长双歧杆菌 BBMN68 诱导的树突状细胞对小鼠牛乳 β-乳球蛋白过敏的缓解作用

杨景[1]，罗绪刚[2]，任发政[1]

（1. 中国农业大学食品科学与营养工程学院，食品质量与安全北京实验室，北京 100083）

（2. 中国农业科学院畜牧兽医研究所，矿物元素营养研究室，北京 100193）

摘要：为研究益生菌缓解食物过敏的作用机制，本实验以牛乳 *β*-乳球蛋白（BLG）为过敏原构建小鼠食物过敏模型，灌服长双歧杆菌 BBMN68（BBMN68），采用 ELISA 方法检测小鼠血清及细胞培养上清中抗体和细胞因子含量，流式细胞术分析小鼠体内树突状细胞（DCs）亚型及 CD4+CD25+Foxp3+Treg 细胞数量的变化。结果表明，BBMN68 调节了 BLG 小鼠体内的 Th1/Th2 细胞失衡，缓解了过敏反应。与过敏组小鼠相比，BBMN68 显著提高了派氏淋巴结 DCs 中 CD103 表达（$p<0.05$），并降低了 CD86 和 MHC-II 表达（$p<0.05$）；提高了派氏淋巴结，肠系膜淋巴结和脾脏中 CD4+CD25+Foxp3+Treg 细胞数量，分别增加 41.91%，71.16%和 61.25%。分离 BBMN68 组小鼠派氏淋巴结的 DCs 与 BLG 过敏小鼠的 CD4+T 细胞共培养，发现 Foxp3+Treg 细胞比例显著增加，调节性细胞因子 TGF-*β* 和 IL-10 分泌显著增多（$p<0.05$）。以上结果说明 BBMN68 缓解小鼠牛乳 *β*-乳球蛋白过敏的机制与其调节 DCs 功能，促进其介导的免疫抑制有关。

关键词：长双歧杆菌 BBMN68；过敏；免疫耐受；树突状细胞

文章篇号：1673-9078(2016)07-6-11 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2016.7.002

Reduction of Bovine *β*-lactoglobulin Allergenicity via *Bifidobacterium longum* BBMN68 Modulated-dendritic Cells in Mice

YANG Jing[1], LUO Xu-gang[2], REN Fa-zheng[1]

(1.Beijing laboratory of food quality and safety, College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China) (2.Mineral Nutrition Research Division, Institute of Animal Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing, 100193, China)

Abstract: To clarify the mechanism of probiotics on alleviating food allergy symptoms, bovine *β*-lactoglobulin (BLG) was used as the allergen to construct a food-allergy mouse model. BALB/c mice were sensitized by oral administration of *Bifidobacterium longum* BBMN68 (BBMN68). Levels of cytokines and immunoglobulins in the serum and cell culture supernatant were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the changes in the number of $CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg cells and different subsets of dendritic cells (DCs) were evaluated by flow cytometry. The results showed that BBMN68 alleviated the T-helper 1 (Th1)/T-helper 2 (Th2) imbalance, and reduced hypersensitivity reactions in BLG mice. Compared with the allergy group, the administration of BBMN68 significantly enhanced the expression of CD103 ($p < 0.05$) and reduced the expression of CD86 and MHC-II ($p< 0.05$) of DCs in Peyer's patches (PP). The numbers of $CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg cells in the lymphocytes from PP, mesenteric lymph node, and spleen were increased by 41.91%, 71.16%, and 61.25%, respectively, compared with those in BLG mice. These DCs modulated with BBMN68 and the $CD4^+$T cells from BLG mice were isolated and cultured together. The results showed an increased proportion of $Foxp3^+$Treg cells and an elevated secretion of regulatory cytokines TGF-β and IL-10 ($p < 0.05$). These data demonstrated that the mechanism of BBMN68 for reducing BLG allergenicity was associated with the regulation of DC functions and promotion of the DC-mediated immune suppression.

Key words: *Bifidobacterium longum* BBMN68; allergies; immune tolerance; dendritic cell

收稿日期：2015-08-24

基金项目：中央在京高校重大成果转化项目"益生菌生产关键技术科技成果转化"；国家科技支撑计划"南方大城市奶牛健康养殖生产技术集成及产业化示范"(2012BAD12B08)。

作者简介：杨景（1984-），男，博士研究生，从事益生菌功能活性研究；通讯作者：任发政（1962-），男，博士，教授，从事乳品加工技术与功能乳制品研究

现代食品科技

食物过敏是影响人类健康的一个主要疾病，研究发现全球有 5%的成年人和 8%的儿童患有食物过敏[1]。食物过敏是特异性 IgE 抗体介导的 I 型超敏反应，由体内 Th1/Th2 免疫应答失衡导致 Th2 细胞分泌过多白介素-4（IL-4）等细胞因子，刺激 B 细胞生成过量 IgE 抗体。牛乳因其营养丰富，成为婴幼儿重要的食物蛋白来源，但同时牛乳也易引发婴幼儿食物过敏。*β*-乳球蛋白（*β*-lactoglobulin，BLG）是牛乳中主要的过敏原蛋白之一，可引起婴幼儿胃肠道疾病（如结肠炎），诱发皮炎或哮喘等疾病，严重影响人们生活质量。

近年来，许多人群及动物实验证实益生菌可通过免疫调节作用缓解食物过敏，能够促进机体的调节性 T 细胞（Treg）数量，纠正过敏机体内的 Th1/Th2 失衡[2]。Treg 广泛分布于机体的外周淋巴器官，在对 Th1/Th2 免疫失衡和建立过敏原的免疫耐受有关键性的作用。Treg 细胞分化与调节性树突状细胞（regDCs）有关，$CD103^+DCs$ 是一种重要的 regDCs，可通过视黄醛脱氢酶（ALDH）介导维生素 A 转化成视黄酸、分泌 TGF-*β* 等细胞因子，促进 $CD4^+T$ 细胞向 Treg 细胞分化[3]。研究表明，食物过敏小鼠肠组织淋巴细胞中 $CD103^+DCs$ 细胞比例降低[4]，而提高食物过敏小鼠肠组织 $CD103^+DCs$ 细胞比例及 ALDH 表达，可以提高机体内 Treg 细胞数量，缓解食物过敏[5~6]。益生菌可以与 DCs 表面受体结合（如 Toll 样受体，C 型凝集素受体等），诱导 DCs 功能，但存在菌株差异性[7]。双歧杆菌可以调节 $CD103^+DCs$ 功能，提高 Treg 细胞数量，缓解小鼠肠道炎症[8]，但是双歧杆菌是否可以通过调节 regDCs 功能来缓解食物过敏，目前还未见报道。

长双歧杆菌 BBMN68（BBMN68），由教育部北京市共建功能乳品重点实验室从长寿老人肠道分离，具有较强抗氧化活性和免疫活性。本实验室前期的研究结果表明 BBMN68 可以促进小鼠肠道免疫屏障功能，参与机体免疫调节，促进巨噬细胞吞噬功能及细胞因子的表达，具有通过免疫调节作用来缓解食物过敏的潜力。本实验通过建立 BBMN68 治疗牛乳蛋白过敏模型，研究 BBMN68 对过敏小鼠体内 DCs 分化和成熟状态的影响及对 $Foxp3^+Treg$ 细胞分化的促进作用，探讨其缓解小鼠食物过敏的机制。

1 材料与方法

1.2 材料

1.1.1 菌株

长双歧杆菌 BBMN68（CGMCC.2265），由中国农业大学功能乳品实验室筛选保存。将试验菌株 BBMN68 接种至 MRS 培养基中，37 ℃厌氧培养至生长稳定期（12 h），菌液 4500 r/min 离心 20 min 后，菌体用灭菌 0.01 mol/L、pH 7.4 PBS 重悬，调整菌液浓度为 1×10^{10} CFU/mL。

1.1.2 动物

BALB/c 小鼠，雌性，清洁级，6~8 周龄，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，许可证号 SCXK（京）2012-0001。饲养于中国农业大学食品学院动物房，保持饲养环境温度 25±2 ℃，每天 12 h 光照交替，标准小鼠饲料喂养，自由饮水。

1.1.3 试剂

淋巴细胞分离液购自天津灏洋生物制品科技有限责任公司；细胞因子检测试剂均盒购自美国 R&D 公司；RPM1640 培养液购自美国 Gibco 公司；*β*-乳球蛋白，霍乱毒素（Cholera Toxin，CT）和丝裂霉素 C 均购自美国 Sigma 公司；流式抗体均购自美国 ebioscience 公司。

1.1.4 仪器与设备

流式细胞仪（BD FACSAria III），购自美国 BD 公司；多功能酶标仪，购自瑞士 Tecan 公司。

1.2 方法

1.2.1 动物实验设计

采取随机分组方法，将小鼠分设空白组、过敏组和益生菌治疗组 3 个处理组，每组各 8 只小鼠。0、7、14、21 和 28 d，过敏组和 BBMN68 治疗组小鼠灌服过敏原(BLG 1 mg/g 体重+CT 0.3 μg/g 体重)；空白组小鼠灌服无菌生理盐水。35 至 49 d，治疗组小鼠每天灌服 BBMN68（2×10^9 CFU/d）；空白组与过敏组小鼠每天灌服无菌生理盐水。50 d，所有小鼠灌服 50 mg BLG/只，激发致敏。

1.2.2 过敏症状评分

参考文献方法[2]，在末次 BLG 激发致敏后的 1 h 内进行过敏症状评分检测。

1.2.3 组织淋巴细胞体外共培养

无菌取各组小鼠脾脏、派氏淋巴结（PP）及肠系膜淋巴结（MLN），用玻璃针芯在 200 目筛网上研磨后，加入到无菌 PBS 中制成单细胞悬液。加入淋巴细胞分离液进行离心，分离出淋巴细胞，再用无菌 PBS 液洗涤（4000 r/min）2 次。调细胞密度为 5×10^6 个/mL，接种于 96 孔板，含 10%胎牛血清的 1640 培养液中添加 BLG（20 μg/mL），培养 5 d。

1.2.4 树突状细胞与淋巴细胞体外共培养

从各组小鼠 PP 处无菌分离淋巴细胞，

FITC-CD11c 抗体标记后，使用流式分选 FITC 阳性细胞群为树突状细胞，并用丝裂霉素 C（25 μg/mL）处理 1 h 以抑制其增殖。磁珠分选过敏组小鼠及空白组小鼠 $CD4^{+}$T 淋巴细胞（纯度大于 95%）。调整树突状细胞浓度为 2×10^{5} 个/mL，与过敏小鼠 $CD4^{+}$T 淋巴细胞（2×10^{6} 个/mL）接种于 6 孔板，含 10%胎牛血清的 1640 培养液中添加 BLG（20 μg/mL），培养 5 d，空白组小鼠 $CD4^{+}$T 淋巴细胞作为对照。

1.2.5　细胞因子及抗体水平检测

末次激发致敏 2 h 后内眼窝取血，2000 r/min 离心 10 min 分离血清。检测血清中总 IgE 和 BLG 特异性 IgE、IgG、IgG1、IgG2a 水平，按各 ELISA 试剂盒说明书进行操作。

血清中组胺、小鼠肥大细胞蛋白酶（mMCP-1）、血清、细胞上清中 IL-4、IFN-*γ*、IL-10 和 TGF-*β* 含量，按各 ELISA 试剂盒说明书进行操作。

1.2.6　肠组织淋巴结及脾脏中 $Foxp3^{+}$Treg 细胞比例检测

无菌取各组小鼠脾脏、PP 及 MLN，用玻璃针芯在 200 目筛网上研磨后，加入到无菌 PBS 中制成单细胞悬液。加入淋巴细胞分离液进行离心，分离出淋巴细胞，再用无菌 PBS 液洗涤（4000 r/min）2 次。调细胞密度为 2×10^{6} 个/mL，与 FcR 抗体孵育后，细胞分别与 FITC 标记的 CD4、PE 标记的 CD25、APC 标记的 Foxp3 抗体反应（4 ℃避光，30 min）。PBS 缓冲液清洗后，细胞悬浮于 PBS 缓冲液中，通过流式细胞仪检测其表面抗原分子的表达情况，以 $CD4^{+}$T 细胞为门，分析 $CD25^{+}Foxp3^{+}$Treg 细胞比例。

1.2.7　肠组织淋巴结及脾脏淋巴细胞表面抗原 CD103、CD80、CD86、CD11c 和 MHCII 表达检测

分离获取的淋巴细胞悬液，添加单抗标记 CD11c (FITC)、CD103(PE)、MHCII (PerCP-eFluor710)、CD80 (APC)和 CD86 (PE-Cyanine7) (eBioscience, USA)，通过流式细胞仪检测其表面抗原分子的表达情况。

1.3　统计分析

采用 SPSS 12.5 统计软件进行 one-way ANOVA 和 Duncan's multiple-comparison test 分析各组间差异，以 $p<0.05$ 为显著性，数据以平均值±标准差表示。

2　结果与讨论

2.1　BBMN68 缓解 BLG 过敏小鼠过敏反应

本研究以过敏评分、血清组胺、肥大细胞蛋白酶和抗体水平为指标，评价了 BBMN68 对小鼠 BLG 过敏反应的缓解作用，其结果如图 1 所示。结果表明，与对照组相比，BLG 处理组表现出全身肿胀、呼吸减弱、体温下降等过敏症状，其过敏症状评分显著增加（$p<0.05$），小鼠血清中组胺增加近 1.5 倍，mMCP-1 水平升高近 3 倍，总 IgE 及 BLG 特异性抗体 IgE 抗体水平显著升高。而灌服 BBMN68 后小鼠过敏症状明显缓解，血清中组胺及 mMCP-1 水平显著降低，分别下降 18.41%和 33.05%。总 IgE 含量下降 32.67%，同时对 BLG 特异性抗体 IgE、IgG 和 IgG1 水平升高有显著的抑制作用（$p<0.05$），但 IgG2a 水平在三组都未有明显变化。

食物过敏反应中 B 细胞会生成过量 IgE 抗体，诱导肥大细胞脱颗粒，释放多种炎性介质，例如组胺、*β*-氨基己糖苷酶和白三烯等物质，引起机体血管壁平滑肌舒张、体温和血压下降等症状。其中，B 细胞分泌的 IgE 抗体是介导过敏反应的关键物质，特异性 IgE 的水平可以代表机体发生过敏反应的强烈程度。本研究的结果表明，BBMN68 对小鼠 BLG 过敏具有显著的缓解作用，可以有效降低过敏反应相关抗体 IgE、IgG 和 IgG1 的产生。相似的研究表明，使用多种益生菌复合剂灌喂食物蛋白过敏小鼠，可以治疗小鼠食物过敏的作用，其肠道中组胺水平和血清的特异性 IgE 浓度显著降低[2]。

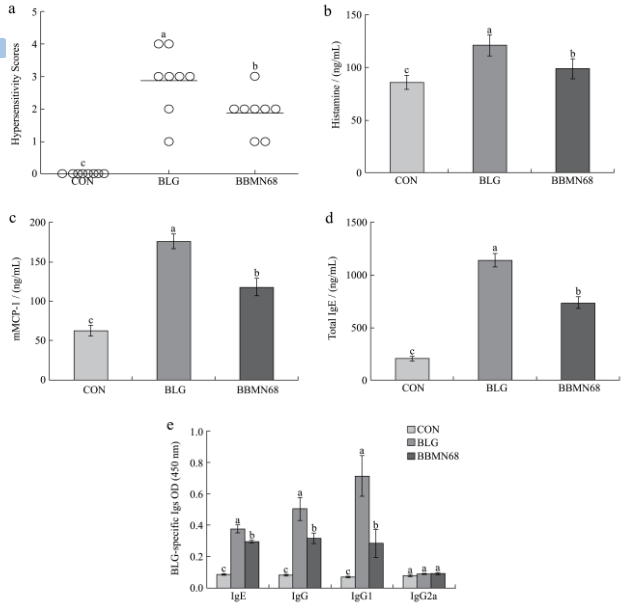

图 1 BBMN68 对 BLG 过敏小鼠过敏评分、血清组胺、肥大细胞蛋白酶和抗体水平的影响

Fig.1 Effects of *B. longum* BBMN68 on the hypersensitivity symptom score, and levels of histamine, mMCP-1, and immunoglobulins in serum from BLG mice

注：A、B、C、D、E 各图中不同字母表示差异显著（$p<0.05$），

数值为平均值±标准差，n=8。

2.2 BBMN68 纠正 BLG 过敏小鼠体内 Th1/Th2 细胞失衡

Th1、Th2细胞的比例与机体内IFN-γ和IL-4的水平密切相关，所以IFN-γ/IL-4可以代表淋巴细胞Th1/Th2平衡。由表1可知，过敏组小鼠血清中IL-4水平最高，IFN-γ水平最低，表明过敏小鼠体内Th2极化状态加剧；灌服BBMN68后，小鼠血清中IL-4浓度显著下降（$p<0.05$），而IFN-γ分泌明显增高（$p<0.05$），因此IFN-γ/IL-4升高，表明BBMN68能够纠正过敏机体中淋巴细胞Th1/Th2的失衡。另外，与过敏组相比，BBMN68组小鼠血清及淋巴细胞培养上清中TGF-β水平升高（$p<0.05$），PP、MLN及脾脏淋巴细胞中Foxp3+Treg细胞比例也显著增加（图2A），提示BBMN68可能通过增加Foxp3+Treg细胞数量，调节Th1/Th2平衡。

表 1 BBMN68 对血清中细胞因子水平的影响

Table 1 Effects of *B. longum* BBMN68 on serum cytokine levels

Group	IL-4	IFN-γ	IL-10	TGF-β
CON	116.42 ±3.83^c	1120.10 ±58.53^a	451.28 ±14.96^a	170.41 ±15.22^b
BLG	151.19 ±4.12^a	827.51 ±13.50^b	418.95 ±11.89^b	115.40 ±12.08^c
BBMN68	140.26 ±2.46^b	1188.54 ±78.56^a	478.95 ±9.98^a	258.48 ±18.18^a

注：单位，pg/mL；表中不同字母表示差异显著（$p<0.05$），数值为平均值±标准差，n=8。

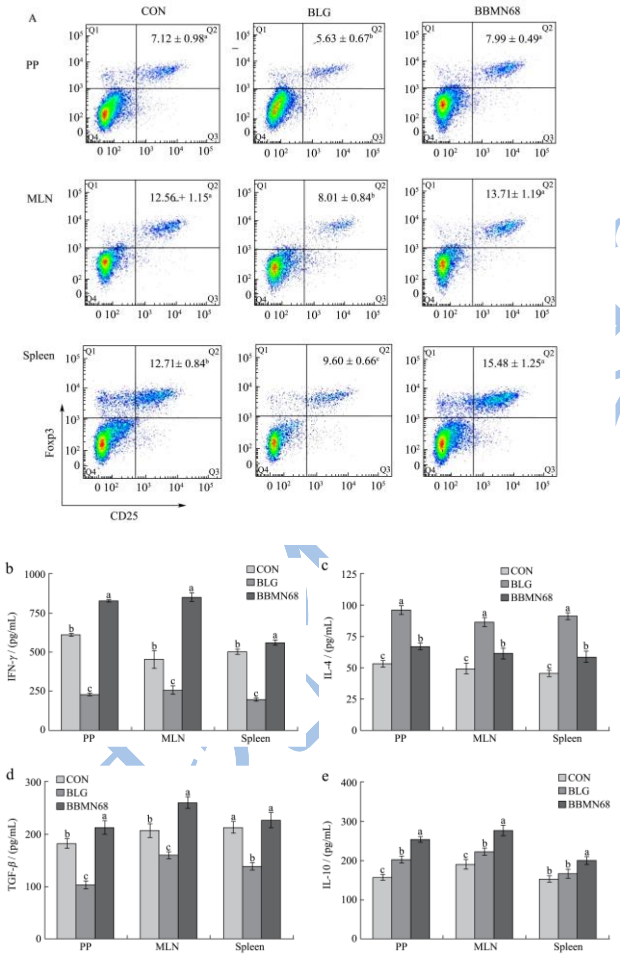

图 2 BBMN68 对 BLG 过敏小鼠淋巴细胞中 CD4$^+$CD25$^+$Foxp3$^+$Treg cells 数量及细胞因子分泌的影响

Fig.2 Effects of *B. longum* BBMN68 on the number of CD4$^+$CD25$^+$Foxp3$^+$ Treg cells and the production of cytokines in BLG mice

注：a、b、c、d、e 各图中不同字母表示差异显著（$p<0.05$），数值为平均值±标准差，n=8。

体内 Th1/Th2 免疫应答失衡，Th2 细胞分泌过多 IL-4 等细胞因子，刺激 B 细胞生成过量 IgE 抗体，是导致食物过敏的主要原因。Foxp3$^+$Treg 细胞在调节过敏机体内 Th1/Th2 的免疫失衡和建立过敏原的口服耐受有关键性作用。有研究表明，益生菌可以显著降低过敏小鼠空肠组织 IL-4 水平，提高 Th1 细胞因子 INF-γ 及调节性细胞因子 IL-10 和 TGF-β 水平，进而调节过敏原诱发的 Th2 细胞极化状态向 Th1 细胞和 Foxp3$^+$Treg 细胞转化，缓解小鼠食物过敏[2]。长双歧杆菌 AH1206 可以提高 OVA 过敏小鼠 PP 中的 Foxp3$^+$Treg 细胞比例，缓解了过敏反应[9]。本研究中，BBMN68 提高了过敏小鼠 PP、MLN 和脾脏中 Foxp3$^+$Treg 细胞数量，降低了血清及淋巴细胞上清中 Th2 相关的细胞因子的 IL-4 水平，促进了 Th1 相关的细胞因子 IFN-γ 分泌，显示了其调节过敏机体内 Th1/Th2 失衡的作用。但有研究发现益生菌的调节作用具有组织特异性，比如 LGG 只提高了 MLN 中的 Foxp3$^+$Treg 细胞比例，但对脾脏中 Foxp3$^+$Treg 细胞比例却无显著影响[10]。本研究的结果与之不同，BBMN68 的调节作用具有系统性，可以同时提高肠相关淋巴结和脾脏中的 Foxp3$^+$Treg 细胞比例。

2.3 BBMN68 调节 BLG 过敏小鼠树突状细胞分化成熟

RegDCs 细胞主要指 CD11c$^+$CD103$^+$DCs 和成熟度较低的 DCs，其具有促进 Treg 细胞分化的作用。为

了更深入地研究 BBMN68 调节机体 T 细胞平衡的机制，我们采用流式细胞术分析了 DCs 主要亚型的变化。由图 3 可以看出，与过敏组相比，BBMN68 组小鼠机体各淋巴组织 DCs 中 CD103 表达显著提高，在 PP 中增加了近 6 倍。此外，BBMN68 显著地抑制了过敏小鼠 PP 中 MHC-II 和 CD86 的表达(P<0.05)，抑制了 DCs 的成熟状态。以上结果表明，BBMN68 可以提高过敏小鼠机体 DCs 中 CD103 的表达，减弱 DCs 的成熟状态。

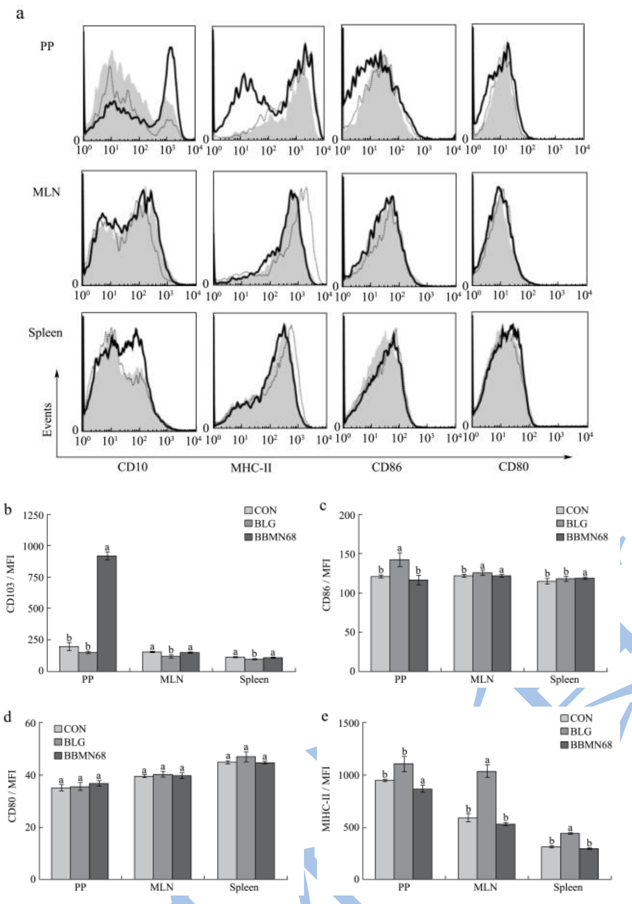

图 3 BBMN68 对 BLG 过敏小鼠树突状细胞 CD103 表达及成熟状态的影响

Fig.3 Effects of *B. longum* BBMN68 on the expression levels of cell surface molecules and the maturation state of DCs

注：a 图中灰色区代表 CON 组，黑色线代表 BLG 组，虚线代表 BBMN68 组；a、b、c、d、e 各图中不同字母表示差异显著（p<0.05），数值为平均值±标准差，n=8。

2.4 BBMN68 诱导的 DCs 促进 Foxp3 表达

为了明确 BBMN68 对 DCs 功能的调节作用，流式细胞仪分选出的各组小鼠 PP 中的 DCs 与过敏小鼠的 $CD4^+T$ 细胞共培养，检测 $CD4^+T$ 细胞中 Foxp3 表达情况。如图 4A 所示，对比从 BLG 组小鼠分离的 DCs，从 BBMN68 组小鼠的 DCs 显著增加了 $CD4^+T$ 细胞中的 $CD25^+Foxp3^+Treg$ 细胞比例，提高了 46.97%。同时 BBMN68 组小鼠的 DCs 显著促进了调节性细胞因子 TGF-β 和 IL-10 的分泌，并抑制了 IL-4 的分泌（P<0.05），纠正了过敏小鼠 $CD4^+T$ 细胞的 Th1/Th2 的极化状态。

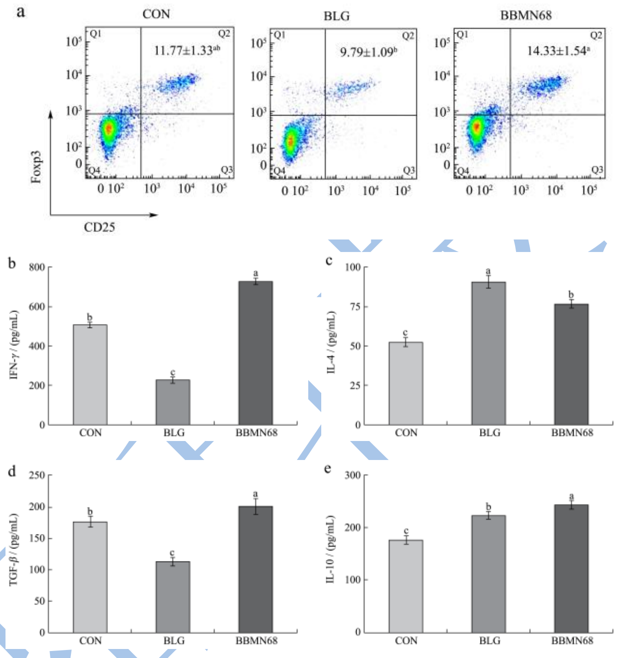

图 4 BBMN68 诱导的 DC 对 $CD4^+T$ 细胞中 Foxp3 表达和细胞因子分泌的影响

Fig.4 Effects of *B. longum* BBMN68-modulated DCs on Foxp3 expression and cytokine production in $CD4^+T$ cells

注：a、b、c、d、e 各图中不同字母表示差异显著（p<0.05），数值为平均值±标准差，n=8。

DCs 是目前为止发现的功能最强的抗原递呈细胞，在维持肠道黏膜屏障、肠道免疫应答等方面起着重要作用[11]。在肠组织中 DCs 有不同种的亚型，比如 CD11c、CD11b、CD103 和 CX3CR1，但它们的功能各不相同。$CD103^+DCs$ 具有促进 $Foxp3^+Treg$ 分化的功能，调节机体免疫平衡，在免疫耐受等研究中受到广泛重视[3]。有研究表明，提高 $CD103^+DCs$ 功能（如 ALDH 酶表达），可以促进 $CD4^+T$ 细胞中 $Foxp3^+$表达[6]。提高小鼠 MLN 中 $CD103^+DCs$ 细胞及 $Foxp3^+Treg$ 细胞比例，可以缓解小鼠乳清蛋白过敏反应[5]。肠组织 DCs 的分化发育与机体内的多方面因素相关，其中肠道共生菌可通过与 DCs 表面受体（如 Toll 样受体，C 型凝集素受体等）结合，进而影响肠组织中 DCs 的数量、成熟度及其细胞因子表达等。益生菌可以调节小肠 $CD103^+DCs$ 功能，提高 Treg 细胞数量，进而缓解小鼠肠炎等肠道疾病[12]。从饲喂短双歧杆菌的小鼠肠组织分离的 $CD103^+DCs$ 或短双歧杆菌处理 24 h 的 $CD103^+DCs$ 在体外均可以诱导 $CD4^+T$ 细胞分泌调节

性细胞因子 IL-10，缓解小鼠肠道炎症[8]。近年来的研究已证实益生菌可通过纠正 Th1/Th2 失衡来减轻过敏反应，但其机制并不清楚，推测可能与益生菌参与调节 DCs 功能有关。本研究中，BLG 过敏小鼠灌服 BBMN68 后，其 PP、MLN 和脾脏中 CD103 表达升高，表明 BBMN68 可诱导机体内 DCs 向 $CD103^+DCs$ 分化。同时，从 BBMN68 小鼠 PP 分离得到的 DCs 体外可以促进 $CD4^+T$ 细胞向 $Foxp3^+Treg$ 细胞分化及相关细胞因子的分泌（IL-10 和 TGF-β），证明 BBMN68 诱导的 DCs 较强的具有免疫调节功能。另外，有研究也表明低成熟度的 DCs 可抑制 T 细胞增殖，促进 $Foxp3^+Treg$ 分化，参与机体的免疫耐受[13]。双歧杆菌 CCM7952 可通过促进 $Foxp3^+Treg$ 细胞增加来缓小鼠过敏性哮喘；通过双歧杆菌 CCM7952 与 BMDCs 体外培养发现，与 LPS 处理相比，双歧杆菌 CCM7952 显著降低 CD80，CD86 等表面蛋白表达，诱导 BMDCs 呈半成熟状态，并促进 BMDCs 分泌 TGF-β 和 IL-10 等细胞因子[14]。本研究中也发现 BBMN68 可降低 DCs 成熟度相关的 CD86，MHC-II 的表达，诱导 DCs 呈半成熟状态。因此，BBMN68 可以从促进机体 $CD103^+DCs$ 分化及诱导 DCs 半成熟状态两个方面调节 DCs 功能，缓解小鼠食物过敏。

3 结论

长双歧杆菌 BBMN68 可以缓解 BLG 过敏小鼠的过敏反应，降低血清中总 IgE 及 IL-4 水平，调节了过敏小鼠体内的 Th1/Th2 细胞失衡。BBMN68 缓解 BLG 过敏的作用机制与其调节 DCs 功能有关，BBMN68 能够促进过敏小鼠体内 $CD11c^+CD103^+DCs$ 分化并降低 DCs 成熟度，促进 $CD4^+T$ 细胞向 $Foxp3^+Treg$ 细胞分化及调节性细胞因子分泌。

参考文献

[1] Sicherer S H, Sampson H A. Food allergy [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010, 125(2): 116-125

[2] Schiavi E, Barletta B, Butteroni C, et al. Oral Therapeutic administration of a probiotic mixture suppresses established Th2 responses and systemic anaphylaxis in a murine model of food allergy [J]. Allergy, 2011, 66(4): 499-508

[3] Scott C L, Aumeunier A M, Mowat A M. Intestinal CD103+Dendritic Cells: Master Regulators of Tolerance? [J]. Trends in Immunology, 2011, 32(9): 412-419

[4] Smit J J, Bol Schoenmakers M, Hassing I, et al. The role of intestinal dendritic cells subsets in the establishment of food allergy [J]. Clinical & Experimental Allergy, 2011, 41(6): 890-898

[5] Meulenbroek L A, Esch B C, Hofman G A, et al. Oral treatment with β-Lactoglobulin peptides prevents clinical symptoms in a mouse model for cow's milk allergy [J]. Pediatric Allergy and Immunology, 2013, 24(7): 656-664

[6] Stern A, Wold A E, östman S. Neonatal mucosal immune stimulation by microbial superantigen improves the tolerogenic capacity of CD103+ dendritic cells [J]. PloS One, 2013, 8(9): e75594

[7] Konieczna P, Groeger D, Ziegler M, et al. Bifidobacterium infantis 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells [J]. Gut, 2012, 61(3): 354-366

[8] Jeon S G, Kayama H, Ueda Y, et al. Probiotic bifidobacterium breve induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon [J]. PLoS Pathog, 2012, 8(5): e1002714

[9] Lyons A, O'Mahony D, O'Brien F, et al. Bacterial strain-specific induction of Foxp3+T regulatory cells is protective in murine allergy models [J]. Clinical & Experimental Allergy, 2010, 40(5): 811-819

[10] Finamore A, Roselli M, Britti M S, et al. Lactobacillus rhamnosus GG and bifidobacterium animalis MB5 induce intestinal but not systemic antigen-specific hyporesponsiveness in ovalbumin-immunized rats [J]. The Journal of nutrition, 2012, 142(2): 375-381

[11] 唐永富,李积华,陈家翠,等.茶树油调控树突状细胞的表型和功能[J].现代食品科技.2012,28(6):606-609

[12] Kwon H, Lee C, So J, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+T cells by probiotics administration suppresses immune disorders [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107(5): 2159-2164

[13] Lutz M B, Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? [J]. Trends in immunology, 2002, 23(9): 445-449

[14] Schwarzer M, Srutkova D, Schabussova I, et al. Neonatal colonization of germ-free mice with bifidobacterium longum prevents allergic sensitization to major birch pollen allergen bet V 1 [J]. Vaccine, 2013, 46(31): 5405-5412