

## 牛奶蛋白过敏婴儿肠道菌群结构分析

王丽婷, 曾永梅, 张纪泳, 李伟艳, 丘晓颖, 王媛媛, 董国庆, 刘培辉

(南方医科大学深圳妇幼保健院儿科, 深圳 518000)

**摘要** **目的:**探究牛奶蛋白过敏(CMPA)婴儿肠道菌群多样性及门属种丰度变化,为CMPA婴儿早防早治提供理论依据。**方法:**选取确诊CMPA婴儿粪便18例及健康婴儿12例新鲜粪便标本,采用宏基因组测序方法检测两组粪便中的肠道菌群,对检测结果进行生物信息学分析,从多样性、结构上比较两组的差异。**结果:**CMPA组肠道菌群香浓指数为 $1.232\pm 0.367$ ,较健康对照组( $1.885\pm 0.281$ )显著降低( $P<0.05$ );整体上两组组成在门、属、种上存在差异( $P<0.05$ )。在种水平上,以长双歧杆菌、两歧双歧杆菌、链状双歧杆菌、齿双歧杆菌、假链状双歧杆菌等双歧杆菌菌种丰度降低为主。母乳喂养的CMPA婴儿肠道菌群更接近健康婴儿。**结论:**肠道菌群的变化可能参与CMPA的发生,不仅肠道菌群多样性降低,且结构发生变化;尽早对肠道菌群进行检测,并根据检测结果对肠道菌群进行调节,对婴儿CMPA早防早治可能起到积极作用。

**关键词** 牛奶蛋白过敏;肠道菌群;食物过敏;宏基因组;婴儿

中图分类号:R722.1 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)12-1644-08

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.009

### The analysis of intestinal microflora in infants with cow's milk protein allergy

WANG Liting, ZENG Yongmei, ZHANG Jiyong, LI Weiyan, QIU Xiaoying, WANG Yuanyuan, DONG Guoqing, LIU Peihui. (Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518000, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the changes of intestinal microflora diversity and phylum species abundance in infants with cow's milk protein allergy (CMPA), so as to provide theoretical basis for early prevention and treatment of CMPA infants. **Methods:** Samples from 18 infants with diagnosed CMPA and 12 healthy infants were selected. Metagenomic sequencing method was used to detect intestinal microflora in feces of the two groups. Bioinformatics analysis was performed on the detection results, and the differences between the two groups were compared in terms of diversity and structure. **Results:** The intestinal microflora Shannon index of the CMPA group was  $1.232\pm 0.367$ , which was significantly lower than that of the healthy control group ( $1.885\pm 0.281$ ) ( $P<0.05$ ). Overall, there were differences in phylum, genus and species between the two groups ( $P<0.05$ ). At the species level, the abundance of *Bifidobacterium\_longum*, *Bifidobacterium\_bifidum*, *Bifidobacterium\_catenuatum*, *Bifidobacterium\_dentium*, *Bifidobacterium\_pseudocatenulatum* and other *Bifidobacterium* species were decreased. The breastfed CMPA infants had intestinal microflora closer to that of healthy babies. **Conclusion:** The changes of intestinal flora may participate in the occurrence of CMPA. Such changes not only reduce the diversity of intestinal microflora, but also alter its structure. Detecting the state of intestinal microflora at an early stage and making adjustments to it according to the detection results may play a positive role in early prevention and treatment of CMPA in infants.

**Keywords** cow's milk protein allergy; intestinal microflora; food allergy; Macrogene; infant

牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)是指机体对牛奶蛋白产生的由免疫机制介导的不良反应,可累及皮肤、消化道和呼吸道等多个系统,

甚至出现贫血、营养不良、生长发育迟缓等。近年来,CMPA发病率有逐年增高趋势。国外研究报告,0~1岁婴儿CMPA发生率约为1.9%~4.9%<sup>[1]</sup>。

[基金项目] 深圳市科技计划资助项目(No.JCYJ20220530155208019);深圳市“医疗卫生三名工程”项目(No.SZSM202311021)

[通信作者] 曾永梅, E-mail: zymdoctor2006@126.com

[收稿日期] 2024-04-29

Yang等<sup>[2]</sup>报道我国南方婴儿CMPA发生率为2.69%。深圳地区儿科门诊婴儿CMPA的发生率高达4.48%,远高于我国南方其他地区<sup>[3]</sup>。CMPA已成为世界范围的公共卫生问题。

CMPA发病机制尚不明确,国外较多研究表明,肠道菌群结构的变化不仅与CMPA发生密切相关,而且对免疫耐受建立也可能产生重要影响<sup>[4-5]</sup>。宏基因组是指微生物群落中的所有基因组的集合,目前主要指对细菌的研究,本研究通过对CMPA婴儿的粪便进行宏基因组测序,旨在探究CMPA婴儿肠道菌群与健康婴儿肠道菌群在多样性及门、属、种结构上的差异,为探索微生态制剂及其他药物调节肠道菌群以治疗和改善CMPA症状及预后提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年3~11月就诊于深圳市妇幼保健院消化专科门诊或住院部1~6月龄确诊轻、中度CMPA患儿作为CMPA组。CMPA诊断根据《中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议》<sup>[6]</sup>采用开放性口服食物激发试验(oral food challenge, OFC)确诊,轻、中度参考《中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议》。排除标准:(1)正罹患各种急性呼吸道或消化道等感染性疾病、中重度营养不良、有严重心肺功能疾患或免疫缺陷患儿;(2)重度CMPA;(3)近两周使用过抗生素或益生菌婴儿;(4)已添加辅食患儿。选取同期儿童保健门诊体检的1~6月龄健康婴儿作为对照组。本研究经深圳市妇幼保健院伦理委员会批准(编号:深妇幼伦审(2016)25)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料 收集所有患儿的年龄、性别、喂养方式(母乳喂养、人工或混合喂养)、分娩方式(顺产、剖宫产)、临床表现(消化道、皮肤、呼吸道及全身症状)

1.2.2 标本采集 CMPA组是确诊后3 d内收集大便,采用无菌EP管及棉棒收集研究对象新鲜大便4 g,置于-80℃冰箱独立保存,单个样本编号。

1.2.3 DNA提取及测序 采用美国Mo Bio实验室PowerSoil® DNA Isolation Kit试剂盒提取粪便样本总细菌DNA,具体步骤严格按照试剂盒说明书操作。对提取后的DNA使用Illumina X Ten高通量测序平台进行测序。对原始reads按照以下规则进行

过滤:paired-end read 其中一条N数目>10%或者50% 碱基质量<20。过滤后的reads使用SOA-Paligner2.21软件与IGC数据库和KEGG数据库进行比对获得物种和功能信息,以及对应的相对丰度的profiling表。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析,计数资料以百分比(%)表示。非正态分布计量资料用中位数及四分位数间距 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示。正态分布计量资料两组间比较采用t检验,非正态分布计量资料两组间比较采用两独立样本非参数检验。计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用R语言(version 3.5.1)中的vegan软件包进行分析,不同分类水平组间物种丰度使用Wilcoxon rank-sum test方法进行差异检验。

2 结 果

2.1 一般临床资料

CMPA组中男10例,女8例;母乳喂养8例,混合/人工喂养10例;顺产12例,剖宫产6例;表现为血丝便9例,稀便/水样便10例,湿疹/荨麻疹8例,呕吐4例,其中呕血1例,哭闹3例。对照组中男6例,女6例;母乳喂养9例,混合/人工喂养3例;顺产6例,剖宫产6例。两组患儿入组年龄、性别及喂养方式、分娩方式上比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),见表1。

表1 CMPA组与健康对照组婴儿临床资料比较

项目	CMPA组 (n=18)	对照组 (n=12)	Z/ $\chi^2$	P
年龄/月, $M(P_{25} \sim P_{75})$	2.2(1~4.4)	4.0(2.0~5.0)	-1.021	0.307
性别,n(%)				
男	10(55.6)	6(50.0)		1.000*
女	8(44.4)	6(50.0)		
喂养方式, n(%)				
母乳	8(44.4)	9(75.0)		0.141*
混合/人工	10(55.6)	3(25.0)		
分娩方式, n(%)				
顺产	12(66.7)	6(50.0)		0.458*
剖宫产	6(33.3)	6(50.0)		

\*Fisher精确概率。

## 2.2 两组肠道菌群分析

**2.2.1 肠道菌群多样性比较** 采用香浓指数对两组进行肠道菌群多样性分析,CMPA组香浓指数为 $1.232\pm 0.367$ ,对照组香浓指数为 $1.885\pm 0.281$ ,两组

差异有统计学意义( $P<0.05$ )。使用 Bray-Curtis 距离结果提示CMPA组样本肠道菌群组成较为相似,而对照组则有一定差异,见图1。

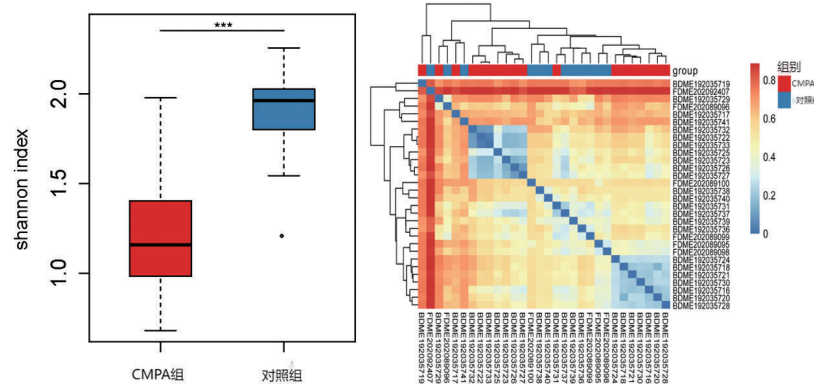


图1 CMPA组和对照组肠道菌群多样性比较

**2.2.2 肠道菌群组成整体上差异分析** 采用主坐标分析(principal co-ordinates analysis, PCoA)两组肠道菌群组成上的差异(图2),提示CMPA组和对照组既有共同的肠道菌群,也有各自优势菌群,两组肠道菌群组成在整体上存在差异。

**2.2.3 门水平肠道菌群分析** 使用 wilcoxon 方法对两组进行差异分析。在门水平上,CMPA组丰度最高的是变形菌门(*Proteobacteria*),其次为厚壁菌门(*Firmicutes*);对照组中丰度最高的是变形菌门,其次为放线菌门(*Actinobacteria*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)(图3)。两组之间变形菌门、放线菌门、拟杆菌门相对丰度差异有统计学意义( $P<0.05$ ),CPMA组变形菌门相对丰度高于健康对照组,放线

菌门、拟杆菌门相对丰度低于对照组(表2)。

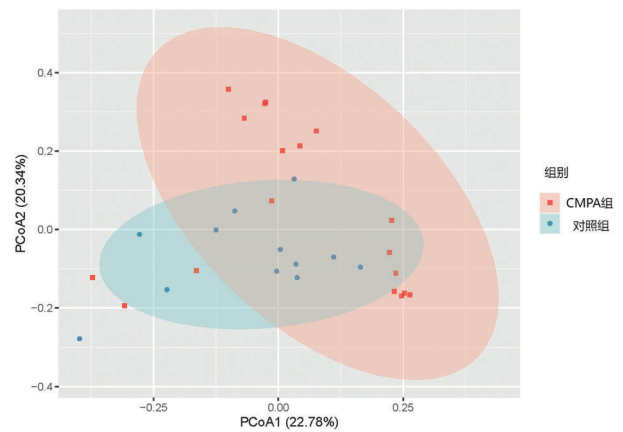
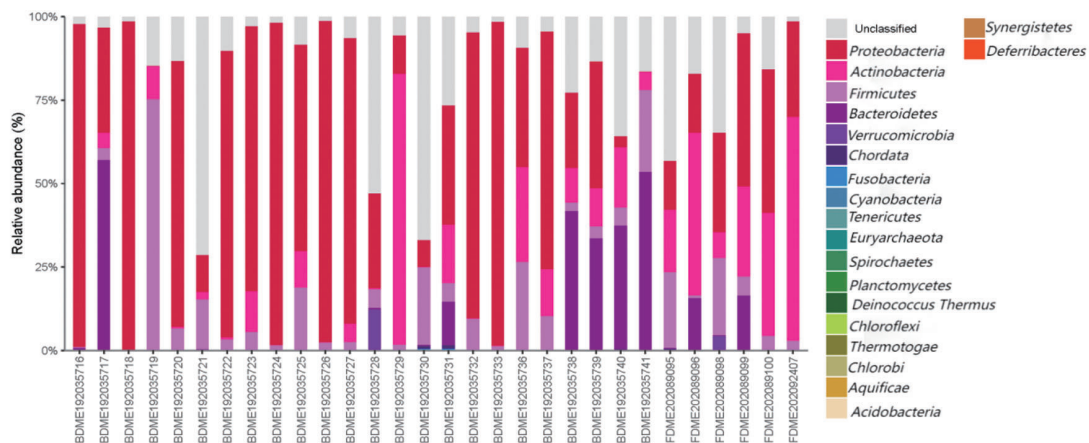


图2 肠道菌群组成PCoA



横坐标中每一个条形图代表一个样品,纵坐标代表该分类单元的丰富度;同一种颜色代表相同的分类单元;每种颜色所在区域的高度代表该分类单元的丰富度。

图3 门水平各组菌落组成丰度前20位

表2 CMPA组与对照组相对丰度存在差异的3个菌门相对丰度比较

菌门	$M(P_{25} \sim P_{75})$		
	CMPA组( $n=18$ )	对照组( $n=12$ )	$P$
<i>Proteobacteria</i>	79.518(29.058~93.636)	29.180(16.929~39.172)	0.039
<i>Actinobacteria</i>	0.545(0.066~8.846)	18.408(11.236~30.582)	0.000
<i>Bacteroidetes</i>	0.026(0.006~0.298)	7.867(0.140~34.444)	0.049

**2.2.4 属水平肠道菌群分析** 在属水平上,CMPA组丰度最高的是埃希氏杆菌属(*Escherichia Castellanii*),其次为克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)、链球菌属(*Streptococcus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*);对照组丰度最高的是双歧杆菌属,其次为拟杆菌属,埃希氏杆菌属(图4)。

两组之间相对丰度差异排前10的菌属分别为双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)、韦荣球菌属(*Veillonella*)、欧式杆菌属(*Odoribacter*)、伊格尔兹氏菌属(*Eggerthella*)、副拟杆菌属(*Parabacteroides*)、另枝菌属(*Alistipes*)、金黄杆菌属(*Chryseobacterium*)、普氏菌属(*Prevotella*)、鞘氨醇杆菌属(*Sphingobacterium*),这些菌属在CMPA组中丰度均低于对照组( $P<0.05$ )(表3)。

**2.2.5 种水平肠道菌群分析** 在种水平上,CMPA组丰度最高的是大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*);对照组丰度最高的是大肠埃希氏菌,其次为长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)(图5)。

两组之间相对丰度差异排前10位的菌种分别为丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、两歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)、链状双歧杆菌(*Bifidobacterium catenulatum*)、斯卡尔多维双歧杆菌(*Bifidobacterium scardovii*)、鸡双歧杆菌(*Bifidobacterium galinarum*)、齿双歧杆菌(*Bifidobacterium dentium*)、假链状双歧杆菌(*Bifidobacterium pseudocatenulatum*)、稻曲病菌(*Kosakonia oryzae*)、大芬戈尔德菌(*Finegoldia magna*)(表4)。CMPA组长双歧杆菌、

两歧双歧杆菌、链状双歧杆菌、斯卡尔多维双歧杆菌、鸡双歧杆菌、齿双歧杆菌、假链状双歧杆菌、大芬戈尔德菌相对丰度低于对照组;丁酸梭菌、稻曲病菌相对丰度高于对照组。

**2.2.6 CMPA组和对照组在肠道菌群功能作用上的差异** 在KEGG II水平进行组间统计分析,两组在碳水化合物代谢、膜运输、信号转导外源性物质、生物降解和代谢、其他氨基酸的代谢、细菌感染性疾病、细胞生长和凋亡等功能上差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表5、图6。

**2.2.7 不同喂养方式下肠道菌群差异** 采用组间Bray-curtis距离方法结果提示,母乳喂养较混合或人工喂养婴儿的肠道菌群更接近对应喂养方式喂养的健康婴儿肠道菌群( $P=0.073$ );喂养方式的不同对CMPA婴儿肠道菌群的影响大于对健康婴儿的影响( $P=0.065$ )。PCA分析结果提示,相比配方乳喂养的CMPA患儿,母乳喂养CMPA患儿更加接近健康儿童菌群,见图7。

使用线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)研究对两组差异贡献较大的物种。对母乳喂养CMPA婴儿和健康婴儿菌群分组贡献较大菌属是*Escherichia*、*Rothia*等,菌种是*Escherichia coli*、*Bifidobacterium dentium*等,对配方乳喂养CMPA婴儿和健康婴儿菌群分组贡献较大菌属是*Bifidobacterium*、*Bacteroides*等,菌种是*Bifidobacterium longum*、*Bifidobacterium dentium*等,其与组间差异物种在一定程度上一致(图8、图9)。



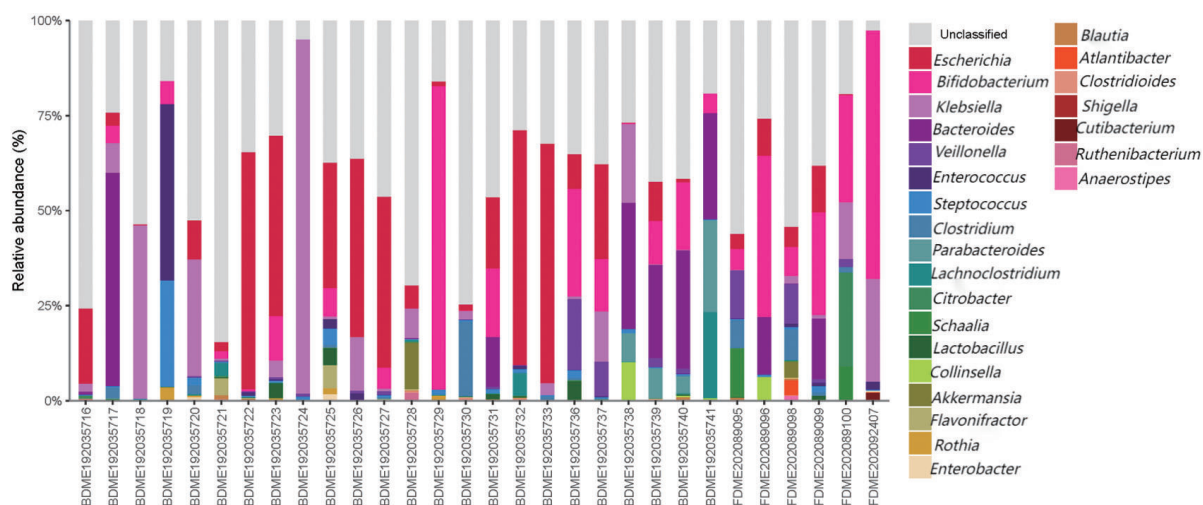


图4 属水平各组菌落组成

表3 CMA组和对照组间相对丰度存在差异的前10位菌属相对丰度比较

菌属	$M(P_{25} \sim P_{75})$		
	CMA组(n=18)	对照组(n=12)	P
<i>Bifidobacterium</i>	0.280(0.008~5.889)	15.524(6.842~27.652)	0.002
<i>Bacteroides</i>	0.003(0.001~0.023)	7.395(0.007~24.994)	0.035
<i>Eggerthella</i>	0.000(0.000~.007)	0.013(0.001~0.092)	0.049
<i>Parabacteroides</i>	0.000(0.000~0.001)	0.011(0.000~5.137)	0.017
<i>Prevotella</i>	0.001(0.000~0.004)	0.006(0.002~0.030)	0.010
<i>Chryseobacterium</i>	0.001(0.000~0.005)	0.009(0.002~0.017)	0.048
<i>Veillonella</i>	0.068(0.010~0.399)	1.680(0.002~9.303)	0.048
<i>Alistipes</i>	0.000(0.000~0.002)	0.010(0.000~0.084)	0.043
<i>Odoribacter</i>	0.000(0.000~0.000)	0.014(0.001~0.040)	0.025
<i>Sphingobacterium</i>	0.000(0.000~0.001)	0.004(0.000~0.007)	0.025

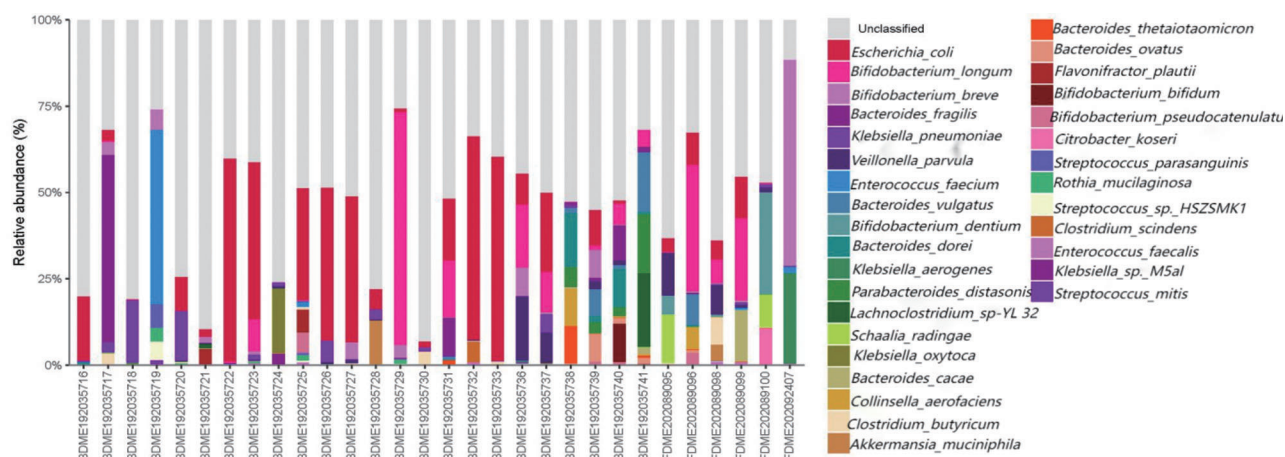


图5 种水平各组菌落组成

表4 CMPA组和对照组间相对丰度存在差异的前10位菌种相对丰度比较

菌种	$M(P_{25} \sim P_{75})$		
	CMPA组(n=18)	对照组(n=12)	P
<i>Bifidobacterium_longum</i>	0.004(0.001~0.276)	5.052(0.170~12.814)	0.008
<i>Clostridium_butyricum</i>	0.054(0.004~0.348)	0.001(0.000~0.045)	0.043
<i>Bifidobacterium_pseudocatenulatum</i>	0.000(0.000~0.003)	0.010(0.002~0.313)	0.003
<i>Kosakonia_oryzae</i>	0.002(0.001~0.003)	0.001(0.000~0.001)	0.019
<i>Bifidobacterium_bifidum</i>	0.001(0.000~0.017)	0.016(0.009~0.040)	0.035
<i>Bifidobacterium_catenulatum</i>	0.001(0.000~0.008)	0.055(0.006~0.087)	0.003
<i>Bifidobacterium_scardovii</i>	0.000(0.000~0.001)	0.004(0.001~0.006)	0.004
<i>Bifidobacterium_gallinarum</i>	0.000(0.000~0.001)	0.003(0.002~0.008)	0.002
<i>Bifidobacterium_dentium</i>	0.000(0.000~0.001)	0.008(0.002~0.229)	0.000
<i>Finegoldia_magna</i>	0.000(0.000~0.001)	0.001(0.001~0.002)	0.004

表5 CMPA组与对照组在肠道菌群功能作用上的差异

KEGG II	CMPA组		对照组		P
	平均数/%	标准差/%	平均数/%	标准差/%	
碳水化合物代谢	11.048	1.020	9.962	0.605	0.007
膜运输	5.504	1.041	3.631	1.296	0.006
信号转导外源性物质	3.408	0.628	2.625	0.263	0.006
生物降解和代谢	1.880	0.706	1.231	0.504	0.021
其他氨基酸的代谢	1.534	0.235	1.301	0.189	0.039
糖的生物合成和代谢	1.422	0.450	1.838	0.317	0.018
耐药性	1.246	0.196	1.105	0.106	0.033
细菌感染性疾病	1.123	0.195	0.838	0.233	0.018
萜类化合物和聚酮类化合物的代谢	1.042	0.150	0.861	0.121	0.018
运输和分解代谢	0.485	0.349	0.645	0.113	0.024
细胞生长和凋亡	0.429	0.063	0.521	0.072	0.013
老化	0.297	0.048	0.360	0.045	0.007
消化系统	0.139	0.161	0.260	0.079	0.013
抗肿瘤耐药性	0.099	0.046	0.058	0.039	0.045
心血管疾病	0.011	0.016	0.027	0.012	0.013

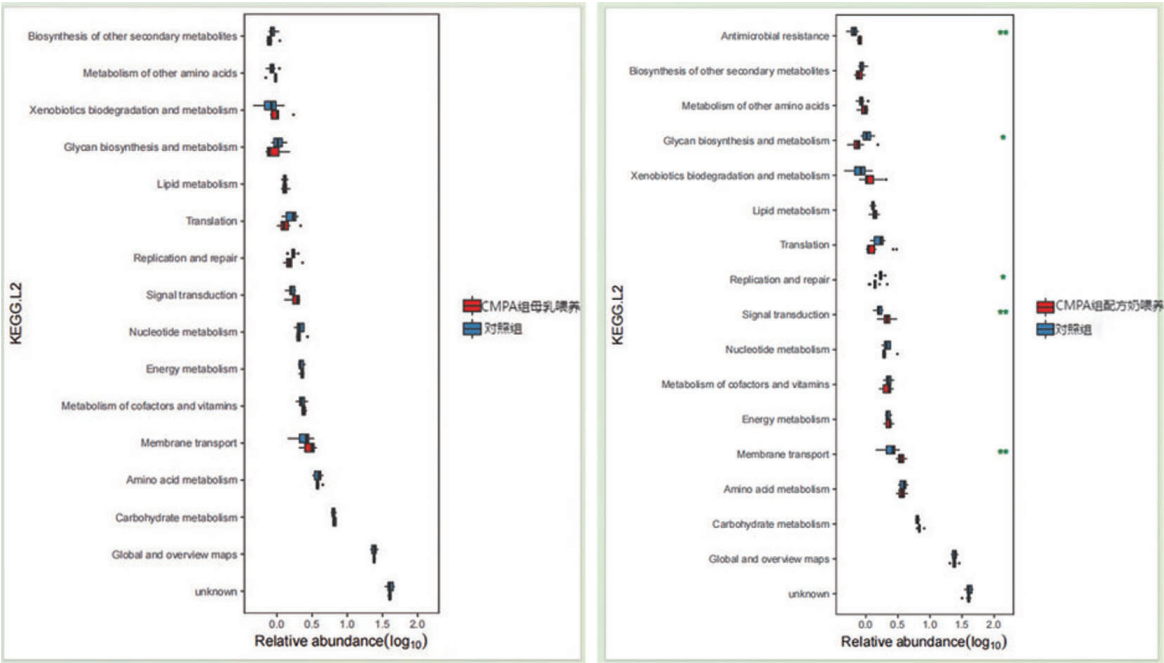


图6 不同喂养方式下肠道菌群功能作用上的比较

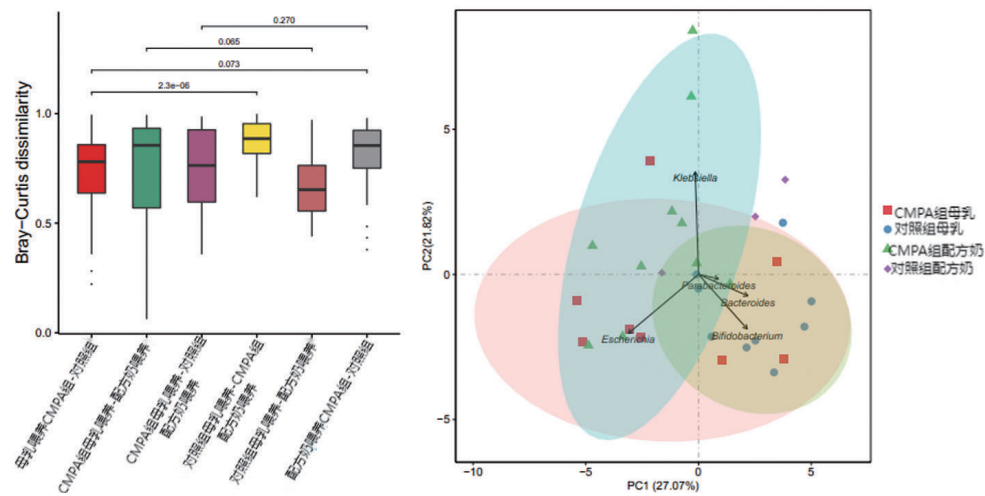


图7 不同喂养方式下肠道菌群总体差异比较

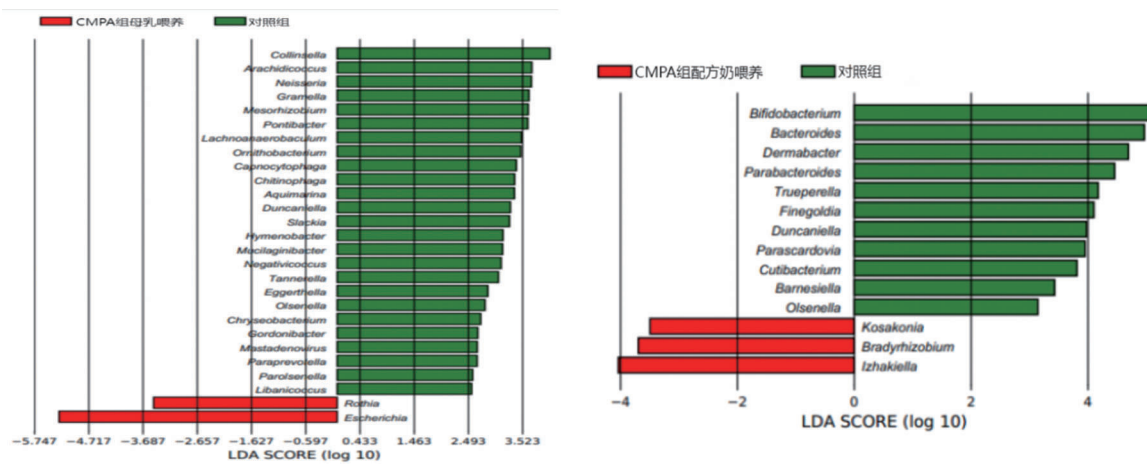


图8 不同喂养方式下肠道菌群菌属差异

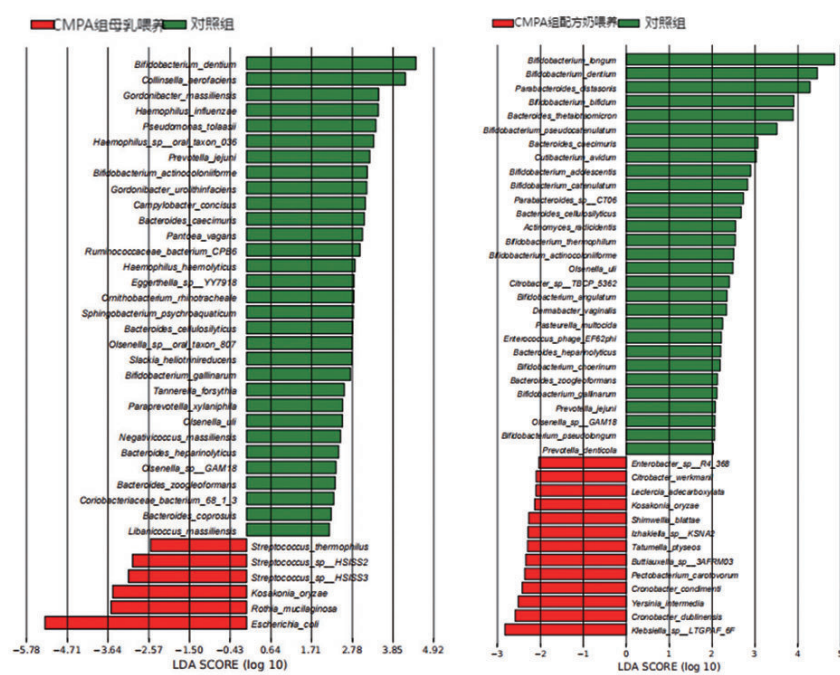


图9 不同喂养方式下肠道菌群菌种差异

### 3 讨 论

CMPA 是婴儿期最常见的食物过敏,发病机制尚不明确。环境引起肠道菌群组成的改变在变应性疾病的发展中起着重要作用,诸多研究表明,CMPA 婴儿的微生物群与健康婴儿相比存在显著差异<sup>[4]</sup>。肠道菌群失衡不仅存在于过敏性疾病的进程中,在疾病发生前就可能存在并可做预测。本研究结果与其他研究相似,CMPA 婴儿肠道菌群多样性较健康对照组降低,说明 CMPA 婴儿在疾病初始即存在肠道菌群多样性下降,且肠道菌群的构成在门、属、种水平上与对照组存在差异。

在门水平上,CMPA 组变形菌门丰度高于对照组,放线菌门、拟杆菌门相对丰度低于对照组。变形菌门为革兰阴性菌,包括大多数肠道致病菌,如埃希氏菌属、沙门氏菌属、克雷伯氏菌属、志贺氏菌属、结肠耶尔森菌属、假单胞菌属、弧菌属等,CMPA 组变形菌门丰度高可能与 CMPA 婴儿肠道慢性损伤有关。拟杆菌是一种革兰染色阴性的专性厌氧小杆菌,执行宿主必需的代谢转化,通常与糖合成代谢及蛋白质降解有关。由于某些物种具有蛋白水解活性,因此它们可能在蛋白质代谢中起重要作用。本研究,CMPA 婴儿拟杆菌相对丰度在门、属水平均较对照组显著降低,与 Ling 等<sup>[7]</sup>报道的不同类型食物过敏儿童肠道拟杆菌数量减少结果相似,提示拟杆菌菌属减少在 CMPA 的发生中可能起一定作用。

双歧杆菌是目前国内研究较多一个菌属,诸多研究肯定了双歧杆菌在过敏性疾病发生中的作用。Liu 等<sup>[8]</sup>研究发现,连续口服 3 个月乳双歧杆菌可以抑制过敏反应进程。还有学者<sup>[9]</sup>对哮喘及食物过敏小鼠予双歧杆菌 CGMCC313-2 干预,干预组通过抑制小鼠抗原特异性 IgE 产生减轻过敏反应。这些结果既肯定了双歧杆菌在食物过敏发生中的作用,又为防治食物过敏提供了思路。本研究发现,CMPA 组双歧杆菌属肠道菌群相对丰度低于对照组,在种水平上以长双歧杆菌、两歧双歧杆菌、链状双歧杆菌、斯卡尔多维双歧杆、鸡双歧杆菌、齿双歧杆菌、假链状双歧杆菌等双歧杆菌菌种丰度降低为主。食物过敏婴儿以青春双歧杆菌为主,健康婴儿以两

歧双歧杆菌、短双歧杆菌和婴儿双歧杆菌为主<sup>[10]</sup>;短双歧杆菌的早期定植会影响婴儿特应性皮炎发展和特应性致敏<sup>[11]</sup>。这些结果充分说明同一菌属不同菌种在同一疾病以及不同菌种在不同类型的过敏性疾病中的变化存在差异。只有针对不同类型的过敏性疾病采用双歧杆菌不同菌种方可能获益。

肠道菌群参与碳水化合物、糖类、蛋白质代谢等人体全身活动。CMPA 肠道菌群在碳水化合物代谢、膜运输、信号转导外源性物质的功能较强,而糖的合成代谢和消化系统上的功能较弱,可能与研究中婴儿 CMPA 临床表现以血便、腹泻等消化症状为主有关。对照组肠道菌群在运输和分解、细胞凋亡和生长、老化功能上较强,可能与促进肠道物质代谢、吸收及黏膜修复等有关,维持肠道正常环境。本研究结果说明肠道菌群参与人体活动中的不同功能,但各个菌群在不同功能上的表达是不清楚的,可通过检测肠道菌群的代谢产物来了解不同菌群的作用意义。

本研究发现,母乳喂养较混合/人工喂养婴儿的肠道菌群更接近对应喂养方式喂养的健康婴儿肠道菌群,喂养方式的不同对 CMPA 婴儿肠道菌群的影响大于对健康婴儿的影响,说明母乳喂养在 CMPA 转归中可能起重要作用。虽然目前缺乏强有力的证据证实母乳喂养可预防特应性疾病<sup>[12]</sup>,但该结果从肠道菌群的角度解释母乳喂养 CMPA 婴儿可能有降低或延缓 CMPA 和其他过敏性疾病发生的作用。

本研究局限性是样本量少,未考虑建立具有不同分娩方式婴儿粪便菌群,未进行 IgE 介导及非 IgE 介导的 CMPA 婴儿粪便菌群分类,需扩大样本量得到更多临床资料分析,通过检测大量肠道菌群获得更完整的菌群作用信息,也可检测肠道菌群产物、患儿免疫细胞及免疫因子,可进一步描述肠道菌群在 CMPA 中的具体作用机制。

综上,肠道菌群的变化可能参与 CMPA 的发生,不仅肠道菌群多样性降低,在结构上以长双歧杆菌、两歧双歧杆菌、链状双歧杆菌、斯卡尔多维双歧杆、鸡双歧杆菌、齿双歧杆菌、假链状双歧杆菌等双歧杆菌菌种降低为主,母乳喂养的 CMPA 婴儿肠道菌群更接近健康婴儿。因此,尽早对肠道菌群进行检测,并根据检测结果对肠道菌群进行调节,对



婴儿CMPA早防早治可能起积极作用。

## 参考文献:

- [1] KOLETZKO S, NIGGEMANN B, ARATO A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-Milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines[J]. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2012, 55(2): 221-229.
- [2] YANG M, TAN M Z, WU J L, et al. Prevalence, characteristics, and outcome of cow's milk protein allergy in Chinese infants: a population-based survey[J]. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 2018, 43(6): 803-808.
- [3] 张纪泳, 周少明, 王少华, 等. 婴儿牛奶蛋白过敏的危险因素: 多中心调查分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(1): 42-46.
- [4] 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.
- [5] THOMPSON-CHAGOYAN O C, FALLANI M, MALDONADO J, et al. Faecal microbiota and short-chain fatty acid levels in faeces from infants with cow's milk protein allergy[J]. *International archives of allergy and immunology*, 2011, 156 (3): 325-332.
- [6] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(3): 183-186.
- [7] LING Z, LI Z, LIU X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants[J]. *Applied and environmental microbiology*, 2014, 80: 2546-2554.
- [8] LIU Q B, WEI J, WEI W. Bifidobacterium lactis ameliorates the risk of food allergy in Chinese children by affecting relative percentage of Treg and Th17 cells[J]. *Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology*, 2018: 4561038.
- [9] LIU M Y, YANG Z Y, DAI W K, et al. Protective effect of Bifidobacterium infants CGMCC313-2 on ovalbumin-induced airway asthma and  $\beta$ -lactoglobulin-induced intestinal food allergy mouse models[J]. *World journal of gastroenterology*, 2017, 23(12): 2149-2158.
- [10] HE F, OUWEHAND A C, ISOLAURI E, et al. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants [J]. *FEMS immunology & medical microbiology*, 2001, 30(1): 43-47.
- [11] ISMAIL I H, BOYLE R J, LICCIARDI P V, et al. Early gut colonisation by Bifidobacterium breve and B. catenulatum differentially modulates eczema risk in children at high-risk of developing allergic disease[J]. *Pediatric allergy and immunology*, 2016, 27(8): 838-846.
- [12] 黎海芪. 人乳喂养与牛奶蛋白过敏[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(1): 3-5.

本文引用格式:

王丽婷, 曾永梅, 张纪泳, 等. 牛奶蛋白过敏婴儿肠道菌群结构分析[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(12): 1644-1652. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.009

WANG L T, ZENG Y M, ZHANG J Y, et al. The analysis of intestinal microflora in infants with cow's milk protein allergy[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(12): 1644-1652. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.009