DOI:10.12441/spyswjs.20240603003 [文章编号] 1673-1689(2024)10-0097-12

植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复合应用对小鼠铅中毒的缓解作用

孔庆敏 刘振国 李琴丽 张书榕 付大伟 徐 伟 马永强*

(哈尔滨商业大学食品工程学院,黑龙江 哈尔滨,150028)

摘要:合生元是由益生菌和益生元组成的微生物制剂,同时具有益生菌和益生元的功能。作者前期研究已经证实植物乳杆菌CCFM8661是一株具有良好铅毒性保护作用的菌株。水苏糖是一种优质益生元,具有调节肠道菌群、抗氧化以及排毒等生理功能。作者研究了植物乳杆菌CCFM8661和水苏糖组合的合生元对铅诱导的小鼠肝肾损伤的影响,探究其对小鼠组织生理生化指标、肠道菌群结构及粪便代谢产物的影响。结果表明,植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖的复合应用显著提高了铅中毒的缓解效果,特别是高剂量组合在降低组织铅质量分数及缓解抗氧化损伤方面效果更为显著。此外,该复配干预显著改变了特定肠道细菌的丰度,如*Ruminococcaceae* UCG-014、*Ruminococcus* 1、*Alistipes*、*Akkermansia*等;并调整了肠道菌群代谢,如影响了马尿酸、3-苯丙酸、雌马酚以及多种短链脂肪酸和氨基酸等物质含量,能对铅中毒小鼠产生潜在的积极效应。该研究表明植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复配可能成为缓解肠道铅中毒的新制剂。

关键词:植物乳杆菌;水苏糖;铅;肠道菌群;代谢产物

Alleviating Effect of *Lactobacillus plantarum* CCFM8661 Combined with Stachyose on Lead Toxicity in Mice

*KONG Qingmin LIU Zhenguo LI Qinli ZHANG Shurong FU Dawei XU Wei MA Yongqiang**

(School of Food Engineering, Harbin University of Commerce, Harbin 150028, China)

Abstract: Synbiotics is a microbial formulation composed of probiotics and prebiotics that can simultaneously exhibit the functions of both. The previous study of the author has confirmed that *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*) CCFM8661 is a strain with significant protective effects against lead toxicity. Stachyose is a high-quality prebiotic oligosaccharide, known for its physiological functions such as regulating gut microbiota, providing antioxidant effects, and aiding in detoxification. The author investigated the effects of a synbiotic combination of *L. plantarum* CCFM8661 and stachyose on alleviating liver and kidney damage induced by lead exposure in mice, and explored its impacts on physiological and biochemical indicators in mouse tissues, gut microbiota structure, and fecal metabolites. The results showed that the combined application of of *L. plantarum* CCFM8661 and stachyose significantly enhanced the alleviation of lead poisoning, with the high-dose combination showing a more pronounced effect in reducing the lead mass fraction in tissues and mitigating antioxidative damage. Moreover, the combined intervention of *L. plantarum* CCFM8661 and stachyose significantly affected the abundance of specific gut bacteria such as *Ruminococcaceae* UCG-014, *Ruminococcus* 1, *Alistipes,* and *Akkermansia*. It also modulated gut microbiota metabolism, influencing the levels of hippuric acid, 3-phenylpropionic acid, estrophin, as well as various short-chain fatty acids and amino acids,

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(32302051);哈尔滨商业大学“青年科研创新人才”培育计划项目(2023-KYYWF-1056);哈尔滨商业大学博士科研启动计划项目(22BQ83)。

通信作者:马永强(1963—),男,硕士,教授,博士研究生导师,主要从事食品化学方面的研究。E-mail:qym126@163.com

收稿日期:2024-06-03 **修回日期:**2024-07-30

which may provide potential benefits for mice with lead poisoning. These findings suggested CCFM8661 compound stachyose may serve as a novel formulation for the mitigation of intestinal lead toxicity.

Keywords: *Lactiplantibacillus plantarum*; stachyose; plumbum; intestinal flora; metabolites

铅是环境中最常见且毒性极高的重金属之一，随着全球铅的生产和消费上升，土壤和水体中铅含量增加成为一个日益严峻的问题[1]。铅通过食物链进入生物体并累积，对人体造成很大伤害[2]。铅主要通过诱导氧化应激、损害生物膜、干扰神经及其他细胞信号通路来破坏生化过程和代谢活动[3]，涉及肝、肾、肺、肠等多个器官[4]。此外，还会破坏肠道微生态平衡，引发一系列负面效应[5]。另外，铅可改变肠道菌群中拟杆菌门和厚壁菌门的相对丰度，同时也可影响放线菌门和变形菌门的相对丰度[6]。此外，铅暴露与多个属的变化相关，包括 *Turicibacter*、*Akkermansia* 和 *Bacteroides* 等[7]。

目前，主要使用螯合剂（乙二胺四乙酸钙（EDTA）、2，3-二巯基琥珀酸（DMSA）等）促进机体铅的排除[8]。尽管这些螯合剂在减轻铅中毒症状方面效果显著，但伴随着一系列副作用，包括中性粒细胞减少、血清转氨酶水平升高、胃肠道不适以及肾功能障碍等[6]。因此，寻找安全有效的铅中毒缓解方法成为该研究领域的焦点。

益生菌是一类在足量摄入后能够为机体带来生理益处的活性微生物[9]，这些微生物通过提高宿主免疫力、治疗胃肠疾病、抑制致病菌感染及改善精神健康等方面对人体健康产生积极的影响[10]。研究发现，以乳酸菌为代表的益生菌对铅中毒具有显著的治疗效果。例如，植物乳杆菌 LP33 被证实能够减轻铅暴露导致的氧化应激和炎症损伤，促进铅排泄，并有效缓解铅诱导的肝损伤[11]。因此，使用益生菌来解决铅中毒问题是一种可行的方法。

水苏糖是一种功能性低聚糖，通常不会被人体胃肠道消化分解，但可被肠道内的益生菌如双歧杆菌、乳杆菌等发酵利用，这一特性使得水苏糖具有促益生菌生长、维护肠道微生态平衡、提高肠道机能等作用[12]。此外，水苏糖还能有效抑制体内脂质过氧化反应，降低肝脏中丙二醛（malondialdehyde，MDA）的水平，并显著提高体内超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）的水平和总抗氧化能力（total antioxidant capacity，T-AOC），进而使血清中天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶水平显著降低[13]。通过影响肠道特定酶的代谢活性，水苏糖还能抑制肠道中某些有害酶的代谢活性，促进肝脏分解毒素，并通过润肠通便缩短食物在小肠内的滞留时间，从而降低小肠中铅的吸收率[12]。

研究显示，植物乳杆菌 CCFM8661 对铅具有较强的结合能力，能够促进小鼠体内铅排泄并降低氧化损伤[13]。而水苏糖作为一种优质益生元，具有调节肠道菌群、促进肠道蠕动、抗氧化以及排毒等生理功能。作者研究了不同剂量的植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖协同作用下对铅毒性的缓解作用，并探讨其对宿主肠道微生物群落及代谢产物的影响，为开发新型铅中毒治疗药物提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

植物乳杆菌 CCFM8661：江南大学食品生物技术中心菌种保藏库；无特定病原体（specific pathogen free，SPF）级雄性 C57BL/6 小鼠（8 周龄，体质量 18~22 g）：上海维通利华实验动物技术有限公司。

氯化钠、乙酸铅、EPTH、三水合乙酸铅、硝酸：国药集团化学试剂有限公司；MRS 培养基：北京路桥有限公司；水苏糖（纯度≥70%）：安徽中信康药业有限公司；谷胱甘肽（GSH）、T-AOC、SOD 检测试剂盒：南京建成生物工程研究所有限公司；粪便基因组提取试剂盒：美国 MP 公司；BCA 蛋白质测定试剂盒：南京碧云天生物技术有限公司。

1.2 仪器与设备

超高效液相色谱：Vanquish Neo 型，美国 Thermo Fisher 公司；全波长多功能自动酶标仪：MULTISCAN GO 型，美国 Thermo Fisher 公司；真空离心浓缩仪：Auto R1 型，美国 Thermo Fisher 公司；混合四级杆-离子阱质谱：Q Exactive 型，美国 Thermo Fisher 公司；石墨消解仪：SH230N 型，济南海能技术有限公司；组织破碎仪：A11 型，德国 IKA 公司；数字切片扫描仪：Pannormic MIDI 型，上海达

迈生物科技有限公司。

1.3　方法

1.3.1　菌株活化及菌悬液制备

取活化两代后的植物乳杆菌CCFM8661，按体积分数2%接入MRS液体培养基，于37 ℃培养18 h。

在4 ℃条件下，6 000 r/min离心5 min收集沉淀，随后用无菌生理盐水清洗2次，最终制成4×10^7、8×10^7、8×10^8 CFU/mL的菌悬液，加入水苏糖配制成5 mg/mL待用。

1.3.2　动物试验设计

小鼠分组与干预方案见表1。该动物试验获得江南大学伦理委员会批准（JN.No20230515c1040721[164]）。

表1　试验组别与干预方案

Table 1　Experimental groups and intervention protocols

序号	组别	干预方案
1	对照组	生理盐水0.2 mL灌胃30 d，正常饮用水
2	模型组	生理盐水0.2 mL灌胃30 d，含铅饮用水
3	DMSA组	前23 d采用生理盐水灌胃，后7 d采用0.2 mL DMSA灌胃，含铅饮用水
4	8661组	菌剂量1×10^9 CFU/d，0.2 mL灌胃30 d，含铅饮用水
5	CCFM8661+水苏糖低剂量组（8661-L+sta组）	水苏糖1 mg/d，菌剂量4×10^7 CFU/d，0.2 mL灌胃30 d，含铅饮用水
6	CCFM8661+水苏糖中剂量组（8661-M+sta组）	水苏糖1 mg/d，菌剂量8×10^7 CFU/d，0.2 mL灌胃30 d，含铅饮用水
7	CCFM8661+水苏糖高剂量组（8661-H+sta组）	水苏糖1 mg/d，菌剂量8×10^8 CFU/d，0.2 mL灌胃30 d，含铅饮用水

注：模型组、DMSA组、8661组和复配干预组中的含铅饮用水表示每日给予小鼠质量分数0.1%的乙酸铅水溶液。

1.3.3　组织中铅质量分数的测定

按照魏丽等[13]的方法，称取适量小鼠肝脏、肾脏和骨骼样品，放入消解瓶中，加入2 mL硝酸，在消解仪中加热至120 ℃并保持2 h，直至完全溶解。冷却后定容至10 mL，用0.22 μm滤膜过滤消解后的样品并稀释至合适的浓度，采用质谱法测定溶液中的铅质量分数。

1.3.4　组织病理学研究

收集小鼠肝肾组织样本后，立即用体积分数4%的多聚甲醛溶液固定24~48 h。随后，逐步对样本进行脱水、包埋、切片、染色等操作。染色完成后，使用数字切片扫描仪进行图像采集，观察切片的组织病理变化。

1.3.5　组织生理指标检测

取适量小鼠肝脏和肾脏组织进行匀浆处理，离心后收集上清液用于后续生理指标的测定。GSH、T-AOC和SOD均按照试剂盒说明书进行测定。

1.3.6　肠道菌群结构解析

按照魏丽等[13]的方法收集小鼠粪便样品，使用粪便基因组提取试剂盒提取粪便中的细菌DNA。利用细菌特异性引物对16S rDNA的V3—V4区域基因序列进行PCR扩增，并通过电泳确认扩增效果。随后，纯化、回收目标条带的DNA，并上机测序。

1.3.7　代谢产物组成分析

参考Zhang等[14]的方法，对小鼠粪便样本进行前处理，用气相色谱-质谱联用技术（GC-MS）进行非靶向代谢物的测定。

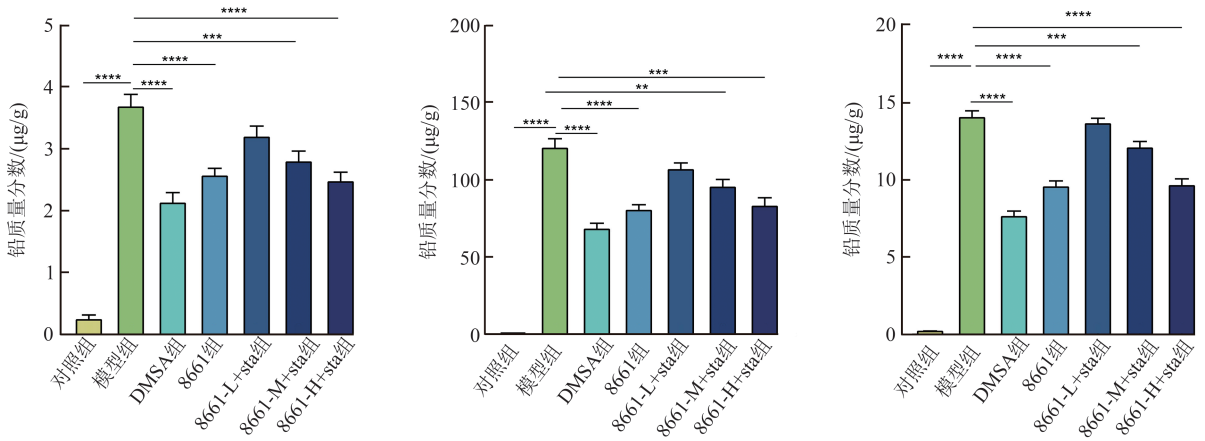
1.4　数据分析

使用GraphPad Prism 8.0.2和Microsoft Excel 2021软件进行作图，结果用平均值±标准误差表示。$P<0.05$被认为具有统计学显著性。组间比较采用单因素方差分析（ANOVA），多重比较采用Tukey's检验。

2　结果与讨论

2.1　植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复配对小鼠组织铅质量分数的影响

相比于模型组，8661组、8661-M+sta组以及8661-H+sta组均能显著降低肝脏、肾脏以及骨组织中的铅质量分数，见图1。8661-H+sta组在降低肝脏组织铅质量分数方面的效果与DMSA组相当，表明植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复配能有效减少铅在体内的蓄积。研究表明，特定乳酸菌能迅速与铅结合，这种生物吸附是稳定的，不易解吸。值得注意的是，乳酸菌与铅的结合能力具有明显的剂量依赖性，植物乳杆菌CCFM8661的剂量与降低铅质量分数的效果呈



—P<0.001；*—P<0.000 1。 **—P<0.01；***—P<0.001；****—P<0.000 1。 ***—P<0.001；****—P<0.000 1。

(a) 肝脏中铅质量分数 (b) 骨组织中铅质量分数 (c) 肾脏中铅质量分数

图 1 植物乳杆菌 CCFM8661 水苏糖复配干预下的小鼠组织铅质量分数变化

Fig. 1 Changes of lead mass fraction in mouse tissues after intervention with *L. plantarum* CCFM8661 and stachyose combination

正相关，这可能与其在体内对铅的结合能力有关[15-16]。

2.2 植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配对小鼠肝肾氧化损伤及病理变化的影响

铅暴露会导致体内多个与氧化还原反应相关的指标发生明显变化，其中包括 GSH、T-AOC 和 SOD[17]。小鼠肝肾氧化损伤及病理变化结果见图 2 和图 3，铅中毒导致小鼠肝脏及肾脏中 GSH、T-AOC 的质量摩尔浓度以及 SOD 酶活力显著降低。8661-H+sta 组在提高小鼠肝脏中 SOD 酶活力及 T-AOC 质量摩尔浓度方面表现出显著效果，增强了小鼠肝脏的抗氧化能力，且效果优于 8661 组，见图 2(a)~(c)；在肾脏组织中，仅 8661-H+sta 组和 8661 组能够提高 GSH 质量摩尔浓度和 SOD 酶活力，但其效果不如在肝脏组织中显著，见图 2(d)~(f)。

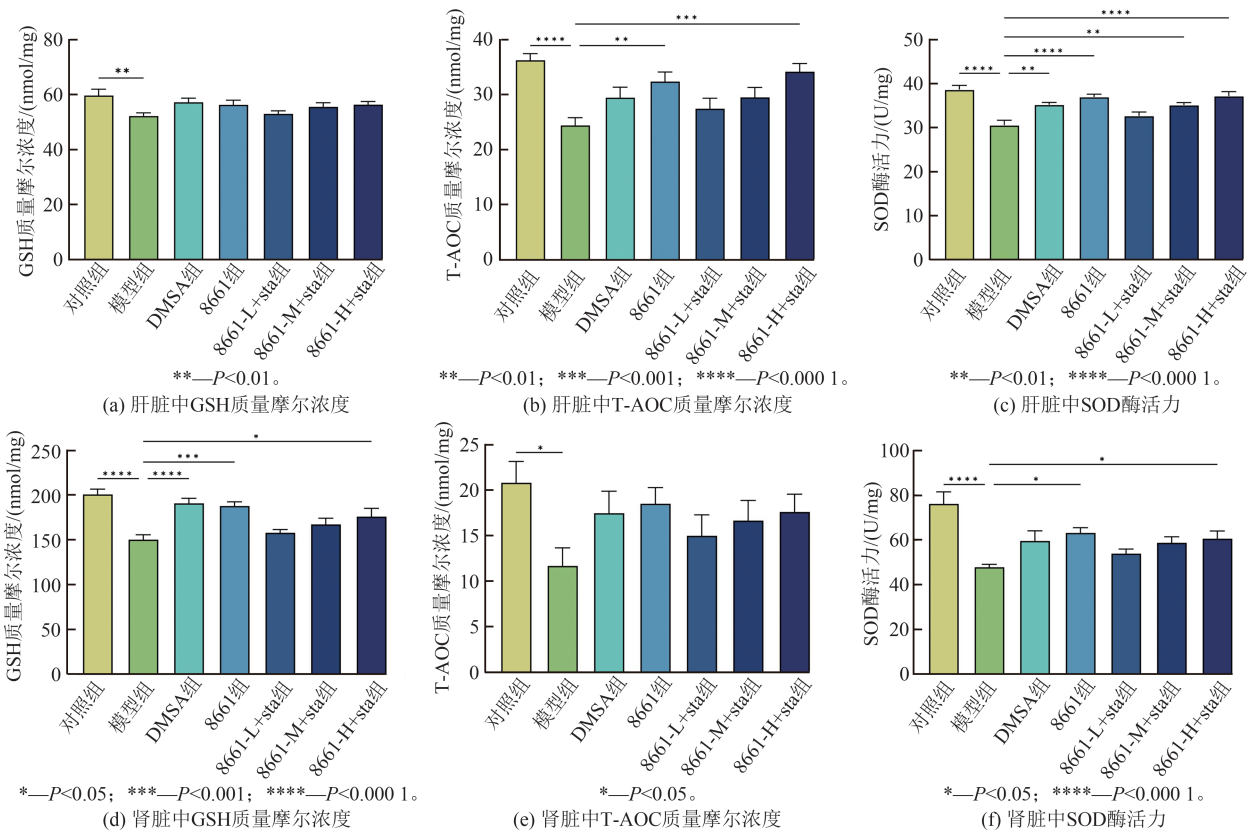
此外，还深入研究了植物乳杆菌 CCFM8661 对铅中毒所引发的组织病理变化的作用。铅暴露之后，观察到肝脏中出现了轻微的小叶内肝细胞坏死及淋巴细胞的浸润现象，并且细胞质的整体结构呈现出较为松弛的状态。在 8661-L+sta 组中，肝脏的病变情况没有明显好转的迹象。然而，在 8661-H+sta 组以及 8661 组中，肝脏的细胞坏死和炎症反应得到了明显缓解，见图 3(a)。至于肾脏组织的变化，铅暴露造成肾小球和间质区域的毛细血管明显充血，8661-L+sta 组和 8661-M+sta 组的肾组织出现了大量淤血，而 8661-H+sta 组和 8861 组干预能够显著改善肾组织的淤血情况，见图 3(b)。

综上所述，8661-H+sta 组能有效缓解铅中毒导致的氧化应激异常状况。这可能是由于水苏糖较强的抗氧化活性，它不仅能够显著提高血液中 SOD 的酶活力，缓解由自由基引起的氧化应激反应，从而延缓机体衰老，而且还能增强机体排毒功能，促进重金属铅的排出[18]。同时，植物乳杆菌 CCFM8661 能够缓解由铅中毒诱导的氧化应激反应，具有良好的抗氧化作用且具有明显的剂量依赖性。因此，植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配比单独使用植物乳杆菌 CCFM8661 能更有效地缓解铅中毒所造成的氧化损伤。

2.3 植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配对小鼠肠道菌群的作用

采用 Shannon、Chao1 和 Richness 指数表征 α 多样性，结果见图 4(a)~(c)，铅中毒显著降低了小鼠肠道菌群的丰富度。与模型组相比，8661-H+sta 组的菌群丰富度明显提高，使铅暴露造成的菌群丰富度降低至未暴露组水平。这一结果表明植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配具有恢复铅造成的物种丰富度降低方面的潜力。β 多样性的结果进一步揭示了 8661-H+sta 组与模型组在肠道菌群组成上有明显不同，见图 4(d)~(f)。进一步分析干预阶段肠道菌群的差异性，结果表明试验中存在显著不同的物种，见图 4(g)。

在门水平上，植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配组引起了多个菌门丰度的变化，见图 5。



**—P<0.01。
(a) 肝脏中GSH质量摩尔浓度

—P<0.01；*—P<0.001；****—P<0.000 1。
(b) 肝脏中T-AOC质量摩尔浓度

—P<0.01；**—P<0.000 1。
(c) 肝脏中SOD酶活力

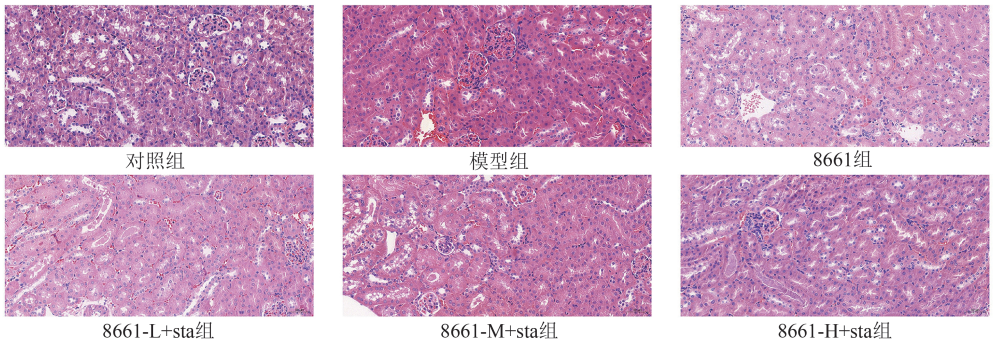
*—P<0.05；***—P<0.001；****—P<0.000 1。
(d) 肾脏中GSH质量摩尔浓度

*—P<0.05。
(e) 肾脏中T-AOC质量摩尔浓度

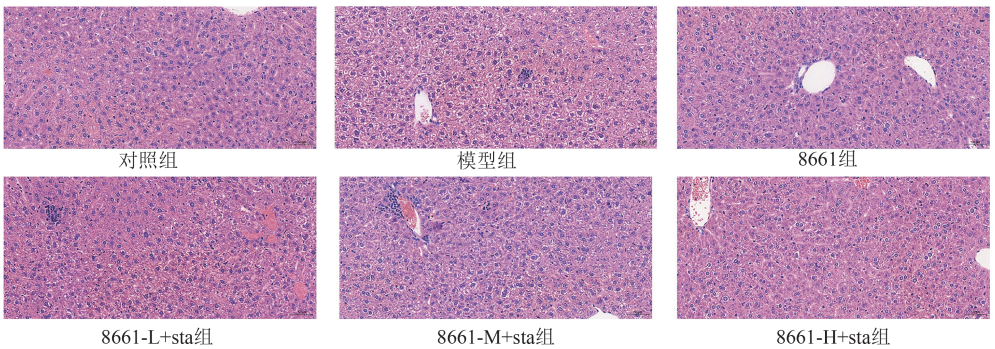
*—P<0.05；****—P<0.000 1。
(f) 肾脏中SOD酶活力

图 2　植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配对小鼠肝肾氧化指标的影响

Fig. 2　Effects of *L. plantarum* CCFM8661 and stachyose combination on the oxidative markers in the liver and kidney of mice



(a) 肝脏病理



(b) 肾脏病理

图 3　植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配对小鼠肝肾组织病理的影响

Fig. 3　Effects of *L. plantarum* CCFM8661 and stachyose combination on kidney and liver histopathology in mice

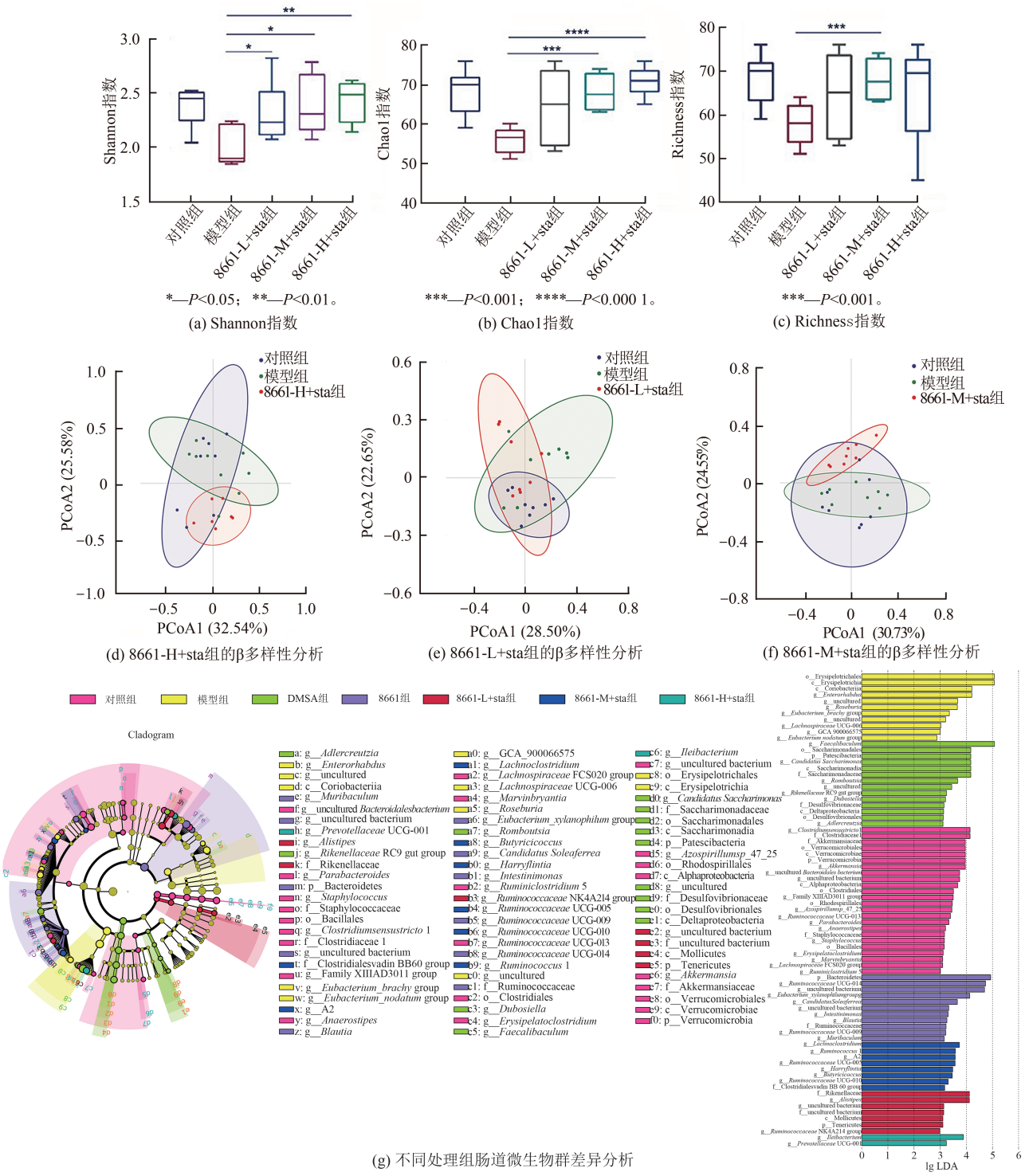


图 4　植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配对铅暴露小鼠肠道微生物群差异分析

Fig. 4　Differential analysis of gut microbiota in lead-exposed mice treated with *L. plantarum* CCFM8661 and stachyose combination

聚类分析结果显示，在门水平上，对照组、模型组和复配组中丰度最高为厚壁菌门、拟杆菌门和线菌门。相较于模型组，植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配组在厚壁菌门丰度上没有显著变化，而 8661-L+sta 组能显著提高拟杆菌门的丰度，8661-H+sta 组则能显著增加放线菌门的丰度。值得注意的是，8661 组和对照组均显示出厚壁菌门的丰度高于拟杆菌门，这与相关研究结果一致[18]。厚壁菌门和拟杆菌门是人体胃肠道中占主导地位的细菌，它们的相对丰度变化能够反映

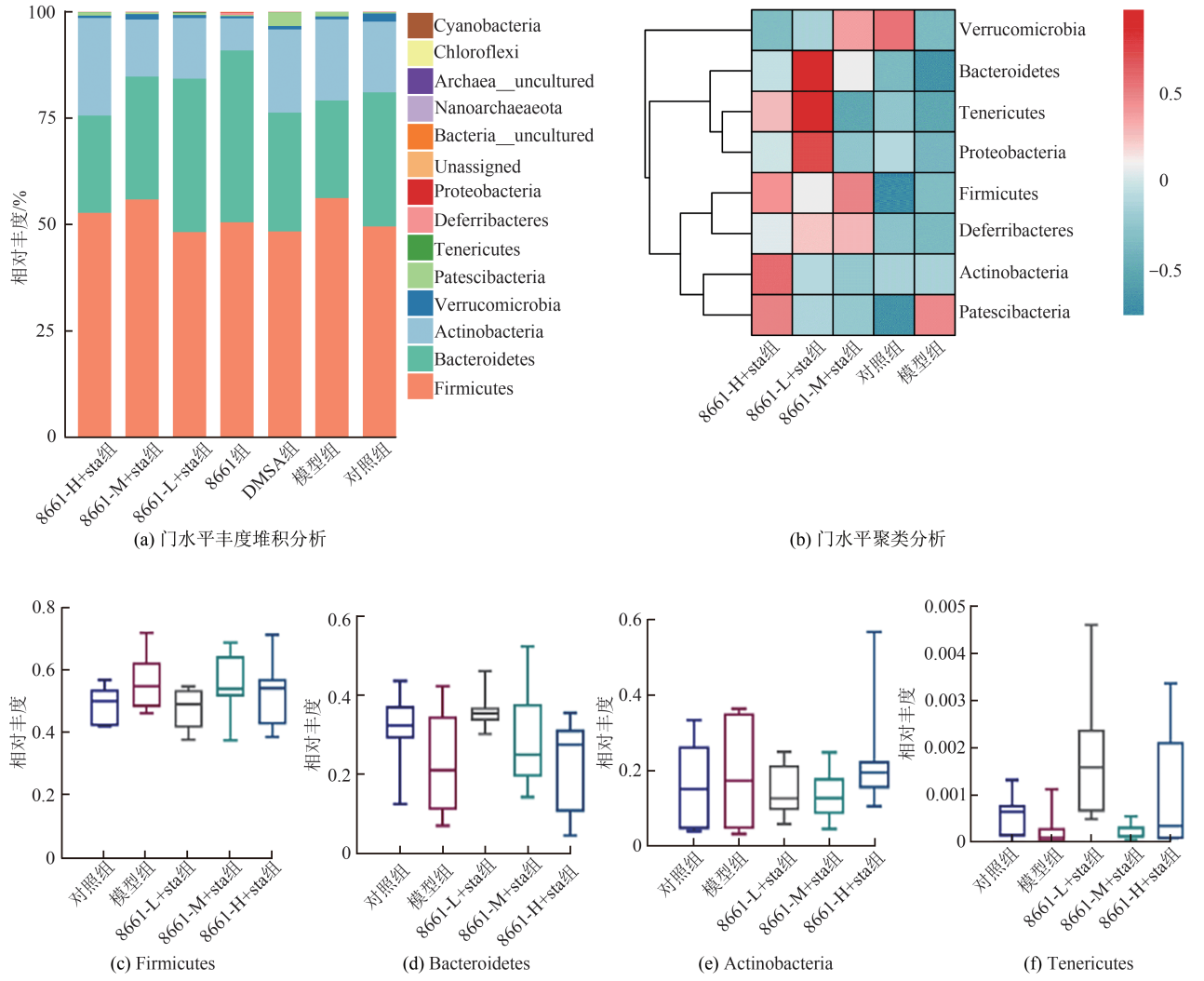


图5　植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复配对铅暴露小鼠肠道微生物群在门水平上的影响

Fig. 5　Effect of *L. plantarum* CCFM8661 and stachyose combination on intestinal microbiota at the phylum level in lead-exposed mice

出肠道菌群总体结构的变化。高厚壁菌门与拟杆菌门的比值（F/B值）的变化通常与代谢异常有关，也有报道称与铅暴露有关。异常的F/B值会导致多种不良后果，而重新平衡F/B值有助于缓解铅诱导的损伤。据报道，水苏糖是一种能调控机体新陈代谢，促进多形拟杆菌及格氏副拟杆菌生长与定植的微生态制剂[19]。该研究中，益生菌与水苏糖复配干预后F/B值下降，表明益生菌通过与水苏糖复配干预可能是通过调节肠道微生物群来减轻铅诱导的损伤。

在属水平上，植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复配引起了多个细菌属丰度的变化，包括*Enterorhabdus*、*Faecalibaculum*、*Alistipes*、*Akkermansia*、*Ruminococcaceae* UCG-014、*Turicibacter*等，见图6。属水平聚类分析显示，与模型组相比，8661-L+sta组显著增加了*Alistipes*和*Adlercreutzia*的丰度。*Alistipes*属于拟杆菌门，其丰度的增加与门水平分析的结果一致。*Adlercreutzia*属于放线菌门，参与糖、脂等物质的代谢。已有研究显示，在糖脂代谢异常的小鼠模型中，*Adlercreutzia*的水平明显降低[20]，而该研究中*Adlercreutzia*水平的增加可能有助于糖脂代谢的恢复，增加体内铅的排出量，减轻铅诱导的损伤。铅暴露还导致了*Ruminococcaceae* UCG-014及*Ruminococcus* 1这两个瘤胃球菌属的细菌丰度下降，但不同剂量植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复配均能提高这2个菌属的丰度。据报道，活泼瘤胃球菌可通过协同代谢母乳中的低聚糖来促进双歧杆菌的生长[21]。此外，瘤胃球菌还具有恢复$CD8^+$T细胞的肿瘤免疫监视功能[22]、改善肥胖及调节代谢功能[23]。8661-M+sta组可明显上调

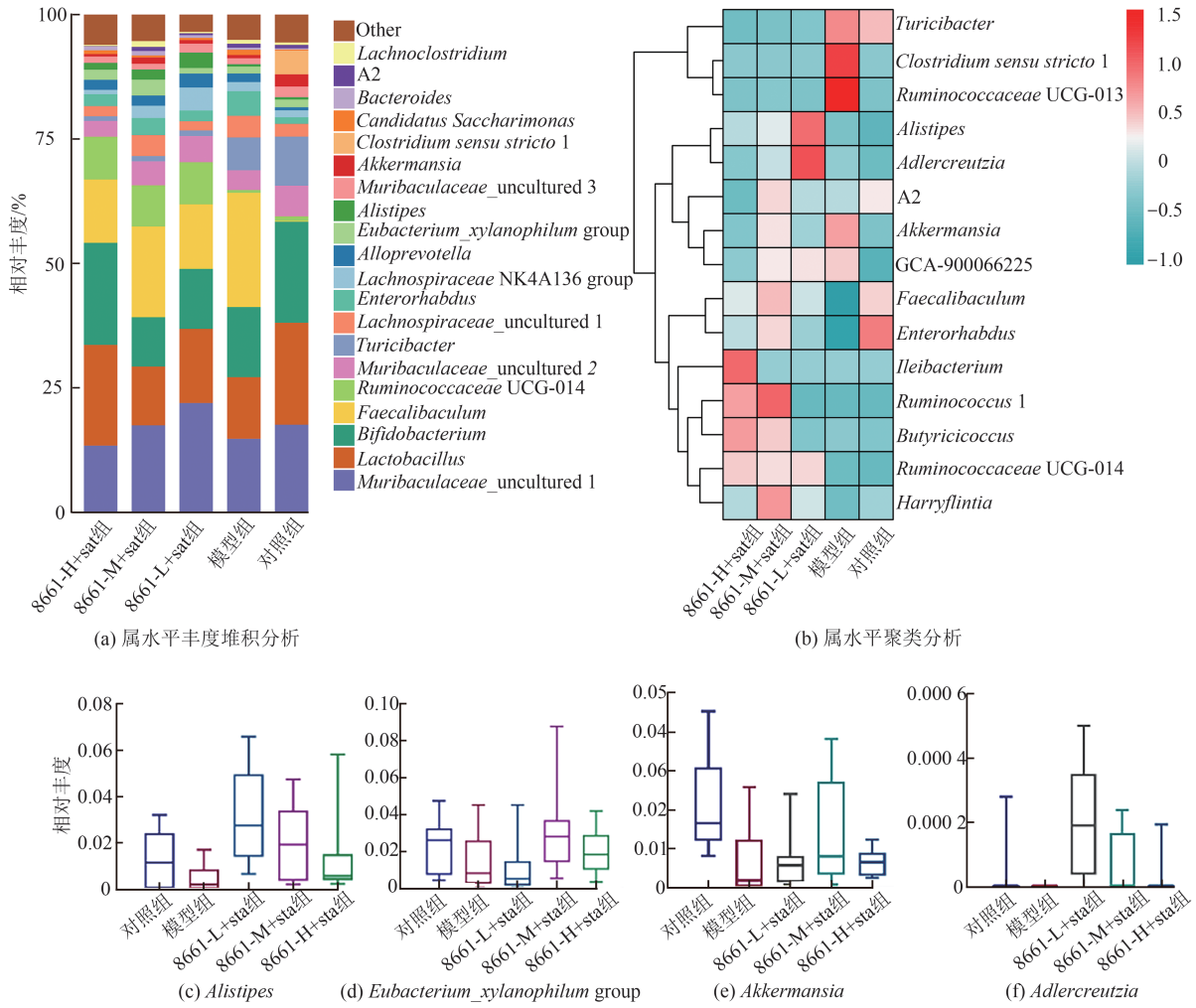


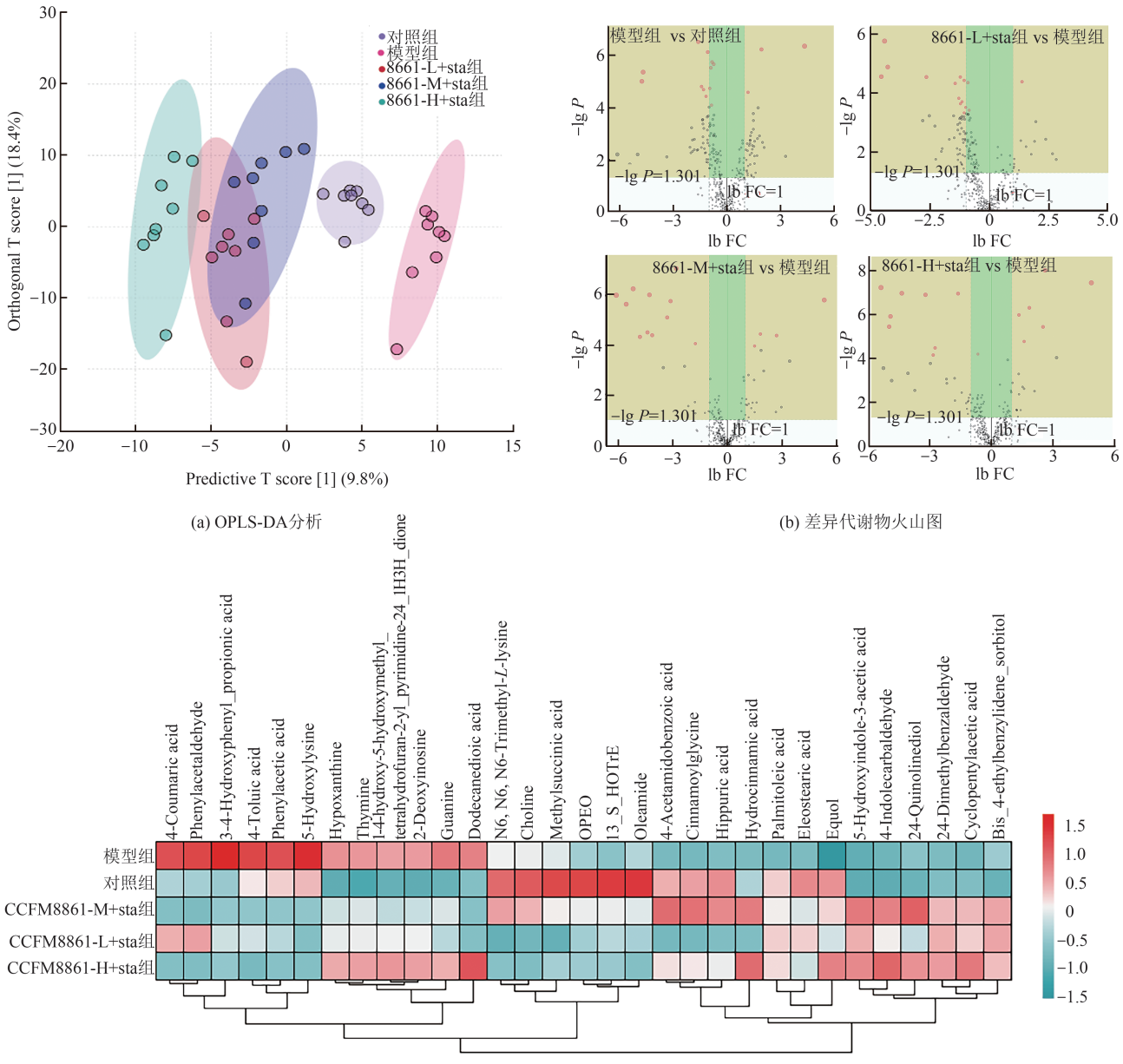
图 6　植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配对铅暴露小鼠肠道微生物群在属水平上的影响

Fig. 6　Effect of *L. plantarum* CCFM8661 and stachyose combination on intestinal microbiota at the genus level in lead-exposed mice

Akkermansia 丰度，使其接近于对照组。*Akkermansia* 是一种能够调节机体免疫功能和具有抗炎作用的新型益生菌，能够促进肠道上皮细胞的损伤愈合和细胞间紧密连接蛋白的分泌，减少肠上皮细胞的通透性，进而改善肠黏膜屏障功能。研究表明，水苏糖能够增加小鼠肠道中 *Akkermansia* 的相对丰度，改善其不良反应[24]。

2.4　植物乳杆菌 CCFM8661 对小鼠粪便代谢组成的影响

OPLS-DA 分析结果见图 7(a)，不同剂量植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配组和模型组在粪便代谢物方面存在显著差异，这种差异随着剂量增加而变大，见图 7(b)、(c)。通过 *t* 检验对粪便代谢物进一步分析。基于 FC（倍数变化）>2 或 FC<0.5，*P*>0.05 以及 VIP>1 的标准，鉴定出 31 种差异代谢物，结果见表 2。对这些差异代谢物的分析发现，雌马酚、马尿酸、3-苯丙酸、N-肉桂酰甘氨酸、5-羟赖氨酸、油酸酰胺等发生了变化。雌马酚是一种由小肠和结肠远端的特定肠道微生物群产生的黄豆苷元代谢产物，具有显著的抗氧化活性，并被证实具有抗癌和抗衰老作用。小鼠粪便中雌马酚含量的增加，可能有利于缓解铅导致的氧化应激[25]。短链脂肪酸是肠道微生物代谢过程中产生的一种重要代谢产物，在维持身体健康方面发挥着关键作用。马尿酸是菌群和宿主之间的共代谢产物，与代谢健康呈正相关，能够改善宿主的糖耐量并增强胰岛素分泌[26]。植物乳杆菌 CCFM8661 与水苏糖复配组使马尿酸水平升高，可能有利于机体代谢，从而促进铅的排出。3-苯丙酸作为马尿酸的前体分子，其升高表明生物合成途径与马尿酸水平呈正相关，这与



(a) OPLS-DA分析　　(b) 差异代谢物火山图

(c) 差异代谢物丰度分析

图7　小鼠粪便中的差异代谢物

Fig. 7　Differential metabolites in mouse feces

相关报道的结果一致。植物乳杆菌CCFM8661的干预影响了肠道中赖氨酸和甘氨酸的生物合成和降解过程。虽然铅中毒对氨基酸代谢的影响机制尚不完全清楚，但机体对各种毒性物质的响应都存在着氨基酸紊乱这一共同规律[13]。由于植物乳杆菌CCFM8661减轻了铅对小鼠肠道内氨基酸代谢的负面影响，从而有助于保持肠道的正常功能和机体健康。

2.5　粪便差异代谢物与肠道菌群的相关性分析

相关性分析结果见图8，*Ruminococcaceae* UCG-014、*Ruminococcus* 1、*Alistipes*、*Akkermansia*等关键菌属与多个差异代谢物之间存在显著的相关性。这表明，植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复配缓解铅引起的代谢物差异可能与其对这些特定菌属的保护作用有关。

哺乳动物肠道中的微生物群落与宿主之间存在着复杂的共生关系，它们共同维持宿主的健康。瘤胃球菌属作为肠道微生物共生体系中的关键成员，负责降解复杂的多糖并将其转化为宿主可利用的营养物质[27]。这些细菌通过发酵抗性淀粉来

表2 共同差异代谢物

Table 2 Common differential metabolites

序号	共同差异代谢物	模型组 vs对照组 变化情况	8661-L+sta组 vs 模型组 变化情况	8661-M+sta组 vs 模型组 变化情况	8661-H+sta组 vs 模型组 变化情况
1	2,4-二羟基喹啉	↑	↑	↑	↑
2	次黄嘌呤	↑	↓	↓	↓
3	胸腺嘧啶	↑	↓	↓	—
4	鸟嘌呤	↑	↓	↓	↓
5	4-吲哚甲醛	—	↑	↑	↑
6	苯乙醛	↑	↓	↓	↓
7	单氢过氧多不饱和脂肪酸	↓	↑	↑	—
8	十二烷二酸	↑	↓	↓	↑
9	油酸酰胺	↓	—	↑	↓
10	对羟基苯丙酸	↑	↓	↓	↓
11	5-羟赖氨酸	↑	↓	↓	↓
12	双(4-乙基亚苯亚甲基)山梨糖醇	↑	↑	↑	↑
13	胆碱	↓	↓	↑	↓
14	N-肉桂酰甘氨酸	↓	—	↑	↑
15	雌马酚	↓	↓	↓	↑
16	N6,N6-三甲基-*L*-赖氨酸	↓	↓	↑	↓
17	棕榈油酸	↓	↑	↑	↑
18	苯乙酸	↑	↓	↓	↓
19	*α*-酮酸	↓	↑	↑	↑
20	1-((2*R*,4*R*,5*S*)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	↑	↓	↓	—
21	2,4-二甲基苯甲醛	—	↑	↑	↑
22	2'-脱氧腺苷	↑	↓	↓	—
23	4-乙酰氨基苯甲酸	↓	—	↑	↑
24	4-羟基肉桂酸	↑	↓	↓	↓
25	对甲基苯甲酸	↑	↓	↓	↓
26	5-羟基吲哚-3-乙酸	—	↑	↑	↑
27	环戊乙酸	↓	↑	↑	↑
28	马尿酸	↓	—	↑	↑
29	3-苯丙酸	↓	—	↑	↑
30	甲基丁二酸	↓	↓	↑	↓
31	辛基酚聚氧乙烯醚	↓	—	↑	—

注:“↑”代表相对丰度上调;“↓”代表相对丰度下调;“—”代表检测过而未发现。

促进短链脂肪酸的产生,从而对人体健康产生积极作用。特别是瘤胃球菌能通过释放葡萄糖交叉喂养周围其他细菌,如多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)[28]。瘤胃球菌还可通过合作代谢母乳寡糖从而促进双歧杆菌的生长[20]。研究表明,丁酸水平在富含布氏瘤胃球菌的宿主中较高,与产丁酸菌的丰度无关,这表明瘤胃球菌可能自身也具备较强的产生短链脂肪酸的能力。通过相关性分析发现,瘤胃球菌属与3-苯丙酸之间存在显著关联,而3-苯丙酸作为马尿酸的前体分子,其水平与马尿酸呈正相关。马尿酸是一种由肠道菌群和宿主共同代谢产生的重要产物,高水平的马尿酸与代谢相关。此外,油酸酰胺是一种具有抑制炎症活性和抗氧化活性的不饱和脂肪酰胺[29],*Akkermansia*与油酸酰胺之间也存在一定的相关性,这在一定程度上反映了植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复配可通过调节肠道菌群及其代谢物来缓解铅毒性。

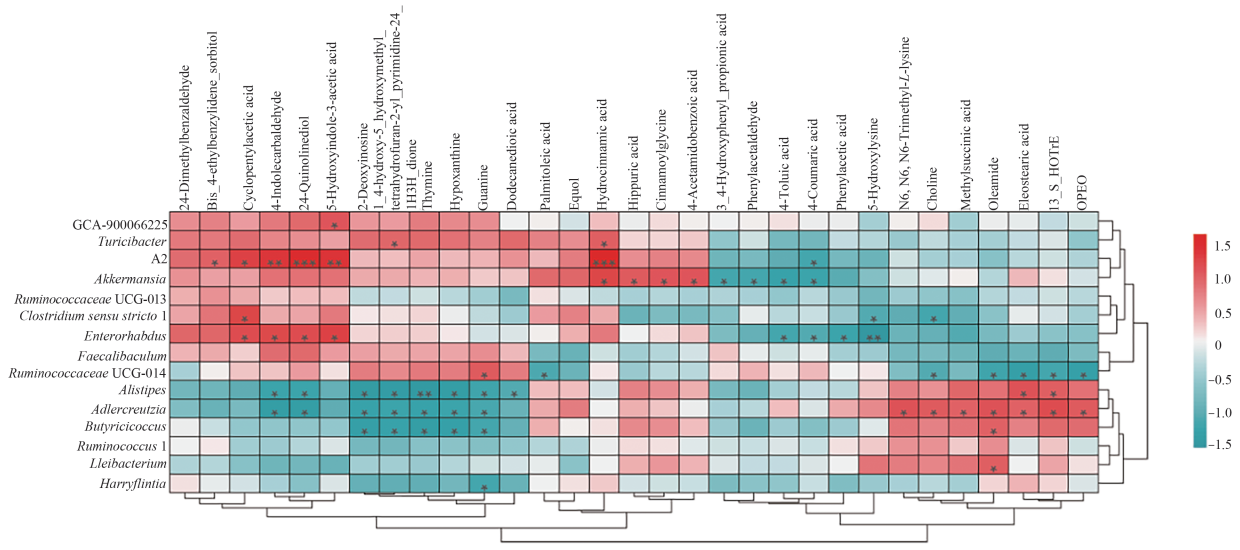


图8　共有差异肠道菌属与代谢物的关联性分析

Fig. 8　Correlation analysis of common different bacteria genera and metabolites

3　结论

植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复配显著提高了其缓解铅毒性的能力，尤其是在高剂量时，其降低组织内铅质量分数及减轻组织氧化损伤的效果尤为明显。此外，植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复配显著调整了*Ruminococcaceae* UCG-014、*Ruminococcus* 1、*Alistipes*、*Akkermansia*等肠道关键细菌的丰度，进而影响了肠道菌群代谢活动。改变了马尿酸、3-苯丙酸、雌马酚以及多种短链脂肪酸和氨基酸等重要代谢物的含量，这些变化可能对铅中毒小鼠产生积极的保护作用。该研究表明植物乳杆菌CCFM8661与水苏糖复合应用可能成为一种缓解肠道铅中毒的新制剂。

参考文献

[1] MAHAR A，WANG P，LI R H，et al. Immobilization of lead and cadmium in contaminated soil using amendments：a review[J]. Pedosphere，2015，25(4)：555-568.

[2] MAJUMDER A K，AL NAYEEM A，ISLAM M，et al. Critical review of lead pollution in Bangladesh [J]. Journal of Health & Pollution，2021，11(31)：210902.

[3] KASTEN-JOLLY J，HEO Y，LAWRENCE D A. Impact of developmental lead exposure on splenic factors[J]. Toxicology and Applied Pharmacology，2010，247(2)：105-115.

[4] YU L L，YU Y Q，YIN R J，et al. Dose-dependent effects of lead induced gut injuries：an *in vitro* and *in vivo* study[J]. Chemosphere，2021，266：129130.

[5] YU L L，DUAN H，YU Y Q，et al. Dose-dependent effects of chronic lead toxicity *in vivo*：focusing on trace elements and gut microbiota[J]. Chemosphere，2022，301：134670.

[6] WU J F，WEN X W，FAULK C，et al. Perinatal lead exposure alters gut microbiota composition and results in sex-specific bodyweight increases in adult mice [J]. Toxicological Sciences，2016，151(2)：324-333.

[7] LIU X Y，ZHANG J H，SI J，et al. What happens to gut microorganisms and potential repair mechanisms when meet heavy metal(loid)s[J]. Environmental Pollution，2023，317：120780.

[8] FLORA S J S，JAIN K，PANGHAL A，et al. Chemistry，pharmacology，and toxicology of monoisoamyl dimercaptosuccinic acid：a chelating agent for chronic metal poisoning[J]. Chemical Research in Toxicology，2022，35(10)：1701-1719.

[9] KUMAR R，SOOD U，GUPTA V，et al. Recent advancements in the development of modern probiotics for restoring human gut microbiome dysbiosis [J]. Indian Journal of Microbiology，2020，60(1)：12-25.

[10] XIA Y J，CHEN Y，WANG G Q，et al. *Lactobacillus plantarum* AR113 alleviates DSS-induced colitis by regulating the TLR4/MyD88/NF-κB pathway and gut microbiota composition[J]. Journal of Functional Foods，2020，67：103854.

[11] 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.

[12] LI T，LU X S，YANG X B. Stachyose-enriched α-galacto-oligosaccharides regulate gut microbiota and relieve constipation in mice [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2013，61(48)：11825-11831.

[13] 魏丽，张雨雁，白俊英，等. 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[J]. 食品与生物技术学报，2024，43(4)：81-89.
WEI L，ZHANG Y Y，BAI J Y，et al. Dose effect of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 in alleviating heavy metal lead-induced liver and kidney injury in mice[J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2024，43(4)：81-89.(in Chinese)

[14] ZHANG R J，ZHAO Y，SUN Y F，et al. Isolation，characterization，and hepatoprotective effects of the raffinose family oligosaccharides from *Rehmannia glutinosa* Libosch[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2013，61(32)：7786-7793.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 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.

[18] HUANG Y，LI D，WANG C，et al. Stachyose alleviates corticosterone-induced long-term potentiation impairment *via* the gut-brain axis[J]. Frontiers in Pharmacology，2022，13：799244.

[19] WU T R，LIN C S，CHANG C J，et al. Gut commensal *Parabacteroides goldsteinii* plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from *Hirsutella sinensis*[J]. Gut Microbiota，2019，68(2)：248-262.

[20] LU H Q，YOU Y T，ZHOU X H，et al. *Citrus reticulatae pericarpium* extract decreases the susceptibility to HFD-induced glycolipid metabolism disorder in mice exposed to azithromycin in early life [J]. Frontiers in Immunology，2021，12：774433.

[21] LOU Y C，RUBIN B E，SCHOELMERICH M C，et al. Infant microbiome cultivation and metagenomic analysis reveal *Bifidobacterium* 2'-fucosyllactose utilization can be facilitated by coexisting species [J]. Nature Communications，2023，14(1)：7417.

[22] LE ROY T，MOENS DE HASE E，VAN HUL M，et al. *Dysosmobacter welbionis* is a newly isolated human commensal bacterium preventing diet-induced obesity and metabolic disorders in mice[J]. Gut Microbiota，2022，71(3)：534-543.

[23] ZHANG X S，YU D，WU D，et al. Tissue-resident Lachnospiraceae family bacteria protect against colorectal carcinogenesis by promoting tumor immune surveillance[J]. Cell Host & Microbe，2023，31(3)：418-432.

[24] XI M L，ZHAO S L，GE W P，et al. Effects of stachyose on the intestinal microbiota and barrier in antibiotic-treated mice[J]. Journal of Functional Foods，2021，83：104493.

[25] GONG Y N，LV J P，PANG X Y，et al. Advances in the metabolic mechanism and functional characteristics of equol[J]. Foods，2023，12(12)：2334.

[26] BRIAL F，CHILLOUX J，NIELSEN T，et al. Human and preclinical studies of the host-gut microbiome co-metabolite hippurate as a marker and mediator of metabolic health[J]. Gut Microbiota，2021，70(11)：2105-2114.

[27] REAU A J，SUEN G. The *Ruminococci*：key symbionts of the gut ecosystem[J]. Journal of Microbiology，2018，56(3)：199-208.

[28] RANGARAJAN A A，CHIA H E，AZALDEGUI C A，et al. *Ruminococcus bromii* enables the growth of proximal *Bacteroides thetaiotaomicron* by releasing glucose during starch degradation [J]. Microbiology，2022，168(4)：001180.

[29] REYES-SOTO C Y，VILLASECA-FLORES M，OVALLE-NOGUEZ E A，et al. Oleamide reduces mitochondrial dysfunction and toxicity in rat cortical slices through the combined action of cannabinoid receptors activation and induction of antioxidant activity [J]. Neurotoxicity Research，2022，40(6)：2167-2178.

（责任编辑：闫林红）