

- [12] NEFF L, KIRSE D, PRANIKOFF T. An unusual presentation of a fourth pharyngeal arch (branchial cleft) sinus[J]. *J Pediatric Surg*, 2009, 44: 626-629.
- [13] 梁璐, 陈良嗣. 内镜治疗先天性梨状窝瘘[J]. *国际儿科学杂志*, 2015, 42(5): 507-510.
- [14] 陈良嗣, 张思毅, 罗小宁, 等. 先天性第四鳃裂畸形的诊断和治疗[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 45(10): 835-838.
- [15] OHNO M, KANAMORI Y, TOMONAGA K, et al. Congenital cutaneous fistula at the sternoclavicular joint-Not a dermoid fistula but the remnant of the fourth branchial(pharyngeal) cleft[J]? *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*, 2015, 79: 2120-2123.
- [16] XIAO X, ZHENG S, ZHENG J, et al. Endoscopic-assisted surgery for pyriform sinus fistula in children: experience of 165 cases from a single institution[J]. *J Pediatric Surg*, 2014, 49: 618-621.
- [17] 陈良嗣, 宋新汉, 张思毅, 等. 择区域性颈清扫术治疗复发性鳃裂畸形[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(2): 51-53.
- [18] SEKI N, HIMI T. Retrospective review of 13 cases of pyriform sinus fistula [J]. *Am J Otolaryngol*, 2007, 28: 55-58.
- [19] PEREIRA K D, LOSH G G, OLIVER D, et al. Management of anomalies of the third and fourth branchial pouches[J]. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*, 2004, 68: 43-50.
- [20] VERRET D J, MCCLAY J, MURRAY A, et al. Endoscopic cauterization of fourth branchial cleft sinus tracts[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130: 465-468.
- [21] ABBAS P I, ROEHM C E, FRIEDMAN E M, et al. Successful endoscopic ablation of a pyriform sinus fistula in a child: case report and literature review[J]. *Pediatr Surg Int*, 2016, 32: 623-627.
- [22] LACHANCE S, CHADHA N K. Systematic review of endoscopic obliteration techniques for managing congenital pyriform fossa sinus tracts in children[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 154: 241-246.
- [23] CIGLIANO B, CIPOLLETTA L, BALTOGIANNIS N, et al. Endoscopic fibrin sealing of congenital pyriform sinus fistula[J]. *Surg Endosc*, 2004, 18: 554-556.
- [24] ACIERNO S P, WALDHAUSEN J H. Congenital cervical cysts, sinuses and fistulae [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2007, 40: 161-176.

(收稿日期: 2016-07-21)

益生菌对变应性疾病作用机制的研究进展

乔燕¹ 刘涛^{1△}

[关键词] 变应性疾病; 鼻炎; 变应性; 益生菌; 醋酸杆菌; 丁酸

doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.18.018

[中图分类号] R614.2 [文献标志码] A

Advances in the mechanism of probiotics on allergic diseases

Summary In recent years some studies show that probiotics can regulate the body's immune response and in addition to study most of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, *Clostridium butyricum* also has its unique immune regulatory role. These probiotics are expected to be used in the treatment of allergic diseases, but its mechanism of action is not clear, and the current of probiotics on allergic disease mechanisms research conclusion still exist some contradictions, besides whether the clinical symptoms of the allergic disease can be improve is unclear, so the probiotics have not been recommended to routine treatment of allergic diseases. This review will help us further understand the probiotics on allergic disease mechanism and the unique role of *Clostridium butyricum*.

Key words allergic disease; rhinitis; allergic; probiotics; *clostridium butyricum*; butyrate

益生菌目前最常应用于消化系统疾病的治疗, 如炎症性肠病、抗生素相关性腹泻、新生儿黄疸等。但“卫生假说”的提出及后来越来越多的研究证明

肠道微生物能影响人体免疫功能, 使益生菌是否能应用于变应性疾病的治疗成为一个热点。

1 变应性疾病的机制概述

变应性疾病包括变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘、变应性皮炎、食物过敏等疾病, 其发病率目前在全世界范围内日益升高, 由AR发展为哮

¹山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科(太原, 03000)

△审校者

通信作者: 刘涛, E-mail: sylt2009@126.com

喘的危险性为正常人的 3 倍^[1],而对于变应性疾病的治疗仍然不尽人意。

变应性疾病主要是指在一定浓度的特异性变应原持续至少 2 次刺激抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 后引起的由 IgE 介导的 I 型变态反应。从免疫学角度来看,变应性疾病是由 Th1 和 Th2 免疫反应失衡而引发的以 Th2 免疫反应为主的变应性炎症反应。“卫生假说”认为生命早期缺少微生物暴露会导致机体 Th2 免疫反应增强,因而具有患变应性疾病的高风险。随后大量研究发现益生菌可起到促进 Th1 免疫反应,抑制 Th2 免疫反应,从而达到改善免疫失衡、预防或者改善变应性疾病的作用。此外,一些研究还发现除了乳酸杆菌、双歧杆菌等反复被研究的益生菌外,另一种厌氧芽孢杆菌——酪酸梭菌 (*Clostridium butyricum*, C. 酪酸),也具有着其独特的免疫调节作用。然而由于益生菌目前主要应用于消化系统疾病,而对于变应性疾病的作用机制仍不明确,甚至一些研究得出相矛盾的结论,所以益生菌并没有应用于变应性疾病的治疗。本文将对益生菌对变应性疾病的作用机制及 C. 酪酸的独特作用做一综述。

2 益生菌对变应性疾病个体的作用机制

益生菌是一种活的微生物,在给予足够剂量时有益于宿主的健康。口服益生菌首先作用的部位是胃肠道。肠道是人体最大的免疫器官,肠道微生物与宿主在肠道有一个天然的屏障,在这个屏障上肠道微生物和抗原与宿主相互作用。上皮细胞、巨噬细胞和上皮内树突状细胞等不断地感知外界环境,并通过释放能募集炎细胞和免疫细胞的趋化因子及细胞因子来控制潜在的致病原,从而协调黏膜组织的防御机制。肠道微生物主要通过 3 种途径 [(肠上皮细胞通路、M 细胞通路、上皮内树突状细胞 (Dendritic cells, DCs) 通路)] 将抗原呈递给 APC,主要是 DCs^[2]。一些乳酸菌,例如干酪乳杆菌,就是通过 M 细胞穿过上皮屏障进入后直接接触到 DCs,引起免疫反应的^[3]。肠道免疫系统通过淋巴和血液循环与全身免疫系统相互连接,因此益生菌不仅可以调节肠道功能,改善肠道屏障功能,也可以通过肠道的介导调节肠道以外的环境。

2.1 免疫调节作用

益生菌的免疫调节作用包括:通过改变肠黏膜或血清细胞因子的水平调节 Th1/Th2 平衡、调节 IgE 的产生。乳酸杆菌和双歧杆菌的某些菌群可以调节单核细胞和淋巴细胞产生细胞因子,可使免疫系统向调节型或耐受型转变^[4]。当然同时也有

一些实验结果显示益生菌对某些细胞因子的改变没有显著影响,因此我们推断益生菌是否对变应性个体具有免疫调节作用依赖于某些益生菌的特异性菌种、剂量、作用位点或者所用的实验系统。

Sütas 等^[5]首次应用人外周血单核细胞模型,证实鼠李糖杆菌 (LGG) 能抑制 IL-4 的产生,表明 LGG 可抑制 Th2 型免疫反应、诱导 Th1 型免疫反应。Niers 等^[6]发现乳酸杆菌和双歧杆菌在不同外周血单核细胞培养中均可诱导 IL-10 的产生,减少 Th2 类细胞因子。Hua 等^[7]从口服 3 种益生菌混合剂的健康成人的外周血中分离出外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 及单核细胞来源的 DCs,发现益生菌混合剂可激活人体内的 PBMC,在体外再次刺激后可促进 IFN- γ 、IL-10 的产生而抑制 TNF- α 的产生,混合剂也可使单核细胞来源 DCs 产生更多 IL-10 和 IL-12,使 CD4⁺T 细胞和 CD8 联合培养的上清液产生 IFN- γ 、IL-10 增多。Pochard 等^[8]证明了 4 株不同的乳酸菌可在体外减少过敏性疾病患者外周血单个核细胞 Th2 细胞因子的产生。Elazab 等^[9]评估了生命早期益生菌作用对哮喘和特异性过敏症的影响,发现益生菌作用组的 IgE 总水平显著下降,特异性过敏症的风险减少,但患哮喘的风险并未减少。在花粉季节用益生菌治疗 AR 患者 4 周后发现植物乳杆菌可减少 IL-5 和 IL-13 的产生,植物乳杆菌和干酪乳杆菌均可使体内桦树花粉特异性 IgE 减少^[10]。大量研究证实一些益生菌可以促进 Th1 类细胞因子 (TNF- α 、IFN- γ 、IL-6),抑制 Th2 类细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13),从而调节 Th1/Th2 平衡。

当然并不是所有益生菌都能产生相同的效应,这取决于益生菌的菌种、剂量等因素。Marranzino 等^[11]证明益生菌对远端黏膜具有保护反应,3 种 LGG 都可以刺激肠道免疫反应,但只有其中 2 种可以提高呼吸道免疫反应。不同浓度的益生菌可导致不同水平的细胞因子产生。Christensen 等^[12]发现浓度为 10 mg/L 的干酪乳杆菌能诱导高水平的 IL-12 和 TNF- α 、IL-6,但几乎无 IL-10;而 100 mg/L 可诱导与之前相同水平的 IL-12,但同时却诱导了更多的 IL-10。此外,几乎所有的益生菌在一定的浓度下都可以诱导抗炎性细胞因子 IL-10 和 TGF- β 的产生,可能是通过诱导调节性 Tr1 和 Th3 细胞的产生实现的。而 IL-10 和 TGF- β 可抑制与变应性疾病相关的 Th2 细胞反应^[2]。

2.2 通过 Toll 样受体刺激 DCs

肠道上皮细胞会产生各种各样的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs),识别高

度保守的微生物组分,被称为病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPS)。PRRs 家族中起主要作用的是 Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)。TLRs 存在于一些免疫细胞上,如 DCs、巨噬细胞,也存在于一些非免疫细胞,如纤维母细胞、内皮细胞、表皮细胞。TLRs 一旦识别并结合 PAMPs 就会导致下游信号和转录因子的协调激活,从而诱导各种免疫反应。TLRs 信号转导通路可分为髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖途径和 MyD88 非依赖途径。通过这 2 条远端信号通路激活 MAPK 通路(包括 JNK、p38 通路)和 NF- κ B,最终导致调控适应性免疫的促炎细胞因子和趋化因子的基因表达上调。因此 TLRs 是连接天然免疫和适应性免疫应答的桥梁^[2]。

由于 PAMPS 的性质和量的不同,TLRs 引起的细胞因子、趋化因子及炎性效应分子的表达和产生就不同,比如 TLR4 识别革兰阳性细菌的脂多糖,TLR2 识别革兰阴性菌的脂磷壁酸^[13],主要的尘螨过敏原 Derp 2,与脂多糖结合蛋白具有结构同源性,它可以激活 TLR4,可能起辅助致敏的作用^[14],而酪酸梭菌可下调人类结肠上皮细胞上 TLR4 的表达^[15]。DCs 表达大量的 TLRs,不同的 DCs 亚型表达不同的 TLRs,DCs 上不同的 TLRs 就能诱导不同的 Th 细胞反应,这就取决于 MAPK 和 NF- κ B 是否能被激活。TLRs 可以上调 DCs 的共刺激分子,调节 CD4⁺ 辅助 T 淋巴细胞分化为 Th1、Th2、Th3/Tr1 细胞^[2]。肠道微生物给 TLRs 提供的信号决定着免疫反应的本质,最终导致调节和诱导效应的变化,包括 DCs、Treg、趋化因子、细胞因子等的变化,从而达到预防 Th2 免疫反应为主的变应性疾病和其他炎性疾病的目的^[16]。

2.3 促进耐受性 DCs 和 Treg 细胞的产生

DCs 具有强大的捕获、处理和递呈抗原的能力,在病原微生物或炎性因子的刺激下逐渐成熟,并由外周组织迁徙至次级淋巴器官,活化、调节效应 T 细胞,在调控固有免疫和适应性免疫反应中起着重要的作用。目前也公认 DCs 在诱导免疫耐受、维持免疫平衡方面有举足轻重的作用。早在 1996 年 Steptoe 等将能够诱导免疫耐受的 DC 群定义为耐受性树突状细胞(tolerogenic DC, tDC)。因此不同分化成熟状态的 DC 在一定条件下都具有诱导免疫耐受的能力。因此 tDC 可以是未成熟 DC(imature DC, imDC)、成熟 DC(mature DC, mDC)或是活化状态的 DC^[17]。

tDC 的调节免疫耐受的机制主要为:①诱导 T

细胞无能和凋亡,主要是由于 tDC 表面低表达 CD80、CD86、CD40 等共刺激分子,不能为 T 细胞活化提供第二信号,使初始 T 细胞不能向效应 T 细胞分化,而是向 Treg 细胞分化。②诱导 Tregs 的产生,这是其主要免疫耐受机制。来自外周血前体 DC 的 DCs 在体外 IL-4 和 GM-CS 影响下成为 imDCs,imDC 由于其表面低表达共刺激分子和低水平 MHC-II,几乎不产生免疫性。因此在机体处于稳定状态时 imDC 本身就可诱导免疫耐受。用人类 imDC 反复刺激 T 细胞可使初始 T 细胞转变为 Tregs 或无能 T 细胞^[18]。DCs 需要 TGF- β 的分泌及随后诱导引流淋巴结产生 Foxp3⁺ Tregs 来表现其免疫耐受功能^[19]。Raker 等^[20]总结出 IL-10、TGF- β 、NF- κ B 抑制剂、维生素 D3、糖皮质激素等因素都会使 imDC 向 tDC 转变,而 tDC 又会诱导 T 细胞无能、凋亡及 Tregs 的产生。

Tregs 主要分为 4 类,即 CD4⁺ CD25⁺ Tregs、Tr1 细胞、Th3 细胞、自然杀伤细胞。IL-10 是一种抗炎性因子,它可以促进 Tregs 的产生。Tr1 细胞在抗原诱导下可产生大量的 IL-10,从而抑制炎症和组织损伤,它主要对吸入性抗原产生耐受。TGF- β 被认为是维持 Foxp3 基因表达、免疫调节功能、外周血所占比例的至关重要的细胞因子。Th3 细胞在抗原诱导后可产生大量的 TGF- β ,主要在诱导口服抗原耐受过程中起作用,它在体外的产生需要 IL-4 的存在,IL-4 的存在和 IFN- γ 的减少均有利于 TGF- β 的产生。而 TGF- β 一旦产生可通过正反馈作用进一步增加 Th3 细胞的产生^[1]。Tregs 和 DCs 之间通过复杂的细胞因子网络可以相互促进,形成一个正反馈的放大效应,从而引起免疫耐受。

2.4 C. 酪酸的独特作用

目前研究最多的可调节机体免疫反应的益生菌就是乳酸杆菌和双歧杆菌,而有关 C. 酪酸这种革兰阳性厌氧内生芽孢杆菌对机体免疫反应的研究比较少,C. 酪酸对变应性疾病也可能有巨大的调节作用。

那么 C. 酪酸与其他益生菌相比有哪些优势?它不仅可以促进肠道内有益菌群(如双歧杆菌、乳酸杆菌)的生长,抑制肠道内有害菌的生长、繁殖,改善肠道菌群紊乱,还可以在肠道内能产生丁酸、B 族维生素、维生素 K、淀粉酶等有益物质。此外作为一种厌氧芽孢杆菌,它能耐受低 pH 环境,在体内不受胃酸、胆汁酸等影响,也能耐受多种抗生素,可与一些抗生素同时应用^[21]。和其他益生菌一样,C. 酪酸在临床上也早已应用于消化系统疾

病,但一些研究证明它同时具有独特的免疫调节作用,只是目前具体机制仍不明确。

Arpaia 等发现 C. 酪酸可通过诱导 DCs 产生 TGF- β 来促进 Tregs 的产生,且肠道中 C. 酪酸聚集的部位同时诱导着 Tregs 的聚集,C. 酪酸诱导 TGF- β 的产生主要是 TLR2 依赖的,ERK-AP-1 激酶通路起着主要的作用^[22]。C. 酪酸诱导 DCs 产生 TGF- β 的机制目前还不明确,但他们发现自分泌的 TGF- β -smad3 通路对野生型 DCs 产生 TGF- β 的表达是必要的,Smad-2 可负向调节 TGF- β 的表达,而缺乏 Smad-2 的 DCs 具有免疫耐受性。也就是说 C. 酪酸可能通过诱导一些细胞因子来诱导免疫耐受。此外,C. 酪酸可产生以丁酸为主的多种短链脂肪酸,一些研究证实丁酸可促进 Tregs 的产生^[23]。然而单独用丁酸不能诱导 Tregs 的产生,因为即使在丁酸的存在下 TGF- β 仍然是必不可少的^[24]。

上皮细胞目前被公认为是导致变应性致敏链锁事件中的重要一环,减弱上皮屏障功能可以促进更多的过敏原渗透到皮下层,从而参与抗原的识别机制^[25]。C. 酪酸的代谢产物丁酸是一种 HDAC1 抑制剂。Jiang 等^[24]在人类和鼠类的鼻腔黏膜上发现双孔钾通道(TWIK-related potassium channel-1, Trekl),Trekl 对上皮屏障功能起维护作用,患有 AR 的人或鼠鼻黏膜上的 Trekl 显然比健康对照组低。IL-4 可通过上调组蛋白去乙酰化酶 HDAC1 的表达显著抑制鼻黏膜组织中 Trekl 的表达,使鼻黏膜屏障功能障碍,而这种屏障功能障碍可以被 HDAC1 抑制剂(如丁酸钠或服用 C. 酪酸)阻断。HDAC 参与多种细胞活动,包括炎症、癌细胞生长及过敏性疾病^[26]。Chang 等^[27]也证实丁酸可通过抑制 HDAC 来调节巨噬细胞的功能,他还发现巨噬细胞在丁酸的作用下可下调脂多糖诱导的炎性递质如一氧化氮、IL-6、IL-12,但对 TNF- α 、MCP-1 无影响,这些效应依赖于 TLRs 信号和 G 蛋白偶联受体的激活。丁酸能抑制哺乳动物细胞中 NF- κ B 通路^[24],而 TLRs 是否能引起不同 Th 细胞反应取决于 MAPK 和 NF- κ B 通路是否被激活。有研究证明 IL-10 可通过抑制 NF- κ B 通路激活阻断 IL-12,但这些通路之间的相互影响目前还不清楚^[28]。由此可见,C. 酪酸在免疫调节方面有着其独特的作用,可能比其他益生菌有更大的潜力应用于变应性疾病。

益生菌应用于消化系统疾病(如炎症性肠病、抗生素相关性腹泻、新生儿黄疸)的治疗已有多,而在益生菌的作用下,变应性疾病在免疫学方面虽

然有明显改善,但其是否能改善变应性疾病的临床症状还不明确,有关其机制,一部分研究结论还存在一定的矛盾性,因此其作为一种添加剂在变应性疾病治疗中的应用目前仍然不被推荐^[29]。本文综述了益生菌对变应性疾病患者的大致作用机制及 C. 酪酸的独特作用机制,阐明了益生菌可通过免疫调节作用促进 Th1 类细胞因子、抑制 Th2 类细胞因子,调节 Th1/Th2 平衡,也可促进抗炎性细胞因子(如 IL-10、TGF- β 等)分泌,进而促进 Tregs 和 tDCs 产生,引起免疫耐受,达到抗变应性疾病的作用,为变应性疾病的预防及治疗提供了新的思路。

参考文献

- [1] 韩德民,张罗,董震,等. 变应性鼻炎[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:1-2.
- [2] WINKLER P, GHADIMI D, SCHREZENMEIR J, et al. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions[J]. J Nutr, 2007, 137: 756S-72S.
- [3] PERDIGÓN G, MEDINA M, VINTINI E, et al. Intestinal pathway of internalisation of lactic acid bacteria and gut mucosal immunostimulation[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2000, 13: 141-150.
- [4] RUEMMELE F M, BIER D, MARTEAU P, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria[J]. J Pediatric Gastroenterol Nutrition, 2009, 48: 126-141.
- [5] SÜTAS Y, HURME M, ISOLAURI E. Down-regulation of anti-CD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with Lactobacillus GG-derived enzymes[J]. Scand J Immunol, 1996, 43: 687-689.
- [6] NIERS L E M, TIMMERMAN H M, RIJKERS G T, et al. Identification of strong interleukin - 10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines[J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35: 1481-1489.
- [7] HUA M C, LIN TY, LAI M W, et al. Probiotic Bio-Three induces Th1 and anti-inflammatory effects in PBMC and dendritic cells[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 3529-3540.
- [8] POCHARD P, GOSSET P, GRANGETTE C, et al. Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 110: 617-623.
- [9] ELAZAB N, MENDY A, GASANA J, et al. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials[J]. Pediatrics, 2013, 132: e666-e676.
- [10] SNEL J, VISSERS Y M, SMIT B A, et al. Strain-specific immunomodulatory effects of Lactobacillus

- plantarum strains on birch-pollen-allergic subjects out of season[J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41: 232–242.
- [11] MARRANZINO G, VILLENNA J, SALVA S, et al. Stimulation of macrophages by immunobiotic *Lactobacillus* strains: influence beyond the intestinal tract [J]. *Microbiol Immunol*, 2012, 56: 771–781.
- [12] CHRISTENSEN H R, FRØKIAER H, PESTKA J J. *Lactobacilli* differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2002, 168: 171–178.
- [13] BAUER S, HANGEL D, YU P. Immunobiology of toll-like receptors in allergic disease[J]. *Immunobiology*, 2007, 212: 521–33.
- [14] TROMPETTE A, DIVANOVIC S, VISINTIN A, et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein [J]. *Nature*, 2009, 457: 585–588.
- [15] ISONO A, KATSUNO T, SATO T, et al. *Clostridium butyricum* TO-A culture supernatant downregulates TLR4 in human colonic epithelial cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52: 2963–2971.
- [16] BRAGA M, QUECCHIA C, CAVALLUCCI E, et al. T regulatory cells in allergy[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010, 24: 55S–64S.
- [17] EZZELARAB M, THOMSON A W. Tolerogenic dendritic cells and their role in transplantation[J]. *Semin Immunol*, 2011, 23: 252–263.
- [18] LEVINGS M K, GREGORI S, TRESOLDI E, et al. Differentiation of Tr1 cells by immature dendritic cells requires IL-10 but not CD25+ CD4+ Tr cells [J]. *Blood*, 2005, 105: 1162–1169.
- [19] GLEISNER M A, ROSEMBLATT M, FIERRO J A, et al. Delivery of alloantigens via apoptotic cells generates dendritic cells with an immature tolerogenic phenotype [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43: 2325–2333.
- [20] RAKER V K, DOMOGALLA M P, STEINBRINK K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man[J]. *Frontiers Immunol*, 2015, 6: 112–114.
- [21] 熊祖明, 袁杰利. 酪酸梭菌的研究与应用进展[J]. *中国微生物学杂志*, 2011, 23(12): 1143–1145.
- [22] KASHIWAGI I, MORITA R, SCHICHITA T, et al. Smad2 and Smad3 inversely regulate TGF- β auto-induction in *Clostridium butyricum*-activated dendritic cells[J]. *Immunity*, 2015, 43: 65–79.
- [23] ARPAIA N, CAMPBELL C, FAN X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation [J]. *Nature*, 2013, 504: 451–455.
- [24] JIANG J, LIU J Q, LI J, et al. *Trek1* contributes to maintaining nasal epithelial barrier integrity[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 91–91.
- [25] GEORAS S N, REZAEI F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134: 509–520.
- [26] BARNES P J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131: 636–645.
- [27] CHANG P V, HAO L, OFFERMANN S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 2247–2252.
- [28] MAZZONI A, YOUNG H A, SPITZER J H, et al. Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108: 1865–1873.
- [29] LICARI A, CIPRANDI G, MARSEGLIA A, et al. Current recommendations and emerging options for the treatment of allergic rhinitis[J]. *Exp Rev Clin Immunol*, 2014, 10: 1337–1347.

(收稿日期: 2016-04-12)