植物乳植杆菌 CCFM8661 缓解重金属铅诱导小鼠肝肾损伤的剂量效应

魏　丽[1]，　张雨雁[1]，　白俊英[2,3]，　王　晨[*1,3]

（1. 西南大学 食品科学学院，重庆 400715；2. 西南大学 柑桔研究所，重庆 400700；3. 国家柑桔工程技术研究中心，重庆 400700）

摘要：铅是一种常见的环境和工业毒物，可以对人体的神经系统、肝脏和肾脏等产生持久性的损伤，寻找有效的缓解策略是当前亟待解决的重要问题之一。为评价植物乳植杆菌 CCFM8661 对重金属铅诱导的小鼠肝肾损伤的剂量效应，探讨了不同剂量植物乳植杆菌 CCFM8661 对小鼠组织生理生化指标、菌群结构以及粪便代谢产物的影响。结果发现，重金属铅可以对小鼠肝脏、肾脏等组织造成显著损伤，主要表现为肝肾组织过氧化氢酶（CAT）活力、谷胱甘肽酶（GSH）活力显著降低，肠道菌群及其代谢产物组成紊乱。给小鼠口服植物乳植杆菌 CCFM8661 可以显著缓解铅对小鼠的这些影响，既上调了 CAT、GSH 的酶活力，缓解了肝肾的病理指标，同时显著上调肠道乳杆菌的相对丰度及异丁酸等产物的含量。这些结果说明，植物乳植杆菌可能通过调控肠道菌群及其代谢产物发挥缓解铅中毒的作用。值得注意的是，植物乳植杆菌 CCFM8661 对铅损伤的缓解作用表现出了显著的剂量效应，选择合适的摄入剂量是未来植物乳植杆菌 CCFM8661 应用和推广的重要前提。

关键词：植物乳植杆菌；重金属铅；肠道菌群；代谢产物

中图分类号：TS 201.3　　**文章编号：**1673-1689（2024）04-0081-09　　**DOI：**10.12441/spyswjs.20231106004

Dose Effect of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 in Alleviating Heavy Metal Lead-Induced Liver and Kidney Injury in Mice

WEI Li[1]，　*ZHANG Yuyan*[1]，　*BAI Junying*[2,3]，　*WANG Chen*[*1,3]

（1. College of Food Science, Southwest University, Chongqing 400715, China; 2. Citrus Research Institute, Southwest University, Chongqing 400700, China; 3. National Citrus Engineering Research Center, Chongqing 400700, China）

Abstract: Lead is a common environmental and industrial toxin, which can cause persistent damage to the human nervous system, liver, and kidney. Finding effective mitigation strategies is one of the urgent issues to address. To evaluate the dose-effect of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 on liver and kidney injury induced by heavy metal lead in mice, the changes of tissue physiological and biochemical indexes, microbial structure, and fecal metabolites in mice treated with different doses

收稿日期：2023-11-06　　**修回日期：**2024-02-25

基金项目：中央高校基本科研业务费资助项目（SWU-KQ22050，SWU-KQ22076）。

* **通信作者：**王　晨（1991—），男，博士，副教授，硕士研究生导师，主要从事膳食因子与肠道菌群互作研究。

E-mail：wangchen20220307@swu.edu.cn

of *L. plantarum* CCFM8661 were investigated. The results showed that the heavy metal lead could significantly damage the liver, kidney, and other tissues of mice, mainly manifested as the significant reduction in enzyme activities of catalase (CAT) and glutathione (GSH), and the disturbance of gut microbiota and its metabolites composition. Oral administration of *L. plantarum* CCFM8661 significantly alleviated these changes induced by lead in mice, not only up-regulating the enzyme activities of CAT and GSH, but also alleviating the pathological indicators of liver and kidney, and significantly up-regulating the relative abundance of intestinal *Lactobacillus* and the content of isobutyric acid and other products. These results suggest that *L. plantarum* may play a role in alleviating lead poisoning by regulating gut microbiota and its metabolites. Notably, *L. plantarum* CCFM8661 showed a significant dose effect on the mitigation of lead injury, making it essential to determine the appropriate intake dose for the future application and promotion of *L. plantarum* CCFM8661.

Keywords: *Lactiplantibacillus plantarum*, heavy metal lead, gut microbiota, metabolites

铅是人们生活环境中广泛存在的重金属之一，常见于电子产品、含铅油漆、化妆品以及传统药物中，一些食品中也含有铅元素[1]。值得注意的是，铅作为一种累积性毒物，人们长期暴露于铅环境下会对身体造成不同程度的损伤。有研究表明，即使是低浓度的铅暴露也会对机体产生毒性作用[2-3]。铅可以通过多种作用对机体健康产生影响，如对细胞膜的直接作用；与血红蛋白的相互作用；影响细胞抗氧化防御系统的功能以及通过诱导靶细胞氧化应激和活性氧的产生导致 DNA 损伤和细胞凋亡[4]。目前，铅暴露在许多国家仍然是一个重大公共卫生问题[5]。因此，开发有效的策略改善重金属铅诱导的机体损伤，对于保护机体健康以及缓解公共卫生压力均具有重要意义。

目前，铅暴露诱导机体损伤的缓解策略主要是通过螯合剂促进铅的排泄，主要包括乙二胺四乙酸钙、2,3-二巯基丁二酸(DMSA)等。不管是动物实验还是人群实验结果均证明了这些螯合剂的摄入可以显著降低受试个体体内铅的含量，进而缓解铅中毒带来的损伤[6-7]。尽管这些螯合剂表现出了很好的缓解铅中毒的效果，但它们潜在的副作用依然大大限制了其应用和推广。例如，DMSA 的摄入可能会导致机体胃肠道不适、皮疹、血清转氨酶水平短暂升高以及嗜中性白细胞减少症等[8]副作用的产生。因此，越来越多的研究者试图寻找安全有效的铅中毒缓解策略。

益生菌被定义为“活的微生物，当给予足够的量时，对宿主的健康有益”，因其高安全性以及对机体健康的保护作用而受到广泛关注。值得注意的是，大量实验结果表明了以乳酸菌为代表的益生菌在缓解重金属损伤方面的巨大潜力，例如德氏乳杆菌保加利亚亚种（*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*）KLDS1.0207 在体外表现出优异的铅结合能力和对低 pH 及胆盐的高耐受性，对小鼠急性铅中毒具有缓解作用[9]；植物乳植杆菌 LP33 可减少铅诱导的氧化应激和炎症，促进铅排泄，从而减轻铅诱导的肝损伤[10]；戊糖片球菌被证明具有吸附铅的能力并且安全[11-12]。然而，目前相关的研究仅仅局限于少数几个乳酸菌菌种，远远无法满足目前日益增长的市场需求，因此，迫切需要开发更多缓解重金属损伤的新型乳酸菌菌株。

作者以小鼠为实验动物，通过给小鼠灌胃乙酸铅构造铅损伤模型，通过灌胃不同剂量的植物乳植杆菌 CCFM8661 菌株，检测其对铅损伤的缓解作用和剂量效应。在此基础上，对小鼠肠道菌群结构差异以及粪便代谢组成进行进一步的解析，为开发缓解重金属铅损伤的新策略以及拓展植物乳植杆菌 CCFM8661 菌株的进一步应用提供数据支撑。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

植物乳植杆菌 CCFM8661：保存于江南大学食品学院食品生物技术中心菌种保藏库；MRS 培养基：青岛海博生物技术有限公司；乙酸铅、三水合乙酸铅、硝酸、氯化钠、乙二胺四乙酸钙二钠盐（$Na_2CaEDTA$）：国药集团化学试剂有限公司；GSH、

CAT 检测试剂盒:南京建成生物工程研究所;SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠 64 只,体质量 18~22 g:上海维通利华实验动物技术有限公司;二喹啉甲酸法(BCA)蛋白质测定试剂盒:南京碧云天生物技术有限公司;超薄琼脂糖凝胶回收纯化试剂盒:北京天根生化科技有限公司;粪便基因组提取试剂盒:美国 MP 公司;色谱级甲醇、乙腈:美国 Supelco 公司。

质量浓度为 9 g/L 的无菌生理盐水:9 g 氯化钠,用水定容至 1 L,115 ℃灭菌 20 min。质量浓度为 1 g/L 的铅溶液:1.83 g 三水合乙酸铅,用无菌水(115 ℃灭菌 20 min)定容至 1 L,紫外辐照 3 h。

1.2 仪器与设备

分析天平、FE20 型 pH 计:上海梅特勒-托利多公司;MULTISCAN GO 全波长多功能自动酶标仪、Q Exactive 混合四级杆-离子阱质谱、UHPLC 超高效液相色谱、真空离心浓缩仪:美国 Thermo fisher 公司;NexION 350D 型电感耦合等离子体质谱(ICP-MS):美国 PE 公司;组织破碎仪:德国 IKA 公司;SH230N 型石墨消解仪:济南海能技术有限公司;Illumina NextSeq 2000 高通量测序仪:Illumina 公司;Pannoramic 数字切片扫描仪:匈牙利 3DHISTECH 公司。

1.3 方法

1.3.1 菌株活化及菌悬液制备 自菌种保藏库取出植物乳植杆菌 CCFM8661 冻存甘油管,置于 4 ℃条件下自然解冻,将菌种划线接种于固体 MRS 培养基中,37 ℃条件下培养 48 h 后,挑取单菌落接种于液体 MRS 培养基中培养至菌种稳定前期。4 ℃条件下 5 000 r/min 离心 5 min 收集菌体,经过无菌生理盐水清洗两次后,分别配制成 5×10^6、5×10^7、5×10^8、5×10^9、5×10^{10} CFU/mL 的植物乳植杆菌 CCFM8661 菌悬液,待用。

1.3.2 动物实验设计 实验按照江南大学动物实验伦理委员会批准的程序进行,批准编号:JN.No20220915c0721123[310]。64 只 6~8 周龄的清洁级 C57BL/6 雄性小鼠经过一周的环境适应后,被随机分为 8 组,每组 8 只小鼠,实验分组及处理方式见表 1。保持连续光照并允许随意采食和饮水。实验周期 30 d。实验结束后,采集小鼠粪便样本,快速置于-80 ℃条件下进行保存,备用。之后,利用异氟烷对所有小鼠进行麻醉,进行取血操作。取血后采用二氧化碳辅以颈椎脱臼法对小鼠进行处死,收集小鼠血清、肝脏、肾脏等组织用于指标检测。

1.3.3 铅的测定 取适量小鼠骨、肝和肾样品,加入 2 mL 硝酸,将混合物放入石墨消解仪中,高温消解(120 ℃,2 h)至混合物澄清。待溶液冷却至室温后,用去离子水将溶液定容至 10 mL,混匀,使用 0.22 μm 滤膜过滤。使用 ICP-MS 测定溶液中铅质量分数。

1.3.4 组织状态观察 将收集到的肝脏和肾脏样本固定在质量浓度为 40 g/L 的多聚甲醛溶液中,经过石蜡包埋、切片、苏木精-伊红(HE)染色等步骤处理后进行观察。

1.3.5 组织生理指标检测 小鼠肝脏和肾脏组织中 GSH 和 CAT 指标的检测均参照南京建成生物工程研究所的试剂盒说明书进行。

1.3.6 肠道菌群结构解析 参考文献[13]的方法,取 0.1 g 粪便样品提取基因组 DNA,在干净的试管

表 1 小鼠分组与处理情况

Table 1 Grouping and treatment of mice

序号	组别	处理方式
1	空白对照组	0.2 mL 生理盐水灌胃 30 d
2	模型组	0.2 mL 生理盐水灌胃 30 d,造模
3	阳性对照组	前 23 d 灌胃生理盐水,后 7 d 腹腔注射 50 mg/kg $Na_2CaEDTA$,造模
4	CCFM8661-6 组	植物乳植杆菌 CCFM8661 1×10^6 CFU/d,0.2 mL,灌胃 30 d,造模
5	CCFM8661-7 组	植物乳植杆菌 CCFM8661 1×10^7 CFU/d,0.2 mL,灌胃 30 d,造模
6	CCFM8661-8 组	植物乳植杆菌 CCFM8661 1×10^8 CFU/d,0.2 mL,灌胃 30 d,造模
7	CCFM8661-9 组	植物乳植杆菌 CCFM8661 1×10^9 CFU/d,0.2 mL,灌胃 30 d,造模
8	CCFM8661-10 组	植物乳植杆菌 CCFM8661 1×10^{10} CFU/d,0.2 mL,灌胃 30 d,造模

注:造模为营造预防性高铅动物模型,造模方式为每天饮用质量浓度为 1 g/L 的铅溶液。

中加入 60 μL DNA 洗脱液,收集纯化的 DNA(该步骤进行两次,以提高收集样品的 DNA 浓度)。采用 341F/806R 引物对细菌 16S rRNA 基因的 V3—V4 区域基因序列进行扩增,经过电泳、切胶、胶回收处理后上机检测。采用 16S rRNA 基因扩增子测序和微生物生态学分析软件(QIIME 2)对微生物群进行定量分析。利用在线分析工具(http://huttenhower.sph.harvard.edu/galaxy/)分析各组肠道菌群组成的差异[14]。

1.3.7 代谢产物组成分析 参考文献[15]的方法,基于非靶向代谢组学检测小鼠粪便代谢产物的含量。

1.3.8 数据分析 使用 GraphPad Prism 8.0.2 软件,数据以平均值±标准误差表示。$P < 0.05$ 表示差异显著。如果方差分析显示有统计学意义,则采用 Tukey 检验进行比较。

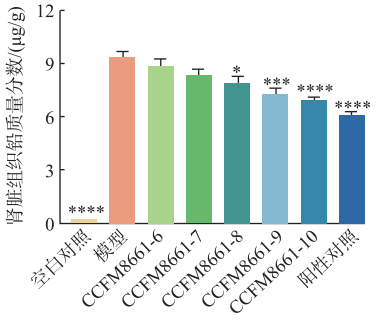
2 结果与分析

2.1 植物乳植杆菌 CCFM8661 对小鼠组织铅质量分数的影响

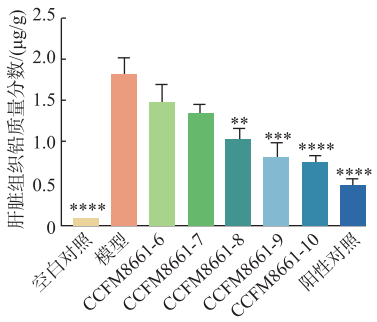
有研究发现乳酸菌能快速结合铅,且在体外生物吸附稳定,不易解吸[16-17]。如图 1 所示,相比于空白对照组,铅离子暴露组小鼠的肾脏、肝脏和骨骼组织中铅离子质量分数显著上升,而植物乳植杆菌 CCFM8661 或 EDTA 均可以显著降低小鼠组织中的铅离子质量分数。值得注意的是,植物乳植杆菌 CCFM8661 剂量越高,对铅的抑制作用越强,这可能与其在体内对铅的良好结合能力有关。

2.2 植物乳植杆菌 CCFM8661 对小鼠肝肾损伤的保护作用

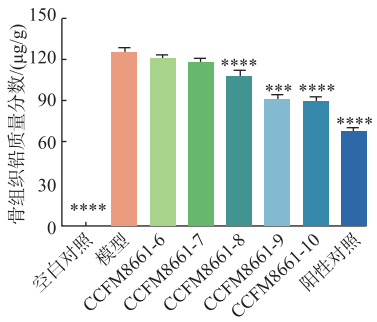
氧化应激是铅中毒的一个重要机制[18-19],铅暴露会引起包括 CAT、GSH 在内的多个氧化还原指标发生显著变化。据报道,GSH 的消耗会诱导线粒体功能障碍和能量代谢障碍,以及 ROS 积累[20-21]。因此,它们已经成为衡量铅暴露诱导机体损伤程度的重要指标。如图 2 所示,铅离子暴露会显著抑制小鼠肝脏和肾脏组织的 GSH 活性,而植物乳植杆菌 CCFM8661 或 EDTA 可以显著恢复铅离子诱导的这些损伤。这与前人研究结果一致,已被证明一些乳酸菌可以通过增加抗氧化酶活性、清除自由基、抑制脂质过氧化反应和改善脂质代谢而发挥抗氧化作用[22-24]。值得注意的是,与空白对照组相比,无论是铅离子暴露组还是阳性对照组均未表现出小鼠



(a) 小鼠肾脏铅质量分数的变化



(b) 小鼠肝脏铅质量分数的变化



(c) 小鼠骨组织铅质量分数的变化

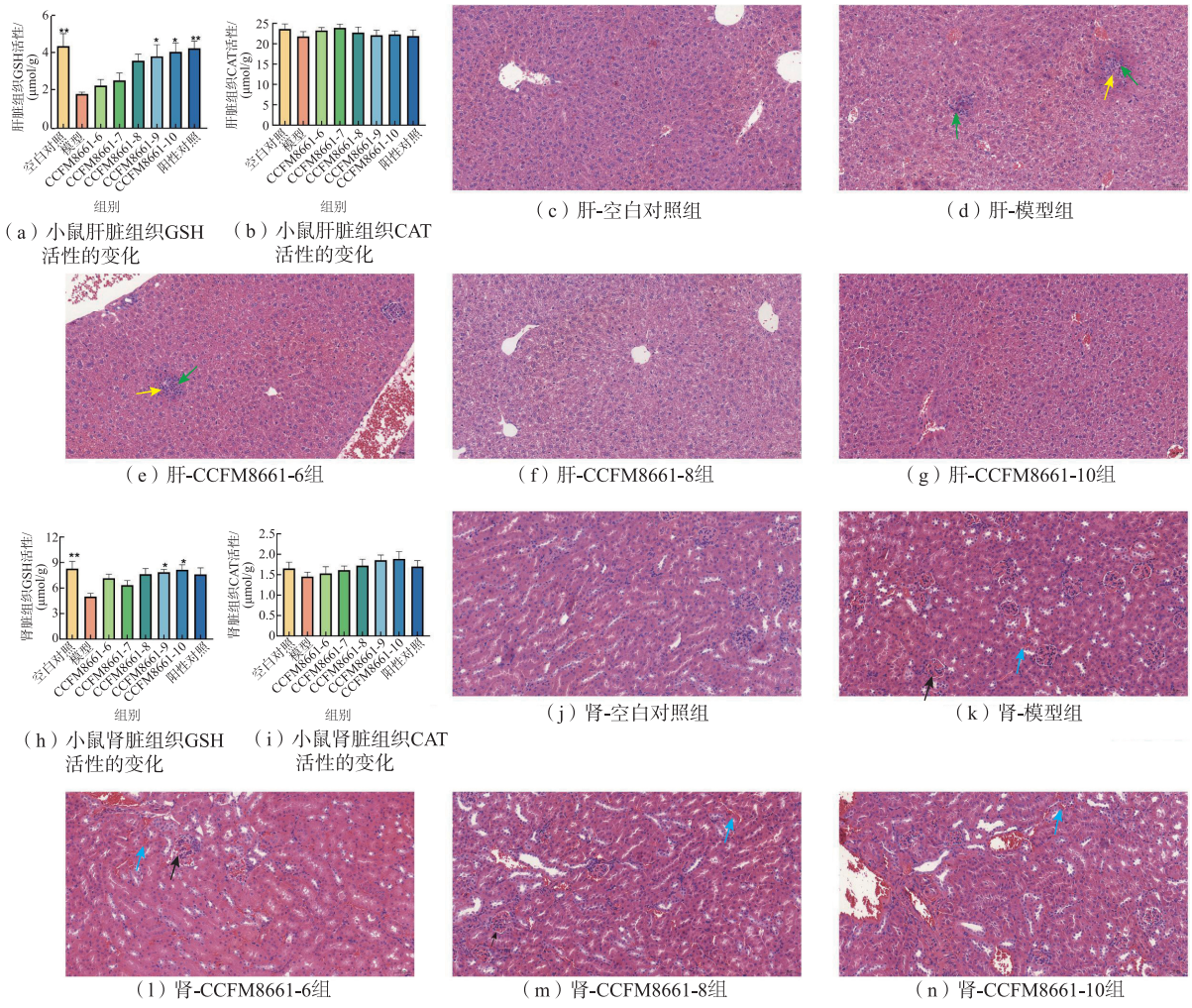
* 表示 $P<0.05$,** 表示 $P<0.01$,*** 表示 $P<0.001$,**** 表示 $P<0.000\ 1$。

图 1 植物乳植杆菌 CCFM8661 和 EDTA 处理对小鼠组织铅质量分数的影响

Fig. 1 Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 and EDTA treatment on the mass fraction of lead in tissues of mice

CAT 活性的显著变化。这些结果说明,植物乳植杆菌 CCFM8661 可以显著缓解铅诱导的氧化应激,并参与修复机体氧化防御系统的缺陷。

在此基础上,检测了植物乳植杆菌 CCFM8661 对铅中毒诱导的组织损伤的影响,结果如图 2 所示。在铅暴露后,肝组织存在少量的小叶内肝细胞点状坏死,并伴有少量淋巴细胞和粒细胞浸润,整体上胞质较为疏松。1×10^6 CFU/d 的植物乳植杆菌



（a）小鼠肝脏组织GSH活性的变化　（b）小鼠肝脏组织CAT活性的变化　（c）肝-空白对照组　（d）肝-模型组

（e）肝-CCFM8661-6组　（f）肝-CCFM8661-8组　（g）肝-CCFM8661-10组

（h）小鼠肾脏组织GSH活性的变化　（i）小鼠肾脏组织CAT活性的变化　（j）肾-空白对照组　（k）肾-模型组

（l）肾-CCFM8661-6组　（m）肾-CCFM8661-8组　（n）肾-CCFM8661-10组

绿色箭头指示肝炎症细胞；黄色箭头指示肝细胞点状坏死；蓝色箭头指示间质毛细血管淤血；黑色箭头指示肾小球毛细血管淤血；* 表示 $P<0.05$，** 表示 $P<0.01$。

图 2　植物乳植杆菌 CCFM8661 和 EDTA 处理对小鼠组织氧化应激水平和组织损伤的影响

Fig. 2　Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 and EDTA treatment on oxidative stress and histological injury in mice

CCFM8661 干预后，肝组织的状况没有明显改善；1×10^8 CFU/d 和 1×10^{10} CFU/d 的植物乳植杆菌 CCFM8661 干预则明显改善了肝组织的细胞坏死及组织炎症状况。肾组织方面，铅暴露导致肾小球毛细血管和间质毛细血管存在大量淤血，1×10^6 CFU/d 的植物乳植杆菌 CCFM8661 干预下，肾组织仍存在大量淤血，但在 1×10^8 CFU/d 和 1×10^{10} CFU/d 的植物乳植杆菌 CCFM8661 干预下，肾组织的淤血状况得到了改善。

2.3　植物乳植杆菌 CCFM8661 对小鼠肠道菌群的调控作用

肠道微生物被认为是一个重要的动态“器官”，在影响机体的生理健康方面发挥着关键作用。值得注意的是，铅暴露不仅会导致肠道菌群紊乱，影响肠道代谢功能，还会导致肠道通透性增加，进而影响铅的迁移[25]。因此，肠道微生物的结构和组成可作为评价机体健康的重要指标。因此，作者分析了铅暴露对小鼠肠道菌群的影响，在此基础上分析不同剂量植物乳植杆菌 CCFM8661 和 EDTA 对小鼠肠道菌群的调控作用。结果如图 3(a)所示，尽管不同组别小鼠肠道菌群结构差异明显，但是乳杆菌属（*Lactobacillus*）、拟普雷沃氏菌属（*Alloprevotella*）、另枝菌属（*Alistipes*）、瘤胃梭菌属（*Ruminiclostridium*）、脱硫弧菌属（*Desulfovibrio*）、候选单胞生糖菌属

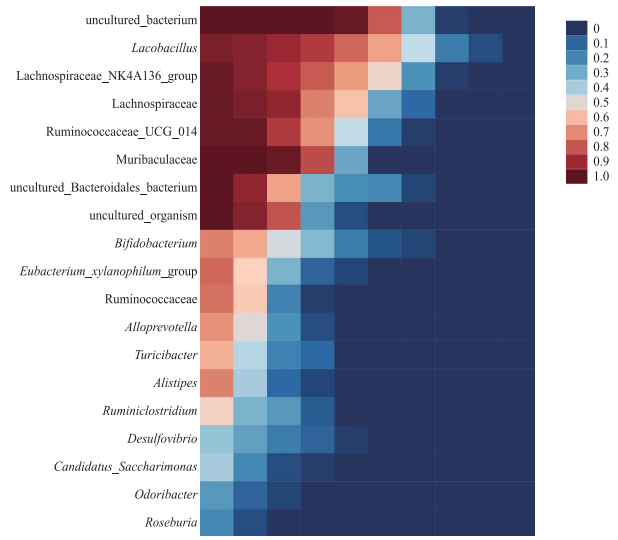
(*Candidatus_Saccharimonas*)、臭味杆菌属(*Odoribacter*)以及罗氏菌属(*Roseburia*)等可能参与了植物乳植杆菌 CCFM8661 和 EDTA 对铅中毒的缓解作用。

此外,与正常组相比,铅暴露可以显著抑制乳杆菌属的相对丰度。靶向补充 1×10^9 CFU/d 的植物乳植杆菌 CCFM8661 可以显著缓解铅对乳杆菌属的抑制作用,但是其余剂量的植物乳植杆菌 CCFM8661 却并未表现出这种作用,见图 3(b)、3(c)。EDTA 的干预也可以发挥类似的作用,提高乳杆菌属的相对丰度。这一结果表明,增加的乳杆菌属可能来源于宿主本身乳杆菌属相对丰度的增加,而不只是外源性乳杆菌的补充。这与先前的一些研究结果类似,Li 等证明植物乳植杆菌 WSJ-06 通过调节肠道微生物群和血清中的代谢物,减轻了铅暴露引起的神经炎症和记忆障碍[26];发酵乳杆菌 CQPC08 可以降低铅诱导的促炎因子水平,增加抗炎因子 IL-10 的水平,增强血清和器官组织中 CAT 等抗氧化酶的活性以及 GSH 的水平[27]。这一结果进一步说明乳杆菌可能会成为缓解铅中毒的有效策略。

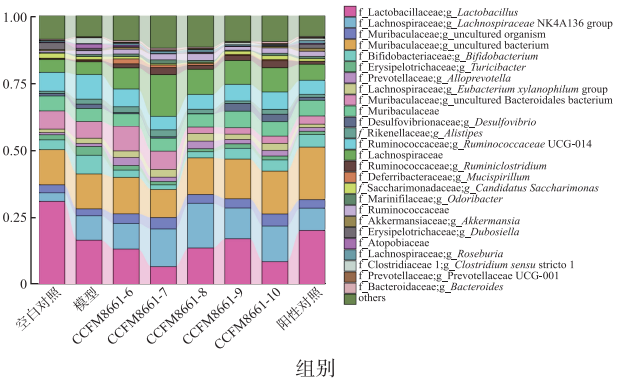
此外,铅暴露还可以抑制罗氏菌属的相对丰度,所有剂量的植物乳植杆菌 CCFM8661 和 EDTA 均表现出了显著的缓解作用。先前的研究发现铅中毒会引起包括罗氏菌属在内的多种肠道微生物含量的显著变化,且进一步的相关性分析结果也证明了铅引起的神经行为障碍与肠道菌群(罗氏菌属、乳杆菌属等)和部分血清代谢物有关[26],说明了罗氏菌属可能参与缓解铅中毒的代谢过程。

2.4 植物乳植杆菌 CCFM8661 对小鼠粪便代谢产物组成的影响

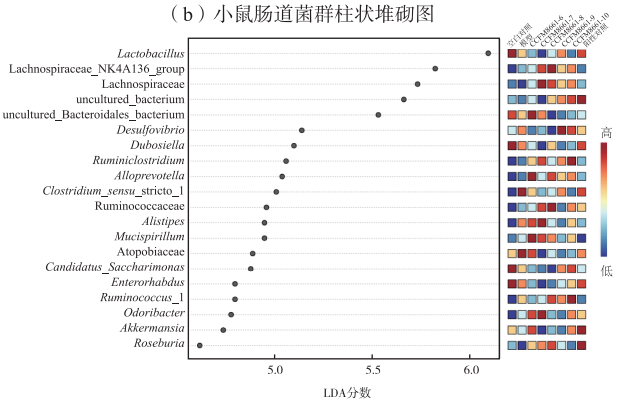
为了鉴定植物乳植杆菌 CCFM8661 缓解铅中毒损伤的关键物质基础,对小鼠粪便微生物发酵样品进行非靶向代谢组学分析。在此基础上,对得到的代谢组数据集进行正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)、火山图分析,结果发现不同处理组之间有明显的分离(见图 4)。与空白对照组相比,铅处理组上调了 15 个代谢物的含量,下调了 9 个代谢物的含量,说明铅暴露可以显著改变小鼠粪便代谢产物的组成。与模型组对比,不同剂量植物乳植杆菌 CCFM8661 的摄入也可以改变小鼠粪便中代谢产物的变化,剂量为 1×10^{10} CFU/d 的植物乳植杆菌 CCFM8661 上调了 32 个代谢物,下调了 33 个代谢物;剂量为 1×10^9 CFU/d 的植物乳植杆菌 CCFM8661 上调了 19 个代谢物,下调了 11 个代谢物;剂量为 1×10^8 CFU/d 的植物乳植杆菌 CCFM8661



(a) 小鼠肠道菌群核心物种分析



(b) 小鼠肠道菌群柱状堆砌图

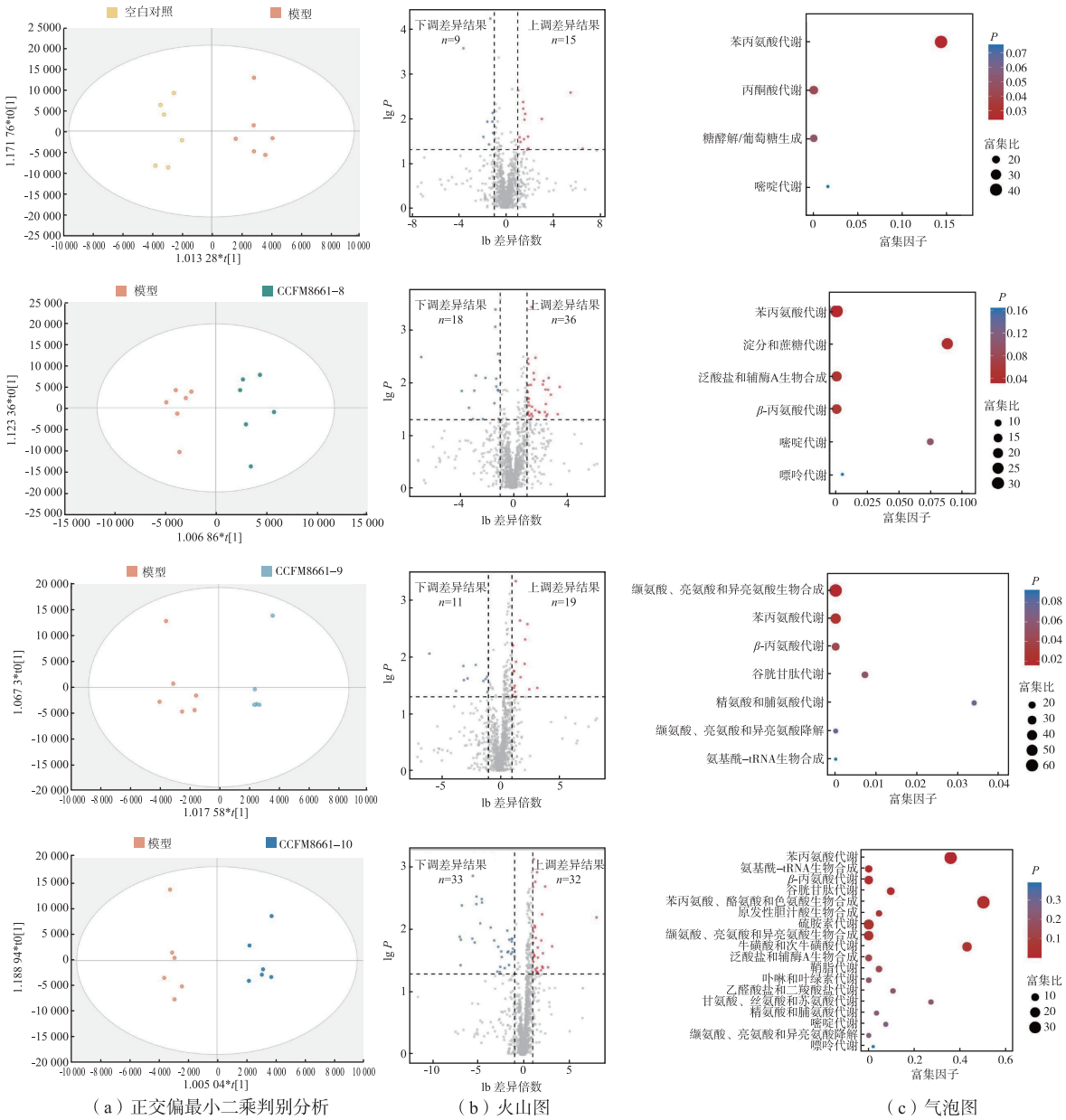


(c) 小鼠肠道菌群差异分析

图 3 植物乳植杆菌 CCFM8661 和 EDTA 处理对小鼠肠道菌群结构的影响

Fig. 3 Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 and EDTA treatment on the structure of gut microbiota in mice

上调了 36 个代谢物，下调了 18 个代谢物。将些差异代谢物汇总并进行 KEGG 通路注释，对结果进行统计、分析，共发现 13 个共同差异代谢物、8 条共同代谢通路，其中异丁酸、苯丙氨酸代谢及嘧啶代谢共同数最多(结果见表 2)。短链脂肪酸作为肠道微生物的关键代谢物之一，参与影响机体的健康。其中，代谢物丁酸通过调节 Th1 和 Th17 的分化、促进 IL-10 的产生来抑制结肠炎[28]。此外，丁酸钠通过激活 GPR109A 并抑制促炎信号通路(如 NF-κB)减轻 TNBS 诱导的炎症反应，促进肠道屏障功能修复，增加紧密连接蛋白表达，保护病理状态下的细胞免于凋亡[29]。植物乳植杆菌 CCFM8661 的摄入可以显著上调肠道内异丁酸的含量，提示其可能参与缓解铅暴露导致的肠道损伤。实验表明，植物乳植杆菌 CCFM8661 影响了肠道中的苯丙氨酸代谢，缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成和降解，精氨酸、脯氨酸和β-丙氨酸代谢。虽然铅中毒对氨基酸代谢的影响机制尚不清楚，但氨基酸代谢紊乱是生命系统



（a）正交偏最小二乘判别分析　（b）火山图　（c）气泡图

图 4　植物乳植杆菌 CCFM8661 处理对小鼠肠道微生物代谢谱的影响

Fig. 4　Effect of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 treatment on gut microbial metabolic profiles in mice

表 2　共同差异代谢物、代谢通路分析

Table 2　Analysis of common differential metabolites and metabolic pathway

项目	序号	代谢物及代谢通路名称	空白对照组	CCFM8661-8 组	CCFM8661-9 组	CCFM8661-10 组
共同差异代谢物	1	异丁酸	+		+	+
	2	2-甲氧基苯甲酸			+	+
	3	亚精胺			+	+
	4	脱氧胆酸			+	+
	5	5-羟基吲哚			+	+
	6	缬草酸	+			+
	7	尿嘧啶		+		+
	8	异亮氨酸			+	+
	9	N-异戊酰氨基乙酸		+		+
	10	苯乙酰甘氨酸			+	+
	11	苯甲酰甘氨酸		+		+
	12	黄嘌呤酸	+	+		
	13	1,5-二羟基异喹啉		+	+	
共同代谢通路	1	苯丙氨酸代谢	+	+	+	+
	2	嘧啶代谢	+	+		+
	3	谷胱甘肽代谢			+	+
	4	缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的降解			+	+
	5	缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成			+	+
	6	精氨酸和脯氨酸代谢			+	+
	7	β-丙氨酸代谢			+	+
	8	氨基酰基转运核糖核酸生物合成			+	+

注：“+”代表代谢物存在于该组。

对不同毒物的共同反应。植物乳植杆菌 CCFM8661 干预后缓解了铅的毒性，进而对小鼠肠道的氨基酸代谢产生了影响。

3 结　语

综上所述，植物乳植杆菌 CCFM8661 可能通过调节肠道菌群及其代谢产物缓解铅诱导的机体组织损伤。这些结果表明植物乳植杆菌 CCFM8661 可能是一种潜在的改善肠道重金属损伤的益生菌。在未来，植物乳植杆菌 CCFM8661 有望作为一种益生菌用于临床试验。然而，仍有一些问题需要解决：1）由于小鼠与人类肠道菌群和生理状态存在差异，这可能会影响植物乳植杆菌 CCFM8661 的效果，有必要进一步进行临床试验验证；2）目前还缺乏充足的数据证明长期摄入植物乳植杆菌 CCFM8661 是否还能发挥益生功能及其安全性是否有保障。因此，未来的研究应充分阐明植物乳植杆菌 CCFM8661 在人体中的有效性和安全性。

参考文献：

[1] 丁可武，代莉莉，黄迪惠，等. 基于 Bi-Co-BTC 电化学传感器检测食品中 $Zn^{2+}Cd^{2+}Pb^{2+}$ 含量 [J]. 食品与机械，2023，39(9)：50-56.
DING K W，DAI L L，HUANG D H，et al. Determination of $Zn^{2+}Cd^{2+}Pb^{2+}$ in food base on Bi-Co-BTC electrochemical sensor[J]. **Food & Machinery**，2023，39(9)：50-56.(in Chinese)

[2] JAVORAC D，TATOVIC S，ANDELKOVIC M，et al. Low-lead doses induce oxidative damage in cardiac tissue：subacute toxicity study in Wistar rats and Benchmark dose modelling[J]. **Food and Chemical Toxicology**，2022，161：112825.

[3] ORTIZ-ROBLES C D，CORTÉS-MONTOYA V，REYES-AGUILAR S S，et al. Low concentrations of lead disturb phenotypical markers of the inflammatory and the anti-inflammatory profile of bone marrow-derived macrophages from BALB/c mice[J]. **Toxicology**，2021，460：152885.

[4] ERCAL N，GURER-ORHAN H，AYKIN-BURNS N. Toxic metals and oxidative stress part I：mechanisms involved in metal-induced oxidative damage[J]. **Current Topics in Medicinal Chemistry**，2001，1(6)：529-539.

[5] OBENG-GYASI E. Sources of lead exposure in various countries[J]. **Reviews on Environmental Health**，2019，34(1)：25-34.

[6] JONES M M，BASINGER M A，GALE G R，et al. Effect of chelate treatments on kidney，bone and brain lead levels of lead-intoxicated mice[J]. **Toxicology**，1994，89(2)：91-100.

[7] PETTERUTI S. Reduction of lead levels in patients following a long-term，intermittent calcium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-based intravenous chelation infusions：a prospective experimental cohort[J]. **Cureus Journal of Medical Science**，2020，12(11)：e11685.

[8] JORGENSEN F M. Succimer：the first approved oral lead chelator[J]. **American Family Physician**，1993，48(8)：1496-1502.

[9] LI B L，JIN D，YU S F，et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* KLDS1.0207 for the alleviative effect on lead toxicity[J]. **Nutrients**，2017，9(8)：845.

[10] HU T，SONG J J，ZENG W Y，et al. *Lactobacillus plantarum* LP33 attenuates Pb-induced hepatic injury in rats by reducing oxidative stress and inflammation and promoting Pb excretion[J]. **Food and Chemical Toxicology**，2020，143：111533.

[11] 赵晓峰. 耐铅乳酸菌分离鉴定、吸附特性及机理的研究[D]. 呼和浩特：内蒙古农业大学，2019.

[12] 张亮，于哲，贺银凤. 具有吸附铅能力戊糖片球菌的体内安全性评价[J]. 食品与生物技术学报，2023，42(6)：49-56.
ZHANG L，YU Z，HE Y F. Safety evaluation of *Pediococcus pentosaceus* with lead adsorption capability[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**，2023，42(6)：49-56. (in Chinese)

[13] JIA H R，GENG L L，LI Y H，et al. The effects of Bt Cry1Ie toxin on bacterial diversity in the midgut of *Apis mellifera ligustica* (Hymenoptera：Apidae)[J]. **Scientific Reports**，2016，6：24664.

[14] WANG C，LI S J，HONG K，et al. The roles of different *Bacteroides fragilis* strains in protecting against DSS-induced ulcerative colitis and related functional genes [J]. **Food & Function**，2021，12(18)：8300-8313.

[15] 朱家民. 植物乳杆菌 CCFM8610 缓解食源性镉毒性的作用及机制探究[D]. 无锡：江南大学，2022.

[16] HALTTUNEN T，SALMINEN S，TAHVONEN R. Rapid removal of lead and cadmium from water by specific lactic acid bacteria [J]. **International Journal of Food Microbiology**，2007，114(1)：30-35.

[17] TEEMU H，SEPPO S，JUSSI M，et al. Reversible surface binding of cadmium and lead by lactic acid and *Bifidobacteria*[J]. **International Journal of Food Microbiology**，2008，125(2)：170-175.

[18] FENG C，LIU S S，ZHOU F K，et al. Oxidative stress in the neurodegenerative brain following lifetime exposure to lead in rats：changes in lifespan profiles[J]. **Toxicology**，2019，411：101-109.

[19] WANG J C，YANG Z J，LIN L，et al. Protective effect of naringenin against lead-induced oxidative stress in rats[J]. **Biological Trace Element Research**，2012，146(3)：354-359.

[20] HEALES S J，DAVIES S E，BATES T E，et al. Depletion of brain glutathione is accompanied by impaired mitochondrial function and decreased N-acetyl aspartate concentration[J]. **Neurochemical Research**，1995，20(1)：31-38.

[21] PEREIRA C F，OLIVEIRA C R. Oxidative glutamate toxicity involves mitochondrial dysfunction and perturbation of intracellular Ca^{2+} homeostasis[J]. **Neuroscience Research**，2000，37(3)：227-236.

[22] 封弦，翁佩芳，吴祖芳，等. 乳酸菌发酵接骨木果汁降血糖与抗氧化活性机理[J]. 食品与生物技术学报，2022，41(8)：95-103.
FENG X，WENG P F，WU Z F，et al. Preliminary study on hypoglycemic antioxidant activity and mechanism of elderberry juice fermented by lactic acid bacteria[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**，2022，41(8)：95-103. (in Chinese)

[23] CHEN L，PAN D D，ZHOU J，et al. Protective effect of selenium-enriched *Lactobacillus* on CCl4-induced liver injury in mice and its possible mechanisms[J]. **World Journal of Gastroenterology**，2005，11(37)：5795-5800.

[24] ZHANG Y，DU R T，WANG L F，et al. The antioxidative effects of probiotic *Lactobacillus casei* Zhang on the hyperlipidemic rats [J]. **European Food Research and Technology**，2010，231(1)：151-158.

[25] YAO M，SHAO X F，WEI Y Y，et al. Dietary fiber ameliorates lead-induced gut microbiota disturbance and alleviates neuroinflammation[J]. **Journal of the Science of Food and Agriculture**，2022，102(15)：6795-6803.

[26] LI Y T，LIU A F，CHEN L X，et al. *Lactobacillus plantarum* WSJ-06 alleviates neurobehavioral injury induced by lead in mice through the gut microbiota[J]. **Food and Chemical Toxicology**，2022，167：113308.

[27] LONG X Y，SUN F J，WANG Z Y，et al. *Lactobacillus fermentum* CQPC08 protects rats from lead-induced oxidative damage by regulating the Keap1/Nrf2/ARE pathway[J]. **Food & Function**，2021，12(13)：6029-6044.

[28] CHEN L，SUN M M，WU W，et al. Microbiota metabolite butyrate differentially regulates Th1 and Th17 cells' differentiation and function in induction of colitis[J]. **Inflammatory Bowel Diseases**，2019，25(9)：1450-1461.

[29] CHEN G X，RAN X，LI B，et al. Sodium butyrate inhibits inflammation and maintains epithelium barrier integrity in a TNBS-induced inflammatory bowel disease mice model[J]. **eBioMedicine**，2018，30：317-325.