

菊粉对湿疹小鼠氧化还原状态和肠道菌群的影响

蓝丹钰¹, 谢小萍¹, 莫玲^{1,2}, 李晶晶^{1*}

(1. 广西卫健委全生命周期健康与保健研究重点实验室, 广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室, 桂林医学院公共卫生学院, 广西桂林 541199) (2. 江南大学食品学院, 江苏无锡 214122)

摘要: 研究了菊粉对湿疹的改善作用, 并探究其对湿疹小鼠氧化还原状态和肠道菌群的影响。30 只雄性昆明小鼠随机分为对照组、模型组、菊粉低剂量和高剂量干预组, 除对照组外, 各组采用 2,4-二硝基氯苯 (DNFB) 致敏建立湿疹模型。将菊粉按质量分数 5% 和质量分数 20% 添加到饲料中, 连续干预 4 周。HE 染色观察皮肤和结肠组织病理变化; 生化检测脾脏和胸腺组织中总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 活性及丙二醛 (MDA) 水平; 收集粪便采用 16S rRNA 测序技术进行肠道菌群分析。结果表明, 菊粉干预后小鼠皮肤和结肠病理改变得到改善; 与模型组相比, 高剂量菊粉能显著提高胸腺和脾脏中 T-SOD 酶活性, 同时降低 MDA 含量 ($P<0.05$)。此外, 与模型组比较, 菊粉低剂量组双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、*Allobaculum* 和 *Olsenella* 丰度显著增加 ($P<0.05$), 菊粉高剂量组 *Allobaculum* 丰度显著增加 ($P<0.05$), 菊粉高、低剂量组的肠球菌 (*Enterococcus*) 的丰度均显著降低 ($P<0.05$)。该结果说明菊粉能有效改善湿疹, 调节肠道菌群紊乱并提高机体抗氧化能力。

关键词: 菊粉; 湿疹; 2,4-二硝基氯苯; 抗氧化; 肠道菌群

文章编号: 1673-9078(2024)07-17-23

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.7.0857

Effects of Inulin on Redox Status and Intestinal Microflora in Mouse Models of Eczema

LAN Danyu¹, XIE Xiaoping¹, MO Ling^{1,2}, LI Jingjing^{1*}

(1. Guangxi Health Commission Key Laboratory of Entire Lifecycle Health and Care, Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposomics and Entire Lifecycle Health, College of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, China) (2. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: To explore the impact of inulin on the redox status and intestinal flora in mouse models of eczema, we utilized thirty male Kunming mice. These mice were randomly assigned to the control, model, and high- and low-dose inulin treatment groups, with interventions of varying insulin doses administered accordingly. Except for the control group, each group was sensitized with 2,4-dinitrochlorobenzene (DNFB) to establish eczema models. Inulin was added into the feed at mass fractions of 5% and 20% for high- and low-dose groups, respectively, for four weeks. HE staining was used to observe pathological changes in the skin and colon. The activity of total superoxide dismutase (T-SOD) and levels of malondialdehyde

引文格式:

蓝丹钰, 谢小萍, 莫玲, 等. 菊粉对湿疹小鼠氧化还原状态和肠道菌群的影响 [J]. 现代食品科技, 2024, 40(7): 17-23.

LAN Danyu, XIE Xiaoping, MO Ling, et al. Effects of inulin on redox status and intestinal microflora in mouse models of eczema [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(7): 17-23.

收稿日期: 2023-07-17

基金项目: 国家大学生创新创业训练计划项目 (202010601033); 广西自然科学基金资助项目 (2021GXNSFBA075038); 广西高等学校千名中青年骨干教师培育计划 (桂教教师 [2020]58 号)

作者简介: 蓝丹钰 (2001-), 女, 本科生, 研究方向: 营养与食品卫生学, E-mail: 2257814489@qq.com

通讯作者: 李晶晶 (1983-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 食品营养及功能因子, E-mail: lijingjing@glmc.edu.cn

(MDA) in spleen and thymus were determined using biochemical methods. Feces were collected for 16S rRNA high-throughput sequencing to analyze the composition of gut microbiota in mice. The pathological results indicated that the changes in the skin and colon in mice were alleviated after inulin intervention. Comparison of the treatment groups with the model group revealed that inulin at a high dose significantly increased T-SOD and reduced MDA content in spleen and thymus ($P<0.05$). In addition, the abundance of *Bifidobacterium*, *Allobaculum*, and *Olsenella* in the low-dose group increased considerably ($P<0.05$), and the abundance of *Allobaculum* in the high-dose group increased significantly ($P<0.05$). Inulin at both low and high doses significantly reduced the abundance of *Enterococcus*. In short, inulin can effectively improve eczema by regulating gut microbiota and improving antioxidant capacity.

Key words: inulin; eczema; 2,4-dinitrochlorobenzene; antioxidant; gut microbiota

湿疹是由多种内外因素导致的慢性炎症性皮肤病^[1],以剧烈瘙痒、皮肤干燥、红斑和丘疹等皮疹为主要临床表现。该疾病具有较高的复发率,严重影响患者的健康和生活质量。目前,使用氯雷他定、西替利嗪和糖皮质激素等药物进行临床治疗,通过抗过敏和调节机体免疫功能等作用,可以缓解患者症状,但也存在停药后易复发,产生不良反应等局限性^[2]。因此,临床上迫切需要发现更安全、更有效的湿疹治疗方法。

肠道菌群与免疫系统的相互作用在湿疹的发生和发展过程中起关键作用。已有研究发现新生儿肠道中双歧杆菌科和乳酸杆菌科的细菌相对丰度较低,拟杆菌科、梭菌科和肠杆菌科的相对丰度较高,与过敏、湿疹或哮喘的发生有关^[3]。肠道菌群的紊乱会引起免疫功能的降低和炎症因子的增加,使CD4⁺辅助性T细胞,如Th1/Th2细胞失衡,导致湿疹的发生^[4-5]。补充双歧杆菌和乳酸杆菌能够调节Th1/Th2失衡,有效降低婴幼儿湿疹的发病率^[6,7]。菊粉是一种水溶性膳食纤维,广泛存在于菊科、百合科等植物中。菊粉具有调节机体免疫功能的作用^[8],可作为益生元,促进有益菌双歧杆菌和乳酸杆菌在肠道定植,减少有害菌群在肠道的繁殖,从而减轻机体炎症反应^[9,10]。然而,有关菊粉对湿疹的改善作用尚未有报道。本研究通过建立2,4-二硝基氯苯(DNCB)湿疹小鼠模型,研究菊粉对湿疹模型小鼠氧化应激和肠道菌群失调的改善作用,为其在改善湿疹方面的应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

1.1.1 实验试剂

2,4-二硝基氯苯(DNCB),西格码奥德里奇

(上海)贸易有限公司;丙酮,购于北京通广精细化工公司;菊粉,购自浙江一诺生物科技有限公司;T-SOD试剂盒和MDA试剂盒,南京建成生物工程研究所;BCA蛋白浓度测定试剂盒,碧云天生物技术有限公司。

1.1.2 实验仪器

FA2204B电子分析天平,上海精科天美科学仪器有限公司;LUX型多功能性酶标仪,美国Thermo Fisher Scientific公司;超纯水机,成都奥普乐仪器有限公司;L600台式低速自动平衡离心机,湖南湘仪实验室仪器开发有限公司;KZ-II高速组织研磨仪,武汉塞维尔生物科技有限公司。

1.1.3 实验动物

30只雄性昆明小鼠(SPF级),4周龄,体重17~19g,购买于湖南斯莱克景达动物实验公司,动物许可证号:SCXK(湘)2016-0002,饲养于桂林医学院公共卫生学院SPF级动物房。小鼠饲养环境保持相对湿度50%~60%,室内温度(23±3)℃,昼夜交替时间各12h,室内通风良好,饲料、饮水自由摄取。

1.1.4 饲料配方

对照组和模型组均给予普通生长饲料喂养,菊粉低剂量组和高剂量组分别在普通饲料配方的基础上添加质量分数为5%和20%的菊粉,即每1000g普通饲料中分别添加50g和200g的菊粉。饲料配方参考国家标准(GB 14924.3-2001),见表1。

1.2 实验方法

1.2.1 实验小鼠的饲养

将雄性昆明小鼠30只随机分为对照组(7只)、模型组(7只)、菊粉低剂量组(8只)和菊粉高剂量组(8只)。除对照组外,其余组参考刘丹等^[11]方

法建立慢性湿疹模型：小鼠腹部剃毛，选取 $2 \times 2 \text{ cm}^2$ 区域，用质量分数为 7% 的 DNCB 丙酮溶液 $25 \mu\text{L}$ 涂抹于腹部致敏，第 2 天强化一次；第 5 天，小鼠背部剃毛，选取 $2 \times 2 \text{ cm}^2$ 区域大小备用，第 6 天，用质量分数为 0.5% DNCB 丙酮溶液 $25 \mu\text{L}$ 涂抹于背部诱发湿疹，此后每 3 d 诱发 1 次，连续诱发 4 次。湿疹造模的第 3 天开始进行饮食干预，对照组和模型组给予普通饲料喂养，菊粉低剂量组给予添加质量分数 5% 菊粉的饲料喂养，菊粉高剂量组给予添加质量分数 20% 菊粉的饲料喂养，连续干预 4 周。本研究动物实验和所有操作经桂林医学院实验动物使用伦理委员会批准（批准编号：GLMC202003108）。

表 1 饲料配方 (g)

Table 1 Feed formula

配料	对照组	模型组	菊粉低剂量组	菊粉高剂量组
玉米淀粉	580	580	580	580
酪蛋白	160	160	160	160
大豆蛋白	80	80	80	80
麦麸	80	80	80	80
磷酸钙	13	13	13	13
磷酸氢钙	30	30	30	30
氯化钠	3	3	3	3
复合维生素	0.2	0.2	0.2	0.2
复合矿物质	1	1	1	1
蛋氨酸	4	4	4	4
胆碱	1	1	1	1
赖氨酸	2.8	2.8	2.8	2.8
植物油	45	45	45	45
菊粉	0	0	50	200
总计	1 000	1 000	1 050	1 200

1.2.2 样本采集

实验结束后，将小鼠放进无菌笼，用抚摸腹部法刺激小鼠排便，将小鼠粪便迅速收集于无菌 EP 管，放入 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存。用质量分数 10% 的水合氯醛麻醉小鼠，脱颈椎处死后取小鼠胸腺、脾脏组织保存于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 超低温冰箱备用。

1.2.3 皮肤和结肠组织 HE 染色

取小鼠结肠组织和背部皮肤，在体积分数为 10% 的福尔马林溶液中固定，送往桂林医学院第一附属医院病理科进行石蜡包埋、切片和 HE（苏木精-伊红）染色。

1.2.4 小鼠胸腺和脾脏中的 T-SOD 活力和 MDA 含量测定

取小鼠胸腺、脾脏组织严格按照试剂盒说明书操作，测定其 T-SOD 活性和 MDA 含量。

1.2.5 粪便的微生物多样性和组成检测

提取粪便样品 DNA，委托苏州帕诺米克生物医药科技有限公司进行 16S rRNA 高通量测序。参考 Caporaso 等^[12]报道引物序列对细菌 16S rRNA 基因 V4-V5 区进行 PCR 扩增，在 Illumina Mi Seq 平台进行测序。基于 Greengene 数据库应用核糖体数据库项目 (RDP) 分类器 (v.2.2) 进行分类，以 0.8 作为阈值确定 OTU 的分类学属性。

1.3 统计学分析

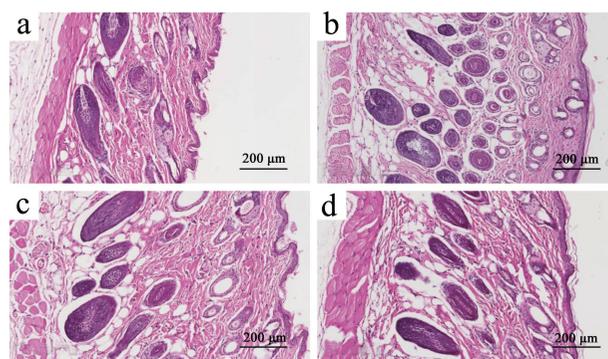
使用 SPSS 25.0 对数据进行分析处理，结果采用“平均数 ± 标准差”($\bar{x} \pm \text{SD}$) 表示，采用单因素方差分析组间比较采用 LSD 检验， $P < 0.05$ 时，表示结果具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 菊粉对湿疹小鼠皮肤和结肠组织形态的影响

2.1.1 菊粉对湿疹小鼠皮肤组织形态的影响

如图 1 所示，对照组小鼠皮肤真皮层与表皮层结构分界明显，而模型组皮肤出现表皮角化增厚，炎症细胞浸润，与沈云章等^[13]的造模结果相似。与模型组相比，菊粉低剂量、高剂量组皮肤角化状况得到缓解，表皮未见明显增生。上述结果表明，菊粉干预可改善湿疹小鼠的皮肤角化情况。

图 1 各组小鼠皮肤 HE 染色切片 ($10 \times$)Fig.1 HE staining skin sections of different groups of mice ($10 \times$)

注：a 为对照组，b 为模型组，c 为菊粉低剂量组，d 为菊粉高剂量组。下同。

2.1.2 菊粉对湿疹小鼠结肠组织形态的影响

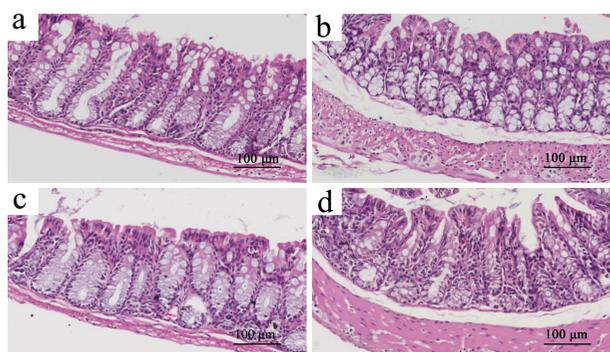


图2 各组小鼠结肠 HE 染色切片 (20×)

Fig.2 HE staining colon sections of different groups of mice (20×)

模型组结肠粘膜层萎缩, 隐窝扩张、破损, 绒毛缩短和杯状细胞减少, 有炎症细胞浸润。与模型组相比, 菊粉低剂量、高剂量干预组结肠腺体萎缩状况减轻, 隐窝、杯状细胞破损少, 绒毛长度增加 (图2)。该研究结果与 Kleesen 等^[14]报道的, 在用

菊粉干预后, *Bacteroides vulgatus* (普通拟杆菌) 和 *Bifidobacterium longum* (长双歧杆菌) 感染的悉生小鼠模型结肠上皮杯状细胞数量增加, 隐窝加深和绒毛长度增加的发现一致。上述结果表明, 菊粉可在一定程度上缓解湿疹模型小鼠结肠组织的病理变化, 对肠粘膜完整性具有一定的保护作用。

2.2 菊粉对湿疹小鼠免疫器官氧化还原状态的影响

2.2.1 菊粉对湿疹小鼠胸腺组织中T-SOD活力及MDA含量的影响

与对照组相比, 模型组小鼠胸腺的 T-SOD 活力下降, 但无显著性差异 ($P>0.05$), 胸腺中 MDA 含量显著增加 ($P<0.05$)。与模型组比较, 给予低剂量菊粉 ($P<0.05$) 和高剂量菊粉 ($P<0.01$) 干预后, 胸腺组织中 T-SOD 活力均显著升高, 而菊粉低剂量 ($P<0.05$) 和菊粉高剂量组 ($P<0.01$) 胸腺组织中的 MDA 含量均显著降低 (图3)。

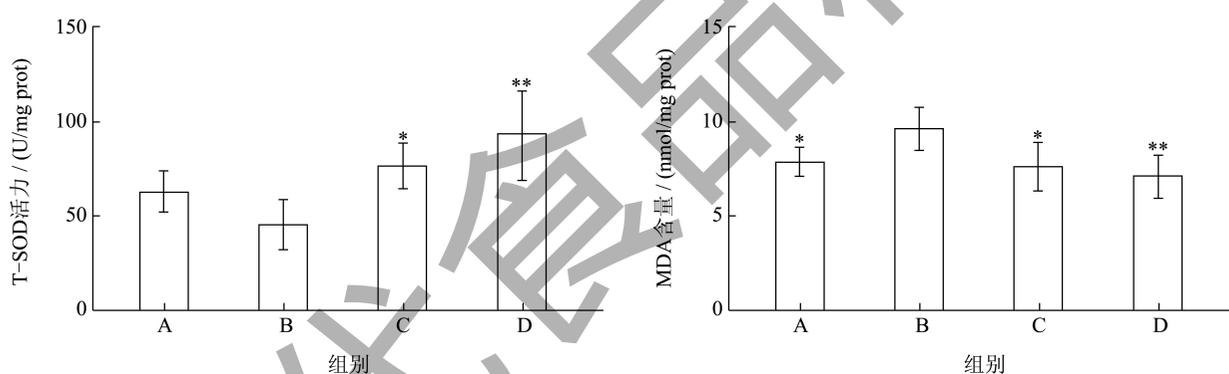


图3 各组小鼠胸腺组织中 T-SOD 活性与 MDA 含量

Fig.3 T-SOD activity and MDA level in thymus tissue of different groups of mice

注: A 为对照组, B 为模型组, C 为菊粉低剂量组, D 为菊粉高剂量组。与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。下图4、9同。

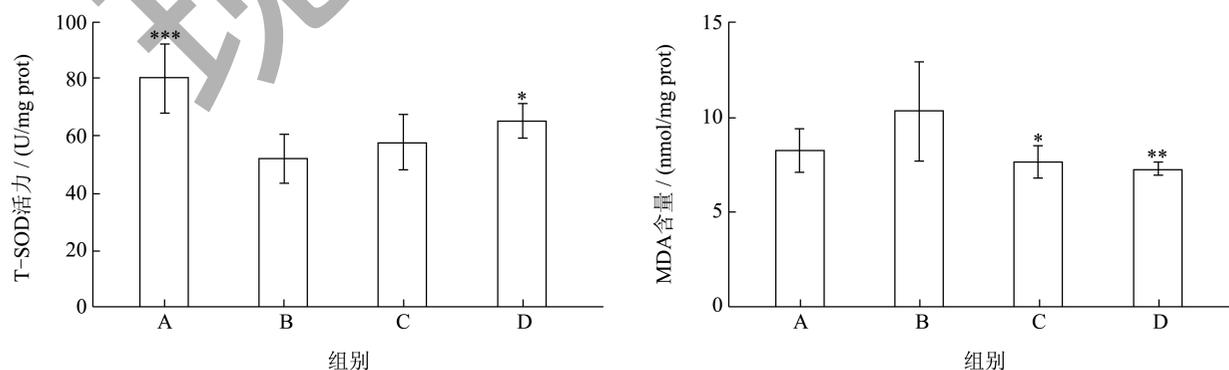


图4 各组小鼠脾脏组织中 T-SOD 活性与 MDA 含量

Fig.4 T-SOD activity and MDA level in spleen tissue of different groups of mice

2.2.2 菊粉对湿疹小鼠脾脏组织中T-SOD活力及MDA含量的影响

模型组小鼠脾脏的 T-SOD 活力较对照组明显下降 ($P < 0.001$), 而脾脏中 MDA 含量较对照组有所增加, 但无显著性差异 ($P > 0.05$)。与模型组比较, 菊粉高剂量组 ($P < 0.05$) 脾脏组织中 T-SOD 活力显著升高, 而菊粉低剂量 ($P < 0.05$) 和菊粉高剂量组 ($P < 0.01$) 脾脏组织中 MDA 含量均显著降低, 见图 4。

SOD 活性可以反映机体清除氧自由基的能力, MDA 含量可以反映机体内脂质氧化的程度^[15]。有研究发现湿疹患者血浆中过氧化脂质含量较健康人群明显升高, 而抗氧化酶 SOD 活性以及维生素 A、C 和 E 等抗氧化剂含量明显下降^[16]。在特应性皮炎患者 (Atopic Dermatitis, AD) 血清中也观察到 SOD 活性下降及 MDA 含量的增加^[17]。菊粉具有较好的抗氧化作用, 可显著增加高脂饮食模型小鼠肝脏组织中的谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH) 活性, 同时降低肝脏组织中的 MDA 含量^[18]。本研究结果也证实, 菊粉可以显著升高免疫器官胸腺和脾脏中的 SOD 活性, 降低 MDA 含量, 提高湿疹小鼠免疫器官的抗氧化能力。

2.3 菊粉对湿疹小鼠肠道菌群的影响

2.3.1 多样性分析

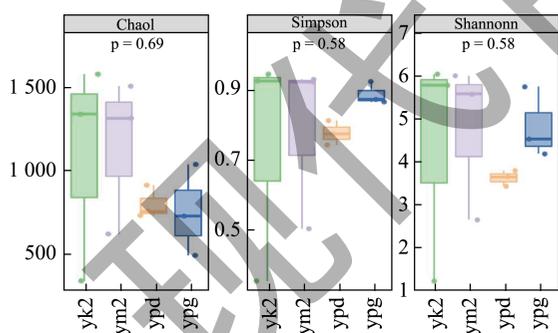


图 5 小鼠肠道菌群的 Chao1、Simpson、Shannon 指数的箱线图

Fig.5 Box plot of Chao1, Simpson and Shannon index of intestinal flora in mice

注: yk2 为对照组; ym2 为模型组; ypd 为菊粉低剂量组; ypg 为菊粉高剂量组。图 6~8、10 同。

由图 5 可知, 对照组、模型组以及菊粉低剂量、高剂量干预组四组之间的 Chao 1 指数、Shannon 指数和 Simpson 差异均不显著 ($P > 0.05$), 表明菊粉干预对湿疹模型肠道微生物的 Alpha 多样性

无明显影响。非量度多维标定分析 (NMDS) 通过点与点间的距离反映样本的组间和组内差异, 样品点距离越近, 表示组间和组内物种组成结构越相似。图 6 结果显示, 菊粉低剂量、高剂量干预组与模型组样品点距离较远, 说明经菊粉干预后, 湿疹小鼠肠道菌群组成结构发生了明显变化。

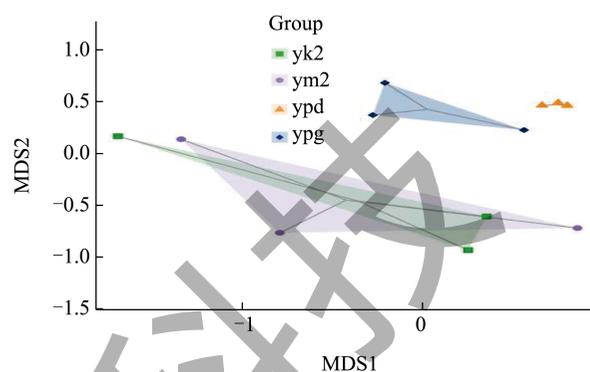


图 6 非度量多维标定法分析

Fig.6 Analysis of non-metric multidimensional calibration method

2.3.2 肠道微生物组成

在门水平上 (图 7), 四组中的优势菌群为厚壁菌门 (Firmicutes)、拟杆菌门 (Bacteroidetes)、变形菌门 (Proteobacteria)、疣微菌门 (Verrucomicrobia) 和放线菌门 (Actinobacteria)。与对照组相比, 模型组拟杆菌门、疣微菌门丰度下降, 厚壁菌门、放线菌门和变形菌门丰度增加; 菊粉低剂量组放线菌门丰度增加, 拟杆菌门丰度下降; 菊粉高剂量组疣微菌门丰度增加, 拟杆菌门丰度下降。与模型组比较, 菊粉低剂量组放线菌门丰度增加, 厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门丰度下降; 菊粉高剂量组疣微菌门丰度增加, 厚壁菌门和变形菌门丰度下降。在属水平上 (图 8、图 9), 与模型组相比, 菊粉低剂量组的双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)、*Allobaculum*、*Olsenella* 丰度显著升高 ($P < 0.05$), 肠球菌 (*Enterococcus*) 丰度显著降低 ($P < 0.05$); 菊粉高剂量组的 *Allobaculum* 丰度显著升高 ($P < 0.05$), 肠球菌丰度显著降低 ($P < 0.05$)。进一步采用线性判别分析 (LEfSe) 算法寻找丰度存在显著差异的生物标志物。在模型组中, 葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 和肠球菌属是丰度显著差异的菌属, *Allobaculum* 是菊粉低剂量组丰度显著差异的菌属, 而菊粉高剂量组在属水平上未发现优势菌 (图 10)。

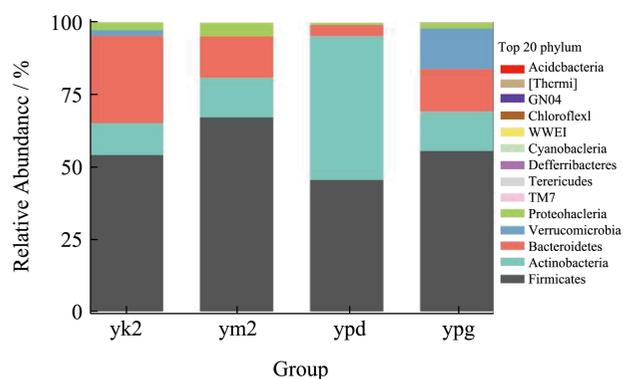


图 7 门水平物种组成柱状图

Fig.7 Column diagram of species composition at the phylum level

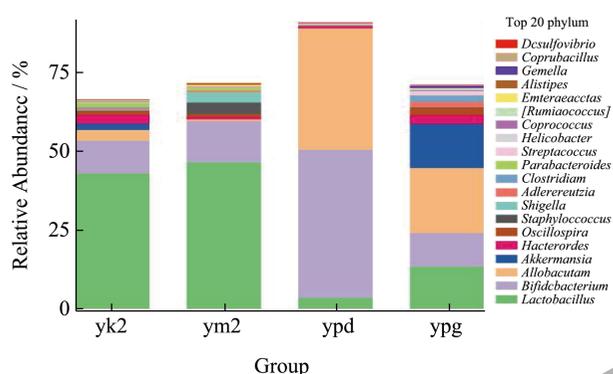


图 8 属水平物种组成柱状图

Fig.8 Column diagram of species composition at the genus level

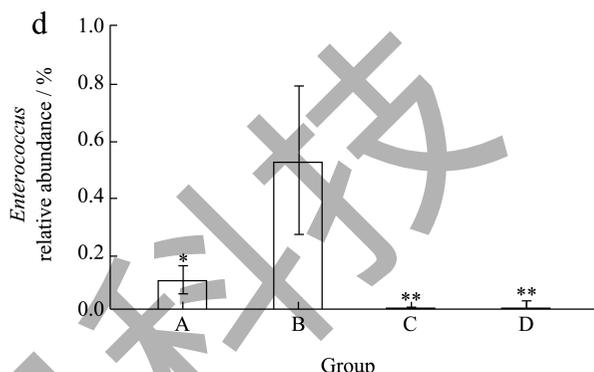
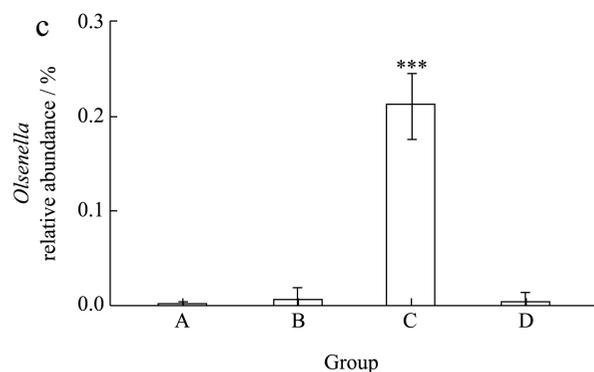
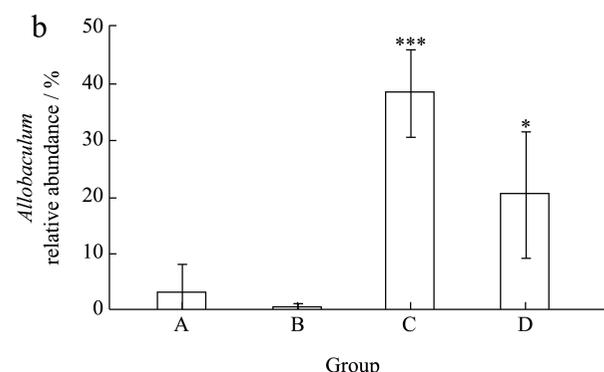
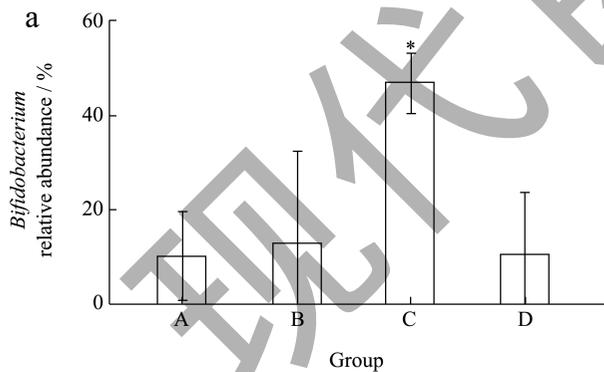


图 9 肠道微生物在属水平上的相对丰度

Fig.9 Relative abundance of gut microbial community members at the genus level among the four groups

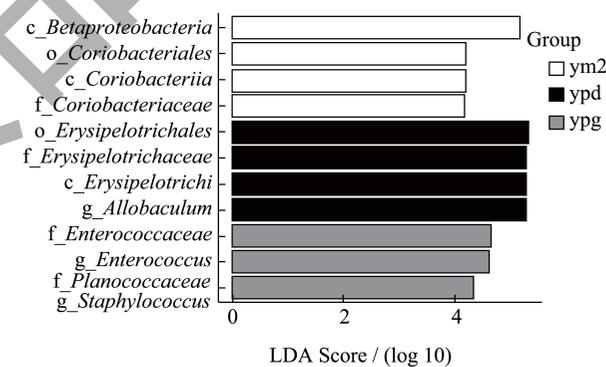


图 10 LEfSe 分析结果图

Fig.10 LEfSe analysis results diagram

已有研究证实肠道菌群失衡可能会导致免疫功能降低和炎症反应，进而引发湿疹^[19]。婴幼儿湿疹患者的肠道菌群中厚壁菌门较正常婴幼儿丰度高^[20]，双歧杆菌和乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 丰度较正常婴幼儿低，而肠球菌、志贺氏杆菌、克雷伯氏菌等丰度升高^[21,22]。一项综述分析表明，补充菊粉可以显著增加人体肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌、*Anaerostipes* 和 *Faecalibacterium* 的相对丰度^[23]。本研究结果与上述人群临床研究结果相似，菊粉在属水平上改变了双歧杆菌、*Allobaculum*、*Olsenella* 和肠球菌的丰度，提示菊粉可能通过调节肠道菌群紊乱减轻湿疹症状。

3 结论

对2,4-二硝基氯苯(DNCB)诱导的湿疹小鼠给予添加菊粉的饲料进行连续4周的饮食干预,通过皮肤和结肠组织病理学检查、胸腺和脾脏组织中的氧化还原指标、粪便16S rRNA高通量测序分析,发现菊粉具有改善湿疹作用,其作用可能与其提高免疫器官中抗氧化酶SOD活性,降低脂质过氧化物MDA含量有关,同时与其改变湿疹小鼠肠道菌群组成相关。本研究结果表明,菊粉可能通过提高机体抗氧化能力及调节肠道菌群紊乱改善湿疹,具有作为功能性食品改善湿疹的潜力。

参考文献

- [1] 晋黎,胡思源,蔡秋晗,等.儿童湿疹/特应性皮炎药物临床试验评价指标的研究进展[J].现代药物与临床,2022,37(4):888-895.
- [2] RATCHATASWAN T, BANZON T M, THYSSEN J P, et al. Biologics for treatment of atopic dermatitis: current status and future prospect [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice, 2021, 9(3): 1053-1065.
- [3] ZIMMERMANN P, MESSINA N, MOHN W W, et al. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019, 143(2): 467-485.
- [4] 王晓旭,吴玲璐,张广中.从肠道菌群紊乱探讨炎症性皮肤病的发病机制[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2021,20(5):522-525.
- [5] 田亚丽,王芳,田东惠,等.粪菌移植对坏死性小肠结肠炎新生小鼠肠道菌Th1/Th2细胞因子表达的影响[J].中国免疫学杂志,2022,38(2):149-153.
- [6] MARRAS L, CAPUTO M, BISICCHIA S, et al. The role of *Bifidobacteria* in predictive and preventive medicine: A focus on eczema and hypercholesterolemia [J]. Microorganisms, 2021, 9(4): 836.
- [7] SUN M H, LUO J, LIU H M, et al. Can mixed strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* reduce eczema in infants under three years of age? A meta-analysis [J]. Nutrients, 2021, 13(5): 1461.
- [8] 宫强,阮梦蝶,马丽莘,等.菊粉对小鼠的免疫调节作用[J].食品科学,2016,37(7):204-207.
- [9] 吴瑞丽,刘通,王振,等.菊粉对炎症性肠病小鼠肠道菌群的调节作用[J].现代食品科技,2020,36(12):13-21.
- [10] QIAO H, ZHAO T, YIN J, et al. Structural characteristics of inulin and microcrystalline cellulose and their effect on ameliorating colitis and altering colonic microbiota in dextran sodium sulfate-induced colitic mice [J]. ACS Omega, 2022, 7(13): 10921-10932.
- [11] 刘丹,赵梓纲,焦泽龙,等.慢性湿疹小鼠模型的建立[J].军事医学,2011,35(4):290-292.
- [12] CAPORASO J G, LAUBER C L, WALTERS W A, et al. Global patterns of 16S rRNA diversity at a depth of millions of sequences per sample [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108 (Suppl 1): 4516-4522.
- [13] 沈云章,竺璐,杨红霞.山柰酚对特应性皮炎小鼠炎症反应的影响[J].中国临床药理学杂志,2023,39(1):76-80.
- [14] KLEESSEN B, L HARTMANN, M BLAUT. Fructans in the diet cause alterations of intestinal mucosal architecture, released mucins and mucosa-associated bifido-bacteria in gnotobiotic rats [J]. British Journal of Nutrition, 2003, 89(5): 597-606.
- [15] 李欣,孙靖辉,王春梅,等.安五脂素对D-gal致衰老小鼠胸腺的保护作用及其相关机制[J].中国免疫学杂志,2022,38(12):1451-1457.
- [16] ADDOR F A S. Antioxidants in dermatology [J]. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2017, 92(3): 356-362.
- [17] SIVARANJANI N, RAO VS, RAJEEV G. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis [J]. Journal of Clinical Diagnostic Research, 2013, 7(12): 2683-2685.
- [18] ZHU Z, HUANG Y, LUO X, et al. Modulation of lipid metabolism and colonic microbial diversity of high-fat-diet C57BL/6 mice by inulin with different chain lengths [J]. Food Research International, 2019, 123: 355-363.
- [19] KIM W K, JANG Y J, HAN D H, et al. *Lactobacillus paracasei* KBL382 administration attenuates atopic dermatitis by modulating immune response and gut microbiota [J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1-14.
- [20] ABRAHAMSSON T R, JA KOBSSON H E, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012, 129(2): 434-440.
- [21] 胡银霞,苏小婷,刘昌顺,等.基于肠道菌群探讨婴幼儿湿疹的防治进展[J].现代预防医学,2020,47(6):1142-1144, 1152.
- [22] 王玉蕾.湿疹患儿与正常儿童肠道菌群差异性研究[D].遵义:遵义医学院,2013.
- [23] LE B Q, CHAPELET G, JAVAUDIN F, et al. The effects of inulin on gut microbial composition: A systematic review of evidence from human studies [J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2020, 39(3): 403-413.