVA 特异性 IgE 水平显著降低,结果说明 L3C1E7 可以抑制过敏原特异性 IgE 的合成,并可能改善 Th2 介导的过敏症状[68]。小鼠食物过敏模型也证明,腹腔注射植物乳杆菌可以下调体内酪蛋白特异性 IgE 抗体水平[69]。Prioult 等[70-71]通过相似的研究也观察到通过乳双歧杆菌 NCC362 水解 BLG 可以降低其 IgE 结合能力,从而改善患者体内 IgE 介导的过敏反应。

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。婴幼儿由于肠道微生态系统平衡能力较差,易发生菌群失调,使双歧杆菌和乳酸杆菌等肠道常驻菌减少,进而会导致肠道黏膜分泌 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[72-73]。2008 年的一项研究[74]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。两年后的另一项研究对 237 名有过敏倾向的婴儿在出生后 6 周给予 4 种益生菌株联合治疗,发现在出生后第 2 年粪便中 IgA 含量较高,其发生过敏性疾病的风险降低,这可能与益生菌诱导免疫系统发育成熟有关[75]。

IgG 是血清和细胞外液中含量最高的抗体,人 IgG 有 4 种不同功能的亚型,分别为:IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4。通常来说,IgG4 抗体在食物引发的超敏反应中起重要作用,特异性 IgG4 水平的增加可能与食物过敏原的耐受性有关[76-78]。当将益生菌鼠李糖乳杆菌发酵乳喂养给哺乳母鼠或其后代时,其过敏症状明显减轻,并发现 IgE/IgG2a 和 IgG1/IgG2a 的比例趋于正常化[79]。IgG2a 是 IgG 的主要亚类,可以竞争肥大细胞 IgE 受体,促使 Ig E 内化同时抑制肥大细胞活化[80-81]。有研究显示,乳酸链球菌 CCFM218 可以诱导体内特异性 IgG2a 水平显著增加[82]。因此,通过乳酸菌在体内诱导特异性 IgG 抗体的增加可以减轻 IgE 介导的过敏反应[83]。有趣的是,Domingos-Lopes 等人在喂养 OVA 的小鼠体内检测也出现特异性 IgG1 和 IgG2a 显著增加,但血浆中这些抗体的水平在喂养柠檬明串珠菌 L3C1E7 菌株的小鼠中显著降低[68]。这说明乳酸菌诱导 IgG 分泌的具体机制仍需进一步研究。

IgM 是血液循环中最大的抗体,是个体发育过程中最早合成和分泌的抗体,也是初次体液免疫应答中最早出现的抗体,通常用来感染病的早期诊断;而 IgD 免疫作用目前尚不是很明确,通常是辅助其他的免疫功能,例如转化抗体类型等,其对食物过敏的影响可能微乎其微[84]。目前这两种抗体是否与过敏相关,还需进一步探讨。

3 展 望

由于乳酸菌菌种的多样性以及其抗过敏机制的复杂性,目前国内外对乳酸菌抗过敏作用的研究仍需要深入探索。我国乳酸菌资源丰富,加大抗过敏乳酸菌的筛选工作,并合理运用到低致敏乳品的生产技术中,将给我国低致敏乳品行业带来更多新的契机。同时使用乳酸菌和其他改性方法的组合将牛乳蛋白致敏性降低到最低水平也将是一条新的思路,这些措施将有助于完善低致敏性乳制品的生产。由于婴幼儿牛乳过敏问题不容忽视,因此如何有效地利用乳酸菌缓解牛乳过敏,对保障婴幼儿的安全食用具有重大意义。

参考文献:

[1] KATTAN J D,COCCO R R,J RVINEN K M. Milk and soy allergy[J]. **Pediatric Clinics**,2011,58(2):407-426.
[2] CIANFERONI A,SPERGEL J M. Food allergy:review,classification and diagnosis[J]. **Allergology International**,2009,58(4):457-466.
[3] SICHERER S H,SAMPSON H A. Food allergy:a review and update on epidemiology,pathogenesis,diagnosis,prevention,and management[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**,2018,141(1):41-58.
[4] 陈红兵. 食物过敏研究新动态[J]. 食品安全质量检测学报,2017,8(4):1085-1086.
[5] POMS R E,KLEIN C L,ANKLAM E. Methods for allergen analysis in food:a review [J]. **Food Additives and Contaminants**,2004,21(1):1-31.
[6] FIOCCHI A,SCH NEMANN H J,BROZEK J,et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA):a summary report[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**,2010,126(6):1119-1128.
[7] LEVY Y,SEGAL N,GARTY B,et al. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel [J]. **Pediatric Allergy and Immunology**,2007,18(7):589-593.
[8] VENTER C,PEREIRA B,GRUNDY J,et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**,2006,117(5):1118-1124.
[9] ZOPF Y,HAHN E G,RAITHEL M,et al. The differential diagnosis of food intolerance[J]. **Deutsches Ärzteblatt International**,2009,106(21):359.
[10] NASH T. Immunity to viruses[J]. **Immunology**,1996(4):1-6.
[11] 郭鸽,霍贵成,张英华. 牛乳蛋白过敏综述[J]. 食品科技,2007(4):262-264.
[12] WAL J M. Structure and function of milk allergens[J]. **Allergy**,2001,56:78-82.
[13] WAL J-M. Cow's milk proteins/allergens[J]. **Annals of Allergy,Asthma & Immunology**,2002,89(6):3-10.
[14] WAL J-M. Bovine milk allergenicity[J]. **Annals of Allergy,Asthma & Immunology**,2004,93(5):2-11.
[15] HENSON M,BURKS A W. The future of food allergy therapeutics[C]. Berlin: Springer,2012.
[16] BJ RKST N B. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy[C]. Berlin: Springer,2004.
[17] PRESCOTT S L,BJ RKST N B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases [J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**,2007,120(2):255-262.
[18] SHU S A,YUEN A W T,WOO E,et al. Microbiota and food allergy[J]. **Clin Rev Allergy Immunol**,2019,57(1):83-97.
[19] CROSS M L,STEVENSON L M,GILL H S. Anti-allergy properties of fermented foods:an important immunoregulatory mechanism of lactic acid bacteria?[J]. **International Immunopharmacology**,2001,1(5):891-901.
[20] PERDIG N G,FULLER R,RAYA R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system[J]. **Current Issues in Intestinal Microbiology**,2001,2(1):27-42.
[21] FINAMORE A,ROSELLI M,BRITTI M S,et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* MB5 induce intestinal but not systemic antigen-specific hyporesponsiveness in ovalbumin-immunized rats[J]. **The Journal of Nutrition**,2012,142(2):375-381.
[22] DONATO K A,GAREAU M G,WANG Y J J,et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates interferon-γ and tumour necrosis factor-α-induced barrier dysfunction and pro-inflammatory signalling[J]. **Microbiology**,2010,156(11):3288-3297.
[23] DOTTERUD C K,AVERSHINA E,SEKELJA M,et al. Does maternal perinatal probiotic supplementation alter the intestinal microbiota of mother and child?[J]. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**,2015,61(2):200-207.
[24] BU G,LUO Y,ZHANG Y,et al. Effects of fermentation by lactic acid bacteria on the antigenicity of bovine whey proteins[J]. **Journal of the Science of Food and Agriculture**,2010,90(12):2015-2020.
[25] FUGL A,BERHE T,KIRAN A,et al. Characterisation of lactic acid bacteria in spontaneously fermented camel milk and selection of strains for fermentation of camel milk[J]. **International Dairy Journal**,2017,73:19-24.
[26] NENTWICH I,SZEPFALUSI Z S,KUNZ C,et al. Antigenicity for humans of cow milk caseins,casein hydrolysate and casein hydrolysate fractions[J]. **Acta Veterinaria Brno**,2004,73(2):291-298.
[27] WELMAN A D,MADDOX I S. Exopolysaccharides from lactic acid bacteria:perspectives and challenges [J]. **Trends in**

Biotechnology,2003,21(6):269-274.

[28] DE VUYST L,LEROY F. Bacteriocins from lactic acid bacteria:production,purification,and food applications [J]. **Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology**,2007,13(4):194-199.

[29] HEBERT E M,RAYA R R,DE GIORI G S. Nutritional requirements and nitrogen-dependent regulation of proteinase activity of *Lactobacillus helveticus* CRL 1062[J]. **Appl Environ Microbiol**,2000,66(12):5316-5321.

[30] OBERG C J,BROADBENT J R,STRICKLAND M,et al. Diversity in specificity of the extracellular proteinases in *Lactobacillus helveticus* and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. bulgaricus[J]. **Letters in Applied Microbiology**,2002,34(6):455-460.

[31] KLEBER N,WEYRICH U,HINRICHS J. Screening for lactic acid bacteria with potential to reduce antigenic response of β-lactoglobulin in bovine skim milk and sweet whey[J]. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**,2006,7(3):233-238.

[32] CHRISTENSEN J E,DUDLEY E G,PEDERSON J A,et al. Peptidases and amino acid catabolism in lactic acid bacteria[J]. **Antonie van Leeuwenhoek**,1999,76(1-4):217-246.

[33] KUNJI E R S,MIERAU I,HAGTING A,et al. The proteotytic systems of lactic acid bacteria [J]. **Antonie van Leeuwenhoek**,1996,70(2-4):187-221.

[34] ABU-TARBOUSH H M. Comparison of associative growth and proteolytic activity of yogurt starters in whole milk from camels and cows[J]. **Journal of Dairy Science**,1996,79(3):366-371.

[35] CHEN Y S,STEELE J L. Genetic characterization and physiological role of endopeptidase O from *Lactobacillus helveticus* CNRZ32[J]. **Appl Environ Microbiol**,1998,64(9):3411-3415.

[36] ZOURARI A,ACCOLAS J P,DESMAZEAUD M J. Metabolism and biochemical characteristics of yogurt bacteria: a review[J]. **Le Lait**,1992,72(1):31-34.

[37] BERTRAND-HARB C,IVANOVA I V,DALGALARRONDO M,et al. Evolution of β-lactoglobulin and α-lactalbumin content during yoghurt fermentation[J]. **International Dairy Journal**,2003,13(1):39-45.

[38] TZVETKOVA I,DALGALARRONDO M,DANOVA S,et al. Hydrolysis of major dairy proteins by lactic acid bacteria from *Bulgarian yogurts*[J]. **Journal of Food Biochemistry**,2007,31(5):680-702.

[39] PESCUMA M,HEBERT E M,DALGALARRONDO M,et al. Effect of exopolysaccharides on the hydrolysis of β-lactoglobulin by *Lactobacillus acidophilus* CRL 636 in an in vitro gastric/pancreatic system[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2009,57(12):5571-5577.

[40] PESCUMA M,BERT E,MOZZI F,et al. Hydrolysis of whey proteins by *Lactobacillus acidophilus*,*Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus delbrueckii* ssp. bulgaricus grown in a chemically defined medium[J]. **Journal of Applied Microbiology**,2007,103(5):1738-1746.

[41] EHN B M,ALLMERE T,TELEMO E,et al. Modification of IgE binding to β-lactoglobulin by fermentation and proteolysis of cow's milk[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2005,53(9):3743-3748.

[42] AHMADOVA A,EL-GHAISH S,CHOISET Y,et al. Modification of IgE binding to β-and αS1-caseins by proteolytic activity of *Lactobacillus helveticus* A75[J]. **Journal of Food Biochemistry**,2013,37(4):491-500.

[43] EL-GHAISH S,RABESONA H,CHOISET Y,et al. Proteolysis by *Lactobacillus fermentum* IFO3956 isolated from Egyptian milk products decreases immuno-reactivity of α S1-casein[J]. **Journal of Dairy Research**,2011,78(2):203-210.

[44] KOTZAMANIDIS C,KOURELIS A,LITOPOULOU-TZANETAKI E,et al. Evaluation of adhesion capacity,cell surface traits and immunomodulatory activity of presumptive probiotic *Lactobacillus* strains[J]. **International Journal of Food Microbiology**,2010,140(2-3):154-163.

[45] GHADIMI D,DE VRESE M,HELLER K J,et al. Lactic acid bacteria enhance autophagic ability of mononuclear phagocytes by increasing Th1 autophagy-promoting cytokine (IFN-γ) and nitric oxide (NO) levels and reducing Th2 autophagy-restraining cytokines (IL-4 and IL-13) in response to Mycobacterium tuberculosis antigen[J]. **International Immunopharmacology**,2010,10(6):694-706.

[46] SCHABUSSOVA I,HUFNAGL K,WILD C,et al. Distinctive anti-allergy properties of two probiotic bacterial strains in a mouse model of allergic poly-sensitization[J]. **Vaccine**,2011,29(10):1981-1990.

[47] DJUKANOVIC R,WILSON J W,BRITTEN K M,et al. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of

symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry [J]. **American Review of Respiratory Disease**, 1990, 142(4): 863-871.

[48] HAMELMANN E, GELFAND E W. Role of IL-5 in the development of allergen-induced airway hyperresponsiveness [J]. **International Archives of Allergy and Immunology**, 1999, 120(1): 8-16.

[49] LEUNG D Y M. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 1995, 96(3): 302-319.

[50] PUNNONEN J, AVERSA G, COCKS B G, et al. Role of interleukin-4 and interleukin-13 in synthesis of IgE and expression of CD23 by human B cells[J]. **Allergy**, 1994, 49(8): 576-586.

[51] UMETSU D T, DEKRUYFF R H. The regulation of allergy and asthma[J]. **Immunological Reviews**, 2006, 212(1): 238-255.

[52] KITAZAWA H, MATSUMURA K, ITOH T, et al. Interferon induction in murine peritoneal macrophage by stimulation with *Lactobacillus acidophilus*[J]. **Microbiology and Immunology**, 1992, 36(3): 311-315.

[53] KITAZAWA H, TOMIOKA Y, MATSUMURA K, et al. Expression of mRNA encoding IFN α in macrophages stimulated with *Lactobacillus gasseri*[J]. **FEMS Microbiology Letters**, 1994, 120(3): 315-321.

[54] KISHI A, UNO K, MATSUBARA Y, et al. Effect of the oral administration of *Lactobacillus brevis* subsp. coagulans on interferon-alpha producing capacity in humans[J]. **Journal of the American College of Nutrition**, 1996, 15(4): 408-412.

[55] WR BLEWSKA B, KALISZEWSKA-SUCHODOLA A, MARKIEWICZ L H, et al. Whey prefermented with beneficial microbes modulates immune response and lowers responsiveness to milk allergens in mouse model [J]. **Journal of Functional Foods**, 2019, 54: 41-52.

[56] YANG X, LIU Y, GUO X, et al. Antiallergic activity of *Lactobacillus plantarum* against peanut allergy in a Balb/c mouse model [J]. **Food and Agricultural Immunology**, 2019, 30(1): 762-773.

[57] AI C, ZHANG Q, REN C, et al. Protective effect of Streptococcus thermophilus CCFM218 against house dust mite allergy in a mouse model[J]. **Food Control**, 2015, 50: 283-290.

[58] WEN K, LI G, BUI T, et al. High dose and low dose *Lactobacillus acidophilus* exerted differential immune modulating effects on T cell immune responses induced by an oral human rotavirus vaccine in gnotobiotic pigs[J]. **Vaccine**, 2012, 30(6): 1198-1207.

[59] KAWASHIMA T, KOSAKA A, YAN H, et al. Double-stranded RNA of intestinal commensal but not pathogenic bacteria triggers production of protective interferon-β[J]. **Immunity**, 2013, 38(6): 1187-1197.

[60] ALPER S, WARG L A, DE ARRAS L, et al. Novel innate immune genes regulating the macrophage response to Gram positive bacteria[J]. **Genetics**, 2016, 204(1): 327-336.

[61] LI H, WANG D. Streptococcus mutans wall-associated protein a promotes TLR4-induced dendritic cell maturation [J]. **Scandinavian Journal of Immunology**, 2014, 80(2): 121-126.

[62] FENG H, ZHANG D, PALLISER D, et al. Listeria-infected myeloid dendritic cells produce IFN-β, priming T cell activation [J]. **The Journal of Immunology**, 2005, 175(1): 421-432.

[63] ISHIKAWA H, BARBER G N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling[J]. **Nature**, 2008, 455(7213): 674.

[64] SATO M, SUEMORI H, HATA N, et al. Distinct and essential roles of transcription factors IRF-3 and IRF-7 in response to viruses for IFN-α/β gene induction[J]. **Immunity**, 2000, 13(4): 539-548.

[65] STEIN K, BRAND S, JENCKEL A, et al. Endosomal recognition of *Lactococcus lactis* G121 and its RNA by dendritic cells is key to its allergy-protective effects[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2017, 139(2): 667-678.

[66] KAWASHIMA T, IKARI N, WATANABE Y, et al. Double-stranded RNA derived from lactic acid bacteria augments Th1 immunity via interferon-β from human dendritic cells[J]. **Frontiers in Immunology**, 2018, 9(2): 7-12.

[67] BJ RKST N B. Environmental influences on the development of the immune system: consequences for disease outcome [M]. Bern: Karger Publishers, 2008.

[68] DOMINGOS-LOPES M F P, NAGY A, STANTON C, et al. Immunomodulatory activity of exopolysaccharide producing Leuconostoc citreum strain isolated from Pico cheese[J]. **Journal of Functional Foods**, 2017, 33: 235-243.

[69] MUROSAKI S, YAMAMOTO Y, ITO K, et al. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production in mice[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**,

1998,102(1):57-64.
[70] PRIOULT G,PECQUET S,FLISS I. Stimulation of interleukin-10 production by acidic β-lactoglobulin-derived peptides hydrolyzed with *Lactobacillus paracasei* NCC2461 peptidases[J]. **Clin Diagn Lab Immunol**,2004,11(2):266-271.
[71] PRIOULT G,PECQUET S,FLISS I. Allergenicity of acidic peptides from bovine β-lactoglobulin is reduced by hydrolysis with *Bifidobacterium lactis* NCC362 enzymes[J]. **International Dairy Journal**,2005,15(5):439-448.
[72] 管远志. 分娩方式对婴儿早期免疫系统发育的影响[J]. 中华围产医学杂志,2011,14(1):32-33.
[73] 王挺. 食物过敏患儿肠道菌群及 sIgA 含量的研究[J]. 中国微生态学杂志,2009,21(6):561-564.
[74] MARSCHAN E,KUITUNEN M,KUKKONEN K,et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation[J]. **Clinical & Experimental Allergy**,2008,38(4):611-618.
[75] KUKKONEN K,KUITUNEN M,HAAHTELA T,et al. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases[J]. **Pediatric Allergy and Immunology**,2010,21(1):67-73.
[76] RUITER B,KNOL E F,VAN NEERVEN R J J,et al. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4[J]. **Clinical & Experimental Allergy**,2007,37(7):1103-1110.
[77] SAVILAHTI E M,RANTANEN V,LIN J S,et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**,2010,125(6):1315-1321.
[78] TOMICIC S,NORRMAN G,F LTH-MAGNUSSON K,et al. High levels of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life[J]. **Pediatric Allergy and Immunology**,2009,20(1):35-41.
[79] SALIGANTI V,KAPILA R,SHARMA R,et al. Feeding probiotic *Lactobacillus rhamnosus* (MTCC 5897) fermented milk to suckling mothers alleviates ovalbumin-induced allergic sensitisation in mice offspring[J]. **British Journal of Nutrition**,2015,114(8):1168-1179.
[80] CAPRON M,CAPRON A,TORPIER G,et al. Eosinophil-dependent cytotoxicity in rat schistosomiasis. Involvement of IgG2a antibody and role of mast cells[J]. **European Journal of Immunology**,1978,8(2):127-133.
[81] UERM SI C,ZABEL F,MANOLOVA V,et al. IgG-mediated down-regulation of IgE bound to mast cells:a potential novel mechanism of allergen - specific desensitization[J]. **Allergy**,2014,69(3):338-347.
[82] ZHANG Q,AI C,WANG G,et al. Oral application of lactic acid bacteria following treatment with antibiotics inhibits allergic airway inflammation[J]. **Journal of Applied Microbiology**,2015,119(3):809-817.
[83] CHEN K W,FOCKE-TEJKL M,BLATT K,et al. Carrier-bound nonallergenic Derp 2 peptides induce IgG antibodies blocking allergen-induced basophil activation in allergic patients[J]. **Allergy**,2012,67(5):609-621.
[84] 贾尼斯·维克斯塔夫·乔内贾,崔玉涛. 食物过敏与食物不耐受[M]. 北京:北京出版社,2017.

科 技 信 息

专家发现氨基酸混合物高效分离新方法

近日,中国农业科学院麻类研究所麻纤维产品与加工技术团队在聚离子液体膜分离氨基酸混合物研究方面取得重要进展。研究发现,聚离子液体膜具有良好的机械性能,对氨基酸的分离效果好且具有优良的抗菌性和抗污染性,该研究为氨基酸混合物分离工业应用提供了新方法。相关研究成果在线发表在《Journal of Colloid and Interface Science (胶体与界面科学)》上。

据谭志坚研究员介绍,氨基酸被广泛应用于食品、饲料和医药等领域,蛋白质水解和微生物发酵是获得氨基酸的最常用的方法,但是往往获得的是氨基酸混合物。膜分离方法是分离氨基酸混合物的一种重要手段,聚离子液体膜与其他膜相比,具有优良的抗菌性和抗污染性、操作压力低、水通量大、分离效率高等优点。该研究对膜的性能进行了系统揭示并研究了其分离 L-苯丙氨酸和 L-天冬氨酸的应用效果。通过揭示和模拟计算确定了分离机理,最后对膜的抗菌性和抗污染性进行了研究。

[信息来源]中国农业科学院麻类研究所. 专家发现氨基酸混合物高效分离新方法 [EB/OL]. (2020-12-22). http://www.caas.cn/xwzx/kyjz/309751.html