

饶文婷,罗尚菲,张雅心,等. 阿魏酸对高脂血症小鼠肝脂肪变性及肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(1): 36-42.

Rao WT, Luo SF, Zhang YX, et al. Regulatory effects of ferulic acid on hepatic steatosis and intestinal flora in hyperlipidemic mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(1): 36-42.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.01.006

# 阿魏酸对高脂血症小鼠肝脂肪变性 及肠道菌群的调节作用

饶文婷<sup>1#</sup>, 罗尚菲<sup>1#</sup>, 张雅心<sup>1</sup>, 江伟豪<sup>1</sup>, 陈奕滢<sup>1</sup>, 陈嘉慧<sup>1</sup>, 任妍<sup>1</sup>, 余楷杰<sup>1</sup>,  
何盈<sup>1</sup>, 曾平<sup>2\*</sup>, 周凤华<sup>1\*</sup>

(1.南方医科大学中医药学院,广州 510515;  
2.广东省心血管病研究所,广东省人民医院,广东省医学科学院,广州 510100)

**【摘要】 目的** 探讨阿魏酸(ferulic acid)对高脂血症小鼠肝脂肪变性及肠道菌群的调节作用。**方法** 将24只6周龄雄性ApoE<sup>-/-</sup>小鼠随机分为4组( $n=6$ ),即对照组、模型组、阿魏酸组[40 mg/(kg·d)]、辛伐他汀组[5 mg/(kg·d)];另取6只同龄C57BL/6小鼠为空白组。高脂喂养12周后,再给药处理12周,采集小鼠粪便进行肠道菌群检测,检测血脂水平,制作肝切片观察病理变化。**结果** 与对照组相比,模型组小鼠体重、血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)明显升高( $P<0.05$ ),肝切片可见小鼠肝细胞质内充满脂滴,大部分肝细胞呈现脂肪变性,模型组厚壁菌门(Firmicutes)和韦荣球菌科(Erysipelotrichaceae)的细菌数量升高,拟杆菌门(Bacteroidetes)、瘤胃菌科(Ruminococcaceae)和Odoribacter数量减少;与模型组比较,阿魏酸组小鼠体重、血清TC、TG、LDL-C显著降低,肝脂肪变性明显减轻,厚壁菌门和韦荣球菌科细菌数量减少,拟杆菌门、瘤胃菌科和Odoribacter数量升高。**结论** 阿魏酸可以改善小鼠的血脂异常,肝脂肪变性,调节肠道菌群失衡。

**【关键词】** 阿魏酸;高脂血症;肠道菌群;血脂;肝脂肪变性;16S rRNA

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 01-0036-07

## Regulatory effects of ferulic acid on hepatic steatosis and intestinal flora in hyperlipidemic mice

RAO Wenting<sup>1#</sup>, LUO Shangfei<sup>1#</sup>, ZHANG Yaxin<sup>1</sup>, JIANG Weihao<sup>1</sup>, CHEN Yihao<sup>1</sup>, CHEN Jiahui<sup>1</sup>, REN Yan<sup>1</sup>,  
SHE Kaijie<sup>1</sup>, HE Ying<sup>1</sup>, ZENG Ping<sup>2\*</sup>, ZHOU Fenghua<sup>1\*</sup>

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China.

2. Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510100)

Corresponding author: ZENG Ping. E-mail: 41915049@qq.com; ZHOU Fenghua. E-mail: wendyzhou515@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the regulatory effects of ferulic acid on hepatic steatosis and intestinal flora in hyperlipidemic mice. **Methods** Twenty-four 6-week-old male ApoE<sup>-/-</sup> mice were randomly divided into the control, model, ferulic acid [40 mg/(kg·d)], and simvastatin groups [5 mg/(kg·d)];  $n=6$  per group. Six 6-week-old male

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(81774213);广州市科技计划(201804010064);南方医科大学大学生创新创业训练计划(201812121009,201812121140)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81774213), Guangzhou Science and Technology Plan (201804010064), Southern Medical University Students Innovation and Entrepreneurship Training Program (201812121009, 201812121140).

**【作者简介】** 饶文婷(1999—)女,本科。Email:756043931@qq.com;罗尚菲(1997—)男,本科。Email:784652596@qq.com。 #共同第一作者

**【通信作者】** 曾平(1971—)女,博士,主任医师,主要从事心血管内科临床及科研工作。Email:41915049@qq.com;

周凤华(1986—)女,博士,副教授,研究方向:缺血性心血管疾病的中医药防治。Email:wendyzhou515@126.com。 \* 共同通信作者

C57BL/6 mice constituted the blank group. After 12 weeks of feeding a high-fat diet, the drugs were administered for another 12 weeks. The mouse feces were collected to detect the intestinal flora. Blood lipid levels were detected, and liver sections were prepared to observe the pathological changes. **Results** The body weight, serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels were much higher in the model group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Liver cells of the model group were full of lipid droplets, and most presented fatty degeneration. The amounts of Firmicutes and Erysipelotrichaceae in the model group were higher than those in the control group. Bacteroidetes, Ruminococcaceae and *Odoribacter* were decreased in the model group. Ferulic acid treatment significantly ameliorated the changes in body weight, serum TC, TG, and LDL-C ( $P < 0.05$ ). Ferulic acid upregulated Firmicutes and Erysipelotrichaceae and downregulated Bacteroidetes, Ruminococcaceae and *Odoribacter*. Ferulic acid also alleviated the liver injury in the high-fat diet-fed ApoE<sup>-/-</sup> mice. **Conclusions** Ferulic acid improves dyslipidemia and hepatic steatosis, and regulates the intestinal flora imbalance.

**[Keywords]** ferulic acid; hyperlipidemia; intestinal flora; blood lipids; hepatic steatosis; 16S rRNA

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

肠道菌群是一个极其复杂的微生态系统,参与机体的营养消化吸收、生物拮抗、免疫、抗肿瘤等一系列生命活动并维持机体健康<sup>[1]</sup>。研究表明,长时间的高脂饮食可以长期而持续地改变肠道微生态,肠道菌群失衡可以引起脂代谢紊乱,导致高脂血症<sup>[2-3]</sup>。阿魏酸(ferulic acid),是当归、黄连等中药的有效成分之一,能抑制高脂饮食诱导的肥胖、代谢综合征和炎症,改善血脂、脂质和葡萄糖稳态<sup>[4-6]</sup>。阿魏酸是否对高脂血症小鼠的肠道菌群也有调节作用尚且未知。因此,本文采用高脂喂养 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠,观察阿魏酸对其血脂、肝脂肪变性及肠道菌群的调节作用,以期进一步阐明阿魏酸防治高脂血症的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 动物

雄性 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 24 只,雄性 C57BL/6 小鼠 6 只,6 周龄,SPF 级,体重 25 ~ 28 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2016-0006】,饲养于南方医科大学实验动物中心 SPF 级环境中【SYXK(粤)2016-0167】,室温 22℃,相对湿度 55%,12 h 光照/黑暗循环,自由摄食饮水。本实验遵循实验动物的 3R 原则,已通过得中国医学科学院医学实验动物研究所实验动物使用与管理委员会(IACUC)批准,批准号:L2018110。

#### 1.1.2 药品与试剂

阿魏酸(纯度:99.32%,成都曼斯特生物科技有限公司,批号:MUST-18032928);辛伐他汀片(默沙东制药公司,批号:H20160429);血清总胆固醇(cholesterol,TC)、甘油三脂(triglyceride,TG)、高密

度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)生化检测试剂盒(南京建成生物工程公司,批号:20190304、20190228);高脂饲料(广东省医学实验动物中心,脂肪含量 21%,胆固醇 0.15%,蛋白质 15.5%)。

#### 1.1.3 主要仪器

酶标仪(Thermo FC,美国);PCR 仪(BioRad,美国);凝胶成像仪(Tanon,中国);电泳仪(北京六一,中国);NanoDrop™ One(Thermo Fisher Scientific,美国);倒置显微镜(Olympus IX53,日本)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 小鼠造模

24 只 ApoE<sup>-/-</sup>雄性小鼠随机分为对照组、模型组、阿魏酸组[40 mg/(kg·d)]、辛伐他汀组[5 mg/(kg·d)],每组 6 只;6 只 C57BL/6 雄性小鼠为空白组。对照组和空白组给予普通饲料 12 周,其他各组均给予高脂饲料喂养 12 周;再给予药物处理 12 周。阿魏酸组以 DMSO 配制,按 40 mg/(kg·d)灌胃给药,辛伐他汀组以生理盐水配制,按 5 mg/(kg·d)灌胃给药,其他组给予同体积蒸馏水。

#### 1.2.2 样本采集及处理

给药 12 周后,每组随机选取 5 只小鼠,收集新鲜正常粪便,保存于-80℃恒温冰箱。小鼠称重后禁食 12 h,麻醉后心脏取血,3000 r/min、4℃离心 15 min 后分离血清,按照试剂盒说明,分别检测血清中 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C。取小鼠肝,制作石蜡切片,进行 HE 染色;制作冰冻切片,进行油红 O 染色,光学显微镜下观察肝组织病理学形态。

#### 1.2.3 粪便肠道菌群检测

粪便标本解冻以后,用粪便 DNA 分离试剂盒提

取 DNA,以每个样品提取的 DNA 为模板,扩增 16S rRNA 基因的 V4 区,然后对扩增子进行清洁和测序。应用 IlluminaHiSeq 2500 平台对 PCR 产物进行测序,测序类型为 PE250。下机数据滤除低质量的 reads,获得 clean data。序列拼接使用软件 FLASH (Fast Length Adjustment of Short reads,v1.2.11),将双末端测序得到的 reads 拼接成 Tags,将优化好的 Tags 在 97% 的相似度下聚类为分类操作单元 (operational taxonomic units, OTU),得到 OTU 代表序列后,通过核糖体数据计划 (ribosomal database project,RDP) classifier(v2.2) 软件,将 OTU 代表序列与数据库 (Greengene V201305) 已知序列比对进行物种注释,从而得到每个样品的群落组成信息。

1.3 统计学分析

实验数据采用 SPSS 22.0 软件分析,计量资料用平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间均数比较采

用 *t* 检验,多组间数据比较用单因素方差分析,组间比较用图基(Tukey) 检验,以  $P < 0.05$  为差异具有显著性。

2 结果

2.1 阿魏酸对小鼠体重及血脂水平的影响

模型组小鼠体重明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ),阿魏酸组体重明显低于模型组 ( $P < 0.01$ ),与对照组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ),表明阿魏酸能有效抑制高脂饲料引起的小鼠体重增加。(表 1)

模型组血清 TC、TG、LDL-C 含量明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),而阿魏酸组血清 TC、TG、LDL-C 含量明显低于模型组 ( $P < 0.05$ ),与对照组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ),阿魏酸组较模型组 HDL 含量增加,但是没有显著性差异 ( $P > 0.05$ ),上述说明阿魏酸能有效改善小鼠的血脂异常。(表 1)

表 1 阿魏酸对小鼠体重及血脂的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Effect of ferulic acid on weight and lipid in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

| 分组<br>Groups            | 体重<br>Body weight (g)      | TC<br>(mmol/L)             | TG<br>(mmol/L)             | LDL-C<br>(mmol/L)          | HDL-C<br>(mmol/L) |
|-------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
| 空白组 Blank group         | 32.07 ± 1.37 <sup>##</sup> | 3.59 ± 0.71 <sup>##</sup>  | 1.86 ± 0.92 <sup>##</sup>  | 1.76 ± 0.77 <sup>***</sup> | 2.29 ± 0.87       |
| 对照组 Control group       | 33.12 ± 1.42               | 11.20 ± 1.49               | 2.45 ± 1.00                | 3.97 ± 0.29                | 2.81 ± 1.18       |
| 模型组 Model group         | 41.25 ± 3.83 <sup>**</sup> | 17.64 ± 1.60 <sup>**</sup> | 7.36 ± 2.19 <sup>**</sup>  | 5.85 ± 1.26 <sup>*</sup>   | 2.18 ± 0.95       |
| 阿魏酸组 Ferulic Acid group | 33.65 ± 3.06 <sup>##</sup> | 8.30 ± 1.17 <sup>*##</sup> | 4.09 ± 2.44 <sup>##</sup>  | 3.46 ± 0.37 <sup>##</sup>  | 3.24 ± 1.42       |
| 辛伐他汀组 Simvastatin group | 38.80 ± 4.37 <sup>*</sup>  | 13.05 ± 2.12 <sup>##</sup> | 4.85 ± 1.95 <sup>*##</sup> | 2.62 ± 1.56 <sup>##</sup>  | 4.04 ± 1.81       |

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。与模型组相比,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ 。  
Note. Compared with the control group,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ . Compared with the model group,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ .

2.2 阿魏酸对高脂喂养诱导的小鼠肝脂肪变性的影响

如图 1、2 所示,对照组小鼠肝小叶结构清晰,肝细胞索排列整齐,肝细胞无明显脂肪变,细胞质未见肿胀,无炎症细胞浸润;模型组小鼠肝细胞大泡性脂肪变,肝细胞气球样变,小叶及汇管区可见炎症细胞浸润,并有点灶状坏死;阿魏酸组肝小叶结构清晰,肝细胞脂肪变减轻,细胞内脂滴减少,炎症浸润减少,无明显坏死灶,肝组织结构趋于对照组水平。

2.3 阿魏酸对肠道菌群的影响

模型组与对照组肠道菌群结构有显著差异,阿魏酸组与对照组的间距较模型组更近,说明阿魏酸可以使高脂喂养小鼠肠道菌群的结构趋于正常,阿魏酸对小鼠紊乱的肠道菌群有调节作用(图 3A)。

门水平上,各组小鼠肠道菌群均以厚壁菌

(Firmicutes) 及拟杆菌(Bacteroidetes) 为主要优势菌。模型组厚壁菌的相对丰度明显高于对照组,而拟杆菌的相对丰度明显低于对照组,阿魏酸可以抑制高脂喂养引起的改变(图 3B)。模型组小鼠肠道菌群 F/B 比值明显高于对照组,阿魏酸组 F/B 比值较模型组显著降低。

科水平上,模型组中韦荣球菌科(Erysipelotrichaceae)的相对丰度明显高于对照组,瘤胃菌科(Ruminococcaceae)、穆里巴库拉菌科(Muribaculaceae)、普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)的相对丰度明显低于对照组,阿魏酸可以抑制这些改变(图 3C)。

属水平上,模型组 Ileibacterium 的相对丰度明显高于对照组,阿魏酸可以降低 Ileibacterium 的丰度(图 3D)。阿魏酸组 Lachnospiraceae\_UCG-010、Odoribacter 等显著富集(图 4)。

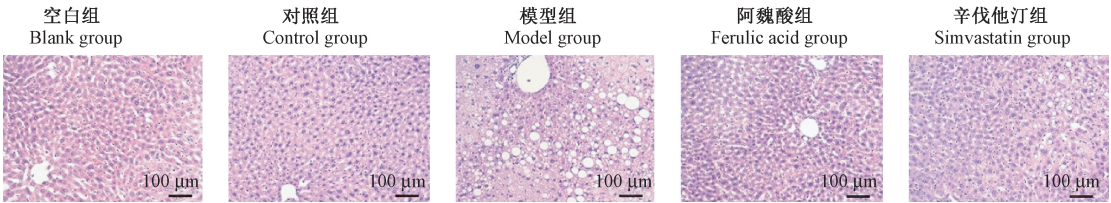


图 1 阿魏酸对肝组织病理形态的影响 (HE 染色)  
Figure 1 Effect of ferulic acid on pathological morphology of liver (HE staining)

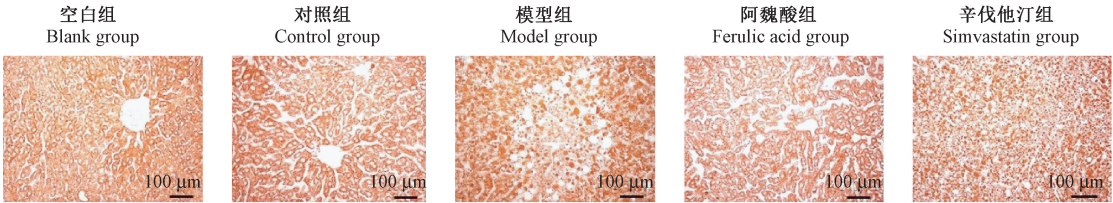


图 2 阿魏酸对肝组织内脂滴的影响 (油红 O 染色)  
Figure 2 Effect of ferulic acid on lipid droplets in liver (Oil red O staining)

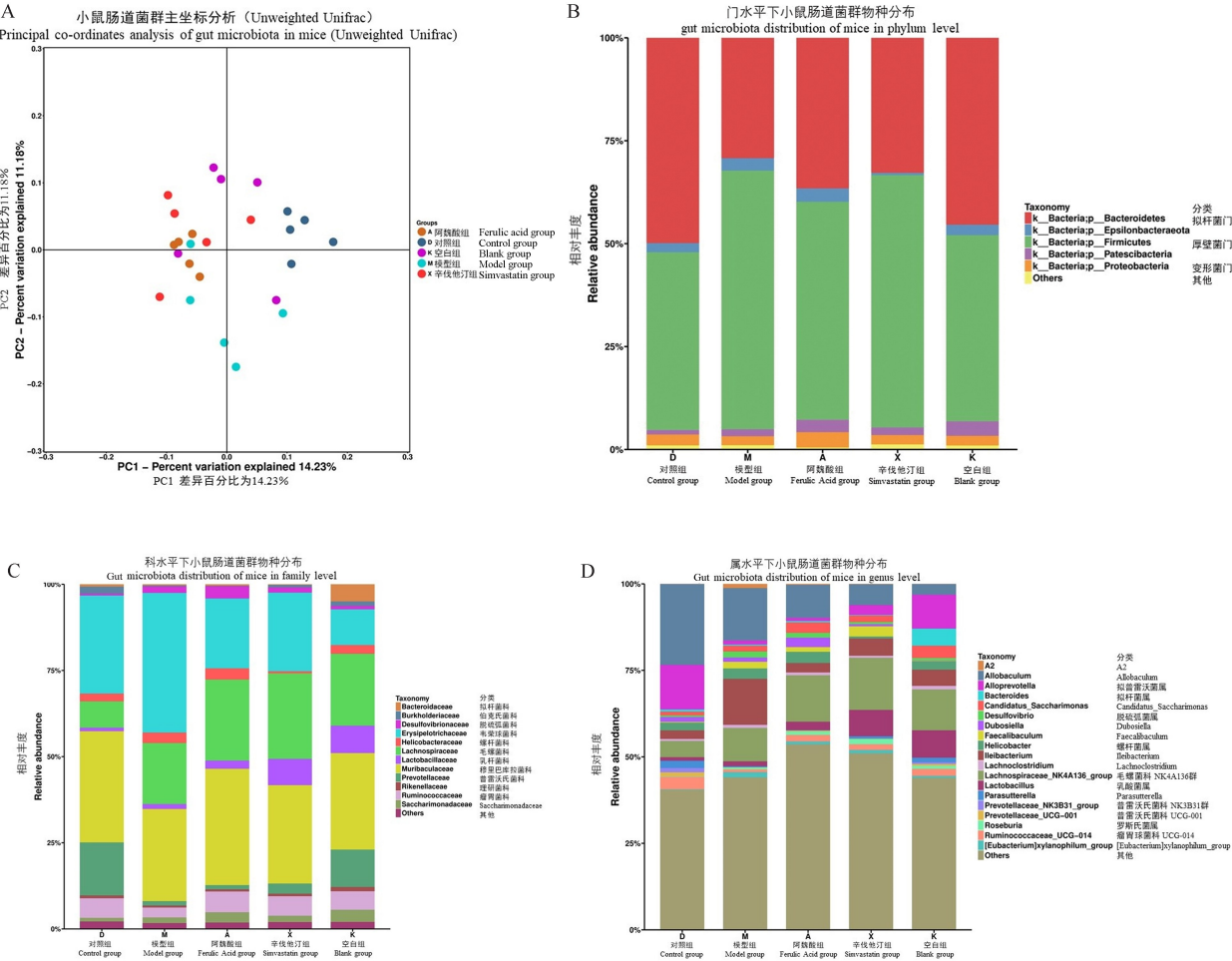


图 3 阿魏酸对肠道菌群的影响  
Figure 3 Effect of ferulic acid on intestinal flora

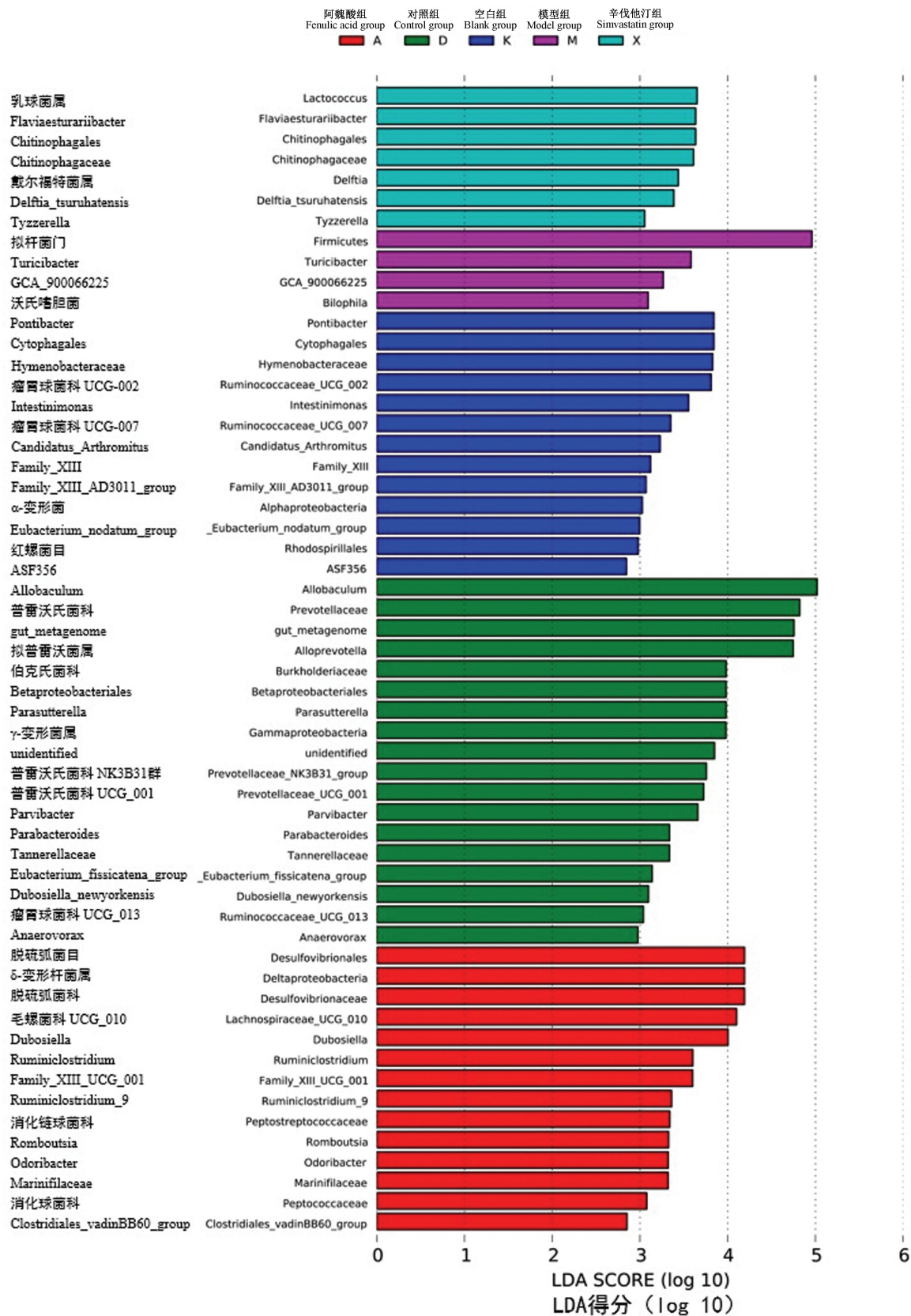


图 4 属水平丰度差异肠道菌 LDA 得分

Figure 4 LDA scores of gut microbiota with different abundance in genus level

### 3 讨论

高脂血症又称脂质代谢紊乱或异常,是动脉粥样硬化、高血压、冠心病等疾病的危险因素<sup>[7]</sup>。研究发现,高脂饮食可导致肠道菌群结构的改变,这种改变会进一步促进高脂血症以及肝脏脂代谢紊乱<sup>[8]</sup>。

本实验中高脂喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠在阿魏酸的干预下,体重及血清 TC、TG、LDL-C 水平都显著降低,肥胖和血脂异常的情况得到明显改善。阿魏酸组小鼠肝细胞脂肪变减轻,胞浆内脂滴减少或消失,无明显炎细胞坏死或浸润,表明阿魏酸对肝组织脂肪变性具有良好的改善作用。上述说明阿魏酸干预不仅可以缓解肥胖的症状,改善肝脂肪变性,同时调节了血脂水平,减轻高脂血症。

肠道菌群在机体能量和物质代谢、营养消化吸收、内分泌代谢等生命活动中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。近年来,研究发现肠道菌群可能通过产生胆固醇氧化酶、抑制肝脂肪合成酶的活性及调节胆固醇在血液与肝中的分布等多种途径来调节血脂<sup>[9]</sup>。本实验发现,高脂喂养小鼠肠道菌群中厚壁菌数量升高,拟杆菌降低,阿魏酸干预可以使厚壁菌数量降低,拟杆菌升高,F/B(厚壁菌/拟杆菌)比值降低。厚壁菌及拟杆菌在调节宿主的内分泌代谢,包括碳水化合物、脂肪和胆汁酸代谢中起着重要的作用<sup>[10]</sup>,在调节宿主对饮食动态变化的反应方面具有协同作用<sup>[11]</sup>。肥胖小鼠肠道中 F/B 比值增加,无菌小鼠移植肥胖小鼠肠道菌群后,从食物中获取能量的能力增加,同时出现了肥胖<sup>[12]</sup>。这说明阿魏酸可能通过调节厚壁菌和拟杆菌的数量,影响脂质代谢和体重。

在科水平上,阿魏酸可以改善高脂喂养小鼠瘤胃菌科数量的降低,抑制高脂喂养小鼠韦荣球菌科数量的增加。瘤胃菌科是一种产短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)的益生菌,可以降解多种多糖和纤维<sup>[13]</sup>。此外,瘤胃菌科的丰度与酒精性肝硬化,肝性脑病,非酒精性脂肪性肝病以及肠道通透性增加呈显著负相关<sup>[14-17]</sup>。韦荣球菌科为条件致病菌,韦荣球菌科的数量受脂肪摄入的影响,可能参与了肥胖导致的代谢紊乱<sup>[18]</sup>。在属水平上,阿魏酸组改善了高脂喂养小鼠 *Odoribacter* 数量的降低。有研究表明, *Odoribacter* 的丰度与肥胖、收缩压和纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平呈负相关,且与心血管

风险预防有关<sup>[19-20]</sup>。阿魏酸组 *Lachnospiraceae\_UCG-010* 显著富集。 *Lachnospiraceae\_UCG-010* 是产丁酸菌,丁酸对抗炎症、调节体内脂肪形成等具有重要意义<sup>[21]</sup>。

综上所述,阿魏酸可以改善小鼠的血脂水平及肝脂肪变性情况,调节高脂小鼠的肠道菌群,改善高脂血症。研究证实,肠道菌群参与高脂血症发病的机制是复杂的、多因素的,要明确阿魏酸改善高脂血症的具体作用靶点,需要进一步的实验证明。近 30 年来,阿魏酸在心脑血管疾病临床上得到广泛应用,未来可能成为预防或抑制肥胖、糖尿病、高脂血症、非酒精性脂肪肝等一系列疾病的潜在药物。

### 参 考 文 献 (References)

- [1] 刘慧. 肠道菌群失调的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(3): 468-471.  
Liu H. Research progress of intestinal dysbacteriosis[J]. Med Recapitul, 2014, 20(3): 468-471.
- [2] Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [3] Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(3): 979-984.
- [4] Wang W, Pan Y, Zhou H, et al. Ferulic acid suppresses obesity and obesity-related metabolic syndromes in high fat diet-induced obese C57BL/6J mice[J]. Food Agric Immunol, 2018, 29(1): 1116-1125.
- [5] Salazar-Lopez NJ, Astiazaran-Garcia H, Gonzalez-Aguilar GA, et al. Ferulic acid on glucose dysregulation, dyslipidemia, and inflammation in diet-induced obese rats: An integrated study[J]. Nutrients, 2017, 9(7): E675.
- [6] Naowaboot J, Piyabhan P, Munkong N, et al. Ferulic acid improves lipid and glucose homeostasis in high-fat diet induced obese mice[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(2): 242-250.
- [7] Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2015, 386(10010): 2287-2323.
- [8] 曹宏芳, 张家超, 王芳, 等. 高脂饮食对雄性 SD 大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(2): 102-108.  
Cao HF, Zhang JC, Wang F, et al. Intake of a highfat diet alters intestinal flora in male SD rats[J]. Chin J Microecol, 2012, 24(2): 102-108.
- [9] 李超, 崔立红. 高脂血症、高脂饮食与肠道菌群的关系[J].

- 世界华人消化杂志, 2013, 21(14): 1273–1277.
- Li C, Cui LH. Relationship among intestinal flora, high-fat diets, and hyperlipidemia [J]. World Chin J Digestol, 2013, 21(14): 1273–1277.
- [10] Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. Nature, 2012, 489(7415): 242–249.
- [11] Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(1): 58–65.
- [12] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. Nature, 2006, 444(7122): 1027–1031.
- [13] Hooda S, Boler BM, Serao MC, et al. 454 pyrosequencing reveals a shift in fecal microbiota of healthy adult men consuming polydextrose or soluble corn fiber [J]. J Nutr, 2012, 142(7): 1259–1265.
- [14] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications [J]. J Hepatol, 2014, 60(5): 940–947.
- [15] Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 303(6): G675–685.
- [16] Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases [J]. Gastroenterology, 2014, 146(6): 1513–1524.
- [17] Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(42): E4485–4493.
- [18] Fleissner CK, Huebel N, Abd EM, et al. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity [J]. Br J Nutr, 2010, 104(6): 919–929.
- [19] Etxeberria U, Hijona E, Aguirre L, et al. Pterostilbene-induced changes in gut microbiota composition in relation to obesity [J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(1): 1500906.
- [20] Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy [J]. Hypertension, 2016, 68(4): 974–981.
- [21] Sun M, Wu W, Liu Z, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases [J]. J Gastroenterol, 2017, 52(1): 1–8.

[收稿日期] 2019-07-12