

副干酪乳酪杆菌 CCFM1538 缓解小鼠炎性疼痛的 功效及机制

蒋淮恩, 唐鑫, 张秋香, 赵建新, 毛丙永*, 崔树茂

江南大学 食品学院, 江苏 无锡

蒋淮恩, 唐鑫, 张秋香, 赵建新, 毛丙永, 崔树茂. 副干酪乳酪杆菌 CCFM1538 缓解小鼠炎性疼痛的功效及机制[J]. 微生物学报, 2026, 66(8): 3902-3912.

JIANG Huai'en, TANG Xin, ZHANG Qiuxiang, ZHAO Jianxin, MAO Bingyong, CUI Shumao. Efficacy and mechanism of *Lactocaseibacillus paracasei* CCFM1538 in relieving inflammatory pain in mice[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2026, 66(8): 3902-3912.

摘 要:【目的】探究副干酪乳酪杆菌 CCFM1538 对小鼠炎性疼痛的缓解效果及作用机制。【方法】采用完全弗氏佐剂诱导小鼠炎性疼痛模型, 设空白组、模型组、地塞米松组、培养基组、发酵上清组、高/低剂量菌体组。通过测定足部厚度、热/机械缩足阈值、足部皮肤 HE 染色及炎性细胞因子、神经胶质细胞免疫荧光、氧化应激等指标评价 CCFM1538 缓解炎性疼痛的能力。【结果】CCFM1538 发酵上清可显著缓解小鼠造模足部肿胀, 提高造模后小鼠机械缩足阈值, 减轻足部炎性细胞浸润, 并降低促炎因子(*IL-6*、*CCL2*)表达; CCFM1538 高剂量菌体可显著降低促炎因子(*IL-1 β* 、*CCL2*)表达, 减少血清丙二醛含量, 并抑制脊髓神经胶质细胞异常活化。此外, 二者均可显著提高造模后小鼠热缩足阈值及血清超氧化物歧化酶活性。【结论】CCFM1538 发酵上清与高剂量菌体可通过减轻炎症、缓解氧化应激及调节脊髓神经胶质细胞活化等途径缓解炎性疼痛, 为相关功能性食品的开发提供了实验依据。

关键词: 后生元; 副干酪乳酪杆菌; 完全弗氏佐剂; 炎性疼痛; 胶质细胞

*Corresponding author. E-mail: maobingyong@jiangnan.edu.cn

Received: 2026-01-17; Accepted: 2026-03-16

Efficacy and mechanism of *Lacticaseibacillus paracasei* CCFM1538 in relieving inflammatory pain in mice

JIANG Huai'en, TANG Xin, ZHANG Qiuxiang, ZHAO Jianxin, MAO Bingyong*, CUI Shumao

School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu, China

Abstract: [Objective] To investigate the alleviating effects and mechanisms of *Lacticaseibacillus paracasei* CCFM1538 on inflammatory pain in mice. [Methods] A mouse model of inflammatory pain was induced by complete Freund's adjuvant, and blank, model, dexamethasone, culture medium, fermentation supernatant, and high-dose/low-dose bacterial groups were set up. The ability of CCFM1538 to alleviate inflammatory pain was evaluated based on paw thickness, thermal/mechanical withdrawal threshold, HE staining of paw skin, inflammatory cytokines, glial cell immunofluorescence, and oxidative stress indicators. [Results] The fermentation supernatant of CCFM1538 significantly alleviated mouse paw swelling, increased the mechanical withdrawal threshold after modeling, reduced paw inflammatory cell infiltration, and decreased the expression of pro-inflammatory cytokines (*IL-6* and *CCL2*). High-dose CCFM1538 cells significantly reduced the expression of pro-inflammatory cytokines (*IL-1 β* and *CCL2*), decreased serum malondialdehyde levels, and inhibited abnormal activation of spinal cord glial cells. In addition, both significantly increased the thermal withdrawal threshold and serum superoxide dismutase activity in mice after modeling. [Conclusion] The fermentation supernatant and high-dose cells of CCFM1538 can alleviate inflammatory pain by reducing inflammation, alleviating oxidative stress, and regulating spinal glial cell activation. This study provides experimental evidence for the development of related functional foods.

Keywords: postbiotics; *Lacticaseibacillus paracasei*; complete Freund's adjuvant; inflammatory pain; glial cells

炎性疼痛是关节炎、肠炎等多种炎症性疾病的共同表现，其发生与局部及全身性炎症反应密切相关^[1]。炎性疼痛波及全球数百万人并严重影响患者生活质量，造成巨大的医疗负担和社会经济压力^[2]。目前临床上常用的缓解炎性疼痛的药物主要有阿片类药物、非甾体抗炎药等，这些药物通过抑制炎症或阻断痛觉信号传导等途径缓解疼痛。然而长期使用常伴随着成瘾性、胃肠道不适等副作用，且在部分慢性疼痛中疗效受限^[3-4]。因此，开发安全、有效、副作用小的缓解疼痛策略具有重要意义。

近年来，肠道菌群及其代谢物受到广泛关

注，其与宿主健康的关系日益明晰。研究显示，特定益生菌及其代谢物可通过调节免疫^[5]、缓解炎症^[6]等方式影响疼痛感知。随着益生菌研究的深入，已发现益生菌的益生功效不局限于活菌及其代谢物，其灭活菌体成分同样具有重要的益生作用。后生元(postbiotics)被定义为“对宿主健康有益的无生命微生物和/或其成分的制剂”，作为非活菌制剂，包括灭活菌体、细胞碎片、可包含或不包含其代谢产物等组分^[7]。与活菌制剂相比，后生元不仅具备良好的加工稳定性和储存便利性，还能避免活菌可能带来的生物安全风险，在功能食品和特医食品中显示出广阔

前景^[8]。此外,相较于活菌,后生元具备独特的生物功能,有研究显示热灭活的嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)可显著降低肥胖人群体重、胰岛素水平,而补充活菌的总体益处不显著^[9]。然而,目前关于后生元在炎性疼痛中的作用仍缺乏系统研究,其是否通过调节神经胶质细胞活性、氧化应激等途径发挥镇痛效应尚不明确。

本研究选取实验室自主分离保存的副干酪乳酪杆菌(*Lactocaseibacillus paracasei*) CCFM1538,以其发酵上清和灭活菌体作为研究对象,通过完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)诱导的小鼠足底炎性疼痛模型,综合评价其镇痛作用,并进一步从足部肿胀、组织炎症、促炎细胞因子表达、脊髓胶质细胞活化及系统氧化应激等维度探讨其潜在机制,以期缓解疼痛相关功能食品的开发提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 菌株

副干酪乳酪杆菌 CCFM1538 (分离于藏族人群粪便),保藏于江南大学食品微生物保藏中心。

1.2 主要试剂和仪器

地塞米松, MedChemexpress 生物科技公司;组织总 RNA 提取试剂、通用型逆转录酶、qPCR 反应体系,南京诺唯赞生物科技股份有限公司;多聚甲醛,武汉赛维尔生物科技股份有限公司;CFA,默克公司;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒,南京建成生物工程研究所有限公司。

落地式离心机、多功能酶标仪, ThermoFisher Scientific 公司;真空冷冻干燥机,泰式达公司;实时荧光定量 PCR 仪, Bio-Rad Laboratories 公司;数字切片扫描仪, 3D HISTECH 有限公司;智能热板仪,上海欣软信息科技有限公司;Von Frey 纤维丝, DanMic 公司。

1.3 CCFM1538 后生元制备

将 CCFM1538 接种于 MRS 培养基中活化 3 代,获得种子液后按 2% 接种量接入 MRS 液体培养基中, 37 °C 培养 12–18 h。发酵液经 4 °C、8 000×g 离心 20 min, 上清过 0.22 μm 滤膜, pH 值为 3.8±0.1。正常 MRS 液体培养基过 0.22 μm 滤膜后调节 pH 值为 3.8±0.1, 于–20 °C 保存备用。

菌泥经生理盐水清洗 2–3 次后,用生理盐水重悬并进行巴氏灭菌(65 °C、30 min),之后进行平板菌落计数,确保无活菌或少于 10³ CFU/g 后进行冷冻干燥,冻干菌粉使用生理盐水复溶后–20 °C 保存备用。菌泥和发酵液灌胃样品在动物灌胃前 1 周内制备完成。

1.4 动物实验

1.4.1 动物实验设计

56 只无特定病原体级(specific pathogen free, SPF)雄性 C57BL/6J 小鼠(8 周龄,体重 20–22 g)购自北京斯贝福生物技术有限公司。小鼠饲养于标准环境,自由进食和饮水。本研究所有动物实验获得江南大学动物伦理委员会批准,编号为 JN.No20250615c1120726。

适应性饲养 7 d 后,小鼠随机分为 7 组($n=8$):空白组(Control)、模型组(Model)、地塞米松组(Dexamethasone)、培养基组(Medium)、CCFM1538 发酵上清组(CCFM1538-FS)、CCFM1538 高剂量菌体组(CCFM1538-H)、CCFM1538 低剂量菌体组(CCFM1538-L)。除空白组于左后足底皮下注射 20 μL 无菌生理盐水外,其余组别注射 20 μL CFA 建立炎性疼痛模型^[10]。造模前 1 天和造模后 1 天进行热缩足阈值实验和机械缩足阈值实验,以评估造模是否成功。

造模后第 1 天开始干预,每日灌胃,持续 14 d。空白组、模型组灌胃 200 μL 生理盐水;培养基组灌胃 200 μL 液体培养基;CCFM1538 发酵上清组灌胃 200 μL 发酵上清液;CCFM1538 高、低剂量菌体组分别每日灌胃 200 μL 含

1×10^{10} CFU 与 2×10^9 CFU 灭活菌体悬液; 阳性药物组腹腔注射地塞米松(1 mg/kg, 溶于 200 μ L 生理盐水)^[11], 阳性药物组只用于验证模型与测定体系敏感性, 而非与试验组做严格等剂量等途径比较。

1.4.2 足部厚度测量

使用游标卡尺测量小鼠造模侧足部厚度。

1.4.3 行为学测试

于造模前 1 天(基线)及造模后第 1、3、5、14 天进行。

采用(55 ± 0.5) $^{\circ}$ C 智能热板仪测试热缩足阈值。将小鼠置于热板, 记录其出现舔足、抬足或跳跃的潜伏期, 截止时间设为 30 s^[12]。

采用 Von Frey 纤维丝法测试机械缩足阈值。将小鼠置于网状底座观察箱, 适应后, 使用一系列不同克重的纤维丝垂直刺激左后足底中部, 持续 3–5 s。以“up-and-down 法”确定 50% 机械缩足阈值^[13]。

1.4.4 动物样本采集

干预结束后禁食 12 h。麻醉后经心脏灌注^[14], 取足底皮肤及 L4–L6 脊髓组织用于组织学与免疫荧光分析; 未进行心脏灌注的小鼠通过眼眶静脉丛采血, 收集血液样本静置 1 h 后, 以 4 $^{\circ}$ C、3 000 $\times$ g 离心 15 min, 收集上层血清并保存于–80 $^{\circ}$ C 冰箱以备后续分析。颈椎脱臼处死小鼠, 收集小鼠造模部位足底皮肤并保存于–80 $^{\circ}$ C 冰箱。

1.4.5 组织病理学分析

皮肤组织经 4% 多聚甲醛固定 48 h 后, 石蜡包埋、切片, 进行苏木精-伊红染色(hematoxylin

and eosin staining, HE staining)。使用数字切片扫描仪对染色后的皮肤切片进行扫描, 观察和评估皮肤组织的病理变化。

1.4.6 实时荧光定量逆转录 PCR 分析

采用试剂盒提取小鼠皮肤组织样本中的总 RNA, 并逆转录为 cDNA。以 *GAPDH* 基因作为内参, 检测炎症相关的目标基因白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和趋化因子 2 (C-C motif ligand 2, CCL2) mRNA 相对表达水平。PCR 反应体系(10 μ L): 2 $\times$ ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 5 μ L, 上、下游引物(10 μ mol/L)各 0.25 μ L, cDNA 模板 1 μ L, ddH₂O 3.5 μ L。PCR 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s; 95 $^{\circ}$ C 变性 10 s, 退火 30 s, 60 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共 40 个循环。通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法定量分析目标基因 mRNA 的相对表达水平, 具体的引物序列信息列于表 1。

1.4.7 血清 SOD、MDA 检测

按照 SOD 和 MDA 检测试剂盒说明书操作, 测定血清中 SOD 活性和 MDA 含量。

1.4.8 免疫荧光染色分析

取灌注固定的脊髓组织制备冷冻切片, 切片经抗原修复、封闭后, 分别与 IBA-1 (小胶质细胞标志物)及 GFAP (星形胶质细胞标志物)一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 再与相应荧光二抗室温孵育。封片后使用数字切片扫描仪采集图像, 并用 ImageJ 软件定量分析目标蛋白的平均荧光强度。

1.5 统计学方法

使用 GraphPad Prism 10.0 软件进行统计分析。行为学与足部厚度数据使用双因素方差

表1 本研究所用引物

Table 1 Primer sequences used in this study

Gene	Forward primer (5'→3')	Reverse primer (5'→3')
<i>IL-6</i>	TAGTCCTTCCTACCCCAATTTCC	TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
<i>IL-1β</i>	TTCAGGCAGGCAGTATCACTC	GAAGGTCCACGGGAAAGACAC
<i>CCL2</i>	TTTGGGTCTCCTTGTTCTCCTG	TGAAATTAGGGCAGCAGGACAT
<i>GAPDH</i>	AGAAGGTGGTGAAGCAGGCATC	CGAAGGTGGAAGAGTGGGAGTTG

分析(two-way ANOVA)进行处理, 随后进行 Bonferroni 检验校正多重比较。其他数据使用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行处理, 随后进行 Dunnett 检验校正多重比较。

2 结果与分析

2.1 CCFM1538 对小鼠造模侧足部肿胀的影响

小鼠足底注射 CFA 会引起严重的炎症反应, 其典型外在表现为注射后足部红肿^[15]。如图 1 所示, 与空白组相比, 其余组别小鼠在注射 CFA 后第 1 天均出现显著的足部肿胀。干预 14 d 后, 与模型组相比, 阳性药物地塞米松组小鼠足部厚度显著降低($P<0.05$), 培养基组与模型组相似, 表明培养基本身无消肿作用; 在 CCFM1538 干预组中, 发酵上清显著降低小鼠足部厚度($P<0.05$), 而高/低剂量菌体对足部肿胀改善不显著。上述结果表明, CCFM1538 发酵上清液能够有效缓解 CFA 诱导的足部肿胀。

2.2 CCFM1538 对小鼠炎性疼痛行为学指标的影响

为进一步研究 CCFM1538 对 CFA 诱导的小鼠炎性疼痛的缓解作用, 本研究通过 2 种典型的疼痛行为评估其疼痛缓解效果。如图 2 所示, 与空白组相比, 小鼠在 CFA 造模后第 1 天的热缩足与机械缩足阈值均显著降低, 表明小鼠炎性疼痛模型诱导成功。干预后, 与模型组相比, 阳性药物地塞米松组小鼠热缩足阈值在第 3 天显著恢复($P<0.001$)、机械缩足阈值在第 5 天显著恢复($P<0.05$), 证实其具有明确的镇痛效果; 培养基组与模型组相似, 表明培养基本身对疼痛无缓解作用; 在 CCFM1538 干预组中, 发酵上清和高剂量菌体均在干预第 3 天显著提升热缩足阈值($P<0.01$ 、 $P<0.001$); 发酵上清在干预第 14 天还能显著提高机械缩足阈值($P<0.05$), 而高/低剂量菌体对机械痛阈改善不显著。以上数据表明, CCFM1538 发酵上清在缓解机械性痛觉过敏方面作用更为突出, 而高剂量菌体与发酵上清在热痛敏缓解中均表现显著。

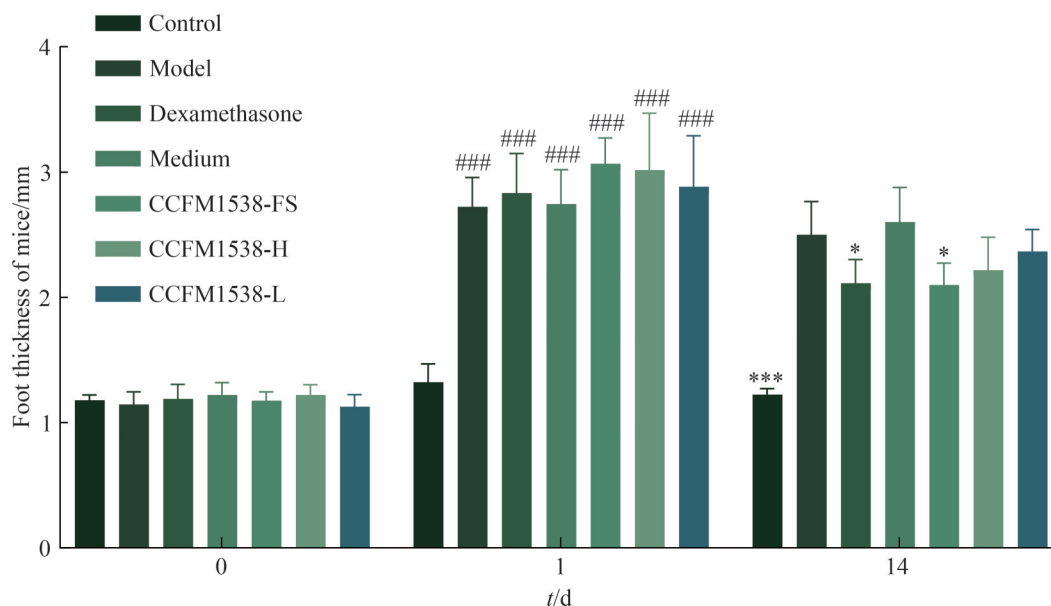


图1 小鼠足部厚度

Figure 1 Foot thickness of mice. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs. the Model group. # $P<0.05$, ## $P<0.01$, ### $P<0.001$ vs. the Control group.

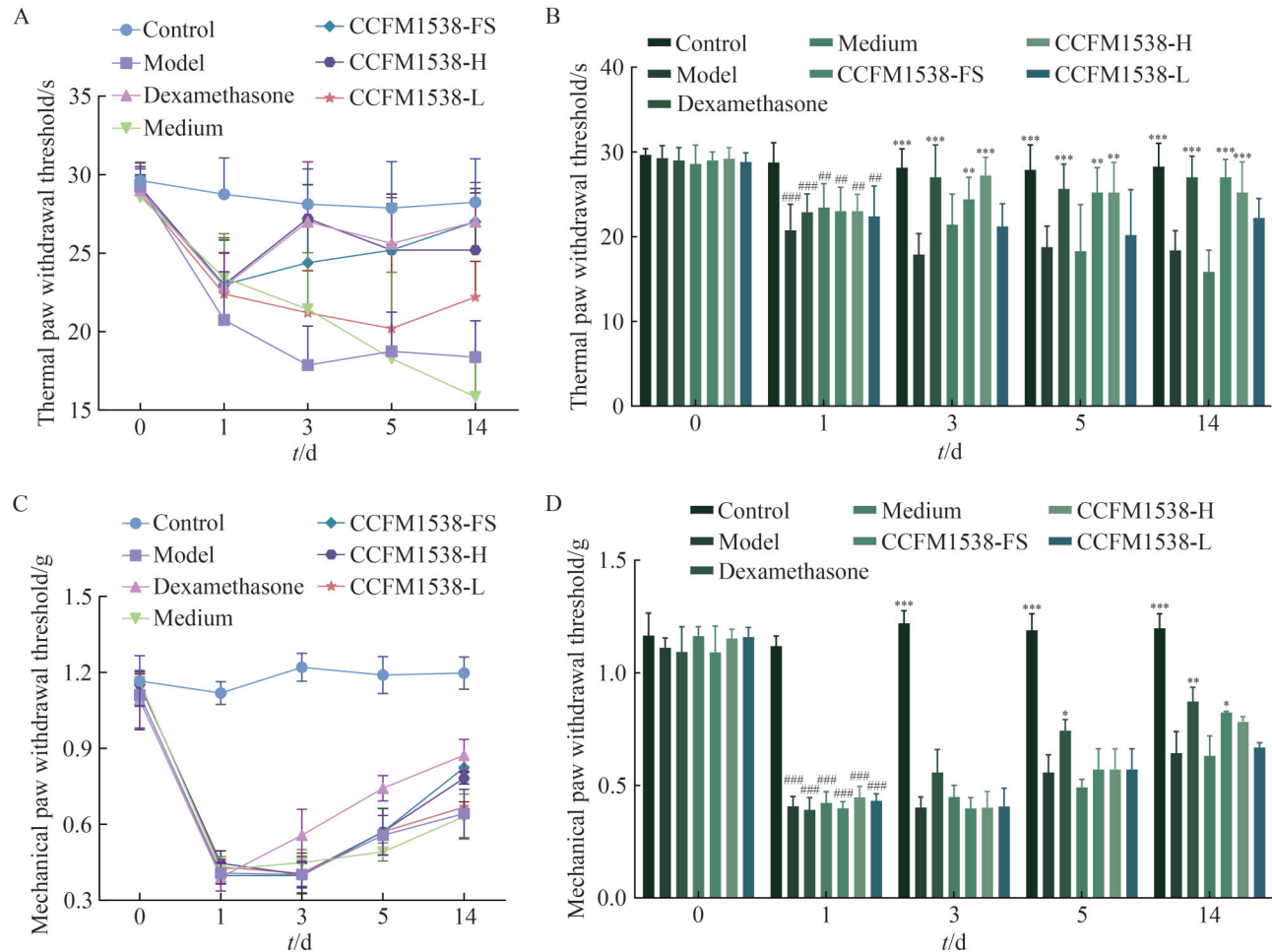


图2 小鼠疼痛行为学实验

Figure 2 Pain behavioral tests in mice. A, B: Change in thermal nociceptive threshold in mice; C, D: Change in mechanical paw withdrawal threshold in mice. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. the Model group. # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs. the Control group.

2.3 CCFM1538 对小鼠足部组织炎症的影响

为直接观察 CFA 注射后小鼠足部皮肤及皮下组织的炎性细胞浸润、肿胀等病理变化,本研究对注射侧足部皮肤进行 HE 染色^[16]。如图 3 所示,与空白组相比,模型组小鼠皮肤出现严重的炎症性病理改变,具体表现为真皮层出现大量炎性细胞浸润并伴有肉芽肿形成,真皮层和皮下组织间隙增宽、结构疏松,局部血管扩张、充血。阳性药物地塞米松干预

后,炎性细胞浸润明显减轻,真皮层与皮下组织结构基本恢复正常。培养基组的病理表现与模型组相似,表明培养基本身对炎症无改善作用。CCFM1538 发酵上清液干预后炎症改善最为明显,炎性细胞浸润显著减少,组织结构恢复接近正常;CCFM1538 高、低剂量菌体干预后虽有一定程度的改善,但仍可见较明显的炎性细胞浸润。上述组织学结果表明,CCFM1538 发酵上清液能够有效缓解 CFA 诱导的皮肤炎症损伤。

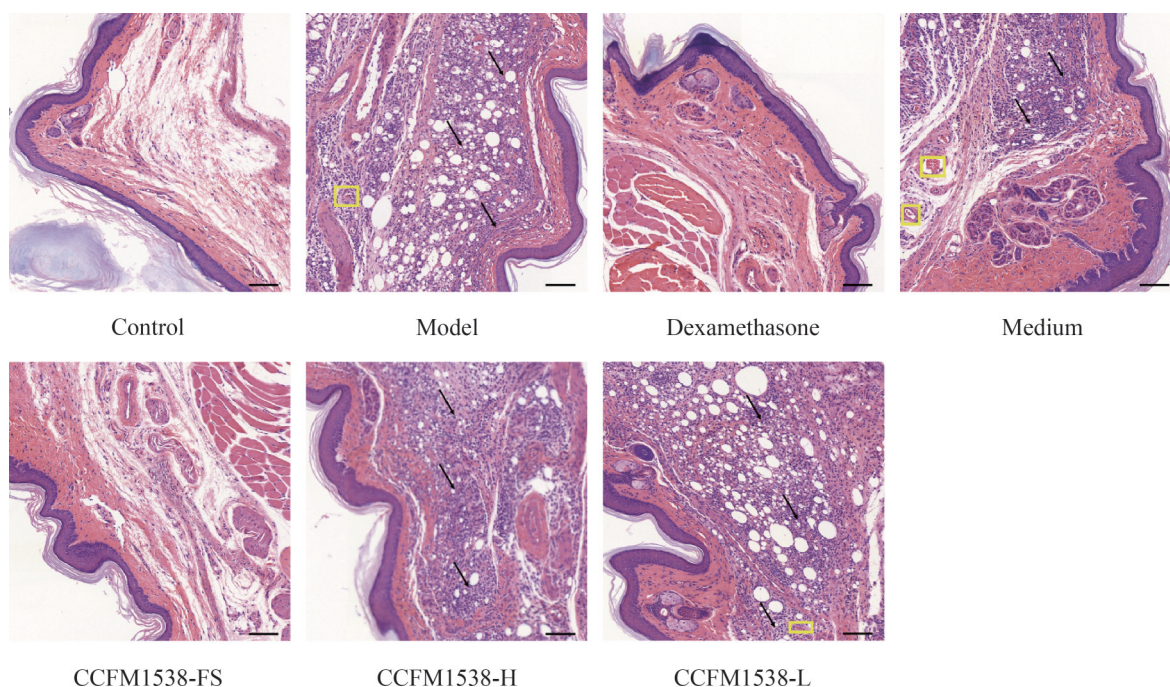


图3 小鼠足部皮肤病理HE切片

Figure 3 Pathological HE sections of mouse paw skin. CCFM1538-FS: CCFM1538 fermentation supernatant group; CCFM1538-H: CCFM1538 high-dose bacterial cell group; CCFM1538-L: CCFM1538 low-dose bacterial cell group. Scale bar: 100 μm .

2.4 CCFM1538 对小鼠皮肤促炎细胞因子表达的影响

研究表明,炎症因子和趋化因子会导致持续的慢性疼痛,因此细胞因子水平可以间接反映疼痛水平^[17]。如图4所示,与空白组相比,模型组小鼠皮肤组织中促炎细胞因子 *IL-1 β* 、*IL-6* 和 *CCL2* 的 mRNA 水平均显著提升 ($P<0.001$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.001$)。阳性药物地塞米松干预可显著降低上述所有细胞因子的 mRNA 水平 ($P<0.05$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.001$),而培养基组各细胞因子水平与模型组相比均无显著差异,表明培养基本身不具备抗炎作用;发酵上清可显著降低 *IL-6* 与 *CCL2* 表达 ($P<0.01$ 、 $P<0.01$),而高剂量菌体主要下调 *IL-1 β* 与 *CCL2* 表达 ($P<0.01$ 、 $P<0.01$)。该结果表明,CCFM1538 后生元可通过选择性抑制不同促炎因子的表达发挥抗炎作

用,且发酵上清与菌体的作用靶点存在差异。

2.5 CCFM1538 对小鼠血清氧化应激水平的影响

氧化应激是炎性疼痛的关键机制之一,炎症刺激导致活性氧过量产生,加剧炎症反应和痛觉过敏^[18]。如图5所示,与空白组(MDA 7.25 nmol/mL、SOD 47.98 U/mL)相比,模型组小鼠出现显著的氧化应激状态(MDA 9.25 nmol/mL, $P<0.01$; SOD 36.75 U/mL, $P<0.05$),说明 CFA 诱导的炎性疼痛伴随着氧化应激反应。阳性药物地塞米松干预后 MDA 含量和 SOD 活性恢复至正常水平(MDA 7.75 nmol/mL, $P<0.05$; SOD 47.77 U/mL, $P<0.05$),表明药物处理可以缓解炎性疼痛模型小鼠氧化应激状态;培养基组 MDA 含量有所降低(9 nmol/mL)、SOD 活性(44.74 U/mL)高于模型组,但无统计学意义。

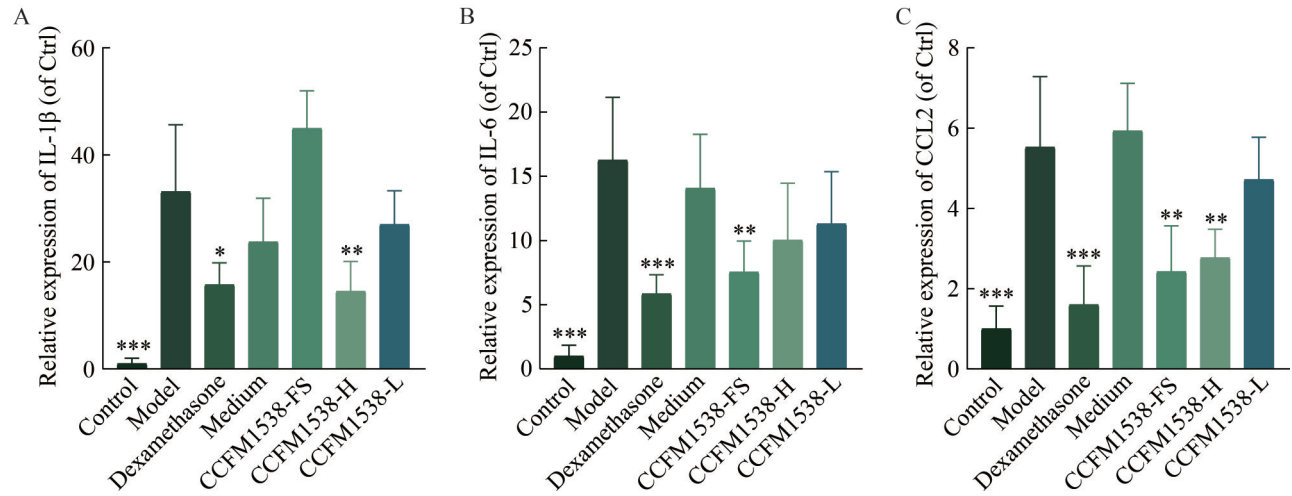


图4 小鼠足部促炎因子表达水平

Figure 4 Expression levels of pro-inflammatory cytokines in mice feet. A: IL-1 β ; B: IL-6; C: CCL2. * P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001 vs. the Model group.

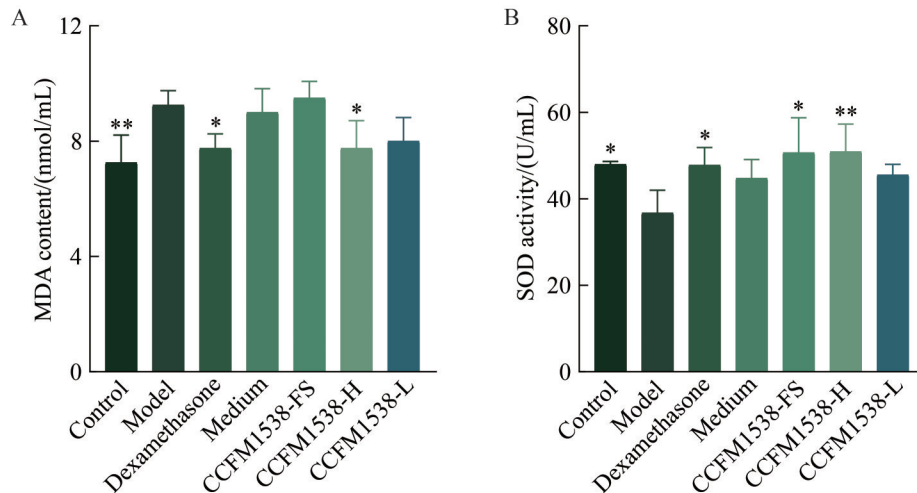


图5 小鼠氧化应激指标

Figure 5 Oxidative stress indices in mice. A: MDA; B: SOD. * P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001 vs. the Model group.

CCFM1538 发酵上清与高剂量菌体干预后, SOD 活性均显著升高 (50.67 U/mL, P <0.05; 50.91 U/mL, P <0.01), 并且高剂量菌体干预还显著降低 MDA 含量 (7.75 nmol/mL, P <0.05)。这表明二者能有效缓解 CFA 引起的系统氧化应激状态, 增强机体抗氧化能力, 这可能与抑制炎症、调节免疫微环境有关。

2.6 CCFM1538 对小鼠脊髓胶质细胞活性的影响

当疼痛信号由初级背根神经节传入神经传递至脊髓背角时, 传入神经释放谷氨酸、ATP 和趋化因子, 激活脊髓背角二阶神经元, 将疼痛信号传递至大脑。同时, ATP 和趋化因子会激活脊髓小胶质细胞和星形胶质细胞, 活化的

神经胶质细胞释放促炎细胞因子，作用于传入神经元和二阶神经元，增强其兴奋性与神经递质传递，并介导中枢疼痛敏化^[19-20]。神经胶质细胞活化是中枢疼痛敏化的核心环节，是评价疼痛状态的重要表征指标。

如图 6 所示，模型组小鼠脊髓组织中出现

明显的小胶质细胞与星形胶质细胞异常活化。与空白组相比，模型组小胶质细胞胞体肥大、呈阿米巴样；星形胶质细胞胞体也肥大，突起增粗，说明炎性疼痛的产生伴随着显著的神经胶质细胞异常活化反应。阳性药物地塞米松干预可有效抑制星形胶质细胞($P<0.01$)、小胶质细

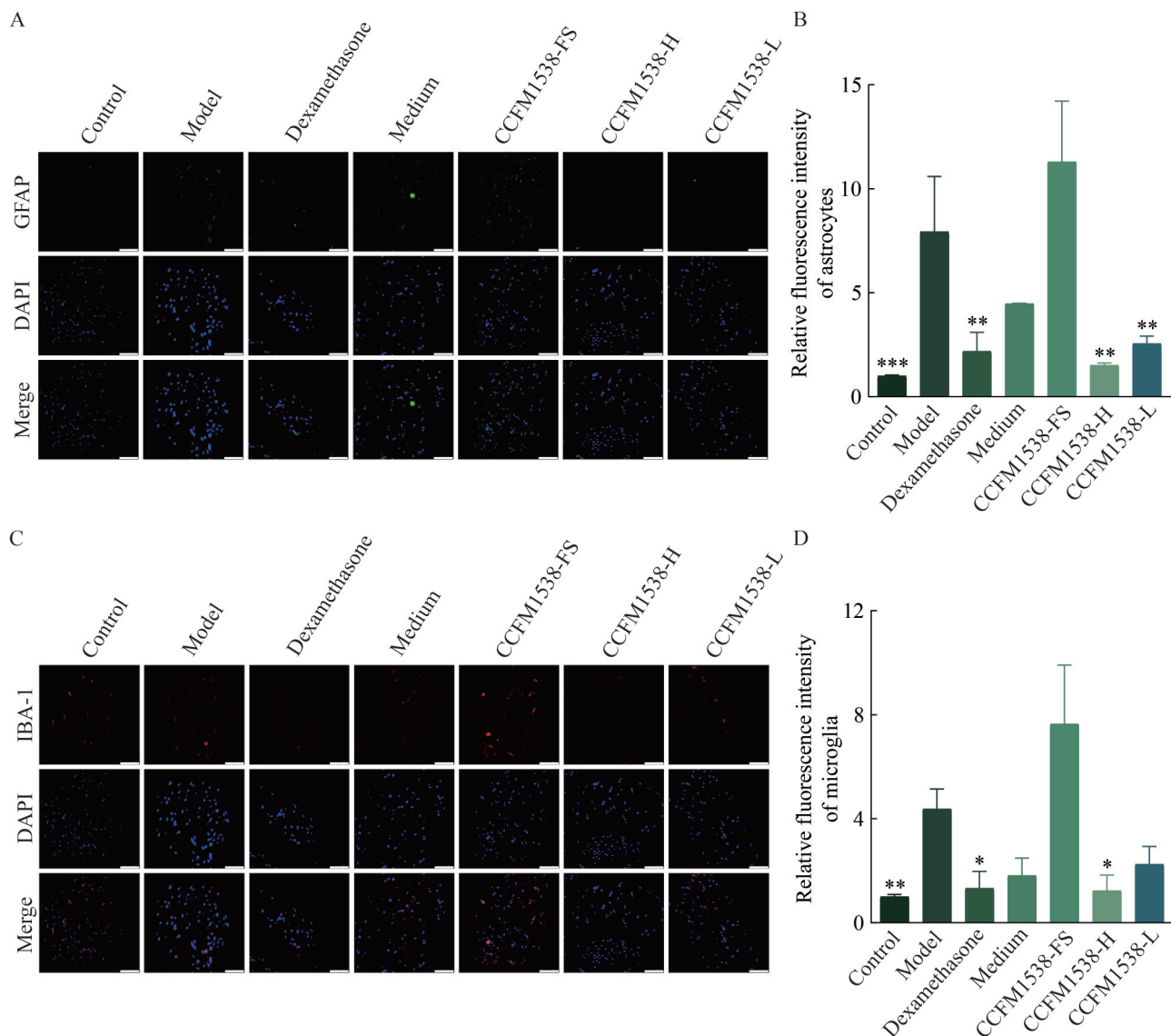


图6 小鼠脊髓神经胶质细胞免疫荧光

Figure 6 Immunofluorescence of mice spinal cord glial cells. A: Immunofluorescence staining of spinal cord astrocytes; B: Relative fluorescence intensity of spinal cord astrocytes; C: Immunofluorescence staining of spinal cord microglia; D: Relative fluorescence intensity of spinal cord microglia. Scale bar: 40 μm . * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs. the Model group.

胞($P<0.05$)的活化状态,使其恢复至正常水平;培养基组与模型组相似,无改善作用。

高剂量菌体能同时抑制 2 种胶质细胞的异常活化($P<0.01$ 、 $P<0.05$),而发酵上清在此模型中未表现出显著抑制作用。这一结果提示,灭活菌体可能通过调节神经胶质细胞介导的中枢敏化途径缓解疼痛,而发酵上清的作用更侧重于外周炎症环节。

3 讨论与结论

本研究通过体内实验证实副干酪乳酪杆菌 CCFM1538 能有效缓解 CFA 诱导的小鼠炎性疼痛,其中发酵上清主要通过下调外周组织 *IL-6* 和 *CCL2* 的表达、减轻局部炎症浸润发挥作用;高剂量灭活菌体则侧重于抑制 *IL-1 β* 、*CCL2* 的表达,提高抗氧化能力并调节脊髓小胶质细胞与星形胶质细胞的活化状态,提示其可能从中枢层面干预疼痛信号传递。这些发现提示副干酪乳酪杆菌 CCFM1538 可通过外周和中枢层面影响疼痛,但需要进一步的因果验证以明确其具体作用靶点。

本研究为缓解疼痛相关功能性食品的开发提供了理论依据与物质基础,未来研究可在多个层面深入探讨副干酪乳酪杆菌 CCFM1538 缓解炎性疼痛的作用机制。在物质层面,可以将菌体、发酵上清细分为胞外囊泡、肽聚糖等组分,并在细胞、动物、类器官等模型中进一步发掘其功效成分;在机制层面,本研究提供了初步的线索,如炎症因子变化与神经胶质细胞活化状态改变等;要明确其机制,未来研究需进行因果验证,包括:采用胶质细胞抑制剂/拮抗剂验证神经胶质细胞在镇痛效应中的作用;检测瞬时受体电位离子通道 TRPV1^[21]、TRPA1^[22] 及电压门控钠通道 NaV1.8^[23]、NaV1.9^[24] 的磷酸化状态,并以此发掘调控离子通路的上游信号通路,明确通路之间的相互作用,进一步阐明副干酪乳酪杆菌 CCFM1538 镇痛的作用机制;

在模型层面,本研究在 CFA 诱导的小鼠炎性疼痛模型中验证了其功效,可进一步在其他疼痛模型,如坐骨神经慢性挤压模型、紫杉醇神经病理性疼痛模型、糖尿病神经病理性疼痛模型中验证其功效。

作者贡献声明

蒋淮恩:实验操作、数据收集与分析、初稿撰写、论文修改;唐鑫、张秋香:实验指导、审阅;赵建新:提供资源、论文修改;毛丙永:实验指导、审阅、论文修改;崔树茂:研究构思和设计、审阅、论文修改。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能影响本文研究结果的潜在利益冲突。

参考文献

- [1] Baral P, Udit S, Chiu IM. Pain and immunity: implications for host defence[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2019, 19(7): 433-447.
- [2] Alnoud M, Hussain MS, Rios J, Franco E, Mills J, Nwose J, Malbas MS, Garcia H, Leslie S, Tripathi MK, Benamar K. Cannabidiol and beta-caryophyllene: chronic inflammatory pain[J]. *Pharmacological Research*, 2025, 222: 107987.
- [3] Sisignano M, Geisslinger G. Rethinking the use of NSAIDs in early acute pain[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2023, 44(4): 193-195.
- [4] Spahn V, Del Vecchio G, Labuz D, Rodriguez-Gaztelumendi A, Massaly N, Temp J, Durmaz V, Sabri P, Reidelbach M, Machelska H, Weber M, Stein C. A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations[J]. *Science*, 2017, 355(6328): 966-969.
- [5] Chen J, Feng R, Gong BB, Wu WK, Dai BS, Tan R, Xu WL, Meng T, Wang XB, Xiao YZ, Yang C, Zhang L, Liang CZ. High-salt-driven gut microbiota dysfunction aggravates prostatitis by promoting AHR/SGK1/FOXO1 axis-mediated Th17 cell differentiation[J]. *Military Medical Research*, 2025, 12: 21.
- [6] Ning FQ, Luo SQ, Nong TL, Lu LQ, Yin ZK, Qin ZY, Huang M, Jin J. Total tanshinones extract alleviates chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome by modifying intestinal flora and suppressing the LPS-TLR4 axis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157458.
- [7] 王扬蕊, 史晓丹, 杨雨宁, 王昭之, 李柏良. 后生元制备技术及益生效应研究进展[J]. *食品与生物技术学报*, 2024, 43(4): 8-16.

- Wang YR, Shi XD, Yang YN, Wang ZZ, Li BL. Research progress on preparation technology and health benefits of postbiotics[J]. *Journal of Food Science and Biotechnology*, 2024, 43(4): 8-16 (in Chinese).
- [8] Barros CP, Guimarães JT, Esmerino EA, Duarte MCK, Silva MC, Silva R, Ferreira BM, Sant'Ana AS, Freitas MQ, Cruz AG. Paraprobiotics and postbiotics: concepts and potential applications in dairy products[J]. *Current Opinion in Food Science*, 2020, 32: 1-8.
- [9] Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(7): 1096-1103.
- [10] Jean-Toussaint R, Lin ZC, Tian YZ, Gupta R, Pande RC, Luo X, Hu HJ, Sacan A, Ajit SK. Therapeutic and prophylactic effects of macrophage-derived small extracellular vesicles in the attenuation of inflammatory pain[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2021, 94: 210-224.
- [11] De Matos Balsalobre N, dos Santos E, Mariano dos Santos S, Arena AC, Konkiewitz EC, Ziff EB, Nazari Formagio AS, Leite Kassuya CA. Potential anti-arthritis and analgesic properties of essential oil and viridiflorol obtained from *Allophylus edulis* leaves in mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 301: 115785.
- [12] Lee SG, Lee EB, Nam TS, You S, Im D, Kim K, Gu B, Nam GY, Lee H, Kwon SJ, Kim YS, Kim SG. Anti-inflammatory and pain-relieving effects of *Arnica* extract hydrogel patch in carrageenan-induced inflammation and hot plate pain models[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(2): 171.
- [13] Chen W, Wang XT, Sun QY, Zhang YR, Liu J, Hu TT, Wu WH, Wei C, Liu M, Ding YM, Liu DX, Chong YZ, Wang PP, Zhu HW, Cui WH, Zhang JN, Li Q, Yang F. The upregulation of NLRP3 inflammasome in dorsal root ganglion by ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 2 (TET2) contributed to diabetic neuropathic pain in mice[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2022, 19: 302.
- [14] Miller RE, Tran PB, Ishihara S, Das R, Malfait AM. Exploring a role for the serine protease PACE4 in pain associated with experimental OA[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, 22: S417.
- [15] Rahman MM, Hwang SM, Go EJ, Kim YH, Park CK. Irisin alleviates CFA-induced inflammatory pain by modulating macrophage polarization and spinal glial cell activation[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 178: 117157.
- [16] Zheng HY, Zhao C, Lu YT, Cao J, Zeng FN, Wang H, Qin ZS, Tao T. Celastrol-encapsulated microspheres prepared by microfluidic electrospray for alleviating inflammatory pain[J]. *Biomaterials Advances*, 2023, 149: 213398.
- [17] Xu YL, Jiang YJ, Wang L, Huang JH, Wen JM, Lv H, Wu XL, Wan CF, Yu CX, Zhang WJ, Zhao JY, Zhou YQ, Chen YJ. Thymosin alpha-1 inhibits complete Freund's adjuvant-induced pain and production of microglia-mediated pro-inflammatory cytokines in spinal cord[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2019, 35(4): 637-648.
- [18] Wandji BA, Bomba FDT, Nkeng-Efouet PA, Piegang BN, Kamanyi A, Nguetefack TB. Anti-hyperalgesic activity of the aqueous and methanol extracts of the leaves of *Pittosporum mannii* hook on CFA-induced persistent inflammatory pain[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(1): 197-205.
- [19] Biscaia M, Llorente R, Gomez J, Grassi D, Vega-Avelaira D. "Shikonin inhibits microglia activation and reduces CFA-induced mechanical hyperalgesia in an animal model of pain" [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 150: 112961.
- [20] Li T, Yue Y, Ma Y, Zhong ZW, Guo MM, Zhang J, Wang ZP, Miao CH. Fasting-mimicking diet alleviates inflammatory pain by inhibiting neutrophil extracellular traps formation and neuroinflammation in the spinal cord[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21: 250.
- [21] Fan JP, Ke H, Lei J, Wang J, Tominaga M, Lei XG. Structural basis of TRPV1 inhibition by SAF312 and cholesterol[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 6689.
- [22] De Logu F, Nassini R, Materazzi S, Carvalho Gonçalves M, Nosi D, Rossi Degl'Innocenti D, Marone IM, Ferreira J, Li Puma S, Benemei S, Trevisan G, Souza Monteiro de Araújo D, Patacchini R, Bunnett NW, Geppetti P. Schwann cell TRPA1 mediates neuroinflammation that sustains macrophage-dependent neuropathic pain in mice[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 1887.
- [23] Nascimento de Lima AP, Zhang HR, Chen LB, Effraim PR, Gomis-Perez C, Cheng XY, Huang JY, Waxman SG, Dib-Hajj SD. Nav1.8 in small dorsal root ganglion neurons contributes to vincristine-induced mechanical allodynia[J]. *Brain*, 2024, 147(9): 3157-3170.
- [24] Leipold E, Hanson-Kahn A, Frick M, Gong P, Bernstein JA, Voigt M, Katona I, Goral RO, Altmüller J, Nürnberg P, Weis J, Hübner CA, Heinemann SH, Kurth I. Cold-aggravated pain in humans caused by a hyperactive NaV_{1.9} channel mutant[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 10049.