DOI:10.12441/spyswjs.20250106001 [文章编号] 1673-1689(2026)01-0013-12

益生菌调节肠道菌群与免疫稳态防治食物过敏的研究进展

陈 瑶[1] 夏祖猛[2] 杨昳津[1] 艾连中[1] 王光强[1] 张 彦[3] 罗 珍[2] 周 勇[2] 夏永军[1*]

(1. 上海理工大学健康科学与工程学院,上海 200093; 2. 无限极全球科研中心,广东 江门 529199; 3. 安琪酵母股份有限公司,湖北 宜昌 443003)

摘要:食物过敏(food allergy,FA)是一种常见的免疫性疾病,其发病机制主要与免疫系统中 $CD4^+$ T 细胞的复杂调控有关,包括 Th2 细胞极化反应、Treg/Th17 细胞失衡等。肠道免疫细胞的稳态在 FA 的发生和发展中发挥着重要作用,而肠道菌群的失调可能会破坏该免疫平衡,进而诱发 FA。通过益生菌干预肠道菌群能够直接或间接影响免疫细胞功能,有助于调控免疫应答,是极具潜力的 FA 防治手段。作者综述了益生菌在调节肠道菌群、维持肠道屏障完整性和 T 细胞平衡等方面的潜力,并提出益生菌可作为未来治疗 FA 的新策略,旨在深入阐明 FA 与免疫细胞、肠道菌群之间的相互作用,为后续相关研究与临床治疗提供理论参考。

关键词:食物过敏;肠道免疫细胞;益生菌

Probiotics Regulate Gut Microbiota and Immune Homeostasis to Prevent and Treat Food Allergy: a Review

CHEN Yao[1] *XIA Zumeng*[2] *YANG Yijin*[1] *AI Lianzhong*[1] *WANG Guangqiang*[1] *ZHANG Yan*[3] *LUO Zhen*[2] *ZHOU Yong*[2] *XIA Yongjun*[1*]

(1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. Infinitus (China) Company Ltd., Jiangmen 529199, China; 3. Angel Yeast Co., Ltd., Yichang 443003, China)

Abstract: Food allergy (FA) is a common immunological disorder, and its pathogenesis is primarily associated with a complex regulatory process involving $CD4^+$ T cells in the immune system, such as the polarization of Th2 cells and the imbalance between Treg/Th17 cells. The balance of intestinal immune cells plays a critical role in the development of FA, while dysbiosis of the gut microbiota may disrupt this balance, thereby contributing to the onset of FA. Probiotic intervention targeting the gut microbiota can directly or indirectly influence the functions of immune cells to regulate immune responses, representing a promising approach for the prevention and treatment of FA. The authors discuss the potential of probiotics in modulating gut microbiota, regulating intestinal barrier integrity and T cell balance as a novel strategy for FA therapy. This study aims to deepen the understanding of the complex interactions among FA, immune cells, and gut microbiota, providing theoretical references for future research and clinical applications.

Keywords: food allergy; intestinal immune cell; probiotic

基金项目:上海东方英才拔尖计划项目(T2024105);2025 年度上海市关键技术研发计划“合成生物学”项目(25HC2830500);国家自然科学基金区域联合基金项目(U23A20261);上海食品微生物工程技术研究中心项目(19DZ2281100)。

通信作者:夏永军(1981—),男,博士,教授,博士研究生导师,主要从事食品微生物研究。E-mail: dreamup@126.com

收稿日期:2025-01-06 **修回日期:**2025-01-24

过敏性疾病包括哮喘、变应性鼻炎、FA、特应性皮炎和严重过敏反应等，是一种常见的慢性病之一，患者通常在幼年时期发病并伴随至成年[1]。其中，FA是指机体对日常饮食成分的过度免疫反应，美国国家过敏和传染病研究所将其定义为“暴露于特定食物后可重复发生的、由特定免疫反应引起的不良健康影响”[2]。在免疫学领域，FA又被定义为机体对摄入的食物产生的不良免疫反应[3]。FA的临床症状多种多样，涵盖特应性皮炎、消化道或呼吸道症状及全身过敏反应，患者即使暴露于极微量的致敏食物，也可能引发胃肠道紊乱、荨麻疹、气道炎症等症状，严重时甚至危及生命。据世界卫生组织（WHO）和联合国粮农组织（FAO）报告，过去三十年来，FA的患病率显著上升，已影响全球约10%的儿童和6%的成年人，被认定为重大公共卫生问题。因此，开发高效且温和的治疗方式对改善FA具有重要意义。

通常情况下，严格避免接触过敏原是预防FA的最佳方式，但这种方式不仅无法从根本上解决问题，还会降低患者的生活质量。另外，在现代食品工业快速发展的背景下，完全避免过敏原也面临诸多挑战。因此，开发安全有效的FA治疗方案势在必行。目前，FA的主要治疗手段包括过敏原特异性免疫治疗（allergen immuno therapy，AIT）、口服免疫治疗（oral immunotherapy，OIT）和对症治疗药物。AIT通过在一定周期内反复接触过敏原并逐渐增加剂量，诱导患者产生免疫耐受[4]，但该疗法存在疗效不稳定、治疗周期长、不良反应多及患者依从性差等缺点。OIT作为一种过敏原特异性脱敏方案，可通过引入小剂量过敏原并逐渐增加剂量，降低机体对特异性抗原的反应强度。然而，目前尚未形成统一标准来筛选适合接受OIT的患者，且仍有诸多问题亟待解决，包括脱敏及长期疗效的定义、患者实际生活中的体验评估、治疗方案的构建与优化、多种食物OIT的应用等[5]。此外，OIT治疗过程烦琐、耗时长，且其疗效在缺乏日常维持给药的情况下无法持续，一般难以诱导机体产生长期耐受。近年来，益生菌疗法作为一种新兴的FA治疗方式备受关注，相较于上述2种治疗方式更加温和。益生菌可通过调节肠道菌群直接或间接影响免疫细胞功能调控免疫系统应答，进而在FA治疗中发挥作用。

在FA的发病过程中，细胞免疫发挥着重要作用。在影响肠道免疫细胞分化的诸多因素中，肠道菌群和肠道屏障是研究的重点。肠道菌群是定植于胃肠道（gastrointestinal tract，GIT）并对宿主产生多种影响的微生物群落。FA的发生会导致患者肠道菌群的丰度和多样性发生不同程度的改变；同时，生命早期肠道菌群的失调也可能增加后期FA的发病风险[6]。肠道菌群通过与宿主免疫系统的复杂相互作用，会显著影响免疫细胞因子（如IL-4等）的表达[7]。此外，微生物代谢产物如短链脂肪酸（SCFAs）可调节免疫细胞的功能和活性，进而影响机体的炎症反应和免疫平衡[8]。肠道菌群失调还可能导致免疫系统异常激活，最终诱发FA[5]。

肠道微生物的平衡对于宿主免疫系统的发育与成熟至关重要。因此，利用益生菌调节肠道菌群平衡、改善免疫系统功能，已成为FA研究的重要方向之一。益生菌通过增强肠道屏障功能、调节肠道免疫T细胞平衡，在FA的辅助治疗中展现出良好的应用前景。本综述旨在从FA的发病机制出发，重点探讨FA与益生菌、肠道菌群的相互作用，并对益生菌在FA防治中的潜在应用策略进行展望。

1 细胞免疫介导的FA

1.1 FA的细胞免疫特点

FA是由各种食物基质中的过敏原引发的病理性免疫反应，困扰着全球数百万人。其共同机制是机体的免疫耐受被打破后，无害食物的摄入会诱发过度免疫反应。FA属于特应性疾病，可分为免疫球蛋白E（IgE）介导型、非IgE介导型和混合型。其中，IgE介导的FA是最经典的类型，又称速发型超敏反应（即I型超敏反应）。当消化道黏膜接触致敏食物时，体内的IgE抗体会立即识别该食物，并将相关信息传递至肥大细胞和嗜碱性粒细胞，进而诱导其大量释放组胺等炎症因子，引发机体炎症反应。这种IgE介导的FA反应发生迅速，临床症状通常在进食后数分钟至数小时内出现[9]，是最具特征性的FA类型，因此其免疫发病机

制是目前的研究重点。

当 $CD4^+$ T 细胞在适当刺激下识别抗原的主要组织相容性复合物分子时，会发生克隆性增殖，随后通过分泌不同的细胞因子分化为多种效应细胞类型。这些细胞因子通常由抗原呈递细胞释放，其特定的分泌模式决定了 Th 细胞亚群的形成和功能。例如，IL-12 有助于促进 Th1 细胞发育，而 IL-4 则可推动 Th2 细胞形成。这些过程不仅是免疫反应的关键环节，也为阐明不同 T 细胞亚群在 FA 中的作用提供了理论基础[10]。

1.2　T 细胞在免疫反应中的分化和功能

T 细胞在免疫反应中的分化和功能对 FA 的发展至关重要。T 细胞可分为多个亚群，如辅助性 T 细胞 1（T helper cell 1，Th1）、Th2、Th17 等，不同亚群在过敏反应中发挥着不同的作用。深入研究 T 细胞亚群的调控机制，可为 FA 的治疗提供更明确的思路。

速发型超敏反应通常在过敏原暴露后快速出现临床症状。$CD4^+$ T 细胞在速发型超敏反应中发挥着关键作用，根据其分泌细胞因子的差异，可分为 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）。图 1 为不同细胞亚群的分化示意图，以 Th1 细胞为例：IL-12 通过激活 T 细胞中的 T-bet 分子，促进 Th1 细胞的分化及功能发挥。Th1 细胞可分泌 IL-2 和 IFN-γ，其中 IL-2 有助于 T 细胞的增殖与存活，IFN-γ 则参与免疫反应的调节与增强。从调控通路来看，若要减少 IFN-γ 的产生，可通过减少上游 IL-12 的分泌来实现，这也是通过细胞免疫治疗 FA 的基本思路。

从这些通路可以清晰地看出，细胞因子的表达受免疫细胞状态的影响，因此免疫细胞平衡被打破会引发一系列连锁反应。在 FA 的发病过程中，主要的致病性免疫失衡表现为 Th1/Th2 水平失衡，以及 Treg/Th17 水平降低。

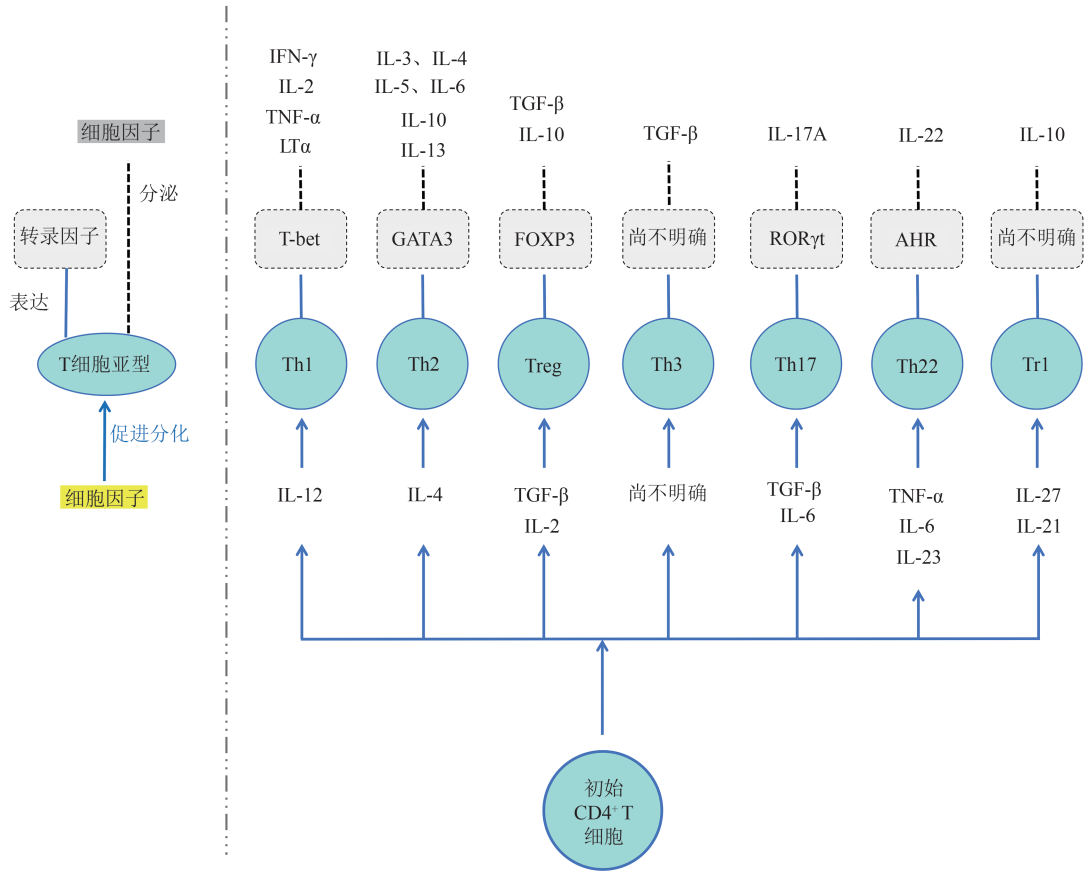


图 1　不同细胞亚群的分化示意图

Fig. 1　Schematic diagram of differentiation of different cell subsets

1.2.1 Th1/Th2 水平紊乱诱导 FA

临床上，过敏性疾病患者存在 Th1/Th2 免疫应答失衡，具体表现为过敏原在血液中诱导 Th2 型免疫反应，促使机体释放大量 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子，而 Th1 型细胞因子 IFN-γ 水平显著降低[11]。Shin 等[12]在小鼠 FA 模型中观察到过敏原特异性的 Th2 免疫反应及高水平 Th2 细胞因子谱，从动物试验层面验证了 Th2 极化反应与 FA 的密切关联。

Th2 免疫极化是过敏性疾病免疫反应的主要特征，极化的 Th2 免疫反应过程见图 2。FA 的发生通常与肠上皮损伤及炎症相关，过敏原在肠道内扩散后，会诱导肠上皮细胞（intestinal epithelial cells，IECs）分泌胸腺基质淋巴细胞生成素（thymic stromal lymphopoietin，TSLP）、IL-33 和 IL-25[13]。这些物质不仅能促进固有淋巴细胞 2（innate lymphoid cell 2，ILC2）增殖并释放 IL-13，还可上调树突状细胞（dendritic cells，DCs）表面的 OX40 配体（OX40L）。当表达 OX40L 的 DCs 与 OX40L 阳性的 Th0 相遇时，两者通过与 OX40 特异性结合，进而诱导 Th0 向 Th2 分化。Th2 可分泌 IL-4 和 IL-13，滤泡辅助性 T 细胞（T follicular helper cells）也可分泌 IL-4，这些细胞因子会促使 B 细胞转化为可产生 IgE 的浆细胞（又称效应 B 细胞）。随后，效应 B 细胞分泌的抗原特异性 IgE 会与嗜碱性粒细胞和肥大细胞膜表面的高亲和力免疫球蛋白 FCε 受体结合。当过敏原再次进入机体时，会与这些细胞表面的 IgE 特异性结合，引起细胞脱颗粒，激活细胞内的相关酶类，诱导组胺等炎症介质释放，最终导致过敏反应。

然而，Treg 细胞可阻断这种由过敏原诱导的 Th2 免疫反应，其抑制功能主要通过分泌 IL-10、TGF-β 等抑制性细胞因子介导。因此，Treg 与 Th2

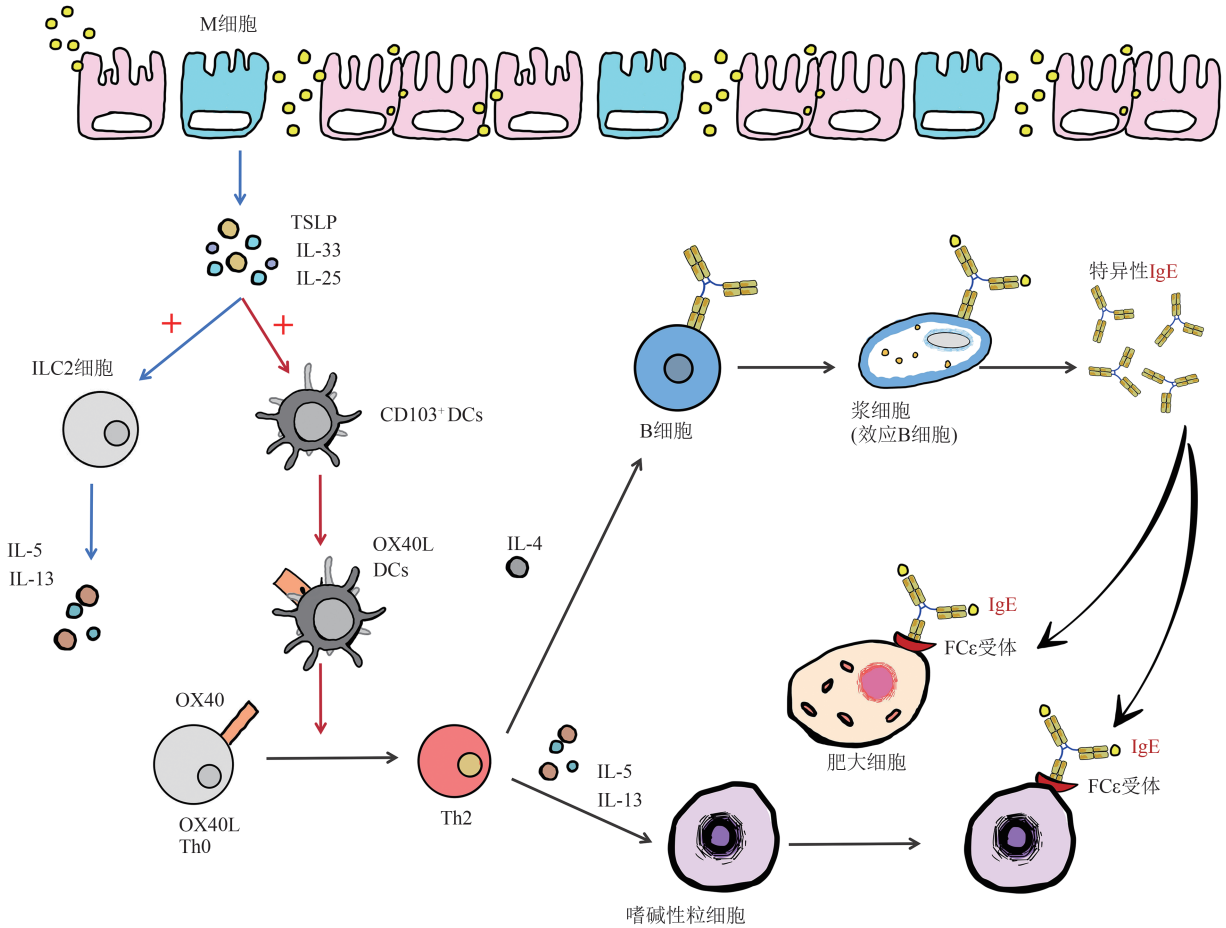


图 2 极化的 Th2 免疫反应

Fig. 2 Immune responses induced by polarized Th2

的平衡在FA的发生与发展中起着至关重要的作用。Tregs是T细胞的重要亚群，可抑制效应T细胞反应及DC细胞、B细胞等其他免疫细胞的功能。与其他效应$CD4^+$ T细胞亚群不同，Tregs既可以在胸腺发育过程中直接产生，也可由TGF-β、IL-2等细胞因子诱导生成。Treg大致可分为2个主要群体：胸腺来源的天然Treg（n Treg）和外周来源的诱导性Treg（i Treg）[14]。$CD4^+$ 1型调节性T细胞（$CD4^+$1 Treg1）是i Treg的一个亚群，其主要特征为高分泌IL-10，且不表达$Foxp3^+$。肠黏膜中的$Foxp3^+$Treg可分泌IL-10和TGF-β，在口服耐受中发挥着重要作用[15]。该细胞可抑制Th2因子的表达，进而阻止Th0向Th2分化，并降低特异性IgE水平。此外，$Foxp3^+$Treg还可通过分泌TGF-β、IL-10、IL-35等细胞因子抑制炎症反应，维持机体的食物耐受性，因此，Treg的相关研究在FA领域具有重要的意义。临床研究发现，儿童血液中$Foxp3^+$Treg数量减少及功能丧失与严重过敏反应直接相关[16]，即$Foxp3^+$Treg数量增多可降低特应性致敏和哮喘的发生概率。

综上，过敏原诱导的Th2极化反应和Treg数量减少，是Th1/Th2水平紊乱进而诱发FA的主要原因。

1.2.2　Treg/Th17水平降低诱导FA

Th17是一种新发现的、可分泌IL-17的T细胞亚群，在自身免疫性疾病发生和机体防御反应中具有重要意义。Th17的分化由IL-1β、IL-6、IL-21、IL-23 、IL-1β、TGF等细胞因子共同促进，不同细胞因子可诱导分化成不同的Th17亚型。TGF-β可促进IL-10的产生且致病性较低的亚型形成，而IL-1β则可促进Th17促炎亚型的分化[10]。Tortola等[17]也证实，Th17在致敏条件下可诱导Th2相关细胞因子（如IL-4等）的分泌，进而加剧过敏反应。也就是说，与前文所述具有抗炎作用的Treg不同，Th17的部分亚型具有促炎作用，可诱导FA的发生或加重其反应。

除Th1/Th2水平失衡外，Treg/Th17水平降低与FA也存在密切相关性。Treg/Th17水平是Treg与Th17的数量比例。当Treg减少而Th17增多时，该比例就会降低。Treg/Th17水平降低可诱导并加剧FA反应，同时该比例降低也常见于FA发生之后。这种比例降低通常表现为IL-17释放增加，进而促进FA发展。Packi等[18]对76名0~5岁患有不同过敏疾病的儿童开展临床研究，发现FA患者血清中IL-1β、IL-4、IL-17A、IL-22、IL-23、IL-25、IL-31等细胞因子浓度均有所升高。TGF-β、IL-6、IL-1、IL-23、IL-21在Th17分化的不同阶段发挥关键作用。例如，当IL-6存在时，TGF-β可诱导Treg分化，同时激活转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3），下调Foxp3的表达，进而促使Th0向Th17分化。因此，这些细胞因子会诱导初始Th0分化为Th17，而非Treg[19-20]。不仅如此，当采用IL-6与IL-1β、TGF-β与IL-1、TGF-β与IL-6等组合方式处理Treg时，可诱导Treg重新分化为Th17，导致Treg/Th17水平降低，这与儿童FA患者和FA小鼠模型中该水平降低的结果一致[21]。表明FA会促进部分与Th17分化相关的细胞因子表达增强，进而促进Th17分化。因此，抑制Th17的功能或活性，可能是防治FA的一个重要靶点。

1.3　DCs在过敏性疾病中的分化与功能

DCs介导的肠道过敏细胞免疫示意图见图3。当未成熟的树突状细胞（immature dendritic cells，iDCs）接触过敏原后，其表面的MHC-II与T细胞受体TCR相互作用，激活DCs加工并呈递过敏原特异性肽给初始$CD4^+$ T细胞，进而诱导初始$CD4^+$ T细胞分化为致敏的Th2。Th2通过细胞间接触和IL-4介导，驱动B细胞分泌IgE，IgE与肥大细胞结合，完成机体致敏过程。

在FA的发病机制中，免疫反应首先由抗原呈递细胞（antigen-presenting cells，APC）启动，APC捕获并处理抗原，将抗原信息传递给淋巴细胞。DCs是功能最强的抗原呈递细胞，在抗原捕获和处理过程中，iDCs会逐渐成熟，其特征为表面MHC-I/II类分子和免疫共刺激分子（co-stimulators）的表达水平升高，如分化簇（cluster of differentiation，CD）40、CD80和CD86等。这些成熟的DCs最终将抗原特异性信息传递给$CD4^+$ T细胞，从而刺激$CD4^+$ T细胞活化[22]。例如，在花生过敏反应中，Zhou等[23]发现花生过敏原在过敏原特异性$CD4^+$ T细胞的作用

下，可驱动 $CD209^+$ 单核细胞来源的 DCs 和 $CD23^+$（FcεRII）髓样树突状细胞的分化；$CD209^+$DCs 作用于同一花生特异性 $CD4^+$ T 细胞群，通过正反馈环路增强 Th2 细胞因子的表达，这可能是花生过敏持续存在的重要原因。相反，在牛奶过敏小鼠试验中发现，增加肠道淋巴结中的 $CD103^+$DCs 和 $Foxp3^+$Treg 的数量，可减弱牛奶诱导的过敏反应[24]。

除诱导 $CD4^+$ T 细胞活化外，DCs 在免疫耐受的形成中也发挥着重要的调节作用。调节性 DCs（regulatory DCs，RegDCs）可分泌大量调节性细胞因子，包括 IL-10、TGF-β、视黄酸、吲哚胺-2，3-双加氧酶等，直接促进初始 $CD4^+$ T 细胞分化为 $Foxp3^+$Treg，进而诱导免疫耐受。另一类特殊的 DCs 为 $CD11c^+CD103^+$DCs，其表面特异性表达 CD103 分子，并高表达 RALDH 酶，可通过 RALDH 酶介导的维生素 A 代谢产生高水平的视黄酸[25]。

综上，目前 FA 的相关研究主要集中在 DCs 的功能调节上，包括 DCs 诱导 Treg 分化、抑制 Th17 表达和调节 Th1/Th2 平衡，从而促进机体对过敏原产生免疫耐受。此外，基于 RegDCs 在免疫调节反应中的关键作用，肠道 $CD103^+$DCs 的分化和功能也已成为研究过敏性疾病发病机制、设计新型疗法的重要靶点。

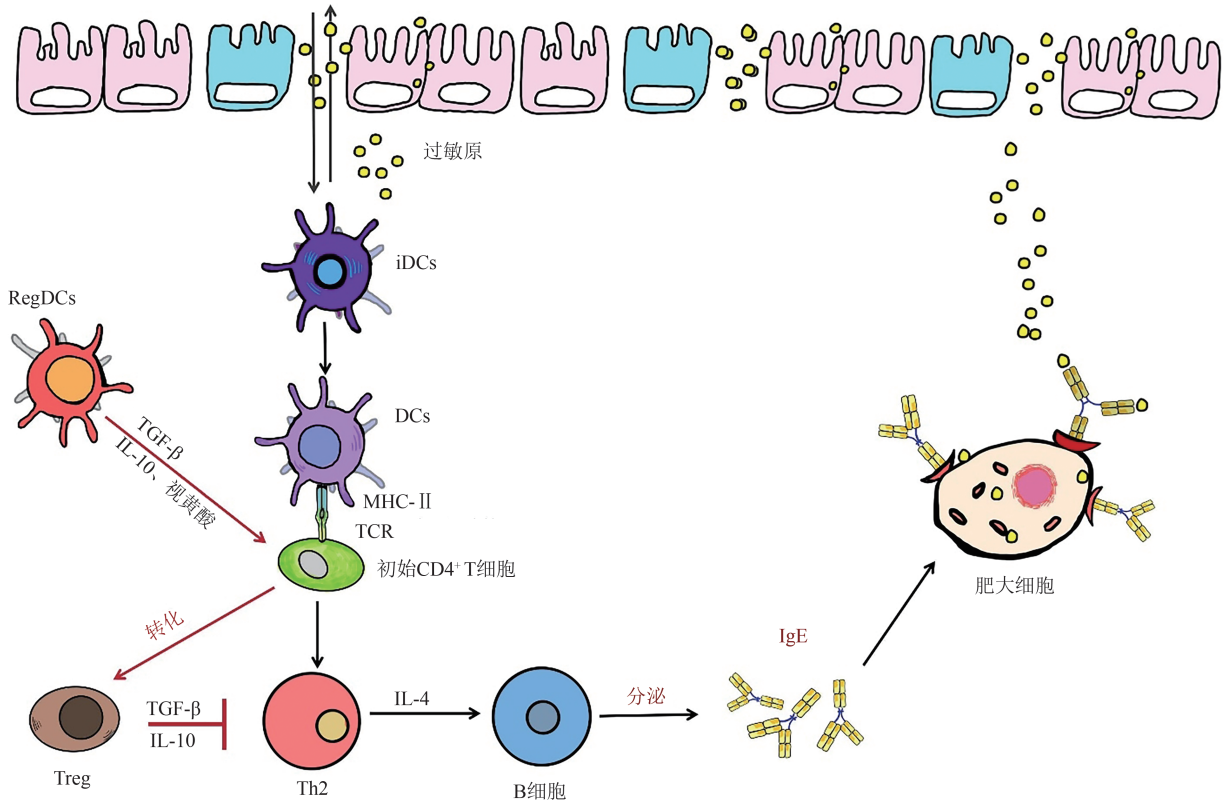


图 3　DCs 介导的肠道过敏细胞免疫示意图

Fig. 3　Schematic diagram of intestinal allergic cell immunity mediated by DCs

2　肠道菌群对 FA 的调控

肠道菌群是定植于胃肠道并对宿主有益的微生物群落。该生态系统与免疫系统相互作用，在食物抗原口服耐受的发展中扮演着重要角色。研究表明，肠道菌群的平衡对于免疫系统的发育和成熟至关重要。免疫细胞的调节在 FA 的治疗中具有重要意义，而肠道菌群，特别是益生菌的干预，是近年来研究的热点之一。

越来越多的研究表明，FA 患者的肠道菌群常处于失调状态[26]。某些细菌的丰度变化与特定 FA 类型相关。例如，梭状芽孢杆菌和厚壁菌门的丰度与婴儿牛奶过敏的发生密切相关[27]。有研究发现，与健康个体相比，鸡蛋过敏的儿童肠道微生物群的 α 多样性增加，且存在不同的细菌群落结

构[28]。类似地，牛奶蛋白过敏的儿童肠道菌群也发生了显著改变，其中厚壁菌门在牛奶过敏患者的肠道菌群中被显著富集[26]。Gu等[29]通过16S rRNA测序发现，花生过敏小鼠的肠道菌群组成发生了重塑，酸杆菌门（Acidobacteriota）、毛螺菌科（Lachnospiraceae）、理研菌科（Rikenellaceae）等细菌的丰度显著下调，而拟杆菌科（Muribaculaceae）的丰度上调，这些变化与血清花生特异性抗体水平显著相关。研究表明，不同类型的FA患者的肠道菌群特征存在差异，FA的发生会导致肠道菌群特征改变。

随着肠道菌群在FA发生中的作用机制日益清晰，两者的关系被认为是相互的。生命早期的肠道菌群失调是导致FA的重要因素之一[30]。研究表明，低微生物多样性和肠杆菌科/拟杆菌科的升高与儿童FA的发生相关[31]；剖宫产出生的儿童更容易出现过敏性疾病，这表明肠道菌群的早期获得对免疫系统的发育至关重要[32]。除了生命早期外，后天的环境、疾病等因素导致的肠道菌群失调也会引发FA，如牙周炎可能导致肠道菌群紊乱，进而影响免疫反应。Jia等[33]通过宏基因组学发现，牙龈卟啉单胞菌（*Porphyromonas gingivalis*）通过依赖肠道菌群的方式加剧肠道炎症并引发了Th17/Treg失衡，进而影响免疫耐受。这些发现进一步证明，肠道菌群紊乱与FA之间可能存在紧密的联系。除了口腔健康问题，低纤维高脂肪饮食、剖宫产、缺乏母乳喂养以及某些药物的使用等因素，也能导致肠道菌群失衡，从而增加FA的发病风险[30]。

由于FA与肠道菌群相互影响，因此研究两者之间的作用机制与通路，以及如何通过调节肠道菌群干预FA的发生和发展，是该领域的重点研究方向。目前，国内外的基础研究大多集中在肠道菌群及其代谢产物的多样性和丰度对免疫调节的影响上[34]。肠道细菌的代谢产物，特别是由厚壁菌门产生的SCFAs，在调节免疫反应中发挥着重要作用。SCFAs可通过抗炎作用、维持肠道屏障完整性以及降低对FA抗原的敏感性，减少过敏反应的发生[35]。对于易感小鼠模型（如Il4raF709小鼠），肠道菌群的变化与FA的发生密切相关。例如，某些特定的细菌群落（如毛螺菌科、乳酸杆菌科、理研菌科和紫单胞菌科）的丰度与对照组存在显著差异[36]。Abdel-Gadir等[28]将牛奶过敏婴儿与健康婴儿的肠道菌群分别转移到易感小鼠中，发现接受健康婴儿肠道菌群的小鼠表现出免疫耐受，且这种耐受与梭状芽孢杆菌相关。其他动物试验也发现，经抗生素处理的小鼠Treg显著减少，其过敏反应发生率也明显升高；使用一定量的梭状芽孢杆菌或SCFAs可促进Treg的增殖，并降低过敏反应的发生率[6,37]。

综上，肠道菌群与FA之间的关系非常复杂。FA不仅会导致肠道菌群的变化，肠道菌群的失调也可能引发或加重FA。因此，维持肠道菌群的平衡，尤其是通过益生菌干预来增加Treg的表达、调节Th的平衡，已成为预防和治疗FA的有效策略。

3　益生菌是预防和治疗FA的有力手段

大量研究表明，益生菌可通过多种机制有效促进FA免疫耐受的建立，进而预防和治疗FA[9]。益生菌主要通过2种方式干预FA：一方面，通过修复和强化IECs功能维持肠道屏障的完整性；另一方面，通过调节免疫T细胞的分化，维持Th1/Th2及Treg/Th17的分化平衡，从而调控宿主免疫系统[38]。

3.1　益生菌修复与强化IECs功能以维持肠道屏障

IECs是肠道屏障的重要组成部分，益生菌通过修复和强化IECs功能，阻止FA抗原穿越肠道屏障，进而发挥其预防和治疗FA的作用。益生菌可促进DCs和巨噬细胞分泌IL-22，从而加强IECs之间的紧密连接，维持肠道屏障的完整性，抑制Th2和Th17的分化，促进食物耐受[39]。

IL-22是由ILC3分泌的重要免疫因子，可修复IECs，增强肠道防御功能[40]。益生菌可通过刺激ILC3分泌IL-22来修复肠道屏障。Zhang等[41]在DSS诱导的结肠炎小鼠模型中发现，脆弱拟杆菌ZY-312可增加ILC3的占比，并促进IL-22的产生。肠道菌群的代谢产物（如SCFAs）也能通过影响G蛋白偶联受体（GPR）和芳烃受体（AhR）促进IL-22的分泌，进一步强化肠道屏障[42-43]。

此外，益生菌还可通过上调IEC中紧密连接蛋白（zonula occludens，ZO）（如ZO-1、ZO-2等）的

表达，进一步提高IEC的屏障功能[7]。Zhang等[44]研究发现，脆弱双歧杆菌ZY-312在辐射诱导的小鼠肠道损伤中发挥着保护作用，可促进IECs的增殖和干细胞再生。

3.2 益生菌调节免疫T细胞各细胞亚群以维持食物耐受性

3.2.1 益生菌与Treg、Th、肥大细胞

益生菌通过影响肠道菌群和代谢产物（如SCFAs）调节免疫T细胞的分化，尤其是可促进Treg细胞的增殖，并抑制Th17和Th2的过度反应。SCFAs可通过GPR43激活Foxp3$^+$Treg，进而调节免疫耐受[45]。Beak等[46]通过粪菌移植（FMT）试验证明，嗜酸乳杆菌（*Lactobacillus acidophilus*）可通过提高Foxp3$^+$Treg的占比，恢复Treg/Th17的平衡，从而减轻FA反应。此外，其他益生菌如*Lactobacillus reuteri*和*B. coagulans*也可通过调节Treg功能缓解过敏症状[47-48]。

益生菌还能通过抑制Th2的分化，减轻过敏症状。如短双歧杆菌（*Bifidobacterium breve*）M-16V可通过IL33/ST2通路抑制Th2增殖，改善Th1/Th2平衡，进而缓解FA症状[49]；乳酸片球菌（*Pediococcus acidilactici*）XZ31可通过调节Th1/Th2平衡，减少特异性IgE的产生，从而缓解FA症状[50]。

肥大细胞在过敏反应中发挥着关键角色，益生菌可通过调控Treg与肥大细胞之间的相互作用来缓解过敏反应。如植物乳植杆菌（*Lactobacillus plantarum*）能够减少肥大细胞的活化与浸润，抑制Th2细胞因子的产生，进而缓解FA症状[51]。

3.2.2 益生菌与DCs

DCs在免疫耐受的建立中具有重要作用，益生菌可通过调节DCs的功能缓解FA症状。益生菌可通过刺激CD103$^+$DCs的积累[52]，促进TGF-β的分泌，诱导Treg的分化，从而增强免疫耐受[34,53-54]。益生菌还可通过影响DCs相关信号通路调控炎症因子的产生。Wu等[55]通过动物试验证实，肠道共生菌的缺失会导致肠黏膜DCs中视黄酸信号增强，而DCs中的视黄酸信号是产生FA抗原特异性IgE和IgG1所必需的；因此，通过调节肠道共生菌来降低视黄酸信号，可以降低小鼠FA抗原特异性IgE和IgG1水平，从而改善过敏症状。益生菌也会影响DCs的积累。Fu等[53]研究发现，婴儿双歧杆菌14.518可刺激DCs的成熟和CD103$^+$DCs的积累，从而减轻原肌球蛋白致敏小鼠的过敏反应。此外，益生菌通过调节DCs的抗氧化状态也能发挥抗过敏作用。婴儿双歧杆菌含有抗氧化酶，可降低DCs中的氧化应激水平，进而抑制FA的发展[56]。然而，益生菌的抗氧化在调节免疫细胞、缓解FA中的具体作用机制尚不明确；益生菌细胞壁成分（如表面多糖等）可能是调节DCs功能的关键效应物[57]。

3.3 益生菌对肠道菌群的调节

益生菌可通过调节肠道菌群组成，影响免疫耐受和FA的发生[26]。大量研究表明，FA人群和健康人群的肠道菌群种类和丰度存在显著差异，而益生菌能够平衡肠道菌群。Cox等[58]研究发现，补充鼠李糖乳酪杆菌ATCC53103的婴儿体内有益菌（如乳杆菌科和双歧杆菌）丰度较高，这些菌种可通过产生次级代谢产物调节肠道微环境。在另一项研究中，20名健康婴儿和19名牛奶过敏婴儿接受了含鼠李糖乳酪杆菌的水解配方奶粉干预，发现颤螺菌属（*Scillospira*）是唯一大量存在于牛奶过敏婴儿体内的特征微生物[59]。Fu等[53]通过动物试验发现，婴儿双歧杆菌14.518可抑制原肌球蛋白致敏小鼠的过敏反应，且Dorea菌的上调和罗尔斯通氏菌（*Ralstonia*）的下调与小鼠的Th2/Treg值显著相关。

综上，益生菌可通过调节肠道菌群调控Th1/Th2水平、Treg/Th17水平、DCs等免疫细胞及细胞因子的表达，但益生菌改变肠道菌群后，其介导的免疫调节信号和整体免疫通路仍有待进一步研究。

3.4 益生菌代谢物的调节

益生菌发酵膳食纤维可产生SCFAs，如乙酸盐、丁酸盐和丙酸盐等，这些代谢产物通过激活GPR受体调节免疫系统。SCFAs不仅能为IEC的修复提供能量，还可通过GPR41和GPR43调节免疫细胞的功能，抑制Th2极化，从而缓解FA症状[42]。其中，丁酸盐可通过GPR109A受体促进Treg增殖，调节免疫反应，改善结肠炎症状[60-61]。这些研究表明，益生菌及其代谢物可通过多种机

制调节肠道免疫系统，增强免疫耐受，进而预防和缓解FA症状。

除SCFAs外，益生菌还可调节其他不饱和脂肪酸的产生，进而影响宿主代谢[62]。亚油酸（linoleic acid，LA）是一种不饱和脂肪酸，研究显示，当LA浓度达到50 mol/L时，可抑制小鼠$CD4^+$ T细胞中IL-17的表达、促进$Foxp3^+$的表达，从而抑制Th17分化、促进Treg转化，进而缓解结肠炎症状。LA可通过AHR调节Stat1的活化，从而抑制Th17分化[37]。因此，LA对FA中T细胞的免疫调节具有重要意义，而益生菌调控是干预肠道LA分泌的重要途径。如拟杆菌属（*Bacteroides*）和梭菌属（*Clostridium*）可通过对宿主反应性和饮食反应性胆汁酸（BAs）的生物转化，促进结肠固有层（LP）中$ROR\gamma t^+$Treg的积累[63]。这些研究表明，益生菌的代谢产物可通过抑制促炎因子的分泌、增加Treg数量等方式调节免疫系统，从而缓解FA症状。

目前，多种益生菌已在临床试验中显示出一定的治疗效果[64]。例如，含鼠李糖乳酪杆菌（*Lacticaseibacillus rhamnosus*）和干酪乳酪杆菌（*Lacticaseibacillus casei*）的益生菌制剂可缓解特应性皮炎和牛乳蛋白质过敏症状[65]。尽管益生菌在动物试验中表现出良好效果，但临床试验仍较为缺乏，因此其仅被视为潜在的FA治疗手段[66]。此外，使用益生菌时需严格控制剂量和活性，如长双歧杆菌（*Bifidobacterium longum*）51A可促进FA小鼠的免疫调节，而灭活菌则无此效果[67]。值得注意的是，部分有效菌株未列入我国食品可用菌株名单，因此开发符合法规要求的益生菌制剂仍面临诸多挑战。

4　展望

益生菌通过调节T细胞平衡，调控免疫耐受与过敏反应之间的动态平衡，是一种有效的FA干预策略。益生菌及其代谢物可通过与肠道微生物群及免疫系统的相互作用，显著调节先天性和适应性免疫细胞的功能，在减轻过敏反应上展现出良好的抗炎和免疫调节作用。已有多项研究在动物模型中验证了益生菌对FA的干预效果，同时部分临床研究也表明特定益生菌在缓解过敏症状方面具有一定潜力。然而，目前的研究仍存在诸多不足。1）调节机制有待深入研究：益生菌在调节免疫系统过程中对FA发挥作用的分子机制尚未完全阐明，尤其是在过敏反应的启动和进展阶段。2）菌株的特异性与优化：不同益生菌在FA干预中的效果存在显著差异，未来研究需进一步筛选高效菌株，并优化不同菌株组合策略，以提升治疗效果。3）临床证据较为匮乏：虽然已有临床研究初步验证了益生菌对部分FA症状的缓解效果，但存在样本量较小、研究设计存在局限性等问题，缺乏针对特定过敏病因的全面验证。未来研究应重点探索益生菌调控FA的分子机制，优化菌株筛选与剂量组合方案，扩大临床研究范围，开发安全高效的益生菌制剂，并推动其在个性化治疗中的应用。这将为益生菌干预FA提供更具科学性和可行性的理论基础。综上所述，益生菌作为调节FA的重要工具，具有良好的应用前景。然而，要实现其在临床上的广泛应用，仍需更深入的机制研究、更充足的临床验证以及更高效的技术开发。

参考文献

[1] DURHAM S R，SHAMJI M H. Allergen immunotherapy：past，present and future[J]. Nature Reviews Immunology，2023，23（5）：317-328.

[2] SICHERER S H，SAMPSON H A. Food allergy：epidemiology，pathogenesis，diagnosis，and treatment[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology，2014，133（2）：291-307.

[3] LAMBRECHT B N，HAMMAD H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis[J]. Nature Immunology，2017，18（10）：1076-1083.

[4] BOUSQUET J，PFAAR O，AGACHE I，et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy[J]. Clinical and Translational Allergy，2021，11（4）：e12014.

[5] POUESSEL G，LEZMI G. Oral immunotherapy for food allergy：translation from studies to clinical practice?[J]. The World Allergy Organization Journal，2023，16（2）：100747.

[6] RUSSELL S L，GOLD M J，HARTMANN M，et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma[J]. The EMBO Reports，2012，13（5）：440-447.

[7] FORT M M, CHEUNG J, YEN D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies *in vivo*[J]. Immunity, 2001, 15(6): 985-995.

[8] SHI J L, DONG P F, LIU C, et al. *Lactobacillus rhamnosus* Probio-M9 alleviates OVA-sensitized food allergy through modulating gut microbiota and its metabolism[J]. Food & Function, 2023, 14(24): 10784-10795.

[9] SHAO H M, MIN F F, HUANG M J, et al. Novel perspective on the regulation of food allergy by probiotic: the potential of its structural components[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2024, 64(1): 172-186.

[10] SARAVIA J, CHAPMAN N M, CHI H B. Helper T cell differentiation[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2019, 16(7): 634-643.

[11] NAKATA J, HIROTA T, UMEMURA H, et al. Additive effect of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on children with atopic dermatitis concomitant with food allergy[J]. Asia Pacific Allergy, 2019, 9(2): e18.

[12] SHIN H S, SEE H J, JUNG S Y, et al. Turmeric (*Curcuma longa*) attenuates food allergy symptoms by regulating type 1/type 2 helper T cells (Th1/Th2) balance in a mouse model of food allergy[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 175: 21-29.

[13] DUCHESNE M, OKOYE I, LACY P. Epithelial cell alarmin cytokines: frontline mediators of the asthma inflammatory response[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 975914.

[14] SHAMJI M H, SHARIF H, LAYHADI J A, et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2022, 149(3): 791-801.

[15] MAYNARD C L, HARRINGTON L E, JANOWSKI K M, et al. Regulatory T cells expressing interleukin 10 develop from $Foxp3^{+}$ and $Foxp3^{-}$ precursor cells in the absence of interleukin 10[J]. Nature Immunology, 2007, 8(9): 931-941.

[16] LLUIS A, DEPNER M, GAUGLER B, et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014, 133(2): 551-559.

[17] TORTOLA L, JACOBS A, POHLMEIER L, et al. High-dimensional T helper cell profiling reveals a broad diversity of stably committed effector states and uncovers interlineage relationships[J]. Immunity, 2020, 53(3): 597-613. e6.

[18] PACKI K, MATYSIAK J, KLIMCZAK S, et al. Analysis of the serum profile of cytokines involved in the T-helper cell type 17 immune response pathway in atopic children with food allergy[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, 19(13): 7877.

[19] HANG S Y, PAIK D, YAO L N, et al. Author correction: bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation[J]. Nature, 2020, 579(7798): E7.

[20] ZHAO Y Z, LIU Z S, QIN L, et al. Insights into the mechanisms of Th17 differentiation and the Yin-Yang of Th17 cells in human diseases[J]. Molecular Immunology, 2021, 134: 109-117.

[21] DONG P, FENG J jing, YAN D yong, et al. Early-life gut microbiome and cow's milk allergy-a prospective case-control 6-month follow-up study[J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2018, 25(5): 875-880.

[22] FRISCHMEYER-GUERRERIO P A, GUERRERIO A L, CHICHESTER K L, et al. Dendritic cell and T cell responses in children with food allergy[J]. Clinical & Experimental Allergy, 2011, 41(1): 61-71.

[23] ZHOU X, YU W, LYU S C, et al. A positive feedback loop reinforces the allergic immune response in human peanut allergy[J]. Journal of Experimental Medicine, 2021, 218(7): e20201793.

[24] MEULENBROEK L A P M, VAN ESCH B C A M, HOFMAN G A, et al. Oral treatment with β-lactoglobulin peptides prevents clinical symptoms in a mouse model for cow's milk allergy[J]. Pediatric Allergy and Immunology, 2013, 24(7): 656-664.

[25] LIU J, CAO X. Regulatory dendritic cells in autoimmunity: a comprehensive review[J]. Journal of Autoimmunity, 2015, 63: 1-12.

[26] BUNYAVANICH S, BERIN M C. Food allergy and the microbiome: current understandings and future directions[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019, 144(6): 1468-1477.

[27] SHARMA G, IM S H. Probiotics as a potential immunomodulating pharmabiotics in allergic diseases: current status and future prospects[J]. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2018, 10(6): 575.

[28] ABDEL-GADIR A, STEPHEN-VICTOR E, GERBER G K, et al. Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/RORγt pathway to suppress food allergy[J]. Nature Medicine, 2019, 25(7): 1164-1174.

[29] GU S M, XIE Q, CHEN C, et al. Gut microbial signatures associated with peanut allergy in a BALB/c

mouse model[J]. Foods，2022，11(10)：1395.

[30] BERNI CANANI R，PAPARO L，NOCERINO R，et al. Gut microbiome as target for innovative strategies against food allergy [J]. Frontiers in Immunology，2019，10：191.

[31] AZAD M B，KONYA T，GUTTMAN D S，et al. Infant gut microbiota and food sensitization：associations in the first year of life[J]. Clinical & Experimental Allergy，2015，45(3)：632-643.

[32] LEE E，KIM B J，KANG M J，et al. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants [J]. Allergy，Asthma & Immunology Research，2016，8(5)：471-477.

[33] JIA L，JIANG Y Y，WU L L，et al. *Porphyromonas gingivalis* aggravates colitis *via* a gut microbiota-linoleic acid metabolism-Th17/Treg cell balance axis[J]. Nature Communications，2024，15：1617.

[34] MA J Y，ZHANG J，LI Q H，et al. Oral administration of a mixture of probiotics protects against food allergy *via* induction of $CD103^+$ dendritic cells and modulates the intestinal microbiota[J]. Journal of Functional Foods，2019，55：65-75.

[35] BILOTTA A J，CONG Y Z. Gut microbiota metabolite regulation of host defenses at mucosal surfaces：implication in precision medicine[J]. Precision Clinical Medicine，2019，2(2)：110-119.

[36] NOVAL RIVAS M，BURTON O T，WISE P，et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology，2013，131(1)：201-212.

[37] SMITH P M，HOWITT M R，PANIKOV N，et al. The microbial metabolites，short-chain fatty acids，regulate colonic Treg Cell homeostasis[J]. Science，2013，341(6145)：569-573.

[38] WALKER W A，IYENGAR R S. Breast milk，microbiota，and intestinal immune homeostasis [J]. Pediatric Research，2015，77(1)：220-228.

[39] ZENEWICZ L A. IL-22 binding protein (IL-22BP) in the regulation of IL-22 biology [J]. Frontiers in Immunology，2021，12：766586.

[40] DUHEN T，GEIGER R，JARROSSAY D，et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells[J]. Nature Immunology，2009，10(8)：857-863.

[41] ZHANG W D，ZHOU Q，LIU H B，et al. *Bacteroides fragilis* strain ZY-312 facilitates colonic mucosa regeneration in colitis *via* motivating STAT3 signaling pathway induced by IL-22 from ILC3 secretion [J]. Frontiers in Immunology，2023，14：1156762.

[42] YANG W J，YU T M，HUANG X S，et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity [J]. Nature Communications，2020，11：4457.

[43] ZELANTE T，IANNITTI R G，CUNHA C，et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity *via* interleukin-22 [J]. Immunity，2013，39 (2)：372-385.

[44] ZHANG Y，LI A L，SUN Y Q，et al. *Lactobacillus acidophilus* regulates STAT3 and STAT5 signaling in bovine β-lg-sensitized mice model[J]. Dairy Science & Technology，2016，96(4)：501-512.

[45] TAN J，MCKENZIE C，VUILLERMIN P J，et al. Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways[J]. Cell Reports，2016，15(12)：2809-2824.

[46] BEAK J A，PARK M J，KIM S Y，et al. FK506 and *Lactobacillus acidophilus* ameliorate acute graft-versus-host disease by modulating the T helper 17/regulatory T-cell balance [J]. Journal of Translational Medicine，2022，20(1)：104.

[47] HUANG C H，LIN Y C，JAN T R. *Lactobacillus reuteri* induces intestinal immune tolerance against food allergy in mice [J]. Journal of Functional Foods，2017，31：44-51.

[48] ZHANG J，SU H，LI Q H，et al. Oral administration of *Clostridium butyricum* CGMCC0313-1 inhibits β-lactoglobulin-induced intestinal anaphylaxis in a mouse model of food allergy [J]. Gut Pathogens，2017，9(1)：11.

[49] LI N，YU Y，CHEN X H，et al. *Bifidobacterium breve* M-16V alters the gut microbiota to alleviate OVA-induced food allergy through IL-33/ST2 signal pathway [J]. Journal of Cellular Physiology，2020，235 (12)：9464-9473.

[50] FU W H，CHEN C，XIE Q，et al. *Pediococcus acidilactici* strain alleviates gluten-induced food allergy and regulates gut microbiota in mice[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology，2022，12：845142.

[51] HYUNG K E，MOON B S，KIM B，et al. *Lactobacillus plantarum* isolated from kimchi suppress food allergy by modulating cytokine production and mast cells activation[J]. Journal of Functional Foods，2017，29：60-68.

[52] YAHFOUFI N，MALLET J，GRAHAM E，et al. Role of

probiotics and prebiotics in immunomodulation [J]. Current Opinion in Food Science, 2018, 20: 82-91.

[53] FU L L, SONG J Y, WANG C, et al. *Bifidobacterium infantis* potentially alleviates shrimp tropomyosin-induced allergy by tolerogenic dendritic cell-dependent induction of regulatory T cells and alterations in gut microbiota[J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 1536.

[54] SUN C M, HALL J A, BLANK R B, et al. Small intestine *Lamina propria* dendritic cells promote *de novo* generation of Foxp3 T reg cells *via* retinoic acid[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2007, 204(8): 1775-1785.

[55] WU R L, YUAN X F, LI X J, et al. The bile acid-activated retinoic acid response in dendritic cells is involved in food allergen sensitization[J]. Allergy, 2022, 77(2): 483-498.

[56] YANG B, LUO Y, LIU Z G, et al. Probiotics SOD inhibited food allergy *via* downregulation of STAT6-TIM4 signaling on DCs [J]. Molecular Immunology, 2018, 103: 71-77.

[57] GU S M, YANG D, LIU C L, et al. The role of probiotics in prevention and treatment of food allergy [J]. Food Science and Human Wellness, 2023, 12(3): 681-690.

[58] COX M J, HUANG Y J, FUJIMURA K E, et al. *Lactobacillus casei* abundance is associated with profound shifts in the infant gut microbiome[J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8745.

[59] BERNI CANANI R, SANGWAN N, STEFKA A T, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants [J]. The ISME Journal, 2016, 10(3): 742-750.

[60] DEN BESTEN G, VAN EUNEN K, GROEN A K, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism [J]. Journal of Lipid Research, 2013, 54(9): 2325-2340.

[61] GOVERSE G, MOLENAAR R, MACIA L, et al. Diet-derived short chain fatty acids stimulate intestinal epithelial cells to induce mucosal tolerogenic dendritic cells[J]. Journal of Immunology, 2017, 198(5): 2172-2181.

[62] SONG X Y, ZHANG H H, ZHANG Y B, et al. Gut microbial fatty acid isomerization modulates intraepithelial T cells [J]. Nature, 2023, 619(7971): 837-843.

[63] SONG X Y, SUN X M, OH S F, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut RORγ^{+} regulatory T cell homeostasis[J]. Nature, 2020, 577(7790): 410-415.

[64] GONZALEZ-VISIEDO M, KULIS M D, MARKUSIC D M. Manipulating the microbiome to enhance oral tolerance in food allergy [J]. Cellular Immunology, 2022, 382: 104633.

[65] CUKROWSKA B, CEREGRA A, MACIORKOWSKA E, et al. The effectiveness of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* strains in children with atopic dermatitis and cow's milk protein allergy: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study[J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1169.

[66] KREFT L, HOFFMANN C, OHNMACHT C. Therapeutic potential of the intestinal microbiota for immunomodulation of food allergies [J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 1853.

[67] SANTOS S S, MIRANDA V C, TRINDADE L M, et al. *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 5^{1A} attenuates signs of inflammation in a murine model of food allergy [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2023, 15(1): 63-73.