



丁酸通过调控ROS/Notch通路修复肠道屏障 功能改善食物过敏

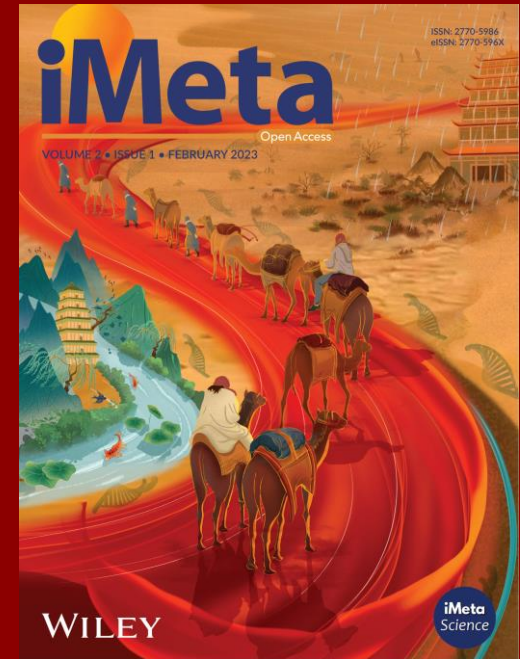
史佳鹭¹, 毛文君², 宋雨晴¹, 王雨欣¹, 张丽丽¹, 古慧文¹,
姚思聿¹, 姚远航¹, 刘志峰³, Vijaya Raghavan⁴, 王进¹

¹东南大学公共卫生学院营养与食品卫生学系

²南京医科大学附属无锡市人民医院胸外科

³南京儿童医院消化科

⁴麦吉尔大学农业与环境科学学院生物资源工程系



Jialu Shi, Wenjun Mao, Yuqing Song, Yuxin Wang, Lili Zhang, Yan Xu, Huiwen Gu, Siyu Yao, Yuanhang Yao, Zhifeng Liu, Vijaya Raghavan, Jin Wang. 2025. Butyrate alleviates food allergy by improving intestinal barrier integrity through suppressing oxidative stress-mediated Notch signaling. *iMeta* 4: 70024. <https://doi.org/10.1002/imt2.70024>.



简介

- **食物过敏（FA）的流行病学与临床挑战：** 发病率激增→管理困境
- **FA发病机制：** 肠道屏障破坏→过敏原易位激活先天免疫，引发促炎级联反应与免疫耐受崩溃
- **Notch信号通路：** 未被充分探索的调控靶点

发现Notch抑制可改善肠漏（TJ蛋白↑）；但FA中的机制不明？

- **肠道菌群失衡与短链脂肪酸（SCFAs）的保护潜力**

菌群失调可能驱动FA发生；SCFAs具有抗过敏保护作用

? SCFAs是否通过调控Notch信号调节屏障完整性仍未知

- **本研究目标**

临床验证：对比FA儿童与健康群体的粪便SCFAs水平（代谢组学）

模型验证：OVA诱导FA小鼠模型中验证不同SCFAs对食物过敏的影响

机制解析：多组学整合（16S rRNA测序、非靶代谢、转录组学）揭示菌群-上皮-免疫互作网络

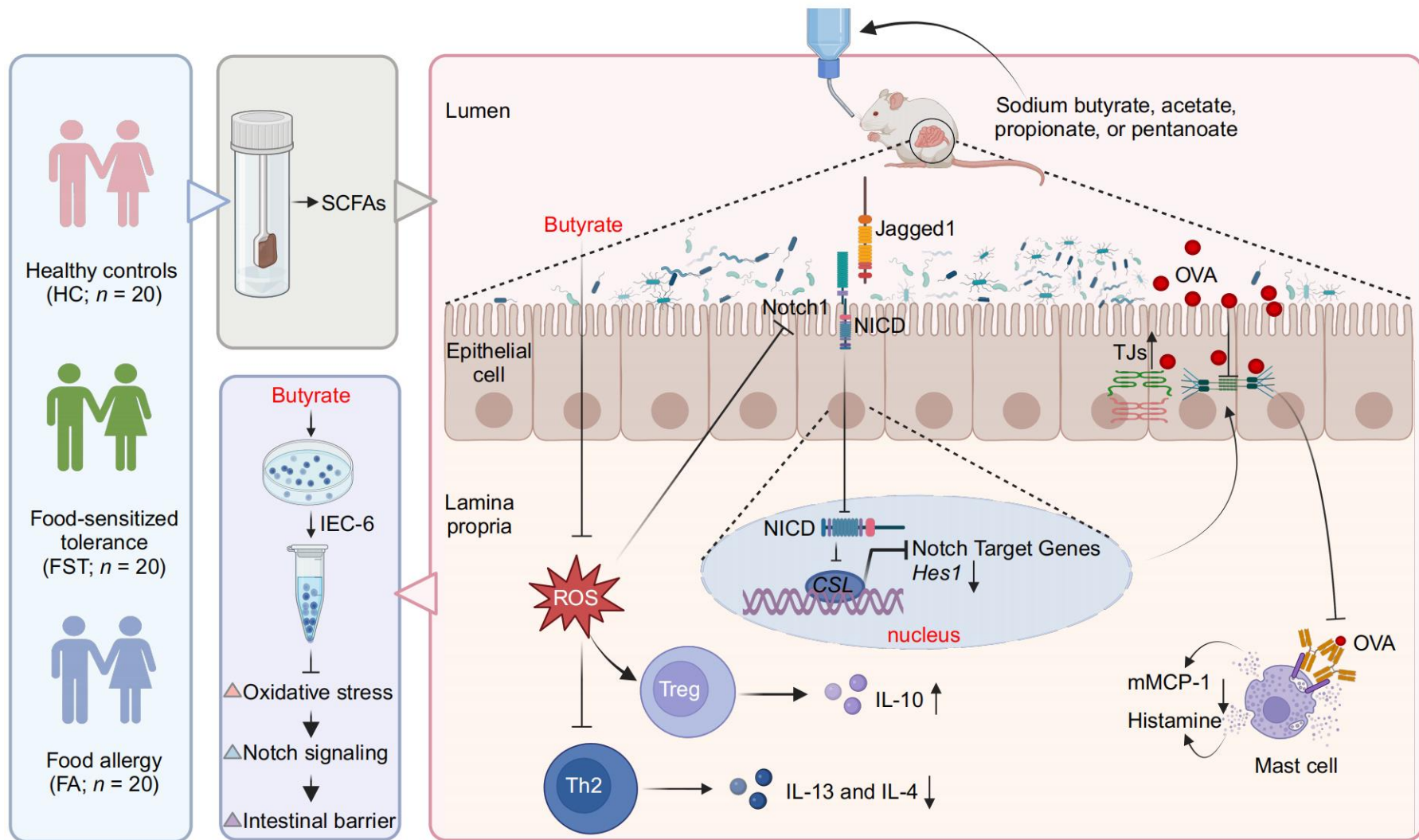
因果关系验证：IEC-6细胞模型明确丁酸-Notch-屏障功能的分子机制

阐明丁酸通过ROS-Notch轴调控屏障功能的机制，为FA干预提供膳食/菌群靶点。



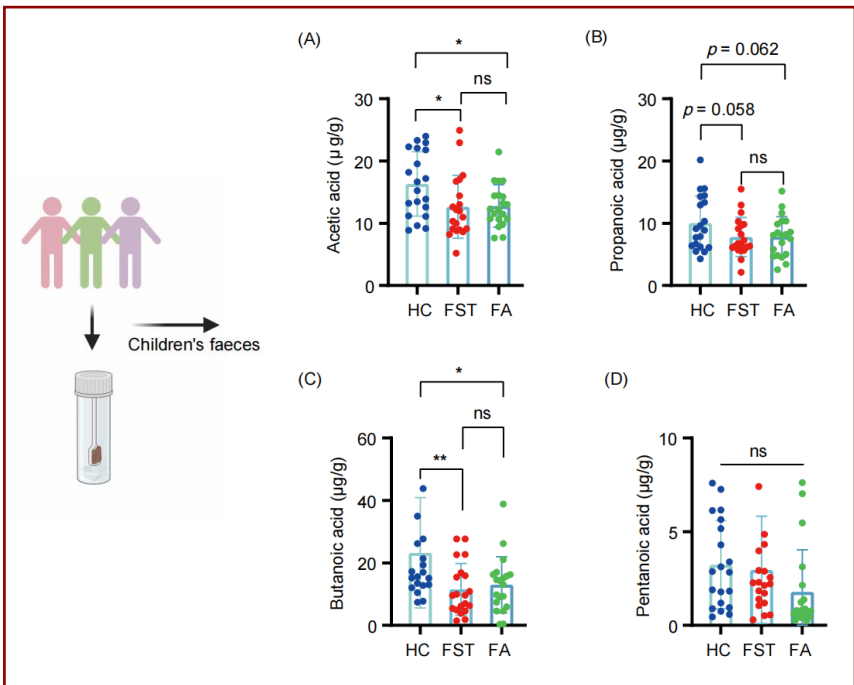
亮点

- 与健康对照（HC）组相比，食物过敏耐受（FST）和食物过敏（FA）的儿童，其粪便SCFAs水平显著降低；
- OVA致敏小鼠模型实验结果表明，丁酸在SCFAs中改善食物过敏的效果最为显著；
- 丁酸通过减少活性氧（ROS）的产生，从而抑制肠上皮细胞中的Notch信号通路并增强肠道屏障功能。





丁酸改善OVA致敏小鼠食物过敏



- SCFAs可能对FA具有保护作用
- 丁酸在改善FA症状中效果最优
- 丁酸通过抑制Th2极化和促进Tregs扩增重塑免疫稳态，减少过敏反应

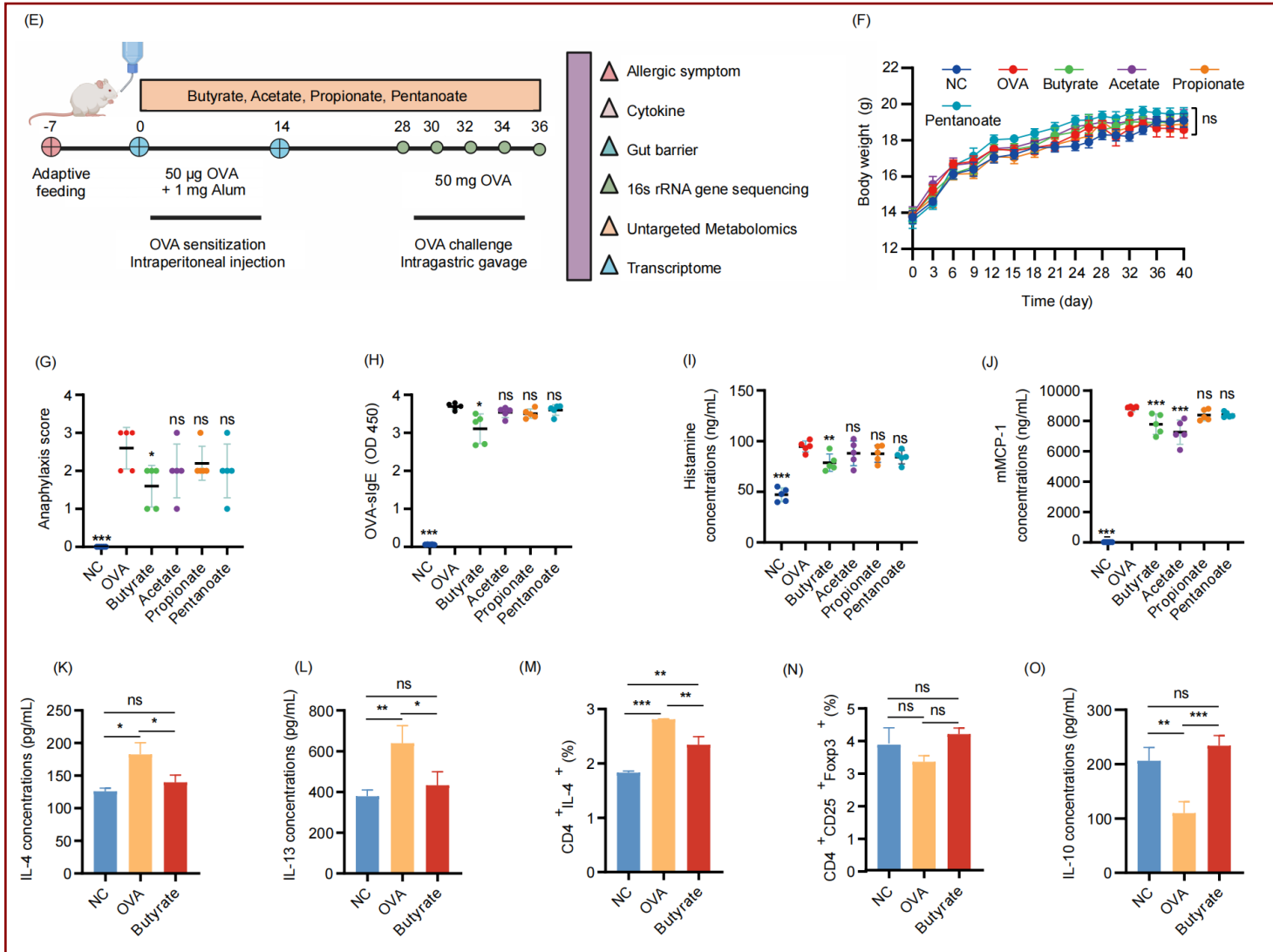


图1. 儿童粪便样品中的SCFAs浓度及其对OVA致敏小鼠食物过敏的影响



丁酸维护肠道屏障功能

- 丁酸干预改善绒毛高度，并恢复杯状细胞数量
- 丁酸干预上调紧密连接蛋白（Occludin/ ZO-1）及Muc2表达，增强肠道屏障完整性

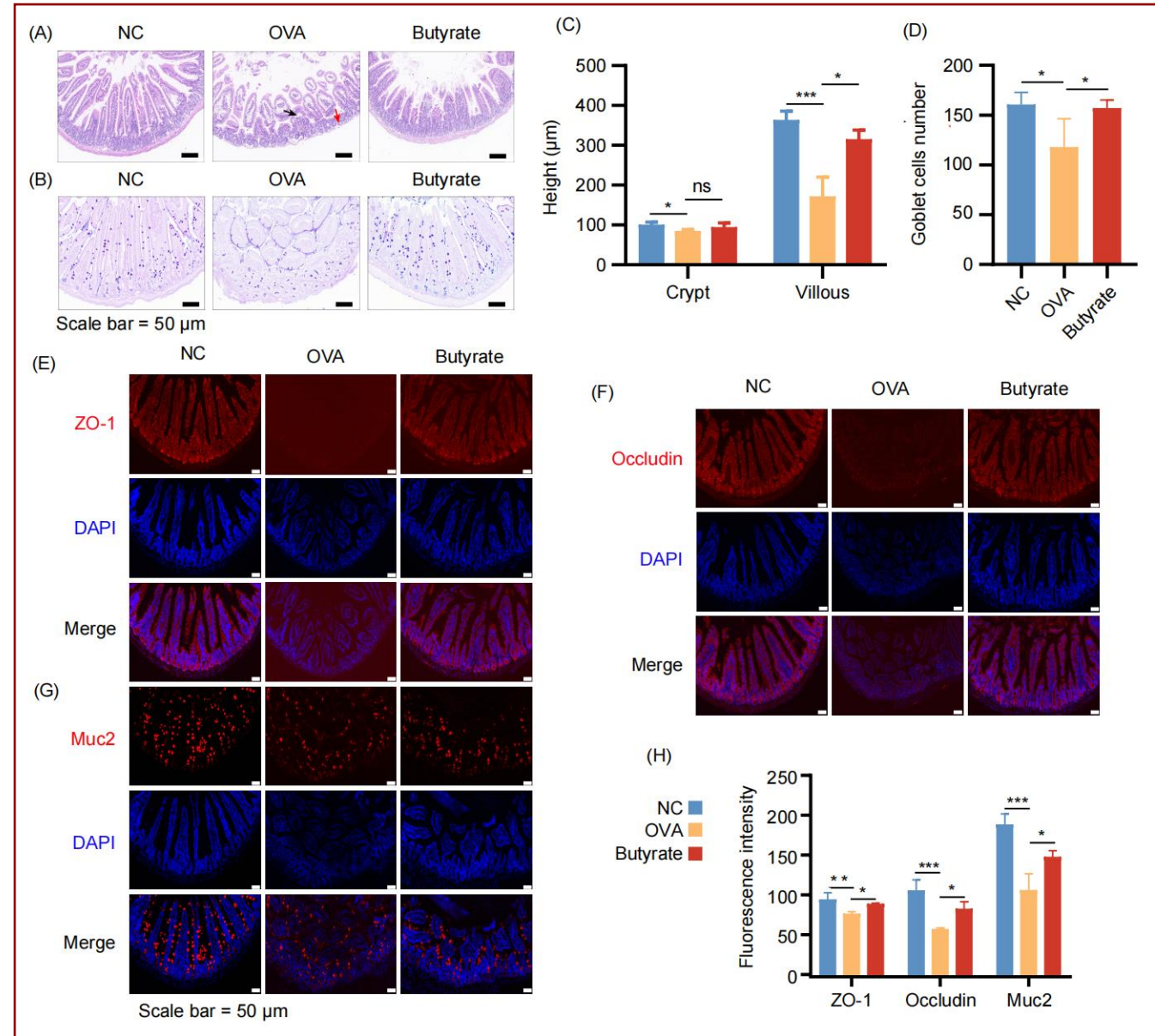
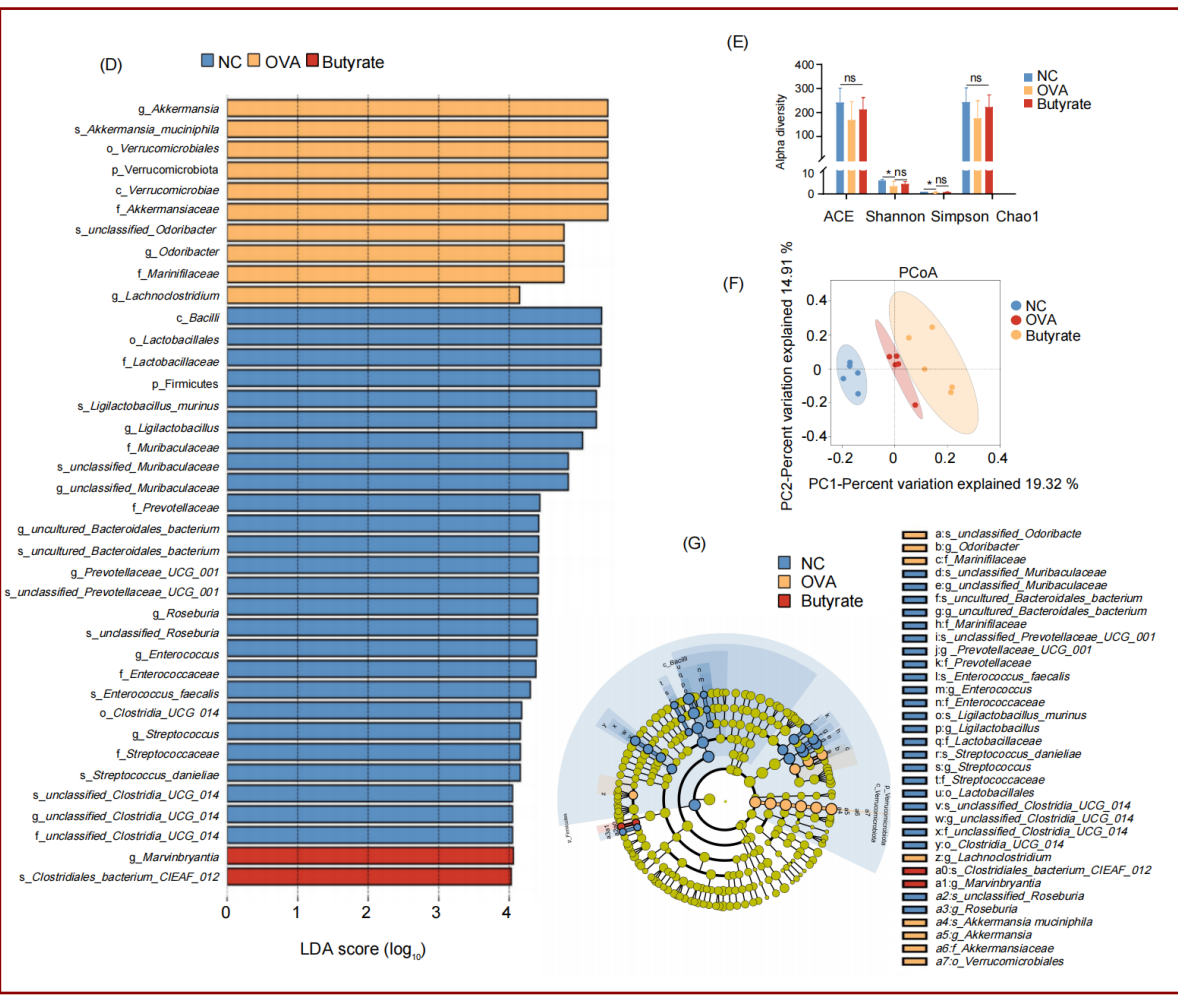
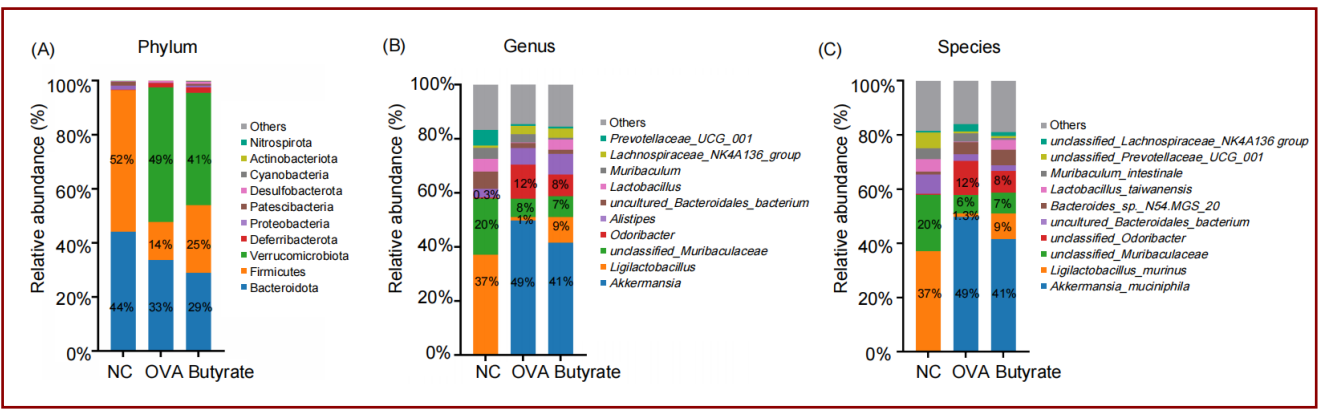


图2. 丁酸维持肠道屏障完整性及黏膜屏障功能

丁酸干预调节OVA致敏小鼠的肠道菌群结构



- PCoA分析显示各组肠道菌群结构明显分离，OVA组菌群组成显著偏离NC组
- OVA组菌群特征：厚壁菌门/拟杆菌门（F/B）比值降低，*L. murinus*、*unclassified_Muribaculaceae*丰度下降；*Verrucomicrobiota*、*A. muciniphila*及*Odoribacter*显著富集
- 丁酸菌群特征：*Marvinbryantia*和*Clostridiales_bacterium_CIEAF_012*显著富集

图3. 丁酸干预调节OVA致敏小鼠肠道菌群结构



丁酸干预对OVA诱导小鼠肠道代谢物的影响

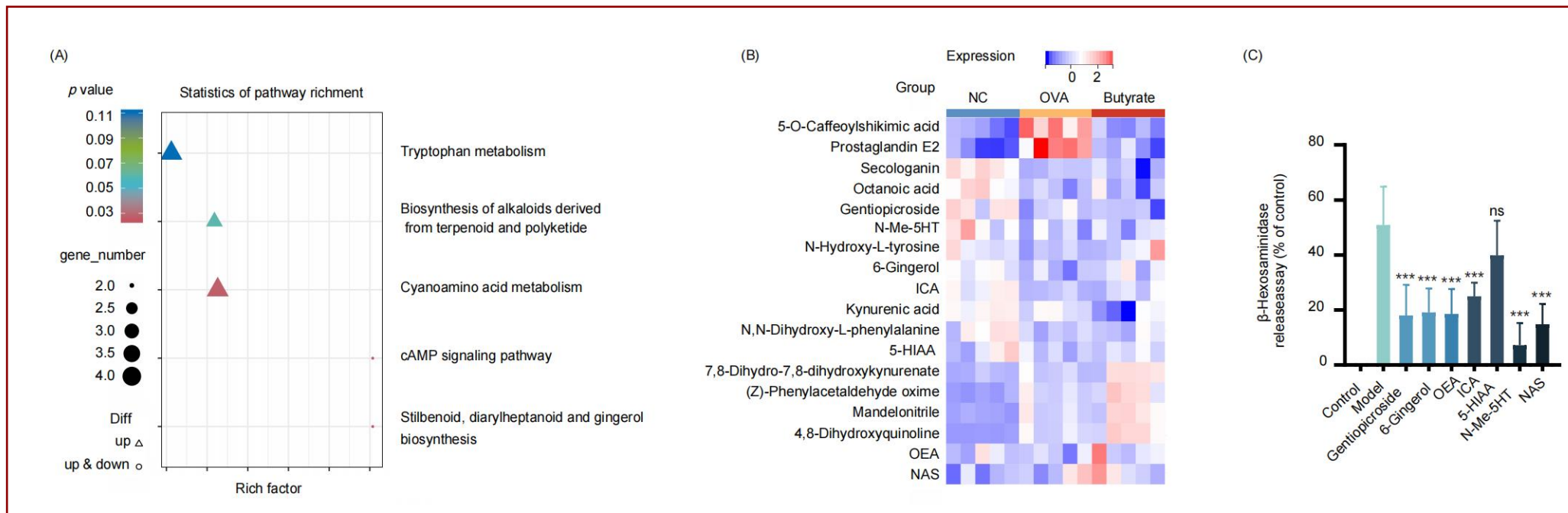


图4. 丁酸处理对OVA诱导小鼠肠道代谢物的影响及差异代谢物的抗过敏性

- 丁酸上调抗炎抗氧化物质：龙胆苦苷、6-姜酚、油酰乙醇胺
- 丁酸增强色氨酸代谢：吲哚-3-甲醛、5-羟基吲哚乙酸、N-甲基血清素、N-乙酰血清素显著升高
- 差异代谢物显著抑制 β -氨基己糖苷酶释放



丁酸抑制Notch信号通路

- PCA分析显示NC组、OVA组及丁酸组IECs基因表达显著分离
- 丁酸下调免疫调控通路和炎症相关通路
- 丁酸干预显著抑制Notch通路，并降低Notch通路关键基因 *Notch1*、*Jagged1* 和 *Hes1* 表达

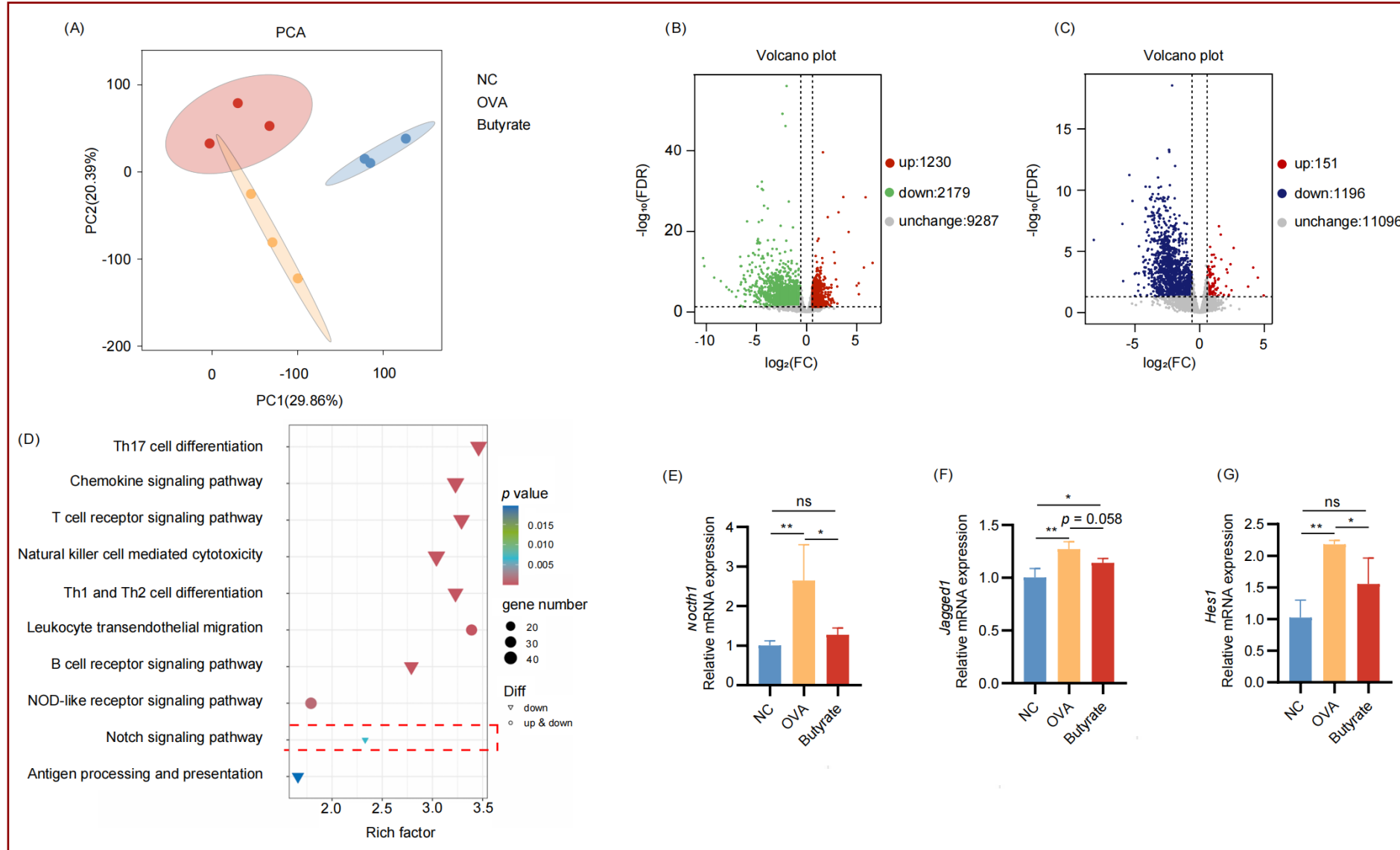


图5. 丁酸显著改变OVA诱导小鼠肠上皮细胞基因表达



丁酸抑制氧化应激改善肠屏障完整性

- 丁酸抑制氧化应激-Notch轴：减少ROS蓄积，提升抗氧化能力（GSH/SOD），保护上皮细胞免受氧化损伤
- 丁酸强化肠道屏障：上调紧密连接蛋白（ZO-1, Claudin-1）与Muc2，减少过敏原渗透

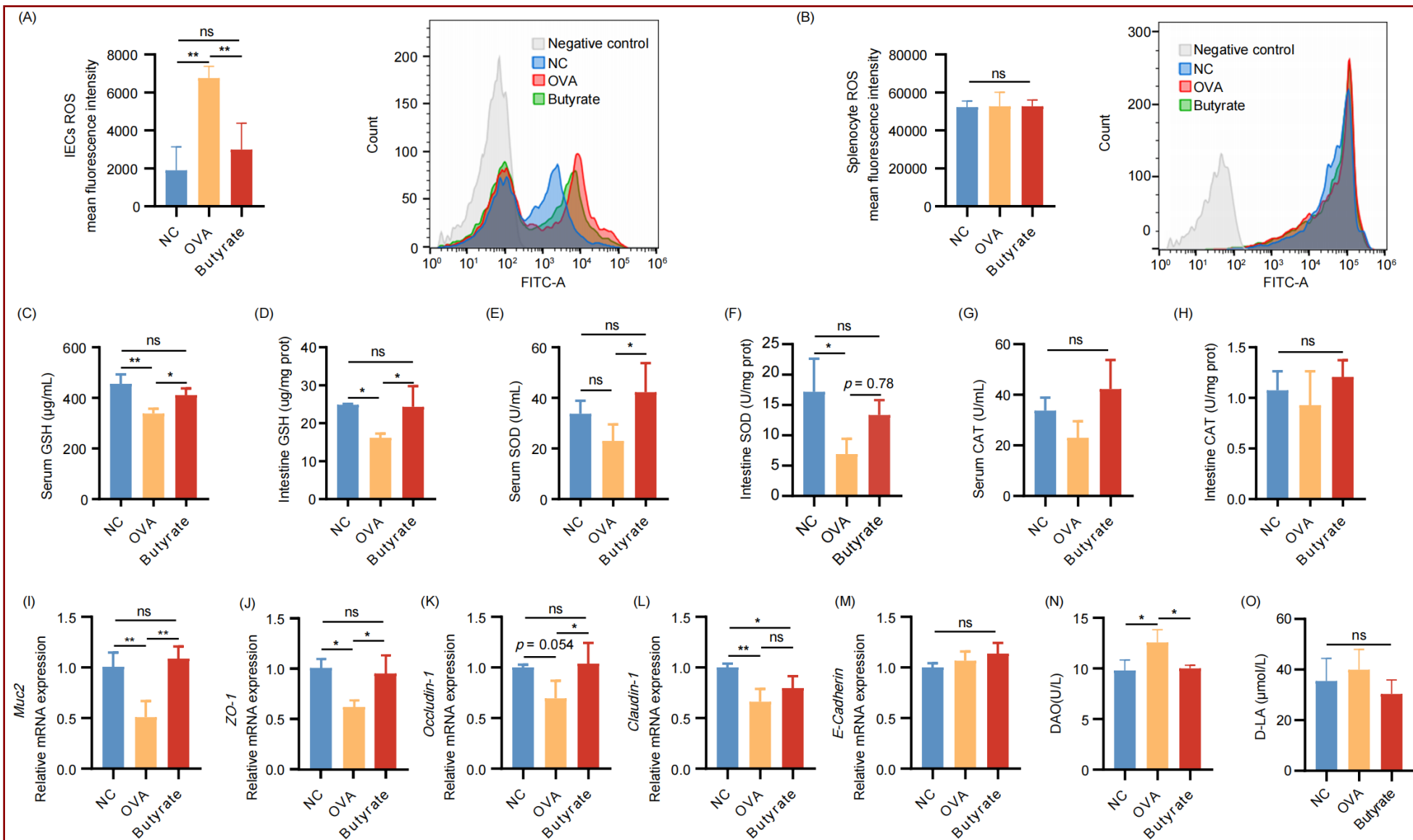


图6. 丁酸通过抑制氧化应激介导的Notch信号改善肠道屏障完整性



不同浓度丁酸对IEC-6细胞Notch信号的影响

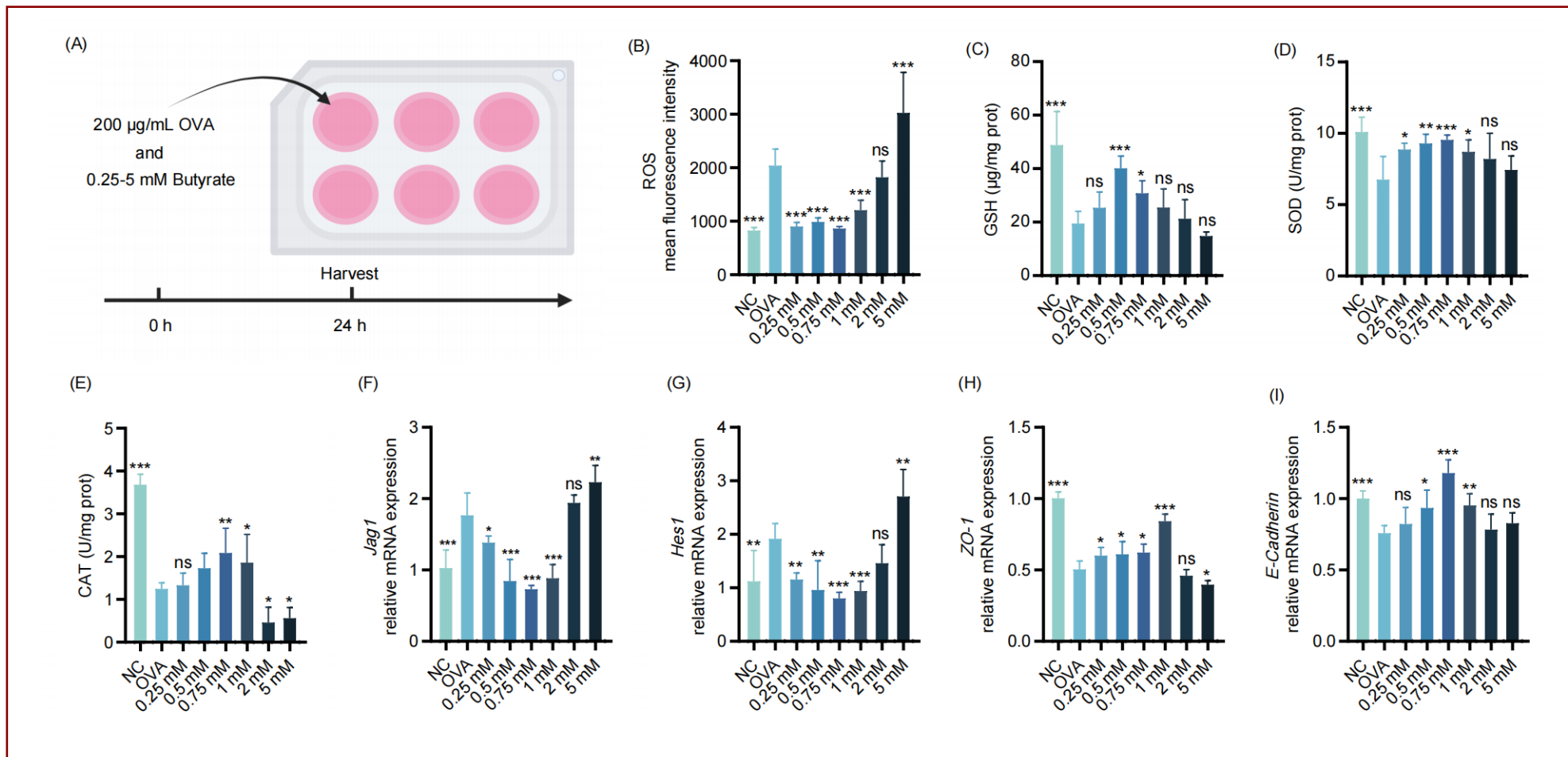


图7. 不同浓度丁酸对IEC-6细胞Notch信号的影响

- 0.25-1 mM丁酸盐，显著抑制ROS、恢复抗氧化水平，高浓度（5 mM）无效：无抗氧化效应
- 0.25-1 mM丁酸盐：显著抑制Jagged1和Hes1 mRNA表达，5 mM丁酸反而增强Jagged1/Hes1表达
- 0.5-1 mM丁酸显著恢复ZO-1与E-Cadherin mRNA表达，2-5 mM丁酸对肠道屏障无修复作用



丁酸对IEC-6细胞中Notch信号的影响

- 丁酸、DAPT单独处理和丁酸联合DAPT处理均抑制Notch信号通路激活
- 丁酸、DAPT单独处理和丁酸联合DAPT处理均提高肠道屏障

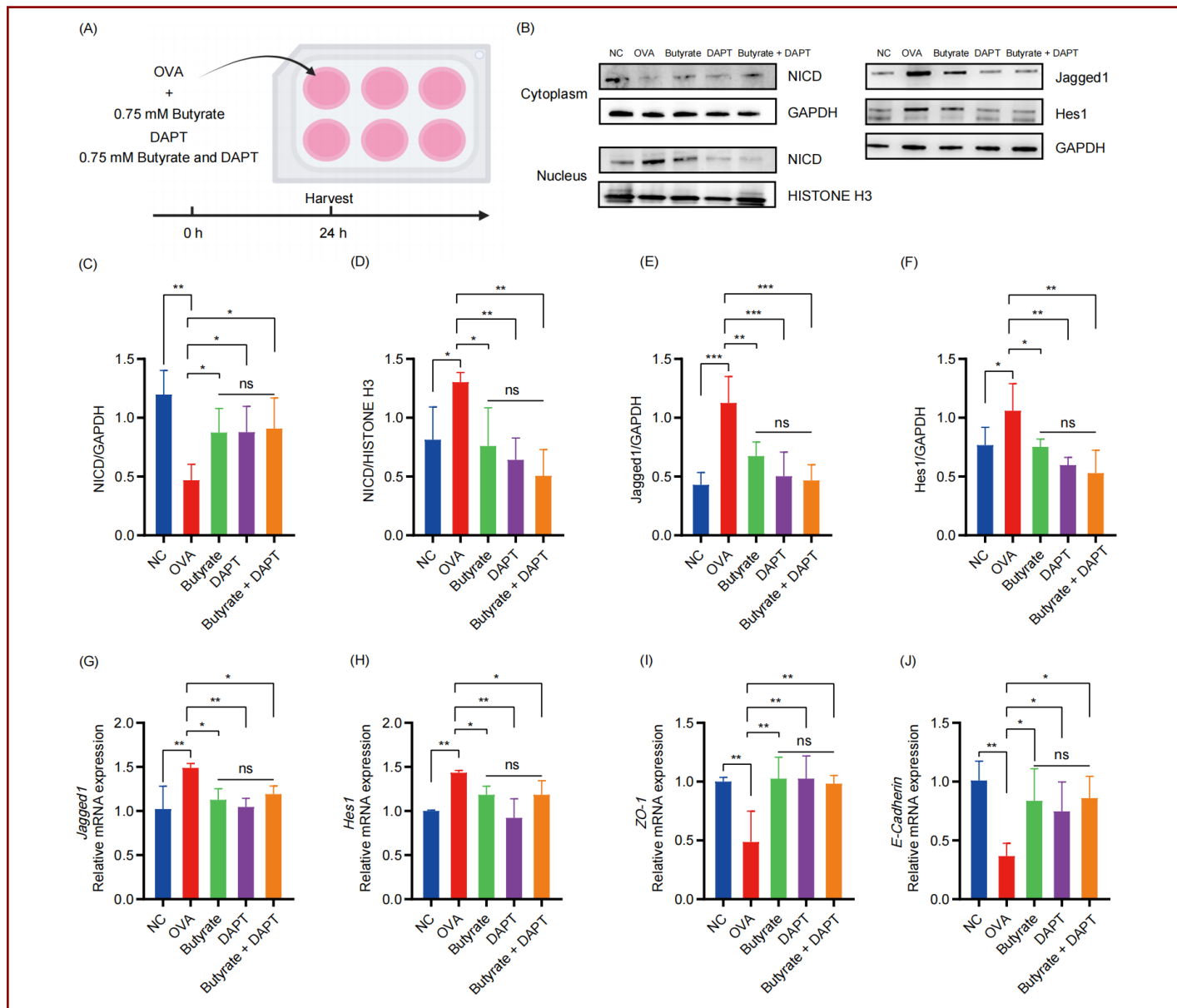


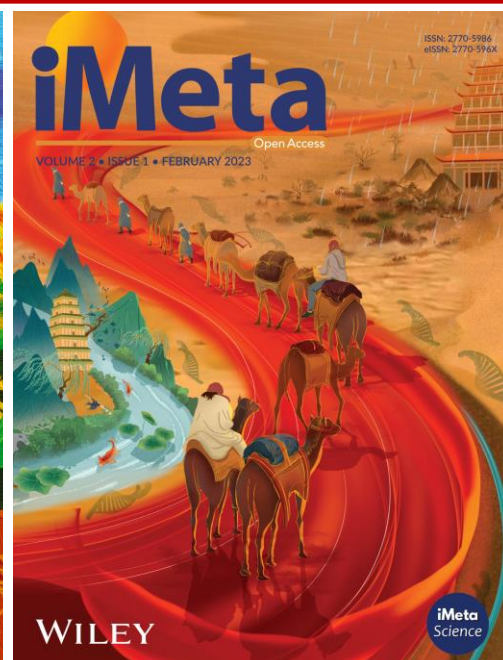
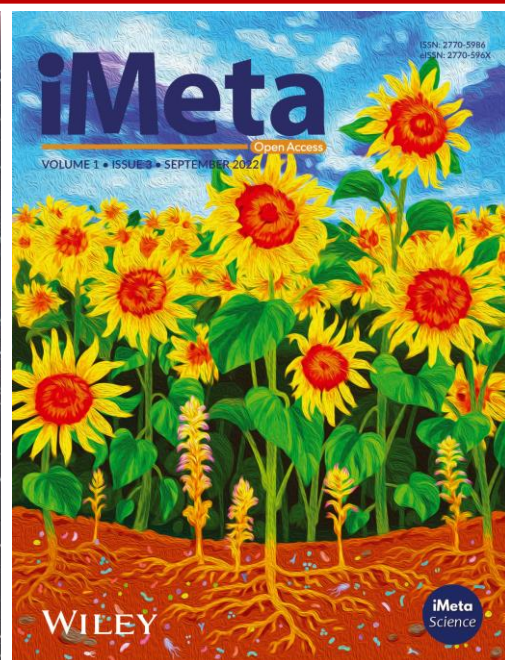
图8. 丁酸对IEC-6细胞中Notch信号的影响



总结

- ❑ 临床证据：食物过敏患儿肠道SCFAs水平显著降低
- ❑ 动物模型：丁酸的抗过敏作用在小鼠模型中优于其他SCFAs
- ❑ 分子机制：丁酸靶向肠上皮细胞中ROS-Notch轴修复肠道屏障
- ❑ 研究意义：通过补充产生丁酸的膳食纤维、益生元和益生菌防治FA提供了理论依据

Jialu Shi, Wenjun Mao, Yuqing Song, Yuxin Wang, Lili Zhang, Yan Xu, Huiwen Gu, Siyu Yao, Yuanhang Yao, Zhifeng Liu, Vijaya Raghavan, Jin Wang. 2025. Butyrate alleviates food allergy by improving intestinal barrier integrity through suppressing oxidative stress-mediated Notch signaling. *iMeta* 4: 70024. <https://doi.org/10.1002/imt2.70024>.



“**iMeta**” (影响因子**23.8**) 由威立、宏科学和千名华人科学家出版的期刊，主编刘双江和傅静远教授。
收稿范围：任何领域高影响力的研究、方法和综述，重点关注生物技术、生物信息和微生物组等；
影响力：[SCIE/WOS](#)、[PubMed](#)、[Google](#)、[Scopus](#)收录，**IF 23.8**位列[JCR](#)微生物学研究期刊全球第一；
时效性：外审平均21天；投稿至发表中位数57天；
“**iMetaOmics**” 主编赵方庆和于君教授，定位IF>10的高水平交叉学科综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



投稿: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

<https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>



宣传片



[iMeta](#)

