基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003785

小建中颗粒通过调节肠道菌群修复肠道屏障抑制食物过敏

张云洁[1]，于泳璐[1]，万　冲[1]，徐　宁[1]，肖培伦[2]，谢　海[1]，刘梅芳[1]，徐灵芝[1]
（1.山东第二医科大学基础医学院山东省高等学校免疫微环境与炎症性疾病研究特色实验室，潍坊　261053；
2.山东第二医科大学基础医学院解剖学教研室，潍坊　261053）

【摘　要】目的：研究小建中颗粒对食物过敏（food allergy，FA）的抑制作用，并分析肠道菌群和闭锁连接蛋白-1（zonula occluden-1，ZO-1）、闭锁蛋白（Occludin）探讨相关机制。**方法：**24只SPF级雌性BALB/c小鼠随机分为正常组、模型组、预防组、治疗组，每组6只。首次激发前3 d，预防组以标准剂量[5.85 g/(kg·d)]小建中颗粒灌胃，至末次激发前4 h；治疗组过敏评分后给予2倍剂量小建中颗粒3 d；其他组给予等体积蒸馏水灌胃。实验终点，行过敏评分、测肛温；流式检测肠系膜淋巴结（mesenteric lymph nodes，MLN）嗜酸性粒细胞和肥大细胞，甲苯胺蓝染色空肠组织肥大细胞，免疫组织化学法检测ZO-1、Occludin的表达；16S rRNA测序检测肠内容物菌群，高效液相色谱-质谱法分析空肠灌洗液短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）含量。**结果：**与模型组相比，预防组和治疗组过敏评分（P=0.000，P=0.000）和肛温差下降（P=0.002，P=0.000），MLN嗜酸性粒细胞和肥大细胞比例减少（P=0.000，P=0.002；P=0.000，P=0.000），空肠肥大细胞浸润减少（P=0.000，P=0.000）。与正常组相比，模型组厚壁菌门丹毒丝菌科和苏黎世杆菌属相对丰度增加，而预防组和治疗组丹毒丝菌科和苏黎世杆菌属消失，紫单胞菌科相对丰度增加。与正常组相比，模型组空肠灌洗液丙酸盐含量减少（P=0.014），与模型组相比，预防组空肠灌洗液丙酸盐含量增加（P=0.024），治疗组明显增加（P=0.008）。模型组ZO-1表达下调（P=0.010），Occludin表达明显下调（P=0.002），而预防组和治疗组ZO-1、Occludin表达恢复正常（P=0.001，P=0.013；P=0.025，P=0.015）。**结论：**小建中颗粒可改变肠道菌群组成和丰度，增加短链脂肪酸浓度，上调ZO-1、Occludin的表达，促进肠道屏障修复，抑制FA。

【关键词】小建中颗粒；食物过敏；肠道菌群；短链脂肪酸；闭锁连接蛋白-1
【中图分类号】R392.8　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-04-21

Xiaojianzhong Granule inhibits food allergy by regulating gut microbiota and repairing intestinal barrier

Zhang Yunjie[1], Yu Yonglu[1], Wan Chong[1], Xu Ning[1], Xiao Peilun[2], Xie Hai[1], Liu Meifang[1], Xu Lingzhi[1]
(1. Key Laboratory of Immune Microenvironment and Inflammatory Disease Research in Universities of Shandong Province, School of Basic Medical Sciences, Shandong Second Medical University; 2. Department of Anatomy, School of Basic Medical Science, Shandong Second Medical University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the inhibitory effect of Xiaojianzhong Granule (XJZG) on food allergy (FA) and related mechanisms in terms of gut microbiota, zonula occluden-1 (ZO-1), and Occludin. ***Methods*:** A total of 24 specific pathogen-free female BALB/c mice were randomly divided into normal group, model group, prevention group, and treatment group, with 6 mice in each group. The mice in the prevention group were given XJZG by gavage at a standard dose of 5.85 g/kg/day from 3 days before the first challenge till 4 hours before the last challenge; the mice in the treatment group were given XJZG at the double dose for 3 days based on the allergy score; the mice in the other groups were given an equal volume of distilled water by gavage. At the end of the experiment, allergy score and anal temperature were measured; flow cytometry was used to measure eosinophils and mast cells in mesenteric lymph nodes (MLNs); toluidine blue staining was performed for mast cells in jejunal tissue; immunohistochemistry was used to measure the expression of ZO-1 and Occludin; 16S rRNA sequencing was performed to analyze the microbiota in the intestinal content; high-performance liquid chromatography-mass spectrometry was used to measure the content of short-chain fatty acids (SCFAs) in jejunal

作者介绍：张云洁，Email：2100914868@qq.com，研究方向：过敏反应与免疫学。
通信作者：徐灵芝，Email：xxllzz2006@126.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81701590）；山东省高等学校“青创科技支持计划”资助项目（编号：2021KJ106）；大学生创新创业训练计划资助项目（编号：X2022023）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250303.1203.004（2025-03-04）

lavage fluid. ***Results***: Compared with the model group, the prevention group and the treatment group had significant reductions in allergy score (P=0.000, P=0.000), anal temperature (P=0.002, P=0.000), the proportion of eosinophils and mast cells in MLNs (P<0.05), and mast cell infiltration in jejunal tissue (P=0.000, P=0.000). Compared with the normal group, the model group had significant increases in the relative abundances of Erysipelaceae and Turicibacter, while the prevention group and the treatment group had disappearance of Erysipelaceae and Turicibacter and an increase in the relative abundance of Porphyromonadaceae. Compared with the normal group, the model group had a significant reduction in the content of propionate in jejunal lavage fluid (P=0.014), and compared with the model group, the prevention group had a significant increase in the content of propionate in jejunal lavage fluid (P=0.024), as well as a significant increase in the treatment group (P=0.008). In the model group, the expression of ZO-1 was downregulated (P=0.010), and the expression of Occludin was significantly downregulated (P=0.002), while the expression of ZO-1 and Occludin returned to normal levels in the prevention group and the treatment group (P=0.001, P=0.013; P=0.025, P=0.015). ***Conclusion***: XJZG can change the composition and abundance of gut microbiota, increase the concentration of SCFAs, upregulate the expression of ZO-1 and Occludin, promote the repair of intestinal barrier, and inhibit food allergy.

【Key words】Xiaojianzhong Granule; food allergy; gut microbiota; short-chain fatty acids; zonula occluden-1

食物过敏（food allergy，FA）是一个全球性公共卫生问题，影响多达10%的人口[1]。1项研究显示食物过敏影响着近11.1%的儿童[2]，FA表现为多种症状，并不局限于消化道，重者甚至发生休克[3]。临床常用抗组胺药、糖皮质激素等对症治疗，特异性过敏原疗法有一定效果[4-5]，亟需发展安全有效的疗法。

国医大师王琦等[6]从中医角度构建了过敏体质相关理论。过敏体质在人群中占比4.97%，易发生过敏性疾病，现代中医药专家学者多从调节体质、扶正祛邪角度治疗[7]。18.87%脾虚泻儿童存在食物过敏或不耐受，其主因被认为是肠道菌群失调所致[8]。中医“脾”的生理功能与肠道菌群（gut microbiota，GM）密切相关，脾胃虚寒型消化道溃疡患者采用小建中汤治疗，修复溃疡效果明显[9]，还可调控肠道菌群[10-11]。结合过敏体质脾虚证候和菌群失调互相影响，本研究意在初步探讨小建中颗粒对食物过敏的抑制作用及潜在机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 从北京维通利华实验动物技术有限公司购买SPF级雌性BALB/c小鼠24只，6～8周龄，体质量18～20 g，动物许可证号SCXK（京）2021-0006，在山东第二医科大学免疫微环境与炎症性疾病研究特色实验室标准化清洁级动物房检疫1周后投入实验。整个动物实验过程严格按照山东第二医科大学动物伦理委员会规章进行，实验动物伦理号为2017061。

1.1.2 主要试剂 RPMI1640培养基购自Gibco公司（产品批号：8122013）；鸡卵清蛋白（ovalbumin，OVA）、完全弗氏佐剂（complete freund's adjuvant，CFA）和不完全弗氏佐剂（incomplete freund's adjuvant，ICFA）购自Sigma公司（产品批号：A5503-10G、F5881-10ML、F5506-10ML）；Fc blocker抗体、PE/Cy7 anti-mouse/human CD11b抗体、BV421 anti-mouse CD64抗体、APC anti-mouse CD170抗体、FITC anti-mouse FcεRIα抗体和APC anti-mouse CD117抗体（产品批号：156604、101215、139309、155507、134305、105811）均购自Biolegend公司；中成药小建中颗粒（产品批号：170638，国药准字：Z10920020）购自湖南康尔佳制药股份有限公司。

1.1.3 小建中颗粒给药和配置 参考《药理实验方法学》人和动物间按体表面积折算的等效剂量比值计算小建中颗粒剂量，根据人标准体质量70 kg，小鼠体质量20 g得出，小鼠剂量为每天5.85 g/kg，以此为标准剂量设置为预防组，高剂量治疗组剂量为每天11.7 g/kg。给药体积为300 μL。故小建中汤预防组浓度为0.39 g/mL，小建中汤治疗组浓度为0.78 g/mL。小建中颗粒溶于相应体积纯水中即为小建中汤。

1.2 实验方法

1.2.1 小建中汤对食物过敏抑制作用的干预方案 将24只SPF级雌性BALB/c随机分为4组：正常组、模型组、小建中汤预防组、小建中汤治疗组，每组6只。首次皮下致敏每只小鼠100 μg OVA和100 μL CFA。间隔2周后，第2次加强致敏每只小鼠100 μg OVA和100 μL ICFA。间隔2周不做干预，开始每隔1 d灌胃50 mg OVA溶解于300 μL无菌PBS激发，至第6次灌胃激发后进行模型评估。实验方案参考文献[12]调整后见图1。

1.2.2 食物过敏评估和小鼠肛温测定 激发2 h内，根据粪便情况评估发生腹泻小鼠数量，粪便为稀便或明显松软视为腹泻。激发前后测肛温2次，计算肛温差，取均值。参考文献，对小鼠过敏情况进行评分[13]。

1.2.3 小鼠血清、空肠组织标本收集和处理 摘眼球取血，

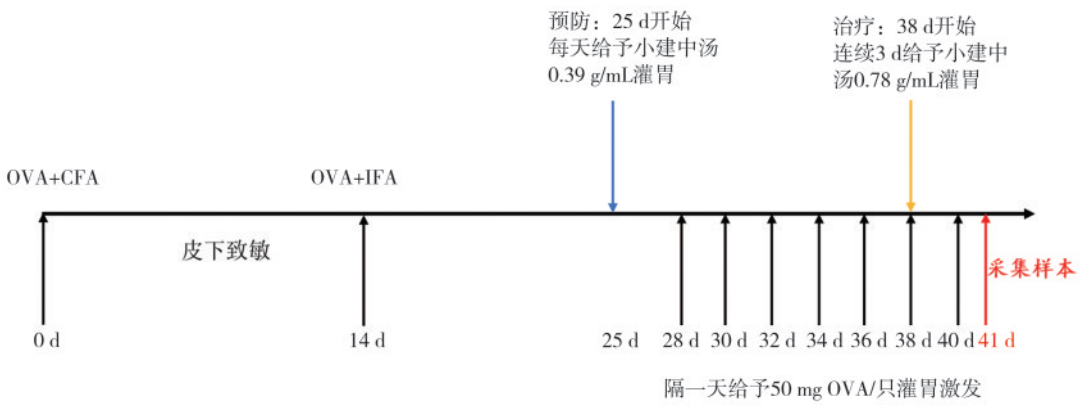


图1　动物模型建立及小建中颗粒干预方案

4 ℃过夜，8 000 r/min，离心 10 min，取上层血清，冻存于-20 ℃备用。75%酒精消毒小鼠，分离肠道，取 1 cm 空肠于无菌预冷 PBS 冲洗粪便，直至冲洗干净，于 500 μL 4%多聚甲醛固定至少 24 h。

1.2.4　甲苯胺蓝染色检测空肠组织的肥大细胞　将切片脱蜡并梯度酒精入水，酸性（pH<1）甲苯胺蓝染液中染色 30 min；转入纯水清洗，并在吸水纸上去除水分；然后梯度酒精脱水透明，中性树胶封片，显微镜下拍照。于显微镜下观察计数肥大细胞，每样本选取 6 个切片，选 6 个视野，取平均值作为每个样本镜下肥大细胞数。

1.2.5　流式染色检测肠系膜淋巴结嗜酸性粒细胞和肥大细胞　将 CO_2 窒息后的小鼠用 75%酒精消毒，在生物安全柜中无菌分离肠系膜淋巴结单个核细胞，充分研磨后收集细胞悬液于 15 mL 离心管，1 500 r/min，离心 5 min，弃上清后用含 2% FBS 的 RPMI 1640 培养基重悬计数。每 1×10^6 个/mL 细胞重悬于 FACS buffer 中，加入 1 μL Fc blocker，嗜酸性粒细胞组合加入 CD11b、CD64 和 CD170，肥大细胞染色加入 FcεRIα 和 CD117，4 ℃避光孵育 30 min，1 mL FACS buffer 洗涤 2 次，2 800 r/min，离心 5 min，经 200 目尼龙网过滤至新流式管，终体积 300 μL，在 FACS Aria Ⅲ软件上机检测数据，采用 FlowJo7.6.1 进行数据分析。

1.2.6　肠道内容物收集　无菌状态下分离肠道，取出肠内容物（回肠近盲肠端、盲肠、结肠近端）置于无菌冻存管 500 mg，液氮速冻后转移至-80 ℃冰箱保存，统一送至华大基因公司做 16S rRNA 扩增子测序分析肠道菌群。

1.2.7　空肠灌洗液制备　取 25 mg 空肠肠段置于 500 μL PBS 中，冰上剪碎后 3 000 r/min 离心 5 min 取上清，每管 200~250 μL 分装，液氮速冻后转移至-80 ℃冰箱保存，统一送至华大基因公司高效液相色谱-质谱法检测空肠灌洗液短链脂肪酸的含量。

1.2.8　免疫组织化学检测空肠组织闭锁连接蛋白-1（zonula occluden-1，ZO-1）、闭锁蛋白（Occludin）　将石蜡切片放于 65 ℃烤箱内烘烤 1 h 后稍放至室温；二甲苯脱蜡，梯度酒精复水后，用柠檬酸修复液进行抗原修复操作；滴加 3%过氧化氢孵育 10 min 除去内源性过氧化物酶；使用 10%山羊血清封闭 1 h 30 min 去除蛋白质非特异性结合位点后，滴加 ZO-1、Occludin（1∶200）一抗放于 37 ℃温箱内孵育 30 min 后，至 4 ℃冰箱内过夜；次日，于 37 ℃温箱内复温 30 min 后，使用二步法试剂盒中的增强剂及二抗分别于 37 ℃温箱内孵育 1 h 后采用浓度为（1∶50）的 DAB 溶液进行显色，苏木素复染后梯度酒精脱水，中性树胶封片，显微镜下拍片。每样本随机选取 6 个切片，选 6 个视野，取平均灰度值观察镜下 ZO-1、Occludin 阳性表达情况。

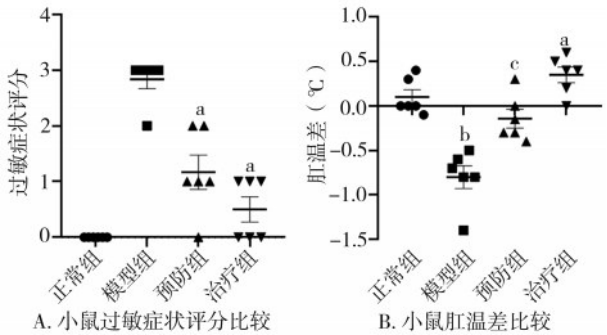
1.3　统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计软件分析数据，并采用 Graphpad Prism 8.0 绘图，计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，2 组间比较采用 t 检验，数据方差不齐，不满足 t 检验条件时，采用 *Wilcoxon* 秩和检验，检验水准 α=0.05。

2　结　果

2.1　小建中颗粒缓解小鼠食物过敏症状

与正常组相比，模型组小鼠过敏评分和肛温差负值显著增大（t=5.89，P=0.000）；与模型组相比，预防组过敏评分和肛温差减小（t=4.77，P=0.000；t=3.95，P=0.002），治疗组过敏评分和肛温差则显著减小（t=8.37，P=0.000；t=7.35，P=0.000）（图 2）。



注：a，与模型组比较，P<0.001；b，与正常组比较，P<0.001；c，与模型组比较，P<0.05

图2　小鼠过敏症状评分和肛温差比较

2.2 小建中颗粒减少空肠组织肥大细胞浸润

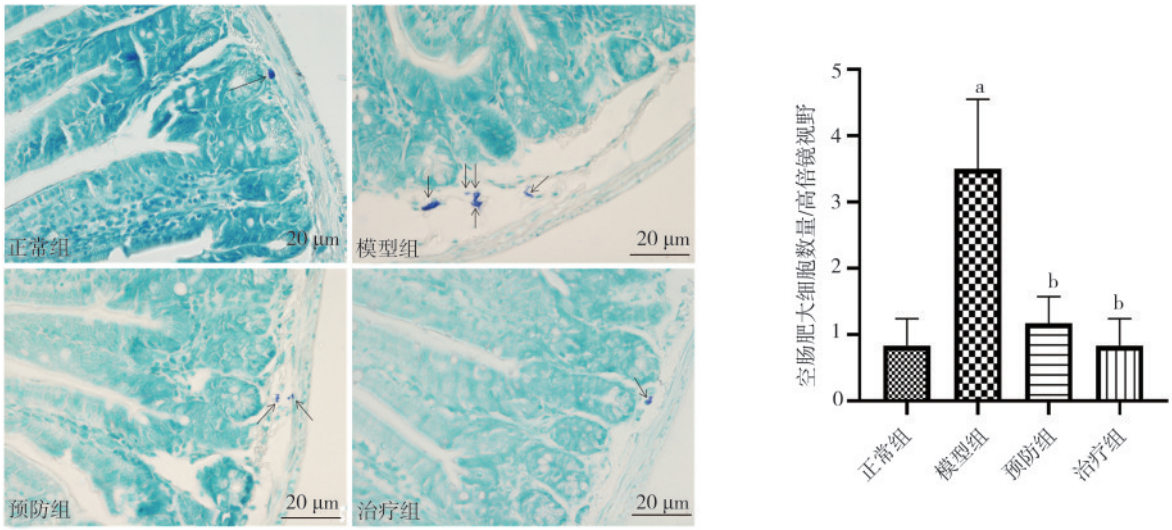
肥大细胞活化脱颗粒引发食物过敏，因此本研究采用甲苯胺蓝染色观察空肠组织中肥大细胞浸润情况，结果显示：与正常组相比，模型组空肠粘膜肥大细胞数目增多（t=5.80，P=0.000），形态不规则且多见脱颗粒现象，而预防组和治疗组肥大细胞数目则减少（t=5.08，P=0.000；t=5.80，P=0.000），并且脱颗粒少见（图3）。

2.3 小建中颗粒减少肠系膜淋巴结嗜酸性粒细胞和肥大细胞比例

肥大细胞和嗜酸性粒细胞组合为过敏效应单位，通常在局部过敏组织中浸润显著增加。于是本课题组通过流式细胞术检测MLN中嗜酸性粒细胞和肥大细胞的比例，与正常组相比，模型组嗜酸性粒细胞和肥大细胞数量显著增加（t=11.8，P=0.000；t=14.9，P=0.000）；与模型组相比，预防组嗜酸性粒细胞和肥大细胞数量减少（t=9.24，P=0.000；t=13.3，P=0.000），治疗组嗜酸性粒细胞减少（t=6.69，P=0.002），肥大细胞数量减少（t=16.3，P=0.000）（图4）。

2.4 小建中颗粒改变肠道菌群组成及相对丰度

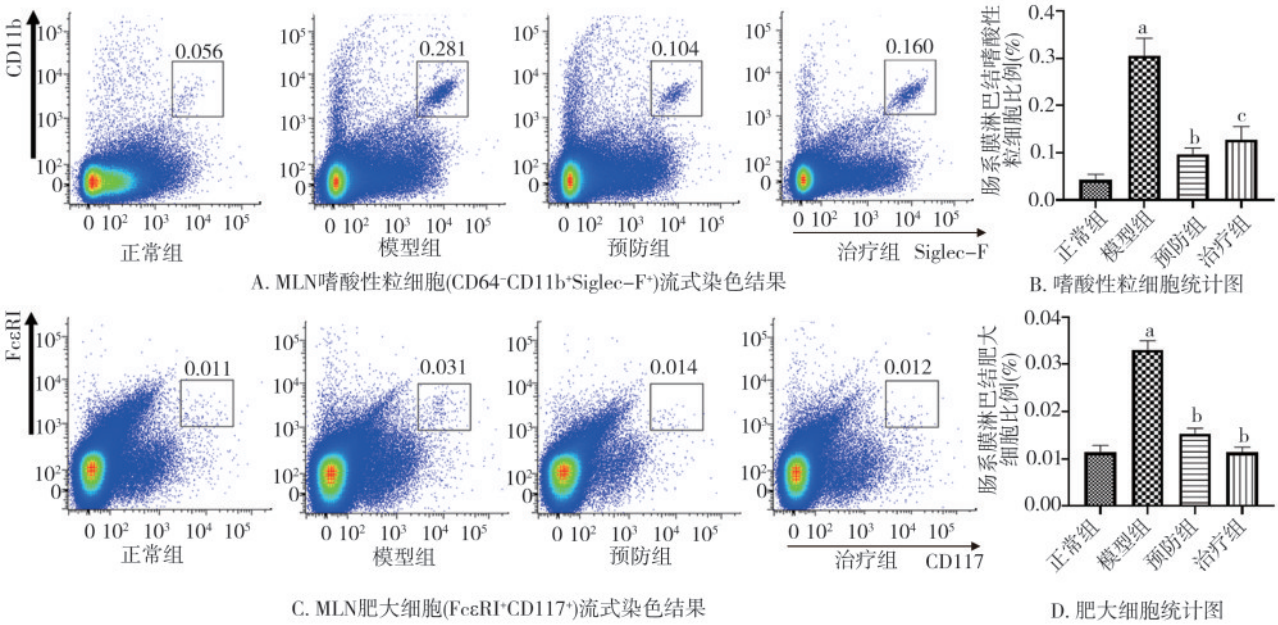
小建中颗粒可能通过调节肠道菌群对食物过敏产生抑



A. 空肠组织肥大细胞甲苯胺蓝染色结果　　B. 肥大细胞数量统计图

注：箭头所示蓝紫色细胞为肥大细胞，标尺为20 μm；a，与正常组比较，P<0.001；b，与模型组比较，P<0.001

图3 甲苯胺蓝染色检测小鼠空肠组织肥大细胞浸润情况（400×）



A. MLN嗜酸性粒细胞（CD64⁻CD11b⁺Siglec-F⁺）流式染色结果　　B. 嗜酸性粒细胞统计图

C. MLN肥大细胞（FcεRI⁺CD117⁺）流式染色结果　　D. 肥大细胞统计图

注：a，与正常组比较，P<0.001；b，与模型组比较，P<0.001；c，与模型组比较，P<0.01

图4 流式检测小鼠肠系膜淋巴结嗜酸性粒细胞和肥大细胞的比例

制作用，因此采用16S rRNA检测小鼠肠内容物中菌群物种组成及相对丰度的变化。结果显示：与正常组相比，在门水平，模型组厚壁菌门相对丰度增加，而拟杆菌门、变形菌门和放线菌门相对丰度均有减少；预防组和治疗组拟杆菌门和放线菌门相对丰度明显增加，预防组变形菌门相对丰度也有增加（图5A）；在科水平上，模型组丹毒丝菌科相对丰度明显增加，紫单胞菌科和毛螺菌科减少；而预防组和治疗组厚壁菌门丹毒菌丝科消失，紫单胞菌科相对丰度增加，预防组疣微菌科和毛螺菌科相对丰度增加（图5B）。在种属水平上，可见模型组产孢肠道细菌相对丰度较高，而正常组、预防组和治疗组则消失；模型组巴氏杆菌和双歧乳杆菌相对丰度较其他组降低（图5C~5D）。

2.5　小建中颗粒增加空肠灌洗液短链脂肪酸含量

肠道菌群通过调控短链脂肪酸代谢调节肠内外免疫应答，进而参与FA的发生发展。于是本研究对空肠灌洗液中主要SCFAs进行了检测。结果显示：与正常组相比，模型组小鼠空肠灌洗液SCFAs含量减少，而预防组和治疗组则呈增加趋势。与正常组相比，模型组空肠灌洗液丙酸盐含量减少（t=3.65，P=0.014），与模型组相比，预防组空肠灌洗液丙酸盐含量增加（t=4.24，P=0.014），治疗组空肠灌洗液丙酸盐含量显著增加（t=4.87，P=0.008）（图6）。

2.6　小建中颗粒对短链脂肪酸代谢通路的影响

为进一步探讨小建中颗粒对SCFAs代谢的影响，本研究预测了SCFAs相关的代谢通路。结果显示：肠道中的膳食纤维、脱落的上皮细胞、溶解的细菌等物质，可经肠道中细菌发酵产生SCFAs如丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐等。小建中颗粒干预后，丙酸盐代谢尤为明显，SCFAs被肠道上皮细胞吸收后影响肠道紧密连接蛋白的表达（图7）。

2.7　小建中颗粒通过调控ZO-1、Occludin表达促进肠粘膜屏障修复

为探讨小建中颗粒对损伤的肠粘膜屏障的修复作用，本研究采用免疫组化检测空肠组织中ZO-1、Occludin的表达。结果显示：与正常组相比，模型组ZO-1、Occludin的表达水平降低（t=4.61，P=0.010；t=6.61，P=0.002）；与模型组相比，预防组ZO-1、Occludin表达水平升高（t=8.20，P=0.001；t=3.47，P=0.025），治疗组ZO-1、Occludin表达水平升高（t=4.23，P=0.013；t=4.07，P=0.015），提示小建中颗粒通过调控ZO-1、Occludin表达水平修复肠粘膜屏障（图8）。

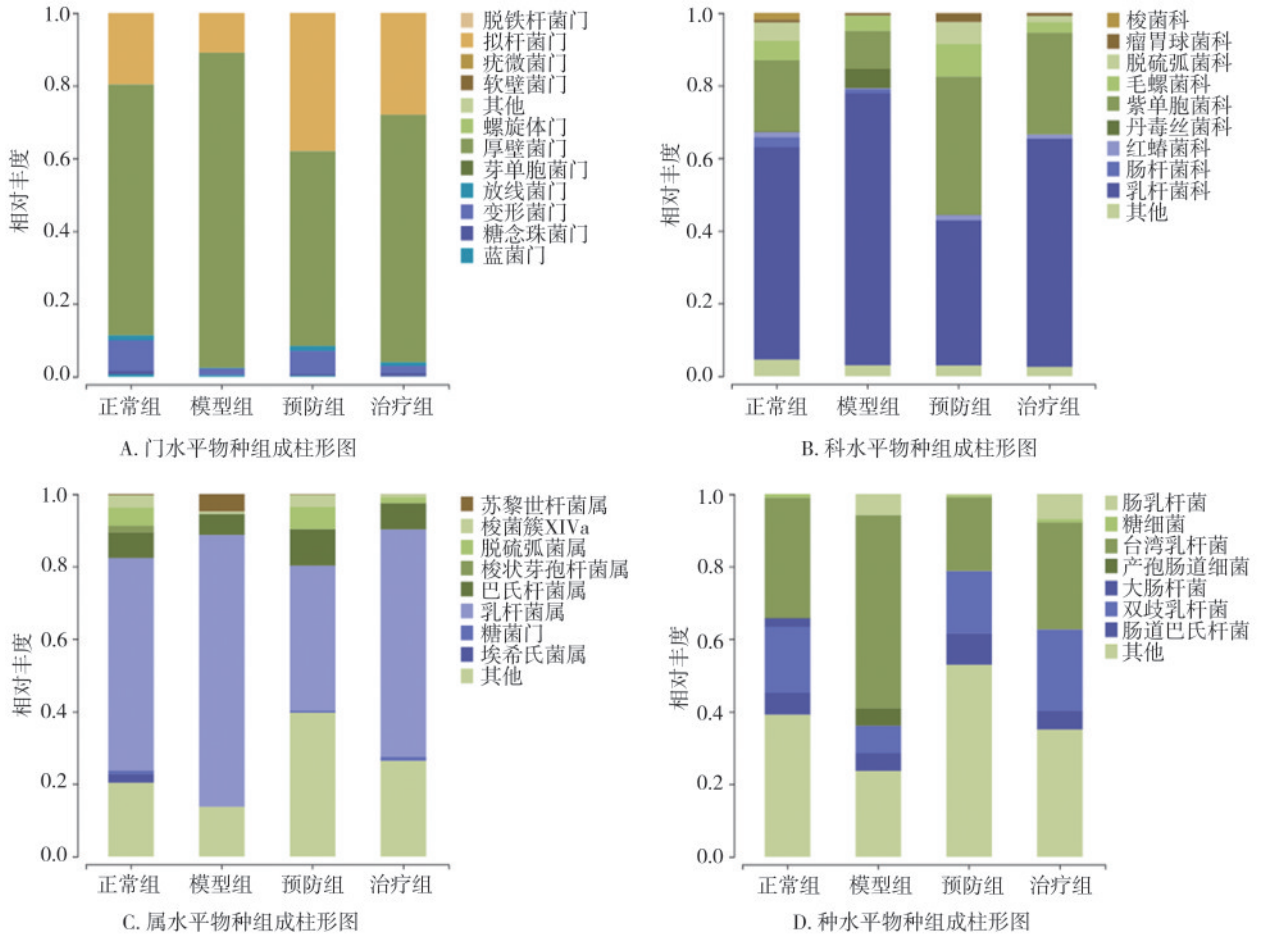
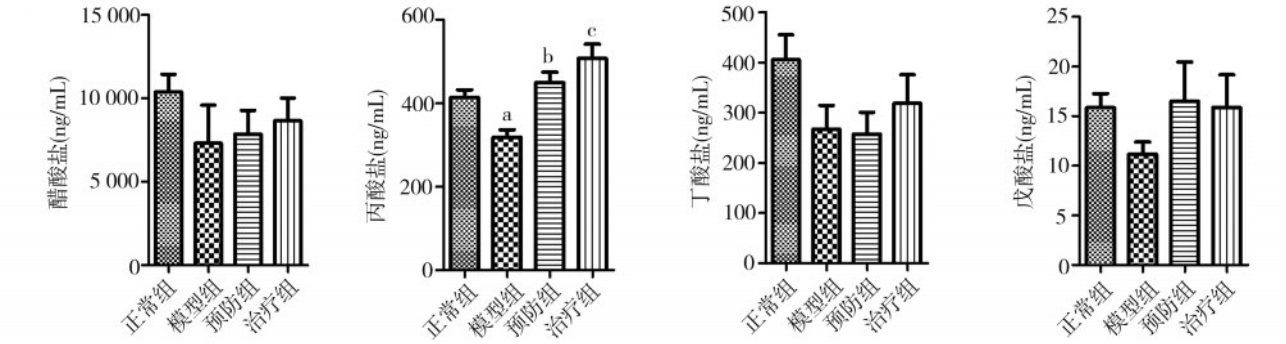
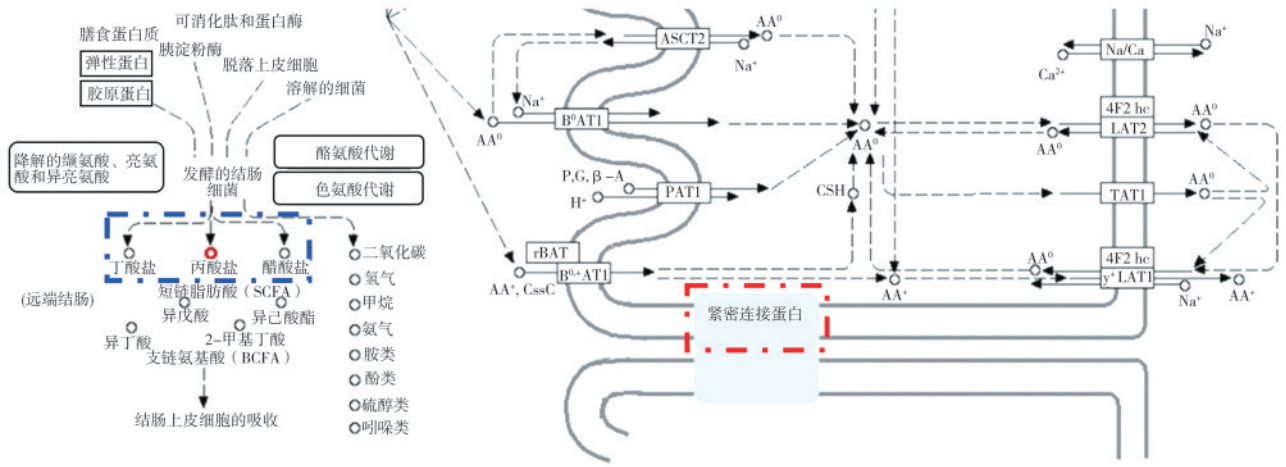


图5　16S rRNA扩增子测序分析小鼠肠内容物菌群组成及相对丰度



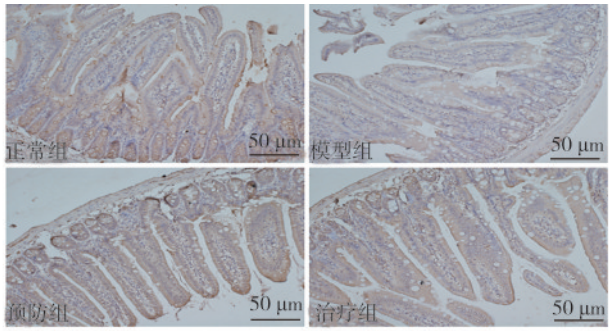
注：a，与正常组比较，$P<0.05$；b，与模型组比较，$P<0.05$；c，与模型组比较，$P<0.01$

图6　质谱法分析小鼠空肠灌洗液短链脂肪酸含量

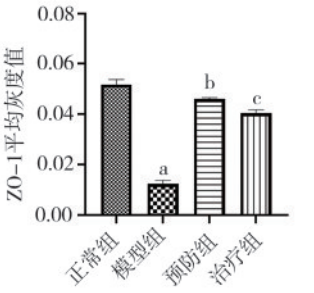


注：图中红色标记提示通路上调

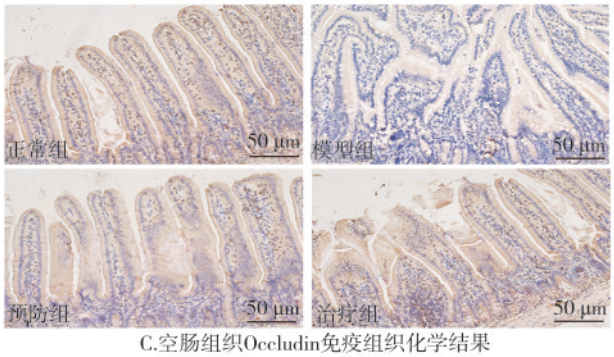
图7　短链脂肪酸相关代谢通路预测分析情况



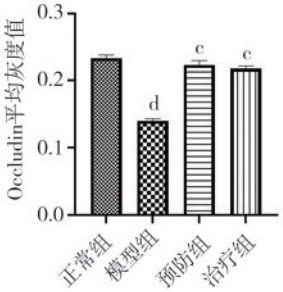
A. 空肠组织ZO-1免疫组织化学结果



B. ZO-1平均灰度值统计图



C.空肠组织Occludin免疫组织化学结果



D. Occludin平均灰度值统计图

注：a，与正常组比较，$P<0.05$；b，与模型组比较，$P<0.01$；c，与模型组比较，$P<0.05$；d，与正常组比较，$P<0.01$

图8　免疫组化检测小鼠空肠组织ZO-1、Occludin的表达（200×）

3 讨 论

肠道是饮食抗原与宿主接触的部位，肠道微生物组最近已成为人类健康的关键环境调节剂，近年来对FA的研究重点已转向共生微生物群[14]，GM“共生状态”的特点是主要属于拟杆菌门和厚壁菌门的几种物种占优势，且比例稳定，占肠道内总细菌的90%以上，而潜在致病性物种，如属于变形杆菌门（肠杆菌科）的物种数量极低[15-16]。当肠道微生态失衡，即“好”细菌不再能够控制“坏”细菌，所以大多数疾病开始于消化道[17]。FA日益流行与宿主GM的组成和功能变化有关[18]，部分归因于西方生活习惯破坏了保护性共生微生物，导致有害的宿主-微生物相互作用，改变各种免疫细胞表型，引发过敏[19]。脾虚合并其他变态反应性疾病从中医病因角度可归于脾虚为其发病之根本，而GM失调或与脾虚有密切关联[20]。本研究中小建中颗粒预防性给药或者于食物过敏后治疗，均可明显降低过敏评分和肛温差。本实验进一步流式检测MLN嗜酸性粒细胞和肥大细胞的比例，可见预防组和治疗组均明显减少。模型组空肠肥大细胞浸润较多，且多为活化状态伴脱颗粒，而预防组和治疗组肥大细胞的数目和状态与正常组相似。以上结果均提示小建中颗粒对FA具有抑制作用。

本研究发现，小建中颗粒干预可改变GM组成和相对丰度，厚壁菌门丹毒丝菌科和苏黎世杆菌属消失，拟杆菌门紫单胞菌科相对丰度增加，巴氏杆菌属相对丰度增加。苏黎世杆菌是一种促炎菌，通常与肠道疾病有关，有研究报道结肠炎小鼠肠道苏黎世杆菌比例明显增加[21]，它与免疫和代谢条件改变的联系日益增加[22]。某些GM代谢膳食纤维产生的SCFAs是肠道微生物最重要的代谢产物之一，包括醋酸盐（acetate，AA）、丙酸盐（propionate，PA）和丁酸盐（butyrate，BA），可调节肠内外免疫应答[23]。研究发现1岁时粪便中BA和PA含量最高的儿童，特应性致敏明显降低，3~6岁患哮喘的几率[24]，提示增加SCFAs水平可能是儿童过敏性疾病的一种新的预防策略。

丹毒菌科的扩增在代谢紊乱中已有报道，膳食糖诱导的微生物失调破坏机体免疫对代谢综合征的保护作用；且丹毒丝菌纲丹毒丝菌目与丙酸和丁酸呈负相关[25]。另一项研究显示，肠道丹毒丝菌科可能在增强宿主肠道感染SARS-CoV-2方面发挥作用[26]。SCFAs有利于改善肠道屏障、炎症反应和氧化状态，推测本研究FA小鼠丹毒丝菌科的扩增，或通过减少PA的产量，加重FA症状。移植后粪便菌群多组学分析结果显示腹泻小牛GM组成与供体小牛相似，尤其是紫单胞菌科的增加和代谢组学的改变，与腹泻的缓解密切相关[27]。小鼠体内紫单胞菌科具有抗炎作用，保护肠道免受细菌感染。超重人群和艰难梭菌感染的人群肠道缺失紫单胞菌科[27]。意大利老年人GM紫单胞菌科丰度升高与内脏脂肪组织减少和代谢状况更健康相关[28]。市售纤维补充剂对肠GM影响的研究中，添加一种或多种纤维产品组，较未添加纤维组，拟杆菌门紫单胞菌科、疣微菌科、毛螺菌科和双歧杆菌科相对丰度增加[29]。以上研究均证实紫单胞菌科对肠道健康具有一定保护作用，与本研究一致。另肠道益生菌巴氏杆菌与脂多糖诱导的干扰素-γ的产生呈负相关，且通过Toll样受体4信号调控肠道稳态。本研究发现巴氏杆菌属在预防组和治疗组均可见增加，提示其参与小建中颗粒介导的肠道过敏的修复[30]。总之，小建中颗粒可能通过增加拟杆菌门紫单胞菌科和巴氏杆菌属的相对丰度，抑制厚壁菌门丹毒丝菌科和苏黎世杆菌属的扩增，进而改变SCFAs代谢，抑制FA。

有研究报道非诺贝特治疗上调高脂饮食小鼠肠道SCFAs相关细菌（拟杆菌门、紫单胞菌科）的丰度，减轻全身及视网膜炎症，同时修复损伤的肠道屏障，调节GM及其代谢产物的产生[31]。中药合理配伍通过GM影响SCFAs减轻肠道损伤[32]，并改善脾虚引起的各种症状[33-34]。本实验中小建中颗粒可减少肠道有害菌的相对丰度，并增加肠道SCFAs相关细菌的丰度，空肠灌洗液SCFAs含量均有所上调，其中PA变化最为明显。SCFAs可通过调节肠上皮细胞紧密连接蛋白的表达，比如ZO-1和Occludin，促进肠炎修复[35]以及增强胃肠道屏障[36]。虽然正常情况下ZO-1并不是维持肠道屏障功能所必需的，但在炎症状况下，ZO-1对肠道的有效修复必不可缺[37]。

本研究选择临床一线安全可靠、疗效显著且成本不高的小建中颗粒来调节肠道菌群，将为研发防治过敏性疾病的干预方案开辟新思路。这项工作为小建中颗粒对FA的抑制作用提供了一种解释，即可能与肠道菌群及其短链脂肪酸代谢产物丙酸盐的调节部分相关。后续实验，将着重从代谢与免疫学角度探讨丙酸盐调控FA发生发展过程涉及的重要免疫细胞的表型及功能的作用机制。

参 考 文 献

[1] Shao HM, Min FF, Huang MJ, et al. Novel perspective on the regulation of food allergy by probiotic: the potential of its structural components[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2024, 64(1): 172-186.

[2] Wang H, Yan YQ, Hung I, et al. Melatonin in food allergy: mechanism and potential therapy[J]. J Pineal Res, 2023, 75(2): e12899.

[3] Mendonca CE, Andreae DA. Food allergy[J]. Prim Care, 2023, 50(2): 205-220.

[4] Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al. Omalizumab for the treatment of multiple food allergies[J]. N Engl J Med, 2024, 390(10): 889-899.

[5] Sindher SB, Hillier C, Anderson B, et al. Treatment of food allergy: oral immunotherapy, biologics, and beyond[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2023, 131(1): 29-36.

[6] 申荣旻，张 妍，王 济，等. 王琦教授调体治疗过敏性疾病方法探微[J]. 北京中医药大学学报，2016，39(1)：73-76.

Shen RM, Zhang Y, Wang J, et al. Discussion of Professor WANG Qi's treatment on allergic diseases by adjusting Constitution of patients[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2016, 39(1): 73-76.

[7] 赵蔚波，王雅琦，赵海虹，等. 中医特禀（过敏）体质相关疾病及防治思路探析[J]. 中华中医药杂志，2022，37(8)：4499-4502.

Zhao WB, Wang YQ, Zhao HH, et al. Analysis on traditional Chinese medicine particular (allergic) constitution related diseases' prevention and treatment thinking[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(8): 4499-4502.

[8] 徐 珊，张永春，汪受传. 儿童脾虚泻106例临床发病特点分析[J]. 中医儿科杂志，2021，17(5)：29-32.

Xu S, Zhang YC, Wang SC. Analysis of clinical onset characteristics of 106 cases of children with diarrhea due to spleen deficiency[J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2021, 17(5): 29-32.

[9] 胡佳元，汤 蓓，沈红卫，等. 脾胃虚寒型消化性溃疡行小建中汤治疗的临床效果[J]. 沈阳药科大学学报，2021，38(S02)：64-67.

Hu JY, Tang B, Shen HW, et al. The clinical efficacy of Xiaojianzhong Tang in treating digestive ulcers of the spleen and stomach deficiency-cold type[J]. J Shenyang Pharm Univ, 2021, 38(S2): 64-67.

[10] 胡 蓉，李 瑞. 理中汤合小建中汤加减治疗肠易激综合征疗效及对肠屏障功能、血清炎性因子和肠道菌群的影响[J]. 四川中医，2023，41(10)：120-123.

Hu R, Li R. Effect of Modified Lizhong Decoction on the treament of irritable bowel syndrome, as well as its impact on intestinal barrier function, serum inflammatory factors, and gut microbiota[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2023, 41(10): 120-123.

[11] 张家祥，周永学，周小燕. 基于肠道微生态探讨小建中汤治疗消化性溃疡[J]. 现代中西医结合杂志，2022，31(3)：372-376.

Zhang JX, Zhou YX, Zhou XY. Discussion on Xiaojianzhong Decoction in treating peptic ulcer based on intestinal microecology[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 31(3): 372-376.

[12] Zhang Y, Liu JY, Shao JW, et al. Effective model of food allergy in mice sensitized with ovalbumin and freud's adjuvant[J]. Bull Exp Biol Med, 2021, 171(3): 352-356.

[13] Smarr CB, Hsu CL, Byrne AJ, et al. Antigen-fixed leukocytes tolerize Th2 responses in mouse models of allergy[J]. J Immunol, 2011, 187(10): 5090-5098.

[14] Zubeldia-Varela E, Barker-Tejeda TC, Obeso D, et al. Microbiome and allergy: new insights and perspectives[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2022, 32(5): 327-344.

[15] 龙静怡，梁爱华. 中药调控肠道菌群改善溃疡性结肠炎大肠湿热证的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，10(1)：244-254.

Long JY, Liang AH. Chinese medicine regulates intestinal flora to treat ulcerative colitis in patients with syndrome of large intestine dampness-heat: a review[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 10(1): 244-254.

[16] Kapoor B, Gulati M, Gupta R, et al. Microbiota dysbiosis and myasthenia gravis: do all roads lead to Rome?[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(5): 103313.

[17] Litton E, Currie A, Raby E, et al. Probiotics and sepsis: separating the signal from the noise[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(8): 924-925.

[18] Hoskinson C, Dai DLY, Del Bel KL, et al. Delayed gut microbiota maturation in the first year of life is a hallmark of pediatric allergic disease[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4785.

[19] Campbell E, Hesser LA, Nagler CR. B cells and the microbiota: a missing connection in food allergy[J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(1): 4-13.

[20] 何岳珍，陈 静，史正刚，等. 脾主运化理论与肠道微生态相关性研究[J]. 中医儿科杂志，2023，19(6)：100-103.

He YZ, Chen J, Shi ZG, et al. Research on the correlation between the theory of "spleen governing transportation and transformation" and intestinal microecology[J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2023, 19(6): 100-103.

[21] Cheng H, Zhang DD, Wu J, et al. *Atractylodes macrocephala* Koidz. volatile oil relieves acute ulcerative colitis *via* regulating gut microbiota and gut microbiota metabolism[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1127785.

[22] Hoffman JM, Margolis KG. Building community in the gut: a role for mucosal serotonin[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(1): 6-8.

[23] Tan JK, Macia L, MacKay CR. Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(2): 361-370.

[24] Roduit C, Frei R, Ferstl R, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy[J]. Allergy, 2019, 74(4): 799-809.

[25] Kawano Y, Edwards M, Huang YM, et al. Microbiota imbalance induced by dietary sugar disrupts immune-mediated protection from metabolic syndrome[J]. Cell, 2022, 185(19): 3501-3519. e20.

[26] Seibert B, Cáceres CJ, Carnaccini S, et al. Pathobiology and dysbiosis of the respiratory and intestinal microbiota in 14 months old Golden Syrian hamsters infected with SARS-CoV-2[J]. PLoS Pathog, 2022, 18(10): e1010734.

[27] Kim HS, Whon TW, Sung H, et al. Longitudinal evaluation of fecal microbiota transplantation for ameliorating calf diarrhea and improving growth performance[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 161.

[28] Tavella T, Rampelli S, Guidarelli G, et al. Elevated gut microbiome abundance of *Christensenellaceae*, *Porphyromonadaceae and Rikenellaceae* is associated with reduced visceral adipose tissue and healthier metabolic profile in Italian elderly[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-19.

[29] Gamage HKAH, Tetu SG, Chong RWW, et al. Fiber supplements derived from sugarcane stem, wheat dextrin and *Psyllium* husk have different *in vitro* effects on the human gut microbiota[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 1618.

[30] Yang LN, Lin Q, Han L, et al. Soy hull dietary fiber alleviates inflammation in BALB/C mice by modulating the gut microbiota and suppressing the TLR-4/NF-κB signaling pathway[J]. Food Funct, 2020, 11(7): 5965-5975.

[31] Wang X, Yu CF, Liu XM, et al. Fenofibrate ameliorated systemic and retinal inflammation and modulated gut microbiota in high-fat diet-induced mice[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 839592.

[32] 高小琴，徐金娣，周世康，等. 基于肠道菌群-宿主代谢相关性的大枣降低十枣汤有毒药味肠道损伤作用研究[J]. 中国中药杂志，2023，48(10)：2792-2802.

Gao XQ, Xu JD, Zhou SK, et al. Jujubae Fructus alleviates intestinal injury caused by toxic medicinals in Shizao Decoction based on correlation between intestinal flora and host metabolism[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(10): 2792-2802.

[33] 李国峰，李咸慰，宋沁洁，等. 炙红芪对脾气虚大鼠肠道菌群组成与短链脂肪酸代谢的调节作用[J]. 中国临床药理学杂志，2023，39(18)：2669-2673.

Li GF, Li XW, Song QJ, et al. Regulatory effects of Hedysari *Radix* Preparata cum Melle on intestinal flora composition and short-chain fatty acid metabolism in rats with spleen deficiency[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(18): 2669-2673.

[34] 黎豫川，张远哲，杨元凤，等. 白术-木香药对脾虚腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群与短链脂肪酸代谢的调节作用[J]. 中国药房，2024，35(3)：304-310.

Li YC, Zhang YZ, Yang YF, et al. Regulatory effects of couplet medicinals of *Atractylodes macrocephala*-Aucklandia lappa on gut microbiota and short-chain fatty acid metabolism in the irritable bowel syndrome rat with spleen deficiency and diarrhea[J]. China Pharm, 2024, 35(3): 304-310.

[35] Qin WX, Yu ZD, Li ZC, et al. Dietary berberine and ellagic acid supplementation improve growth performance and intestinal damage by regulating the structural function of gut microbiota and SCFAs in weaned piglets[J]. Microorganisms, 2023, 11(5): 1254.

[36] Yan SH, Chang JY, Hao XH, et al. Berberine regulates short-chain fatty acid metabolism and alleviates the colitis-associated colorectal tumorigenesis through remodeling intestinal flora[J]. Phytomedicine, 2022, 102: 154217.

[37] Kuo WT, Zuo L, Odenwald MA, et al. The tight junction protein ZO-1 is dispensable for barrier function but critical for effective mucosal repair[J]. Gastroenterology, 2021, 161(6): 1924-1939.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

张云洁，于泳璐，万　冲，等. 小建中颗粒通过调节肠道菌群修复肠道屏障抑制食物过敏[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(3)：322-330.