

• 临床研究 •

# 不同喂养方式对牛奶蛋白过敏患儿肠道菌群的影响

罗光月<sup>1</sup>, 陆韦<sup>2</sup>, 徐德勇<sup>2</sup>, 邱政飞<sup>2</sup>, 李宗龙<sup>2</sup>

1. 黔南州人民医院儿科, 贵州 都匀 558000; 2. 遵义医科大学附属医院儿科/贵州省儿童医院

**摘要:** **目的** 探讨不同喂养方式对牛奶蛋白过敏(CMPA)患儿肠道菌群的影响, 以期临床合理选用肠道微生态治疗 CMPA 患儿提供理论指导。**方法** 收集 2020 年 9 月—2021 年 10 月于遵义医科大学附属医院就诊 CMPA 患儿(24 例)和健康婴儿(26 例)的粪便, 提取粪便细菌 DNA, 对 16S rDNA V3-V4 区进行 PCR 扩增, 并在高通量测序后进行细菌学分类, 从 Beta 多样性、Alpha 多样性、物种组成分析、物种差异分析 4 个方面, 分析不同喂养方式 CMPA 患儿肠道菌群的多样性及结构差异。**结果** 母乳喂养的 CMPA 患儿肠道菌群多样性高于母乳喂养的健康婴儿( $P < 0.05$ ), 混合喂养的 CMPA 患儿与混合喂养的健康婴儿、人工喂养的 CMPA 患儿与人工喂养的健康婴儿相比, 肠道菌群多样性差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 显著差异菌为: 母乳喂养的 CMPA 患儿双歧杆菌属、大肠杆菌-志贺氏菌属显著富集, 混合喂养的 CMPA 患儿链球菌属、罗氏菌属显著富集, 人工喂养的 CMPA 患儿未分类的肠杆菌属、枸橼酸杆菌属显著富集。**结论** 不同喂养方式 CMPA 患儿存在肠道菌群紊乱, 该结果可能为不同喂养方式 CMPA 的发病机制研究及其微生态干预提供部分理论依据。

**关键词:** 牛奶蛋白过敏; 肠道菌群; 喂养方式; 高通量测序; 婴儿

中图分类号: R725.9 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)08-0908-06 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0109

## Effects of different feeding methods on intestinal microbiota in infants with cow's milk protein allergy

LUO Guangyue<sup>1</sup>, LU Wei<sup>2</sup>, XU Deyong<sup>2</sup>, QIU Zhengfei<sup>2</sup>, LI Zonglong<sup>2</sup>

1. Department of Pediatrics, The People's Hospital of QianNan, Duyun, Guizhou 558000, China;

2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University/Guizhou Children's Hospital

Corresponding author: LU Wei, E-mail: lgy1783415792@163.com

**Abstract:** **Objective** To explore the effects of various feeding methods on the gut microbiota of infants with cow's milk protein allergy (CMPA), in order to provide theoretical guidance for the rational selection of intestinal microecological treatment for infants with CMPA. **Methods** Fecal samples of 24 infants with CMPA and 26 healthy infants were collected from September 2020 to October 2021 in the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University. Bacterial DNA was extracted from these samples, followed by PCR amplification of the V3-V4 region of the 16S rDNA. High-throughput sequencing was then conducted for bacterial classification. The structure and diversity of intestinal flora of CMPA infants with different feeding methods were analyzed from four aspects: beta diversity analysis, alpha diversity analysis, species composition analysis and species difference analysis. **Results** Infants with CMPA who were exclusively breastfed exhibited greater gut microbiota diversity compared to healthy breastfed infants ( $P < 0.05$ ). Conversely, there was no significant difference in intestinal microflora diversity between mixed-fed CMPA infants and mixed-fed healthy infants, formula-fed CMPA infants and formula-fed healthy infants ( $P > 0.05$ ). Notable distinctions included enriched populations of Bifidobacterium and Escherichia-Shigella in breastfed CMPA infants, Streptococcus and Rothia in mixed-fed CMPA infants, and unclassified Enterobacteriaceae and Citrobacter in formula-fed CMPA infants. **Conclusion** Intestinal flora disorder exists in infants with different feeding patterns of CMPA, which may provide some theoretical basis for the study of pathogenesis and microecological intervention of CMPA with different feeding patterns.

**Keywords:** cow's milk protein allergy; intestinal microbiota; feeding pattern; high-throughput sequencing; infants

牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)是机体对牛奶及其奶制品中部分蛋白质的

**基金项目:** 遵义医学院附属医院博士科研启动基金合同书[院字(2014)01号]; 遵义市科技局联合基金[遵市科合 HZ 字(2020)244号]; 遵义市科技局联合基金[遵市科合 HZ 字(2022)363号]; 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2024]312号)

**作者简介:** 罗光月(1994-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向为儿童保健与营养障碍性疾病。

**通信作者:** 陆韦, E-mail: lgy1783415792@163.com

异常免疫介导反应,是婴幼儿最早也是最常见的食物过敏之一。CMPA 西方国家发病率为 0.54%~7.5%<sup>[1,2]</sup>,国内发病率为 2.69%<sup>[3]</sup>,且近年来呈持续上升趋势。CMPA 主要累及皮肤、消化道和呼吸道,表现为特应性皮炎、呕吐、腹泻、便血、特异性鼻炎等<sup>[4]</sup>,临床表现复杂多样,缺乏特异性,故易被误诊、误治,使病程迁延,不仅危害婴幼儿健康和生长发育,还加重父母心理和经济负担。

CMPA 的发病机制尚不清楚,现有研究表明主要与遗传、免疫、肠道菌群失调、感染、肠粘膜屏障完整性、最初暴露年龄、母亲饮食等有关。其中,肠道菌群成为近年来的研究热点之一。多项研究证实,CMPA 的发生与肠道菌群失调密切相关。肠道菌群生理功能包括屏障、免疫调节、营养、代谢、拮抗和参与免疫耐受形成等作用<sup>[5-6]</sup>,这些功能相互联系,与人体生理机能紧密交织在一起。值得注意的是,婴幼儿肠道菌群的建立受抗生素应用、喂养方式、分娩方式以及环境卫生等多种因素的影响,小儿 6 月龄的婴儿肠道菌群定植受喂养方式影响显著<sup>[7-8]</sup>,喂养方式通过对细菌定植和生长的选择性作用,进而诱导特定的 T 细胞反应并调节底物氧化和消耗,对免疫功能和口服免疫耐受的形成产生重大影响。本研究通过高通量测序技术,探究 0~6 月龄不同喂养方式 CMPA 患儿肠道菌群的差异性特征,为深入了解肠道菌群在 CMPA 中的发病机制和为 CMPA 患儿合理选择益生菌制剂辅助治疗提供一定的科学依据。

## 1 对象和方法

1.1 对象 选取 2020 年 9 月—2021 年 10 月于遵义医科大学附属医院就诊的 0~6 月龄首诊 CMPA 患儿(34 例)为研究对象。纳入标准:根据指南<sup>[9]</sup>确诊为 CMPA,据喂养方式不同分为母乳喂养 CMPA (breastfed CMPA, BC) 组:出生后至 6 月除母乳外,不给予配方奶或其他食物(维生素、钙除外),母亲回避牛乳、乳制品及原已明确过敏的食物;混合喂养 CMPA (mixed-fed CMPA, MC) 组:出生后至 6 月除母乳外,给予普通牛奶配方奶补充喂养;人工喂养 CMPA (formula-fed CMPA, FC) 组:出生后完全普通牛奶配方奶喂养。随机选取同期在本院儿童保健门诊体检的 0~6 月龄健康婴儿(26 例),根据喂养方式不同分为母乳喂养 Normal(BN)组、混合喂养 Normal(MN)组、人工喂养 Normal(FN)组。排除标准:大于 6 月龄;0~6 月龄已添加辅食;2 周内有使用过抗生素、抗组胺药、中药、中成药及益生菌者;排除先天性遗传代谢性疾病及免疫缺陷性疾病;

对腹泻、便血的患儿排除血液系统疾病、严重感染、炎症性肠病、息肉、乳糖不耐受等;对反复反流、呕吐的患儿排除上消化道畸形、幽门肥厚、胃食管反流病、食管裂孔疝等;对便秘患儿排除肠梗阻、肛门狭窄等。经纳入标准和排除标准后,最终纳入 24 例 CMPA 患儿及同期健康婴儿。

本研究获得遵义医科大学附属医院医学伦理委员会的批准(伦理号:KLLY-2020-154),在实验前研究对象的家长或监护人均签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 一般资料收集和标本采集 收集入选婴儿的一般资料,包括性别、喂养方式、胎产式等基本信息。婴儿排便后,用无菌棉签挑上层粪便,不触碰纸尿裤,避免污染,采集后立即收集到专用无菌容器中,单个样本在-80℃冰箱独立保存。

1.2.2 粪便细菌 DNA 提取 称取大便标本 500mg,用大便细菌基因组提取试剂盒(E. Z. N. A.® Soil DNA Kit,美国)提取细菌 DNA,具体步骤严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.3 PCR 扩增和高通量测序 对提取的 DNA 样本 16S rDNA 基因 V3-V4 区进行 PCR 扩增,定量后利用 Illumina 公司的 Miseq PE300 平台进行高通量建库测序(上海美吉生物医药科技有限公司)。

1.2.4 生物信息学分析 使用 fastp 软件对原始测序序列进行质控,FLASH 软件进行拼接,从而使数据优化。再使用 UPARSE 软件,根据 97% 的相似度对所有优化序列进行 OTU 聚类,并通过物种分类数据库 silva(138/16s\_bacteria)进行物种分类学注释分析。在 OUT 水平上基于 Bray-Curtis 距离算法进行 Anosim 分析,比较不同喂养方式各组之间的 Beta 多样性差异。应用 Shannon 指数、Simpson 指数进行评价 Alpha 多样性。使用 LEfSe 软件进行线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA),LDA 值>4.0 的物种即为组间具有显著差异的物种。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 进行统计学处理。本研究计量资料均符合正态,以  $\bar{x} \pm s$  描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料以例数(%)描述,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同喂养方式患儿的一般资料 不同喂养方式各组组间的性别、胎产式差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。24 例确诊 CMPA 患儿中,表

现为便血 14 例,腹泻 10 例,大便次数增多 8 例,荨麻疹/湿疹 4 例,呕吐 4 例,体重不增 1 例。

表 1 不同喂养方式各组一般资料比较(例,%)

Tab. 1 Comparison of general data among different feeding methods in each group(*n*, %)

| 变量  | 分组  | BC( <i>n</i> =7) | BN( <i>n</i> =9) | MC( <i>n</i> =9) | MN( <i>n</i> =8) | FC( <i>n</i> =8) | FN( <i>n</i> =9) | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-----|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------|------------|
| 性别  | 男   | 4(57.14)         | 4(44.44)         | 4(44.44)         | 4(50.00)         | 6(75.00)         | 5(55.56)         | 2.170      | 0.825      |
|     | 女   | 3(42.86)         | 5(55.56)         | 5(55.56)         | 4(50.00)         | 2(25.00)         | 4(44.44)         |            |            |
| 胎产式 | 剖宫产 | 4(57.14)         | 6(66.67)         | 4(44.44)         | 3(37.50)         | 5(62.50)         | 5(55.56)         | 2.058      | 0.841      |
|     | 顺产  | 3(42.86)         | 3(33.33)         | 5(55.56)         | 5(62.50)         | 3(37.50)         | 4(44.44)         |            |            |

2.2 测序数据基本信息 50 份标本,经测序获得 Raw Reads 共 2 563 311 条,优化后获得 Clean Reads 共 2 541 917 条,优化序列碱基数目 1 068 631 366bp,平均序列长度 420bp,测序覆盖度较好。统计各样本 OTU 聚类情况和对应物种分类学谱系,按最小样本序列数进行样本抽平,50 分样本共得到 729 个物种分类,包括 21 门、38 纲、74 目、116 科、189 属、291 种和 390 个 OTU。

2.3 肠道菌群分析

2.3.1 Beta 多样性分析 Beta 多样性分析中,Anosim 分析显示不同喂养方式各组组间差异显著大于组内差异( $R=0.8197, P=0.001$ ),即分组有意义,并可用于后续分析。见图 1。

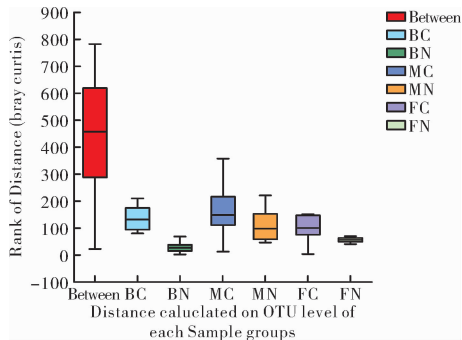


图 1 Anosim 分析

Fig. 1 Anosim analysis

2.3.2 Alpha 多样性分析 Alpha 多样性分析显示,与 BN 组相比,BC 组 shannon 指数升高, simpson 指数降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),即 BC 组肠道菌群多样性较 BN 组更加丰富。MC 组与 MN 组、FC 组与 FN 组的 shannon 指数、simpson 指数差异无统计学意义( $P>0.05$ ),即 MC 组与 MB 组、FC 组与 FN 组肠道菌群多样性无差异。见表 2。

2.3.3 物种组成分析 对 OTU 进行聚类分析发现,不同喂养方式各组的优势菌门均为放线菌门、变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门共 4 个菌门(图 2A),但各组的优势菌门丰度均不同。经物种比较分析后发现,与 BN 组相比,BC 组变形菌门丰度升高,放线菌门丰度降低( $P<0.05$ );与 MN 组相比,MC 组厚壁菌门丰度升高,放线菌门、拟杆菌门丰度降低( $P<0.05$ );与 FN 组相比,FC 组变形菌门丰度升高,放线菌门丰度降低( $P<0.05$ )。不同喂养方式各组的优势菌属为双歧杆菌、链球菌属、未分类的肠杆菌属、大肠杆菌-志贺氏菌属、肠球菌属、枸橼酸杆菌属、葡萄球菌属、狭义梭状芽胞杆菌属-1、罗氏菌属、韦荣氏球菌属、柯林斯菌属、乳杆菌属、肠杆菌属、布劳特式菌属、拟杆菌属、丹毒梭菌属、瘤胃球菌属共 17 个菌属(图 2B),同样,各组的优势菌属丰度也均不同。与 BN 组相比,BC 组未分类的肠杆菌属、枸橼酸杆菌属、丹毒梭菌属丰度升高,双歧杆菌属丰度

表 2 Alpha 多样性指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of alpha diversity indices( $\bar{x} \pm s$ )

| Alpha 多样性 | 母乳喂养      |           | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 混合喂养      |           | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 人工喂养      |           | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-----------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
|           | BC        | BN        |            |            | MC        | MN        |            |            | FC        | FN        |            |            |
| shannon   | 1.77±0.15 | 1.11±0.39 | 3.222      | 0.008      | 1.53±0.38 | 1.46±0.25 | 0.328      | 0.729      | 1.40±0.42 | 1.53±0.28 | -0.486     | 0.636      |
| simpson   | 0.23±0.05 | 0.53±0.13 | -4.554     | 0.001      | 0.32±0.12 | 0.36±0.11 | -0.669     | 0.516      | 0.41±0.17 | 0.34±0.08 | 0.708      | 0.494      |

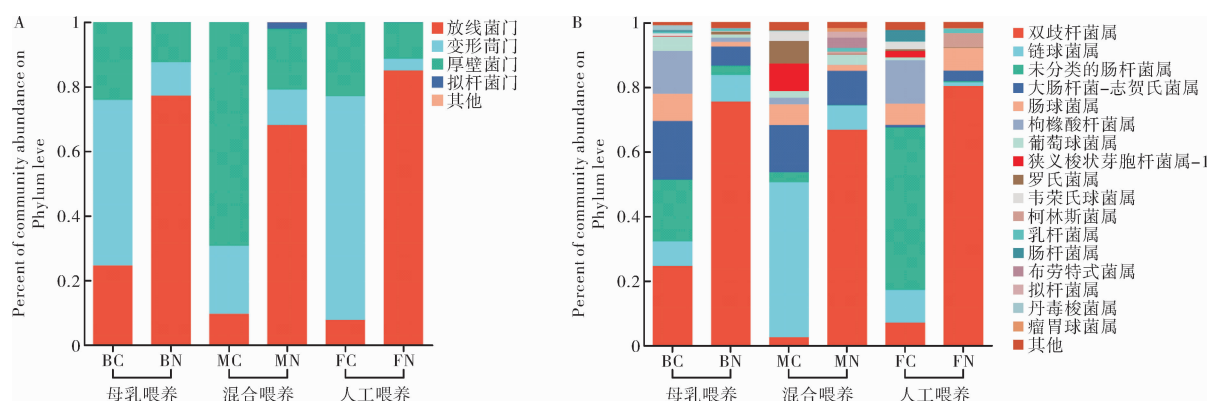
降低( $P<0.05$ ),且在 BN 组中未检测到丹毒梭菌属;与 MN 组相比,MC 组链球菌属、罗氏菌属丰度升高,双歧杆菌属、布劳特式菌属、拟杆菌属降低( $P<0.05$ );与 FN 组相比,FC 组未分类的肠杆菌属、枸橼酸杆菌属、链球菌属丰度升高,双歧杆菌属、

柯林斯菌属丰度降低( $P<0.05$ ),其中在 FC 组未检测到柯林斯菌属。

2.3.4 物种差异分析 对三种不同喂养方式 CM-PA 患儿肠道菌群进行 LDA 分析发现,BC 组双歧杆菌属、大肠杆菌-志贺氏菌属显著富集,MC 组链

球菌属、罗氏菌属显著富集,FC 组未分类的肠杆菌

属、枸橼酸杆菌属显著富集。见图 3。



注:A 门水平;B 属水平。

图 2 物种组成柱形图

Fig. 2 Species composition bar chart

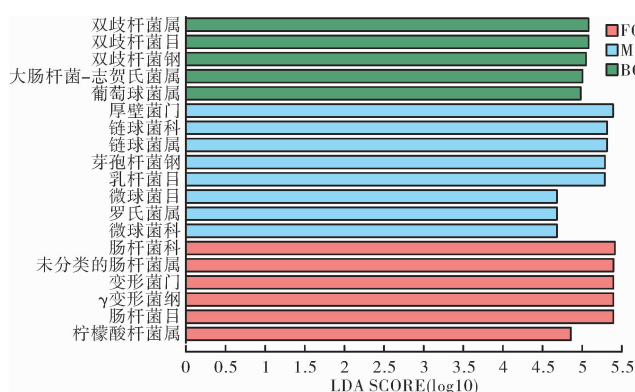


图 3 LDA 分值柱形图

Fig. 3 LDA Score Bar Chart

### 3 讨论

既往研究已证实人类的多种疾病(如过敏性疾病、炎症性疾病、肿瘤性疾病、免疫性疾病等)与肠道菌群密切相关,肠道菌群的作用也不断被作出新的诠释。婴幼儿时期是宿主肠道菌群建立的关键期,而喂养方式在此过程中扮演着关键角色,通过影响婴幼儿肠道菌群的定植,进一步塑造肠道微生态的平衡与稳定。

**3.1 母乳喂养对 CMPA 患儿肠道菌群的影响** 本研究显示,母乳喂养的 CMPA 患儿的肠道菌群多样性高于母乳喂养的健康婴儿。与本研究结果不同的是,王晶等<sup>[9]</sup>应用 16S rRNA 基因测序,分析不同喂养方式对 0~24 月龄食物过敏婴幼儿肠道微生态的影响,发现母乳喂养的食物过敏患儿肠道菌群多样性最低,研究结果不同的原因可能与研究对象的年龄、饮食结构有关,本研究针对 0~6 个月婴儿,均尚未添加辅食,饮食结构单一,不易受其他膳食因素的

影响。此外,研究采用的手段、环境以及疾病的不同等也会对结果造成的一定的影响。一般来说,肠道菌群越丰富,菌群生态型就越好,抵御外来细菌或其他微生物入侵的能力就越强,越有利于人体的健康。但本研究表明,肠道菌群并非多样性越高越好。

母乳喂养 CMPA 患儿双歧杆菌属、大肠杆菌-志贺氏菌属显著富集。母乳的成分非常复杂,包括必需营养素、生物活性成分(低聚糖、细胞因子、趋化因子、免疫球蛋白)、来自母亲饮食的食物抗原、微生物等。母乳致敏可能与遗传、母亲饮食的食物抗原、母乳微生物有关<sup>[10-11]</sup>。母乳可促进婴儿期的生长和免疫发育<sup>[12]</sup>,高水平的母乳免疫因子与婴儿食物过敏风险降低有关。既往认为,纯母乳喂养对高危 CMPA 婴儿具有保护作用<sup>[13]</sup>,而最近的研究尚未发现母乳喂养和食物过敏之间的关联,尚无足够有力的证据证明其在过敏预防方面的有效性,且目前主要的国际科学学会仍未将其纳入公认的过敏一级预防策略<sup>[14]</sup>。母乳喂养的 CMPA 患儿,除双歧杆菌显著富集外,还有大肠杆菌-志贺氏菌属显著富集。大肠杆菌-志贺氏菌属属变形菌门肠杆菌科,可产生脂多糖激活 Th2 细胞诱导过敏反应。

**3.2 混合喂养对 CMPA 患儿肠道菌群的影响** 本研究显示,混合喂养的 CMPA 患儿与混合喂养的健康婴儿肠道菌群多样性无显著差异,这可能是由于 0~6 个月龄是肠道菌群定植的动态时期。混合喂养 CMPA 患儿链球菌属、罗氏菌属显著富集。链球菌属是条件致病菌,属厚壁菌门,可通过局部或全身炎症细胞因子介导过敏反应。Mennini 等<sup>[15]</sup>发现从牛奶过敏到牛奶致敏再到健康婴儿的肠道菌群中,链球菌属逐渐减少,CMPA 患儿给予益生菌干预后

链球菌属丰度减少。在特异性皮炎中,链球菌属丰度升高与特异性皮炎评分呈正相关<sup>[16]</sup>。

3.3 人工喂养对 CMPA 患儿肠道菌群的影响 本研究显示,人工喂养的 CMPA 患儿与人工喂养的健康婴儿肠道菌群多样性无显著差异。人工喂养 CMPA 患儿未分类的肠杆菌属、枸橼酸杆菌属显著富集。未分类的肠杆菌属属肠杆菌科,肠杆菌科/拟杆菌科增高会增加婴儿对食物过敏原敏感的风险<sup>[17]</sup>。此外,肠杆菌科也被发现在其他过敏性疾病如荨麻疹、湿疹、哮喘等疾病中的丰度升高<sup>[18-19]</sup>,说明肠杆菌科的增高,确实与过敏的发生有密切关系。枸橼酸杆菌属刺激树突状细胞诱导白介素(interleukin, IL-33)表达,IL-33 促进了产生 IL-2 的 CD4<sup>+</sup> Th2 反应,从而加重过敏症状<sup>[20-21]</sup>。

本研究显示,与健康婴儿相比,无论采用何种喂养方式,发生 CMPA 时双歧杆菌属丰度降低,但双歧杆菌属在母乳喂养的 CMPA 患儿中丰度最高。粘附在肠道黏膜上皮的双歧杆菌,可以消耗人乳中的复杂寡糖,从而使双歧杆菌成为母乳喂养婴儿肠道中最丰富的定植者。双歧杆菌属具有限制病原菌定植、增强肠道屏障功能、降解膳食纤维、提供必需的营养物质、促进免疫功能成熟和调控炎症反应等作用<sup>[22]</sup>。长期以来,人们建议使用双歧杆菌预防致敏或帮助免疫治疗,但添加双歧杆菌治疗的临床效果好坏参半。在深度水解配方奶粉中添加双歧杆菌治疗 12 个月不会加速 CMPA 免疫耐受的形成<sup>[23]</sup>。但是其他研究表现,补充双歧杆菌 TMC3115 可降低婴儿的过敏评分、改善抗炎反应、降低血清 IgE 水平和提升 IgG2 水平<sup>[24]</sup>;长双歧杆菌还可特异性诱导肥大细胞凋亡,缓解食物过敏症状;短双歧杆菌 M-16V 能通过 IL-33/ST2 信号改变肠道微生物群以减轻过敏症状<sup>[25]</sup>。补充双歧杆菌防治过敏的疗效及机制各不相同,可能与双歧杆菌的亚型及生物制剂有关,这可能可以解释为什么有些 CMPA 患儿在使用双歧杆菌辅助治疗,病情未见好转。

综上所述,本研究利用高通量测序技术对不同喂养方式 CMPA 婴儿的肠道菌群进行了测定,明确其肠道菌群多样性、结构存在紊乱,该结果可能为不同喂养方式 CMPA 的发病机制研究及其微生态干预提供部分理论依据。本研究不足之处:1)仅显示不同喂养方式 CMPA 患儿肠道菌群结构及多样性存在差异,但不能明确各个菌群在不同喂养方式 CMPA 的发生、发展中如何发挥作用;2)未进行前瞻性研究,尚不明确肠道菌群变化是 CMPA 发生的原因还是结果。

## 参考文献

- [1] Schoemaker AA, Sprickelman 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.
- [2] Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis[J]. *Allergy*, 2014, 69(8):992-1007.
- [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]. *J Parenter Enteral 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 the diagnosis and nutritional intervention of mild to moderate non-IgE-mediated cow's milk protein allergy in Chinese infants[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2022, 37(4): 241-250. (in Chinese)
- [5] Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38:23-48.
- [6] Tilg H, Zmora N, Adolph TE, et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1):40-54.
- [7] Song SJ, Dominguez-Bello MG, Knight R. How delivery mode and feeding can shape the bacterial community in the infant gut[J]. *CMAJ*, 2013, 185(5):373-374.
- [8] Fan W, Huo G, Li X, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in infants during the six months of life[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2014, 24(2):133-143.
- [9] 王晶,黄丽英,陆俊佳,等. 基于 16S rRNA 基因测序分析不同喂养方式对食物过敏婴幼儿肠道微生态的影响[J]. *重庆医学*, 2021, 50(24):4218-4222.  
Wang J, Huang LY, Lu JJ, et al. Analysis of the impact of different feeding methods on the gut microbiota of infants with food allergies based on 16S rRNA gene sequencing[J]. *Chongqing Medicine*, 2021, 50(24): 4218-4222. (in Chinese)
- [10] Wang S, Wei Y, Liu L, et al. Association between breast-milk microbiota and food allergy in infants[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:770913.
- [11] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2):291-307.
- [12] Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, et al. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4):1039.
- [13] van Odijk J, Kull I, Borres MP, et al. Breastfeeding and allergic disease: A multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its

- impact on later atopic manifestations[J]. *Allergy*, 2003, 58(9):833-843.
- [14] Mennini M, Arasi S, Fiocchi AG. Allergy prevention through breastfeeding[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21(2):216-221.
- [15] Mennini M, Reddel S, Del Chierico F, et al. Gut microbiota profile in children with IgE-mediated cow's milk allergy and cow's milk sensitization and probiotic intestinal persistence evaluation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1649.
- [16] Park YM, Lee SY, Kang MJ, et al. Imbalance of gut streptococcus, clostridium, and akkermansia determines the natural course of atopic dermatitis in infant[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(2):322-337.
- [17] Tun HM, Peng Y, Chen B, et al. Ethnicity associations with food sensitization are mediated by gut microbiota development in the first year of life[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(1):94-106.
- [18] Zimmermann P, Messina N, Mohn WW, et al. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2):467-485.
- [19] Liu R, Peng C, Jing D, et al. Biomarkers of gut microbiota in chronic spontaneous urticaria and symptomatic dermatographism [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:703126.
- [20] Kataoka H, Mori T, Into T. Citrobacter koseri stimulates dendritic cells to induce IL-33 expression via abundant ATP production[J]. *J Med Microbiol*, 2021, 70(3):001303.
- [21] Matsui S, Kataoka H, Tanaka JI, et al. Dysregulation of intestinal microbiota elicited by food allergy induces iga-mediated oral dysbiosis [J]. *Infect Immun*, 2019, 88(1):e00741-19.
- [22] Xiao Y, Zhai Q, Zhang H, et al. Gut colonization mechanisms of lactobacillus and bifidobacterium: An argument for personalized designs [J]. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2021, 12:213-233.
- [23] Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: A randomized, controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(6):1448-1454.
- [24] 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.
- [25] Li N, Yu Y, Chen X, et al. Bifidobacterium breve M-16V alters the gut microbiota to alleviate OVA-induced food allergy through IL-33/ST2 signal pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12):9464-9473.
- 收稿日期:2024-01-26 修回日期:2024-04-18 本文编辑:王悦

收稿日期:2024-01-26 修回日期:2024-04-18 本文编辑:王悦

(上接第 907 页)

- 童保健知识知晓状况及影响因素分析[J]. 中国健康教育, 2021, 37(4): 312-317.
- Liu LJ, Di JL, Song B, et al. The status and influencing factors of child health knowledge among 2975 parents of 0-6 year old children in China[J]. Chinese Journal of Health Education, 2021, 37(4): 312-317. (in Chinese)
- [25] 孙一婕, 张悦, 徐媛媛, 等. 我国中西部农村地区高危儿管理现状分析[J]. 中国卫生事业管理, 2020, 37(12): 922-926.
- Sun YJ, Zhang Y, Xu YY, et al. Analysis of management status of high-risk children in rural areas of central and western China[J]. Chinese Health Service Management, 2020, 37(12): 922-926. (in Chinese)
- [26] 杨金柳行, 张悦, 冯周围, 等. 中国城市地区 0~5 岁儿童养
- 422-426.
- Zhang J LX, Zhang Y, Feng W W, et al. Analysis of related factors in parenting practice of 0-5 year old children in urban areas of China[J]. Chin J Epidemiol, 2019, 40(4): 422-426. (in Chinese)
- [27] 马丹, 陈俊霖, 张玲. 家庭培养干预方法在新生儿重症监护室早期干预中的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(2): 163-166, 180.
- Ma D, Chen J L, Zhang L. Research progress of family culture intervention method in early intervention of neonatal intensive care unit[J]. Chin J Child Health Care, 2022, 30(2): 163-166, 180. (in Chinese)
- 收稿日期: 2024-03-19 修回日期: 2024-05-30 本文编辑: 王悦

收稿日期:2024-03-19 修回日期:2024-05-30 本文编辑:王悦