

长链菊粉改善衰老湿疹小鼠的炎症和肠道菌群失调

刘嘉欣^{1,2}, 赵超超², 莫玲^{1,2}, 李晶晶^{1,2*}, 黄镜升^{1,2}

(1. 桂林医科大学公共卫生学院, 广西桂林 541199) (2. 广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室, 广西卫健委全生命周期健康与保健研究重点实验室, 广西桂林 541199)

摘要: 为了探讨长链菊粉改善衰老小鼠湿疹性皮炎的潜在作用机制。饲喂添加质量分数为 5% 和 20% 长链菊粉的饲料 3 周后, 检测 D-半乳糖联合 2,4-二硝基氯苯 (2,4-Dinitrochlorobenzene, DNCB) 致衰老湿疹模型小鼠皮肤及结肠组织病理变化、血清及脾脏、肝脏、胸腺和结肠组织炎症因子的水平以及小鼠肠道微生物变化。结果表明, 低、高剂量长链菊粉干预缓解了模型小鼠皮肤损伤和结肠组织的病理变化, 使表皮厚度分别降低了 32.07% 和 22.63%, 并显著降低了结肠中白细胞介素-1 β (Interleukin-1 Beta, IL-1 β) 和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 的 mRNA 表达以及血清、脾脏、肝脏和胸腺的 IL-6 和白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 水平。16S rRNA 测序结果显示, 模型小鼠肠道中疣微菌门、疣微菌科以及阿克曼氏菌和梭状芽孢杆菌的相对丰度显著增加, 而不同剂量长链菊粉干预使上述菌群相对丰度显著下降趋于空白对照组。此外, 与模型组相比, 高剂量长链菊粉组小鼠拟杆菌门、拟杆菌科和拟杆菌属的相对丰度显著提升, 而厚壁菌门、乳杆菌科和乳杆菌属的相对丰度显著下降。上述结果将为长链菊粉膳食干预老年湿疹性皮炎的应用提供理论基础。

关键词: 长链菊粉; 湿疹; 炎症因子; 肠道菌群

文章编号: 1673-9078(2026)03-35-42 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.3.1734

Long-chain Inulin Ameliorates Inflammation and Gut Microbiota Dysbiosis in Aging and Eczema Model Mice

LIU Jiaxin^{1,2}, ZHAO Chaochao², MO Ling^{1,2}, LI Jingjing^{1,2*}, HUANG Jingsheng^{1,2}

(1.School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)
(2.The Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposomics and Entire Lifecycle Health, Guangxi Health Commission Key Laboratory of Entire Lifecycle Health and Care, Guilin 541199, China)

Abstract: We investigated potential mechanisms underlying the beneficial effects of long-chain inulin against eczematous dermatitis in aging mice. The effects of long-chain inulin at mass fractions of 5% and 20% on eczema induced by D-galactose combined with 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB) in aging mice were analyzed after feeding the mice for three weeks. Pathological changes in skin and colon tissues, inflammation-related factor levels in serum, spleen, liver, thymus, and colon tissues, and fecal microbiota were evaluated. Low and high dose long-chain inulin intervention alleviated skin damage and ameliorated pathological changes in colon tissues. Epidermal thickness decreased by 32.07% and 22.63% in low and high dose long-chain inulin treated groups, respectively. Expression of Interleukin-1 Beta (IL-1 β) and Interleukin-6 (IL-6) mRNA in colon and the IL-6

引文格式:

刘嘉欣,赵超超,莫玲,等.长链菊粉改善衰老湿疹小鼠的炎症和肠道菌群失调[J].现代食品科技,2026,42(3):35-42.

LIU Jiaxin, ZHAO Chaochao, MO Ling, et al. Long-chain inulin ameliorates inflammation and gut microbiota dysbiosis in aging and eczema model mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(3): 35-42.

收稿日期: 2024-11-21 ; 修回日期: 2025-03-25 ; 接受日期: 2025-03-26
基金项目: 广西自然科学基金资助项目 (2021GXNSFBA075038) ; 国家大学生创新创业训练计划项目 (202010601033)
作者简介: 刘嘉欣 (1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品营养与功能因子, E-mail : liujiaxindd@qq.com ; 共同第一作者: 赵超超 (1987-), 男, 硕士, 副研究员, 研究方向: 食品营养与功能因子, E-mail : Zhaocc130718@163.com
通讯作者: 李晶晶 (1983-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 食品营养与功能因子, E-mail : lijingjing@glmu.edu.cn

and Interleukin-10 (IL-10) protein levels in serum, spleen, liver, and thymus were significantly decreased. The results of 16S rRNA sequencing showed that relative abundances of Verrucomicrobia, Verrucomicrobiaceae, *Akkermansia* and *Clostridium* were significantly higher in the model group. Intervention with different doses of long-chain inulin significantly decreased the relative abundances of these bacterial taxa, restoring them toward levels comparable to those of the blank control group. In comparison with the model group, the relative abundances of Bacteroidetes, Bacteroidaceae, and *Bacteroides* were significantly elevated, and the relative abundances of Firmicutes, Lactobacillaceae, and *Lactobacillus* significantly decreased after high-dose long-chain inulin intervention. These results provide a theoretical basis for long-chain inulin dietary intervention for age-related eczematous dermatitis.

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

在全球老龄化背景下, 由于与年龄相关的皮肤屏障功能衰退、免疫失调和慢性炎症, 老年人患湿疹的病例呈上升趋势^[1]。主要临床表现为慢性或复发性瘙痒、皮肤干燥和红肿, 常见于老年人的面部和颈部^[2]。全球 60 岁及以上老年人的湿疹患病率为 6.7%^[3], 且 60 岁以上男性较女性更易患湿疹或病情加重^[4]。目前临床上治疗湿疹主要采用外用糖皮质激素软膏以及口服抗组胺药物等方法^[5]。然而, 这些治疗方法存在一些局限性, 如长期使用可能导致皮肤色素改变、药物依赖等问题。因此, 亟需寻找更有效、更安全的治疗方案。

老年人患湿疹的病因复杂, 发病可能涉及环境和遗传因素, 免疫系统功能异常, 皮肤屏障和肠道菌群失调^[6]。这些因素相互作用和促进, 导致慢性炎症和老年湿疹的发生。近年来研究指出, 肠道菌群失调可促进全身炎症反应, 导致痤疮、湿疹、皮炎等皮肤病的发生^[7]。肠道菌群可以调节 T 细胞向辅助性 T 细胞 (Helper T cell, Th), 如 Th1、Th2、Th17 等分化, 影响机体和皮肤的免疫系统。调节性 T 细胞 (Regulatory T cell, Treg) 可以阻止功能失调的 T 细胞向 Th 细胞分化, 并抑制免疫细胞的炎症反应^[8,9]。肠道微生物如双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)、乳杆菌 (*Lactobacillus*)、梭状芽孢杆菌 (*Clostridium*)、拟杆菌 (*Bacteroides*)、链球菌 (*Streptococcus*) 及其代谢物如丙酸和丁酸已被证实能影响 Th 细胞及 Treg 细胞的产生和分化^[10]。因此, 调节肠道菌群被认为是治疗皮肤病的潜在靶点。

营养膳食是影响湿疹发生发展的重要环境因素。膳食纤维作为益生元可促进肠道健康和提高人体免疫功能, 但其对湿疹发生发展的影响尚未明确。长链菊粉 (Long-chain Inulin) 是一种从菊苣、菊芋等植物中提取的可溶性膳食纤维, 已有研究证明长链菊粉不仅能显著增加肠道内有益菌如双歧杆菌和乳酸菌的数量, 改善肠道菌群结构^[11,12], 并且可以增强机体免疫功能,

减少炎症反应^[13]。我们前期研究发现^[14], 长链菊粉可减轻 DNCB 诱导的小鼠湿疹和氧化应激, 调节湿疹小鼠的肠道菌群组成, 表明长链菊粉作为一种植物益生元, 对湿疹的防治展现出潜在的优势, 但其对老年湿疹的影响尚不清楚。因此, 本研究联合 D-半乳糖和 DNCB 建立了衰老湿疹小鼠模型, 运用膳食补充长链菊粉、病理学检查、生化检测、PCR 试验和微生物组学等方法, 探究长链菊粉对衰老湿疹小鼠的改善效果及作用机制, 为防治老年人湿疹提供可行的营养干预策略。

1 材料与方法

1.1 实验动物

28 只雄性 SPF 级 KM (昆明) 小鼠 (6 周龄, 体重 20±2 g) 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)。

1.2 试剂与药品

长链菊粉, 山东百龙生物科技股份有限公司; D-半乳糖, 安徽酷尔生物工程有限公司; 二硝基氯苯 (DNCB), 西格玛奥德里奇贸易有限公司; Trizol 试剂, 天根生化科技 (北京) 有限公司; ELISA 试剂盒 IL-6, 南京建成生物工程研究所; ELISA 试剂盒 IL-10, 联科生物。

1.3 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; 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; LUX 型多功能酶标仪, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司; S-HH-W21-600S 型电热恒温三用水浴锅, 上海跃进医疗器械有限公司; ProFlex 梯度 PCR 扩增仪, 美国 Applied Biosystems 公司; Quant StudioTM 6 Flex PCR 仪, 美国 Thermo Scientific 科技公司。

表 1 引物序列

Table 1 Sequences of primers used for qRT-PCR

基因	Forward primer (5'-3')	Reverse primer (5'-3')
IL-1 β	CACTACAGGCTCCGAGATGAACAAC	TGTCGTTGCTTGTTCTCCTTGAC
IL-6	CTTCTTGGGACTGATGCTGGTGAC	AGGTCTGTTGGGAGTGGTATCCTC
GAPDH	CAAGTTCAACGGCACAGTCAAGG	ACATACTCAGCACCAGCATCACC

1.4 实验方法

1.4.1 动物分组与处理

适应性饲养一周后，28 只小鼠随机分为空白组（lk）、模型组（lm）、低剂量长链菊粉组（lcd）和高剂量长链菊粉组（lcg）。除空白组外小鼠每日腹腔注射 D-半乳糖（120 mg·kg⁻¹），每周称重一次，根据小鼠体质量调整注射剂量^[15]。第 5 周起，除了每日腹腔注射 D-半乳糖外，同时开始建立湿疹模型。第 29 天小鼠腹部剃毛，剃毛面积约为 2 cm×2 cm，用质量分数为 7% 的 DNCB 丙酮溶液 25 μ L 涂于小鼠腹部剃毛区致敏，第 30 天在小鼠腹部强化致敏 1 次。之后分别于第 36、39、42、45 天对小鼠背部进行脱毛处理，面积为 4 cm×4 cm，在背部脱毛皮肤上用 25 μ L 质量分数为 0.7% DNCB 丙酮溶液进行激发^[16]。长链菊粉组前 4 周饲喂维持饲料，从第 5 周起分别在维持饲料中添加质量分数为 5%、20% 的长链菊粉，连续干预 3 周。空白组和模型组均给予维持饲料喂养。饲料配方参考国家标准（GB14924.3-2001）。本研究所有动物实验经桂林医科大学实验动物使用伦理委员会批准（批准编号：GLMU-IACUC-20241097）。

1.4.2 粪便、血清和组织样本采集

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 $^{\circ}$ C 冰箱内保存。实验结束后，以水合氯醛麻醉小鼠，用腹腔主动脉取血的方法采血，并采用脱颈椎法处死小鼠，取其背部皮肤、脾脏、肝脏、胸腺、结肠组织，保存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱备用。

1.4.3 组织病理学检查

取小鼠背部皮肤、结肠组织，于体积分数 10% 溶液固定后送至桂林医学院第一附属医院病理科进行苏木精 - 伊红染色（HE 染色），用 K-Viewer 软件对组织切片进行病理学观察和分析。

1.4.4 PCR 试验

取小鼠结肠组织匀浆后用 Trizol 法提取总 RNA，对总 RNA 的浓度和纯度进行定量。然后，将总 RNA 逆转录成 cDNA，使用实时荧光定量 PCR 仪测定 IL-1 β 和 IL-6 的 mRNA 表达量，并通过 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法确定基因的相对表达水平^[17]。引物序列如表 1 所示。

1.4.5 血清和组织中炎症因子水平的检测

采用酶联免疫吸附法，根据试剂盒说明书测定各组小鼠血清及脾脏、肝脏和胸腺中的 IL-6 和 IL-10 水平。

1.4.6 16S rRNA 测序

从粪便中提取 DNA，参考 Caporaso 等^[18]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。16S rRNA 测序数据采用 QIIME 和 R 软件包（v3.2.0）进行分析。使用 QIIME2 和 R 语言 ggplot2 软件包可视化每个样本在门、科、属分类水平上的组成分布。采用 LDA 效应大小（LEfSe）来确定组间微生物组成的差异。

1.5 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，各组数据采用单因素方差分析及 LSD 检验，*P* < 0.05 时表示差异显著。利用 Image J 软件对表皮厚度和炎细胞浸润面积进行量化分析，采用 Pearson 分析肠道菌群与炎症指标的相关性。

2 结果与分析

2.1 长链菊粉对衰老湿疹小鼠皮肤和结肠组织的影响

D-半乳糖诱导的衰老模型是最常见的内源性老化模型，老化机制与体内形成过多的自由基造成的细胞损伤有关^[19]。D-半乳糖引起的氧化应激会导致皮肤氧化脂肪积累和炎症反应^[20]。DNCB 是常用的半抗原皮肤致敏剂，采用 DNCB 造模成功的小鼠可观察到皮肤角化、棘层增厚及真皮炎性细胞浸润等情况^[16]。如图 1a、1b 所示，模型组的小鼠相较于空白组，出现明显的炎性细胞浸润，表皮厚度增加了 34.80%。经低、高剂量长链菊粉干预后上述病理变化均明显改善，表皮厚度分别降低了 32.07% 和 22.63%，炎细胞浸润面积减少 6.13% 和 6.15%。D-半乳糖作为一种糖化产物还会导致肠上皮细胞损伤、脱落，破坏肠道屏障完整性^[21]。如图 1c 所示，正常组小鼠结肠组织结构完整，

细胞排列紧密；模型组小鼠的结肠组织可观察到局部上皮细胞脱落，细胞间隙增宽、排列松散，同时伴有炎性细胞浸润。低、高剂量长链菊粉干预后有效改善了模型小鼠结肠组织的上述病理改变，炎细胞浸润面积分别减少了 2.00% 和 2.12%。与模型组比较，低、高剂量长链菊粉组小鼠结肠组织中 IL-1 β 的 mRNA 表达量分别下调 35.80% 和 36.70%，IL-6 的 mRNA 表达量分别下调 30.55% 和 37.96%（图 1d、1e）。

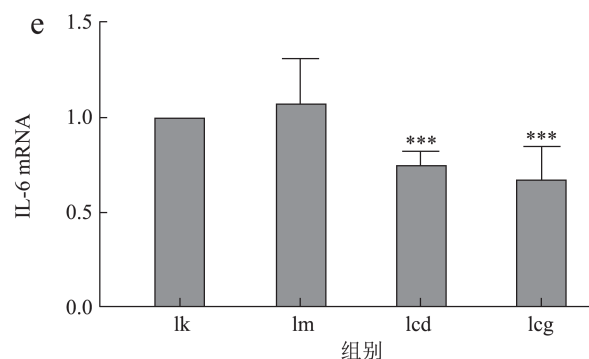
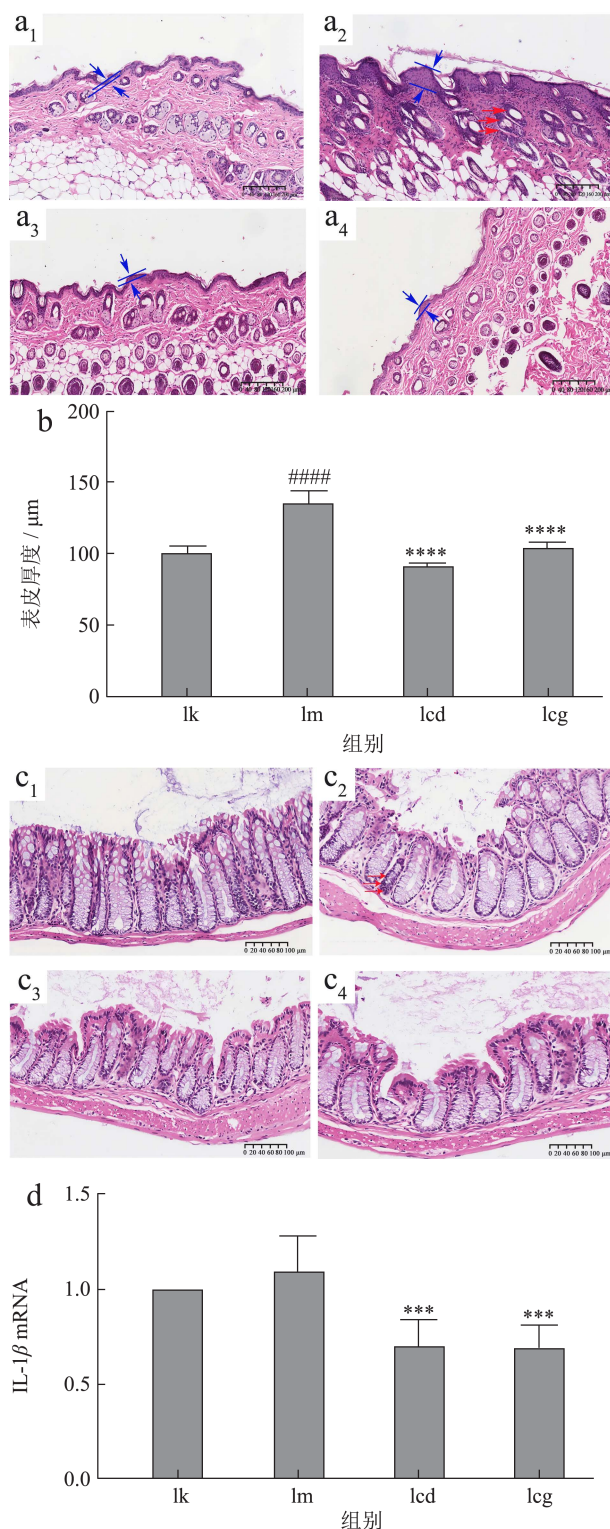


图 1 长链菊粉改善 D-半乳糖联合 2,4-二硝基氯苯诱导的皮肤和结肠组织损伤

Fig.1 Long-chain inulin ameliorates D-galactose/2,4-Dinitrochlorobenzene-induced skin (HE, ×10) and colon injury in mice (HE, ×20)

注：a₁~a₄ 分别为 lk、lm、lcd、lcg，c₁~c₄ 同。lk 为空白组，lm 为模型组，lcd 为长链菊粉低剂量组，lcg 为长链菊粉高剂量组，下同。a：皮肤病理切片图（HE，×10）；b：皮肤表皮厚度；c：结肠病理切片图（HE，×20）；d：结肠中 IL-1 β 的 mRNA 表达水平；e：结肠中 IL-6 的 mRNA 表达水平；蓝色箭头：皮肤棘层厚度，红色箭头：炎症细胞浸润。模型组与空白组比较，#### P <0.000 1；长链菊粉组与模型组比较，*** P <0.001，**** P <0.000 1。

2.2 长链菊粉对衰老湿疹小鼠 IL-6 和 IL-10 水平的影响

IL-6 和 IL-10 是与免疫屏障相关的细胞因子。IL-6 是由多种细胞分泌的在炎症反应和免疫应答中发挥重要作用的细胞因子^[6]，其水平可能伴随增龄性的免疫功能衰退、慢性炎症、氧化应激而适应性地升高^[22]。近期的研究发现，除了 IL-6 增加外，老年小鼠血清中 IL-10 水平与年轻小鼠相比增加了 2 到 3 倍，而 IL-10 会限制机体对病原体的保护性免疫反应^[23]。目前在 D-半乳糖诱导的衰老小鼠模型^[24]以及 DNCB 诱导的皮炎小鼠模型^[25]中也观察到了 IL-6 和 IL-10 的增长趋势。我们的实验结果与上述研究结果相似（图 2），模型组小鼠的血清、肝脏、胸腺和脾脏中 IL-6 水平、IL-10 水平均显著高于空白组（ P <0.05）。一项临床研究发现^[7]，湿疹患者的 IL-6 水平高于正常人，经过一个月的糖皮质激素治疗后，患者的 IL-6 水平显著下降，与正常人无显著差异。Lee 等^[26]研究发现，IL-6 和 IL-10 在 DNCB 诱导的细胞模型和特异性皮炎小鼠模型中表达均显著升高，而在积雪草乙醇提取物治疗后显著下降。我们的实验结果发现，与模型组相比较，低剂量长链菊粉干预后血清、脾脏、肝脏、胸腺中 IL-6 水平分别降低了 46.67%、23.77%、20.56%、34.12%，同

时 IL-10 水平分别降低了 33.09%、53.85%、64.17%、14.86%；与模型组比较，高剂量长链菊粉干预后血清、脾脏、肝脏、胸腺中 IL-6 水平分别降低了 65.78%、35.88%、35.22%、33.30%，同时 IL-10 水平分别降低了 36.70%、22.44%、42.48%、21.25%。上述结果表明，D-半乳糖和 DNCB 促进了小鼠血清及肝脏、胸腺和脾脏组织中 IL-6 和 IL-10 的增长，而长链菊粉干预能够下调 IL-6 和 IL-10 的释放，提示长链菊粉可以减少 D-半乳糖和 DNCB 联合诱导的炎症。

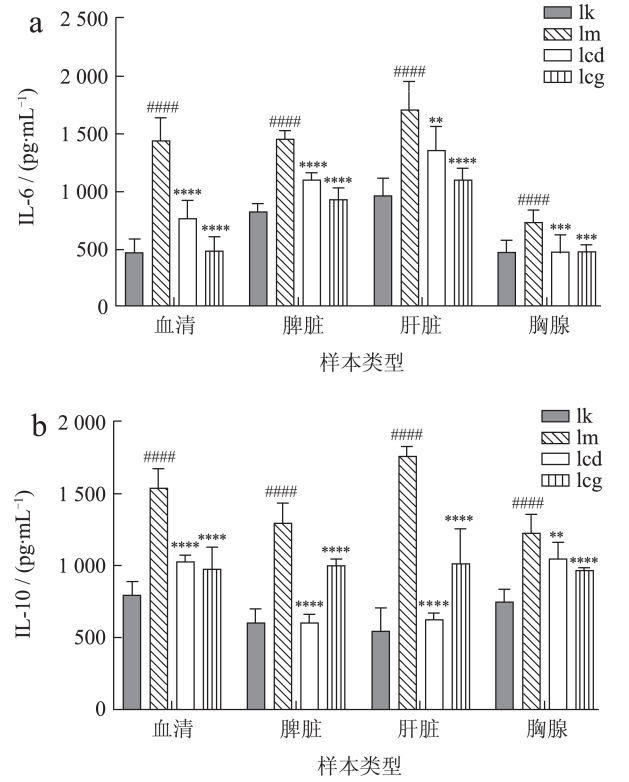


图 2 长链菊粉对模型小鼠血清和组织中 IL-6 和 IL-10 水平的影响

Fig.2 Effect of long-chain inulin on IL-6 and IL-10 levels of serum and tissue in model mice

注：模型组与空白组比较，### $P<0.001$ ，#### $P<0.0001$ ；长链菊粉组与模型组进行比较，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ ，**** $P<0.0001$ 。

2.3 长链菊粉对衰老湿疹小鼠肠道菌群的影响

2.3.1 长链菊粉对微生物群落OTU数量的影响

如图 3 所示，空白组 OTU 数为 1 454 个，而模型组增至 2 276 个，低、高剂量长链菊粉干预后 OTU 数目增加，分别为 2 512 和 2 641 个。模型组与空白组样本共有的 OTU 数 434 个，低剂量长链菊粉与模型组样本共有的 OTU 数为 499 个，高剂量长链菊粉组与模型

组样本共有的 OTU 数为 251 个。

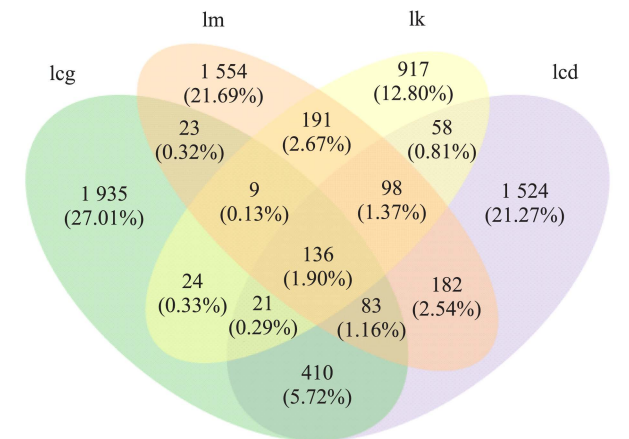


图 3 小鼠肠道菌群 OTU 的韦恩图

Fig.3 Venn diagram of OTU in mice

2.3.2 长链菊粉对肠道微生物组成的影响

门水平上肠道微生物组成如图 4a 所示，厚壁菌门（Firmicutes）和拟杆菌门（Bacteroidetes）为各组小鼠肠道中的主要菌群，占肠道微生物组成的 83% 以上。与空白组相比，模型组疣微菌门（Verrucomicrobia）的相对丰度显著增加（ $P<0.05$ ），而低、高剂量的长链菊粉干预后显著降低了疣微菌门（Verrucomicrobia）的相对丰度（ $P<0.05$ ）。此外，与模型组对比，高剂量长链菊粉组干预还显著降低了厚壁菌门（Firmicutes）的相对丰度（ $P<0.01$ ），同时显著增加了拟杆菌门（Bacteroidetes）（ $P<0.001$ ）的相对丰度。

在科水平上（图 4b），模型组的疣微菌科（Verrucomicrobiaceae）的相对丰度显著升高（ $P<0.05$ ），而在不同剂量长链菊粉干预后均显著下调（ $P<0.05$ ）。同时，高剂量长链菊粉组干预还显著增加了拟杆菌科（Bacteroidaceae）（ $P<0.0001$ ）的相对丰度，显著降低了 Clostridiaceae（ $P<0.05$ ）、乳杆菌科（Lactobacillaceae）（ $P<0.05$ ）、S24-7（ $P<0.05$ ）、Lachnospiraceae（ $P<0.05$ ）的相对丰度。

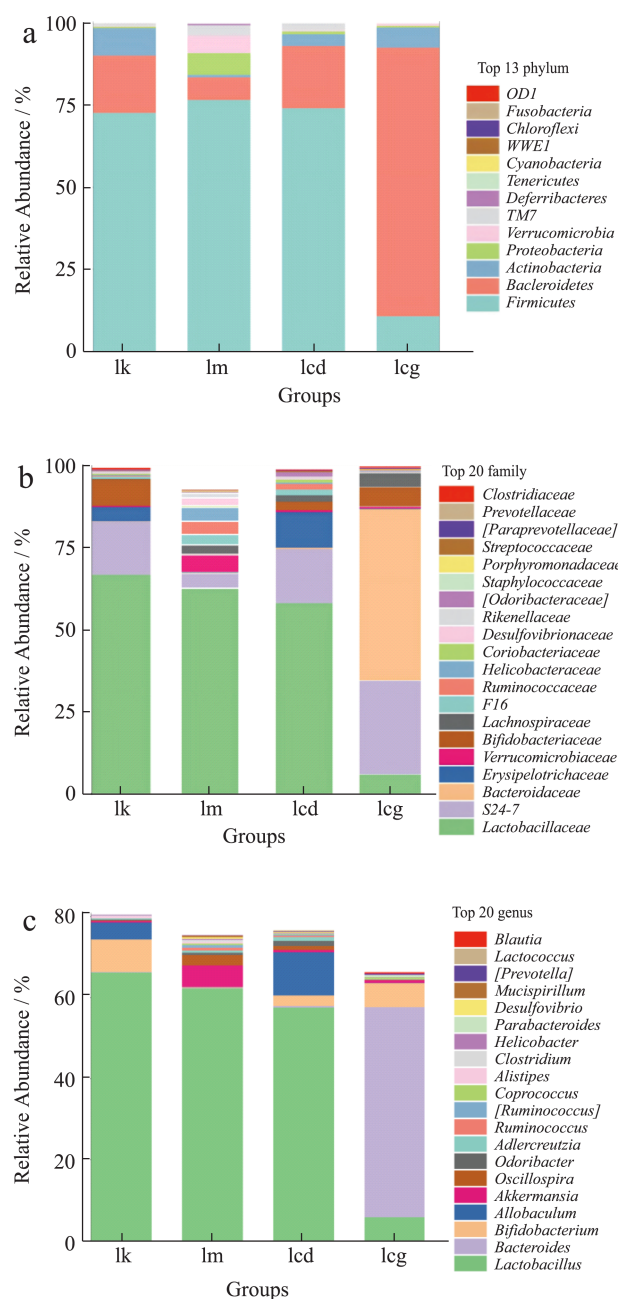
在属水平上（图 4c），模型组的阿克曼氏菌（*Akkermansia*）和梭状芽孢杆菌（*Clostridium*）的相对丰度较空白组显著增加（ $P<0.05$ ），但它们在低、高剂量的长链菊粉干预后均显著下降（ $P<0.05$ ）。此外，与模型组对比，高剂量长链菊粉组的拟杆菌（*Bacteroides*）的相对丰度显著增加（ $P<0.0001$ ），而乳杆菌（*Lactobacillus*）的相对丰度显著下降（ $P<0.05$ ）。

线性判别分析效应（LEfSe）分析常用于寻找不同组间存在显著差异的生物标志物。图 4d 结果

显示,乳杆菌(*Lactobacillus*)是空白组的生物标志物;*Dehalobacterium*、*Oscillospira*、*Mucispirillum*、*Ruminococcus*和*Desulfovibrio*菌属是模型组的优势菌群;乳球菌(*Allobaculum*)、气味杆菌(*Lactococcus*)和*Odoribacter*菌属是低剂量长链菊粉组的显著差异菌群;拟杆菌(*Bacteroides*)是高剂量长链菊粉组的优势菌群。

厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria)和疣微菌门(Verrucomicrobia)是荨麻疹患者肠道中的优势菌群^[27]。阿克曼氏菌(*Akkermansia*)属于疣微菌门,是人类肠道微生物群的常见菌属之一,其丰度的变化与许多疾病的发生发展有关。Park等^[28]研究发现,阿克曼氏菌(*Akkermansia*)在短期特异性皮炎患儿的体内比例较高,而在持续性特异性皮炎患儿的体内比例较低。在高糖或果糖喂养小鼠肠道中观察到*Akkermansia muciniphila*丰度的增加,与结肠炎的发展或严重程度呈正相关^[29-31]。一项前瞻性中国队列研究指出,1至6月龄湿疹患儿肠道中拟杆菌(*Bacteroides*)相对丰度减少,1至3月龄湿疹患儿肠道中梭状芽孢杆菌(*Clostridium sensu stricto 1*)相对丰度增加^[32]。另一项研究发现肠道中的梭状芽孢杆菌参与了炎症的发生^[33]。拟杆菌属(*Bacteroides*)是拟杆菌门(Bacteroidetes)下的一类肠道有益菌。Kim等^[34]研究发现,在饲料中添加 β -葡聚糖或植物乳杆菌可显著减轻特异性皮炎小鼠模型的瘙痒、水肿症状和血清组胺含量($P<0.05$),同时显著增加了拟杆菌门(Bacteroidetes)和拟杆菌属(*Bacteroides*)的相对丰度。雷舒雯等^[21]研究发现D-半乳糖致衰老组小鼠以及经过普洱茶干预后小鼠肠道中乳杆菌科(Lactobacillaceae)和乳杆菌属(*Lactobacillus*)相对丰度均显著下降($P<0.05$)。我们的实验结果(表2)与上述研究结果相近,D-半乳糖联合2,4-二硝基氯苯诱导小鼠肠道中疣微菌门(Verrucomicrobia)、疣微菌科(Verrucomicrobiaceae)、阿克曼氏菌(*Akkermansia*)和梭状芽孢杆菌(*Clostridium*)的相对丰度显著升高,但在饲料中添加不同剂量的长链菊粉显著降低了上述菌群的相对丰度($P<0.05$)。此外,高剂量长链菊粉显著增加了拟杆菌门(Bacteroidetes) ($P<0.001$)、拟杆菌科(Bacteroidaceae) ($P<0.0001$)和拟杆菌属(*Bacteroides*) ($P<0.0001$)的相对丰度,同时显著降低了厚壁菌门(Firmicutes) ($P<0.01$)、乳杆菌科(Lactobacillaceae) ($P<0.05$)和乳杆菌(*Lactobacillus*) ($P<0.05$)相对丰度。

如图5所示,不同剂量的长链菊粉显著抑制的疣微菌门(Verrucomicrobia)、疣微菌科(Verrucomicrobiaceae)和阿克曼氏菌(*Akkermansia*)与血清、脾脏、肝脏和胸腺中的IL-6以及血清、脾脏和肝脏中的IL-10的水平呈显著正相关;不同剂量的长链菊粉干预后显著下调的Clostridiaceae和梭状芽孢杆菌(*Clostridium*)与血清、脾脏和胸腺中的IL-6水平以及血清和肝脏中的IL-10水平呈显著正相关,同时与结肠中IL-1 β 和IL-6的mRNA表达量呈显著正相关。以上结果表明长链菊粉干预后的差异菌群与模型小鼠体内炎症因子之间存在重要关联,提示长链菊粉可能通过调节肠道菌群组成抑制炎症反应发挥其改善湿疹的作用。



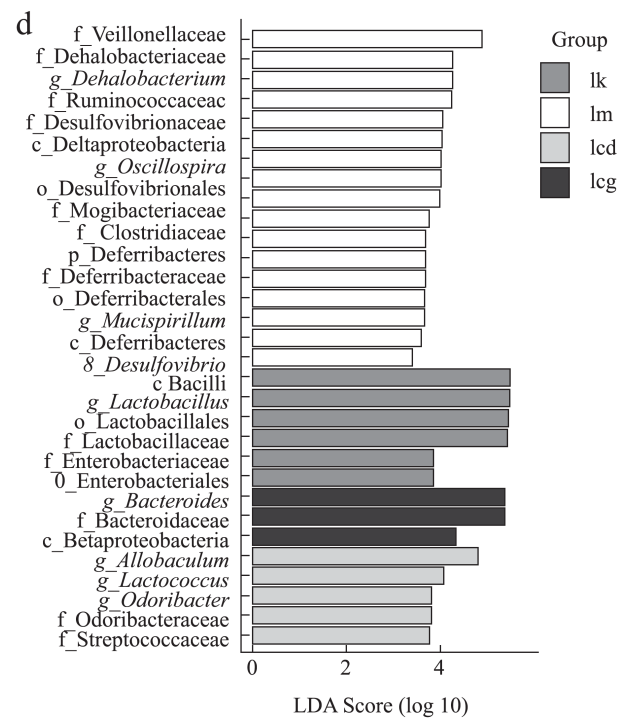


图 4 门、科和属水平的微生物丰度图

Fig.4 Microbial abundance at the phylum, family, and genus levels

注：a：门水平的微生物丰度图；b：科水平的微生物丰度图；c：属水平的微生物丰度图；d：LEfSe 分析图。

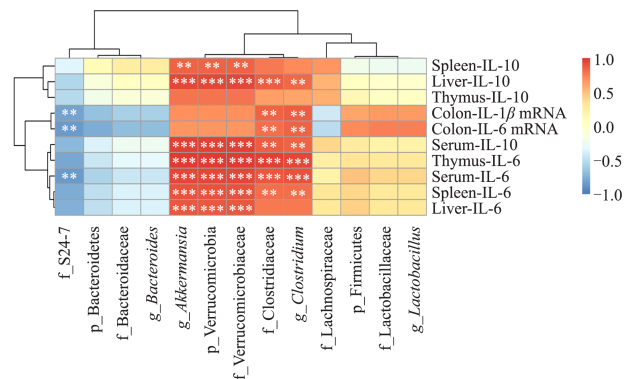


图 5 差异肠道菌群与血清和组织炎症因子的关联性分析图

Fig.5 Correlations analysis between differential microbiota and inflammatory indexes of serum and tissue

注：** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ 。

3 结论

本研究通过 D-半乳糖联合 DNCB 诱导的衰老湿疹模型发现长链菊粉可通过改变模型小鼠肠道菌群的组成，减轻机体炎症反应，改善模型小鼠的皮肤与结肠组织的病理损伤。膳食补充长链菊粉或可作为改善老年人湿疹的有效干预策略，但还需要进行更多的临床研究来证明长链菊粉的改善效果。

表 2 门、科、属水平上主要差异菌群的相对丰度（%）

Table 2 The relative abundance of the significantly altered gut microbiota at the phylum, family, and genus levels (%)					
分类水平	差异菌群	空白组	模型组	长链菊粉组	
				低剂量	高剂量
门	Firmicutes	72.64 ± 18.92	76.59 ± 19.02	74.07 ± 16.44	10.67 ± 6.22**
	Bacteroidetes	17.44 ± 14.37	6.85 ± 6.67	18.96 ± 13.28	81.84 ± 11.20***
	Verrucomicrobia	0.38 ± 0.3	5.32 ± 3.63 [#]	0.56 ± 0.96*	0.67 ± 0.21*
科	Clostridiaceae	0.14 ± 0.08	0.50 ± 0.29	0.04 ± 0.02 [†]	0.06 ± 0.09 [†]
	Bacteroidaceae	0.11 ± 0.10	0.13 ± 0.11	0.38 ± 0.12	51.86 ± 7.74****
	Lactobacillaceae	66.29 ± 21.19	62.36 ± 28.88	57.66 ± 6.85	5.86 ± 4.84*
	S24-7	16.06 ± 13.72	4.49 ± 5.02	16.40 ± 11.62	28.44 ± 3.87*
	Verrucomicrobiaceae	0.37 ± 0.30	5.31 ± 3.63 [#]	0.56 ± 0.96*	0.66 ± 0.21*
	Lachnospiraceae	0.17 ± 0.13	2.80 ± 3.75	1.92 ± 1.77	4.21 ± 2.27*
属	Lactobacillus	66.27 ± 21.20	62.30 ± 28.89	57.60 ± 6.88	5.84 ± 4.83 [†]
	Bacteroides	0.12 ± 0.10	0.14 ± 0.11	0.38 ± 0.12	51.86 ± 7.74****
	Akkermansia	0.38 ± 0.31	5.31 ± 3.63 [#]	0.56 ± 0.96*	0.67 ± 0.21*
	Clostridium	0.13 ± 0.08	0.48 ± 0.28 [#]	0.04 ± 0.02*	0*

注：模型组与空白组比较，[#] $P < 0.05$ ；长链菊粉组与模型组进行比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，**** $P < 0.0001$ 。

参考文献

- [1] BOCHEVA G S, SLOMINSKI R M, SLOMINSKI A T. Immunological aspects of skin aging in atopic dermatitis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(11): 5729.
- [2] TANEI R. Clinical characteristics, treatments, and prognosis of atopic eczema in the elderly [J]. Journal of Clinical Medicine, 2015, 4(5): 979-997.
- [3] YE M, CHAN L N, DOUGLAS L, et al. Antihypertensive medications and eczematous dermatitis in older adults [J]. JAMA Dermatology, 2024, 160(7): 710-716.
- [4] TANEI R, HASEGAWA Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology [J]. Geriatrics & Gerontology International, 2016, 16(Suppl. S1): 75-86.
- [5] 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.
- [6] SROKA-TOMASZEWSKA J, TRZECIAK M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(8): 4130.
- [7] MONIAGA C S, TOMINAGA M, TAKAMORI K. An altered skin and gut microbiota are involved in the modulation of itch in atopic dermatitis [J]. Cells, 2022, 11(23): 3930.
- [8] HOOPER L V, LITTMAN D R, MACPHERSON A J. Interactions between the microbiota and the immune system [J]. Science, 2012, 336(6086): 1268-1273.
- [9] BELKAID Y, HAND T W. Role of the microbiota in immunity and inflammation [J]. Cell, 2014, 157(1): 121-141.
- [10] MARKOWIAK-KOPEĆ P, ŚLIŻEWSKA K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome [J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1107.
- [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] HE Y, WU C F, LI J H, et al. Inulin-type fructans modulates pancreatic-gut innate immune responses and gut barrier integrity during experimental acute pancreatitis in a chain length-dependent manner [J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 1209.
- [14] 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.
- [15] 张雨萌,黄娴青,牛佳玮,等.恭城油茶改善 D-半乳糖致衰老小鼠的认知障碍[J].现代食品科技,2023,39(4):13-18.
- [16] 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.
- [17] ZHAO C C, MO L, LI J J, et al. Oxidized milk induces spatial learning and memory impairment by altering gut microbiota in offspring mice during pregnancy and lactation [J]. Journal of Agriculture and Food Chemistry, 2021, 69(34): 9934-9946.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 王红丽,吴铁,钱聚标,等.D-半乳糖致衰老模型小鼠皮肤衰老的观察[J].中华老年医学杂志,2004,8:45-47.
- [21] 雷舒雯,侯艳,陈德洪,等.普洱熟茶对D-半乳糖衰老模型小鼠肠道菌群的影响[J].食品科学,2022,43(7):120-127.
- [22] TEISSIER T, BOULANGER E, COX L S. Interconnections between inflammageing and immunosenescence during ageing [J]. Cells, 2022, 11(3): 359.
- [23] ALMANAN M, RAYNOR J, OGUNSULIRE I, et al. IL-10-producing Tfh cells accumulate with age and link inflammation with age-related immune suppression [J]. Science Advances, 2020, 6(31): eabb0806.
- [24] RUAN Q W, LIU F, GAO Z J, et al. The anti-inflamm-aging and hepatoprotective effects of huperzine A in D-galactose-treated rats [J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2013, 134(3-4): 89-97.
- [25] HUSSAIN S, SMULDERS S, VOOUGHT V D, et al. Nano-titanium dioxide modulates the dermal sensitization potency of DNCB [J]. Particle and Fibre Toxicology, 2012, 9: 15.
- [26] LEE Y, CHOI H K, N'DEH K P U, et al. Inhibitory effect of Centella asiatica extract on DNCB-induced atopic dermatitis in HaCaT cells and BALB/c mice [J]. Nutrients, 2020, 12(2): 411.
- [27] ZHANG X, ZHANG J, CHU Z, et al. Gut microbiome alterations and functional prediction in chronic spontaneous urticaria patients [J]. Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences, 2021, 31(5): 747-755.
- [28] 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.
- [29] DESAI M S, SEEKATZ A M, KOROPATKIN N M, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility [J]. Cell, 2016, 167(5): 1339-1353.
- [30] GANESH B P, KLOPFLEISCH R, LOH G, et al. Commensal *Akkermansia muciniphila* exacerbates gut inflammation in salmonella typhimurium-infected gnotobiotic mice [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74963.
- [31] SEREGIN S S, GOLOVCHENKO N, SCHAF B, et al. NLRP6 protects Il10^{-/-} mice from colitis by limiting colonization of *Akkermansia muciniphila* [J]. Cell Reports, 2017, 19(4): 733-745.
- [32] CHEUNG M K, LEUNG T F, TAM W H, et al. Development of the early-life gut microbiome and associations with eczema in a prospective Chinese cohort [J]. mSystems, 2023, 8(5): e0052123.
- [33] LEE E, LEE S Y, KANG M J, et al. Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation [J]. Annals of Allergy Asthma & Immunology, 2016, 117(1): 91-92.
- [34] KIM I S, LEE S H, KWON Y M, et al. Oral administration of β -glucan and *Lactobacillus plantarum* alleviates atopic dermatitis-like symptoms [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2019, 29(11): 1693-1706.