

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2411113

综述

肠道微生物与儿童支气管哮喘的研究进展

喻雷 吴茂兰 综述 郑湘榕 审校

(中南大学湘雅医院儿童医学中心, 湖南长沙 410008)

[摘要] 支气管哮喘（简称哮喘）是一种复杂的气道炎症性疾病，影响全球约 1 亿儿童，给社会和家庭带来沉重负担。研究表明，肠道微生物群对于儿童哮喘的发生和发展起重要作用。该文对肠道微生物群与儿童哮喘关系的研究进展进行综述。通过阐述肠道微生物的组成、功能及与宿主的关系，揭示其构成和功能的改变对哮喘发生发展的影响，同时探讨将调节肠道微生物群作为哮喘治疗新策略的潜在价值和应用前景，为深入研究肠道微生物与儿童哮喘发病机制，开发新治疗手段提供理论参考。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (5): 623-628]

[关键词] 支气管哮喘; 肠道微生物群; 发病机制; 治疗; 儿童

Research progress on the relationship between gut microbiota and childhood bronchial asthma

YU Lei, WU Mao-Lan, ZHENG Xiang-Rong. Children's Medical Center, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China (Zheng X-R, Email: zxr-168@126.com)

Abstract: Bronchial asthma (asthma) is a complex inflammatory airway disease affecting approximately 100 million children worldwide, imposing a heavy burden on society and families. Studies have shown that the gut microbiota plays a significant role in the occurrence and development of childhood asthma. This paper reviews the research progress on the relationship between gut microbiota and childhood asthma. By elucidating the composition, function, and relationship with the host of gut microbiota, the impact of changes in its composition and function on the development of asthma is revealed. Furthermore, the potential value and application prospects of modulating gut microbiota as a new strategy for asthma treatment are discussed, providing a theoretical reference for in-depth research on the relationship between gut microbiota and the onset of childhood asthma and the development of new therapeutic approaches.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(5): 623-628]

Key words: Bronchial asthma; Gut microbiota; Pathogenesis; Treatment; Child

支气管哮喘（简称哮喘）是一种慢性气道炎症性疾病，病理表现为广泛而可逆的气流受限、气道高反应，临床表现为发作性气促、喘息、胸闷^[1]。哮喘的发病机制与遗传易感性、气道炎症、环境因素等多方面因素有关^[2]。但越来越多的研究发现肠道微生物与哮喘关系密切。肠道微生物对人体有着重要的生理作用，包括营养、消化、保护、免疫等。正常情况下肠道微生物与宿主互利共生，形成动态平衡，若这种平衡被打破，则

有可能导致疾病的发生和发展^[3]，以哮喘为例，随着“肠-肺轴”概念（肺和肠道之间存在的免疫和炎症调控相互网络）的提出，进一步强调了肠道微生物在“肠-肺双向调节”中的重要作用^[4]。目前，支气管扩张剂和糖皮质激素仍是哮喘的主要治疗药物，但其只能控制哮喘症状，无法逆转重塑过程，药物长期使用的低依从性及其不良反应，也使这些药物存在治疗局限性，强调了开发新的治疗策略的迫切需要。本文将探讨肠道微生物

[收稿日期] 2024-11-20; [接受日期] 2025-03-24

[基金项目] 中南大学研究生科研创新项目 (1053320232125)。

[作者简介] 喻雷, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 郑湘榕, 女, 主任医师, 教授。Email: zxr-168@126.com。

物与哮喘的关系，以及其组成和功能的改变在哮喘发展过程中的作用和机制，为哮喘的精准化治疗提供理论依据和新策略。

1 肠道微生物与哮喘的关系

1989年英国学者Strachan提出了“卫生假说”，发现与独生子女相比，来自大家庭的儿童较少罹患花粉症和湿疹，其原因可能是与兄弟姐妹的接触增加了个体微生物暴露的多样性与丰度，这对预防过敏性疾病可能有保护作用^[5]。两项针对中欧主要农村地区儿童的大规模观察性研究数据表明，生命早期微生物暴露的多样性与患哮喘和特应性疾病的风险呈负相关^[6-7]。上述研究为“卫生假说”理论提供了有力的证据。在生命早期有多种因素，如出生前母亲的免疫状态、早期抗生素使用、饮食习惯等可影响微生物暴露，进而造成微生物群的组成、功能和产物失调^[8-10]。生命早期肠道微生物失调对人类免疫发育产生重要的影响，可以造成后期疾病的发生。其中，肠道微生物的组成变化与哮喘的关系，以及肠道微生物代谢产物对哮喘的影响受到了众多学者的关注。Depner等^[11]基于一项大型出生队列，对2~12月龄婴儿肠道菌群的成熟过程进行研究，结果发现环境中微生物多样性的刺激对于肠道微生物组有非常重要的影响，且肠道微生物代谢物中丁酸盐的水平与哮喘发生显著关联，这说明在生命早期采取相应的预防措施可能降低婴幼儿在未来出现呼吸道相关疾病的风险。另有研究表明，在加拿大3月龄的哮喘高危儿童粪便样本中，毛螺菌属、韦荣氏菌属、粪杆菌属和罗氏菌属的相对丰度显著降低，并且伴随着粪便乙酸盐含量的减少和肠肝代谢物的失调，哮喘发生风险增加；进一步研究发现，将这些相对丰度减少的微生物群接种到无菌小鼠体内，可以减轻其气道炎症^[12]。

国内也有研究表明，肠道微生物及其代谢产物通过多种机制影响儿童的气道黏膜免疫反应，并且能够改变气道的反应性^[13]。肠道微生物产生的多种代谢产物，比如短链脂肪酸（short chain fatty acids, SCFA）、氨基酸代谢产物、气体信使分子等，这些物质可以通过血液和淋巴系统传播至肺部，对支气管平滑肌的收缩和炎症介质的释放产生直接或间接的影响，从而参与到哮喘发生发展的整个过程^[14]。

总之，随着对肠道微生物的研究深入，其与哮喘的关系已成为当今研究热点。从“卫生假说”的提出到“肠-肺轴”理论的完善，从人群队列研究揭示的流行病学现象到动物实验对分子机制的验证，均表明肠道微生物与哮喘的发生发展存在密切关联。

2 肠道微生物在哮喘中的可能发病机制

2.1 SCFA 途径

SCFA是肠道微生物重要的代谢产物之一，包括丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐。研究发现，SCFA可以促进调节性T细胞（regulatory T cell, Treg）的发育和树突状细胞功能^[15]。Treg可以降低哮喘的气道高反应，减少嗜酸性粒细胞募集和Th2型细胞因子表达，抑制哮喘的发展。SCFA通过抑制组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC）促进CD4⁺T细胞向外周Treg分化，这被认为是SCFA影响哮喘的一种作用机制，可作为哮喘潜在治疗靶点^[16]。另外，SCFA可以通过“代谢敏感性”G蛋白耦联受体（G-protein coupled receptor, GPCR），如GPR41、43（GPCR中的2种亚型，又称为短链脂肪酸受体）等发挥影响哮喘的作用。有研究证明，SCFA中的丁酸盐和丙酸盐可以抑制小鼠源性和人源性肺泡巨噬细胞活化，并减轻哮喘模型中的气道炎症，部分是通过激活GPR43和抑制HDAC来实现的^[17]。Trompette等^[10]证明高纤维饮食使小鼠体内丙酸盐循环水平增加，通过与GPR41结合，促进肺组织中抗炎树突状细胞生成，从而限制过敏性2型辅助性T细胞反应，最终减轻过敏性气道炎症。还有学者认为，SCFA可以通过表观遗传修饰来调控免疫细胞基因表达和功能，进而参与到过敏性哮喘的发病机制中，并认为这种表观遗传调控机制可能在胚胎发育过程中就已经对免疫细胞产生长远影响^[18]。

2.2 胆汁酸途径

随着研究的深入，肠道微生物代谢产物胆汁酸成为新的研究热点，越来越多的证据表明，胆汁酸代谢产物可以调节宿主免疫。作为胆汁的主要成分，人体产生的95%的胆汁酸会通过“肠-肝循环”返回肝脏，剩下5%的胆汁酸在肠道中被微生物转化为次级胆汁酸。有研究发现，次级胆汁酸3 β -羟基脱氧胆酸拮抗树突状细胞的胆汁酸核受体，以此抑制树突状细胞内的炎症反应，减弱其

免疫刺激性，并增加叉状头转录因子 P3 的诱导作用，促进具有负性免疫调节功能的 Treg 产生，从而发挥抑制炎症的作用^[19]。有研究者通过让小鼠摄入菊粉（一种膳食纤维），观察到其肠道内拟杆菌丰度上调，拟杆菌在胆盐水解酶的作用下产生大量胆汁酸，这些胆汁酸与上皮细胞和基质细胞上的胆汁酸核受体结合，诱导白细胞介素（interleukin, IL）-33 表达，II 型固有淋巴细胞被 IL-33 激活并表达 IL-5，最终导致嗜酸性粒细胞增多以及 2 型炎症的发生^[20]。菊粉干预已被证明可以通过 SCFA 降低哮喘患者 HDAC 的表达，减少气道嗜酸性粒细胞，并改善哮喘症状^[21]。在这项研究中，补充菊粉的哮喘患者的胆汁酸也可能上调，但 SCFA 的有益作用可抵消胆汁酸潜在的不良影响，从而全面改善临床结果^[21]。

2.3 上皮屏障途径

2017 年，Pothoven 和 Schleimer 提出了 2 型炎症性疾病的“屏障假说”，该假说认为上皮屏障功能障碍可导致过敏发展^[22]。在过敏性和自身免疫性疾病（如哮喘、特应性皮炎、变态反应性鼻炎、慢性鼻窦炎、嗜酸性粒细胞性食管炎、乳糜泻和炎症性肠病）中，已证实存在上皮屏障缺陷^[23-24]。上皮屏障在防止微生物管腔菌群和细菌易位方面起着至关重要的作用，扩展的上皮屏障假说认为，上皮屏障功能障碍导致微生物产物渗漏加剧，肠道微生物群改变与肺功能丧失相关^[25]。促炎微生物群及其分泌的代谢物通过受损的上皮屏障易位可引发或加重持续的炎症级联反应^[26]。

总之，肠道微生物群产生的代谢产物、细胞及分子成分是人体正常生理功能的重要组成部分，对调节宿主免疫功能和维持正常机能有着深远的影响。微生物代谢产物通过微生物和宿主的相互作用产生，这种相互作用在健康和疾病中具有重要意义。尽管对肠道微生物在哮喘发病机制中的研究已取得一定进展，但仍需深入研究其作用机制，为哮喘提供潜在治疗靶点。

3 调控肠道微生物在哮喘治疗中的应用

3.1 膳食纤维/可溶性纤维

饮食习惯是影响人类肠道微生物群多样性的关键因素之一。一项针对非洲农村和西欧 1~6 岁儿童肠道微生物群的对比研究显示，非洲农村儿童饮食以高膳食纤维素食为主，西欧儿童饮食则含

高动物蛋白和脂肪，研究认为，非洲农村儿童的肠道微生物群与高膳食纤维饮食协同进化，使其能够最大限度地从膳食纤维中摄入能量，同时保护非洲农村儿童免受炎症和非感染性结肠疾病的影响^[27]。由此可见，饮食显著影响肠道微生物及其代谢产物，直接或间接关系到宿主的健康。一项研究通过纵向随访，分析了 0~2 岁受试儿童肠道微生物群变化，明确了饮食对肠道微生物群及其代谢物的影响。在母乳喂养的初始阶段，肠杆菌占主导地位，同时琥珀酸水平升高，乙酸盐水平降低。6 月龄时双歧杆菌占优势，乳酸和乙酸盐浓度较高。停止母乳喂养后，随着膳食纤维增加，梭菌丰度增加，导致丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐水平升高^[28]。Halnes 等^[29]通过人群干预试验观察发现，与安慰剂对照组相比，试验组食用单剂量可溶性纤维 4 h 后，气道炎症生物标志物（如痰液总细胞计数、中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、痰液 IL-8、呼出气一氧化氮）显著减少，气道炎症反应减轻；而且发现试验组中气道免疫细胞 GPR41、GPR43 表达上调，与气道炎症生物标志物降低有关。这些研究结果表明，膳食纤维在促进肠道健康以及潜在的哮喘治疗中的重要作用，为将来的临床营养干预策略提供了科学指导，也为公共卫生推广提供了膳食建议。

3.2 益生菌

益生菌是一类活的微生物，当摄入足够数量时可对宿主发挥有益作用。有研究报道，益生菌可用于预防和治疗哮喘，特别是双歧杆菌和乳酸菌^[30-31]。研究发现，口服益生菌可通过多种信号通路调控哮喘。例如，双歧杆菌可以诱导 1 型和 2 型辅助性 T 细胞反应的平衡（学界普遍认为 1 型和 2 型辅助性 T 细胞反应之间的失衡是哮喘发病机制中的关键环节），下调肺组织中的炎症因子，以控制哮喘发作^[32]。口服益生菌也可诱导 Treg，减轻哮喘小鼠模型中哮喘的病理变化^[33]。与上述研究结果相反，2020 年一项纳入 2003—2018 年 30 项随机对照试验的荟萃分析显示，益生菌的使用与婴儿哮喘发生风险降低无关^[34]。因此不支持使用益生菌预防婴儿哮喘的建议，纳入研究应用的益生菌包括鼠李糖乳杆菌 GG、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌等^[34]。因此，尽管多项研究已经证明微生物群在调节免疫反应、预防特应性和变态反应性疾病方面发挥着有益作用，但使用益生菌作为哮喘的治疗策略尚未得出结论。在未来需要对现有试验进

行广泛的随访，以及进一步的临床和基础研究，以明确益生菌在预防儿童哮喘中的作用。另外基因编辑的益生菌（又称工程益生菌），如基因编辑的大肠杆菌菌株，可以增加丁酸盐的产生，已经证明在结肠炎小鼠模型中可以减少疾病活动和肠损伤的功效^[35]。然而，与天然益生菌相比，工程益生菌的有效性以及在哮喘中的作用仍然不清楚，尚缺乏相关临床试验研究。

3.3 粪菌移植

粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT）是指将健康供体的粪便转移到患者的结肠中，以恢复正常的微生物群并获得治疗益处。作为一种新兴的医疗手段，其在调整和恢复肠道微生物群落平衡方面的潜力正在被全世界的医学研究所挖掘。尽管尚未有研究证实 FMT 治疗哮喘的疗效，但是，FMT 在治疗艰难梭菌诱导的假膜性结肠炎中疗效显著，被临床指南推荐^[36]，而且很多研究显示 FMT 应用于炎症性肠病、肠易激综合征等肠内疾病的前景，除此之外，FMT 对于代谢性、神经精神性、自身免疫性、肿瘤性和变态反应性疾病等肠外疾病的研究也正在兴起^[37]。FMT 的治疗手段可能比益生菌更有效，因为它能通过更大数量的目标菌群更长效地改变肠道微生物群的构成。FMT 的使用在恢复免疫稳态和改善哮喘控制方面似乎很有希望，但在未来还需要更多实验证据来证明。

3.4 其他

蠕虫感染和蠕虫来源的免疫调节分子可以与宿主免疫系统相互作用，减少机体对过敏原的反应以及螨性哮喘。研究已经证实，蠕虫感染可以降低过敏性哮喘的发病率^[38]。也有研究表明，感染多形螺旋线虫的小鼠通过改变肠道微生物群的组成使 SCFA 增加，导致尘螨诱导的哮喘小鼠模型中炎症减少^[39]。因此，对蠕虫及其来源分子疗法的研究为预防和治疗螨性哮喘提供了新思路。此外，基因编辑技术的发展为研究肠道微生物基因功能以及开发靶向编辑肠道微生物基因组的治疗方法提供了新的手段^[40-41]。

4 总结与展望

随着微生物组学技术的快速发展，肠道微生物已成为哮喘研究的新方向，展现出广阔的应用前景。利用高通量代谢组学技术、纳米技术、多

组学整合分析等可以描绘不同年龄段儿童肠道微生物组成的动态变化，更精确地分析微生物代谢产物，甚至从分子层面揭示肠道微生物与哮喘发病的机制，从而更深刻地了解两者的联系。在治疗方面，微生物干预手段（如精准的益生菌治疗和粪菌移植）在哮喘治疗中显示出巨大的应用潜力。总之，随着相关技术的不断成熟和临床研究的深入，肠道微生物及其代谢产物有望成为哮喘的诊断标志物，特异性微生物组的定量变化可用于评估哮喘治疗的疗效以及进行长期随访，同时，基于调控肠道微生物的哮喘治疗有望取得更大突破，为哮喘的诊断和治疗带来新的曙光。

作者贡献声明：喻雷负责文章构思、撰写和修改；吴茂兰参与文章设计，负责参考文献的收集与分析；郑湘榕参与文章设计、修改，负责审核。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021[J]. *Allergy*, 2021, 76(11): 3390-3407. PMID: 34392546. DOI: 10.1111/all.15054.
- [2] Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: new understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(6): 1430-1441. PMID: 34655640. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.001.
- [3] Wu G, Xu T, Zhao N, et al. A core microbiome signature as an indicator of health[J]. *Cell*, 2024, 187(23): 6550-6565. e11. PMID: 39378879. DOI: 10.1016/j.cell.2024.09.019.
- [4] Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, et al. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma[J]. *Immunity*, 2020, 52(2): 241-255. PMID: 32075727. PMID: PMC7128389. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.01.007.
- [5] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size[J]. *BMJ*, 1989, 299(6710): 1259-1260. PMID: 2513902. PMID: PMC1838109. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
- [6] Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(8): 701-709. PMID: 21345099. DOI: 10.1056/NEJMoa1007302.
- [7] Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(12): 869-877. PMID: 12239255. DOI: 10.1056/NEJMoa020057.
- [8] DeVries A, McCauley K, Fadrosch D, et al. Maternal prenatal

- immunity, neonatal trained immunity, and early airway microbiota shape childhood asthma development[J]. *Allergy*, 2022, 77(12): 3617-3628. PMID: 35841380. PMCID: PMC9712226. DOI: 10.1111/all.15442.
- [9] Li X, Breyer A, Thorsen J, et al. Differential responses of the gut microbiome and resistome to antibiotic exposures in infants and adults[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8526. PMID: 38135681. PMCID: PMC10746713. DOI: 10.1038/s41467-023-44289-6.
- [10] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 159-166. PMID: 24390308. DOI: 10.1038/nm.3444.
- [11] Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, et al. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma[J]. *Nat Med*, 2020, 26(11): 1766-1775. PMID: 33139948. DOI: 10.1038/s41591-020-1095-x.
- [12] Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(307): 307ra152. PMID: 26424567. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
- [13] 田娇, 徐勇胜. 肠道微生物在儿童支气管哮喘中的研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(5): 967-970. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2023.05.050.
- [14] 李媛, 冯晨. 肠道菌群代谢产物在儿童急性髓系白血病中的研究进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(10): 1154-1157. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2023.10.007.
- [15] Lee-Sarwar KA, Lasky-Su J, Kelly RS, et al. Gut microbial-derived metabolomics of asthma[J]. *Metabolites*, 2020, 10(3): 97. PMID: 32155960. PMCID: PMC7142494. DOI: 10.3390/metabo10030097.
- [16] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455. PMID: 24226773. PMCID: PMC3869884. DOI: 10.1038/nature12726.
- [17] Huang C, Du W, Ni Y, et al. The effect of short-chain fatty acids on M2 macrophages polarization *in vitro* and *in vivo*[J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 207(1): 53-64. PMID: 35020860. PMCID: PMC8802183. DOI: 10.1093/cei/uxab028.
- [18] Yip W, Hughes MR, Li Y, et al. Butyrate shapes immune cell fate and function in allergic asthma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 628453. PMID: 33659009. PMCID: PMC7917140. DOI: 10.3389/fimmu.2021.628453.
- [19] Campbell C, McKenney PT, Konstantinovskiy D, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells[J]. *Nature*, 2020, 581(7809): 475-479. PMID: 32461639. PMCID: PMC7540721. DOI: 10.1038/s41586-020-2193-0.
- [20] Arifuzzaman M, Won TH, Li TT, et al. Inulin fibre promotes microbiota-derived bile acids and type 2 inflammation[J]. *Nature*, 2022, 611(7936): 578-584. PMID: 36323778. PMCID: PMC10576985. DOI: 10.1038/s41586-022-05380-y.
- [21] McLoughlin R, Berthon BS, Rogers GB, et al. Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: a 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial[J]. *EBioMedicine*, 2019, 46: 473-485. PMID: 31375426. PMCID: PMC6712277. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.048.
- [22] Pothoven KL, Schleimer RP. The barrier hypothesis and oncostatin M: restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease[J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5(3): e1341367. PMID: 28665760. PMCID: PMC5571776. DOI: 10.1080/21688370.2017.1341367.
- [23] Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(11): 739-751. PMID: 33846604. DOI: 10.1038/s41577-021-00538-7.
- [24] Yazici D, Ogulur I, Pat Y, et al. The epithelial barrier: the gateway to allergic, autoimmune, and metabolic diseases and chronic neuropsychiatric conditions[J]. *Semin Immunol*, 2023, 70: 101846. PMID: 37801907. DOI: 10.1016/j.smim.2023.101846.
- [25] Vestad B, Ueland T, Lerum TV, et al. Respiratory dysfunction three months after severe COVID-19 is associated with gut microbiota alterations[J]. *J Intern Med*, 2022, 291(6): 801-812. PMID: 35212063. PMCID: PMC9115297. DOI: 10.1111/joim.13458.
- [26] Lunjani N, Albrich WC, Suh N, et al. Higher levels of bacterial DNA in serum associate with severe and fatal COVID-19[J]. *Allergy*, 2022, 77(4): 1312-1314. PMID: 35020222. PMCID: PMC9303653. DOI: 10.1111/all.15218.
- [27] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(33): 14691-14696. PMID: 20679230. PMCID: PMC2930426. DOI: 10.1073/pnas.1005963107.
- [28] 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. PMID: 33723382. PMCID: PMC8397723. DOI: 10.1038/s41396-021-00937-7.
- [29] Haines I, Baines KJ, Berthon BS, et al. Soluble fibre meal challenge reduces airway inflammation and expression of GPR43 and GPR41 in asthma[J]. *Nutrients*, 2017, 9(1): 57. PMID: 28075383. PMCID: PMC5295101. DOI: 10.3390/nu9010057.
- [30] Spacova I, Van Beeck W, Seys S, et al. *Lactobacillus rhamnosus* probiotic prevents airway function deterioration and promotes gut microbiome resilience in a murine asthma model[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(6): 1729-1744. PMID: 32522072. PMCID: PMC7524350. DOI: 10.1080/19490976.2020.1766345.
- [31] Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life[J]. *Cell*, 2021, 184(15): 3884-3898.e11. PMID: 34143954. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.030.

- [32] Mahooti M, Abdolalipour E, Salehzadeh A, et al. Immunomodulatory and prophylactic effects of *Bifidobacterium bifidum* probiotic strain on influenza infection in mice[J]. World J Microbiol Biotechnol, 2019, 35(6): 91. PMID: 31161259. DOI: 10.1007/s11274-019-2667-0.
- [33] Huang CF, Chie WC, Wang IJ. Efficacy of *Lactobacillus* administration in school-age children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1678. PMID: 30400588. PMCID: PMC6265750. DOI: 10.3390/nu10111678.
- [34] Wei X, Jiang P, Liu J, et al. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Asthma, 2020, 57(2): 167-178. PMID: 30656984. DOI: 10.1080/02770903.2018.1561893.
- [35] Park YT, Kim T, Ham J, et al. Physiological activity of *E. coli* engineered to produce butyric acid[J]. Microb Biotechnol, 2022, 15(3): 832-843. PMID: 33729711. PMCID: PMC8913873. DOI: 10.1111/1751-7915.13795.
- [36] Baunwall SMD, Andreasen SE, Hansen MM, et al. Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyFMT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(12): 1083-1091. PMID: 36152636. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00276-X.
- [37] Yadegar A, Bar-Yoseph H, Monaghan TM, et al. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes[J]. Clin Microbiol Rev, 2024, 37(2): e0006022. PMID: 38717124. PMCID: PMC11325845. DOI: 10.1128/cmr.00060-22.
- [38] Shi W, Xu N, Wang X, et al. Helminth therapy for immune-mediated inflammatory diseases: current and future perspectives[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 475-491. PMID: 35087284. PMCID: PMC8789313. DOI: 10.2147/JIR.S348079.
- [39] Zaiss MM, Rapin A, Lebon L, et al. The intestinal microbiota contributes to the ability of helminths to modulate allergic inflammation[J]. Immunity, 2015, 43(5): 998-1010. PMID: 26522986. PMCID: PMC4658337. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.012.
- [40] Brödel AK, Charpenay LH, Galtier M, et al. *In situ* targeted base editing of bacteria in the mouse gut[J]. Nature, 2024, 632(8026): 877-884. PMID: 38987595. PMCID: PMC11338833. DOI: 10.1038/s41586-024-07681-w.
- [41] Kamm C, Beisel CL. Phages to the rescue: *in situ* editing of the gut microbiota[J]. Trends Microbiol, 2024, 32(10): 934-935. PMID: 39277459. DOI: 10.1016/j.tim.2024.09.001.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2025 中国当代儿科杂志)