

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.08.008

论著·临床研究

## FokI rs2228570 和 TMPRSS6 rs855791 多态性与儿童牛奶蛋白过敏的相关性

张也 郭勇 马健 吕栩再 罗先琼

(广州医科大学附属广东省妇幼保健院, 广东 广州 511400)

**[摘要]** **目的** 探讨维生素 D 受体 (VDR) 基因 FokI rs2228570 及 TMPRSS6 rs855791 基因多态性与儿童牛奶蛋白过敏 (CMPA) 的关系。**方法** 应用实时荧光定量 PCR 检测 100 例 CMPA 儿童及 100 例健康儿童 (对照组) VDR 基因 FokI rs2228570 和 TMPRSS6 rs855791 单核苷酸多态性。使用多因素 logistic 回归模型评估 CMPA 发生的危险因素。**结果** CMPA 组与对照组 TMPRSS6 rs855791 基因型 CC、CT、TT 分布频率差异有统计学意义 ( $P=0.008$ ), CMPA 组的 TT 基因型占优势。多因素 logistic 回归分析提示 rs855791 TT 基因型的儿童发生 CMPA 的风险增加 ( $OR=3.473, P=0.011$ )。而 VDR 基因 FokI rs2228570 基因型分布在两组儿童间的差异无统计学意义 ( $P=0.686$ )。**结论** TMPRSS6 rs855791 多态性与儿童 CMPA 的发生有关联, TT 基因型可能为儿童 CMPA 的易感基因型, 而 VDR 基因 FokI rs2228570 多态性与儿童 CMPA 无关联。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(8): 641-646]

**[关键词]** 牛奶蛋白过敏; FokI rs2228570; TMPRSS6 rs855791; 单核苷酸多态性; 儿童

### Association of FokI rs2228570 and TMPRSS6 rs855791 polymorphisms with cow's milk protein allergy in children

ZHANG Ye, GUO Yong, MA Jian, LU Xu-Zai, LUO Xian-Qiong. Guangdong Women and Children's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 511400, China (Luo X-Q, Email: luoxqz@126.com)

**Abstract: Objective** To study the association of polymorphisms of FokI rs2228570 in the vitamin D receptor (VDR) gene and TMPRSS6 rs855791 with cow's milk protein allergy (CMPA) in children. **Methods** Quantitative real-time PCR was used to analyze the single nucleotide polymorphisms of FokI rs2228570 in the VDR gene and TMPRSS6 rs855791 in 100 children with CMPA and 100 healthy children (control group). The multivariate logistic regression model was used to identify the risk factors for CMPA. **Results** There were significant differences in the frequencies of CC, CT, and TT genotypes of TMPRSS6 rs855791 between the CMPA and control groups ( $P=0.008$ ), and the CMPA group had a significantly higher frequency of TT genotype. The multivariate logistic regression analysis showed that the children with TT genotype of rs855791 had an increased risk of CMPA ( $OR=3.473, P=0.011$ ). However, there was no significant difference in the genotype distribution of FokI rs2228570 in the VDR gene between the two groups ( $P=0.686$ ). **Conclusions** TMPRSS6 rs855791 polymorphism is associated with CMPA in children, and TT genotype may be the susceptible genotype of CMPA. FokI rs2228570 polymorphism is not associated with CMPA.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(8): 641-646]

**Key words:** Cow's milk protein allergy; FokI rs2228570; TMPRSS6 rs855791; Single nucleotide polymorphism; Child

牛奶蛋白过敏 (cow's milk protein allergy, CMPA) 是常见的儿童过敏性疾病, 主要累及皮肤及消化道, 随年龄的增长可演变成过敏性鼻炎、哮喘等<sup>[1]</sup>。CMPA 的病因复杂, 遗传因素有很大影

响。对于遗传方面的研究除细胞因子相关基因外, 调控体内维生素 D 水平的维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因多态性在过敏性疾病中受到了广泛的关注, 有研究证明 VDR 基因 FokI rs2228570

[收稿日期] 2018-05-24; [接受日期] 2018-06-24

[作者简介] 张也, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 罗先琼, 女, 主任医师。

与儿童哮喘相关<sup>[2]</sup>。同时，人体内铁的稳态也被证实可影响机体的免疫状态<sup>[3]</sup>。缺铁状态下，儿童患湿疹、哮喘等过敏性疾病的风险增加<sup>[4-5]</sup>。参与铁调节代谢相关的基因为跨膜丝氨酸蛋白酶（TMPRSS6）<sup>[6]</sup>，其中TMPRSS6 rs855791位点的多态性与缺铁性贫血相关<sup>[7]</sup>。维生素D与铁是儿童生长时期不可或缺的营养素，又与过敏性疾病的发生息息相关。对于VDR和TMPRSS6这两个与过敏性疾病相关的调节基因，在儿童CMPA中尚未有相关研究。本研究旨在探讨VDR基因FokI rs2228570及TMPRSS6 rs855791基因多态性与儿童CMPA的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

研究对象选自2017年3~9月来我院儿童保健科门诊就诊的儿童。其中100例确诊为CMPA的儿童为病例组，100例健康且既往无过敏史的儿童为对照组。本研究征得儿童家属知情同意，并获我院医学伦理委员会批准。

### 1.2 CMPA的诊断标准

根据2013版“中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议”<sup>[8]</sup>，若儿童接触牛奶过敏原数分钟至两小时内发生了荨麻疹、口腔过敏综合征等速发反应，或于接触牛奶过敏原两小时后甚至数天发生了胃肠道症状等迟发反应，可结合病史及其家族史分别疑诊为速发型和迟发型疑似IgE介导的CMPA。对于疑似IgE介导的CMPA儿童，采用免疫印迹法检测牛奶血清特异性IgE抗体（CM-sIgE）。CM-sIgE<0.35 IU/mL即为阴性结果；CM-sIgE ≥ 0.35 IU/mL则为阳性结果。对所有疑似IgE介导的CMPA且CM-sIgE阳性的儿童及疑似非IgE

介导的CMPA的儿童均进行为期2~4周的食物排除疗法（elimination diet）。具体为：母乳喂养儿的母亲回避牛奶蛋白及其相关制品；人工喂养儿则以深度水解蛋白奶粉或氨基酸奶粉喂养；混合喂养儿的母亲回避牛奶蛋白及其相关制品并且以深度水解蛋白奶粉或氨基酸奶粉喂养。若症状无改善，则排除CMPA。对所有症状有改善的儿童进行口服牛奶激发试验，阳性者确诊为CMPA。

牛奶激发试验的方法：牛奶初始量以不能引起症状的小剂量开始，通常将1滴牛奶滴在嘴唇；激发量逐渐增加为0.5、1.0、3.0、10、30、50、100、200 mL。每次增量间隔时间根据病史或怀疑的过敏类型来确定，一般20~30 min。激发过程中监测并记录相关症状，如果患儿此前疑似CMPA的原症状再出现，即可确诊为CMPA。若未能诱发出症状，则指导家长离院后继续观察儿童表现至少72 h，避免漏诊迟发型CMPA。

### 1.3 基因组DNA的提取

CMPA组及对照组儿童均于清晨空腹留取外周静脉血2 mL，EDTA-Na<sub>2</sub>抗凝，TaqMan公司生产的人类血液全基因组试剂盒，采用柱提法提取全血基因组DNA，-20℃冰箱保存。

### 1.4 TaqMan™ SNP基因分型

使用7500/7500 Fast Real-Time PCR仪器，应用实时荧光定量PCR SNP基因分型分析。反应总体积为20 μL，含10~100 ng/μL的DNA模板2 μL，10 μmol/L的2 × GoldStar TaqMan Mixture 10 μL，10 μmol/L的正向引物及反向引物各0.5 μL，10 μmol/L的FAM及VIC探针各0.8 μL，10 μmol/L的50 × Rox 0.2 μL，纯水5.2 μL。反应条件为：95℃ 3 min，95℃ 30 s，60℃ 30 s（40个循环）。实时荧光定量PCR引物设计如表1所示。

表1 实时荧光定量PCR引物设计

SNP	类别	序列(5'-3')*
FokI rs2228570	正向引物	TCTGGCTCTGACCGT
	反向引物	TTCCGGTCAAAGTCTCC
	F allele 探针	FAM-CATTGCCTCC gTCCCTGTAAG-MGB
	f allele 探针	VIC-CATTGCCTCCaTCCCTGTAAG-MGB
TMPRSS6 rs855791	正向引物	AAGTGGATGTGCAGTTGATC
	反向引物	TGCCCTTGCGGTAGCC
	T allele 探针	FAM-TGCAGCGAGGtCTATCGCTA-MGB
	C allele 探针	VIC-CAGCGAGGcCTATCGCTA-MGB

注：\*小写字母表示单核苷酸多态性位点。

### 1.5 观察指标

观察的指标为 FokI rs2228570 与 TMPRSS6 rs855791 的基因型在两组儿童中的分布频率。

### 1.6 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料用频数及百分比 (%) 表示。两组计量资料的比较采用成组 *t* 检验, 计数资料的比较采用卡方检验。Hardy-Weinberg 遗传平衡检验样本是否来自于同一群体。使用多因素 logistic 回归分析评估 CMPA 发生的风险因素。当  $P < 0.05$  时认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象基本特征

2017年3~9月间来我院儿童保健科门诊就诊的儿童中, 有疑似 CMPA 症状的儿童共 532 名。其中, 经食物排除疗法后症状缓解的有 363 名。其中能够按时复诊, 并行口服牛奶激发试验的有 273 名。195 名儿童口服激发试验阳性。最终确诊 CMPA 并同意抽血检查被纳入病例组的有 100 名儿童。另选取健康且既往无食物过敏史的儿童 112 名, 其中 12 名儿童未能行抽血采集标本, 因此最终纳入对照组的儿童有 100 名。

表 2 显示, 两组儿童的年龄和性别分布及体重指数的比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组儿童中, 早产儿及低出生体重儿比例的比较差异亦无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。CMPA 组纯母乳喂养时间  $< 4$  个月的比例高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P = 0.043$ )。CMPA 组出生方式为剖宫产的比例显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); CMPA 组两个或两个以上家庭成员有过敏史的比例也显著高于对照组 ( $P < 0.001$ )。

表 2 CMPA 组与对照组儿童的一般情况比较

变量	对照组 (n=100)	CMPA 组 (n=100)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
性别 [n(%)]				
男	57(57)	60(60)	0.185	0.667
女	43(43)	40(40)		
年龄 [n(%)]				
0~6 个月	29(2)	33(33)	2.839	0.417
7~12 个月	52(52)	51(51)		
13~24 个月	17(17)	11(11)		
25~36 个月	2(2)	5(5)		
早产 [n(%)]				
是	10(10)	8(8)	0.244	0.621
否	90(90)	92(92)		
低出生体重 [n(%)]				
是	4(4)	8(8)	2.057	0.152
否	96(96)	92(92)		
出生方式 [n(%)]				
顺产	78(78)	54(54)	12.834	$< 0.001$
剖宫产	22(22)	46(46)		
纯母乳喂养时间 [n(%)]				
$< 4$ 个月	27(27)	44(44)	6.312	0.043
4~6 个月	48(48)	37(37)		
$> 6$ 个月	25(25)	19(19)		
过敏家族史 [n(%)]				
无	64(64)	44(44)	15.605	$< 0.001$
一位家庭成员过敏史	23(23)	19(19)		
两个或两个以上家庭成员过敏史	13(13)	37(37)		
体重指数 ( $\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$ )	17.0 ± 1.7	17.0 ± 1.9	(1.888)	0.171

### 2.2 病例组与对照组的基因型分布频率的比较

采用 Hardy-Weinberg 平衡检验分别对两组基因型的分布进行检验, 均  $P > 0.05$ , 说明样本均属于同一孟德尔群体。如表 3 所示, CMPA 组儿童 TMPRSS6 rs855791 基因型 CC、CT、TT 分布频率与对照组差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.588$ ,  $P = 0.008$ ); 两组儿童 FokI rs2228570 基因型 ff、Ff、FF 分布频率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.754$ ,  $P = 0.686$ )。

表3 FokI rs2228570 及 TMPRSS6 rs855791 基因型在两组中的分布 [n (%)]

组别	例数	FokI rs2228570			TMPRSS6 rs855791		
		ff	Ff	FF	CC	CT	TT
对照组	100	27(27)	43(43)	30(30)	24(24)	54(54)	22(22)
CMPA 组	100	25(25)	49(49)	26(26)	10(10)	53(53)	37(37)
$\chi^2$ 值		0.754			9.588		
P 值		0.686			0.008		

### 2.3 TMPRSS6 rs855791 位点的各个基因型与 CMPA 关系的回归分析

以 CMPA 发生与否作为因变量, 自变量为 rs855791 位点的各个基因型、剖宫产、纯母乳喂养持续的时间及家庭成员过敏史, 使用多因

素 logistic 回归分析, 得到的结果见表 4, 显示 rs855791 TT 基因型相对于 CC 基因型发生 CMPA 的风险增加 ( $OR=3.473$ ,  $95\%CI: 1.335\sim 9.035$ ,  $P=0.011$ )。

表4 TMPRSS6 rs855791 基因型与 CMPA 关系的 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
常数项	-0.87	0.47	3.38	0.07	
剖宫产	1.06	0.34	9.77	0.002	2.893(1.486~5.632)
纯母乳喂养时间(<4 个月为参照)					
4~6 个月	-0.80	0.36	4.93	0.026	0.448(0.220~0.910)
>6 个月	-0.81	0.42	3.73	0.053	0.444(0.195~1.012)
家庭成员过敏史(无过敏史为参照)					
一位家庭成员过敏史	0.06	0.40	0.02	0.882	1.061(0.489~2.300)
两个或两个以上家庭成员过敏史	1.23	0.40	9.40	0.002	3.405(1.556~7.451)
基因型(rs855791 CC 为参照)					
rs855791 CT	0.70	0.45	2.41	0.121	2.002(0.833~4.809)
rs855791 TT	1.25	0.49	6.51	0.011	3.473(1.335~9.035)

## 3 讨论

CMPA 的发病机制主要是 1 型调节 T 细胞 (Th1) 与 2 型调节 T 细胞 (Th2) 免疫不平衡, 免疫环境向 Th2 细胞偏移, 并且可能存在着对免疫应答起抑制作用的调节 T 细胞 (Treg) 数量减少或者功能受损<sup>[9]</sup>。各种 Th2 细胞相关因子大量分泌, IgE 抗体产生, 各种细胞信号级联放大, 因而产生过敏炎症反应的瀑布效应, 最终发生多系统多器官的过敏反应<sup>[9]</sup>。

本研究中 CMPA 组的儿童剖宫产率显著高于对照组, 而剖宫产与过敏性疾病之间的关系国内外研究均有论证, 可能的原因是由于经阴道分娩的儿童更容易获得母体的肠道菌群从而建立正常的肠道免疫环境<sup>[10]</sup>; CMPA 组儿童的家庭成员中两个或两个以上存在过敏史的比例显著高于对照

组, 这也为遗传因素在 CMPA 发病中的作用提供了直接证据; CMPA 儿童生后纯母乳喂养时间少于 4 个月的比例显著高于对照组, 提示纯母乳喂养持续一定时间的重要性, 过短不利于正常免疫环境的建立。

本研究探讨了 VDR 基因 FokI rs2228570 及 TMPRSS6 rs855791 的基因型在 CMPA 儿童和健康儿童中的分布。与正常对照儿童比较, CMPA 组儿童的 TMPRSS6 rs855791 TT 基因型频率更高。纳入剖宫产、家庭成员过敏史及纯母乳喂养时间等变量进行多因素 logistic 回归分析后, 仍显示 TT 基因型是 CMPA 发病的危险因素 ( $OR=3.473$ ,  $95\%CI: 1.335\sim 9.035$ ,  $P=0.011$ ), 说明 TT 基因型可能是 CMPA 的易感基因型。VDR 基因 FokI rs2228570 基因型分布在 CMPA 儿童及健康对照组儿童中无差别, 提示 rs2228570 多态性与 CMPA 可

能无关。已有研究表明 rs2228570 与哮喘、变应性皮炎等过敏性疾病相关<sup>[2,11]</sup>，本研究未得出类似结论。

TMPRSS6 基因是一种蛋白质编码基因。其编码的膜结合丝氨酸蛋白酶 (matriptase-2) 对铁调素 (hepcidin) 的转录有负向调节作用，可使得铁调素的表达水平下降。铁调素是一种在铁离子代谢的调节中起主导作用的肽类激素，主要由肝脏合成并分泌。铁调素不仅可以抑制肠黏膜对铁的吸收，还能抑制肝细胞与巨噬细胞的铁转运<sup>[12]</sup>。在某些病理状态下，比如炎症状态，机体的铁调素水平增高，导致体内血清铁减少，出现铁的缺乏，严重时可出现缺铁性贫血。因此，功能完整的膜结合丝氨酸蛋白酶可以使体内的血清铁水平正常，从而维持体内的铁稳态。rs855791 则位于 matriptase-2 的催化结构域上。在一项关于中国汉族人群的研究中显示，rs855791 可增加铁缺乏及缺铁性贫血发生的风险<sup>[13]</sup>。另有一项研究表明，rs855791 CC 基因型占优势的人群相对于其他基因型的人群，体内铁调素水平更低，不容易出现铁缺乏<sup>[14]</sup>。

本研究中，CMPA 组儿童 TMPRSS6 rs855791 TT 基因型占比较高，而 TT 基因型的人群具有铁缺乏的遗传易感性。已知铁缺乏的状态可以影响体内免疫系统的平衡<sup>[15]</sup>，而 CMPA 的发病机制之一便是由于体内免疫系统平衡被打破，由 Th1 细胞向 Th2 细胞偏移所致<sup>[16]</sup>。一方面铁缺乏使得体内 Th1 和 Th2 的细胞因子的平衡受破坏。比如铁缺乏时，转铁蛋白受体 (TfR) 表达下调，TfR 转运至胞内的铁下降，导致与炎症反应有关的 Th1 细胞内的可变铁池 (labile iron pool) 下降，Th1 细胞的 DNA 合成受抑制；但同样在铁缺乏时，Th2 细胞可变铁池相对于 Th1 细胞并未明显下降，因此不易受 TfR 表达下调的影响<sup>[17]</sup>。已有研究证实，Th1 相关细胞因子如 IFN- $\gamma$ 、IL-12 及 IL-18 等易被铁螯合剂抑制，而 Th2 相关细胞因子如 IL-4、IL-13 等不易受铁螯合剂的影响<sup>[18]</sup>。因此，在铁缺乏的情况下，已致敏的个体更倾向于向 Th2 偏移的免疫环境，当再次接触过敏原时更易发生过敏反应。另一方面，铁缺乏可破坏正常的肠道菌群<sup>[19]</sup>，令肠道微生物群代谢物减少，削弱微生物群的屏障效应，而肠道菌群失调又是 CMPA 的重要危险

因素<sup>[20]</sup>。当然，在免疫系统疾病方面，目前对于 TMPRSS6 的调控作用机制研究得并不透彻，未来仍需要相关机制方面的研究。

维生素 D 是儿童生长发育的必需营养素，近年来人们对维生素 D 的功能的研究，已经由骨骼发育及钙的调控方面延伸到免疫系统调控方面<sup>[21]</sup>。已有研究表明，维生素 D 不足是食物过敏的风险因素<sup>[22]</sup>。Silva 等<sup>[23]</sup>的研究表明维生素 D 水平降低是 CMPA 的风险因素。影响维生素 D 水平的因素除光照、膳食补充外，更依靠 VDR 基因的调控。在人群中，VDR 基因存在多态性分布。VDR 基因包含 11 个外显子，编码含 427 个氨基酸的蛋白<sup>[24]</sup>。该基因上的多态性位点较多，如 Fok I、Apa I、Bsm I 等。其中 Fok I (rs2228570C>T) 在第 2 外显子上。在众多 VDR 基因已知位点中，仅 Fok I 能改变氨基酸序的构成。根据限制酶切位点的有无，Fok I 的等位基因位点分别以“F”与“f”表示。ff 基因型的翻译由第一个 ATG 启动子开始，翻译出的蛋白质含 427 个氨基酸；而 FF 基因型则从第 2 个 ATG 开始翻译，生成的蛋白质较正常 VDR 基因编码的蛋白质缺失 3 个氨基酸，但该蛋白质却对基础转录因子 IIb 的亲合力强，转录活性也增加。有研究表明 VDR 基因多态性与肠道黏膜免疫系统疾病如克罗恩病相关<sup>[25]</sup>。Despotovic 等<sup>[26]</sup>研究发现塞尔维亚人 VDR 基因 Fok I FF 基因型及 F 位点可降低发生支气管哮喘的风险。Fok I 位点在不同种族及不同地区的分布不同，此位点与哮喘的相关性得出的结论也有所不同。本研究未表明 VDR 基因 Fok I 与儿童 CMPA 有相关性，原因可能在于 SNP 在不同人群的分布有差异。且由于基因的异质性和环境因素的影响，部分候选基因所筛选出的易感基因在不同的研究中可能会得出阴性甚至完全相反的结论。

当然本研究仍存在局限性。比如仅进行对 SNP 位点与 CMPA 的相关性分析，没有就基因与基因、基因与环境的交互作用进行进一步分析。但本研究新发现的 CMPA 的遗传相关因素仍有现实意义及应用价值。一方面有助于识别过敏高风险儿童，尤其是对于 6 个月以内的小婴儿，因 CMPA 现有的诊断局限性，实验室诊断并不能反映真实的患病情况，SNP 检测或许可以提供参考。另一方面可指导治疗。CMPA 患儿往往有多种营养

素缺乏的危险，对于 rs855791 TT 基因型的患儿，可能需要额外补充铁剂。

总之，本研究发现 TMPRSS6 rs855791 TT 基因型可能为 CMPA 的易感基因型，而 VDR 基因 Fok I rs2228570 多态性与 CMPA 不相关。后续将对诊断的 CMPA 儿童进行随访，进一步研究 SNP 是否与获得免疫耐受相关。

#### [参 考 文 献]

- [1] Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies[J]. *Allergy*, 2016, 71(1): 77-89.
- [2] Einisman H, Reyes ML, Angulo J, et al. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26(6): 545-550.
- [3] Cherayil BJ. Iron and immunity: immunological consequences of iron deficiency and overload[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2010, 58(6): 407-415.
- [4] Nwaru BI, Hayes H, Gambling L, et al. An exploratory study of the associations between maternal iron status in pregnancy and childhood wheeze and atopy[J]. *Br J Nutr*, 2014, 112(12): 2018-2027.
- [5] Oh S, Chung J, Kim M, et al. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64(3): 245-252.
- [6] Chambers JC, Zhang W, Li Y, et al. Genome-wide association study identifies variants in TMPRSS6 associated with hemoglobin levels[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(11): 1170-1172.
- [7] Pei SN, Ma MC, You HL, et al. TMPRSS6 rs855791 polymorphism influences the susceptibility to iron deficiency anemia in women at reproductive age[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(6): 614-619.
- [8] 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.
- [9] Jo J, Garssen J, Knippels L, et al. Role of cellular immunity in cow's milk allergy: pathogenesis, tolerance induction, and beyond [J]. *Mediators Inflamm*, 2014: 1-10.
- [10] 管远志. 剖宫产与儿童过敏性疾病 [J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(10): 995-997.
- [11] Topaloğlu N, Oğuz S, Silan F, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in children with atopic diseases[J]. *Gene Ther Mol Biol*, 2014, 16(1): 55-60.
- [12] Wang C, Meynard D, Lin HY. The role of TMPRSS6/matriptase-2 in iron regulation and anemia[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 114.
- [13] An P, Wu Q, Wang H, et al. TMPRSS6, but not TF, TFR2 or BMP2 variants are associated with increased risk of iron-deficiency anemia[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(9): 2124-2131.
- [14] Nai A, Pagani A, Silvestri L, et al. TMPRSS6 rs855791 modulates hepcidin transcription in vitro and serum hepcidin levels in normal individuals[J]. *Blood*, 2011, 118(16): 4459-4462.
- [15] Brigham EP, McCormack MC, Takemoto CM, et al. Iron status is associated with asthma and lung function in US women[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117545.
- [16] Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(1): 30-37.
- [17] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795.
- [18] Leung S, Holbrook A, King B, et al. Differential inhibition of inducible T cell cytokine secretion by potent iron chelators[J]. *J Biomol Screen*, 2005, 10(2): 157-167.
- [19] Dostal A, Fehlbaum S, Chassard C, et al. Low iron availability in continuous in vitro colonic fermentations induces strong dysbiosis of the child gut microbial consortium and a decrease in main metabolites[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2013, 83(1): 161-175.
- [20] Molloy J, Allen K, Collier F, et al. The potential link between gut microbiota and IgE-mediated food allergy in early life[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(12): 7235-7256.
- [21] 夏利平, 姜毅. 益生菌在儿童变态反应性疾病中的防治作用 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(2): 189-194.
- [22] Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4): 1109-1116.
- [23] Silva CM, Silva SAD, Antunes MMC, et al. Do infants with cow's milk protein allergy have inadequate levels of vitamin D? [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2017, 93(6): 632-638.
- [24] Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants[J]. *Epidemiol Rev*, 2000, 22(2): 203-217.
- [25] 裴继华, 吴昊, 林秀清, 等. 维生素 D 受体基因多态性及单倍型与克罗恩病的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(5): 735-738.
- [26] Despotovic M, Jevtovic Stoimenov T, Stankovic I, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Serbian patients with bronchial asthma: a case-control study[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11): 3986-3992.

( 本文编辑: 邓芳明 )