DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20260310002
**引用格式**: 赵远卓, 施源, 罗德汉, 等. 嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 通过调控核因子 *κ*B 信号通路对放射性口腔炎小鼠的抗炎效果研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(15): 188–195.
Zhao Yuanzhuo, Shi Yuan, Luo Dehan, et al. Study on the anti-inflammatory effect of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 on mice with radiation-induced oral mucositis by regulating the nuclear factor kappa-B signaling pathway [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(15): 188–195. (in Chinese with English abstract).

# 嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 通过调控核因子 *κ*B 信号通路对放射性口腔炎小鼠的抗炎效果研究

赵远卓[1,2], 施　源[1,2], 罗德汉[3], 陈雁南[1,2*]

[1. 重庆市人民医院(重庆大学附属人民医院)口腔科, 重庆　400014; 2. 重庆市医学科学院, 重庆　400014; 3. 重庆第二师范学院生物与化学工程学院, 重庆　400067]

**摘　要: 目的**　探讨嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 对放射性口腔炎小鼠核因子 *κ*B (nuclear factor kappa-B, NF-*κ*B)信号通路的调控机制及抗炎效果。**方法**　采用 X 射线辐照小鼠头颈部建立放射性口腔炎模型, 通过试剂盒测定小鼠血清的氧化应激相关生化指标和炎症相关细胞因子水平, 再采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)和 western blot 方法测定小鼠口腔组织的信使 RNA (messenger RNA, mRNA)和蛋白表达。**结果**　嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 使放射性口腔炎小鼠的口腔炎症评分下降。嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 还可以提高放射性口腔炎小鼠血清的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平和降低 NF-*κ*B、肿瘤坏死因子-*α* (tumor necrosis factor-alpha, TNF-*α*)、白细胞介素-1*β* (interleukin-1 beta, IL-1*β*)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平。进一步的实验显示嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 能够上调放射性口腔炎小鼠口腔组织的 SOD1 (Cu/Zn-SOD)、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶 1 (glutathione peroxidase 1, Gpx1)、NF-*κ*B 抑制蛋白 *α* (inhibitor of kappa B alpha, I*κ*B*α*) mRNA 表达和下调血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, Hmox1)、NF-*κ*B 亚基 p65 (NF-*κ*B subunit p65, NF-*κ*B p65)、Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)和 NF-*κ*B1 (NF-*κ*B p50/p105) mRNA 表达。同时, 嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 还下调放射性口腔炎小鼠口腔组织的 NF-*κ*B p65 蛋白表达和上调 I*κ*B*α* 蛋白表达。**结论**　研究结果证实嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 在实验室条件下具有干预放射性口腔炎的效果, 且与其调控 NF-*κ*B 信号通路密切相关。

**关键词:** 嗜酸乳杆菌; 放射性口腔炎; 氧化应激; 炎症; 核因子 *κ*B 信号通路
**中图分类号:** TS218　　**文献识别码:** A　　**文章编号:** 2095–0381(2026)15–0188–08

**收稿日期:** 2026-03-10
**第一作者:** 赵远卓(1994—), 男, 硕士, 医师, 主要研究方向为口腔医学。E-mail: 407838587@qq.com
***通信作者:** 陈雁南(1982—), 男, 博士, 副主任医师, 主要研究方向为口腔医学。E-mail: 18602382213@163.com

# Study on the anti-inflammatory effect of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 on mice with radiation-induced oral mucositis by regulating the nuclear factor kappa-B signaling pathway

ZHAO Yuan-Zhuo[1,2], SHI Yuan[1,2], LUO De-Han[3], CHEN Yan-Nan[1,2*]

(1. *Department of Stomatology*, *Chongqing General Hospital*, *Chongqing University*, *Chongqing* 400014, *China*; 2. *Chongqing Academy of Medical Sciences*, *Chongqing* 400014, *China*; 3. *College of Biological and Chemical Engineering*, *Chongqing University of Education*, *Chongqing* 400067, *China*)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the regulatory mechanism of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 on the nuclear factor kappa-B (NF-κB) signaling pathway in mice with radiation-induced oral mucositis, as well as its anti-inflammatory effect. **Methods** The experiment established a radiation-induced oral mucositis model in mice by irradiating their head and neck with X-rays. The levels of oxidative stress-related biochemical indicators and inflammatory-related cytokines in the mice's serum were measured using kits. Subsequently, the messenger RNA (mRNA) and protein expressions in the mice's oral tissues were determined by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and western blot methods. **Results** *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 reduced the oral mucositis score in mice with radiation-induced oral mucositis. *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 also increased the levels of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione (GSH) in the serum of mice with radiation-induced oral mucositis and reduced the levels of NF-κB, tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-1 beta (IL-1β), interleukin-6 (IL-6) and malondialdehyde (MDA). Further experiments showed that *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 could up-regulate the mRNA expression of SOD1 (Cu/Zn-SOD), CAT, glutathione peroxidase 1 (Gpx1) and inhibitor of kappa B alpha (IκBα) in the oral tissues of mice with radiation-induced oral mucositis and down-regulate the mRNA expression of heme oxygenase 1 (Hmox1), NF-κB subunit p65 (NF-κB p65), toll-like receptor 4 (TLR4) and NF-κB1 (NF-κB p50/p105). At the same time, *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 also down-regulated the protein expression of NF-κB p65 in the oral tissues of mice with radiation-induced oral mucositis and up-regulated the protein expression of IκBα. **Conclusion** The experimental results confirmes that *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 has the effect of alleviating radiation-induced oral mucositis under laboratory conditions, and it is closely related to its regulation of the NF-κB signaling pathway.

**KEY WORDS:** *Lactobacillus acidophilus*; radiation-induced oral mucositis; oxidative stress; inflammation; nuclear factor kappa-B signaling pathway

## 0 引 言

放射性口腔炎(radiation-induced oral mucositis, RIOM)是头颈部发生恶性肿瘤后患者在接受放疗过程中最常见的并发症之一, 患者出现口腔黏膜充血、糜烂和溃疡, 同时常伴有剧烈疼痛, 严重影响患者的日常进食, 使患者的生活质量下降, 甚至迫使中断肿瘤的治疗[1−2]。研究显示接受放疗的头颈部肿瘤患者中, RIOM 的发生率高达 50%~70%, 其中严重影响日常进食的重度口腔炎的比例也较高[3]。尽管肿瘤治疗的技术和手段在不断进步, 但现今放疗仍然是重要的治疗方案, RIOM 的预防和干预仍是临床实践中亟待解决的问题。

RIOM 的发病机制较为复杂, 放射线能直接导致机体细胞 DNA 的损伤和死亡, 同时促使大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)在机体中生成, 引发一系列的氧化应激反应[4]。强烈氧化应激反应还进一步激活核因子-κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB)信号通路, 使促炎细胞因子如肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、白细胞介素-1β (interleukin-1 beta, IL-1β)和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)的异常的释放, 使口腔中的炎症放大[5]。NF-κB 作为炎症反应的关键核心转录因子, 在 RIOM 的发生发展中起到了关键作用, 机体正常状态下, NF-κB 与其抑制蛋白 NF-κB 抑制蛋白 α (inhibitor of kappa B alpha, IκBα)结合存在于胞浆中; 放射线刺激引发 IκBα 磷酸化降解, 大量释放的 NF-κB 亚基 p65 (NF-κB subunit p65, NF-κB p65)亚基转位入核, 从而启动下游炎症基因转录, 形成"氧化应激-炎症"的恶性循环[6−7]。因此, 调控 NF-κB 信号通路来干预抗炎成为 RIOM 防治的重要研究方向。

益生菌作为新型功能性食品, 具有调节肠道微生态平衡、增强肠道屏障及调节免疫力等作用。嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)是一类益生菌常用菌种, 是国家卫健委《可用于食品的菌种名单》明确规定食品可用菌种[8]。

嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 作为国际标准菌株, 不仅已被用于商用, 还已经被验证出具有抗炎和抗氧化应激的生物活性作用。动物实验验证出嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 可有效抑制 NF-$\kappa$B 的活化、减少 I$\kappa$B$\alpha$ 的降解, 从而减轻 *ApoE* 敲除小鼠的动脉粥样硬化程度, 同时降低小鼠血清 TNF-$\alpha$ 水平和丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量, 并提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性[9]。在肾缺血再灌注损伤的动物模型中嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 被报道可用于干预降低 TNF-$\alpha$、IL-1$\beta$、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)等促炎因子, 减轻肾组织炎症细胞浸润, 其机制与抗氧化和抑炎反应有关[10]。此外, 在幽门螺杆菌诱导的胃上皮细胞的模型实验中, 嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 还显示出调节 NF-$\kappa$B 活化和 IL-8 分泌的能力[11]。多个研究均显示嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 具有调节 NF-$\kappa$B 信号通路从而发挥其抗炎作用的能力。嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 可通过抑制 NF-$\kappa$B p65 核转位及减少 I$\kappa$B-$\alpha$ 降解来阻断 NF-$\kappa$B 信号通路激活, 从而降低 TNF-$\alpha$、IL-8 等促炎因子水平[9,11]。此外, 该菌株在肾脏缺血再灌注损伤模型中同样能下调 NF-$\kappa$B 相关炎症信号并减轻组织损伤[12]。基于嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 在炎症干预中的作用, 本研究首次对嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 抑制放射性口腔炎进行研究, 并初步探求其作用机制。

嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 在细胞和动物实验中已经被初步证实具有调控 NF-$\kappa$B 信号通路的作用。但是放射性口腔炎与其他炎症的发病机制具有显著不同, 能否将现有研究结论与 RIOM 炎症关联仍需进一步验证。因此, 本研究建立放射性口腔炎小鼠模型, 采用嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 进行干预, 通过检测小鼠氧化应激和炎症水平, 特别是口腔黏膜组织炎症因子表达、NF-$\kappa$B p65 核转位及 I$\kappa$B$\alpha$ 降解情况, 系统评估嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 通过调控 NF-$\kappa$B 信号通路对放射性口腔炎小鼠的抗炎效果, 旨在为 RIOM 的干预提供新的益生菌干预策略和理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

嗜酸乳杆菌 ATCC 4356(深圳子科生物科技有限公司); 六周龄 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠[许可证号: SCXK(渝)2022-0005, 重庆腾鑫生物技术有限公司]。

德曼、罗戈萨和夏普(de Man, Rogosa and Sharp, MRS)琼脂(北京陆桥技术股份有限公司); 牛血清白蛋白、脱脂奶粉(北京索莱宝科技有限公司); NF-$\kappa$B、TNF-$\alpha$、IL-1$\beta$、IL-6、SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、MDA 检测试剂盒、RNAzol 试剂、BeyoRT™ III cDNA 合成试剂盒、BeyoRT™ Q M-MLV 反转录酶、Taq SYBR® Green qPCR Premix (High Rox)、十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)、放射免疫沉淀法(radio-immunoprecipitation assay, RIPA)裂解液、苯甲基磺酰氟(phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF)、Beyo bicinchoninic acid (BCA)蛋白浓度快速测定试剂盒、三羟甲基氨基甲烷盐酸盐[tris(hydroxymethyl)aminomethane hydrochloride, Tris-HCl]、聚偏氟乙烯[poly(vinylidene difluoride), PVDF]膜、增强化学发光底物(enhanced chemiluminescence substrate, ECL)(上海碧云天生物技术有限公司); NF-$\kappa$B 亚基 p65 (NF-$\kappa$B subunit p65, NF-$\kappa$B p65) (F: 5'-CCGTCTGTCTGCTCTCTCT-3', R: 5'-CGTAGGGATCATC GTCTGCC-3')、I$\kappa$B$\alpha$ (F: 5'-CTTGGTGACTTTGGGTGCTGA T-3', R: 5'-GCGAAACCAGGTCAGGATTC-3')、Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) (F: 5'-TCCCTGCATAGAGGTGTG AAA-3', R: 5'-TCCACAGCCACCAGATTCTC-3')、NF-$\kappa$B1 (F: 5'-ATGGCAGACGATGATCCCTAC-3', R: 5'-TGTTGACAGT GGTATTTCTGGTG-3')、SOD1 (F: 5'-GTGATTGGGATTGCG CAGTA-3', R: 5'-TGGTTTGAGGGTAGCAGATGAGT-3')、CAT (F: 5'-CAAGTACAACGCTGAGAAGCCTAAG-3', R: 5'-C CCTTCGCAGCCATGTG-3')、谷胱甘肽过氧化物酶 1 (glutathione peroxidase 1, Gpx1) (F: 5'-CCTTGCCAACACCC AGTGA-3', R: 5'-CCGGAGACCAAATGATGTACTTG-3')、血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, Hmox1) (F: 5'-CGCCTTCC TGCTCAACAT-3', R: 5'-ACGAAGTGACGCCATCTG-3')、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) (F: 5'-TCACCACCATGGAGAAGGC-3', R: 5'-GCTA AGCAGTTGGTGGTGCA-3')引物、NF-$\kappa$B p65、I$\kappa$B$\alpha$、$\beta$-actin 抗体、山羊抗兔二抗(美国赛默飞世尔科技公司)。

### 1.2 仪器与设备

Sorvall Legend MicroCL 17 离心机、Multiskan FC 酶标仪、QuantStudio 1 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仪、iBright CL1500 显色系统(美国赛默飞世尔科技公司); Rad Source RS2000 X 射线生物辐照仪(美国 Rad Source Technologies, Inc.公司)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 实验菌液制备

取嗜酸乳杆菌 ATCC4356 甘油冻存管于冰上解冻, 用接种环蘸取菌液划线于 MRS 琼脂平板, 37 ℃下培养 48 h, 然后挑取菌落接种至 5 mL MRS 肉汤中, 37 ℃下培养 24 h, 再按 2% (*m*:*m*)接种量传代两次, 获得第 3 代活化菌液。将活化后菌液于 4 ℃、4000 r/min 离心 10 min, 弃去上清, 菌体沉淀用等体积无菌生理盐水(0.85% NaCl)重悬并离心洗涤, 重复两次以去除残余培养基; 最后一次离心后以无菌生理盐水重悬, 采用平板计数法调整浓度至约 $1\times10^8$ CFU/mL 待用。

#### 1.3.2 动物实验

将 40 只 SPF 级 C57BL/6J 小鼠平均分成 4 组, 分别是正常组、模型组、ATCC 4356 低剂量组(ATCC 4356-L 组)和 ATCC 4356 高剂量组(ATCC 4356-H 组), 每组 10 只。适应性喂养一周后, 除正常组外其他 3 组所有小鼠按剂量 400 mg/kg bw 腹腔注射 4% (*m*:*V*)水合氯醛溶液对小鼠实施

麻醉, 然后将小鼠仰卧放入X射线生物辐照仪中, 露出小鼠头颈部, 其他部位用铅屏蔽板屏蔽射线, 然后使用 1.30 Gy/min 的照射率, 照射 250 s[13]。小鼠照射射线后第 2 d 起正常组和模型组小鼠给予正常饮食和饮水, ATCC 4356-L 组和 ATCC 4356-H 组小鼠每日按剂量 $10^8$ CFU/kg bw 和 $10^9$ CFU/kg bw 灌胃嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 活菌液, 持续灌胃 14 d。结束灌胃后第 2 d 对小鼠再次实施麻醉, 然后剪开小鼠腹部采用心脏取血采集小鼠血样后处死小鼠, 观察小鼠口腔炎情况(表 1)后取小鼠舌背面后部的"臼齿间隆起"部分组织进行后续实验。

**表 1 小鼠口腔炎计分标准**
**Table 1 Scoring criteria for oral ulceration in mice**

| 分数 | 口腔黏膜红肿情况 | 口腔黏膜溃疡情况 |
|---|---|---|
| 0 | 无异常 | 无异常 |
| 1 | 浅红、无肿胀情况 | 无异常 |
| 2 | 鲜红、部分位置轻度肿胀 | 溃疡面积低于口腔黏膜总面积的 25% |
| 3 | 深红、口腔整体出现肿胀 | 溃疡面积占口腔黏膜总面积的 25%~50% |
| 4 | 暗红色、口腔严重肿胀 | 口腔黏膜融合性溃疡, 溃疡面积大于口腔黏膜总面积的 50% |

1.3.3 小鼠血清指标测定

将小鼠血样在 4 ℃条件下以 4000 r/min 离心 10 min, 然后取上层血清, 采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒测定小鼠血清的 NF-κB、TNF-α、IL-1β、IL-6 指标和采用生化试剂盒测定小鼠血清的 SOD、CAT、GSH、MDA 指标。

1.3.4 实时荧光定量 PCR 法检测小鼠口腔黏膜信使 RNA 表达

称取约 200 mg 小鼠口腔中舌背面后部的"臼齿间隆起"部分组织, 加入 9 mL 生理盐水进行匀浆。随后, 取 0.5 mL RNAzol 试剂从组织匀浆中提取总 RNA。通过反转录合成 cDNA 后, 建立 20 μL 反应体系: 其中包含 1 μL cDNA 模板、10 μL Taq SYBR® Green qPCR 预混液、7 μL 无菌蒸馏水以及上下游引物溶液各 1 μL。使用定量 PCR 仪进行扩增, 反应程序如下: 95 ℃预变性 60 s; 95 ℃变性 15 s, 55 ℃退火 30 s, 72 ℃ 延伸 35 s, 共 40 个循环; 最后 95 ℃ 30 s, 55 ℃ 35 s 进行熔解曲线分析。以 GAPDH 为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量[14]。

1.3.5 Western blot 法检测小鼠口腔黏膜蛋白表达

称取约 50 mg 小鼠口腔中舌背面后部的"臼齿间隆起"部分组织, 加入含蛋白酶抑制剂(PMSF 浓度 1 mmol/L)的 RIPA 裂解液 300 μL, 冰浴匀浆后在 4 ℃ 12000 r/min 条件下离心分离 15 min, 吸取上清总蛋白液。采用 BCA 法测定蛋白浓度, 取待测蛋白样品及系列浓度的牛血清白蛋白标准品(0~2000 μg/mL)各 20 μL 加入 96 孔板中, 每孔加入 200 μL 牛血清白蛋白工作液(牛血清白蛋白与硫酸铜溶液按体积比 50:1 混合), 振荡混匀后 37 ℃孵育 30 min。用酶标仪测定 562 nm 处吸光度, 以标准品浓度与吸光度绘制标准曲线, 根据曲线线性回归方程计算待测样品的蛋白浓度。再取 30 μg 提取的蛋白经 10%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)凝胶电泳分离后, 再 200 mA 下湿转 90 min 至 PVDF 膜。在用 5% (*m*:*V*)脱脂奶粉室温封闭 1 h 后, 用 TBST 配制 5%的脱脂奶粉溶液, 加入一抗(1:500 稀释, *V*:*V*)后在 4 ℃孵育过夜; TBST 洗涤后加羊抗兔二抗后 25 ℃孵育 1 h。ECL 化学发光显色, iBright 成像系统采集图像, ImageJ 1.54 软件分析灰度值, 以 β-actin 为内参计算目的蛋白相对表达量[15–16]。

### 1.4 数据处理

每组均设有 3 个生物学重复。最终结果以平均值±标准偏差表示。数据处理使用 SPSS 19.0 统计软件包完成, 对于多组间的均值比较, 则通过 Duncan 多重范围检验进行分析, 显著性临界值设定为 $\alpha$=0.05。

## 2 结果与分析

### 2.1 口腔炎小鼠炎症评分情况

射线处理前各组小鼠未出现炎症状态, 各组小鼠的炎症评分均为 0 分(表 2), 射线处理后 14 d, 经过嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 处理后, ATCC 4356-H 组的炎症评分仅高于正常组, 显著低于 ATCC 4356-L 组($P$<0.05), 而模型组的炎症评分最高。

**表 2 各组小鼠炎症评分情况**
**Table 2 Inflammation scores of each group of mice**

| 组别 | 射线处理前 | 实验结束后 |
|---|---|---|
| 正常组 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00$^{d}$ |
| 模型组 | 0.00±0.00 | 3.70±0.48$^{a}$ |
| ATCC 4356-L 组 | 0.00±0.00 | 2.80±0.42$^{b}$ |
| ATCC 4356-H 组 | 0.00±0.00 | 1.30±0.48$^{c}$ |

注: 相同小写字母表示各组之间无显著差异($P$>0.05), 不同小写字母表示各组之间有显著差异($P$<0.05)。表 3、4 同。

### 2.2 口腔炎小鼠血清氧化应激水平

表 3 显示正常组小鼠血清的 SOD、CAT 酶活力和 GSH 水平最高, MDA 水平最低; 而模型组小鼠血清的 SOD、CAT 酶活力和 GSH 水平最低, MDA 水平最高。相比模型组, 嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 能够显著提高射线照射小鼠血清的 SOD、CAT 酶活力和 GSH 水平, 同时使 MDA 水平显著下降($P$<0.05); 且 ATCC 4356-H 组呈现出更明显的变化, SOD、CAT 酶活力和 GSH 水平显著高于 ATCC 4356-L 组, MDA 水平显著低于 ATCC 4356-L 组($P$<0.05)。

### 2.3 口腔炎小鼠血清炎症细胞因子水平

表 4 显示正常组小鼠血清 NF-κB、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 细胞因子水平最低, 模型组小鼠血清则表现出最高的 NF-κB、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 细胞因子水平。嗜酸乳杆菌

ATCC 4356 能够显著降低模型状态下小鼠血清的 NF-$\kappa$B、TNF-$\alpha$、IL-1$\beta$和 IL-6 水平，其中 ATCC 4356-H 组的 NF-$\kappa$B、TNF-$\alpha$、IL-1$\beta$ 和 IL-6 水平细胞因子水平显著低于 ATCC 4356-L 组($P$<0.05)。

### 2.4 口腔炎小鼠口腔组织氧化应激相关信使 RNA 表达

图 1 显示正常组小鼠口腔组织中的 SOD1、CAT、Gpx1 信使 RNA (messenger RNA, mRNA)表达最强，Hmox1 mRNA 表达最弱；射线照射造成小鼠(模型组)口腔组织中的 SOD1、CAT、Gpx1 表达减弱和 Hmox1 表达增强($P$<0.05)。嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 可以抑制射线照射造成的 SOD1、CAT、Gpx1 表达减弱和 Hmox1 表达增强，且 ATCC 4356-H 组的抑制效果更强，使 ATCC 4356-H 组小鼠的 SOD1、CAT、Gpx1 和 Hmox1 表达强度最为接近正常组。

**表 3 各组小鼠血清 SOD、CAT、GSH 和 MDA 水平**

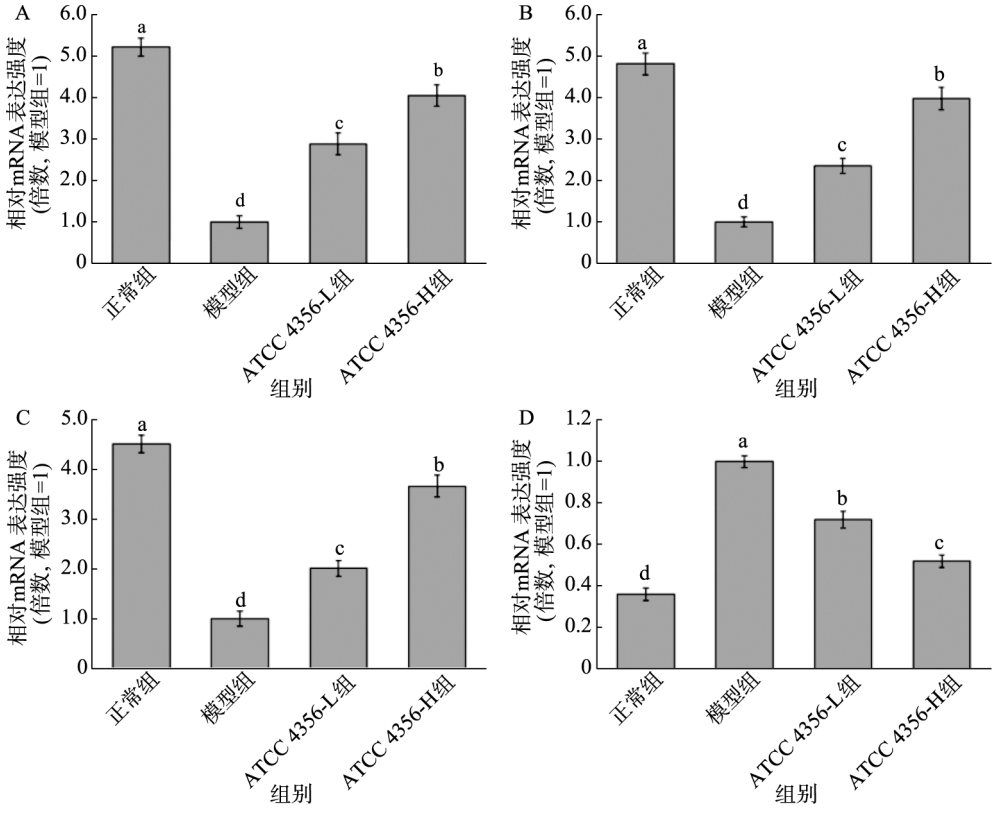
**Table 3 Levels of SOD, CAT, GSH and MDA in the serum of each group of mice**

| 组别 | SOD/(U/mL) | CAT/(U/mL) | GSH/(mg/mL) | MDA/(nmol/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 正常组 | 574.36±42.10$^{a}$ | 52.35±5.67$^{a}$ | 21.25±2.94$^{a}$ | 2.67±0.21$^{d}$ |
| 模型组 | 73.99±18.87$^{d}$ | 5.65±1.99$^{d}$ | 3.64±0.51$^{d}$ | 8.57±0.31$^{a}$ |
| ATCC 4356-L 组 | 207.28±49.18$^{c}$ | 26.42±4.56$^{c}$ | 9.39±1.78$^{c}$ | 6.84±0.38$^{b}$ |
| ATCC 4356-H 组 | 436.95±56.72$^{b}$ | 40.85±6.34$^{b}$ | 14.96±2.47$^{b}$ | 4.37±0.28$^{c}$ |

**表 4 各组小鼠血清 NF-$\kappa$B、TNF-$\alpha$、IL-1$\beta$ 和 IL-6 细胞因子水平(pg/mL)**

**Table 4 Levels of cytokines NF-$\kappa$B, TNF-$\alpha$, IL-1$\beta$ and IL-6 in the serum of each group of mice (pg/mL)**

| 组别 | NF-$\kappa$B | TNF-$\alpha$ | IL-1$\beta$ | IL-6 |
|---|---|---|---|---|
| 正常组 | 236.82±46.10$^{d}$ | 100.98±9.13$^{d}$ | 3.14±1.28$^{d}$ | 11.63±2.60$^{d}$ |
| 模型组 | 956.54±76.51$^{a}$ | 271.45±14.69$^{a}$ | 24.91±1.81$^{a}$ | 114.32±6.58$^{a}$ |
| ATCC 4356-L 组 | 738.73±61.93$^{b}$ | 222.82±13.06$^{b}$ | 17.70±1.60$^{b}$ | 74.48±6.49$^{b}$ |
| ATCC 4356-H 组 | 414.61±53.92$^{c}$ | 152.48±11.58$^{c}$ | 8.73±1.33$^{c}$ | 38.45±5.14$^{c}$ |




注: A. SOD1; B. CAT; C. Gpx1; D. Hmox1。相同字母表示各组之间无显著差异($P$>0.05)，不同字母表示各组之间有显著差异($P$<0.05)，下同。

图 1 各组小鼠口腔组织的 SOD1、CAT、Gpx1 和 Hmox1 mRNA 相对表达强度

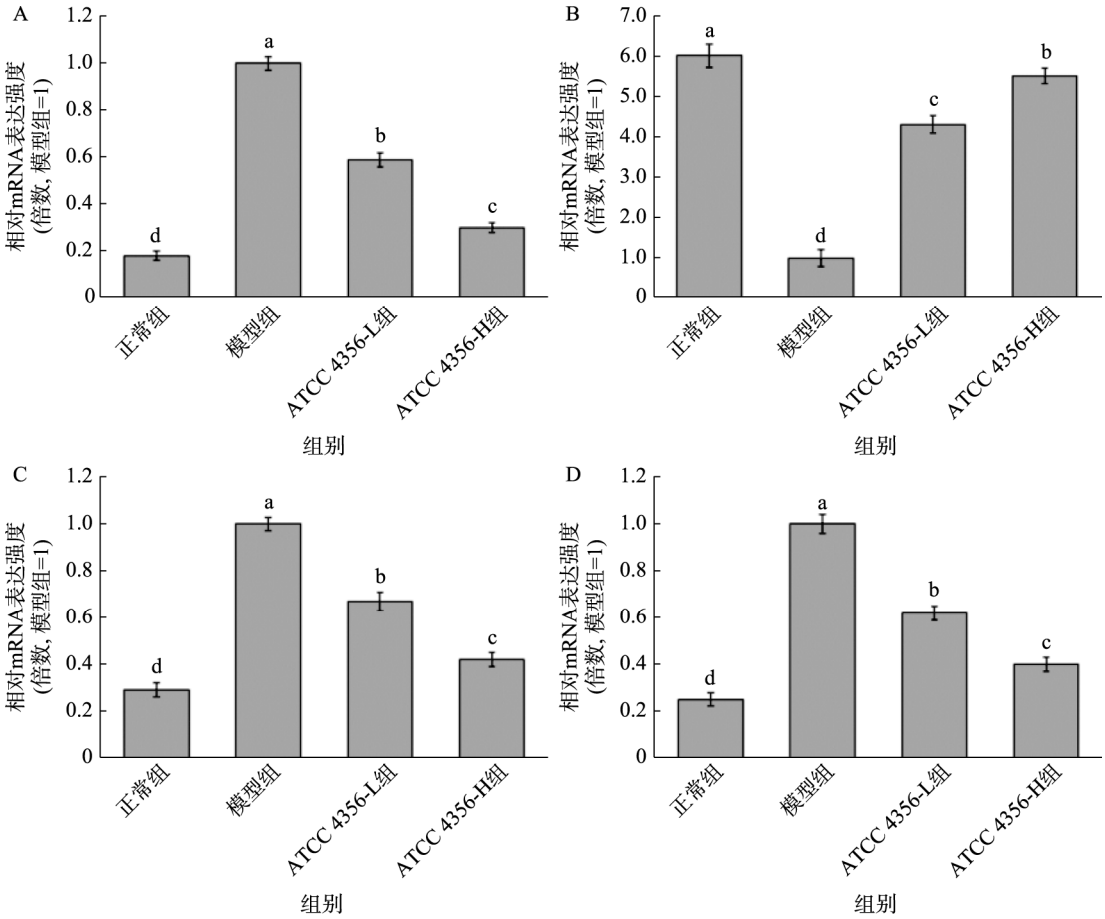
Fig.1 Relative expression intensities of SOD1, CAT, Gpx1 and Hmox1 mRNA in the oral tissues of each group of mice

### 2.5 口腔炎小鼠口腔组织炎症相关信使 RNA 表达

图 2 显示各组小鼠中模型组小鼠表现出最强的口腔组织 NF-κB p65、TLR4、NF-κB1 mRNA 表达和最弱的 IκBα 表达。嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 能够显著下调射线照射小鼠口腔组织的 NF-κB p65、TLR4、NF-κB1 表达和上调 IκBα 表达, 且 ATCC 4356-H 组的调节作用显著强于 ATCC 4356-L 组($P$<0.05)。但 ATCC 4356-H 组小鼠的 NF-κB p65、TLR4、NF-κB1 表达仍然显著高于正常组, 而 IκBα 表达则显著低于正常组($P$<0.05)。

### 2.6 口腔炎小鼠口腔组织 NF-κB 相关蛋白表达

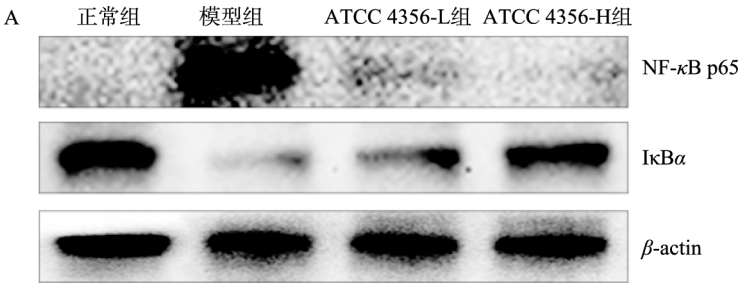
如图 3, 通过 western blot 实验显示正常组小鼠口腔组织的 NF-κB p65 蛋白表达最弱, 而 IκBα 表达最强, 模型组小鼠呈现相反的情况, NF-κB p65 蛋白表达最强, IκBα 表达最弱。相比模型组, ATCC 4356-L 组和 ATCC 4356-H 组均能够显著下调 NF-κB p65 蛋白和上调 IκBα 表达, 且 ATCC 4356-H 能使 NF-κB p65 和 IκBα 表达比 ATCC 4356-L 组更为接近正常组($P$<0.05)。




注: A. NF-κB p65; B. IκBα; C. TLR4; D. NF-κB1。

图 2 各组小鼠口腔组织的 NF-κB p65、IκBα、TLR4 和 NF-κB1 mRNA 相对表达强度

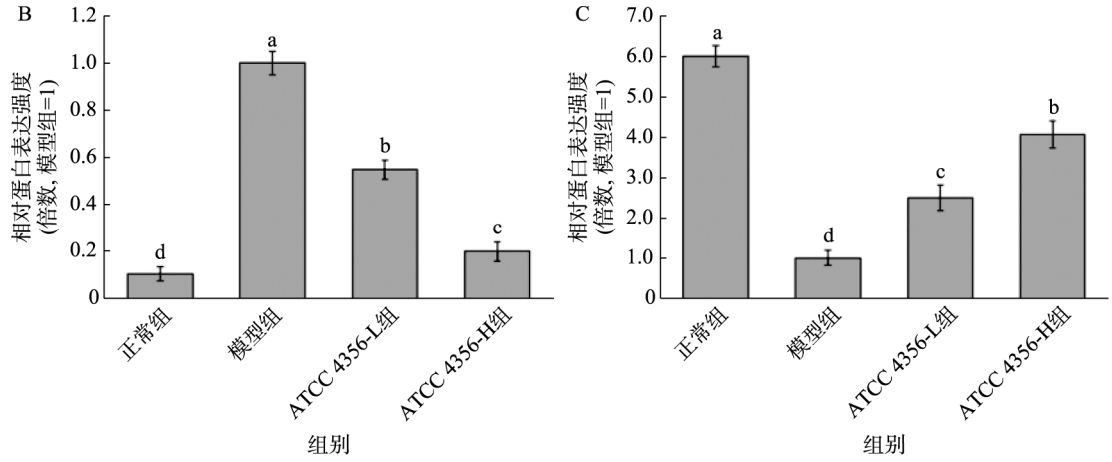
Fig.2 Relative expression intensities of NF-κB p65, IκBα, TLR4 and NF-κB1 mRNA in the oral tissues of each group of mice




注: A. Western blot 免疫印迹图; B. NF-κB p65; C. IκBα。

图 3 各组小鼠口腔组织的 NF-κB p65 和 IκBα 蛋白相对表达强度

Fig.3 Relative expression intensities of NF-κB p65 and IκBα proteins in the oral tissues of each group of mice




注: A. Western blot 免疫印迹图; B. NF-κB p65; C. IκBα。

图 3(续) 各组小鼠口腔组织的 NF-κB p65 和 IκBα 蛋白相对表达强度

Fig.3 Relative expression intensities of NF-κB p65 and IκBα proteins in the oral tissues of each group of mice

## 3 讨论与结论

放射性口腔炎是头颈部肿瘤放疗过程中常见的毒性反应, 其发病机制与氧化应激和炎症反应的复杂交互作用密切相关[17]。放疗过程中放射线可直接作用于机体体液, 促使机体内大量产生 ROS, 导致机体内氧化-抗氧化平衡被打破, 进而引发脂质过氧化和细胞损伤[18]。机体的抗氧化系统由酶类和非酶类活性物质共同构成, SOD 的主要功能是清除超氧阴离子, 将其转化为过氧化氢[19]; CAT 和 Gpx1 则能够协同分解过氧化氢为水, 其中 Gpx1 发挥其功能需要消耗 GSH 作为辅助因子[20–21]; Hmox1 作为抗氧化酶, 其代谢产物胆红素也具有自由基清除能力[22]。当上述抗氧化防御功能完整时, MDA 始终维持在低水平; 反之, 抗氧化防御被破坏后 MDA 会大量累积, 意味着组织受到氧化损伤[23]。

同时, 过量的 ROS 能够激活 NF-κB 信号通路, 加剧炎症[24]。在静息状态下, NF-κB p65 和 NF-κB1/p50 形成的二聚体与 NF-κB 抑制蛋白 IκBα 结合, 在胞浆中积累[25–26]。放疗过程中放射线刺激 TLR4 启动信号转导, 促使 IκBα 的磷酸化降解, 大量释放 NF-κB 进入细胞核启动促炎包括 TNF-α、IL-1β、IL-6 在内的细胞因子转录[27–28], 这些促炎因子加剧组织炎症浸润, 使组织损伤, 然后使 ROS 更多的生成, 形成“氧化应激-NF-κB 炎症反应”的恶性循环[29], 使放射性口腔炎加剧。

有文献报道显示嗜酸乳杆菌可能通过提高机体抗氧化防御功能, 降低细胞内的 ROS 水平, 从而阻断 ROS 介导的 NF-κB 信号通路的活化[30]。活性物质还可以通过上调 Nrf2/HO-1 信号通路来增加 SOD、CAT、GPx 等抗氧化酶的表达, 进而抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 通路的激活[31–32]。本研究中嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 也可能通过上述机制来增强机体抗氧化能力, 从而阻断氧化应激对 NF-κB 的激活信号。

另外, 嗜酸乳杆菌可能直接或间接干预 NF-κB 通路激活的过程。嗜酸乳杆菌能够通过调节肠道菌群平衡、增强肠道屏障功能, 减少脂多糖等促炎物质进入血液循环, 从而抑制 LPS/TLR4 介导的 NF-κB 通路激活[27]。还有研究显示益生菌代谢产物能够通过上调 IκBα 表达或抑制 IKK 复合物活性, 直接阻断 NF-κB 通路的激活[28]。本研究中的实验结果也显示嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 对 NF-κB 通路有明显的调控作用, 从而起到抑制放射性口腔炎的作用。

本研究发现在小鼠 X 射线生物辐照仪模型中嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 对实验性的放射性口腔炎具有显著的干预效果, 嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 在实验室条件下能够通过调控 NF-κB 通路来调控放射线造成的小鼠机体氧化应激平衡失调和炎症发展, 且随着活菌剂量的增加, 效果也有提升。由此可以初步认为嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 具备作为辅助治疗放射性口腔炎的益生菌或生物制剂的潜质, 在临床放疗患者的辅助干预、益生菌制剂的开发上具有应用的价值, 但其深入的临床和机制研究还需要进一步开展。

## 参考文献

[1] Tian Li, Zhang Zimo, Wu Songbo, et al. Evidence-based nursing practice of radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer [J]. Asia-pacific Journal of Oncology Nursing, 2025, 12: 100802.

[2] Dai Manqiong, DaiXingzhu, Liang Yuee, et al. Keratinocyte necroptosis promotes the progression of radiation-induced oral mucositis [J]. BMC Oral Health, 2025, 25(1): 941.

[3] Meddows-Taylor R, Smith S. A critical review of microbial influence upon the severity of radiation-induced oral mucositis in head and neck squamous cell carcinoma, and its potential impact on future management [J]. Radiography, 2024, 30(S3): S2.

[4] Bahadur S, Koushal D, Eesh A, et al. Systemic versus topical administration of antioxidants in radiation-induced oral mucositis [J]. Bioinformation, 2025, 21(7): 2149–2152.

[5] Nguyen T N T, Kim B H. Cold atmospheric plasma promotes anti-inflammatory and regenerative responses in oral soft tissue through redox-driven mitochondrial regulation [J]. ACS Omega, 2026, 11(2): 3544–3557.

[6] Farooqi M A, Sahu K K. Signaling pathways and molecular mechanisms of lupeol in colorectal cancer: a comprehensive review [J]. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine, 2026, 17(1): 101270.

[7] Petrascu F M, Matei S C, Olteanu G E, et al. Canonical NF-κB pathway as a central regulator of obesity-associated inflammation: a narrative review [J]. Biomedicines, 2025, 13(12): 3050.

[8] 中华人民共和国卫生部办公厅. 卫生部办公厅关于印发《可用于食品的菌种名单》的通知: 卫办监督发〔2010〕65 号[EB/OL]. (2010-04-22) [2010-04-28]. https://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201004/af77e760cf2b4989a40dc8641d3cf263.shtml.
General Office of the Ministry of Health of the People's Republic of China. Notice of the general office of the ministry of health on issuing the "list of strains available for use in foods": Weibanjiandufa (2010) 65 [EB/OL]. (2010-04-22) [2010-04-28]. https://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201004/af77e760cf2b4989a40dc8641d3cf263.shtml.

[9] Chen Lihua, Liu Wenen, Li Yanming, et al. *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 attenuates the atherosclerotic progression through modulation of oxidative stress and inflammatory process [J]. International Immunopharmacology, 2013, 17(1): 108–115.

[10] Zhang Peng, Han Xiuwu, Zhang Xin, et al. *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 alleviates renal ischemia–reperfusion injury through antioxidant stress and anti-inflammatory responses and improves intestinal microbial distribution [J]. Frontiers in Nutrition, 2021, 8: 667695.

[11] 马锋振, 马洪升, 余倩, 等. 乳酸杆菌对 H.pylori SS1 诱导 SGC7901 细胞 NF-κB 活化和分泌 IL-8 的调节作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2007, 38(5): 799–802.
Ma Fengzhen, Ma Hongsheng, Yu Qian, et al. Effects of *Lactobacilli* on regulating NF-κB activation and IL-8 secretion in SGC7901 cell impacted by *Helicobacter pylori* [J]. Journal of Sichuan University (Medical Sciences), 2007, 38(5): 799–802.

[12] Liang Yan, Zhao Lili, Zhang Xu, et al. *Lactobacillus* ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury by attenuating apoptosis, inflammation, oxidative stress, and ferroptosis [J]. BMC Medicine, 2025, 23: 377.

[13] 谢小红, 黎清现, 魏洪发, 等. 表儿茶素对放射性口腔炎小鼠的抗炎和抗氧化应激作用[J]. 医学信息, 2024, 37(7): 89–92, 109.
Xie Xiaohong, Li Qingxian, Wei Hongfa, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects of epicatechin on radiation-induced stomatitis in mice [J]. Journal of Medical Information, 2024, 37(7): 89-92, 109.

[14] 陈凯炎, 余美婵, 段世均. 老鹰茶黄酮的体外抗氧化及口腔癌细胞株 HN4 凋亡诱导效果[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(21): 313–322.
Chen Kaiyan, Yu Meichan, Duan Shijun. *In vitro* antioxidant and apoptosis-inducing effects on oral cancer cell line HN4 of Hawk tea flavonoids [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(21): 313–322.

[15] 张毅, 岳瑞雪, 朱红, 等. 紫甘薯花青素抗氧化应激作用的网络药理学与细胞实验研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(2): 237–247.
Zhang Yi, Yue Ruixue, Zhu Hong, et al. Network pharmacology and cellular evidence for purple sweet potato anthocyanins against oxidative stress [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(2): 237–247.

[16] 何悦, 陈红利, 孙雅煊, 等. 壳寡糖通过调控 SOCS3/STAT3 信号通路改善脂多糖诱导的小鼠神经炎症[J]. 食品安全质量检测学报, 2024, 15(10): 90–98.
He Yue, Chen Hongli, Sun Yaxuan, et al. Chitosan oligosaccharide ameliorates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in mice by modulating the SOCS3/STAT3 signaling pathway [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2024, 15(10): 90–98.

[17] Patra M, Sadhukhan R, Allen E, et al. SIRT2 mitigates radiation-induced oral mucositis by promoting homologous recombination-mediated DNA double-strand break repair in epithelial stem cells [J]. Cancer Letters, 2026, 640: 218239.

[18] Wu Yansheng, Li Hao, Yue Kai, et al. Ferroptosis in cancer: metabolism, mechanisms and therapeutic prospects [J]. Molecular Cancer, 2025, 24(1): 303.

[19] Essa H, Ashraf A, Elsheikh M. Rutin outperforms gallic acid in mitigating carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity: integrated in silico (docking, MD simulations, DFT) and *in vivo* mechanistic validation [J]. Toxicology Reports, 2026, 16.

[20] De Oliveira CA, Iorio EL, Espíndola FS. Redox system dysfunction as a key mechanism in autism spectrum disorder pathogenesis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(20): 9850.

[21] Urquizu E, Cuiller M, Papadopoulou G, et al. Neuroprotective effects of N-acetylcysteine-amide (AD4) in a survival mouse model of paraoxon intoxication: targeting oxidative stress, neuroinflammation and memory impairments [J]. Antioxidants, 2025, 14(12): 1463.

[22] Xu Jia, Chen Che, Yuan Hanying, et al. Reappraising heme oxygenase-1 as a ferroptosis modulator in atherosclerosis: a mechanism-focused review [J]. Frontiers in Immunology, 2026, 17: 1737751.

[23] Mateos-Corral I, González-González R, Gómez Palacio-Gastelum M, et al. The role of oxidative stress and total antioxidant capacity in the management of impacted third molars: a narrative review [J]. Dentistry Journal, 2026, 14(1): 44.

[24] Wada S, Nakano H, Sawai Y, et al. Mechanistic and therapeutic insights into Nrf2-mediated redox regulation in periodontitis [J]. Antioxidants, 2026, 15(1): 72.

[25] Jalali S, Dianat I, Baghi-Keshtan S, et al. Canonical and noncanonical NF-κB signaling in uveal melanoma: mechanisms, microenvironment, and therapeutic modulation [J]. Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal, 2025, 14(4): 216–232.

[26] Manickasamy M K, Vishwa R, Sajeev A, et al. The dual facets of MiRNA in modulating NF-κB in breast cancer [J]. Cancer Cell International, 2025, 26(1): 55.

[27] Wu Yuzheng, Cao Xiaoyan, Yu Lequan, et al. The improvement effect and mechanism of traditional Chinese medicine on chemotherapy-induced diarrhea: a systematic review [J]. Frontiers in Pharmacology, 2026, 16: 1648107.

[28] Zhou Heng, Liu Yali, Ren Yanxian, et al. Polystyrene microplastics induce radiotherapy resistance in lung cancer by suppressing ferroptosis through NF-κB activation [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2026, 44(1-3): 118–133.

[29] Li Bin, Yang Ting, Wang Jingteng, et al. *Ziziphusjujuba* "Huizao" polysaccharides exert immunomodulatory activity *in vitro* and *in vivo* by modulating the TLR4/MAPK/NF-κB signalling pathway [J]. Foods, 2026, 15(2): 292.

[30] Wang Jiaxin, Xu Dongyan, Hu Shiyao, et al. The impact of microbiome on breast cancer and regulatory strategies [J]. Veterinary Sciences, 2025, 12(12): 1191.

[31] Abouelhamd A, Abu-Baih D H, Abdel-Hafez S M N, et al. Investigating the hepatoprotective properties of entresto in hepatic ischemia-reperfusion injury in rats: the implication of TLR4/MYD88/NF-KB p-65 and PPAR-γ/HO-1/Nrf2 pathways [J]. Archivder Pharmazie, 2025, 358(11): e70138.

[32] Kritika, Sood R, Sanjay, et al. Nobiletin reduces LPS-induced neuroinflammation through TLR4/MyD88/NF-κB and oxidative stress via Nrf2/HO-1 signaling in human microglial HMC3 cells [J]. Molecular Neurobiology, 2025, 63(1): 103.

(责任编辑: 韩晓红 曹岱琳)