

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.21.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20230823.1618.002\(2023-08-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20230823.1618.002(2023-08-25))

超重结肠癌患者肠道菌群特征及其与血清生化指标的相关性*

陈雪薇,雷倩,李一荣[△]
(武汉大学中南医院检验科,武汉 430071)

[摘要] **目的** 探讨不同 BMI 结肠癌患者肠道菌群的结构差异,并分析其与血清生化指标的相关性。**方法** 选取 2021 年 6—12 月于该院治疗的 88 例结肠癌患者为研究对象,根据 BMI 分为正常组(BMI 18.5~<24.0 kg/m²,*n*=55)和超重组(BMI 24.0~28.0 kg/m²,*n*=33)。采用 16S rDNA 测序分析两组粪便肠道菌群的多样性和结构差异,LEfSe 分析两组肠道特征菌属,使用 PICRUST 软件对肠道菌群功能进行预测,使用 Spearman 分析关键菌属与血清生化指标之间的相关性。**结果** 多样性分析显示,两组结直肠癌患者肠道菌群多样性无明显差异。在属水平上,超重组粪便中 *Tyzzerella_4*、*Lachnospiraceae_UCG-010*、*Sediminibacterium*、*Candidatus_Stoquefichus*、*Morganella*、*Delftia*、*Cutibacterium*、*Ochrobactrum* 及 *Johnsonella* 平均相对丰度明显高于正常组,而 *Lachnoclostridium*、CAG-873、*Dysgonomonas*、*Pyramidobacter*、*Facklamia*、*Methanosphaera* 及 GCA-900066575 平均相对丰度明显低于正常组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。LEfSe 分析发现 *Tyzzerella_4*、*Lysobacter*、*Asteroleplasma* 和 *Asticcacaulis* 在超重组中富集,而 *Lachnoclostridium*、CAG-873、*Pyramidobacter*、*Dysgonomonas*、*Oleibacter* 和 *Facklamia* 在正常组中富集。对肠道菌群的功能预测显示:超重组Ⅱ型酮化合物的生物合成、甘油脂代谢、磷酸戊糖途径、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、非同源性末端接合和糖酵解/糖异生较正常组减弱,而甾体激素生物合成、α 亚麻酸代谢和细胞外基质(ECM)受体相互作用较正常组增强。Spearman 分析结果显示,*Tyzzerella_4* 与 BMI 呈正相关(*r*=0.286),*Dysgonomonas* 与白蛋白球蛋白比值呈正相关(*r*=0.237),*Pyramidobacter* 与尿酸水平呈负相关(*r*=-0.292)。**结论** 超重结肠癌患者肠道核心菌属与血清生化指标明显相关。

[关键词] 超重;体重指数;肠道菌群;结肠癌;生化指标
[中图法分类号] R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)21-3208-06

Characteristics of intestinal flora in overweight patients with colon cancer and its correlation with serum biochemical indexes*

CHEN Xuwei, LEI Qian, LI Yirong[△]
(Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

[Abstract] **Objective** To explore the structural differences of intestinal flora in different body mass indexes (BMI) of the patients with colon cancer, and to analyze their correlation with serum biochemical indexes. **Methods** A total of 88 patients with colon cancer treated in this hospital from June to December 2021 were selected as the research subjects and divided into the normal group (BMI 18.5—<24.0 kg/m², *n*=55) and overweight group (BMI 24.0—28.0 kg/m², *n*=33) according to BMI. The 16S rDNA sequencing was used to analyze the diversity and structural differences of intestinal flora between the two groups, LEfSe was used to analyze the characteristic bacterial genera in the two groups, the PICRUST software was used to predict the function of intestinal flora, and Spearman was used to analyze the correlation between the key bacterial genus and serum biochemical indexes. **Results** The diversity analysis showed that there was no significant difference in the intestinal flora diversity between the two groups of the patients with colon cancer. At the genus level, the average relative abundances of *Tyzzerella_4*, *Lachnospiraceae_UCG-010*, *Sediminibacterium*, *Candidatus_Stoquefichus*, *Morganella*, *Delftia*, *Cutibacterium*, *Ochrobactrum*, and *Johnsonella* in the faeces of the overweight group were significantly higher than those of the normal group, while the average relative abundances of *Lachnoclostridium*, CAG-873, *Dysgonomonas*, *Pyramidobacter*, *Facklamia*, *Methanosphaera*, and

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82203831)。 作者简介:陈雪薇(1990—),主管技师,博士,主要从事结肠癌发生、发展机制研究。
[△] 通信作者, E-mail: zn003475@whu.edu.cn。

GCA-900066575 were significantly lower than those of the normal group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The LEfSe analysis showed that *Tyzzerella_4*, *Lysobacter*, *Asteroleplasma* and *Asticca-caulis* were enriched in the overweight group, while *Lachnoclostridium*, *CAG_873*, *Pyramidobacter*, *Dysgonomonas*, *Oleibacter* and *Facklamia* were enriched in the normal group. The intestinal flora functional prediction showed that the biosynthesis, glycerolipid metabolism, pentose phosphate pathway, cysteine and methionine metabolism, non-homologous end-joining, and glycolysis/gluconeogenesis of type II polyketide products were weakened compared with those of the normal group, while the steroid hormone biosynthesis, alpha-linolenic acid metabolism and extracellular matrix (ECM)-receptor interaction were enhanced compared with those of the normal group. The Spearman analysis results showed that *Tyzzerella_4* was positively correlated with BMI ($r=0.286$), *Dysgonomonas* was positively correlated with albumin globulin ratio ($r=0.237$), and *Pyramidobacter* was negatively correlated with the uric acid level ($r=-0.292$). **Conclusion** There is a significant correlation between the intestinal core bacterial genus and serum biochemical indexes in the overweight patients with colon cancer.

[Key words] overweight; body mass index; intestinal flora; colon cancer; biochemical indexes

最新数据显示我国超重人口的比例已高达 28.1%^[1]。临床研究表明,超重与结肠癌患者远端转移和不良预后呈正相关^[2-3]。人体肠道中存在大量的微生物群与机体的相互作用可直接或间接地影响身体健康和疾病进展^[4]。文献报道高脂饮食可通过肠道菌群及其代谢产物促进结肠癌发生、发展^[5-6]。肿瘤患者常常存在全身性的代谢紊乱,使机体长期处于一种中低强度的应激状态,导致预后不良^[7]。因此,本研究采用 16S rDNA 测序技术研究超重与 BMI 正常结肠癌患者肠道菌群的差异性,并分析核心菌属与血清生化指标的相关性,为进一步研究超重调节结肠癌恶性进展的机制提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6—12 月于本院治疗的 88 例结肠癌患者为研究对象,其中男 50 例,女 38 例,年龄 (57.68±9.38) 岁。纳入标准:(1)确诊为结肠癌;(2) BMI 为 18.5~28.0 kg/m²;(3)无家族性腺瘤性息肉、遗传性结肠癌或炎症性肠病的患者;(4)未经过手术、放化疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗;(5)在收集标本之前 3 个月内未应用过抗生素或益生菌。根据 BMI 将研究对象分为正常组 (BMI 18.5~<24.0 kg/m², $n=55$) 和超重组 (BMI 24.0~28.0 kg/m², $n=33$), 两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P<0.05$), 具有可比性,见表 1。本研究获得医院伦理学委员会批准 (审批号:临研伦[2021041])。

1.2 方法

1.2.1 粪便标本的采集和保存

采集所有研究对象新鲜自然排出的粪便约 2 g, 装入 2 mL 试管中,保存于液氮中。标本通过干冰寄送至广州基迪奥生物科技有限公司进行测序分析。

1.2.2 16S rDNA 测序与分析

采用试剂盒 (广州美基生物科技有限公司) 提取粪便 DNA。取质量合格的 DNA (30 ng/μL) 对 16S rDNA 目标区域进行扩增,使用 AMPure XP Beads (美国贝克曼库尔特公司) 对 PCR 扩增产物进行纯化。定量后,根据 Novaseq6000 的 PE250 模式 po-

oling 上机测序。通过 α 和 β 多样性分析反映两组微生物群落的多样性。基于样品菌群的相对丰度对标本做主坐标分析 (principal co-ordinate analysis, PCoA)。通过 PICRUST 软件对肠道菌群功能进行预测,组间差异比较采用 STAMP 软件实现。

1.2.3 血清生化指标的检测

血红蛋白、白蛋白、球蛋白、血糖、尿酸、尿素氮和肌酐等血清生化指标由贝克曼血液分析仪或雅培全自动生化分析仪检测。

表 1 两组一般资料比较				
项目	正常组 ($n=55$)	超重组 ($n=33$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.45±8.94	58.06±10.20	1.988	0.770
性别(n)			2.087	0.149
男	28	22		
女	27	11		
白细胞($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	4.63±2.35	4.93±1.89	1.988	0.536
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	120.07±17.59	127.08±14.56	1.924	0.058
T 分期(n)			0.074	0.785
T1~T2	6	3		
T3~T4	49	30		

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism8 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组粪便肠道菌群多样性分析

α 多样性分析结果显示,两组香农指数、辛普森指数和菌种多样性指数比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。PCoA 分析结果显示,两组标本均未能各自聚集成簇,采用 Weighted-unifrac 计算 β 多样性,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见图 1。

2.2 两组粪便肠道菌群结构分析

选用相似水平为 99% 的分类单元 (operational taxonomic unit, OTU) 标本表进行聚类,绘制 Venn 图。两组 88 个标本共产生 964 个 OTU,其中两组共

有的 OTU 为 572 个,超重组特有的 OTU 为 201 个,正常组特有的 OTU 为 191 个。

在门水平上,两组粪便中的优势菌门主要是厚壁菌门(*Firmicutes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、放线菌门(*Actinobacteria*)和疣微菌门(*Verrucomicrobia*)组成,占总群落的 98% 以上。在属水平上,超重组粪便中 *Tyzzerella_4*、*Lachnospiraceae_UCG-010*、*Sediminibacterium*、*Candidatus_Stoquefichus*、*Morganella*、*Delftia*、*Cutibacteri-*

um、*Ochrobactrum* 及 *Johnsonella* 的平均相对丰度明显高于正常组,而 *Lachnoclostridium*、*CAG-873*、*Dysgonomonas*、*Pyramidobacter*、*Facklamia*、*Methanosphaera* 及 GCA-900066575 的平均相对丰度明显低于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组粪便关键物种分析

菌群进化树状图结果显示超重组肠道富集的菌群分布较广泛,线性判别分析(linear discriminant analysis,LDA)结果显示两组菌群富集不同,见图 2。

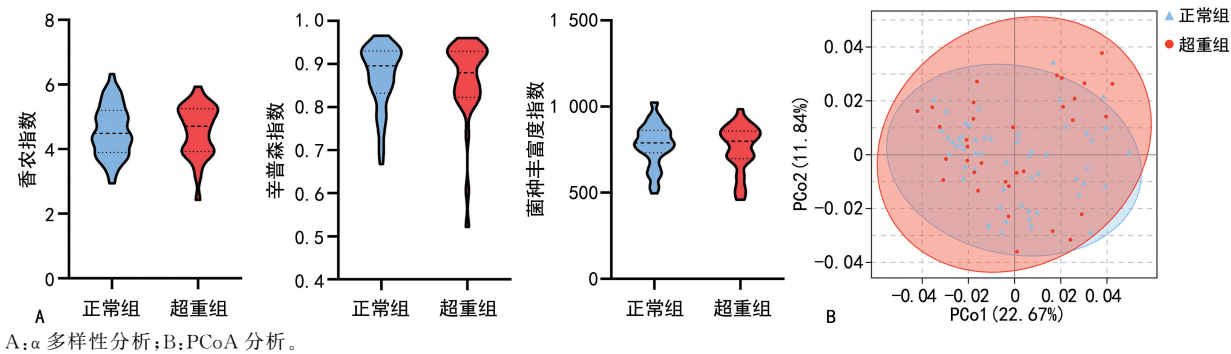


图 1 两组粪便肠道菌群多样性分析

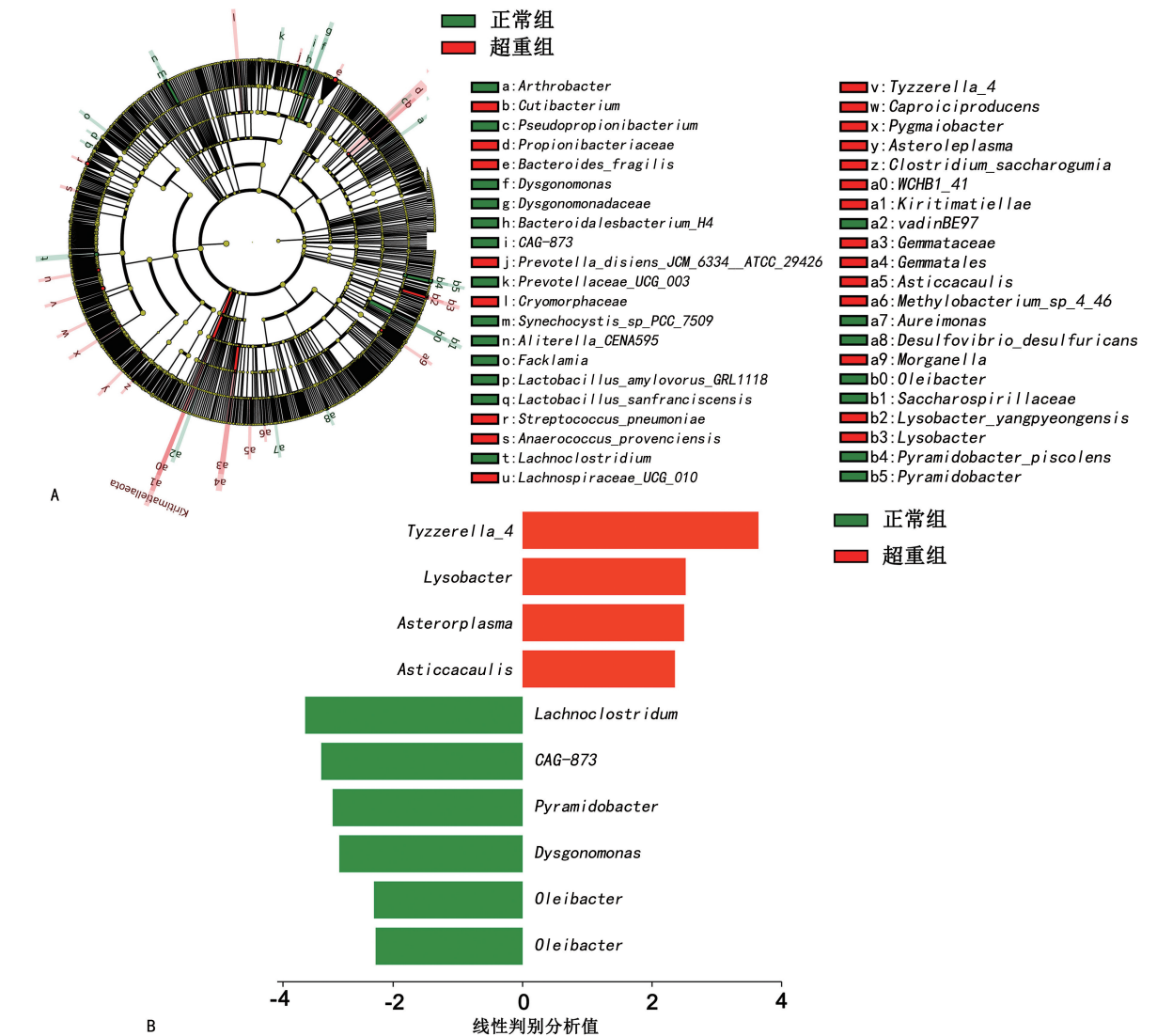


图 2 两组粪便关键物种分析

2.4 两组肠道菌群功能预测分析

两组 Level3 类别上存在 9 种差异表达的功能,超重组 II 型酮化合物的生物合成、甘油酯代谢、磷酸戊糖途径、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、非同源性末端接合和糖酵解/糖异生较正常组减弱,而甾体激素生物合成、 α 亚麻酸代谢和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)受体相互作用较对照组增强,见图 3。

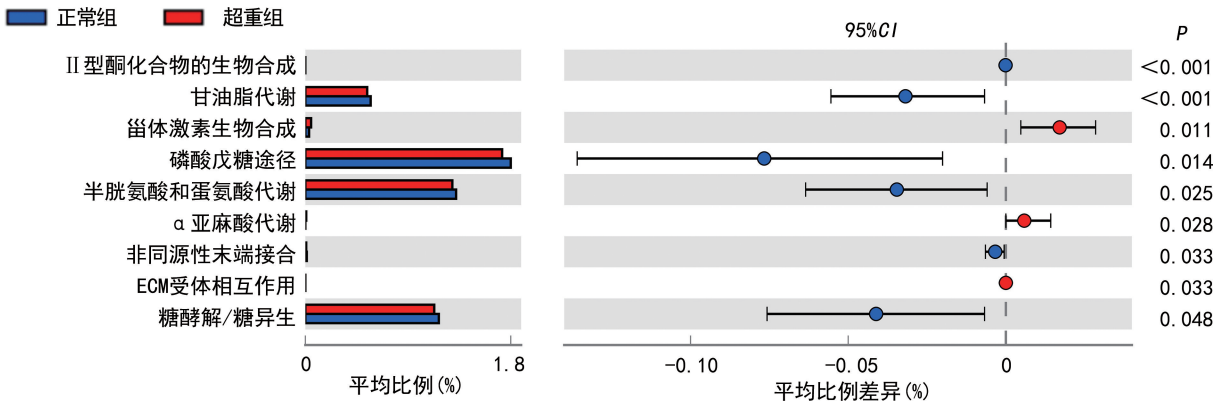
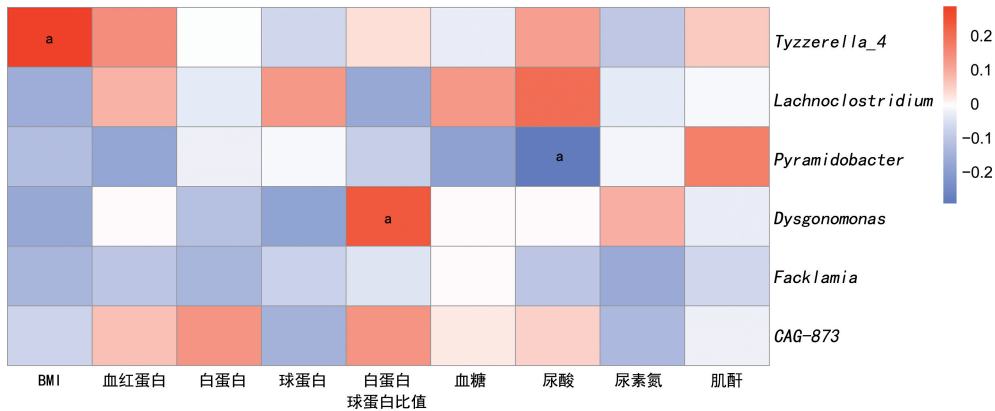


图 3 两组肠道菌群功能预测分析



^a: $P < 0.05$, 明显相关。

图 4 粪便关键菌属与血清生化指标之间的相关性分析

3 讨论

结肠癌是发病率最高的消化道肿瘤,超重是结肠癌发病的风险因素^[8-9]。近年来超重人群在我国的迅速增加,因此超重在结肠癌发生、发展中的作用及其机制成为亟须破解的医学问题。文献报道,肥胖或高脂饮食诱导的肠道菌群紊乱均可加剧结肠癌恶性进展^[10]。因此本研究通过对 BMI 正常和超重结肠癌患者的粪便菌群结构进行比较,分析肠道核心菌属及其与血清生化指标的相关性,有望为研究超重在结肠癌进展中的作用及其机制提供依据。

本研究通过 16S rDNA 测序分析发现,BMI 正常和超重结肠癌患者肠道菌群多样性无明显差异。比较两组结肠癌患者肠道菌群结构,在属水平上,超重组粪便中 *Tyzzzerella_4*、*Lachnospiraceae_UCG-010*、*Sediminibacterium*、*Morganella* 和 *Delftia* 等平均相对丰度明显高于正常组,而 *Lachnoclostridium*、CAG-873、*Dysgonomonas*、*Pyramidobacter* 及 *Facklamia* 等平均相对丰度明显低于正常组。LEfSe 分析肠道关键菌群结果表明,

2.5 粪便关键菌属与血清生化指标之间的相关性分析

Spearman 分析结果显示,*Tyzzzerella_4* 与 BMI 呈正相关($r = 0.286, P = 0.007$),*Dysgonomonas* 与白蛋白/球蛋白比值呈正相关($r = 0.237, P = 0.027$),*Pyramidobacter* 与尿酸水平呈负相关($r = -0.292, P = 0.006$),见图 4。

Tyzzzerella_4、*Lachnoclostridium*、CAG-873、*Pyramidobacter*、*Dysgonomonas* 和 *Facklamia* 可能为结肠癌患者肠道关键菌属。ZHANG 等^[11] 也发现 *Tyzzzerella_4* 相对丰度在晚期结肠癌患者粪便中明显升高,并可联合粪便免疫化学实验辅助结肠癌诊断。降低肠道中条件致病菌 *Morganella* 的丰度能改善局部免疫微环境,保护肠道屏障功能^[12]。*Dysgonomonas* 被认为是一种潜在的益生菌,能调节肠道炎症^[13]。虽然通过比较发现某一菌群在超重患者肠道中富集或缺失并不能断定其与结肠癌的发生、发展存在因果关系,但找到超重结肠癌患者肠道微生态中的核心菌群可能为研究肥胖促结肠癌进展的机制提供重要依据。

为了进一步探究超重对结肠癌患者肠道菌群功能的影响,本研究利用 PICRUSt 对肠道菌群功能预测后发现,超重组肠道菌群的 II 型酮化合物的生物合成、甘油酯代谢、磷酸戊糖途径、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、非同源性末端接合和糖酵解/糖异生减弱,而甾体

激素生物合成、 α 亚麻酸代谢和 ECM 受体相互作用增强。既往研究中发现肥胖小鼠肠道菌群的甘油酯代谢明显降低,表明肠道脂肪酸降解水平降低^[14]。磷酸戊糖途径的主要产物是还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 和磷酸戊糖。NADPH 提供各种代谢反应中的供氢体,防止各种蛋白质和酶的氧化^[15]。磷酸戊糖是核酸生物合成所必需的,加速磷酸戊糖途径可提高 DNA 损伤修复的能力^[16]。因此,超重组肠道菌群磷酸戊糖途径的减少可能表明肠道抗氧化和 DNA 损伤修复能力降低。肠道菌群可通过刺激不同的酶来代谢甾体激素^[17-18]。研究发现,血清甾体激素水平与结肠癌患者结肠腺瘤样息肉 (adenomatous polyposis coli, APC) 基因突变相关^[19]。

本研究进一步分析了肠道核心菌属相对丰度与血清生化指标的相关性,发现超重结肠癌患者肠道核心菌属 (*Tyzzerella* _ 4、*Dysgonomonas* 和 *Pyramidobacter*) 与 BMI、白蛋白球蛋白比值及尿酸明显相关。BMI 是判断人群肥胖程度的重要指标,临床研究发现 BMI 增加与结肠癌的发病率升高密切相关^[20-21]。*Tyzzerella* _ 4 是一种与不良饮食和肥胖相关的条件致病菌^[22]。*Tyzzerella* _ 4 可通过降低抗肿瘤的细菌代谢产物丁酸分泌,促进肿瘤细胞增殖,从而加速肿瘤恶性进展^[23]。白蛋白球蛋白比值通常代表肝脏或肾脏对白蛋白的合成及代谢情况与免疫器官产生的球蛋白之间的平衡^[24]。超重的结肠癌患者常伴有内脏肥胖,机体处于一种慢性炎症状态,免疫器官生成大量免疫球蛋白,调节机体免疫环境。*Dysgonomonas* 可维持肠道菌群的动态平衡减轻病原体导致的肠道炎症^[25]。尿酸是嘌呤代谢的终产物,主要通过肾脏排泄。临床研究发现,血尿酸水平升高与结肠癌转移及不良预后呈正相关^[26]。慢性肾病患者血尿酸升高时,肠道中 *Pyramidobacter* 相对丰度明显降低^[27]。但这些核心肠道菌属影响结肠癌进展的机制尚不明确,需要进一步的研究及验证。

综上所述,与正常 BMI 的结肠癌患者比较,超重结肠癌患者肠道菌群中益生菌丰度进一步减少,调节免疫环境和炎症反应的致病菌丰度增加,且肠道核心菌属与血清生化指标白蛋白球蛋白比值和尿酸明显相关。但粪便微生物群易受生活习惯和饮食结构影响,本研究选择的均是同一医院就诊的结肠癌患者,患者日常生活和饮食习惯不同存在一定影响,未来仍需通过前瞻性、多中心研究及更加细化的分组比较来验证本研究结论。

参考文献

[1] ZHANG L, WANG Z, WANG X, et al. Prevalence of overweight and obesity in China: results from a cross-sectional study of 441 thousand adults, 2012—2015 [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2020, 14(2): 119-126.

[2] JASPAN V, LIN K, POPOV V. The impact of anthropometric parameters on colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 159: 103232.

[3] SUN M, FRITZ J, HÄGGSTRÖM C, et al. Metabolically (un) healthy obesity and risk of obesity-related cancers: a pooled study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2023, 115(4): 456-467.

[4] HEO G, LEE Y, IM E. Interplay between the gut microbiota and inflammatory mediators in the development of colorectal cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 734.

[5] YANG J, WEI H, ZHOU Y, et al. High-fat diet promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 135-149.

[6] GUO H, ZHUANG K, DING N, et al. High-fat diet induced cyclophilin B enhances STAT3/In-cRNA-PVT1 feedforward loop and promotes growth and metastasis in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 883.

[7] LI X, RAMADORI P, PFISTER D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(9): 541-557.

[8] LI H, BOAKYE D, CHEN X, et al. Associations of body mass index at different ages with early-onset colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(4): 1088-1097.

[9] CHEN S, CAO Z, PRETTNER K, et al. Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050 [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(4): 465-472.

[10] DE SOUZA J B, BRELAZ-DE-CASTRO M, CAV-ALCANTI I. Strategies for the treatment of colorectal cancer caused by gut microbiota [J]. *Life Sci*, 2022, 290: 120202.

[11] ZHANG Y, LU M, LU B, et al. Leveraging fecal microbial markers to improve the diagnostic accuracy of the fecal immunochemical test for advanced colorectal adenoma [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(8): e00389.

[12] TIAN B, LIU M, AN W, et al. Lycium barbarum relieves gut microbiota dysbiosis and improves colonic barrier function in mice following antibiotic perturbation [J]. *J Funct Foods*, 2020, 71: 103973.

[13] BAO Z, WANG W, WANG X, et al. Sub-chronic difeniconazole exposure induced gut microbiota dysbiosis in mice [J]. *Toxics*, 2022, 10(1): 34.

- [14] LI K P, YUAN M, WU Y L, et al. A high-fat high-fructose diet dysregulates the homeostatic crosstalk between gut microbiome, metabolome, and immunity in an experimental model of obesity[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(7):e2100950.
- [15] SIES H, BELOUSOV V V, CHANDEL N S, et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(7): 499-515.
- [16] TIAN Z, WU E, YOU J, et al. Dynamic alterations in the lung microbiota in a rat model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):4791.
- [17] HUSSAIN T, MURTAZA G, KALHORO D H, et al. Relationship between gut microbiota and host-metabolism; emphasis on hormones related to reproductive function[J]. *Anim Nutr*, 2021, 7(1):1-10.
- [18] SANTOS-MARCOS J A, MORA-ORTIZ M, TENA-SEMPERE M, et al. Interaction between gut microbiota and sex hormones and their relation to sexual dimorphism in metabolic diseases[J]. *Biol Sex Differ*, 2023, 14(1):4.
- [19] LIANG S, MAO Y, LIAO M, et al. Gut microbiome associated with APC gene mutation in patients with intestinal adenomatous polyps[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(1):135-146.
- [20] HU C, ZHANG Q, JIN X, et al. A paradox between preoperative overweight/obesity and change in weight during postoperative chemotherapy and its relationship to survival in stage II and III colorectal cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(4):2410-2419.
- [21] SAEED U, MYKLEBUST T Å, ROBSAHM T E, et al. Risk and survival in colorectal cancer with increasing body mass index: a nationwide population-based cohort study[J]. *Colorectal Dis*, 2023, 25(3):375-385.
- [22] WILKINS A T, REIMER R A. Obesity, early life gut microbiota, and antibiotics[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2):413.
- [23] HUANG R, HE K, DUAN X, et al. Changes of intestinal microflora in colorectal cancer patients after surgical resection and chemotherapy[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:1940846.
- [24] WANG H, ZHOU H, JIANG R, et al. Globulin, the albumin-to-globulin ratio, and fibrinogen perform well in the diagnosis of Periprosthetic joint infection[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1):583.
- [25] HUANG Y, YU Y, ZHAN S, et al. Dual oxidase gene *Duox* and Toll-like receptor 3 gene *TLR3* in the Toll pathway suppress zoonotic pathogens through regulating the intestinal bacterial community homeostasis in *Hermetia illucens* L[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0225873.
- [26] YAN J, ZHU C. Hyperuricemia is a adverse prognostic factor for colon cancer patients[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14:3001-3006.
- [27] HU X, OUYANG S, XIE Y, et al. Characterizing the gut microbiota in patients with chronic kidney disease[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(6):495-505.

(收稿日期:2023-02-05 修回日期:2023-06-20)
(编辑:袁皓伟)

(上接第 3207 页)

- [20] REN J, BI Y, SOWERS J R, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7):499-521.
- [21] QI Z, CHEN L. Endoplasmic reticulum stress and autophagy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206:167-177.
- [22] WALTER P, RON D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation[J]. *Science*, 2011, 334(6059):1081-1086.
- [23] SENFT D, RONAI Z A. UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(3):141-148.
- [24] 李欲轲, 熊孟连, 徐德, 等. 内质网应激与凋亡研究进展[J]. *分子植物育种*, 2018, 16(23):7856-7862.
- [25] FERNÁNDEZ A, ORDÓÑEZ R, REITER R J, et al. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis[J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(3):292-307.

(收稿日期:2023-01-18 修回日期:2023-06-22)
(编辑:冯 甜)