

DOI: 10.13652/j.spjx.1003.5788.2024.81134

鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 对抗生素损伤小鼠的大脑、肠道和运动机能的保护作用

成 波 李 冲 孟 现 录

(重庆第二师范学院, 重庆 400065)

摘要: [目的] 探讨鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 通过抗氧化、抗炎对小鼠肠屏障、肝脏、脑神经以及运动功能的改善作用。[方法] 腹腔注射混合抗生素 (5 mg/mL 新霉素, 25 mg/mL 万古霉素, 0.1 mg/mL 两性霉素 B, 10 mg/mL 氨苄西林, 5 mg/mL 甲硝唑, 1.5 μ g/mL 脂多糖) 造模小鼠, 并用鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 干预, 试验结束后测定小鼠负重游泳及跑步力竭时间, 肝脏指数、血清和大脑氧化炎症等指标; 采用 HE 染色法观察脑组织病理变化, PCR 法检测大脑炎症通路基因以及肠道屏障关键基因的表达。[结果] 对比造模小鼠, 热灭活鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 和鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 均可显著延长小鼠负重游泳时间和跑步时间 ($P < 0.05$); 体重变化不明显, 肝脏指数显著下降 ($P < 0.05$); 病理学切片显示小鼠大脑皮层神经元形态得到修复; 血清和大脑中 MDA、IL-6、TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.05$), SOD、GSH 和 IL-10 水平显著增加 ($P < 0.05$); 大脑中 AKT/CREB/BDNF/ERK1 通路基因表达显著提高 ($P < 0.05$), IL-6 基因表达显著降低 ($P < 0.05$); 盲肠 ZO-1、Occludin-1 和 Claudin-1 基因表达显著提高 ($P < 0.05$), 其中 Occludin-1 高于正常小鼠体内水平的 1.26、1.46 倍; 鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 和热灭活鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 在上述结果中未表现出显著性差异。[结论] 热灭活鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 和鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 能够显著抵抗抗生素导致的小鼠运动机能下降、肝脏和肠道屏障损伤以及脑中中枢神经的氧化炎症 ($P < 0.05$), 且两者效果相近, 在功能性益生菌开发方面具有潜在应用价值。

关键词: 鼠李糖乳杆菌 CQFP202412; 抗生素; 运动功能; 肠道屏障; 大脑

Protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* CQFP202412 on the brain, intestines, and motor functions of antibiotic-damaged mice

CHENG Bo LI Chong MENG Xianlu

(Chongqing University of Education, Chongqing 400065, China)

Abstract: [Objective] To explore the effects of *Lactobacillus rhamnosus* CQFP202412 on improving the intestinal barrier, liver, brain neurons, and motor function in mice through its antioxidant and anti-inflammatory activities. [Methods] A mouse model was established by intraperitoneal injection of a mixed antibiotic solution (neomycin 5 mg/mL, vancomycin 25 mg/mL, amphotericin B 0.1 mg/mL, ampicillin 10 mg/mL, metronidazole 5 mg/mL, and lipopolysaccharide 1.5 μ g/mL), followed by intervention with *L. rhamnosus* CQFP202412. After the intervention, weight-loaded swimming time and running exhaustion time were measured, along with liver index and oxidative stress/inflammatory markers in serum and brain tissue. Histopathological changes in the brain were observed by HE staining, and PCR was used to detect the expression of genes related to inflammatory pathways in the brain and key genes of the intestinal barrier. [Results] Compared with the model group, both live and heat-killed *L. rhamnosus* CQFP202412 significantly prolonged the weight-loaded swimming time and

基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目 (编号: CSTB2022NSCQ-MSX0334)

通信作者: 孟现录 (1985—), 男, 重庆第二师范学院教授, 博士。E-mail: mengxl@cque.edu.cn

收稿日期: 2024-11-06 **改回日期:** 2025-03-31

引用格式: 成波, 李冲, 孟现录. 鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 对抗生素损伤小鼠的大脑、肠道和运动机能的保护作用[J]. 食品与机械, 2025, 41(7): 158-167.

Citation: CHENG Bo, LI Chong, MENG Xianlu. Protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* CQFP202412 on the brain, intestines, and motor functions of antibiotic-damaged mice[J]. Food & Machinery, 2025, 41(7): 158-167.

running exhaustion time in mice ($P < 0.05$). Body weight changes were not significant, while the liver index significantly decreased ($P < 0.05$). Histological analysis showed that the morphology of cortical neurons was restored. MDA, IL-6, and TNF- α levels in serum and brain were significantly reduced ($P < 0.05$), while SOD, GSH, and IL-10 levels were significantly increased ($P < 0.05$). Gene expression of the AKT/CREB/BDNF/ERK1 signaling pathway in the brain was significantly upregulated ($P < 0.05$), and IL-6 gene expression was significantly downregulated ($P < 0.05$). The expression levels of ZO-1, Occludin-1, and Claudin-1 genes in the cecum were significantly increased ($P < 0.05$), with Occludin-1 reaching 1.26 and 1.46 times higher than that of normal mice. No significant differences were observed between live and heat-killed *L. rhamnosus* CQFP202412 in the above results. [Conclusion] Both live and heat-killed *L. rhamnosus* CQFP202412 can significantly alleviate antibiotic-induced impairments in motor function, liver and intestinal barrier damage, and oxidative inflammation in the central nervous system of mice ($P < 0.05$), with similar efficacy. These findings suggest that *L. rhamnosus* CQFP202412 has promising application potential in the development of functional probiotics.

Keywords: *Lactobacillus rhamnosus* CQFP202412; antibiotics; motor function; intestinal barrier; brain

抗生素作为临床上常见的杀菌药物,被广泛应用于人类感染性疾病的治疗。然而,抗生素的滥用也会危害人类健康,引起包括过敏、肾脏毒性、细菌耐药性、肥胖、肠道菌群失调、抑郁症等大脑神经性病变等^[1-2]。益生菌的干预有助于改善抗生素滥用导致的多种不良反应,其作用机制主要通过保护肠道屏障功能的完整性,发酵膳食纤维供给肠道营养和能量,刺激免疫系统提高免疫功能,改善中枢神经系统,降低炎症的发生等^[3]。

目前,有关益生菌治疗抗生素导致的机体亚健康或疾病研究主要集中在肠道菌群失调及腹泻、免疫功能紊乱、消化系统疾病、认知功能退化^[4-6]等方面。但存在一些局限,如研究方向单一、研究内容不系统等。针对以上问题,研究拟从脑、肝、肠3个方面出发,经由“肠—脑轴”“肠—肝轴”,交叉结合小鼠的运动机能,分析一株新的鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 的作用效果。通过混合抗生素诱导小鼠的多组织氧化炎症损伤模型,考察鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 干预对小鼠运动机能,血清氧化炎症水平,脑组织病理变化及 AKT/CREB/BDNF 信号通路, ZO-1、occludin-1 和 claudin-1 基因介导的肠道通透性等,旨在明确鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 通过抗氧化、抗炎对脑神经、运动功能以及小鼠肠屏障的改善作用,为后续进一步开发利用该菌株提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料、试剂与仪器

30 只 C57BL/6J 小鼠: SPF 级, 雄性, 7~8 周龄, 动物生产许可证号 SCXK(湘)2019-0004, 湖南斯莱克景达实验动物有限公司;

新霉素、两性霉素 B 溶液、氨苄西林、甲硝唑、咖啡酸: 阿拉丁试剂(上海)有限公司;

万古霉素: 上海麦克林生化科技股份有限公司;

脂多糖、Trizol、DEPC 水: 北京索莱宝科技有限公司;

cDNA 逆转录试剂盒、SYBR 预混液: 美国 Thermo Fisher 公司;

丙二醛、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽试剂盒: 南京建

成生物工程研究所;

三氯甲烷: 成都市科隆化学品有限公司;

异丙醇、无水乙醇: 重庆万盛川东化工有限公司;

白细胞介素-6、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α 试剂盒: 上海酶联生物科技有限公司;

多功能酶标仪: Varioskan LUX 型, 美国 Thermo Fisher 公司;

自动 PCR 扩增仪: SteponePlus 型, 美国 Thermo Fisher 公司;

超纯水器: UPH-II-20T 优普系列, 四川优普超纯科技有限公司;

冷冻离心机: Centrifuge 5 418R 型, 德国 Eppendorf 公司;

电子天平: BSA124S 型, 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司;

小鼠试验跑台: ZH-PT 型, 安徽正华生物仪器设备有限公司;

电子显微镜: BX43 型, 日本奥林巴斯株式会社。

1.2 试验方法

1.2.1 试验菌株培养 将一株从重庆开县江东泡菜汁中筛选的鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 登记并贮藏至中国微生物综合培养物保藏中心(保藏号 29611)。从 -80°C 取出试验菌株冻存管, 解冻, 取 200 μL 接种至 8 mL MRS 液体培养基中, 37°C 复苏培养 24 h, 混匀, 按 3% 接种量转移至 8 mL MRS 液体培养基中继续培养 18 h。 4°C 、4 000 r/min 离心 10 min, 收集底部鼠李糖乳杆菌 CQFP202412, 用生理盐水重悬至细胞浓度为 1.0×10^9 CFU/kg·BW。

1.2.2 试验动物模型 小鼠饲养于动物室标准鼠笼中, 室温($23 \pm 2^{\circ}\text{C}$), 相对湿度($55 \pm 5\%$)。每 12 h 开灯照明, 自由饮食、饮水, 适应性饲养 1 周。将试验小鼠随机分为正常组(不加治疗)、模型组(ABXs, 腹腔注射混合抗生素制剂, 灌胃生理盐水)、咖啡酸组(ABXs+CA, 腹腔注射混合抗生素制剂, 灌胃 10 mg/kg 咖啡酸)、鼠李糖乳杆菌组(ABXs+LR, 腹腔注射混合抗生素制剂, 灌胃 10^9 CFU/kg·BW 鼠李糖乳杆菌)、高温灭活鼠李糖乳杆菌

组 (ABXs+D-LR, 腹腔注射混合抗生素制剂, 灌胃 10^9 CFU/kg·BW 高温灭活 ($100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min) 鼠李糖乳杆菌) 5 组, 每组 6 只。隔天注射/灌胃 ($0.1\text{ mL}/10\text{ g}\cdot\text{BW}$), 持续 2 周。根据文献[7]制备混合抗生素制剂并修改: 5 mg/mL 新霉素, 25 mg/mL 万古霉素, 0.1 mg/mL 两性霉素 B, 10 mg/mL 氨苄西林, 5 mg/mL 甲硝唑, $1.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 脂多糖。每日观察小鼠外观特征、行为活动、排泄物状态, 若呈现出毛发粗糙, 行动迟缓无力, 肛周毛发潮湿、带少许粪便且轻微湿软或不成形, 即为造模成功。动物试验经重庆第二师范学院儿童营养与健康发展协同创新中心伦理委员会批准实施(批准号 2023092701B)。

1.2.3 负重游泳试验 采用 $\Phi 60\text{ cm}\times 5\text{ cm}$ 水槽, 水深约 35 cm , 水温 (20 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 。给药 30 min 后, 各组小鼠尾部均系上 5% 体重质量的铅丝, 依次放入水中进行负重游泳试验。当小鼠头部浸入水超出 8 s , 无法浮出水面, 即为小鼠力竭时间, 运动后用干毛巾擦干。

1.2.4 跑台试验 小鼠试验跑台尺寸为 $565\text{ mm}\times 630\text{ mm}\times 310\text{ mm}$, 单跑道宽 55 mm , 8 跑台。参数设置: 跑台倾角 5° ; 刺激电流 0.6 mA ; 加速度 2 m/s^2 ; 速度 20 m/min ; 运动时间 30 min ; 休息时间 1 min 。试验结束前 4 d 开始适应性训练, 每天 1 次, 每次 5 min 。

1.2.5 组织样品采集 末次运动试验结束后, 称重, 乙醚麻醉后眼球取血。断颈后解剖分离并收集大脑、肝脏、盲

肠组织。对肝脏进行分离、称重。取部分脑组织浸泡至组织固定液中用于切片制作。其余组织于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。

1.2.6 病理观察 将脑组织 (0.5 cm^2) 固定至组织固定液中 $>48\text{ h}$, 包埋至石蜡中并切片 ($4\text{ }\mu\text{m}$)。采用苏木精和伊红染色 (HE) 用于电子显微镜下观察病理变化。

1.2.7 血清和脑组织生化指标测定

(1) 血清制备: 将小鼠血液于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 静置 2 h , $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $3\text{ }000\text{ r/min}$ 离心 15 min , 取上层血清并于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻。

(2) 脑组织匀浆制备: 将 0.1 g 小鼠脑组织添加至 0.9 mL 生理盐水中, 以 6 m/s 速率均质化 3 次, 持续 30 s 。

(3) 指标检测: 通过试剂盒测定小鼠血清和脑匀浆中丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平; 通过酶联免疫吸附测定试剂盒测定血清和脑组织中细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6 和 IL-10 水平。

1.2.8 实时荧光定量 PCR 法分析 将脑组织和盲肠组织均质后, 使用 TRIzol 试剂提取脑组织和盲肠组织总 RNA, 并将质量浓度稀释至 $1.0\text{ }\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。将总 RNA 逆转录为 cDNA。将 $1.0\text{ }\mu\text{L}$ cDNA、 $2.0\text{ }\mu\text{L}$ 正向和反向引物 ($10\text{ }\mu\text{m}$) 和 $10\text{ }\mu\text{L}$ 预混液混匀, 于 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 3 min , $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 30 s , $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 1 min , 循环 40 次。 β -肌动蛋白为内部参考基因, 通过 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法计算数据[8], 引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

引物	上游引物(5端→3端方向)	下游引物(5端→3端方向)
ZO-1	5'-GCTTTAGCGAACAGAAGGAGC-3'	5'-TTCATTTTCCGAGACTTCACCA-3'
Occludin-1	5'-TTGAAAGTCCACCTCCTTACAGA-3'	5'-CCGGATAAAAAGAGTACGCTGG-3'
Claudin-1	5'-GCCTTGATGGTAATTGGCATCC-3'	5'-GGCCACTAATGTCGCCAGAC-3'
BDNF	5'-TTACCTGGATGCCGAAACAT-3'	5'-TGACCCACTCGCTAATACTGTC-3'
CREB	5'-CAGGGGTGCCAAGGATTGAAG-3'	5'-ACTGCTAGTTTGTTAAATGGGG-3'
ERK1	5'-TCCGCCATGAGAATGTTATAGGC-3'	5'-GGTGGTGTGATAAGCAGATTGG-3'
AKT	5'-AGAAGAGACGATGGACTTCCG-3'	5'-TCAAACCTCGTTTCATGGTCACAC-3'
β -actin	5'-GGCTGTATCCCCTCCATCG-3'	5'-CCAGTTGGTAACAATGCCATGT-3'

1.3 统计分析

所有试验数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 并结合单因素方差分析和 Tukey 法多重比较; $P<0.05$ 为具有统计学意义。使用 GraphPad Prism 9.3 软件作图。数据表示为平均值±标准差, 重复 3 次。

2 结果与分析

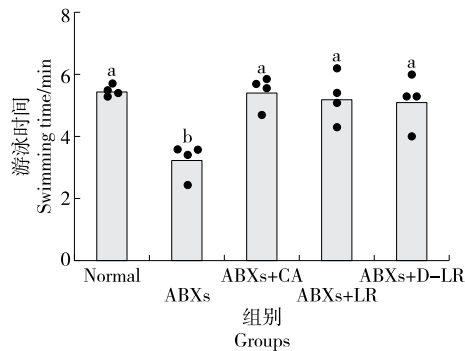
2.1 小鼠负重游泳试验

由图 1 可知, 与正常组相比, 模型组小鼠负重游泳时间显著下降 ($P<0.05$); 经过鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)提前灌胃干预后, 小鼠负重游泳时间显著回

升, 接近正常组与咖啡酸组。其中鼠李糖乳杆菌组略优于热灭活鼠李糖乳杆菌组, 但低于咖啡酸组。经鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)与咖啡酸干预后, 小鼠均展现出更长的负重游泳时间, 耐力得到显著改善 ($P<0.05$), 但鼠李糖乳杆菌与热灭活鼠李糖乳杆菌之间无显著差异。猜测原因与试验周期有关, 如果延长试验周期, 两者在运动机能上的差异可能更显著。

2.2 小鼠跑步试验

由图 2 可知, 与正常组相比, 模型组小鼠跑步时间显著下降 ($P<0.05$), 经过鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳

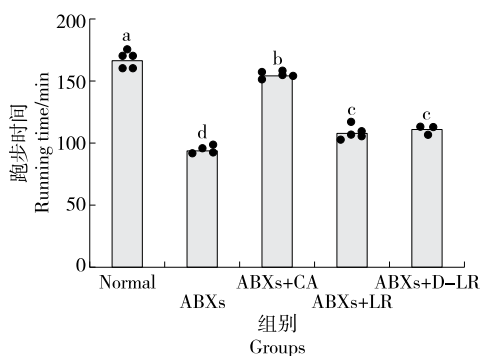


字母不同表示差异显著 ($P < 0.05$)

图1 小鼠负重游泳时间变化

Figure 1 Changes in weight-loaded swimming time in mice

杆菌)与咖啡酸提前灌胃干预后,小鼠负重跑步时间显著回升($P < 0.05$),且鼠李糖乳杆菌与热灭活鼠李糖乳杆菌组之间效果相近,但均显著低于咖啡酸组。咖啡酸组小鼠的跑步时间显著高于模型组、鼠李糖乳杆菌组以及热灭活鼠李糖乳杆菌组,且最接近正常组。经鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)与咖啡酸干预后,小鼠呈现出更长的跑步时长,但鼠李糖乳杆菌与热灭活鼠李糖乳杆菌之间无显著差异;咖啡酸组表现出更长的跑步时间。相关研究^[9]表明,益生菌可通过发挥肠道调节作用,减轻机体氧化程度,改善运动能力,为骨骼肌线粒体提供必需的代谢产物,调节参与线粒体生物代谢过程的关键转录因子和酶(如PGC-1 α 、AMPK)。咖啡酸可通过调节能量代谢,参与到细胞内ATP的合成,进而缓解疲劳^[10]。



字母不同表示差异显著 ($P < 0.05$)

图2 小鼠跑步时间变化

Figure 2 Changes in running time in mice

2.3 小鼠肝脏指数变化

由表2可知,与正常组相比,模型组小鼠肝脏指数变大($P < 0.05$);相比于模型组,鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)以及咖啡酸提前干预后肝脏指数得到不同程度下降,但干预组之间无显著差异($P > 0.05$)。其中,鼠李糖乳杆菌组的下降趋势更显著,与咖啡酸组效果接近,

而热灭活鼠李糖乳杆菌效果弱于前两者。Kim等^[11]研究表明,补充益生菌能够改善脂代谢,降脂减重。咖啡酸可以调节脂肪代谢相关的酶和信号通路,影响脂肪酸合成酶的活性,减少脂肪酸的合成,增加脂肪的分解代谢,使体内储存的脂肪分解为甘油和脂肪酸,进而被人体利用或排出体外^[12]。鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)以及咖啡酸干预后的小鼠肝脏指数显著下降($P < 0.05$),且鼠李糖乳杆菌组的效果最好。肝脏指数的降低与小鼠运动时间的提升相对应,说明鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)以及咖啡酸干预后降低小鼠肝损伤的同时会增强其运动耐力。

表2 小鼠体重、肝重、肝脏指数[†]

Table 2 Body weight, liver weight, and liver index of mice

组别	体重/g	肝脏质量/g	肝指数/%
Normal	22.79±0.12	0.88±0.03	3.86±0.17 ^b
ABXs	18.22±1.33	0.85±0.06	4.69±0.55 ^a
ABXs+CA	19.13±0.86	0.77±0.07	4.04±0.29 ^{ab}
ABXs+LR	20.45±1.59	0.82±0.07	4.01±0.37 ^{ab}
ABXs+D-LR	18.66±1.60	0.85±0.07	4.54±0.21 ^{ab}

[†] 字母不同表示差异显著 ($P < 0.05$)。

2.4 小鼠脑组织病理变化

由图3可知,正常组小鼠大脑皮层神经元形态正常,细胞形态均匀且排列整齐,细胞核大而明显。模型组小鼠脑组织细胞数量有所减少,细胞核颜色加深,发生明显固缩,部分呈点状坏死,排列紊乱,皮层神经元萎缩变小,细胞损伤严重。经鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)以及咖啡酸预处理后,小鼠脑组织中细胞核固缩现象减轻且细胞数量增加,部分神经元趋于正常,少数出现萎缩减少,两者对小鼠脑组织细胞的改善效果与咖啡酸的相近。柯程仁等^[13]研究表明,乳杆菌可通过改善大脑皮层神经元达到抗抑郁作用,通过微生物群—肠—脑轴途径改善情绪。

2.5 小鼠血清氧化、炎症指标

抗生素滥用引起的不良反应往往伴随着多种疾病,涉及到生理关键分子的氧化改变,包括蛋白质、脂质、碳水化合物、核酸以及基因表达和炎症反应的调节,其中MDA能够反映机体氧化损伤^[14]。由表3可知,与正常组相比,模型组血清中MDA水平升高($P < 0.05$),表明抗生素滥用对小鼠机体造成了氧化损伤。MDA作为体内膜脂过氧化的最终代谢产物,可以与蛋白质、核酸反应,引起交联聚合,通过损伤膜结构及功能,改变其通透性,从而影响正常机体生化反应^[13]。与模型组相比,经咖啡酸、鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)预处理后,血清中MDA水平下降,说明益生菌和咖啡酸干预可以降低抗生素导致的机体氧化应激损伤程度($P < 0.05$)。其中,鼠

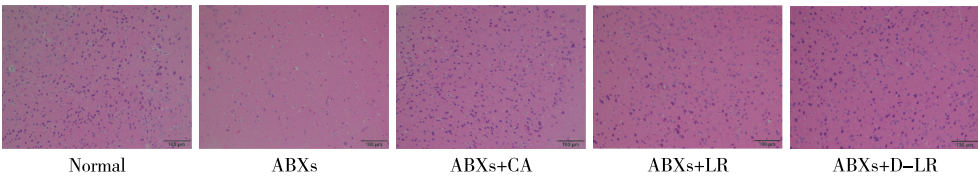


图 3 小鼠脑组织病理变化

Figure 3 Pathological changes in brain tissue of mice

李糖乳杆菌组与热灭活鼠李糖乳杆菌组效果无显著差异。GSH、SOD 能够反映机体抗氧化能力^[15]。模型组小鼠血清中 GSH、SOD 水平显著下降($P<0.05$),分别为正常组的 51.09%, 58.99%;经过鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)和咖啡酸干预后,内源性抗氧化酶 SOD、非酶 GSH 水平提高,抑制了机体的氧化应激损伤,并提高了抗氧化能力。综上,摄入鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)和咖啡酸可以降低血清和脑组织中 MDA 水平,上调 SOD、GSH 水平,其中热灭活鼠李糖乳杆菌组降低

MDA 效果最好;咖啡酸组提升 SOD、GSH 效果最佳。与正常组相比,模型组促炎因子 TNF- α 、IL-6 水平增加,而抗炎因子 IL-10 水平降低($P<0.05$)。与模型组相比,咖啡酸、鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)预处理对 TNF- α 、IL-6 有下调作用,但对 IL-10 有上调作用($P<0.05$),三者效果相似,整体表现为咖啡酸效果最佳,鼠李糖乳杆菌次之。表明鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)可降低血清中 IL-6 和 TNF- α 促炎因子水平,上调 IL-10 抗炎因子水平,抑制炎症程度。

表 3 小鼠血清氧化、炎症指标[†]

Table 3 Serum oxidation and inflammatory indicators of mice

组别	GSH/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	CuZn-SOD/ ($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)	MDA/ ($\text{nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-10/ ($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-6/ ($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	TNF- α / ($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
Normal	128.38 $\pm$ 15.54 ^a	141.70 $\pm$ 6.96 ^a	8.54 $\pm$ 0.28 ^b	24.04 $\pm$ 0.63 ^a	53.99 $\pm$ 0.21 ^b	93.04 $\pm$ 0.27 ^b
ABXs	65.60 $\pm$ 17.14 ^c	83.59 $\pm$ 4.78 ^d	10.72 $\pm$ 0.97 ^a	9.14 $\pm$ 0.72 ^d	56.56 $\pm$ 0.48 ^a	138.09 $\pm$ 0.78 ^a
ABXs+CA	136.09 $\pm$ 18.47 ^a	116.44 $\pm$ 5.84 ^b	7.42 $\pm$ 1.00 ^{bc}	14.77 $\pm$ 0.34 ^b	47.87 $\pm$ 0.10 ^d	94.48 $\pm$ 7.88 ^b
ABXs+LR	80.33 $\pm$ 17.80 ^{bc}	98.44 $\pm$ 3.98 ^c	6.79 $\pm$ 0.18 ^{bc}	12.22 $\pm$ 0.58 ^c	51.48 $\pm$ 0.25 ^c	93.76 $\pm$ 0.41 ^b
ABXs+D-LR	112.89 $\pm$ 15.68 ^{ab}	94.33 $\pm$ 3.03 ^c	5.71 $\pm$ 0.42 ^c	11.74 $\pm$ 1.02 ^c	48.85 $\pm$ 1.08 ^d	97.46 $\pm$ 1.33 ^b

[†] 字母不同表示差异显著($P<0.05$)。

2.6 小鼠脑组织氧化、炎症指标

由表 4 可知,与正常组相比,模型组脑组织中 MDA 水平升高,GSH、CuZn-SOD 水平下降($P<0.05$)。与模型组相比,经鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)和咖啡酸干预后,GSH、CuZn-SOD 水平上升,但鼠李糖乳杆菌组效果更好,与咖啡酸组接近;而 MDA 水平下降,且咖啡酸组、鼠李糖乳杆菌组和热灭活鼠李糖乳杆菌组三者效果相近。Arslanova 等^[16]研究表明,抗生素及其次级代谢产物可破坏促炎和抗炎反应之间的动态平衡,同时炎症标志物水平升高。与正常组相比,模型组的 TNF- α 、IL-6 水平增加,IL-10 水平降低($P<0.05$),损伤后的脑组织和细胞会发生病变,而 IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子的释放会激活机体免疫应答,释放更多炎症细胞因子,加重大脑炎症反应以及神经毒性,并进一步引发自由基和过氧化脂的过度产生^[17]。与模型组相比,咖啡酸、鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)预处理对 TNF- α 、IL-6 有下调作用,效果为热灭活鼠李糖乳杆菌>鼠李糖乳杆菌>咖啡酸,但对 IL-10 有上调作用,三者效果呈相反趋势。总之,

鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)和咖啡酸可降低小鼠大脑中氧化指标 MDA、促炎因子 IL-6 和 TNF- α 水平,上调抗氧化酶(或非酶物)SOD、GSH 水平、抗炎因子 IL-10 水平,与小鼠血清中相关结果相似。结合表 3 和表 4 可知,咖啡酸、鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)可以降低抗生素诱导小鼠体内氧化、炎症水平,提高抗氧化、抗炎水平。Khan 等^[18]研究表明,咖啡酸可通过抗氧化、抗炎作用减少小鼠脑内神经细胞的氧化损伤,抑制小胶质细胞活化,减少炎症细胞浸润;还能够调节小鼠脑内神经递质水平,改善神经细胞的信号传递,从而保护神经细胞免受损伤。Zhao 等^[19]研究表明,乳杆菌也可借助抗氧化、抗炎作用,间接保护脑神经免受损伤,以及通过调节肠道菌群经由肠—脑轴产生神经递质或神经活性物质发挥神经保护作用,与小鼠脑组织病理学结果相呼应。

2.7 小鼠脑组织中 AKT、BDNF、CREB、ERK1 和 IL-6 基因表达

由图 4 可知,模型组 AKT、CREB、BDNF、ERK1 基因

表 4 小鼠脑组织氧化、炎症指标

Table 4 Oxidative and inflammatory indicators of brain tissue of mice

组别	GSH/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	T-SOD/ ($\text{U}\cdot\text{mg}^{-1}$)	MDA/ ($\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}$)	IL-10/ ($\text{pg}\cdot\text{mg}^{-1}$)	IL-6/ ($\text{pg}\cdot\text{mg}^{-1}$)	TNF- α / ($\text{pg}\cdot\text{mg}^{-1}$)
Normal	16.00 $\pm$ 3.04 ^a	47.58 $\pm$ 0.40 ^b	2.76 $\pm$ 0.14 ^c	28.75 $\pm$ 0.09 ^a	12.85 $\pm$ 0.19 ^c	149.25 $\pm$ 7.19 ^{bc}
ABXs	8.33 $\pm$ 1.01 ^c	32.84 $\pm$ 0.32 ^e	12.91 $\pm$ 0.46 ^a	18.69 $\pm$ 0.49 ^c	17.26 $\pm$ 0.13 ^a	227.74 $\pm$ 3.31 ^a
ABXs+CA	12.3 $\pm$ 2.56 ^b	50.00 $\pm$ 0.37 ^a	10.65 $\pm$ 0.13 ^b	27.52 $\pm$ 0.30 ^a	15.71 $\pm$ 0.16 ^b	162.43 $\pm$ 9.42 ^b
ABXs+LR	9.65 $\pm$ 1.25 ^{bc}	44.30 $\pm$ 0.44 ^c	10.06 $\pm$ 0.74 ^b	21.74 $\pm$ 1.24 ^b	14.44 $\pm$ 0.64 ^b	144.35 $\pm$ 1.98 ^c
ABXs+D-LR	8.59 $\pm$ 0.37 ^c	36.71 $\pm$ 0.57 ^d	8.83 $\pm$ 0.25 ^b	17.71 $\pm$ 0.04 ^c	12.39 $\pm$ 0.78 ^c	105.87 $\pm$ 6.42 ^b

† 字母不同表示差异显著($P<0.05$)。

表达均显著下降($P<0.05$),分别为正常组的 60.75%, 18.29%, 47.15%, 62.74%, 说明抗生素介导了 AKT/CREB/BDNF 信号通路。其中 AKT 作为 AKT/CREB/BDNF 信号通路的重要效应因子,参与调节细胞生长、增殖、凋亡、胞内物质代谢及细胞的迁移与运动^[20]。CREB 为 AKT 的底物,强化 CRE 序列转录,调节神经元的生长、损伤、再生、突触可塑性及学习与记忆能力相关的靶基因转录^[21]。BDNF 为 CREB 下游转录调控的靶点之一,启动子区域含 CRE 序列,因此受 p-CREB 调控^[22]。BDNF 与其受体酪氨酸激酶 B (TrkB) 结合会导致下游 Ras-Raf-MEK-ERK 通路激活,活化的 ERK1/2 可以磷酸化 Raf、MEK 等激酶,进而活化 CREB 等底物,启动转录和翻译,形成新的突触^[23-24]。经咖啡酸、鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)干预后,AKT、CREB、BDNF 和 ERK1 基因表达不同程度上升。其中,热灭活鼠李糖乳杆菌组的 CREB、BDNF、ERK1 的表达强于鼠李糖乳杆菌组,而 AKT 表达相反。鼠李糖乳杆菌组(或热灭活鼠李糖乳杆菌组)CREB 表达显著高于咖啡酸组与正常组($P<0.05$),BDNF 表达与咖啡酸组相近,但均显著高于正常组($P<0.05$)。与正常组相比,模型组 IL-6 表达显著升高($P<0.05$),为正常组的 1.85 倍,经过鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)和咖啡酸干预后 IL-6 表达下降,分别为 1.23, 1.03 倍,后者与咖啡酸组(1.08 倍)的效果相似。综上,经鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)和咖啡酸干预后,脑组织中 AKT、CREB、BDNF、ERK1 的基因表达上调,促炎因子 IL-6 下调,说明磷酸化的 AKT 可激活 CREB、上调 BDNF、ERK1 表达,抑制脑细胞损伤,其中热灭活鼠李糖乳杆菌组上调 CREB、BDNF、ERK1 的基因表达效果最佳;鼠李糖乳杆菌组上调 AKT 基因表达效果最佳;三者在下调 IL-6 基因表达方面无显著差异。

2.8 小鼠盲肠组织中闭锁小带蛋白-1(ZO-1)、连接蛋白-1(Occludin-1)和闭合蛋白(Claudin-1)基因表达

由图 5 可知,模型组 ZO-1、Occludin-1 和 Claudin-1 基因表达均显著下降($P<0.05$),分别为正常组的 11.6%, 44.7%, 50.9%, 说明混合抗生素导致了小鼠肠上皮细胞损

伤。经咖啡酸、鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)干预后,各指标 mRNA 的表达不同程度上升,肠上皮细胞的功能得到改善。其中,在 Claudin-1 的表达中,Claudin 蛋白可以调节肠道上皮细胞的物质转运,对紧密连接结构起支柱作用,其高表达使得上皮细胞更加紧密^[25],鼠李糖乳杆菌组(0.77 倍)、热灭活鼠李糖乳杆菌组(0.85 倍)两者效果相近,均高于咖啡酸组(0.1 倍),但低于正常组。在 Occludin-1 的表达中,Occludin 蛋白可增加跨膜电阻,维持细胞之间的通透性至正常范围内,保持肠上皮细胞和紧密连接结构^[26],经鼠李糖乳杆菌、热灭活鼠李糖乳杆菌和咖啡酸干预后表现出显著效果,分别为 1.46, 1.26, 1.27 倍,甚至高于正常组。在 ZO-1 表达中,ZO-1 在不同的细胞之间形成了一种与肌动蛋白细胞骨架的联系方式,对紧密连接的开启和闭合起到介导作用^[27],鼠李糖乳杆菌组(或热灭活鼠李糖乳杆菌组)、咖啡酸组三者对 ZO-1 的干预效果相对较弱,但高于模型组,其中鼠李糖乳杆菌组(0.22 倍)与咖啡酸组(0.24 倍)效果接近;热灭活鼠李糖乳杆菌组(0.66 倍)效果最好,显著高于前两者,但低于正常组($P<0.05$)。表明鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)、咖啡酸干预可上调肠道中 Claudin-1、Occludin-1 和 ZO-1 的基因表达,进而可以改善肠道屏障的损伤,其中热灭活鼠李糖乳杆菌组>鼠李糖乳杆菌组>咖啡酸组。

综上,抗生素的使用会在小鼠体内引发氧化应激,导致活性氧(ROS)大量产生,对细胞造成氧化损伤。脑组织由于富含不饱和脂肪酸,对氧化损伤更为敏感,氧化应激可破坏神经细胞的结构完整性,影响神经递质的合成、释放与传递,最终导致神经系统功能紊乱^[28]。过量的 ROS 还会攻击肝脏细胞膜上的脂质,引发脂质过氧化,MDA 含量升高,肝细胞内的线粒体等重要细胞器受损,进而导致肝功能异常,形态发生变化^[29]。抗生素还可以通过氧化应激破坏肠道上皮细胞的正常生理功能和肠道内的微生态平衡,损害削弱肠道细胞的代谢过程、肠道屏障功能,使得有益菌数量减少,有害菌过度生长^[30]。益生菌能够通过多种途径调节氧化应激,减少抗生素的副作用^[31]。一些益生菌特别是乳杆菌可以产生抗氧化酶,如

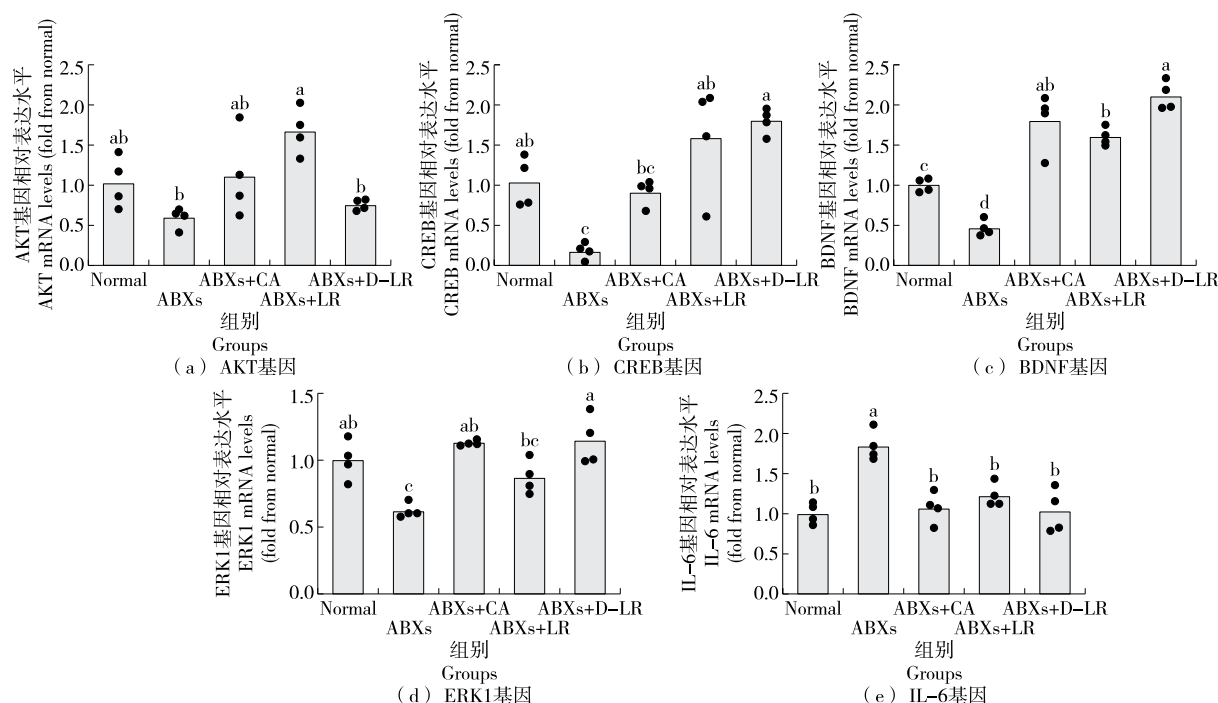


图4 小鼠脑组织中AKT、BDNF、CREB、ERK1和IL-6基因表达

Figure 4 AKT, BDNF, CREB, ERK1, and IL-6 gene expression in brain tissue of mice

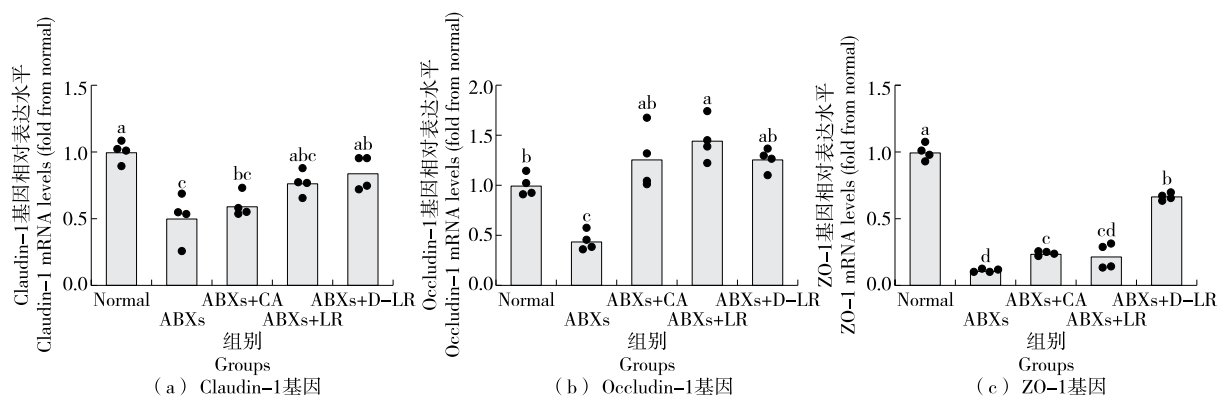


图5 小鼠盲肠组织中ZO-1、Occludin-1和Claudin-1基因表达

Figure 5 ZO-1, Occludin-1, and Claudin-1 gene expression in cecal tissue of mice

超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等,这些酶能够及时清除体内过多的ROS,降低氧化应激水平。同时,益生菌还可以调节细胞内的抗氧化防御系统,增强细胞自身的抗氧化能力,从而减轻抗生素诱导的氧化损伤,保护肝脏和脑组织细胞免受ROS的攻击^[32]。例如,鼠李糖乳杆菌B6对DPPH自由基、OH⁻自由基以及O₂⁻自由基表现出优异的清除率,其发酵脱脂乳的代谢产物能够降低PC12细胞的氧化应激损伤,提高抗氧化能力^[33]。该试验中,鼠李糖乳杆菌CQFP202412也表现出调节抗生素导致的氧化应激的能力。

炎症反应是抗生素诱导组织损伤进一步恶化的重要

因素^[34]。抗生素诱导的氧化应激可激活炎症信号通路,促使炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等释放增加,引发脑组织及肝组织炎症和损伤^[16-17]。抗生素的使用还会扰乱肠道微生物平衡,导致有害菌过度生长,其代谢产物刺激肠道黏膜,引发炎症反应,破坏紧密连接蛋白,使肠屏障通透性增加,这种肠屏障功能的破坏又可进一步加剧全身炎症反应,通过血液循环影响肝脏和脑组织^[30]。益生菌能够调节机体的免疫反应,抑制炎症信号通路的激活,通过与肠道上皮细胞相互作用,调节免疫细胞的活性,减少炎性细胞因子的产生,增加抗炎细胞因子如IL-10的分泌,这种免疫调节作

用不仅有助于减轻盲肠组织的炎症反应,还可以通过血液循环影响全身,减轻肝脏和脑组织的炎症状态,缓解因炎症导致的组织损伤^[35]。Korpela等^[36]研究表明,鼠李糖乳杆菌 GG 的摄入可改变学龄前儿童的肠道屏障及微生物群,减轻青霉素相关变化,并减少抗生素使用。此外,鼠李糖乳杆菌可通过促进肠紧密连接相关的蛋白 ZO-1 及 Occludin 的表达、促进杯状细胞的黏液分泌来改善小鼠的肠屏障功能,降低肠道的炎症反应,从而在整体上减少小鼠的阿司匹相关性损伤^[37]。该试验表明,热灭活/鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 在小鼠血清、脑组织和盲肠中均表现出减轻炎症的作用。

抗生素作用会导致肠道黏膜屏障、肠道微生态和免疫防御组成的肠道保护机制遭到破坏。正常菌群结构发生变化,有益菌如双歧杆菌、乳酸菌数量大幅减少,而有害菌过度增殖,这不仅削弱了肠道的屏障功能,还导致短链脂肪酸等有益代谢产物生成减少,影响肠道细胞的能量供应和修复能力^[38]。肠道保护机制受损使得肠道内的细菌及其毒素进入血液循环,引发内毒素血症,可激活肝脏中的枯否细胞,进一步释放炎性细胞因子,加重肝脏炎症和损伤。同时,内毒素通过血液循环到达脑部,可能透过受损的血脑屏障,激活小胶质细胞,引发神经炎症,损害脑神经功能,还可能导致神经退行性变,影响运动功能^[39]。益生菌能够通过多种方式修复受损的肠屏障,可以竞争性地排斥有害菌,恢复肠道微生物的平衡。同时,益生菌还可以促进肠道上皮细胞的增殖和分化,增强紧密连接蛋白的表达,加固肠屏障。修复后的肠屏障能够有效阻止肠道内的细菌及其毒素进入血液循环,减少内毒素血症的发生,从而减轻肝脏和脑组织因内毒素引发的炎症和损伤^[40]。

抗生素对脑神经功能的损害会直接影响小鼠的运动功能,导致小鼠出现运动协调性下降、平衡能力减弱等症状。神经递质系统的紊乱是抗生素损伤脑组织的重要后果之一。例如,多巴胺作为调节运动的重要神经递质,其合成和释放可能因抗生素引发的氧化应激和炎症反应而受到抑制,进而导致小鼠出现运动迟缓、肌肉僵硬等症状^[41]。同时,氧化应激和炎症反应的双重打击,使得神经细胞的损伤不断加剧,神经纤维的髓鞘结构受损,影响神经冲动的传导。此外,抗生素还可能影响脑部的其他神经通路,如 γ -氨基丁酸(GABA)神经通路,进一步破坏神经调节的平衡,影响运动功能^[42]。益生菌可通过调节氧化应激和炎症反应,减轻神经炎症,保护神经细胞,从而改善脑神经功能。同时,修复后的肠屏障减少了内毒素对脑部的影响,有助于维持脑部正常的生理环境。随着脑神经功能的恢复,小鼠的运动功能也得到改善,运动协调性和平衡能力逐渐恢复正常^[43]。该试验表明,鼠李糖乳杆菌 SDSP202418 可调节疲劳小鼠的乳酸脱氢酶、氮和

尿酸以抵抗疲劳,还可通过激活疲劳小鼠体内的 AMPK/PGC-1 α 通路,增加肝脏和肌肉中抗氧化酶 SOD、CAT 和 GSH 的含量,调节与疲劳相关的肠道微生物群的丰度和平衡,进而发挥抗疲劳作用^[44]。该试验表明,鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)CQFP202412 可以显著改善抗生素小鼠的耐力。

抗生素对小鼠脑组织、肝脏、盲肠组织的损伤是一个相互关联的过程,氧化应激、炎症反应、肠屏障功能破坏、脑神经功能受损和运动功能障碍之间存在着复杂的因果关系。抗生素的使用打破了组织内的氧化还原平衡,引发氧化应激,进而激活炎症信号通路,导致炎症反应,不仅会直接损伤肝脏和盲肠组织,还会通过破坏肠屏障功能,引发内毒素血症,进一步损害肝脏和脑组织,影响脑神经功能和运动功能,且各组织之间通过肠-肝轴、肠-脑轴等途径相互影响。益生菌鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 对改善抗生素损伤小鼠组织的作用是一个整体性和协同性的过程,可通过调节氧化应激、减轻炎症反应、修复肠屏障功能,并从多个层面改善肝脏、盲肠和脑组织的微环境,进而促进脑神经功能和运动功能的恢复,这些作用相互关联、相互促进,形成了一个有机的整体。

3 结论

研究采用混合抗生素制剂以腹腔注射的方式诱导小鼠运动机能下降、肠道屏障损伤以及脑组织氧化、炎症。结果表明,鼠李糖乳杆菌(或热灭活鼠李糖乳杆菌)CQFP202412 干预能提高小鼠的负重游泳及跑步力竭时间,改善小鼠脑组织的细胞形态;降低血清和大脑中丙二醛、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 氧化、炎症指标水平,增加超氧化物歧化酶、谷胱甘肽和白细胞介素-10 抗氧化、抗炎指标水平;激活并增强小鼠大脑中 AKT/CREB/BDNF/ERK1 通路基因表达,还能增强盲肠组织中闭锁小带蛋白-1、连接蛋白-1 和闭合蛋白基因表达。综上,鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 是一种效果良好的益生菌,可改善抗生素导致的小鼠运动机能下降、肠道屏障损伤以及脑中枢神经的氧化炎症。后续可对鼠李糖乳杆菌 CQFP202412 在蛋白质层面上的活性调节、肠道菌群变化以及深层次的作用机制进行深入探讨。

参考文献

- [1] JOAKIM LARSSON D G, FLACH C F. Antibiotic resistance in the environment[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2022, 20(5): 257-269.
- [2] SERVICE R F. Antibiotics that resist resistance[J]. *Science*, 1995, 270(5 237): 724-727.
- [3] 刘真真, 彭楠. 益生菌的应用现状和发展前景[J]. *微生物学报*, 2023, 63(5): 1 863-1 887.
- LIU Z Z, PENG N. Current application status and development

- prospect of probiotics[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2023, 63(5): 1 863-1 887.
- [4] SANMARCO L M, RONE J M, POLONIO C M, et al. Lactate limits CNS autoimmunity by stabilizing HIF-1 α in dendritic cells[J]. *Nature*, 2023, 620(7 975): 881-889.
- [5] 汪家琦, 康文丽, 吴忠坤, 等. 益生菌复合配方对小鼠肠道功能的影响[J]. *食品与机械*, 2022, 38(8): 7-13.
- WANG J Q, KANG W L, WU Z K, et al. Effects of composite probiotics on the intestinal function in mice[J]. *Food & Machinery*, 2022, 38(8): 7-13.
- [6] 赵崔雨, 吴子健, 李树森, 等. 益生菌发酵乳辅助调节机体健康的研究进展[J]. *食品与机械*, 2023, 39(6): 210-218, 226.
- ZHAO C Y, WU Z J, LI S S, et al. Research advances on the functions of probiotic fermented milk in regulating body health [J]. *Food & Machinery*, 2023, 39(6): 210-218, 226.
- [7] DESBONNET L, CLARKE G, TRAPLIN A, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2015, 48: 165-173.
- [8] VANDESOMPELE J, DE PRETER K, PATTYN F, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes[J]. *Genome Biology*, 2002, 3(7): 34.
- [9] YI R K, FENG M, CHEN Q P, et al. The effect of *Lactobacillus plantarum* CQPC02 on fatigue and biochemical oxidation levels in a mouse model of physical exhaustion[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2021, 8: 641544.
- [10] 包伊凡, 沈新春, 汪芳. 咖啡酸及其主要衍生物的研究进展及开发前景[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(10): 1 825-1 833, 1 733.
- BAO Y F, SHEN X C, WANG F. The research progress and development prospects of biosynthesis, structure activity relationship and biological activity of caffeic acid and its main types of derivatives[J]. *Natural Product Research and Development*, 2018, 30(10): 1 825-1 833, 1 733.
- [11] KIM M, KIM M, KANG M, et al. Effects of weight loss using supplementation with *Lactobacillus* strains on body fat and medium-chain acylcarnitines in overweight individuals[J]. *Food & Function*, 2017, 8(1): 250-261.
- [12] MARINO M, TUCCI M, TAVERNITI V, et al. Role of caffeic and chlorogenic acid in the modulation of cellular fatty acid uptake[J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2020, 79: E486.
- [13] 柯程仁, 叶兰仙. 青少年肠道菌群特征及益生菌对其抑郁症影响的研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(9): 855-859.
- KE C R, YE L X. Characteristics of intestinal flora and antidepressant effect of probiotics in adolescents: research progress[J]. *Medical Journal of Chinese PLA*, 2021, 46(9): 855-859.
- [14] HU Y T, LI J, LI X, et al. Hepatocyte-secreted FAM3D ameliorates hepatic steatosis by activating FPR1-hnRNP U-GR-SCAD pathway to enhance lipid oxidation[J]. *Metabolism*, 2023, 146: 155661.
- [15] 雷昌, 朱玲凤, 朱丽君, 等. 陈皮复合固体饮料制备工艺及其对急性酒精性肝损伤小鼠的保护作用[J]. *食品与机械*, 2024, 40(7): 132-140.
- LEI C, ZHU F L, ZHU L J, et al. Preparation technology of tangerine peel composite solid beverage and its protective effect on mice with acute alcoholic liver injury[J]. *Food & Machinery*, 2024, 40(7): 132-140.
- [16] ARSLANOVA A, TARASOVA A, ALEXANDROVA A, et al. Protective effects of probiotics on cognitive and motor functions, anxiety level, visceral sensitivity, oxidative stress and microbiota in mice with antibiotic-induced dysbiosis[J]. *Life*, 2021, 11(8): 764.
- [17] FANG Z, CHEN X H, ZHAO Y K, et al. Quantitative assessments of white matter hyperintensities and plasma biomarkers can predict cognitive impairment and cerebral microbleeds in cerebral small vessel disease patients[J]. *Neuroscience*, 2025, 564: 41-51.
- [18] KHAN A, PARK J S, KANG M H, et al. Caffeic acid, a polyphenolic micronutrient rescues mice brains against A β -induced neurodegeneration and memory impairment[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(6): 1 284.
- [19] ZHAO T T, WANG H R, LIU Z J, et al. Recent perspective of *Lactobacillus* in reducing oxidative stress to prevent disease [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 769.
- [20] ABD EL-FATAH I M, ABDELRAZEK H M A, IBRAHIM S M, et al. Dimethyl fumarate abridged tauo-/amyloidopathy in a D-galactose/ovariectomy-induced Alzheimer's-like disease: modulation of AMPK/SIRT-1, AKT/CREB/BDNF, AKT/GSK-3 β , adiponectin/Adipo1R, and NF- κ B/IL-1 β /ROS trajectories [J]. *Neurochemistry International*, 2021, 148: 105082.
- [21] YAN L, JIN Y F, PAN J P, et al. 7, 8-dihydroxycoumarin alleviates synaptic loss by activated PI3K-Akt-CREB-BDNF signaling in Alzheimer's disease model mice[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(23): 7 130-7 138.
- [22] AMIDFAR M, DE OLIVEIRA J, KUCHARSKA E, et al. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Life Sciences*, 2020, 257: 118020.
- [23] WANG R H, WANG J, WANG Y Y, et al. lncRNA *TUSC7* sponges *miR-10a-5p* and inhibits BDNF/ERK pathway to suppress glioma cell proliferation and migration[J]. *Aging*, 2023, 15(8): 3 021-3 034.
- [24] TAKAHASHI K, HONG L H, KUROKAWA K, et al. Brexpiprazole prevents colitis-induced depressive-like behavior by regulating myelination through the activation of ERK1/2-CREB-BDNF-TrkB pathway in the prefrontal cortex [J]. *Proceedings for Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society*, 2023, 121: 110666.
- [25] MARINO M, VENTURI S, RENDINE M, et al. Wild blueberry (*V. angustifolium*) improves TNF α -induced cell barrier permeability through claudin-1 and oxidative stress modulation in Caco-2 cells[J]. *Food & Function*, 2023, 14(16): 155661.

- 7 387-7 399.
- [26] PARK J S, CHOE K, KHAN A, et al. Establishing co-culture blood-brain barrier models for different neurodegeneration conditions to understand its effect on BBB integrity[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(6): 5 283.
- [27] YANG L, WAN Y, LI W W, et al. Targeting intestinal flora and its metabolism to explore the laxative effects of rhubarb[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2022, 106(4): 1 615-1 631.
- [28] 龚源. 抗生素相关脑病:发生机制及处置[J]. 上海医药, 2018, 39(6): 3-6.
GONG Y. Antibiotic-associated encephalopathy: mechanism and treatment[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2018, 39(6): 3-6.
- [29] 李佳怡, 葛斐林, 曹俊岭, 等. 抗生素相关肝损伤不良反应特征及合理用药分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(11): 1 020-1 024.
LI J Y, GE F L, CAO J L, et al. Clinical characteristics and rationality of drug usage in antibiotic agents related liver injury [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2021, 18(11): 1 020-1 024.
- [30] 杨夏, 吕自力, 肖娟, 等. 抗生素暴露对小鼠肠道菌群的变化及结肠黏膜屏障功能的影响[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(6): 866-873.
YANG X, LYU Z L, XIAO J, et al. Effect of antibiotic exposure on intestinal bacteria and alteration of colonic mucosal barrier function in mice[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2022, 39(6): 866-873.
- [31] 白莹. 益生菌防治儿童抗生素相关性腹泻的临床价值观察[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(2): 117-119.
BAI Y. Clinical value of probiotics in preventing and treating antibiotic-associated diarrhea in children[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2023, 17(2): 117-119.
- [32] HOFFMANN A, KLENIEWSKA P, PAWLICZAK R. Antioxidative activity of probiotics[J]. Arch Med Sci, 2019, 17 (3): 792-804.
- [33] 李瑞盈, 张怡琳, 游春苹. 鼠李糖乳杆菌 B6 抗氧化活性和细胞保护作用研究[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(17): 57-63.
LI R Y, ZHANG Y L, YOU C P. Effects of antioxidant activity and cell protection of *Lactobacillus rhamnosus* B6[J]. Food and Fermentation Industries, 2022, 48(17): 57-63.
- [34] 曹峻茜, 林鹏程, 王艳峰, 等. 海藻膳食纤维改善炎症性肠病 (IBD) 的作用机制研究进展[J]. 食品与机械, 2021, 37(6): 1-7.
CAO J H, LIN P C, WANG Y F, et al. Research progress on the mechanism of seaweed dietary fiber in improving inflammatory bowel disease (IBD) [J]. Food & Machinery, 2021, 37(6): 1-7.
- [35] 耿英杰, 戚浩龙, 李园, 等. 益生菌治疗炎症性肠病的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(8): 1 069-1 077.
GENG Y J, QI H L, LI Y, et al. Research progress of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2024, 55(8): 1 069-1 077.
- [36] KORPELA K, SALONEN A, VIRTALA L J, et al. Lactobacillus rhamnosus GG intake modifies preschool children's intestinal microbiota, alleviates penicillin-associated changes, and reduces antibiotic use[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0154012.
- [37] SI W, ZHAO X, LI R T, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG induces STING-dependent IL-10 in intestinal monocytes and alleviates inflammatory colitis in mice[J]. J Clin Invest, 2025, 135(3): e174910.
- [38] FISHBEIN S R S, MAHMUD B, DANTAS G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome[J]. Nature Reviews Microbiology, 2023, 21(12): 772-788.
- [39] YAN M Y, MAN S L, SUN B Y, et al. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 443.
- [40] 张萌萌, 姜宁, 张爱忠. 肠道微生物对肠道屏障功能完整性的维护机制研究概况[J]. 微生物学通报, 2020, 47(3): 933-940.
ZHANG M M, JIANG N, ZHANG A Z. Maintenance mechanism of intestinal barrier function integrity by intestinal microbes[J]. Microbiology China, 2020, 47(3): 933-940.
- [41] HOULDSWORTH A. Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: a review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants[J]. Brain Communications, 2024, 6(1): 356.
- [42] 熊立广, 李昕, 向德标, 等. 抗菌药物神经毒性的机制及危险因素研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(4): 381-391.
XIONG G L, LI X, XIANG D B, et al. Research progress on the mechanism and risk factors of antibiotics neurotoxicity[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2023, 48(4): 381-391.
- [43] SNIGDHA S, HA K, TSAI P, et al. Probiotics: potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2022, 231: 107978.
- [44] YANG Y, ZHAO Y J, LEI H. Alleviating effect of *Lactobacillus rhamnosus* SDSP202418 on exercise-induced fatigue in mice[J]. Frontiers in Microbiology, 2024, 15: 1420872.