



无菌动物在饮食干涉肠道菌群研究中的应用

董飒爽¹, 曾本华², 王洁¹, 魏泓², 方祥^{1*}

(1. 华南农业大学食品学院, 广州 510640; 2. 第三军医大学基础部实验动物学教研室, 重庆 400038)

【摘要】 膳食干涉对肠道菌群与健康的影响已成为医学健康领域的研究热点, 从发展来看, 肠道菌群有可能会成为研究饮食方式、保健食品、中药制剂等对人体健康影响的重要靶标。然而, 肠道菌群由于其复杂性, 研究它和饮食干涉的关系对动物模型有高标准的要求, 无菌动物体内外不携带任何活的微生物和寄生虫, 在生物医学及人体疾病和健康等方面均有一定的应用和研究, 是当前肠道菌群研究中应用最多的基础动物模型。采用无菌动物构建人源菌群动物是研究饮食、菌群与健康关系的常用方式。本文主要综述无菌动物构建人源菌群动物的研究应用及饮食干涉对肠道菌群的影响。

【关键词】 无菌动物; 肠道菌群; 饮食干涉

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2017) 06-0676-05

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2017.06.017

Application of germ free animals in the research on dietary intervention of gut microbiota

DONG Sa-shuang¹, ZENG Ben-hua², WANG Jie¹, WEI Hong², FANG Xiang^{1*}

(1. College of Food Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510640, China; 2. Department of Laboratory Animal Science, College of Basic Medical Science, the Third Military Medical University, Chongqing 400038)

【Abstract】 The effect of dietary intervention on intestinal flora and health has become a research focus in the medical and health field. In terms of development, intestinal flora may become an important target for the study of the influence of dietary style, health food and traditional Chinese medicine on human health. However, due to the complexity of intestinal flora, high standard for animal models that is applied to researches on the relationship between intestinal flora and dietary interference is required. It has been claimed that there is no living microorganisms and parasites inside germ-free animals, thus they are the most widely used basic animal models in the study of intestinal flora. Therefore, it is a common way to apply germ-free animal for generating human flora animal model to study the relationship between diet, flora and health. In this paper we will review the researches and applications of human source flora animal models established by germ-free animals and the influence of dietary intervention on gut microbiota.

【Key words】 Germ-free animal; Gut microbiota; Dietary intervention

Corresponding author: FANG Xiang. E-mail: fangxiang1971@qq.com

无菌动物(germ-free animal, GF animal), 被认为是最高级别的一种实验动物, 它的出现有效的提高了实验的准确度、灵敏度和可重复性。无菌动物技术特别是无菌小鼠技术已经成为了推动肠道菌群(gut microbiota, GM)与人体疾病关系研究的关键技

术^[1]。利用无菌动物可以逐个研究与人类疾病密切相关的宿主、菌群及饮食等相关因素, 有目的地将对疾病相关因素进行分离并重新组合^[2], 使实验目的明确, 结果更加确切, 进一步推动无菌动物的整体深入的研究。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No. 31671855)。

[作者简介] 董飒爽(1990-), 女, 博士, 主要从事肠道菌群与健康的研究。Email: dongsashuang@126.com

[通讯作者] 方祥(1971-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事食品生物技术研究。Email: fangxiang1971@qq.com

1 构建 HFA 动物模型的研究

为更好的模拟人体肠道菌群与宿主之间的作用或影响,为人类科研做出贡献,以无菌动物为基础构建人源菌群(human source flora, HFA)动物模型具有非常重要的意义。引进 HFA 动物模型,可以在不违背伦理道德的情况下,在 GF 动物中接种人体粪便,模拟人体肠道菌群,在一定程度上能更好的说明人类的饮食、疾病和健康与肠道菌群的关系,而健康志愿者的肠道菌群会受个人体质、周围环境及饮食习惯等因素的影响,存在很大的不确定性,这也是构建 HFA 模型进行人体肠道菌群研究面临的挑战^[3]。

HFA 动物研究结果表明肠道菌群与人体疾病与健康的确切作用,与传统的动物研究有很大的区别。HFA 动物模型可以更好的探讨人体肠道菌群与宿主之间的相互作用因素,饮食操纵和治疗。国外有研究者在无菌小鼠体内接种六种健康成年人的粪便悬浮液,部分人体肠道菌群能成功定植到无菌小鼠体内,优势菌群在 HFA 小鼠中占主导地位^[4]。有研究者将 HFA 小鼠的粪便移植到无菌小鼠中,发现人体肠道菌群也可以在无菌小鼠体内定植,并可以在肠道中繁衍后代。这些研究结果均表明,人体肠道菌群一旦在无菌小鼠体内成功定植,就可以维持很长一段时间^[5]。国内外很多研究者主要用无菌老鼠构建 HFA 动物模型,无菌老鼠属于啮齿类动物,与人体还存在非常大的差异,用无菌老鼠构建的 HFA 动物模型模拟人体肠道菌群遭到了质疑。无菌猪的生理、遗传及营养代谢等与人类高度相似,相对于无菌老鼠可更加精确的用于肠道菌群与人类健康关系的研究。所以,当前用无菌猪构建 HFA 动物模型的研究应用也越来越多^[6]。

2 GF 动物在肠道菌群与饮食中应用

肠道菌群与饮食干涉的关系研究已经成为当前研究的热点,而肠道菌群也逐渐成为疾病预防、诊断、治疗的新靶点,通过无菌小鼠与普通小鼠的实验比较,证实了肠道菌群的存在对机体的影响^[7]。Millodot^[8]发现无菌小鼠对胰岛素的敏感性高于普通小鼠,而将普通小鼠的菌群移植到无菌小鼠体内,其体脂含量增加,显示了菌群与糖脂代谢的关系。通过大量的动物实验结果表明,不健康的饮食在肠道菌群失调和宿主肠屏障功能受损引起的相关代谢性疾病的发生发展中扮演了重要角色^[9]。饮食习

惯不同的动物或人的肠道菌群结构均有所差异,肠道菌群的多样性在一定程度上与饮食存在着密切的关系^[10]。

2.1 高脂高糖饮食对肠道菌群的影响

高脂高糖饮食会引起人体肠道菌群发生变化,结肠菌群结构紊乱,胰岛素抵抗,导致人体代谢综合征,进而诱发全身性的慢性炎症,造成糖尿病、高血压、心脑血管疾病等症状^[11]。将人体的肠道菌群移植到 GF 小鼠体内,构建 HFA 动物模型,可以充分研究人体肠道菌群与宿主之间的相互作用^[12]。有研究者通过对无菌小鼠和普通小鼠的比较发现,在高脂饲料的诱导下,无菌小鼠的体重、脂肪沉积都低于普通小鼠,将高脂诱导的小鼠肠道菌群移植到 GF 小鼠内,GF 小鼠的体重也增加了,说明肠道菌群可以有利于宿主对能量的吸收^[13]。高脂高糖饮食能引起小鼠结肠黏膜氧化应激、大肠杆菌和粪球菌升高,乳杆菌下降,同时结肠内容物的总抗氧化能力也下降^[14]。高脂高糖饮食诱导肥胖大鼠的肠道菌群结构比正常小鼠的有显著性特征,其肠道菌群结构紊乱,使进入派伊尔结的内生菌群结构发生改变,诱导肠炎性细胞因子的产生,并通过血液内毒素等引起机体炎症,最终导致肥胖等代谢综合征的发生^[15,16]。

肠道菌群被称为人类的“第二基因组”,与宿主之间有互惠互利的共生关系^[17]。国外有些研究发现,当小鼠饮食高脂高糖食物时,其体内的肠道细胞会发生反应,与病毒侵染体内时的反应很相似,饮食高脂高糖食物,激活了体内特定的免疫分子的活性,进而引发全身的炎症^[18],同时会使肠道激活某种通路,而这种通路通常是由病毒触发的,可初步确定起作用的靶细菌,为有效预防和治疗代谢综合征的研究提供必要条件,治疗相关性炎症疾病,改善人类健康状态^[19]。同时,也为早期预防和干预疾病提供了新思路。

2.2 膳食纤维、抗性淀粉饮食对肠道菌群的影响

美国谷物化学家协会(AACC)将膳食纤维定义为:不能被宿主消化吸收利用,但能在大肠部分或全部发酵的可食用的碳水化合物及其相类似物质的总和^[20]。膳食纤维对胃肠功能及肠道菌群的平衡都有重要作用,对人类的健康做出了很大的贡献。抗性淀粉又称抗酶解淀粉及难消化淀粉,在小肠中不能被酶解,但在人的肠胃道结肠中可以与挥发性脂肪酸起发酵反应。马铃薯、大米、香蕉等都含有天然

抗性淀粉,这些淀粉进入人体内,消化吸收较慢,具有一定的瘦身减肥作用。

有研究将 HFA 小鼠分别饲喂普通饮食、高脂饮食和高脂饮食 + 抗性淀粉,并分别提取第 0 周和第 8 周新鲜粪便 DNA 进行对比,发现抗性淀粉组、高脂饮食组和普通饮食组的肠道菌群在第 0 周时菌群多样性及丰度均无显著性差异,第 8 周时三组的肠道菌群差异显著,抗性淀粉组的小鼠体重也明显低于高脂饮食组^[21]。食用膳食纤维的大鼠的肠内营养能降低门静脉血中的内毒素水平、促进肠道黏膜的修复、加强肠黏膜屏障的保护作用^[22]。结肠癌患者饮食高纤维食物或抗性淀粉,可通过提高肠道中双歧杆菌等有益菌的数量,降低有害菌的数量,发酵产生短链脂肪酸,促进肠道的蠕动,提高患者的免疫力^[23]。高膳食纤维和抗性淀粉饮食对肠道菌群的影响较大,而肠道菌群与宿主的能量摄入水平有关,也是宿主形成肥胖等症状的重要原因^[24]。

2.3 膳食多酚饮食对肠道菌群的影响

茶多酚是从茶叶中分离提取出来的具有抗氧化、抗癌症、调节脂肪代谢等作用的一类多酚类化合物,对肥胖症、高血脂、高血压、糖尿病等疾病能进行很好的预防和治疗^[25,26]。有研究者将 HFA 小鼠分别饲喂高脂饲料、高脂饲料加茶多酚、干预 8 周后发现,饲喂茶多酚组的 HFA 小鼠的体重、肝重量、血糖血脂等指标均低于饲喂高脂组,并有显著性差异,高脂饮食后,HFA 小鼠肠道菌群紊乱,部分菌的条带减弱甚至消失,茶多酚重新促进这些菌群的生长^[27]。茶多酚饮食对由于高脂饮食造成的肠道菌群紊乱有非常好的调节作用,能有效缓解高脂饮食引起的肠道菌群多样性降低以及血清中甘油三脂、胆固醇和低密度脂蛋白的升高^[28,29]。膳食多酚主要通过调节肠道菌群组成和结构进行调控,以维护肠胃健康,促进有益菌的生长繁殖,抑制有害菌的生长^[30]。

膳食多酚的抑菌能力和抗氧化活性主要体现在对肠道菌群的调控能力,大量的体内外研究调查结果表明膳食多酚的摄入量和高血脂症的发生是负相关性^[31]。膳食多酚及其衍生物对某些致病菌(产气荚膜梭菌、梭状芽胞杆菌等)有显著的抑制作用,对双歧杆菌和乳酸杆菌的影响相对较小^[32]。有研究表明,绿茶多酚对肠道菌群的平衡作用明显,能促进肠道双歧杆菌和乳酸杆菌的生长,减少梭状杆菌等有害菌的生长^[33]。绿茶多酚通过调节肥胖相关基

因降低大鼠体重,证实了茶多酚通过调节肠道菌群达到减肥功效^[34],而红茶的茶多酚提取物对肠道菌群的影响几乎没有^[35]。

2.4 益生菌饮食对肠道菌群的影响

现在已经确定了肠道微生物在人健康与疾病中起着重要的作用。益生菌在肠道菌群失调中起到重要的治疗和预防作用。提倡使用益生菌即有益的肠道菌恢复肠道菌群的失衡,主要是提高肠道有益菌双歧杆菌和乳酸杆菌的数量^[36]。有关益生菌的研究大多数动物实验和细胞实验,不能确切的描述它们在人体肠道菌群的作用情况,为了更好的说明这个问题,用无菌动物去构建 HFA 动物,通过接种不同的健康成年志愿者的粪便,将人体粪便中的细菌供体转移到无菌动物内,然后用益生菌饮食干涉,人体肠道中的双歧杆菌很难在无菌老鼠体内定植,益生菌在 HFA 老鼠肠道菌群的调节作用并不是很明显^[37]。

用益生菌干预由高脂高糖饮食诱导的肥胖小鼠的肠道菌群代谢,分别对肥胖小鼠饲喂标准饲料、高脂饲料、高脂饲料加益生菌干预,喂养六周,结果发现,与正常对照组小鼠相比,肥胖小鼠肠道菌群紊乱,体重增加明显,血清总胆固醇,低密度脂蛋白含量升高,益生菌干预组体重增加不明显,血清总胆固醇、低密度脂蛋白含量降低,但与正常对照组相比还是有差异,说明益生菌在一定程度上可以改善肥胖小鼠的菌群失调及脂代谢紊乱的情况^[38,39]。针对无菌动物应用中益生菌饮食与肠道菌群的关系的研究相对较少,市场上存在的益生菌、益生元产品对人体是否有确切的帮助和改善也是大家争论的热点,需要研究者进一步研究探讨。

2.5 其他

大豆异黄酮是黄酮类化合物,可从植物中提取,是一种植物雌激素,可延缓女性衰老,改善更年期症状、骨质疏松以及心脑血管等疾病^[40]。有研究者调查了无菌大鼠和 HFA 大鼠对异黄酮和木质素的代谢情况,以便为肠道微生物菌落的作用提出明确的证据。研究发现异黄酮的代谢物雌马酚、氧去甲基安哥拉紫檀素和木脂素转化为的肠内脂和肠二醇酯在无菌大鼠的尿液中均不能检测出来,但均存在于 HFA 大鼠的尿液中^[41],表明肠道微生物对异黄酮的代谢起着重要的作用。食品乳化剂是加工食品中重要的食品添加剂,研究发现食品乳化剂可以增加肠道微生物跨过肠壁细胞,使细菌异位,可能促进炎症

性肠病的发生^[42]。在无菌小鼠和正常小鼠饮食中分别添加比较常用的食品乳化剂(如羧甲基纤维素、聚山梨酯-80),研究发现无菌小鼠的体重、脂肪、血糖及饭量增加均不明显,而正常小鼠却有显著性增加,再给无菌小鼠重新移植肠道菌群后发现,食品乳化剂能够增加经过粪便移植的无菌老鼠的体重、脂肪和血糖,破坏了肠粘膜,说明肠道微生物在食品乳化剂产生的影响中起了作用^[43]。因此,广泛使用乳化剂可能是促进肥胖、代谢综合征及其他慢性炎症性疾病等发病率增加的影响因素。

GF 动物作为一种最高级别的实验动物,基本满足了实验科学、临床科学、以及兽医兽药学等学科的基础研究工作。目前,GF 动物在肠道菌群饮食干涉研究中得到广泛应用,然而就现有的研究成果来看,还存在着几点问题:(1) 无菌动物饮食干涉肠道菌群,在哺乳和喂养工作面临很大的挑战,食物成分的配方、食物的灭菌方式、食物的营养成分及无菌动物食用过程中食物的损耗等对实验结果的影响都需考虑。(2) 无菌动物研究横跨领域较为广泛,人类在实际生活中面临的压力、情绪及饮食状况等客观情况对人的肠道菌群可能会有影响的,建立人源菌群动物模型是不能完全模拟人类的实际情况的。(3) 无菌动物按照严格定义是不携带任何活的微生物和寄生虫,但是否携带病毒是不确定的。综上所述,无菌动物作为新兴的生物模型,在未来的各个学科的基础研究会发挥它应有的作用。

参 考 文 献

- [1] Yuan J, Zeng B, Niu R, et al. The development and stability of the genus *Bacteriodes* from human gut microbiota in HFA mice model [J]. *Curr Microbiol*, 2011, 62(4): 1107-1112.
- [2] Zeng B, Li G, Yuan J, et al. Effects of age and strain on the microbiota colonization in an infant human flora-associated mouse model [J]. *Curr Microbiol*, 2013, 67(3): 313.
- [3] Yang X, Twitchell E, Li G, et al. High protective efficacy of rice bran against human rotavirus diarrhea via enhancing probiotic growth, gut barrier function, and innate immunity [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15004.
- [4] Hirayama K, Ltoh K. Human flora-associated(HFA) animals as a model for studying the role of intestinal flora in human health and disease[J]. *Curr Issues Intest Microbiol*, 2005, 6(2): 69.
- [5] Bare MC, Bourlioux F, Rigottiergois L, et al. Effect of amoxicillin-clavulanic acid on human fecal flora in a gnotobiotic mouse model assessed with fluorescence hybridization using group-specific 16S rRNA probes in combination with flow cytometry [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(4): 1365-1368.
- [6] 杜蕾, 孙静, 葛良鹏, 等. 无菌猪的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(5): 546-550.
- [7] Stiemsma LT, Arrieta M, Dimitriu PA, et al. The early life gut microbiota and atopic disease [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014, 10(S2): 1-2.
- [8] Millodot M. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism [J]. *FASEB J*, 2010, 24(12): 4948-4959.
- [9] Teixeira TFS, Souza NCS, Chiarello PG, et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(5): 735-740.
- [10] 张晓婧, 曾本华, 刘智伟, 等. 两种不同品系小鼠的人源菌群模型的建立与肠道菌群的比较 [J]. *中国微生物学杂志*, 2013, 25(4): 376-380.
- [11] Martins F, Campos DHS, Pagan LU, et al. High-fat diet promotes cardiac remodeling in an experimental model of obesity [J]. *Arquivos Brasil Cardiol*, 2015, 105(5): 479-486.
- [12] 卞恒娟, 曾本华, 王丽, 等. C57BL/6J 伪无菌与 SPF 小鼠高脂饮食诱导的比较研究 [J]. *现代食品科技*, 2016, (11): 29-34.
- [13] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice [J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2007, 104(3): 979.
- [14] Chiu C, Ching Y, Wang Y, et al. Monocolonization of germ-free mice with *Bacteroides fragilis* protects against dextran sulfate sodium-induced acute colitis [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(5): 675786.
- [15] Ley R, Turnbaugh P, Klein S, et al. Human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022-1023.
- [16] Shen RL, Zhang WL, Dong JL, et al. Sorghum resistant starch reduces adiposity in high-fat diet-induced overweight and obese rats via mechanisms involving adipokines and intestinal flora [J]. *Food Agric Immunol*, 2015, 26(1): 120-130.
- [17] Kim SW, Park KY, Kim B, et al. *Lactobacillus rhamnosus*, GG improves insulin sensitivity and reduces adiposity in high-fat diet-fed mice through enhancement of adiponectin production [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2013, 431(2): 258-263.
- [18] Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention [J]. *Nature Med*, 2017, 23(7): 859.
- [19] Selma MV, Romovaquero M, Garcafavallalba R, et al. The human gut microbial ecology associated with overweight and obesity determines ellagic acid metabolism [J]. *Food Funct*, 2016, 7(4): 1769.
- [20] Patra AK, Min BR, Saxena J. Dietary tannins on microbial ecology of the gastrointestinal tract in ruminants [M]// *Dietary Phytochem Microbes*, 2012: 237-262.
- [21] 廖振林, 曾本华, 李瑞, 等. 基于 PCR-DGGE 分析抗性淀粉对高脂饮食 HFA 小鼠肠道菌群的影响 [J]. *现代食品科技*, 2015, 31(9): 1-6.
- [22] Song MY, Kim BS, Kim H. Influence of *Panax ginseng*, on obe-

- sity and gut microbiota in obese middle-aged Korean women [J]. *J Ginseng Res*, 2014, 38(2): 106–115.
- [23] Lambeth SM, Trechelle C, Janae L, et al. Composition, diversity and abundance of gut microbiome in prediabetes and type 2 diabetes [J]. *J Diab Obesity*, 2015, 2(3): 1–7.
- [24] Hansen TH, Gøbel RJ, Hansen T, et al. The gut microbiome in cardio-metabolic health [J]. *Genome Med*, 2015, 7(1): 33.
- [25] 李桂花, 曾本华, 王玮, 等. 茶多酚对 ApoE^{-/-} 小鼠肠道菌群多样性的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(8): 673–676.
- [26] Lee HC, Jenner AM, Low CS, et al. Effect of tea phenolics and their aromatic fecal bacterial metabolites on intestinal microbiota [J]. *Res Microbiol*, 2006, 157(9): 876–884.
- [27] Shi QY, Schlegel V. Green tea as an agricultural based health promoting food: the past five to ten years [J]. *Agriculture*, 2012, 2(4): 393–413.
- [28] 刘智伟, 曾本华, 张晓婧, 等. 茶多酚饮食对 HFA 小鼠肠道菌群和脂肪代谢的影响 [J]. *中国食品学报*, 2015, 15(6): 25–31.
- [29] Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols for health promotion [J]. *Life Sci*, 2007, 81(7): 519–533.
- [30] 刘智伟, 曾本华, 张晓婧, 等. 茶多酚饮食对 HFA 小鼠肠道菌群和脂肪代谢的影响 [J]. *中国食品学报*, 2015, 15(6): 26–31.
- [31] Jambocus NGS, Saari N, Ismail A, et al. An investigation into the antiobesity effects of *Morinda citrifolia* L. leaf extract in high fat diet induced obese rats using a ¹H NMR metabolomics approach [J]. *J Diab Res*, 2016, 2016: 2391592.
- [32] 卞恒娟. 利用伪无菌小鼠研究肠道菌群在茶多酚减肥中的作用 [D]. 华南农业大学, 2016.
- [33] Heber D, Zhang Y, Yang J, et al. Green tea, black tea, and oolong tea polyphenols reduce visceral fat and inflammation in mice fed high-fat, high-sucrose obesogenic diets [J]. *J Nutr*, 2014, 144(9): 1385–1393.
- [34] Shen CL, Chyu MC, Yeh JK, et al. Green tea polyphenols and Tai Chi for bone health: Designing a placebo-controlled randomized trial [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2009, 10(1): 110.
- [35] Lu C, Zhu W, Shen CL, et al. Green tea polyphenols reduce body weight in rats by modulating obesity-related genes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38332.
- [36] Paturi G, Butts CA, Bentley-Hewitt KL, et al. Differential effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on gut microbiota and gene expression in rats [J]. *J Funct Foods*, 2015, 13: 204–213.
- [37] Hirayama K. Chapter 31 – Human Flora-associated Animals as a Model for Studying Probiotics and Prebiotics [M]// *Bioactive Foods in Promoting Health*. Elsevier Inc. 2010: 531–540.
- [38] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506.
- [39] 孙兆男, 张卫东, 杨云竣, 等. 益生菌干预对高脂高糖饮食诱导肥胖小鼠肠道菌群及脂代谢影响的研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(2): 142–145.
- [40] Tamura M, Hori S, Hoshi C, et al. Effects of rice bran oil on the intestinal microbiota and metabolism of isoflavones in adult mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(8): 10336–10349.
- [41] Tamura M, Hoshi C, Hori S. Xylitol affects the intestinal microbiota and metabolism of Daidzein in adult male mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12): 23993–24007.
- [42] Chassaing B, Koren O, Goodrich J, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2015, 519(7541): 92–96.
- [43] Lerner A. Comment to Nature publication: Chassaing B, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2015, 519(7541): 92–96.

[收稿日期] 2017-09-08