

• 实验技术及其应用 •

对羟基苯甲酸丁酯对斑马鱼肠道微生物的影响

杨慧^{1,3}, 赵萌^{1,3}, 陈璇^{1,3}, 王思敏^{1,3}, 顾嘉奇^{1,3}, 李思颖^{1,3}, 陆然^{2,3}, 杨罗^{1,2,3}

1. 四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院, 四川 成都 610041;

2. 四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院泌尿外科 / 盆底男科, 四川 成都 610041;

3. 四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院医防融合创新与转化研究院, 四川 成都 610041

摘要:目的 探究对羟基苯甲酸丁酯(butylparaben, BuP)亚慢性暴露对成年雄性斑马鱼肠道菌群的影响。方法 选取 4 月龄成年野生 AB 型雄性斑马鱼, 随机分为溶剂对照组、2.5 μ M BuP 组、5 μ M BuP 组、每组 15 尾。经 60 d 亚慢性暴露后, 采集肠道组织及内容物, 用 16S rRNA 高通量测序技术, 分析肠道菌群多样性、群落结构及功能通路变化。结果 与溶剂对照组相比, BuP 暴露组 Chao1、ACE、Simpson、Shannon 指数均明显降低 ($P<0.001$), β 多样性显示菌群结构明显分离。在门水平, 梭杆菌门 (*Fusobacteriota*) 相对丰度升高 ($P<0.001$), 变形菌门 (*Proteobacteria*)、放线菌门 (*Actinobacteriota*) 降低 ($P<0.001$); 属水平, 鲸杆菌属 (*Cetobacterium*)、气单胞菌属 (*Aeromonas*)、邻单胞菌属 (*Plesiomonas*) 相对丰度上升 ($P<0.001$), 红杆菌科未分类属 (*f_Rhodobacteraceae_unclassified*)、土微菌属 (*Pedomicrobium*) 相对丰度下降 ($P<0.001$)。功能预测表明, BuP 暴露可扰动菌群代谢通路, 影响脂质代谢及免疫调节等过程。结论 BuP 亚慢性暴露可降低斑马鱼肠道菌群多样性、重构群落结构并干扰代谢功能, 破坏肠道微生态稳态。

关键词: 对羟基苯甲酸丁酯; 斑马鱼; 肠道菌群

中图分类号: R378; R363.2 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2026)15-2847-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202604196

Effects of butylparaben on intestinal microbiota in zebrafish

YANG Hui*, ZHAO Meng, CHEN Xuan, WANG Si-min, GU Jia-qi, LI Si-ying, LU Ran, YANG Luo

*West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of subchronic exposure to butylparaben (BuP) on the gut microbiota of adult male zebrafish. **Methods** Four-month-old wild-type AB male zebrafish were randomly divided into a solvent control group (NC), a 2.5 μ M BuP group, and a 5 μ M BuP group, with 15 fish per group. After 60 days of subchronic exposure, intestinal tissues and contents were collected. Gut microbial diversity, community structure, and functional pathways were analyzed using 16S rRNA high-throughput sequencing. **Results** Compared with the NC group, BuP exposure significantly decreased Chao1, ACE, Simpson, and Shannon indices (all $P<0.001$). β -diversity revealed distinct separation of microbial community structure. At the phylum level, the relative abundance of *Fusobacteriota* was increased ($P<0.001$), while *Proteobacteria* and *Actinobacteriota* were decreased ($P<0.001$). At the genus level, *Cetobacterium*, *Aeromonas*, and *Plesiomonas* were enriched ($P<0.001$), whereas *f_Rhodobacteraceae_unclassified* and *Pedomicrobium* were reduced ($P<0.001$). Functional prediction indicated that BuP exposure disturbed microbial metabolic pathways, including lipid metabolism and immune regulation. **Conclusion** Subchronic BuP exposure reduces gut microbial diversity, reshapes community structure, impairs metabolic function, and disrupts intestinal microecological homeostasis in zebrafish.

Keywords: Butylparaben; Zebrafish; Gut microbiota

对羟基苯甲酸酯类 (parabens, PBs, 又称尼泊金酯) 是一类广谱高效抗菌防腐剂, 广泛应用于食品、化妆品、医药及个人护理品等领域, 人群存在长期低剂量持续暴露的风险^[1-2]。因其具有环境持久性与生物富集性, 该类物质已在全球多地水体、沉积物及生物

样本中被检出, 成为备受关注的新型环境污染物^[3-5]。目前 PBs 毒理学研究多集中于对羟基苯甲酸甲酯 (methylparaben, MeP)、乙酯 (ethylparaben, EtP) 等短链同系物, 而对碳链更长、脂溶性更高、生物富集潜力更强的对羟基苯甲酸丁酯 (butylparaben, BuP) 研究相对不足^[6-9]。BuP 在环境与生物体内更难降解, 且具有潜在内分泌干扰效应, 可对生物体产生多维度毒性^[10-11]。鉴于 BuP 日常应用场景广泛、环境暴露途径多元, 开展其生物毒性及作用机制研究, 对完善长链 PBs 人

基金项目: 四川省留学回国人员科技活动项目择优资助入选项目 (川人社函〔2025〕755)

作者简介: 杨慧 (2000—), 女, 硕士, 无职称, 研究方向: 健康相关因子的识别与实验研究

通信作者: 杨罗, E-mail: yangluo531@qq.com

体与生物健康风险评估、规范其应用管控具有重要理论价值。

肠道微生物群作为宿主与环境交互的关键界面,通过参与营养代谢、免疫调控及屏障功能维持,对宿主生理稳态发挥核心调控作用^[12-13]。有人群研究表明,肠道菌群可介导环境暴露对人体健康的长期影响^[14-16]。斑马鱼饲养便捷、肠道菌群与哺乳动物高度同源,是开展环境污染物健康毒理与微生态机制的理想模式生物^[17-20]。16S rRNA 高通量测序可高效解析微生物群落多样性、组成结构与功能通路变化,为揭示外源污染物对肠道微生态的影响提供了重要技术支撑^[21-23]。现有相关研究多采用 28 d 亚急性暴露开展 PBs 毒性评价,难以真实反映长期低剂量亚慢性暴露下的机体损伤效应;且已有研究多聚焦短链 PBs 对斑马鱼肠道微生态的干扰^[24-25],针对长链同系物 BuP 的亚慢性长期暴露研究相对缺乏,其对肠道微生物群落多样性、结构组成及功能代谢的影响尚不明确。

基于此,本研究以成年雄性斑马鱼为模式生物,突破现有 28 d 常规暴露时长,适当延长暴露周期,构建 BuP 亚慢性暴露模型,结合 16S rRNA 高通量测序系统探究 BuP 对斑马鱼肠道微生物群落结构与功能的影响,旨在从肠道微生态角度补充长链 PBs 亚慢性长期暴露的毒理学基础数据,填补 BuP 延长暴露条件下健康风险研究的空白,为科学评价 BuP 的长期健康危害效应提供实验依据与理论支撑。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要仪器设备 多样品组织研磨仪(上海净信实业发展有限公司,中国);NanoDrop 微量紫外分光光度计(Thermo Fisher Scientific,美国);电泳仪(北京六一仪器厂,中国);凝胶成像系统(北京百晶生物技术有限公司,中国);PCR 扩增仪(Applied Biosystems,美国);酶标仪(BioTek Instruments, Inc.,美国)。

1.1.2 实验动物及分组 本研究选用性成熟野生 AB 型斑马鱼为实验动物,月龄约 4 个月,购于南京一树梨花生物科技有限公司,共计 45 只。所有斑马鱼的饲养和实验操作均严格遵循四川大学华西第二医院实验动物管理与伦理委员会相关指南(伦理审批号:No. 2024-071)。斑马鱼饲养环境设置为 14 h 光照/10 h 黑暗的明暗交替周期、温度控制在 $(28 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 。暴露实验前,将斑马鱼置于饲养缸中驯养 1 周以适应环境,养殖用水采用经活性炭过滤净化且完全充氧的自来水,每日投喂新鲜孵化的丰年虾 2 次。

1.2 实验方法

1.2.1 BuP 暴露实验 参考相关文献报道的 BuP 暴露浓度^[26],本实验设置 2.5 μM BuP 暴露组(P2.5 组)和 5 μM BuP 暴露组(P5 组),以二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)为溶剂配制浓度为 1 M 的 BuP 母液,实验过程中稀释至目标浓度。暴露容器采用 10 L 饲养缸,每缸加入 6 L 暴露溶液;每个处理组(0.001% DMSO,2.5 μM BuP 组、5 μM BuP 组)随机分配 15 条雄性斑马鱼,暴露时长为 60 d。暴露期间每两天更换一次暴露溶液,以维持药物浓度恒定,饲养条件与驯养期间保持一致。

1.2.2 斑马鱼肠道内容物收集 60 d BuP 暴露实验结束后,解剖各组斑马鱼,收集肠道组织及其内容物,液氮速冻后转移至 -80°C 冰箱冷冻保存,用于后续实验。

1.2.3 斑马鱼肠道微生物 DNA 提取与 16S rRNA 测序分析 每尾斑马鱼肠道及内容物湿重约 10 ~ 15 mg,为保证 DNA 产量与测序质量,每 3 尾同组斑马鱼肠道组织及内容物混合为 1 个生物学重复。其中溶剂对照组(NC)组、2.5 μM BuP 组各设 4 个生物学重复($n=4$),5 μM BuP 组设 3 个生物学重复($n=3$)。所有样本均于无菌低温条件下解剖取材,液氮速冻后 -80°C 保存。取各组保存的混合样本,采用 MagBeads FastDNA Kit for Soil 试剂盒(MP Biomedicals, California, USA)提取样品总基因组 DNA,通过 0.8% 琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 完整性,核酸纯度与完整性质检合格后方可用于后续高通量测序建库。以提取的总 DNA 为模板,针对细菌 16S rRNA 基因 V3 - V4 可变区进行 PCR 扩增,随后构建测序文库;文库经质量检测与定量合格后,稀释混样后上机进行高通量测序。测序原始数据下机后,首先进行数据质控,通过序列拼接、过滤和去嵌合体,得到优化序列,经降噪处理,得到扩增子序列变异(amplicon sequence variants, ASVs);以 ASVs 作为分类特征构建物种丰度表,用于后续 α 多样性分析、 β 多样性分析及样本间微生物群落结构差异分析等。本研究中肠道微生物 DNA 提取、16S rRNA 基因测序工作由江苏三泰生物科技有限公司完成,数据分析依托该公司云平台开展。

1.2.4 统计分析 所有数据统计分析及可视化绘图均采用 R 4.2.3 软件完成。计量资料以(均数 $\pm$ 标准差)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,事后与对照组的两两比较采用 Dunnett 检验。多重比较校正采用错误发现率(false discovery rate, FDR)法,所有统计检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 BuP 暴露对斑马鱼肠道微生物物种多样性的影响 各组斑马鱼肠道内容物的微生物, 涵盖 11 个门、15 个纲、39 个目、62 个科、82 个属、89 个种以及 224 个 ASVs。

2.1.1 α 多样性 各组斑马鱼肠道微生物 α 多样性

指数比较见图 1。各组斑马鱼在 Chao1 指数、ACE 指数、Simpson 指数、Shannon 指数均存在差异且有统计学意义($P < 0.001$)。与 NC 相比, BuP 暴露组的 α 多样性指数均明显下降, 表明 BuP 暴露降低了斑马鱼肠道微生物的物种丰富度与多样性。

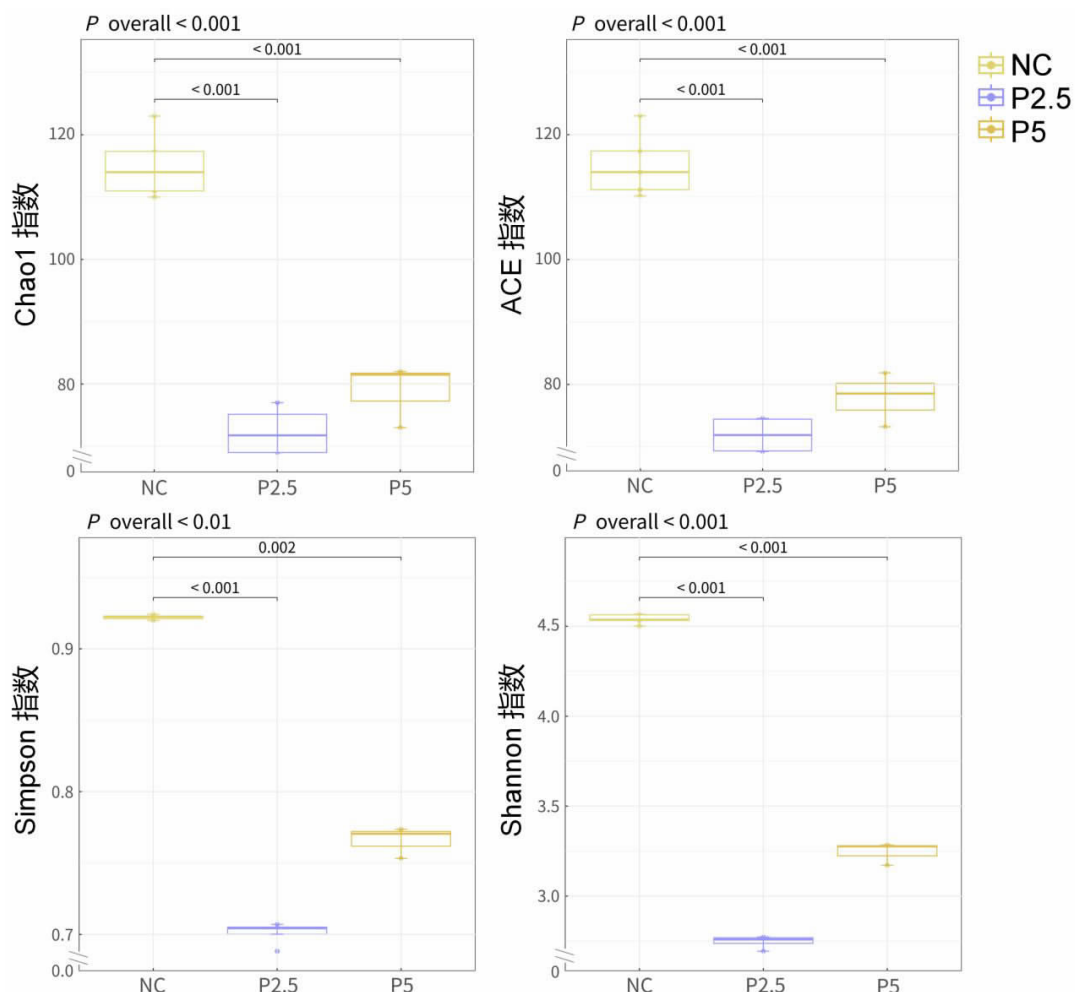


图 1 各组斑马鱼肠道微生物 α 多样性指数比较

Figure 1 Comparison of gut microbial α -diversity indices in zebrafish across groups

2.1.2 β 多样性 基于加权 UniFrac 距离的主坐标分析(principal coordinates analysis, PCoA)分析结果见图 2, P2.5 组、P5 组样本均远离 NC 组聚集区域, 表明 BuP 暴露改变了斑马鱼肠道微生物的群落结构。

2.2 BuP 暴露对斑马鱼肠道微生物物种组成的影响

2.2.1 门水平微生物物种差异分析 门水平肠道微生物相对丰度柱状图见图 3, 组间差异分析结果见图 4。NC 组斑马鱼肠道微生物菌群结构均衡, 以梭杆菌门(*Fusobacteriota*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteriota*)为核心优势菌门, 三者总丰度占比超 80%, 符合斑马鱼肠道典型群落特征。其中变形菌门丰度最高(约 40%), 梭杆菌门与放线菌门丰度相近(20% ~ 25%)。经 BuP 暴露后, 肠道菌群在门水平发生剧烈重构。梭杆菌门成为各暴露组绝对优势

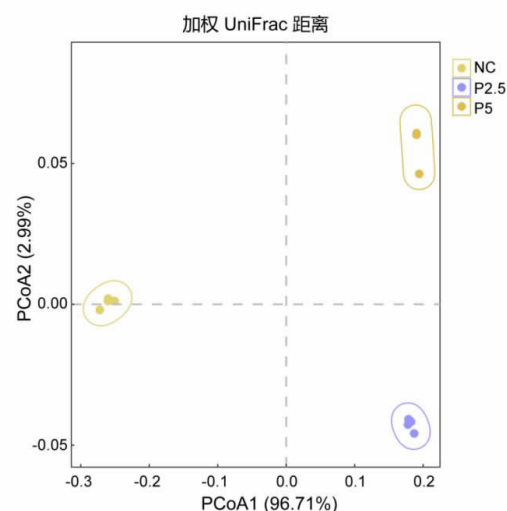


图 2 各组斑马鱼肠道微生物结构的 PCoA

Figure 2 PCoA analysis of the gut microbial structure of zebrafish in each group

菌门, P2.5 组相对丰度升至约 72%, P5 组约 65% ($P < 0.001$); 变形菌门丰度整体下降分别约为 25% 和 30%, 成为第二优势菌门 ($P < 0.001$); 放线菌门丰度显著降低, 两组均降至 5% 以下 ($P < 0.001$)。此外, NC 组中丰度较低的厚壁菌门 (*Firmicutes*), 在 P2.5 组中降低 ($P < 0.001$)。

2.2.2 属水平微生物物种差异分析 属水平肠道微生物相对丰度柱状图见图 5, 组间差异分析见图 6。NC 组中梭杆菌门的鲸杆菌属 (*Cetobacterium*) 相对丰度最高, 约 25%, 各菌属丰度分布相对均匀。BuP 暴露后, 属水平菌群结构发生显著改变: 鲸杆菌属丰度大幅升高, P2.5 组达 70% 以上, P5 组超 60%, 成为绝对优势菌属 ($P < 0.001$); 变形菌门的气单胞菌属 (*Aeromonas*)、邻单胞菌属 (*Plesiomonas*) 丰度上升, P2.5 组气单胞菌属、P5 组邻单胞菌属丰度均升至 20% 左右 (均 $P < 0.001$); NC 组优势菌属红杆菌科未分类属 (*f_Rhodobacteraceae_unclassified*)、土微菌属 (*Pedomicrobium*) 在 BuP 暴露组中丰度降低 ($P < 0.001$); P5 组希瓦菌属 (*Shewanella*) 轻度富集 ($P < 0.001$)。

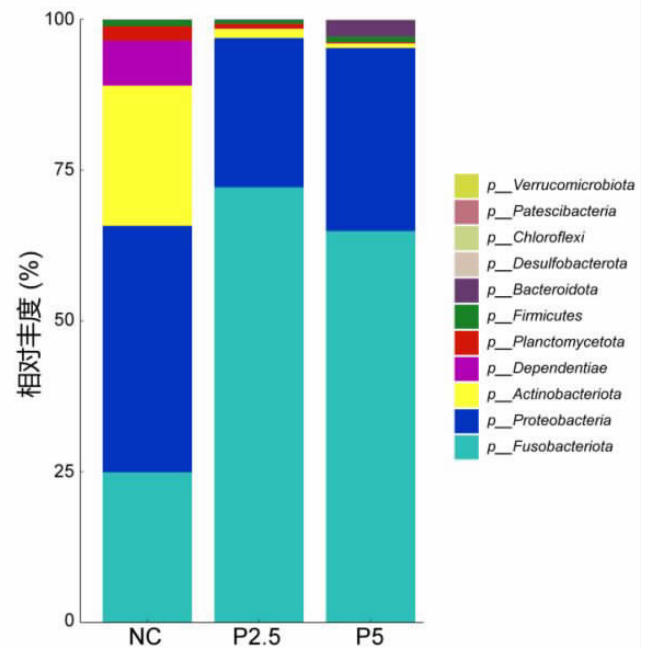
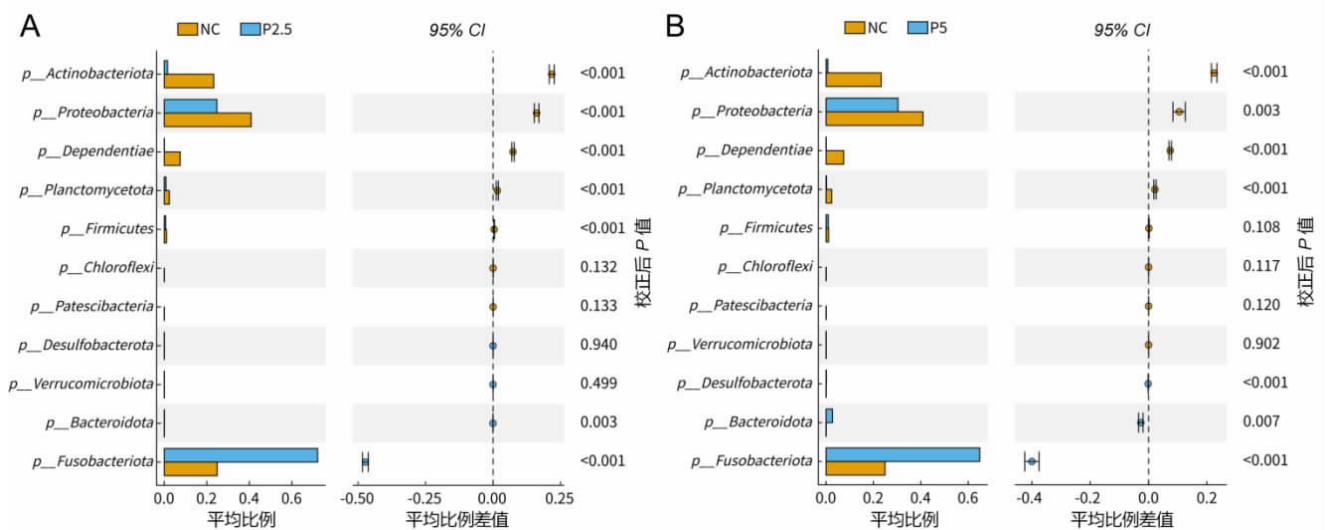


图 3 各组斑马鱼肠道微生物相对丰度柱状图(门水平)

Figure 3 Bar chart of relative abundance of intestinal microorganisms in each group of zebrafish (phylum level)



注: A 为 P2.5 vs. NC 差异分析; B 为 P5 vs. NC 差异分析; 左侧为各组菌群门水平的平均比例, 右侧为两组间的平均比例差值及其 95% 置信区间 (95% CI); P 值经 FDR 进行校正。

图 4 各组斑马鱼肠道微生物物种差异分析(门水平)

Figure 4 Analysis of intestinal microbial species differences in zebrafish in each group (phylum level)

2.3 BuP 暴露对斑马鱼肠道微生物功能通路的预测 采用 PICRUST2 进行肠道菌群的功能预测分析, 结果见图 7。BuP 暴露可通过改变肠道菌群组成, 扰动斑马鱼肠道微生物的京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 功能通路。

2.3.1 KEGG 二级功能通路预测 NC 组能量代谢、转运与分解代谢、信号转导、氨基酸及脂质代谢等通路丰度较高, 维持正常生理功能稳态, 见图 7。P2.5 组萜类与聚酮类代谢、细胞生长和死亡、其他次生代谢

物生物合成等应激相关通路上调 ($P < 0.05$), 而能量代谢、信号转导、氨基酸代谢、细胞运动等核心代谢通路出现下调 ($P < 0.05$), 表明 $2.5 \mu\text{M}$ BuP 已引发肠道菌群的应激响应与代谢重编程。P5 组碳水化合物代谢、膜转运、环境适应、细菌性传染病、消化系统、翻译、复制与修复及聚糖代谢等通路上调 ($P < 0.05$), 同时氨基酸代谢、其他次生代谢物生物合成等通路下调 ($P < 0.05$), 提示 $5 \mu\text{M}$ BuP 在抑制菌群基础代谢功能的同时, 激活应激防御与炎症相关通路, 破坏肠道菌群功能稳态。

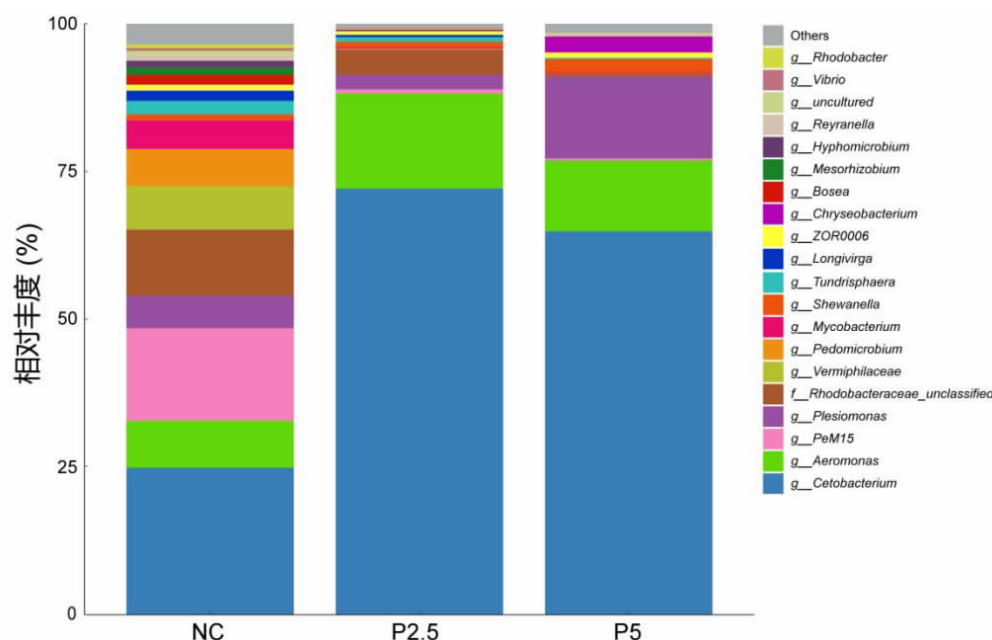
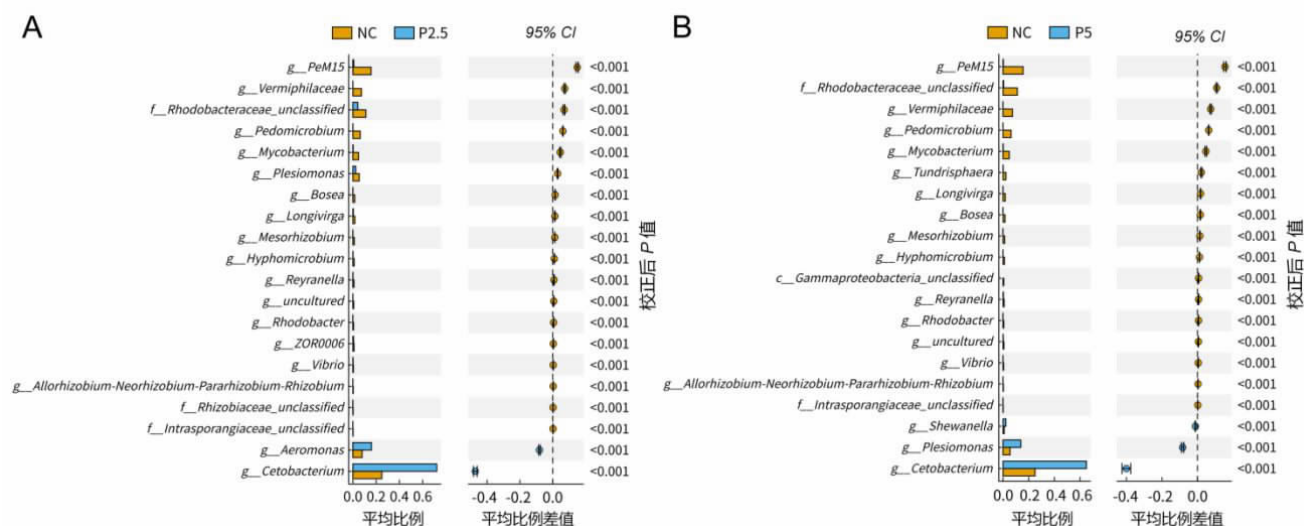


图5 各组斑马鱼肠道微生物相对丰度柱状图(属水平排名前20)

Figure 5 Bar chart of relative abundance of intestinal microorganisms in each group of zebrafish (top 20 at genus level)



注:A 为 P2.5 vs. NC 差异分析;B 为 P5 vs. NC 差异分析;左侧为各组菌群属水平的平均比例,右侧为两组间的平均比例差值及其 95% 置信区间(95% CI);P 值经 FDR 进行校正。

图6 各组斑马鱼肠道微生物物种差异分析(属水平)

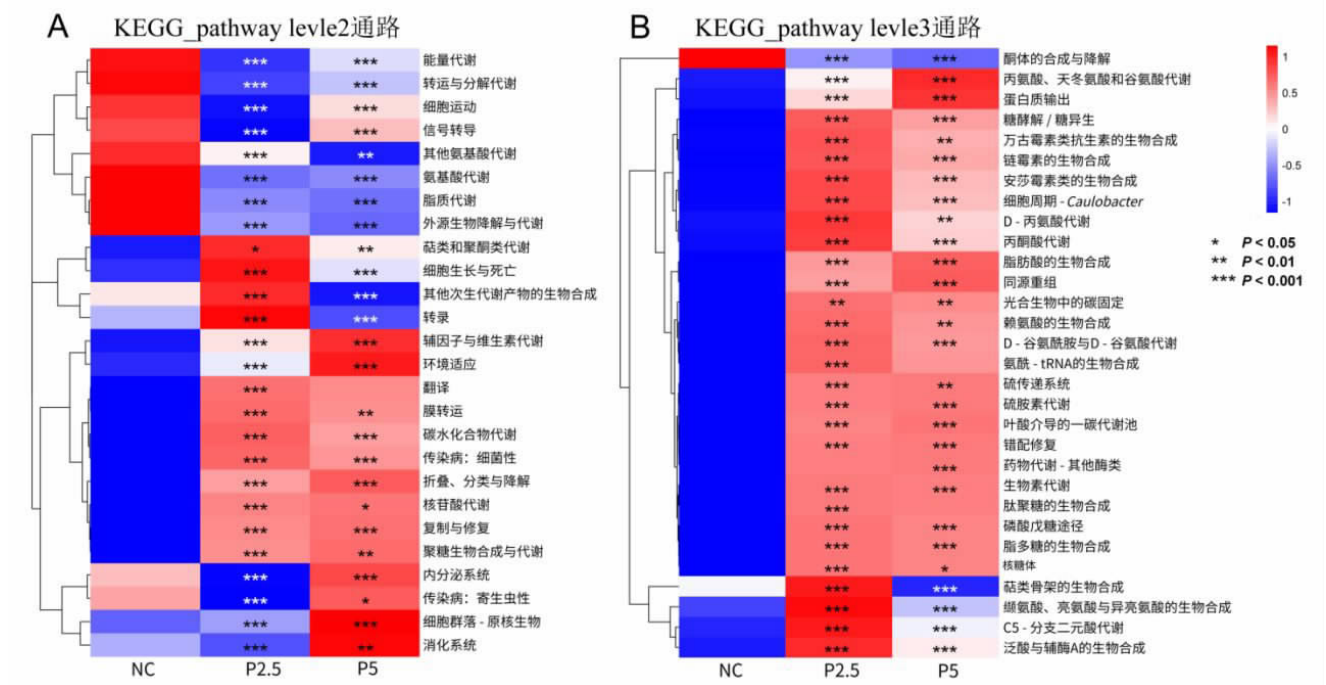
Figure 6 Analysis of gut microbial species differences among zebrafish groups (genus level)

2.3.2 KEGG 三级功能通路预测 与 NC 组相比, P2.5 组和 P5 组中酮体合成与降解通路均下调 ($P < 0.05$),提示能量底物代谢紊乱;核糖体、错配修复、氨酰-tRNA 生物合成(P2.5 组差异无统计学意义)等蛋白合成与 DNA 修复通路上调($P < 0.05$),表明菌群启动损伤修复机制;糖酵解/糖异生、脂肪酸合成、脂多糖合成等能量代谢与细胞壁合成通路上调 ($P < 0.05$),万古霉素、链霉素等抗菌物质合成通路激活,进一步说明肠道微生物在 BuP 暴露下通过增强能量供应、强化细胞壁防御及合成抗菌物质等方式启动应激防御,并可能伴随炎症通路活化。

3 讨论

本研究采用 16S rRNA 高通量测序,探索了 BuP 亚慢性暴露对成年雄性斑马鱼肠道微生物群落的影响。BuP 作为环境污染物,可通过药物、食物、化妆品等途径进入人体^[2,5],其对斑马鱼肠道菌群的干扰效应,可为揭示 BuP 对人体肠道微生态的潜在危害提供参考。结果显示,BuP 可改变肠道菌群结构与功能,破坏微生态稳态,这与 PBs 化合物对水生生物肠道菌群的广谱干扰效应一致^[25,27]。

BuP 暴露明显降低斑马鱼肠道微生物 α 多样性,与已有研究报道的 PBs 降低鱼类肠道微生物多样



注: A 为 KEGG_pathway level2 通路; B 为 KEGG_pathway level3 通路; 横坐标为不同的分组, 纵坐标为丰度前 30 的功能。

图 7 各组斑马鱼肠道内容物微生物功能预测

Figure 7 Prediction of microbial functions in the intestinal contents of zebrafish in each group

性、重构菌群结构的结果相符^[24-25]。肠道微生态稳态是人体消化吸收、免疫防御的重要基础,斑马鱼菌群多样性下降与群落异质性增加,会降低肠道微生态稳定性与抗干扰能力^[28]。P5 组 α 多样性指数较 P2.5 组略有回升,呈现非单调剂量 - 效应关系。这一现象可能源于低浓度 BuP 处于诱导菌群应激敏感的剂量窗口,而较高浓度下微生物群落激活了代偿性适应机制,耐受菌优势生长形成新的稳定群落,从而缓冲了多样性的进一步下降。提示 BuP 对肠道菌群多样性的干扰在该剂量范围内可能存在效应平台期,但两组均显著低于对照组。同时 16S rRNA 测序的局限性可能影响多样性差异判断。

在群落组成上,BuP 暴露导致菌门与菌属水平发生特异性改变。梭杆菌门、拟杆菌门显著富集,可能通过生态位竞争破坏菌群平衡;放线菌门、红杆菌科未分类属等优势菌丰度下降,可能损伤肠道功能^[28]。同时,变形菌门中气单胞菌属、邻单胞菌属等条件致病菌富集,P5 组还出现希瓦菌属富集,提示肠道屏障与免疫风险增加^[4,21]。上述菌群及功能改变,可为解析 BuP 肠道损伤微生态机制提供相关证据。

功能预测表明,BuP 通过改变菌群结构引发功能通路重编程。2.5 μ M BuP 处理下,微生物应激通路上调而核心代谢下调,表现为适应性响应^[21];5 μ M BuP 下基础代谢受抑,炎症与应激通路过度激活,提示微生物稳态严重紊乱。该结果与 Zhu 等^[29]报道环境内分泌干扰物激活肠道炎症通路一致:脂多糖与抗菌物质

合成通路上调可促进炎症因子释放,经“微生物 - 肠道”轴诱发肠道炎症^[29];酮体合成与降解通路下调则导致微生物能量代谢偏移、营养转化效率降低,进而影响宿主能量供应与营养吸收^[28]。且万古霉素、链霉素抗菌合成通路的激活,提示 BuP 持续暴露或可富集耐药相关菌群,可能逐步降低临床一线抗生素的治疗效能^[30-31]。此外,蛋白合成与 DNA 修复通路上调,从侧面证实 BuP 对肠道微生物存在毒性损伤,这也是其扰动肠道微生态的重要机制之一。

本研究以斑马鱼为模式生物,借助其与哺乳动物肠道菌群高度同源的特点^[17-20],揭示 BuP 对肠道微生态的潜在健康风险,为人类暴露风险外推与环境安全管理提供基础数据。BuP 暴露可导致肠道菌群多样性下降、条件致病菌富集、代谢与免疫通路紊乱,可破坏肠道屏障与稳态,增加宿主易感性;虽不直接致死,但会降低宿主生存适合度、繁殖能力及抗逆能力,长期可影响种群稳定性,具备明确的生态与健康风险意义。值得注意的是,BuP 作为广泛应用的防腐剂^[1-2],其固有抗菌特性,使其对受试动物肠道微生物群落结构的干扰这一结果并不意外。BuP 日常广泛应用可能带来人群长期低剂量暴露,对肠道微生态系统形成直接且慢性的暴露,长期来看或将危害人体健康。

本研究亦存在明显局限性,如仅采用 16S rRNA 测序,物种分辨率与基因组信息有限;功能预测基于 PICRUSt2,存在一定推断误差,后续需结合宏基因组 / 代谢组验证;仅关注成年雄性斑马鱼,不同性别、发

育阶段的响应差异仍需探索。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens)[J]. Food and Chemical Toxicology, 2005, 43(7): 985–1015.
- [2] Wei F, Mortimer M, Cheng HF, et al. Parabens as chemicals of emerging concern in the environment and humans: A review [J]. Science of the Total Environment, 2021, 778: 146150.
- [3] Galinaro CA, Spadoto M, de Aquino FWB, et al. Environmental risk assessment of parabens in surface water from a Brazilian river: the case of Mogi Guaçu Basin, São Paulo State, under precipitation anomalies [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2022, 29(6): 8816–8830.
- [4] Bolujoko NB, Unuabonah EI, Alfred MO, et al. Toxicity and removal of parabens from water: A critical review [J]. Science of the Total Environment, 2021, 792: 148092.
- [5] Kang HS, Kyung MS, Ko A, et al. Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: A population-based cross-sectional study [J]. Environmental Research, 2016, 146: 245–251.
- [6] Thakkar S, Seetharaman B, Ramasamy V. Impact of chronic sub-lethal methylparaben exposure on cardiac hypoxia and alterations in neuroendocrine factors in zebrafish model [J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(1): 331–340.
- [7] Tran CM, Ra JS, Rhyu DY, et al. Transcriptome analysis reveals differences in developmental neurotoxicity mechanism of methyl-, ethyl-, and propyl- parabens in zebrafish embryos [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2023, 268: 115704.
- [8] Wang J, Xue J, Lin Y, et al. Methylparaben induces gut Microbiota-Dependent neurotoxicity in zebrafish [J]. Environmental Science & Technology, 2026, 60(10): 7763–7773.
- [9] Li X, Xiao QH, Liao QY, et al. Impairment of zebrafish (Danio rerio) oogenesis and F1 embryonic development by maternal methylparaben exposure: Insights from transcriptomic analysis [J]. Environmental Pollution, 2026, 391: 127610.
- [10] Watanabe Y, Kojima H, Takeuchi S, et al. Comparative study on transcriptional activity of 17 parabens mediated by estrogen receptor α and β and androgen receptor [J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 57: 227–234.
- [11] Ding K, Kong X, Wang J, et al. Side chains of parabens modulate antiandrogenic activity: in vitro and molecular docking studies [J]. Environmental Science & Technology, 2017, 51(11): 6452–6460.
- [12] Rawls JF, Samuel BS, Gordon JL. Gnotobiotic zebrafish reveal evolutionarily conserved responses to the gut microbiota [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(13): 4596–4601.
- [13] Lu H, Li P, Huang XC, et al. Zebrafish model for human gut microbiome-related studies: advantages and limitations [J]. Medicine in Microecology, 2021, 8: 100042.
- [14] Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota [J]. Nature, 2018, 555(7695): 210–215.
- [15] Zuo HJ, Zheng TL, Wu KP, et al. High-altitude exposure decreases bone mineral density and its relationship with gut microbiota: Results from the China multi-ethnic cohort (CMEC) study [J]. Environmental Research, 2022, 215(Pt 2): 114206.
- [16] He XH, Zhao EL, Song XM, et al. Short-term exposure to ambient air pollution, gut microbiota, and pro-atherosclerotic responses in healthy adults: A prospective panel study [J]. Environmental Research, 2026, 301: 124532.
- [17] Cartner SC. The zebrafish in biomedical research [M]. Cambridge: Academic Press, 2020.
- [18] Flores EM, Nguyen AT, Odem MA, et al. The zebrafish as a model for gastrointestinal tract-microbe interactions [J]. Cellular Microbiology, 2020, 22(3): e13152.
- [19] Gugescu L, Yang Y, Kool JF, et al. Microbiota modulates compound-specific toxicity of environmental chemicals: A multi-omics analysis in zebrafish embryos [J]. Environment International, 2025, 204: 109828.
- [20] Zhong X, Li J, Lu F, et al. Application of zebrafish in the study of the gut microbiome [J]. Anim Models Exp Med, 2022, 5(4): 323–336.
- [21] Wang YH, Wang BB, Wang QQ, et al. Intestinal toxicity and microbial community disorder induced by bisphenol F and bisphenol S in zebrafish [J]. Chemosphere, 2021, 280: 130711.
- [22] Rognes T, Flouri T, Nichols B, et al. VSEARCH: a versatile open source tool for metagenomics [J]. PeerJ, 2016, 4: e2584.
- [23] Kechin A, Boyarskikh U, Kel A, et al. cutPrimers: A new Tool for accurate cutting of primers from reads of targeted next Generation sequencing [J]. Journal of Computational Biology, 2017, 24 (11): 1138–1143.
- [24] Hu CY, Bai YC, Sun BL, et al. Significant impairment of intestinal health in zebrafish after subchronic exposure to methylparaben [J]. Science of the Total Environment, 2022, 838: 156389.
- [25] De CPL, Coimbra RR, Da SJF, et al. Toxicity and sublethal effects of methylparaben on zebrafish (Danio rerio) larvae and adults [J]. Environmental Science and Pollution Research International, 2021, 28(33): 45534–45544.
- [26] Wei F, Yue HF, Wang BJ, et al. Endocrine disrupting effects of parabens in zebrafish (Danio rerio): New insights from transcriptomics, metabolomics, and molecular dynamics simulation [J]. Chemosphere, 2024, 354: 141682.
- [27] Dasmahapatra AK, Chatterjee J, Tchounwou PB. A systematic review of the toxic potential of parabens in fish [J]. Front Toxicol, 2024, 6: 1399467.
- [28] Mandal S, Goswami RK, Borah D, et al. Impact of gut microbiota on fish nutrition and health [M]. Cham: Springer Nature Switzerland, 2025.
- [29] Zhu BR, Zhang ZQ, Xie Y, et al. Effects of environmental bisphenol S exposure on male rat reproductive health and gut-blood-testicular axis integrity [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2025, 289: 117646.
- [30] Fishbein SRS, Mahmud B, Dantas G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome [J]. Nature Reviews Microbiology, 2023, 21 (12): 772–788.
- [31] Bae S, Cho K, Park I, et al. Oral vancomycin use and incidence of vancomycin-resistant enterococci: time-series analysis [J]. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2024, 13(1): 143.

收稿日期: 2026-04-15