

## • 综 述 •

## 肠道菌群及粪便代谢物与过敏性鼻炎的关系\*

卢靖静 综述,董文婷,纪鑫华 审校,霍金海<sup>△</sup>

(黑龙江省中医药科学院中药研究所,黑龙江 哈尔滨 150036)

**[摘要]** 过敏性鼻炎(AR)作为一种反复发作的过敏性炎症疾病,在我国的发病率逐年增加,严重影响了患者的工作和生活。但目前 AR 的发病机制尚不清晰。有研究发现,肠道菌群及粪便代谢物不仅能相互作用,且二者均能通过影响黏膜屏障功能、调节免疫等方式参与 AR 的发生、发展,为 AR 的治疗提供了新的可能性。该文对近年来研究肠道菌群及相关粪便代谢物与 AR 关系的文章进行了综述,旨在为 AR 的治疗和发病机制的研究提供思路。

**[关键词]** 肠道菌群; 粪便代谢物; 过敏性鼻炎; 黏膜免疫; 研究进展; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.20.027 **中图法分类号:**R765.21;R117

**文章编号:**1009-5519(2023)20-3547-05 **文献标识码:**A

## Relationship between intestinal flora and fecal metabolites and allergic rhinitis\*

LU Jingjing, DONG Wenting, JI Xinhua, HUO Jinhai<sup>△</sup>

(Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang College of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150036, China)

**[Abstract]** Allergic rhinitis(AR), as a recurrent allergic inflammatory disease, has an increasing incidence year by year in China, which seriously affects the work and life of patients. However, the pathogenesis of AR is still unclear, and the studies have found that intestinal flora and fecal metabolites can not only interact with each other, but both can participate in the occurrence and development of AR by affecting mucosal barrier function, regulating immunity, and so on, which may provide new possibilities for the treatment of AR. This paper reviewed the articles on the relationship between intestinal flora and related fecal metabolites and AR in recent years, in order to provide ideas for the treatment and pathogenesis of AR.

**[Key words]** Intestinal flora; Fecal metabolites; Allergic rhinitis; Mucosal immunity; Research progress; Review

过敏性鼻炎(AR)又称为变应性鼻炎,是由变应原刺激引起的、免疫球蛋白 E(IgE)介导的 I 型超敏反应,AR 的典型临床表现为鼻痒、打喷嚏、鼻漏和鼻塞,眼部症状也很常见<sup>[1]</sup>,其作为过敏性炎症的一种,病情反复,发病率较高,各年龄段均有分布,是发达国家常见的慢性病之一。随着经济发展和环境问题,AR 在低收入地区患病率逐年上升,现已逐渐成为全球性健康问题<sup>[2]</sup>,流行病学调查结果显示,我国成人 AR 发病率已达 17%<sup>[3]</sup>。为缓解 AR 对患者工作和生活的影响,针对 AR 的治疗措施也在逐年更新,除避免接触变应原及一般药物治疗外,发展出了变应原特异性免疫疗法等<sup>[4]</sup>。对 AR 发病机制探究发现,AR 的发生是 T 淋巴细胞分化从而导致辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)/Th2、Th17/调节性 T 淋巴细胞(Treg)比例失衡并释放特征性细胞因子所致<sup>[5-6]</sup>,然而近年来

有新的研究发现,肠和气管上皮细胞均来自相同的胚胎结构,其解剖结构很相似,且同属黏膜免疫系统,均能分泌包括分泌型免疫球蛋白 A 在内的黏膜蛋白,从而通过体液免疫共同在过敏性疾病中发挥作用<sup>[7]</sup>,为 AR 发病机制、治疗方法等的研究提供了新的思路。而肠道菌群作为肠黏膜免疫中重要的一部分,在免疫系统疾病及炎症性疾病的发生、发展中的作用不言而喻,通过对其深入了解发现,肠道菌群及相关粪便代谢物失调可加速炎症因子释放,并导致肠道上皮黏膜屏障功能受损、免疫失调、内毒素及致病菌异位,从而加速 AR 的病程。现将近年来研究肠道菌群及粪便代谢物与 AR 的关系的文章综述如下,旨在为 AR 的研究及治疗提供参考依据。

## 1 肠道菌群与 AR 的关系

肠道菌群是寄生在人体胃肠道的种类繁多的微

\* 基金项目:黑龙江省重点研发计划项目(GA21C016)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: jinhaihuo@126.com。

生物,由此可见,主要包含四大类,分别为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门,包含了对益生菌(如双杆菌)、机会致病菌(如大肠杆菌)、有害菌(如产气荚膜杆菌)等<sup>[8]</sup>。大量研究表明,肠道菌群在保护肠道黏膜屏障、促进固有和获得性免疫的发育、免疫耐受的形成等方面均具有重要意义,来自肠道菌群的微生物相关分子模式及免疫模式识别受体[包括 Toll 样受体家族(TLRs)]之间的相互作用可通过调节免疫细胞的分化和合成细胞因子、防御素,以及免疫球蛋白等维持稳态和上皮屏障完整性,如脆弱拟杆菌可上调 TLR2 的表达从而诱导 T 淋巴细胞的分化和细胞因子的合成,TLR2 和 TLR4 是维持上皮屏障完整性、保护黏膜免受急性肠损伤所必需的。同时,肠道屏障又通过 TLRs 调节为肠道菌群调节免疫提供了场所<sup>[9]</sup>。所以,TLRs 被认为是肠道菌群、肠道屏障和机体免疫的交接点<sup>[10-11]</sup>。若肠道菌群组成发生改变就会打破耐受机制,TLRs 与相关受体结合,启动相应信号传导,激活核因子  $\kappa$ B,诱导过度的炎症,造成 AR 的发生。如 ZHOU 等<sup>[12]</sup>发现,与健康组比较,AR 患者肠道菌群组成的多样性和丰富度存在显著差异。在门水平上,AR 患者厚壁菌的丰度显著低于健康组;在属水平上,AR 患者布劳特氏菌属、霍氏真杆菌属、罗姆布茨菌属、柯林斯菌属、多尔氏水平菌属、罕见小球菌属、Fuscatenibacter 菌属的丰度也更低。VERHULST 等<sup>[13]</sup>通过对过敏性哮喘的儿童肠道菌群分析发现,其肠道中艰难梭菌的丰度较低;由于过敏性哮喘的致病机制和治疗方案与 AR 相似,因此,肠道菌群对其产生的影响互相具有参考价值。

肠道菌群在黏膜免疫系统的形成中具有关键作用,除上述路径外,肠道黏膜和肠道菌群之间的共生关系还具有屏障机制,可排除大多数细菌。有研究发现,AR 患者上皮细胞细菌侵袭率高于非 AR 者,细菌侵入上皮细胞可破坏黏膜屏障功能,导致外源性病原体侵入;从功能方面讲,肠黏膜和鼻黏膜均属黏膜免疫系统,可作为一个整体来看,其共同具有免疫监视并唤起宿主免疫反应的功能<sup>[14-15]</sup>。因此,无论是内毒素还是外部环境中存在的致病菌均可通过侵袭失去屏障功能的黏膜免疫系统造成全身反应。

肠道菌群对 AR 的影响并不止于此,更多研究表明,生命早期健康的肠道菌群定植在建立过敏保护方面发挥了重要作用,这在机制上归因于先天免疫反应的差异,以及 Treg 数量和功能的增加<sup>[16-17]</sup>。如与剖宫产和配方奶粉喂养相比,婴儿接触由乳酸杆菌和链球菌组成的母体阴道和母乳可降低患过敏性疾病的风险;此外,生活在农业环境及有动物接触的儿童患过敏性疾病的风险也相对较低<sup>[18]</sup>。正常肠道菌群对免疫系统功能的构建具有重要意义,肠道菌群失调对

AR 的发生、发展关系重大。因此,可通过调节肠道菌群、恢复黏膜免疫等方式缓解 AR 症状,恢复患者正常生活,如口服益生菌或调节肠道菌群<sup>[19-20]</sup>、增强免疫的中药复方制剂等均能有效缓解 AR 的症状,也从侧面佐证了肠道菌群在 AR 病程发展中的重要作用。

## 2 粪便代谢物与 AR 的关系

### 2.1 短链脂肪酸(SCFA)

SCFA 是通过肠道菌群发酵不可消化的碳水化合物和蛋白质产生的,拟杆菌、厚壁菌是参与未消化食物代谢的主要细菌群<sup>[21]</sup>,也是 SCFA 生成的主要相关菌群。大量研究表明,SCFA 不仅是肠上皮细胞能量来源,还能促进结肠环境的酸化,从而阻止病原菌的生长,并通过抑制组蛋白脱乙酰化增加转录因子叉头蛋白 P3 的表达、支持 Treg 的扩增并增加白细胞介素-10(IL-10)的产生等方式参与机体的免疫应答<sup>[22]</sup>,是保证肠道健康的重要物质<sup>[23]</sup>。不同的肠道 SCFA 包括丁酸盐、醋酸盐等,在肠道中的功能及相关菌群各不相同,与 AR 的相关性各异:(1)丁酸盐能通过稳定特定转录因子、组装紧密连接蛋白和分泌黏蛋白保护肠腔厌氧,从而在维持肠道屏障功能方面发挥关键作用,粪杆菌、瘤胃菌科、玫瑰杆菌是已知的丁酸产生菌,CHIU 等<sup>[24]</sup>通过对儿童鼻炎患者进行粪便代谢组学分析发现,粪便中丁酸盐水平与血清 IgE 水平呈负相关,可能是由于丁酸盐产量降低导致肠上皮屏障功能失调而加速了 AR 患者对过敏原的摄取及相关免疫反应,且丁酸盐对黏膜屏障功能的调节不止存在于肠道中,鼻黏膜屏障也受其调控<sup>[25]</sup>。(2)醋酸盐能协调肠上皮细胞和免疫细胞之间的相互作用,能对 T 淋巴细胞进行复杂调节,从而影响下游的免疫反应,如醋酸盐浓度的改变能促进受到抗原刺激后 CD8 记忆 T 淋巴细胞释放  $\gamma$  干扰素<sup>[26]</sup>;此外有研究证实了双杆菌(如双歧杆菌和乳酸杆菌)可产生醋酸盐和乳酸以降低肠道环境 pH 值,从而抑制有害菌和病原体的生长<sup>[27]</sup>。表明 SCFA 丰度降低对肠道环境和宿主健康是有害的,但不同的是,DE 等<sup>[28]</sup>通过分析 441 名社区成年人粪便 SCFA、肠道菌群多样性和组成、肠道通透性发现,粪便中含有较高的 SCFA 反而会增加肠道通透性,且粪便中 SCFA 浓度与肠道菌群多样性呈负相关,推测可能是由于肠道菌群多样性和相对丰度的差异所致肠道黏膜炎症降低了 SCFA 的吸收效率,增加了排泄率,但由于肠道菌群产物众多,且相互之间存在影响,因此,具体原因尚需进一步探究。

### 2.2 脂多糖(LPS)

LPS 是革兰阴性菌细胞膜中产生的一种有效的炎症分子,在人体肠道中大量存在,一般情况下由于肠上皮屏障作用,肠道内毒素不会对机体造成危害,但在病理情况下肠黏膜屏障被破坏,内毒素得以进入血液循环,其能激活肠上皮树突状细

胞上的 CD14 跨膜受体 TLR4, 可将细胞外刺激信号传导至细胞内, 进而激活核因子  $\kappa$ B 等从而诱导炎症细胞因子(如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-6 等)的产生, 而这些炎症介质又会反过来激活机体内的炎症细胞通路, 从而引发瀑布式的级联放大炎症反应, 导致机体一系列的生理病理改变。肠道内高 LPS 水平也与动脉粥样硬化、炎症性肠病等疾病的发生、发展高度相关, 因此, 粪便 LPS 已成为一种新的代谢失调标志物<sup>[29]</sup>。AR 作为过敏性炎症疾病的一种, 可直接由内毒素诱导发病<sup>[30-31]</sup>。对肠道细菌进行表征后发现, 肠道内含硫细菌——脱硫弧菌被确定为重要的内毒素产生菌, 大肠杆菌也与内毒素生成相关。SCFA 和某些益生菌能共同作用减少 LPS 的产生并通过降低肠道通透性减少其入血, 从而降低主动脉中 TLR4、趋化因子受体 7、趋化因子 CC 基序配体 17、趋化因子配体 21 的表达, 降低疾病发生率<sup>[32-33]</sup>。

**2.3 胆汁酸(BAs)** BAs 在肝脏中由胆固醇产生, 在肠道中由肠道菌群代谢。越来越多的证据表明, BAs 和肠道菌群之间的相互作用对人体存在许多影响, 一方面 BAs 不仅可通过直接(如破坏细菌膜)或间接(作为菌种之间的相互作用的介体)的方式发挥抗菌剂作用, 还可通过调节法尼酯 X 受体、胆汁酸受体 5 等信号间接影响肠道菌群组成<sup>[34-35]</sup>; 另一方面肠道菌群胆盐水解酶能将结合 BAs 水解为游离 BAs, 再由肠道菌群进一步修饰为次级 BAs<sup>[36-37]</sup>。结合/游离、初级/次级 BAs 比例是表明 BAs 代谢程度的重要依据。目前, 对 BAs 的研究主要集中在糖脂代谢异常疾病(如糖尿病、肥胖等)以及炎症性肠病等, 与 AR 相关性研究较少见, 但有研究发现, 其与其他过敏性疾病具有相关性, 如有研究发现, 哮喘与牛磺胆酸水平升高有关, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而患有食物过敏且血清 IgE 水平高的儿童与健康组比较, 胆酸和鹅去氧胆酸水平均升高<sup>[38]</sup>。由此推断, BAs 代谢相关途径与 AR 存在一定的联系, 具体机制尚需进一步验证。

**2.4 氨基酸** 肠道内的氨基酸是由食物中的蛋白质水解而来, 经肠道菌群代谢后生成其他支链氨基酸、胺类、有机酸类等物质。有研究发现, AR 患者的 B 淋巴细胞中谷氨酰胺转运体和中性氨基酸水平均较低, 造成其功能障碍, 无法产生 IL-10, 造成持续性的免疫激活, 延长了 AR 病程<sup>[39]</sup>。ZHOU 等<sup>[40]</sup>也发现, 牛磺酸能促进 IL-35 的产生, 从而促进 CD4<sup>+</sup>、Treg 等的产生, 使炎症反应正常化, 减轻 AR 症状。还有许多其他证据也表明, 氨基酸与 AR 关系密切, 如有学者通过代谢组学研究发现, 色氨酸、酪氨酸代谢途径均与过敏性疾病高度相关, 与健康组比较, 过敏性哮喘儿童体内色氨酸、酪氨酸水平均上调<sup>[41]</sup>。

**2.5 吡啶类** 随着粪便分析技术的成熟, 肠道中一些其他粪便代谢物功能被发掘, 吡啶类就是其中之一。有研究发现, 吡啶乳酸能促进 Th17 分化过程中 IL-22 的表达, IL-22 能维持肠上皮细胞紧密连接, 从而抵御肠道黏膜处的病原微生物入侵; 另一方面吡啶乳酸可作用于巨噬细胞表面的芳烃受体和羟基羧酸受体 3, 抑制巨噬细胞促炎性细胞因子——IL-12p70 的表达, 减少过度炎症反应<sup>[42]</sup>。而有学者对小鼠进行的研究也表明, 丙酸吡啶在调节肠道屏障功能方面发挥了重要作用<sup>[43]</sup>。由此可见, 吡啶类虽不与 AR 直接相关, 但也可通过影响黏膜屏障、调节免疫细胞等方式间接参与 AR 的病程。

**2.6 其他** 除粪便代谢物外, 粪便中存在的其他代谢物, 如脂质、酚类、氨氮等与 AR 的产生也有一定的关系。WORGALL 等<sup>[44]</sup>研究证明了鞘脂在气道疾病中发挥的重要作用, 而粪便中的氨氮浓度也与肠道 pH 值呈显著正相关, 低 pH 值和氨氮浓度的肠道环境可促进益生菌的生长, 并抑制有害细菌的生长<sup>[27]</sup>。但由于相关研究较少见, 数据量小且具有特异性, 在此不再赘述。

### 3 展 望

AR 作为一种反复发作的过敏性炎症疾病, 其发病机制尚需进一步探究; 随着对肠道菌群及其相关粪便代谢物的深入研究, 其在黏膜屏障的维持、早期免疫体系的建立等方面发挥的重要作用已被认识到, 其与过敏性疾病的发生、发展存在联系, 这也为研究 AR 发病机制及治疗方式提供了新思路, 但由于技术水平的限制, 现在还无法完全说明肠道菌群组成的改变是 AR 发病的原因还是造成的结果, 只是大量数据的堆砌; 另外, 由于粪便内容物种类众多, 产生途径各异, 其与疾病和肠道菌群之间的作用受多种因素的影响, 如饮食、年龄等, 关系复杂, 难以真正厘清。因此, 还需大量的实验探究他们之间的关系。但有理由相信, 随着各种检测技术的发展及多组学分析的综合运用, 终有一天能探明 AR 与肠道菌群及其粪便代谢物之间的联系, 为 AR 的治疗开辟新方式, 彻底解决患者精神和肉体上的痛苦, 为人类健康事业作出贡献。

### 参考文献

- [1] BROZEK J L, 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.
- [2] BOUSQUET J, ANTO J M, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 95.
- [3] 王孟, 郑铭, 王向东, 等. 中国过敏性鼻炎流行病学

- 学研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(8):415-420.
- [4] 顾瑜蓉, 李华斌. 变应性鼻炎的发病机制与精准治疗[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(6):578-584.
- [5] 李华斌. 变应性鼻炎的发病机制及诊治进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(4):374-352.
- [6] 张仲林, 钟玲, 袁明勇, 等. Th1/Th2/Th17/Treg 细胞因子在变应性鼻炎发病中的免疫机制研究[J]. 医学综述, 2014, 20(16):2906-2909.
- [7] 江妙华, 涂博, 李辉. 肠道菌群在气道变应性疾病中的研究进展[J]. 海南医学, 2021, 32(6):789-793.
- [8] ASNICAR F, BERRY S E, VALDES A M, et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals[J]. Nat Med, 2021, 27(2):321-332.
- [9] SUN H, NI X, SONG X, et al. Fermented yupingfeng polysaccharides enhance immunity by improving the foregut microflora and intestinal barrier in weaning rex rabbits[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2016, 100(18):8105-8120.
- [10] SUN Y, LIU Y, AI C, et al. Caulerpa lentillifera polysaccharides enhance the immunostimulatory activity in immunosuppressed mice in correlation with modulating gut microbiota[J]. Food Funct, 2019, 10(7):4315-4329.
- [11] 付雯. 基于肠道菌群失调并过敏性哮喘大鼠 TLRs/NF- $\kappa$ B 信号转导通路及肠道菌群 16SrDNA 的“肺与大肠相表里”免疫机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [12] ZHOU M S, ZHANG B, GAO Z L, et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in patients with allergic rhinitis[J]. Microb Pathog, 2021, 161(Pt A):105272.
- [13] VERHULST S L, VAEL C, BEUNCKENS C, et al. A longitudinal analysis on the association between antibiotic use, intestinal microflora, and wheezing during the first year of life[J]. J Asthma, 2008, 45(9):828-832.
- [14] IVANOV I I, FRUTOS RDE L, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine[J]. Cell Host Microbe, 2008, 4(4):337-349.
- [15] CHIBA T, SENO H. Indigenous clostridium species regulate systemic immune responses by induction of colonic regulatory T cells[J]. Gastroenterology, 2011, 141(3):1114-1116.
- [16] URSELL L K, CLEMENTE J C, RIDEOUT J R, et al. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(5):1204-1208.
- [17] SCHAUB B, LIU J, HOPPLER S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(4):774-782.
- [18] KYBURZ A, MULLER A. The gastrointestinal tract microbiota and allergic diseases[J]. Dig Dis, 2016, 34(3):230-243.
- [19] RIED K, TRAVICA N, PAYE Y, et al. Effects of a probiotic formulation on seasonal allergic rhinitis in adults-a randomized double-blind placebo-controlled trial: The probiotics for hay fever trial[J]. Front Nutr, 2022, 9:887978.
- [20] ZHU L, WU Y, LIN C, et al. Dynamic microbial shifts and signatures of long-term remission in allergic rhinitis after an herbal formula treatment[J]. Front Immunol, 2021, 12:774966.
- [21] ZHOU Y, JIANG Q, ZHAO S, et al. Impact of buckwheat fermented milk combined with high-fat diet on rats' gut microbiota and short-chain fatty acids[J]. J Food Sci, 2019, 84(12):3833-3842.
- [22] RODUIT C, FREI R, FERSTL R, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy[J]. Allergy, 2019, 74(4):799-809.
- [23] DALILE B, VAN OUDENHOVE L, VERVLIET B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(8):461-478.
- [24] CHIU C Y, CHENG M L, CHIANG M H, et al. Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2019, 30(7):689-697.
- [25] JIANG J, LIU J Q, LI J, et al. Trek1 contributes to maintaining nasal epithelial barrier integrity[J]. Sci Rep, 2015, 5:9191.

- [26] HEIEIS G A, EVERTS B. A complex acetate-tween bile acid-activated receptors and microbiome in entero-hepatic inflammation[J]. Trends Mol Med, 2022, 28(3): 223-236.
- [27] YU J, FU Y, DENG Z, et al. Effects of soluble dietary fiber from soybean residue fermented by *Neurospora crassa* on the intestinal flora in rats[J]. Food Funct, 2020, 11(9): 7433-7445.
- [28] DELA CUESTA-ZULUAGA J, MUELLER N T, ALVAREZ-QUINTERO R, et al. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors [J]. Nutrients, 2018, 11(1): 51.
- [29] MOHR A E, CRAWFORD M, JASBI P, et al. Lipopolysaccharide and the gut microbiota: considering structural variation[J]. FEBS Lett, 2022, 596(7): 849-875.
- [30] CHENG J, LUO X Q, CHEN F S. Quercetin attenuates lipopolysaccharide-mediated inflammatory injury in human nasal epithelial cells regulating miR-21/DMBT1/NF- $\kappa$ B axis [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2022, 44(1): 7-16.
- [31] IWASAKI N, MATSUSHITA K, FUKUOKA A, et al. Allergen endotoxins induce T-cell-dependent and non-IgE-mediated nasal hypersensitivity in mice[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(1): 258-268.
- [32] ICHIM T E, PATEL A N, SHAFER K A. Experimental support for the effects of a probiotic/digestive enzyme supplement on serum cholesterol concentrations and the intestinal microbiome[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 184.
- [33] YOSHIDA N, EMOTO T, YAMASHITA T, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis[J]. Circulation, 2018, 138(22): 2486-2498.
- [34] SHAO J W, GE T T, CHEN S Z, et al. Role of bile acids in liver diseases mediated by the gut microbiome[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(22): 3010-3021.
- [35] THIBAUT M M, BINDELS L B. Crosstalk between bile acid-activated receptors and microbiome in entero-hepatic inflammation[J]. Trends Mol Med, 2022, 28(3): 223-236.
- [36] 邸晶蕊, 尚非, 杨丽, 等. 活性多糖通过肠道对胆汁酸的调节作用[J]. 天津中医药, 2022, 39(1): 131-136.
- [37] SHEN R, KE L, LI Q, et al. Abnormal bile acid-microbiota crosstalk promotes the development of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2022, 16(2): 396-411.
- [38] SCHJODT M S, GÜRDENIZ G, CHAWES B. The Metabolomics of childhood atopic diseases: A comprehensive pathway-specific review [J]. Metabolites, 2020, 10(12): 511.
- [39] LIU J Q, GENG X R, HU T Y, et al. Glutaminolysis is required in maintaining immune regulatory functions in B cells[J]. Mucosal Immunol, 2022, 15(2): 268-278.
- [40] ZHOU J, LU Y, WU W, et al. Taurine promotes the production of CD4CD25FOXP3 Treg cells through regulating IL-35/STAT1 pathway in a mouse allergic rhinitis model[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2021, 17(1): 59.
- [41] KEPERT I, FONSECA J, MULLER C, et al. D-tryptophan from probiotic bacteria influences the gut microbiome and allergic airway disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(5): 1525-1535.
- [42] LAURSEN M F, SAKANAKA M, VON BURG N, et al. Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut[J]. Nat Microbiol, 2021, 6(11): 1367-1382.
- [43] FUJIMURA K E, SITARIK A R, HAVSTAD S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation [J]. Nat Med, 2016, 22(10): 1187-1191.
- [44] WORGALL T S. Sphingolipids and asthma[J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1372: 145-155.

(收稿日期: 2022-12-19 修回日期: 2023-04-21)