

# 高脂饮食对小鼠肠道菌群的影响

刘雪姬, 陈庆森\*, 闫亚丽

(天津市食品生物技术重点实验室, 天津商业大学生物技术与食品科学学院, 天津 300134)

**摘 要:** 探讨高脂饮食对健康小鼠肠道菌群的影响。正常对照组饲喂普通饲料, 高脂组饲喂高脂饲料。实验期间每周利用传统培养法和荧光原位杂交(*fluorescent in situ hybridization*, FISH)技术对小鼠进行肠道微生物菌群结构信息的分析。结果表明: 高脂组的小鼠体质量与正常对照组相比显著增加( $P < 0.01$ ), 呈明显肥胖态; 传统培养法与 FISH 技术得到的肠道菌群数量变化趋势一致, 但 FISH 技术检测得到的菌落数要明显地高于传统培养法。高脂组小鼠肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌的数量显著降低, 与正常对照组相比差异极显著( $P < 0.01$ ); 而肠道中肠杆菌的数量呈上升趋势, 与正常对照组相比差异显著( $P < 0.05$ )。提示高脂饮食能显著改变健康小鼠肠道菌群的结构从而引发慢性低度炎症, 并可能进一步诱导肥胖的产生。

**关键词:** 高脂饮食; 肠道菌群; 肥胖; 荧光原位杂交

## Effect of High Fat Diet on Intestinal Flora in Mice

LIU Xue-ji, CHEN Qing-sen\*, YAN Ya-li

(Tianjin Key Laboratory of Food Biotechnology, College of Biotechnology and Food Science,  
Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China)

**Abstract:** In order to explore the effect of high fat diet on mouse intestinal flora, the composition of intestinal flora in mice fed high fat diet as the obesity model and normal diet as the control were analyzed by conventional cultivation method and fluorescence in situ hybridization (FISH). The results indicated that the obesity model group had a significantly heavier body weight than the control group ( $P < 0.01$ ). The change trend of intestinal microflora evaluated by FISH was consistent with that determined by conventional cultivation method; however, the number of bacteria determined by FISH was obviously higher than that from conventional cultivation method. The numbers of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* revealed an obvious decrease ( $P < 0.01$ ), and the number of *Enterobacteriaceae* revealed an obvious increase ( $P < 0.05$ ) in the obesity group compared with the control group. Therefore, high fat diet can greatly alter the structure of intestinal flora, resulting in a low-grade inflammation and induce the development of obesity.

**Key words:** high-fat diet; intestinal flora; obesity; fluorescent *in situ* hybridization (FISH)

中图分类号: TS235.9

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2011)23-0306-06

随着科学技术的快速发展和人们物质生活的极大丰富, 肥胖症的发病率已越来越高, 肥胖被认定为一种慢性代谢疾病, 是机体能量失衡的结果。肥胖的产生是一个复杂的过程, 受遗传因素和环境因素的影响, 过多的能量摄入和体力活动的降低是与肥胖相关的典型环境因素。肥胖是导致糖尿病、冠心病以及高血压等疾病的主要诱因, 因此是困扰人类健康的最受关注的代谢类疾病之一<sup>[1]</sup>。

近年来, 肠道菌群作为“微生物器官”对人体健康的影响已越来越受关注。正常情况下, 肠道菌群与人体内外环境保持着平衡状态, 肠道正常菌群在激活人体免疫系统、帮助人体消化和吸收营养、抵御外来病原菌的入侵和产生重要代谢产物以及生物活性成分等方面有许多不可替代的作用<sup>[2]</sup>。而有研究显示肠道菌群也可以控制脂肪代谢、引发全身性的慢性低度炎症, 作为环境因素诱发肥胖症和胰岛素抵抗<sup>[3]</sup>。另外, 研究表

收稿日期: 2011-07-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(31071522)

作者简介: 刘雪姬(1985—), 女, 硕士研究生, 研究方向为生物活性物质的分离筛选。E-mail: lxueji@126.com

\* 通信作者: 陈庆森(1957—), 男, 教授, 硕士, 研究方向为发酵生物技术、蛋白资源开发与应用。E-mail: chqsen@tjcu.edu.cn

明饮食结构是决定肠道菌群组成的最重要因素,且动物模型显示肥胖症与肠道菌群的组成和功能特性的改变有关<sup>[4]</sup>。本研究旨在对小鼠饲喂高脂饲料,建立与人类肥胖最为接近的营养性肥胖模型,通过观察其肠道菌群的变化以探讨高脂饮食对小鼠肠道微生物菌群的影响,从微生态学角度探讨肠道菌群在肥胖发生发展中的作用。

## 1 材料与amp;方法

### 1.1 试剂、培养基与仪器

普通饲料、高脂饲料(12% 猪油、4% 白糖、2% 奶粉、1% 胆固醇、0.2% 胆盐、6% 蛋黄、普通饲料 67%) 中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心。

TPY 培养基、M17 培养基、VRBDA 培养基、叠氮钠-结晶紫-七叶苷培养基 青岛高科园海博生物技术有限公司。

SHP-205B 生化培养箱 天津天宇实验仪器有限公司; SW-CJ-1F 单人双面净化工作台 苏州净化设备有限公司; MLS-3780 三洋全自动灭菌锅 日本三洋公司; PHS-3B pH 计 上海雷磁仪器厂; DS-5MC 倒置荧光显微镜 日本尼康公司; XW-80A 微型旋涡混合仪 上海沪西分析仪器厂有限公司; 3K15 高速冷冻离心机 美国 Sigma 公司; Olympus CX31 可拍照显微镜 日本 Olympus 公司。

### 1.2 实验动物

Balb/c 小鼠, SPF 级, 雄性, 体质量(20 ± 2)g。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 实验动物分组及造模<sup>[5]</sup>

选择 30 只 Balb/c 小鼠(18~20g)适应性喂养一周后随机分为两组: 正常对照组和高脂组, 每组 15 只。正常对照组喂食普通饲料, 高脂组喂食高脂饲料, 以高脂组小鼠的平均体质量比正常对照组高 1.61g 为标准, 在高脂组中筛选出营养性肥胖模型。实验期间小鼠自由摄食和饮水, 共喂养 7 周。

#### 1.3.2 实验小鼠一般状态的观察

从分组时的零时刻开始每周对高脂组及正常对照组的 30 只小鼠进行体质量的称量, 每天观察小鼠的皮毛色

泽、饮食变化、活动状态及粪便形态, 以评价小鼠的表象特征。

#### 1.3.3 传统微生物培养法鉴定小鼠肠道微生物菌群的变化

分别从实验开始(第 1 天), 每周用逼迫法收集两组小鼠新鲜粪便约 0.1g, 称其质量, 分别置于 10mL 灭过菌的 EP 管中, 用无菌生理盐水将粪便悬液 10 倍稀释至合适的稀释度, 分析小鼠粪便中乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌和肠杆菌的变化。上述 4 种菌株分别选择合适的稀释度样品 0.5mL, 采用倾注平板法在对应的选择性培养基上进行培养, 每个稀释度做 3 个平行。培养所用培养基、培养条件和稀释度的选择见表 1。经培养后进行菌落计数, 结果以每克粪便中的细菌菌落数的对数值表示。

#### 1.3.4 荧光原位杂交技术鉴定小鼠肠道微生物菌群的变化

参照 Franks 等<sup>[6]</sup>方法, 并略有改动。每周用逼迫法无菌收集两组小鼠的新鲜粪便约 0.3g, 分别置于 5mL 离心管(RNase-free)中, 加入 2.7mL PBS(孔径为 0.22μm 的滤膜过滤)和少量玻璃珠(直径为 4mm), 在微型漩涡振荡器上充分振荡混匀后进行冷冻低速离心(700 × g, 2min)。取 1mL 上清液置于 3mL 新鲜配制的 4% 多聚甲醛溶液(多聚甲醛溶于 PBS, 0.22μm 膜过滤处理)中, 4℃ 固定约 16h。将固定好的菌液用溶菌酶在 37℃ 条件下孵育 20min。取 10μL 适当稀释菌液均匀涂抹于干净的多聚赖氨酸处理过的载玻片上。然后用梯度体积分数乙醇(50%、75%、95%)对细菌进行脱水各 3min, 室温干燥。将杂交缓冲液(含探针)均匀加到载玻片表面, 覆盖盖玻片(RNase-free), 46℃ 湿盒中杂交过夜约 16h。用漂洗缓冲液 48℃ 浸泡 30min(洗去未杂交上的探针), 然后用双蒸水快速漂净, 干燥, 立即进行荧光显微镜检测<sup>[7]</sup>。随机抽取 10~20 个视野, 采用荧光显微系统和 NIS-Elements BR 成像分析系统进行细菌荧光显影计数。

#### 1.3.5 寡核苷酸探针的选择

以肠道内的 4 种菌为检测靶对象, 4 种探针 5'端标记 FITC。所选探针的特性(靶细菌和序列)见表 2。

表 1 4 种菌株的选择性培养基及培养条件

Table 1 Media and culture conditions for four species of intestinal bacteria

细菌名称	培养基	培养条件	稀释梯度
双歧杆菌( <i>Bifidobacterium</i> )	TPY 培养基(加 2μg/L 双氯青霉素)	37℃、48h	10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-5</sup>
乳酸杆菌( <i>Lactobacillus</i> )	M17 培养基	37℃、48h	10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-5</sup>
肠杆菌( <i>Enterobacteriaceae</i> )	VRBDA 培养基	37℃、48h	10 <sup>-2</sup> 、10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-4</sup>
肠球菌( <i>Enterococcus</i> spp.)	叠氮钠-结晶紫-七叶苷培养基	37℃、48h	10 <sup>-2</sup> 、10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-4</sup>

表2 16S rRNA的靶细菌种和探针序列

Table 2 16S rRNA-based probes and their target bacterial genera and sequences

探针	寡核苷酸探针数据库探针代码	序列(5'→3')	目标微生物
Enter1432	S-G-Enter-1432-a-A-15	GTTTGTGCAACCCACT	肠杆菌( <i>Enterobacteriaceae</i> )
Bif164	S-G-Bif-0164-b-A-18	CATCCGGYATTACCACCC	双歧杆菌( <i>Bifidobacterium</i> )
Lacb722	S-G-Lacto-722-a-A-25	YCACCCTACACATGRAGTTCCACT	乳酸菌( <i>Lactobacillus</i> group)
ENF191	S-G-ENF-191-a-A-13	GAAAGCGCCTTTCACCTTATGC	肠球菌( <i>Enterococcus</i> spp.)

注: R=G(A), Y=T(C), M=A(C), K=G(T), S=G(C), W=A(T), H=A(C, T), B=G(T, C), V=G(C, A), D=G(A, T), N=G(A, T, C)。

### 1.3.6 统计学处理

所有实验数据采用 SPSS11.5 统计软件对结果进行分析, 处理结果均以平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。

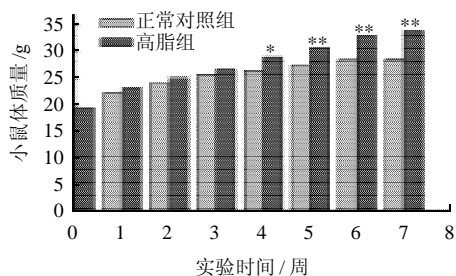
## 2 结果与分析

### 2.1 饲喂高脂饮食对小鼠一般生长状况的观察

饲喂小鼠高脂和常规饲料期间, 正常对照组小鼠皮毛光洁, 进食量正常, 体质量增加。高脂组小鼠与正常对照组相比, 进食量增多, 体质量增长明显, 体型肥胖, 活动较少, 鼠毛略显凌乱, 粪便未见异常。

### 2.2 高脂饮食对小鼠体质量的影响

高脂组小鼠和正常对照组小鼠在实验期间的体质量变化如图1所示。饲喂普通饲料和高脂饲料之后, 两组小鼠体质量均有所增长, 但是与正常对照组相比高脂组小鼠体质量增长显著。第4周两组小鼠之间的体质量已产生显著性差异( $P < 0.05$ ), 至实验终止时的第7周不同的饮食结构已经对两组实验小鼠的体质量造成了极显著的差异( $P < 0.01$ ), 结果表明高脂饮食能显著地增加高脂组小鼠的体质量。



\*. 与正常对照组相比, 差异显著( $P < 0.05$ );  
 \*\*. 与正常对照组相比, 差异极显著( $P < 0.01$ )。

图1 实验期间小鼠体质量变化趋势

Fig.1 Change in mouse body weight during feeding

### 2.3 高脂饮食对小鼠肠道微生物主要菌群特征的影响分析

#### 2.3.1 高脂饮食对小鼠肠道内乳酸杆菌的定量分析

研究采用传统培养法和荧光原位杂交技术鉴定饲喂

高脂饮食对小鼠肠道内乳酸杆菌消长规律的影响, 结果见图2、3。

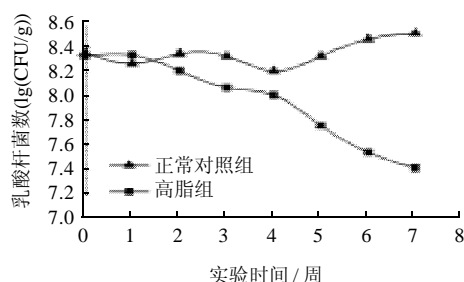


图2 传统培养法对小鼠肠道内乳酸杆菌的定量

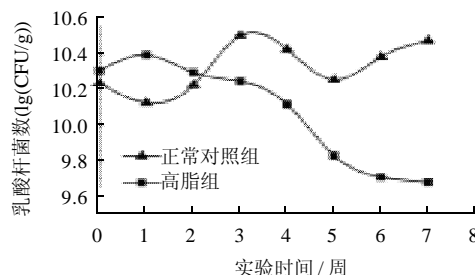
Fig.2 Quantification of intestinal *Lactobacillus* in mice by conventional cultivation method

图3 FISH 技术对小鼠肠道内乳酸杆菌的定量

Fig.3 Quantification of intestinal *Lactobacillus* in mice by FISH

由图2、3可知, 正常对照组小鼠肠道内乳酸杆菌的数量比较稳定, 没有大的波动; 而高脂组小鼠肠道内的乳酸杆菌数量显著下降, 在饲喂高脂饲料的第5周小鼠肠道内乳酸杆菌的数量与正常对照组相比差异显著( $P < 0.05$ ), 至第7周与正常对照组相比达到极显著性差异( $P < 0.01$ )。提示饲喂高脂饲料在一定程度上抑制小鼠肠道内乳酸杆菌的增殖。

#### 2.3.2 高脂饮食对小鼠肠道内双歧杆菌的定量分析

研究采用传统培养法和FISH技术鉴定饲喂高脂饮食对小鼠肠道内双歧杆菌消长规律的影响, 结果见图4、5。

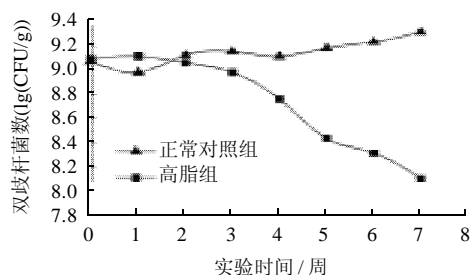


图4 传统培养法对小鼠肠道内双歧杆菌的定量

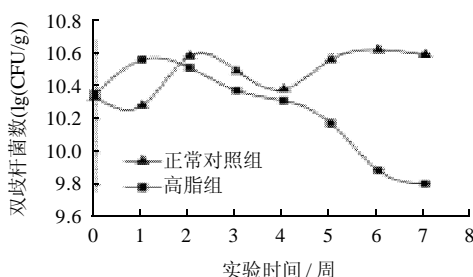
Fig.4 Quantification of intestinal *Bifidobacterium* in mice by conventional cultivation method

图5 FISH 技术对小鼠肠道内双歧杆菌的定量

Fig.5 Quantification of intestinal *Bifidobacterium* in mice by FISH

由图4、5可知,正常对照组小鼠肠道内双歧杆菌的数量缓慢的上下波动,整体在 $(8.98 \pm 0.16) \sim (9.31 \pm 0.21)$  (lg(CFU/g))和 $(10.25 \pm 0.23) \sim (10.62 \pm 0.11)$  (lg(CFU/g))范围内变化;而高脂组小鼠肠道内的双歧杆菌数量在实验第5周与正常对照组相比显著降低( $P < 0.05$ ),至饲喂结束的第7周时高脂组双歧杆菌数量与正常对照组相比存在极显著性差异( $P < 0.01$ )。说明饲喂高脂饲料在一定程度上导致了小鼠肠道中双歧杆菌呈负增长的趋势。

### 2.3.3 高脂饮食对小鼠肠道内肠球菌的定量分析

研究采用传统培养法和FISH技术鉴定饲喂高脂饮食对小鼠肠道内肠球菌消长规律的影响,结果见图6、7。

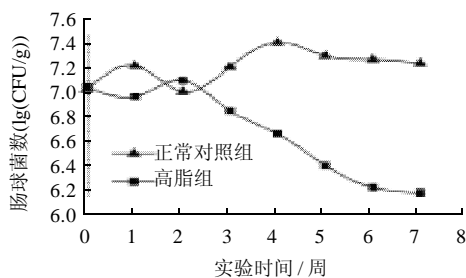


图6 传统培养法对小鼠肠道内肠球菌的定量

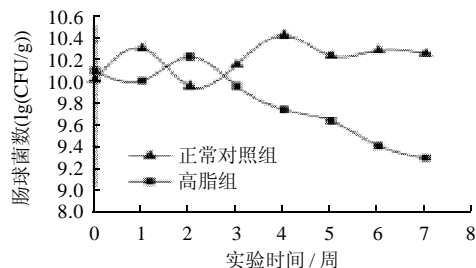
Fig.6 Quantification of intestinal *Enterococcus* in mice by conventional cultivation method

图7 FISH 技术对小鼠肠道内肠球菌的定量

Fig.7 Quantification of intestinal *Enterococcus* in mice by FISH

由图6、7可知,正常对照组小鼠肠道内肠球菌的数量变化较为平缓,在 $(6.97 \pm 0.18) \sim (7.41 \pm 0.13)$  (lg(CFU/g))和 $(9.98 \pm 0.20) \sim (10.45 \pm 0.17)$  (lg(CFU/g))范围内上下波动;而高脂组小鼠肠道内的肠球菌数量在实验前两周变化不大,从第2周开始数量下降,第4周与正常对照组相比肠球菌数量显著降低( $P < 0.05$ ),至第7周时高脂组肠球菌数量与正常对照组相比存在极显著性差异( $P < 0.01$ )。说明饲喂高脂饲料在一定程度上具有降低小鼠肠道中肠球菌数量的作用。

### 2.3.4 高脂饮食对小鼠肠道内肠杆菌的定量分析

研究采用传统培养法和FISH技术鉴定饲喂高脂饮食对小鼠肠道内肠杆菌消长规律的影响,结果见图8、9。

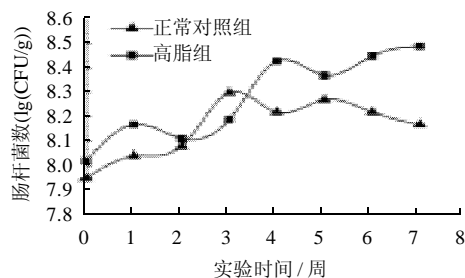


图8 传统培养法对小鼠肠道内肠杆菌的定量

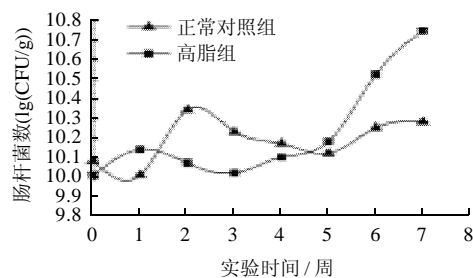
Fig.8 Quantification of intestinal *Enterobacter* in mice by conventional cultivation method

图9 FISH 技术对小鼠肠道内肠杆菌的定量

Fig.9 Quantification of intestinal *Enterobacter* in mice by FISH

由图 8、9 可知, 正常对照组小鼠肠道内肠杆菌的水平上下波动, 呈现阶段性的“先增后降”趋势, 但总体数量变化不大; 而高脂组小鼠的肠杆菌数量在前两周内变化缓慢, 第 3 周之后开始上升, 在第 5 周时与正常对照组相比没有显著性差异( $P > 0.05$ ), 至实验结束的第 7 周时与正常对照组相比, 高脂组肠杆菌数量显著升高( $P < 0.05$ )。说明高脂饲料在一定程度上可以促进小鼠肠道内肠杆菌的增殖。

#### 2.4 传统培养法与 FISH 技术的比较

从以上的研究结果可以看出, 传统培养法与 FISH 技术得到的所观测的主要微生物菌群数量的变化趋势是一致的, 即乳酸杆菌、双歧杆菌和肠球菌的数量显著降低( $P < 0.01$ ), 而肠杆菌的数量显著增加( $P < 0.05$ ), 但是 FISH 技术检测得到的菌落数要明显地高于传统培养法。传统培养法应用的局限性主要表现在: 一些菌种严格的厌氧环境和苛刻的营养条件(大部分还未被认知), 使得大于 80% 的肠道菌群在正常的实验条件下无法被培养; 此外, 传统培养法无法对所培养细菌进行种属水平的分类, 且该方法的准确性主要依赖于所应用的选择性培养基。FISH 技术不依赖于培养技术, 可培养与不可培养的微生物均能够检测到, 根据所选探针的特异性可对细菌进行属水平的分类, 因此具有更高的精确性和可信度<sup>[8]</sup>, 但 FISH 技术不能得到微生物形态、生化等方面的信息。因此在进行微生物群落研究时结合传统的培养、镜检等方法及现代分子生物学的多种技术, 可为环境微生物群落研究提供更多的信息<sup>[9]</sup>。

### 3 讨 论

近年来, 本实验室已经建立了传统培养法和相关的分子生物学技术, 利用这些技术分别研究了瑞士乳杆菌 *L. helveticus* TS206 以及生物活性短肽——酪蛋白糖巨肽在维持机体肠道微生态平衡方面的调节作用。研究结果表明 *L. helveticus* TS206 和 CGMP 在调理和保护肠黏膜免疫以及调节肠道菌群方面发挥了重要的作用<sup>[10]</sup>, 因此有望作为肠道微生物菌群的调节剂和促进剂应用到与肠道菌群失衡相关的代谢性疾病方面<sup>[11-12]</sup>。目前, 国内外关于肥胖与肠道菌群之间的关系已有很多报道, 而利用传统培养和分子生物学技术相结合的方法研究肥胖与肠道菌群消长规律的报道较少, 国内未见报道。本研究通过对小鼠饲喂高脂饲料模拟与人类肥胖最为相似的营养性肥胖模型, 探索高脂饮食对小鼠肠道菌群的影响。越来越多的研究表明肠道正常菌群可以诱发饮食引起的肥胖的产生<sup>[13]</sup>, 且发现高脂饮食而不是肥胖状态对微生物菌群的改变有重要作用<sup>[14]</sup>。本实验结果表明小鼠肠道肠杆菌数量明显增加( $P < 0.05$ ), 双歧杆菌、乳酸杆菌及

肠球菌数量明显减少( $P < 0.01$ ), 与正常对照组相比, 差异有统计学意义, 进一步证实高脂饮食可致健康小鼠肠道菌群结构失调。

现已证明, 肥胖是一种慢性低度炎症, 且肥胖者体内的慢性炎症是不合理的饮食结构导致肠道菌群失调引起的<sup>[15]</sup>。本研究也表明高脂饮食所引发的营养性肥胖存在肠道菌群失调现象。尽管肠道菌群与肥胖之间的因果关系还不是很清楚, 近期关于肠道菌群与肥胖的关系已有从能量吸收、脂肪代谢和信号通路等方面研究的报道。目前国内外研究发现肠道菌群主要通过调节能量平衡、调节脂肪储存和引发慢性炎症三方面来影响肥胖, 表现在: 肠道菌群可以发酵多糖和膳食纤维产生短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs), 被肠上皮细胞吸收后提高能量的储存<sup>[16]</sup>, 同时通过门脉循环进入肝脏转变为甘油三酯, 促进脂肪的合成; 研究显示肠道菌群可以抑制 *Angptl4/Fiaf* 的表达, 提高脂蛋白脂酶(LPL)的活性, 降低骨骼肌中脂肪酸的氧化, 促进脂肪的积累<sup>[16]</sup>; 此外, 肠道菌群的改变增大了肠壁的通透性, 使得血液中内毒素水平升高, 促进炎症细胞因子的产生, 进而引发慢性低度炎症<sup>[17]</sup>。国外 Sanz 等<sup>[18]</sup>研究发现炎症相关的肥胖伴随有脂代谢关键因子(瘦素和抗胰岛素蛋白)和炎症细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等)的产生, 并涉及到包括 NF- $\kappa$ B/IKK $\beta$  和 JNK 在内的多种信号转导途径。到目前为止, Zhang 等<sup>[19]</sup>采用新一代高通量测序技术成功地鉴定出可能与诱导动物肥胖关系最为密切的细菌种类, 这为肥胖症的微生态疗法提供了新的实验依据。

### 4 结 论

探讨高脂饮食对哺乳动物肠道微生物菌群结构的影响以及与机体脂代谢相关性的研究具有一定的现实意义和科学价值。本研究揭示高脂饮食可致健康小鼠肠道菌群失调, 且有研究表明结构失调的肠道菌群主要通过 NF- $\kappa$ B 和 JNK 等途径促进炎症细胞因子的分泌, 进而引发慢性炎症, 从而导致了肥胖的产生<sup>[18]</sup>。临床实验表明通过合理饮食调节肠道菌群可以降低肥胖, 但就肥胖状态下宿主和肠道菌群究竟通过什么机制互相影响, 还有待于进一步的研究。

#### 参考文献:

- [1] HASLAM D W, JAMES W P. Obesity[J]. *Lancet*, 2005, 366: 1197-1209.
- [2] CAESAR R, FÄ K F, BÄCKHED F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism[J]. *J Intern Med*, 2010, 268(4): 320-328.
- [3] FLEISSNER C K, HUEBEL N, ABD EL-BARY M M, et al. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity [J]. *Br J Nutr*, 2010, 104(6): 919-929.

- [4] TURNBAUGH P J, LEY R E, MAHOWALD M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444: 1027-1031.
- [5] 赵飞. 血清瘦素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-6 在高脂诱导肥胖大鼠胰岛素抵抗中的作用[J]. *山东大学学报*, 2006, 44(8): 815-818.
- [6] FRANKS A H, HARMSEN H J, RAANGS G C, et al. Variations of bacterial populations in human feces measured by fluorescent *in situ* hybridization with group-specific 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes[J]. *Appl Environ Microbiol*, 1998, 64(9): 3336-3345.
- [7] ROCHET V, RIGOTTIER-GOIS L, RABOT S, et al. Validation of fluorescent *in situ* hybridization combined with flow cytometry for assessing interindividual variation in the composition of human fecal microflora during long-term storage of samples[J]. *J Microbiol Meth*, 2004, 59(2): 263-270.
- [8] SEKIROV I, RUSSELL S L, ANTUNES L C, et al. Gut microbiota in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 859-904.
- [9] SGHIR A, GRAMET G, SUAUA A, et al. Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide hybridization[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2000, 66(5): 2263-2266.
- [10] 曹晋宜, 韩军丽, 王友湘, 等. 瑞士乳杆菌对小鼠肠道黏膜和肠组织中细胞因子影响的研究[J]. *食品科学*, 2009, 30(21): 343-347.
- [11] 曹晋宜, 陈庆森, 王友湘, 等. 酪蛋白糖巨肽(CGMP)对小鼠肠道菌群消长规律的影响[J]. *食品科学*, 2007, 28(11): 536-540.
- [12] 贾玉臣, 陈庆森. 乳源酪蛋白糖巨肽改善小鼠溃疡性结肠炎的研究[J]. *食品科学*, 2010, 31(21): 365-368.
- [13] TURNBAUGH P J, BACKHED F, FULTON L, et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome[J]. *Cell Host Microbe*, 2008, 3(4): 213-223.
- [14] HILDEBRANDT M A, HOFFMANN C, SHERRILL-MIX S A, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1716-1724.
- [15] CANI P D, AMAR J, IQLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [16] BACKHED F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [17] CANI P D, DELZENNE N M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(13): 1546-1558.
- [18] SANZ Y, SANTACRUZ A, de PALMA G. Insights into the roles of gut microbes in obesity[J]. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2008; 9. doi:10.1155/2008/829101.
- [19] ZHANG Chenhong, ZHANG Menghui, WANG Shengyue, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice[J]. *ISME J*, 2010, 4: 232-241.