

# 枯草芽孢杆菌 JS01 对肥胖小鼠肠道菌群及脂褐质的影响

刘玉芝<sup>1</sup>, 张海明<sup>1</sup>, 谢华丽<sup>1</sup>, 倪学勤<sup>1,2</sup>, 曾东<sup>1,2,\*</sup>

(1. 四川农业大学动物医学院动物微生态研究中心, 四川 雅安 625014;

2. 动物疫病与人类健康四川省重点实验室, 四川 雅安 625014)

**摘要:** 探究枯草芽孢杆菌 JS01 对高脂饮食引起的肠道菌群紊乱、肥胖、肝脏脂质沉积及过氧化等是否有积极的治疗作用。以雄性小鼠为实验动物建立肥胖模型组(C~F), 并用不同含量的枯草芽孢杆菌 JS01 饲喂低、中、高干预组(D、E、F)。结果表明: 添加枯草芽孢杆菌后, 干预组 F 的体质量显著减轻, 干预组 E、F 的体质量增长率明显降低。高脂饮食使模型对照组 C 小肠中双歧杆菌含量上升、乳酸杆菌含量下降、肝脏脂肪变性明显且脂褐质含量上升, 添菌后使模型干预组(D、E、F)小肠中的大肠杆菌和双歧杆菌含量均下降、乳酸杆菌含量上升、肝脏脂肪变性程度减轻且脂褐质含量降低。枯草芽孢杆菌 JS01 能改善因高脂饮食引起的肥胖、肠道菌群紊乱、肝脏脂质沉积及过氧化。

**关键词:** 枯草芽孢杆菌; 肥胖; 肠道菌群; 脂褐质

## Effect of *Bacillus subtilis* JS01 Ingestion on Intestinal Flora and Lipofuscin in Obese Mice

LIU Yu-zhi<sup>1</sup>, ZHANG Hai-ming<sup>1</sup>, XIE Hua-li<sup>1</sup>, NI Xue-qin<sup>1,2</sup>, ZENG Dong<sup>1,2,\*</sup>

(1. Animal Micro-ecology Institute, College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014, China; 2. Key Laboratory for Animal Disease and Human Health of Sichuan Province, Ya'an 625014, China)

**Abstract:** This study was undertaken to observe whether or not *Bacillus subtilis* JS01 ingestion has a positive therapeutic effect on high-fat diet caused intestinal flora disorder, obesity, lipid peroxidation and fat deposition in mice. Male mice were used to create experimental obesity model groups (C through F) and different doses of *Bacillus subtilis* JS01 were fed to low-, middle- and high-dose intervention groups (D, E and F), respectively. The results showed that *Bacillus subtilis* JS01 supplementation resulted in a significant reduction in the body weight of intervention group F and in the weight gain of intervention groups E and F. High-fat diet model group C showed an increase in intestinal *Bifidobacteria* level, a decrease in intestinal *Lactobacillus* level, remarkable hepatic steatosis, and a rise in hepatic lipofuscin. Oral administration of *Bacillus subtilis* JS01 could decrease intestinal *Bifidobacteria* and *Lactobacillus* levels, relieve hepatic steatosis and reduce hepatic lipofuscin. In conclusion, *Bacillus subtilis* JS01 can improve high-fat diet caused obesity, intestinal flora disorder, lipid peroxidation and fat deposition in mice.

**Key words:** *Bacillus subtilis*; obesity; intestinal flora; lipofuscin

中图分类号: TS201.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2012)17-0253-05

几十年来, 肥胖症患者的数量在全球范围内不断上升, 肥胖及相关疾病已严重危害人类健康, 世界卫生组织已将肥胖列为与癌症并列的 21 世纪危害人类健康的最严重的疾病<sup>[1-3]</sup>。肥胖能导致高血压、糖尿病、非酒精性脂肪肝等多种代谢性疾病, 妨碍人体健康、健美, 还能加速衰老、影响美观甚至缩短寿命<sup>[4]</sup>。由于许多防治肥胖的药物长期服用后副作用大<sup>[5]</sup>, 运动、营养疗法

等又因各种主客观原因难以长期坚持, 因此开发副作用少、易于长期坚持的减肥产品已经成为了当前研究的热点。肠道菌群与肥胖有密切的联系, 某些益生菌菌株(如 *Bifidobacterium longum* BB536)能有效抑制肥胖, 并起到降低胆固醇、抗氧化等作用<sup>[6-9]</sup>。关于益生菌抑制肥胖的研究还只集中于乳酸杆菌、双歧杆菌, 而枯草芽孢杆菌也是一种益生菌, 且芽孢使其较乳酸杆菌、双

收稿日期: 2011-08-31

基金项目: 大学生创新性实验国家级项目(101062619); 教育部“长江学者和创新团队发展计划”项目(IRT0848; IRT0555)  
作者简介: 刘玉芝(1989—), 女, 本科, 研究方向为微生物。E-mail: lyz20081135@qq.com

\* 通信作者: 曾东(1961—), 男, 教授, 博士, 研究方向为动物微生态。E-mail: zend@sicau.edu.cn

歧杆菌等益生菌更易存活、抵抗力更强,此外,其能有效拮抗致病菌,促进乳酸菌等有益菌的生长,并分泌多种维生素、消化酶、促生长因子等活性物质<sup>[10]</sup>。目前枯草芽孢杆菌主要用于促进畜禽及水生生物生长及生产性能,虽已有研究证实,其分泌的纳豆激酶和脂肪酶能有效溶栓、降胆固醇、抗炎<sup>[10]</sup>,但其在人体保健上几乎没有应用,以肥胖小鼠为模型来探究枯草芽孢杆菌抑制肥胖及肝脏脂质过氧化研究也未见报道。本实验使用不同剂量的枯草芽孢杆菌 JS01 分别干预正常小鼠和高脂饮食诱导肥胖小鼠,观察各干预组小鼠的体质量、体质量增长率、肝脏脂肪沉积、肝脏脂质过氧化及小肠中大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌含量的变化,研究不同剂量枯草芽孢杆菌 JS01 对正常小鼠和模型小鼠体质量、肠道菌群、肝脏脂质沉积及过氧化的影响,为拓展枯草芽孢杆菌的应用提供理论依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

#### 1.1.1 动物及菌种

30 只断奶雄性昆明小鼠(15 日龄),体质健康,体质量( $27.66 \pm 1.58$ )g/只,购于四川农业大学动物医学院隆鼠家园。枯草芽孢杆菌 JS01(*Bacillus subtilis* JS01)由四川农业大学动物微生态研究中心提供,活菌计数  $1 \times 10^{10}$ CFU/g。

#### 1.1.2 试剂与仪器

脂褐质(LF)试剂盒 成都康迪生物技术有限公司;电子天平 沈阳龙腾电子有限公司;自动高压灭菌锅 英国 Astell 公司;漩涡混合器 XW-80A 宁波新芝生物科技股份有限公司;恒温水浴箱 金坛市富华仪器有限公司;超净工作台 苏州安泰空气技术有限公司;DGW-99 台式高速微型离心机 宁波新芝科器研究所;BIO-RAD MODEL.680 酶标仪 美国 Bio-Rad 公司;显微镜 日本 Olympus 公司;RM2128 切片机 德国 Leica 公司。

### 1.2 方 法

#### 1.2.1 饲养管理

实验前先用基础饲料饲养 3d 以适应新环境;温度保持  $18 \sim 25^{\circ}\text{C}$ ,每天 17:00 左右饲喂 1 次,自由饮水,每 2d 换 1 次垫料,每周对环境及鼠箱清洁消毒 1 次;每 2 周配制 1 次基础饲料及育肥饲料<sup>[11-12]</sup>。

#### 1.2.2 分组及饲喂方法

将 30 只小鼠随机分为 6 组,按表 1 分组、命名、饲喂及添加枯草芽孢杆菌。

### 1.3 指标测定

#### 1.3.1 体质量及肝脏脂肪变性

实验期间每天观察并记录各组小鼠外观及活动情况,每周五测定小鼠体质量;实验结束后处死并记录小鼠体质量,观察肝脏外观,取肝脏尾叶少许用体积分数 10% 甲醛、70% 酒精固定、脱水后,石蜡包埋切片、HE 染色观察组织病理改变。

#### 1.3.2 肠道菌群

取小鼠十二指肠及回肠粪便约 1g,用倍数稀释法稀释到  $10^{-5}$  倍,取  $10^{-2}$ 、 $10^{-3}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$  稀释倍数,分别接种于 EMB、BS、LBS 平皿以测定大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌的菌落数,于有氧(大肠杆菌)或无氧(双歧杆菌、乳酸杆菌)恒温培养箱中培养 48h 后记录菌落数,最后计算每克粪便中以上细菌的数量。

#### 1.3.3 肝脏脂褐质

取约 1g 小鼠肝脏剪碎后加 9 倍生理盐水制成匀浆,3000r/min 离心 10min,取上清液使用试剂盒通过 ELISA 测定小鼠肝脏中脂褐质的含量(ng/mL)。

### 1.4 数据 分析

采用 SPSS17.0 软件进行分析。多组间比较用单因素方差分析,两组间比较用配对 *t* 检验。

## 2 结果与 分析

### 2.1 体质量及体质量增长率

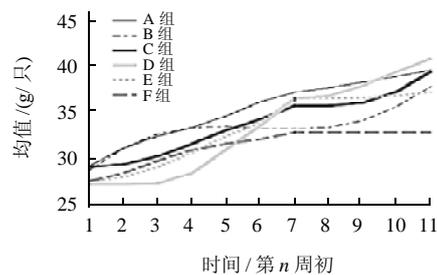


图 1 枯草芽孢杆菌 JS01 对小鼠体质量增长趋势的影响  
Fig.1 Effects of *Bacillus subtilis* JS01 on the growth tendency of body weight

表 1 实验分组

Table 1 Diets for different groups of mice

组别	正常对照组(A)	中剂量正常干预组(B)	模型对照组(C)	低剂量模型干预组(D)	中剂量模型干预组(E)	高剂量模型干预组(F)
1~6 周	基础饲料	基础饲料	高脂饲料	高脂饲料	高脂饲料	高脂饲料
7~10 周	基础饲料	基础饲料	基础饲料	基础饲料	基础饲料	基础饲料
	不添菌	添菌( $1 \times 10^6$ CFU/g)	不添菌	添菌( $1 \times 10^6$ CFU/g)	添菌( $1 \times 10^6$ CFU/g)	添菌( $1 \times 10^7$ CFU/g)

表2 高脂饮食及枯草芽孢杆菌 JS01 对小鼠体质量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )  
Table 2 Effect of *Bacillus subtilis* JS01 ingestion on weekly body weight in mice( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

时间	组别					
	A	B	C	D	E	F
原始体质量	27.79 ± 0.95	27.83 ± 1.32	28.70 ± 1.97	27.72 ± 2.41	27.04 ± 2.20	26.89 ± 0.88
1 周后	31.51 ± 0.67	31.03 ± 1.35	27.53 ± 1.58	24.97 ± 3.20	24.78 ± 3.02	26.08 ± 1.21
2 周后	34.47 ± 0.86	33.83 ± 1.38	29.70 ± 1.46	22.24 ± 3.98	28.82 ± 2.12	29.80 ± 1.56
3 周后	32.21 ± 2.34	32.83 ± 2.31	31.36 ± 1.33	28.65 ± 1.69	30.12 ± 2.11	30.74 ± 1.30
4 周后	30.6 ± 1.38	29.43 ± 3.24	31.98 ± 2.68	29.73 ± 1.93	31.23 ± 1.47	30.62 ± 2.12
5 周后	40.94 ± 2.94	38.31 ± 3.47	34.94 ± 1.37	34.66 ± 1.56	34.73 ± 1.07	31.67 ± 0.78
6 周后	37.12 ± 3.21	33.23 ± 2.57	36.03 ± 1.97	36.26 ± 2.01	36.41 ± 1.58	33.65 ± 1.13
7 周后	37.38 ± 2.86	32.19 ± 2.81	32.60 ± 2.12	33.96 ± 2.17	33.29 ± 1.99	31.94 ± 1.43
8 周后	39.06 ± 2.47	33.41 ± 2.33	35.33 ± 1.76	36.96 ± 2.04	33.4 ± 1.67	32.24 ± 1.52
9 周后	38.39 ± 2.54	35.42 ± 2.47	36.95 ± 1.73	40.16 ± 1.93	37.17 ± 1.55	31.00 ± 1.40
10 周后	39.66 ± 2.72 <sup>A</sup>	38.03 ± 2.51 <sup>A</sup>	40.13 ± 1.30 <sup>A</sup>	40.82 ± 1.83 <sup>A</sup>	38.89 ± 1.03 <sup>A</sup>	33.52 ± 1.38 <sup>B</sup>

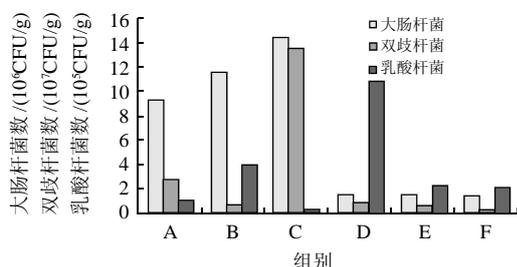
注：同行同一时间内肩标不同小写字母表示差异显著( $P < 0.05$ )；不同大写字母表示差异极显著 ( $P < 0.01$ )；下同。

表3 枯草芽孢杆菌 JS01 对小鼠体质量增长率的影响( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )  
Table 3 Effect of *Bacillus subtilis* JS01 ingestion on body weight gain rate in mice( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	A	B	C	D	E	F
干预前	1.56 ± 0.19	0.90 ± 0.07	1.22 ± 0.12	1.42 ± 0.11	1.56 ± 0.16	1.13 ± 0.08
干预后	0.64 ± 0.08 <sup>b</sup>	1.20 ± 0.09 <sup>Aa</sup>	1.03 ± 0.06 <sup>Aa</sup>	1.14 ± 0.13 <sup>Aa</sup>	0.62 ± 0.03 <sup>b</sup>	-0.03 ± 0.00 <sup>Bc</sup>

由表2可知，第6周末正常组与模型组的体质量无显著差异，第10周末高剂量模型干预组F的体质量明显低于其他各组( $P < 0.01$ )。如表3、图1所示，各组间体质量增长率及增长趋势的差异较大。添菌后中剂量正常干预组B和模型对照组C的体质量增长率明显高于正常对照组A( $P < 0.05$ )；而各模型组的体质量增长率，由添菌前的E组(中剂量组) $>$ D组(低剂量组) $>$ C组(对照组) $\geq$ F组(高剂量组)，变化为添菌实验期间的D $\geq$ C $>$ E $>$ F，且F组表现为负增长，C组与E、F组差异显著( $P < 0.05$ )。

2.2 肠道菌群



图中数据表示方法为 $\bar{x}$ ，样本数 $n=5$ 。

图2 小鼠肠道中大肠杆菌、双歧杆菌及乳酸杆菌计数

Fig.2 Effect of *Bacillus subtilis* JS01 ingestion on intestinal *E. coli*, *Bifidobacteria* and *Lactobacillus* levels in mice

如图2所示，与正常对照组A相比，中剂量正常干预组B和模型对照组C的肠道大肠杆菌含量上升(但不显著)，而各模型干预组则明显下降( $P < 0.01$ )；模型对照组C的肠道双歧杆菌含量明显上升( $P < 0.01$ )，而各

干预组则显著下降( $P < 0.01$ )；模型对照组C的肠道乳酸杆菌含量明显下降( $P < 0.01$ )，而各干预组则上升，其中低剂量模型干预组D上升较显著( $P < 0.05$ )。各模型干预组的肠道大肠杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌的数量与模型对照组之间均有级显著性差异( $P < 0.01$ )。各干预组的肠道双歧杆菌和乳酸杆菌的含量均为低剂量模型组D $>$ 中剂量正常组B $>$ 中剂量模型组E $>$ 高剂量模型组F，且D、F组差异显著( $P < 0.05$ )。

2.3 肝脏脂肪变性

从外观看，模型组与正常组差异明显，模型组的肝脏颜色偏淡黄，部分肝脏末端可见明显脂肪样变。各组小鼠的肝脏切片镜检如图3所示，正常组A、B的肝脏均未见异常，而各模型组均含肝脏组织有脂肪变性的样本，且变性的程度C $>$ D $>$ E $>$ F，由镜检可见各组肝脏脂肪变性的数量：A组：0；B组：0；C组：4；D组：2；E组：3；F组：1。

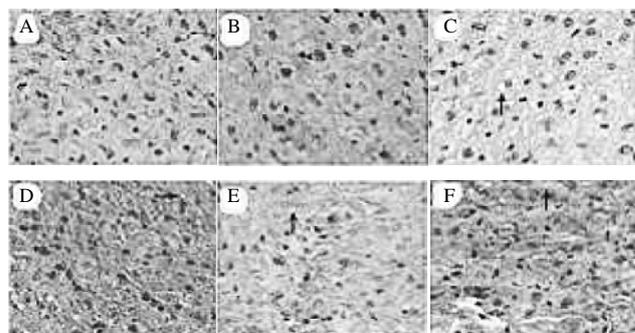


图3 肝脏切片(HE,  $\times 400$ )

Fig.3 Histological observations of the livers of mice(HE,  $\times 400$ )

表4 枯草芽孢杆菌 JS01 对小鼠肝脏脂褐质含量的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 5$ )  
Table 4 Effect of *Bacillus subtilis* JS01 ingestion on hepatic lipofuscin level in mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 5$ )

组别	A	B	C	D	E	F
脂褐质含量(ng/mL)	0.42 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.29 ± 0.06	1.84 ± 0.09 <sup>ba</sup>	0.26 ± 0.21 <sup>b</sup>	1.98 ± 2.09	0.18 ± 0.03 <sup>b</sup>

## 2.4 肝脏脂褐质含量

由表4可知,模型对照组C的肝脏脂褐质含量明显高于正常对照组A( $P < 0.05$ );模型控制组D和F的肝脏脂褐质含量明显低于模型对照组C( $P < 0.05$ ),正常干预组B的肝脏脂褐质也低于正常对照组A,但差异不显著;C、E组间无显著差异。

## 3 讨论

造模后模型组小鼠体质量与正常对照组无显著性差异,可能与高脂饮食有不利影响、造模时间不足、组间个体差异有关。在造模初期,模型组(C~F)体质量不升反降且被毛较乱,表明短时间内小鼠不能适应高脂饲料;在造模后期,模型组体质量增长率有上升的趋势,而正常组体质量增长率有相反趋势,表明确有育肥效果;造模后,正常组A与B,模型组F与C、D、E有显著差异( $P < 0.05$ ),表明个体差异大。第10周末高剂量模型干预组F的体质量明显低于其他各组( $P < 0.01$ ),说明在饲料中添加 $1 \times 10^7$ CFU/g的枯草芽孢杆菌JS01能够减轻模型组小鼠的体质量。添菌后正常干预组B、模型对照组C的体质量增长率明显高于正常对照组A( $P < 0.05$ ),而中、高剂量模型干预组E、F的体质量增长率明显低于模型对照组C( $P < 0.05$ ),表明模型组小鼠在建模结束后体质量仍有持续增加的趋势,而在饲料中添加 $1 \times 10^6$ 、 $1 \times 10^7$ CFU/g的枯草芽孢杆菌JS01可以抑制这种趋势,且在饲料中添加 $1 \times 10^6$ CFU/g的枯草芽孢杆菌JS01可以促进正常小鼠的生长。

Gordon研究小组通过研究无菌小鼠和重新定殖正常小鼠肠道菌群的无菌小鼠的摄食量和体脂肪含量发现,无菌小鼠定殖菌群后摄食量减少而体脂肪含量剧增,表明肠道菌群与肥胖有密切的联系<sup>[13]</sup>。本实验中模型对照组B的体质量在建模结束后仍有持续上升的趋势,而模型干预组(D~F)却相反,这就可能与肠道菌群的作用有较大关联。有研究指出,拟杆菌含量可能与脂肪沉积和肥胖形成有正相关,而大肠杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌可能与之负相关<sup>[8]</sup>。但也有研究表明,肥胖基因型小鼠肠道中的拟杆菌含量比正常小鼠低50%<sup>[14]</sup>,双歧杆菌M13-4在降低肝脏脂肪沉积的同时可促进营养性肥胖小鼠的体质量增长<sup>[15]</sup>,这说明肠道菌群与肥胖的相关性较复杂,肠道菌群对体质量具体的影响和机制还有待更多的研究。本实验所用到的枯草芽孢杆菌JS01在自然界中主要分布在动物体外或体表,但它也能够在肠道内黏

附定殖,消耗游离氧,抑制肠杆菌等需氧细菌的生长,而利于乳酸杆菌等厌氧菌的生长,同时还可分泌多种消化酶、氨基酸、有机酸、促生长因子、VB<sub>1</sub>和VB<sub>6</sub>等活性物质<sup>[16]</sup>。因此,枯草芽孢杆菌JS01可能通过影响肠道菌群并分泌活性物质而抑制高脂饮食小鼠的脂肪沉积和肥胖形成。从实验结果可知,高脂饮食增加了小鼠小肠中大肠杆菌、双歧杆菌的数量而降低了乳酸杆菌的含量( $P < 0.01$ )。有文献指出<sup>[17]</sup>,高脂饮食会降低双歧杆菌的数量,本实验却出现了相反的结果,这与张翼<sup>[18]</sup>的相关研究结果相似,这可能与个体差异、双歧杆菌在肠道中的动力学、双歧杆菌种群复杂性有关,高脂饮食对肠道中双歧杆菌的影响有待进一步研究。添菌后模型干预组(D~F)小肠的大肠杆菌、双歧杆菌的数量下降而乳酸杆菌的含量升高( $P < 0.01$ ),说明在饲料中添加枯草芽孢杆菌JS01可以抑制高脂饮食引起的肠道菌群变化,有效调节肠道菌群稳态。

肝脏是脂质代谢的重要场所,高脂饮食能引起肝脏脂质代谢的紊乱,导致脂质在肝脏的沉积,并引起肝脏脂质过氧化<sup>[19]</sup>。脂褐质含量增高是脂质过氧化的结果之一,它存在于细胞中不能被排出,造成细胞衰老、功能丧失,其形成与自由基密切相关<sup>[20-21]</sup>。本实验中,模型对照组C肝脏脂肪变性较干预组(D~F)明显,且脂褐质含量明显高于正常对照组A,而模型干预组D、F的脂褐质含量明显低于模型对照组C( $P < 0.05$ )。这说明高脂饮食能导致肝脏脂质的沉积和过氧化,而枯草芽孢杆菌JS01能明显改善这种状况,且正常干预组B肝脏脂褐质的含量低于正常对照组A,说明枯草芽孢杆菌JS01可能有通过清除体内自由基而抗氧化的作用。

综上所述,枯草芽孢杆菌JS01能改善肠道菌群,促进正常小鼠的生长而抑制肥胖小鼠的生长,降低肥胖小鼠肝脏脂肪及脂褐质的含量,抑制因高脂饮食引起的肥胖、肠道菌群紊乱、肝脏脂质沉积及过氧化等不利影响。

## 参考文献:

- [1] OSMAN D. Tubby kids—the new age disease[J]. The Straits Times—Mind Your Body, 2009, 8: 8-14.
- [2] LOW S, CHIN M C, DEURENBERG-YAP M. Review on epidemic of obesity[J]. Ann Acad Med Singapore, 2009, 38: 57-65.
- [3] FAGOT-CAMPAGNA A, SAADDINE J B, FLEGAL K M, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and elevated HbA1c in U.S. Adolescents: the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Diabetes Care, 2001, 24: 834-837.
- [4] DAY C P, JAMES O F W. Steatohepatitis: a tale of two“hits”?[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-845.

- [5] CATERSON I D. Medical management of obesity and its complications [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2009, 38: 22-28.
- [6] MOZES, BUJNNAKOVA D, CEFKOVIC Z, et al. Intestinal microflora and obesity in rats[J]. *Folia Microbiologica*, 2008, 53(3): 225-228.
- [7] RISTIĆ G, JOŔGA J, MAKŠIMOVIĆ M, et al. Effect of functional dairy product with culture *Bifidobacterium longum* BB536 in treatment of obesity[J]. *Prehrambena Industrija*, 2002, 13(1/2): 81-84.
- [8] 刘祥, 张朝武, 潘素华, 等. 不同体脂人群肠道主要菌群的定量分析[J]. *卫生研究*, 2005, 34(6): 724-725.
- [9] 李林瑞. 四株乳酸杆菌对肥胖模型大鼠血脂及肝脏脂质过氧化的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [10] 李明, 双宝, 李海涛, 等. 枯草芽孢杆菌的研究与应用[J]. *东北农业大学学报*, 2009, 40(9): 111-114.
- [11] 张加雄, 范开华, 万丽, 等. 小鼠高脂血症模型建立方法的改进[J]. *中国药师*, 2006, 9(8): 723-724.
- [12] 陈丙波, 罗南辉. 大小鼠饲料配方的研究[J]. *中国实验动物学杂志*, 1991, 1(2): 148.
- [13] BACKHED F, DING Hao, WANG Ting, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [14] LEY R E, BACKHED F, TURNBAUGH P, et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(31): 11070-11075.
- [15] 余琼芬. 益生菌干预营养性肥胖大鼠的实验研究[D]. 长沙: 中南大学, 2008.
- [16] 倪学勤, 何明清, 蔡宝祥. 有益芽孢杆菌受体菌研究[J]. *中国微生物学杂志*, 2001, 3(3): 129-132.
- [17] CANI P D, NEYRINCK A M, FAVA, F, et al. Selective increase of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2374-2383.
- [18] 张翼. 膳食诱导肥胖大鼠的肠道菌群结构研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2009.
- [19] JOBGEN W, MEININGER C J, JOBGEN S C, et al. Dietary *L*-arginine supplementation reduces white fat gain and enhances skeletal muscle and brown fat masses in diet-induced obese rats[J]. *Journal of Nutrition*, 2009, 139(2): 230-237.
- [20] 龚萍, 李国林, 印大中. 老年色素类荧光物质形成的生化机理[J]. *生命科学研究*, 2001, 5(1): 19-24.
- [21] KIM H C, BING Guoying, JHOO W K, et al. Oxidative damage causes formation of lipofuscin-like substances in the senescence-accelerated mouse after kainite treatments[J]. *Behav Brain Res*, 2002, 131(1/2): 211-220.