

长链菊粉对2, 4-二硝基氯苯致小鼠湿疹的改善作用

李婧文¹, 莫玲^{1,2}, 李晶晶^{1*}, 朱银涓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: 探讨长链菊粉对小鼠湿疹的改善作用。采用 2,4-二硝基氯苯 (DNCB) 构建小鼠湿疹模型, 给予长链菊粉添加量分别为 5% 和 20% 的饲料, 持续干预 3 周后检测小鼠皮肤和结肠组织形态变化、肠道菌群组成、脾脏和胸腺的氧化应激及炎症因子水平。长链菊粉可显著改善湿疹小鼠皮肤角化、棘层增厚等症状, 减轻肠道黏膜损伤和炎症反应。长链菊粉干预降低了葡萄球菌属和瘤胃球菌属的相对丰度, 增加了双歧杆菌属、乳杆菌属和阿克曼氏菌属的相对丰度。此外, 与模型组相比, 长链菊粉低、高剂量组胸腺的总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 活性和白细胞介素-10 (IL-10) 水平显著升高, 而丙二醛 (MDA) 含量及白细胞介素-6 (IL-6) 水平明显下降。长链菊粉低剂量组脾脏中 T-SOD 活性显著升高而 MDA 含量显著降低, 长链菊粉高剂量组 IL-10 水平明显升高而 IL-6 水平明显下降。综上, 长链菊粉能改善 DNCB 诱导的小鼠湿疹, 对湿疹小鼠肠道菌群的组成、免疫器官的氧化损伤及炎症反应有一定的调节作用。

关键词: 长链菊粉; 湿疹; 肠道菌群; 氧化应激; 炎症因子

文章编号: 1673-9078(2024)11-59-67

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.11.1122

Improving the Effects of Long-chain Inulin on Eczema Induced by 2,4-Dinitrochlorobenzene

LI Jingwen¹, MO Ling^{1,2}, LI Jingjing^{1*}, ZHU Yinjuan¹

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

Abstract: Improving the effects of long-chain inulin on eczema in mice was investigated using a model of eczema induced with 2,4-dinitrochlorobenzene and feeding mice a diet containing 5% or 20% long-chain inulin for 3 weeks. The effects of long-chain inulin on eczema were evaluated based on pathological changes in skin and colon tissues, fecal microbiota, oxidative stress status, and inflammation-related factors of the thymus and spleen. The results revealed that the symptoms of skin keratosis and spinous layer thickening were significantly alleviated in both low- and high-dose long-chain inulin intervention groups, along with significant reductions in intestinal mucosal injury and inflammatory responses. The results of 16S rRNA sequencing indicated reductions in the relative abundance of *Staphylococcus* and *Ruminococcus* in the low- and high-dose intervention groups, whereas there were increases in the relative abundance of *Bifidobacterium*,
引文格式:

李婧文,莫玲,李晶晶,等.长链菊粉对2,4-二硝基氯苯致小鼠湿疹的改善作用[J].现代食品科技,2024,40(11):59-67.

LI Jingwen, MO Ling, LI Jingjing, et al. Improving the effects of long-chain inulin on eczema induced by 2,4-dinitrochlorobenzene [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(11): 59-67.

收稿日期: 2023-09-18

基金项目: 广西自然科学基金资助项目 (2021GXNSFBA075038); 大学生创新创业训练计划项目 (202010601033; S202210601147)

作者简介: 李婧文 (2002-), 女, 本科生, 研究方向: 食品营养及功能因子, E-mail: 2801813294@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

Lactobacillus, and *Akkermansia*. Furthermore, compared with the model group, low- and high-dose inulin intervention contributed to significant increases in the activity of T-SOD and the levels of IL-10 in the thymus, along with significant reductions in the contents of MDA and levels of IL-6. Similarly, compared with the model group, the spleens of mice in the low-dose inulin intervention group showed significant increases in T-SOD activity and reductions in MDA levels, whereas high-dose inulin intervention promoted significant increases and reductions in IL-10 and IL-6 levels, respectively, in spleens. These results indicate that long-chain inulin has the potential to ameliorate 2,4-dinitrochlorobenzene-induced eczema by regulating the gut microbiota, reducing oxidative stress, and attenuating inflammatory reactions.

Key words: long-chain inulin; eczema; gut microbiota; oxidative stress; inflammatory factor

湿疹是临床常见的炎症性皮肤病, 发病率呈逐年上升趋势。全球儿童患病率为15%~30%, 我国1~7岁儿童患病率达12.94%, 1~12月婴儿患病率高达30.48%^[1]。湿疹临床表现为皮肤红斑、丘疹和鳞状斑块, 并伴有强烈的瘙痒, 容易反复发作, 严重影响患者生活质量。目前临床常用糖皮质激素药膏和口服抗组胺药物治疗, 但副作用明显, 不宜长期使用^[2,3]。

肠道微生物在湿疹的发生发展中起着重要作用。Penders等^[4]发现梭状芽孢杆菌的丰度与婴儿湿疹的发病风险成正相关, 而乳酸菌和拟杆菌在婴幼儿肠道中的定植与梭状芽孢杆菌的定植呈负相关。患湿疹儿童体内的双歧杆菌、乳杆菌丰度明显降低, 同时体内出现免疫功能降低、炎症反应和Th1/Th2失衡^[5-7]。此外, 越来越多的研究发现湿疹与氧化应激引起的炎症反应关系密切^[8,9]。氧化应激破坏了活性氧(ROS)和抗氧化系统之间的平衡, 而ROS可上调IL-6、IL-17、IL-18和IL-31等促炎细胞因子促进皮肤炎症反应, 加重真皮炎症性浸润^[8]。湿疹患者较健康人群血浆中过氧化脂质含量明显升高, 而超氧化物歧化酶(SOD)以及维生素A、C和E等抗氧化剂含量明显减低^[9]。因此, 调节肠道菌群和降低氧化应激可能是治疗湿疹的策略。

长链菊粉是一种聚合度 ≥ 23 的功能性多糖, 在桔梗科、菊科、龙胆科、禾本科和百合科等植物的球茎、块茎和块根中含量丰富^[10]。研究证实长链菊粉在促进肠道健康和抗炎的效果优于短链菊粉(聚合度 ≤ 10), 有助于提高免疫力, 可能通过增加双歧杆菌和乳酸菌的比例改善高脂饮食或抗生素诱导的肠道菌群紊乱和炎症^[11,12]。此外, 长链菊粉还能改善高脂饮食引起的氧化应激和肝脏损伤^[13]。然而, 长链菊粉对湿疹的改善作用目前未见研究报道。本研究利用2,4-二硝基氯苯(2,4-dinitrochlorobenzene, DNCB)建立湿疹小鼠模型, 探讨长链菊粉对湿疹改善作用及其对肠道菌群、氧化应激和炎症反应的

影响, 为其在改善湿疹方面的应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

实验所用的4周龄SPF级雄性昆明小鼠购买于湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 体质量为17~20 g, 动物许可证: SCXK(湘)2016-0002。2,4-二硝基氯苯(DNCB), 西格玛奥里奇贸易有限公司; 长链菊粉(聚合度 ≥ 23), 山东百龙生物科技股份有限公司; 总超氧化物歧化酶试剂盒、丙二醛试剂盒、白介素-6、白介素-10试剂盒购买于南京建成生物工程研究所; BCA蛋白浓度测定试剂盒(增强型)购买于上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 仪器与设备

FA2204B电子分析天平, 上海精科天美科学仪器有限公司; Varioskan LUX多功能酶标仪, 美国Thermo Scientific科技公司; APL-CF-10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。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与处理

将30只小鼠随机分为空白组(yk, 7只)、模型组(ym, 7只)、长链菊粉低剂量组(ycd, 8只)、长链菊粉高剂量组(ycg, 8只), 构建DNCB诱导的小鼠湿疹模型^[14-16]。实验前1天, 用脱毛膏对小鼠腹部皮肤脱毛约2 cm $\times$ 2 cm。第1天用25 μ L的7% DNCB丙酮溶液涂抹腹部脱毛处致敏, 第2天用25 μ L的7% DNCB丙酮溶液强化致敏1次。从第3天开始饲喂含长链菊粉的饲料进行饮食干预。第4天, 用脱毛膏对小鼠背部皮肤脱毛约2 cm $\times$ 2 cm, 并于第5天、第9天、第13天、第17天在背部脱毛处用

25 μL 的 0.5% DNCB 丙酮溶液进行激发。空白组用相同剂量丙酮溶液涂抹皮肤。空白组与模型组饲喂基础饲料, 饲料配方参考国家标准 (GB14924.3-2001)。长链菊粉低、高剂量组分别饲喂在基础饲料配方中添加 5% 和 20% 长链菊粉的混合饲料, 即每 100 g 基础饲料分别添加 5 g 和 20 g 的长链菊粉, 连续干预 3 周。本研究所有动物实验经桂林医学院实验动物使用伦理委员会批准 (批准编号: GLMC202003108)。

1.3.2 粪便和组织样本采集

实验结束前 1 d 在无菌环境中取小鼠粪便放入无菌管中, 于 -80°C 冰箱内保存。实验结束后, 以水合氯醛麻醉小鼠, 脱颈椎处死小鼠, 取其胸腺、脾脏组织, 保存于超低温冰箱备用。

1.3.3 组织病理学检查

取部分结肠、皮肤组织固定于 $\varphi=10\%$ 福尔马林中, 送至桂林医学院第一附属医院病理科进行包埋、切片以及苏木精和伊红 (HE) 染色, 观察湿疹小鼠背部皮肤厚度及结肠组织形态学改变。

1.3.4 粪便的 16S rRNA 测序

从粪便中提取 DNA, 参考 Caporaso 等^[17]报道的方法设计引物序列对细菌的 V4-V5 片段进行 PCR 扩增, 正向引物 338F (5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCA-3'), 反向引物 806R (5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3')。然后利用 Illumina Mi Seq/Nova Seq 平台对细菌 DNA 片段进行测序。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 OTU 分类 (委托苏州帕诺米克生物医药科技有限公司完成)。

1.3.5 组织中氧化还原指标和炎症因子水平的检测

取胸腺与脾脏组织测定氧化还原指标 (T-SOD 和 MDA) 以及炎症因子 (IL-6 和 IL-10) 水平, 指标测定均参照试剂盒说明书操作。

1.3.6 数据分析

所有结果以均数 $\pm$ 标准差表示。采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析处理, 各组间数据采用单因素方差分析及 LSD 检验, 利用 Pearson 分析肠道菌群与氧化还原和炎症指标的相关性, 通过 Image J 软件对表皮厚度进行量化分析, $P < 0.05$ 时表示差异显著。

2 结果与分析

2.1 长链菊粉对湿疹小鼠皮肤组织形态的影响

如图 1 所示, 与空白组相比, 模型组小鼠皮

肤角化不全, 棘层增厚, 出现炎症细胞浸润。经长链菊粉低、高剂量干预后, 上述病理变化均明显改善, 与空白组相比, 模型组表皮厚度增加了 359.43%; 与模型组相比, 长链菊粉低剂量组表皮厚度降低了 61.65%, 长链菊粉高剂量表皮厚度降低了 60.70%。

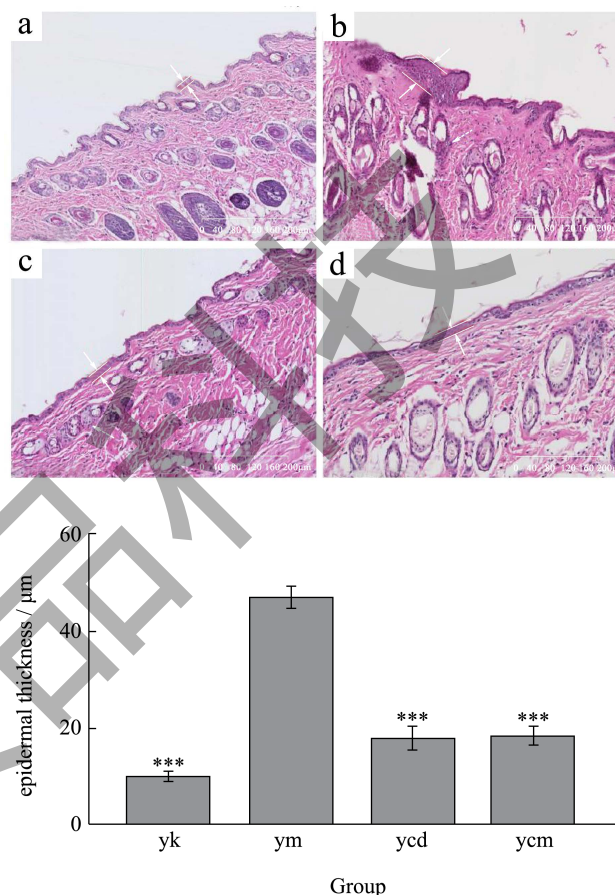


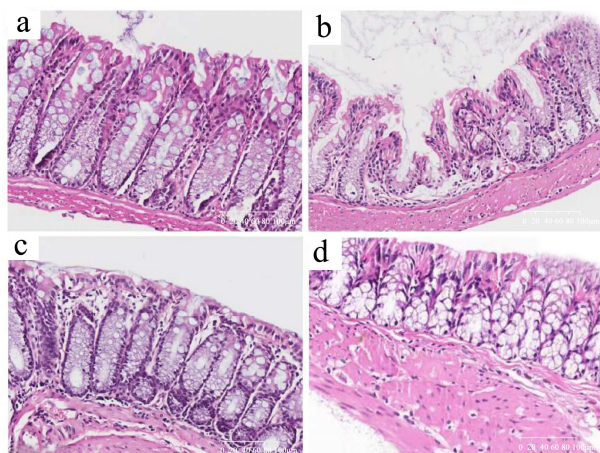
图 1 各组小鼠皮肤病理切片及表皮厚度 (HE 染色, $\times 10$)

Fig.1 Pathological sections of skin and epidermal thickness for each group (HE, $\times 10$)

注: a 为 yk, b 为 ym, c 为 ycd, d 为 ycg。—: 皮肤棘层厚度, ----: 炎症细胞浸润。与模型组相比, *** $P < 0.001$ 。

2.2 长链菊粉对湿疹小鼠结肠组织形态的影响

由图 2 可见, 空白组小鼠结肠组织结构完整, 杯状细胞形态及数量正常, 肠道黏膜完整, 隐窝排列整齐, 较少炎性细胞浸润; 模型组小鼠结肠组织结构发生改变, 黏膜脱落不连续, 有炎性细胞浸润; 长链菊粉低、高剂量组小鼠结肠组织结构完整, 隐窝可见, 有少量炎性细胞浸润。病理检查结果表明, 长链菊粉低、高剂量组均对可改善湿疹小鼠结肠黏膜损伤, 减轻炎症反应。

图2 各组小鼠结肠组织病理切片 (HE 染色, $\times 20$)Fig.2 Pathological sections of colon tissue of mice in each group (HE, $\times 20$)

注: a 为 yk, b 为 ym, c 为 ycd, d 为 ycg.

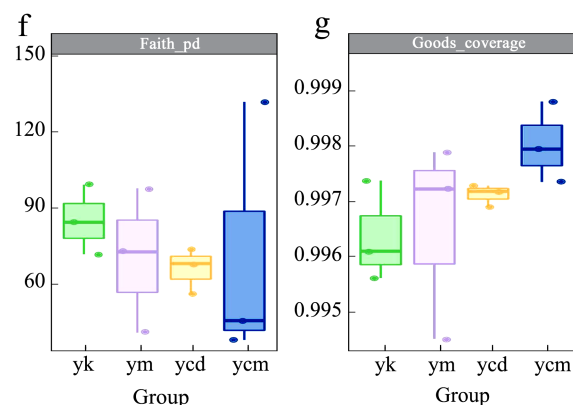
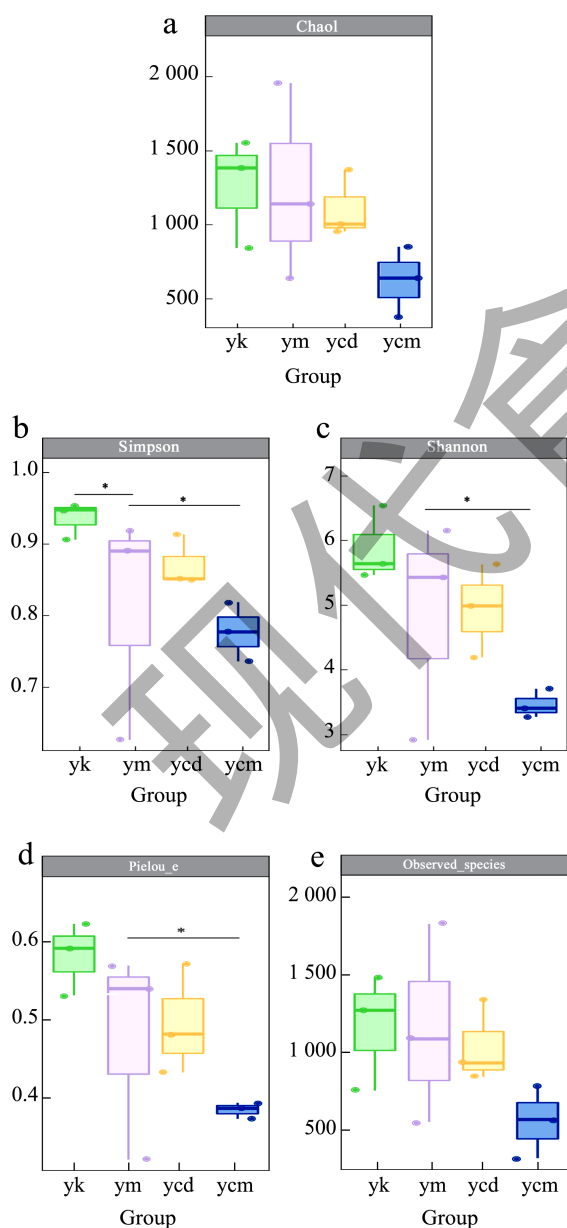


图3 Alpha 多样性分析的分组箱线图

Fig.3 Grouping box graph of the Alpha diversity

2.3 长链菊粉对湿疹小鼠肠道微生物多样性和组成的影响

2.3.1 肠道微生物多样性分析

由图3可见,模型组的Simpson指数明显低于空白组($P<0.05$),而长链菊粉高剂量组的Simpson和Shannon指数明显低于模型组($P<0.05$)。PCoA分析结果表明,不同剂量长链菊粉组与模型组、空白组之间完全分离,且模型组和低剂量长链菊粉组小鼠肠道微生物的空间距离较分散,而空白组和高剂量长链菊粉组小鼠肠道微生物在空间上较聚集,表明补充长链菊粉,特别是高剂量的长链菊粉能缩小微生物结构的个体差异并显著改变肠道菌群结构(图4)。上述结果说明长链菊粉改变了湿疹小鼠肠道微生物群落的多样性和结构。

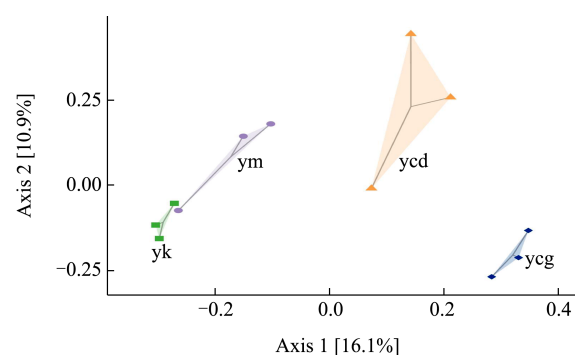


图4 PCoA 分析的二维排序图

Fig.4 Two-dimensional ranking diagram analyzed by PCoA

2.3.2 肠道微生物组成分析

为了明确长链菊粉对湿疹小鼠肠道微生物组成的影响,进一步比较了相对丰度在门水平排名前13和属水平上排名前20和的物种。在门水平上(图5),厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)、拟杆菌门(Bacteroidetes)和放线菌门(Actinobacteria)为4组小鼠粪便中的优势菌

群。模型组的厚壁菌门 (Firmicutes) 相对丰度与空白组相比升高, 拟杆菌门 (Bacteroidetes) 相对丰度降低。与模型组比较, 长链菊粉低剂量和高剂量组放线菌门 (Actinobacteria) 的丰度增加, 厚壁菌门 (Firmicutes) 和拟杆菌门 (Bacteroidetes) 的丰度下降, 长链菊粉高剂量组的疣微菌门 (Verrucomicrobia) 的丰度增加, 但它们之间均没有统计学差异。

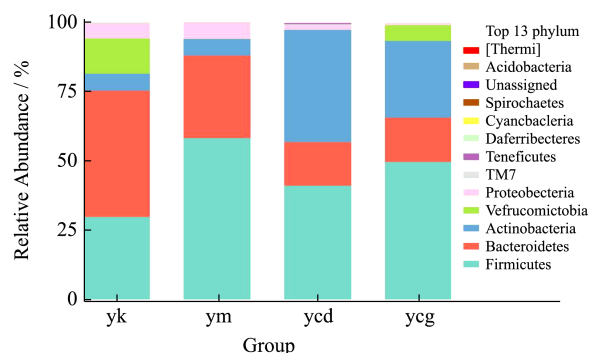


图 5 门水平物种组成柱状图

Fig.5 Histogram of species composition at phylum level

在属水平上 (图 6 和图 7), 与空白组比较, 模型组的拟杆菌属 (*Bacteroides*)、阿克曼氏菌属 (*Akkermansia*) 的相对丰度降低, 志贺氏菌属 (*Shigella*) 和瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*) 的相对丰度升高。与模型组相比, 长链菊粉低剂量组的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、假单胞菌属 (*Pseudomonas*)、棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 和放线菌属 (*Actinobacter*) 的相对丰度增加, 粪球菌属

(*Coprococcus*)、葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 和瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*) 的相对丰度减少。长链菊粉高剂量组的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 和阿克曼氏菌属 (*Akkermansia*) 的相对丰度升高, 葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 和瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*) 的相对丰度降低。进一步通过 LEfSe 分析菌群丰度变化对差异效应的影响, 找出产生显著性差异影响的生物标志物 (图 8)。在空白组中, 阿克曼氏菌属 (*Akkermansia*)、*Parabacteroides*、*cc_115*、*Coprobacillus*、*Clostridium*、和普雷沃菌 (*Prevotella*) 是优势菌属。另枝菌属 (*Alistipes*)、志贺氏菌属 (*Shigella*) 和 *Enterococcus* 是模型组的优势菌属。长链菊粉高剂量组以异杆菌属 (*Allobaculum*) 和 *Gemella* 为优势菌, 而长链菊粉低剂量组中未发现显著性差异菌属。

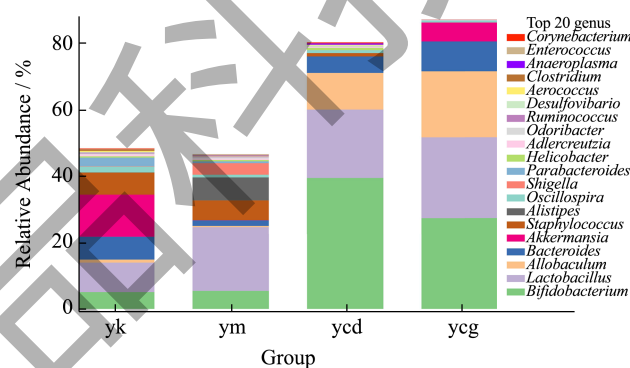


图 6 属水平物种组成柱状图

Fig.6 Histogram of species composition at genus level

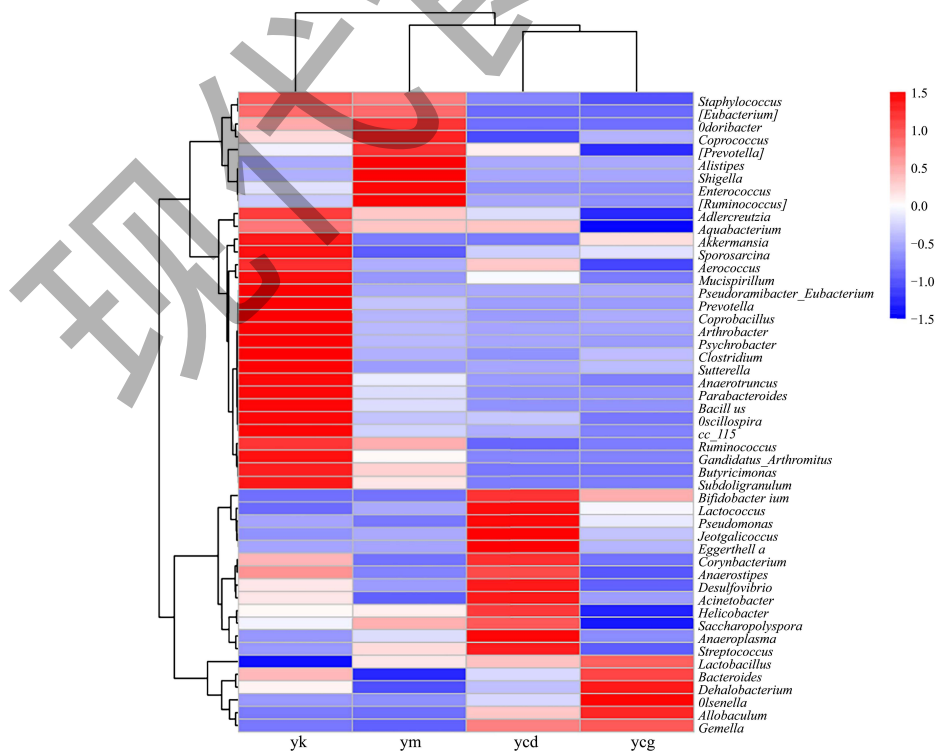


图 7 属水平物种丰度聚类热图

Fig.7 Cluster heat map of species abundance at genus level

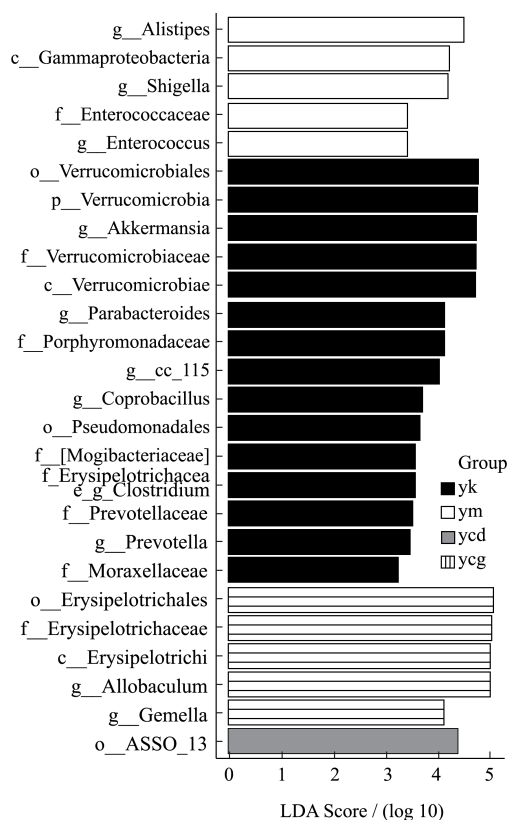


图 8 LEfSe 分析图

Fig.8 LEfSe analysis diagram

2.4 长链菊粉对湿疹小鼠氧化还原状态和炎症因子的影响

2.4.1 长链菊粉对湿疹小鼠胸腺氧化还原状态和炎症因子的影响

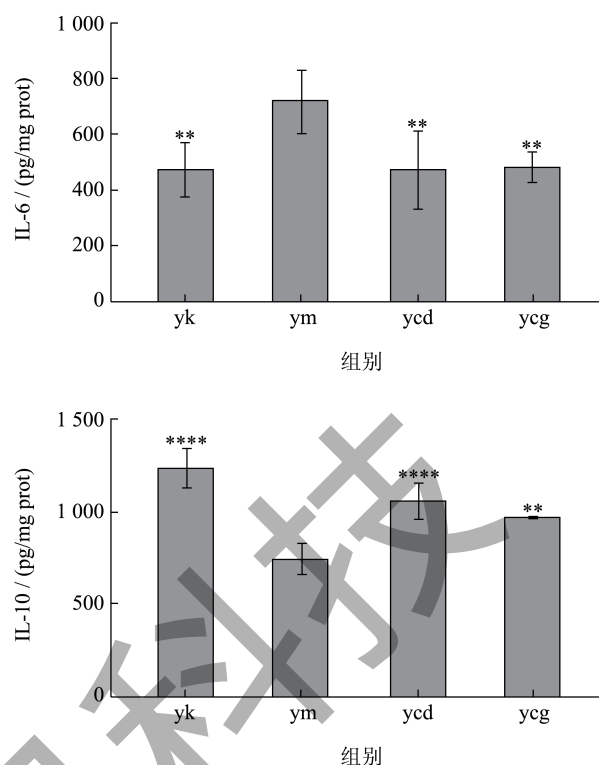
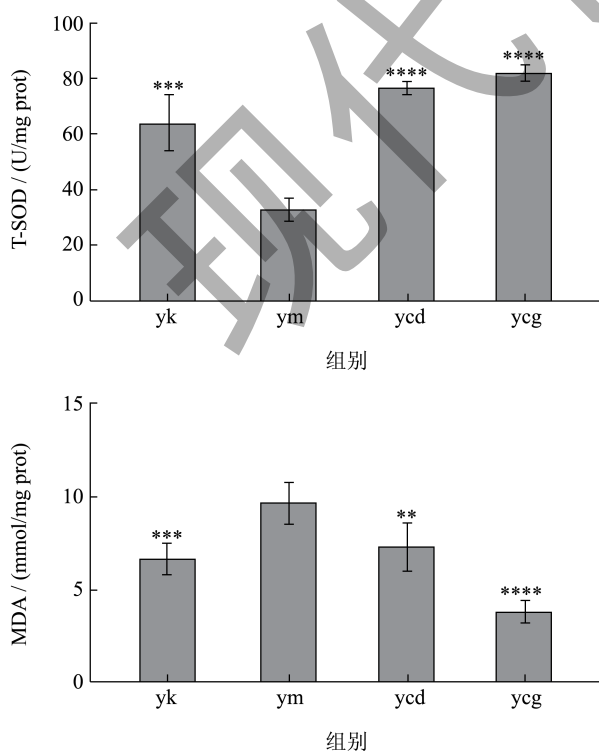


图 9 各组小鼠胸腺 T-SOD、MDA 和 IL-6、IL-10 水平

Fig.9 The levels of T-SOD, MDA, IL-6 and IL-10 in thymus tissue of different groups mice

注: 与模型组相比, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ 。

由图 9 可知, 与空白组相比, 模型组胸腺的 T-SOD 活力下降 48.56% ($P<0.001$), 而 MDA 含量升高 69.15% ($P<0.001$), 同时促炎因子 IL-6 水平升高 54.34% ($P<0.01$), 而 IL-10 水平降低 39.19% ($P<0.0001$)。与模型组相比, 低剂量和高剂量长链菊粉干预使胸腺的 T-SOD 活力分别提高了 133.19% 和 149.36% ($P<0.001$), MDA 含量分别降低了 20.1% 和 63.14% ($P<0.01$), 同时 IL-6 水平分别下降了 34.12% 和 33.3% ($P<0.01$), IL-10 水平分别升高了 40% 和 29.50% ($P<0.01$)。

2.4.2 长链菊粉对湿疹小鼠脾脏氧化还原状态和炎症因子的影响

如图 10 所示, 与空白组相比, 模型组脾脏的抗氧化酶 T-SOD 活力降低了 49.17% ($P<0.0001$), 脂质过氧化物 MDA 含量升高 109.86% ($P<0.001$), 同时促炎因子 IL-6 水平升高 76.06% ($P<0.0001$), 而抗炎因子 IL-10 水平降低 53.42% ($P<0.0001$)。与模型组相比, 长链菊粉低剂量和高剂量组脾脏中 T-SOD 活性升高分别升高 26.43% ($P<0.05$) 和 36.22% ($P<0.01$), 而长链菊粉低剂量组脾脏中 MDA 含量降低了 31.86% ($P<0.05$), 同时长链菊

粉低剂量和高剂量组脾脏中 IL-6 水平分别下降了 23.77% 和 35.89% ($P<0.001$), 而长链菊粉高剂量组脾脏中 IL-10 水平升高了 66.53% ($P<0.001$)。

氧化应激是指过度产生活性氧 (ROS) 导致细胞和组织中的活性氧和抗氧化剂之间的不平衡。超氧化物歧化酶 (SOD) 是一种重要的氧自由基清除剂, 在发生慢性湿疹时, 能保护皮肤屏障免受氧自由基的损伤。而 MDA 是自由基攻击生物体的降解产物, MDA 含量多少可间接反映组织氧化损伤的程度。多项临床研究发现^[18,19], 与健康人群相比, 特应性皮炎患者 (Atopic Dermatitis, AD) 血清 MDA 水平显著升高, SOD 活性明显下降。IL-6 是一种炎症细胞因子, 可促进皮炎湿疹的发展和炎症反应^[8]。IL-10 为 Th2 所产生的一种抗炎细胞因子, 参与对抗过敏反应和炎症进展^[20]。氧化应激会引起免疫反应失衡, 导致 IL-6 水平升高和 IL-10 水平降低, 与多种皮肤病的发生发展密切相关^[8]。一项动物实验研究表明, 补充长链菊粉可以显著增加大鼠脾脏和肠系膜淋巴结 (MLN) 中 IL-2、IL-10 和干扰素 - γ (IFN- γ) 的分泌^[21]。本研究结果与上述报道相近, 湿疹模型组小鼠胸腺和脾脏中 T-SOD 活性下降而 MDA 含量增加, 经长链菊粉干预后脾脏和胸腺中 T-SOD 活力和 IL-10 水平升高, 而 MDA 含量和 IL-6 水平降低。

2.5 肠道菌群与氧化氧化还原指标和炎症因子的关联性分析

如图 11 所示, 疣微菌门 (Verrucomicrobia) 与脾脏中 T-SOD 活性及 IL-10 水平呈显著正相关。阿克曼氏菌属 (*Akkermansia*) 和杆菌属 (*Bacillus*) 与脾脏中 T-SOD 活性及 IL-10 水平显著正相关。普雷沃菌 (*Prevotella*)、*Clostridium* 和 *Parabacteroides* 与胸腺和脾脏中 IL-10 水平以及脾脏中 T-SOD 活性呈显著正相关, 而与脾脏中的 MDA 含量呈显著负相关。*Coprobacillus* 与胸腺中 IL-10 水平以及脾脏中 T-SOD 活性呈显著正相关, 而与脾脏中的 MDA 含量呈显著负相关。*cc_115* 与脾脏中 T-SOD 活性呈显著正相关。放线菌属 (*Actinobacter*) 与胸腺中 IL-10 水平显著正相关, 而与胸腺中 IL-6 水平显著负相关。此外, 另枝菌属 (*Alistipes*) 和 *Enterococcus* 与胸腺中 MDA 含量呈正相关。

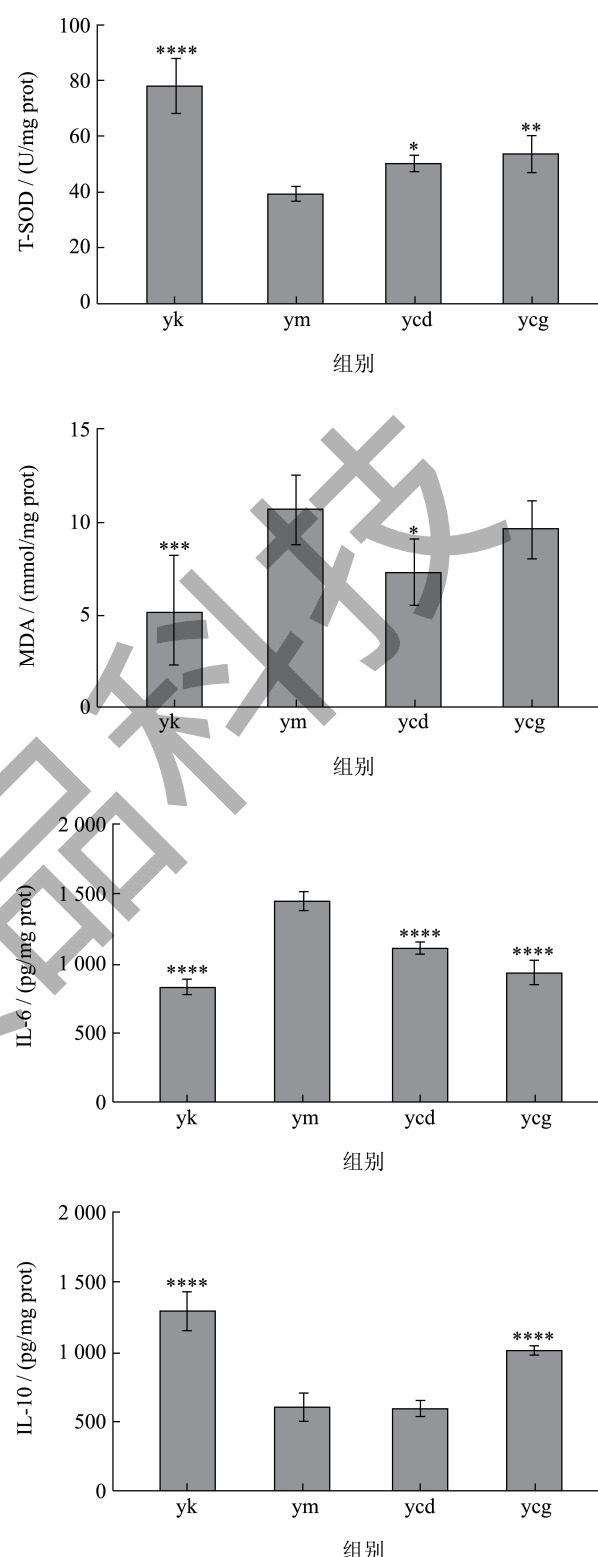


图 10 各组小鼠脾脏 T-SOD、MDA 和 IL-6、IL-10 水平
Fig.10 The levels of T-SOD, MDA, IL-6 and IL-10 in spleen tissue of different groups mice

注: 与模型组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ 。

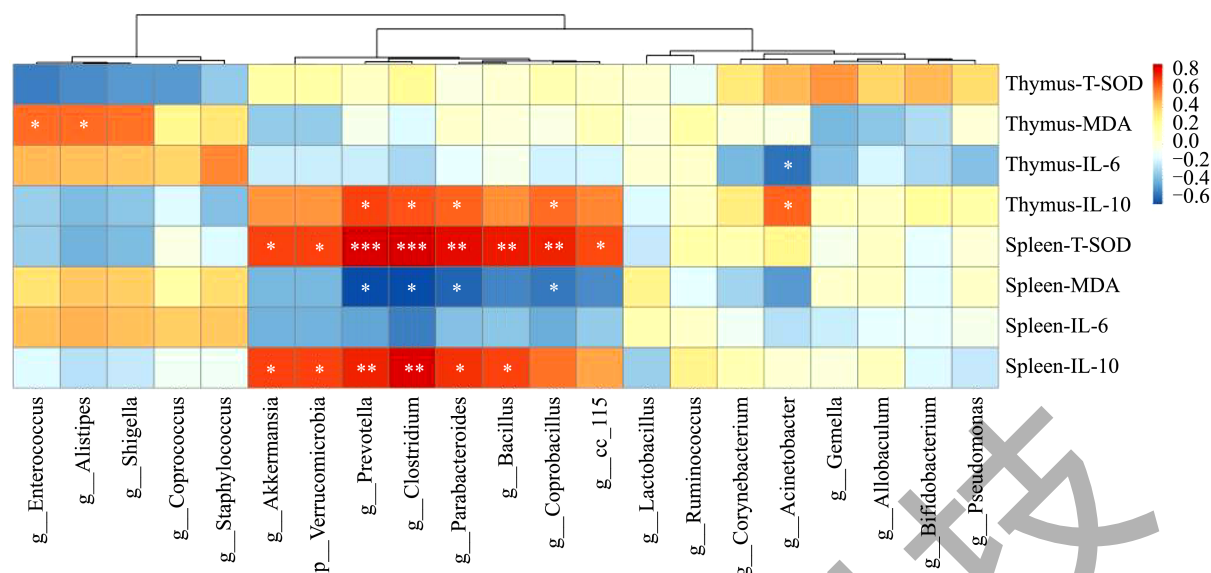


图 11 肠道菌群与氧化还原指标和炎症因子的关联性分析图

Fig.11 Correlations analysis between differential microbiota and the indexes of redox and inflammatory

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

Park 等^[22]研究发现 *Clostridium* 在 AD 患儿的体内比例较低。Han 等^[23]研究指出,普雷沃菌(*Prevotella*) 在伴有胃肠道症状的 AD 患者体内相对丰度较低,与 AD 发病率或严重程度有关。阿克曼氏菌(*Akkermansia*) 是一种肠道有益菌,可以维持肠道屏障完整性,还能增强宿主的免疫系统功能,被发现在 AD 和食物过敏等过敏性疾病患者体内减少^[24,25]。一项人群研究表明,补充长链菊粉能明显增加老年人群肠道中微生物的多样性,提高双歧杆菌属(*Bifidobacterium*) 丰度^[26]。近期的研究发现,富含菊粉的酸奶增加了小鼠肠道乳杆菌(*Lactobacillus*)、双歧杆菌(*Bifidobacterium*) 和阿克曼氏菌(*Akkermansia*) 的相对丰度,改善了多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) 小鼠的生殖功能^[27]。本研究结果(图 3~11) 与上述文献报道的人群和动物研究结果相似,阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)、*Clostridium*、和普雷沃菌(*Prevotella*) 是空白组小鼠粪便中的优势菌属,模型组小鼠粪便中的阿克曼氏菌属(*Akkermansia*) 的相对丰度较空白组降低;在低剂量长链菊粉干预后,双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)、棒杆菌属(*Corynebacterium*) 和放线菌属(*Actinobacter*) 的相对丰度升高,其中放线菌属(*Actinobacter*) 与胸腺中 IL-10 水平显著正相关($P<0.05$),而与胸腺中 IL-6 水平显著负相关($P<0.05$);在高剂量长链菊粉干预后,肠道中疣微菌门(*Verrucomicrobia*) 以及有益菌双歧

杆菌属(*Bifidobacterium*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*) 和阿克曼氏菌属(*Akkermansia*) 的相对丰度升高,其中疣微菌门(*Verrucomicrobia*) 和阿克曼氏菌属(*Akkermansia*) 与脾脏中 T-SOD 活性及 IL-10 水平呈显著正相关($P<0.05$)。这些研究数据表明,长链菊粉改善湿疹的作用可能与其调节肠道微生物的组成,以及减轻免疫器官的氧化损伤和炎症反应有关。

3 结论

长链菊粉干预可明显改善皮肤与结肠组织的病理损伤,改变湿疹小鼠肠道菌群的组成,降低葡萄球菌属和瘤胃球菌属的相对丰度,增加双歧杆菌属、乳杆菌属和阿克曼氏菌属的相对丰度。此外,长链菊粉提高了免疫器官脾脏和胸腺中 T-SOD 活力和 IL-10 水平,并降低 MDA 含量和 IL-6 水平。本研究结果表明,长链菊粉可能通过调节肠道菌群以及减轻氧化应激和炎症反应改善 2,4-二硝基氯苯诱导的小鼠湿疹,具有作为膳食补充剂或功能性食品改善湿疹的潜力。本文所采用的 16S rRNA 测序只能鉴定到属水平,要对种水平进行注释还需要开展宏基因组研究。此外,长链菊粉减轻氧化应激和炎症反应的作用机制还与其它氧化还原指标和炎症因子有关,有待进一步开展研究。

参考文献

[1] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组,特应性皮炎协作

- 研究中心.中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J].中华皮肤科杂志,2020,53(2):81-88.
- [2] REA C J, TRAN K D, JORINA M, et al. A randomized controlled trial of an eczema care plan [J]. *Academic Pediatrics*, 2018, 18(7): 789-796.
- [3] WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T, et al. Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018, 32(5): 657-682.
- [4] PENDERS J, GERHOLD K, STOBBERINGH E E, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, 132(3): 601-607.
- [5] 吴华,林吉涛,向开富,等.湿疹患儿肠道菌群改变及其与Th1/Th2平衡的相关性[J].实用儿科临床杂志,2010, 25(19):1484-1485,1491.
- [6] 王彬,钱庆增,曹向可,等.湿疹婴幼儿肠道菌群与免疫功能改变及相关性分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2017, 20(10):1135-1138.
- [7] ABRAHAMSSON T R, JAKOBSSON H E, ANDERSSON A F, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 129 (2): 434-444.
- [8] KIM J E, KIM J S, CHO D H, et al. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: Atopic dermatitis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(8): 1234.
- [9] ADDOR F A S. Antioxidants in dermatology [J]. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 2017, 92(3): 356-362.
- [10] TAWFICK M M, XIE H, ZHAO C, et al. Inulin fructans in diet: Role in gut homeostasis, immunity, health outcomes and potential therapeutics [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 208: 948-961.
- [11] LI L L, WANG Y T, ZHU L M, et al. Inulin with different degrees of polymerization protects against diet-induced endotoxemia and inflammation in association with gut microbiota regulation in mice [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 978.
- [12] 李贞贞,刘银辉,高树志,等.长短链菊粉对抗生素诱导肠道菌群紊乱小鼠调节作用的研究[J].中国微生态学杂志, 2015,27(12):1365-1369.
- [13] 王琦.长短链菊粉对高脂饮食诱导的小鼠肝损伤和肠道菌群紊乱的改善作用及其作用机制研究[D].西安:陕西师范大学,2020.
- [14] 童杨,黎敏,施璐龙,等.低聚甘露糖对2,4-二硝基氟苯致小鼠特异性皮炎的改善作用研究[J].食品科技,2020, 45(3):206-212.
- [15] 苗明三,田硕,白明.湿疹动物模型制备规范(草案)[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(24):6-10.
- [16] 余志杰,刘玉杰,王平,等.外用中药制剂治疗湿疹的动物模型评价方法研究进展[J].中国药理学通报,2018, 34(11):1492-1495.
- [17] 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.
- [18] SIVARANJANI N, RAO V S, RAJEEV G. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis [J]. *Journal of Clinical Diagnostic Research*, 2013, 7(12): 2683-2685.
- [19] AMIN M N, LIZA K F, SARWAR M S, et al. Effect of lipid peroxidation, antioxidants, macro minerals and trace elements on eczema [J]. *Archives of Dermatological Research*, 2015, 307(7): 617-623.
- [20] YOSHIHARA Y K, ISHII Y Z, YOSHIKAWA A M, et al. IL-10-producing regulatory B cells are decreased in patients with atopic dermatitis [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2019, 139(2): 475-478.
- [21] RYZ N R, MEDDINGS J B, TAYLOR C G. Long-chain inulin increases dendritic cells in the Peyer's patches and increases ex vivo cytokine secretion in the spleen and mesenteric lymph nodes of growing female rats, independent of zinc status [J]. *British Journal of Nutrition*, 2009, 101(11): 1653-1663.
- [22] PARK Y M, LEE S Y, KANG M J, et al. Imbalance of gut *Streptococcus*, *Clostridium*, and *Akkermansia* determines the natural course of atopic dermatitis in infant [J]. *Allergy Asthma Immunology Research*, 2020, 12(2): 322-337.
- [23] HAN C Y, KWON S K, YEOM M, et al. Exploring the differences in the gut microbiome in atopic dermatitis according to the presence of gastrointestinal symptoms [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(13): 3690.
- [24] LEE M J, KANG M J, LEE S Y, et al. Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 141: 1310-1319.
- [25] FIETEN K B, TOTÉ J E, LEVIN E, et al. Fecal microbiome and food allergy in pediatric atopic dermatitis: a cross-sectional pilot study [J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2018, 175: 77-84.
- [26] KIEWIET M B G, ELDERMAN M E, AIDY S E, et al. Flexibility of gut microbiota in ageing individuals during dietary fiber long-chain inulin intake [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2021, 65(4): e2000390.
- [27] LI T, ZHANG Y, SONG J J, et al. Yogurt enriched with inulin ameliorated reproductive functions and regulated gut microbiota in dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome mice [J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 279.