鼠李糖乳杆菌干预对慢性心衰大鼠心肾功能损伤的缓解作用

李雪源[1]，马铭泽[1]，冯丹[1]，邓祎婕[1]，杨一[1]，刘欣[2]，卢禹麒[1]，王仁俊[1]，张敏[1*]

（1.吉林师范大学生命科学学院，吉林四平 136000）（2.吉林农业大学生命科学学院，吉林长春 130118）

摘要：为了研究鼠李糖乳杆菌 GG（*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG）对慢性心衰（Chronic Heart Failure, CHF）大鼠心肾损伤的改善缓解作用，通过结扎左冠状动脉左旋降支建立 CHF 大鼠模型，随机分为假手术组、LGG 组、CHF 组、LGG 干预组，LGG 干预 8 周后，超声心动图检测大鼠心功能，检测血清中 N 末端 B 型脑钠肽前体、血清肌酐和血尿素氮的含量，检测肾组织中肿瘤坏死因子-*α*（TNF-*α*）、白细胞介素-6（IL-6）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、丙二醛（MDA）和超氧化物歧化酶（SOD）含量，采用 qRT-PCR 分析 LGG 对 *TNF-α*、*IL-6*、*MCP-1* 和 *IL-10* 的表达水平变化，观察肾组织病理变化。结果表明：LGG 对于 CHF 导致的心肾功能具有修复作用，LGG 干预后 *TNF-α*、*IL-6*、*MCP-1* 的 mRNA 表达水平分别降低了 13.92%、15.20% 和 15.58%，*IL-10* 的 mRNA 表达水平升高了 22.21%，肾组织中 TNF-*α* 和 IL-6 的含量也明显下降了 18.67% 和 25.92%，此外，LGG 干预后 SOD 和 GSH-Px 酶活分别提高了 31.73% 和 43.14%，MDA 含量下降了 14.85%，同时肾组织病理程度也得到改善。综上所述，LGG 通过改善氧化应激损伤和炎症反应来修复肾功能损伤，为研发防治 CHF 相关肾损伤的功能性产品提供理论基础。

关键词：鼠李糖乳杆菌 GG；慢性心衰；肾功能；炎症反应；氧化应激

文章编号：1673-9078(2026)10-123-131 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.10.1112

Ameliorative Effect of *Lactobacillus rhamnosus* Intervention on Cardiorenal Dysfunction in Chronic Heart Failure Rats

LI Xueyuan[1], MA Mingze[1], FENG Dan[1], DENG Yijie[1], YANG Yi[1], LIU Xin[2], LU Yuqi[1], WANG Renjun[1], ZHANG Min[1*]

(1.College of Life Science, Jilin Normal University, Siping 136000, China)

(2.College of Life Science, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

Abstract: To investigate the ameliorative effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) on cardiorenal injury in chronic heart failure (CHF) rats, a CHF rat model was established by ligating the left anterior descending branch of the left coronary artery. The rats were then randomly divided into the sham operation group, LGG group, CHF group, and LGG intervention group. After 8 weeks of LGG intervention, echocardiography was performed to assess rat cardiac function, and levels of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), serum creatinine (Scr), and blood urea nitrogen (BUN) were measured. The contents of tumor necrosis factor-*α* (TNF-*α*), interleukin-6 (IL-6), glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (SOD) in renal tissues were determined. Additionally, changes in the expression levels of *TNF-α*, *IL-6*, *MCP-1*, and *IL-10* were analyzed by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), and the pathological changes of renal tissues were observed. The results showed that LGG can repair the cardiorenal dysfunctions caused by CHF. After LGG intervention, the mRNA expression levels of *TNF-α*, *IL-6*, and *MCP-1* decreased by 13.92%, 15.20%, and 15.58%, respectively, whereas that of *IL-10* increased by 22.21%. The *TNF-α* and *IL-6* contents in renal tissues decreased significantly by 18.67% and 25.92%, respectively. Furthermore, SOD and GSH-Px activities increased by 31.73% and 43.14%, respectively, after LGG intervention, and the MDA

收稿日期：2025-08-07；修回日期：2025-10-01；接受日期：2025-10-15

基金项目：吉林省自然科学基金资助项目（YDZJ202201ZYTS433）

作者简介：李雪源（2001-），女，硕士研究生，研究方向：食品微生物与功能性食品，E-mail：2879528035@qq.com

通讯作者：张敏（1988-），女，博士，实验师，研究方向：食品微生物与功能性食品，E-mail：461171477@qq.com

content decreased by 14.85%. The pathological severity of renal tissue was also improved. In conclusion, LGG can repair renal dysfunction by alleviating oxidative stress injury and inflammatory response. These findings can provide a theoretical foundation for developing functional products against CHF-related renal injury.

Key words: *Lactobacillus rhamnosus* GG; chronic heart failure; renal function; inflammatory response; oxidative stress

引文格式：

李雪源,马铭泽,冯丹,等.鼠李糖乳杆菌干预对慢性心衰大鼠心肾功能损伤的缓解作用[J].现代食品科技,2026,42(10):123-131.

LI Xueyuan, MA Mingze, FENG Dan, et al. Ameliorative effect of *Lactobacillus rhamnosus* intervention on cardiorenal dysfunction in chronic heart failure rats [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(10): 123-131.

据《中国心血管健康与疾病报告 2023》提示，心血管病死亡已占城乡居民总死亡原因的首位，农村为 48.98%，城市 47.35%，而慢性心衰（Chronic Heart Failure, CHF）是各种心血管疾病的终末。据推算心血管病现患人数有 3.30 亿，其中心力衰竭 890 万，并且患者人数仍在持续不断增长，我国心血管疾病的负担越来越重，对社会发展和家庭生活都产生了巨大的影响，CHF 的防治工作已迫在眉睫[1]。CHF 常伴随多器官功能障碍，其中肾脏损伤是 CHF 患者常见的并发症之一[2,3]。研究表明，CHF 通过激活肾素－血管紧张素－醛固酮系统和氧化应激反应，导致肾脏炎症和纤维化，进而加速肾功能恶化[4-7]。目前，临床治疗 CHF 相关肾损伤的药物虽有一定效果，但长期使用可能伴随副作用[8,9]。因此，寻找天然安全有效的干预辅助改善方法具有重要意义。

益生菌在改善体内炎症水平及氧化水平，以及提高超氧化物歧化酶水平和总抗氧化能力方面具有重要作用[10,11]。研究表明，益生菌可通过降低 Nod 样受体蛋白 3 炎症小体的表达，提高心功能[12]。益生菌可阻断慢性肾炎相关因素（如炎症、代谢紊乱）所致的肠道上皮细胞屏障损伤，抑制肠内毒素（如脂多糖）渗透入血液并转运至肾脏，从而减轻全身炎症反应对肾脏的二次损伤[13,14]。研究表明，益生菌干预后能够增加双歧杆菌丰度，减少内毒素易位引起的 TLR4/NF-κB 通路活化和肾小管上皮细胞凋亡[15]。另外，益生菌还有助于减轻器官组织性损伤，包括减轻肾小球、肾小管间质病变损伤，维持肠道屏障组织完整，增强肠上皮细胞间紧密连接，保持肠道绒毛结构完整[16,17]。

益生菌对心功能和肾损伤的改善作用并非通过单一机制，而是包括菌体本身以及分泌的活性代谢产物对宿主肠道菌群共同介导的调节作用，其中鼠李糖乳杆菌 GG（*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG）是目前益生菌领域研究最广泛、临床证据最充分的菌株之一。LGG 菌体本身具有良好的耐酸性和胆盐耐受性，可通过竞争性定殖调节肠道菌群平衡，同时 LGG 中含有短链脂肪酸、免疫调节蛋白、类外泌体纳米颗粒等多种活性成分，在调节肠道屏障功能和改善黏膜免疫、炎症反应等方面具有重要作用[14,18,19]。研究表明 LGG 可通过改善 CHF 大鼠肠道菌群失调，降低炎症反应，减轻 CHF 大鼠心肌纤维化和心功能损伤[12]。LGG 调节炎症反应的机制可能涉及 LGG 分泌的代谢产物 p40 蛋白通过 EGFR 通路提高肠道屏障功能，抑制细胞凋亡，改善炎症反应[18]，而 LGG 衍生的类外泌体纳米颗粒可通过调节芳烃受体通路发挥抗炎作用[19]。尽管研究提示了 LGG 对心功能损伤具有改善恢复作用，但是有关 LGG 对 CHF 背景下相关肾损伤的改善作用及其机制尚未明确。因此，本研究利用结扎左冠状动脉左旋降支建立 CHF 大鼠模型，探讨 LGG 对 CHF 相关肾损伤的改善作用，进而揭示 LGG 改善 CHF 相关肾损伤的机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

鼠李糖乳杆菌 ATCC 53103，本实验室保存；异氟烷，深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司；4% 多聚甲醛固定液，北京兰杰柯科技有限公司；分析纯试剂：N 末端 B 型脑钠肽前体（N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide, NT-proBNP）、血清肌酐（Serum Creatinine, Scr）、血尿素氮（Blood Urea Nitrogen, BUN）、肿瘤坏死因子-α（Tumor Necrosis Factor-alpha, TNF-α）、白细胞介素-6（Interleukin-6, IL-6）、谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione Peroxidase, GSH-Px）、丙二醛（Malondialdehyde, MDA）和超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase, SOD）分析试剂盒，优选生物科技（上海）有限公司；SPARKeasy Improved Tissue/Cell RNA Kit、SPARKscript II All-in-one RT SuperMix for qPCR、2×SYBR Green qPCR Mix，思科捷（山东）有限公司；qRT-PCR 引物，生工生物（上海）有限公司。

1.2 主要仪器与设备

CKX53 倒置显微镜，日本 Olympus 公司；Spectra Max M2 酶标仪，美国 Molecular Devices 公司；Vevo3100 小动物超声系统，日本富士胶片（中国）投资有限公司；7025 大鼠呼吸机、21100 气麻机，意大利 Ugo Basile 公司。

1.3 试验方法

1.3.1 LGG的培养

将 LGG 于 MRS 培养基中活化传代三次，按照发酵培养液体积分数 3% 的接种量进行接种，在 37 ℃条件下培养 24 h 后，4 ℃、6 000 r·min^{-1} 的条件下离心 20 min，取菌体沉淀用磷酸盐缓冲液（Phosphate-Buffered Saline，PBS）洗涤 2 次，再用生理盐水稀释至 1×10^9 CFU/mL，备用。

1.3.2 CHF大鼠模型的建立

SPF 级 6~8 周、体质量为（200±20）g 的雄性 SD 大鼠 40 只，购于北京维通利华实验动物技术有限公司，合格证号 SCXK（京）-2021-0011，该动物实验符合吉林农业大学动物实验伦理审查委员会批准协议，动物伦理编号 20220309001。在温度（24±2）℃、环境相对湿度 40%~50%、12 h 明暗周期的条件下常规饲养 1 周后，将大鼠随机分为 4 组，每组 10 只，分别为假手术组（Sham）；LGG 组（Sham+LGG）；慢性心衰组（CHF）；LGG 干预组（CHF+LGG）。采用结扎冠状动脉左前降支法构建慢性心衰大鼠模型，将质量分数为 10% 的水合氯醛按 3.5 mL·kg^{-1} 对 CHF 组和 CHF+LGG 组的大鼠进行腹腔注射，取大鼠仰卧位，开胸暴露心脏后结扎冠状动脉左前降支，观察心电图有明显的缺血表现时断开呼吸机，等大鼠恢复自主呼吸后轻拔气管插管，缝合气管和颈部。Sham 组和 Sham+LGG 组仅穿线不结扎，其他操作与 CHF 组和 CHF+LGG 组相同。四组大鼠术后连续 3 d 皮下注射镇痛剂美洛昔康 0.2 mg·kg^{-1}，肌肉注射青霉素每只大鼠 5 万 U 单位，Sham 组和 CHF 组大鼠术后正常自由采水饮食，Sham+LGG 组和 CHF+LGG 组大鼠术后正常自由采水饮食并给予 LGG 1×10^9 CFU/d 灌胃。术后 8 周检测大鼠各项指标。

1.3.3 超声心动图评估大鼠心功能

术前及术后 8 周对大鼠进行超声检查，利用异氟烷气体麻醉大鼠后仰卧位固定在操作台，脱毛膏去除胸部毛发，涂耦合剂，用小动物超声系统对大鼠心功能指标进行检测，M 型记录，LV Trace 分析左室射血分数（Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF）、短轴缩短率（Fractional Shortening, FS）、左室舒张末期内径（Left Ventricular End-Diastolic Diameter, LVEDD）、左室收缩末期内径（Left Ventricular End-Systolic Diameter, LVESD）、左室舒张末期压（Left Ventricular End-Diastolic Pressure, LVEDP）、左室收缩压（Left Ventricular Systolic Pressure, LVSP）、心率（Heart Rate, HR）和平均动脉压（Mean Arterial Pressure, MAP）等心功能指标，每项指标均取 3 个测量值的平均值。以左心室射血分数≤45% 为心衰模型成功标准。

1.3.4 血清中NT-proBNP、Scr、BUN、TNF-*α*和IL-6含量分析

术后 8 周大鼠腹主动脉取血静止 2 h 后，4 ℃、3 000 r·min^{-1} 的条件下离心 15 min，取上清。然后脱颈处死大鼠并进行解剖。分别按照试剂盒说明书对血清中 NT-proBNP、Scr、BUN、TNF-*α* 和 IL-6 含量进行测定。

1.3.5 SOD、MDA和GSH-Px含量分析

取 0.1 g 大鼠肾组织研磨匀浆制成肾脏匀浆液，将肾脏匀浆液在 4 ℃、3 000 r·min^{-1} 的条件下离心 10 min，取上清。分别按照试剂盒说明书对 SOD、MDA 和 GSH-Px 含量进行测定，最后将肾脏匀浆液中各指标的含量按照肾组织质量转化为单位（mg）组织中的含量。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因名称	上游引物	下游引物
ANP	GAAACCAGAGAGTGAGCCGA	GCCAGGAAGAGGAAGAAGCC
BNP	GACGGGCTGAGGTTGTTTTA	GTGGCAAGTTTGTGCTGGAA
β-MHC	GAAGACAGAGGTCCCCAC	CAGTCCCCGTTCCTAATA
TNF-α	GCCACCACGCTCTTCTGTCT	GGGCTACGGGCTTGTCACTC
IL-6	TTCCAGCCAGTTGCCTTCTT	CTGTTGTGGGTGGTATCCTC
MCP-1	AATGAGTCGGCTGGAGAA	AAGTGCTTGAGGTGGTTGT
IL-10	CCAGTCAGCCAGACCCACA	GGCAACCCAAGTAACCCT
β-actin	AGAGGGAAATCGTGCGTGAC	CAGGAAGGAAGGCTGGAAG

表 2 LGG对CHF大鼠心功能指标的影响

Table 2 Effects of LGG on cardiac function indices in CHF rats (*n*=10)

指标	Sham	Sham+LGG	CHF	CHF+LGG
体质量/g	346.17 ± 18.40	364.5 ± 11.50*	362.67 ± 17.10	366.17 ± 16.60
心脏质量/g	0.97 ± 0.14	1.11 ± 0.15*	1.58 ± 0.10***	1.32 ± 2.05$^{\#\#}$
心体比/%	2.78 ± 0.15	3.05 ± 0.30	4.33 ± 0.25***	3.53 ± 0.45$^{\#\#}$
LVEF/%	80.57 ± 3.85	80.72 ± 3.42	39.25 ± 2.64***	68.93 ± 4.76$^{\#\#\#}$
FS/%	40.37 ± 2.63	40.78 ± 2.01	17.3 ± 1.16***	34.23 ± 2.52$^{\#\#\#}$
LVEDD/mm	5.28 ± 0.55	5.22 ± 0.45	8.1 ± 0.53***	6.17 ± 0.36$^{\#\#\#}$
LVESD/mm	4.23 ± 0.62	4.17 ± 0.55	6.22 ± 0.62***	4.82 ± 0.42$^{\#\#\#}$
LVEDP/mm Hg	8.97 ± 0.83	9.13 ± 0.65	19.63 ± 1.43***	12.58 ± 1.13$^{\#\#\#}$
LVSP/mm Hg	125.92 ± 6.50	125.97 ± 5.42	100.42 ± 8.15***	114.92 ± 4.86$^{\#\#}$
HR/bpm	355.83 ± 23.00	358.02 ± 16.55	383.17 ± 14.04**	363.33 ± 9.53$^{\#\#}$
MAP/mm Hg	106.83 ± 6.40	109.07 ± 8.42	89.58 ± 4.85***	102.22 ± 4.78$^{\#\#}$

注：与 Sham 组相比，* 表示 $P<0.05$，** 表示 $P<0.01$，*** 表示 $P<0.001$；与 CHF 组相比，$^{\#\#}$ 表示 $P<0.01$，$^{\#\#\#}$ 表示 $P<0.001$。

1.3.6 实时荧光定量PCR分析

取 0.1 g 大鼠肾组织研磨匀浆制成肾脏匀浆液，根据试剂盒说明分别对 RNA 进行提取和逆转录。PCR 扩增体系参照 2×SYBR Green qPCR Mix 试剂盒的操作说明，反应体系总量设定为 20 μL，循环扩增次数为 40 次。实验所采用的引物序列见表 1。

1.3.7 肾组织病理学检测

取大鼠肾组织，经质量分数为 4% 的多聚甲醛固定、乙醇脱水、二甲苯透明和石蜡包埋后制作切片。石蜡切片经脱蜡、水化后分别进行 HE 染色，封片后利用光学显微镜观察肾组织病变情况。

1.4 统计学方法

使用 GraphPad Prism 8 软件进行统计学处理，所有数值以 Mean±SD 表示，采用双尾非配对 *t* 检验进行两组间显著性差异评估，组间比较采用 one-way ANOVA 分析和 Bonferroni 多重比较，以 *P* 值 ＜0.05 为具有统计学差异。

2 结果与分析

2.1 CHF大鼠模型鉴定及LGG对CHF大鼠心功能指标的影响

研究表明 LGG 可以有效地通过调节肠屏障功能，避免肠粘膜受损，改善肠道菌群平衡[18,19]，同时具有改善心功能的作用[12]。在此基础上，本研究采用结扎左冠状动脉左旋降支建立 CHF 大鼠模型，通过对各组大鼠的超声和心功能指标的变化进行测量，评价 CHF 模型是否构建成功以及 LGG 对 CHF 大鼠心功能指标的影响，其中 LVEF 和 FS 是评价心脏泵血功能的核心指标，其值降低表明左心室收缩能力减弱，是心衰诊断的主要依据；LVEDD 和 LVESD 反映了心室腔的大小，其值升高提示左心室扩张和重塑，是心衰进展的重要标志；LVEDP 升高是反映心室充盈受阻和心室僵硬度增加的敏感指标；LVSP 和 MAP 则共同反映了心脏的后负荷和整体动脉血压状态，具体结果见图 1 和表 2。与 Sham 组相比，慢性心衰后 CHF 组大鼠的左心室壁变薄且运动幅度显著减弱，其中心脏质量、心体比、LVEDD、LVESD、LVEDP 和 HR 分别显著升高了 62.89%、55.76%、53.41%、47.04%、118.84% 和 7.68%，差异极显著（$P<0.001$）。同时 CHF 组大鼠的 LVEF、FS、LVSP 和 MAP 均显著下降，分别下降了 51.28%、57.15%、20.25% 和 16.15%，与 Sham 组相比差异极显著（$P<0.001$）。并且 LVEF45%，说明 CHF 组大鼠心脏结构和功能发生显著变化，CHF 模型构建成功。与 CHF 组相比，LGG 干预组中大鼠的左心室壁运动幅度得到明显改善，心脏质量和心体比分别显著下降了 16.46% 和 18.48%，LVEDD、LVESD、LVEDP 和 HR 也明显下降，与 CHF 组相比分别降低了 23.83%、22.51%、35.91% 和 5.18%，差异极显著（$P<0.01$ 或 $P<0.001$）。同时 LGG 干预后大鼠的 LVEF、FS、LVSP 和 MAP 均显著升高，分别升高了 75.62%、97.86%、14.44% 和 14.11%，与 CHF 组相比差异极显著（$P<0.01$ 或 $P<0.001$）。LVEF 和 FS 的

显著提升，表明 LGG 有效改善了心脏的泵血功能；而 LVEDD 和 LVESD 的下降提示 LGG 可能延缓或逆转了 CHF 导致的心室不良重塑。这一整体心功能的改善，为后续观察到的肾损伤缓解提供了重要的生理学基础，因为心输出量的改善可直接增加肾脏灌注，减轻肾淤血和缺血性损伤。类似地研究发现，益生菌对于阿霉素诱导 CHF 大鼠的心功能指标具有改善作用，可显著降低 LVEDD、LVESD 以及升高 LVEF[12]。

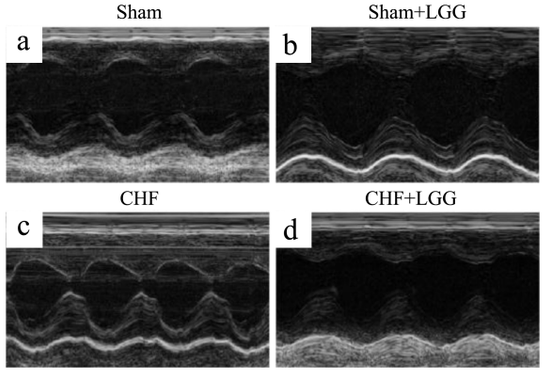


图 1 M 型超声心动图检测代表图

Fig.1 Representative images of M-mode echocardiographic examination

2.2 LGG对CHF大鼠心衰标记物的影响

心功能标记物 NT-proBNP、心房钠尿肽（Atrial Natriuretic Peptide, ANP）、B 型脑钠肽（B-type Natriuretic Peptide, BNP）、*β*-肌球蛋白重链（*β*-myosin Heavy Chaine, *β*-MHC）在评价心肌损伤与心功能状态中具有重要的作用[20,21]。在心功能维持与调节中，ANP、BNP、NT-proBNP 之间存在协同作用，共同参与心血管系统的调控，而 *β*-MHC 作为心肌收缩蛋白的组成部分，在心肌肥厚等病理状态下表达量会明显升高[22,23]。由图 2 可知，与 Sham 组相比，CHF 组大鼠的 NT-proBNP 含量明显提高了 27.47%，*ANP*、*BNP* 和 *β-MHC* 的 mRNA 表达水平分别增加了 30.27%、28.74% 和 38.67%，差异极显著（$P<0.01$），采用 LGG 干预后，NT-proBNP 含量下降了 17.76%，*ANP*、*BNP* 和 *β-MHC* 的 mRNA 表达水平分别下降了 13.55%、12.26% 和 23.74%，与 CHF 组相比差异显著或极显著（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。*ANP* 和 *BNP* 的 mRNA 表达水平下调，直接反映了 LGG 干预减轻了心肌细胞的壁应力，证实了超声心动图显示的心脏结构改善结果。*β-MHC* mRNA 表达水平的下调进一步表明 LGG 可能抑制了促肥厚信号的激活。由以上结果可知，CHF 会引起心功能标记物表达量增加，而 LGG 的加入可以明显阻断 CHF 对心功能的损伤作用，改善慢性心衰。王进等[24]的研究也表明了相似结果，口服益生菌能够调节慢性心衰患者 LVEF、BNP 的表达水平，具有改善患者心功能的作用。

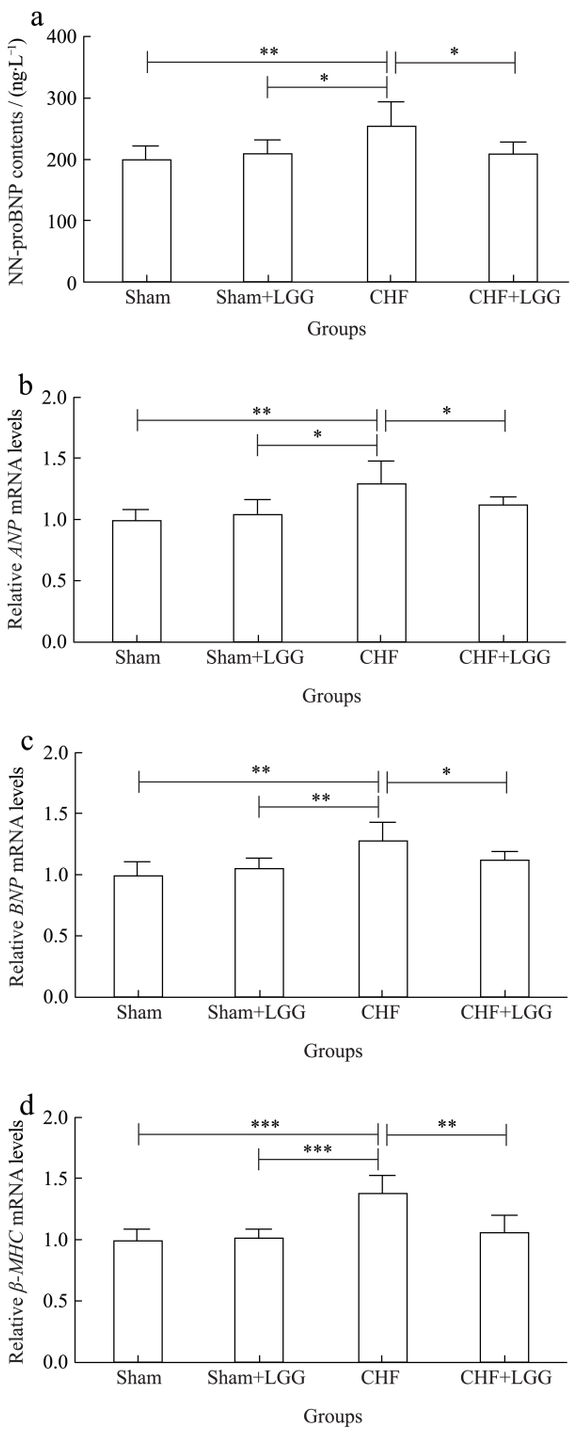


图 2 LGG 对 CHF 大鼠心衰标记物的影响

Fig. 2 Effects of LGG on heart failure markers in CHF rats

注：* 表示 $P<0.05$；** 表示 $P<0.01$；*** 表示 $P<0.001$。图 3~6 同。

2.3 LGG对CHF大鼠肾功能的影响

Scr 和 BUN 在评估肾小球滤过功能、判断肾功能损伤中具有重要的作用。Scr 和 BUN 分别是蛋白质和肌肉代谢的主要终产物，经肾小球滤过随尿排出体外，当肾小球滤过功能下降，出现肾炎或肾衰竭时，Scr 和 BUN 在血液中的浓度会升高[25]。由图 3 可知，CHF 组大鼠的 Scr 和 BUN 的含量明显升高，与 Sham 组相比分别增加了 38.01% 和 29.63%，差异极显著（$P<0.01$）。而 LGG 干预组中 Scr 和 BUN 的含量明显下降，与 CHF 组相比分别下降了 16.21% 和 15.04%（$P<0.05$），表明 LGG 干预显著改善了肾小球滤过功能，这可能是心功能改善引起的肾灌注压增加，以及 LGG 对肾脏炎症、氧化应激的直接作用共同产生的结果。王学颖等[25]的研究表明，副干酪乳杆菌 FP02 能够降低高尿酸血症大鼠的 Scr 和 BUN 含量，对高尿酸血症大鼠的肾功能损伤具有修复作用。邓歆波等[15]的研究表明益生菌复合制剂能够降低急性脑梗死大鼠的 Scr 和 BUN 含量。Wang 等[26]的研究表明慢性肾病Ⅲ～Ⅳ期的患者服用由嗜热链球菌、嗜酸乳杆菌和长双歧杆菌组成的复合益生菌治疗 6 个月后，患者的 BUN 含量明显降低。表明在不同的应激条件下益生菌可能通过相似的机制发挥作用。LGG 可能通过减轻氧化应激损伤和炎性反应从而降低肾脏功能的损伤。

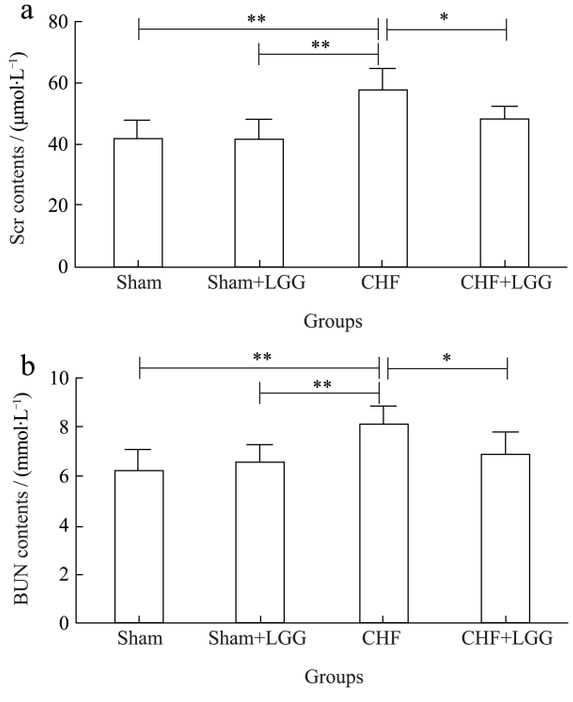


图 3 LGG 对 CHF 大鼠肾功能的影响

Fig. 3 Effects of LGG on renal function in CHF rats

2.4 LGG对CHF大鼠肾组织炎性反应的影响

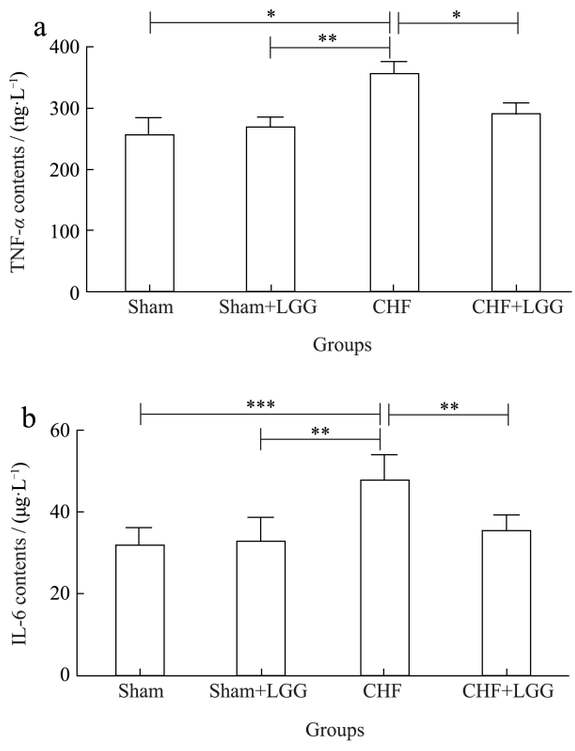
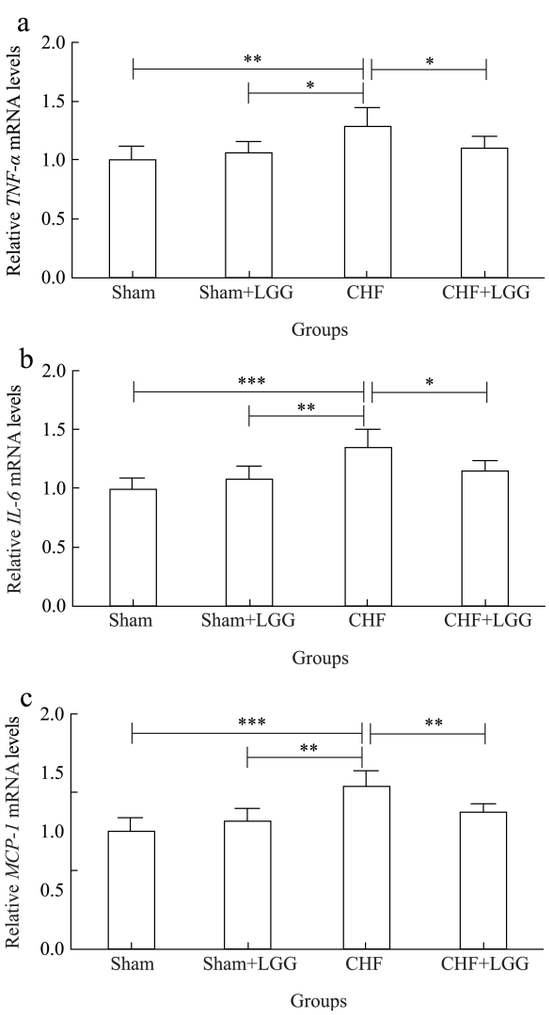


图 4 LGG 对 CHF 大鼠肾组织炎性反应的影响

Fig. 4 Effects of LGG on inflammatory response in renal tissues of CHF rats

TNF-*α* 和 IL-6 在调控机体炎症反应过程中具有促进作用[27]。MCP-1（Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1）对炎症反应引起的巨噬细胞和单核细胞具有激活作用。白细胞介素 -10（Interleukin-10，IL-10）作为抗炎因子能够限制和终止炎症反应，减轻过度炎症反应对机体的损伤[28]。由图 4 可知，与 Sham 组相比，CHF 组大鼠肾组织中的 TNF-*α* 和 IL-6 的含量分别升高了 38.54%（$P<0.05$）和 49.23%（$P<0.001$），重要的是，LGG 干预后 TNF-*α* 和 IL-6 的含量与 CHF 组相比明显下降了 18.67%（$P<0.05$）和 25.92%（$P<0.01$）。进一步对 *TNF-α*、*IL-6*、*MCP-1* 和 *IL-10* 的 mRNA 表达水平进行了分析，由图 5 可知，CHF 组 *TNF-α*、*IL-6* 和 *MCP-1* 的 mRNA 表达水平与 Sham 组相比显著升高，分别升高了 28.43%（$P<0.01$）、35.29%（$P<0.001$）和 37.93%（$P<0.001$）。而 LGG 干预后 *TNF-α*、*IL-6*、*MCP-1* 的 mRNA 表达水平分别明显降低了 13.92%、15.20% 和 15.58%。如图 5D 所示，CHF 组大鼠 *IL-10* 的 mRNA 表达水平明显降低了 18.58%，与 Sham 组相比差异极显著（$P<0.01$），LGG 干预后 *IL-10* 的 mRNA 表达水平显著升高了 22.21%，与 CHF 组相比差异显著（$P<0.05$）。以上

结果表明 LGG 从根本上重塑了肾脏的免疫微环境，将其从促炎状态转向抗炎状态。特别是 LGG 干预后 *MCP-1* 的 mRNA 表达水平下降，可能意味着 LGG 抑制了巨噬细胞和单核细胞向肾脏的迁移，从而阻断了炎症细胞的来源。研究发现，慢性肾病Ⅲ～Ⅳ期的患者共同服用长双歧杆菌 BL-G301 和高粱压片 7 周后，慢性肾病血液透析患者的炎症明显得到改善，降低患者心脏代谢风险，减缓肾脏疾病并发症的病程进展[10]。急性脑梗死大鼠肾组织炎症因子 IL-6 的表达水平在益生菌复合制剂干预后显著降低，改善了急性脑梗死大鼠的肾功能损伤，然而 IL-10 的表达水平并未发生显著改变[15]。然而本研究发现，LGG 能够同时显著降低 *TNF-α*、*IL-6* 和 *MCP-1* 的表达水平，明显升高 *IL-10* 的表达水平，调控炎症反应更具有优势，这种差异可能由于不同菌株所分泌的代谢产物特异性导致的。LGG 分泌的代谢产物 p40 蛋白能够通过 EGFR 通路有效调节肠道屏障功能损伤，改善炎症反应[18]。



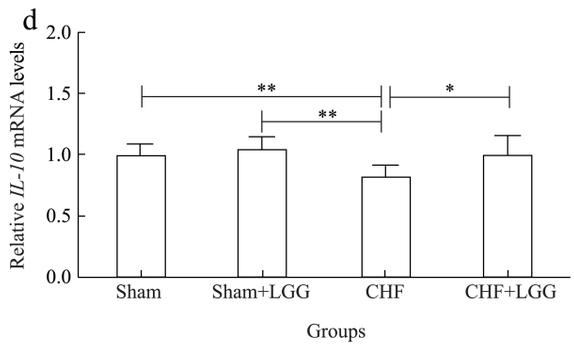


图 5 LGG 对 CHF 大鼠肾组织 *TNF-α*、*IL-6*、*MCP-1* 和 *IL-10* 的 mRNA 表达影响

Fig. 5 Effects of LGG on the mRNA expression of *TNF-α*, *IL-6*, *MCP-1* and *IL-10* in renal tissues of CHF rats

2.5 LGG对CHF大鼠肾组织氧化应激水平的影响

氧化应激是由过量活性氧造成氧化失衡所致。抗氧化系统在氧化应激轻微时可自动清除自由基维持氧化平衡；但当氧化应激过量时会导致氧化失衡，加剧机体氧化损伤并引发多种疾病[29]。提升抗氧化酶活力能增强机体抗氧化应激能力，其中 SOD 和 GSH-Px 在清除自由基、阻止胞内脂质氧化中起重要调节作用，可增强抗氧化能力[30,31]。此外，过量活性氧与脂质发生过氧化反应生成 MDA，因此通过分析 SOD 酶活、GSH-Px 酶活以及 MDA 含量变化评价 LGG 对 CHF 大鼠的保护作用。如图 6 所示，与 Sham 组相比，CHF 组的 SOD 酶活和 GSH-Px 酶活分别下调了 25.90%（$P<0.01$）和 37.67%（$P<0.001$），MDA 含量上调了 15.63%（$P<0.01$）。LGG 干预后 SOD 酶活和 GSH-Px 酶活与 CHF 组相比明显上调了 31.73% 和 43.14%，差异极显著（$P<0.01$）。然而 MDA 的含量在加入 LGG 后显著下降，与 CHF 组相比明显下降了 14.85%（$P<0.01$）。研究发现，补充益生菌可以明显改善老年糖尿病肾病患者的炎症及氧化应激水平，延缓糖尿病肾病患者的病程进展[32]。复合益生菌同样能有效缓解镉诱导的大鼠肾组织氧化应激，明显改善镉致大鼠的肾功能损伤，但 GSH 含量在益生菌干预后无显著变化[33]。氧化应激和炎症反应存在协同激活作用，共同损伤肾功能，而 LGG 能够改善氧化应激损伤，阻断”氧化－炎症”恶性循环，进而改善肾功能。以上结果表明在慢性心衰导致的氧化应激损伤和炎症反应方面，LGG 具有正向调节作用，然而其上游作用机制仍需深入探讨，我们推测 LGG 的改善作用可能与其调控 NF-κB/Nrf2 关键信号通路有关。LGG 及其代谢产

物可能通过抑制 NF-κB 通路活化，降低 TNF-α、IL-6 等促炎因子的转录，同时激活 Nrf2 通路，促进 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶的表达，本研究中观察到的炎症因子下调与抗氧化酶活性上调，可能是这些关键信号通路被调控的结果。

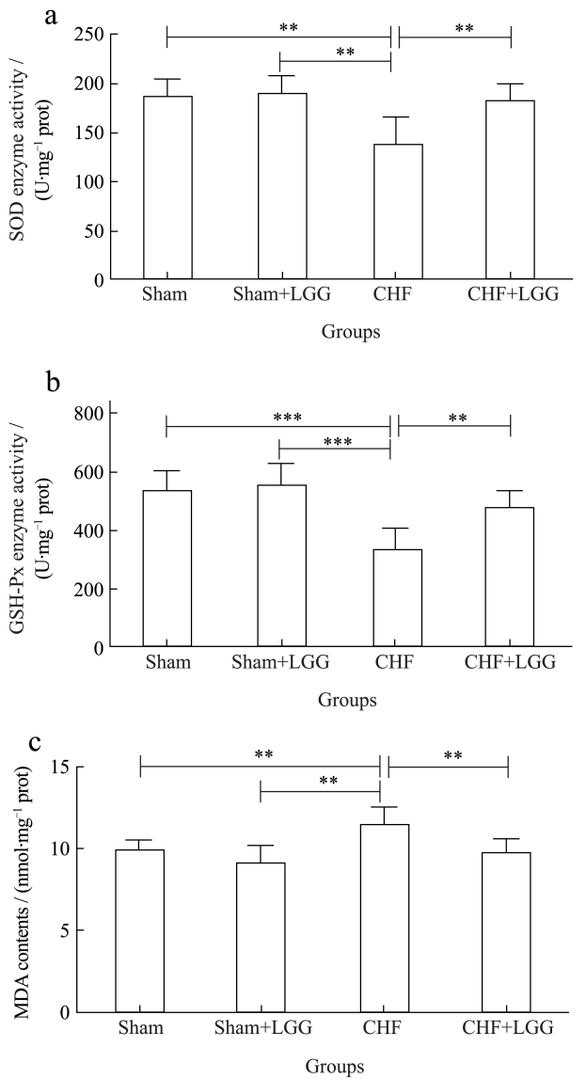


图 6 LGG 对 CHF 大鼠肾组织氧化应激水平的影响

Fig. 6 Effects of LGG on oxidative stress in renal tissues of CHF rats

2.6 LGG对CHF大鼠肾组织病理学的影响

本研究采用 HE 染色法对各组大鼠肾组织进行了组织病理学分析。如图 7 所示，Sham 组和 Sham+LGG 组大鼠肾脏大小结构正常，肾小球和肾小管大小结构完整清晰；CHF 组大鼠肾小球出现萎缩，部分肾小管扩张，管腔明显增大，肾间质可见炎性细胞浸润，部分管腔内可见蛋白粘液；LGG 干预组中大鼠肾小球结构相较正常，肾小管扩张有所减轻，肾间质有少量炎性细胞浸润。结果表明 LGG 可以改善 CHF 大鼠的肾脏炎性损伤。

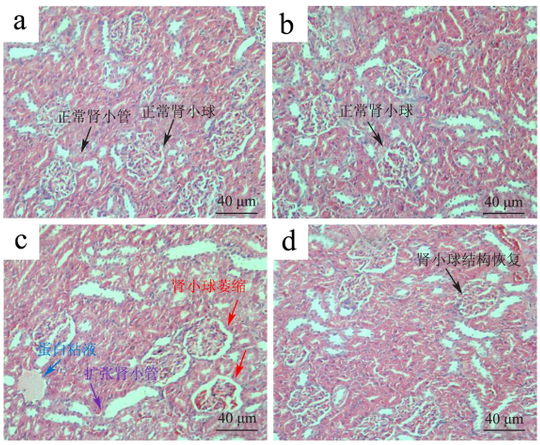


图 7 LGG 对 CHF 大鼠肾组织病理学的影响

Fig.7 Effects of LGG on renal histopathology in CHF rats

注：HE 染色，×40。a 为 Sham；b 为 Sham+LGG；c 为 CHF；d 为 CHF+ LGG。

3 结论

综上所述，慢性心衰能够损伤大鼠心肾功能，导致大鼠肾脏出现炎性损伤，而 LGG 能够有效缓解慢性心衰引起的心肾功能损伤，其作用机制主要包括 LGG 能够明显降低大鼠肾组织中的 TNF-α 和 IL-6 的含量，以及下调 *TNF-α*、*IL-6* 和 *MCP-1* 的 mRNA 表达水平，上调 *IL-10* 的 mRNA 表达水平，提高大鼠肾组织中 SOD 和 GSH-Px 的酶活，降低 MDA 的含量，改善炎症反应和氧化应激损伤。表明 LGG 能够通过多靶点干预”氧化－炎症”互作机制，恢复大鼠肾功能损伤。研究结果为揭示慢性心衰大鼠肾损伤的发病机制提供了新视角，并且为研发防治 CHF 相关肾损伤的非活菌型功能性产品提供了理论基础。本研究中没有设置阳性药物对照组，不能直接比较 LGG 与临床治疗药物的相对效果。在后续研究中将更科学完整地设计实验，深入研究 LGG 与常规药物联合使用的协同效应。本研究证实了 LGG 菌体干预的有效性，但其精确的效应分子及直接作用靶点仍有待解析。后续研究包括对 LGG 代谢产物通过硫酸铵分级沉淀、超速离心等方法进行更深入的分离和纯化，探究其活性成分在防治 CHF 相关肾损伤中的具体作用机制，包括体外功能验证和体内功能回复实验，为 CHF 相关肾损伤的预防和干预提供新的治疗靶点。

参考文献

[1] 《中国心血管健康与疾病报告2023》要点解读[J].中国全科医学,2025,28(1):20-38.

[2] 曾爱英,马青变.心肾综合征诊治进展[J].心血管病学进展,2017,

38(2):214-218.

[3] UJJALA K, NICHOLAS W, PRANAV S G. Cardiorenal syndrome: pathophysiology [J]. Cardiology Clinics, 2019, 37(3): 251-265.

[4] SILVIA J L, NAVDEEP T. Can chronic kidney disease lead to chronic heart failure, and does worsening chronic heart failure lead to chronic kidney disease progression [J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2022, 31(2): 205-211.

[5] JUNIOR U. Epidemiology of cardiorenal syndrome [J]. Advances in Chronic Kidney Disease, 2018, 25(5): 391-399.

[6] BOCK J S, GOTTLIEB S S. Cardiorenal syndrome: new perspectives [J]. Circulation, 2010, 121: 2592-2600.

[7] ILARIA C, GIOVANNI B, GIULIA D, et al. The RAAS goodfellas in cardiovascular system [J]. Journal of Clinical Medicine, 2023, 12(21): 6873.

[8] AMIR K. Combination diuretic therapy to counter renal sodium avidity in acute heart failure: trials and tribulations [J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrologyl, 2023, 18(10): 1372-1381.

[9] LV J Y, FU Z Y, WANG Y X, et al. Lingguizhugan decoction ameliorates renal injury secondary to heart failure by improving pyroptosis through TLR4/NF-κB/IRE$_1\alpha$ pathway [J]. Phytomedicine, 2025, 143: 156862.

[10] LOPES R, DE LIMA S L S, DA SILVA B P, et al. Evaluation of the health benefits of consumption of extruded tannin sorghum with unfermented probiotic milk in individuals with chronic kidney disease [J]. Food Research International, 2018, 107: 629-638.

[11] REN C C, CHENG L H, SUN Y, et al. Lactic acid bacteria secrete toll like receptor 2 stimulating and macrophage immunomodulating bioactive factors [J]. Journal of Functional Foods, 2020, 66: 103783.

[12] 王建林,杨丽,史磊.阿霉素诱导心力衰竭大鼠肠道菌群改变及益生菌对其NLRP3表达和心功能的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(16):4064-4067.

[13] LOPES R, THEODORO J M V, DA SILVA B P, et al. Synbiotic meal decreases uremic toxins in hemodialysis individuals: a placebo controlled trial [J]. Food Research International, 2019, 116: 241-248.

[14] FRIEDRICH A D, LEONI J, PAZ M L, et al. Lipoteichoic acid from *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG modulates dendritic cells and T Cells in the gut [J]. Nutrients, 2022, 14(3): 723.

[15] 邓歆波,曾瀛,熊娟.益生菌复合制剂对急性脑梗死大鼠肾功能的影响研究[J].中国微生态学杂志,2025,37(5):506-511,519.

[16] LIOR L, CAO Y G, KATHRIN F, et al. Diet posttranslationally modifies the mouse gut microbial proteome to modulate renal function [J]. Science, 2020, 369: 1518-1524.

[17] LIU Q, YU Z M, TIAN F W, et al. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier [J]. Microbial Cell Factories, 2020, 19(1): 23.

[18] YANG L Y, HIGGINBOTHAM J N, LIU L P, et al. Production of a functional factor, p40, by *Lactobacillus rhamnosus* GG is promoted by intestinal epithelial cell-secreted extracellular vesicles [J]. Infection and Immunity, 2019, 87(7): e00113-19.

[19] GU Z L, LI F Y, LIU Y H, et al. Exosome-like nanoparticles from *Lactobacillus rhamnosus* GG protect against alcohol-associated liver disease through intestinal aryl hydrocarbon receptor in mice [J]. Hepatology Communications, 2021, 5(5): 846-864.

[20] WANG M Y, NI S L, WANG T, et al. Herb pair of Astragali Radix-Descurainiae semen attenuate heart failure through the myosin Ⅵ-Tom$_1$ complex mediated autophagy [J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2025, 12: 1599746.

[21] YASYAKI N, TOSHIO N, KOICHIRO K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart [J]. Peptides, 2019, 111: 18-25.

[22] WANG C, QIN L, ZHANG X R, et al. Robinin attenuates cardiac hypertrophy in pulmonary heart disease by modulating SIRT1/NF-κB signaling and inhibiting oxidative stress and the NLRP3 inflammasome [J]. Human and Experimental Toxicology, 2025, 44: 9603271251361892.

[23] MAICON L V, MATTHEW C C, AMANDA L W, et al. Post-translational modification patterns on β-myosin heavy chain are altered in ischemic and nonischemic human hearts [J]. eLife, 2022, 11: e74919.

[24] 王进,孟祥旭,徐荣先.口服益生菌对慢性心力衰竭患者免疫功能、心功能的影响[J].深圳中西医结合杂志,2023,33(8):73-75.

[25] 王学颖,刘艳丽,何苗,等.副干酪乳杆菌FP02对高尿酸血症大鼠血清尿酸水平的影响[J].食品科学,2024,45(14):114-120.

[26] WANG X F, YANG S T, LI S H, et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents [J]. Gut, 2020, 69 (5): 2131-2142.

[27] AL-RASHED F, AHMAD Z, SNIDER A J, et al. Ceramide kinase regulates TNF-α-induced immune responses in human monocytic cells [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1):8259.

[28] MINSHAWI F, LANVERMANN S, MCKENZIE E, et al. The generation of an engineered interleukin-10 protein with improved stability and biological function [J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 1794.

[29] WANG Y Z, ZHAO Y Q, WANG Y M, et al. Antioxidant peptides from Antarctic Krill (*Euphausia superba*) hydrolysate: preparation, identification and cytoprotection on H_2O_2-induced oxidative stress [J]. Journal of Functional Foods, 2021, 86: 104701.

[30] MOUSAVI A, POURAKBAR L, MOGHADDAM S S. Effects of malic acid and EDTA on oxidative stress and antioxidant enzymes of okra (*Abelmoschus esculentus* L.) exposed to cadmium stress [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2022, 248: 114320.

[31] ZHENG Q H, TAN W J, FENG X L, et al. Protective Effect of flavonoids from mulberry leaf on AAPH-induced oxidative damage in sheep erythrocytes [J]. Molecules, 2022, 27(21): 7625.

[32] 汤巍,刘娜,范莹莹.补充益生菌对老年糖尿病肾病患者疾病进展风险的影响[J].中国微生态学杂志,2020,32(5):570-574.

[33] 罗贤祖,陆乐,石倩婷,等.微生物干预可缓解镉致大鼠肝肾功能损伤和氧化应激[J].中国兽医科学,2025,55(5):687-694.