

曹婷, 赵丽娜, 陈庆学, 等. 益生菌改善牛乳蛋白过敏性的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(23): 11-18. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022050245

CAO Ting, ZHAO Lina, CHEN Qingxue, et al. Research Progress of Probiotics in Improving Milk Protein Allergy[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(23): 11-18. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022050245

· 青年编委专栏—益生菌与抗菌肽 (客座主编: 孙志宏、付才力) ·

益生菌改善牛乳蛋白过敏性的研究进展

曹 婷, 赵丽娜, 陈庆学, 岳莹雪, 吕秀莉, 平丽筠, 李柏良*, 霍贵成*
(东北农业大学食品学院, 黑龙江哈尔滨 150030)

摘 要: 牛奶蛋白过敏是儿童早期最常见的食物过敏反应之一, 通常会持续到成年期。益生菌影响肠道微生物群并调节免疫反应。因此, 它可能是可以缓解某些涉及肠道免疫系统疾病的工具, 例如尚无治疗方法的牛乳蛋白过敏。本文中探讨了牛奶蛋白过敏的重要研究进展, 介绍了牛乳蛋白过敏原和过敏机理。重点强调了益生菌在牛乳蛋白过敏方面取得的最新进展, 通过调节肠道菌群和提高肠道免疫来改善牛乳蛋白过敏。最后阐述了低致敏性产品的研究现状, 提出了研究及应用中面临的主要问题。益生菌改善牛乳蛋白过敏性的深入研究是过敏领域的重大突破, 为缓解牛乳过敏提供理论依据。

关键词: 益生菌, 牛乳蛋白, 免疫作用, 肠道菌群, 过敏性, 机理, 低致敏产品

中图分类号: TS252.42

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)23-0011-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022050245

本文网刊:



Research Progress of Probiotics in Improving Milk Protein Allergy

CAO Ting, ZHAO Lina, CHEN Qingxue, YUE Yingxue, LÜ Xiuli, PING Lijun, LI Bailiang*, HUO Guicheng*
(College of Food Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Cow milk protein allergy is one of the most common food allergic reactions in early childhood and often persists through adult life. Probiotics have influence on the intestinal microbiota and modulate the immune response. They may be tools that prevent or alleviate certain pathologies involving the gut immune system, such as cow milk protein allergy. In this review, significant research advances on cow milk protein allergy are explored, milk protein allergens and allergy mechanism are introduced. This review highlights recent progress in the probiotics related to the cow milk protein allergy, which could improve milk protein allergy by regulating intestinal flora and improving intestinal immunity. Finally, the research status of hypoallergenic products is described as well as the problems faced in research and application are put forward. The in-depth study of probiotics to improve milk protein allergy has been a major breakthrough in the field of allergies, providing the theoretical basis for alleviating milk allergy.

Key words: probiotics; milk protein; immune function; intestinal flora; allergy; mechanism; hypoallergenic products

牛乳蛋白过敏是一种常见的过敏性疾病, 通常伴随着不良免疫反应。牛奶是婴儿首先接受的外来抗原, 是 3 岁以下儿童的主要过敏食物, 这也解释了婴幼儿牛乳蛋白过敏高发病率的原因。据研究, 高达 7.5% 的儿童对牛奶过敏。越来越多的证据表明益生菌对改善牛乳蛋白过敏具有良好的效果。因此, 益生菌对过敏症状的潜在预防和治疗效果引起了人们的广泛关注。大量研究表明益生菌可以通过调节

肠道菌群的平衡在宿主免疫系统的发育和调节中发挥作用, 从而改变过敏性疾病的发病风险^[1]。本文从过敏原和诱导机理的角度介绍牛乳过敏, 阐述益生菌对改善过敏的最新研究, 最后总结当下低致敏性产品的研究现状。

1 牛乳蛋白过敏概述

牛奶蛋白过敏(Cow milk protein allergy, CMPA)是牛乳蛋白诱导机体免疫系统发生不同程度的过敏

收稿日期: 2022-05-23

基金项目: 黑龙江省“百千万”工程科技重大专项(2019ZX07801); 中国营养学会-飞鹤体质营养与健康研究基金项目(CNS-Feihe2020A37)。

作者简介: 曹婷(2000-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品科学及肠道微生物, E-mail: 12047097083@qq.com。

* 通信作者: 李柏良(1989-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 食品微生物与生物技术, E-mail: 15846092362@163.com。

霍贵成(1958-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品微生物与生物技术, E-mail: guichenghuo@126.com。

反应。牛乳蛋白是婴儿生长发育所需重要的营养物质,它被联合国粮食与农业组织(Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)认为是八大过敏原之一,其中,主要的过敏原是酪蛋白和乳清蛋白。过敏现象的出现与人体产生的免疫球蛋白E(IgE)过多有关,当IgE无法正常调控时产生以下的过敏反应,如特应性皮炎^[2]、过敏性湿疹、过敏性哮喘和过敏性鼻炎等,这也是婴幼儿时期的常见问题^[3-4]。

1.1 过敏原

牛乳中含有引起过敏的蛋白质约 30 种^[5],其基本理化特性如表 1 所示。以牛乳为主的乳源中含有的酪蛋白和乳清蛋白在成分、含量以及结构上都与母乳有很大的差异(在牛乳中的酪蛋白:乳清蛋白=8:2;在母乳中的酪蛋白:乳清蛋白=4:6^[8]),并且存在一些可以被人体免疫系统识别的构象表位和线性表位(图 1)。因此,当乳蛋白进入人体后免疫系统可以识别其抗原表位,从而引发过敏反应。基于这个原因,已经对 IgE 及 IgG 结合区域进行了大量研究,

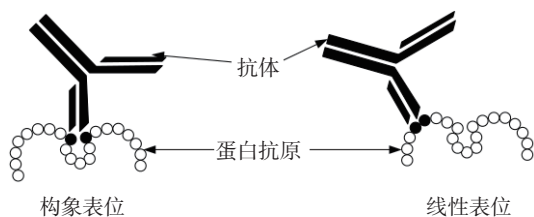


图 1 过敏表位结构^[10]

Fig.1 Allergic epitope structure^[10]

甚至通过丙氨酸扫描分析法确定了致敏蛋白关键的氨基酸残基^[9]。为牛乳蛋白脱敏技术的研究提供了一定的理论依据。

1.2 牛乳蛋白过敏诱导机理

目前,CMPA 主要分为 IgE 介导和非 IgE 介导两种,诱导机理如表 2 所示。

IgE 介导的 I 型急性超敏反应是常见的免疫反应,一般在摄入蛋白 1 h 内发生过敏反应。这种超敏反应发展的第一步是牛奶蛋白过敏原通过肠道粘膜呈现给免疫细胞诱导致敏然后进行记忆诱导,随后接触牛奶蛋白过敏原发生即时反应^[11],其致敏机制已经有深入的研究^[12-14](图 2)。

IgE 介导的 CMPA 通常始于抗原呈递细胞对蛋白抗原的内化和加工。随后 Th 细胞被活化,以 Th2 途径为主,分泌 IL-4 和 IL-13 细胞因子诱导浆细胞产生 IgE,会与血液中肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面高亲和力的 Fc 受体特异性结合,从而产生组胺等物质作用于细胞组织使机体处于致敏的状态^[14]。当相同过敏蛋白再次进入处于致敏状态的机体时,就促发了激发效应阶段,多个过敏原与吸附于肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的两个或两个以上相邻的 IgE 结合发生交联反应,使肥大细胞等效应器细胞被激活,并在细胞内进行一系列酶促反应,从而激活致敏的肥大细胞和嗜碱性粒细胞使其脱颗粒,进而释放组胺、白三烯等生物活性介质,作用于血管,使血管扩张、通透性增加;作用于腺体,使腺体分泌增多;作用于平滑肌,使平滑肌收缩,从而导致皮肤及呼吸道的不适^[15]。

非 IgE 介导的 CMPA 多表现在摄入乳蛋白后的几个小时到几天后,故常被称为“迟发型超敏反

表 1 牛乳过敏原基本信息^[6-7]

Table 1 Basic information of milk allergen^[6-7]

蛋白种类	致敏原	Uniprot	等电点	浓度(g/L)	占总蛋白的比例(%)	分子量(kDa)	氨基酸数量	生物功能
α_{s1} -酪蛋白	Bos d9	P02662	4.9~5	12~15	29	23.6	199	钙结合蛋白
α_{s2} -酪蛋白	Bos d10	P02663	5.2~5.4	3~4	8	25.2	207	钙结合蛋白
β -酪蛋白	Bos d11	P02666	5.1~5.4	9~11	27	24.0	209	钙结合蛋白
κ -酪蛋白	Bos d12	P02668	5.4~5.6	3~4	10	19.0	169	钙的稳定和凝固
β -乳球蛋白	Bos d5	P02754	5.3	3~4	10	18.3	162	脂质结合蛋白
α -乳白蛋白	Bos d4	P00711	4.8	1~1.5	5	14.2	123	参与乳糖的合成;结合脂质、矿物质
免疫球蛋白	Bos d6	—	—	0.6~1.0	3	150.0	—	防御病毒
牛血清蛋白	Bos d7	P02769	4.9~5.1	0.1~0.4	1	66.3	582	配体的运输,保护自由基

表 2 牛乳蛋白诱导机制的区别

Table 2 Differences in milk protein induction mechanism

项目	IgE介导	非IgE介导
患病率	高	低
年龄	婴幼儿	婴幼儿和成人
机制	免疫学-IgE	免疫学-细胞介导-复合免疫
症状	一种或多种胃肠道、皮肤、呼吸道、过敏反应	主要是胃肠道和/或呼吸道疾病
摄入后的发病时间	小于1 h	大于1 h至数天
预防	母乳喂养婴儿避免摄入牛乳蛋白(0~6个月)	避免食用牛乳蛋白
处理	去除过敏原表位-牛乳蛋白水解	去除过敏原表位

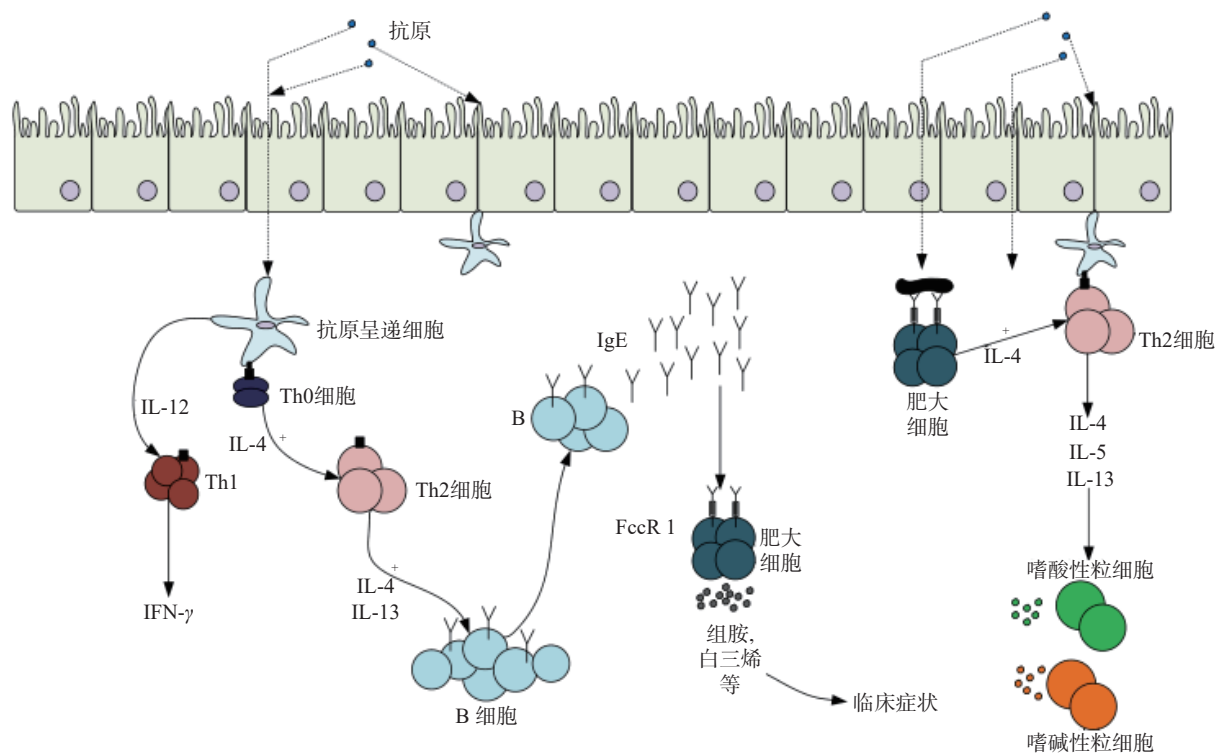


图 2 IgE 介导的牛乳蛋白过敏机制^[12-14]

Fig.2 IgE-mediated mechanism of bovine milk protein allergy^[12-14]

应”。Savino 等^[16] 研究表明轻度至中度非 IgE 介导的 CMPA 患者的 IL-4 和 IL-13 平均值增加, IL-5 和 IL-10 平均值降低。白细胞介素 5(IL-5)主要被认为是一种 Th2 细胞因子,它通过激活嗜酸性粒细胞引起过敏反应。研究显示 IL-5 的值较低,这可能与非 IgE 介导的食物过敏有关。目前的研究表明, Th2 分泌的 IL-5 可能由于嗜酸性粒细胞的积累和激活而导致非 IgE 细胞介导的过敏^[10]。

2 益生菌改善牛乳过敏

由于益生菌所独有的生物学特点和肠道黏膜免疫反应的特异性,使肠道益生菌疗法作为一种改善牛乳过敏的新疗法日益受到重视。益生菌调节肠道菌群丰度及结构、增强肠粘膜屏障功能、保持 Th1/Th2 和 Treg/Th17 平衡,增强机体免疫能力,表现出抗牛乳过敏的作用如表 3 所示。

2.1 调节肠道菌群

肠道是人体最大的免疫器官,人体和肠道菌群间进行着活跃的代谢过程,并共同决定人的健康状态。肠道微生物群被广泛认为是健康和疾病之间的重要调解者,特别是对早期宿主免疫系统的发育和成熟起着重要作用^[25]。益生菌能够改变肠道菌群丰度,调节菌群结构,潜在地降低 CMPA 的风险。

牛乳过敏者与正常人的肠道菌群有部分差异。Esber 等^[17] 研究鼠李糖乳杆菌 LA305、唾液乳杆菌 LA307 和长双歧杆菌婴儿亚种 LA308 三种益生菌对过敏性小鼠肠道菌群的影响如表 4 所示。Bunya-vanich 等^[26] 研究表明肠道菌群组成的不同可以改变食物过敏的易感性和抗性,进一步揭示生命早期的肠道菌群可能是影响 CMPA 机制和过程的关键因素。在一项对 226 名牛奶过敏儿童的研究中,研究人员

表 3 益生菌对牛乳过敏的改善作用

Table 3 Improvement effect of probiotics on milk allergy

改善作用	益生菌	改善原因	参考文献
调节肠道菌群	鼠李糖乳杆菌LA305, 唾液乳杆菌LA307和长双歧杆菌婴儿亚种LA308	平衡肠道菌群的丰度及结构, 影响免疫调节和耐受	[17]
促进sIgA增加, 增强肠粘膜屏障功能	鼠李糖乳杆菌GG	增强B细胞的活化, 显著提高小鼠肠道黏膜sIgA的分泌量, 调节黏膜免疫系统	[18]
	短双歧杆菌M-16V	增强了小鼠肠道内IgA的合成, 促进了早期黏膜免疫的发展	[19]
	嗜酸乳杆菌和乳双歧杆菌	增加肠黏膜sIgA含量, 增强小鼠特异性及非特异性免疫功能	[20]
	植物乳杆菌ZDY2013和鼠李糖乳杆菌GG	诱导Th1或调节性T细胞分化抑制Th2的反应; 显著增加了紧密连接蛋白的相对表达, 增强肠道屏障功能	[21]
减少Th2极化, 保持Th1/Th2平衡	嗜酸乳杆菌和双歧杆菌	使血清中Th2特异性免疫应答向Th1倾斜, 抑制了血清中IgE的产生, 从而减轻小鼠对乳清蛋白的过敏反应	[22]
诱导Foxp3+Treg, 保持Treg/Th17的平衡	副干酪乳杆菌L9或长双歧杆菌BBMN68	刺激树突细胞(如CD11c ⁺ CD103 ⁺ DCs)的表达和诱导T细胞转换Foxp3+Treg	[23-24]

表 4 不同益生菌对肠道菌群丰度的影响^[17]Table 4 Different probiotics on the intestinal flora abundance^[17]

菌名	菌群丰度增加	菌群丰度降低
鼠李糖乳杆菌LA305	消化球菌科(Peptococcaceae)、瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)、 Odoribacter	梭菌属(<i>Clostridium sensu stricto</i>)、 <i>Marvinbryantia</i>
唾液乳杆菌LA307	普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)NK3B31、 <i>Odoribacter</i>	<i>Marvinbryantia</i>
长双歧杆菌婴儿亚种LA308	毛螺旋菌科(Lachnospiraceae)NK4A136	厌氧原体菌属(<i>Anaeroplasm</i>)、 <i>Marvinbryantia</i>

发现 3~6 个月婴儿的肠道微生物特征与 8 岁时牛奶过敏的消除有关,特别是 3~6 个月的婴儿期是形成 CMPA 过程的一个特殊的发育时间窗口^[27]。儿童肠道微生物群中梭状芽胞杆菌和厚壁菌门的富集有助于在 8 岁时减轻 CMPA,而肠杆菌和拟杆菌门的增加导致严重的过敏反应^[28]。

因此,肠道菌群的平衡对 CMPA 产生至关重要的影响。肠道菌群可能通过调节 II 型免疫、影响免疫调节和耐受、调节嗜碱性粒细胞数量、促进肠道屏障功能等途径影响食物过敏易感性^[29]。并且,肠道菌群在促进肠道免疫系统的成熟和触发宿主免疫和防御反应的介质的传递、调节 Th 细胞平衡和口服耐受性的获得、维持肠道上皮细胞的完整性等方面发挥着重要作用。

2.2 提高肠道免疫

2.2.1 促进 sIgA 增加,增强肠粘膜屏障功能 研究发现肠内益生菌不仅可以改善防御屏障,而且对增强婴幼儿肠道免疫力有刺激作用^[30]。婴幼儿的免疫系统发育相对未成熟,因此肠道抵御过敏蛋白的能力也相对较差。在肠道上层的细胞表面有一层菌膜屏障,具有免疫保护作用,维持肠道微生态;当婴幼儿肠道菌群失调时,有害菌会造成肠黏膜通透性改变,导致致敏性蛋白进入体内,引起过敏反应,而益生菌定植后,能够在肠黏膜上形成一层保护膜,不仅修复并增强肠黏膜的屏障功能,还调节了菌群平衡,促进了免疫屏障的稳固^[31]。

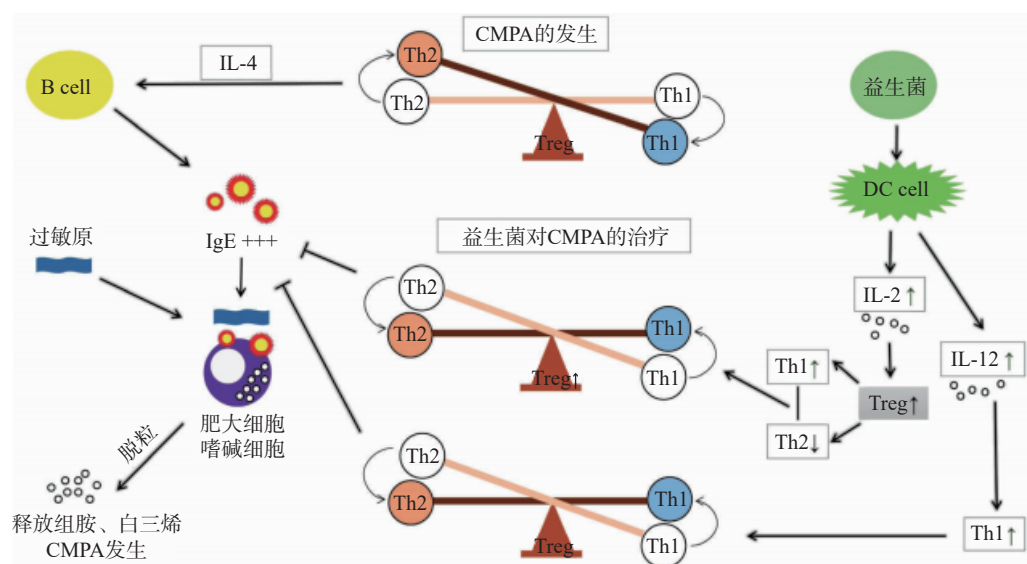
益生菌通过促进分泌性免疫球蛋白(sIgA)的分泌,减少过敏原从肠道进入血液。在肠道黏液层,sIgA 可通过与细菌胞壁抗原决定簇结合包裹异物来减缓过敏的发生^[32]。陈毅秋^[18]发现给小鼠灌胃鼠李糖乳杆菌 GG(LGG)后,LGG 在肠道定植的同时增强了 B 细胞的活化,调节 B 细胞分泌免疫球蛋白,显著提高了小鼠肠道黏膜 sIgA 的分泌量,从而调节了小鼠黏膜免疫系统,以此提高了机体免疫水平。双歧杆菌能够刺激机体产生 sIgA 的细胞增殖,从而使得 sIgA 水平上升。Rigo-adrover 等^[19]为探究哺乳期补充益生菌短双歧杆菌(*Bifidobacterium brevis*) M-16V 对肠道和免疫系统成熟的影响,自新生小鼠出生后的第 6~18 d 对其补充益生菌并进行每日评估。结果发现短双歧杆菌 M-16V 增强了小鼠肠道内 IgA 的合成,促进了早期黏膜免疫的发展。通过饲喂小鼠益生菌(嗜酸乳杆菌和乳双歧杆菌),然后对小鼠免疫器官的重量、脾淋巴细胞的转化、脾细胞抗体的

生成、肠黏膜 sIgA 含量研究发现,摄入一定剂量的益生菌,可增强小鼠特异性及非特异性免疫功能^[20]。

2.2.2 减少 Th2 极化,保持 Th1/Th2 平衡 当致敏蛋白质进入人体内后,引起过敏反应的程度与体内淋巴细胞的免疫调控密切相关。有研究证实婴幼儿牛乳蛋白过敏反应与不同亚型的 T 细胞调节体系的失衡有关,早先发现 Th2 占优势的 Th1/Th2 细胞失衡是牛乳蛋白过敏的一个重要因素^[33]。益生菌调节 Th1/Th2 平衡过程(见图 3)。益生菌可通过增进 Th1 型免疫反应,调控因过敏而反应过度的 Th2 型免疫反应,从而减缓过敏症状^[34]。Fu 等^[21]研究发现植物乳杆菌 ZDY2013 和鼠李糖乳杆菌 GG 口服可抑制过敏反应,其原因主要是通过诱导 Th1 或调节性 T 细胞分化抑制 Th2 的反应,调节 Th1/Th2 的免疫平衡;显著增加了紧密连接蛋白的相对表达,增强肠道屏障功能;调节过敏引起的肠道菌群的改变。Shandilya 等^[22]在乳清蛋白致敏小鼠后喂养选育后的嗜酸乳杆菌和双歧杆菌,发现益生菌组小鼠脾脏细胞培养上清中产生的 Th1 特异性辅助因子增加(包括 IFN- γ , IL-12 和 IL-10),Th2 特异性细胞因子 IL-4 下降,这表明益生菌的调节作用使血清中 Th2 特异性免疫应答向 Th1 倾斜,抑制了血清中 IgE 的产生,从而减轻小鼠对乳清蛋白的过敏反应。这说明益生菌可通过上调 Th1 细胞因子表达,下调 Th2 细胞因子表达,来调节 Th1/Th2 的免疫平衡来抑制过敏。

2.2.3 诱导 Foxp3+Treg,保持 Treg/Th17 的平衡 近年来越来越多的研究表明 Treg/Th17 的失衡也是导致过敏性疾病的关键因素之一。不同转录因子的转录水平决定了 Treg/Th17 的平衡。Treg 细胞的 Foxp3 的表达水平在维持肠道稳态,对抗过敏反应和抗原特异性 Treg 的产生中发挥着至关重要的作用。在 β -乳球蛋白(BLG)致敏小鼠模型中,补充副干酪乳杆菌 L9 或长双歧杆菌 BBMN68 可以刺激树突细胞(如 CD11c⁺CD103⁺ DCs)的表达和诱导 T 细胞转换 Foxp3+ Treg 进而抑制 CMPA^[23-24]。

Esber 等^[17]研究表明,鼠李糖乳杆菌 LA305,唾液乳杆菌 LA307 和长双歧杆菌婴儿亚种 LA308 三种益生菌诱导 Treg 细胞,可能与肠道菌群产生免疫调节代谢产物,特别是乙酸、丙酸和丁酸有关^[36],肠道微生物产生的主要代谢物是短链脂肪酸(SCFAs)^[37]。SCFAs 通过诱导保护性的黏膜 Treg 细胞反应和增强肠道屏障的完整性来抑制食物过敏^[38]。研究表明 SCFAs 通过作用于 IECs 上的受体 GPR43 和 GPR109a,

图 3 益生菌调节 Th1/Th2 平衡过程^[35]Fig.3 Probiotics regulate the process of Th1/Th2 balance^[35]

增强 CD103⁺DCs 中视黄醛脱氢酶(retinal dehydrogenase, RALDH)的活性和增加抗原特异性 Foxp3⁺Treg 细胞数目^[39]。例如, SCFAs(如丁酸)可以通过识别 DCs 上的 GPR109a 受体促进 Treg 细胞的产生(缺乏 GPR109a 的小鼠的 Treg 细胞数量则会降低),这表明在 DCs 中 SCFAs-GPR109a 轴在食物过敏原的免疫耐受中起着关键作用^[40]。SCFAs 也可以直接调节 T 细胞优先分化成 Treg 细胞,其机制可能是由于 SCFAs 通过识别 GPR109a 或 GPR43 来增加 Foxp3 位点的组蛋白 H3 乙酰化^[41-42]。在短链脂肪酸中,丁酸是维持肠道免疫稳态所必需的,并在免疫耐受中发挥关键作用,在过敏性疾病中具有强烈的抗炎作用。另外,丁酸盐参与了食物免疫耐受性的形成,特别是在婴儿出生后的头 1000 d^[43]。SCFA 在预防过敏中的作用,发现丁酸盐水平最高的儿童对食物过敏原过敏的风险降低^[44]。近来有研究表明,益生菌胞外多糖对过敏机体内 T 细胞分化与树突状细胞活化也具有调节作用。益生菌胞外多糖介导 T 细胞转化为 Foxp3⁺Treg 细胞,通过分泌调节性细胞因子来逆转特异性 Th2 偏倚的免疫反应^[45]。

益生菌可以调节肠道菌群、提高肠道免疫,有利于维持肠道健康。直接食用益生菌制剂具有一定的风险且不易于人们接受。利用奶及奶制品作为益生菌的载体,进而开发低致敏性产品是食用益生菌的有效途径。

3 益生菌在低致敏性牛乳开发中的应用

3.1 配方奶粉

大多数患有 CMPA 的儿童年龄小于 1 岁,在没有母乳的情况下可能需要低过敏性配方奶粉^[46]。而添加 LGG 的以酪蛋白水解物为基础的婴儿配方奶粉可以刺激 CMPA 患儿的免疫耐受,并减少 CMPA 的发生率^[47]。为了消除牛乳蛋白的致敏性,理应开发最适合婴儿生长发育的低致敏性产品。

低致敏性产品的选择取决于两个主要因素,即营养充足性和过敏原性。采用益生菌降低配方奶粉的过敏原性是一种有效方法。Guest 等^[48]选择 940 位对广泛水解配方粉过敏的婴儿,通过临床试验进一步证明,喂养添加鼠李糖乳杆菌的水解配方粉,24 个月后,77% 的婴儿患肠道疾病、湿疹和哮喘症状显著减轻^[48]。Nocerino 等^[49]也证明喂养添加鼠李糖乳杆菌水解配方粉的婴儿缩短了免疫耐受的获得时间^[49],这可能是由于鼠李糖乳杆菌增强了肠上皮细胞的增殖分化、紧密连接蛋白的形成,从而减缓牛乳过敏患儿的过敏进程。然而,目前根据欧洲儿科胃肠病学和营养学会(ESPGHAN)评估,由于配方粉中所含益生菌的真正安全性尚未得到充分验证,还未应用到商业生产低致敏配方粉中,有待进一步对其安全性进行研究。

3.2 发酵乳制品

发酵是最古老的食物加工技术之一。发酵乳制品的特点是具有更好的消化率和降敏性^[50]。最近研究表明, CMPA 儿童可以耐受酸奶,这表明发酵的牛奶也可以作为 CMPA 患者的食品。益生菌发酵生产的酸奶中,乳清蛋白的过敏性显著降低,β-乳球蛋白的致敏性显著降低,酪蛋白的致敏特性也由于牛奶发酵的干酪乳杆菌而降低^[51]。不同益生菌对乳蛋白抗原性的降低效率不同,这为开发用于 CMPA 管理的新型发酵乳提供了可能性。Anggraini 等^[52]研究保加利亚菌是降低水牛和山羊酪蛋白过敏原的最佳菌种。保加利亚嗜热链球菌感染 12~18 h。发酵后,乳清过敏原在脱脂牛奶和乳清提取物中均有轻微降解。结果表明在各种酪蛋白源中山羊酪蛋白的致敏性显著降低。Biscola 等^[53]研究巴西手工成熟奶酪,手工奶酪可以作为蛋白水解益生菌的来源,具有成为新型低过敏性乳制品的潜力。其中粪肠杆菌 VB43 对牛奶酪蛋白具有较好的水解活性,能够广泛水解

α_{S1} -CN、 α_{S2} -CN 和 β -CN。Nath 等^[54] 研究用液态乳蛋白浓缩物(LMPC)经嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌水解和胰蛋白酶酶解后制备具有低致敏性的生物活性肽。由于微生物水解,酪蛋白对抗体 Rb 抗酪蛋白的抗原性降低。随着 $0.016 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 胰蛋白酶处理 LMPC 经发酵后未见致敏性。

发酵是开发低致敏性产品有效的技术途径,它具有条件温和、工艺简单、可行性强的优势。因此,研究生产低致敏性产品既能保证过敏人群的安全食用,也为我国低致敏性产品的开发提供关键技术。

4 结语

益生菌通过调节肠道微生物,保持 Th1/Th2 和 Treg/Th17 的平衡进而预防或改善儿童牛乳蛋白过敏,达到对微生物-免疫轴的适当调整,因而成为近年来预防牛乳蛋白过敏的热点。目前对于肠道菌群调节牛乳蛋白过敏的机制以及益生菌缓解牛乳蛋白过敏的研究都处于初步阶段,深入探究益生菌调节肠道菌群、提高肠道免疫的途径;寻找益生菌作用于机体肠道内的靶点;利用复合益生菌的联合降敏作为缓解 CMAP 有效手段,为进一步改善 CMAP 提供了可能。探索高质量且易于人体肠道吸收的低过敏性乳制品是未来开发相关低致敏产品目标。

参考文献

- [1] MA Z Z, CHENG Y Y, WANG S Q, et al. Positive effects of dietary supplementation of three probiotics on milk yield, milk composition and intestinal flora in Sannan dairy goats varied in kind of probiotics[J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2020, 104(1): 44–55.
- [2] 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.
- [3] WAN K, URAJI M, TOKAI S, et al. Enzymatic degradation of allergen peptides from bovine casein by a combination of *Streptomyces aminopeptidases*[J]. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2019, 187(2): 570–582.
- [4] WARREN C, DUCK S, MUKHERJEE A, et al. The epidemiology of milk allergy in US children: An update[J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2018, 121(5): S13.
- [5] WRÓBLEWSKA B, KALISZEWSKA-SUCHODOLA A, MARKIEWICZ L H, et al. Whey prefermented with beneficial microbes modulates immune response and lowers responsiveness to milk allergens in mouse model[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 54: 41–52.
- [6] VUKOTIC G, MATIC I, BEGOVIC J, et al. *Lactobacilli* hydrolysis of cows' milk proteins abrogates their humoral immunoreactivity in patients with immune-mediated diseases[J]. *International Dairy Journal*, 2016, 63: 1–7.
- [7] LIU J, CHEN W, SHAO Y, et al. The mechanism of the reduction in allergenic reactivity of bovine α -lactalbumin induced by glycation, phosphorylation and acetylation[J]. *Food Chemistry*, 2020, 310: 125853.
- [8] 张玉梅, 石羽杰, 张健, 等. 母乳 α -乳清蛋白、 β -酪蛋白与婴幼儿健康的研究进展[J]. *营养学报*, 2020, 42(1): 78–82. [ZHANG Yumei, SHI Yujie, ZHANG Jian, et al. Advances in studies of the relation between breast milk α -lactalbumin, β -casein and health of infants and toddlers[J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2020, 42(1): 78–82.]
- [9] 丛艳君, 李晔, 刘家琦, 等. 牛乳 α -乳白蛋白免疫球蛋白 G 线性表位的关键氨基酸识别[J]. *食品科学*, 2018, 39(7): 195–200. [CONG Yanjun, LI Ye, LIU Jiaqi, et al. Characterization of critical amino acids in linear immunoglobulin G epitopes of α -lactalbumin in cow milk[J]. *Food Science*, 2018, 39(7): 195–200.]
- [10] BOGAHAWATHA D, CHANDRAPALA J, VASILJEVIC T. Modulation of milk immunogenicity by thermal processing[J]. *International Dairy Journal*, 2017, 69: 23–32.
- [11] JO J, GARSEN J, KNIPPELS L, et al. Role of cellular immunity in cow's milk allergy: Pathogenesis, tolerance induction, and beyond[J]. *Mediators of Inflammation*, 2015, 2014: 249784.
- [12] YAO M, XU Q, LUO Y, et al. Study on reducing antigenic response and IgE-binding inhibitions of four milk proteins of *Lactobacillus casei* 1134[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2015, 95(6): 1303–1312.
- [13] EL MECHERFI K E, CURET S, LUPI R, et al. Combined microwave processing and enzymatic proteolysis of bovine whey proteins: The impact on bovine β -lactoglobulin allergenicity[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2019, 56(1): 177–186.
- [14] ANVARI S, MILLER J, YEH C Y, et al. IgE-mediated food allergy[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2019, 57(2): 244–260.
- [15] RAHAMAN T, VASILJEVIC T, RAMCHANDRAN L. Digestibility and antigenicity of β -lactoglobulin as affected by heat, pH and applied shear[J]. *Food Chemistry*, 2017, 217: 517–523.
- [16] SAVINO F, GIULIANI F, GIRAUDI S, et al. Analysis of serum Th2 cytokines in infants with non-IgE mediated food allergy compared to healthy infants[J]. *Nutrients*, 2022, 14(8): 1565.
- [17] ESBER N, MAURAS A, DELANNOY J, et al. Three candidate probiotic strains impact gut microbiota and induce anergy in mice with cow's milk allergy[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2020, 86(21): e01203–e01220.
- [18] 陈毅秋. 鼠李糖乳杆菌对 BALB/c 小鼠肠相关淋巴组织中 B 细胞发育的影响[D]. 长春: 吉林农业大学, 2016. [CHEN Yiqiu. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* on BALB/c mice B cells development in gut-associated lymphoid tissue[D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2016.]
- [19] RIGO-ADROVER M D M, FRANCH A, CASTELL M, et al. Preclinical immunomodulation by the probiotic *Bifidobacterium breve* M-16V in early life[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166082.
- [20] 张微, 满朝新, 王辉, 等. 乳酸菌发酵降低牛乳蛋白过敏性的研究进展[J]. *中国乳品工业*, 2017, 45(1): 21–24. [ZHANG Wei, MAN Chaoxin, WANG Hui, et al. Research development on the influence of LAB fermentation for antigenicity of milk protein[J]. *China Dairy Industry*, 2017, 45(1): 21–24.]
- [21] FU G, ZHAO K, CHEN H, et al. Effect of 3 *Lactobacilli* on immunoregulation and intestinal microbiota in a β -lactoglobulin-in-

- duced allergic mouse model[J]. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102(3): 1943–1958.
- [22] SHANDILYA U K, SHARMA A, KAPILA R, et al. Probiotic Dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* modulates immunoglobulin levels and cytokines expression in whey proteins sensitised mice[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2016, 96(9): 3180–3187.
- [23] YANG J, ZHANG H, JIANG L, et al. *Bifidobacterium longum* BBMN 68-specific modulated dendritic cells alleviate allergic responses to bovine β -lactoglobulin in mice[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2015, 119(4): 1127–1137.
- [24] YANG B, HAGEMANN S, MAMARELI P, et al. Foxp3⁺ T cells expressing ROR γ t represent a stable regulatory T-cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during intestinal inflammation[J]. *Mucosal Immunology*, 2016, 9(2): 444–457.
- [25] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(24): 2369–2379.
- [26] BUNYAVANICH S, BERIN M C. Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 144(6): 1468–1477.
- [27] WANG Z, ZHONG J, MENG X, et al. The gut microbiome-immune axis as a target for nutrition-mediated modulation of food allergy[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2021, 114: 116–132.
- [28] 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.
- [29] ZHAO W, HO H E, BUNYAVANICH S. The gut microbiome in food allergy[J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2019, 122(3): 276–282.
- [30] 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: 1122–1130.
- [31] GAVROVICJANKULOVIC M, WILLEMSSEN L E. Epithelial models to study food allergen-induced barrier disruption and immune activation[J]. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 2015, 17: 29–36.
- [32] SPILJAR M, MERKLER D, TRAJKOVSKI M. The immune system bridges the gut microbiota with systemic energy homeostasis: Focus on TLRs, mucosal barrier, and SCFAs[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1353.
- [33] 李欣, 徐子豪, 黄美佳, 等. 乳酸菌降低牛乳中蛋白质致敏性的研究进展[J]. *食品与生物技术学报*, 2021, 40(1): 12–19. [LI Xin, XU Zihao, HUANG Meijia, et al. Progress on the reduction of allergenicity of bovine milk proteins by lactic acid bacteria[J]. *Journal of Food Science and Biotechnology*, 2021, 40(1): 12–19.]
- [34] SAMPSON H A, O'MAHONY L, BURKS A W, et al. Mechanisms of food allergy[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 141(1): 11–19.
- [35] 陈境, 张晓宁, 霍麒文, 等. 婴幼儿牛乳蛋白过敏机制及解决方法研究进展[J]. *中国食品学报*, 2020, 20(7): 289–298. [CHEN Jing, ZHANG Xiaoning, HUO Qiwen, et al. Progress in the mechanisms of cow's milk protein allergy in infants and its treatments[J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2020, 20(7): 289–298.]
- [36] MCKENZIE C, TAN J, MACIA L, et al. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases[J]. *Immunological Reviews*, 2017, 278(1): 277–295.
- [37] PAPARO L, NOCERINO R, CIAGLIA E, et al. Butyrate as a bioactive human milk protective component against food allergy[J]. *Allergy*, 2021, 76(5): 1398–1415.
- [38] MARTIN-GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOTTIÈRE H M, et al. Mechanisms and functional importance in the gut[J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2021, 80(1): 37–49.
- [39] TAN J, MCKENZIE C, VUILLERMIN P J, et al. Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways[J]. *Cell Reports*, 2016, 15(12): 2809–2824.
- [40] SINGH N, GURAV A, SIVAPRAKASAM S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 128–139.
- [41] FURUSAWA Y, OBATA Y, FUKUDA S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 446–450.
- [42] SMITH P M, HOWITT M R, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569–573.
- [43] DI COSTANZO M, DE PAULIS N, BIASUCCI G. Butyrate: A link between early life nutrition and gut microbiome in the development of food allergy[J]. *Life*, 2021, 11(5): 384.
- [44] RODUIT C, FREI R, FERSTL R, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy[J]. *Allergy*, 2019, 74(4): 799–809.
- [45] YANG J, KUANG H, LI N, et al. The modulation and mechanism of probiotic-derived polysaccharide capsules on the immune response in allergic diseases[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022: 1–13.
- [46] MEYER R, GROETCH M, VENTER C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? a practical guide[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018, 6(2): 383–399.
- [47] CARUCCI L, NOCERINO R, PAPARO L, et al. Dietary prevention of atopic march in pediatric subjects with cow's milk allergy[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2020, 8: 440.
- [48] GUEST J F, FULLER G W. Effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula supplemented with *Lactobacillus rhamnosus* GG compared with an extensively hydrolysed whey formula in managing cow's milk protein allergic infants[J]. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2019, 8(15): 1317–1326.
- [49] NOCERINO R, DI COSTANZO M, BEDOGNI G, et al. Dietary treatment with extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents the occurrence of functional gastrointestinal disorders in children with cow's milk allergy[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2019, 213: 137–142.

- [50] ABD ELSALAM M H, ELSHIBINY S. Reduction of milk protein antigenicity by enzymatic hydrolysis and fermentation: A review[J]. [Food Reviews International](#), 2021, 37(3): 276–295.
- [51] KÜÇÜKOSMANOĞLU E, ÖZEN E, ELTAN S B, et al. Most children who are allergic to cow's milk tolerate yogurt[J]. [Journal of International Medical Research](#), 2018, 46(12): 5099–5106.
- [52] ANGGRAINI H, TONGKHAO K, CHANPUT W. Reducing milk allergenicity of cow, buffalo, and goat milk using lactic acid bacteria fermentation[C]//AIP Conference Proceedings. AIP Publishing LLC, 2018, 2021(1): 070010.
- [53] BISCOLA V, CHOISET Y, RABESONA H, et al. Brazilian artisanal ripened cheeses as sources of proteolytic lactic acid bacteria capable of reducing cow milk allergy[J]. [Journal of Applied Microbiology](#), 2018, 125(2): 564–574.
- [54] NATH A, CSIGHY A, EREN B A, et al. Bioactive peptides from liquid milk protein concentrate by sequential tryptic and microbial hydrolysis[J]. [Processes](#), 2021, 9(10): 1688.