·综　述·

益生菌、益生元、合生元和后生元预防与治疗牛奶蛋白过敏的研究进展

程爽，王菊

山东大学护理与康复学院，山东 济南　250012

摘　要： 牛奶蛋白过敏（CMPA）是儿童期最常见的食物过敏之一，其症状无特异性，常可累及多器官系统，危害儿童的健康。CMPA 的发生机制之一是肠道黏膜无法对牛奶蛋白抗原建立正常的免疫耐受，这可能与肠道微生态失衡密切相关。益生菌、益生元、合生元和后生元在影响肠道菌群和免疫系统方面的作用，使其成为预防及治疗 CMPA 的潜在新策略。本文简要介绍了 CMPA 儿童的肠道微生物群特点，综述了益生菌、益生元、合生元和后生元用于预防和治疗 CMPA 的研究进展，以期为临床和科研工作人员提供参考，为制订 CMPA 的预防和治疗策略提供依据。

关键词： 牛奶蛋白过敏；益生菌；益生元；合生元；后生元

中图分类号：R725.9　**文献标识码：**A　**文章编号：**1008-6579(2024)09-0989-05　doi:10.11852/zgetbjzz2023-1023

Research progress on the prevention and treatment of cow′s milk protein allergy with probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics

CHENG Shuang, WANG Ju

School of Nursing and Rehabilitation, Shandong University, Jinnan, Shandong 250012, China

Corresponding author: WANG Ju, E-mail: wangju@email.sdu.edu.cn

Abstract: Cow′s milk protein allergy (CMPA) is one of the most common food allergies in childhood, with non-specific symptoms that can affect multiple organ systems, posing a threat to children′s health. One of the mechanisms of CMPA is the inability of the intestinal mucosa to establish normal immune tolerance to milk protein antigens, which may be closely related to intestinal dysbiosis. Probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics play a role in influencing the intestinal microbiota and immune system, making them potential new strategies for prevention and treatment of CMPA. This article briefly introduces the characteristics of the intestinal microbiota of children with CMPA, reviews the research progress of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics in prevention and treatment of CMPA, and aims to provide evidence for making strategies in preventing and treating CMPA.

Keywords: cow′s milk protein allergy; probiotics; prebiotics; synbiotics; postbiotics

牛奶蛋白过敏（cow′s milk protein allergy，CMPA）是儿童期最常见的食物过敏之一，据报道，全球 CMPA 的发生率为 2.5%～7.5%[1-2]，国内最新流行病学调查显示发病率为 2.69%[3]，且近年来呈显著上升趋势。CMPA 是由乳清蛋白和/或酪蛋白引发的过敏反应，可分为由过敏原特异性 IgE 介导、非 IgE 介导及两型混合介导的过敏反应[4]。CMPA 症状无特异性，常可累及多器官系统，如皮肤出现湿疹、红斑、风团、血管性水肿等，胃肠道出现反复反流、呕吐、腹泻、便秘（伴或不伴肛周皮疹）等，呼吸系统出现非感染性流涕、慢性咳嗽及喘息等[4-5]，严重危害儿童的健康。CMPA 的发生机制之一是肠道黏膜无法对牛奶蛋白抗原建立正常的免疫耐受，这可能与肠道微生态失衡密切相关[6]。益生菌、益生元、合生元和后生元在影响肠道菌群和免疫系统方面的作用，使其成为预防及治疗 CMPA 的潜在新策略，正在引起学术界的广泛关注。本文综述了 CMPA 儿童的肠道菌群变化以及益生菌、益生元、合生元和后生元在预防和治疗 CMPA 方面的应用，以期为临床和科研工作人员提供参考。

1　牛奶蛋白过敏儿童的肠道微生物群特点

肠道微生物群的形成发生在生命早期，其成熟速度具有个体差异，是动态可变的[7]。研究发现 CMPA 儿童肠道微生物群落的均匀度及多样性均较同年龄段正常儿童显著增高，提示 CMPA 组肠道

基金项目：国家自然科学基金（82003416）；山东大学基本科研业务费（2019GN090）；山东大学青年学者未来计划（202184）

作者简介：程爽（2000-），女，硕士研究生在读，主要研究方向为孕产妇及儿童健康。

通信作者：王菊，E-mail：wangju@email.sdu.edu.cn

菌群成熟度可能高于同龄健康儿童，出现厌氧细菌（如拟杆菌和梭状芽孢杆菌）的富集、益生菌（如双歧杆菌和乳酸杆菌）的数量减少，肠道微生物群落提前成熟可能并不利于肠道对食物免疫耐受的早期建立[8-9]。此外，CMPA 患儿肠道微生物的物种丰度与健康儿童不同，在转归耐受的过程中也显示特定菌属的增加或减少。例如，在门水平上，CMPA 组与健康儿童相比放线菌门的相对丰度明显降低，厚壁菌门的相对丰度升高；属水平上，健康儿童中双歧杆菌属为优势菌群，而 CMPA 组中，双歧杆菌属不再是优势菌群，梭菌属的相对丰度较高，肠球菌、链球菌、克雷伯菌、埃希菌属等条件致病菌的相对丰度也升高[9]。CMPA 患儿在对牛奶蛋白转归耐受过程中，在属水平上，上述条件致病菌的相对丰度呈下降趋势，而双歧杆菌属、布劳特菌属、瘤胃球菌属、普氏粪植杆菌属等的相对丰度呈上升趋势[9]。这些上升的菌群中，除了双歧杆菌为产乙酸菌外，其余 3 种均为产丁酸菌，提示产丁酸菌群与 CMPA 的转归密切相关。总体来看，CMPA 患儿肠道微生物群落成熟度更高，双歧杆菌的丰度较低，而其他条件致病菌相对丰度较高，双歧杆菌及产丁酸菌群在牛奶蛋白耐受过程可能发挥着重要作用，这些为探索促进牛奶蛋白耐受的建立、缩短 CMPA 过敏进程的有效措施提供了依据。

2 益生菌在预防和治疗牛奶蛋白过敏中的应用

益生菌是有益于宿主健康的活微生物[10]。关于益生菌防治牛奶蛋白过敏的机制尚不清楚，根据动物实验及临床试验的研究结果，大致可以归纳为以下几个方面[11-12]：1）修复肠道微生态失衡，拮抗致病菌，调节肠上皮细胞间的紧密连接，增强肠道黏膜物理和免疫屏障功能；2）调节 Th1/Th2 平衡，抑制 Th2 的过度激活，减轻过敏症状；3）促进 Treg 细胞发育，诱导 Th 细胞向 Treg 细胞分化，诱导和增强免疫耐受；4）抑制嗜酸性粒细胞产生；5）在基因水平改变 Toll 样受体 mRNA 的表达量，增强免疫耐受性。

目前，多项研究探讨了益生菌在 CMPA 防治中的作用。在预防方面，研究发现，母亲怀孕 36 周至婴儿出生后 6 个月内日常补充乳酸杆菌和双歧杆菌能减少儿童牛奶和鸡蛋蛋白皮肤点刺试验（skin prick test，SPT）敏感性，但不减少 CMPA 的发生率，提示益生菌可能调节儿童对牛奶蛋白的致敏，但不一定转化为预防作用[13]。在治疗方面，目前应用较多的益生菌是鼠李糖杆菌（Lactobacillus rhamnosus GG，LGG）、双歧杆菌以及益生菌混合制剂，关注的结局主要包括 CMPA 儿童牛奶蛋白免疫耐受的获得和过敏症状的改善情况。回顾性观察性研究发现，食用添加 LGG 的酪蛋白水解配方粉可加快 CMPA 儿童获得对牛奶蛋白的免疫耐受，无论是 IgE 介导还是非 IgE 介导的类型[14]；Nocerino 等[15]发现喂养添加 LGG 水解配方粉的 CMPA 婴儿缩短了免疫耐受获得的时间。此外，在改善 CMPA 儿童的过敏症状方面，CMPA 婴儿接受双歧杆菌 TMC3115 干预 6 个月后，肠道内益生菌的比例增加，病原菌的比例减少，过敏症状减轻[16]；Guest 等[17]发现，喂养添加 LGG 的水解配方粉 24 个月后，77% 的 CMPA 婴儿的肠道疾病、湿疹和哮喘过敏症状显著减轻；一项双盲的随机对照试验分别给予 CMPA 婴儿口服益生菌混合制剂（鼠李糖乳杆菌 OCK0900、鼠李糖杆菌 OCK0908 和干酪乳杆菌 OCK0919）和安慰剂（麦芽糖糊精）3 个月，干预结束后发现益生菌混合制剂组儿童的特应性皮炎症状改善比例显著高于安慰剂组，但在 9 个月后的随访中未观察到两组的差异[18]，提示该益生菌混合制剂对特应性皮炎症状的改善作用持续时间可能有限；有研究分别给予疑似 CMPA 婴儿单独 LGG、益生菌混合制剂（LGG、鼠李糖杆菌 LC705、短链双歧杆菌 Bbi99、Propionibacterium JS）和安慰剂（惰性基质材料）干预 4 周，发现单独 LGG 干预组婴儿特应性湿疹/皮炎综合征症状有所改善，但混合组效果却不显著[19]。以上研究结果提示，特定的单一益生菌和益生菌混合物可能对加快 CMPA 儿童牛奶蛋白免疫耐受的获得、改善过敏症状有效果，但未发现多菌株混合比单菌株更有效。同时，益生菌用于防治 CMPA 的安全性值得关注。肠道屏障受损较为严重的患者施用外源益生菌，可能会导致菌株移位入血，引发感染性疾病[20]；也存在免疫功能受损者使用益生菌后出现与益生菌相关的菌血症、肺炎、心内膜炎和脑膜炎的病例，故对于危重患儿及免疫功能严重低下的患儿需谨慎使用益生菌[21]。

3 益生元在预防和治疗牛奶蛋白过敏中的应用

益生元是指宿主有益微生物选择性利用的底物，对健康有益。益生元必须满足 3 个标准：1）抵抗宿主胃肠道的消化；2）可被肠道微生物发酵；3）促进有益肠道细菌的生长和/或活动[22]。最常见的益生元是碳水化合物，如抗性淀粉、纤维素、果胶和果聚糖，以及低聚果糖（fructooligosaccharides，FOS）和低聚半乳糖（galactooligosaccharides，GOS）。母乳

也含有大量天然益生元，即母乳低聚糖（human milk oligosaccharides，HMO），如今少数 HMO 也被人工合成并补充于婴儿配方奶粉中，如 2′-岩藻糖基乳糖（2′-fucosyllactose，2′-FL）、3′-岩藻糖基乳糖（3′-fucosyllactose，3′-FL）、3′-唾液酸乳糖（3′-sialyllactose，3′-SL）、6′-唾液酸乳糖（6′-sialyllactose，6′-SL）和乳糖-N-新四糖（lacto-N-neotetraose，LNnT）。益生元的作用机制包括：1）益生元作为微生物的发酵底物，促进特定细菌的生长，产生活性物质，改善肠道微生态[23-24]；2）益生元可以通过不依赖于肠道微生物的方式而作为活性物质与肠道树突状细胞的表面识别受体直接接触，从而发挥作用[25]；3）益生元直接与受体结合发挥免疫调节作用[26-27]。

基于益生元在改善儿童早期肠道微生物生态、减轻胃肠道反应及全身免疫调节功能方面发挥的益处，多项研究将益生元作为补充剂加入非纯母乳喂养儿童食用的配方粉中，探讨益生元在防治 CMPA 方面的作用。有研究表明食用添加了 2′-FL 和 LNnT 的深度水解配方奶粉（extensively hydrolyzed formula，EHF）的 CMPA 婴儿在 1 岁以内患上呼吸道感染的频率和中耳炎的发生率显著低于食用不含 HMO 的 EHF 组，且添加 HMO 并未影响配方粉的安全性[28]，提示 HMO 在控制 CMPA 婴儿过敏症状、减少感染方面可能发挥积极作用，但目前尚无已发表的临床研究证明 HMO 可以加速 CMPA 患儿对牛奶蛋白的耐受性的获取[29]。FOS、GOS 是比 HMO 更容易合成的益生元，应用也更为广泛。Knipping 等[30]对 CMPA 高风险且采用配方奶喂养的婴儿进行了随机双盲对照试验，发现与标准配方奶粉喂养的对照组相比，食用添加（FOS、GOS）特定混合益生元的配方粉的婴儿，肠道菌群中含有较高水平的双歧杆菌和乳酸杆菌，且其血清 IgE 水平及 IgE＞15kU/L 的比例均低于对照组[30]。然而，一项系统综述分析了 12 项关于益生元的随机对照研究后提出，在配方奶粉中添加益生元对婴儿感染发生率和胃肠道菌群种类无明显影响，证据的质量受到不同研究结果的不精确、不一致、使用不同种类的益生元及发表偏倚的影响[31]。因此，益生元在防治 CMPA 中的作用还需要更多高质量的研究来探讨。

4　合生元在预防和治疗牛奶蛋白过敏中的应用

合生元是一种由活微生物和宿主微生物选择性利用的底物组成的混合物，对宿主的健康有益，益生菌和底物的协同与互补效应使其作为共刺激剂对微生物区系和免疫功能产生影响[32]。多项人群研究提示合生元在减少 CMPA 患儿的感染、过敏症状的发生率等方面发挥作用。接受添加合生元（益生元低聚果糖 FOS、菊粉和益生菌短双歧杆菌 M-16V）的氨基酸配方粉（amino acid-based formula with synbiotics，AAF-S）的患儿较普通氨基酸配方粉（amino acid-based formula，AAF）组具有更低的感染率[33]，观察期内出现过敏症状的比例更低，在不使用低敏性配方粉的情况下实现无症状管理的可能性更高，过敏症状持续的时间更短[34]。此外，食用含合生元（FOS 和短双歧杆菌 M-16V）的 AAF 可重新平衡 CMPA 婴儿肠道菌群中双歧杆菌水平低、直肠杆菌/球状梭菌（Eubacterium rectale/Clostridium coccoides，ER/CC）水平高的生态失调[35]，提示合生元对 CMPA 的防治作用可能通过改善肠道菌群起效。益生元 FOS 和益生菌短双歧杆菌 M-16V 是目前奶粉配方中最常用的合生元组合，也是现有探讨合生元防治 CMPA 效果的研究采用最多的组合，尚未发现其他合生元的相关研究。因此，未来的研究可进一步探讨对 CMPA 有防治作用的不同种类、组合的合生元以及其最佳干预剂量。

5　后生元在牛奶蛋白过敏中的应用

国际益生菌和益生元科学协会于 2021 年将后生元定义更新为“对宿主健康有益的无生命微生物和/或其成分”[36]。已知的后生元包括故意灭活的微生物细胞、细菌裂解物、胞外多糖、细胞外囊泡、表层蛋白和代谢物、碳水化合物、酶、蛋白质、有机酸、脂质、维生素、复合分子等[36]。在促进人体健康方面，后生元可能与益生菌具有相似的作用和机制：1）调节常驻微生物菌群；2）增强上皮屏障功能；3）调节局部和全身免疫反应；4）通过神经系统进行全身信号传导[36]。目前，后生元对 CMPA 的治疗作用已被多项人群研究报道。补充细菌裂解物有助于减轻 CMPA 可能导致的常见症状，如呼吸系统症状的发作频率[37]和特应性皮炎[38]等。在生命早期微生物暴露不足的情况下，使用模拟细菌存在的后生元（灭活菌）来刺激免疫系统，从而诱导免疫系统的成熟和促进免疫耐受的形成也被证明是可行的[39]。一项针对特应性过敏高风险婴儿的研究发现，与食用标准配方粉的婴儿相比，食用补充后生元（热杀灭短双歧杆菌 C50 和嗜热链球菌 065）的配方粉的婴儿中 SPT 阳性的比例、疑似过敏的消化或呼吸道症状和潜在过敏不良事件的发生率均更低[40]。此外，相较于活的益生菌，后生元在人体内的应用中具有一些独特的优势，如后生元的使用可规避人体接触活菌

的潜在风险，应用于肠道屏障受损的人群更加安全；后生元通常有更长的保质期，更容易储存和运输[36]。但后生元在防治 CMPA 的应用研究还需进一步解决最佳后生元种类、最优干预时机和干预持续时间等问题。

现有研究表明，CMPA 的发生发展与肠道菌群失调有关。在饮食中添加益生菌、益生元、合生元和后生元可能通过调节肠道微生物组和代谢物、增强肠道屏障功能和改变免疫反应，对 CMPA 的防治产生有益的效果。在将四者应用于防治 CMPA 的研究中，益生菌应用较多的菌群为 LGG、双歧杆菌及益生菌混合制剂，其对 CMPA 儿童牛奶蛋白免疫耐受的获得、过敏症状的改善具有显著效应；益生元应用较多的是 HMO、FOS、GOS，仍需更多高质量的研究探讨其作用及机制；合生元对防治 CMPA 具有积极影响的现有研究主要围绕益生元 FOS 和益生菌短双歧杆菌 M-16V 的组合，未来的研究可进一步探讨不同种类、组合的合生元及干预剂量等因素在 CMPA 的防治中发挥的作用；后生元对 CMPA 的治疗作用已有多项报道，其更高的安全性、易储存运输等特点使其拥有广阔的应用前景。总之，益生菌、益生元、合生元和后生元四者既有联系，又有区别，虽然其对 CMPA 的预防及治疗效果和机制尚需进一步探讨，四者仍有望成为预防和治疗 CMPA 的有效策略。

参考文献

[1] Sicherer SH. Epidemiology of food allergy[J]. J Allergy Clin Immun, 2011, 127(3): 594-602.

[2] Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort[J]. Allergy, 2015, 70(8): 963-972.

[3] Yang M, Tan M, Wu J, et al. Prevalence, characteristics, and outcome of cow's milk protein allergy in Chinese infants: A population-based survey[J]. JPEN J Parenter Enter Nutr, 2019, 43(6): 803-808.

[4] 陈同辛，洪莉，王华，等. 中国婴儿轻中度非 IgE 介导的牛奶蛋白过敏诊断和营养干预指南[J]. 中华实用儿科临床杂志，2022, 37(4): 241-250.
Chen TX, Hong L, Wang H, et al. Guidelines for diagnosis and nutritional intervention of mild to moderate non-IgE mediated cow's milk protein allergy in Chinese infants[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2022, 37(4): 241-250. (in Chinese)

[5] 中华医学会儿科学分会免疫学组，中华医学会儿科学分会儿童保健学组，中华医学会儿科学分会消化学组，等. 中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议[J]. 中华儿科杂志，2013, 51(3): 183-186.
The Subspecialty Group of Immunology, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, The Subspecialty Group of Child Health Care, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, The Subspecialty Group of Digestion, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of milk protein allergy in infants and young children in China[J]. Chin J Pediatr, 2013, 51(3): 183-186. (in Chinese)

[6] Ho HE, Bunyavanich S. Role of the microbiome in food allergy[J]. Curr Allergy Asthm R, 2018, 18(4): 27.

[7] Shu SA, Yuen A, Woo E, et al. Microbiota and food allergy [J]. Clin Rev Allerg Immu, 2019, 57(1): 83-97.

[8] Mauras A, Wopereis H, Yeop I, et al. Gut microbiota from infant with cow's milk allergy promotes clinical and immune features of atopy in a murine model[J]. Allergy, 2019, 74(9): 1790-1793.

[9] 李心悦，王硕，张华，等. 牛奶蛋白过敏婴儿肠道菌群动态变化特点[J]. 临床儿科杂志，2022, 40(11): 831-838.
Li XY, Wang S, Zhang H, et al. Dynamic changes of gut microbiota in infants with milk protein allergy[J]. J Clin Pediatr, 2022, 40(11): 831-838. (in Chinese)

[10] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. Nat Rev Gastro Hepat, 2014, 11(8): 506-514.

[11] Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, et al. Mechanisms of action of probiotics[J]. Adv Nutr, 2019, 10(Suppl 1): 49-66.

[12] Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Probiotics in medicine: A long debate[J]. Front Immunol, 2020, 11: 2192.

[13] Koplin JJ, Peters RL, Allen KJ. Prevention of food allergies[J]. Immunol Allergy Clin, 2018, 38(1): 1-11.

[14] Sanchez-Valverde F, Etayo V, Gil F, et al. Factors associated with the development of immune tolerance in children with cow's milk allergy[J]. Int Arch Allergy Imm, 2019, 179(4): 290-296.

[15] Nocerino R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Dietary treatment with extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic lactobacillus rhamnosus gg prevents the occurrence of functional gastrointestinal disorders in children with cow's milk allergy [J]. J Pediatr-Us, 2019, 213: 137-142.

[16] Jing W, Liu Q, Wang W. Bifidobacterium bifidum TMC3115 ameliorates milk protein allergy in by affecting gut microbiota: A randomized double-blind control trial[J]. J Food Biochem, 2021, 45(11): e13591.

[17] Guest JF, Fuller GW. Effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG compared with an extensively hydrolysed whey formula in managing cow's milk protein allergic infants[J]. J Comp Effect Res, 2019, 8(15): 1317-1326.

[18] Cukrowska B, Ceregra A, Maciorkowska E, et al. The effectiveness of probiotic lactobacillus rhamnosus and lactobacil-

lus 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.

[19] Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: A double-blind placebo-controlled trial[J]. Allergy, 2005, 60(4):494-500.

[20] Cohen PA. Probiotic safety-no guarantees[J]. Jama Intern Med, 2018, 178(12):1577-1578.

[21] Doron S, Snydman DR. Risk and safety of probiotics[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(Suppl 2):129-134.

[22] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics(ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. Nat Rev Gastro Hepat, 2017, 14(8):491-502.

[23] Paparo L, Nocerino R, Ciaglia E, et al. Butyrate as a bioactive human milk protective component against food allergy[J]. Allergy, 2021, 76(5):1398-1415.

[24] Yan X, Yan J, Xiang Q, et al. Fructooligosaccharides protect against OVA-induced food allergy in mice by regulating the Th17/Treg cell balance using tryptophan metabolites[J]. Food Funct, 2021, 12(7):3191-3205.

[25] De Kivit S, Kraneveld AD, Garssen J, et al. Glycan recognition at the interface of the intestinal immune system: Target for immune modulation via dietary components[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 668(Suppl 1):124-132.

[26] Wu RY, Abdullah M, Maattanen P, et al. Protein kinase C delta signaling is required for dietary prebiotic-induced strengthening of intestinal epithelial barrier function[J]. Sci Rep-Uk, 2017, 7:40820.

[27] Requile M, Gonzalez AD, Delanaud S, et al. Use of a combination of in vitro models to investigate the impact of chlorpyrifos and inulin on the intestinal microbiota and the permeability of the intestinal mucosa[J]. Environ Sci Pollut R, 2018, 25(23):22529-22540.

[28] Vandenplas Y, Zolnowska M, Berni CR, et al. Effects of an extensively hydrolyzed formula supplemented with two human milk oligosaccharides on growth, tolerability, safety and infection risk in infants with cow's milk protein allergy: A randomized, multi-center trial[J]. Nutrients, 2022, 14(3): 530.

[29] Sekerel BE, Bingol G, Cullu CF, et al. An expert panel statement on the beneficial effects of Human Milk Oligosaccharides(HMOs) in early life and potential utility of HMO-supplemented infant formula in cow's milk protein allergy[J]. J Asthma Allergy, 2021, 14:1147-1164.

[30] Knipping K, Orsi A, Boehm G, et al. Microbial and immune biomarkers in infants at risk for allergies fed an intact cows milk formula containing specific non-digestible carbohydrates[J]. J Nutr Disorders Ther, 2012, 2(3). doi: 10.4172/2161-0509.1000119.

[31] Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, et al. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: A systematic review[J]. Nutr J, 2012, 11: 81.

[32] Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics[J]. Nat Rev Gastro Hepat, 2020, 17(11): 687-701.

[33] Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, et al. Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial[J]. J Allergy Clin Immun, 2022, 149(2):650-658.

[34] Sorensen K, Cawood AL, Cooke LH, et al. The use of an amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy-effect on clinical outcomes[J]. Nutrients, 2021, 13(7):2205.

[35] Candy D, van Ampting M, Oude NM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants[J]. Pediatr Res, 2018, 83(3): 677-686.

[36] Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics(ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics[J]. Nat Rev Gastro Hepat, 2021, 18(9):649-667.

[37] De Boer GM, Zolkiewicz J, Strzelec KP, et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir Rev, 2020, 29(158):190175.

[38] Bodemer C, Guillet G, Cambazard F, et al. Adjuvant treatment with the bacterial lysate(OM-85) improves management of atopic dermatitis: A randomized study[J]. Plos One, 2017, 12(3):e161555.

[39] 黄福青，云芳菲，滕坤玲，等. 益生菌、益生元和后生元对食物过敏的影响和作用机制[J]. 微生物学报，2022, 62(3): 848-857.
Huang FQ, Yun FF, Teng KL, et al. The effects and functioning mechanisms of probiotics, prebiotics and postbiotics on food allergy[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2022, 62(3):848-857. (in Chinese)

[40] Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines P, et al. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy[J]. Eur J Clin Nutr, 2011, 65(2):175-183.

收稿日期:2023-10-08　**修回日期**:2024-01-26　**本文编辑**:李少闻