

乳酸杆菌的免疫调节及抗过敏作用研究*

沈曦¹, 李鸣¹, 石磊², 龄南³, 何苗¹, 王舒悦¹, 何方^{1△}

1. 四川大学华西公共卫生学院 营养与食品卫生及毒理学系(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 营养科(成都 610041);
3. 河北一然生物科技有限公司(石家庄 050800)

【摘要】 目的 探索乳酸杆菌的免疫调节及其抗过敏作用。方法 将雄性 BALB/C 小鼠随机分为空白对照组和干预组(每组 24 只)。采用灌胃方式,分别连续投用乳酸杆菌植物乳杆菌 LP45、嗜酸乳杆菌 La28、嗜酸乳杆菌 6091、鼠李糖乳杆菌 GG 共 28 d。于 14 d、28 d 分别用测定免疫脏器系数与血清 Th1 细胞因子〔干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-12〕、Th2 细胞因子(IL-6)含量的方法分析和对比受试菌株的免疫调节作用。对在免疫调节作用上有差异的菌株,利用卵清蛋白(OVA)和氢氧化铝致敏的 BALB/C 小鼠过敏模型进一步评价其抗过敏作用。将雄性 BALB/C 小鼠随机分为空白对照组、OVA 阳性对照组和 2 个菌株干预组,采用 ELISA 法测定血清总 IgE 含量。结果 供试 4 个菌株干预组的免疫脏器系数差异无统计学意义;14 d、28 d 时嗜酸乳杆菌 La28 组血清 IL-6 含量均低于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);28 d 时嗜酸乳杆菌 6091 组血清 IL-6 含量低于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在抗过敏作用评价实验中,嗜酸乳杆菌 La28 组血清总 IgE 含量高于空白对照组,低于 OVA 阳性对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 4 个菌株中嗜酸乳杆菌 La28 与 6091 具有免疫调节作用,其中嗜酸乳杆菌 La28 可能具有抗过敏作用,可能的相关机制为抑制 Th2 细胞活性,从而影响 Th1/Th2 平衡。

【关键词】 乳酸杆菌 免疫调节作用 抗过敏作用

The Immunomodulatory and Anti-allergy Effects of Lactobacilli SHEN Xi¹, LI Ming¹, SHI Lei², LING Nan³, HE Miao¹, WANG Shu-yue¹, HE Fang^{1△}. 1. Department of Nutrition and Food Hygiene, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Clinical Nutrition, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Hebei Inatural Biological Technology Co., Ltd., Shijiazhuang 050800, China

△ Corresponding author, E-mail: nrb47389@nifty.com

【Abstract】 Objective This study was conducted to evaluate the potent immunomodulatory effects of *Lactobacilli* and their possible anti-allergic effects. **Methods** *Lactobacillus plantarum* LP45 (LP45), *Lactobacillus acidophilus* La28 (La28), *Lactobacillus acidophilus* 6091 (6091), *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) were orally administrated to male BALB/C mice, respectively for 28 d. The immune organ index, serum Th1 cytokines [interferon- γ (IFN- γ), interleukin-12 (IL-12)] and Th2 cytokines IL-6 of the tested mice were analyzed with ELISA after intervention. Furthermore, La28, 6091 were also orally fed to ovalbumin (OVA)-sensitized male BALB/C. The serum total IgE of the tested mice was analyzed with ELISA after intervention. **Results** No statistical difference was found in immune organ index among the tested four strains. La28 significantly decreased serum IL-6 of the tested mice after 14 d and 28 d compared to those in control ($P < 0.05$). After 28 d, 6091 also significantly reduced serum IL-6 of the tested mice ($P < 0.05$). La28 significantly suppressed the increase of serum total IgE of the tested mice ($P < 0.05$). **Conclusion** The present study indicates that the immunomodulatory effects of *Lactobacilli* might be strain-dependent. Among the tested strains of *Lactobacilli*, La28 and 6091 may have possibility to influence the Th2 immunity of host animal. La28 may also posse potent ability to alter IgE mediated allergy by the way to affect Th1 / Th2 balance of host animal.

【Key words】 *Lactobacilli* Immunomodulatory effect Anti-allergy effect

乳酸菌是一类发酵碳水化合物产乳酸的细菌总称,常为革兰阳性,厌氧或兼性厌氧,不产生芽孢。在

细菌系统分类学上,乳酸菌包括至少 18 个属,其中功能研究较多的有乳杆菌属(*Lactobacillus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、肠球菌属(*Enterococcus*)、链球菌属(*Streptococcus*)等^[1]。研究已发现多数乳酸菌都具有健康促进作用,如免疫

* 国家自然科学基金(No. 81372982)资助

△ 通讯作者, E-mail: nrb47389@nifty.com

调节、防治过敏性疾病、预防癌症等功能^[2]。通常乳酸杆菌的免疫调节作用与其抗过敏作用是相互联系、密不可分的,已有不少研究指出机体免疫系统中 I 型辅助 T 细胞(Th1 细胞)/II 型辅助 T 细胞(Th2 细胞)平衡的失衡,特别是平衡倾向于 Th2 细胞,是过敏性疾病发生的重要机制之一,乳酸杆菌进入机体后,通过其免疫调节作用,恢复机体的 Th1/Th2 细胞平衡,从而实现过敏性疾病的防治作用^[3]。

乳杆菌属是目前发酵行业应用较多的一类乳酸杆菌,包括嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)、植物乳杆菌(*L. plantarum*)、鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*)、干酪乳杆菌(*L. casei*)等近 10 个种,有研究发现虽然同属于乳杆菌属,但不同种类的乳杆菌其功能也不尽相同^[4]。

本次实验选取几株不同种类的乳杆菌,通过动物实验筛选具有免疫调节作用的菌株,并利用小鼠卵清白蛋白(OVA)致敏模型进一步评价其抗过敏作用,旨在筛选出较好的抗过敏乳杆菌,探讨不同种类的乳杆菌属菌株间差异,为进一步研究菌株免疫调节及抗过敏作用机制提供依据。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 试剂 卵清白蛋白(OVA)(Sigma, 美国), 氢氧化铝[Al(OH)₃]分析纯(Sigma, 美国), 磷酸盐缓冲液(PBS)(Thermo, 进口分装), 小鼠白细胞介素(IL)-6、IL-12、干扰素-γ(IFN-γ)ELISA 检测试剂盒(R&D, 美国), 小鼠总免疫球蛋白 E(IgE)ELISA 试剂盒(YAMASA, 日本)。

1.1.2 实验动物及饲养 SPF 级 BALB/C 小鼠, 雄性, 6~8 周龄(体质量 18~20 g), 购自四川省达硕实验动物有限责任公司[许可证号: SCYK(川)2015-030]。BALB/C 小鼠适应性喂养 1 周, 均饲养于塑料笼中, 给予标准膳食, 自由饮水。环境温度: (24±1) °C, 湿度: (55±10)%。

1.1.3 实验菌株 植物乳杆菌 LP45 (*L. plantarum* LP45)、嗜酸乳杆菌 La28 (*L. acidophilus* La28), 购自河北一然生物科技有限公司, 嗜酸乳杆菌 6091 (*L. acidophilus* 6091) 购自四川省食品发酵工业研究设计院, 鼠李糖乳杆菌 GG 株(*L. rhamnosus* GG, LGG)分离自市场已有产品。各菌株菌粉均严格冷冻保存, 保证菌数不变, 实验前经过平板计数验证菌粉中菌量达到厂家标示浓度。灌胃所用菌液按照厂家标示浓度稀释至所需实验浓

度, 现配现用。

1.2 实验方法

1.2.1 菌株免疫调节作用的筛选

1.2.1.1 动物分组及处理 将 120 只小鼠随机分为 5 组(每组 24 只), 即空白对照组、LGG 干预组、LP45 干预组、La28 干预组、6091 干预组。菌株干预组每日每只小鼠分别给予 0.2 mL 含菌量为 10⁹ CFU(绝对含菌量)的不同菌液灌胃, 空白对照组每日每只小鼠给予 0.2 mL 生理盐水灌胃。

1.2.1.2 取材与检测 灌胃前称取小鼠体质量。分别于灌胃 14 d 和 28 d 时处死小鼠(每个时间点每组各处死一半小鼠), 处死小鼠前称取最后 1 次体质量, 用于计算脏器系数。处死后, 无菌剥离小鼠胸腺及脾脏, 去除周围结缔组织, 用滤纸吸净脏器表面血液后称重, 由公式“免疫脏器系数(immune organ index, IOI) = 胸腺或脾脏质量(mg)/体质量(g)”计算免疫脏器系数。采用眼球取血法收集小鼠血液, 室温静置 30 min 后, 离心 1 000 r/min×10 min, 收集上清液冻存于-80 °C 备用。分别用 IL-6、IL-12、IFN-γ ELISA 试剂盒进行血清细胞因子的测定, 具体测定步骤参照试剂盒说明书完成。

1.2.2 菌株抗过敏作用评价

1.2.2.1 OVA 配制 小鼠过敏模型致敏与激发所用 OVA 自行配制, 配制方法如下: 400 μg OVA 溶于 1 mL PBS 中; 400 mg Al(OH)₃ 配于 10 mL PBS 中形成混悬液, 并用超声破碎仪破碎 10 min; 使用时将 OVA 溶液和 Al(OH)₃ 混悬液等体积混合, 配得浓度为 200 μg/mL OVA、20 mg Al(OH)₃/mL 的混悬液, 现配现用^[5]。

1.2.2.2 动物分组及过敏模型建立 将 48 只小鼠随机分为 4 组(每组 12 只), 即空白对照组、OVA 阳性对照组、LP45 干预组、La28 干预组。菌株干预组每只小鼠每次分别给予 0.2 mL 含菌量为 10⁹ CFU 的不同菌液灌胃, 空白对照组及 OVA 阳性对照组每只小鼠每次给予 0.2 mL 生理盐水灌胃, 每 2 d 灌胃 1 次。分别于实验开始后第 8 d、第 22 d、第 29 d、第 36 d 对 OVA 阳性对照组和各菌株干预组小鼠进行腹腔 OVA 注射, 每只小鼠每次注射 0.1 mL 配制好的 OVA 混悬液, 空白对照组小鼠不进行腹腔注射。于最后 1 次腹腔 OVA 注射 7 d 后处死各组小鼠。

1.2.2.3 取材与检测 灌胃前称取小鼠体质量, 采用尾部动脉法收集小鼠血液; 实验结束处死小鼠前称取最后 1 次体质量, 采用眼球取血法收集小鼠血

液。室温静置 30 min 后,离心 1 000 r/min, 10 min,收集血清冻存于-80 °C 备用。采用小鼠血清总 IgE ELISA 试剂盒测定血清总 IgE 浓度,具体测定步骤参照试剂盒说明书。

1.3 统计学方法

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用方差分析(两两比较采用 Student-*t* 检验或 Dunnett-*t* 检验), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株免疫调节作用筛选

2.1.1 小鼠体质量及一般情况 结果见表 1。实验结束时,各组小鼠体质量差异无统计学意义,体质量增长差异也无统计学意义。体质量增长均为正,

表明各组菌株对小鼠无毒性。实验期间小鼠生长状况良好,无明显腹泻等不良表现,未出现中毒症状,6091 菌株组出现 2 只自然死亡。

2.1.2 小鼠免疫脏器系数 结果见表 2。实验结束时,各组小鼠免疫脏器系数差异无统计学意义。

2.1.3 小鼠血清细胞因子 结果见表 3。14 d 及 28 d 时各组小鼠血清 IL-12、IFN- γ 均低于试剂盒检测限,未检出。14 d 时,La28 菌株组的血清 IL-6 浓度低于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

28 d 时,La28 菌株组和 6091 菌株组的血清 IL-6 浓度低于空白对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。14 d 和 28 d 时,LGG 菌株组和 LP45 菌株组血清 IL-6 含量与空白对照组比较差异均无统计学意义。

表 1 菌株免疫调节实验结束时小鼠体质量及实验前后体质量增长

Table 1 Body mass and body mass increase after immunomodulatory treatment in mice

Group	n	Body mass (g)			
		14 d	$\Delta 14 \text{ d} - 0 \text{ d}$	28 d	$\Delta 28 \text{ d} - 0 \text{ d}$
Blank control	12	27.05 \pm 2.18	2.00 \pm 1.64	27.46 \pm 2.12	2.7 \pm 1.35
LGG	12	26.46 \pm 1.47	1.66 \pm 1.84	28.38 \pm 2.28	3.22 \pm 1.59
LP45	12	26.17 \pm 1.95	1.49 \pm 0.97	28.54 \pm 2.88	3.23 \pm 1.19
La28	12	26.65 \pm 1.67	1.44 \pm 1.48	27.82 \pm 2.81	2.96 \pm 1.20
6091	10	26.70 \pm 2.21	1.10 \pm 1.11	27.43 \pm 1.69	3.23 \pm 1.52

表 2 小鼠免疫器官的脏器系数(mg/g)

Table 2 Immune organ index (IOI) of mice (mg/g)

Group	n	Immune organ index (IOI) (mg/g)			
		Spleen IOI at 14 d	Thymus IOI at 14 d	Spleen IOI at 28 d	Thymus IOI at 28 d
Blank control	12	3.67 \pm 0.47	2.02 \pm 0.69	3.88 \pm 0.44	1.52 \pm 0.30
LGG	12	3.38 \pm 0.43	1.75 \pm 0.38	3.81 \pm 0.37	1.60 \pm 0.34
LP45	12	3.38 \pm 0.43	1.93 \pm 0.42	4.10 \pm 0.96	1.78 \pm 0.25
La28	12	3.38 \pm 0.44	1.70 \pm 0.34	3.96 \pm 0.49	1.53 \pm 0.40
6091	10	3.60 \pm 0.34	1.79 \pm 0.36	3.90 \pm 0.44	1.58 \pm 0.16

表 3 小鼠血清细胞因子浓度(pg/mL)

Table 3 Concentration of serum cytokines in mice (pg/mL)

Group	n	14 d			28 d		
		IL-6	IL-12	IFN- γ	IL-6	IL-12	IFN- γ
Blank control	12	13.67 \pm 2.78	N. D	N. D	15.09 \pm 0.78	N. D	N. D
LGG	12	15.09 \pm 4.30	N. D	N. D	16.41 \pm 6.25	N. D	N. D
LP45	12	11.92 \pm 1.96	N. D	N. D	14.45 \pm 2.65	N. D	N. D
La28	12	9.82 \pm 1.38*	N. D	N. D	9.26 \pm 1.74*	N. D	N. D
6091	10	11.20 \pm 3.03	N. D	N. D	9.97 \pm 0.59*	N. D	N. D

* $P < 0.05$, vs. blank control group at the same time point; N. D: Not detected

2.2 菌株抗过敏作用评价

2.2.1 小鼠体质量及一般情况 结果见表 4。实验结束时各组小鼠体质量差异无统计学意义,但 LP45 菌株组体质量增长比空白对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余各组体质量增长差异无

统计学意义。体质量增长均为正,表明各组菌株对小鼠无毒性。实验期间小鼠生长状况良好,无明显腹泻等不良表现,OVA 阳性对照组和 La28 菌株组各出现 1 只自然死亡。

2.2.2 小鼠血清总 IgE 浓度 结果见表 5。实验

前小鼠血清总 IgE 水平均较低或未检出, 实验结束时, OVA 阳性对照组及各菌株组血清总 IgE 高于空白对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。La28 菌株组血清总 IgE 低于 OVA 阳性对照组和 LP45 菌株组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。LP45 菌株组与 OVA 阳性对照组比较, 血清总 IgE 水平差异无统计学意义。

表 4 菌株抗过敏实验结束时小鼠体质量及实验前后小鼠体质量的增加(g)

Table 4 Body mass and body mass increase after anti-allergy treatment in mice (g)

Group	n	Before experiment	After experiment	Body mass increase
Blank control	12	20.93±0.83	25.93±1.49	5.01±0.90
OVA positive control	11	21.00±1.01	25.92±1.97	4.77±1.36
LP45	12	21.28±0.84	25.57±1.13	4.29±0.84*
La28	11	21.51±0.83	26.12±1.32	4.59±0.84

* $P < 0.05$, vs. blank control group

表 5 菌株抗过敏实验前后小鼠血清总 IgE 浓度(ng/mL)

Table 5 Concentration of serum total IgE in mice (ng/mL)

Group	n	Before experiment	After experiment
Blank control	12	N. D	12.65±6.04
OVA positive control	11	3.58±2.43	48.84±12.01*、#
LP45	12	N. D	49.60±13.21*、#
La28	11	2.95±0.17	27.13±2.86*

* $P < 0.05$, vs. blank control group; # $P < 0.05$, vs. La28 group. N. D: Not detected

3 讨论

过敏性疾病(变应性疾病)是当前世界性的卫生问题, 包括变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘、特应性皮炎和变应性胃肠炎等。大约影响世界范围 30% 以上的人群, 据 2002 年数据显示, 美国有近 3 100 万人在一生中曾被诊断患过哮喘, 约有 4 000 万人患过季节性过敏性鼻炎^[6]。在过去的二三十年里过敏性疾病的发病率在许多国家呈逐年上升趋势, “卫生假说(hygiene hypothesis)”认为这与社会经济发展、卫生条件逐渐提升有关, 而肠道菌群的作用在“卫生假说”中占有重要位置。目前的研究普遍认为肠道菌群的紊乱可能是过敏性疾病发病增加的原因之一^[7], 已有人群研究证实某些益生菌可以通过改变肠道菌群结构从而改善特应性皮炎病情并延缓复发^[8]。

乳酸杆菌和双歧杆菌是最常见的益生菌^[9], 有研究指出, 将乳酸杆菌和双歧杆菌作为生物反应调节剂经口服或经非胃肠道途径给予宿主, 可激活机体免疫系统中的淋巴细胞、巨噬细胞及 NK 细胞等多种免疫效应细胞, 使之分泌 IL-2、IL-12、IFN- γ 等

多种细胞因子, 从而提高机体局部或全身的防御功能, 发挥自稳调节、抗感染、抗肿瘤等效应^[10]。但研究中发现, 同一种菌的不同菌株, 对免疫系统的激活作用差异相当大^[11]。因此, 本实验选用同属乳酸杆菌的不同菌种的 4 个菌株, 筛选比较其免疫调节作用, 并评价其抗过敏作用。

本次实验首先通过整体动物实验筛选菌株的免疫调节作用, 在小鼠灌胃各菌株 14 d、28 d 后, 发现投用各菌株不影响小鼠体质量等一般情况, 提示各菌株的安全性。免疫器官的脏器系数是衡量机体免疫功能的初步指标, 脾脏与胸腺是体内主要的免疫器官, 通常免疫抑制剂可使胸腺、脾脏萎缩, 免疫增强剂可使胸腺、脾脏增重^[12]。但本次实验投用益生菌后, 未发现免疫器官脏器系数改变, 推测其原因可能是益生菌免疫调节作用较温和, 不足以直接改变免疫器官脏器系数。另一重要观察指标是血清细胞因子, 本次实验投用 LGG 菌株后血清 IL-6 与空白对照组相比有上升趋势, 但差异无统计学意义。LGG 是目前研究最多的一种乳酸杆菌, 一些其他研究^[13]显示 LGG 的免疫调节作用可升高 IL-6 水平, 这与本实验的趋势相同。本实验投用嗜酸乳杆菌 La28 14 d、28 d 后与空白对照组相比均出现血清 IL-6 含量下降 ($P < 0.05$), 嗜酸乳杆菌 6091 在投用 28 d 后才出现血清 IL-6 含量下降 ($P < 0.05$), 提示相同菌种的不同菌株间存在免疫调节差异。而植物杆菌 LP45 投用后, 与空白对照组比较未发现明显的血清细胞因子变化, 提示不同菌种的免疫作用也存在差异。

本实验主要选用血清中 Th1 细胞相关因子 IFN- γ 、IL-12 和 Th2 细胞相关因子 IL-6 的含量变化作为评价指标。IFN- γ 是 Th1 细胞的标志性细胞因子, 具有抑制 Th2 细胞活性、抗病毒及抗肿瘤等特性, IL-12 由 B 细胞和抗原提呈细胞产生, 可以作用于 T 细胞, 促进 IFN- γ 的产生, 也是体内免疫应答中 IFN- γ 产生所必需的。IL-6 主要由单核巨噬细胞、Th2 细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞产生, 其作用靶细胞较为复杂。目前, 已有研究用 Th1/Th2 平衡失调解释多种过敏性疾病的机制, 通常认为 Th2 细胞在 Th1/Th2 平衡中占优势时过敏性疾病更易发生。本实验在筛选菌株免疫作用时发现所用嗜酸乳杆菌 La28 与 6091 虽然未引起 Th1 细胞相关的 IFN- γ 和 IL-12 升高, 但可降低小鼠血清中与 Th2 细胞相关的 IL-6 含量, 推测其可能通过抑制 Th2 细胞活性从而实现抗过敏作用。因此进一

步实验选择免疫调节作用较明显的嗜酸乳杆菌 La28 作进一步的抗过敏作用评价,并选取筛选实验中未改变血清 IFN- γ 、IL-12、IL-6 含量的植物乳杆菌 LP45 作为不同菌种对比。

IgE 是介导 I 型超敏反应的主要介质, I 型超敏反应是大多数过敏性疾病的主要生理机制。本次抗过敏作用评价实验采用 OVA 致敏的小鼠过敏模型,在利用 OVA 和氢氧化铝对小鼠腹腔注射致敏与激发后,通过血清总 IgE 含量变化进行评价。OVA 致敏小鼠模型是目前应用较多的过敏性疾病动物模型。Kawase 等^[14]利用 OVA 致敏动物模型发现乳杆菌 TMC0356 菌株的抗过敏作用,且 Morita 等^[15]关于 TMC0356 菌株的人群研究也证实 TMC0356 可调节人血清 IgE 含量,发挥抗过敏性鼻炎作用,由此可见 OVA 致敏小鼠模型所评价的菌株抗过敏作用具有外推到人的可能性。本次实验结束时,OVA 致敏的阳性对照组与空白对照组相比,血清总 IgE 明显升高,提示小鼠过敏模型建立成功。投用 LP45 的菌株组,血清总 IgE 较空白对照组升高,但与 OVA 阳性对照组相比差异无统计学意义,而 La28 菌株组血清总 IgE 虽较空白对照组升高,但较 OVA 阳性对照组明显降低,提示嗜酸乳杆菌 La28 可能具有抗过敏作用,但植物乳杆菌 LP45 不具有抗过敏作用。

本次实验所筛选的 4 个菌株中,嗜酸乳杆菌 La28 与 6091 可能具有免疫调节作用,且嗜酸乳杆菌 La28 还可能具有抗过敏作用,其可能的抗过敏机制为抑制 Th2 细胞活性,降低血清 IL-6 含量,从而影响 Th1/Th2 细胞平衡,这为开发效果较好的保健产品提供了依据。同时本实验也验证了益生菌的菌种及菌株间免疫作用差异巨大,为进一步的研究奠定了基础。

参 考 文 献

- 1 李吉楠,孙 鹏,覃春富等. 乳酸菌对动物局部和系统免疫调节功能影响的研究进展. 畜牧兽医学报,2013;44(11):1700-1705.
- 2 Ishikawa H, Akedo I, Otani T, *et al.* Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer*, 2005;116(5):762-767.
- 3 李艾黎, 孟祥晨, 徐 渐等. 嗜酸乳杆菌对 β -乳球蛋白过敏诱发 Th1/Th2 细胞平衡的影响. *食品科学*, 2012;33(15):279-282.
- 4 范志红, 汪 涛, 南庆贤等. 乳酸细菌和酸奶对免疫系统功能的调节作用. *中国微生态学杂志*, 2001;13(4):241-243.
- 5 He F, Morita H, Kubota A, *et al.* Effect of orally administered non-viable *Lactobacillus* cells on murine humoral immune responses. *Microbiol Immunol*, 2005;49(11):993-997.
- 6 Rhodes L, Bailey CM, Moorman JE. Asthma prevalence and control characteristics by race/ethnicity—United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2004;53(4):145-148.
- 7 相 云, 尚晓云. 益生菌在儿童哮喘防治中的作用. *国际儿科学杂志*, 2012;39(6):545-553.
- 8 姜丽亚, 郭 震, 戴景斌等. 益生菌治疗成人特应性皮炎疗效评价. *中国麻风皮肤病杂志*, 2014;30(4):205-207.
- 9 张清照, 朱鲁平, 程 雷. 益生菌对变应性疾病的防治作用. *中华耳鼻喉头颈外科杂志*, 2013;48(7):604-608.
- 10 康 白. 双歧杆菌. 大连:大连海事大学出版社, 1998:1-2.
- 11 武其文, 陈其御. 几种人源乳酸杆菌的免疫调节及抑瘤作用. *基础医学与临床*, 2007;2(2):183-186.
- 12 托 娅, 张和平. 一株分离自内蒙古传统酸马奶中的乳酸杆菌 *Lactobacillus casei*. Zhang 对小鼠免疫功能的影响. *中外医疗*, 2008;27(11):39-42.
- 13 Goyal N, Shukla G. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG modulates the mucosal immune response in *Giardia intestinalis*-infected BALB/c mice. *Dig Dis Sci*, 2013;58(5):1218-1225.
- 14 Kawase M, He F, Kubota A, *et al.* Inhibitory effect of *Lactobacillus gasseri* TMC0356 and *Lactobacillus* GG on enhanced vascular permeability of nasal mucosa in experimental allergic rhinitis of rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006;70(12):3025-3030.
- 15 Morita H, He F, Kawase M, *et al.* Preliminary human study for possible alteration of serum immunoglobulin E production in perennial allergic rhinitis with fermented milk prepared with *Lactobacillus gasseri* TMC0356. *Microbiol Immunol*, 2006;50(9):701-706.

(2015-08-31 收稿, 2015-11-23 修回)

编辑 余 琳