

食物过敏的膳食危险因素及其调控作用机制研究进展

孙佳晨¹, 张巧智^{1*}, 李华韬¹, 张岩², 傅玲琳^{1*}

(1.浙江工商大学食品与生物工程学院, 浙江 杭州 310018; 2.河北省食品检验研究院, 河北省食品安全重点实验室, 国家市场监管重点实验室(特殊食品监管技术), 特殊食品安全与健康河北省工程研究中心, 河北 石家庄 050000)

摘要: 当前, 食物过敏的发病率在全球范围内逐渐升高, 食物过敏已经成为人们日益关注的食品安全和公共卫生问题。除遗传因素外, 膳食因素是导致食物过敏风险升高的重要因素, 而肠道菌群在膳食和免疫系统之间起着重要的中介作用。鉴于此, 本文系统综述了近年来针对食物过敏膳食危险因素的相关研究, 针对不同危险因素的免疫学作用机理、人群队列研究以及干预实验的结果进行了汇总, 并对其中肠道菌群发挥的作用进行了深入探讨。本文为食物过敏的预防和控制, 以及以肠道菌群为靶点的食物过敏机制研究与调控策略提供借鉴和新思路。

关键词: 食物过敏; 致敏原; 膳食危险因素; 肠黏膜免疫; 肠道微生物

Research Progress on Dietary Risk Factors and Regulatory Mechanisms of Food Allergy

SUN Jiachen¹, ZHANG Qiaozhi^{1*}, LI Huatao¹, ZHANG Yan², FU Linglin^{1*}

(1. School of Food Science and Biotechnology, Zhejiang Gongshang University, Hangzhou 310018, China;
2. Hebei Food Inspection and Research Institute, Hebei Food Safety Key Laboratory, Key Laboratory of Special Food Supervision Technology for State Market Regulation, Hebei Engineering Research Center for Special Food Safety and Health, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: At present, the incidence of food allergy is increasing worldwide. Food allergy has become a food safety and public health issue of growing concern. In addition to genetic factors, dietary factors are important factors causing increased risks of food allergy, and the intestinal microbiota plays an important mediating role between diet and the immune system. In view of this, this article systematically reviews recent studies on dietary risk factors for food allergy by summarizing the immunological mechanisms of action of different risk factors and the results of cohort studies and intervention experiments and by providing an in-depth discussion on the role of the intestinal flora in this regard. This review will provide references and new ideas for researchers to develop strategies for the prevention and control of food allergy, as well as understand the mechanism of food allergy using the intestinal microbiota as a target and develop regulatory strategies.

Keywords: food allergy; allergen; food risk factors; intestinal mucosal immunity; intestinal microorganisms

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230420-199

中图分类号: R392.8

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2024)05-0345-13

收稿日期: 2023-04-20

基金项目: 浙江省自然科学基金重点项目(LZ23C200001); 浙江省基础公益研究项目(LGN22C200027); 浙江省市场监督管理局“雏鹰计划”科技培育项目(CY2023005); 浙江省“三农九方”农业科技协作计划揭榜挂帅项目(2022SNJF078); 浙江工商大学“数字+”学科建设重大项目(SZJ2022A010)

第一作者简介: 孙佳晨(1999—)(ORCID: 0009-0004-9789-2726), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品安全与致敏控制。
E-mail: 1340036400@qq.com

*通信作者简介: 张巧智(1990—)(ORCID: 0000-0002-0578-4778), 女, 副教授, 博士, 研究方向为食品安全与致敏控制。
E-mail: qiaozhi1005@outlook.com

傅玲琳(1981—)(ORCID: 0000-0001-5623-3047), 女, 教授, 博士, 研究方向为食品安全与致敏控制。
E-mail: fulinglin@mail.zjgsu.edu.cn

引文格式:

孙佳晨, 张巧智, 李华韬, 等. 食物过敏的膳食危险因素及其调控作用机制研究进展[J]. 食品科学, 2024, 45(5): 345-357.

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230420-199. <http://www.spkx.net.cn>

SUN Jiachen, ZHANG Qiaozhi, LI Huatao, et al. Research progress on dietary risk factors and regulatory mechanisms of food allergy[J]. Food Science, 2024, 45(5): 345-357. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230420-199.

<http://www.spkx.net.cn>

食物过敏是指由机体免疫系统对某些食物蛋白质的超常反应, 发病时可累及皮肤、呼吸道、胃肠道和神经系统等周身多个系统, 严重时可发生休克甚至危及生命。在美国、加拿大和新西兰等西方国家, 食物过敏在成人中的发病率约为2%, 而在儿童中则高达8%^[1]; 在我国, 据不完全统计, 食物过敏在婴幼儿中的发病率约为3.5%~11.1%, 且这一发病率近年来呈不断上升趋势^[2]。食物过敏已经成为全球关注的食品安全和公共卫生问题, 被称为继哮喘之后的“第二波”过敏流行病。食物过敏不仅会严重影响患病个体的身体健康和生活质量, 同时也对家庭、医疗和公共卫生管理造成了愈加严重的负担。

研究发现, 食物过敏的发生主要与遗传因素、环境因素以及二者的相互作用有关^[3-4]。虽然遗传因素在食物过敏的发病机制中占有一定作用, 但考虑到短时间内人类遗传基因的改变不足以解释过敏状况的大幅上升, 环境因素特别是膳食因素被认为是导致食物过敏风险升高的主要驱动力^[5-8]。在过去几十年间, 全球城市化与工业化进程加速, 人们的饮食结构发生了重大变化。近年来, 被证明与食物过敏发生有关的膳食成分改变主要包括致敏原的暴露时间、特定免疫活性成分的摄入不足、有益微生物暴露减少(主要体现为益生菌膳食摄入), 以及不健康饮食(如高脂、高糖、低纤维)导致的肥胖等。这些可能增加食物过敏发生可能性的膳食因素统称为膳食危险因素^[4,9]。这其中, 肠道菌群在调控机体免疫稳态中具有重要作用, 膳食危险因素对食物过敏的影响也与其作用于肠道菌群进而影响宿主的免疫应答密切相关。本文系统综述了有关食物过敏膳食危险因素的相关研究, 从食物过敏的机理、不同危险因素的免疫学机制及其人群队列研究和干预实验的结果等方面展开, 系统回顾了近年来国内外的相关研究进展, 并着重针对膳食和菌群以及免疫系统的相互作用进行了探讨, 以期食物过敏的预防和控制, 以及以肠道菌群为靶点的食物过敏机制研究和调控策略提供借鉴和新思路。

1 免疫耐受建立与食物过敏

1.1 口服免疫耐受的建立

正常情况下, 机体免疫系统能够正确区分致病性抗原与无害的环境抗原, 如食物中的营养物质, 这一

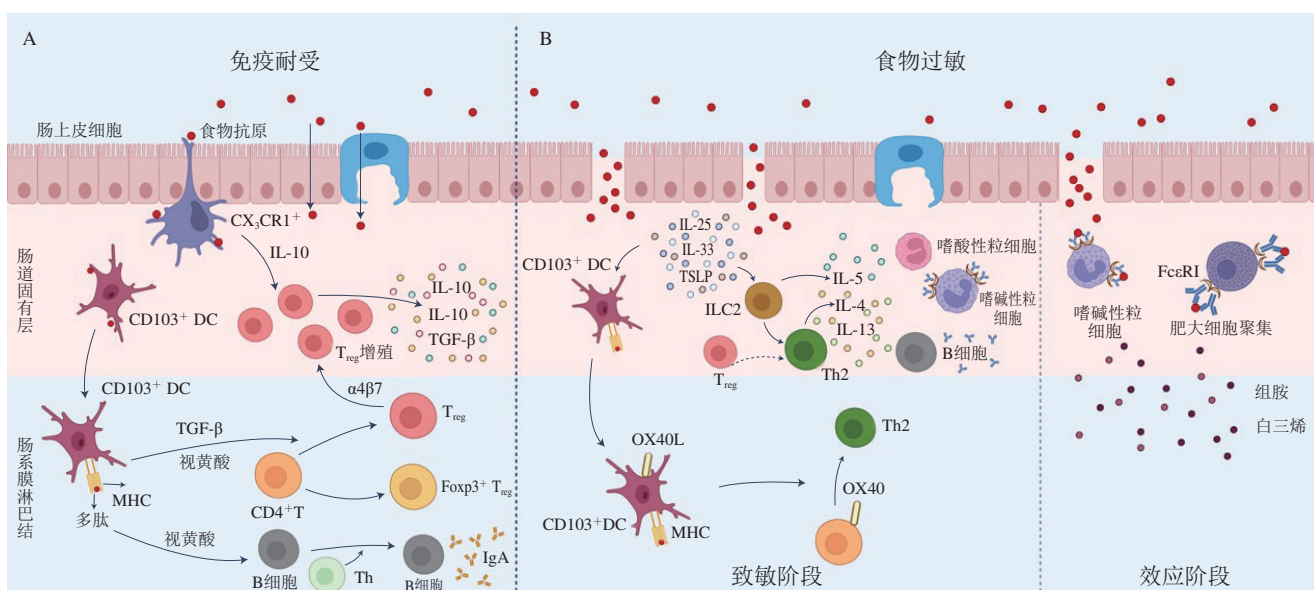
免疫耐受的建立过程与肠相关淋巴组织(gut-associated lymphatic tissue, GALT)密切相关^[10]。在肠道中, GALT中淋巴细胞约为 10^{12} 个^[11], 这些细胞间的协同作用实现了对体内常驻细菌和食物蛋白炎症性反应的抑制, 同时对可能导致组织损伤或疾病发生的病原体进行有效识别和响应^[12]。

口服免疫耐受的建立在很大程度上是由肠道固有层中的抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)驱动的^[20]。人体摄入食物后, 通过唾液和胃肠液中的消化酶对食物中的蛋白质进行消化^[13]。被消化的食物抗原会以多种方式透过肠上皮屏障, 如胞吐作用、M细胞内吞抗原, 以及被髓样细胞(如树突状细胞(dendritic cells, DCs)和巨噬细胞)捕获等^[14-16]。抗原透过肠上皮屏障后, 经过如DCs等传统APCs或库普弗细胞(Kupffer cell)等非传统APCs处理后进入肠系膜淋巴结(mesenteric lymph node, MLN), 然后经主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子传递给T细胞, 促进T细胞分化^[16-17]。

在免疫耐受建立的过程中, 抗原首先被 CX_3CR1^+ 髓样细胞捕获从而穿过肠上皮屏障。 CX_3CR1^+ 细胞的树突延伸到肠上皮细胞之间, 在肠腔中采集抗原样本并转移给 $CD103^+$ DCs。一部分DCs从固有层迁移到MLN, 在这里 $CD103^+$ DC表达转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和视黄酸, 从而诱导初始T细胞分化为抗原特异性叉头状P3(forkhead box protein 3, Foxp3⁺)调节性T(regulatory T, T_{reg})细胞^[18-19]。此外, $CD103^+$ DC产生的视黄酸也可诱导整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的表达, $\alpha 4\beta 7$ 可诱导T_{reg}细胞归巢到肠道, 进一步抑制免疫反应。与此同时, 视黄酸和DCs的相互作用在次级淋巴组织中也可诱导B细胞向分泌免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig) A的浆细胞分化, 最终达到IgA抗体的类别转换(图1A)^[20]。

1.2 食物过敏的分子机理

在食物过敏患者体内, 上述口服耐受的形成过程遭到了破坏。根据发病机制的不同, 食物过敏可以分为IgE介导、非IgE介导和混合介导类型, 其中由IgE介导的反应是最具特征的食物过敏类型, 其免疫学机理也较为清楚^[17], 主要分为两个阶段: 致敏阶段和效应阶段。个体初次暴露于致敏原时为致敏阶段, 再次暴露时为效应阶段。



OX40L, OX40配体 (OX40 ligand); ILC2, 2型固有淋巴细胞 (type 2 innate lymphoid cells); IL, 白细胞介素 (interleukin); Th, 辅助性T细胞 (helper T cell)。

图1 免疫耐受 (A) 和食物过敏 (B) 的机理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the mechanisms of immune tolerance (A) and food allergy (B)

在致敏阶段，上皮屏障的损伤导致食物蛋白抗原的透过率增加，诱导上皮细胞分泌IL-25、IL-33和胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 等细胞因子，上述因子使DCs中OX40L的表达上调^[16]，并诱导ILC2增殖，进而激活初始T细胞向Th2细胞分化，Th2细胞分泌IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子，其中IL-5可招募嗜酸性粒细胞，IL-4和IL-13可促进B细胞发生类别转换产生特异性IgE (specific IgE, sIgE)，并促进记忆B细胞的产生^[21]。B细胞成熟后分化为浆细胞，产生大量致敏原sIgE抗体，这些抗体与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的高亲和力FcεRI受体结合，使机体处于致敏状态。上述致敏阶段可能发生在胃肠道、皮肤和呼吸道等处。当处于致敏阶段的机体再次接触致敏原时，免疫反应进入效应阶段，致敏原衍生的表位通过与免疫效应细胞表面的sIgE结合，引发IgE交联，触发细胞脱颗粒反应并释放组胺、白三烯等炎性介质，进而引起局部或全身的过敏症状 (图1B) ^[10,21]。

1.3 肠道微生物调节食物过敏的机理

越来越多的证据表明，肠道微生物在食物过敏的发病机制中起着关键作用。已有报道指出，食物过敏与健康人群的肠道微生物组存在明显不同。如一项前瞻性研究调查了44名新生儿，发现在过敏儿童肠道中的需氧菌较多，尤其是梭菌和金黄色葡萄球菌数量多，而乳酸杆菌和双歧杆菌数量少，这表明过敏反应的发生与肠道菌群的结构变化有关^[22]。此外研究人员对226名儿童进行了队列研究，发现婴儿在3~6个月时的肠道微生物构成与

8岁时牛乳过敏的状况有关，其中肠杆菌和拟杆菌门的富集会诱导牛乳过敏反应^[23]。另外一项对166名婴儿的队列研究也表明，婴儿3个月时的肠道细菌种类每增加25%，1岁时食物过敏的风险会降低55%^[24]。综上所述研究结果表明，肠道菌群的失衡很大可能先于过敏症状的发生。进一步在动物模型中发现，肠道微生物中的特定菌群可独立影响菌群移植小鼠的过敏表型，无菌小鼠或菌群多样性较低的小鼠易发生IgE抗体类别转换并出现食物过敏症状；通过口服特定种类的细菌也可起到缓解食物过敏症状的效果，可见肠道微生物是决定机体免疫应答和耐受形成的重要因素，或可作为潜在的食物过敏预防和干预手段^[25-29]。

以上研究有力证明了食物过敏与肠道微生态间的因果关联。针对微生态参与调节食物过敏的机理，已有报道主要包括以下几个方面 (图2)：1) 肠道菌群通过与DCs、先天淋巴细胞、嗜碱性粒细胞和巨噬细胞等相互作用，诱导IL-22等细胞因子的分泌，刺激上皮再生，维护肠道屏障功能的完整性；2) 肠道菌群通过其代谢产物间接作用于肠黏膜免疫系统，如短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 可作用于肠上皮细胞激活炎症小体产生IL-18和抗菌肽，强化肠上皮屏障功能；这些代谢产物也可能直接作用于初始T细胞，促使其分化为Foxp3⁺ T_{reg}细胞，进而抑制炎症反应并促进免疫耐受；3) 微生物直接或者通过DCs传导信号作用于初始T细胞，使其分化为Th1或T_{reg}细胞。Th1细胞通过分泌干扰素γ (interferon-γ, IFN-γ) 抑制Th2的分化，维持肠道内的Th1/Th2细胞平衡，T_{reg}细胞能通过分泌TGF-β、IL-10等

抗炎因子, 并且刺激B细胞产生IgA和IgG4, 从而维持免疫耐受^[30-32]。

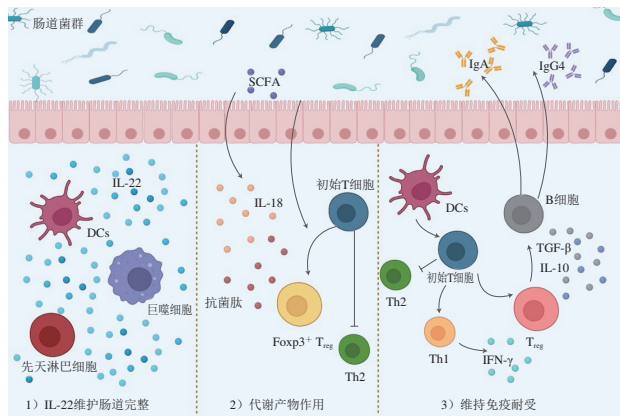


图2 肠道微生物调节食物过敏的机理

Fig. 2 Mechanism of action of intestinal microorganisms in regulating food allergy

2 致敏原早期暴露

过敏性食物引入的时间是影响食物过敏发生的重要因素。以往人们认为, 1岁以下的婴儿由于胃肠功能发育不完全, 应尽可能推迟引入花生、鸡蛋、鱼类等容易过敏的食物。但近年来, 越来越多的证据表明, 在婴儿生命早期引入易过敏的食物反而会降低后期发生食物过敏的风险^[33]。这其中比较有力的证据包括:

一项里程碑式的研究——关于花生过敏的早期花生学习 (learn early about peanut, LEAP) 表明, 与避免早期引入花生相比, 将花生早期引入食物过敏高危婴儿可有效减少花生过敏的发生^[34]。LEAP-On的后续研究也表明, 与对照组相比, 在出生后前5年经常食用花生的儿童在停止食用花生1年后, 对花生持续无反应^[35]。其他致敏原也与花生有着类似的调查结果, 例如一项综述系统地评价了7项随机对照实验, 观察鸡蛋、花生和牛乳早期引入对于预防食物过敏的作用, 其中2篇关于花生早期引入的随机对照实验结果显示早期引入花生能降低花生过敏, 5篇研究结果一致显示早期引入鸡蛋可以降低鸡蛋过敏的发生率^[36], 再如英国的一项Enquiring About Tolerance (EAT) 研究招募了1303名婴儿, 并将受试婴儿分成了早期引入组 (即3个月时引入易过敏食物) 和标准引入组 (即6个月时引入易过敏食物), 结果发现早期引入组易感婴儿发生多种食物过敏的几率均低于标准引入组^[37-38]。

尽管如此, 也存在着不同的研究结果。一项芬兰的出生队列调查了6209名婴儿发现了相反的结论, 在出生后的前几天内引入牛乳蛋白与牛乳过敏的风险增加相关^[39]。另外也有研究表明致敏原的暴露时间与食物过敏的发生无显著关联, 如一项新加坡的出生队列研究招募了1152名来自中国、马来和印度族裔的母亲, 并前瞻性

地追踪了她们的后代, 结果表明引入致敏性食物的时间与食物过敏风险之间没有关联^[40]。最后, 另一项系统综述和荟萃分析对特定食物进行研究, 也表明早期引入牛乳与牛乳致敏风险无关^[41]。

另外, 不只是单一的膳食暴露会影响食物过敏, 婴儿早期摄入的膳食多样性也会影响食物过敏的发生发展^[42]。在一项来自5个欧洲国家的研究中, Roduit等^[42]观察到婴儿出生后第一年饮食多样性的减少与6岁时食物过敏的风险增加有关。在另一项怀特岛的婴儿出生队列研究中也发现^[40], 婴儿6个月和12个月时的饮食多样性与10岁前发生食物过敏的几率间存在显著关联。出生后6个月内每增加一种食物, 在10岁前发生食物过敏的几率会降低10.8%; 出生后12个月内每增加一种食物, 在10岁前食物过敏的可能性降低33.2%^[43]。而对于饮食多样性影响食物过敏发生的作用机制, D'Auria等^[44]认为, 饮食多样性可能会通过增加肠道微生物的种类、调控肠道黏膜内环境的稳态维持免疫耐受, 鉴于此, 有关饮食多样性与肠道微生物群的多样性关联分析或可作为未来人群队列和动物模型研究的切入方向。

鉴于以上证据, 近年来, 各地国家和机构相继颁布了有关致敏性食物引入时间的指南, 汇总于表1。总体上, 各指南建议婴儿在出生后4~6个月可以开始摄入固体食物, 而晚于6个月引入易致敏食物反而会增加食物过敏的风险。

表1 各机构关于致敏性食物引入时间的指南

Table 1 Guidelines on the introduction time of allergic foods from various institutions

年份/机构	建议	参考文献
2000年, 美国儿科学会 (American Academy of Pediatrics, AAP)	高风险婴儿在6个月前不应食用固体食物, 乳制品推迟至1岁, 鸡蛋推迟至2岁, 花生、坚果和鱼类食品推迟至3岁食用	[45]
2008年, AAP	固体食物不应在4~6个月前引入。致敏性食物的引入应推迟, 如鱼、蛋和含有花生蛋白的食物	[46]
2013年, 美国过敏、哮喘和免疫学学会 (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI)	可以在4~6个月间引入固体食物	[47]
2013年, 加拿大儿科学会和加拿大过敏与临床免疫学学会	不要将特定固体食物的引入推迟至6个月以上。推迟引入花生、鱼或鸡蛋并不能预防食物过敏, 甚至可能增加食物过敏风险	[48]
2014年, 欧洲变态反应与临床免疫学学会 (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)	4个月前不引入固体食物, 建议根据当地的标准和婴儿的需要, 在4~6个月间引入辅食	[49]
2016年, 澳大利亚临床免疫学和过敏学会 (Australian Society of Clinical Immunology and Allergy, ASCIA)	建议婴儿在出生后12个月内摄入致敏性食物	[50]
2017年, 美国过敏和传染病研究所	高危婴儿, 即患有严重湿疹和/或鸡蛋过敏的婴儿, 应在4~6个月间引入含花生食品, 以降低花生过敏的风险	[51]
2018年, 英国过敏与临床免疫学学会	建议高危婴儿在4~6个月间引入鸡蛋	[52]
2019年, AAP	建议尽早合理引入花生, 不建议在4~6个月开始引入任何食物	[53]
2018年, 亚太儿童过敏、呼吸和免疫学协会	建议婴儿从6个月起引入固体食物, 包括致敏性固体食物	[54]
2021年, 美国及澳大利亚多个过敏相关学会组织	预防食物过敏应当在婴幼儿6月龄前后适当摄入鸡蛋和花生	[55]

3 膳食免疫调节活性成分与食物过敏

近年来, 饮食结构的显著变化使得研究人员猜测, 除了能够作为抗原的致敏蛋白以外, 饮食中的其他特定成分, 如维生素、脂质和抗氧化物质等, 这些成分具有调节机体免疫系统的潜力, 它们可能通过与变应原相关或无关的途径影响食物过敏的发生。

3.1 VD

早在1983年, 研究人员在淋巴细胞中发现了VD受体, 这使得人们首次认识到了VD的免疫学意义^[56]。进一步研究发现, VD对固有免疫和适应性免疫具有多重调控作用, 可以促进形成免疫耐受、减轻炎症和保护肠上皮屏障的完整性。目前有关VD促进免疫耐受的机制, 研究人员提出了多种可能, 包括调节免疫细胞的比例或功能, 如诱导耐受性DCs和T_{reg}细胞以及抑制B细胞产生IgE; 诱导天然免疫细胞合成抗菌肽从而抑制过度炎症; 改变肠道微生物组的组成和肠道上皮的完整性等^[57]。其中, 就肠道菌群而言, VD扮演着免疫系统和微生物群落间的中介角色, 因VD或VD受体的改变与微生物组失调有关, 而微生物组失调又与肠道炎症和特异性疾病有关^[58]。研究发现, VD缺乏或VD受体失活与微生物群落多态性失调有关, 这一失调可导致厌氧杆菌属和变形杆菌属的增加和炎症性疾病^[59]。例如, 克罗恩病患者补充VD会促进肠道微生物组中某些细菌物种的生长, 如另枝菌属 (*Alistipes*)、巴氏杆菌属 (*Barnesiella*)、罗斯氏菌属 (*Roseburia*)、厌氧棍状菌属 (*Anaerotruncus*) 和罕见小球菌属 (*Subdoligranulum*)^[58]。再如, 在多发性硬化症患者中, VD与大量促进免疫耐受的阿克曼菌属 (*Akkermansia*) 以及粪杆菌属和球菌属有关, 这几种细菌都能产生丁酸盐, 而丁酸盐可起到抗炎的作用^[60]。

近年来, 愈来愈多的证据表明, 人群中VD的不足和食物过敏的发病率上升有关; 据此, 研究人员提出了VD缺乏假说, 认为VD不足是食物过敏等过敏性疾病增加的原因之一^[61]。支持这一假说的早期证据是在光照、纬度和出生季节与食物过敏风险之间发现的联系, 例如在远离赤道的地区儿童食物过敏的发生更为普遍^[62], 又如冬季出生的婴儿患食物过敏的风险更高等^[63]。这些证据表明了由光照暴露不足导致的VD缺乏在食物过敏发病中的潜在作用^[64]。此外, Nwaru等对931对母子进行了为期5年的队列研究, 发现母亲在怀孕期间平均每日补充1.1 μg VD与后代5岁时较低的食物过敏风险有关^[65]。另外, Allen等在对5276名1岁婴儿展开调查后发现, 血清中VD不足 (25-羟基VD < 50 nmol/L) 的婴儿与VD充足 (25-羟基VD > 50 nmol/L) 的婴儿相比, 1岁时发生花生过敏的可能性高11倍, 发生鸡蛋过敏可能性高3倍, 对两种或两种以上食物过敏的几率增加10倍^[66]; 进一步对

该人群中54名鸡蛋过敏的儿童进行长期追踪, 发现儿童1岁时血清中25-羟基VD的水平与4岁时建立鸡蛋免疫耐受的几率呈正相关^[67]。

然而, 也有研究发现, 过量补充VD可能会引起食物过敏。Milner等进行了一项超8000人的队列研究发现, 出生后6个月内补充VD的婴儿在3岁时患食物过敏的几率反而有所增加^[68]。类似地, Rosendahl等研究指出, 婴儿脐带血中25-羟基VD的水平与1岁时发生食物过敏等相关疾病的风险呈正相关^[69]。鉴于补充VD与食物过敏风险之间的差异结果, 研究人员提出了U形曲线假设, 认为VD与食物过敏的发病率之间可能存在U型关系, 即VD过少或过多均会增加食物过敏的风险^[70]。Hyppönen等对英国7288名志愿者进行生物医学评估, 发现血清中的25-羟基VD的浓度与IgE水平呈非线性关系^[71], 这也支持了该假说。但是, 目前尚没有充足数据进一步证实上述关系, 为了进一步了解VD在食物过敏中的确切作用, 一方面, 需要破译VD在先天免疫系统和适应性免疫系统中的细胞和分子机制; 另一方面, 食物过敏中VD和肠道菌群间的相互作用和关联也值得进一步研究。另外, 为了阐明VD在食物过敏预防和治疗中的潜力, 应在特征明确的队列中补充VD的随机对照实验。

3.2 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA)

在过去几十年间, 人类的饮食结构发生了巨大改变, 尤其是PUFA的摄入水平发生了显著变化。PUFA中理想的膳食 ω -3: ω -6平衡为1:3~1:5, 然而在西方饮食中, 由于人们对含有 ω -6 PUFA的人造黄油、植物油 (如葵花籽油、大豆油和玉米油) 等食物的消耗量增大, 而对含有 ω -3 PUFA的深海鱼、坚果等食物的消耗量减小, 导致膳食中 ω -3: ω -6达到了1:10至1:30甚至更高, 比值严重失衡^[72]。据此, 研究人员提出假设, 近年来食物过敏患病率的增加可能与饮食中 ω -6与 ω -3 PUFA摄入量的不平衡有关^[72]。该假设认为, PUFA能参与调节机体免疫系统和炎症反应, 例如在常见的PUFA中, ω -6 PUFA (如亚油酸、花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)) 通常具有促炎作用, 而 ω -3 PUFA (如亚麻酸、硬脂酸、长链二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 等) 则被认为可以减轻炎症和过敏反应。这其中, 亚油酸和AA可导致前列腺素E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的合成和分泌, PGE₂作用于T淋巴细胞抑制IFN- γ 的产生, 进而诱导B淋巴细胞成熟并分泌IgE; 在上述过程中, ω -3 PUFA中如EPA和DHA可与AA产生竞争, 减少PGE₂等促炎因子的形成, 发挥抗炎作用^[72]。

尽管尚无定论, 但大多数针对母亲在产前或是婴儿在产后摄入 ω -3 PUFA与婴儿食物过敏之间联系的研究发现, ω -3 PUFA具有保护人体免受食物过敏的有益作用。

例如Dunstan等开展了一项随机对照实验, 招募的孕妇从妊娠20周至分娩期间服用鱼油(3.7 g ω -3 PUFA/d)或安慰剂, 发现服用鱼油母亲的婴儿在1岁时发生鸡蛋过敏的可能性是对照组的1/3^[73]。Palmer等的实验发现了类似现象, 孕妇从妊娠第21周至生产, 期间每天补充0.1 g二十碳五烯酸和0.8 g DHA或安慰剂, 发现补充 ω -3组婴儿的食物过敏发生率显著低于安慰剂组^[74]。为了研究产后婴儿的鱼油摄入与食物过敏的关联, Clausen等对冰岛儿童进行了一项从出生到2.5岁的前瞻性随访, 结果显示婴儿出生后前6个月食用鱼油可降低发生食物敏感的风险^[75]。Vahdaninia等^[76]针对7个国家10项随机对照实验进行了系统回顾和荟萃分析, 发现怀孕期间开始摄入 ω -3 PUFA可能会降低鸡蛋和花生过敏的发生率。

然而也存在着不一致的结论, 如在一项针对420名高风险婴儿进行的双盲随机对照实验中, 与对照组(补充橄榄油)相比, 每日补充鱼油虽然增加了婴儿体内 ω -3 PUFA(DHA和EPA)的水平, 但并不能起到预防过敏性疾病的作用^[77]。Gunaratne等^[78]结合8项不同调查的结果, 其中涵盖了3 366名女性和3 175名儿童, 得出结论认为, 孕期补充 ω -3 PUFA对预防后代发生食物致敏和其他过敏性疾病的证据比较有限。

鉴于以上证据, 有关 ω -3和 ω -6 PUFA是否具有预防和改善食物过敏的效果尚未得到确切的结论^[79]; 目前, 在世界不同国家和机构颁布的食物过敏预防指南中尚没有关于PUFA的指导意见。以预防食物过敏为目的补充 ω -3 PUFA的时间、剂量、受益个体的遗传差异以及 ω -3 PUFA发挥作用的具体途径还需进一步深入研究。

3.3 抗氧化物质

近几十年来, 因受到西方饮食的影响, 人们摄入动物性食物的比例升高而果蔬类食物的摄入严重不足, 这会导致人体从食物中获得的抗氧化物质减少。众所周知, 天然的抗氧化物质在果蔬中含量较为丰富, 如葡萄、橙子、西红柿等; 而非天然抗氧化剂大多是以食品添加剂的形式被人体摄入的, 如亚硫酸钠和苯甲酸等食品防腐剂^[80]。

人体对富含抗氧化剂的新鲜果蔬的摄入量减少可能与食物过敏的发生有关。提出这一设想的原因是基于体内过量的活性氧可诱发过敏性炎症, 而抗氧化剂则可通过防止氧化应激和减轻活性氧诱导的损伤对人体发挥有益作用^[81]。此外, 在患炎症性肠病的动物模型中发现天然抗氧化剂白藜芦醇会导致肠道中的双歧杆菌和乳酸杆菌数量增加、肠壁纤维化减轻以及中性粒细胞浸润和促炎细胞因子释放减少, 这也可能是抗氧化剂起到预防食物过敏的原因之一^[82]。

有关抗氧化剂与食物过敏之间的关联研究不多, 如一项前瞻性研究调查了母亲孕期摄入抗氧化剂(如 β -胡

萝卜素、VC、VE、铜和锌)的含量与后代婴儿1岁时患各类过敏性疾病之间的关系。结果发现铜和VC的摄入量与后代发生食物过敏的概率呈负相关, 而其他抗氧化剂的摄入量则与过敏性疾病无显著关联^[83]。然而也有人持反对意见, 认为摄入富含抗氧化剂的食物可能会增加食物过敏的易感性。虽然抗氧化剂可以中和促氧化物质, 但过量的抗氧化剂介导的抗氧化应激也会对免疫系统产生不利影响, 例如抑制Th1型免疫反应并激活Th2反应等^[84]。在一项芬兰的前瞻性出生队列研究中发现, 母亲孕期摄入 β -胡萝卜素的水平与子代牛乳过敏的风险增加相关^[85]。然而目前有关抗氧化剂与食物过敏之间关联的流行病学调查研究较为有限, 可能是因为设定不含抗氧化剂的食物对照组比较困难。在未来的研究中可以着重于动物实验, 研究摄入特定抗氧化物质对食物过敏的影响。

综上所述, 尽管一些研究报道了母亲在怀孕期间摄入抗氧化剂与后代发生食物过敏之间的潜在联系, 但现有证据并不充分, 因此在向孕妇提出建议之前, 需要在动物模型中重复流行病学研究, 在此基础上开展大规模的临床队列研究, 以确认抗氧化剂对食物过敏干预的有效性和功效持续性并提出有效的膳食建议。

4 膳食益生菌和益生元的暴露与食物过敏

肠道微生物群的结构和功能是影响食物过敏发生发展的重要因素^[86]。在饮食成分中, 膳食纤维、母乳低聚糖、益生菌和益生元等已被证明会影响肠道微生物群的结构和功能。这其中, 益生菌作为一类对宿主有益的活性微生物, 服用后定植于人体肠道, 可起到改善机体微生态失衡、调控和缓解食物过敏的作用^[87]。采用益生菌干预对食物过敏进行预防或治疗的人群实验研究中, 最常被作为膳食补充剂摄入的益生菌多数为乳酸杆菌属(*Lactobacillus* spp.)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium* spp.)菌株。关于益生菌和食物过敏的研究大多集中于牛乳过敏的人群, 如Canani等对153名1~12个月的牛乳过敏儿童补充鼠李糖乳杆菌GG(*L. rhamnosus* GG, LGG), 进行了为期12个月的临床试验, 发现补充LGG可以治疗牛乳过敏的症状并缩短耐受性获得的时间^[88]。Cukrowska等给151名2岁以下患有牛乳过敏儿童补充由鼠李糖乳杆菌LOCK 0900、鼠李糖乳杆菌EOCK 0908和干酪乳杆菌LOCK 0918组成的益生菌制剂或安慰剂, 进行3个月的干预随后随访9个月, 发现益生菌组对牛乳蛋白的耐受性明显高于安慰剂组^[89]。然而Hol等对119名1~6个月的牛乳过敏儿童补充干酪乳杆菌和乳酸双歧杆菌, 发现水解配方奶粉中添加这两种益生菌对牛乳过敏患儿的牛乳耐受性无促进作用^[90]。可见, 益生菌对牛乳过敏的缓解作

用可能具有菌株特异性。益生菌对其他食物过敏类型的干预研究也有报道,如Tang等进行了一项花生过敏儿童的临床试验,采用LGG干预联合花生口服免疫疗法治疗18个月,发现与安慰剂相比,接受益生菌联合治疗的受试者对花生的脱敏率更高^[91]。

有关益生菌调控食物过敏的免疫学机制,研究人员指出,益生菌的抗炎作用可以预防食物过敏反应^[92],这些有益微生物也可通过作用于肠道免疫系统发挥非免疫性保护作用。首先,益生菌可以直接阻断肠道病原微生物的生长繁殖:益生菌可通过产生抗菌物质直接抑制病原体的生长,如细菌素(如抗生素)和多种SCFAs(乙酸、乳酸和丙酸)^[93],它们还可通过黏附肠上皮细胞进而阻断病原体与肠上皮细胞的结合^[94];其次,益生菌可以通过不同的途径增强肠道屏障的完整性:如植物乳杆菌可通过上调紧密连接蛋白claudin-1、occludin、JAM-1和ZO-1的表达水平提高肠上皮细胞的屏障完整性,它们还可通过激活抗凋亡通路和抑制促凋亡通路^[95-96],促进肠上皮细胞的存活并抑制细胞因子诱导的上皮损伤;最后,益生菌可以通过调节肠道微生态的结构组成进而发挥有益作用:如益生菌干预后小鼠的肠道菌群分析表明,益生菌可通过增加肠道中粪球菌属和理研菌属的相对丰度发挥保护作用^[97],再如人群研究显示,产前补充LGG可调节婴儿肠道双歧杆菌的定植^[98],使其更接近母乳喂养健康婴儿的肠道菌群构成,此外Canani等对2岁以下的牛乳过敏婴儿进行LGG和深度水解配方奶粉联合干预,发现干预后婴儿对牛乳的耐受性提高且其粪便中布劳特氏菌属、罗斯氏菌属和粪球菌属得到显著富集,由此得出结论,深度水解奶粉和LGG促进牛乳过敏婴儿耐受的部分原因是通过影响婴儿肠道的细菌群落结构达到的^[99]。

另一方面,益生元是一类“通过选择性刺激存在于结肠中细菌的活性,从而改善宿主健康,对宿主产生有益影响的不易消化的食物成分”^[100]。典型的益生元如膳食纤维类,常见的有菊糖、低聚半乳糖、低聚果糖和低聚木糖等。这些食品补充剂对肠道微生物群和机体免疫

系统有许多复杂且有益的影响,可以用于缓解肠道免疫系统中的某些疾病^[101]。一项动物研究把可可作为食用的益生元^[102],在这项研究中,与标准饮食组的大鼠(无论是口服致敏还是非致敏大鼠)相比,给予益生元饮食的大鼠具有口服耐受力,其肠道中厚壁菌门和变形菌门的相对丰度较低,软壁菌门和蓝藻菌门的相对丰度较高,进一步发现可可作为益生元可通过调节肠道菌群,增加肠系膜淋巴结中T细胞受体 δ^+ (T-cell receptor δ^+ , TCR δ^+)、CD103⁺和CD8⁺T细胞的比例,降低CD62L⁺CD4⁺和CD62L⁺CD8⁺细胞比例并调节T_{reg}细胞功能,减少IgA产生,从而对过敏反应起到抑制。然而,其他利用益生元干预食物过敏的人群实验证据较为有限,一项系统性综述指出,补充益生元可能预防两岁以下的婴儿发生湿疹,但是并不能起到预防食物过敏的作用^[103]。总之,有关益生元在过敏性疾病(包括食物过敏)中的干预作用需要通过更多的实验结果进行评估。

表2总结了采用益生菌干预对食物过敏进行预防或治疗的人群实验研究。总体上,由于已有研究的异质性较高,尚没有充足的证据表明在母亲孕期、哺乳期或婴童期使用益生菌、益生元或合生元可以起到预防食物过敏的作用。据此,国际上不同地区发布的食物过敏预防指南尚未针对益生菌、益生元或合生元的使用提出官方建议。例如EAACI颁布的食物过敏预防指南中指出,对于在怀孕、母乳喂养或婴儿生命早期补充益生菌、益生元或合生元没有明确的建议^[104]。类似地,AAAAI、美国变态反应和临床免疫学学会以及加拿大变态反应和临床免疫学学会联合发布的食物过敏预防共识,以及ASCIA发布的声明中也指出,鉴于目前有限的临床证据,尚不足以对使用益生元和益生菌预防食物过敏的可行性提出明确建议^[105]。因此,为了进一步明确益生菌/益生元对肠道菌群和免疫系统的潜在影响,亟需更多关于食物过敏儿童肠道菌群失调的数据以及益生菌/益生元对肠道菌群平衡作用的系统研究,同时需要明确不同益生菌对食物过敏作用的机制,以期确定有效干预的最佳剂量、时机和药物组合等。

表2 采用益生菌干预对食物过敏进行预防或治疗的人群实验研究
Table 2 Human studies on the prevention or treatment of food allergy by probiotics intervention

益生菌种类	干预时间和剂量	检测指标	研究结果	参考文献
<i>L. rhamnosus</i> GG	产前2~4周,产后6个月; 2×10 ¹⁰ CFU/d; n=159	6、12月和24月龄时进行皮肤点刺实验(skin prick test, SPT); 3、12月和24月龄时进行总IgE和抗原sIgE检测; 回访2a	益生菌干预组过敏性湿疹的发生率较安慰剂组降低约50%	[106]
<i>L. rhamnosus</i> GG、 <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12	产后12个月; <i>L. rhamnosus</i> GG+ <i>B. lactis</i> Bb-12; 各1×10 ¹⁰ CFU/d; n=72	干预开始以及3、7月和12月龄时进行过敏性湿疹诊断; 7月和12月龄时测试总IgA分泌细胞数量,以及可溶性微生物受体sCD14在血清中的浓度; 回访1a	产后12个月内益生菌干预组的婴儿的过敏性湿疹发病率低于安慰剂组,进一步发现干预组分泌牛乳sIgA的细胞数量显著增加,血清sCD14浓度显著升高	[107]
<i>L. rhamnosus</i> GG、 <i>L. rhamnosus</i> LC705、 <i>B. breve</i> Bb99、 <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> JS	产前4~6周,产后6个月; <i>L. rhamnosus</i> GG+ <i>L. rhamnosus</i> LC705+B. <i>breve</i> Bb99+ <i>P. freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> JS; 2×10 ¹⁰ ~5×10 ⁹ CFU/次; 产前母亲每日2次,产后新生儿每日1次; n=925	2岁时进行食物过敏等过敏性疾病的累积发病率统计, SPT和sIgE检测; 检测粪便样本中益生菌相对丰度; 回访2a	益生菌治疗能显著预防湿疹,尤其是过敏性湿疹的发病率,但对包括食物过敏在内的其他过敏性疾病的发病率没有影响; 进一步发现过敏性疾病与益生菌在肠道的定植程度存在负相关	[108]

续表2

益生菌种类	干预时间和剂量	检测指标	研究结果	参考文献
<i>L. rhamnosus</i> CGMCC 1.3724	1~10岁花生过敏儿童,与口服免疫疗法联合使用,为期18个月; 2×10^{10} CFU/d; n=62	治疗结束后进行双盲安慰剂对照口服激发实验评估脱敏效果,停止治疗3个月进行花生SPT、sIgE和sIgG4测量; 回访3个月	89.7%接受益生菌的受试者和7.1%接受安慰剂的受试者脱敏; 脱敏患者中花生SPT的阳性率和sIgE的水平降低, sIgG4的水平升高。益生菌作为口服免疫治疗的补充剂可有效降低花生过敏儿童的过敏发生率	[109]
<i>L. acidophilus</i> LAVRI-A1	产后6个月; 3×10^8 CFU/d; n=231	6月和12月龄时评估特异性皮炎和其他症状,在12月龄时测试IgE介导的食物过敏以及牛乳SPT阳性率; 回访1a	产后6个月内服用益生菌不会降低高危婴儿人群中的食物过敏或其他过敏性疾病的风险	[110]
<i>L. reuteri</i>	妊娠第36周~产后第12个月; 1×10^8 CFU/d; n=188	2岁时蛋清、牛乳SPT阳性或sIgE阳性; 回访1a	产后益生菌组和24个月安慰剂组的湿疹累积发生率相似; 但益生菌组在第二年发生IgE介导湿疹的比例及SPT的阳性率低于安慰剂组。其他潜在的过敏性疾病无显著差异	[111]
<i>Lactobacillus</i> F19	产后4~13个月; 1×10^8 CFU/d; n=179	13月龄时测定总IgE和sIgE水平; 测定外周血T细胞中IFN- γ 与IL-4 mRNA表达水平; 回访9个月	益生菌组和安慰剂组13个月时湿疹的累积发生率分别为11%和22%。益生菌组的IFN- γ /IL-4 mRNA比值高于安慰剂组。各组间血清IgE浓度无显著差异,但益生菌组的Th1/Th2更高,表明干预后T细胞介导的免疫应答作用增强	[112]
<i>B. bifidum</i> BGN4、 <i>B. lactis</i> AD011、 <i>L. acidophilus</i>	产前4~8周,产后6个月; <i>B. bifidum</i> BGN4+ <i>B. lactis</i> AD011+ <i>L. acidophilus</i> ; 各 1.6×10^8 CFU/d; n=68	1岁时测定总IgE和常见食物过敏原sIgE; 回访1a	益生菌组前12个月湿疹累积发病率显著低于安慰剂组; 但组间血清总IgE及sIgE水平无显著差异。产前和产后补充混合益生菌是婴儿早期预防湿疹的潜在方法	[113]
<i>L. rhamnosus</i> GG	产后1~12个月;与深度水解酪蛋白配方奶粉联合使用; $4.5 \times 10^8 \sim 8.5 \times 10^8$ CFU/d; n=39	比较牛乳过敏患儿肠道微生物群落结构变化; 回访6个月	益生菌组患儿肠道布劳氏菌属、罗斯氏菌属和粪球菌属显著富集。深度水解酪蛋白配方奶粉辅以LGG促进了牛乳过敏患儿的耐受,其部分原因是影响了婴儿肠道的细菌群落结构	[114]
<i>L. rhamnosus</i> GG	产后1~12个月;与深度水解酪蛋白配方奶粉联合使用; 剂量未提及; n=220	12、24月和36月龄时进行双盲安慰剂对照口服激发实验,并统计湿疹、荨麻疹、哮喘和鼻结膜炎的发生率; 回访36个月	LGG可降低IgE介导过敏性疾病的发生率,并促进牛乳过敏患儿的口服耐受	[115]
<i>L. rhamnosus</i> GG	产后2~4周; 剂量未提及; n=30	治疗6个月和12个月后,评估Foxp3甲基化率及其在CD4 ⁺ T细胞中的表达,以及IL-4、IL-5、IL-10和IFN- γ 的甲基化率、表达和血清浓度,以及miRNAs的表达; 治疗2~4周后进行双盲安慰剂对照口服激发实验; 回访12个月	益生菌干预提高了Foxp3的去甲基化率,上调了IL-4和IL-5的表达水平,降低了IL-10的表达水平及IFN- γ DNA的甲基化率,同时提高了miR-155、-146a、-128和-193a的表达。益生菌干预可能对牛乳过敏儿童的免疫系统产生表观遗传的影响	[116]
<i>L. casei</i> CRL431、 <i>B. lactis</i> Bb-12	产后1~6个月;与深度水解酪蛋白配方奶粉联合使用; 1.0×10^8 CFU/d; n=193	治疗6、12个月通过双盲安慰剂对照口服激发实验测试患者牛乳耐受性; 流式细胞术分析外周血中T细胞和B淋巴细胞亚群比例; 检测粪便样本中益生菌相对丰度; 回访12个月	益生菌组和安慰剂组在6个月和12个月时对牛乳的累计耐受百分比相似; 与益生菌组相比,安慰剂组婴儿的CD3 ⁺ 和CD3 ⁺ CD4 ⁺ 淋巴细胞比例升高。益生菌干预后婴儿粪便中的益生菌丰富度更高。水解酪蛋白配方奶粉中添加CRL431和Bb-12对牛乳过敏患儿的牛乳耐受性无显著促进作用	[117]

5 肥胖与食物过敏的潜在关联性

肥胖是由环境(如饮食)、遗传和激素之间相互作用而导致的疾病。近几十年间,受西方饮食和生活方式的影响,全球范围内尤其是西方国家中饮食性肥胖的人群数量逐步攀升,鉴于部分地区食物过敏和肥胖症患病率的同步增加,研究人员推测二者之间可能存在一定关联^[118]。支持这一假说的证据主要是基于:首先,肥胖常伴随着慢性低密度炎症状态和免疫系统的非特异性激活,部分来自脂肪组织的促炎因子循环水平增加,这可能间接导致肠上皮屏障功能的损伤^[119]。其次,在肥胖患者中瘦素的分泌量增加,瘦素可以促进巨噬细胞功能,抑制T_{reg}细胞的增殖^[120]。最后,肥胖引起的肠道微生物群失衡也可能会增加人体对食物致敏原的易感性^[121]。

目前,针对肥胖与食物过敏之间的关联研究大多为横断面研究。如Vieira等发现,18~41岁女性肥胖患者的sIgE阳性率比正常人高出3倍^[122]。Visness等^[123]也发现了类似结论,在2~19岁儿童中,肥胖和超重儿童血清总IgE的水平显著高于正常体重儿童,这表明肥胖和超重儿童更有可能出现食物过敏反应。此外,Luo Xiao等^[124]发现,肥胖与成年人发生过敏性皮炎和鼻炎的比例呈显著正相关。Irei等^[125]调查了2 027名来自日本、越南和中国台湾的9~13岁儿童,发现在不同地区,肥胖与食物过敏

之间存在的联系不同。可见,肥胖在食物过敏中发挥作用的证据尚未得到一致结论。

在动物模型中,Gu Yanjun^[126]、Gao Jingxin^[127]等发现高脂饮食诱导的Balb/c肥胖小鼠较正常体重小鼠有更严重的食物过敏反应,进一步研究发现,肥胖可通过促进小鼠的肠道炎症、破坏其肠道物理屏障进而导致食物过敏的发生。另外,对肥胖小鼠的后代进行肠通透性实验,发现母体肥胖会导致子代小鼠的肠道通透性增加并诱发肠道炎症反应^[128];此外也发现肥胖母鼠后代患哮喘和过敏性炎症反应的可能性更高等^[129]。

尽管肥胖与食物过敏的潜在关联已在动物模型中得到初步验证,但鉴于人群中较少的前瞻性研究和干预性研究,肥胖在食物过敏发生发展中的作用有待进一步探索,今后需开展观察性队列研究并系统评估肥胖和食物过敏临床诊断的人体测量指标确定这两种症状之间的因果关系。

6 结语

人体对食物建立口服耐受的过程会受基因、环境以及饮食等多方面因素的影响,涉及多种器官、组织、细胞及其产物的共同调控作用。在膳食方面,非致敏性物质的摄入会对食物过敏产生重要的影响,其中一部分

是通过直接影响机体免疫应答发挥作用,另一部分则是通过调节肠道菌群的平衡进而对机体免疫系统的功能造成影响。这其中,就益生菌干预而言,虽然尚未有明确的食用建议,但已有较多的证据表明益生菌能够通过改变肠道菌群的结构对食物过敏的预防产生有益效果;此外,西方饮食造成的肥胖可能通过多种路径诱发食物过敏的发生发展,这在动物模型实验中已经得到了初步验证,但由于变量的多样性,基于人群的前瞻性和干预性报道较少,考虑到当前西方饮食的普遍性以及肥胖与过敏患病率的同步增加,有关西方饮食诱导食物过敏发生的机制或可成为未来研究食物过敏危险因素的重要方向之一,此外,现代食品加工引入的外源性添加剂和内源性加工产物对机体免疫应答的潜在影响也值得关注。目前对于非致敏性食物成分在食物过敏进程中的作用研究仍处初级阶段,未来这需要科研工作者大量的研究和验证,以期达到通过饮食调理干预或预防食物过敏发生的目的。

参考文献:

- [1] SICHERER S H, SAMPSON H A. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 141(1): 41-58. DOI:10.1016/j.jaci.2017.11.003.
- [2] MA Z Y, CHEN L, XIAN R L, et al. Time trends of childhood food allergy in China: three cross-sectional surveys in 1999, 2009, and 2019[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2021, 32(5): 1073-1079. DOI:10.1111/pai.13490.
- [3] KANCHAN K, CLAY S, IRIZAR H, et al. Current insights into the genetics of food allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021, 147(1): 15-28. DOI:10.1016/j.jaci.2020.10.039.
- [4] SICHERER S H, SAMPSON H A. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 141(1): 41-58. DOI:10.1016/j.jaci.2017.11.003.
- [5] BROUGH H A, LANSER B J, SINDHER S B, et al. Early intervention and prevention of allergic diseases[J]. *Allergy*, 2021, 77(2): 416-441. DOI:10.1111/all.15006.
- [6] BROUGH H A, NADEAU K C, SINDHER S B, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: what is the evidence and how can this be prevented?[J]. *Allergy*, 2020, 75(9): 2185-2205. DOI:10.1111/all.14304.
- [7] LACK G. Epidemiologic risks for food allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 121(6): 1331-1336. DOI:10.1016/j.jaci.2008.04.032.
- [8] LACK G. Update on risk factors for food allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 129(5): 1187-1197. DOI:10.1016/j.jaci.2012.02.036.
- [9] ZHANG Q Z, ZHANG C, ZHANG Y, et al. Early-life risk factors for food allergy: dietary and environmental factors revisited[J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2023, 22(6): 4355-4377. DOI:10.1111/1541-4337.13226.
- [10] YU W, FREELAND D, NADEAU K C. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(12): 751-765. DOI:10.1038/nri.2016.111.
- [11] CICERAN A, STEIN R T. Respiratory immunity and the rationale for immunomodulation in the prevention of respiratory tract infections[J]. *European Medical Journal*, 2016, 4(1): 27-33.
- [12] SHEIKH S Z, PLEVY S E. *Gastrointestinal immunology and ecology*[M]. New York: John Wiley & Sons, Ltd, 2014. DOI:10.1002/9781118833001.ch4.
- [13] VICKERY B P, SCURLOCK A M, JONES S M, et al. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, 127(3): 576-584. DOI:10.1016/j.jaci.2010.12.1116.
- [14] PRINCE B T, DEVONSHIRE A L, ERICKSON K A, et al. Regulatory T-cell populations in children are affected by age and food allergy diagnosis[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 140(4): 1194-1196. DOI:10.1016/j.jaci.2017.04.039.
- [15] EBBO M, CRINIER A, VÉLY F, et al. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(11): 665-678. DOI:10.1038/nri.2017.86.
- [16] CHINTHRAJAH R S, HERNANDEZ J D, BOYD S D, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2016, 137(4): 984-997. DOI:10.1016/j.jaci.2016.02.004.
- [17] 傅玲琳, 王彦波. 食物过敏: 从致敏机理到控制策略[J]. *食品科学*, 2021, 42(19): 1-19. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20210726-302.
- [18] GENSOLLEN T, BLUMBERG R S. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 139(4): 1084-1091. DOI:10.1016/j.jaci.2017.02.011.
- [19] YU W, FREELAND D M H, NADEAU K C. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(12): 751-765. DOI:10.1038/nri.2016.111.
- [20] KANG S G, LIM H W, ANDRISANI O M, et al. Vitamin A metabolites induce gut-homing FoxP3⁺ regulatory T cells[J]. *The Journal of Immunology*, 2007, 179(6): 3724-3733. DOI:10.4049/jimmunol.179.6.3724.
- [21] BROUGH H A, NADEAU K C, SINDHER S B, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: what is the evidence and how can this be prevented?[J]. *Allergy*, 2020, 75(9): 2185-2205. DOI:10.1111/all.14304.
- [22] BJÖRKSTÉN B, SEPP E, JULGE K, et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001, 108(4): 516-520. DOI:10.1067/mai.2001.118130.
- [23] BUNYAVANICH S, SHEN N, GRISHIN A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 138(4): 1122-1130. DOI:10.1016/j.jaci.2016.03.041.
- [24] AZAD M B, KONYA T, GUTTMAN D S, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life[J]. *Clinical and Experimental Allergy*, 2015, 45(3): 632-643. DOI:10.1111/cea.12487.
- [25] FEEHLEY T, PLUNKETT C H, BAO R, et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(3): 448-453. DOI:10.1038/s41591-018-0324-z.
- [26] RODRIGUEZ B, PRIOULT G, BIBILONI R, et al. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice[J]. *FEMS Microbiology Ecology*, 2011, 76(1): 133-144. DOI:10.1111/j.1574-6941.2010.01035.x.
- [27] ABDEL-GADIR A, STEPHEN-VICTOR E, GERBER G K, et al. Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/ROR γ t pathway

- to suppress food allergy[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(7): 1164-1174. DOI:10.1038/s41591-019-0461-z.
- [28] STEFKA A T, FEEHLEY T, TRIPATHI P, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(36): 13145-13150. DOI:10.1073/pnas.1412008111.
- [29] CAHENZLI J, KÖLLER Y, WYSS M, et al. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels[J]. *Cell Host and Microbe*, 2013, 14(5): 559-570. DOI:10.1016/j.chom.2013.10.004.
- [30] IWEALA O I, WESLEY BURKS A. Food allergy: our evolving understanding of its pathogenesis, prevention, and treatment[J]. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2016, 16(5): 37. DOI:10.1007/s11882-016-0616-7.
- [31] HILL D A, SIRACUSA M C, ABT M C, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation[J]. *Nature Medicine*, 2012, 18(4): 538-546. DOI:10.1038/nm.2657.
- [32] 刘翼翔, 马玉, 李东慧, 等. 膳食结构和成分通过调控肠道菌群影响食物过敏的研究进展[J]. *食品科学*, 2021, 42(17): 282-290. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20200709-134.
- [33] CAFFARELLI C, DI MAURO D, MASTRORILLI C, et al. Solid food introduction and the development of food allergies[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1790. DOI:10.3390/nu10111790.
- [34] TOIT G D, ROBERTS G, SAYRE P H, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the learning early about peanut allergy (LEAP) screening study[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, 131(1): 135-143. DOI:10.1016/j.jaci.2012.09.015.
- [35] TOIT G D, SAYRE P H, ROBERTS G, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 374(15): 1435-1443. DOI:10.1056/NEJMoa1514209.
- [36] SICHERER S H, ALLEN K, LACK G, et al. Critical issues in food allergy: a national academies consensus report[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(2): e20170194. DOI:10.1542/peds.2017-0194.
- [37] PERKIN M R, LOGAN K, MARRS T, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(5): 1477-1486. DOI:10.1016/j.jaci.2015.12.1322.
- [38] PERKIN M R, LOGAN K, BAHNSON H T, et al. Efficacy of the Enquiring About Tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 144(6): 1606-1614. DOI:10.1016/j.jaci.2019.06.045.
- [39] SAARINEN K M, JUNTUNEN-BACKMAN K, JÄRVENPÄÄ A L, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6 209 infants[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999, 104(2): 457-461. DOI:10.1016/S0091-6749(99)70393-3.
- [40] THAM E H, LEE B W, CHAN Y H, et al. Low food allergy prevalence despite delayed introduction of allergenic foods-data from the GUSTO Cohort[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018, 6(2): 466-475. DOI:10.1016/j.jaip.2017.06.001.
- [41] LERODIAKOKONOU D, GARCIA-LARSEN V, LOGAN A, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2016, 316(11): 1181-1192. DOI:10.1001/jama.2016.12623.
- [42] RODUIT C, FREI R, DEPNER M. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(3): 1056-1064. DOI:10.1542/peds.2014-1817k.
- [43] VENTER C, MASLIN K, HOLLOWAY J W, et al. Different measures of diet diversity during infancy and the association with childhood food allergy in a UK birth cohort study[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2020, 8(6): 2017-2026. DOI:10.1016/j.jaip.2020.01.029.
- [44] D'AURIA E, PERONI D G, SARTORIO M U A, et al. The role of diet diversity and diet indices on allergy outcomes[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2020, 8: 545. DOI:10.3389/fped.2020.00545.
- [45] HOMER C, BALTZ R, HICKSON G, et al. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(5): 1158-1170. DOI:10.1542/peds.105.5.1158.
- [46] GREER F R, SICHERER S H, BURKS A W, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): 183-191. DOI:10.1542/peds.2007-3022.
- [47] FLEISCHER D M, SPERGEL J M, ASSA'AD A H, et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2013, 1(1): 29-36. DOI:10.1016/j.jaip.2012.09.003.
- [48] CHAN E S, CUMMINGS C, FELDMAN M, et al. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants[J]. *Pediatrics & Child Health*, 2013, 18(10): 545-549. DOI:10.1093/pch/18.10.545.
- [49] MURARO A, HALKEN S, ARSHAD S H, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy[J]. *Allergy*, 2014, 69(5): 590-601. DOI:10.1111/all.12398.
- [50] CAMPBELL D, VALE S, SMITH J, et al. ASCIA-P5: Ascia guidelines for infant feeding and allergy prevention[J]. *Internal Medicine Journal*, 2016, 46(Suppl 4): 6. DOI:10.1111/imj.5_13197.
- [51] ZAWAWI F, CAMPISI P. Re: "Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel"[J]. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*, 2017, 118(4): 525-526. DOI:10.1016/j.anai.2017.01.022.
- [52] TURNER P J, FEENEY M, MEYER R, et al. Implementing primary prevention of food allergy in infants: new BSACI guidance published[J]. *Clinical and Experimental Allergy*, 2018, 48(8): 912-915. DOI:10.1111/cea.13218.
- [53] GREER F R, SICHERER S H, WESLEY BURKS A, et al. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(4): e20190281. DOI:10.1542/peds.2019-0281.
- [54] PALARETI G, LEGNANI C, COSMI B, et al. Early introduction of allergenic foods for the prevention of food allergy from an Asian perspective: an Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory & Immunology (APAPARI) consensus statement[J]. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2017, 29(1): 18-27. DOI:10.1111/pai.12820.
- [55] FLEISCHER D M, CHAN E S, VENTER C, et al. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2021, 9(1): 22-43. DOI:10.1016/j.jaip.2020.11.002.

- [56] PROVVEDINI D M, TSOUKAS C D, DEFTOS L J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes[J]. *Science*, 1983, 221: 1181-1183. DOI:10.1126/science.6310748.
- [57] REINHOLZ M, RUZICKA T, SCHAUBER J. Vitamin D and its role in allergic disease[J]. *Clinical & Experimental Allergy*, 2012, 42(6): 817-826. DOI:10.1111/j.1365-2222.2011.03923.x.
- [58] MURDACA G, GEROSA A, PALADIN F, et al. Vitamin D and microbiota: is there a link with allergies?[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(8): 4288. DOI:10.3390/ijms22084288.
- [59] YAMAMOTO E A, JØRGENSEN T N. Relationships between vitamin D, gut microbiome, and systemic autoimmunity[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 10: 3141. DOI:10.3389/fimmu.2019.03141.
- [60] CANTAREL B L, WAUBANT E, CHEHOUD C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators[J]. *Journal of Investigative Medicine*, 2015, 63(5): 729-734. DOI:10.1097/JIM.000000000000192.
- [61] LACK G. Update on risk factors for food allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 129(5): 1187-1197. DOI:10.1016/j.jaci.2012.02.036.
- [62] CAMARGO C A, CLARK S, KAPLAN M S, et al. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 120(1): 131-136. DOI:10.1016/j.jaci.2007.03.049.
- [63] VASSALLO M F, BANERJI A, RUDDERS S A, et al. Season of birth is associated with risk of food allergy in children[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2010, 125(2): AB217. DOI:10.1016/j.jaci.2009.12.849.
- [64] POOLE A, SONG Y, BROWN H, et al. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(7): 3270-3277. DOI:10.1111/jcmm.13607.
- [65] NWARU B I, AHONEN S, KAILA M, et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2010, 21: 29-37. DOI:10.1111/j.1399-3038.2009.00949.x.
- [66] ALLEN K, KOPLIN J, PONSONBY A L, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants[J]. *World Allergy Organization Journal*, 2013, 131(4): 1109-1116. DOI:10.1016/j.jaci.2013.01.017.
- [67] NEELAND M R, KOPLIN J J, DANG T D, et al. Early life innate immune signatures of persistent food allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 142(3): 857-864. DOI:10.1016/j.jaci.2017.10.024.
- [68] MILNER J D. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1): 27-32. DOI:10.1542/peds.114.1.27.
- [69] ROSENDAHL J, PELKONEN A S, HELVE O, et al. High-dose vitamin D supplementation does not prevent allergic sensitization of infants[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2019, 209: 139-145. DOI:10.1016/j.jpeds.2019.02.021.
- [70] POOLE A, SONG Y, BROWN H, et al. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(7): 3270-3277. DOI:10.1111/jcmm.13607.
- [71] HYPÖNEN E, BERRY D J, WJST M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE: a significant but nonlinear relationship[J]. *Allergy*, 2009, 64(4): 613-620. DOI:10.1111/j.1398-9995.2008.01865.x.
- [72] HOPPENBROUWERS T, HOGERVORST J H C, GARSSEN J, et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) in the prevention of food allergy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1118. DOI:10.3389/fimmu.2019.01118.
- [73] DUNSTAN J A, MORI T A, BARDEN A, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 112(6): 1178-1184. DOI:10.1016/j.jaci.2003.09.009.
- [74] PALMER D J, SULLIVAN T, GOLD M S, et al. Effect of *n*-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomized controlled trial[J]. *BMJ*, 2012, 344: e184. DOI:10.1136/bmj.e184.
- [75] CLAUSEN M, JONASSON K, KEIL T, et al. Fish oil in infancy protects against food allergy in Iceland-results from a birth cohort study[J]. *Allergy*, 2018, 73(6): 1305-1312. DOI:10.1111/all.13385.
- [76] VAHDANINIA M, MACKENZIE H, DEAN T, et al. ω -3 LCPUFA supplementation during pregnancy and risk of allergic outcomes or sensitization in offspring: a systematic review and meta-analysis[J]. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, 2019, 122(3): 302-313. DOI:10.1016/j.anaai.2018.12.008.
- [77] D'VAZ N, MELDRUM S J, DUNSTAN J A, et al. Postnatal fish oil supplementation in high-risk infants to prevent allergy: randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(4): 674-682. DOI:10.1542/peds.2011-3104.
- [78] GUNARATNE A W, MAKRIDES M, COLLINS C T. Maternal prenatal and/or postnatal *n*-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 7: CD010085. DOI:10.1002/14651858.CD010085.pub2.
- [79] SARTORIO M U A, PENDEZZA E, COPPOLA S, et al. Potential role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in pediatric food allergy[J]. *Nutrients*, 2022, 14(1): 1-13. DOI:10.3390/nu14010152.
- [80] FUCHS D. Antioxidant intake and allergic disease[J]. *Clinical and Experimental Allergy*, 2012, 42(10): 1420-1422. DOI:10.1111/j.1365-2222.2012.04077.x.
- [81] CASILLAS A M, HIURA T, LI N, et al. Enhancement of allergic inflammation by diesel exhaust particles: permissive role of reactive oxygen species[J]. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1999, 83: 624-629. DOI:10.1016/s1081-1206(10)62884-0.
- [82] LARROSA M, YAÑÉZ-GASCÓN M J, SELMA M V, et al. Effect of a low dose of dietary resveratrol on colon microbiota, inflammation and tissue damage in a DSS-induced colitis rat model[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57(6): 2211-2220. DOI:10.1021/jf803638d.
- [83] WEST C E, DUNSTAN J, MCCARTHY S, et al. Associations between maternal antioxidant intakes in pregnancy and infant allergic outcomes[J]. *Nutrients*, 2012, 4(11): 1747-1758. DOI:10.3390/nu4111747.
- [84] GOSTNER J M, BECKER K, UEBERALL F, et al. The good and bad of antioxidant foods: an immunological perspective[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2015, 80: 72-79. DOI:10.1016/j.fct.2015.02.012.
- [85] TUOKKOLA J, LAMMINSALO A, METSÄLÄ J, et al. Maternal antioxidant intake during pregnancy and the development of cows' milk allergy in the offspring[J]. *British Journal of Nutrition*, 2021, 125(12): 1386-1393. DOI:10.1017/S0007114520003633.
- [86] BROUGH H A, LANSER B J, SINDHER S B, et al. Early intervention and prevention of allergic diseases[J]. *Allergy*, 2022, 77(2): 416-441. DOI:10.1111/all.15006.

- [87] FREI R, AKDIS M, O'MAHONY L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2015, 31(2): 153-158. DOI:10.1097/MOG.000000000000151.
- [88] CANANI R B, NOCERINO R, TERRIN G, et al. Effect of *Lactobacillus* GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 129(2): 580-582. DOI:10.1016/j.jaci.2011.10.004.
- [89] CUKROWSKA B, CEREGRA A, MACIORKOWSKA E, et al. The effectiveness of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus 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. DOI:10.3390/nu13041169.
- [90] HOL J, VAN LEER E H G, ELINK SCHURMAN B E E, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 121(6): 1448-1454. DOI:10.1016/j.jaci.2008.03.018.
- [91] TANG M L K, PONSONBY A L, ORSINI F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 135(3): 737-744. DOI:10.1016/j.jaci.2014.11.034.
- [92] NOWAK-WĘGRZYŃ A, CHATCHATEE P, et al. Mechanisms of tolerance induction[J]. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2017, 70(2): 7-24. DOI:10.1159/000457915.
- [93] SAVILAHTI E, KUITUNEN M, VAARALA O. Pre and probiotics in the prevention and treatment of food allergy[J]. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 8(3): 243-248. DOI:10.1097/ACI.0b013e32822fffb134.
- [94] KALLIOMAKI M, SALMINEN S, POUSSA T, et al. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(4): 1109-1021. DOI:10.1016/j.jaci.2006.12.608.
- [95] KOPP M V, HENNEMUTH I, HEINZMANN A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(4): e850-e856. DOI:10.1542/peds.2007-1492.
- [96] LE B, YANG S H. Efficacy of *Lactobacillus plantarum* in prevention of inflammatory bowel disease[J]. *Toxicology Reports*, 2018, 5: 314-317. DOI:10.1016/j.toxrep.2018.02.007.
- [97] BO Y, LIANG X, SHENG L, et al. Exploration of the effect of probiotics supplementation on intestinal microbiota of food allergic mice[J]. *American Journal of Translational Research*, 2017, 9(2): 376-385.
- [98] ISMAIL I H, OPPEDISANO F, JOSEPH S J, et al. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2012, 23(3): 255-258. DOI:10.1111/j.1399-3038.2011.01239.x.
- [99] CANANI R B, SANGWAN N, STEFKA A T, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants[J]. *ISME Journal*, 2016, 10(3): 742-750. DOI:10.1038/ismej.2015.151.
- [100] GIBSON G R, ROBERFROID M B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics[J]. *Journal of Nutrition*, 1995, 17(2): 259-275. DOI:10.1079/NRR200479.
- [101] KUKKONEN K, SAVILAHTI E, HAAHTELA T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(1): 192-198. DOI:10.1016/j.jaci.2006.09.009.
- [102] CAMPS-BOSSACOMA M, PÉREZ-CANO F J, FRANCH À, et al. Gut microbiota in a rat oral sensitization model: effect of a cocoa-enriched diet[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 2017: 7417505. DOI:10.1155/2017/7417505.
- [103] ZHAO W, HO H E, BUNYAVANICH S. The gut microbiome in food allergy[J]. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2019, 122(3): 276-282. DOI:10.1016/j.anai.2018.12.012.
- [104] HALKEN S, MURARO A, DE SILVA D, et al. EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update)[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2021, 32(5): 843-858. DOI:10.1111/pai.13496.
- [105] NETTING M J, CAMPBELL D E, KOPLIN J J, et al. An Australian consensus on infant feeding guidelines to prevent food allergy: outcomes from the Australian infant feeding summit[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2017, 5(6): 1617-1624. DOI:10.1016/j.jaip.2017.03.013.
- [106] MARKO K, SEPPO S, HEIKKI A, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease- a randomised placebo-controlled trial[J]. *The Lancet*, 2001, 357: 1076-1079. DOI:10.1016/s0140-6736(00)04259-8.
- [107] RAUTAVA S, ARVILOMMI H, ISOLAURI E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants[J]. *Pediatric Research*, 2006, 60(2): 221-224. DOI:10.1203/01.pdr.0000228317.72933.db.
- [108] KUKKONEN K, SAVILAHTI E, HAAHTELA T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(1): 192-198. DOI:10.1016/j.jaci.2006.09.009.
- [109] TANG M L K, PONSONBY A L, ORSINI F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 135(3): 737-744. DOI:10.1016/j.jaci.2014.11.034.
- [110] TAYLOR A L, DUNSTAN J A, PRESCOTT S L. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(1): 184-191. DOI:10.1016/j.jaci.2006.08.036.
- [111] ABRAHAMSSON T R, JAKOBSSON T, BÖTTCHER M F, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(5): 1174-1180. DOI:10.1016/j.jaci.2007.01.007.
- [112] WEST C E, HAMMARSTRÖM M L, HERNELL O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2009, 20(5): 430-437. DOI:10.1111/j.1399-3038.2009.00745.x.
- [113] KIM J Y, KWON J H, AHN S H, et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2010, 21: e386-e393. DOI:10.1111/j.1399-3038.2009.00958.x.
- [114] CANANI R B, SANGWAN N, STEFKA A T, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants[J]. *The ISME Journal*, 2016, 10(3): 742-750. DOI:10.1038/ismej.2015.151.

- [115] BERNI CANANI R, DI COSTANZO M, BEDOGNI G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 139(6): 1906-1913. DOI:10.1016/j.jaci.2016.10.050.
- [116] PAPARO L, NOCERINO R, BRUNO C, et al. Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 2828. DOI:10.1038/s41598-019-38738-w.
- [117] HOL J, VAN LEER E H G, ELINK SCHURMAN B E E, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 121(6): 1448-1454. DOI:10.1016/j.jaci.2008.03.018.
- [118] GUO X, CHENG L, YANG S, et al. Pro-inflammatory immunological effects of adipose tissue and risk of food allergy in obesity: focus on immunological mechanisms[J]. *Allergologia et Immunopathologia*, 2020, 48(3): 306-312. DOI:10.1016/j.aller.2019.06.004.
- [119] HERSOUG L G, LINNEBERG A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance?[J]. *Allergy*, 2007, 62(10): 1205-1213. DOI:10.1111/j.1398-9995.2007.01506.x.
- [120] LÓPEZ-FANDIÑO R. Role of dietary lipids in food allergy[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, 60(11): 1797-1814. DOI:10.1080/10408398.2019.1602025.
- [121] HUSSAIN M, BONILLA-ROSSO G, KWONG CHUNG C K C, et al. High dietary fat intake induces a microbiota signature that promotes food allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 144(1): 157-170. DOI:10.1016/j.jaci.2019.01.043.
- [122] VIEIRA V J, RONAN A M, WINDT M R, et al. Elevated atopy in healthy obese women[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 82(3): 504-509. DOI:10.1093/ajcn.82.3.504.
- [123] VISNESS C M, LONDON S J, DANIELS J L, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the national health and nutrition examination survey 2005–2006[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009, 123(5): 1163-1169. DOI:10.1016/j.jaci.2008.12.1126.
- [124] LUO X, XIANG J, DONG X H, et al. Association between obesity and atopic disorders in Chinese adults: an individually matched case-control study[J]. *BMC Public Health*, 2013, 13(1): 12. DOI:10.1186/1471-2458-13-12.
- [125] IREI A V, SATO Y, LIN T L. Overweight is associated with allergy in school children of Taiwan and Vietnam but not Japan[J]. *The Journal of Medical Investigation*, 2005, 52(1/2): 33-40. DOI:10.2152/jmi.52.33.
- [126] GU Y J, GUO X Y, SUN S F, et al. High-fat diet-induced obesity aggravates food allergy by intestinal barrier destruction and inflammation[J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2022, 183(1): 80-92. DOI:10.1159/000517866.
- [127] GAO J X, LI T G, LIANG D, et al. Maternal obesity exacerbates the responsiveness of offspring BALB/c mice to cow's milk protein-induced food allergy[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2023, 12(3): 920-928. DOI:10.1016/j.fshw.2022.09.029.
- [128] XUE Y S, WANG H, DU M, et al. Maternal obesity induces gut inflammation and impairs gut epithelial barrier function in nonobese diabetic mice[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2014, 25(7): 758-764. DOI:10.1016/j.jnutbio.2014.03.009.
- [129] E-LACERDA R R, TEIXEIRA C J, BORDIN S, et al. Maternal obesity in mice exacerbates the allergic inflammatory response in the airways of male offspring[J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2902. DOI:10.3390/nu11122902.