

短期抗生素联用对氧化偶氮甲烷诱导小鼠肠道菌群的影响

何夏梦¹, 商正云², 胡雯¹, 蒲芳芳¹

1. 四川大学华西医院临床营养科, 四川 成都 610041;

2. 重庆市江津区卫生健康委员会疾病预防控制科

摘要:目的 研究短期抗生素联用对氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)诱导小鼠肠道菌群的影响。方法 40 只 3~4 周龄 ICR 雄性小鼠随机等分成对照组(Control 组)、AOM 组(AOM 组)、抗生素组(Antibiotics, Abx 组)及抗生素+AOM 组(AbxAOM 组)。灌胃期: AbxAOM 组和 Abx 组灌胃抗生素溶液, Control 组和 AOM 组灌胃等体积纯水, 每天 2 次, 连续 2 周。腹腔注射期: AOM 组和 AbxAOM 组腹腔注射 AOM 溶液, Control 组和 Abx 组腹腔注射无菌 0.9%NaCl 溶液, 每周 1 次, 连续 4 周。腹腔注射结束 5 周后采集小鼠粪便, 采用 16S rRNA 测序技术对粪便肠道菌群进行分析。结果 AbxAOM 组 Chao1 指数、ACE 指数高于 AOM 组 ($P<0.05$)。门水平下, AbxAOM 组厚壁菌门相对丰度显著高于 AOM 组 ($P<0.05$), 拟杆菌门相对丰度显著低于 AOM 组 ($P<0.05$)。属水平下, AbxAOM 组拟杆菌属、拟普雷沃菌相对丰度较 AOM 组显著下降 ($P<0.05$), 另枝菌属、梭状杆菌 XIVa、布劳特菌相对丰度显著增高 ($P<0.05$)。结论 抗生素处理后的肠道菌群改变提示可能由特定微生物组而非单菌株对 AOM 诱导小鼠 CRC 的发生发展具有重要作用。

关键词: 抗生素; 氧化偶氮甲烷; 结直肠癌; 肠道菌群

中图分类号: R735.3; R37 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)01-138-05

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202308116

Effects of short-term antibiotics cocktail exposure on intestinal microbiota induced by azomethane in mice

HE Xia-meng*, SHANG Zheng-yun, HU Wen, PU Fang-fang

*Department of Clinical Nutrition, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To study the effect of short-term antibiotics cocktail exposure on the intestinal flora induced by azomethane (AOM) in mice. **Methods** Forty male ICR mice aged 3 to 4 weeks were randomly divided into control group (Control group), AOM group (AOM group), antibiotic group (Abx group), and antibiotic + AOM group (AbxAOM group). During the gavage period, AbxAOM group and Abx group were administered with antibiotic solution, meanwhile Control group and AOM group were administrated with corresponding volume of pure water twice a day for 2 weeks. During the period of intraperitoneal injection, AOM group and AbxAOM group were intraperitoneally injected with AOM solution, the Abx group and Control group were intraperitoneally injected with sterile 0.9% NaCl solution once a week for 4 weeks. The feces of mice were collected 5 weeks after intraperitoneal injection, and the intestinal flora of feces was analyzed by 16SrRNA sequencing. **Results** The Chao1 index and ACE index in AbxAOM group were higher than those in AOM group. Compared with AOM group, the relative abundance of Firmicutes in AbxAOM group was significantly higher ($P<0.05$), while that of Bacteroidetes was significantly lower at the phylum level ($P<0.05$). Compared with AOM group, the relative abundance of *Bacteroides* and *Prevotella* in AbxAOM group decreased significantly ($P<0.05$), and the relative abundance of *Alistipes*, *Clostridium XIVa* and *Blautia* increased significantly at the genus level ($P<0.05$). **Conclusion** The changes of intestinal flora after antibiotic treatment suggest that specific microbial groups rather than single strains may play an important role in the occurrence and development of CRC induced by AOM in mice.

Keywords: Antibiotics; Azomethane; Colorectal cancer; Intestinal flora

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界各国尤

其是我国常见肿瘤之一,作为高发病率、高致死率疾病, CRC 严重危害人类健康。据世界卫生组织国际癌症研究机构最新资料统计显示, 2020 年全世界约有 193 万 CRC 新发病例和 94 万死亡病例, 发病率、死亡率分别高居恶性肿瘤第三位和第二位^[1]。CRC 是多

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目(2019YFS0260)

作者简介: 何夏梦(1995—), 女, 硕士, 初级营养师, 研究方向: 营养与健康

通信作者: 蒲芳芳, E-mail: pufangfang128@163.com

种因素共同作用的结果,包括遗传背景因素和环境危险因素^[2]。近年来大量研究证实 CRC 患者肠道微生物群落构成及数量与健康人群存在显著差异^[3],肠道微生物群在 CRC 的发生发展过程中发挥了重要作用^[4]。其机制可能为肠道内的微生物失调和个别菌株(或一组特定的微生物群整体)可通过激活致癌途径、诱导炎症和破坏宿主 DNA^[4-6],从而诱发肿瘤或促进癌症进程。Wong 等人^[7]研究发现 CRC 患者的粪便微生物群促进了给予致癌物的无菌或常规小鼠的肿瘤发生,显示 CRC 微生物群的致癌特性,为肠道微生物导致 CRC 提供了“直接证据”,然而与 CRC 密切相关的某种(些)特定肠道微生物及其作用机制尚未完全阐明。课题组前期研究中发现在使用氧化偶氮甲烷(a-zoxymethane, AOM)诱导小鼠 CRC 模型过程中,短期抗生素暴露可以加剧 AOM 小鼠异常隐窝灶(aberrant crypt foci, ACF)等癌前病变的产生,提示肠道微生物在 CRC 中扮演一定作用^[8]。本研究利用 16S rRNA 测序技术,从肠道菌群角度进一步分析短期抗生素暴露对 AOM 诱导小鼠 CRC 发展的短期作用,同时探索与 CRC 密切相关的肠道微生物。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 AOM 购自 Sigma-Aldrich 公司, AOM 工作液(浓度为 1 mg/ml)以无菌 0.9%NaCl 溶液制备。

依照文献^[7, 9-10],采用的抗生素联用方案如下:新霉素 100 mg/kg、氨苄西林 100 mg/kg、甲硝唑 100 mg/kg、万古霉素 50 mg/kg 和两性霉素 B1 mg/kg。抗生素溶液以纯水配制,现配现用。抗生素均购自大连美仑生物技术有限公司。

1.2 动物分组与处理 3~4 周龄雄性 ICR 小鼠 40 只, SPF 级, 22~26 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物生产许可证号: SCXK(京)2016-0006。饲养于四川大学华西公共卫生学院分析测试中心, 实验动物使用许可证号: SYXK(川)2018-209。饲养环境温度(23±2)℃, 湿度 40%~70%, 明暗节律为 12h。饲料和饮水均经无菌处理, 干预开始前适应性饲养 1 周。

采用随机数字表法将 40 只小鼠按每组 10 只随机等分为 4 组:(1)对照组(Control 组):纯水灌胃后腹腔注射无菌 0.9%NaCl 溶液;(2)AOM 组(AOM 组):纯水灌胃后腹腔注射 AOM 溶液;(3)抗生素组(Antibiotics, Abx 组):抗生素灌胃后腹腔注射无菌 0.9%NaCl 溶液;(4)抗生素+AOM 组(AbxAOM 组):抗生素灌胃后腹腔注射 AOM 溶液。

灌胃频次为 2 次/d, 早晚间隔 12 h, 持续 2 周;腹腔注射给药剂量为 10 mg/(kg·bw), 1 次/周, 连续 4

周。每天监测小鼠生长状况,并于腹腔注射结束后第 5 周处死小鼠。于实验终点前一天采集小鼠粪便,将收集到的粪便置于无菌无酶的 2ml EP 管中,并立即置于-80℃冰箱储存。动物实验方案已通过四川大学华西医院实验动物伦理委员会审批,伦理备案号为:20230731008。

1.3 16S rRNA 测序和生物信息学分析 每组随机抽取 3~4 个小鼠粪便样品混合成一份,每份粪便混样重量为 200 mg。根据试剂盒(粪便基因组 DNA 提取试剂盒,北京天根生化科技有限公司)说明提取粪便 DNA,并测定其浓度与纯度,通过琼脂凝胶电泳测定其完整度。扩增 16S rRNA V3-V4 区段,扩增引物为 341F(5'-CCTAYGGGRBGCASCAG-3')和 806R(5'-GGACTACNNGGGTATCTAAT-3'),16S rRNA 测序和生物信息学分析由成都贝斯拜尔生物科技有限公司完成。

1.4 统计方法 采用 SPSS 软件(v26.0)及 R 软件(v4.1.3)进行数据分析。 α 多样性采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法。组间群落结构差异比较采用置换多元方差分析(Adonis 分析)。门、属水平下物种差异组间两两比较采用 Metastats 丰度差异分析,并用 Bonferroni 法进行矫正。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况 实验期间小鼠死亡情况:实验第 3 周 AOM 组有 1 只小鼠死亡,实验第 3 周及第 4 周 AbxAOM 组共有 3 只小鼠死亡,解剖均未发现病变或肿瘤。其余小鼠外观、行为无异常,体毛光亮,生长状况良好,无其他异常体征。

2.2 肠道菌群物种多样性分析

2.2.1 α 多样性分析 丰富度指数(Chao1 和 ACE)和多样性指数(Shannon 和 Simpson)结果如表 1 所示, Abx 组 Shannon 指数($P=0.037$)、Simpson 指数($P=0.003$)较 Control 组显著下降, Chao1 指数、ACE 指数呈下降趋势。与 AOM 组相比, AbxAOM 组 Chao1($P=0.017$)、ACE($P=0.011$)指数显著升高, Shannon、Simpson 指数呈升高趋势。

2.2.2 β 多样性分析 使用基于加权 Unifrac 距离的非度量多维尺度分析(nonmetric multidimensional scaling, NMDS)检验样本或组之间的差异,结果如图 1,本研究的 stress 值小于 0.05,提示各组间肠道菌群物种构成存在差异。Adonis 分析结果证实各组间菌落结构存在显著差异($R^2=0.49, P=0.046$),进一步两两比较显示了 Control 组与 AOM 组($P=0.02$)、Abx 组与 AbxAOM 组($P=0.005$)、Abx 组与 AOM 组($P<0.001$)的群落组成有显著差异。

表 1 四组小鼠粪便 α 多样性 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Alpha diversity of gut microbiota in four groups of mice ($\bar{x} \pm s$)

α 多样性	Control 组	AOM 组	AbxAOM 组	Abx 组	F 值	P 值
Chao1	1 146.39 ± 118.86	1 102.21 ± 104.58	1 326.61 ± 50.64 [#]	1 068.94 ± 115.56	3.391	0.039
ACE	1 135.46 ± 108.92	1 091.66 ± 97.50	1 315.92 ± 52.20 [#]	1 059.22 ± 103.50	4.629	0.025
Shannon	4.80 ± 0.29	4.58 ± 0.18	5.00 ± 0.23	4.33 ± 0.36 [*]	3.804	0.043
Simpson	0.98 ± 0.01	0.97 ± 0.003	0.98 ± 0.004	0.96 ± 0.01 ^{**}	7.957	0.004

注:与 Control 组相比,^{*}P<0.05,^{**}P<0.01;与 AOM 组比较,[#]P<0.05。

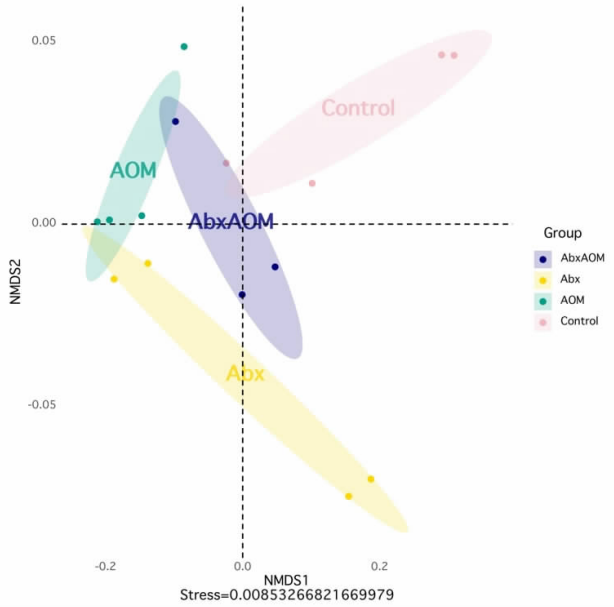


图 1 四组小鼠肠道菌群 NMDS 分析

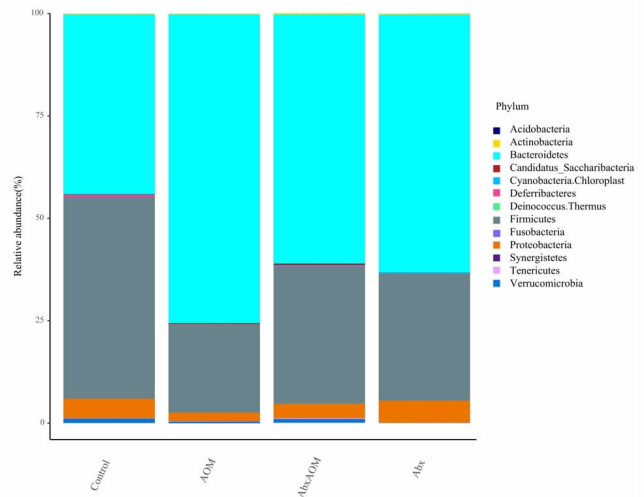
Figure 1 NMDS analysis of gut microbiota in four groups of mice

2.3 肠道菌群组成结构

2.3.1 门水平上的肠道菌群分类组成 根据门水平上物种注释结果,如图 2 所示,Control 组以厚壁菌门(49.11%)、拟杆菌门(44.02%)、变形菌门(4.74%)、疣微菌门(1.14%)、脱铁杆菌门(0.52%)、放线菌门(0.22%)丰度较高;AOM 组肠道微生物群丰度从高到低依次为拟杆菌门(75.44%)、厚壁菌门(21.45%)、变形菌门(2.09%)和疣微菌门(0.43%)等;AbxAOM 组肠道微生物群排名前四的依次是拟杆菌门(61.28%)、厚壁菌门(33.13%)、变形菌门(3.54%)、疣微菌门(0.92%)。AOM 组厚壁菌门($P=0.005$)、变形菌门($P=0.011$)相对丰度较 Control 组显著降低,拟杆菌门相对丰度显著升高($P<0.001$)。而 AbxAOM 组厚壁菌门相对丰度较 AOM 组显著升高($P=0.035$),拟杆菌门相对丰度显著降低($P=0.028$)。

2.3.2 属水平上的肠道菌群分类组成 如图 3 和图 4 所示,AOM 组巴恩斯菌属($P=0.048$)、拟普雷沃菌属($P<0.001$)、副拟杆菌属($P=0.026$)、丁酸单胞菌属($P=0.046$)相对丰度较 Control 组均显著增加,而脱硫弧菌属($P=0.004$)、产醋菌属($P=0.02$)及颤杆菌克属($P=0.001$)相对丰度显著减少。与 AOM 组相比,

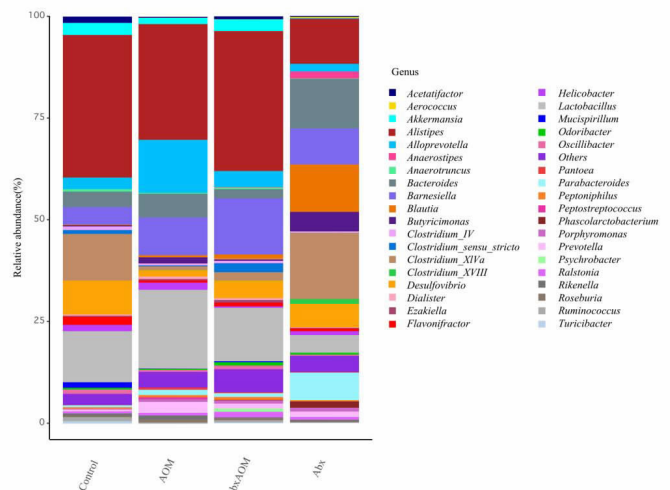
AbxAOM 组的拟杆菌属($P=0.041$)和拟普雷沃菌属($P=0.005$)相对丰度显著下降,而另枝菌属($P=0.031$)、梭状杆菌 XIVa($P=0.008$)和布劳特菌属($P=0.032$)相对丰度显著增高。



注:横坐标代表不同组别,纵坐标代表菌群相对丰度,不同颜色代表不同物种相对丰度比例。

图 2 四组小鼠粪便门水平肠道菌群构成

Figure 2 Composition of gut microbiota at phylum level in four groups of mice



注:横坐标代表不同组别,纵坐标代表菌群相对丰度,不同颜色代表不同物种相对丰度比例。

图 3 四组小鼠粪便属水平肠道菌群构成

Figure 3 Composition of gut microbiota at genus level in four groups of mice

Phylum	Class	Order	Family	Genus	Control	AOM	AbxAOM	Abx
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidaceae	<i>Bacteroides</i>	4.07%	5.90%	2.26% [#]	10.23%
			Barnesiellaceae	<i>Barnesiella</i>	4.44%	9.49%*	13.79%	12.45%
			Mariniiflaccaceae	<i>Butyricimonas</i>	0.35%	1.58%*	0.41%	3.66%
			Prevotellaceae	<i>Alloprevotella</i>	2.79%	12.85%**	3.92% ^{##}	2.88%
			Rikenellaceae	<i>Alistipes</i>	35.83%	28.27%	34.46% [#]	16.48%
			Tannerellaceae	<i>Parabacteroides</i>	0.45%	1.37%*	0.93%	5.33%
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Lachnospiraceae	<i>Acetatifactor</i>	1.58%	0.26%*	0.77%	0.27%
				<i>Blautia</i>	0.20%	0.53%	1.13% [#]	8.37%
				<i>Clostridium_XIVa</i>	10.98%	0.86%	2.06% ^{##}	13.39%
		Oscillospirales	Oscillospiraceae	<i>Oscillibacter</i>	1.11%	0.44%**	0.90%	0.39%
Proteobacteria	Deltaproteobacteria	Desulfovibrionales	Desulfovibrionaceae	<i>Desulfovibrio</i>	8.29%	1.61%**	4.42%	4.86%

注:与 Control 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 AOM 组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ 。

图 4 四组小鼠属水平上细菌平均相对丰度比较(%)

Figure 4 Comparison of average relative abundance of bacteria at genus level in four groups of mice (%)

3 讨论

现今, CRC 因其发病率高、致死率高、病理机制复杂等特点,严重影响患者的生命生活质量,为个人和社会带来沉重负担^[11]。随着分子生物学技术的飞速进步,许多研究已发现肠道菌群在 CRC 的发生发展过程中发挥重要作用。微生物群参与了肠上皮的许多保护、结构和代谢作用,还抑制和阻止入侵病原体的肠道定植。肠道微生物群落时刻处于微妙的平衡状态,是目前公认的维持机体健康的重要因素之一^[12]。课题组在前期研究发现抗生素诱导的肠道菌群失调在短期内有加剧 AOM 所致结肠炎症损伤和相关信号通路进一步激活的可能^[9],进一步提示肠道菌群在 CRC 发生发展过程中具有重要作用。

本实验中,在 α 多样性上,与 Control 组相比, Abx 组多样性指数明显下降、丰富度指数呈下降趋势,提示初步构建出肠道菌群失调模型。AOM 处理使得 Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数均呈下降趋势,与 Drewes 等^[13]发现 CRC 患者肠道菌群菌落多样性下降及丰度明显改变的结论一致。结合前期研究显示短期抗生素暴露可能会加速 AOM 诱导 CRC,本研究中 AbxAOM 组 Chao1 指数、ACE 指数较 AOM 组显著上升可能是因为结肠损伤导致结肠通透性增加从而导致较多有害菌的侵入和定植。

门水平上,小鼠粪便菌群中厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、疣微菌门为优势菌,与陈文杰等^[14]研究结果一致。AOM 处理使得小鼠粪便呈现拟杆菌门相对丰度显著升高,厚壁菌门相对丰度显著下降的有害改变,与前人研究结果一致^[15-16]。属水平上,有研究发现与健康人群相比, CRC 患者粪便样本拟杆菌增加^[17]。移植 CRC 患者粪便微生物群的小鼠粪便样本中副拟杆菌属相对丰度显著高于移植健康个体微生物群的小鼠,且与 CRC 肿瘤发生率呈正相关^[18]。溃疡性结肠

炎癌变小鼠的粪便中拟普雷沃菌属相对丰度显著增加^[19]。另枝菌属作为潜在的病原体可能会诱发 CRC^[20]。另有研究发现,小鼠结肠炎中有益的丁酸盐产生菌例如产醋菌属、颤杆菌属相对丰度显著降低^[21]。同样的,在早期 CRC 中,布劳特菌显著降低^[22]。梭状芽孢杆菌科的成员,尤其是梭状杆菌 XIVa,其相对丰度与 CRC 肿瘤发生率也呈负相关^[18]。总体上来讲,本研究发现 AOM 组副拟杆菌属、拟普雷沃菌属等有害菌相对丰度显著上升,产醋菌属、颤杆菌属等产丁酸盐有益菌相对丰度显著下降。抗生素处理后,拟杆菌、拟普雷沃菌属等相对丰度显著降低,另枝菌属、梭状杆菌 XIVa、布劳特菌属等相对丰度显著增加,可能原因之一是短期内是特定微生物组而非单种菌株对 CRC 的发生发展具有重要作用,尽管关键病原体的丰度相对较低,但它们可以与其他物种结合并且相互作用,重塑微生物群,改变肿瘤微环境从而起到促癌作用^[7]。

综上所述, AOM 引起肠道菌群丰富度及多样性呈下降趋势,抗生素处理后肠道菌群改变提示可能是一组特定组成的微生物群对 CRC 发生发展具有促进作用。但肿瘤形成是长期、慢性、多因素影响的过程,且早期被抗生素处理破坏的肠道菌群会随着抗生素的停用、时间的推移而逐渐向正常菌群的方向恢复。因此,我们认为抗生素所导致的肠道菌群改变及其对 CRC 发生发展的影响还需设计更长时间的实验予以论证。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA—A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209–249.

[2] Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies [J]. Nature Re-

- views Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(12): 713–732.
- [3] Yu J, Feng Q, Wong SH, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer[J]. Gut, 2017, 66(1): 70–78.
- [4] Tsoi H, Chu ESH, Zhang X, et al. Peptostreptococcus anaerobius Induces Intracellular Cholesterol Biosynthesis in Colon Cells to Induce Proliferation and Causes Dysplasia in Mice [J]. Gastroenterology, 2017, 152(6): 1419–1433.
- [5] Janney A, Powrie F, Mann EH. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer[J]. Nature, 2020, 585(7826): 509–517.
- [6] Lam SY, Yu J, Wong SH, et al. The gastrointestinal microbiota and its role in oncogenesis [J]. Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology, 2017, 31(6): 607–618.
- [7] Wong SH, Zhao LY, Zhang X, et al. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer?promotes intestinal carcinogenesis in Germ-Free and?conventional mice [J]. Gastroenterology, 2017, 153(6): 1621–1633.e6.
- [8] 林嘉玲,何夏梦,蒲芳芳,等. 短期抗生素暴露对氧化偶氮甲烷诱导小鼠结肠癌前病变相关指征变化的影响[J]. 中国抗生素杂志,2023,48(4):458–465.
- Lin JL, He XM, Pu FF, et al. Effects of short-term antibiotic exposure on changes in indicators related to azomethane-induced colorectal precancerous lesions in mice [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2023, 48(4): 458–465.
- [9] Ijssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, et al. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112(32): 10038–10043.
- [10] Reikvam DH, Erofeev A, Sandvik A, et al. Depletion of murine intestinal microbiota: effects on gut mucosa and epithelial gene expression[J]. PLOS One, 2011, 6(3): e17996.
- [11] Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, et al. Cancer incidence, mortality, years of Life lost, years lived with disability, and Disability-Adjusted Life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. JAMA Oncol, 2022, 8(3): 420–444.
- [12] Han SW, Zhuang J, Wu YH, et al. Progress in research on colorectal Cancer-Related microorganisms and metabolites[J]. Cancer Management and Research, 2020, 12: 8703–8720.
- [13] Drewes JL, Housseau F, Sears CL. Sporadic colorectal cancer: microbial contributors to disease prevention, development and therapy [J]. British Journal of Cancer, 2016, 115(3): 273–280.
- [14] 陈文杰,苏献豪,王跃迁,等. 姜黄素干预小鼠肠道菌群并抑制结肠癌变的实验研究[J]. 中华结直肠疾病电子杂志,2018,7(6):538–545.
- Chen WJ, Su XH, Wang YQ, et al. Structural shift of gut microbiota during chemo-preventive effects of curcumin on colorectal carcinogenesis in mice [J]. Chinese Journal of Colorectal Diseases, 2018, 7(6): 538–545.
- [15] Zhang Q, Zhao H, Wu DD, et al. A comprehensive analysis of the microbiota composition and gene expression in colorectal cancer[J]. BMC Microbiology, 2020, 20(1): 308.
- [16] He TF, Cheng XH, Xing CG. The gut microbial diversity of colon cancer patients and the clinical significance[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 7046–7060.
- [17] Feng Q, Liang SS, Jia HJ, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence[J]. Nature Communications, 2015, 6: 6528.
- [18] Baxter NT, Zackular JP, Chen GY, et al. Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden[J]. Microbiome, 2014, 2: 20.
- [19] 王春赛尔. 益生菌抑制溃疡性结肠炎癌变的相关机制及肠道菌群差异分析[D]. 北京:北京协和医学院,2017.
- Wang CSE. The mechanism of inhibition effect of probiotics on ulcerative colitis carcinogenesis and the analysis of differences in intestinal microbiota[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017.
- [20] Parker BJ, Wearsch PA, Veloo ACM, et al. The genus alistipes: gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 906.
- [21] Kim J, Choi JH, Ko G, et al. Anti-Inflammatory properties and gut microbiota modulation of porphyra tenera extracts in dextran Sodium Sulfate-Induced colitis in mice [J]. ANTIOXIDANTS, 2020, 9(10): 988.
- [22] Nakatsu G, Li XC, Zhou HK, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis[J]. Nature Communications, 2015, 6: 8727.

收稿日期:2023-08-10

(上接第 137 页)

- sedentary activities and incidence of coronary heart disease [J]. BMC Medicine, 2022, 20(1): 188.
- [15] Raichlen DA, Klimentidis YC, Sayre MK, et al. Leisure-time sedentary behaviors are differentially associated with all-cause dementia regardless of engagement in physical activity [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2022, 119(35): e2206931119.
- [16] 郑红,王丽丽. 老年人社会参与意愿及其主要形式与影响因素—基于第四次中国城乡老年人生活状况抽样调查数据[J]. 老龄科学研究,2022,10(10):41–52.
- Zheng H, Wang LL. Willingness, main forms and influencing factors of social participation of older adults: based on the fourth sample survey on the living conditions of China's urban and rural older persons[J]. Scientific Research on Aging, 2022, 10(10): 41–52.
- [17] Zhang N, Zhang Y, Zou Y, et al. The impact of spouse health on social participation of older adults in China: Evidence from the CLHLS[J]. Journal of Affective Disorders, 2023, 324: 46–52.

收稿日期:2023-07-23