

·基础研究·

膳食菊苣酸对过敏性哮喘小鼠的体内调节作用

李 琴^{1,2,3}, 申云琴^{1,2,3}, 郭兴悦^{2,3,4}, 徐艺璇^{1,2,3}, 李灵杰^{1,2,3}, 武音帆⁵, 杨 燕^{1,2,3}, 陈彦球⁶

(1. 中山大学公共卫生学院(深圳), 广东 深圳518000; 2. 广东省营养与健康重点实验室, 广东 广州 510080; 3. 广东省营养转化工程技术研究中心, 广东 广州 510080; 4. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510080; 5. 同济大学附属上海市第四人民医院, 临床营养科, 上海 200434; 6. 广州市妇女儿童医疗中心耳鼻喉科, 广东 广州 510623)

摘要:【目的】探讨膳食添加菊苣酸对过敏性哮喘小鼠的体内调节作用。【方法】将16只5周龄雌性BALB/c小鼠随机分为4组: 正常组(Control)、过敏性哮喘模型组(OVA)、膳食菊苣酸干预组(OVA+CA)和药物对照组(OVA+DEX)。使用卵清蛋白诱导过敏性哮喘小鼠模型, 并全程饲喂含有400 mg/kg菊苣酸的饲料或不含菊苣酸的普通饲料。观察并记录小鼠体质量变化和鼻部症状, 小鼠牺牲后检测肺组织病理学变化、外周血炎症细胞数量和比例, 检测肺组织辅助性T细胞(Th)和细胞毒性T细胞(Tc)各亚型百分比。【结果】与过敏性哮喘模型组相比, 膳食菊苣酸干预组的体质量减轻现象和挠鼻症状明显改善($P<0.05$), 外周血嗜酸性粒细胞数量、嗜酸性粒细胞/淋巴细胞比值显著下降($P<0.05$), 肺部炎症浸润情况以及杯状细胞增生情况缓解($P<0.05$), 肺组织Th2、Th17、Tc2、Tc17百分比降低($P<0.001$), Th1和Tc1百分比则没有变化($P>0.05$)。【结论】膳食补充菊苣酸能有效改善过敏性哮喘小鼠体内炎症。

关键词: 菊苣酸; 过敏性哮喘; 炎症; 嗜酸性粒细胞; T细胞

中图分类号: R151.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2022)03-0373-08

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0305

Regulation of Dietary Cichoric Acid in Allergic Asthmatic Mice *In Vivo*

LI Qin^{1,2,3}, SHEN Yun-qin^{1,2,3}, GUO Xing-yue^{2,3,4}, XU Yi-xuan^{1,2,3}, LI Ling-jie^{1,2,3},
WU Yin-fan⁵, YANG Yan^{1,2,3}, CHEN Yanqiu⁶

(1. School of Public Health (Shenzhen), Sun Yat-sen University, Shenzhen 518000, China; 2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Food, Nutrition and Health, School of Public Health, Sun Yat-sen University (Guangzhou), Guangzhou 510080, China; 3. Guangdong Engineering Technology Research Center of Nutrition Translation, Guangzhou 510080, China; 4. School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 5. Department of Clinical Nutrition, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China; 6. Department of Otolaryngology, Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou 510623, China.)

Correspondence to: YANG Yan; E-mail: yangyan3@mail.sysu.edu.cn; CHEN Yan-qiu; E-mail: 270003833@qq.com.

Abstract: 【Objective】 To investigate the *in vivo* effect of dietary cichoric acid supplement in allergic asthmatic mice. 【Methods】 Sixteen five-week-old female BALB/c mice were randomly divided into four groups: normal group (control), allergic asthmatic group (OVA), dietary cichoric acid group (OVA + CA), and drug-control group (OVA + DEX). Ovalbumin was applied to induce allergic asthmatic murine model. During the whole experiment, mice were fed with feed that contained 400 mg/kg cichoric acid or no cichoric acid. The body weight changes and nasal symptoms were observed and re-

收稿日期: 2021-12-15

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(8203000088); 国家自然科学基金面上项目(81872617)

作者简介: 李琴, 硕士生, 研究方向: 膳食营养素对过敏性气道炎症的防治, E-mail: liqin55@mail2.sysu.edu.cn; 杨燕, 通信作者, 博士, 教授, E-mail: yangyan3@mail.sysu.edu.cn; 陈彦球, 共同通信作者, 博士, 副主任医师, E-mail: 270003833@qq.com

corded during the experiment. After sacrifice, the pulmonary histopathological changes, the number and proportion of peripheral inflammatory cells, and the percentages of subsets of helper T cell (Th) and cytotoxic T cell (Tc) in lung tissues were measured.【Results】 Compared with OVA group, the mice in OVA + CA group showed alleviated body weight loss and nasal symptoms ($P<0.05$), decreased number of eosinophils and eosinophil/lymphocyte ratio in peripheral blood ($P<0.05$), alleviated inflammatory infiltration and goblet cell proliferation of lungs tissues ($P<0.05$), decreased percentages of Th2, Th17, Tc2, Tc17 in lungs ($P<0.001$), while the percentages of Th1 and Tc1 did not change ($P>0.05$).【Conclusions】 Dietary cichoric acid supplementation could improve *in vivo* inflammation in allergic asthmatic mice.

Key words: cichoric acid; allergic asthma; inflammation; eosinophil; T cell

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(3): 373-380]

哮喘是一种以气道的高反应性、阻塞、重塑为特征的炎症性疾病,全世界大约有3亿人患有哮喘,且患病率逐年上升^[1]。过敏性哮喘是哮喘中的主要类型,占60%~80%^[2]。过敏性哮喘的发病机制复杂,尚未完全阐明,其中,T细胞尤其是2型辅助性T细胞(Th2)分化失衡理论长期以来被认为是其主要发病机制^[3]。并且,过敏性哮喘的一线治疗药物糖皮质激素也以Th2为靶点发挥作用,但是此种药物存在很多副作用,且对难治型哮喘没有效果^[4]。因此,寻找更为安全有效的治疗手段具有极大的实用价值。膳食营养因素与过敏性疾病等免疫相关疾病的发生发展密切相关^[5]。例如,一项为期10年的多中心人群横断面研究显示,更频繁地食用水果、蔬菜和鱼类与更低的哮喘患病率相关^[6]。除了健康的膳食模式以外,多种膳食营养素如槲皮素等天然植物化学物也能有效缓解和治疗过敏性哮喘^[7]。天然植物营养素菊苣酸(cichoric acid),是一种羟基肉桂酸,属于苯丙酸家族。菊苣酸存在于许多植物的根部,在菊苣、紫锥花和罗勒中含量尤其丰富。研究证明,菊苣酸具有多种有益的生物功效,如调节免疫功能、抗病毒、抗炎症、抗氧化等^[8],但菊苣酸对过敏性哮喘是否具有调节作用尚不清楚。因此,本研究通过膳食添加菊苣酸干预过敏性哮喘小鼠,旨在初步探索菊苣酸对过敏性气道炎症的体内治疗效应,为防治过敏性哮喘提供新的思路和理论依据。

1 材料与方 法

1.1 主要仪器与试剂

菊苣酸(>98%,阿拉丁),AIN 93G 饲料,卵清蛋白(Sigma),氢氧化铝(阿拉丁),DNA酶(Roche),

流式细胞术抗体 CD3e(PE-eFluor® 610)、CD4(APC-eFluor® 780)、CD8a(FITC)、IL-17A(PE)、IL-4(PE-Cy7)、IFN γ (APC),细胞刺激剂、破膜破核剂(eBioscience)。

1.2 实验动物与分组

5周龄 SPF 级 雌性 BALB/c 小鼠,体质量 19~21g,购自中山大学实验动物中心,饲养于中山大学公共卫生学院 SPF 级动物房。随机将小鼠分为 4 组($n=4$):正常组(Control)、过敏性哮喘模型组(OVA)、膳食菊苣酸干预组(OVA+CA)和药物对照组(OVA+DEX)。实验前在动物房适应性饲养一周,实验期间小鼠自由摄食与饮水,垫料定期更换,定期监测小鼠摄食量与体质量。动物实验获得中山大学动物伦理委员会批准,许可证号:SYXK[粤]2017-0080。

1.3 实验动物干预与样本采集

1.3.1 过敏性哮喘小鼠模型 过敏性哮喘小鼠造模方法具体如下:在第 0 天、第 7 天和第 14 天进行致敏,具体方法为使用 200 μ L OVA 溶液(含 40 μ g OVA, 4 mg 氢氧化铝,溶于 PBS),于小鼠左下腹腔注射;第 21 天至第 25 天进行激发,操作是采用 5% 的 OVA 溶液雾化给药 30 min,随后用 40 μ g/ μ L 的 OVA 溶液滴鼻给药,每日 1 次。正常对照组用 PBS 进行相同操作。

1.3.2 膳食菊苣酸干预 将菊苣酸粉末均匀混合于饲料中,制成菊苣酸含量为 400 mg/kg 的饲料饲喂膳食菊苣酸干预组。其余组给予普通饲料。

1.3.3 样本采集和指标检测 末次激发后,记录 10 min 内各组小鼠的挠鼻次数。24 h 内使用戊巴比妥钠麻醉小鼠,心脏取血法获取小鼠全血用于检测血细胞,采集左肺固定于 40 g/L 多聚甲醛中待病理学处理分析,采集右肺用于检测肺组织 T 细胞亚

群。

1.4 肺部病理染色与病理评分方法

取新鲜小鼠肺组织用40 g/L多聚甲醛固定,石蜡包埋、切片,行苏木精-伊红(HE)染色和过碘酸-雪夫(PAS)染色。在光学显微镜下观察H&E染色切片,放大400倍,每个切片随机选取5个气管,进行炎症评分,评分范围为0~5分:“0”分为未见炎症浸润,“1”分为受影响气道范围<20%,”2”分为20%~40%受影响气道范围,“3”定义为40%~60%,”4”定义为60%~80%和“5”定义为>80%受影响气道范围。显微镜下放大400倍观察PAS染色切片,每个切片随机选取5个气管,用Image J软件分析气管中PAS阳性区域占整个气管的比例,从而分析肺部杯状细胞增生情况。

1.5 外周血细胞的测定

取小鼠的全血,使用配备五分类血细胞试剂盒(DREW SCIENTIFIC)的全自动动物血液分析仪(HEMAVET 950),检测血液中白细胞的数量以及各种白细胞亚类(包括嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞)的百分比,根据嗜酸性粒细胞比例和淋巴细胞比例计算嗜酸性粒细胞/淋巴细胞比值(ELR)。

1.6 流式细胞术

取小鼠新鲜完整的肺组织,使用DNA酶和胶原酶消化1 h。随后进行研磨,加入细胞刺激剂于CO₂培养箱中培养5 h。培养后用buffer II 洗涤两

遍,然后使用相应抗体和破膜破核剂按顺序进行表面染色(CD3、CD8、CD4)、破膜破核和胞内染色(IL-4、IL-17A、IFN γ)。洗涤后用200 μ L buffer II 重悬,10%多聚甲醛固定,使用贝克曼分析型流式细胞仪(CytoFLEX S)上机检测。

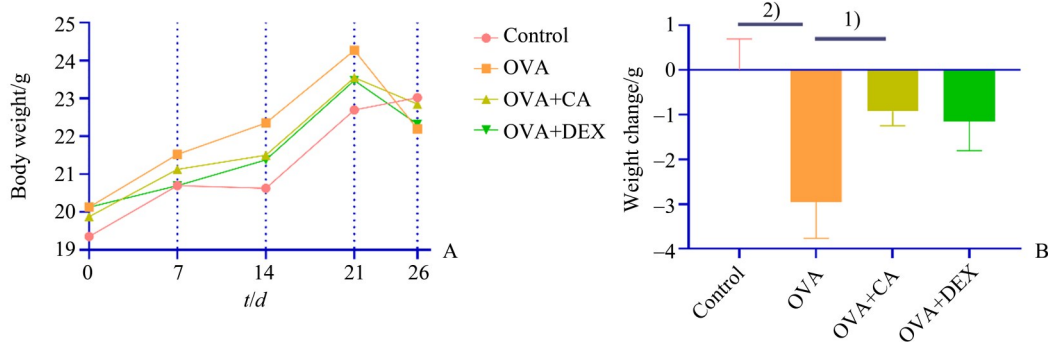
1.7 统计学分析

研究数据使用IBM SPSS 23.0软件进行分析,计量资料以mean \pm SEM的形式表示,使用Graph-Pad Prism 5软件绘制统计图。各组间差异采用单因素方差分析(ANOVA)进行比较,并采用LSD法进行随后的两两比较;如数据不满足正态性和方差齐性则使用Kruskal Wallis 检验。双侧检验, $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 膳食菊苣酸对小鼠体质量变化的影响

在进行OVA激发(Day 21)之前,各组小鼠的体质量呈逐渐增长的趋势(图1A);在激发后,除正常组外,其他三组小鼠的体质量开始出现不同程度的减轻(图1A)。进一步比较各组小鼠在激发前后的体质量差值,发现膳食菊苣酸干预组的体质量下降情况较OVA组小鼠相比明显缓解,差异具有统计学意义($P < 0.05$;图1B);药物对照组的体质量也呈现恢复趋势,相比于OVA组小鼠,差异尚未达到统计学意义($P = 0.072$)。



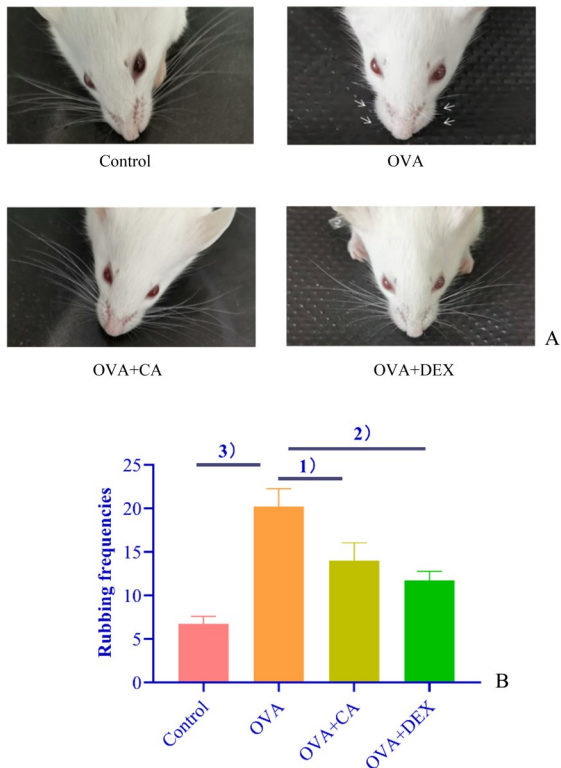
A shows the body weight of mice during the whole experiment. B shows the changes of body weight before and after OVA challenge. Significant differences were found in Control and OVA+CA group compared with OVA group, $n=4$, $F=3.646$, $P=0.045$. ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ between two groups by least significant difference (LSD) test after ANOVA.

图1 小鼠体质量变化情况

Fig. 1 The change of body weight in mice

2.2 膳食菊苣酸对小鼠鼻部症状的影响

激发后, OVA组小鼠烦躁不安, 频繁挠鼻, 箭头所指之处鼻部胡须稀疏、短缺(图2A)。与正常组相比, OVA组小鼠挠鼻次数明显增多($P<0.001$), 而膳食菊苣酸干预后, 小鼠挠鼻次数明显减少($P<0.05$;图2B)。



A shows representative pictures of the nasal appearance of mice. B shows the rubbing frequencies of OVA group were significantly increased compared with Control group, and dietary cichoric acid intervention significantly reduced rubbing frequencies compared to OVA group, $n=4$, $F=12.514$, $P=0.001$. ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$, ³⁾ $P<0.001$ between two groups by least significant difference (LSD) test after ANOVA.

图2 小鼠鼻外观与挠鼻频率

Fig. 2 Nasal appearance and rubbing frequencies of mice

2.3 膳食菊苣酸对小鼠外周血中炎症细胞的影响

相比正常组小鼠, OVA组外周血中的总白细胞数量($P<0.05$;图3A)、嗜酸性粒细胞比例($P<0.01$;图3B)、嗜酸性粒细胞/淋巴细胞比值($P<0.001$;图3D)、嗜碱性粒细胞比例($P<0.01$;图3E)、单核细胞比例($P<0.01$;图3F)和中性粒细胞比例($P<0.01$;图3G)均升高, 差异均有统计学意义。经膳食菊苣酸干预后, 小鼠外周血中的总白细胞数量($P<0.05$;图3A)、嗜酸性粒细胞比例($P<0.05$;图

3B)、嗜酸性粒细胞/淋巴细胞比值($P<0.05$;图3D)、嗜碱性粒细胞比例($P<0.01$;图3E)、单核细胞比例($P<0.01$;图3F)和中性粒细胞比例($P<0.05$;图3G)较OVA组小鼠均下降, 差异均有统计学意义。与正常组相比, OVA组小鼠外周血淋巴细胞比例有所下降, 差异尚无统计学意义($P>0.05$;图3D)。

2.4 膳食菊苣酸对小鼠肺组织炎症细胞浸润和杯状细胞增生的影响

相比正常组小鼠, OVA组小鼠肺组织出现炎症浸润($P<0.001$;图4B)和杯状细胞增生($P<0.05$;图4D), 差异具有统计学意义。经膳食菊苣酸干预后, 小鼠肺组织炎症浸润($P<0.05$;图4B)和杯状细胞增生情况($P<0.05$;图4D)有所缓解, 差异具有统计学意义。

2.5 膳食菊苣酸对小鼠肺组织中各类Th细胞亚型的影响

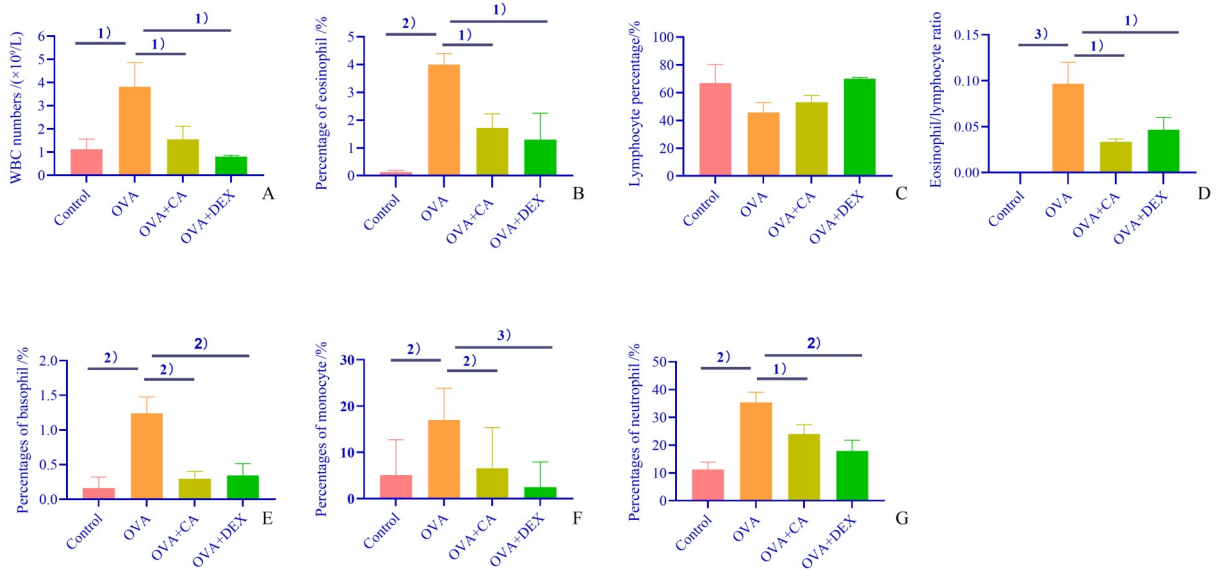
相比正常组小鼠, OVA组小鼠肺组织中Th2细胞比例($P<0.001$;图5D)和Th17细胞比例($P<0.01$;图5E)明显上升, 差异具有统计学意义。经膳食菊苣酸干预后, 小鼠肺组织中Th2细胞比例($P<0.001$;图5D)和Th17细胞比例($P<0.001$;图5E)相比于OVA组明显下降, 差异具有统计学意义。在各实验组中, Th1细胞比例没有差异($P>0.05$;图5F)。

2.6 膳食菊苣酸对小鼠肺组织中各类Tc细胞亚型的影响

相比正常组小鼠, OVA组小鼠肺组织中Tc2细胞比例($P<0.001$;图6D)和Tc17细胞比例($P<0.05$;图6E)显著上升, 差异具有统计学意义。经膳食菊苣酸干预后, 小鼠肺组织中Tc2细胞比例($P<0.001$,图6D)和Tc17细胞比例($P<0.001$;图6E)相比于模型组明显下降, 差异具有统计学意义。在各实验组中, Tc1细胞比例没有差异($P>0.05$;图6F)。

3 讨论

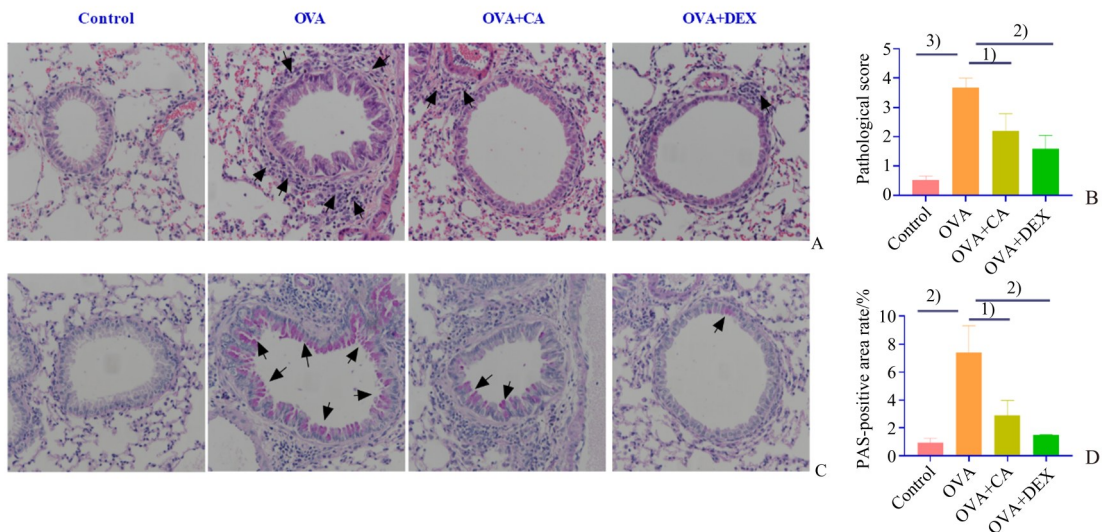
本研究首次发现膳食菊苣酸干预能够有效改善小鼠过敏性哮喘, 包括改善小鼠的体质量减轻现象、缓解鼻部瘙痒症状, 有效降低外周血中炎症细胞的数量和比例, 改善肺组织炎症细胞浸润和杯状细胞增生情况, 下调肺部Th2、Th17、Tc2、Tc17比例, 提示膳食菊苣酸对过敏性哮喘小鼠的体内炎症具有抑制作用。



A, B, & D ~ G show that the number of white blood cell (WBC), the percentages of eosinophil, the eosinophil/lymphocyte ratio (ELR), the percentages of basophils, the percentages of monocytes, and the percentages of neutrophils were significantly increased in OVA group compared with Control group, and dietary cichoric acid intervention significantly reduced the increase. A: $n=3, F=4.607, P=0.037$; B: $n=3, F=8.043, P=0.008$; D: $n=3, F=8.783, P=0.007$; E: $n=3, F=8.070, P=0.008$; F: $n=3, F=14.067, P=0.001$; G: $n=3, F=9.154, P=0.006$. C shows that the percentages of lymphocyte was higher in Control and OVA+CA group compared with the OVA group, although the difference was not statistically significant, $n=3, F=2.133, P=0.174$. 1) $P<0.05$, 2) $P<0.01$, 3) $P<0.001$ between two groups by least significant difference (LSD) test after ANOVA.

图3 小鼠外周血炎症细胞

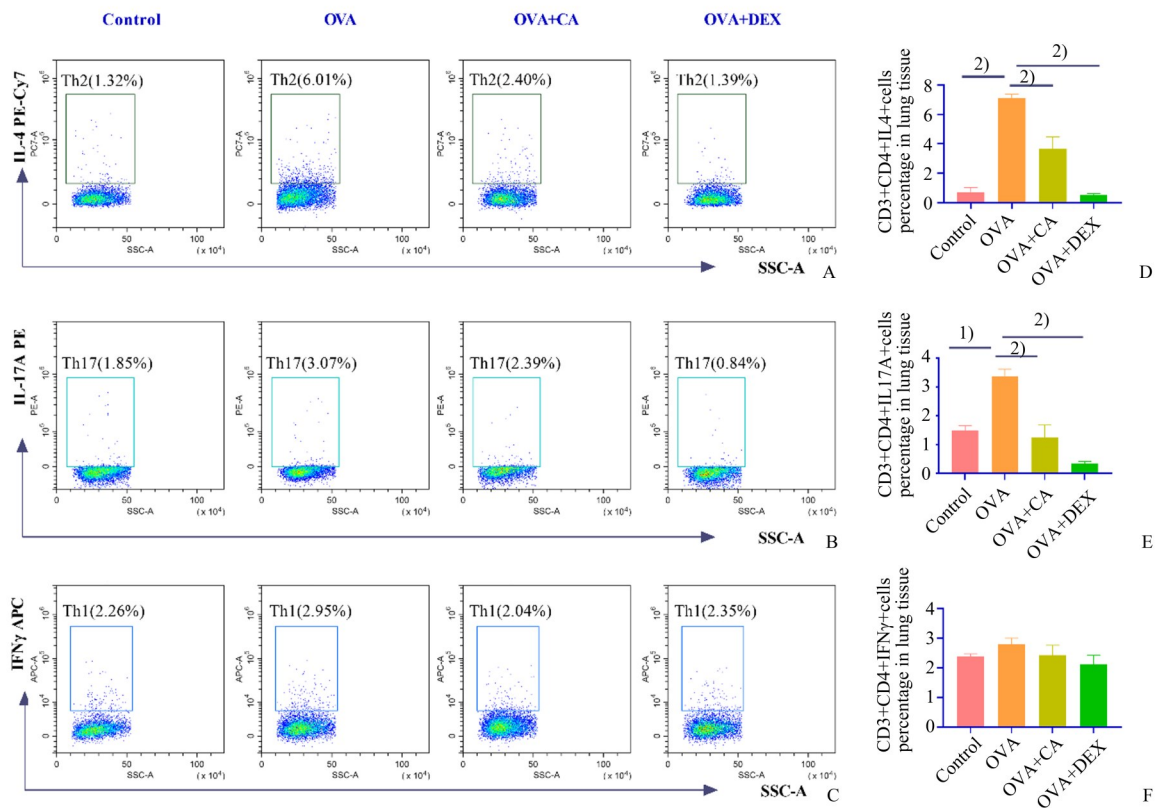
Fig. 3 Peripheral blood cells of mice



A & B show representative pictures of HE-staining and PAS-staining lung sections of each group, $\times 400$. The black arrows in A point out the inflammatory infiltration, and the black arrows in C point out goblet cell hyper-production. C shows that the pathological score of OVA group was significantly higher than the Control group, and dietary cichoric acid intervention significantly alleviated the inflammation in lung tissue compared to the OVA group, $n=3, F=10.985, P=0.003$. D shows that the PAS-positive area rate was significantly higher in OVA group than that in the Control group, and dietary cichoric acid intervention significantly reduced the PAS-positive area rate, $n=3, F=6.971, P=0.013$. 1) $P<0.05$, 2) $P<0.01$, 3) $P<0.001$ between two groups by least significant difference (LSD) test after ANOVA.

图4 小鼠肺组织炎症浸润与杯状细胞增生

Fig. 4 Pulmonary inflammation and goblet hyper-production in lung tissues of mice



A ~ C show representative pictures of helper T cell (Th) subsets including Th2 ($CD3^+CD4^+IL-4^+$), Th17 ($CD3^+CD4^+IL-17A^+$), and Th1 ($CD3^+CD4^+IFN\gamma^+$) of each group, respectively. D & E show that the percentages of Th2 and Th17 in OVA group were significantly higher than the Control group, and dietary cichoric acid intervention significantly reduced the percentages of Th2 and Th17 compared to the OVA group. D: $n=3$, $F=45.482$, $P=0.000$. E: $n=3$, $F=22.719$, $P=0.000$. F shows that the percentages of Th1 was not significant different among the experimental groups, $n=3$, $F=1.160$, $P=0.383$. ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.001$ between two groups by least significant difference (LSD) test after ANOVA.

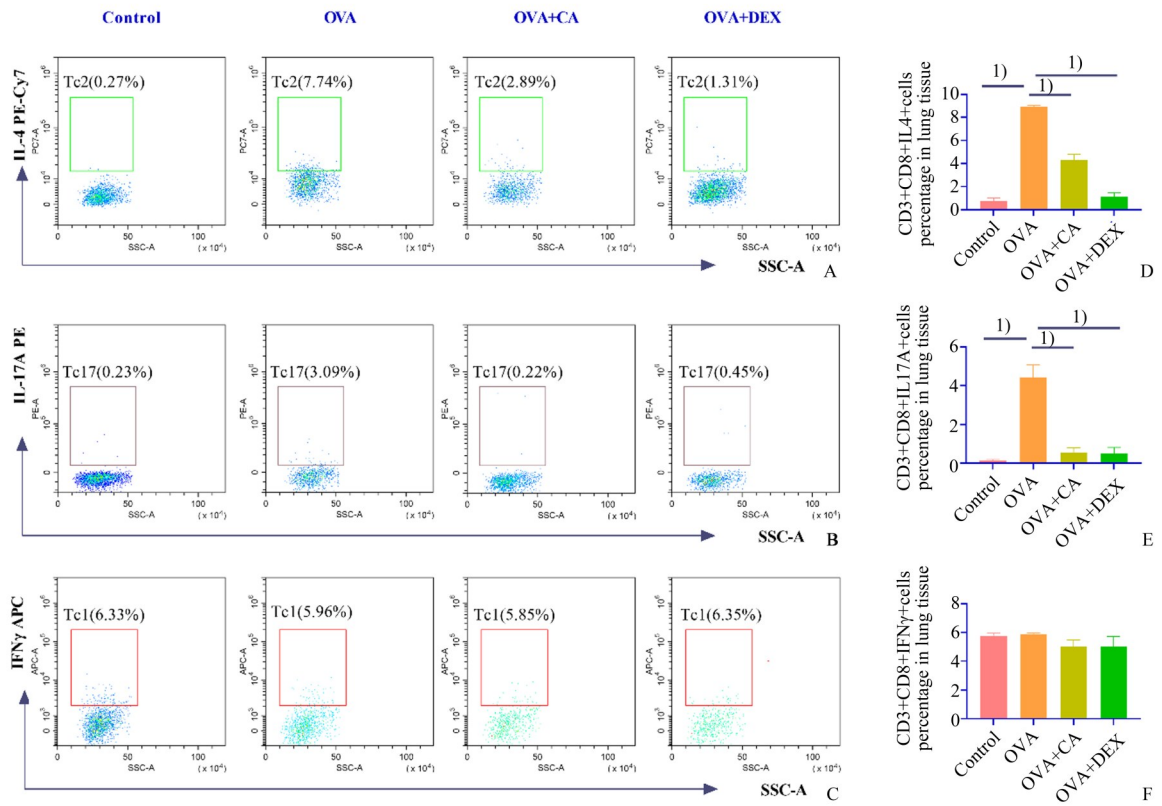
图5 小鼠肺组织中Th细胞百分比

Fig. 5 The percentages of Th in the lung tissues of mice

在受到过敏原刺激的人群中, Th2细胞所产生的过度的免疫反应是导致过敏性哮喘的根本原因, 靶向Th2免疫反应的药物至今为止仍是过敏性哮喘的主要治疗手段, 也是判断治疗方法是否有效的主要标准之一^[9]。当机体受到过敏原刺激时, CD4+T细胞趋向于分化成Th2、Th17细胞, 而分化为Th1细胞受到抑制, 打破了正常机体环境中的Th1/Th2/Th17平衡。Th2细胞过度分化并分泌相关细胞因子如IL-4、IL-5、IL-9和IL-13, 这些细胞因子进而促进B细胞增殖和免疫球蛋白E(IgE)生成, 并且导致嗜酸性粒细胞增多、杯状细胞增生、气道平滑肌收缩^[10]。Th17在中性粒细胞型哮喘中扮演主要角色, 也参与过敏性哮喘的发病过程, 在过敏性哮喘中的重要性仅次于Th2。在本研究中, 我们发现膳食菊苣酸干预能够有效减少过敏性哮喘小鼠肺部的Th2、Th17比例, 抑制Th2、Th17细胞分化, 并且

缓解了小鼠肺部炎症浸润和杯状细胞增生。与之类似的, Tc2细胞和Tc17细胞在哮喘发病过程中也十分重要^[11], 同样在菊苣酸干预后被抑制。尽管Th1和Tc1的比例未发生明显变化, 但Th2/Th1免疫平衡仍是向着Th1优势的方向, 也就是恢复正常机体平衡的方向转变, 在其他研究中也出现过类似情况^[12]。因此, 本研究提示菊苣酸可以调节小鼠体内T细胞分化, 有效治疗小鼠过敏性哮喘。

Th2型炎症免疫反应导致的组织中嗜酸性粒细胞炎症也是过敏性哮喘的特性之一, 这种嗜酸性粒细胞增多的症状不仅体现在组织当中, 还能在病人的血液和痰液中检测到^[13]。在哮喘病人的研究中还发现血嗜酸性粒细胞/淋巴细胞比率(ELR)升高, ELR是一种能够准确预测过敏性哮喘的指标^[14]。本研究的结果显示, 膳食菊苣酸干预不仅有效降低组织炎症, 还能够有效抑制血液中包括嗜酸



A ~ C show representative pictures of cytotoxic T cell (Tc) subsets including Tc2 (CD3⁺CD8⁺IL-4⁺), Tc17 (CD3⁺CD8⁺IL-17A⁺), and Tc1 (CD3⁺CD8⁺IFN γ ⁺) of each group, respectively. D & E show that the percentages of Tc2 and Tc17 in OVA group were significantly higher than those in the Control group, and dietary echinoric acid intervention significantly reduced the percentages of Tc2 and Tc17 compared with the OVA group. D: $n=3$, $F=115.01$, $P=0.000$. E: $n=3$, $F=27.297$, $P=0.000$. F shows that the percentages of Tc1 was not significantly different among the experimental groups, $n=3$, $F=1.165$, $P=0.381$. ¹⁾ $P<0.001$ between two groups by least significant difference (LSD) test after ANOVA.

图6 小鼠肺组织中Tc细胞百分比

Fig. 6 The percentages of Tc in the lung tissues of mice

性粒细胞在内的多种粒细胞浸润,降低ELR。

在亚洲、欧洲,富含菊苣酸的植物如菊苣和紫锥花,被人们用作治疗炎症、传染病、糖尿病的传统草药,而菊苣酸常被用作这类草药产品质量检查的标志物^[15]。近年来,越来越多的研究证实了菊苣酸在细胞培养和动物研究中的有益作用,包括抗炎、抗氧化、抗病毒、调节免疫等等。给予过敏性休克模型小鼠20 mg/kg的菊苣酸口服,能够抑制组胺释放,调节肥大细胞介导的过敏反应^[16],提示菊苣酸是治疗过敏相关炎症的有效药物。在慢性应激小鼠模型中,研究者进一步证实了菊苣酸的免疫调节机制:菊苣酸通过上调CD28和CD80的表达以及下调CTLA-4来进行免疫刺激,调节小鼠免疫反应和Th1/Th2稳态^[17],这与本研究中菊苣酸能够调节Th1/Th2/Th17免疫稳态的现象是一致的。

在以往的动物研究中,菊苣酸的干预剂量设置

为每天2~60 mg/kg不等。考虑到实验的干预时间、实验动物品种以及疾病模型的特性,本研究将剂量设置为每千克饲料掺入400 mg菊苣酸进行干预,约相当于给予小鼠每天40 mg/kg的菊苣酸,这个剂量等价于人体每日服用菊苣酸约200 mg^[18],远低于曾在人体研究中使用的剂量^[19]。这提示,本研究所使用的菊苣酸剂量,若拓展到人体应用,在理论上是可行的。在大鼠体内进行的代谢动力学研究表明,菊苣酸在血浆中消除速率低,滞留时间长,并且在肺内的浓度仅次于肝脏^[20],推测这可能是菊苣酸在较低浓度下仍能发挥抑制肺部炎症作用的原因。

过敏性哮喘是遗传因素和环境因素共同调控的疾病,发病机制复杂,目前尚无治愈的方法。膳食营养素作为一种安全、有效、经济的手段,不仅有治疗疾病作用,更能融入人群的日常生活当中,从预防的角度来应对复杂的过敏性疾病。因此,本研

究欲以膳食营养为基点,为过敏性哮喘提供有效的防治手段,将来,可通过日常摄入富含有益营养素的食物,或开发功能性食品以及膳食补充剂,大大降低过敏性哮喘的发病率和缓解发病症状。

综上所述,本研究首次通过动物体内实验,证实了膳食菊苣酸能有效治疗过敏性哮喘小鼠体内炎症,从膳食营养的角度为防治过敏性哮喘提供了新的思路和理论依据。

参考文献

- [1] Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7; 7-246.
- [2] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组(筹),中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性哮喘诊治指南(第一版,2019年)[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(9): 636-655.
The Respiratory Allergy Group of Chinese Society of Allergy, the Asthma Group of Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of allergic asthma (first edition, 2019) [J]. *Chin J Int Med*, 2019, 58 (9) : 636-655.
- [3] Durrant DM, Metzger DW. Emerging roles of T helper subsets in the pathogenesis of asthma [J]. *Immunol Invest*, 2010, 39(4-5): 526-549.
- [4] Grosso A, Cerveri I, Cazzoletti L, et al. Inhaled corticosteroids and risk of osteoporosis in late-middle age subjects; a multicenter European cohort study [J]. *Minerva Med*, 2021, doi: 10.23736/S0026-4806.21.07431-0.
- [5] Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(5):308-322.
- [6] Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, et al. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two [J]. *Thorax*, 2010, 65(6):516-522.
- [7] Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids [J]. *Food Chem*, 2019, 299: 125124.
- [8] Janda K, Gutowska I, Geszke-Moritz M, et al. The common cichory (*Cichorium intybus* L.) as a source of extracts with health-promoting properties—a review [J]. *Molecules*, 2021, 26(6):1814.
- [9] Suraya R, Nagano T, Katsurada M, et al. Molecular mechanism of asthma and its novel molecular target therapeutic agent [J]. *Respir Investig*, 2021, 59(3): 291-301.
- [10] Walker JA, McKenzie ANJ. TH2 cell development and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2) : 121-133.
- [11] Hinks TSC, Hoyle RD, Gelfand EW. CD8⁺Tc2 cells: underappreciated contributors to severe asthma [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(154):190092.
- [12] Mo Y, Ye L, Cai H, et al. SERPINB10 contributes to asthma by inhibiting the apoptosis of allergenic Th2 cells [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):178.
- [13] Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma [J]. *Lancet*, 2018, 391(10122):783-800.
- [14] Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes [J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(9) : 1137-1145.
- [15] Peng Y, Sun Q, Park Y. The bioactive effects of chicoric acid as a functional food ingredient [J]. *J Med Food*, 2019, 22(7):645-652.
- [16] Lee NY, Chung K, Jin JS, et al. Effect of chicoric acid on mast cell-mediated allergic inflammation in vitro and in vivo [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(12):2956-2962.
- [17] Kour K, Bani S. Augmentation of immune response by chicoric acid through the modulation of CD28/CTLA-4 and Th1 pathway in chronically stressed mice [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(6):852-860.
- [18] Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited [J]. *FASEB J*, 2008, 22(3):659-661.
- [19] Olsen NJ, Branch VK, Jonnala G, et al. Phase 1, placebo-controlled, dose escalation trial of chicory root extract in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, 11(1):156.
- [20] 谢果. 天然食品因子菊苣酸体内生物利用特征及组织分布研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2016.
Xie G. Study on bioavailability and tissue distribution of cichoric acid, a natural food factor [D]. Yang Ling: Northwest A & F Univ, 2016.

(编辑 祁方昉)