

中-重度尘螨变应性鼻炎儿童肠道微生物特征分析*

林一杭¹ 李俊阳¹ 李幼瑾¹

[摘要] 目的:探讨中-重度尘螨变应性鼻炎(DAR)儿童的肠道微生物多样性和结构特征。方法:选取中-重度 DAR 患儿 68 例为 DAR 儿童组及相匹配的健康儿童 38 例为健康儿童组,收集一般资料信息,采集粪便样本行宏基因组测序。使用 MetaPhlan3 生成样本的菌群组成丰度表,计算 Alpha 及 Beta 多样性变化。比较两组间不同分类水平上的物种丰度差异,LEfSe 分析检验组间功能通路差异。结果:DAR 儿童组肠道微生物群的物种多样性与健康儿童组比较无明显变化。相对丰度具有显著性差异的微生物群落或种属主要包括蓝绿藻菌属、普雷沃菌属、Blautia wexlerae、Prevotella copri、Eubacterium eligens、Eubacterium sp CAG 180 等。中-重度 DAR 儿童与健康儿童肠道内的微生物功能代谢存在显著差异,DAR 儿童的多种脂肪酸合成代谢增强。结论:中-重度 DAR 儿童的肠道微生物多样性与健康儿童相比未见明显变化,但菌群结构比例发生失衡,多种特定微生物的丰度发生显著改变,并伴有部分肠道微生物功能通路的改变。

[关键词] 儿童;尘螨;鼻炎,变应性;宏基因组;肠道微生物

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.07.011

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

Metagenome-wide association of gut microbiome features in children with moderate-severe house dust mite allergic rhinitis

LIN Yihang LI Junyang LI Youjin

(Department of Otolaryngology, Shanghai Children's Medical Center of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200127, China)

Corresponding author: LI Youjin, E-mail: kevinliyujin@163.com

Abstract Objective: To draw a distinct gut microbiota pattern of children with moderate-severe dust mite-induced allergic rhinitis(DAR) and healthy children. **Methods:** 3-10 years old moderate-severe DAR children(68 cases) and healthy children(38 cases) were involved in this study. General information was collected through questionnaires, and fecal samples were collected for metagenomic sequencing. MetaPhlan3 was used to generate the microbiota composition abundance in detail, and Alpha and Beta diversity changes were calculated. The difference in species abundance at different taxonomic levels were compared. Differences in functional pathways were compared by LEfSe analysis. **Results:** The diversity of gut microbiota in children with moderate-severe DAR didn't change significantly compared with healthy children. A total of 37 microbial communities or species with significant abundance difference were found, mainly included Lachnospirillum, Prevotella, Blautia wexlerae, Prevotella copri, Eubacterium eligens, Eubacterium sp CAG 180, etc. However, the metabolism functions of gut microbiota in children with moderate-severe DAR changed compared with healthy children. Various of fatty acids anabolism enhanced in DAR children. **Conclusion:** Compared with healthy children, there was no significant difference in gut microbial diversity in moderate-severe DAR children. The abundance of a series of specific microbe species had a marked alteration in DAR, accompanied with changes in certain microbial functional pathways.

Key words child; dust mite; rhinitis, allergic; metagenomic; gut microbiota

儿童变应性鼻炎(AR)为最常见的儿童呼吸道疾病之一,亦是最主要的变应性疾病之一^[1]。户尘螨是我国 AR 伴或不伴哮喘患儿的主要吸入性变应原,儿童及青少年重度户尘螨致敏比例已达

30%~40%^[2]。户尘螨诱发的 AR,即尘螨变应性鼻炎(dust mite-induced allergic rhinitis, DAR),越来越成为临床预防和诊疗的重点^[3]。患有不同种类变应性疾病(食物过敏、特应性皮炎、哮喘、AR 等)的儿童肠道微生物结构功能特征可能具有很大的差异^[4]。此外,不同种类的变应原致敏的患者,如食物(花生、树坚果、贝类等)、非食物(药物、蜂蜇、皮屑等)等,其肠道微生物群的丰富度不同、菌种结构也有差异^[5]。日本一项研究发现,花粉致敏

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82071015);上海市科委项目(No:21Y11900200)

¹上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心耳鼻咽喉科(上海,200127)

通信作者:李幼瑾, E-mail: kevinliyujin@163.com

与户尘螨致敏患者肠道内的拟杆菌目和乳酸杆菌目丰度变化不同,提示了不同种类变应原与不同肠道微生物之间的关联性^[6]。宏基因组测序实现了对肠道内微生物的全基因组测序,对功能基因片段进行注释实现微生物群落的功能代谢分析,从而深入探索肠道微生物群与疾病的关联性^[7-8]。目前,国内外单独探讨 AR 患者肠道微生物群结构的研究仍然很少,尤其是在儿童群体中。因此,本文旨在通过宏基因组测序技术,调查健康儿童与 DAR 儿童的肠道微生物群情况,并探讨其多样性和结构的变化与儿童 DAR 的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 6 月—2021 年 6 月来我院耳鼻咽喉科门诊就诊,明确诊断为中-重度持续性 DAR 的儿童,年龄 3~10 岁,均长期居住于长三角地区,汉族。DAR 儿童分度标准结合其临床症状严重程度及实验室检查指标进行评估^[1,9]。按照健康儿童与 DAR 儿童约 1:2 的比例进行入组。

中-重度 DAR 儿童入组标准:①符合 AR 国际通用诊断标准(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)^[10];②血清总 IgE ≥ 200 IU/mL;③血清户尘螨特异性 IgE ≥ 3 级(ImmunoCAP 过敏原检测户尘螨特异性 IgE ≥ 3.5 IU/mL);④近 1 个月以来症状反复发作,对学习、文体活动和睡眠造成影响。排除标准:①合并特应性皮炎、哮喘;②合并慢性、活动性荨麻疹;③进行免疫抑制治疗;④近 1 年接受脱敏治疗;⑤近 3 个月内使用益生菌、益生元及抗生素;⑥近 3 个月接受激素治疗超过 1 周;⑦合并有自闭、抑郁、肥胖(BMI >30);⑧合并心脏、肝、肾、造血系统及其他脏器较严重的原发性疾病。

健康儿童入组标准:①长期居住在长三角地区(包括上海市、江苏省、浙江省、安徽省)的儿童;② BMI ≤ 30 ;③配合完成相关问卷调查,同意参加本次调查并签署知情同意书者。排除标准:①严重偏食挑食;②近 1 年内明确诊断为以下任何一种疾病:特应性皮炎、AR、哮喘、自闭、抑郁;③父母有过敏性疾病史;④近 3 个月内使用益生菌、益生元及抗生素;⑤合并心脏、肝、肾、造血系统及其他脏器较严重的原发性疾病;⑥便秘、腹泻 ≥ 6 个月。

最终入组中-重度 DAR 儿童 68 例(DAR 儿童组),健康儿童 38 例(健康儿童组)。通过问卷调查的形式收集入组研究对象的年龄、性别、身高、体重、生产方式、喂养方式、变应性疾病家族史等相关临床信息。研究方案交院内伦理委员会研究通过并取得入组研究对象的知情同意(批件号:SCM-CIRB-K2021021-1)。

1.2 样品采集与宏基因组测序

两组均采用居家采集方式进行样品采集,选用 MGIEasy Stool Sample Collection Kit(中国深圳华大智造科技有限公司)收集盒。采集好的样本于当日邮寄回医院,-80℃冻存。基因组测序过程及文库构建委托苏州柏觅医药科技有限公司完成。合格的基因组 DNA 样品通过超声波破碎仪 Covaris M220 打断为约 400 bp 的片段,用 NEXTFLEX Rapid DNA-Seq Kit 进行文库构建。使用 Illumina NovaSeq 测序平台进行宏基因组测序。通过 KneadData(version 0.7.4)进行低质量读长的剪切和接头序列的去除,并将数据匹配到人类参考基因组(version NCBI 37)进行宿主基因组序列污染的去。测序平均读长对数 2.44×10^7 ,平均数据量 7.32 Gb,去除低质量读长后获得平均纯净数据 6.78 Gb,宿主污染率 0.284%。

1.3 生物学分析

使用 MetaPhlan3(version 3.0.1)生成样本的菌群组成丰度表。使用 HUMAnN3(version 3.0.0)确定微生物功能组成信息。使用 mother(version 1.31.2)计算 Alpha 多样性,包括种水平上的物种数、Shannon 指数、Chao 指数及 Simpson 指数。在 R(version 3.6.0)包 vegan2.5-7 中生成主坐标分析(Principal Co-ordinates Analysis,PCoA)图,在 QIIME 中计算 Bray-Curtis 距离,评估 Beta 多样性,统计学方法使用置换多元方差分析。不同分类水平上的物种丰度两组间的显著差异使用非参数 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较使用非参数 Kruskal-Wallis 检验,校正后 $P < 0.05$ 即认为差异有统计学意义。

功能组成分析则基于宏基因组的读长匹配到 UniRef90 功能基因数据库,这些基因被进一步映射到 MetaCyc 代谢途径数据库中的微生物代谢通路上,并使用 KO、Pathway、EC 对应的基因丰度总和计算对应功能类别的丰度。使用 LEfSe(version 1.1.2)分析检验组间差异功能通路,默认参数 LDA 值 >2 ,即认为差异有统计学意义。

1.4 统计学分析

临床资料的统计学分析使用 SPSS 26.0 软件,符合正态分布的计量资料两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较使用单因素方差分析,不符合正态分布的计量资料组间比较采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 认为组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料

DAR 儿童组 68 例中,户尘螨单一致敏 52 例(76.5%),伴其他吸入性变应原致敏 16 例(23.5%),合计收集符合标准的粪便样本 106 例。

通过问卷形式调查相关风险因素(生产方式、喂养方式、变应性疾病家族史)信息,2例(健康儿童组和 DAR 儿童组各 1 例)未回收到相关临床信息,有效应答率为 98.1%。两组之间的年龄、性别、BMI、生产方式与喂养方式的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 肠道微生物多样性分析

2.2.1 Alpha 多样性 采用 Alpha 多样性衡量两组儿童肠道内物种的丰富度及各物种比例的均匀度。结果表明,DAR 儿童组和健康儿童组的物种数分别为 96.44 和 98.95($P=0.527$),Shannon 指数分别为 2.86 和 2.94($P=0.172$),Chao 指数分别为 96.44 和 99.02($P=0.527$),DAR 儿童组均低于健康儿童组,但差异无统计学意义;两组 Simpson 指数相等(均为 0.11, $P=0.238$)。上述结果表明,中-重度 DAR 儿童肠道微生物的均匀性与多样性与同龄健康儿童相比无明显差异(图 1)。

2.2.2 Beta 多样性 使用 Bray-Curtis 指数衡量 DAR 儿童组与健康儿童组间肠道微生物群的 Beta 多样性,通过 Anosim(Analysis of similarities)分析检验组间差异是否显著大于组内差异。结果表明,DAR 儿童组与健康儿童组的组内微生物群多样性差异均较大,两组间未见显著差异,相似程度较高($P=0.9123$)(图 2a)。与 Beta 多样性分析结果类似,PCoA 分析显示 DAR 儿童组与健康儿童组间的肠道微生物群组成差异无统计学意义($P=0.5573$)(图 2b)。

2.3 肠道微生物丰度差异分析

总体而言,在 DAR 儿童组与健康儿童组的肠道微生物群中,在纲($n=1$)、目($n=2$)、科($n=3$)、属($n=7$)、种($n=24$)各水平上共发现 37 个相对丰度具有显著性差异的微生物群落或种属($P < 0.05$)。

科水平上,DAR 儿童组的肠道微生物群中韦荣球菌科(Erysipelotrichaceae)丰度较健康儿童组显著增加(分别为 1.23%和 0.59%, $P=0.026$),而巴斯德菌科(Pasteurellaceae)丰度显著下降(分

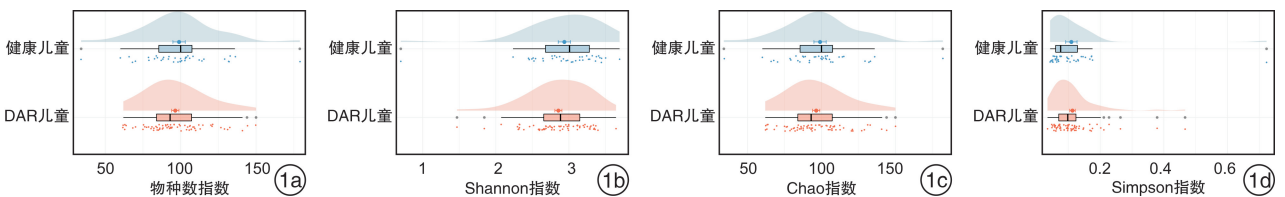
别为 0.09%和 0.12%, $P=0.020$),见图 3a。

属水平上,与健康儿童组相比,DAR 儿童组的肠道微生物群中蓝绿藻菌属(Lachnoclostridium)($P=0.002$)、Hungatella 属($P=0.018$)及 Eisenbergiella 属($P=0.018$)丰度显著增加;而普雷沃菌属(Prevotella)($P=0.043$)及嗜血杆菌属(Haemophilus)($P=0.043$)丰度显著下降,见图 3b。

种水平上,与健康儿童组相比,DAR 儿童的肠道微生物群中 Blautia wexlerae ($P=0.013$)、Streptococcus salivarius($P=0.005$)、Erysipelatoclostridium ramosum ($P=0.043$)、Hungatella hathewayi($P=0.022$)、Clostridium bolteae($P=0.001$)丰度显著增加;而 Prevotella copri ($P=0.026$)、Eubacterium eligens($P=0.011$)、Eubacterium sp CAG 180($P=0.001$)、Coprococcus catus($P=0.017$)、Haemophilus parainfluenzae($P=0.022$)、Parabacteroides johnsonii($P=0.044$)丰度显著下降,见图 3c。

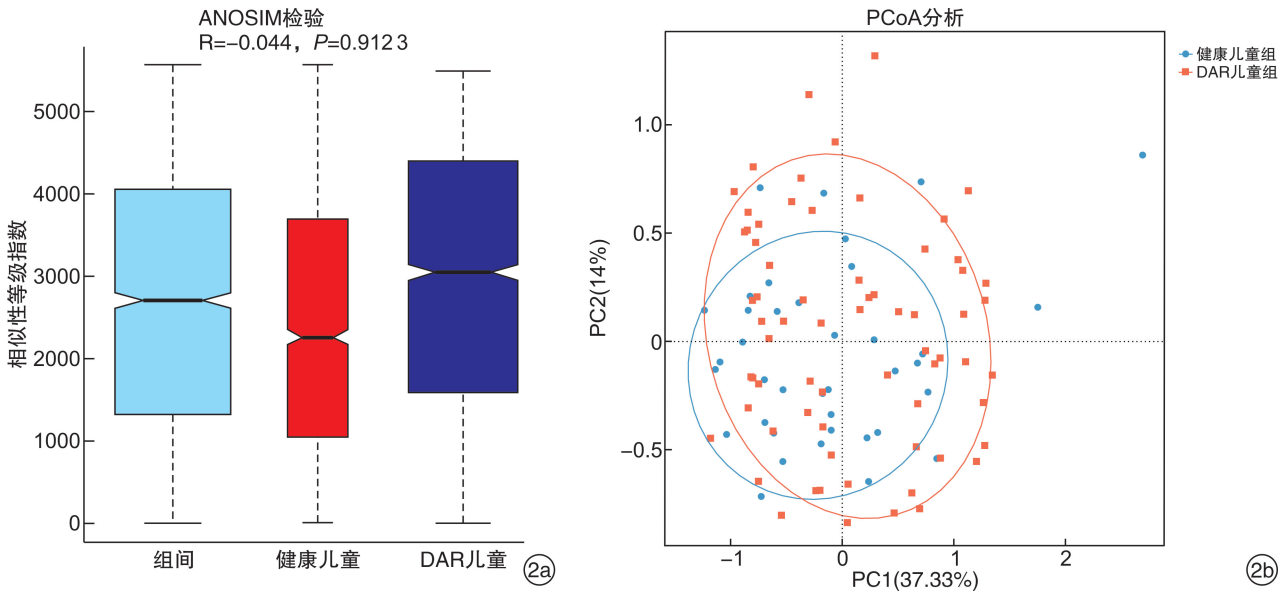
表 1 健康儿童组和 DAR 儿童组的临床基本资料比较

| 项目 | 健康儿童组 | DAR 儿童组 | P 值 |
|---------------------|-----------|-----------|--------|
| 年龄/岁 | 6.79±2.40 | 6.67±2.45 | 0.813 |
| 性别/例数(%) | | | |
| 男 | 21(55.3) | 49(72.1) | |
| 女 | 17(44.7) | 19(27.9) | 0.080 |
| BMI | 16.8±2.5 | 16.9±3.9 | 0.942 |
| 生产方式/例(%) | | | |
| 自然分娩 | 17(45.9) | 31(46.3) | |
| 剖腹产 | 20(54.1) | 36(53.7) | 0.975 |
| 喂养方式(出生 6 个月内)/例(%) | | | |
| 单纯奶粉喂养 | 2(5.4) | 5(7.5) | |
| 单纯母乳喂养 | 27(73.0) | 39(58.2) | |
| 混合喂养 | 8(21.6) | 23(34.3) | 0.314 |
| 变应性疾病家族史/例数(%) | | | |
| 有 | 0(0) | 37(55.2) | |
| 无 | 37(100.0) | 30(44.8) | <0.001 |



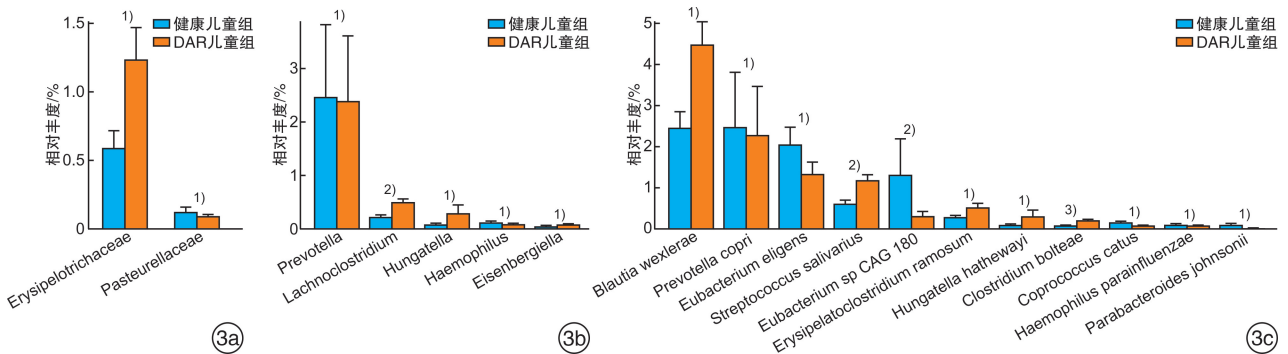
DAR 儿童组与健康儿童组肠道微生物群落的物种数(1a)、Shannon 指数(1b)、Chao 指数(1c)、Simpson 指数(1d)的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

图 1 肠道微生物群落 Alpha 多样性分析



2a: DAR 儿童组与健康儿童组肠道微生物群的 Beta 多样性差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 2b: DAR 儿童组与健康儿童组肠道微生物群结构 PCoA 分析未见显著差异 ($P > 0.05$)。

图 2 肠道微生物群组间差异分析



3a: 科水平; 3b: 属水平; 3c: 种水平。1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$, 3) $P < 0.001$ 。

图 3 DAR 儿童组与健康儿童组主要肠道差异微生物丰度比较

2.4 肠道微生物的功能通路预测与差异分析

通过宏基因组测序信息与数据库中的基因功能构成映射, 获得肠道内菌群的 KEGG 功能预测。结合 KEGG 数据库的信息和测序后得到的丰度信息, 计算各功能类别的丰度, 并通过 LEfSe 分析得到 DAR 儿童组与健康儿童组肠道微生物群具有差异的功能通路 (LDA 值 > 2)。分析结果提示, DAR

儿童组的多种脂肪酸代谢显著增强, 包括棕榈油酸合成、棕榈油酯合成、脂肪酸合成、不饱和脂肪酸合成、油酸合成。此外, 霉菌酸酯的合成与 CDP 葡萄糖相关 O 抗原合成在 DAR 儿童组的肠道微生物群中亦有明显富集。与健康儿童组比较, DAR 儿童组的肠道微生物其脱氧核糖核苷酸嘧啶的从头合成与磷酸化代谢途径呈显著下降趋势 (图 4)。

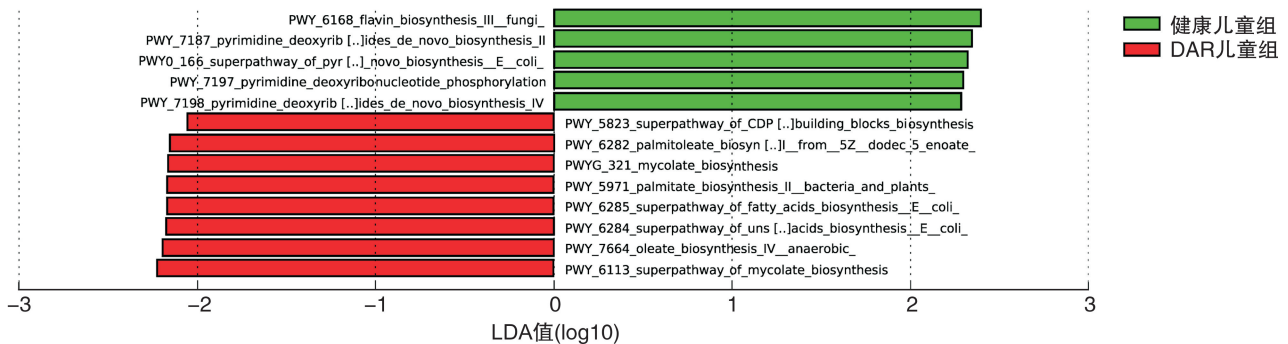


图 4 DAR 儿童组与健康儿童组肠道微生物差异功能通路 LEfSe 分析

3 讨论

对于具有遗传易感性的个体,特定环境下肠道微生物群与免疫系统相互作用的失衡被认为是变应性疾病发病的一项重要的病理生理机制^[11]。越来越多的研究发现患有变应性疾病的儿童,其肠道微生物的结构与正常儿童有显著差异,婴儿期肠道微生物多样性下降可以增加儿童学龄期发生AR的风险^[12]。亦有研究认为在AR人群中其肠道微生物的多样性较健康人群显著下降^[13-15]。但逐渐有证据支持,在患有AR和哮喘的儿童中,其肠道微生物的多样性并无显著改变^[16]。本研究对38例健康儿童和68例DAR儿童的肠道微生物群进行多样性分析,未发现两者有显著性差异,尽管DAR儿童群体的代表Alpha多样性的Shannon指数和Chao指数低于健康儿童,但差异无统计学意义,提示肠道微生物结构与发育的差异对于增强特异性疾病易感性更为重要。

本研究显示,属水平上DAR儿童肠道内普雷沃菌属(*Prevotella*)丰度下降,其丰度的变化趋势亦得到现有报道的支持^[17]。*Prevotella*作为肠道内的一种共生菌,可以生成短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs)和内毒素,该属的许多菌种都与婴幼儿免疫耐受的建立息息相关^[18]。对4月龄~8岁的儿童肠道微生物群的纵向研究表明,发生变应性疾病的儿童*Prevotella*呈现持续性的丰度下降^[19]。相似的观点也在一项巢式病例队列研究中得以证实,母体在怀孕期间携带高丰度的*Prevotella copri*对子代食物过敏有强保护作用,尽管这种保护作用可能不是由SCFAs介导的^[20]。与之相符的是,本研究同样也发现,种水平上DAR儿童肠道内*Prevotella copri*丰度与健康儿童相比明显下降。有趣的是,有研究表明在成人人群中AR患者其肠道微生物中*Prevotella*反而丰度增加^[21]。提示成人的肠道微生物谱及其功能可能与儿童群体存在显著差异。

本研究发现,种水平上DAR儿童与健康儿童之间不同的差异菌种中,丰度变化最大、占比最高的为*Blautia wexlerae*,其平均丰度约为健康儿童的2倍(分别为4.463%和2.451%)。*Blautia*菌属为严格厌氧菌,参与肠道内碳水化合物的发酵过程,与肥胖、糖尿病、癌症和各种炎症密切相关^[22]。目前多数研究支持,*Blautia*属对于人体属于益生菌,能够上调肠道调节性T细胞比例并产生SCFAs,在维持肠道微环境的平衡和预防炎症方面发挥重要作用^[23-24]。变应性疾病患者中的丰度呈下降趋势,与肠道内SCFAs水平呈负相关^[14]。类似的,通过增加肠道内*Blautia*属、*Roseburia*属和*Coprococcus*属等产丁酸盐菌群的比例,可以显著增强婴幼儿的口腔耐受能力,改善牛奶过敏症

状^[25]。

目前的研究报道大多集中在属水平,具体到种水平、甚至是株水平的研究仍然较为匮乏,基于在属水平上得出的一般性结论其全面性和准确性仍然值得推敲^[22]。此外,基于*Blautia wexlerae*的基因信息的分析提示,该菌种拥有许多生成琥珀酸、乳酸和乙酸所必需的各种关键酶,但缺乏生成丙酸盐和丁酸盐的途径,这也从侧面证明了不同的*Blautia*菌种具有很强的功能异质性^[26]。多发性硬化属于主要由I型辅助性T细胞(Helper cell type 1, Th1)及其分泌的细胞因子介导的细胞免疫介导性自身免疫疾病,而AR等变应性疾病的致病机制中Th1/Th2的比例是向着相反方向,即Th2介导的体液免疫方向进行的^[27-28]。本研究结果与之相反,*Blautia wexlerae*在DAR儿童的肠道微生物群中显著增加,也进一步说明了*Blautia wexlerae*在免疫性疾病,尤其是辅助性T细胞介导的免疫性疾病中发挥着重要作用。

种水平上,除*Blautia wexlerae*与*Prevotella copri*,*Eubacterium eligens*是DAR儿童与健康儿童之间位列第3的主要相关差异菌种。目前暂未有报道该菌种在变应性疾病中的丰度差异情况,但已有报道其丰度水平改变与衰老、乳腺癌、Vogt-Koyanagi-Harada病、克罗恩病等有关^[29-32]。多数肠道微生物学研究认为,*Eubacterium*、罗氏菌属和粪杆菌属等是与乳酸杆菌、双歧杆菌类似的益生菌^[33]。*Eubacterium*是将乳酸与乙酸一起转化为丁酸盐的主要微生物群,因此被称为LUB(Lactate-utilizing and butyrate-producing bacteria)^[34]。而丁酸盐主要通过肠上皮细胞NF- κ B通路的活化发挥抗炎作用,被认为是一种抗炎因子,其也可以作用于免疫细胞上特定的G蛋白偶联受体来调控免疫细胞功能^[35]。前瞻性研究证实,发生变应性疾病的婴儿在生命早期*Eubacterium*等的LUB发育不良,且伴随着乳酸水平的升高和丁酸盐水平的下降,表明了生命早期LUB对于儿童未来变应性疾病发生的重要意义^[34]。与之类似,我们的横断面研究中同样检测到包括*Eubacterium eligens*及*Eubacterium sp CAG 180*在内的*Eubacterium*丰度在中-重度DAR儿童的肠道微生物群中显著下降,证实其在AR的发生与发展过程中持续发挥着重要功能。

本研究发现,DAR儿童与健康儿童肠道微生物群的功能通路具有一定差异。DAR儿童多种脂肪酸的合成代谢显著增强,其脱氧核糖核苷酸嘧啶的从头合成与磷酸化代谢途径呈显著下降趋势。脂肪酸具有重要的免疫调节作用。致敏蛋白可以与脂质之间发生直接相互作用,促进其穿越肠上皮屏障从而发挥致敏作用,诱发Th2分化相关免疫

反应^[36]。而许多源自 omega-6 或 omega-3 脂肪酸的代谢产物可以调控炎症反应,两种脂肪酸比例的平衡与宿主免疫活性、变应性疾病的发病机制密切相关^[37]。尽管目前尚未有更多的研究探明脂肪酸与变应性疾病发生的相关生物学机制,但其与免疫系统发育和活性的紧密相关性仍然不可忽视。在后续的研究中,我们会进一步扩大样本量,同时进行宿主肠道代谢产物组学检测,以及与肠道微生物组成的交互分析,进一步清晰这些功能通路与变应性疾病的关系。

综上,与健康儿童相比,中-重度 DAR 儿童的肠道微生物多样性未见明显差异,但其部分结构与功能发生失衡,同时伴有部分微生物功能通路的改变,多种特定微生物的丰度发生显著改变。DAR 儿童肠道内普雷沃菌属、*Prevotella copri* 菌种、*Eubacterium eligens* 菌种丰度显著下降,而 *Blautia wexlerae* 菌种丰度显著上升。本研究寻找了在 DAR 中对维持肠道稳态至关重要的肠道微生物群,未来仍需进一步探索其与宿主之间密切的相互作用,有助于增强对 AR 等变应性疾病的发病原因与治疗手段的深入理解。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童过敏性鼻炎诊疗—临床实践指南[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(3):169-175.
- [2] Zhang Y, Zhang L. Increasing Prevalence of Allergic Rhinitis in China[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019,11(2):156-169.
- [3] Sur DK, Plesa ML. Treatment of Allergic Rhinitis [J]. Am Fam Physician, 2015,92(11):985-992.
- [4] Su YJ, Luo SD, Hsu CY, et al. Differences in gut microbiota between allergic rhinitis, atopic dermatitis, and skin urticaria: A pilot study[J]. Medicine (Baltimore), 2021,100(9):e25091.
- [5] Hua X, Goedert JJ, Pu A, et al. Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project[J]. EBioMedicine, 2016,3:172-179.
- [6] Nomura A, Matsubara A, Goto S, et al. Relationship between gut microbiota composition and sensitization to inhaled allergens[J]. Allergol Int, 2020,69(3):437-442.
- [7] Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection [J]. Annu Rev Pathol, 2019,14:319-338.
- [8] Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome[J]. Gut, 2013,62(1):146-158.
- [9] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010年,重庆)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(1):7-8.
- [10] Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017,140(4):950-958.
- [11] Li Y, Lin Y, Jiang Y, et al. GWAS-identified variants to allergic disease and early environmental exposure in Chinese schoolchildren with allergic rhinitis induced by house dust mite[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2022,40(1):55-64.
- [12] Cukrowska B, Bierla JB, Zakrzewska M, et al. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of Bifidobacterium breve and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life[J]. Nutrients, 2020,12(4):946.
- [13] Melli LC, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, et al. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2016,44(2):177-188.
- [14] Zhou MS, Zhang B, Gao ZL, et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in patients with allergic rhinitis[J]. Microb Pathog, 2021,161(Pt A):105272.
- [15] Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age[J]. Clin Exp Allergy, 2014,44(6):842-850.
- [16] Chiu CY, Chan YL, Tsai MH, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with allergen-specific IgE responses in young children with airway allergies[J]. World Allergy Organ J, 2019,12(3):100021.
- [17] Goldberg MR, Mor H, Magid Neriya D, et al. Microbial signature in IgE-mediated food allergies [J]. Genome Med, 2020,12(1):92.
- [18] Franke T, Deppenmeier U. Physiology and central carbon metabolism of the gut bacterium *Prevotella copri* [J]. Mol Microbiol, 2018,109(4):528-540.
- [19] Simonytė Sjödin K, Hammarström ML, Rydén P, et al. Temporal and long-term gut microbiota variation in allergic disease: A prospective study from infancy to school age[J]. Allergy, 2019,74(1):176-185.
- [20] Vuillermin PJ, O'Hely M, Collier F, et al. Maternal carriage of *Prevotella* during pregnancy associates with protection against food allergy in the offspring [J]. Nat Commun, 2020,11(1):1452.
- [21] Zhu L, Xu F, Wan W, et al. Correction to: Gut microbial characteristics of adult patients with allergy rhinitis[J]. Microb Cell Fact, 2020,19(1):192.
- [22] Liu X, Mao B, Gu J, et al. *Blautia*-a new functional genus with potential probiotic properties? [J]. Gut Microbes, 2021,13(1):1-21.
- [23] Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation[J].

- Immune Netw,2014,14(6):277-288.
- [24] Sun M, Wu W, Chen L, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis [J]. Nat Commun,2018,9(1):3555.
- [25] Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants[J]. ISME J,2016,10(3):742-750.
- [26] Trischler R, Roth J, Sorbara MT, et al. A functional Wood-Ljungdahl pathway devoid of a formate dehydrogenase in the gut acetogens *Blautia wexlerae*, *Blautia luti* and beyond[J]. Environ Microbiol,2022.
- [27] 夏金金,汪涛.自身免疫性疾病发病机制新进展[J].国际免疫学杂志,2016,39(2):193-198.
- [28] Kaminuma O, Nishimura T, Saeki M, et al. T Cell-Mediated Nasal Hyperresponsiveness in Allergic Rhinitis[J]. Biol Pharm Bull,2020,43(1):36-40.
- [29] Shimizu Y, Nakamura K, Kikuchi M, et al. Lower human defensin 5 in elderly people compared to middle-aged is associated with differences in the intestinal microbiota composition: the DOSANCO Health Study [J]. Geroscience,2022,44(2):997-1009.
- [30] Zhu J, Liao M, Yao Z, et al. Breast cancer in postmenopausal women is associated with an altered gut metagenome[J]. Microbiome,2018,6(1):136.
- [31] Ye Z, Wu C, Zhang N, et al. Altered gut microbiome composition in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease[J]. Gut Microbes,2020,11(3):539-555.
- [32] Gloux K, Anba-Mondoloni J. Unique β -Glucuronidase Locus in Gut Microbiomes of Crohn's Disease Patients and Unaffected First-Degree Relatives[J]. PLoS One, 2016,11(1):e0148291.
- [33] Mukherjee A, Lordan C, Ross RP, et al. Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to gut health[J]. Gut Microbes,2020,12(1):1802866.
- [34] Wopereis H, Sim K, Shaw A, et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development [J]. J Allergy Clin Immunol,2018,141(4):1334-1342. e5.
- [35] Meijer K, De VP, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? [J]. Brain Behav Immun Health,2021,16:100318.
- [36] Tordesillas L, Gómez-Casado C, Garrido-Arandia M, et al. Transport of Pru p 3 across gastrointestinal epithelium-an essential step towards the induction of food allergy? [J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43(12): 1374-1383.
- [37] Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation[J]. Nat Rev Immunol,2015,15(8): 511-523.

(收稿日期:2022-04-04)

(上接第532页)

- [19] Lim YC, Koo BS. Predictive factors of skip metastases to lateral neck compartment leaping central neck compartment in papillary thyroid carcinoma[J]. Oral Oncol,2012,48(3):262-265.
- [20] Lei J, Zhong J, Jiang K, et al. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma[J]. Oncotarget,2017,8(16):27022-27033.
- [21] Park JH, Lee YS, Kim BW, et al. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg,2012,36(4):743-747.
- [22] Zhao W, Chen S, Hou X, et al. Predictive Factors of Lateral Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(3): 1245-1251.
- [23] Dou Y, Hu D, Chen Y, et al. PTC located in the upper pole is more prone to lateral lymph node metastasis and skip metastasis[J]. World J Surg Oncol,2020,18(1):188.
- [24] Jin WX, Jin YX, Ye DR, et al. Predictive Factors of Skip Metastasis in Papillary Thyroid Cancer[J]. Med Sci Monit,2018,24:2744-2749.
- [25] Wang W, Yang Z, Ouyang Q. A nomogram to predict skip metastasis in papillary thyroid cancer[J]. World J Surg Oncol,2020,18(1):167.
- [26] Nie X, Tan Z, Ge M. Skip metastasis in papillary thyroid carcinoma is difficult to predict in clinical practice [J]. BMC Cancer,2017,17(1):702.
- [27] Kliseska E, Makovac I. Skip metastases in papillary thyroid cancer[J]. Coll Antropol, 2012, 36 Suppl 2: 59-62.

(收稿日期:2022-01-24)