

综述

食物口服免疫耐受中调节性T细胞及其影响因素研究进展

夏娴,李艺,黎江东,麻小娟

(遵义医科大学公共卫生学院,贵州遵义 563000)

摘要:食物过敏反应大致可分为致敏、激发和效应三个阶段。在致敏阶段,食品中的过敏原透过肠道黏膜免疫屏障,经抗原递呈细胞处理、T细胞活化等步骤,诱导机体产生特异性IgE并结合于肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面;在激发和效应阶段,过敏原与IgE发生桥联反应,介导组胺、白三烯等免疫介质释放,它们与效应器官上的相应受体结合,会引起局部或全身过敏反应。食物过敏发生的根本原因是部分个体对特定过敏原口服免疫耐受的破坏,而诱导建立和重建口服免疫耐受是应对食物过敏较有前景的方法,或可突破该病目前尚无有效治愈方法的瓶颈。本文就口服免疫耐受建立和重建中起核心作用的调节性T细胞以及其密切相关因素如树突状细胞、调节性B细胞、肠道菌群及其代谢产物进行综述,以期对食物过敏的防治工作提供帮助。

关键词:调节性T细胞;调节性B细胞;免疫耐受;食物过敏

中图分类号:R155

文献标识码:A

文章编号:1004-8456(2022)06-1355-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2022.06.038

Research progress on regulatory T cell and its related factors in food oral immune tolerance

XIA Xian, LI Yi, LI Jiangdong, MA Xiaojuan

(School of Public Health, Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563000, China)

Abstract: The induction of food allergy can be roughly divided into three stages: the sensitization, elicitation and effect stage. In the sensitization stage, the allergens in food pass through the intestinal mucosal immune barrier, undergo antigen-presenting cell processing, T cell activation and other steps, and then induce the IgE production and binding on the surface of mast cells and basophils. In the elicitation and effect stage, food allergens react with the bond IgE on mast cells and basophils, causing them to release the immune mediators such as amines and leukotrienes. The mediators bind with corresponding receptors on the effector organs and trigger allergic reactions in the body. The basic cause of food allergy is the destruction of oral immune tolerance to specific allergens in some individuals. Inducing the establishment and rebuilding of oral immune tolerance is a promising way to deal with food allergy. Or it can break through the bottleneck that there is currently no effective cure for this disease. To provide help for the prevention and treatment of food allergy, the regulatory T cells that play a central role in the establishment and rebuilding of oral immune tolerance, and their closely related factors such as dendritic cells, regulatory B cells, intestinal flora and its metabolites, are reviewed.

Key words: Regulatory T cell; regulatory B cell; immune tolerance; food allergy

食物过敏是进食某种食物或添加了其他成分的食品后,部分人群身体某一组织器官甚至全身出现的不良反应,多发于皮肤、呼吸道和消化道。根据免疫机制的不同,食物过敏可分为IgE介导、非IgE介导和两者混合介导三种类型,其中以IgE介导

的食物过敏反应最为常见。流行病学调查显示,食物过敏影响全球约6%~8%的儿童和2.50%的成年人,中国儿童食物过敏患病率也高达3%~10%^[1-2]。多组对比研究表明,食物过敏的患病率近年来呈迅速上升趋势^[3]。因此,食物过敏已成为世界性的营养与食品卫生问题,引起了社会各界的高度关注。诱导口服耐受建立或重建是防治食物过敏较有前景的方法。本文就食物口服免疫耐受建立和重建中起核心作用的调节性T细胞(Regulatory T cell, Treg)及其密切相关的因素进行综述。

收稿日期:2021-11-18

基金项目:国家自然科学基金(31660443);贵州省科技厅项目(黔科合基础[2019]1348号);遵义医科大学优秀青年人才项目(18zy-009);贵州省卫健委项目(D-488)

作者简介:夏娴 女 在读研究生 研究方向为食物过敏与免疫耐受 E-mail:1499262544@qq.com

通信作者:麻小娟 女 教授 研究方向为营养与免疫

E-mail:martha_ok@126.com

1 食物口服免疫耐受的建立和重建

食物过敏发生的根本原因是食物口服免疫耐

受的破坏。食物口服免疫耐受是指经口摄入食物过敏原后,身体不出现免疫应答的状态,已报道的发生机制涉及T细胞克隆缺失、T细胞无能 and Treg的主动调节等^[4]。例如临床分析发现经口服免疫耐受治疗后的过敏患者体内CD4⁺T细胞扩增并转化为无能的辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2)细胞表型,该表型在未经免疫耐受治疗的过敏患者和健康对照组均不存在^[5]。另有研究发现单次高剂量给予抗原会导致T细胞克隆缺失或克隆无应答的出现,而多次小剂量抗原刺激与Treg诱导有关,即口服耐受建立的具体机制与抗原剂量关系密切^[6]。此外,食物口服免疫耐受与过敏原本身的特质及个体差异密切相关。过敏原本身的特质方面,虽然食物过敏原存在很多共性,如理化性质稳定、易通过肠黏膜屏障等,食物过敏患者通常仅对一种或有限几种过敏原敏感,而摄入其它过敏原不会发生过敏反应^[7-8];个体差异方面,由于发育不健全、炎症反应等原因,未被彻底消化的致敏片段(表位)透过肠道屏障,经抗原递呈细胞(Antigen processing cell, APC)处理,活化T细胞和B细胞,进而引发过敏反应^[9]。如由于婴儿胃肠功能发育不健全,3岁以下婴幼儿容易发生食物过敏反应^[10]。

目前食物过敏的治疗多是基于症状控制,尚无治愈方法,即再次接触相同过敏原时,仍会发生过敏反应。基于该病症尚无治愈良方的现状,实现免疫耐受重建无疑是患者走出食物过敏困境的理想方法。免疫耐受重建方面,有些种类的食物过敏如鸡蛋、牛奶过敏随着患者年龄增长,不再出现食物过敏反应,即实现了食物过敏的自然耐受^[3];也有多组从极低剂量过敏原食用开始,逐渐增加过敏原用量,持续刺激,直至诱导产生口服免疫耐受的报道^[11],说明部分食物过敏可经诱导重建口服耐受;也有一些种类的食物过敏较难重建口服耐受,如花生过敏,因此应对的重点多在促进口服耐受建立方面。有研究表明,从婴儿4个月开始食用花生可帮助建立口服免疫耐受,有效预防花生过敏的发生^[12]。

临床上诱导口服耐受重建的方法是利用过敏原剂量调节和反复刺激诱导机体特异性免疫应答发生改变,从而起到持续的过敏反应抑制作用。口服免疫耐受的重建分为三个阶段:首日快速剂量递增期、连续递增期和维持期,通常情况下需要数月甚至数年才能够完成免疫耐受的建立。如在一项纳入60例严重牛奶过敏患儿的随机双盲对照试验中,试验组患儿在医院完成第一、二阶段的剂量递增期,并经指导完成后续口服耐受诱导工作;对照组患儿

膳食中排除牛奶。1年后行口服激发,结果显示试验组有36%的患儿能够耐受每日150 mL牛奶,而对照组患儿中耐受的比例为0%^[13]。在一项针对50例鸡蛋过敏患儿的口服耐受试验中,有44%的患儿最终能够耐受目标剂量(1 g 蛋清粉),而对照组仅有4.80%的耐受率^[14]。此外,临床上还有针对小麦、花生等过敏食物口服耐受诱导的报道^[15-16]。

临床研究表明,食物过敏儿童体内Treg百分比下降,而重建免疫耐受过程中Treg比例上升^[17];对食物过敏小鼠行低剂量IL-2干预后Treg增加,小鼠过敏症状减轻,而Treg清除的小鼠的不会出现上述变化^[18],说明Treg在口服免疫耐受中起到核心作用。

2 调节性T细胞

Treg是一类具有负向调节作用的CD4⁺T细胞亚群,主要控制机体的自身免疫反应,抑制免疫性疾病的发生。Treg根据来源可分为两种,一种是从胸腺中分化而来的自然Treg(Natural Treg, nTreg),主要通过树突状细胞密切接触或释放抑制性细胞因子(如TGF- β 和IL-10)来发挥负向免疫调节作用;另一种是经外周组织接受外来抗原并在细胞因子诱导下形成的诱导性Treg(Induced Treg, iTreg),主要通过释放抑制因子对免疫细胞产生作用^[19]。nTreg和iTreg均能表达核心转录因子Foxp3,它对Treg发挥双向调节作用:一方面能够上调免疫抑制分子表达,维持Treg的免疫调节活性;另一方面能够下调T细胞活化相关基因的表达^[20]。然而,二者又是存在显著差异的。前体物质到nTreg的转化需要自身抗原肽-MHC分子复合物的激活,当nTreg从胸腺移出时已具有免疫抑制活性。而iTreg的分化多与非自身抗原有关,如共生微生物群、食物过敏原等,持续性抗原刺激及IL-35、TGF- β 等细胞因子是Treg在外周组织生成的必备条件^[21-22]。可见iTreg与食物口服免疫耐受的发生直接相关。

口服免疫耐受涉及的Treg可以分为三大类,分别为Foxp3⁺Treg、Th3和Type1 Treg(Tr1)。临床分析发现,FOXP3基因多态性与过敏性疾病和自身免疫病的发生有密切联系,FOXP3基因突变导致口服耐受破坏,伴随严重食物过敏反应的发生^[23-24]。已经证实Foxp3⁺Treg在口服免疫耐受中的作用与抑制Th2产生、升高IgG4水平并降低IgE水平有关^[25]。Th3是免疫耐受建立的重要调节因子,既能通过TGF- β 分泌对免疫耐受发挥直接调节作用,又能通过Foxp3⁺Treg对免疫耐受发挥间接调节作用^[26]。Tr1则可以通过分泌IL-10调控Treg归巢,同时IL-10与肥大细胞脱颗粒的调控有一定关系^[27-28]。

Treg 能够通过分泌 TGF- β 、IL-10 等细胞因子发挥口服免疫耐受调控作用,同时 Treg 诱导初期也需要外环境中的细胞因子如 IL-2、IL-21 等的参与。IL-2 可由 Treg 外的 CD4⁺T 细胞分泌,能够直接激活和磷酸化转录因子 STAT5,它可与 *Foxp3* 基因的启动子和内含子元件结合并诱导 *Foxp3* 基因转录^[29]。IL-21 可由 Th17 细胞分泌,它可通过上调 ROR γ t 表达和下调 *Foxp3* 基因表达来促进 CD4⁺T 细胞增殖,诱导 Th17 细胞分化并抑制 Treg 分化^[30]。此外,研究显示 IL-27、IL-6、IL-35 等在 Treg 的增殖和分化中也发挥了重要作用^[31-33]。

除去相应细胞因子的作用,Treg 分化还与一系列蛋白和转录因子如 Batf3、STAT5、STAT3 等密切相关。Batf3 是 Treg 分化的抑制因子,可与 *Foxp3* 基因座的 CNS1 区域结合从而降低该基因的表达。研究表明,Batf3 缺陷型 CD4⁺T 细胞在体外和结肠固有层中更易于分化为 Treg 细胞,且 Batf3-KO 小鼠在肠道相关免疫疾病模型(如卵白蛋白耐受性和炎症性肠病模型)中显示出增强的 Treg 功能^[34]。STAT3 和 STAT5 的失衡也可影响 Treg 的分化:CD4⁺T 细胞中 STAT3 敲低或过表达 STAT5 时,更多 STAT5 可与 *Foxp3* 基因座结合,从而起到促进 Treg 分化的作用^[35]。

3 调节性T细胞的影响因素

3.1 树突状细胞

树突状细胞(Dendritic cells, DCs)是目前已知的机体内功能最强的专职 APC,在免疫耐受的诱导中充当过敏原和 CD4⁺T 细胞的桥梁。在口服耐受诱导密切相关的肠道黏膜免疫系统,DCs 包括 CD103⁺DC 和 CD11b⁺DC 两个亚群,前者可以通过表达高水平的因子(如 TGF- β)诱生 Foxp3⁺Treg,后者与 Th2 和 Th17 的生成密切相关^[36]。口服耐受诱导过程大致如下:固有层内的 CD103⁺DC 捕获抗原后移动到肠系膜淋巴结,在 TGF- β 等的辅助下,刺激初始 CD4⁺T 细胞向 Foxp3⁺Treg 分化,然后 Foxp3⁺Treg 移回固有层内实现扩增。由 DCs 所分泌的细胞因子如 IL-6 等可进一步刺激局部产生 IgA,辅助 Treg 扩增,进而抑制 Th2 优势应答,最终维持口服免疫耐受,防治过敏反应的发生^[33]。

3.2 调节性B细胞

调节性 B 细胞(Regulation B cell, Breg)是一类具有免疫抑制作用的 B 细胞亚群,在维持 Foxp3⁺Treg 的数量和功能方面发挥重要作用。在特定环境下,Breg 可由未成熟 B 细胞、初始 B 细胞和浆细胞诱导分化而成,它可通过分泌细胞因子如 IL-10、TGF- β 等调节过敏反应,也可通过与靶细胞膜表面分子(FasL、

GITRL 和 PD-L1 等)的相互作用调节免疫应答^[37-38]。研究发现,过敏患者在接受抗原特异性免疫治疗后,Breg 数量增加,它可通过分泌 IgG4 抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒;Breg 分泌的 IL-35 可诱导 Treg 增殖并抑制 Th17 分化;除此之外,Breg 在 DCs 的成熟中发挥重要作用^[25,33]。近期研究发现,BALB/c 小鼠肠道存在一种 CX3CR1⁺CD5⁺CD19⁺TGF- β 的 Breg 亚型,它可诱导初始 T 细胞分化为 Treg,从而抑制食物过敏小鼠的过敏症状和肠道炎症反应^[39]。

3.3 肠道菌群

肠道菌群是人体中重要的微生物群,能够调控宿主免疫反应。在无菌小鼠(或接受过抗生素治疗的小鼠)和健康小鼠的对比研究中发现,相同致敏条件下,无菌小鼠(或接受过抗生素治疗的小鼠)血清 IgE、IgG1 等水平均显著升高,过敏反应更为强烈,而接受菌群定植后,其过敏反应减弱^[40-41]。另有研究发现,无菌小鼠接受健康婴儿的肠道菌群移植后,过敏反应降低,而接受食物过敏婴儿的肠道菌群移植不会减弱过敏反应,从另一个角度阐明了肠道菌群与食物过敏的密切关系^[42]。不仅如此,生命早期的肠道菌群多样性甚至可以长久地防止后天 IgE 的过度诱导^[43]。肠道菌群可通过诱导 Treg 产生,增强肠道黏膜屏障,保护机体免受变态反应如食物过敏的困扰^[44-46]。

近来有很多通过调节肠道菌群干预食物过敏的报道,如 FU 等^[47-48]发现口服特定乳酸杆菌或凝结芽孢杆菌可通过促进 Treg 的分化抑制 Th2 免疫反应,从而协助机体恢复免疫平衡;SHIN 等^[49]研究表明口服 5 种益生菌混合物可抑制多种食物过敏相关细胞因子(如 IL-4、IL-17 等)的产生,同时诱导小鼠 Treg 生成以缓解食物过敏反应;SHAMJI 等^[33]发现梭状芽孢杆菌可通过 MyD88 依赖性途径诱生 Treg,从而抑制小鼠食物过敏的发生。综上,肠道菌群诱生 Treg 将会是食物免疫耐受建立和重建较好的渠道。

3.4 肠道微生物代谢产物

近年来发现部分菌群代谢产物能够影响 Treg 的数量和比例,促进免疫耐受建立。在一项出生队列研究设计中,对 301 名 1 岁儿童的粪便样本分析发现,粪便中丙酸、丁酸的含量高意味着儿童在 3~6 岁期间患哮喘的风险较低,尤其是丁酸,可降低儿童食物过敏风险;小鼠实验表明,补充短链脂肪酸可降低气道过敏反应严重程度,提示通过饮食调节提高短链脂肪酸的水平或可对过敏性疾病起到一定预防作用^[50]。肠道菌群对膳食纤维的代谢是体内短链脂肪酸的重要来源,研究表明,高纤维膳食喂养的小鼠肠道固有层中 Treg 比例和总数更大,其肠道菌群

代谢产物短链脂肪酸可通过上调 RALDH 水平和增强抗原特异性 Treg 细胞反应来影响 CD103⁺ DCs 的活性,从而辅助更好的建立口服免疫耐受^[51-52]。

此外,部分胆汁酸代谢产物也起到 Treg 分化促进作用。已经证实在胆汁酸代谢产物中,3-oxoLCA 能够抑制 Th17 细胞分化,isoalloLCA 能够促进 Treg 分化,增加 *Foxp3* 的表达。给小鼠口服 3-oxoLCA 和 isoalloLCA 发现肠道固有层中 Th17 减少,Treg 分化增加^[53]。此外,胆汁酸次级代谢产物 3 β -羟基脱氧胆酸也显示出促进 *Foxp3* 诱导的作用^[54]。

4 总结与展望

食物过敏威胁的人群越来越广泛,然而至今尚无有效根治措施。诱导口服免疫耐受建立或重建是防治食物过敏较有前景的方法。口服免疫耐受机制方面,Treg 占据核心地位。与之密切相关的因素中,DCs 可在肠道刺激 Treg 的分化并辅助其在固有层的扩增;Breg、肠道菌群及其代谢产物可维持 Treg 的数量和功能,从而促进口服免疫耐受的建立和重建。

必须指出的是,虽然口服免疫耐受在鸡蛋和花生过敏等防治方面有一定的应用,但口服免疫耐受建立和重建的影响因素较多,口服抗原的剂量与频率、环境因素的复杂性、个体的差异性等也应当是关注的要点,且在治疗期间要提高安全性,有效应对产生的不良反应。同时应结合基础研究和临床工作的实际需要,继续深入挖掘口服免疫耐受机制,最终实现食物过敏有效防控的美好愿景。

参考文献

- [1] 车会莲. 食物过敏原相关研究新动态[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(12): 3729-3730.
CHE H L. New development of food allergen research [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2020, 11(12): 3729-3730.
- [2] 沙莉, 刘传合. 儿童食物过敏的患病现状及诊治进展[J]. 中国医刊, 2020, 55(10): 1051-1056, 1038.
SHA L, LIU C H. The present situation and progress of diagnosis and treatment of food allergy in children [J]. Chinese Journal of Medicine, 2020, 55(10): 1051-1056, 1038.
- [3] SICHERER S H, SAMPSON H A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018, 141(1): 41-58.
- [4] WAMBRE E, JEONG D. Oral tolerance development and maintenance [J]. Immunology and Allergy Clinics of North America, 2018, 38(1): 27-37.
- [5] RYAN J F, HOVDE R, GLANVILLE J, et al. Successful immunotherapy induces previously unidentified allergen-specific CD4⁺ T-cell subsets [J]. PNAS, 2016, 113(9): E1286-E1295.
- [6] CHEN Y, INOBE J I, MARKS R, et al. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance [J]. Nature, 1995, 376(6536): 177-180.
- [7] 宁亚维, 杨正, 马梦戈, 等. 食品中常见过敏原及检测技术研究进展 [J]. 食品科学, 2021, 42(15): 319-328.
NING Y W, YANG Z, MA M G, et al. Progress in common food allergens and technologies for their detection [J]. Food Science, 2021, 42(15): 319-328.
- [8] POPOV T A, MUSTAKOV T B, KRALIMARKOVA T Z. Food allergy in adults in Europe: What can we learn from geographical differences? [J]. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2020, 20(2): 215-220.
- [9] YANG X T, LIANG R, XING Q L, et al. Fighting food allergy by inducing oral tolerance: Facts and fiction [J]. International Archives of Allergy and Immunology, 2021, 182(9): 852-862.
- [10] 胡燕, 卢明悦. 婴儿喂养与食物过敏 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(23): 1770-1772.
HU Y, LU M Y. Infant feeding and food allergy [J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2017, 32(23): 1770-1772.
- [11] PETERS R L, DANG T D, ALLEN K J. Specific oral tolerance induction in childhood [J]. Pediatric Allergy and Immunology, 2016, 27(8): 784-794.
- [12] DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE P H, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy [J]. New England Journal of Medicine, 2015, 372(9): 803-813.
- [13] LONGO G, BARBI E, BERTI I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2008, 121(2): 343-347.
- [14] PALOSUO K, KARISOLA P, SAVINKO T, et al. A randomized, open-label trial of hen's egg oral immunotherapy: efficacy and humoral immune responses in 50 children [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice, 2021, 9(5): 1892-1901.e1.
- [15] SATO S, UTSUNOMIYA T, IMAI T, et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015, 136(4): 1131-1133.e7.
- [16] JONES S M, KIM E H, NADEAU K C, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): A randomised placebo-controlled study [J]. The Lancet, 2022, 399(10322): 359-371.
- [17] 曾晓燕, 胡波, 李传应, 等. JAK2-STAT3/STAT5 信号通路儿童食物过敏 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群变化的相关性研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(6): 897-901.
ZENG X Y, HU B, LI C Y, et al. Correlation research between JAK2-STAT3/STAT5 signal pathway and CD4⁺ T lymphocyte subsets in children with food allergy [J]. Chinese Journal of Immunology, 2018, 34(6): 897-901.
- [18] BONNET B, VIGNERON J, LEVACHER B, et al. Low-dose IL-2 induces regulatory T cell-mediated control of experimental food allergy [J]. Journal of Immunology: Baltimore, Md: 1950,

- 2016, 197(1): 188-198.
- [19] MIKAMI N, KAWAKAMI R, SAKAGUCHI S. New Treg cell-based therapies of autoimmune diseases: Towards antigen-specific immune suppression [J]. *Current Opinion in Immunology*, 2020, 67: 36-41.
- [20] 汤美雯. Th17/Treg细胞及相关细胞因子平衡调节的研究[J]. *河西学院学报*, 2015, 31(2): 80-83.
- TANG M W. Research of the balance adjustment of Th17/Treg cells and related cytokines [J]. *Journal of Hexi University*, 2015, 31(2): 80-83.
- [21] ZHOU L, LOPES J E, CHONG M M W, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)₁₇ cell differentiation by antagonizing RORgammat function[J]. *Nature*, 2008, 453(7192): 236-240.
- [22] BETTELLI E, OUKKA M, KUCHROO V K. TH-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity [J]. *Nature Immunology*, 2007, 8(4): 345-350.
- [23] PACHECO-GONZALEZ R M, AVILA C, DÁVILA I, et al. Analysis of *FOXP3* gene in children with allergy and autoimmune diseases [J]. *Allergologia et Immunopathologia*, 2016, 44(1): 32-40.
- [24] VAN GOOL F, NGUYEN M L T, MUMBACH M R, et al. A mutation in the transcription factor Foxp3 drives T helper 2 effector function in regulatory T cells [J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 362-377.e6.
- [25] WAWRZYNIAK M, O'MAHONY L, AKDIS M. Role of regulatory cells in oral tolerance [J]. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2017, 9(2): 107-115.
- [26] CARRIER Y, YUAN J, KUCHROO V K, et al. Th3 cells in peripheral tolerance. I. induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF-β T cell-transgenic mice [J]. *The Journal of Immunology*, 2007, 178(1): 179-185.
- [27] SATITSUKSANO A P, JANSEN K, GŁOBIŃSKA A, et al. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2939.
- [28] POLUKORT S H, ROVATTI J, CARLSON L, et al. IL-10 enhances IgE-mediated mast cell responses and is essential for the development of experimental food allergy in IL-10-deficient mice [J]. *Journal of Immunology: Baltimore, Md: 1950*, 2016, 196(12): 4865-4876.
- [29] LI C, PARK J H. Assessing IL-2-induced STAT5 phosphorylation in fixed, permeabilized Foxp3+ Treg cells by multiparameter flow cytometry [J]. *STAR Protocols*, 2020, 1(3): 100195.
- [30] SHI Y L, CHEN Z Y, ZHAO Z H, et al. IL-21 induces an imbalance of Th17/Treg cells in moderate-to-severe plaque psoriasis patients [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1865.
- [31] TORDESILLAS L, BERIN M C, SAMPSON H A. Immunology of food allergy [J]. *Immunity*, 2017, 47(1): 32-50.
- [32] BERTOLINI T B, BISWAS M, TERHORST C, et al. Role of orally induced regulatory T cells in immunotherapy and tolerance [J]. *Cellular Immunology*, 2021, 359: 104251.
- [33] SHAMJI M H, LAYHADI J A, ACHKOVA D, et al. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 143(3): 1131-1142.e4.
- [34] LEE W, KIM H S, HWANG S S, et al. The transcription factor Batf3 inhibits the differentiation of regulatory T cells in the periphery [J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2017, 49(11): e393.
- [35] ZHENG Y X, WANG Z H, DENG L, et al. Modulation of STAT3 and STAT5 activity rectifies the imbalance of Th17 and Treg cells in patients with acute coronary syndrome [J]. *Clinical Immunology*, 2015, 157(1): 65-77.
- [36] MA J Y, ZHANG J, LI Q H, et al. Oral administration of a mixture of probiotics protects against food allergy via induction of CD103⁺ dendritic cells and modulates the intestinal microbiota [J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 55: 65-75.
- [37] VAN DE VEEN W, STANIC B, WIRZ O F, et al. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 138(3): 654-665.
- [38] 马孔阳, 吕力为. 调节性B细胞的功能及其调控机制研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(7): 929-938.
- MA K Y, LV L W. Research progress on the function and regulation mechanism of regulatory B cells [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2016, 32(7): 929-938.
- [39] MA S Y, SATITSUKSANO A P, JANSEN K, et al. B regulatory cells in allergy [J]. *Immunological Reviews*, 2021, 299(1): 10-30.
- [40] HILL D A, SIRACUSA M C, ABT M C, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation [J]. *Nature Medicine*, 2012, 18(4): 538-546.
- [41] STEFKA A T, FEEHLEY T, TRIPATHI P, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(36): 13145-13150.
- [42] FEEHLEY T, PLUNKETT C H, BAO R, et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(3): 448-453.
- [43] CAHENZLI J, KÖLLER Y, WYSS M, et al. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels [J]. *Cell Host & Microbe*, 2013, 14(5): 559-570.
- [44] TANOUE T, ATARASHI K, HONDA K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(5): 295-309.
- [45] WANG Z L, ZHONG J H, MENG X Y, 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.
- [46] ABDEL-GADIR A, STEPHEN-VICTOR E, GERBER G K, et al. Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/RORγt pathway to suppress food allergy [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(7): 1164-1174.
- [47] FU G M, ZHAO K, CHEN H, et al. Effect of 3 lactobacilli on immunoregulation and intestinal microbiota in a β-lactoglobulin-induced allergic mouse model [J]. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102(3): 1943-1958.
- [48] FU L L, SONG J Y, WANG C, et al. Bifidobacterium infantis potentially alleviates shrimp tropomyosin-induced allergy by tolerogenic dendritic cell-dependent induction of regulatory T cells and alterations in gut microbiota [J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1536.

- [49] SHIN H S, EOM J E, SHIN D U, et al. Preventive effects of a probiotic mixture in an ovalbumin-induced food allergy model [J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2018, 28(1): 65-76.
- [50] 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.
- [51] THORBURN A N, MCKENZIE C I, SHEN S, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 7320.
- [52] 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.
- [53] HANG S, PAIK D, YAO L, et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation [J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 143-148.
- [54] CAMPBELL C, MCKENNEY P T, KONSTANTINOVSKY D, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells [J]. *Nature*, 2020, 581(7809): 475-479.

《中国食品卫生杂志》2022年征稿征订启事

《中国食品卫生杂志》创刊于1989年,由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管,中华预防医学会、中国卫生信息与健康医疗大数据学会共同主办,刊号:ISSN 1004-8456/CN 11-3156/R,邮发代号:82-450,双月刊,国内公开发行人。本刊是2008、2011、2017版中文核心期刊,中国科学引文数据库核心刊(C刊),中国科技核心期刊,中国精品科技期刊。中国知网(CNKI)全文收录。2020年版影响因子1.553,在预防医学领域影响力指数排名第8(8/86)。曾连续多年获得中华预防医学会优秀期刊一等奖。

刊登范围:食品卫生领域的科研方法及成果,检验检测技术(包括化学分析技术、微生物检验技术、毒理学方法),有毒有害物质的监测、评估、标准的研究,监督管理措施及方法,应用营养等。

主要栏目:专家述评、论著、研究报告、实验技术与方法、监督管理、调查研究、食品安全标准、风险监测、风险评估、应用营养、食物中毒、综述及国际标准动态。

刊发周期:审稿通过后一般在2个月左右刊出。对具有创新性的优秀论文开通绿色通道,加急审稿、优先发表。

(下转第1374页)