

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20240229006

唾液乳杆菌 Li01 对苯并芘诱导长爪沙鼠胃炎的改善作用研究

黄逸伦¹, 陈云祥², 王功怡³, 周 毅³, 陶 越⁴, 张思盈³, 黄卫新⁵, 朱 莲^{6*}

(1. 温州医科大学阿尔伯特学院, 温州 325035; 2. 杭州医学院安全性评价研究中心, 杭州 310053;
3. 杭州医学院检验医学院, 生物工程学院, 杭州 310053; 4. 杭州医学院信息工程学院, 杭州 310053;
5. 绍兴同创生物科技有限公司, 绍兴 312000; 6. 杭州医学院基础医学与法医学院, 杭州 310053)

摘 要: **目的** 建立苯并芘[benzo(a)pyrene, BaP]长时间诱导的长爪沙鼠胃炎模型, 并探究唾液乳杆菌 Li01 对该模型的影响。**方法** SPF 级健康长爪沙鼠 45 只起初分为 2 组: 正常对照组(NC, 18 只)和模型组(BaP, 27 只), 通过 BaP 灌胃造模 32 周后, 从模型组中随机分出 9 只作为第 3 组(BaP-Li01 组), 用唾液乳杆菌 Li01 干预 4 周, 期间记录不同组别长爪沙鼠毛发, 体重等生长指标, 第 40 周利用外周血彗星实验、流式细胞仪检测和组织病理切片探究 BaP 和唾液乳杆菌 Li01 对长爪沙鼠机体的影响。**结果** 经 BaP 灌胃后, BaP 组长爪沙鼠毛发凌乱无光泽, 出现耸毛、脱毛现象, 而正常对照组长爪沙鼠毛发浓密光滑; 另相比较于模型组, 经唾液乳杆菌 Li01 干预后的 BaP-Li01 组长爪沙鼠毛发状况有所好转, 接近正常对照组。与正常对照组相比, BaP 组长爪沙鼠体重增长幅度明显变小, 16 周后甚至小幅下降, 经唾液乳杆菌 Li01 干预后, BaP-Li01 组长爪沙鼠体重逐渐恢复。彗星实验和流式细胞凋亡检测发现, BaP 摄入会造成长爪沙鼠细胞 DNA 损伤, 而唾液乳杆菌 Li01 干预后可以改善、修复其损伤。病理学组织切片检查结果表明, BaP 可诱发长爪沙鼠慢性胃炎, 而唾液乳杆菌 Li01 的干预有助于胃炎的改善和修复。**结论** BaP 灌胃可成功建立长爪沙鼠的胃炎模型, 而唾液乳杆菌 Li01 对其损伤有一定改善和修复作用。本研究为应用唾液乳杆菌 Li01 改善和修复胃炎提供了新思路。

关键词: 苯并芘; 长爪沙鼠; 胃炎模型; 唾液乳杆菌 Li01

Study on the improving effect of *Ligilactobacillus salivarius* Li01 on gastritis induced by benzo(a)pyrene in Mongolian gerbils

HUANG Yi-Lun¹, CHEN Yun-Xiang², WANG Le-Yi³, ZHOU Yi³, TAO Yue⁴,
ZHANG Si-Ying³, HUANG Wei-Xin⁵, ZHU Lian^{6*}

(1. Alberta Institute, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; 2. Center for Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310053, China; 3. School of Laboratory Medicine and Bioengineering, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310053, China; 4. School of Information Engineering, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310053, China; 5. Shaoxing Tongchuang Biotechnology Co., Ltd., Shaoxing 312000, China; 6. School of Basic Medicine and Forensic Medicine, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310053, China)

基金项目: 浙江省公益技术应用研究资助项目(LGD22H160012)、浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY730)、浙江省中医药科技计划项目(2023ZL358)

Fund: Supported by the Basic Public Welfare Research Program of Zhejiang Province (LGD22H160012), the Medical Science and Technology Project of Zhejiang Province (2022KY730), and the Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project (2023ZL358)

***通信作者:** 朱莲, 高级实验师, 主要研究方向为微生物。E-mail: 2020000043@hmc.edu.cn

***Corresponding author:** ZHU Lian, Senior Engineer, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310053, China. E-mail: 2020000043@hmc.edu.cn

ABSTRACT: Objective To establish a long-term benzo(a)pyrene (BaP)-induced gastritis model in *Mongolian gerbils* and investigate the effects of *Ligilactobacillus salivarius* Li01 on this model. **Methods** A total of 45 SPF healthy *Mongolian gerbils* were initially divided into 2 groups: The normal control group (NC, $n=18$), and the model group (BaP, $n=27$). After 32 weeks of BaP gavage to induce gastritis, 9 gerbils were randomly selected from the model group to form a third group (BaP-Li01 group), which was orally administered Li01 for 4 weeks. During the experiment, growth indicators such as fur condition and body weight of *Mongolian gerbils* in different groups were recorded. In the 40th week, the peripheral blood comet assay, flow cytometry analysis, and histopathological examination were conducted to investigate the effects of BaP and Li01 on *Mongolian gerbils*. **Results** After BaP gavage, gerbils in the BaP group exhibited disheveled and dull fur with signs of piloerection and hair loss, whereas gerbils in the normal control group had dense and smooth fur. Compared to the model group, the BaP-Li01 group treated with *Ligilactobacillus salivarius* Li01 showed an improvement in the fur condition, approaching that of the normal control group. The weight gain of gerbils in the BaP group was significantly reduced compared to the normal control group, with even a slight weight loss after 16 weeks. After treatment with *Ligilactobacillus salivarius* Li01, the body weight of *Mongolian gerbils* in the BaP-Li01 group gradually recovered. Comet assay and flow cytometry apoptosis detection revealed that BaP gavage caused DNA damage in *Mongolian gerbil* cells, which was ameliorated and repaired following *Ligilactobacillus salivarius* Li01 intervention. Histopathological examination results indicated that BaP could induce chronic gastritis in *Mongolian gerbils*, while intervention with Li01 contributed to the improvement and repair of gastritis. **Conclusion** BaP gavage can successfully establish a gastritis model in *Mongolian gerbils*, while *Ligilactobacillus salivarius* Li01 demonstrates a protective and reparative effect on BaP-induced damage to a certain extent. This study provides a new perspective for the application of *Ligilactobacillus salivarius* Li01 in improving and repairing gastritis.

KEY WORDS: benzo(a)pyrene; *Mongolian gerbils*; gastritis model; *Ligilactobacillus salivarius* Li01

0 引言

苯并芘[benzo(a)pyrene, BaP]是一组含有 5 个苯环的多环芳烃^[1], 广泛存在于熏制、烘烤和煎炸的食物、汽车尾气、工业废气中^[2]。人体可通过摄食受 BaP 污染的食物或空气进入人体内^[3-4], 引发胃炎、肺炎等炎症, 严重的还会导致基因突变, 甚至发展为癌^[5]。目前临床上治疗胃炎的方法主要采用药物, 中医干预, 甚至手术等, 但效果不佳。近年来, 营养疗法作为一种辅助治疗方式已经被众多研究证明会影响疾病的进程, 由于其更易被患者接受, 因此具有重要的研究价值^[6]。而益生菌是指当机体摄入足够量, 一定时间后可以对宿主发挥有益作用的一类活的微生物^[7], 因其具有抗炎、抗氧化、增强免疫、调节肠道菌群并修复肠道屏障等功能已经被广泛用于疾病的辅助治疗之中^[8-11], 但有关益生菌补充和胃炎改善的研究证据仍不充足。SHI 等^[12]前期研究发现唾液乳杆菌 Li01 (*Ligilactobacillus salivarius* Li01)具有优秀的抗炎、减轻组织异常、防止体重减轻等益生功能, 提示该益生菌对胃炎可能具有一定的改善作用, 但缺乏相应研究。

既往研究表明 BaP 可以成功诱导小鼠胃炎模型^[13-14], 但小鼠模型存在胃病变与人类相似度较低, 寿命短, 胃组

织量较小, 不适合长期观察等缺点; 而 GFP 转基因小鼠胃炎模型的构建也存在着饲养条件苛刻、饲养成本高、实验操作受限、管理难度大等缺陷^[15]。但长爪沙鼠具有自然患胃炎很少; 病理组织学变化较明显; 胃病变与人类最相似, 可发生萎缩性胃炎、溃疡、肠化生和胃癌; 寿命较小鼠长, 适合长期观察; 胃组织量较小鼠大, 适合直接进行组织学检查等优点, 可以在一定程度上弥补以上不足^[16-19]。因此, 本研究旨在建立 BaP 诱导的长爪沙鼠胃炎模型, 并探究唾液乳杆菌 Li01 对此模型长爪沙鼠一般生存状态、体重、外周血淋巴细胞 DNA 损伤、胃黏膜损伤等影响, 从而较全面地评价唾液乳杆菌 Li01 的益生特性, 以为益生菌资源的开发利用提供实验材料及科学数据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

唾液乳杆菌 Li01 (1×10^{11} CFU/g, 绍兴同创生物科技有限公司); BaP(纯度 99.9%, 上海易博远生物科技有限公司); 彗星电泳法检测细胞损伤试剂盒(江苏凯基生物有限公司); 小鼠淋巴细胞分离液(广州顺豪生物科技有限公司); Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司); 甲醛、无水乙醇(分析纯, 上海凌峰化

学试剂有限公司);二甲苯(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 仪器与设备

BSA223S 电子天平[感量 0.1 mg,赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];Centrifuge 5702 高速台式离心机(德国艾本德股份公司);HYCD-205 海尔医用冷藏冷冻箱(海尔生物医疗股份有限公司);CX31RTSF 生物显微镜(日本 OLYMPUS 公司);Mini-sub Cell GT 水平电泳槽、PowerPac HC 电泳仪(美国伯乐公司);BS-1500L 电子天平(感量 0.001 g,启东友铭衡器有限公司);Leica-ASP300S 脱水机、Leica HistoCore Arcadia H/C 组织包埋机、Leica RM2235 切片机、Leica HI1210 摊片机、Leica HI1220 烤片机、Leica ST5010 自动染色机、Leica CV5030 封片机、LEICA-DM-2500 荧光显微镜(德国 Leica 公司);80i 荧光显微镜(日本尼康公司)。

1.3 动物实验设计

SPF 级健康 2 月龄雄性长爪沙鼠 45 只,体重(50 ± 10) g,购自于杭州医学院动物中心[生产许可证编号 SCXK(浙)2019-0002,使用许可证编号(浙)2019-0011],适应性喂养 1 周后,随机分为 2 组,第 1 组为正常对照组(NC,18 只),第 2 组为模型组(BaP,27 只)。所有长爪沙鼠在每次灌胃前禁食、禁水 12 h,灌胃后再禁食、禁水 4 h。第 2 组 BaP(质量浓度:5 mg/mL)灌胃,0.5 mL/只/次,每周 2 次,连续灌胃 4 周,第 1 组用 0.9%的生理盐水代替。BaP 混悬液的浓度、配制以及灌胃频率参照党海珍等^[20]的方法。第 1、2 组灌胃后于第 16 周(每组选取 3 例)和第 32 周(每组选取 6 例)分别处死实验动物,取出胃组织,观察病理学改变,判定胃炎模型建立情况。第 32 周,确定 BaP 胃炎模型建立后,从第 2 组中随机选取 9 例作为第 3 组(BaP-Li01 组),进行唾液乳杆菌 Li01(浓度: 5×10^{10} CFU/mL)灌胃修复,1 mL/只/次,连续 4 周,每周 5 次^[12],第 1、2 组用 0.9%的生理盐水代替。

1.4 长爪沙鼠一般生存状况观察与体重测定

1.4.1 长爪沙鼠一般生存状况的观察

实验开始后每周进行长爪沙鼠状态的观察,包括不同组别之间长爪沙鼠毛发、精神情况、体型的变化。

1.4.2 长爪沙鼠体重的测定

实验开始前称量一次长爪沙鼠体重,实验开始后每 2 周称量一次,并做好记录。

1.5 长爪沙鼠外周血细胞 DNA 损伤检测

实验开始后第 40 周,各组剩余长爪沙鼠眼眶取血,提取外周血淋巴细胞做彗星实验,查看细胞 DNA 损伤情况。方法按江苏凯基生物有限公司提供的彗星电泳法检测细胞损伤试剂盒及其说明书进行。数据分析通过 CASP 软件,测量得出尾长,彗星长,尾距,Olive 尾距,尾部 DNA

占比。根据彗星尾部 DNA 占比,将损伤分为 5 个等级^[21]:0 级: <5%,无损伤,细胞无拖尾;I 级: 5%~20%,低度损伤,有少量拖尾;II 级: 20%~40%,中度损伤,出现明显拖尾;III 级: 40%~95%,高度损伤,出现严重拖尾;IV 级: >95%重度损伤,成为片段。据此,对各实验组细胞的损伤程度进行评价。

1.6 流式细胞分析仪检测细胞凋亡

实验开始后第 40 周,各组剩余长爪沙鼠眼眶取血,提取淋巴细胞用于流式细胞分析仪检测细胞凋亡情况,操作依据上海碧云天生物技术有限公司的 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒及说明书进行。

1.7 组织切片病理学

BaP 灌胃 16 周后,第 1、2 组各取 3 例;BaP 灌胃 32 周后,第 1、2 组各取 6 例;BaP 灌胃后 40 周,第 1、2、3 组各取 9 例,均禁食 24 h,禁水 12 h 后处死实验动物,取出胃组织,放入 4%的甲醛固定液中,送杭州医学院安全评价中心进行苏木精-伊红染色及病理检查。依据中华医学会消化病学会 2000 年全国慢性胃炎研讨会共识意见标准^[22]诊断,0 级为正常胃黏膜,1 级为慢性炎症(+),2 级为慢性炎症(++)以上,3 级为出现萎缩性胃炎,4 级为出现不典型增生和癌变。

1.8 数据统计与分析

采用 SPSS 27.0.1 进行统计学分析,Origin 64 进行绘图,实验数据结果以平均值 $\pm$ 标准偏差的形式表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 长爪沙鼠一般生存状况观察与体重测定结果

2.1.1 长爪沙鼠一般生存状况观察

各组长爪沙鼠的一般情况如图 1 及表 1 所示。NC 组始终毛发浓密,有光泽,精神状态佳,活跃,肛周干净,体型相对较胖;BaP 组出现严重脱毛、耸毛,毛发凌乱无光泽,精神状态较差,呆滞,抖动,行动不稳,对外界声音刺激反应能力明显下降,肛周有污垢,体型相对瘦弱;经唾液乳杆菌 Li01 灌胃之后,BaP-Li01 组长爪沙鼠肛周逐渐恢复干净,进食正常,毛发、精神状态、体型等均有明显改善和修复。一般生存状况观察的结果表明,唾液乳杆菌 Li01 能在一定程度上改善 BaP 灌胃对长爪沙鼠造成的影响。这是因为益生乳杆菌具有潜在地促进营养物质消化吸收的作用^[23-25],其主要从消化道上部未消化的碳水化合物中获取能量,它们吸收利用糖类,通过发酵在小肠中产生短链脂肪酸等代谢产物,包括乙酸,丙酸,丁酸等。也有研究表明,益生乳杆菌能改善胃肠道,对腹泻、便秘、肠炎等胃肠道疾病也具有良好的功效^[26-27]。

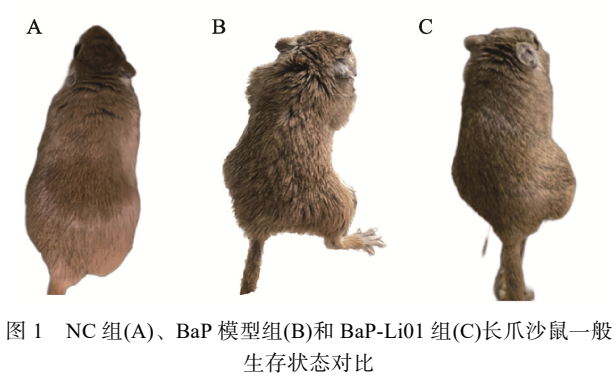


图 1 NC 组(A)、BaP 模型组(B)和 BaP-Li01 组(C)长爪沙鼠一般生存状态对比

Fig.1 Comparison of general survival status of Mongolian gerbils in the NC group (A), BaP model group (B), and BaP- Li01group (C)

表 1 各组长爪沙鼠一般情况(n=9)				
Table 1	Comparison of general survival status of Mongolian gerbils in each group (n=9)			
	毛发	精神状态	肛周	体型
NC 组	浓密, 有光泽	佳	干净	肥硕
BaP 组	严重脱毛、耸毛, 凌乱且无光泽	差	有污垢	瘦弱
BaP-Li01 组	接近正常	接近正常	干净	正常

2.1.2 长爪沙鼠体重测定结果

各组长爪沙鼠体重如图 2 所示。NC 组长爪沙鼠体重呈现稳定增长的趋势, BaP 组在第 16 周前也呈现增长的趋势, 但增长的幅度小于对照组, 这与 BaP 组长爪沙鼠在灌胃期间出现腹泻症状有关。在第 16 周后, BaP 组长爪沙鼠体重呈现不增反降的趋势, 推测为长爪沙鼠患胃炎所致, 病理切片的检测结果也证实了这一推测。BaP-Li01 组在唾液乳杆菌 Li01 干预后, 与 BaP 组相比, 体重呈现小幅度增长, 这与 SHI 等^[12]的研究结果一致, 唾液乳杆菌 Li01 具有防止体重减轻及增重的功效。

2.2 长爪沙鼠外周血淋巴细胞 DNA 损伤检测结果

图 3 为各组长爪沙鼠外周血淋巴细胞在荧光显微镜下拍摄的图片(200×)。NC 组细胞核边缘清楚, 呈圆形, 无拖尾现象; BaP 组损伤的 DNA 片段从细胞核中移出, 呈现明显彗星形分布, 形似“彗星”; BaP-Li01 组只有其中部分细胞出现拖尾现象, 与 BaP 组相比, 细胞损伤程度明显好转。图 4 为各组运用 CASP 软件进行分析的情况展示图, 紫色区域为彗星尾。

依据随机原则, 对各实验组计数约 100 个细胞, 对每个细胞分别进行彗星尾长、Olive 尾距和彗星尾部 DNA 含

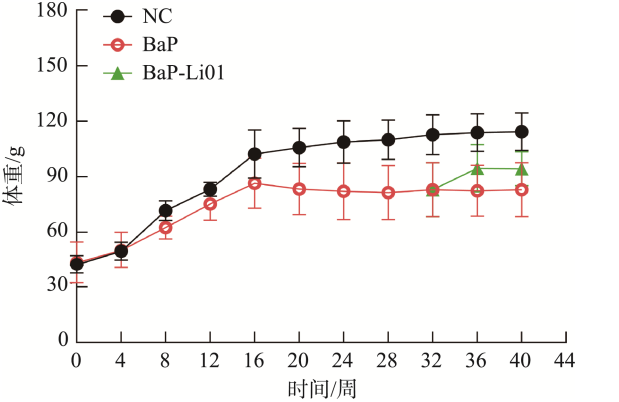


图2 长爪沙鼠的体重趋势图(n=9)

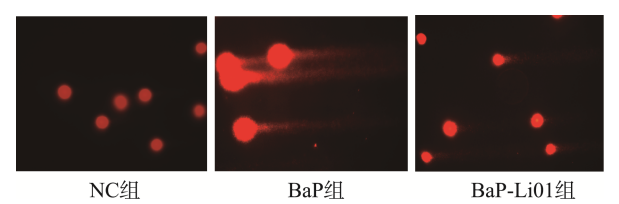


图3 不同组别之间细胞DNA损伤情况(200×, n=9)

量的测量。从表 2 可以看出, BaP 组的彗星尾长、Olive 尾距和彗星尾部 DNA 含量均大于 NC 组, 具有显著差异性 ($P<0.01$)。BaP-Li01 组各个指标均小于 BaP 组, 具有显著差异性 ($P<0.01$), BaP 组彗星尾部 DNA 含量超过 20%, 处于中度损伤, BaP-Li01 组彗星尾部 DNA 含量大于 5% 小于 20%, 处于低度损伤。彗星实验的结果显示, BaP 能致长爪沙鼠外周血淋巴细胞 DNA 损伤, 而唾液乳杆菌 Li01 在一定程度上修复了 BaP 对细胞 DNA 造成的损伤。这与 POOL-ZOBEL 等^[28]的研究结果一致, 摄入益生乳杆菌可以预防小鼠胃肠道液中致癌物引起的 DNA 损伤。LIU 等^[29]研究同样发现, 益生乳杆菌能使 BaP 诱导的小鼠 DNA 损伤大大减轻。根据文献, BaP 本身不与人体 DNA 直接反应, 而是通过二醇-环氧途径、邻醌途径和自由基阳离子途径被代谢活化后才与 DNA 形成加合物, 对 DNA 造成损伤^[5]。同时本研究利用技术更先进、灵敏度和准确度更高的流式细胞分析法进一步验证细胞凋亡情况, 结果跟彗星实验基本一致。

2.3 流式细胞仪检测细胞凋亡

使用流式细胞仪检测细胞凋亡结果如图 4。一共有 4 个象限, 其中左上象限出现的细胞点是正常范围内的检测

表 2 各组长爪沙鼠细胞损伤情况(n=9)			
Table 2	DNA damage of the Mongolian gerbil cells in each group(n=9)		
	彗星尾长	Olive 尾距	彗星尾部 DNA 含量/(%损伤级别)
NC	3.79±0.98 ^c	0.10±0.03 ^c	0.54±0.17 ^c (无损伤)
BaP	44.53±5.87 ^a	9.54±3.01 ^a	26.64±8.24 ^a (中度损伤)
BaP-Li01	24.21±3.87 ^b	2.93±0.49 ^b	17.40±3.49 ^b (低度损伤)

注: 不同字母表示具有极显著性差异, $P<0.01$ 。

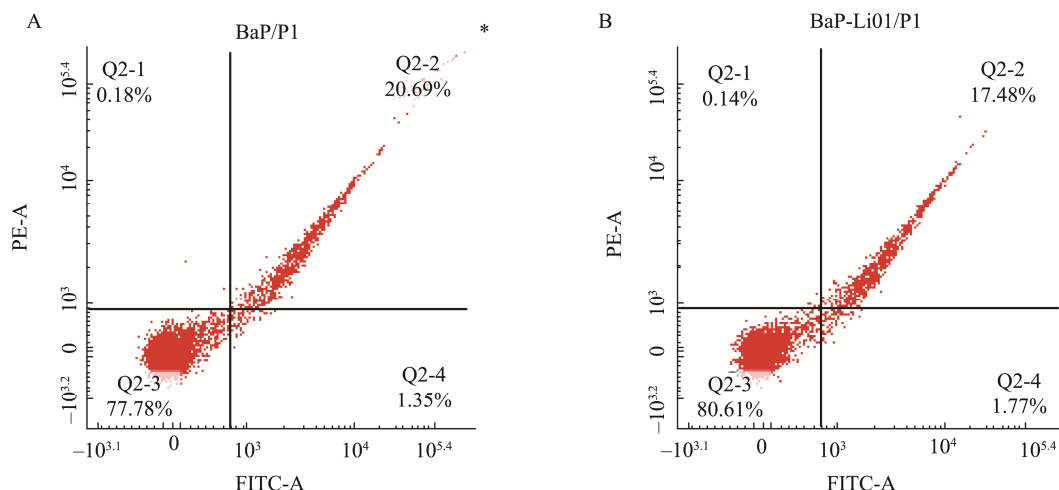


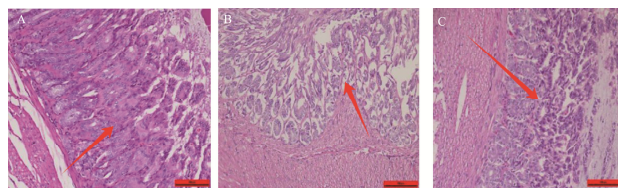
图4 流式细胞仪检测细胞凋亡结果图

Fig.4 Results of cell apoptosis in each group using flow cytometry

误差(Annexin-V-/PI+). 左下限是活细胞(Annexin-V-/PI-), 右上限是坏死细胞或晚期凋亡细胞(Annexin-V+/PI+), 右下象限是早期凋亡细胞(Annexin-V+/PI-). 从图 4 可以看出, BaP 组的晚期凋亡细胞/坏死细胞为 20.69%, 大于 BaP-Li01 组的 17.48%, 而早期凋亡细胞 BaP 组(1.35%)略低于 BaP-Li01 组(1.77%), BaP 组的总体凋亡率(22.04%)高于 BaP-Li01 组(19.25%), 说明唾液乳杆菌 Li01 抑制了细胞凋亡, 减轻细胞凋亡程度, 这也进一步验证了 BaP 能造成长爪沙鼠细胞 DNA 损伤, 唾液乳杆菌 Li01 却能在一定程度上进行改善和修复, 而唾液乳杆菌 Li01 对细胞 DNA 损伤的修复机制有待进一步的研究。

2.4 组织切片病理学检查结果

HE 染色病理切片结果如图 5 所示。NC 组长爪沙鼠胃黏膜组织学全程均未见明显异常, 胃黏膜各层结构完整, 排列整齐, 偶见个别炎症细胞浸润, 0 级。BaP 组, 于第 16 周处死 3 例长爪沙鼠, 病理切片结果显示 3 例均为慢性胃炎 2 级。为了确定胃炎模型是否建立成功, 32 周时, 又处死 BaP 组 6 例长爪沙鼠, 病理切片结果显示 4 例慢性胃炎 2 级, 2 例慢性胃炎 3 级, 全阳, 判定胃炎模型建立成功。第 40 周时, BaP 组剩余 9 例长爪沙鼠中, 4 例慢性胃炎 2 级, 5 例慢性胃炎 3 级。BaP-Li01 组 9 例长爪沙鼠中, 4 例慢性胃炎 2 级, 3 例慢性胃炎 1 级, 2 例 0 级。



注: A 为 NC 组(0 期); B 为 BaP 组(III 期); C 为 BaP-Li01 组(I 期)。

图 5 不同组别之间病理切片结果(HE 染色, 200×)

Fig.5 Results of the pathological section among three groups i(HE staining, 200×)

本研究利用 BaP 成功在长爪沙鼠体内建立了胃炎模型, 32 周时, BaP 组患胃炎概率为 100%。另从 32 周到 40 周, BaP 组 6 例长爪沙鼠中有 2 例的胃炎等级提高, 说明 BaP 引起的胃炎, 如果不及时干预, 有可能会越来越严重。40 周时, 与 BaP 组相比, BaP-Li01 组患慢性胃炎的等级明显降低, 这是因为唾液乳杆菌 Li01 具有益生乳杆菌的特性, 能促进机体的自然免疫和获得性免疫, 通过激活巨噬细胞、提高炎症细胞因子表达水平、增强自然杀伤细胞和免疫球蛋白活性来抑制和修复炎症^[30]。这与以往的研究结果相一致, YU 等^[31]给予灌胃 BaP 小鼠组 2×10^9 CFU 植物乳杆菌 CCFM8661 治疗, 每日一次, 连续 5 周, 结果显示植物乳杆菌治疗组的小鼠结肠、大脑氧化应激、胃肠道屏障, 组织病理学变化均有改善。

3 结论

本研究成功建立了 BaP 诱导的长爪沙鼠胃炎模型。通过体内实验证实唾液乳杆菌 Li01 可以在一定程度上缓解、修复 BaP 对机体造成的伤害: 包括一般生存状态的改善和体重的增加; 细胞水平上修复 DNA 损伤; 组织学水平上胃炎的减轻和修复, 更进一步证明唾液乳杆菌 Li01 具有较全面的益生特性, 是益生菌资源开发的优质候选菌株。本研究目前只适用于动物模型, 对人体是否具有相同的效果, 仍有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] BOZENA B, KATARZYNA M, JAROMIR M. Benzo[a]pyrene-environmental occurrence, human exposure, and mechanisms of toxicity [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23: 6348.
- [2] 管融资, 吴航利, 王佳, 等. 苯并芘污染现状及其生物毒性效应[J]. 延安大学学报(自然科学版), 2019, 38(3): 49-54.

- GUAN RZ, WU HL, WANG J, *et al.* Status of Benzopyrene pollution and its biotoxic effects [J]. J Yanan Univ (Nat Sci Ed), 2019, 38(3): 49–54.
- [3] KNAFLFLA A, PHILLIPPS KA, BRECHER RW, *et al.* Development of a dermal cancer slope factor for benzo[a]pyrene [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2006, 45: 159–168.
- [4] BUKOWSKA B, SICIŃSKA P. Influence of benzo(a)pyrene on different epigenetic processes [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 13453.
- [5] 王珠琳, 袁莉, 张萌. 苯并芘及其代谢产物与 DNA 加合物检测方法的研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(14): 287–293.
- WANG ZL, YUAN L, ZHANG M. Research progress on the detection methods of benzo[a]pyrene and its metabolites and DNA adducts [J]. Food Ferment Ind, 2021, 47(14): 287–293.
- [6] SABHA M, HOCHBERG MC. Non-surgical management of hip and knee osteoarthritis; comparison of ACR/AF and OARSI 2019 and VA/DoD 2020 guidelines [J]. Osteoarthritis Cartil Open, 2021, 4(1): 100232.
- [7] 蒋同, 李龙岩, 张菊梅, 等. 功能益生菌对代谢综合征的治疗作用及其机制研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(11): 233–243.
- JIANG T, LI LY, ZHANG JM, *et al.* Research progress on the therapeutic effect and mechanism of functional probiotics on metabolic syndrome [J]. Food Sci, 2023, 44(11): 233–243.
- [8] 中国食品科学技术学会益生菌分会. 益生菌的科学共识(2020 年版)[J]. 中国食品学报, 2020, 20(5): 303–307.
- Probiotics Society of the Chinese Institute of Food Science and Technology. Scientific consensus on probiotics (2020) [J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2020, 20(5): 303–307.
- [9] OH B, KIM BS, KIM JW, *et al.* The effect of probiotics on gut microbiota during the *Helicobacter pylori* eradication: Randomized controlled trial [J]. Helicobacter, 2016, 21(3): 165–174.
- [10] LEE CY, SHIH HC, YU MC, *et al.* Evaluation of the potential inhibitory activity of a combination of *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* and *L. sporogenes* on *Helicobacter pylori*: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(3): 176–182.
- [11] KAUSHAL D, KANSAL VK. Dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* improves phagocytic potential of macrophages in aged mice [J]. J Food Sci Technol, 2014, 51(6): 1147–1153.
- [12] SHI D, LV LX, FANG DQ, *et al.* Administration of *Lactobacillus salivarius* Li01 or *Pediococcus pentosaceus* Li05 prevents CCL₄-induced liver cirrhosis by protecting the intestinal barrier in rats [J]. Sci Rep. 2017, 7(1): 6927.
- [13] 陈炳卿, 薛英本, 杨艳梅, 等. 苯并(a)芘诱导小鼠前胃癌模型的建立及共轭亚油酸对其预防作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2002, 16(5): 354–357.
- CHEN BQ, XUE YB, YANG YM, *et al.* Establishment of mouse forestomach neoplasia model induced by benzopyrene and chemopreventive effects of conjugated linoleic acid [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2002, 16(5): 354–357.
- [14] 杨鹏翔, 杨艳梅, 杨凤娟, 等. 苯并(a)芘诱导 GFP 转基因小鼠前胃癌模型的建立[J]. 实用肿瘤学杂志, 2013, 27(1): 51–53.
- YANG PX, YANG YM, YANG FJ, *et al.* The study on transgenic mouse forestomach neoplasia induced by benzo(a)pyrene [J]. J Pract Oncol, 2013, 27(1): 51–53.
- [15] KUO CH, HU HM, TSAI PY, *et al.* A better method for confirming *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils [J]. J Gastroenterol, 2008, 43(1): 32–37.
- [16] NOTO JM, ROMERO-GALLO J, PIAZUELO MB. The Mongolian gerbil: A robust model of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and cancer [J]. Methods Mol Biol, 2016, 1422: 263–280.
- [17] GUO BP, MEKALANOS JJ. Rapid genetic analysis of *Helicobacter pylori* gastric mucosal colonization in suckling mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(12): 8354–8359.
- [18] LIU LN, DING SG, SHI YY, *et al.* *Helicobacter pylori* with high thioredoxin-1 expression promotes stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40(4): 480–486.
- [19] MISHRA KK, SRIVASTAVA S, AAYYAGARI A, *et al.* Development of an animal model of *Helicobacter pylori* (Indian strain) infection [J]. Indian J Gastroenterol, 2019, 38(2): 167–172.
- [20] 党海珍, 魏品康, 张霄峰. 冰盐水对苯并(a)芘诱发小鼠前胃组织癌变过程的影响[J]. 海军军医大学学报, 2006, 27(11): 1266–1267.
- DANG HZ, WEI PK, ZHANG XF. Influence of ice brine on the process of B(a)P inducing anterior stomach neoplasms in mice [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(11): 1266–1267.
- [21] 朱燕萍, 金念祖, 周建伟, 等. 槲皮素在苯并芘致小鼠 DNA 损伤中的作用[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(11): 1333–1335.
- ZHU YP, JING NZ, ZHOU JW, *et al.* Effect of quercetin on benzo[a]pyrene-induced DNA damage in mice [J]. Chin J Public Health, 2004, 20(11): 1333–1335.
- [22] 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见[J]. 中华消化杂志, 2000, 20: 199–201.
- Chinese Society of Gastroenterology. Seminar consensus on chronic gastritis in China [J]. Chin J Dig, 2000, 20: 199–201.
- [23] LEE SH, KWON JY, JHUN J, *et al.* *Lactobacillus acidophilus* ameliorates pain and cartilage degradation in experimental osteoarthritis [J]. Immunol Lett, 2018, 20(3): 6–14.
- [24] TONGTAWEE T, DECHSUKHUM C, LEEANANSAKSIRI W, *et al.* Effect of pretreatment with *Lactobacillus delbrueckii* and *Streptococcus thermophilus* on tailored triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A prospective randomized controlled clinical trial [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(12): 4885–4890.
- [25] MAKINO S, SATO A, GOTO A, *et al.* Enhanced natural killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 [J]. J Dairy Sci, 2016, 99(2): 915–923.

- [26] 张刚. 乳酸细菌: 基础、技术和应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- ZHANG G. Lactic acid bacteria: fundamentals, techniques, and applications [M]. Beijing: Chem Ind Press, 2007.
- [27] 李海龙, 丁小玲, 李吕木. 唾液乳杆菌的研究进展[J]. 微生物学杂志, 2015, 35(5): 94–97.
- LI HL, DING XL, LI LM. Advances in saliva *Lactobacillus* (*Lactobacillus salivarius*) [J]. J Microbiol, 2015, 35(5): 94–97.
- [28] POOL-ZOBEL BL, NEUDECKER C, DOMIZLAFF I, *et al.* *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* mediated antigenotoxicity in the colon of rats [J]. Nutr Cancer, 1996, 26: 365–380.
- [29] LIU J, HE H, XU M, *et al.* Detoxification of oral exposure to benzo(a)pyrene by *Lactobacillus plantarum* CICC 23121 in mice [J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(12): e2001149.
- [30] OMAHONY L, MCCARTHY J, KELLY P, *et al.* *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom response and relationship to cytokine profiles [J]. Gastroenterology, 2005, 128(3): 541–551.
- [31] YU L, ZHANG L, DUAN H, *et al.* The protection of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM8661 against benzopyrene-induced toxicity via regulation of the gut microbiota [J]. Front Immunol, 2021, 12: 736129.

(责任编辑: 韩晓红 蔡世佳)

作者简介

黄逸伦, 主要研究方向为微生物。
E-mail: yilun13@ualberta.ca

朱 莲, 高级实验师, 主要研究方向
为微生物。
E-mail: 2020000043@hmc.edu.cn