



## 青春双歧杆菌对溃疡性结肠炎小鼠的缓解作用

侯千嵩<sup>1</sup>, 胡静怡<sup>2</sup>, 黄钻元<sup>2</sup>, 张金源<sup>1</sup>, 曾雪骄<sup>1</sup>, 李鑫<sup>1</sup>, 林佳琪<sup>1</sup>, 李语玲<sup>3\*</sup>, 廖丽君<sup>1\*</sup>

- 1 同济大学附属东方医院 疼痛科, 上海 200120
- 2 厦门联合呼吸健康研究院, 福建 厦门 361000
- 3 上海中医药大学附属普陀医院 药剂科, 上海 200062

侯千嵩, 胡静怡, 黄钻元, 张金源, 曾雪骄, 李鑫, 林佳琪, 李语玲, 廖丽君. 青春双歧杆菌对溃疡性结肠炎小鼠的缓解作用[J]. 微生物学报, 2024, 64(12): 4833-4849.

HOU Qianhao, HU Jingyi, HUANG Zuanyuan, ZHANG Jinyuan, ZENG Xuejiao, LI Xin, LIN Jiaqi, LI Yuling, LIAO Lijun. *Bifidobacterium adolescentis* alleviates ulcerative colitis in mice[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2024, 64(12): 4833-4849.

**摘要:**【目的】探究具有较强抗氧化能力的青春双歧杆菌对溃疡性结肠炎小鼠的作用效果。【方法】以 2,2-联苯基-1-苦基肼基自由基清除率、还原能力和过氧化氢耐受能力作为抗氧化指标, 筛选具有较强抗氧化能力的青春双歧杆菌进行后续动物实验。通过构建葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠模型, 探究抗氧化能力较强的青春双歧杆菌对溃疡性结肠炎的缓解效果。【结果】在 26 株青春双歧杆菌中, 青春双歧杆菌 TH02767、TH03658 和 TH03664 表现出较强的抗氧化能力。在葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠模型中, 仅有 TH02767 在疾病活动指数和脾脏指数方面表现出对结肠炎具有显著缓解效果( $P<0.05$ )。此外, TH02767 的干预显著降低了结肠中肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、白细胞介素-1 $\beta$  和髓过氧化物酶的含量( $P<0.05$ ), 并显著增加了白细胞介素-10 的含量( $P<0.05$ )。TH02767 降低了结肠炎小鼠肠道菌群中脱铁杆菌门的丰度, 增加了拟杆菌门丰度, 并在属水平上显著增加了鼠杆状菌属(*Muribaculum*)和鼠杆状菌科(*Muribaculaceae*)的丰度( $P<0.05$ )。【结论】本研究筛选得到的具有较强抗氧化能力的青春双歧杆菌 TH02767, 不仅能够改善葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠的相关临床症状, 还能显著降低促炎细胞因子含量, 并有效调节肠道菌群。

资助项目: 上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd2020-06); 上海市 2023 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项(23Y11908300); 国家自然科学基金(82202401); 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会临床高峰学科建设项目, 急危重症学科(PWYgf2021-03)

This work was supported by the Academic Medicine Leader's Training Program in Health Systems of Pudong New Area (PWRd2020-06), the Shanghai's 2023 "Technology Innovation Action Plan" Medical Innovation Research Project (23Y11908300), the National Natural Science Foundation of China (82202401), and the Shanghai Pudong New Area Summit (Emergency Medicine and Critical Care) Construction Project (PWYgf2021-03).

\*Corresponding authors. E-mail: LIAO Lijun, liao@pan-support.com; LI Yuling, yulingli11@tongji.edu.cn

Received: 2024-07-01; Accepted: 2024-08-26; Published online: 2024-08-28

关键词：青春双歧杆菌；抗氧化能力；溃疡性结肠炎；葡聚糖硫酸钠；肠道菌群

## *Bifidobacterium adolescentis* alleviates ulcerative colitis in mice

HOU Qianhao<sup>1</sup>, HU Jingyi<sup>2</sup>, HUANG Zuanyuan<sup>2</sup>, ZHANG Jinyuan<sup>1</sup>, ZENG Xuejiao<sup>1</sup>, LI Xin<sup>1</sup>, LIN Jiaqi<sup>1</sup>, LI Yuling<sup>3\*</sup>, LIAO Lijun<sup>1\*</sup>

1 Department of Pain Management, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China

2 Xiamen Institutes of Respiratory Health, Xiamen 361000, Fujian, China

3 Department of Pharmacy, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

**Abstract:** [Objective] To study the therapeutic effect of *Bifidobacterium adolescentis* strains with strong antioxidant capacity on a mouse model of ulcerative colitis (UC). [Methods] The *B. adolescentis* strains with strong antioxidant capacity were screened based on 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) free radical scavenging rate, reducing capacity, and hydrogen peroxide tolerance. Subsequently, we established a mouse model of dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis to investigate the alleviating effects of the *B. adolescentis* strains with strong antioxidant capacity on UC. [Results] Among the 26 strains of *B. adolescentis*, TH02767, TH03658, and TH03664 demonstrated strong antioxidant capacity. Only TH02767 showed an alleviating effect on UC in terms of disease activity index and spleen index in the mouse model ( $P < 0.05$ ). Moreover, the intervention with TH02767 lowered the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and myeloperoxidase ( $P < 0.05$ ), while enhancing the production of interleukin-10 ( $P < 0.05$ ) in the colon. In addition, TH02767 modulated gut microbiota in the mice by reducing the relative abundance of *Deferribacterota* and increasing the relative abundance of *Bacteroidetes*. At the genus level, it increased the relative abundance of *Muribaculum* and *Muribaculaceae* ( $P < 0.05$ ). [Conclusion] *B. adolescentis* TH02767 screened out in this study for its robust antioxidant capacity not only ameliorates the clinical symptoms associated with DSS-induced colitis in mice but also significantly reduces the levels of pro-inflammatory cytokines and modulates the gut microbiota.

**Keywords:** *Bifidobacterium adolescentis*; antioxidant capacity; ulcerative colitis; dextran sodium sulfate; gut microbiota

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种影响结肠的慢性炎症性疾病,其典型症状包括腹泻、直肠出血和腹痛等,多发于30–40岁成年人群中。近年来,UC的发病率和流行率在全球范围内呈上升趋势,尤其是北欧等发达国家,其

发病率一直位居全球前列,在美国,每10万人中有214人确诊为UC,而欧洲的发病率更是高达每10万人中有505人,尽管中东等发展中国家的发病率相对较低,但也呈现出逐年上升趋势<sup>[1-2]</sup>。UC的发病机制尚未完全明确,但研究表

明, 遗传、环境和肠道屏障等因素与 UC 的发病和进展密切相关<sup>[3-4]</sup>。目前, UC 的主要治疗方法包括美沙拉嗪、硫唑嘌呤和糖皮质激素等药物。然而, 这些药物存在严重的副作用, 部分患者随时间的推移可能会出现对药物的耐受性, 或需要不断增加剂量以维持疗效<sup>[4]</sup>。因此, 探索和开发替代传统治疗方法的新策略显得尤为重要。

人体内的微生物组由数以万亿计的病毒、真菌、细菌和真核微生物组成, 特别是在远端回肠和结肠, 细菌的数量和种类最为丰富, 它们不仅可与环境相互作用, 还与其他器官系统有着密切联系<sup>[5]</sup>。在健康状态下, 肠道共生菌能够防止病原菌的定殖和侵袭, 并且其代谢产物如短链脂肪酸等还可以调节免疫, 肠道黏膜屏障可以防止肠道菌群与免疫系统直接接触, 从而维持人体肠道微生态的平衡<sup>[6-8]</sup>。然而, 在 UC 患者中, 肠道菌群、肠道屏障和免疫系统之间的稳态被破坏, 导致肠道屏障完整性受损, 共生菌与免疫系统直接接触, 触发免疫反应, 肠道菌群失衡和免疫失调相互影响, 共同加剧了 UC 的病程<sup>[9-11]</sup>。此外, 氧化应激也是 UC 发展和恶化的主要原因之一。Damiani 等<sup>[12]</sup>研究发现, 在葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的结肠炎大鼠模型中, 硫代巴比妥酸反应物显著增加, 活性氧水平升高。Halliwell<sup>[13]</sup>报道, 活性氧可以激活核因子  $\kappa$ B, 促进促炎细胞因子产生, 这些细胞因子又可诱导氧化应激, 氧化应激与炎症形成恶性循环, 肠道炎症进一步恶化。

益生菌被定义为一类“活的微生物, 在摄入量足够多的情况下可给宿主带来益生作用”, 其功能包括产生短链脂肪酸和胆汁酸、调节免疫、抑制病原体 and 维持肠道菌群稳态等<sup>[14]</sup>。研究发现, UC 患者肠道菌群的特征为微生物多样性减少、厚壁菌门丰度降低、乳杆菌和双歧杆菌等有益菌减少, 益生菌治疗可将有益微生物引入宿主

肠道菌群中, 针对性地调节 UC 患者的肠道菌群, 从而实现治疗 UC 的目的<sup>[15-17]</sup>。青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*)是人类肠道菌群中丰度最高的双歧杆菌之一, 其在粪便中的丰度可达到  $10^9$ – $10^{10}$  CFU/g<sup>[18]</sup>。Bolte 等<sup>[19]</sup>的研究表明, 肠应激综合征、克罗恩病和 UC 患者的肠道菌群中青春双歧杆菌丰度显著降低。青春双歧杆菌具有产生短链脂肪酸和  $\gamma$ -氨基丁酸、调节免疫、抑制致病菌等多种益生功能, 这些功能使得青春双歧杆菌成为辅助治疗 UC 的潜在候选菌株<sup>[18,20-24]</sup>。尽管已有研究显示青春双歧杆菌的干预对 DSS 诱导的结肠炎小鼠具有积极影响, 但关于具有抗氧化能力的青春双歧杆菌对 UC 影响的研究尚未见报道。因此, 本研究以从健康人体粪便中筛选到的青春双歧杆菌为研究对象, 通过体外抗氧化实验, 筛选抗氧化能力较强的菌株, 并探究其对 UC 小鼠的缓解效果, 旨在为开发具有缓解 UC 作用的益生菌提供理论参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂和仪器

脑心浸出肉汤培养基, 广东环凯微生物科技有限公司; 2,2-联苯基-1-苦基肼基(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH), 上海麦克林生化科技股份有限公司; 无水乙醇, 西陇科学股份有限公司; DSS, MP Biomedicals 公司; 三氯化铁、铁氰化钾, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 过氧化氢, 成都市科隆化学品有限公司; 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO) ELISA 试剂盒, 南京福麦斯生物技术有限公司; 粪便 DNA 提取试剂盒, Qiagen 公司; KAPA HiFi HotStart ReadyMix,

Kapa Biosystems 公司。

超净工作台,上海智城分析仪器制造有限公司;微量分光光度计,天根生化科技(北京)有限公司;高压蒸汽灭菌锅,施都凯仪器设备(上海)有限公司;台式高速冷冻离心机,Eppendorf 公司;全波长多功能酶标仪,TECAN 公司。

## 1.2 实验动物和菌株

八周龄 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠,购自广东药康生物科技有限公司,动物生产许可证号为 SCXK(粤)2020-0054,饲养环境温度(23±2) °C,湿度为 50%–60%,光照 12 h/黑暗 12 h 循环,动物实验设计及实验方法经同济大学实验动物中心伦理委员会批准(伦理编号:TJBB07324101)。

本研究所用青春双歧杆菌分离自不同健康人体粪便样本中,均保藏于承葛生物科技有限公司菌库,菌株详细信息如表 1 所示。

## 1.3 抗氧化能力的测定

### 1.3.1 DPPH 自由基清除率

参考 Mu 等<sup>[25]</sup>的方法,将青春双歧杆菌活化 2 代后,8 000 r/min 离心 3 min,收集菌体,用生理盐水清洗 2 次后,调整菌悬液  $OD_{600}$  为 0.8–1.0,备用。取 1 mL 菌悬液与 1 mL 0.2 mmol/L

DPPH 溶液(溶剂为无水乙醇)混匀后,室温下避光静置 30 min,6 000 r/min 离心 10 min,在 517 nm 处测定上清液的吸光度,每个样本设置 3 个平行,DPPH 清除率计算见公式(1)。

$$\text{DPPH 自由基清除率} = 1 - \frac{A_1 - A_2}{A_0} \times 100\% \quad (1)$$

式中: $A_1$  为 1 mL DPPH 溶液+1 mL 菌悬液的吸光度; $A_2$  为 1 mL 无水乙醇+1 mL 菌悬液的吸光度; $A_0$  为 1 mL DPPH 溶液+1 mL 无水乙醇的吸光度。

### 1.3.2 还原能力

参考杨静秋<sup>[26]</sup>的方法,将青春双歧杆菌活化后的菌液用生理盐水清洗 2 次后,调整菌悬液  $OD_{600}$  为 0.8–1.0,备用。将 0.5 mL 菌悬液与 0.5 mL 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液、0.5 mL 质量浓度为 1% 铁氰化钾溶液混匀,50 °C 水浴 20 min,迅速降温后加入 0.5 mL 质量浓度为 10% 三氯化铁,混匀后 4 000 r/min 离心 10 min。取 1 mL 上清液,加入 1 mL 纯水和 1 mL 质量浓度为 0.1% 三氯化铁,混匀后室温静置反应 10 min,于 700 nm 处测定吸光值,每个样本设置 3 个平行,还原能力计算见公式(2)。

$$\text{还原能力} = \frac{A_s - A_b}{A_b} \times 100\% \quad (2)$$

表 1 青春双歧杆菌菌株信息表

Table 1 *Bifidobacterium adolescentis* strains information

Strains	Source	Region	Strains	Source	Region
TH02764	Adult feces	Zhengzhou	TH03467	Adult feces	Ningde
TH02765	Adult feces	Zhengzhou	TH03468	Adult feces	Ningde
TH02766	Adult feces	Zhengzhou	TH03471	Adult feces	Ningde
TH02767	Adult feces	Zhengzhou	TH03480	Adult feces	Ningde
TH03116	Adult feces	Zhengzhou	TH03658	Adult feces	Xiamen
TH03120	Adult feces	Zhengzhou	TH03659	Adult feces	Xiamen
TH03123	Adult feces	Zhengzhou	TH03660	Adult feces	Xiamen
TH03127	Adult feces	Zhengzhou	TH03661	Adult feces	Xiamen
TH03128	Adult feces	Zhengzhou	TH03664	Adult feces	Xiamen
TH03131	Adult feces	Zhengzhou	TH03666	Adult feces	Xiamen
TH03352	Adult feces	Huixian	TH03734	Adult feces	Yichun
TH03462	Adult feces	Ningde	TH03916	Adult feces	Kunming
TH03463	Adult feces	Ningde	TH03919	Adult feces	Kunming

式中:  $A_s$  为实验组的吸光度,  $A_b$  为空白组的吸光度。

### 1.3.3 过氧化氢耐受能力

参考 Mu 等<sup>[25]</sup>的方法, 将活化后的青春双歧杆菌按 2% 接种量接至含  $H_2O_2$  的 BHIS 培养基(过氧化氢终浓度为 0、0.8、1.2、1.6 mmol/L), 厌氧培养 24 h, 于 600 nm 处测定吸光度, 每个样本设置 3 个平行。

## 1.4 动物实验设计

40 只 C57BL/6J 雄性小鼠适应性喂养 7 d 后随机分为 5 组, 每组 8 只, 分别为正常组(CON)、模型组(MOD)、青春双歧杆菌 TH02767 组、青春双歧杆菌 TH03658 组和青春双歧杆菌 TH03664 组。除 CON 组小鼠在 1–17 d 自由饮用灭菌水外, 其余各组小鼠在 1–7 d 自由饮用灭菌水, 在 8–14 d 自由饮用含 2% DSS 的灭菌水, 在 15–17 d 自由饮用灭菌水。在整个实验期间, CON 组和 MOD 组每日灌胃生理盐水, 其余 3 组每日分别灌胃青春双歧杆菌 TH02767、TH03658 和 TH03664 (每只小鼠灌胃  $200 \mu\text{L}$   $5 \times 10^8$  CFU/mL 青春双歧杆菌新鲜菌液), 动物实验设计如图 1 所示。

## 1.5 指标测定

### 1.5.1 结肠炎症状

在造模期间, 每天定时测定小鼠体重、摄食

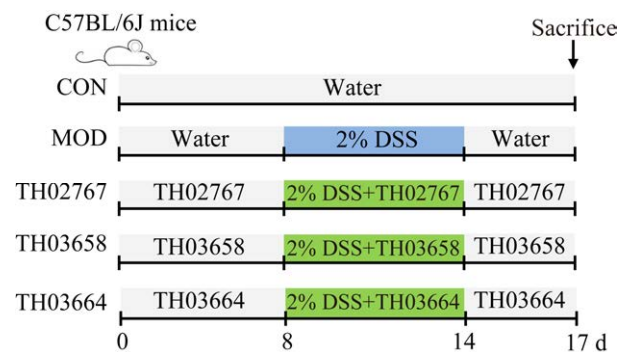


图 1 动物实验设计

Figure 1 Animal experiment design.

量和饮水量并计算小鼠体重下降率。疾病活动指数(disease activity index, DAI)参考先前的研究<sup>[27-28]</sup>进行评分。处死动物后解剖, 称取脾脏质量, 分离结肠组织, 对结肠长度进行测量并拍照记录。

### 1.5.2 结肠组织染色及评分

解剖时取 1 cm 左右远端结肠并放入 10% 福尔马林中进行固定, 将固定好的结肠组织进行脱水、包埋、切片以及苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, H&E)染色, 然后置于光学显微镜下观察, 参考陈洋<sup>[29]</sup>的方法对组织损伤进行评分。

### 1.5.3 小鼠结肠组织细胞因子测定

称取适量结肠样本, 加入生理盐水后, 进行超声破碎(250 W, 工作 5 s, 间隔 7 s, 共 3 min)。将超声破碎后的样品  $4^\circ\text{C}$ 、10 000 r/min 离心 10 min, 收集上清液。按照 BCA 蛋白浓度试剂盒的说明书检测上清液总蛋白含量, 作为炎症因子含量的背景校正。按照对应的 ELISA 试剂盒说明书操作, 测定上清液中炎症细胞因子 IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-10、TNF- $\alpha$  含量和 MPO 含量。

### 1.5.4 小鼠肠道菌群分析

取小鼠结肠内容物, 按照粪便 DNA 提取试剂盒说明书对粪便 DNA 进行提取。采用引物 515F (5'-GTGCCAGCMGCCGCGGTAA-3') 和 806R (5'-GGACTACNVGGGTWTCTAAT-3') 利用 PCR 对 DNA 的 V4 可变区域进行扩增。PCR 反应体系(20  $\mu\text{L}$ ): KAPA HiFi HotStart ReadyMix 10  $\mu\text{L}$ , 上、下游引物(10  $\mu\text{mol/L}$ )各 0.4  $\mu\text{L}$ , DNA 模板(100 ng/ $\mu\text{L}$ ) 2  $\mu\text{L}$ , ddH<sub>2</sub>O 7.2  $\mu\text{L}$ 。PCR 反应条件:  $95^\circ\text{C}$  预变性 3 min;  $95^\circ\text{C}$  变性 20 s,  $60^\circ\text{C}$  退火 30 s,  $72^\circ\text{C}$  延伸 30 s, 30 个循环;  $72^\circ\text{C}$  终延伸 10 min。采用琼脂糖凝胶电泳对 DNA 进行质量评估, 以确保片段大小一致且无非特异性扩增。PCR 产物经过纯化并测定 DNA 浓度后, 参考 Liu 等<sup>[16]</sup>的方法进行文库构建。在 Illumina MiSeq 平台上进行高通量测序, 使用 FLASH 进行序列片段拼接, 利用 Cutadapt 和 USEARCH

对序列数据进行修剪、质量过滤并去除嵌合体。取 97%相似性的嵌合序列和聚集序列进行聚类生成操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)表。将 OTU 的代表序列与 SILVA 132 数据库比对,用于 RDP Classifier 分类并聚合到不同的分类水平。在 MicrobiomeAnalyst 平台(<https://www.microbiomeanalyst.ca/>)对样品进行  $\alpha$  多样性和  $\beta$  多样性分析。 $\alpha$  多样性指数采用 Shannon 指数和 Simpson 指数进行分析,  $\beta$  多样性指数基于 Bray-Curtis 距离的主坐标轴进行分析(principal coordinates analysis, PCoA)。

## 1.6 数据处理

数据分析及处理利用 SPSS 21.0, 数据以平均值 $\pm$ 标准差表示, 各组之间的差异采用单因素方差分析, 多组间的多重检验利用 Dunnett's multiple comparison test, 不同小写字母表示显著差异( $P<0.05$ )。

## 2 结果与分析

### 2.1 青春双歧杆菌的抗氧化能力

#### 2.1.1 DPPH 自由基清除能力

DPPH 是一种以氮为中心的自由基, 其孤对

电子在 517 nm 波长处表现出强烈的吸收峰。通过测定菌株对 DPPH 自由基的清除能力, 可以间接反映其抗氧化能力。对 26 株青春双歧杆菌菌体的 DPPH 自由基清除能力进行测定, 结果如图 2 所示。26 株青春双歧杆菌的 DPPH 自由基清除率均超过 40.0%, 其中青春双歧杆菌 TH02767 的 DPPH 自由基清除率最高, 达到了 56.4%, 其次是 TH03658 (55.2%)。

#### 2.1.2 还原能力

抗氧化剂可将铁氰化钾中的  $\text{Fe}^{3+}$  还原成  $\text{Fe}^{2+}$ , 亚铁氰化钾进一步与三氯化铁反应生成有色物质普鲁士蓝。普鲁士蓝在 700 nm 波长处具有最大吸收峰, 其吸光度与样品还原能力成正比, 从而可反映样品的抗氧化能力。26 株青春双歧杆菌还原能力测定结果如图 3 所示, 大多数菌株的还原能力低于 15.0%, 青春双歧杆菌 TH03664 还原能力最高, 达到了 44.4%, 其次是青春双歧杆菌 TH02767, 其还原能力为 39.3%。

#### 2.1.3 过氧化氢耐受能力

过氧化氢可能引发过渡金属离子和羟自由基诱导的氧化损伤, 造成机体损伤, 因此可通过测定菌株对过氧化氢的耐受性, 评估其抗氧化能

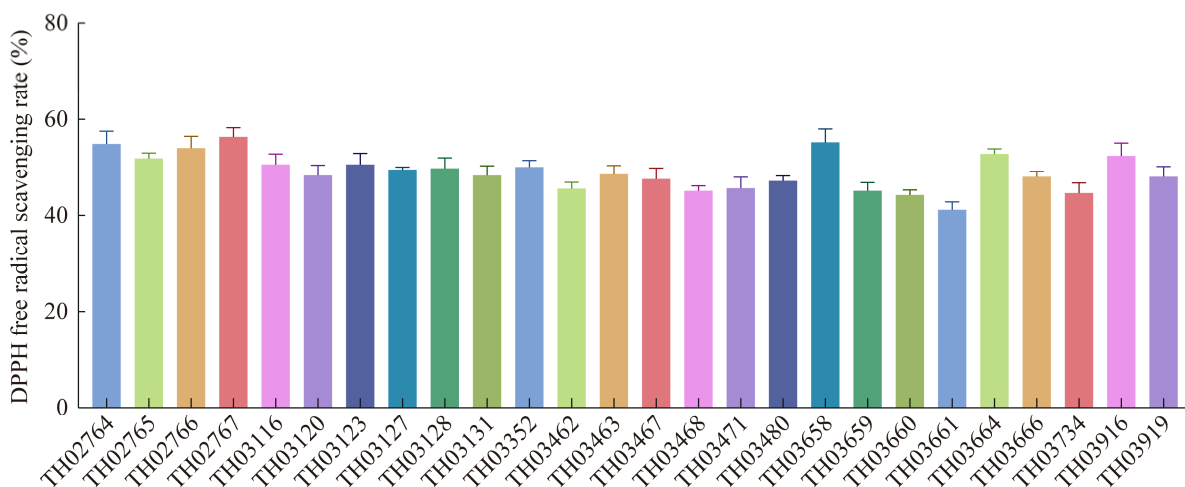


图 2 青春双歧杆菌的 DPPH 自由基清除率

Figure 2 DPPH free radical scavenging rate of *Bifidobacterium adolescentis*.

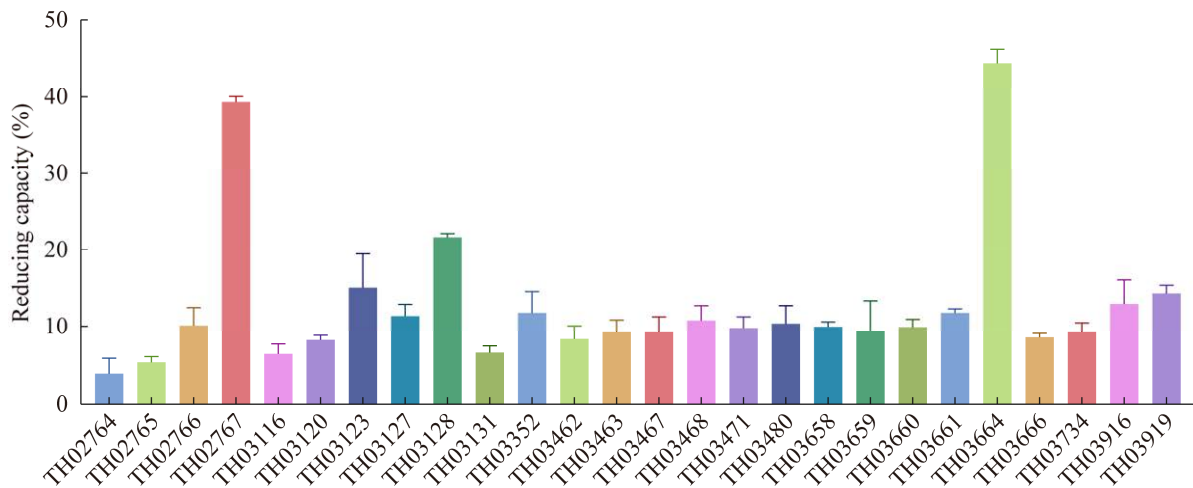


图 3 青春双歧杆菌的还原能力

Figure 3 Reducing capacity of *Bifidobacterium adolescentis*.

力。26 株青春双歧杆菌在不同浓度过氧化氢(0、0.8、1.2 和 1.6 mmol/L)中培养 24 h 后的  $OD_{600}$  值如图 4 所示。结果显示,在过氧化氢浓度为 0.8 mmol/L 的培养基中,大部分菌株仍能维持生长。然而,当过氧化氢浓度提升至 1.6 mmol/L 时,所有菌株的生长均受到抑制。在 1.2 mmol/L 的浓度下,青春双歧杆菌 TH02767、TH03658 和 TH03664 在培养 24 h 后  $OD_{600}$  高于 1.5,而其余菌株  $OD_{600}$  值均低于 1.0,表明这 3 株青春双歧杆菌对过氧化氢具有较好的耐受性。结合

DPPH 自由基清除率、还原能力和过氧化氢耐受能力测定结果,在 26 株青春双歧杆菌中,TH02767、TH03658 和 TH03664 具有较为突出的抗氧化特性。

## 2.2 青春双歧杆菌对 UC 小鼠结肠炎症状的影响

青春双歧杆菌对 UC 小鼠模型结肠炎症状的影响如图 5 所示。由图 5A 所示,在造模第 6 天,除 CON 组外,其余组小鼠体重均开始下降,在造模第 10 天,MOD 组小鼠体重平均下降了

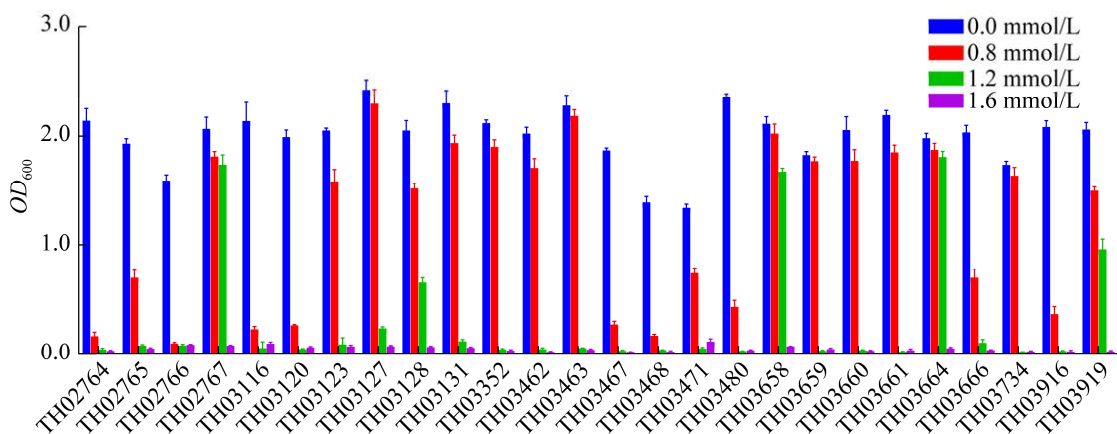


图 4 青春双歧杆菌的过氧化氢耐受能力

Figure 4 Hydrogen peroxide tolerance of *Bifidobacterium adolescentis*.

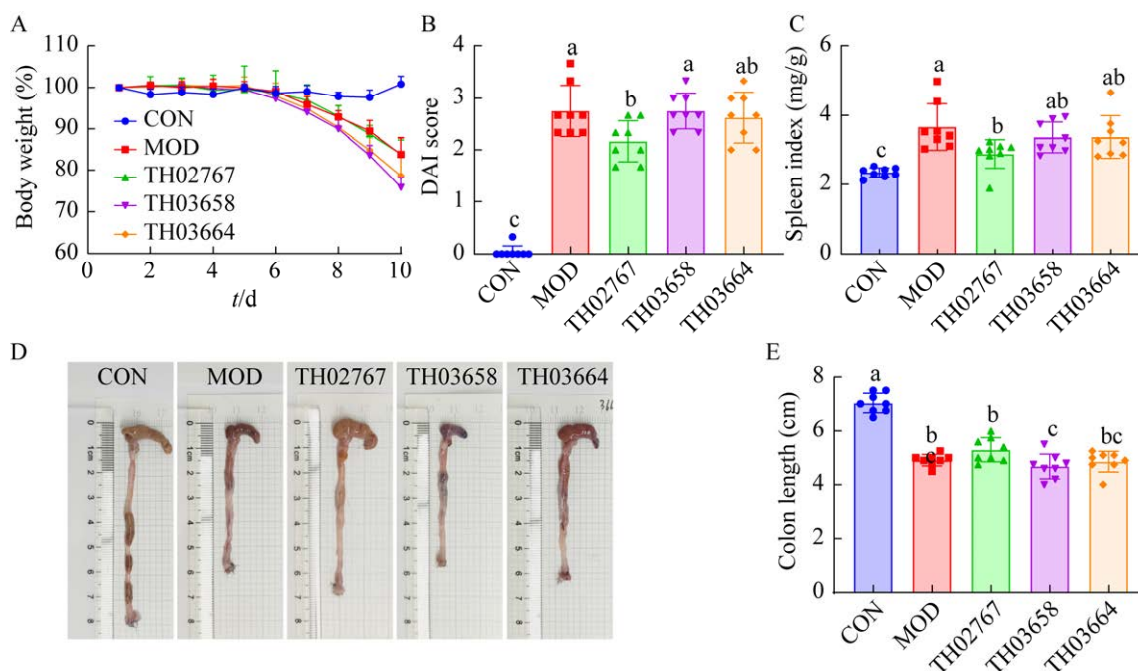


图5 青春双歧杆菌对小鼠结肠炎症状的影响

Figure 5 Effects of *Bifidobacterium adolescentis* on symptoms of colitis in mice. A: Body weight. B: Disease activity index (DAI) score. C: Spleen index. D: Photograph of colon. E: Colon length. Different letters indicate significant differences ( $P < 0.05$ ).

16.1%, TH02767 组小鼠体重变化与 MOD 组较为相似, 青春双歧杆菌 TH03658 和 TH03664 的干预使 UC 小鼠体重下降幅度加剧。由图 5B 可知, MOD 组 DAI 评分最高, 相较于 MOD 组, 青春双歧杆菌 TH02767 的干预显著降低了 DAI 评分( $P < 0.05$ ), TH03658 和 TH03664 组小鼠的 DAI 评分与 MOD 组无显著差异。由图 5C 可知, MOD 组小鼠脾脏指数较 CON 组显著增加( $P < 0.05$ ), TH02767 组小鼠的脾脏指数显著低于 MOD 组( $P < 0.05$ ), 然而, 青春双歧杆菌 TH03658 和 TH03664 的干预对 DSS 诱导的脾脏指数升高无显著缓解效果。由图 5D、5E 可知, 与 CON 组相比, MOD 组小鼠的结肠长度显著缩短( $P < 0.05$ ), 青春双歧杆菌的干预对小鼠结肠缩短未产生显著缓解作用。

### 2.3 青春双歧杆菌对 UC 小鼠结肠组织形态及病理评分的影响

通过 H&E 染色对 DSS 诱导的结肠炎小鼠结

肠组织的损伤进行了观察及评估, 结果如图 6 所示。CON 组小鼠结肠黏膜结构保持完整, 隐窝形态正常, 杯状细胞数量丰富, 未见明显炎症细胞浸润。相比之下, DSS 处理后, MOD 组小鼠黏膜层几乎完全遭到破坏, 隐窝消失殆尽, 黏膜下层出现明显水肿, 并伴有大量炎症细胞的浸润。青春双歧杆菌 TH02767、TH03658 和 TH03664 的干预对 DSS 诱导结肠炎小鼠的结肠组织损伤无明显改善作用, TH02767 组小鼠结肠组织病理评分降低, 但不具有统计学意义。

### 2.4 青春双歧杆菌对 UC 小鼠炎症指标的影响

由图 7 可知, 相较于 CON 组, MOD 组小鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  和 MPO 含量显著增加, IL-10 含量显著降低( $P < 0.05$ )。与 MOD 组相比, 青春双歧杆菌 TH02767 的干预可显著降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 MPO 水平, 并显著提高 IL-10 水平( $P < 0.05$ )。相较于 MOD 组, TH03664 组



小鼠结肠 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  有降低的趋势, IL-10 水平有所增加, 但无显著差异。青春双歧杆菌 TH03658 组小鼠的 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-10 和 MPO 含量与 MOD 组无显著差异。

## 2.5 青春双歧杆菌对 UC 小鼠肠道菌群的影响

### 2.5.1 对肠道菌群多样性的影响

如图 8A 所示, 与 CON 组相比, MOD 组小

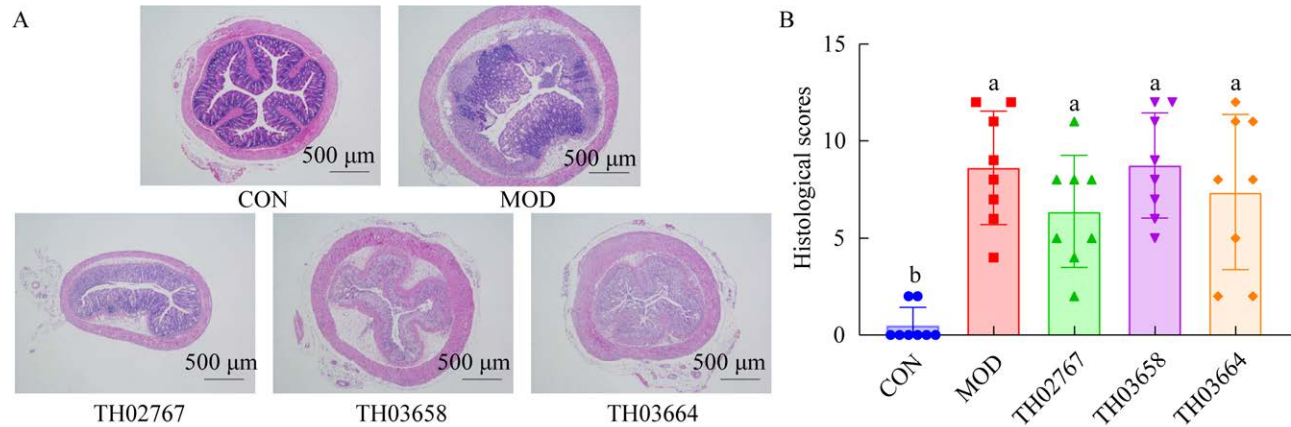


图 6 青春双歧杆菌对小鼠结肠组织损伤的影响

Figure 6 Effects of *Bifidobacterium adolescentis* on colon tissue damage in mice. A: Colon tissue sections. B: Colon tissue histological scores. Different letters indicate significant differences ( $P < 0.05$ ).

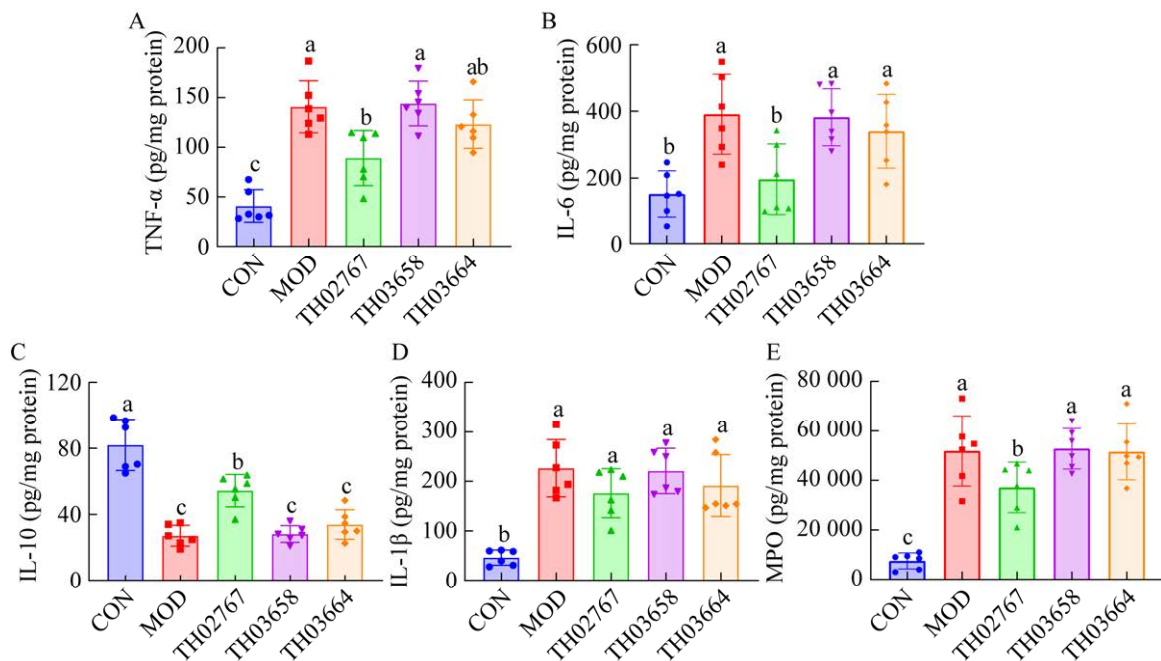


图 7 青春双歧杆菌对结肠组织细胞因子浓度的影响

Figure 7 Effects of *Bifidobacterium adolescentis* on cytokine concentrations in colon. A: TNF- $\alpha$ . B: IL-6. C: IL-10. D: IL-1 $\beta$ . E: MPO. Different letters indicate significant differences ( $P < 0.05$ ).

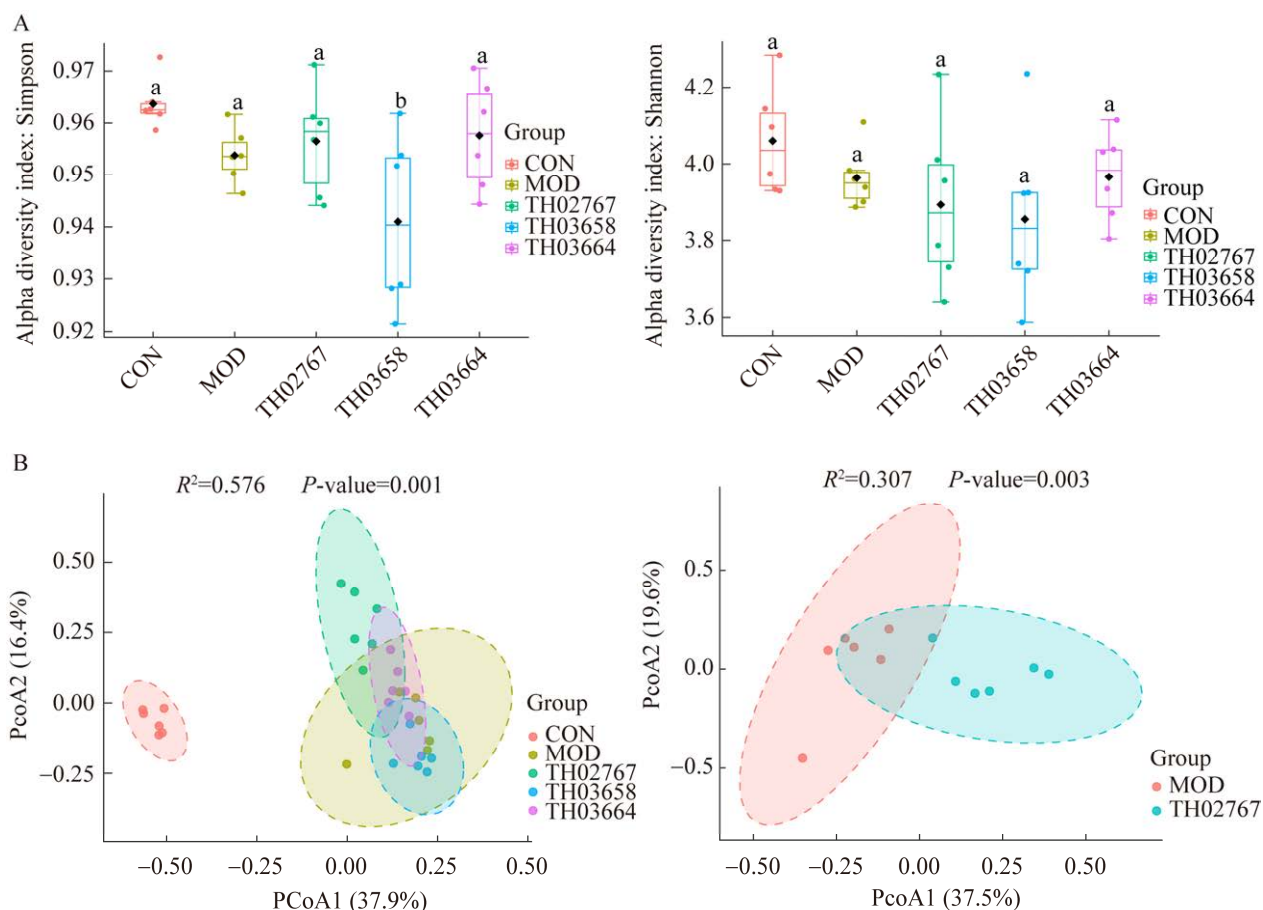


图 8 青春双歧杆菌对小鼠肠道菌群多样性的影响

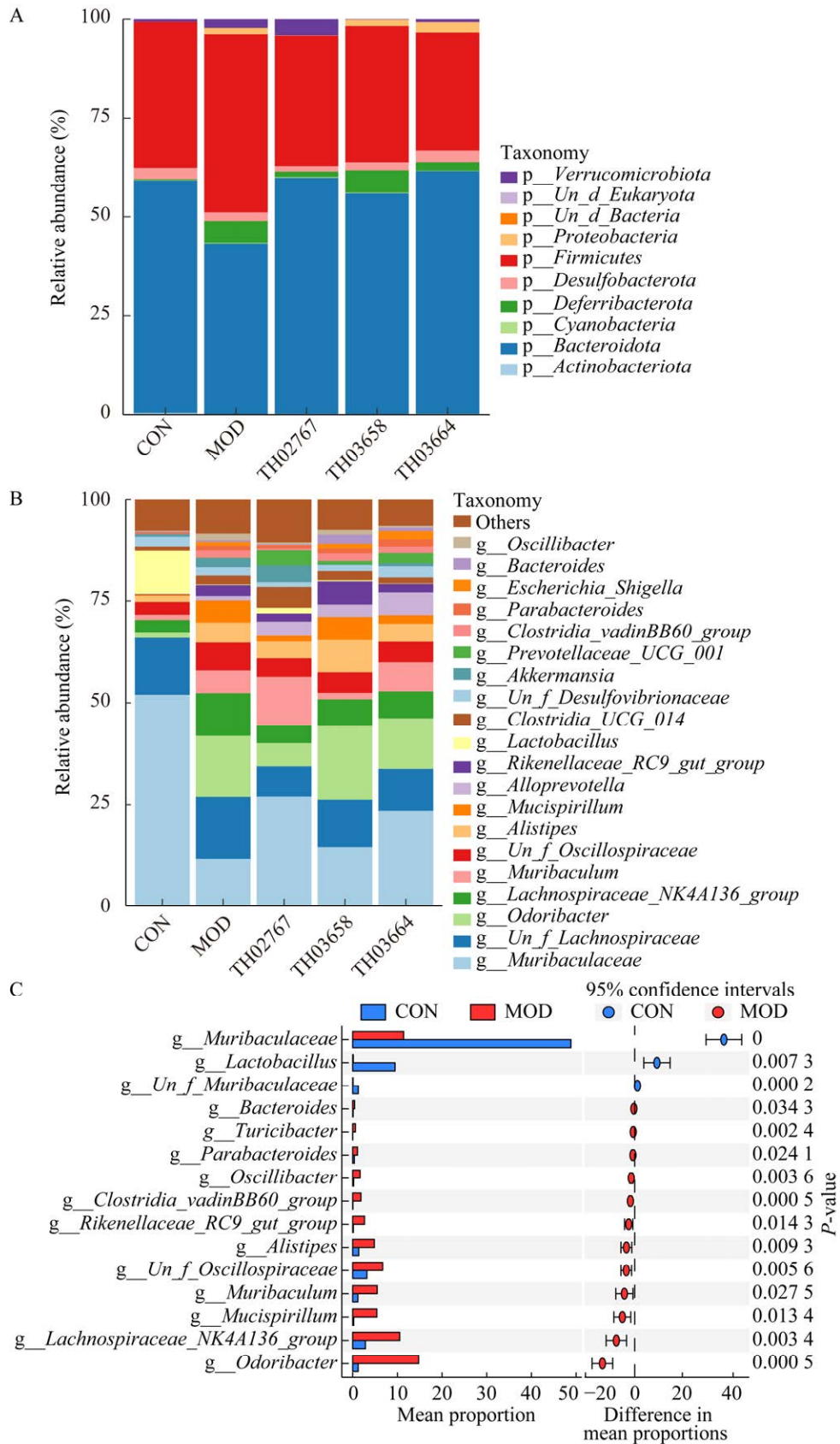
Figure 8 Effects of *Bifidobacterium adolescentis* on gut microbiota diversity in mice. A: Alpha diversity. B: Beta diversity. Different letters indicate significant differences ( $P<0.05$ ).

鼠的 Simpson 和 Shannon 多样性指数存在下降趋势,但相较于 MOD 组,青春双歧杆菌组小鼠的 Simpson 指数和 Shannon 指数均无显著差异。基于 Bray-Curtis 距离进行肠道菌群结构的主坐标分析,结果如图 8B 所示。与 CON 组相比,MOD 组在  $\beta$  多样性上表现出显著差异( $P=0.001$ )。青春双歧杆菌 TH02767 可显著影响 DSS 诱导结肠炎小鼠的肠道菌群( $P=0.003$ ),表明青春双歧杆菌 TH02767 可能通过调节肠道菌群,对结肠炎具有一定的缓解作用。

### 2.5.2 对肠道菌群结构的影响

肠道微生物在 UC 的发病中扮演着重要角色。因此,本研究探讨了青春双歧杆菌对 UC 小

鼠模型肠道菌群组成的影响,结果如图 9 所示。在门水平上,小鼠肠道菌群主要由疣微菌门(*Verrucomicrobiota*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、厚壁菌(*Firmicutes*)、脱硫菌门(*Desulfobacterota*)、脱铁杆菌门(*Deferribacterota*)、拟杆菌门(*Bacteroidota*)组成。DSS 造模使得 MOD 组小鼠肠道菌群脱铁杆菌门丰度显著增加,拟杆菌门丰度显著降低( $P<0.05$ ),变形菌门丰度增加,但无显著差异。相较于 MOD 组,青春双歧杆菌的干预使得小鼠肠道菌群拟杆菌门丰度显著增加( $P<0.05$ )。此外,TH02767 和 TH03664 组小鼠脱铁杆菌门丰度显著降低( $P<0.05$ ),青春双歧杆菌 TH02767 和 TH03664 的干预使得小鼠肠道菌群



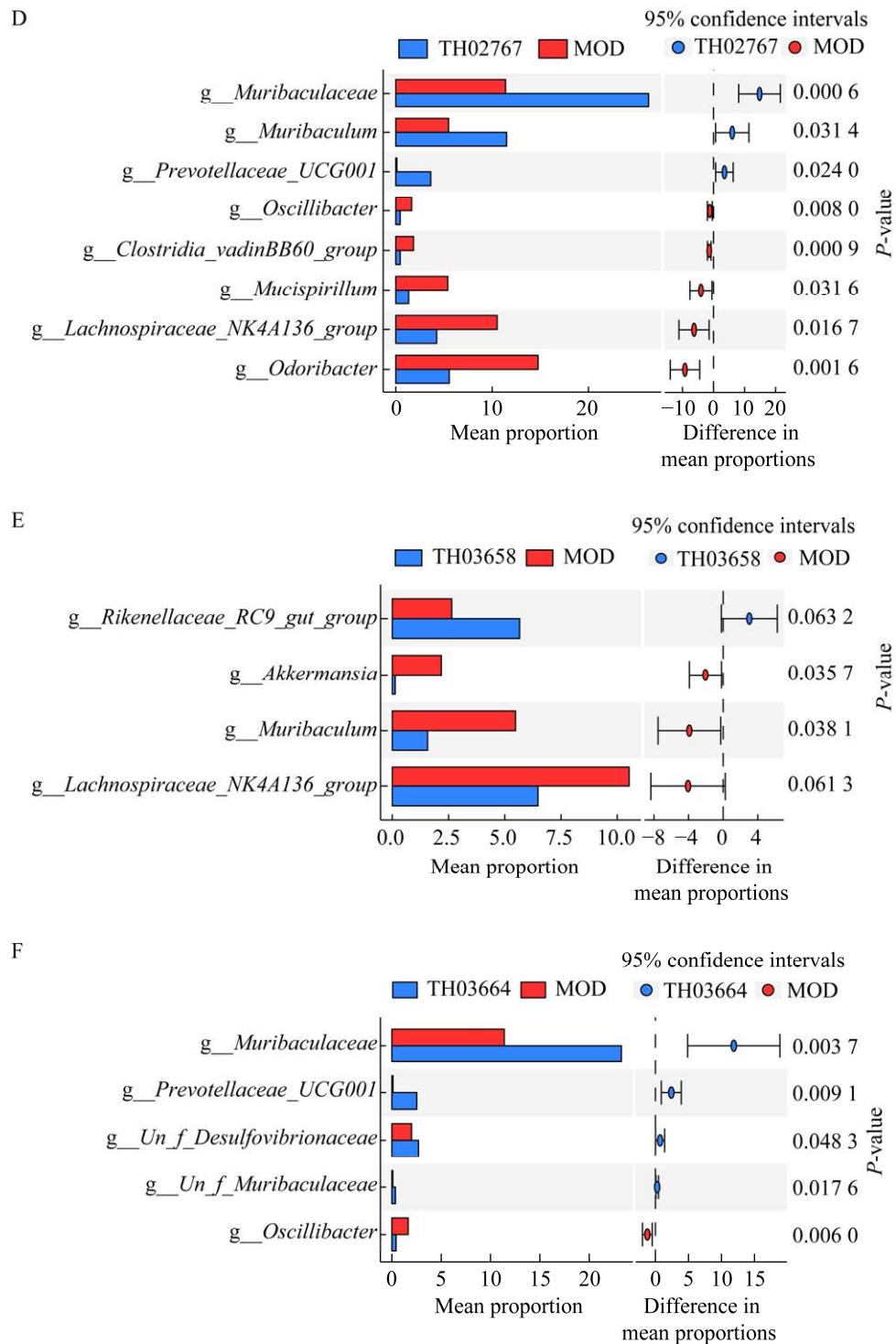


图 9 青春双歧杆菌对小鼠肠道菌群组成的影响

Figure 9 Effects of *Bifidobacterium adolescentis* on compose of gut microbiota. A: Relative abundance at the phylum level. B: Relative abundance at the genus level. C: The difference between MOD group and CON group. D: The difference between MOD group and TH02767 group. E: The difference between MOD group and TH03658 group. F: The difference between MOD group and TH03664 group.

向着与 CON 组更相似的方向变化。在属水平上, 小鼠肠道菌群主要由鼠杆状菌科(*Muribaculaceae*)、臭杆菌属(*Odoribacter*)、毛螺菌属 NK4A136 组(*Lachnospiraceae\_NK4A136\_group*)、*Muribaculum*、另枝菌属(*Alistipes*)、*Mucispirillum* 等菌属组成。与 CON 组相比, MOD 组小鼠肠道菌群中 *Odoribacter*、*Lachnospiraceae\_NK4A136\_group*、*Alistipes* 等菌属丰度较高, *Muribaculaceae* 和乳杆菌属(*Lactobacillus*)丰度较低, 青春双歧杆菌 TH02767 的干预对以上趋势有一定的缓解作用, 使小鼠菌群结构趋向于正常小鼠。

为了进一步探究青春双歧杆菌的干预对 UC 小鼠肠道菌群组成的影响, 选取了肠道菌群中相对丰度>1%的菌属, 并通过 STAMP 分析表征显著变化的菌属(图 9C-9F)。相较于 CON 组, DSS 处理使得小鼠肠道菌群 *Muribaculaceae* 和 *Lactobacillus* 等菌属的相对丰度显著降低( $P<0.05$ ), *Odoribacter*、*Lachnospiraceae\_NK4A136\_group* 和 *Mucispirillum* 等菌属相对丰度显著增加( $P<0.05$ )。与 MOD 组相比, 青春双歧杆菌 TH02767 的干预使得 UC 小鼠肠道菌群中 *Muribaculaceae* 和 *Muribaculum* 等菌属相对丰度显著上调( $P<0.05$ ), *Odoribacter*、*Lachnospiraceae\_NK4A136\_group* 和 *Mucispirillum* 等菌属相对丰度显著下调( $P<0.05$ ); 青春双歧杆菌 TH03658 的干预使得 *Muribaculum* 和阿克曼菌属(*Akkermansia*)相对丰度显著下调( $P<0.05$ ); 青春双歧杆菌 TH03664 的干预使得 *Muribaculaceae* 相对丰度显著上调( $P<0.05$ )。

### 3 讨论与结论

随着 UC 发病率逐年上升, 该疾病已成为全球关注的公共卫生问题。目前, 临床治疗 UC 的药物主要包括美沙拉嗪和糖皮质激素等, 但这些药物存在较强的副作用<sup>[6]</sup>。近年来, 益生菌因其

调节免疫、缓解氧化应激和调节肠道菌群等益生功能, 在 UC 治疗中展现出极大的潜力<sup>[28,30]</sup>。本研究通过测定 DPPH 自由基清除能力等抗氧化指标, 筛选出抗氧化性强的青春双歧杆菌 TH02767、TH03658 和 TH03664, 并探究了 3 株青春双歧杆菌对 DSS 诱导的结肠炎小鼠的影响。结果表明, 青春双歧杆菌 TH02767 通过缓解结肠组织损伤、降低炎症因子水平和调节肠道菌群, 在 DSS 诱导的结肠炎小鼠模型中显示出良好的缓解效果。

DSS 处理导致小鼠肠道屏障功能受损, 使得肠道微生物侵入肠上皮细胞, 激活免疫系统, 从而引发炎症<sup>[31-32]</sup>。美沙拉嗪作为一种抗氧化剂, 能够减少 UC 引起的结肠祖细胞中的活性氧, 其抗氧化特性在化学预防机制中起着重要作用<sup>[33]</sup>。此外, Liu 等<sup>[34]</sup>研究发现, 穿膜肽-锰超氧化物歧化酶融合蛋白在 LPS 诱导的炎症细胞和 DSS 诱导的结肠炎小鼠中均显示出显著的抗炎效果。Li 等<sup>[35]</sup>的研究也表明, 具有抗氧化能力的植物乳植杆菌 AS21 与具有抗炎能力丁酸梭菌的联合使用, 能够有效缓解结肠炎小鼠的炎症并抑制氧化应激。本研究发现, 青春双歧杆菌 TH02767、TH03658 和 TH03664 在体外抗氧化实验中均表现出良好的抗氧化性, 但在 DSS 诱导的结肠炎小鼠模型中, 仅有 TH02767 显著降低了 UC 小鼠的 DAI 评分和脾脏指数, 减少了 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  等促炎细胞因子的含量, TH03658 和 TH03664 并未观察到对 DSS 诱导的结肠炎小鼠具有明显的改善效果。Liu 等<sup>[36]</sup>比较了不同清酒乳杆菌的体外免疫调节活性, 在体外实验展现出抗炎作用的 4 株清酒乳杆菌中, 仅有 CCFM1267 对 DSS 诱导的结肠炎小鼠具有显著的缓解作用, 与本研究结果较为相似。

肠道菌群在 UC 的发展和治理中起着重要作用, 肠道菌群紊乱会导致宿主免疫力下降, 致

病性因素增多,从而加剧 UC 的恶化<sup>[9,37]</sup>。青春双歧杆菌具有调节肠道菌群的作用,可以富集短链脂肪酸产生相关菌属丰度,降低志贺氏菌等有害菌的丰度,从而改善肠道菌群紊乱<sup>[24,38]</sup>。Lupp 等<sup>[31]</sup>研究发现,炎症引起的肠道菌群变化有助于耐氧细菌定殖,变形菌门中的肠杆菌科过度生长繁殖。在炎症性肠病仔猪模型中,脱铁杆菌门和变形菌门丰度显著增加<sup>[39]</sup>。本研究发现,DSS 处理后 UC 小鼠肠道菌群中变形菌门和脱铁杆菌门的丰度增加,而青春双歧杆菌 TH02767 的干预使变形菌门和脱铁杆菌门丰度降低,拟杆菌门丰度增加。Zhou 等<sup>[40]</sup>通过荟萃分析发现,UC 患者肠道菌群中拟杆菌丰度显著低于健康对照组。此外,Fan 等<sup>[22]</sup>研究发现,青春双歧杆菌的干预使慢性结肠炎大鼠肠道菌群的拟杆菌门/厚壁菌门比例增加,这与本研究的结果相一致。在属水平上,3 株青春双歧杆菌的干预均使结肠炎肠道菌群中 *Muribaculaceae* 丰度增加。*Muribaculaceae* 被认为是长寿的一个潜在标志菌属<sup>[41]</sup>。Wu 等<sup>[42]</sup>对比了百岁老人和其他年龄段人群的肠道菌群,发现在百岁老人的肠道菌群中 *Muribaculaceae* 显著富集。此外,具有抗衰作用的阿卡波糖可提高小鼠肠道菌群中 *Muribaculaceae* 丰度,并有助于增加肠道中丙酸盐含量<sup>[43]</sup>。这些研究提示 *Muribaculaceae* 与氧化应激之间存在密切联系。因此,3 株青春双歧杆菌对 *Muribaculaceae* 的调节作用可能与菌株的抗氧化性有关。据报道,*Muribaculum* 属菌株具有降解聚糖和产生短链脂肪酸的作用,在抵抗艰难梭菌感染方面具有一定的功效<sup>[2,44]</sup>。Wang 等<sup>[45]</sup>和 Xu 等<sup>[46]</sup>研究发现,在 DSS 诱导的 UC 小鼠模型中 *Muribaculum* 丰度显著降低。此外,Liu 等<sup>[47]</sup>通过灌胃褐藻糖不仅有效抑制了 UC 小鼠的炎症反应,改善了肠道屏障功能,还观察到 *Muribaculum* 在肠道菌群中的丰度显著上升。与

上述研究结果一致,青春双歧杆菌 H02767 显著降低了 UC 小鼠 DAI 评分的结肠炎症状,缓解了 DSS 诱导引起的炎症反应,并且显著增加了 *Muribaculum* 的丰度。

综上所述,高抗氧化能力的青春双歧杆菌 TH02767 对 DSS 诱导结肠炎小鼠模型具有显著的缓解作用,能够有效降低 DAI 指数和脾脏评分,减少 TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子水平,同时增加 *Muribaculaceae* 等有益菌属的丰度,使菌群结构趋向于正常小鼠。然而,并非所有具有抗氧化能力的菌株在体内模型中都达到预期的治疗效果。因此,需要进一步探究不同菌株在代谢组和基因组方面的差异,以及是否存在特定代谢途径影响菌株的缓解效果。

## 参考文献

- [1] UNGARO R, MEHANDRU S, ALLEN PB, PEYRIN-BIROULET L, COLOMBEL JF. Ulcerative colitis[J]. *The Lancet*, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [2] PEREIRA FC, WASMUND K, COBANKOVIC I, JEHLICH N, HERBOLD CW, LEE KS, SZIRANYI B, VESELY C, DECKER T, STOCKER R, WARTH B, von BERGEN M, WAGNER M, BERRY D. Rational design of a microbial consortium of mucosal sugar utilizers reduces *Clostridiodes difficile* colonization[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 5104.
- [3] ROY S, DHANESHWAR S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: current perspectives[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2023, 29(14): 2078-2100.
- [4] HU Y, YE Z, WU MQ, SHE YQ, LI LZ, XU YJ, QIN KH, HU ZP, YANG MY, LU FT, YE QB. The communication between intestinal microbiota and ulcerative colitis: an exploration of pathogenesis, animal models, and potential therapeutic strategies[J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8: 766126.
- [5] SUN J, CHANG EB. Exploring gut microbes in human health and disease: pushing the envelope[J]. *Genes & Diseases*, 2014, 1(2): 132-139.

- [6] ORDÁS I, ECKMANN L, TALAMINI M, BAUMGART DC, SANDBORN WJ. Ulcerative colitis[J]. *The Lancet*, 2012, 380(9853): 1606-1619.
- [7] VINDIGNI SM, ZISMAN TL, SUSKIND DL, DAMMAN CJ. The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: a tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions[J]. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2016, 9(4): 606-625.
- [8] CHEN YY, CUI WW, LI X, YANG H. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 761981.
- [9] CHANG JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 383(27): 2652-2664.
- [10] SEPEHRI S, KOTLOWSKI R, BERNSTEIN CN, KRAUSE DO. Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007, 13(6): 675-683.
- [11] CHASSAING B, DARFEUILLE-MICHAUD A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6): 1720-1728.
- [12] DAMIANI CR, BENETTON CAF, STOFFEL C, BARDINI KC, CARDOSO VH, di GIUNTA G, PINHO RA, DAL-PIZZOL F, STRECK EL. Oxidative stress and metabolism in animal model of colitis induced by dextran sulfate sodium[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007, 22(11): 1846-1851.
- [13] HALLIWELL B. Antioxidants and human disease: a general introduction[J]. *Nutrition Reviews*, 1997, 55(1 Pt 2): S44-S49; discussion S49-52.
- [14] KECHAGIA M, BASOULIS D, KONSTANTOPOULOU S, DIMITRIADI D, GYFTOPOULOU K, SKARMOUTSOU N, FAKIRI EM. Health benefits of probiotics: a review[J]. *ISRN Nutrition*, 2013, 2013: 481651.
- [15] SAEZ-LARA MJ, GOMEZ-LLORENTE C, PLAZA-DIAZ J, GIL A. The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: a systematic review of randomized human clinical trials[J]. *BioMed Research International*, 2015, 2015: 505878.
- [16] LIU JL, LIN H, CAO M, LIN T, LIN AQ, XU W, WANG H, HE JQ, LI YT, TANG HL, ZHANG BZ. Shifts and importance of viable bacteria in treatment of DSS-induced ulcerative colitis mice with FMT[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1124256.
- [17] LI CX, PENG KX, XIAO SQ, LONG YY, YU Q. The role of *Lactobacillus* in inflammatory bowel disease: from actualities to prospects[J]. *Cell Death Discovery*, 2023, 9(1): 361.
- [18] DURANTI S, RUIZ L, LUGLI GA, TAMES H, MILANI C, MANCABELLI L, MANCINO W, LONGHI G, CARNEVALI L, SGOIFO A, MARGOLLES A, VENTURA M, RUAS-MADIEDO P, TURRONI F. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 14112.
- [19] BOLTE LA, VICH VILA A, IMHANN F, COLLIJ V, GACESA R, PETERS V, WIJMENGA C, KURILSHIKOV A, CAMPMANS-KUIJPERS MJE, FU JY, DIJKSTRA G, ZHERNAKOVA A, WEERSMA RK. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome[J]. *Gut*, 2021, 70(7): 1287-1298.
- [20] GUPTA VK, KIM M, BAKSHI U, CUNNINGHAM KY, DAVIS JM 3rd, LAZARIDIS KN, NELSON H, CHIA N, SUNG J. A predictive index for health status using species-level gut microbiome profiling[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 4635.
- [21] KATO K, ODAMAKI T, MITSUYAMA E, SUGAHARA H, XIAO JZ, OSAWA R. Age-related changes in the composition of gut *Bifidobacterium* species[J]. *Current Microbiology*, 2017, 74(8): 987-995.
- [22] FAN LN, QI YD, QU SW, CHEN XQ, LI AQ, HENDI M, XU CC, WANG L, HOU TY, SI JM, CHEN SJ. *B. adolescentis* ameliorates chronic colitis by regulating Treg/Th2 response and gut microbiota remodeling[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-17.
- [23] QIAN X, SI Q, LIN GP, ZHU MM, LU JY, ZHANG H, WANG G, CHEN W. *Bifidobacterium adolescentis* is effective in relieving type 2 diabetes and may be related to its dominant core genome and gut microbiota modulation capacity[J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2479.

- [24] WANG LL, HU LJ, XU Q, YIN BX, FANG DS, WANG G, ZHAO JX, ZHANG H, CHEN W. *Bifidobacterium adolescentis* exerts strain-specific effects on constipation induced by loperamide in BALB/c mice[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(2): 318.
- [25] MU GQ, GAO Y, TUO YF, LI HY, ZHANG YQ, QIAN F, JIANG SJ. Assessing and comparing antioxidant activities of lactobacilli strains by using different chemical and cellular antioxidant methods[J]. *Journal of Dairy Science*, 2018, 101(12): 10792-10806.
- [26] 杨静秋. 抗氧化乳酸菌的筛选及其对氧化损伤的CT-26 细胞的保护作用[D]. 无锡: 江南大学硕士学位论文, 2009.
- YANG JQ. Screening of antioxidant lactic acid bacteria and its protective effect on CT-26 cells damaged by oxidation[D]. Wuxi: Master's Thesis of Jiangnan University, 2009 (in Chinese).
- [27] MURTHY SN, COOPER HS, SHIM H, SHAH RS, IBRAHIM SA, SEDERGRAN DJ. Treatment of dextran sulfate sodium-induced murine colitis by intracolonic cyclosporin[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 1993, 38(9): 1722-1734.
- [28] CHEN Y, JIN Y, STANTON C, PAUL ROSS R, ZHAO JX, ZHANG H, YANG B, CHEN W. Alleviation effects of *Bifidobacterium breve* on DSS-induced colitis depends on intestinal tract barrier maintenance and gut microbiota modulation[J]. *European Journal of Nutrition*, 2021, 60(1): 369-387.
- [29] 陈洋. 产共轭亚油酸双歧杆菌对结肠炎的缓解作用及机制研究[D]. 无锡: 江南大学博士学位论文, 2021.
- CHEN Y. Study on the relieving effect and mechanism of *Bifidobacterium* producing conjugated linoleic acid on colitis[D]. Wuxi: Doctoral Dissertation of Jiangnan University, 2021 (in Chinese).
- [30] WANG Y, WU YP, WANG YY, XU H, MEI XQ, YU DY, WANG YB, LI WF. Antioxidant properties of probiotic bacteria[J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): 521.
- [31] LUPP C, ROBERTSON ML, WICKHAM ME, SEKIROV I, CHAMPION OL, GAYNOR EC, FINLAY BB. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae[J]. *Cell Host & Microbe*, 2007, 2(2): 119-129.
- [32] LIU JL, GAO YY, ZHOU J, TANG XY, WANG P, SHEN LW, CHEN SM. Changes in serum inflammatory cytokine levels and intestinal flora in a self-healing dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis murine model[J]. *Life Sciences*, 2020, 263: 118587.
- [33] MANAGLIA E, KATZMAN RB, BROWN JB, BARRETT TA. Antioxidant properties of mesalamine in colitis inhibit phosphoinositide 3-kinase signaling in progenitor cells[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2013, 19(10): 2051-2060.
- [34] LIU MG, LI SY, ZHANG Q, XU ZR, WANG JJ, SUN HX. Oral engineered *Bifidobacterium longum* expressing rhMnSOD to suppress experimental colitis[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 57: 25-32.
- [35] LI WY, ZHANG Y, CHEN MY, GUO XS, DING ZT. The antioxidant strain *Lactiplantibacillus plantarum* AS21 and *Clostridium butyricum* ameliorate DSS-induced colitis in mice by remodeling the assembly of intestinal microbiota and improving gut functions[J]. *Food & Function*, 2024, 15(4): 2022-2037.
- [36] LIU YR, DUAN H, CHEN Y, ZHANG CC, ZHAO JX, NARBAD A, TIAN FW, ZHAI QX, YU LL, CHEN W. Intraspecific difference of *Latilactobacillus sakei* in inflammatory bowel diseases: insights into potential mechanisms through comparative genomics and metabolomics analyses[J]. *iMeta*, 2023, 2(4): e136.
- [37] LI M, WU YQ, HU YX, ZHAO LP, ZHANG CH. Initial gut microbiota structure affects sensitivity to DSS-induced colitis in a mouse model[J]. *Science China Life Sciences*, 2018, 61(7): 762-769.
- [38] LI YT, LV LX, YE JZ, FANG DQ, SHI D, WU WR, WANG Q, WU JJ, YANG LY, BIAN XY, JIANG XW, JIANG HY, YAN R, PENG CG, LI LJ. *Bifidobacterium adolescentis* CGMCC 15058 alleviates liver injury, enhances the intestinal barrier and modifies the gut microbiota in D-galactosamine-treated rats[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2019, 103(1): 375-393.
- [39] MUNYAKA PM, SEPEHRI S, GHIA JE, KHAFIPOUR E. Carrageenan gum and adherent invasive *Escherichia coli* in a piglet model of inflammatory bowel disease:



- impact on intestinal mucosa-associated microbiota[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 462.
- [40] ZHOU YT, ZHI FC. Lower level of *Bacteroides* in the gut microbiota is associated with inflammatory bowel disease: a meta-analysis[J]. *BioMed Research International*, 2016, 2016: 5828959.
- [41] SIBAI M, ALTUNTAŞ E, YILDIRIM B, ÖZTÜRK G, YILDIRIM S, DEMIRCAN T. Microbiome and longevity: high abundance of longevity-linked Muribaculaceae in the gut of the long-living rodent *Spalax leucodon*[J]. *Omics*, 2020, 24(10): 592-601.
- [42] WU L, XIE XQ, LI Y, LIANG TT, ZHONG HJ, YANG LS, XI Y, ZHANG JM, DING Y, WU QP. Gut microbiota as an antioxidant system in centenarians associated with high antioxidant activities of gut-resident *Lactobacillus*[J]. *npj Biofilms and Microbiomes*, 2022, 8(1): 102.
- [43] SMITH BJ, MILLER RA, ERICSSON AC, HARRISON DC, STRONG R, SCHMIDT TM. Changes in the gut microbiome and fermentation products concurrent with enhanced longevity in acarbose-treated mice[J]. *BMC Microbiology*, 2019, 19(1): 130.
- [44] MEDINA-LARQUÉ AS, RODRÍGUEZ-DAZA MC, ROQUIM M, DUDONNÉ S, PILON G, LEVY É, MARETTE A, ROY D, JACQUES H, DESJARDINS Y. Cranberry polyphenols and agave agavins impact gut immune response and microbiota composition while improving gut barrier function, inflammation, and glucose metabolism in mice fed an obesogenic diet[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 871080.
- [45] WANG JL, HAN X, LI JX, SHI R, LIU LL, WANG K, LIAO YT, JIANG H, ZHANG Y, HU JC, ZHANG LM, SHI L. Differential analysis of intestinal microbiota and metabolites in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2022, 28(43): 6109-6130.
- [46] XU HM, HUANG HL, LIU YD, ZHU JQ, ZHOU YL, CHEN HT, XU J, ZHAO HL, GUO X, SHI W, NIE YQ, ZHOU YJ. Selection strategy of dextran sulfate sodium-induced acute or chronic colitis mouse models based on gut microbial profile[J]. *BMC Microbiology*, 2021, 21(1): 279.
- [47] LIU XX, ZHANG YH, LI WH, ZHANG BW, YIN J, LIUQI SJ, WANG J, PENG B, WANG S. Fucoidan ameliorated dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by modulating gut microbiota and bile acid metabolism[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(47): 14864-14876.