



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 罗伊氏粘液乳杆菌改善化疗性肠道黏膜损伤的代谢组学机制研究
作者： 万心茹，陈洁，袁梦如，桂仲璇，葛青弋，张梅
收稿日期： 2026-03-10
网络首发日期： 2026-05-08
引用格式： 万心茹，陈洁，袁梦如，桂仲璇，葛青弋，张梅. 罗伊氏粘液乳杆菌改善化疗性肠道黏膜损伤的代谢组学机制研究[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260507.1035.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

罗伊氏粘液乳杆菌改善化疗性肠道黏膜损伤的代谢组学机制研究

万心茹^{1,2}, 陈洁^{1,2}, 袁梦如^{1,2}, 桂仲璇³, 葛青弋^{1,2}, 张梅^{1,2,4}

(¹安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科, 合肥 230022; ²安徽医科大学中西医结合肿瘤中心, 合肥 230022; ³安徽医科大学第二附属医院肿瘤放疗科, 合肥 230061; ⁴安徽中医药大学研究生院, 合肥 230012)

摘要 目的 本研究旨在阐明罗伊氏粘液乳杆菌(*L. reuteri*)改善化疗性肠道黏膜损伤(CIMI)的代谢组学机制。**方法** 将 C57BL/6 小鼠随机分为对照组(Control)、模型组(Model)、*L. reuteri* 治疗组(*L. reuteri*), 每组 8 只。小鼠连续灌胃 *L. reuteri* (1×10^9 CFU/mL) 10 天, 自第 5 天起, Model 组和 *L. reuteri* 组小鼠连续 6 天腹腔注射 5-FU (65 mg/kg), 建立 CIMI 模型。观察并记录小鼠体质量变化、结肠长度等指标; 通过 H&E 染色观察并计算绒毛长度、隐窝深度, 评估肠道组织病理损伤; 利用 RT-qPCR 和免疫组织化学检测回肠组织中紧密连接蛋白 1 (ZO-1)、闭合紧密连接蛋白 (Occludin)、密封蛋白 4 (Claudin4) 及黏蛋白 1 (Muc1)、黏蛋白 2 (Muc2) 的表达水平, 以评估肠道屏障功能。此外, 采用非靶向代谢组学技术对各组小鼠盲肠内容物进行代谢谱分析及差异代谢通路富集分析。**结果** *L. reuteri* 干预明显缓解了 CIMI 小鼠体质量丢失 ($P < 0.001$) 及结肠缩短 ($P < 0.05$) 等一般症状, 有效减轻了回肠组织病理损伤, 并上调了 ZO-1、Occludin、Claudin4、Muc1 及 Muc2 的表达 ($P < 0.05$)。非靶向代谢组学分析显示, *L. reuteri* 治疗逆转了 CIMI 小鼠盲肠内容物的异常代谢谱, 使其趋向正常; 酰基肉碱和多不饱和脂肪酸等多种差异代谢物可能在 *L. reuteri* 治疗 CIMI 的过程中发挥重要作用; 这些差异代谢物主要富集在亚油酸代谢、色氨酸代谢以及不饱和脂肪酸生物合成等关键通路。**结论** 本研究揭示了 *L. reuteri* 通过调节肠道代谢谱, 特别是脂质和氨基酸代谢, 从而改善肠道屏障功能、减轻 CIMI, 为 CIMI 的防治提供了新的潜在策略。

关键词 罗伊氏粘液乳杆菌; 5-氟尿嘧啶; 非靶向代谢组学; 化疗性肠道黏膜损伤; 紧密连

2026-03-10 接收

项目基金: 国家自然科学基金项目(编号: 82574806); 安徽省高校协同创新项目(编号: GXXT-2023-078)

作者简介: 万心茹, 女, 硕士研究生;

张梅, 女, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 通信作者, E-mail: zhangmei@ahmu.edu.cn

接蛋白；脂代谢；氨基酸代谢

中图分类号 R 574.4

文献标志码 A

Study on the metabolomic mechanism of *Limosilactobacillus reuteri* in ameliorating chemotherapy-induced intestinal mucosal injury

Wan Xinru^{1,2}, Chen Jie^{1,2}, Yuan Mengru^{1,2}, Gui Zhongxuan³, Ge Qingyi^{1,2}, Zhang Mei^{1,2,4}

(¹Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Oncology Center, Anhui Medical University, Hefei 230022; ³Department of Radiation Oncology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, China; ⁴Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012)

Abstract Objective To investigate the metabolic mechanisms of *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) in alleviating chemotherapy-induced intestinal mucosal injury (CIMI). **Methods** C57BL/6 mice were randomly divided into the Control group, Model group, and *L. reuteri* treatment group (n = 8 per group). Mice in the *L. reuteri* group were intragastrically administered *L. reuteri* (1×10^9 CFU/mL) for 10 consecutive days. From day 5, mice in the Model and *L. reuteri* groups were intraperitoneally injected with 5-FU (65 mg/kg) for 6 consecutive days to establish a CIMI model. Body weight changes, colon length, and related indicators were recorded. Intestinal histopathological injury was assessed by H&E staining with measurement of villus height and crypt depth. The expression levels of zonula occludens-1 (ZO-1), Occludin, Claudin-4, Muc1, and Muc2 in ileal tissues were determined by RT-qPCR and immunohistochemistry to evaluate intestinal barrier function. In addition, untargeted metabolomics was performed on cecal contents from each group to analyze metabolic profiles and enrichment of differential metabolic pathways. **Results** *L. reuteri* intervention significantly alleviated body weight loss ($P < 0.001$) and colon shortening ($P < 0.05$) in CIMI mice, effectively reducing ileal tissue pathological damage, and upregulating the expression of ZO-1, Occludin, Claudin4, Muc1, and Muc2 ($P < 0.05$). Untargeted metabolomics analysis showed that *L. reuteri* treatment reversed the abnormal metabolic profile in the cecal contents of CIMI mice, bringing it closer to normal. Various differential metabolites, such as acylcarnitines and polyunsaturated fatty acids, might play an important role in *L. reuteri*-mediated alleviation of CIMI. These differential metabolites were primarily enriched in key pathways such

as linoleic acid metabolism, tryptophan metabolism, and unsaturated fatty acid biosynthesis.

Conclusion This study reveals that *L. reuteri* improves intestinal barrier function and alleviates CIMI by regulating the intestinal metabolic profile, particularly lipid and amino acid metabolism. It provides a novel potential strategy for the prevention and treatment of CIMI.

Key words *Limosilactobacillus reuteri*; 5-fluorouracil; non-targeted metabolomics; chemotherapy-induced intestinal mucosal injury; tight junction protein; lipid metabolism; amino acid metabolism

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82574806); The University Synergy Innovation Program of Anhui Province (No. GXXT-2023-078)

Corresponding author Zhang Mei, E-mail: zhangmei@ahmu.edu.cn

化疗性肠道黏膜损伤 (chemotherapy-induced intestinal mucosal injury, CIMI) 是化疗过程中常见不良反应, 尤多见于接受 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 治疗的患者^[1]。表现为严重腹泻、腹痛及营养不良, 不仅显著降低患者生活质量, 更常导致化疗减量、中断甚至终止, 直接影响抗肿瘤疗效与生存预后^[2]。目前, 针对 CIMI 尚无标准治疗策略^[3], 亟须探索新型干预手段。肠道菌群对修复黏膜损伤至关重要, 已有研究表明, 肠道中高丰度的乳杆菌属是避免放化疗肠损伤的关键因素, 然而, 不同菌株的功能及临床疗效存在显著差异, 且其潜在机制尚未完全明确, 亟须筛选更有效的益生菌并阐明其机制^[4-5]。作为乳杆菌属的重要成员, 罗伊氏粘液乳杆菌 (*Limosilactobacillus reuteri*, *L. reuteri*) 已被证实具有调节免疫、改善代谢等多种保护作用^[6-8]。肠道菌群主要通过代谢产物发挥生物学功能, 深入解析这些代谢产物对于理解益生菌作用机制至关重要^[9-11]。鉴于此, 本研究探讨 *L. reuteri* 对 5-FU 诱导的 CIMI 保护作用, 并结合盲肠内容物非靶向代谢组学分析其对肠道代谢谱的调控, 以筛选关键差异代谢物及相关通路, 阐明其缓解 CIMI 的潜在机制, 为益生菌在黏膜损伤治疗领域的应用提供新的理论依据与实验支持。

1 材料与方法

1.1 主要材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠, 7 周龄, 体质量 (20 ± 2) g, 共 24 只, 购自北京斯贝福生物技术有限公司[生产许可证号: SCXK (京) 2019-0010]。所有小鼠在安徽医科大学实验动物中心 SPF 级屏障环境下适应性饲养一周。饲养条件为温度 (22 ± 2) °C、相对湿度 (55

± 5) %，光照/黑暗周期 12 h/12 h，自由饮水及提供标准饲料。所有动物实验均严格遵循动物福利伦理原则，并经安徽医科大学动物伦理委员会审查与批准(伦理编号: LLSC20242491)。

1.1.2 主要试剂

5-FU (批号: 2101301, 天津金耀药业有限公司); 闭合紧密连接蛋白 (Occludin)、紧密连接蛋白 1 (zonula occludens-1, ZO-1) 抗体 (货号: ab216327、ab221547, 英国 Abcam 公司); 山羊抗兔 IgG-HRP (货号: GB23303, 武汉赛维尔生物科技有限公司); 粪便总 DNA 提取试剂盒[货号: DP328, 天根生化科技(北京)有限公司]; TRIzol 试剂 (货号: BS258A, 安徽白鲨生物科技有限公司); Hieff[®]qPCR SYBR Green Master Mix (No Rox) 试剂盒[货号: 11201ES03, 翌圣生物科技(上海)股份有限公司]; 罗伊氏粘液乳杆菌 (*L. reuteri*, 株号: BNCC186138, 购自北京 BeNa 菌种保藏中心), 该产品用途包括益生菌食品生产及改善肠道炎症。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与处理

在适应性饲养结束后, 将所有 C57BL/6 小鼠按照体质量随机分为 3 组: 空白对照组 (Control)、模型组 (Model) 和 *L. reuteri* 组, 每组 8 只。第 1~10 天, *L. reuteri* 治疗组小鼠每天灌胃 200 μ L *L. reuteri* 溶液 (1×10^9 CFU/mL), Control 组和 Model 组每天灌胃等体积的无菌 PBS, 第 5~10 天, Model 组和 *L. reuteri* 治疗组小鼠每日在灌胃 2 h 后腹腔注射 5-FU (65 mg/kg), Control 组则腹腔注射等体积的无菌 PBS。在最后 1 次注射 5-FU 24 h 后, 所有小鼠在禁食 12 h 后, 吸入 2% 异氟烷麻醉, 采用颈椎脱臼法处死, 迅速获取回肠组织、盲肠内容物和血清。回肠组织用 4% 多聚甲醛固定或液氮速冻保存; 盲肠内容物和血清立即置于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。

1.2.2 H&E 染色

将新鲜回肠组织迅速置于 4% 多聚甲醛中固定 24~48 h, 经梯度乙醇脱水、二甲苯透明后, 常规石蜡包埋。包埋组织块切片, 厚度为 4 μ m, 展片后烘烤过夜。按标准苏木精-伊红 (HE) 染色法进行染色。染色后, 使用光学显微镜 (型号: IX83, 日本 Olympus 公司) 观察并采集肠道组织形态图像。采用 Image-Pro Plus6.0 软件, 在每个小鼠样本中随机选取 4 个不重叠的视野, 每个视野测量至少 5 个完整绒毛的长度及其对应的隐窝深度。测量绒毛顶端到与隐窝汇合点的距离为绒毛长度; 两个相邻绒毛之间的凹陷深度为隐窝深度。

1.2.3 免疫组织化学染色

将石蜡包埋的回肠切片经二甲苯脱蜡和梯度乙醇水化。随后进行抗原高压修复。冷却后,

用 2% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶活性 10 min。使用含 10% 正常山羊血清的 PBS 缓冲液在室温下孵育 20 min。分别加入稀释的一抗：Occludin (1:200) 和 ZO-1 (1:500)，37 °C 湿盒孵育 60 min。用 PBS 清洗 3 次，每次 5 min。加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗 (1:200)，37 °C 孵育 20 min。PBS 清洗 3 次后，DAB 显色液显色，显微镜下控制显色时间。苏木精复染细胞核，脱水后中性树胶封片。使用光学显微镜 (型号：IX83，日本 Olympus 公司) 观察并采集图像。采用 Image-Pro Plus6.0 软件，在每个小鼠样本中随机选取 4 个不重叠的视野，通过测定阳性染色的累积光密度值 (integrated optical density, IOD)，定量分析 ZO-1 和 Occludin 蛋白的相对表达水平。

1.2.4 粪便 DNA 提取

在实验结束时，收集各组小鼠新鲜粪便样本，并立即置于 -80 °C 保存。参照粪便总 DNA 提取试剂盒说明书提取粪便总 DNA。提取的 DNA 用于后续 *L. reuteri* 的定量 PCR 分析。

1.2.5 总 RNA 提取和 RT-qPCR

使用 TRIzol 试剂参照说明书提取总 RNA。使用 Nanodrop 分光光度计 (型号：NanoDrop Eight，美国 Thermo Fisher Scientific 公司) 测定 RNA 纯度和浓度 (A_{260}/A_{280} 比值)，参照反转录试剂盒 (11151ES60，翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司) 说明书将总 RNA 逆转成 cDNA。根据 Hieff®qPCR SYBR Green Master Mix (No Rox) 试剂盒说明书，结合特定引物，根据 PCR 系统，进行 RT-qPCR。95 °C 预变性 5 min；40 个循环 (95 °C 10s, 60 °C 20 s, 72 °C 20 s)；终延伸 72 °C 5 min。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 mRNA 相对表达水平。引物序列详见表 1。

表 1 引物序列

Tab.1 Primer sequences

Gene symbol	Forward sequence (5'–3')	Reverse sequence (5'–3')
<i>ZO-1</i>	ACCCGAAACTGATGCTGTGGATAG	AAATGGCCGGGCAGAACTTGTGTA
<i>Ocln</i>	ATGTCCGGCCGATGCTCTC	TTTGGCTGCTCTTGGGTCTGTAT
<i>Cldn4</i>	GGAGGGCCTCTGGATGAACT	GATGCTGATGACCATAAGGGC
<i>Muc1</i>	CCCTATGAGGAGGTTTCGGC	GTGGGGTGACTIONTCTCCTAC
<i>Muc2</i>	AGGGCTCGGAACTCCAGAAA	CCAGGGAATCGGTAGACATCG
<i>L. reuteri</i>	GTGCTTGCACCTGATTGACG	CCATTGTGGCCGATCAGTCT
<i>18sRna</i>	AGTCCCTGCCCTTTGTACACA	CGATCCGAGGGCCTCACT

1.2.6 代谢组学样本的提取与处理

取 100 mg 液氮研磨的盲肠内容物样本，加入 500 μ L 的 80% (V/V) 甲醇水溶液，涡旋振荡，冰浴静置 5 min，于 4 $^{\circ}$ C、12 500 r/min 离心 20 min。取一定量的上清液，用质谱级水稀释至甲醇终含量为 53% (V/V)；再次于 4 $^{\circ}$ C、12 500 r/min 离心 20 min，收集上清液。将各实验样本等体积样本混匀作为质量控制样本。所有样本保存于 -80 $^{\circ}$ C，待液相色谱-质谱联用技术 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 分析。

样本分析采用液相色谱-质谱联用系统 (色谱仪: Vanquish UHPLC, 德国 Thermo Fisher 公司; 质谱仪: Q ExactiveTM HF/Q ExactiveTM HF-X/Orbitrap ExplorisTM 120/Orbitrap xplorisTM 480, 德国 Thermo Fisher Scientific 公司)。色谱条件: 色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH Amide Column (HILIC), 柱温: 40 $^{\circ}$ C, 流速: 0.2 mL/min, 流动相 A: 90% 乙腈, 5 mmol/L 醋酸铵, 流动相 B: 50% 乙腈, 5 mmol/L 醋酸铵流动相。梯度洗脱程序如下: 0~7 min, 98% A; 7~9 min, 0% A; 9~10 min, 98% A。

质谱条件: 采用电喷雾电离 (electrospray ionization, ESI) 模式, 同时进行正离子和负离子模式采集。扫描范围选择 m/z 100~1 500; ESI 源参数设置如下: 喷雾电压: 3.5 kV (正离子模式) 和 -2.8 kV (负离子模式); 鞘气流速: 35 psi; 辅助气流速: 10 L/min; 离子传输管温度: 320 $^{\circ}$ C; 离子导入射频电平: 60; 辅助气加热器温度: 350 $^{\circ}$ C。MS/MS 二级扫描采用数据依赖性扫描。

1.2.7 代谢组学数据处理与分析

原始 LC-MS 数据文件经 ProteoWizard 软件转换为 mzXML 格式。使用 XCMS 进行峰提取、峰对齐和峰定量。基于保留时间、质荷比 (m/z) 等参数, 生成代谢物定量矩阵。通过总峰面积归一化的方法实现数据矫正, 以消除系统误差。

代谢物鉴定与注释: 代谢物主要通过精确质量数、保留时间以及二级碎片谱 (MS/MS spectra) 与公共数据库 (HMDB、Metlin、MassBank 等) 进行匹配鉴定。已鉴定的代谢物使用 KEGG 数据库 (<https://www.kegg.jp/>) 和 LIPID Maps 数据库 (<https://www.lipidmaps.org/>) 进行注释。使用代谢组学数据处理软件 metaX 对数据进行初步处理。运用主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和偏最小二乘法判别分析 (partial least squares discriminant analysis, PLS-DA) 评估组间整体代谢轮廓差异。通过 PLS-DA 模型计算每个代谢物的变量投影重要性 (variable importance in the projection, VIP) 值。单变量统计分析采用 t 检验计算各代谢物在两组间统计学显著性, 并计算其差异倍数 (fold change, FC)。为控制假阳性率, P 值经过 Benjamini-Hochberg 法进行多重检验校正, 获得校正后的错误发现率

(false discovery rate, FDR)。最终筛选差异代谢物的标准为: VIP 值 >1 , 校正 P 值 (FDR) <0.05 , 且 $FC>1.2$ 或 $FC<0.833$ 。通路富集分析: 将筛选出的差异代谢物提交至 R 3.4.3、Python 3.5.0 软件进行 KEGG 通路富集分析, 以识别受影响的关键代谢通路。

1.3 统计学处理

所有定量数据均采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计学处理。数据结果以平均值 \pm 标准差表示。对于符合正态分布且方差齐性的两组间比较, 采用 t 检验。对于多组间比较, 采用单因素方差分析。双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 L. reuteri 改善 CIMI 小鼠的一般状况及体质量和结肠长度

实验流程如图 1A 所示。为确认 L. reuteri 在小鼠肠道中的定植情况以及 5-FU 对其丰度的影响, 采用 qPCR 检测小鼠粪便中的 L. reuteri 的相对含量。结果显示, 与 Control 组相比, Model 组小鼠粪便中 L. reuteri 相对丰度显著降低 (LSD- $t=3.508$, $P<0.001$), 提示 5-FU 化疗可能导致肠道内 L. reuteri 的丰度下降 (图 1B), 而 L. reuteri 治疗组小鼠粪便中 L. reuteri 的相对丰度较 Model 组升高 (LSD- $t=9.663$, $P<0.001$), 表明灌胃后 L. reuteri 成功定植。

实验过程中, Control 组小鼠表现正常, 形体匀称、反应灵敏、皮毛光滑柔顺、摄食及饮水情况良好、活动与精神状态正常。然而, Model 组小鼠活动减少、行动迟缓、毛发杂乱, 摄食及饮水减少, 并伴有粪便稀软或不成形。L. reuteri 治疗组小鼠的整体状态显著改善, 活动度及进食量均有所增加。

体质量变化结果显示, 在腹腔注射 5-FU 前, 所有实验组小鼠体质量逐渐增加。经过 6 天连续 5-FU 干预后, 在第 7~10 天, Model 组小鼠体质量较 Control 组降低 (LSD- $t=13.01$ 、 17.51 、 24.56 、 27.54 , 均 $P<0.001$) (图 1C), 造模结束后体质量丢失较多 (LSD- $t=38.22$, $P<0.001$) (图 1D) 而 L. reuteri 治疗组的体质量下降趋势得到显著缓解 (LSD- $t=5.642$ 、 6.337 、 8.689 、 9.350 , 均 $P<0.001$) (图 1C), 体质量丢失得到缓解 (LSD- $t=12.20$, $P<0.001$) (图 1D)。此外, 与 Control 组相比, Model 组小鼠结肠长度明显缩短 (LSD- $t=5.873$, $P<0.001$), 而 L. reuteri 干预后, 结肠长度的缩短现象得到明显改善, 显著长于 Model 组 (LSD- $t=4.417$, $P<0.05$) (图 1E)。上述结果表明, L. reuteri 干预可有效缓解 5-FU 诱导的 CIMI 小鼠的体质量减轻和肠道宏观损伤。

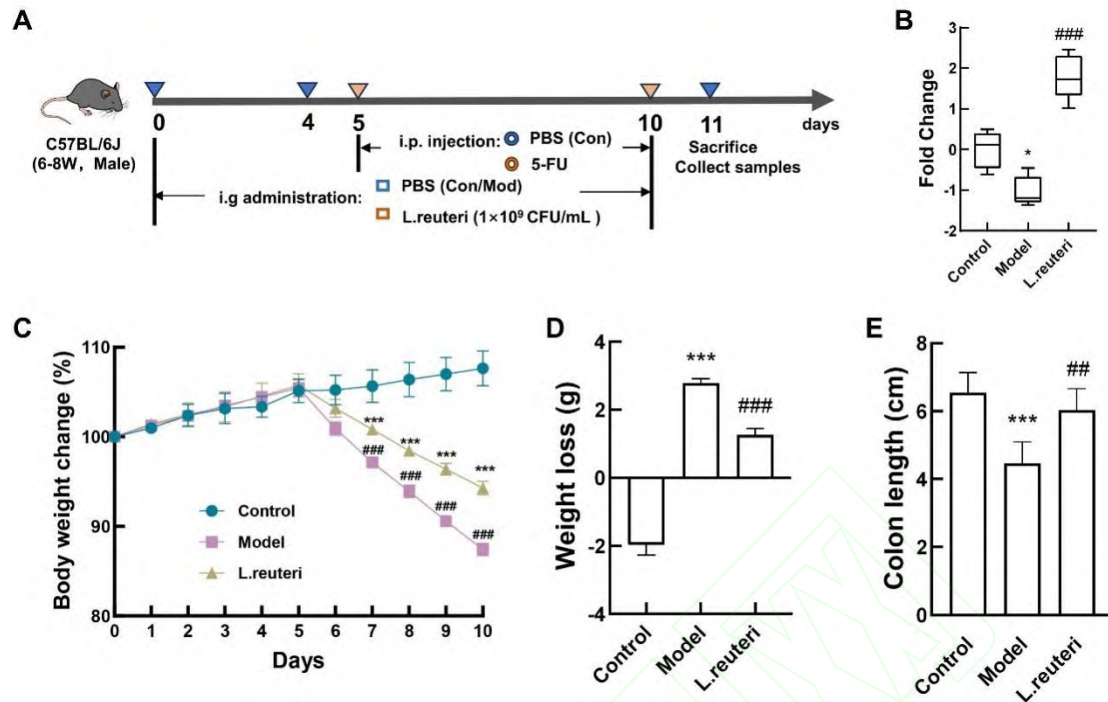


图 1 造模流程及 *L. reuteri* 对小鼠体质量和结肠长度的影响

Fig.1 Modeling procedure and the effects of *L. reuteri* on body weight and colon length of mice

A: Modeling process; B: Expression of *L.reuteri* in feces of mice in each group ($n=5$); C-E: Body weight changes, body weight loss, colon length of mice in each group ($n=6$); * $P<0.05$, *** $P<0.001$ vs Control group; ## $P<0.01$, #### $P<0.001$ vs Model group.

2.2 *L. reuteri* 改善 CIMI 小鼠的肠道组织病理学形态

为了评估 *L. reuteri* 对 CIMI 小鼠肠道病理损伤的改善作用，对各组小鼠回肠组织进行了 HE 染色。如图 2A 所示，Control 组回肠绒毛形态规则，结构清晰完整，固有层未见明显炎性细胞浸润，而 Model 组回肠组织呈现显著病理损伤，表现为绒毛结构不完整，长度明显缩短，隐窝结构严重受损，甚至部分溶解消失（黄色箭头所示），且肠绒毛固有层可见大量炎性细胞浸润（黑色箭头所示），表明存在严重的肠道炎症和结构破坏。*L. reuteri* 治疗组小鼠回肠的病理损伤明显减轻，表现为绒毛结构相对完整，绒毛长度有所恢复，隐窝结构损伤程度减轻，炎性细胞浸润也显著减少。

为了量化 *L. reuteri* 的保护作用，对回肠绒毛长度和隐窝深度进行了定量分析。结果显示，Model 组小鼠的绒毛长度低于 Control 组（LSD- $t=10.60$, $P<0.001$ ），而 *L. reuteri* 治疗组的绒毛长度较 Model 组恢复（LSD- $t=6.536$, $P<0.001$ ）（图 2B）。如图 2C 所示，与 Control 组相比，Model 组小鼠结肠隐窝高度显著降低（LSD- $t=3.912$, $P<0.01$ ）；*L. reuteri* 干预后，

隐窝高度较 Model 组明显回升 (LSD- $t=2.990, P<0.05$)。此外, 绒毛长度与隐窝深度比值 (V/C 比) 的结果也支持了上述发现 (图 2D): 表现为 Model 组 V/C 比值明显下降 (LSD- $t=10.23, P<0.001$), 而 *L. reuteri* 治疗组的 V/C 比值高于 Model 组 (LSD- $t=6.370, P<0.001$), 表明 *L. reuteri* 能有效改善 CIMI 小鼠的肠道形态学损伤。

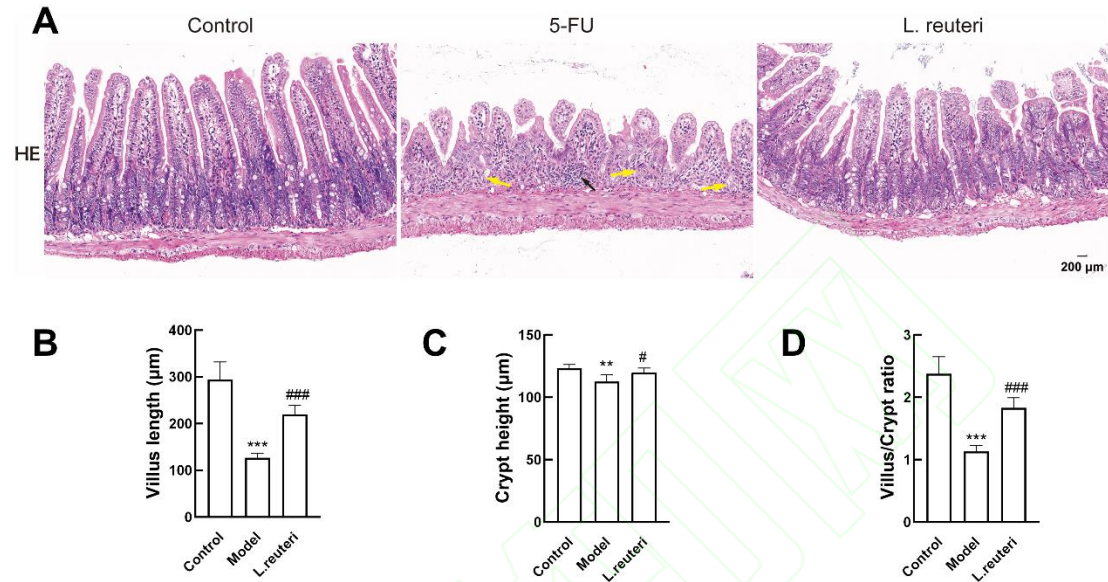


图 2 HE 染色代表性图像及绒毛-隐窝结构定量分析

Fig.2 HE staining images and quantitative analysis of intestinal villus-crypt structure

A: Representative HE-stained images of ileal tissues from mice in each group $\times 30$; B-D: Average intestinal villus length, average intestinal crypt height, ratio of average villus length to crypt height of mice in each group ($n=4-6$); ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs Control group; # $P<0.05$, ### $P<0.001$ vs Model group.

2.3 *L. reuteri* 促进 CIMI 小鼠的肠道屏障修复

RT-qPCR 结果显示, 与 Control 组相比, Model 组回肠中紧密连接蛋白 (*ZO-1* (LSD- $t=2.560, P<0.05$)、*Occludin* (LSD- $t=2.657, P<0.05$)、*Claudin4* (LSD- $t=4.118, P<0.01$) 和黏蛋白 (*Muc1* (LSD- $t=3.733, P<0.001$)、*Muc2* (LSD- $t=3.922, P<0.05$) 的 mRNA 表达水平均明显降低。然而, *L. reuteri* 治疗组小鼠的所有肠道屏障相关基因的 mRNA 表达水平均较 Model 组显著上调 (LSD- $t=2.481, 3.135, 2.165, 2.866, 2.337, P<0.05$), 表明 *L. reuteri* 能够改善 CIMI 引起的肠道屏障基因表达下调 (图 3A-3E)。

进一步通过免疫组织化学染色检测了回肠组织中 *ZO-1* 和 *Occludin* 蛋白的表达情况。在 Control 组小鼠回肠组织中, *ZO-1* 和 *Occludin* 蛋白在肠上皮细胞膜边缘呈清晰连续的棕黄色条带状表达。在 Model 组小鼠中, *ZO-1* 和 *Occludin* 表达显著减弱, 呈现不连续的、弱阳性

或点状染色，表明紧密连接结构遭到破坏，蛋白表达水平下降。与 Model 组相比，*L. reuteri* 治疗组则小鼠回肠组织中 ZO-1 和 Occludin 的蛋白染色强度显著增强，表达模式也部分恢复为连续条带状（图 3F）。定量分析显示，Model 组 ZO-1 和 Occludin 的 IOD 值显著低于 Control 组（LSD- $t=7.587$ 、 11.480 ，均 $P<0.001$ ），而 *L. reuteri* 治疗组的 IOD 值较 Model 组升高（LSD- $t=5.443$ 、 6.447 ， $P<0.01$ ），提示 *L. reuteri* 可有效恢复 CIMI 小鼠回肠紧密连接蛋白的表达（图 3G、3H）。

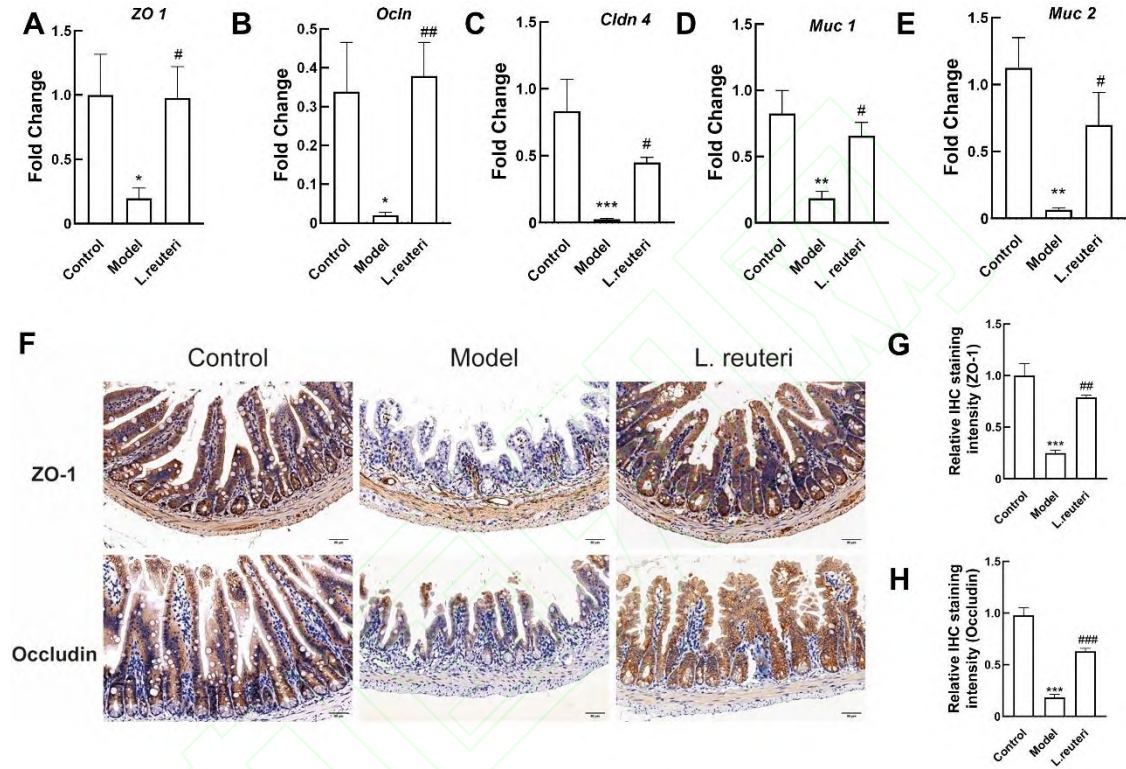


图 3 *L. reuteri* 对小鼠回肠屏障功能的影响

Fig. 3 The effects of *L. reuteri* on the ileal barrier function of mice

A-E: The mRNA expression levels of *ZO-1*, *Occludin*, *Claudin4*, *Muc 1* and *Muc2* in the ileal tissues of mice in each group ($n=5-7$); F: Representative IHC staining images of ileal tissues from each group $\times 40$; G-H: The relative expression intensities of ZO-1 and Occludin in IHC staining of each group ($n=3$); * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs Control group; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, ### $P<0.001$ vs Model group.

2.4 代谢组学分析

2.4.1 样本质控分析

为了评估代谢组学数据采集的质量和稳定性，我们对质量控制（quality control, QC）样本进行了相关性分析。如图 4 所示，在正离子和负离子模式下，所有 QC 样本间的 Pearson

相关系数均达到 0.99 以上（正离子模式：0.992~1.000；负离子模式：0.993~1.000）。质控样本间的高度聚集性及良好的相关性 ($r > 0.9$) 符合代谢组学质控标准，表明数据具有良好的重现性和可靠性，可用于后续的生物分析。

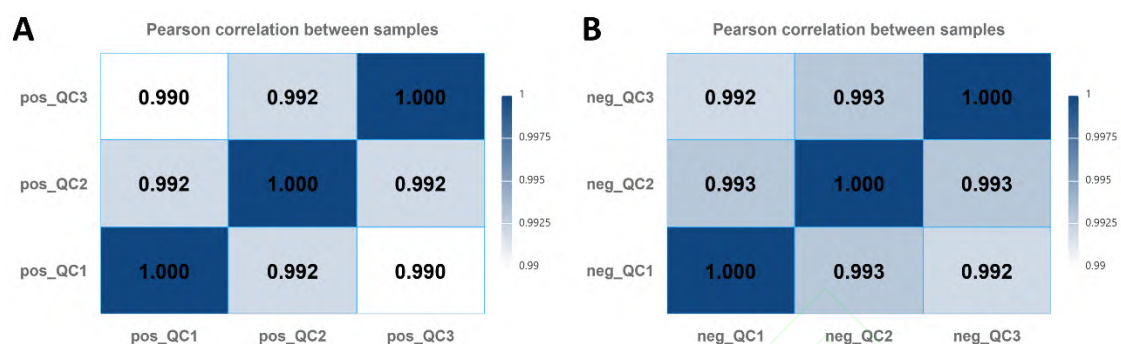


图 4 QC 样本相关性分析

Fig.4 Correlation analysis of QC samples

A: Positive ion mode of samples; B: Negative ion mode of samples.

2.4.2 代谢物 PCA 结果

为了初步评估各组小鼠盲肠内容物代谢谱的整体差异，进行了 PCA。结果显示，在正离子模式与负离子模式下，Control 组、Model 组和 L. reuteri 治疗组的样本点在 PCA 得分图中均呈现出明显的分离趋势，表明各组之间存在显著的整体代谢轮廓差异（图 5）。

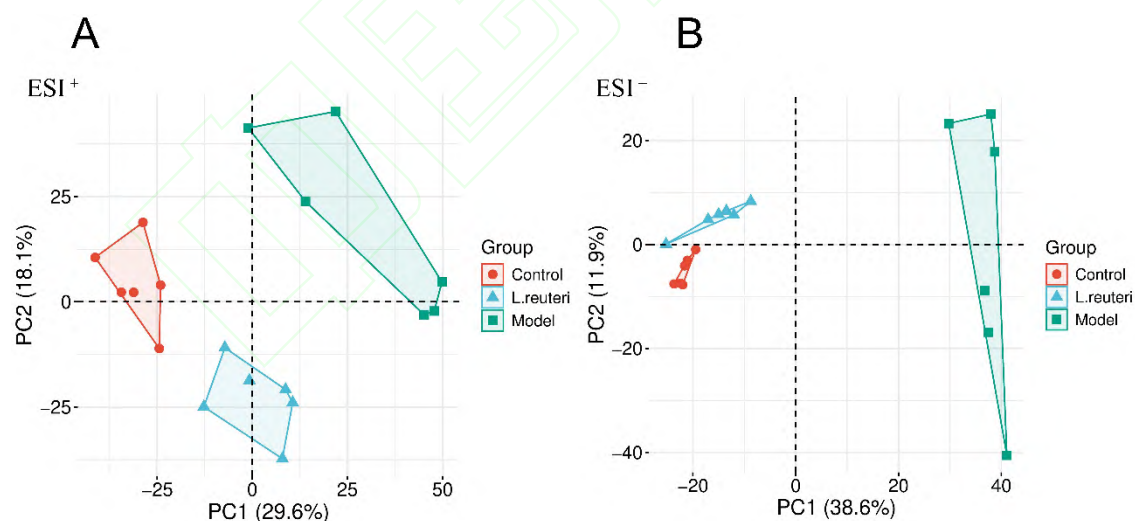


图 5 QC 样本 PCA 得分图

Fig.5 PCA score plots of QC samples

A: Score plot in positive ion mode; B: Score plot in negative ion mode.

2.4.3 差异代谢物筛选与聚类分析

对 Control 组、Model 组与 L. reuteri 治疗组中鉴定到的所有代谢物进行分类，并绘制饼

状图(图 6A)。结果显示,在盲肠内容物中,占比最高的代谢物类别是脂类和类脂类(34.21%),其次是有机酸及其衍生物(20.44%)和有机杂环化合物(15.87%)。

通过 PLS-DA 统计分析获得的重要参数及单变量统计分析,筛选出 *L. reuteri* 治疗组与 Model 组之间的差异代谢物。火山图(图 6B、6C)展示了正负离子模式下 *L. reuteri* 治疗组相对于 Model 组的差异代谢物分布。在正离子模式下,共筛选出 1 050 个差异代谢物,其中 443 个上调,607 个下调。在负离子模式下,共筛选出 929 个差异代谢物,其中 776 个上调,153 个下调。对这些差异代谢物进行层次聚类分析并绘制热图(图 6D、6E),结果显示 *L. reuteri* 治疗组和 Model 组的代谢谱存在显著差异,各组样本能够根据其代谢物丰度模式进行有效区分。

如表 2 所示,*L. reuteri* 干预显著调节了多种代谢物的水平。其中,与 Model 组相比,*L. reuteri* 治疗组小鼠盲肠内容物中的 5 β -胆烷酸、3,4-二甲基-5-戊基-2-咪喃癸酸、19(S)-羟基二十碳四烯酸、二十烯酸、(2E)-19-羟基十九碳-2-烯酸、廿四碳六烯酸、 α -甲氧基硬脂酸、胆甾烯酮、组氨酰-脯氨酰-天冬酰胺、(-)-11-羟基-9,10-二氢茉莉酮酸 11- β -D-葡萄糖苷、油烯基肉碱、缩序米仔兰 C、(11Z,14Z)-二十碳二烯酰肉碱、刺桐替定碱、肌酸、1-十九烷酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱、N-油酰甘氨酸、异前细胞松弛素、S-烯丙基巯基尿酸的含量水平显著下调。N-(甲氧基乙酰基)-4-羟脯氨酸、20-羧基花生四烯酸、帕利噻因氨基酸、诺塞利酸 B、N-甲酰基-蛋氨酸、N-L-亮氨酰基-L-异亮氨酸、L-缬氨酰基-L-丝氨酸、2,4-二羟基十七碳-16-炔-1-基乙酸酯、苯并氨酰丙氨酸、高瓜氨酸、N β -富马酰胺基-L-DAP-L-缬氨酸、对羟基苯乙酰基甘氨酸、L-缬氨酰-L-苯丙氨酸的含量水平显著上调。这些被调控的差异代谢物在 *L. reuteri* 治疗 CIMI 过程中可能发挥重要作用。

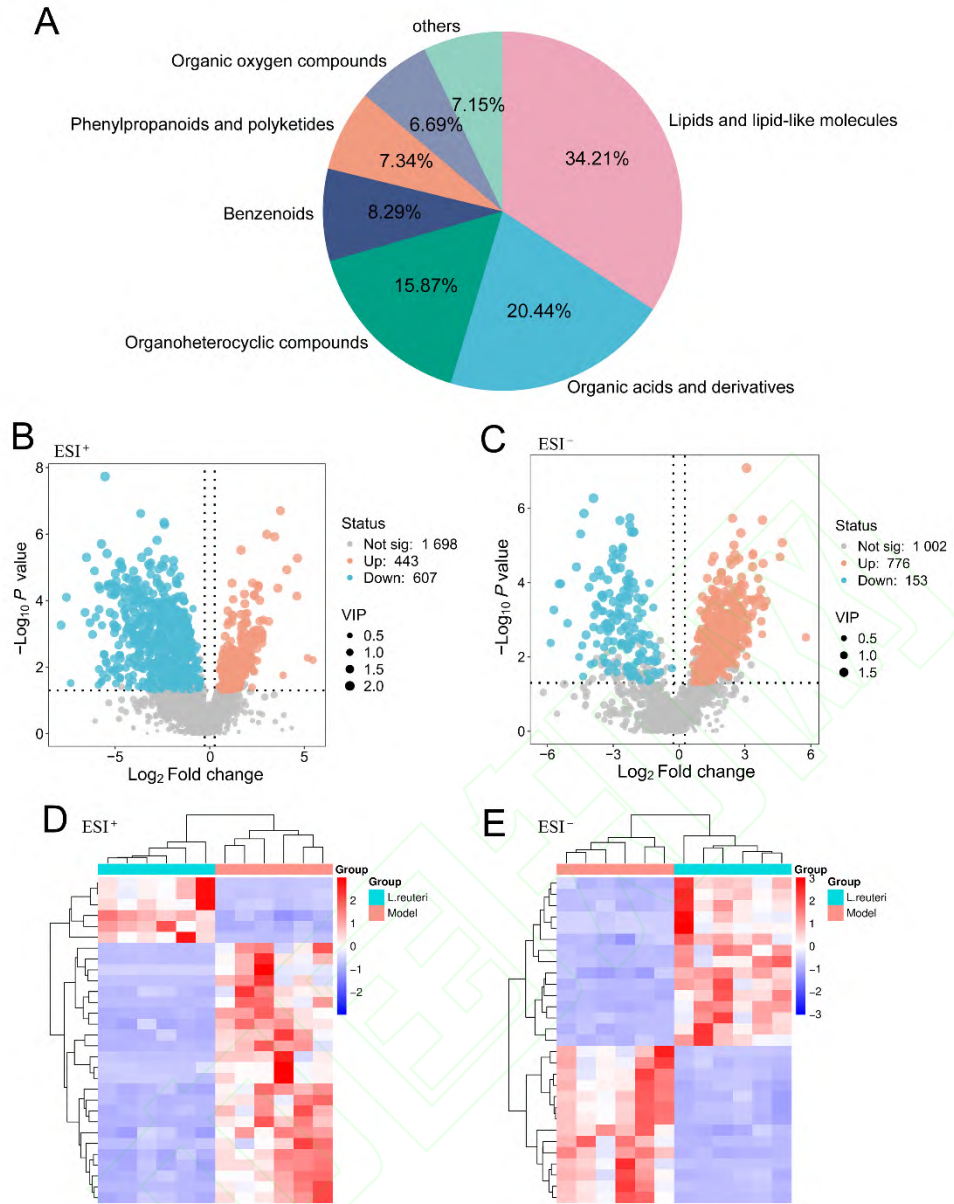


图 6 *L. reuteri* 对 CIMI 小鼠盲肠内容物差异代谢物的影响

Fig.6 The effects of *L. reuteri* on differential metabolites in cecal contents of mice with CIMI

A: Classification of metabolites; B-C: Volcano plots of differential metabolites between the *L.reuteri* group and the Control group; D-E: Cluster analysis of differential metabolites between the *L.reuteri* group and the Model group.

表 2 *L. reuteri* 组和 Model 组主要差异代谢物

Tab.2 The main differential metabolites between the *L. reuteri* group and the model group

Metabolite (Chinese name)	Metabolite	Molecular formula	VIP	<i>P</i> value	Trend (vs.Model)
5β-胆烷酸	5β-Cholanic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₂	1.64	1.39×10 ⁻⁶	↓
N-(甲氧基乙酰基)- 4-羟脯氨酸	N-(methoxyacetyl)-4- hydroxyproline	C ₈ H ₁₃ NO ₅	1.72	2.08×10 ⁻⁶	↑
3,4-二甲基-5-戊基- 2-呋喃癸酸	3,4-Dimethyl-5-pentyl-2- furanecanoic acid	C ₂₁ H ₃₆ O ₃	1.57	2.14×10 ⁻⁶	↓
20-羧基花生四烯酸	20-carboxy Arachidonic Acid	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	1.25	3.73×10 ⁻⁴	↑
帕利噻因氨基酸	Palythine	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₅	1.78	8.32×10 ⁻⁸	↑
19(S)-羟基二十碳四 烯酸	19S-HETE	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	1.48	1.81×10 ⁻⁶	↓
诺塞利酸 B	Norselic acid B	C ₂₉ H ₄₄ O ₄	1.51	1.88×10 ⁻⁶	↑
N-甲酰基-蛋氨酸	N-formylmethionine	C ₆ H ₁₁ NO ₃ S	1.66	4.64×10 ⁻⁶	↑
二十烯酸	Paullinic acid	C ₂₀ H ₃₈ O ₂	1.47	4.93×10 ⁻⁶	↓
N-L-亮氨酰基-L-异 亮氨酸	H-LEU-ILE-OH	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	1.56	8.46×10 ⁻⁶	↑
L-缬氨酰基-L-丝氨 酸	Valylserine	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	1.58	9.85×10 ⁻⁶	↑
(2E)-19-羟基十九碳- 2-烯酸	(2E)-19-Hydroxynonadec- 2-enoic acid	C ₁₉ H ₃₆ O ₃	1.42	1.13×10 ⁻⁵	↓
廿四碳六烯酸	Tetracosahexaenoic acid	C ₂₄ H ₃₆ O ₂	1.41	1.28×10 ⁻⁵	↓
2,4-二羟基十七碳- 16-炔-1-基乙酸酯	Avocadyne Acetate	C ₁₉ H ₃₄ O ₄	1.12	1.61×10 ⁻⁵	↑
苯并氨酰丙氨酸	Phenylalanylalanine	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃	1.57	1.75×10 ⁻⁵	↑
高瓜氨酸	Homocitrulline	C ₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	1.52	1.82×10 ⁻⁵	↑
α-甲氧基硬脂酸	2-Methoxyoctadecanoic	C ₁₉ H ₃₈ O ₃	1.45	1.98×10 ⁻⁵	↓

	acid					
Nβ- 富马酰胺基 -L- DAP-L-缬氨酸	Dapdiamide A	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₅	1.56	2.45×10 ⁻⁵	↑	
胆甾烯酮	Cholestenone	C ₂₇ H ₄₄ O	1.96	1.98×10 ⁻⁶	↓	
对羟基苯乙酰基甘 氨酸	p- Hydroxyphenylacetylglycin	C ₁₀ H ₁₁ NO ₄	1.96	3.02×10 ⁻⁶	↑	
组氨酰-脯氨酰-天冬 酰胺	e His Pro Asn	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ O ₅	1.74	3.38×10 ⁻⁶	↓	
(-)-11-羟基-9, 10-二 氢茉莉酮酸 11-β-D- 葡萄糖苷	(-)-11-Hydroxy-9,10- dihydrojasmonic acid 11- beta-D-glucoside	C ₁₈ H ₃₀ O ₉	1.95	3.38×10 ⁻⁶	↓	
油烯基肉碱	Oleylcarnitine	C ₂₅ H ₄₈ NO ₄	1.87	5×10 ⁻⁶	↓	
缩序米仔兰 C	Agelaiabbreviatin C	C ₂₄ H ₄₀ O ₂	1.94	5.03×10 ⁻⁶	↓	
(11Z,14Z)- 二十碳二 烯酰肉碱	(11Z,14Z)- Eicosadienoylcarnitine	C ₂₇ H ₄₉ NO ₄	1.65	7.32×10 ⁻⁶	↓	
刺桐替定碱	Erythratidine	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄	1.77	7.61×10 ⁻⁶	↓	
肌酸	Creatine	C ₄ H ₉ N ₃ O ₂	1.86	9.52×10 ⁻⁶	↓	
1-十九烷酰基-sn-甘 油-3-磷酸胆碱	1-Nonadecanoyl-sn- glycero-3-phosphocholine	C ₂₇ H ₅₆ NO ₇	1.75	9.61×10 ⁻⁶	↓	
N-油酰甘氨酸	N-oleoyl glycine	C ₂₀ H ₃₇ NO ₃	1.71	1.12×10 ⁻⁵	↓	
L-缬氨酰-L-苯丙氨 酸	L-Valyl-L-phenylalanine	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	1.49	1.18×10 ⁻⁵	↑	
异前细胞松弛素	Iso-precytochalasin	C ₂₈ H ₃₃ NO ₄	1.63	1.28×10 ⁻⁵	↓	
S-烯丙基巯基尿酸	S-Allylmercapturic acid	C ₈ H ₁₃ NO ₃ S	1.68	2.4×10 ⁻⁷	↓	

2.4.4 差异代谢物的 KEGG 分析

为深入阐明 *L. reuteri* 对 CIMI 小鼠肠道代谢的影响机制, 本研究对筛选出的差异代谢物

进行了 KEGG 通路富集分析。首先，基于 KEGG 数据库对正负离子模式下的差异代谢物进行分类分析，结果如图 7A 和 7B 所示，主要集中在氨基酸代谢、脂质代谢、核苷酸代谢以及其他次生代谢产物生物合成等大类。LIPID MAPS 对脂质差异代谢物进行了更详细的分类注释（图 7C、7D），结果显示多种胆汁酸和脂肪酸等与肠道菌群密切相关的脂质代谢物发生了显著改变。这些结果揭示了 *L. reuteri* 干预后小鼠盲肠内容物的代谢发生广泛变化。

KEGG 通路富集分析结果显示 *L. reuteri* 治疗组与 Model 组之间的差异代谢物显著富集于多个关键代谢通路（图 7E）。其中，与脂质代谢相关的通路包括亚油酸代谢、不饱和脂肪酸的生物合成等。此外，还富集到氨基酸代谢相关通路，如色氨酸代谢、D-氨基酸代谢等。更为重要的是，富集分析也揭示了与肠道炎症、细胞损伤及修复，以及宿主生理功能调控密切相关的通路，如细胞色素 P450 药物代谢、坏死性凋亡、铁死亡、氨基糖和核苷酸糖代谢、卵巢类固醇生成等。这些被调控的关键代谢通路及其中的差异代谢物，共同提示了 *L. reuteri* 在缓解 CIMI 中的多重潜在作用机制。

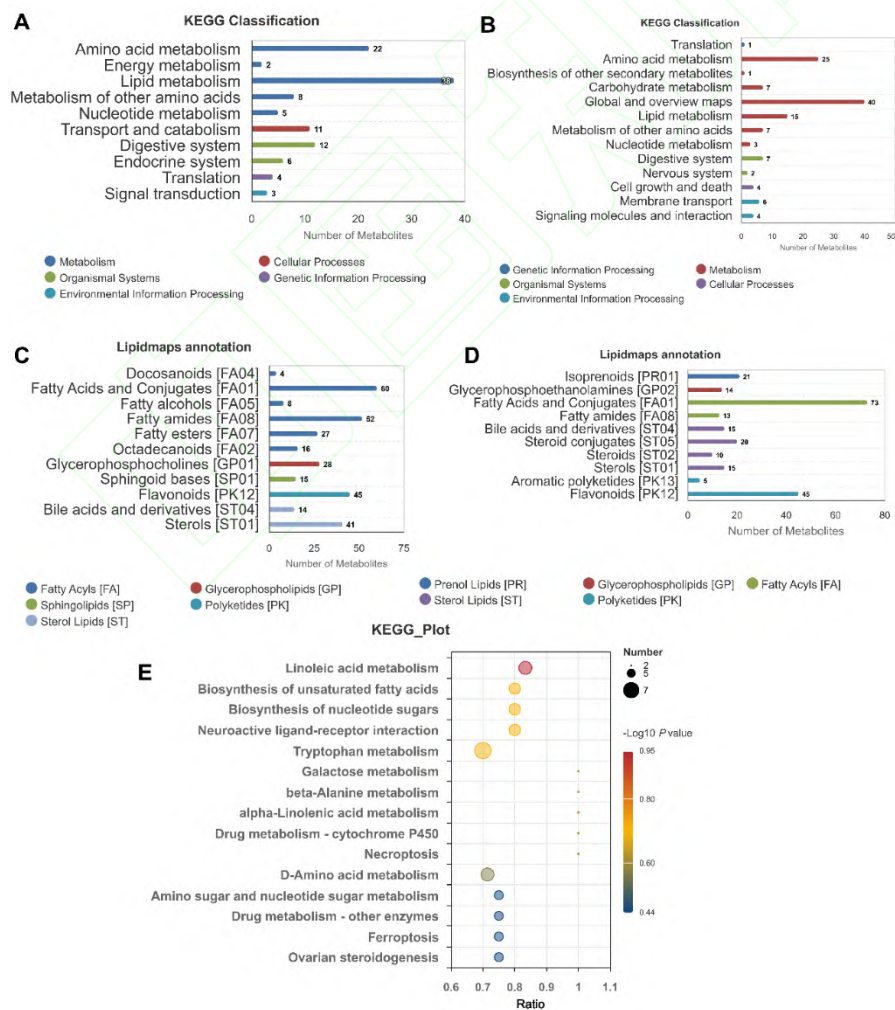


图 7 差异代谢物的 KEGG 通路富集分析

Fig.7 KEGG analysis of differential metabolites

A-B: Classification analysis of differential metabolites in positive (A) and negative (B) ion modes; C-D: LIPID MAPS classification annotation in positive (C) and negative (D) ion modes; E: KEGG enrichment bubble plot of differential metabolites between the *L. reuteri* group and the Model group.

3 讨论

化疗作为恶性肿瘤治疗的基石，常伴随 CIMI 这一严重并发症，显著影响患者的生活质量和治疗依从性。CIMI 与肠道菌群及其代谢产物紊乱密切相关^[12-13]。肠道菌群衍生的代谢物在维持肠道稳态、保护肠上皮屏障功能中发挥着重要作用^[14]。因此，通过调节肠道菌群或补充益生菌以缓解 CIMI，已成为当前研究热点^[15-17]。

L. reuteri 作为一种重要的益生菌，具有免疫调节、抗炎、改善代谢等多种生物学功能。尽管已有研究提示 *L. reuteri* 可能对多种肠道疾病具有保护作用^[18]，但其通过调节宿主-微生物代谢轴缓解 CIMI 作用机制，仍有待深入阐明。本研究利用 5-FU 诱导的 CIMI 小鼠模型，结合非靶向代谢组学技术，全面解析了 *L. reuteri* 对 CIMI 的保护作用及其对肠道代谢谱的调控效应，系统揭示其缓解 CIMI 的潜在机制。

L. reuteri 干预有效改善了 CIMI 小鼠体质量下降和结肠长度缩短情况，提示 *L. reuteri* 具有整体保护作用。H&E 分析显示，5-FU 导致的肠绒毛缩短在 *L. reuteri* 治疗后得到显著改善，表明 *L. reuteri* 能够促进受损肠道黏膜的结构和功能恢复。CIMI 的核心病理特征之一是肠道屏障功能受损，导致“肠漏”现象，进而引发炎症反应并加剧全身性并发症^[19]。本研究通过 RT-qPCR 和 IHC 检测发现，5-FU 显著下调了 ZO-1、Occludin、Claudin4、Muc1 和 Muc2 的表达，*L. reuteri* 干预能够显著逆转这些屏障功能相关分子的表达下降，提示其增强肠道紧密连接和黏液屏障的完整性。

为了深入探究 *L. reuteri* 作用的代谢调控网络，对小鼠盲肠内容物进行非靶向代谢组学分析。PCA 分析显示，Model 组与 Control 组的代谢谱存在显著差异，而 *L. reuteri* 组的代谢谱则呈现向 Control 组回归的趋势，这提示 5-FU 诱导了明显的肠道代谢紊乱，而 *L. reuteri* 能够有效纠正这些代谢异常。值得注意的是，差异代谢物筛选和 KEGG 通路富集分析揭示了脂质代谢和氨基酸代谢在 *L. reuteri* 缓解 CIMI 中具有重要作用。已有研究报道酰基肉碱水平的升高在体外和炎症性肠病小鼠肠道中均可促进致病生物体的生长^[20]。本研究结果显示，Model 组小鼠盲肠内容物中油烯基肉碱、(11Z,14Z)-二十碳二烯酰肉碱等酰基肉碱水平显著升高，而 *L. reuteri* 干预后其水平下调，提示 *L. reuteri* 可能通过降低有害酰基肉碱水平，改善微生态环境。此外，虽然某些多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 具有抗

炎作用，但过量或失衡的不饱和脂肪酸代谢产物也可能会诱导内质网应激，驱动肠道炎症的发生^[21]。炎症性肠病者粪便中常伴有 PUFAs 水平升高^[22]。本研究中，*L. reuteri* 给药后，盲肠内容物中 19(S)-羟基二十碳四烯和廿四碳六烯酸等 PUFAs 呈现下降趋势。这一结果提示，*L. reuteri* 可能通过降低其水平，恢复脂质代谢平衡。KEGG 通路富集分析进一步揭示，亚油酸代谢等脂质代谢通路显著富集，进一步印证了 *L. reuteri* 对肠道脂质代谢重编程的广泛影响。在氨基酸代谢方面，*L. reuteri* 在色氨酸代谢通路显著调节。肠道菌群在色氨酸代谢中发挥关键作用，其代谢产物如吲哚衍生物等对肠道免疫和屏障功能有重要影响。*L. reuteri* 可能通过调节色氨酸向这些有益代谢物的转化，或减少有害代谢物的产生。尽管本研究为 *L. reuteri* 改善 CIMI 提供了多方面证据，仍存在一些局限性。首先，本研究中 IHC 样本量为 3，后续研究可在更大样本量下进一步验证。此外，本研究揭示了 *L. reuteri* 调节的关键代谢物和通路，但未能深入验证这些关键代谢物的直接作用。后续需通过补充外源性代谢物等实验，进一步明确这些代谢产物在 *L. reuteri* 保护作用中的具体机制。

参考文献

- [1] Cristina V, Mahachie J, Mauer M, et al. Association of patient sex with chemotherapy-related toxic effects: a retrospective analysis of the PETACC-3 trial conducted by the EORTC gastrointestinal group[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(7): 1003-6. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1080.
- [2] He Y, Zheng J, Ye B, et al. Chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity: pathogenesis and current management[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 216: 115787. doi:10.1016/j.bcp.2023.115787.
- [3] Alcorta A, López-Gómez L, Capasso R, et al. Vitamins and fatty acids against chemotherapy-induced intestinal mucositis[J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 261: 108689. doi:10.1016/j.pharmthera.2024.108689.
- [4] Amiri Khosroshahi R, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, et al. Effect of probiotic supplementation on chemotherapy- and radiotherapy-related diarrhoea in patients with cancer: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses[J]. *Br J Nutr*, 2023, 130(10): 1754-65. doi:10.1017/s0007114523000910.
- [5] Liu Y, Qiao L, Liu H, et al. A commentary on 'The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis based on 23 randomized studies'[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(12): 4353-4. doi:10.1097/js9.0000000000000674.
- [6] Lee A H, Rodriguez Jimenez D M, Meisel M. *Limosilactobacillus reuteri* - a probiotic gut commensal with contextual impact on immunity[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2451088. doi:10.1080/19490976.2025.2451088.
- [7] Yue N, Zhao H, Hu P, et al. Real-world of *Limosilactobacillus reuteri* in mitigation of acute experimental colitis[J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 65. doi:10.1186/s12951-025-03158-8.
- [8] Ma Y, Zhong Y, Tang W, et al. *Lactobacillus reuteri* ZJ617 attenuates metabolic syndrome via microbiota-derived spermidine[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 877. doi:10.1038/s41467-025-56105-4.
- [9] Jin Z, Yang Y, Cao Y, et al. The gut metabolite 3-hydroxyphenylacetic acid rejuvenates

- spermatogenic dysfunction in aged mice through GPX4-mediated ferroptosis[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 212. doi:10.1186/s40168-023-01659-y.
- [10] Yang J, Liu S, Zhao Q, et al. Gut microbiota-related metabolite alpha-linolenic acid mitigates intestinal inflammation induced by oral infection with *Toxoplasma gondii*[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 273. doi:10.1186/s40168-023-01681-0.
- [11] 唐银佩, 朱正望, 朱平生, 等. 胆汁酸与肠道菌群互作在胆汁淤积发病和治疗中的作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2025, 60(3): 578-83. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.027.
- [11] Tang Y P, Zhu Z W, Zhu P S, et al. Role of bile acids-gut microbiota interaction in the pathogenesis and treatment of cholestasis[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2025, 60(3): 578-83. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.027.
- [12] Anderson C J, Boeckaerts L, Chin P, et al. Metabolite-based inter-Kingdom communication controls intestinal tissue recovery following chemotherapeutic injury[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(9): 1469-87.e9. doi:10.1016/j.chom.2024.07.026.
- [13] Lu M, Xie L, Yin S, et al. The gut microbial lipid metabolite 14(15)-EpETE inhibits substance P release by targeting GCG/PKA signaling to relieve cisplatin-induced nausea and vomiting in rats[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2024, 34(9): 1769-77. doi:10.4014/jmb.2403.03044.
- [14] Li L, Yang Z, Yi Y, et al. Gut microbiota and radiation-induced injury: mechanistic insights and microbial therapies[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2528429. doi:10.1080/19490976.2025.2528429.
- [15] Zhao Z, Sun M, Cui X, et al. *Bacillus coagulans* MZY531 alleviates intestinal mucosal injury in immunosuppressive mice via modulating intestinal barrier, inflammatory response, and gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 11181. doi:10.1038/s41598-023-38379-0.
- [16] Li Z, Xing J, Ma X, et al. An orally administered bacterial membrane protein nanodrug ameliorates doxorubicin cardiotoxicity through alleviating impaired intestinal barrier[J]. *Bioact Mater*, 2024, 37: 517-32. doi:10.1016/j.bioactmat.2024.03.027.
- [17] Yan X, Lin X, Wu J, et al. Mitigation of chemotherapy-induced gut dysbiosis and diarrhea by supplementation with heat-killed *Bacteroides fragilis*[J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 408. doi:10.1186/s12916-025-04233-5.
- [18] Ragan M V, Wala S J, Goodman S D, et al. Next-generation probiotic therapy to protect the intestines from injury[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 863949. doi:10.3389/fcimb.2022.863949.
- [19] Robles-Vera I, Jarit-Cabanillas A, Brandi P, et al. Microbiota translocation following intestinal barrier disruption promotes Mincle-mediated training of myeloid progenitors in the bone marrow[J]. *Immunity*, 2025, 58(2): 381-96.e9. doi:10.1016/j.immuni.2024.12.012.
- [20] Lemons J M S, Conrad M, Tanes C, et al. Enterobacteriaceae growth promotion by intestinal acylcarnitines, a biomarker of dysbiosis in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(1): 131-48. doi:10.1016/j.jcmgh.2023.09.005.
- [21] Schwärzler J, Mayr L, Vich Vila A, et al. PUFA-induced metabolic enteritis as a fuel for Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(6): 1690-704. doi:10.1053/j.gastro.2022.01.004.
- [22] Vich Vila A, Hu S, Andreu-Sánchez S, et al. Faecal metabolome and its determinants in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2023, 72(8): 1472-85. doi:10.1136/gutjnl-2022-328048.