

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.014
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250220.1730.002\(2025-02-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250220.1730.002(2025-02-21))

学龄前期变应性鼻炎儿童肠道菌群组成及代谢组学分析^{*}

汪春艳^{1,2}, 巫斌³, 涂仲良², 杨伟铿⁴, 黄从付^{3△}
[1. 汕头大学医学院, 广东汕头 515063; 2. 深圳市第四人民医院(深圳市萨米医疗中心)儿科, 广东深圳 518118;
3. 汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院(深圳市龙岗区妇幼保健院)儿科, 广东深圳 518100; 4. 香港中文大学
(深圳)附属第二医院(深圳市龙岗区人民医院)儿科, 广东深圳 518172]

[摘要] 目的 基于高通量测序技术探讨变应性鼻炎(AR)儿童肠道菌群组成及代谢物的改变。
方法 选取 2023 年 12 月至 2024 年 5 月在汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院(深圳市龙岗区妇幼保健院)儿科门诊确诊的 11 例学龄前期 AR 儿童作为 AR 组, 选取同期进行体检的 21 例同龄健康儿童作为对照组。采集两组粪便标本, 提取 DNA 并扩增。采用高通量测序技术分析肠道微生物基因的组成, 比较两组肠道菌群组成及代谢产物的差异。结果 与对照组比较, AR 组 Shannon 指数更高, 变形菌门和糖菌门丰度明显升高, 韦荣菌属、肠球菌属、大肠埃希菌/志贺菌属、嗜血杆菌属、链球菌属相对丰度明显更高, 毛旋藻属、厌氧棒状菌属、肠杆菌属、厌氧丁酸菌属、真杆菌属相对丰度明显更低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组肠道菌群代谢物主成分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 最终确定了 2 540 种差异代谢物, 其中 AR 组 1 185 种代谢物明显增多, 20 种代谢物明显减少, 1 335 种代谢物无明显变化。变量权重值(VIP)分析结果显示共有 30 种显著差异代谢物, 与对照组比较, AR 组 2 种粪便差异代谢物明显减少, 具体为 3-呋喃甲醇葡萄糖苷和膜海鞘素 A。结论 学龄前期 AR 儿童肠道菌群发生明显改变, 与炎症和免疫功能相关。

[关键词] 学龄前期; 变应性鼻炎; 高通量测序; 肠道菌群; 代谢产物
[中图分类号] R725.6 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2025)05-1128-06

Composition analysis of gut microbiota and metabolomics in preschool children with allergic rhinitis^{*}

WANG Chunyan^{1,2}, WU Bin³, TU Zhongliang², YANG Weikeng⁴, HUANG Congfu^{3△}
[1. Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong 515063, China; 2. Department of Pediatrics, the Fourth People's Hospital of Shenzhen (Shenzhen Samii Medical Center), Shenzhen, Guangdong 518118, China; 3. Department of Pediatrics, Shantou University Medical College Longgang Maternal and Child Health Hospital Clinical College (Longgang District Maternal and Child Health Hospital), Shenzhen, Guangdong 518100, China; 4. the Second Affiliated Hospital, CUHK-Shenzhen (Longgang District People's Hospital of Shenzhen), Shenzhen, Guangdong 518172, China]

[Abstract] Objective To investigate the changes in the gut microflora (GM) composition and metabolites in children with allergic rhinitis (AR) based on high-throughput sequencing technology. Methods From December 2023 to May 2024, 11 preschool children with allergic rhinitis (AR) who visited the pediatric outpatient department of Shantou University Medical College Longgang Maternal and Child Health Hospital Clinical College (Longgang District Maternal and Child Health Hospital) were selected as the AR group, and 21 healthy children of the same age who underwent physical examinations in the child health care department during the same period were selected as the control group. Fecal samples were collected from both groups, and DNA was extracted and amplified. High-throughput sequencing technology was used to analyze the composition of gut microbial genes, and the differences in gut microbiota composition and metabolites between the two groups were compared. Results Compared with the control group, the AR group had a higher Shannon index, with a significant increase in the abundance of Proteobacteria and Saccharibacteria. The relative abundance of *Veillonella*, *Enterococcus*, *Escherichia coli/Shigella*, *Haemophilus*, and *Streptococcus* was significantly high-

^{*} 基金项目: 广东省深圳市龙岗区科技创新局基金项目(LGWJ2023-072)。 [△] 通信作者, E-mail: 78333755@qq.com。

er, while the relative abundance of *Lachnospira*, *Anaerostipes*, *Enterobacteriaceae*, *Anaerobacterium*, and *Eubacterium* was significantly lower ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the principal components of GM metabolites between the two groups ($P<0.05$). A total of 2 540 different metabolites were identified, of which 1 185 metabolites were significantly increased, 20 metabolites were significantly decreased, and 1 335 metabolites showed no significant changes. Variable importance in projection (VIP) analysis revealed 30 significantly different metabolites. Compared with the control group, 2 fecal metabolites were significantly downregulated in the AR group, specifically 3-furanmethanol glucoside and membrane heptosyl A.

Conclusion The gut microbiota of preschool children with AR has undergone significant changes, which are related to inflammation and immune function.

[Key words] preschool; allergic rhinitis; high-throughput sequencing; gut microbiota; metabolites

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是特应性个体暴露于变应原后出现的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病,主要由免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)介导,已经成为儿童主要的呼吸道炎症疾病。最新研究显示,中国儿童 AR 患病率达 20% 以上,AR 伴随疾病众多,如上气道咳嗽综合征、鼻窦炎、中耳炎、腺样体肥大、咳嗽变异性哮喘等^[1],对儿童的生活质量有很大影响^[2]。肠道菌群失调在儿童变态反应疾病的发生、发展中发挥重要作用,其中包括 AR^[3]。一些研究发现肠道菌群多样性降低可能与血清 IgE 水平升高密切相关^[4]。生活环境、饮食结构及接触人群的改变都会影响学龄前期 AR 儿童肠道菌群组成及功能,还容易出现各种感染,上述因素导致其免疫功能紊乱,提高了 AR 发病率。本研究采取高通量测序技术及液相色谱-串联质谱代谢物分析技术,探讨学龄前期 AR 儿童与同龄健康儿童肠道菌群组成及代谢产物的差异,为学龄前期 AR 儿童发病机制的研究及诊断标志物的探索提供理论基础和参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 12 月至 2024 年 5 月在汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院(深圳市龙岗区妇幼保健院)儿科门诊确诊的 11 例学龄前期 AR 儿童作为 AR 组。纳入标准:(1)AR 诊断标准参考《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)》^[1],①清水样涕、打喷嚏、鼻塞或鼻痒等症状出现 2 个或以上,每天症状持续或累计在 1 h 以上,同时可伴有眼痒、流泪和眼红等眼部症状;②常见鼻黏膜苍白、水肿,鼻腔可见水样分泌物;③至少 1 种变应原皮肤点刺试验和/或血清过敏原特异性 IgE 阳性。(2)发病 ≥ 7 d 且处于急性发作期。排除标准:(1)有严重肝脏疾病;(2)有严重感染或神经、精神疾病;(3)近 1 个月使用过益生菌制剂或抗生素。选取同期进行体检的 21 例同龄健康儿童作为对照组。采集两组临床症状调查问卷信息(调查过敏症状、胃肠道表现)及过敏原检测结果,对临床信息进行记录、整理并进行统计分析。两组一般资料

比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院(深圳市龙岗区妇幼保健院)伦理委员会批准(审批号:LGFYKYXMLL-2024-66),受试儿童监护人均知情同意。

表 1 两组一般资料比较				
项目	AR 组($n=11$)	对照组($n=21$)	χ^2/t	P
男/女(n/n)	6/5	10/11	0.12	0.732
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	4.5 $\pm$ 1.2	4.3 $\pm$ 1.1	0.52	0.608
身高($\bar{x}\pm s$,cm)	102.3 $\pm$ 6.1	103.5 $\pm$ 5.8	0.62	0.541
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	17.1 $\pm$ 2.3	17.5 $\pm$ 2.0	0.55	0.587
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	16.2 $\pm$ 2.0	15.8 $\pm$ 1.8	0.65	0.521

1.2 方法

1.2.1 粪便标本收集及肠道菌群检测

取粪便标本约 5 g,立即保存于-80 ℃冰箱中,应用 PowerSoil® DNA Isolation Kit(美国 MoBio 公司)提取 DNA,用于高通量测序。采用 PCR 扩增 DNA 中 16S rRNA 基因的 V3~V4 区,扩增后的标本使用 Illumina MiSeq 高通量测序平台进行测序。

1.2.2 16S rDNA 高通量测序数据分析

对测序获得的原始数据进行低质量和街头污染数据过滤,去除 Paired-end reads 数据中重复、低复杂度的序列,以获得最终用于分析的 clean data,将使用 Clean reads 和 Metaphlan3 软件进行物种注释,获得所有的标本在门、属、种水平的 profiling table。采用 R3.3.3 软件中的 ade4 包进行 Shannon 指数计算,以评估标本的物种多样性和均一性能分布。应用秩和检验进行组间物种差异分析,并使用 Benjamini-Hochberg 方法对差异分析结果进行校正,随后挑选 $P<0.05$ 且伪发现率(false discovery rate, FDR) <0.05 的显著差异菌作为潜在的治疗菌群 marker。

1.2.3 肠道菌群代谢组学检测与分析

先按标准程序制备固体标本和液体标本,将等体积的所有标本代谢物混合后制备成质控标本,在仪器分析时,每 5~15 个标本中插入 1 个质控标本,以检测整个分析过程的重复性。应用超高效液相色谱串

联傅里叶变换质谱 UHPLC-Q Exactive HF-X(美国赛默飞公司)进行液相色谱-串联质谱分析。

1.2.4 代谢组学物质鉴定与分析

上机完成之后,将 LC-MS 原始数据导入代谢组学处理软件 Progenesis QI(美国 Waters 公司)进行基线过滤、峰识别、积分、保留时间校正、峰对齐,最终可得到一个保留时间、质荷比和峰强度的数据矩阵,同时将 MS 和 MSMS 质谱信息与 Metlin(<https://metlin.scripps.edu/>)和代谢公共数据库 HMDB(<https://www.hmdb.ca/>)及上海美吉生物医药科技有限公司自建库进行匹配,进而得到代谢物信息。将搜索后的数据矩阵上传至美吉云平台(<https://cloud.majorbio.com>)进行数据分析。首先对数据矩阵进行预处理,具体步骤如下:数据矩阵对缺失值用 80% 规则进行去除,即保留至少 1 组样品中非零值占 80% 以上的变量,再填补空缺值(原始矩阵中最小值填补空缺值),为减小样品制备及仪器不稳定带来的误差,用总和归一化法对标本质谱峰的响应强度进行归一化处理,得出归一化后的数据矩阵并删除质控标本相对标准偏差>30% 的变量,进行 log₁₀ 对数化处理,得出最终用于后续分析的数据矩阵。

1.3 统计学处理

采用 R 语言中的 ropls1.6.2 软件包对预处理后的数据矩阵进行主成分分析(principal component analysis,PCA)和正交最小偏二乘判别分析(orthogonal projections to latent structures discriminant analysis,OPLS-DA),并通过 7 次循环交互验证来评估模型稳定性。选择显著差异代谢物时,通过基于 OPLS-DA 模型得到的 Student's *t* 检验 *P* 值和变量权重值(variable importance in the projection,VIP)进行确定,最终选取 *P*<0.05、VIP>1 的代谢物为显著差异代谢物。通过美吉肠菌代谢自建数据库进行溯源分析;对差异代谢物先在 KEGG 数据库(<https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>)进行代谢通路注释以获取差异代谢物的参与通路,再应用 Python 软件包 scipy.stats 进行通路富集分析,最后通过 Fisher 确切概率法获取与实验处理最相关的生物学途径,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肠道菌群多样性比较

与对照组比较,AR 组 Shannon 指数更高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见图 1。

2.2 两组肠道菌群显著差异菌群门相对丰度比较

与对照组比较,AR 组中变形菌门和糖菌门相对丰度明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

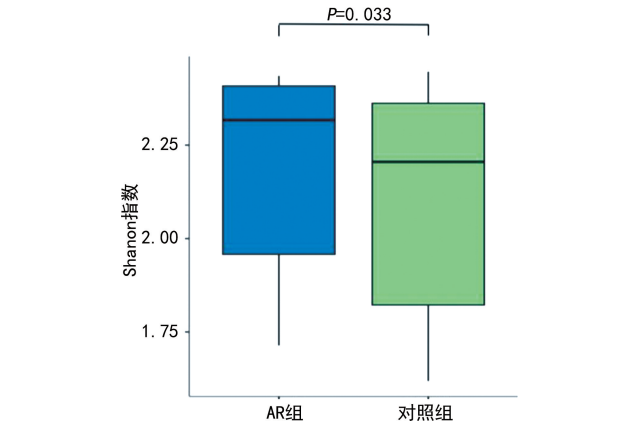


图 1 两组肠道菌群 Shannon 指数比较

表 2 两组显著差异菌群门相对丰度比较($\bar{x}\pm s, \%$)

项目	AR 组(<i>n</i> = 11)	对照组(<i>n</i> = 21)	<i>P</i>	FDR
变形菌门	5.94±4.96	1.94±1.32	0.005	0.027
糖菌门	0.020±0.002	0.003±0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组肠道菌群显著差异前 10 名菌属相对丰度比较

与对照组比较,AR 组韦荣菌属、肠球菌属、大肠埃希菌/志贺菌属、嗜血杆菌属、链球菌属相对丰度明显更高,毛旋藻属、厌氧棒状菌属、肠杆菌属、厌氧丁酸菌属、真杆菌属相对丰度明显更低,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组肠道菌群显著差异前 10 名菌属相对丰度比较($\bar{x}\pm s, \%$)

项目	AR 组(<i>n</i> = 11)	对照组(<i>n</i> = 21)	<i>P</i>	FDR
韦荣菌属	2.94±2.00	0.14±0.07	0.012	0.183
肠球菌属	1.00±0.98	0.47±0.35	0.014	0.189
大肠埃希菌/志贺菌属	1.56±0.97	0.27±0.17	0.003	0.103
嗜血杆菌属	1.07±0.60	0.16±0.10	0.024	0.233
链球菌属	0.36±0.35	0.21±0.12	0.009	0.183
毛旋藻属	0.26±0.13	3.03±1.52	0.008	0.183
厌氧棒状菌属	0.16±0.11	0.58±0.42	0.001	0.056
肠杆菌属	0.06±0.03	0.30±0.25	<0.001	0.023
厌氧丁酸菌属	0.03±0.01	0.25±0.20	0.033	0.305
真杆菌属	0.04±0.02	0.21±0.14	0.046	0.356

2.4 两组肠道菌群代谢组学结果比较

两组肠道菌群代谢物主成分比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),最终确定了 2 540 种差异代谢物,其中 AR 组 1 185 种代谢物明显增多,20 种代谢物明显减少,1 335 种代谢物无明显变化,见图 2。VIP 结果显示共有 30 种显著差异代谢物,与对照组比较,AR 组 2 种粪便差异代谢物明显减少,具体为 3-呋喃甲醇葡萄糖苷(VIP = 2.720, *P*<0.001, FDR = 0.004)和膜海鞘素 A(VIP = 2.530, *P*<0.001, FDR = 0.001)。

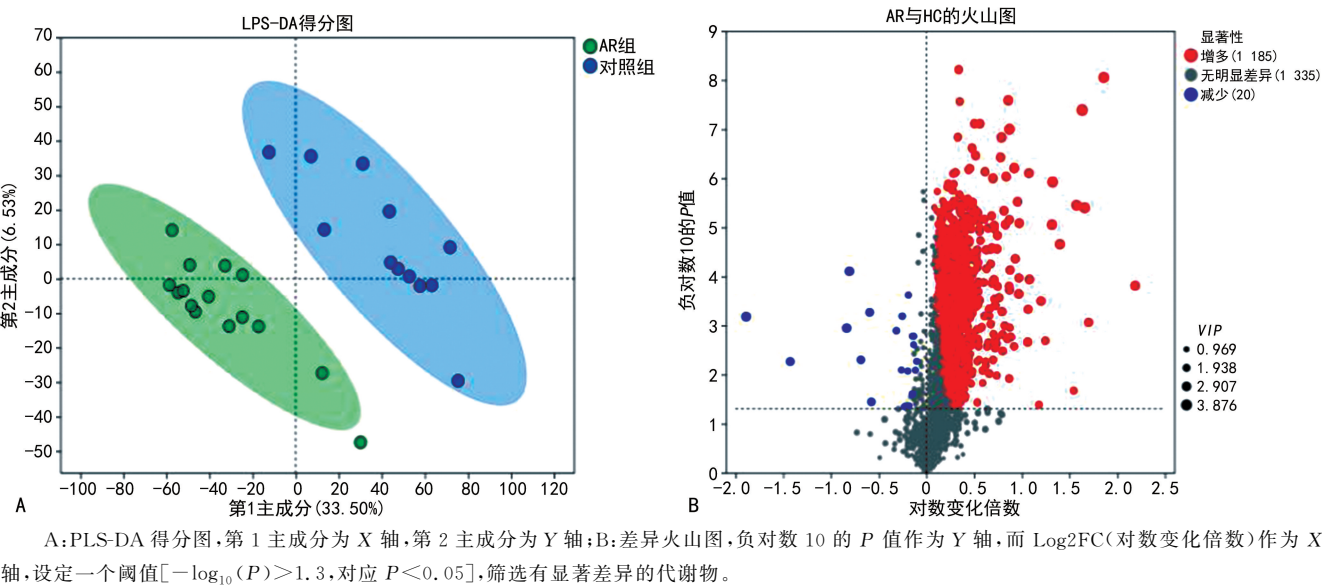


图 2 两组肠道菌群代谢物对比分析

3 讨 论

近年来众多研究证实了肠道菌群与 AR 的发生、发展过程密切相关,AR 患者的肠道菌群多样性和组成与正常人群相比有明显差异^[5-7],肠道微生物群的发育,尤其在生命早期婴儿时间肠道菌群的构成,会影响 2~13 岁儿童过敏性疾病的发生^[8]。研究表明,学龄前期是一个关键时期,这个时期的肠道菌群已经从新生儿时期的相对简单状态发展成一个多样化且相对稳定的成人样群落,短链脂肪酸(包括丁酸)水平在儿童 3 岁以后相对稳定且与成人相似^[9],考虑不同年龄儿童肠道菌群会出现改变,且目前 AR 儿童与肠道菌群相关的研究年龄跨度较大,本研究选取了学龄前期 AR 儿童探讨学龄前期肠道菌群及代谢物的改变,对比分析了两组肠道菌群组成及代谢产物的差异。结果显示,AR 组 Shannon 指数更高,与其他研究^[10]结果一致。有研究证明,AR 儿童生命早期肠道菌群 Shannon 指数的升高与变应原致敏、AR 及外周嗜酸性粒细胞计数增多的风险增加有关^[11]。AR 组肠道中变形菌门如大肠埃希菌/志贺菌属、嗜血杆菌属相对丰度较对照组明显升高,糖菌门的相对丰度也明显升高。此外,韦荣菌属、肠球菌属和链球菌属相对丰度也明显高于对照组,而毛旋藻属、厌氧棒状菌属、肠杆菌属、厌氧丁酸菌属和真杆菌属相对丰度明显低于对照组。流感嗜血杆菌属和链球菌属均是呼吸道常见感染病原,与呼吸道炎症相关^[12],上述菌属丰度升高说明某些感染病原菌在 AR 患儿肠道定植增多,这些有害菌的增多可能会通过竞争作用来减少肠道益生菌(如双歧杆菌和乳酸杆菌)的数量^[13],而这些益生菌在维持肠道健康和 AR 免疫调节中起着重要作用^[14]。研究表明,糖菌门常在多种免疫介导性疾病如食物过敏者的口腔中富集,说明糖菌门可能参与调节免疫反应^[15]。

韦荣氏球菌属是革兰氏阳性厌氧菌属,是人体口腔、肠道、泌尿道的条件致病菌,相对丰度增加可能与牙周炎、炎症性肠病和尿路感染等疾病发生相关^[16],其可利用乳酸生产乙酸、丙酸等短链脂肪酸^[17],进而发挥免疫调节的作用^[18]。毛旋藻属是毛旋藻科中的一个新属,有研究证明它可以利用碳水化合物产生甲酸、乙酸、丁酸^[19-20],进而抑制 AR 的炎症。同样厌氧棒状菌属可以通过多种途径产生丁酸^[21],肠杆菌属于厚壁菌门,后者为梭菌纲及梭菌目中的一种,它在婴儿肠道微生物群落的发展中占主导地位,且与丁酸的产生有关^[22],真杆菌属也属于厚壁菌门,是产生短链脂肪酸尤其是丁酸的主要细菌^[23],它在肠道微生物群中的相对丰度和活性与 AR 发生呈负相关^[24]。因此,AR 儿童上述菌属丰度降低可能导致丙酸、丁酸等短链脂肪酸合成减少,致使能量代谢和肠道屏障功能的维护受损,进而诱发免疫和炎症反应过程^[25]。

肠道菌群代谢组学发现 AR 组代谢物及富集通路出现明显改变,其中膜海鞘素 A 是海洋天然多肽,具有抗肿瘤抑制免疫的作用,最近的研究还显示其化合物有抑制病毒的作用^[26]。本研究中多数明显富集的代谢通路可能与免疫、炎症相关,如组氨酸代谢富集,L-组氨酸在组氨酸脱羧酶催化下代谢形成组胺^[27],组胺是过敏反应中的关键介质^[28]。精氨酸在调节 T 细胞功能和一氧化氮产生的过程中调节免疫^[29]。神经活性配体-受体相互作用代谢通路可能涉及乙酰胆碱和组胺受体,它们是与过敏反应相关的神经递质和受体^[30],ABC 转运蛋白影响不同 T 细胞群的发育和功能,包括胸腺细胞、自然杀伤 T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞及调节性 T 细胞,通过作用细胞膜维持免疫细胞内外环境稳定,保持免疫细胞的活性和炎症介质的转运,从而发挥重要作用^[31]。矿物质吸收通路富集,矿物质如锌和硒是免疫反应所必

需的元素,铜、铁、镁也可能影响炎症过程^[32]。氨酰-tRNA 生物合成代谢通路富集,氨酰-tRNA 生物合成代谢通路通过参与免疫细胞的蛋白质合成,直接参与免疫细胞的激活和增殖及作为炎症因子多种通路来调节免疫^[33]。关于丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢通路富集,HAN 等^[34]在研究中发现过敏小鼠血清中谷氨酸、天冬氨酸水平较正常小鼠降低。此外,色氨酸是合成必需的神递质和免疫调节分子的前体,如血清素,其代谢产物吲哚可促进调节性 T 细胞分化,诱导机体产生免疫耐受^[35]。D-氨基酸代谢通路富集涉及 D-氨基酸通过 D-氨基氧化酶代谢产生过氧化氢,后者是参与免疫反应、细胞分化和增殖等多种生理过程的活性氧^[36]。以上富集通路都直接或间接参与了免疫反应和炎症的部分节点,它们的富集说明肠道菌群及代谢物参与了 AR 的发生、发展。

本研究深入探讨了学龄前期 AR 儿童的肠道菌群组成及代谢组学特征,旨在揭示肠道微生物与 AR 之间的潜在联系。本研究结果显示,与对照组比较,AR 组肠道菌群多样性降低,特定有益菌属如毛旋藻属、厌氧棒状菌属、厌氧丁酸菌属的丰度明显降低,而一些条件致病菌如大肠埃希菌/志贺菌属等丰度相对升高。这一发现与现有研究中关于肠道菌群失衡与过敏性疾病相关的理论一致,并进一步强调了肠道菌群多样性的重要性。此外,代谢组学揭示了 AR 儿童肠道菌群代谢途径的改变,特别是多种氨基酸代谢的紊乱,这可能影响了黏膜免疫和肠道炎症的调节。这些代谢物的变化可能为 AR 的发生、发展提供了新的视角,并为未来的治疗干预提供了潜在的靶点。

综上所述,本研究观察到学龄前期儿童 AR 与肠道微生态之间的紧密联系,证实了学龄前期 AR 儿童肠道菌群组成、多样性的变化,增进了对学龄前期 AR 儿童肠道菌群代谢组学的了解,对肠道菌群可作为诊断和治疗儿童 AR 的新靶点提供了科学依据,也为今后 AR 的研究提供了一些思路。但本研究也存在不足之处,样本量较小,仅为单中心研究,且未采取宏基因组测序,未来需要加大样本量并进行肠道菌群与代谢产物相关性分析,进一步探索特定菌群或代谢物作为生物标志物的潜力,结合动物模型探讨肠道菌群及代谢产物在 AR 中的信号通路等。

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] SRITIPSUKHO P,CHAIYAKULSIL C,JUNSAWAT P. Quality of life of elementary school

- students with sleep-disordered breathing and allergic rhinitis; a population-based study in Thailand [J]. PLoS One, 2024, 19 (9): e0310331.
- [3] PANTAZI A C,MIHAI C M,BALASA A L,et al. Relationship between gut microbiota and allergies in children: a literature review[J]. Nutrients,2023,15(11):2529.
- [4] MARTIN A J M,SEREBRINSKY-DUEK K,RIQUELME E,et al. Microbial interactions and the homeostasis of the gut microbiome; the role of *Bifidobacterium* [J]. Microbiome Res Rep, 2023,2(3):17.
- [5] LI J,FANG F,MEI M,et al. The gut microbiome and allergic rhinitis; refocusing on the role of probiotics as a treatment option [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2023,280(2):511-517.
- [6] 刘玲,罗晗,李银珊,等. 粪便差异菌群、代谢物联合弥散张量成像对早产儿脑白质损伤的诊断价值[J]. 重庆医学,2024,53(7):998-1003.
- [7] 周利刚,吴艳,易四维,等. 宫内感染和围产期抗生素治疗对新生儿早期肠道菌群的影响[J]. 重庆医学,2024,53(18):2744-2749.
- [8] KALLIO S,JIAN C,KORPELA K,et al. Early-life gut microbiota associates with allergic rhinitis during 13-year follow-up in a Finnish probiotic intervention cohort[J]. Microbiol Spectr, 2024,12(6):e0413523.
- [9] XIONG J,HU H,XU C,et al. Development of gut microbiota along with its metabolites of preschool children [J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1):25.
- [10] YAMAGUCHI T,NOMURA A,MATSUBARA A,et al. Effect of gut microbial composition and diversity on major inhaled allergen sensitization and onset of allergic rhinitis [J]. Allergol Int,2023,72(1):135-142.
- [11] 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(A):105272.
- [12] LONG Y,ZHENG Y,LI C,et al. Respiratory pathogenic microbial infections: a narrative review [J]. Int J Med Sci,2024,21(5):826-836.
- [13] MONTEAGUDO-MERA A,RASTALL R A,GIBSON G R,et al. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health [J]. Appl Microbiol Biotechnol,2019,103(16):6463-6472.

- [14] LUO X, WANG H, LIU H, et al. Effects of probiotics on the prevention and treatment of children with allergic rhinitis; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Pediatr*, 2024, 12: 1352879.
- [15] ESCHENBACHER W, STRAESSER M, KN-OEDDLER A, et al. Biologics for the treatment of allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and nasal polyposis [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2020, 40(4): 539-547.
- [16] 罗瑜雪, 孙蔓琳, 施培磊, 等. 韦荣球菌与口腔疾病的研究进展[J]. *华西口腔医学杂志*, 2020, 38(5): 576-582.
- [17] DING Z, CUI J, ZHANG Q, et al. Detecting and quantifying *Veillonella* by real-time quantitative PCR and droplet digital PCR[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2024, 108(1): 45.
- [18] YANG H, JO H, KIM S H, et al. *Veillonella Faecalis* Sp. Nov., a propionic acid-producing bacterium isolated from the faeces of an infant[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2024, 117(1): 50.
- [19] ZHOU C J, XIE B L, HAN H Y, et al. Short-chain fatty acids promote immunotherapy by modulating immune regulatory property in B cells[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 2684361.
- [20] LIU Y, LIU J, DU M, et al. Short-chain fatty acid; a critical interfering factor for allergic diseases [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 385: 110739.
- [21] PATUMCHAROENPOL P, KINGKAW A, NAKPHAICHIT M, et al. Exploring longitudinal gut microbiome towards metabolic functional changes associated in atopic dermatitis in early childhood[J]. *Biology*, 2023, 12(9): 1262.
- [22] SINGH V, LEE G, SON H, et al. Butyrate producers, “the sentinel of gut”: their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1103836.
- [23] TSUKUDA N, YAHAGI K, HARA T, et al. Key bacterial taxa and metabolic pathways affecting gut short-chain fatty acid profiles in early life[J]. *ISME J*, 2021, 15(9): 2574-2590.
- [24] 林一杭, 李俊阳, 李幼瑾. 中-重度尘螨变应性鼻炎儿童肠道微生物特征分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(7): 533-539.
- [25] HU Y, ZHANG R, LI J, et al. Association between gut and nasal microbiota and allergic rhinitis; a systematic review[J]. *J Asthma Allergy*, 2024, 17: 633-651.
- [26] STANKEY R J, JOHNSON D, DUGGAN B M, et al. A survey of didemnin depsipeptide production in *tistrella*[J]. *Mar Drugs*, 2023, 21(2): 56.
- [27] FIORANI M, DEL VECCHIO L E, DARGENIO P, et al. Histamine-producing bacteria and their role in gastrointestinal disorders[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 17(7): 709-718.
- [28] JUSTIZ VAILLANT A A, VASHISHT R, ZITO P M. Immediate hypersensitivity reactions (archived) [M]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025.
- [29] MARTI I L A A, REITH W. Arginine-dependent immune responses[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(13): 5303-5324.
- [30] BERNSTEIN J A, BERNSTEIN J S, MAKOL R, et al. Allergic rhinitis: a review[J]. *JAMA*, 2024, 331(10): 866-877.
- [31] THURM C, SCHRAVEN B, KAHLFUSS S. ABC transporters in T cell-mediated physiological and pathological immune responses[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9186.
- [32] STEFANACHE A, LUNGU, II, BUTNARIU I A, et al. Understanding how minerals contribute to optimal immune function[J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 3355733.
- [33] SHIM J A, JO Y, HWANG H, et al. Defects in aminoacyl-tRNA synthetase cause partial B and T cell immunodeficiency[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(2): 87.
- [34] HAN P, LI L S, WANG Z X, et al. Multi-omics analysis provides insight into the possible molecular mechanism of hay fever based on gut microbiota[J]. *Engineering*, 2022, 15: 115-125.
- [35] LIU M, NIEUWDORP M, DE VOS W M, et al. Microbial tryptophan metabolism tunes host immunity, metabolism, and extraintestinal disorders[J]. *Metabolites*, 2022, 12(9): 834.
- [36] YAP S H, LEE C S, ZULKIFLI N D, et al. D-amino acids differentially trigger an inflammatory environment in vitro [J]. *Amino Acids*, 2024, 56(1): 6.

(收稿日期: 2024-09-20 修回日期: 2024-12-31)

(编辑: 袁皓伟)