

# 鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对克林霉素诱导小鼠肠道菌群紊乱的影响

马微微, 武亚男, 张昕仪, 林欣悦, 杨丽萍, 黄莉莉\*

(黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

**摘要:** 为探讨鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对小鼠肠道菌群的影响, 将 60 只 BALB/c 小鼠适应性喂养 1 周后, 随机分成对照组、模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组。其中对照组小鼠灌胃等体积的生理盐水, 模型组灌胃克林霉素和同体积生理盐水, 受试组分别按照  $1.5 \times 10^6$ 、 $1.5 \times 10^7$ 、 $1.5 \times 10^8$  CFU/只灌胃鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12。灌胃 14 d 后, 测定小鼠体质量、肠道菌群结构、组织病理变化、肠道屏障功能、肠道通透性和短链脂肪酸浓度。结果表明, 与对照组相比, 鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 使小鼠粪便中乳杆菌、双歧杆菌等有益菌的数量显著提高, 产气荚膜梭菌的数量显著下降, 并且短链脂肪酸的浓度明显提高。鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对调节小鼠肠道菌群具有显著的改善作用。

**关键词:** 鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12; 肠道菌群; 组织病理; 肠道屏障; 短链脂肪酸

中图分类号: TS 201.3 文章编号: 1673-1689(2024)04-0114-07 DOI: 10.12441/spyswjs.20240204003

## Effect of *Lactocaseibacillus rhamnosus* Glory LG12 on Clindamycin-Induced Intestinal Flora Disorders in Mice

MA Weiwei, WU Ya'nan, ZHANG Xinyi, LIN Xinyue, YANG Liping, HUANG Lili\*

(School of Pharmacy, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150000, China)

**Abstract:** To investigate the effect of *Lactocaseibacillus rhamnosus* Glory LG12 on the intestinal flora of mice, 60 BALB/c mice were acclimatized and fed for 1 week, and then randomly divided into control, model, low-dose, medium-dose, and high-dose groups. The control group was gavaged with an equal volume of saline, while the model group was gavaged with clindamycin and the same volume of saline. The test groups were gavaged with *Lactocaseibacillus rhamnosus* Glory LG12 at doses of  $1.5 \times 10^6$ ,  $1.5 \times 10^7$ , and  $1.5 \times 10^8$  CFU/mouse, respectively. After 14 d of gavage, determination of body mass, intestinal flora structure, histopathologic changes, intestinal barrier function, intestinal permeability, and short-chain fatty acid concentration in mice. The results showed that compared with the control group, *Lactocaseibacillus rhamnosus* Glory LG12 significantly increased the number of beneficial bacteria such as *Lactocaseibacillus* and *Bifidobacterium*, significantly decreased the

收稿日期: 2024-02-04 修回日期: 2024-04-13

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(LH2019H106); 黑龙江中医药中青年科技攻关项目(ZQG-042); 黑龙江省博士后科研启动项目(LBH-Q13161)。

\* 通信作者: 黄莉莉(1978—), 女, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事益生菌与功能食品研究。E-mail: 908668195@qq.com

number of *Clostridium perfringens*, and significantly increased in the concentration of short-chain fatty acids in the feces of the mice. *Lactacaseibacillus rhamnosus* Glory LG12 demonstrated a significant improvement in regulating the intestinal flora of mice.

**Keywords:** *Lactacaseibacillus rhamnosus* Glory LG12, intestinal flora, histopathology, intestinal barrier, short-chain fatty acids

抗生素广泛应用于生长调节与疾病治疗,也广泛存在于肉类、鸡蛋、牛奶、蜂蜜及其制品中,以消除可能存在的致病菌,保持高产或延长储存时间<sup>[1]</sup>。然而,现代研究表明,抗生素使用的增加会对肠道菌群产生一些不良影响,如肠道菌群失衡,从而影响免疫反应和机体健康<sup>[2-4]</sup>。此外,抗生素引起的肠道菌群失调难以恢复<sup>[5]</sup>。有研究表明,抗生素诱导的肠道菌群改变与免疫反应和疾病有关,包括糖尿病、肥胖和心血管疾病<sup>[3]</sup>。而抗生素对肠道菌群的影响甚至可能在治疗后持续数月甚至数年,增加患病风险<sup>[2]</sup>。因此,预防或减少抗生素对肠道菌群的不良影响具有重要意义。

肠道微生物有助于消化,同时也是维持机体健康的关键因素。肠道菌群的改变会导致结肠环境的显著变化,其主要原因是碳水化合物、短链脂肪酸<sup>[6]</sup>、胆汁酸<sup>[7]</sup>等有机化合物的浓度和分布发生变化。已有报道表明,在模拟近端结肠腔内容物的体外研究中,克林霉素减少了厌氧菌(梭状芽孢杆菌和拟杆菌)的数量,这导致短链脂肪酸浓度降低<sup>[8]</sup>。宿主体内微生物产生的各种代谢物在宿主生理过程中起着重要作用。因此,结肠黏膜细菌代谢产物(如碳水化合物)的减少可能导致肠道功能障碍。

益生菌被广泛认为是最有效的抗生素替代品之一,因为它能维持或恢复正常的微生物群,抑制病原体对肠壁的黏附,从而预防炎症、保护肠道屏障、调节肠道功能<sup>[9-11]</sup>。功能复杂的肠道微生态系统是由肠道内各种菌群相互竞争、相互拮抗或相互共生而成的。有益菌成为肠道的优势菌群,是肠道健康的基础<sup>[12]</sup>。在大多数情况下,增加肠道有益菌数量的一种有效方式是直接摄入含有双歧杆菌或乳酸菌的食物<sup>[13]</sup>。鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对人类肠道菌群结构及功能具有重要的调控作用。鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 可通过菌株依赖和剂量依赖的方式改善肠道屏障功能、改变肠道微生态,其代谢

产物也可对宿主产生有益作用<sup>[14-16]</sup>。鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 已被证明可以通过刺激黏液和抗菌肽的产生来增强肠道屏障以及肠道调节功能。

之前研究发现,鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 具有良好的酸和胆盐耐受性以及黏附能力,通过检测肠道菌群结构、组织病理变化、肠道屏障功能、肠道通透性和短链脂肪酸浓度等指标,观察鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对肠道菌群及肠道功能的影响,探讨其调控肠道菌群结构的可能机理,评价鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 改善肠道菌群紊乱的效果。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 菌粉:金华银河生物科技有限公司提供;克林霉素:吉林省长源药业有限公司;ELISA 试剂盒:天根生化科技(北京)有限公司;BALB/c 小鼠(6~8 周龄,体质量 18~22 g):辽宁长生生物技术股份有限公司。实验动物饲养于屏障环境动物室,饲养条件:22 ℃,相对湿度 10%~60%,12 h 光照和黑暗交替的隔离式封闭环境,采用普通日粮饲喂,适应期为 1 周,不限水。

### 1.2 仪器与设备

Infinite M NANO TECAN 酶标仪:广州深华公司;Centrifuge5702 RH-低速离心机:德国 Eppendorf 公司;Hula Dan-cer basic 漩涡振荡器:德国 IKA 公司;Milli-QEQ 7000 超纯水机:法国 Millipore 公司;DHG-9003 电热恒温鼓风干燥箱:上海一恒科技有限公司;HHW21.420D 恒温水箱:天津泰斯特仪器有限公司;电子分析天平:梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 动物实验及分组** 将 60 只 BALB/c 小鼠在 22 ℃、相对湿度 10%~60%的环境下以普通日粮进行 1 周的适应性饲养,自由进食。随后将实验动物随机分为 5 组:对照组(normal control,NC)、模型

组、鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 低剂量组 ( $1.5 \times 10^6$  CFU/只)、鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 中剂量组 ( $1.5 \times 10^7$  CFU/只)、鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 高剂量组 ( $1.5 \times 10^8$  CFU/只)<sup>[17]</sup>。每组 12 只,进行实验。受试样品给予时间 14 d。具体分组及饲养方式见表 1。

表 1 小鼠实验分组及饲养方式  
Table 1 Experimental grouping of mice

组别	动物数量/只	饲喂方式	灌胃剂量 (以动物日摄入量计)
对照组 (NC)	12	自由采食	同体积生理盐水
模型组 (MC)	12	自由采食	克林霉素+同体积生理盐水
鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 低剂量组 (LP)	12	自由采食	克林霉素+同体积生理盐水+菌粉 ( $1.5 \times 10^6$ CFU/只)
鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 中剂量组 (MP)	12	自由采食	克林霉素+同体积生理盐水+菌粉 ( $1.5 \times 10^7$ CFU/只)
鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 高剂量组 (HP)	12	自由采食	克林霉素+同体积生理盐水+菌粉 ( $1.5 \times 10^8$ CFU/只)

**1.3.2 实验样品制备** 实验样品在每日灌胃之前现用现配。分别取一定量的菌粉溶解在质量分数 0.85% 的生理盐水中。制备后给鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 实验处理组小鼠灌胃。

**1.3.3 体质量测定** 分别测定动物初始体质量、实验结束时空腹体质量,干预期内每周测 1 次空腹体质量。

**1.3.4 肠道菌群数量测定** 给予受试样品之前,在无菌操作台内取小鼠肛门内粪便 0.1 g,10 倍梯度稀释<sup>[18]</sup>,选择合适的稀释度分别接种在培养基上。在接种到培养基培养后,对其进行菌落技术鉴定。主要是通过观察菌落的形态、采用革兰氏染色方法进行镜检、测定生化反应等,得出每克湿便中的菌数。最后一次给予受试样品之后 24 h,采用同样方式取直肠粪便,检测肠道菌群<sup>[19]</sup>。对双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌、肠杆菌、产气荚膜梭菌的数量进行计算。

**1.3.5 组织病理结构观察** 采用苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色法<sup>[20]</sup>在显微镜下观察肠道病理结构。

**1.3.6 肠道屏障功能的测定** 利用 qRT-PCR 检测肠道黏蛋白 (MUC1、MUC2) 和紧密连接蛋白 (ZO-1、Occludin、Claudin-1) 相关基因的 mRNA 表达水平<sup>[21]</sup>,从而测定肠道屏障功能。

**1.3.7 肠道通透性的测定** 利用试剂盒测定<sup>[22]</sup>肠道中 LPS 质量浓度和 D-乳酸的浓度。

**1.3.8 短链脂肪酸浓度的测定** 准确称取 ( $0.80 \pm 0.01$ ) g 粪便放入粪便样本盒中,用 HALO-F100 粪便处理仪进行处理。配制粪便悬浊液,取 500  $\mu$ L 粪便悬浊液于 1.5 mL 离心管中,加入 100  $\mu$ L 巴豆酸偏磷酸溶液,  $-30^\circ\text{C}$  冷冻 24 h<sup>[23]</sup>,解冻后在  $4^\circ\text{C}$  下以 8 000 g

离心 3 min<sup>[24]</sup>,去除蛋白质等杂质,取上清液用 0.22  $\mu$ m 水系过滤器过滤后上机测定<sup>[25]</sup>。

**1.3.9 数据分析** 采用 SPSS 26.0 软件对实验数据进行统计分析,实验数据以平均值 $\pm$ 标准差表示。应用 Duncan 检验进行多组数据之间的比较,  $P < 0.05$  为差异显著,  $P < 0.01$  为差异极显著。采用 GraphPad Prism 8.0 绘制图表。

## 2 结果与分析

### 2.1 鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对小鼠体质量的影响

由表 2 可知,在鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 干预前,各组小鼠体质量无显著差异,说明实验处理前小鼠处于相似的生理状态。与对照组相比,第 14 天时,低剂量鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 的添加使小鼠体质量显著降低 ( $P < 0.05$ ),且无腹泻,毛发有光泽,活动正常;中、高剂量组小鼠体质量无显著变化。与模型组相比,添加低、中剂量的鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 使小鼠体质量无显著变化;高剂量组小鼠体质量显著增加 ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对小鼠肠道菌群的影响

由图 1 可知,鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 具有明显改善小鼠肠道菌群结构的作用。经克林霉素处理的模型组与对照组比较,双歧杆菌和乳杆菌明显降低;肠杆菌、肠球菌、产气荚膜梭菌的数目明显升高。与对照组相比,鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 处理后,低、中剂量组的双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌和肠球菌无显著变化,高剂量组的双歧杆菌和乳杆菌显著增加 ( $P < 0.05$ )。与对照组相比,产气荚膜梭菌随

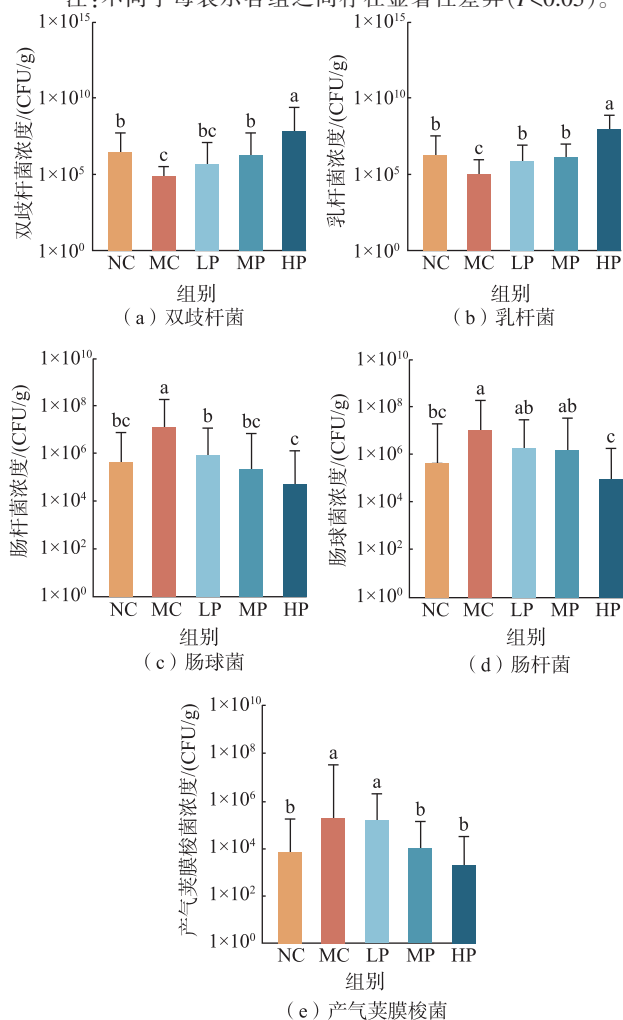


鼠李糖乳酪杆菌 *Glory LG12* 的添加呈稳步下降趋势。符合《保健食品法》中粪便中双歧杆菌和/或乳杆菌明显增加,产气荚膜梭菌减少或不增加,肠杆菌、肠球菌无明显变化的要求,判定该受试样品动物实验结果阳性。

表 2 鼠李糖乳酪杆菌 *Glory LG12* 对小鼠体质量的影响  
Table 2 Effect of *Lactacaseibacillus rhamnosus* *Glory LG12* on body mass of mice

组别	初始体质量/g	终末体质量/g
NC	20.99±0.56	23.08±0.96 <sup>ab</sup>
MC	20.93±0.71	22.35±1.21 <sup>bc</sup>
LP	21.02±0.56	21.90±1.44 <sup>c</sup>
MP	21.07±0.52	23.10±0.69 <sup>ab</sup>
HP	20.83±0.56	24.15±1.57 <sup>a</sup>

注:不同字母表示各组之间存在显著性差异( $P<0.05$ )。



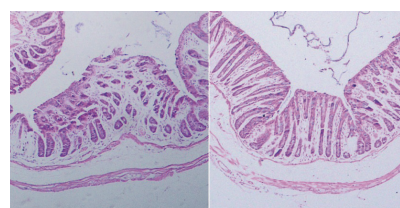
不同字母表示各组之间存在显著性差异( $P<0.05$ )。

图 1 小鼠肠道菌群的变化

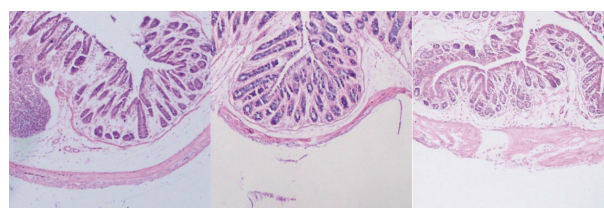
Fig. 1 Changes in the intestinal flora of mice

## 2.3 鼠李糖乳酪杆菌 *Glory LG12* 对小鼠结肠组织病理结构的影响

HE 染色的结果反映了各实验组小鼠结肠的组织病理变化情况,并以此来评价鼠李糖乳酪杆菌 *Glory LG12* 对小鼠肠黏膜组织结构和绒毛的影响。回肠绒毛的长度反映了消化系统以及小鼠的吸收功能。正常小鼠的回肠绒毛形状呈直指状突起,排列整齐密集。由图 2(a)可知,未经处理的小鼠组织回肠病理形态正常,回肠黏膜上皮完整,无炎症浸润,结肠组织未见明显病理改变。由图 2(b)可知,模型组回肠绒毛基本被打破,排布松散混乱,绒毛粘连,杯状细胞多见耗损。与对照组相比,模型组结肠组织有少量黏膜上皮细胞脱落,局部炎症细胞浸润,局部肠腺变宽。鼠李糖乳酪杆菌 *Glory LG12* 低、中、高剂量组中,结肠组织黏膜上皮细胞脱落基本恢复,回肠结构恢复正常。以上结果表明鼠李糖乳酪杆菌 *Glory LG12* 对肠道具有保护作用。



(a) NC组 (b) MC组



(c) LP组 (d) MP组 (e) HP组

图 2 光学显微镜下结肠黏膜组织的 HE 染色结果

Fig. 2 HE staining results of colonic mucosal tissue under optical microscope

## 2.4 鼠李糖乳酪杆菌 *Glory LG12* 对小鼠肠道屏障功能的影响

肠道屏障功能在肠道炎症的发展中起着至关重要的作用。黏蛋白包括 MUC1 和 MUC2 等,在肠道上皮细胞表面形成黏膜屏障,其异常表达导致屏障结构破坏,是肠道炎症的启动因子。紧密连接蛋白主要包括跨膜蛋白(Occludin 和 Claudins)和辅助蛋白(ZO-1 和 ZO-2),它们是肠黏膜屏障的主要成分,影响肠黏膜的通透性和完整性<sup>[26]</sup>。黏蛋白 1 (MUC1)、黏蛋白 2 (MUC2) 和紧密连接蛋白

(Claudin-1、Occludin、ZO-1) 的 mRNA 表达量可以反映肠道屏障的功能<sup>[22]</sup>。如表 3 所示,与对照组相比,鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 处理组小鼠肠道 MUC2、Occludin、Claudin-1 (中、高剂量组)与 ZO-1 蛋白质的 mRNA 表达量都有增加,而低剂量组中

Claudin-1 的 mRNA 表达量有所降低。这表明鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 可通过上调紧密连接蛋白和黏蛋白的 mRNA 表达量来增强肠道屏障功能,加强对肠道的保护作用。

表 3 各组小鼠黏蛋白和紧密连接蛋白的相关 mRNA 表达量分析

Table 3 Analysis of the expression of mRNAs related to mucin and tight junction proteins expression in mice in each group

组别	蛋白质相关 mRNA 表达量				
	MUC1	MUC2	Occludin	Claudin-1	ZO-1
NC	1.00±0.07 <sup>a</sup>	0.30±0.08 <sup>c</sup>	0.46±0.09 <sup>c</sup>	0.74±0.02 <sup>b</sup>	0.91±0.04 <sup>a</sup>
MC	1.00±0.04 <sup>a</sup>	0.55±0.06 <sup>b</sup>	0.73±0.09 <sup>c</sup>	0.83±0.04 <sup>bc</sup>	0.88±0.06 <sup>b</sup>
LP	1.00±0.01 <sup>a</sup>	0.57±0.07 <sup>b</sup>	0.56±0.04 <sup>c</sup>	0.63±0.06 <sup>b</sup>	1.03±0.09 <sup>a</sup>
MP	1.00±0.09 <sup>a</sup>	0.53±0.06 <sup>c</sup>	0.54±0.06 <sup>c</sup>	0.77±0.07 <sup>b</sup>	1.02±0.11 <sup>a</sup>
HP	1.00±0.09 <sup>a</sup>	0.57±0.06 <sup>c</sup>	0.63±0.07 <sup>c</sup>	0.80±0.08 <sup>b</sup>	0.97±0.09 <sup>a</sup>

注:同列中不同小写字母表示差异显著( $P<0.05$ )。

2.5 鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对小鼠肠道通透性的影响

在分子水平上,LPS 和 D-乳酸是检测肠道屏障损伤的重要指标。采用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清中 LPS 质量浓度和 D-乳酸的浓度,研究鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对小鼠肠道屏障通透性的影响。如图 3 所示,鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 低、中、高剂量组中,LPS 质量浓度和 D-乳酸浓度呈降低趋势,表明鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 可以显著降低肠道屏障通透性。与对照组相比,模型组 LPS 质量浓度和 D-乳酸浓度显著增加,由此可以说明,添加抗生素同样可以影响小鼠肠道通透性,不过会对小鼠造成不利的影响。

2.6 鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对小鼠肠道短链脂肪酸浓度的影响

如表 4 所示,与模型组相比,乳酸、乙酸和丁酸随鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 干预剂量的增加呈现上升趋势;低、中、高剂量鼠李糖乳酪杆菌 Glory

LG12 的加入使乳酸浓度显著升高( $P<0.05$ );中、高剂量的菌干预后,乙酸浓度显著升高( $P<0.05$ );高剂量的菌干预后,丁酸浓度显著升高( $P<0.05$ );低剂量组的乙酸浓度,低、中、高剂量组的丙酸浓度,低剂量组的丁酸浓度无明显变化( $P>0.05$ )。由此表明,鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 可以通过提高小鼠肠道乳酸、乙酸和丁酸的浓度,进而提高短链脂肪酸浓度。

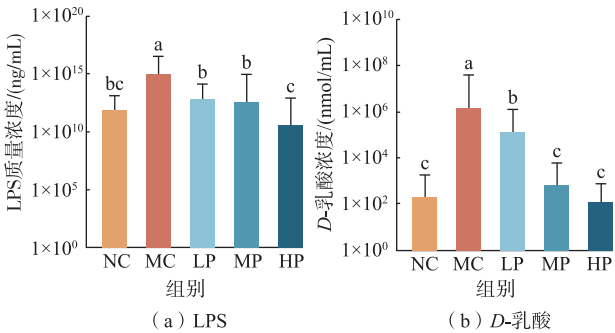


图 3 肠道通透性的测定

Fig. 3 Measurement of intestinal permeability

表 4 短链脂肪酸浓度

Table 4 Concentrations of short-chain fatty acids

组别	短链脂肪酸浓度/(mmol/L)			
	乳酸	乙酸	丙酸	丁酸
NC	1.13±0.07 <sup>b</sup>	9.74±1.79 <sup>a</sup>	2.63±0.31 <sup>a</sup>	2.88±0.44 <sup>a</sup>
MC	0.80±0.13 <sup>c</sup>	5.38±0.35 <sup>d</sup>	1.53±0.18 <sup>b</sup>	1.22±0.26 <sup>d</sup>
LP	1.40±0.29 <sup>b</sup>	6.13±1.56 <sup>cd</sup>	1.45±0.30 <sup>b</sup>	1.42±0.23 <sup>cd</sup>
MP	1.65±0.11 <sup>a</sup>	7.01±1.30 <sup>bc</sup>	1.65±0.69 <sup>b</sup>	1.80±0.89 <sup>c</sup>
HP	1.24±0.24 <sup>b</sup>	7.36±0.29 <sup>b</sup>	1.73±0.81 <sup>b</sup>	2.42±0.20 <sup>b</sup>

注:同列中不同小写字母表示差异显著( $P<0.05$ )。

### 3 结 语

作者主要探究了鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对小鼠体质量、肠道菌群结构、组织病理变化、肠道通透性、肠道屏障功能和粪便中短链脂肪酸浓度的影响。结果表明,鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 可以有效增加有益菌双歧杆菌和乳杆菌,并显著降低产气荚膜梭菌的数量。此外,高剂量鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 对小鼠体质量的增加也有明显促进作用,同时它还能够维护小鼠肠道组织的完整性、增

强肠道屏障功能、改善肠道通透性。短链脂肪酸作为一种重要的微生物代谢产物,在宿主局部环境和系统环境中的多个靶标中发挥着关键作用。鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 可以提高小鼠肠道乳酸、乙酸和丁酸的浓度,进而提高短链脂肪酸浓度。综上,鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 有助于调解小鼠肠道菌群并产生健康益处,这为鼠李糖乳酪杆菌 Glory LG12 益生菌制剂的广泛应用及保健食品的开发提供了理论依据。

### 参考文献:

- [1] 杨广珠,张淑红,李滢,等.植物乳杆菌拮抗致病大肠杆菌机制与应用研究进展[J].现代食品科技,2023,39(12):310-319.  
YANG G Z,ZHANG S H,LI Y,et al. Research advances on the mechanism and application of *Lactiplantibacillus plantarum* in inhibiting pathogenic *Escherichia coli*[J]. **Modern Food Science and Technology**,2023,39(12):310-319.(in Chinese)
- [2] JAKOBSSON H E,JERNBERG C,ANDERSSON A F,et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome[J]. **PLoS One**,2010,5(3):e9836.
- [3] UBEDA C,PAMER E G. Antibiotics,microbiota,and immune defense[J]. **Trends in Immunology**,2012,33(9):459-466.
- [4] BECATTINI S,TAUR Y,PAMER E G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease[J]. **Trends in Molecular Medicine**,2016,22(6):458-478.
- [5] PALLEJA A,MIKKELSEN K H,FORSLUND S K,et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure[J]. **Nature Microbiology**,2018,3(11):1255-1265.
- [6] 白晓晔,孙志宏,张和平. 益生乳酸菌与肠道菌群稳态[J]. 食品与生物技术学报,2020,39(9):6-15.  
BAI X Y,SUN Z H,ZHANG H P. Probiotic lactic acid bacteria and gut microbiota homeostasis[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**,2020,39(9):6-15.
- [7] DI NAPOLI M,SMITH C J,HOPKINS S J,et al. Neuroinflammation and immune regulation in ischemic stroke:identification of new pharmacological targets[J]. **Neuroinflammation and Neurodegeneration**,2014(1):199-244.
- [8] EDWARDS C A,DUERDEN B I,READ N W. Effect of clindamycin on the ability of a continuous culture of colonic bacteria to ferment carbohydrate[J]. **Gut**,1986,27(4):411-417.
- [9] 姜毅康,董玲,刘鸿飞,等. 母乳低聚糖与婴幼儿健康关系研究进展[J]. 食品与机械,2024,40(2):1-8.  
JIANG Y K,DONG L,LIU H F,et al. Research advances on the association between human milk oligosaccharides and infant health[J]. **Food & Machinery**,2024,40(2):1-8.(in Chinese)
- [10] 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.  
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.(in Chinese)
- [11] GRESSE R,CHAUCHEYRAS-DURAND F,FLEURY M A,et al. Gut microbiota dysbiosis in postweaning piglets: understanding the keys to health[J]. **Trends in Microbiology**,2017,25(10):851-873.
- [12] GE H X,ZHANG J,CHEN L,et al. Chemical and microbial semi-synthesis of tetrahydroprotoberberines as inhibitors on tissue factor procoagulant activity[J]. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**,2013,21(1):62-69.
- [13] KWON D H,PARK C,LEE H,et al. Ethanol extract of *chondracanthus tenellus* (Harvey) hommersand attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory and oxidative response by blocking the NF- $\kappa$ B,MAPKs,and PI3K/Akt signaling pathways[J]. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**,2021,11(10):450-459.
- [14] KEMGANG T S,KAPILA S,SHANMUGAM V P,et al. Cross-talk between probiotic *Lactobacilli* and host immune system[J]. **Journal of Applied Microbiology**,2014,117(2):303-319.

- [15] LMADSEN K. Enhancement of epithelial barrier function by probiotics[J]. **Journal of Epithelial Biology and Pharmacology**, 2012, 5(1): 55-59.
- [16] SHANAHAN F. Probiotics in perspective[J]. **Gastroenterology**, 2010, 139(6): 1808-1812.
- [17] WU J, YANG C L, SHA Y K, et al. Koumine alleviates lipopolysaccharide-induced intestinal barrier dysfunction in IPEC-J2 cells by regulating Nrf2/NF- $\kappa$ B pathway[J]. **The American Journal of Chinese Medicine**, 2020, 48(01): 127-142.
- [18] HE F, LIU Y, LI T, et al. MicroRNA-146 attenuates lipopolysaccharide induced ovarian dysfunction by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. **Bioengineered**, 2022, 13(5): 11611-11623.
- [19] FU R, LIANG C, CHEN D, et al. Yeast hydrolysate attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and intestinal barrier damage in weaned piglets[J]. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, 2023, 14(1): 44-59.
- [20] OZAWA A, SAKAUE M. New decolorization method produces more information from tissue sections stained with hematoxylin and eosin stain and masson-trichrome stain[J]. **Annals of Anatomy–Anatomischer Anzeiger**, 2020, 227: 151431.
- [21] GUO L, LI Y, WEI Z, et al. Reference genes selection of *Paeonia ostii* ‘Fengdan’ under osmotic stresses and hormone treatments by RT-qPCR[J]. **Molecular Biology Reports**, 2023, 50(1): 133-143.
- [22] 刘丽. 乳酸杆菌对 LPS 诱导小鼠肠道过度自噬的保护作用及机制研究[D]. 杭州: 浙江农林大学, 2017.
- [23] HU P, ZHAO F, WANG J, et al. Lactoferrin attenuates lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses and barrier impairment through the modulation of NF- $\kappa$ B/MAPK/Nrf2 pathways in IPEC-J2 cells[J]. **Food & Function**, 2020, 11(10): 8516-8526.
- [24] YU X, YU S, CHEN L, et al. Tetrahydroberberrubine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by down-regulating MAPK, AKT, and NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 2016, 82(1): 489-497.
- [25] HAN X, LEE A, HUANG S, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents epithelial barrier dysfunction induced by interferon-gamma and fecal supernatants from irritable bowel syndrome patients in human intestinal enteroids and colonoids[J]. **Gut Microbes**, 2019, 10(1): 59-76.
- [26] TAO B, LIU L, WANG N, et al. Hydrogen-rich saline attenuates lipopolysaccharide-induced heart dysfunction by restoring fatty acid oxidation in rats by mitigating C-Jun N-terminal kinase activation[J]. **Shock**, 2015, 44(6): 593-600.