

益生元、益生菌作用于变应性鼻炎的研究现状

白乐¹, 柳林整^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学第二附属医院(榆林市第一医院), 陕西 榆林

收稿日期: 2022年6月28日; 录用日期: 2022年7月27日; 发布日期: 2022年8月3日

摘要

变应性鼻炎是耳鼻喉科常见的鼻部疾病, 目前有关AR具体发病机制尚未明确, 多认为Th1/Th2平衡调节发生紊乱是AR发病的重要免疫学基础。肠道微生物能够影响和调节宿主的免疫系统, 故目前除了常规的治疗方法外, 益生菌、益生元在AR的治疗中也逐渐显示出了一定的作用。本文就益生元、益生菌作用于变应性鼻炎的研究现状做一综述, 为临床诊治提供依据。

关键词

变应性鼻炎, 益生菌, 益生元

Research Status of Effect of Prebiotics and Probiotics on Allergic Rhinitis

Le Bai¹, Linzheng Liu^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²The Second Affiliated Hospital of Yan'an University (The First Hospital of Yulin City), Yulin Shaanxi

Received: Jun. 28th, 2022; accepted: Jul. 27th, 2022; published: Aug. 3rd, 2022

Abstract

Allergic Rhinitis (AR) is a common nasal disease in Otorhinolaryngology. At present, the pathogenesis of Ar is not clear. It is considered that the disturbance of Th1/Th2 balance is the important immunological basis of Ar. Gut microbes can affect and modulate the host's immune system, so probiotics and prebiotic have been shown to play an important role in the treatment of Ar. This article reviews the research status of the effect of prebiotics and probiotics on allergic rhinitis, and provides basis for clinical diagnosis and treatment.

*通讯作者。

Keywords

Allergic Rhinitis, Probiotics, Prebiotics

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR), 又称过敏性鼻炎, 属于 I 型变态反应, 是特异性个体接触过敏原(变应原)后由免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)介导的介质(如组胺等)释放、并由 Th2 主导、肥大细胞和嗜酸性粒细胞及其他相关细胞等多种免疫活性细胞和细胞因子参与的鼻粘膜慢性非感染性炎性反应性疾病。其特征是与血清 IgE 水平升高相关的辅助型 T 细胞 2 (T helper cell type 2, Th2)主导的免疫反应。病理特征上表现为嗜酸性粒细胞(eosinophil granulocyte, EOS)和嗜碱性粒细胞(basophil granulocyte, BAS)在鼻黏膜组织的聚集。AR 的主要临床表现为打喷嚏、流鼻涕、鼻痒、鼻塞, 大部分患者可伴有眼瘙痒、流泪等[1] [2]。困扰患者的不仅有鼻部症状, 还有一些非鼻部症状, 睡眠差、注意力难集中、记忆力减低, 若不积极治疗还可能引起一些其他疾病。长期反复发作的症状会进一步导致疲劳、易怒、焦虑、抑郁等各种情绪和状况。不同程度影响患者的生活质量及工作效率, 给社会带来了一定的经济负担。

2. 肠道微生物和变应性鼻炎

2.1. 肠道微生物

肠道微生态是指肠道菌群的组成、结构、功能以及与宿主之间的相互作用, 它在人体健康、疾病的发生发展中起着重要的作用[3]。肠道菌群通过与宿主间的相互作用调控肠道稳态。各种原因导致的肠道稳态失衡将会影响人体的健康, 导致各种疾病的产生, 肠道菌群参与多种呼吸系统疾病的免疫反应过程。通过纠正肠道菌群等防治变应性鼻炎的发生, 已成为临床呼吸道过敏性病症研究热点。肠道菌群紊乱可破坏机体正常代谢, 引发机体免疫失衡, 并通过内毒素移位到体循环, 从而加剧全身性炎症, 与变应性鼻炎发生、发展相关联。呼吸道免疫调节机制破坏可进一步影响肠道菌群组成, 从而造成疾病恶化, 变应性鼻炎与肠道菌群之间的关系正在被逐渐揭示。

2.2. 变应性鼻炎与肠道菌群的关系

国内外多项研究表明肠道菌群失调和 AR 的发展之间存在联系。Lin Yihang 等通过采集 AR 患儿外周血检测血清总 IgE 和特异性 IgE 水平、对粪便样本进行细菌 DNA 提取和 16S rDNA 高通量测序。利用软件进行多样性分析、相对丰度计算和差异物种检测。发现变应性鼻炎患儿在发作期和对照期肠道菌群有不同的特点。臭杆菌科臭杆菌属相对丰度在发作期患儿中显著升高。血清总 IgE 阳性患儿卟啉单胞菌科相对丰度下降, 显著低于阴性患儿, 而脱硫代弧菌科 *Pyramidobacter* 属相对丰度增加。肠道微生物群与变应性鼻炎患儿血清总 IgE 水平升高有关, 特定微生物改变在患儿发病中发挥潜在作用[4]。

Zhou Mushi 等将 AR 和 HCs (健康控制)相关的肠道微生物组成和短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs)的差异进行比较。基于下一代测序分析肠道微生物 16S rRNA 基因序列。粪便样品中 SCFAs 采用气相色谱-质谱分析。得出结果: 与健康个体相比, AR 的肠道微生物组成在多样性和丰富度上有显著差

异。证明了 AR 中肠道微生物的组成和功能改变[5]。

微生物群在呼吸道变态反应性疾病中的作用越来越引起人们的重视。一些证据表明, 变应性疾病的发展可能导致肠道微生物群组成的不平衡。与移植小鼠相比, 无菌小鼠表现出过度的气道过敏反应, 提示微生物与宿主的相互作用在变应性疾病的发生中起着重要作用。益生菌调节先天性和适应性炎症免疫反应, 通常作为饮食补充剂, 提供健康的胃肠道疾病的好处。益生菌可作为免疫调节剂和宿主防御通路的激活剂[6]。

Watts Annabelle M 等认为独特的肠道微生物定植模式与婴儿变应性疾病的发病有关, 确没有足够的证据来确定异常的微生物组成模式是否持续存在于成年变应性鼻炎患者中, 以比较成年患者和对照之间的肠道微生物组成。于是通过 16s rRNA 基因的 V3-V4 高变区的下一代测序, 比较 57 名成年患者和 23 名对照的粪便样品中的肠道微生物组成。发现成人患者具有不同的肠道微生物组特征, 与对照相比, 微生物多样性降低, 且某些微生物的丰度改变。这项研究的结果提供了证据, 独特的肠道微生物模式发生在患者成年期, 并需要进一步的机制研究的形式进行检查[7]。

3. 益生元、益生菌与变应性鼻炎

3.1. 益生菌、益生元的定义

益生菌是一类可在肠道内定植、改善人体微生态平衡, 从而发挥有益作用并具有生物活性的微生物的总称。大多数益生菌是与人类肠道天然存在的有益菌相似的细菌, 且已在多种胃肠道疾病中得到广泛研究, 其中包括乳酸杆菌、双歧杆菌和酿酒酵母菌。具有改善肠胃、防治腹泻、增强人体免疫力等功效[8]。

益生元是一类不能被人体消化、吸收的物质, 但能够作为底物被肠道正常菌群利用, 选择性刺激肠内一种或几种细菌的生长并提高其活性。益生元是一类可以改善宿主健康的功能物质。目前常用的益生元是功能性低聚糖, 一般由 2~10 个单糖分子组成, 具有一定功能特性, 属于寡糖类物质[9][10]。作为益生菌的养料, 益生元选择性刺激益生菌繁殖、促进代谢, 赋予益生菌在菌群中的优势, 从而有益宿主健康[11]。益生菌和益生元对维持肠道运转稳定和人体微生态健康具有重要意义。益生元与益生菌组合使用, 具有协同增效的优势, 益生元是益生菌的养料, 并且具有选择刺激益生菌生长、激活益生菌代谢, 赋予益生菌优势性能。有研究指出, 益生元的使用可增加益生菌单独使用的功效, 提高其活菌数以及产酸能力, 促进其代谢产物的增加[12]。

3.2. 益生元、益生菌对肠道菌群的影响

肠道菌群由存在于肠道中的微生物组成, 可能会因饮食、生活方式、接触毒素和使用抗生素而发生改变, 疾病、健康、免疫系统和微生物群变化之间存在关联。益生菌的功效可以是物种、剂量和疾病特异性的, 治疗的持续时间取决于临床适应证。益生菌能改善患者肠道菌群结构紊乱[13][14], 丰富菌群多样性[15]。益生菌在改善宿主的自然平衡、健康方面发挥着有益的作用。它主要通过调节肠道菌群, 参与多种疾病的免疫调节, 改善肠粘膜的生理功能, 从而影响宿主的健康[16]。益生菌能够对免疫相关基因的表达、炎症途径活性和免疫标记物水平产生影响, 通过附着于上皮细胞和阻断病原体的粘附来抑制病原体定植。目前已提出几种益生菌稳定肠屏障功能的潜在机制。有研究表明, 微生态制剂会影响肠道微生物, 从而影响疾病的发生与健康状态[17]。益生菌参与维持人类健康和一系列对临床治疗的生理反应, 包括益生菌本身刺激肠道, 共聚合肠道竞争性抑制病原体, 治疗过敏反应, 直接刺激免疫细胞产生免疫反应, 益生菌产生次级代谢产物, 可调节免疫信号传导途径参与免疫反应, 抗炎和止泻效应, 预防心血管疾病等[18]。益生菌和益生元可改善肠道微生物组成和调节机体免疫, 促进免疫耐受, 从而改善 AR。

自从“卫生假说”这一理论逐渐用于解释变应性疾病的发病机制后,人们认识到肠道微生物与变应性疾病有着莫大关联。于是,一部分学者开始尝试研究通过补充益生菌或益生元维持肠道稳态,是否能对局部及全身免疫进行调节,从而对变应性疾病有预防或治疗作用。不同种类的益生菌能通过促进肠道免疫成熟、加强固有免疫、维持 Th1/Th2 免疫平衡、增强调节性 T 细胞功能及降低血清 IgE 等诸多途径调节机体免疫。

肠道菌群在免疫发育中发挥重要作用,可能在变应性疾病的发生发展中发挥作用。因此,益生元、益生菌控制肠道菌群可能为变应性疾病的预防或治疗提供途径。益生菌单独或联合使用(合生菌)在体内外均能影响肠道菌群,调节免疫应答。肠道微生物能够影响和调节宿主的免疫系统,从而对环境和膳食抗原产生免疫耐受,保护机体免受病原体的侵害。

3.3. 益生菌预防治疗变应性疾病的可能机制

益生菌预防治疗变应性疾病的机制目前仍未研究清楚,根据一些动物实验的研究结果,可推断出以下几种可能机制:通过调节胃肠道环境,使胃肠道达到稳态平衡;通过诱导免疫细胞释放细胞因子,改变 Th1/Th2 平衡,从而促进 Th1 型免疫反应,抑制 Th2 型免疫反应;通过增强调节性 T 细胞的优势,调节免疫反应;减少过敏介质 IL-13、IgE、IL-4、IgG1 和 IgG2a 等的表达,同时增加 IgA、IL-10、IFN- γ 、TGF-B 等的表达;通过改变过敏原受体(TLR)的敏感性,缓解过敏症状;在基因水平上改变 mRNA 的表达量,增强过敏耐受性等等[19]。

健康的微生物素与免疫系统相互作用导致机体稳态,因为微生物素含量失调和多样性丧失可能导致疾病的发展。由于益生菌能够帮助和修改微生物素构成,目前益生菌被广泛用于不同胃肠道、炎症性疾病以及最近出现的呼吸道疾病的预防和治疗。基于此, Jamalkandi Sadegh Azimzadeh 等最后总结得出结论益生菌可能对变应性疾病有益[20]。Kajal Farahmandi 等[21]分析显示,益生菌对一些临床和免疫学测定变应性鼻炎有轻微改善。Yan Shuiping 等[22]也通过对比得出结论:与安慰剂组相比,益生菌组患者的生活质量和症状均有明显改善,为益生菌在临床上的应用提供了新的途径。

益生菌可能通过抗炎和免疫调节作用阻止过敏反应的发生。Anania Caterina 等[23]用动物双歧杆菌 subsp 混合液进行预防性治疗。用鼻部症状评分(Nasal Symptom score, NSS)来评估益生菌或安慰剂治疗前后 AR 的严重程度。发现益生菌治疗后,干预组患者的 NSS 显著降低,且同组患者的药物治疗摄入量显著降低。

Mårtensson Anders 等[24]通过实验发现由鼠李糖乳杆菌 SP1、副干酪乳杆菌 101/37、乳酸乳球菌 L1A 组成的复合益生菌的鼻腔局部给药,虽然可能引发轻微的先天免疫反应,但仍是安全的,并不影响变应性鼻炎的生活质量、症状或体征。

Ahmed Mubashir 等[25]为确定益生菌(副干酪乳杆菌, LP-33)的疗效,并与西替利嗪治疗 5 岁以下儿童常年性变应性鼻炎进行比较。共分析了 212 名儿童,得出结论:益生菌(LP-33)对 5 岁以下儿童治疗常年性变应性鼻炎与西替利嗪同样有效。益生菌对治疗变应性鼻炎有额外的好处,且不会对研究报告的儿童造成任何重大副作用。

陈志凌[26]、谭燕萍等[21]的实验都表明,益生菌可以改善儿童 AR 患者的鼻部、眼部过敏症状,改善呼吸道及皮肤症状,从而提高生活质量。

同时,一些研究表明,在常规治疗的基础上采用益生菌联合治疗 AR,可有效改善 AR 鼻部症状,减少困扰,值得临床推广应用[27] [28] [29] [30]。

Ried Karin 等[31]发现连续服用 10~12 周益生菌制剂,可以有效减少花粉热症状,如流鼻涕和眼睛发痒,并改善生活质量和免疫参数,同时耐受性良好。

Anania Caterina 等[23]为了确定含有动物双歧杆菌亚种的益生菌混合物是否可以预防性治疗 AR、减轻 AR 患儿的症状和药物使用的需要。通过给予干预组的患者在与儿童最敏感的过敏原存在有关的症状发作前 3 个月接受治疗, 每天服用含有动物双歧杆菌亚种的益生菌混合口服给药。使用 NSS 评估治疗前后的症状严重程度。结果发现当作为预防性治疗时, 乳酸 BB12 和屎肠球菌 L3 的混合物在统计学上减少了 AR 的体征和症状, 并显著降低了常规治疗的需要。

但 Meirlaen Lien 等[32]发现虽然在控制良好的条件下进行的动物研究有大量证据表明, 筛选出的益生菌菌株可能在预防变应性疾病方面有益处, 但婴儿临床研究(包括给药前和给药后)的结果却令人失望。后者可能与环境、菌株选择和用量、给药时机和遗传背景等多重混杂因素有关。在小儿变应性鼻炎的预防中, 推荐给益生菌、益生元或合生元的证据很少。

Sadeghi Shabestari Mahnaz 等[33]的为探讨益生菌作为辅助药物添加到标准治疗中对 AR 的治疗作用, 将 28 例年龄 > 15 岁的 AR 患者随机分为益生菌组和对照组。益生菌组给予 AR 标准治疗, 每 12 小时服用益生菌胶囊, 连续服用 8 周; 对照组给予 AR 标准治疗, 服用安慰剂胶囊。结果发现益生菌的使用对 AR 患者的无明显影响。

尽管针对其有力的免疫调节作用来说, 益生菌对变应性疾病是有益的, 但目前众说纷纭的临床研究结果, 还不能将益生菌作为变应性疾病的一项常规预防或治疗手段。总之, 肠道微生物在诱导和维持机体免疫平衡及影响变应性疾病发病方面具有重要意义, 而生命早期, 错综复杂的影响肠道微生物稳态的因素均可调节机体免疫状态, 影响生命后期变应性疾病的发病。益生菌和益生元作为调节肠道微生物的活性成分, 有望成为变应性疾病的一项干预手段。

4. 总结与展望

由于传统的治疗变应性鼻炎的药物可能会引起副作用, 从而影响患者的生活质量, 因此寻找其他治疗方法是很有意义的。肠道微生物构成十分复杂, 目前对菌群和宿主之间相互作用的探索尚处于起步阶段, 这些相互影响极其复杂, 其中任何局部改变均可能对机体健康造成影响。益生菌对人体有多种促进作用, 益生菌在变应性疾病中的作用越来越受到人们的重视。上述结果可以看出, 益生菌对变应性疾病的预防和治疗有一定的作用。但是仍有许多问题: 一部分研究结果显示益生菌无效、研究结果存在不一致性和不稳定性; 益生菌种类众多, 变应性疾病也多种多样, 特定益生菌与不同变应性疾病之间的联系还不确定, 且不同人体质对益生菌的反应也不一样; 益生菌对变应性疾病的具体作用机制还不清楚, 导致目前还没有统一的治疗效果评价方法, 加大了治疗效果评价难度。因此, 在今后的研究中, 使用特定有效的益生菌株, 采用统一有效的方法和标准, 更能推进对益生菌在变应性疾病预防和治疗中作用的研究。不同菌种的以及益生菌的剂量和持续使用时间, 如何去除变应性鼻炎的症状表现出的高安慰剂反应, 未来的研究可以澄清这些问题。

参考文献

- [1] 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. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129.
- [2] 王学艳, 祁海, 张罗. 从全球变应性鼻炎流行趋势看加强变应性鼻炎防治的中国行动[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4): 373-378.
- [3] Gao, X.Y., Xie, Q.H., Liu, L., et al. (2017) Metabolic Adaptation to the Aqueous Leaf Extract of *Moringa oleifera* Lam.-Supplemented Diet Is Related to the Modulation of Gut Microbiota in Mice. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 3, 312-315. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8233-5>
- [4] Lin, Y.H., Rui, X.Q. and Li, Y.J. (2020) Role of Gut Microbiota in Children with Allergic Rhinitis with High Serum Total IgE Level. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*, 34, 1123-1128.

- [5] Zhou, M.S., Zhang, B., Gao, Z.L., Zheng, R.P., *et al.* (2021) Altered Diversity and Composition of Gut Microbiota in Patients with Allergic Rhinitis. *Microbial Pathogenesis*, **161**, Article ID: 105272. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105272>
- [6] Huang, J.L., Zhang, J., Wang, X.Z., Jin, Z.H., Zhang, P.P., Su, H. and Sun, X. (2022) Effect of Probiotics on Respiratory Tract Allergic Disease and Gut Microbiota. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 821900.
- [7] Watts, A.M., West, N.P., Zhang, P., Smith, P.K., Cripps, A.W. and Cox, A.J. (2021) The Gut Microbiome of Adults with Allergic Rhinitis Is Characterised by Reduced Diversity and an Altered Abundance of Key Microbial Taxa Compared to Controls. *International Archives of Allergy and Immunology*, **182**, 94-105. <https://doi.org/10.1159/000510536>
- [8] 肖平, 吕嘉栎, 沈文. 益生菌的保健功能及其在食品中的应用概述[J]. 食品科技, 2009, 34(10): 23-26.
- [9] 郭晔, 邢志凯, 李蒙, 胡晓璐, 吴霞, 陈历水, 米双利. 植物益生元对肠道菌群的调节及对机体糖代谢吸收的影响[J]. 农产品加工, 2020(6): 52-57.
- [10] 徐海燕, 张和平. 益生菌、益生元的研究进展[J]. 中华炎性肠病杂志, 2019(3): 213-216.
- [11] 王闪闪. 基于人肠道微生物体外发酵模型的益生元和益生菌的功能评价和配伍研究[D]: [硕士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2020. <https://doi.org/10.27169/d.cnki.gwqgu.2020.000295>
- [12] 王新, 王利, 王青云, 王占东, 张居典. 益生元对益生菌生长代谢的研究[J]. 食品安全导刊, 2022(7): 76-79.
- [13] 靳政玺, 黎曼, 王红梅, 周钧, 陈强. 益生菌对维持性血液透析的慢性便秘患者肠道菌群及生存质量的影响[J]. 中国血液净化, 2022, 21(4): 244-248.
- [14] 林旋霞, 黄汉伟, 吴仁, 吴静, 顾秀兰, 詹永颖, 苏琼. 益生菌对妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗及肠道菌群结构的影响[J]. 中国医药导报, 2022, 19(9): 70-74.
- [15] 覃振斌, 熊晓妍, 莫红芳, 何东贤, 虞霖田. 复合益生菌对清远麻羽雏鸡生长性能、血清免疫指标及肠道菌群的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2022(7): 105-112. <https://doi.org/10.13881/j.cnki.hljxmsy.2021.07.0256>
- [16] 唐曼玉, 王晚晴, 强敬雯, 华威, 武双, 李亚丽, 甄新, 李春庚, 程艳玲. 益生菌与肠道菌群、免疫调节的相互作用与机制研究进展[J/OL]. 食品工业科技, 1-12. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1759.TS.20220608.1825.003.html>, 2022-07-12.
- [17] 王天威, 滕坤玲, 刘刚, 刘亚勇, 张欣, 董恩球, 印遇龙, 钟瑾. 微生态制剂对断奶仔猪肠道健康的影响及作用机制[J]. 中国科学: 生命科学, 2019, 49(2): 97-107.
- [18] 高可染, 马海然, 李洪亮, 高鹏, 许龙. 益生菌在胃肠道内作用机理研究现状综述[J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(5): 194-204. <https://doi.org/10.19804/j.issn1006-2513.2022.05.026>
- [19] 王磊, 张影, 曾明. 益生菌与过敏性疾病的预防和治疗进展[J]. 中国药事, 2018, 32(4): 510-515. <https://doi.org/10.16153/j.1002-7777.2018.04.014>
- [20] Jamalkandi, S.A., Ahmadi, A., Ahrari, I., Salimian, J., Karimi, M. and Ghanei, M. (2020) Oral and Nasal Probiotic Administration for the Prevention and Alleviation of Allergic Diseases, Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nutrition Research Reviews*, **34**, 1-16. <https://doi.org/10.1017/S0954422420000116>
- [21] Farahmandi, K., Mohr, A.E. and McFarland, L.V. (2022) Effects of Probiotics on Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **36**, No. 4.
- [22] Yan, S.P., Ai, S., Huang, L.Z., Qiu, C.X., Zhang, F.T., He, N.X., Zhuang, X.L. and Zheng, J. (2022) Systematic Review and Meta-Analysis of Probiotics in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergologia et Immunopathologia*, **50**, 24-37. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i3.507>
- [23] Anania, C., Di Marino, V.P., Olivero, F., De Canditiis, D., Brindisi, G., Iannilli, F., De Castro, G., Zicari, A.M. and Duse, M. (2021) Treatment with a Probiotic Mixture Containing *Bifidobacterium animalis* Subsp. *Lactis* BB12 and *Enterococcus faecium* L3 for the Prevention of Allergic Rhinitis Symptoms in Children: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, **13**, 1315. <https://doi.org/10.3390/nu13041315>
- [24] Mårtensson, A., Nordström, F., Cervin, H.C., Lindstedt, M., Sakellariou, C., Cervin, A. and Greiff, L. (2022) Nasal Administration of a Probiotic Assemblage in Allergic Rhinitis: A Placebo-Controlled Crossover Experimental Study. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, **52**, 774-783. <https://doi.org/10.1111/cea.14098>
- [25] 陈志凌. 益生菌治疗儿童变应性鼻炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2021, 29(6): 446-449. <https://doi.org/10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2021.06.011>
- [26] 谭燕萍, 李景新, 欧晓华, 陈锡传. 益生菌对支气管哮喘伴变应性鼻炎患儿 Th17/Treg 免疫平衡的调控作用研究[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(2): 242-244.

- [27] 赵飞琴, 徐新齐. 益生菌联合孟鲁司特钠颗粒治疗过敏性哮喘伴变应性鼻炎患儿的疗效及免疫因子的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(23): 3736-3737.
- [28] 易晓雯, 陈菲, 黄丽敏. 益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗支气管哮喘伴变应性鼻炎的临床研究[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(5): 511-512+515.
- [29] 高晓平, 樊建华. 益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗支气管哮喘伴变应性鼻炎的临床疗效及对免疫功能影响研究[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(21): 2662-2665.
- [30] 谭燕萍, 李景新, 欧晓华, 陈锡传. 益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片对支气管哮喘伴变应性鼻炎患儿外周血 Th_(17)/Treg 免疫平衡的影响[J]. 中国药业, 2019, 28(15): 64-67.
- [31] Ried, K., Travica, N., Paye, Y. and Sali, A. (2022) Effects of a Probiotic Formulation on Seasonal Allergic Rhinitis in Adults—A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial: The Probiotics for Hay Fever Trial. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 887978. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.887978>
- [32] Meirlaen, L., Levy, E.I. and Vandenplas, Y. (2021) Prevention and Management with Pro-, Pre- and Synbiotics in Children with Asthma and Allergic Rhinitis: A Narrative Review. *Nutrients*, **13**, 934. <https://doi.org/10.3390/nu13030934>
- [33] Sadeghi, S.M., *et al.* (2020) Effect of Probiotics on Allergic Rhinitis: A Randomized, Controlled, Clinical Trial. *Galen Medical Journal*, **9**, e1918-e1918.