

# 实验动物肠道菌群特征分析及性别差异性的研究进展

沈黄奕, 黄宇飞, 杨云鹏

[扬州大学兽医学院(比较医学研究院), 扬州 225009]

**[摘要]** 实验动物是生命科学研究的基石, 其作为人类生理、病理及疾病治疗的替代模型, 在基础研究、药物开发和转化医学中具有不可替代的作用。肠道菌群是由细菌、真菌、病毒以及单细胞生物等构成的复杂微生物类群, 其定植于宿主肠道内, 与宿主正常生理代谢功能的维持和生命健康密切相关。有研究表明, 肠道菌群组成结构的紊乱可引发肥胖、糖尿病、高血压、炎症性肠病以及阿尔茨海默病等多种疾病。因此, 针对实验动物开展肠道菌群的特征性分析不仅有助于提升实验结果的可靠性, 而且将有助于动物实验结果的转化应用。性别差异是生物学研究中的重要变量, 其对实验动物的生理功能、代谢特征及肠道菌群组成均具有显著影响。然而, 研究人员在较多生物学研究中存在明显的实验动物性别偏好性, 这极大地限制了研究结果的普适性。本文对小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、兔、犬、猫、非人灵长类动物、小型猪和鸡这10种生命科学实验中常用的实验动物的肠道菌群组成结构特征进行归纳总结, 并对部分实验动物肠道菌群的性别差异进行分析。此外, 针对实验动物与人类肠道菌群的对比分析, 还为基于实验动物的比较医学研究提供了新视角。综上, 相关研究成果在加深科研人员对不同实验动物肠道菌群特征及其性别差异性认识的同时, 也将为科学研究中实验动物的选用、性别特异性疾病动物模型的构建和结果分析提供指导和借鉴。

**[关键词]** 肠道菌群; 实验动物; 性别差异

**[中图分类号]** R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2025)03-0349-11



## Research Progress on Characteristics Analysis of Gut Microbiota and Its Sex Differences in Laboratory Animals

SHEN Huangyi, HUANG Yufei, YANG Yunpeng

[College of Veterinary Medicine (Institute of Comparative Medicine), Yangzhou University, Yangzhou 225009, China]

Correspondence to: YANG Yunpeng (ORCID: 0000-0001-5163-0940), E-mail: ypyang@yzu.edu.cn

**[ABSTRACT]** Laboratory animals serve as the cornerstone in life science research, acting as surrogate models for human physiology, pathology, and disease treatment. They play an irreplaceable role in basic research, drug development, and translational medicine. Gut microbiota, a complex microbial community comprising bacteria, fungi, viruses, and unicellular organisms, colonizes the host's intestinal tract and is closely associated with the maintenance of normal physiological metabolism and overall health. Studies have shown that dysbiosis of the gut microbiota can lead to various diseases, including obesity, diabetes, hypertension, inflammatory bowel disease, and Alzheimer's disease. Therefore, conducting characteristic analyses of the gut microbial composition of laboratory animals can not only enhance the reliability of experimental outcomes but also facilitate their translational application. Sex differences represent a critical variable in biological research, significantly influencing the physiological functions, metabolic traits, and gut microbial composition of laboratory animals. However, a pronounced sex bias has been widely observed in many biological studies, thereby limiting the generalizability of results. This study focused on

**[第一作者]** 沈黄奕(2003—),女,本科生,研究方向:实验动物和肠道微生物。E-mail: shenhuangyi08@163.com

**[通信作者]** 杨云鹏(1988—),男,博士,副研究员,硕士生导师,研究方向:实验动物模型构建及肠道微生物-宿主互作机制解析。E-mail: ypyang@yzu.edu.cn。ORCID: 0000-0001-5163-0940

ten commonly used laboratory animals in life sciences, including mice, rats, guinea pigs, hamsters, rabbits, dogs, cats, non-human primates, miniature pigs, and chickens. Their gut microbial composition was summarized and related sex-specific differences of certain species were analyzed. Furthermore, by comparing the gut microbiota of laboratory animals with that of humans, this study offers novel perspectives for comparative medical research. In summary, this study not only deepens researchers' understanding of gut microbiota characteristics and sex-dependent variations across laboratory animal species but also provides practical guidance for selecting appropriate laboratory animals, constructing sex-specific disease models, and interpreting experimental results in scientific studies.

**[Key words] Gut microbiota; Laboratory animals; Sex difference**

肠道菌群是定植在宿主肠道中数量众多的微生物类群, 主要包括细菌、真菌、病毒以及其他单细胞生物等。研究表明, 肠道微生物与结肠炎、非酒精性脂肪肝、尿毒症、动脉粥样硬化、神经退行性疾病以及肿瘤等疾病的发生、发展进程密切相关<sup>[1-6]</sup>。随着肠道微生物与宿主生理代谢关系的解析, 肠道微生物作为影响宿主健康的关键因子受到越来越多研究者的广泛关注。

生命科学研究中常用的实验动物包括: 小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、兔、犬、猫、非人灵长类、小型猪和鸡等。近些年, 科研人员开展了一系列肠道菌群测序工作, 已较为清楚地了解了上述实验动物的肠道菌群特征。其中, 性别差异是影响实验动物肠道菌群组成结构的重要因素。然而, 在当前的实验动物相关科学研究中, 部分科研工作者对实验动物肠道菌群特征及性别差异的重视程度仍较为欠缺。因此, 本文聚焦生命科学实验中常用的实验动物, 对其肠道微生物的组成结构特征及性别差异性进行归纳总结。在此基础上, 本文对比分析了不同实验动物间及实验动物与人类之间肠道微生物的差异, 从肠道微生物角度深化了研究人员对实验动物在比较医学研究中应用的认识。最终, 本文将加深科研人员对不同实验动物肠道菌群特征的认识, 并从肠道菌群和性别差异的角度, 为科学实验中实验动物的选用和结果分析提供新思路。

## 1 实验动物研究中存在性别偏好

加州大学伯克利分校的 Beery 和 Zucker 于 2011 年在 *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 上针对生物医学研究中所使用实验动物的性别发表了一篇统计分析文章<sup>[7]</sup>。该研究结果显示, 在 2009 年发表的 34 种生物医学期刊中, 涉及神经生物学、免疫学、生殖生物学等十个学科的论文中, 只有 28% 的动物实验同时使

用雌性和雄性实验动物开展研究, 余下的较多动物实验都偏好于使用雄性动物。近些年, 虽然科研人员发表的论文中包含 2 种性别的动物实验的比例有所上升, 但学术界对于实验动物性别差异的重视程度仍需加强, 部分科研人员仍未重视实验动物的性别差异。因此, 在实验动物学课程中强化实验动物性别差异对科学研究的重要性是十分必要的。

研究表明, 雌性和雄性动物不仅在生理和心理上存在着显著差异, 其肠道微生物的组成结构也具有明显差异。因此, 性别因素也成为影响动物肠道微生物的十大因素之一<sup>[8]</sup>。鉴于此, 本文针对不同实验动物肠道微生物的特征及性别差异性进行归纳总结。

## 2 实验动物肠道菌群特征及其性别差异性对比分析

### 2.1 常用实验动物的肠道菌群特征

#### 2.1.1 小鼠肠道微生物特征

小鼠作为用量最大, 应用最广泛的哺乳类实验动物, 在神经科学、遗传学和营养学等科学研究中发挥了重要作用。鉴于小鼠作为实验动物的重要性, 黄树武等<sup>[9]</sup>对 KM、C57BL/6J、BALB/c 和 NIH 的 4 个品种 SPF 级小鼠开展了肠道微生物组测序分析, 结果显示, 上述 4 个品种小鼠的肠道微生物在门水平主要分布于拟杆菌门 (Bacteroidetes)、厚壁菌门 (Firmicutes)、变形菌门 (Proteobacteria)、酸杆菌门 (Acidobacteria) 和疣微菌门 (Verrucomicrobia)。其中, 隶属于拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门的微生物占总肠道微生物的 90% 以上。在属水平, 小鼠肠道微生物主要分布于未分类的 *Muribaculaceae* 属、毛螺菌属 (*Lachnospira*)、另枝菌属 (*Alistipes*)、拟普雷沃氏菌属 (*Paraprevotella*)、拟杆菌属 (*Bacteroides*)、*Muribaculum* 属和乳杆菌属 (*Lactobacillus*)。进一步针对 NIH 小鼠不同肠道部位的

肠道微生物分析结果显示, 其肠道微生物在十二指肠、空肠和回肠部位的含量相对较少, 这些微生物主要隶属于乳杆菌属和未分类的 *Muribaculaceae* 属。小鼠盲肠和结肠中的肠道微生物数量较多, 主要分布于未分类 *Muribaculaceae* 属、乳杆菌属、螺杆菌属 (*Helicobacter*)、*Muribaculum* 属、拟普雷沃氏菌属、杜氏杆菌属 (*Duganella*)、*Lachnospiraceae\_NK4A136\_group* 和另枝菌属。小鼠直肠中的肠道微生物主要以螺杆菌属为主。Liang 等<sup>[10]</sup> 针对 C57BL/6J 小鼠肠道微生物的昼夜节律波动特征进行分析, 发现其肠道微生物中拟杆菌门微生物的相对丰度和绝对丰度均呈现明显的昼夜节律性波动。与之不同的是, 小鼠肠道中隶属于厚壁菌门微生物的相对丰度呈现明显的昼夜节律性波动, 而其绝对丰度则丧失节律性。Chen 等<sup>[11]</sup> 通过解析不同年龄段 C57BL/6J 小鼠肠道微生物的组成结构, 发现老年小鼠 (20~22 月龄) 肠道微生物的丰富度和多样性均高于年轻小鼠 (2~3 月龄)。在门水平, 年轻小鼠中拟杆菌门和变形菌门微生物的丰度高于老年小鼠, 而未鉴定的细菌门和脱硫弧菌门 (*Desulfobacterota*) 微生物的丰度低于老年小鼠; 在属水平, 年轻小鼠中乳杆菌属微生物丰度高于老年小鼠, 而 *Lachnospiraceae\_NK4A136*、苏黎世杆菌属 (*Turicibacter*) 和另枝菌属微生物丰度低于老年小鼠<sup>[11]</sup>。

在小鼠肠道微生物的性别差异上, Wu 等<sup>[12]</sup> 通过聚焦不同性别的 KM 小鼠, 对其肠腔内容物和黏液层中肠道微生物的特征进行分析, 结果显示 KM 小鼠黏液层肠道微生物的丰富度和多样性均明显高于肠腔内容物中的肠道微生物。在门水平, 雄性小鼠肠腔内容物和黏液中厚壁菌门微生物丰度高于雌性小鼠, 而拟杆菌门微生物丰度则低于雌性小鼠。在属水平, 雌性小鼠肠腔内容物和黏液层不可培养的 *Muribaculaceae* 和苏黎世杆菌属的丰度高于雄性小鼠; 雄性小鼠黏液层中双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、链球菌属 (*Streptococcus*) 和肠球菌属 (*Enterococcus*) 微生物的丰度高于雌性小鼠, 而副萨特氏菌属 (*Parasutterella*) 和粪杆菌属 (*Faecalibacterium*) 微生物的丰度低于雌性小鼠<sup>[12]</sup>。针对 IL-10 敲除的肠炎模型小鼠的肠道微生物分析结果显示, 雌性小鼠中理研菌科 (*Rikenellaceae*) 和嗜黏蛋白阿克曼氏菌 (*Akkermansia muciniphila*) 的丰度高于雄性小鼠<sup>[13]</sup>。此外, 研究人员通过对 C57BL/6J 和 BALB/c 这 2 个品种的雌性小鼠和雄性小鼠进行肠道微生物组成结构分析, 发现上述

2 个品种小鼠肠道微生物存在明显的性别差异。其中, C57BL/6J 雌性小鼠肠道微生物中狄氏拟杆菌 (*Bacteroides distasonis*)、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*)、柔嫩梭菌 (*Clostridium leptum*)、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)、共生梭菌 (*Clostridium symbiosum*)、肠球菌属、嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*)、植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*) 以及苏黎世杆菌属的丰度高于雄性小鼠, 而 C57BL/6J 雌性小鼠中埃格特氏菌属 (*Eggerthella*) 的丰度高于雌性小鼠; BALB/c 雌性小鼠肠道微生物中双歧杆菌属的丰度高于雄性小鼠, 而 BALB/c 雄性小鼠中奇异菌属 (*Atopobium*)、*Coprobaecillus cateniformis*、埃格特氏菌属、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、中间链球菌 (*Streptococcus intermedius*)、未分类的 II 型梭菌以及未分类的柔膜菌 (*Helotiales*) 丰度高于雌性小鼠<sup>[14]</sup>。研究人员针对不同性别的 *Apc<sup>Min/+</sup>* 肠癌小鼠模型进行肠道微生物分析, 结果显示雄性肠癌小鼠中嗜黏蛋白阿克曼氏菌、*Romboutsia ilealis*、厚壁菌门细菌 ASF500、*Fretibacterium fastidiosum*、约氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*) 和 *Alistipes inops* 的丰度明显增加, 而雌性肠癌小鼠中发酵乳杆菌 (*Lactobacillus fermentum*)、古氏副拟杆菌 (*Parabacteroides goldsteinii*)、台湾乳杆菌 (*Lactobacillus taiwanensis*) 和甲基戊糖梭菌 (*Clostridium methylpentosum*) 的丰度降低<sup>[15]</sup>。除此之外, 由性别差异引发的肠道微生物组成结构的改变, 在其他疾病动物模型中也有报告。例如, 由高脂饮食引发的代谢综合征模型<sup>[16-17]</sup>、肥胖症相关的大肠癌小鼠模型<sup>[18]</sup> 和由外科手术引发的败血症小鼠模型<sup>[19]</sup> 等。

### 2.1.2 大鼠肠道微生物特征

与小鼠相比, 大鼠在生理特征和行为等方面更加接近人类, 其拥有相对较大的身体和器官尺寸便于多次采样, 或进行体内电生理学、神经外科和神经影像学程序操作。因此, 相对于小鼠, 大鼠在毒理学、畸形学、内分泌学、肿瘤学、神经病学、实验老年学、心血管系统、牙科和实验寄生虫学等领域具有更广泛的应用。基于此, 研究人员对大鼠的肠道微生物特征也开展了一系列研究。其中, 黄树武等<sup>[9]</sup> 聚焦分析 Wistar 大鼠在不同生长时期 (1、3、7、12、24、56、111 周龄) 的肠道微生物特征, 发现大鼠肠道微生物多分布于厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、放线菌门和酸杆菌门 (*Acidobacteria*), 这些菌门在大鼠总肠道微

生物中的占比分别为28%、21%、13%、10%和8%。针对不同生长时期大鼠的肠道微生物分析结果显示,幼年大鼠(1周龄和3周龄)肠道微生物中拟杆菌门微生物的丰度明显高于厚壁菌门微生物<sup>[20]</sup>。随着年龄的增长,大鼠肠道微生物中厚壁菌门微生物的丰度逐渐增加,拟杆菌门微生物的丰度逐渐下降,二者的丰度在成年大鼠(12周龄)肠道中趋于稳定<sup>[20]</sup>。此外,螺旋体门的肠道微生物丰度随大鼠年龄的增长呈现出与拟杆菌门类似的变化趋势<sup>[20]</sup>; Duan等<sup>[21]</sup>针对SD(Sprague-Dawley)大鼠空肠和粪便样本中肠道微生物特征进行分析,结果显示大鼠空肠中肠道微生物多分布于*Rothia*属、链球菌属、乳杆菌属、异杆菌属(*Alcaligenes*)、布劳特菌属(*Blautia*)和双歧杆菌属,粪便中肠道微生物多分布于普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、未分类的假单胞菌科(*Pseudomonadaceae*)、乳杆菌属、未分类的瘤胃菌科(*Ruminococcaceae*)、未分类的毛螺菌科和拟杆菌属。

针对SD大鼠肠道微生物性别差异性的分析结果显示,雄性大鼠空肠部位肠道微生物的丰度和多样性均高于雌性大鼠,而二者粪便样本中肠道微生物的丰度和多样性则无明显的性别差异<sup>[21]</sup>;在肠道微生物丰度上,雄性大鼠空肠部位毛螺菌科、紫单胞菌科、厌氧棍菌属(*Anaerorhabdus*)、布劳特菌属和棒状杆菌属(*Corynebacterium*)微生物丰度高于雌性大鼠,而罗斯氏菌属(*Roseburia*)和*Rothia*属微生物丰度则低于雌性大鼠;雄性大鼠粪便样本中*Lachnospiraceae\_incerae\_sedis*属丰度高于雌性大鼠,而脱硫弧菌科、拟普雷沃氏菌属、*Eluslmicrobium*属和螺杆菌属微生物丰度则低于雌性大鼠<sup>[21]</sup>。

### 2.1.3 豚鼠肠道微生物特征

豚鼠又称天竺鼠、荷兰猪,其性情温顺,对组胺和结核菌敏感。基于此,研究人员常利用豚鼠来构建哮喘、组胺过敏和结核病等模型,借此研究平喘药、抗组胺药以及抗结核药的作用。近年来,研究人员针对豚鼠肠道微生物开展了较多研究。其中, Hildebrand等<sup>[22]</sup>研究结果显示,豚鼠肠道微生物中隶属于厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门的微生物相对丰度分别为28.8%、14.6%和4.9%。Frias等<sup>[23]</sup>通过研究禁食对3种豚鼠[安迪纳(Andina)、因蒂(Inti)和秘鲁(Peru)]盲肠微生物的影响,发现禁食可提升安迪纳和因蒂豚鼠盲肠微生物的丰度,降低秘鲁豚鼠盲肠微生物的丰度。其中,安迪纳豚鼠禁食后,其盲肠中富

集*Flizemoplasmatales*、*Gastranaerophiales*、螺杆菌属、*WCHB1-41*、*UCG-010*、消化球菌属(*Peptococcus*)、*UCG-004*以及*Mailhella*属微生物;因蒂豚鼠禁食后,其盲肠中瘤胃球菌属微生物丰度显著增加;秘鲁豚鼠禁食后,其盲肠中*Prevotellaceae UCG-004*、*WCHB1-41*、*Monoglobus*、*Eluslmicrobium*、拟杆菌属、*UCG-009*、*Frisingicoccus*和*Lachnospiraceae ND3007 group*属微生物丰度增加<sup>[23]</sup>。Al等<sup>[24]</sup>开展了饮食类型对豚鼠肠道微生物影响的研究,结果显示对新生豚鼠饲喂高糖、高脂饮食可明显改变其肠道微生物组成结构,在高糖、高脂饮食饲喂豚鼠的肠道微生物组成结构中,巴恩斯氏菌属(*Barnesiella*)、甲烷短杆菌属(*Methanobrevibacter*)以及颤螺旋菌属(*Oscillospira*)的丰度明显降低,而丁酸弧菌属(*Butyrivibrio*)和*Bacteroides spp.*属的丰度增加。Wu等<sup>[25]</sup>分析了形觉剥夺性近视豚鼠肠道的微生物特征,结果显示形觉剥夺性近视豚鼠的肠道微生物丰度低于对照组,而其肠道微生物多样性则无明显变化。在肠道微生物丰度上,形觉剥夺性近视豚鼠中 $\alpha$ -变形菌纲、红螺菌目(*Rhodospirillales*)、紫单胞菌科、罗斯氏菌属、丁酸弧菌属、副拟杆菌属、副普雷沃氏菌属以及狄氏副拟杆菌的丰度低于对照组,而瘤胃球菌属以及隶属于该属的白色瘤胃球菌的丰度则高于对照组<sup>[25]</sup>。

### 2.1.4 仓鼠肠道微生物特征

目前,科学研究中常用的仓鼠品种包括叙利亚仓鼠(Syrian hamster)、中国仓鼠(Chinese hamster)和欧洲黑腹仓鼠(European hamster)。其中,叙利亚仓鼠在科学研究中被广泛使用,占有仓鼠使用量的90%。Sylvia等<sup>[26]</sup>通过分析叙利亚仓鼠肠道微生物组成结构,发现其肠道微生物多分布于厚壁菌门和拟杆菌门,其中厚壁菌门微生物的丰度高于拟杆菌门。在科水平,叙利亚仓鼠肠道微生物主要分布于瘤胃球菌科、颤螺旋菌科、毛螺菌科和*Clostridia\_UCG-014*<sup>[27]</sup>;在属水平,叙利亚仓鼠肠道微生物主要分布于瘤胃球菌属、*Lachnospiraceae\_NK4A136\_group*、*Lachnospiraceae\_UCG-001*和*Eubacterium\_siraeum\_group*<sup>[27]</sup>。Fan等<sup>[28]</sup>利用16S rRNA扩增子测序对中国仓鼠的肠道微生物进行分析,结果显示其肠道微生物可以分为2个明显的类群,并且2个类群肠道微生物的丰富度和多样性存在明显差异。其中,乳杆菌属、螺旋体属以及*Pygmaibacter*属微生物富集于一个类群,而苏黎世杆菌属和瘤胃梭菌属微生物富集于另一个类群。Sylvia等<sup>[26]</sup>针对不同

性别的西伯利亚仓鼠开展肠道微生物特征分析,发现在门水平雌性仓鼠肠道中拟杆菌门微生物相对丰度高于雄性,而蓝细菌门微生物相对丰度则低于雄性。

### 2.1.5 兔肠道微生物特征

实验兔常用于皮肤刺激试验、热原试验、致畸试验、毒性试验、人工受孕试验、计划生育研究、免疫学研究、心血管疾病研究、微生物学研究、眼科学研究、口腔科学研究和制造诊断血清等研究领域。在兔肠道微生物研究方面,杨睿等<sup>[29]</sup>通过对29、45、60日龄的家兔进行肠道微生物特征分析,结果显示家兔肠道微生物的丰富度随着日龄的增长逐渐增加,而肠道微生物的多样性没有显著变化。在门水平上,家兔肠道微生物主要分布于厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、疣微菌门(Verrucomicrobia)和放线菌门,其中拟杆菌门微生物的丰度随着家兔日龄的增加逐渐升高,变形菌门微生物的丰度先升后降,而疣微菌门微生物的丰度先降后升;在属水平,家兔肠道微生物主要隶属于阿克曼菌属(*Akkermansia*)、埃希菌属-志贺菌属(*Escherichia-Shigella*)、布劳特菌属、拟杆菌属、丁酸弧菌属、不动杆菌属(*Acinetobacter*)和瘤胃球菌属,其中随着家兔日龄的增加,隶属于阿克曼菌属和拟杆菌属的微生物丰度呈现先降后增的趋势;隶属于不动杆菌属的微生物丰度呈现降低的趋势;隶属于丛毛单胞菌属的微生物丰度呈现先增后降的趋势;隶属于未分类的紫单胞菌科的微生物丰度则持续增加。Fu等<sup>[30]</sup>通过分析不同生长时期(0、10、60日龄)天府黑兔的肠道微生物,结果显示60日龄天府黑兔肠道微生物的多样性明显高于0、10日龄天府黑兔,并且不同日龄天府黑兔的肠道微生物组成存在明显差异。在门水平,随着天府黑兔日龄的增加,其肠道微生物中变形菌门微生物的丰度逐渐降低,而厚壁菌门和拟杆菌门微生物的丰度则逐渐增加;在属水平,*Ralstonia*属微生物仅富集于0日龄的天府黑兔,拟杆菌属、副拟杆菌属、*Clostridium sensu stricto* 1和*Epulopiscium*仅富集于10日龄的天府黑兔,而阿克曼菌属的微生物则同时富集于10、60日龄的天府黑兔<sup>[30]</sup>。Abdel-Kafy等<sup>[31]</sup>利用16S rRNA扩增子测序对Native Middle-Egypt Breed (NM)和Giant Flanders (GF)兔的空肠和盲肠微生物进行分析,结果显示,NM兔盲肠中肠球菌属和埃希菌属-志贺菌属微生物丰度低于空肠,而*uncultured Clostridiales vadinBB60 group*、*Lachnospiraceae NK4A136 group*、瘤胃梭菌属5和另枝菌属微生物的丰

度则高于空肠;GF兔盲肠中芽孢杆菌属、乳杆菌属、*Christensenellaceae R-7 group*、*Ruminococcaceae NK4A214 group*、*Ruminococcaceae UCG-013*、*Ruminococcaceae UCG-014*、瘤胃球菌属2、罕见小球菌属(*Subdoligranulum*)、候选单胞生糖菌属(*Candidatus Saccharimonas*)和阿克曼菌属微生物丰度高于空肠,而肠球菌属、八叠球菌属(*Sarcina*)、未培养的真杆菌科、杜氏杆菌属(*Dubosiella*)和埃希菌属-志贺菌属微生物丰度低于空肠。对比分析NM和GF兔肠道微生物发现,在空肠中*Christensenellaceae R-7 group*和*uncultured Eubacteriaceae*属微生物富集于GF兔,而拟杆菌属微生物富集于NM兔;在盲肠中*Ruminococcaceae UCG-014*属微生物富集于GF兔,而瘤胃梭菌属5微生物富集于NM兔<sup>[31]</sup>。Li等<sup>[32]</sup>分析饲养温度和湿度对伊拉兔肠道微生物的影响,结果显示,低温度和低湿度饲养组兔肠道中布劳特氏菌属微生物丰度增加;而高温度和高湿度饲养可以增加兔肠道中*Lachnospiraceae NK4A136*属微生物的丰度,并降低微生物间的相互作用。

### 2.1.6 犬肠道微生物特征

犬具有鼻灵敏、智力发达、易驯养、环境适应力强、记忆力强和情感丰富等特点,因此常被用于基础医学实验、临床实验、慢性实验、药理学和毒理学实验等研究。为了对比不同犬肠道微生物的差异性,You等<sup>[33]</sup>分析96份来源于格力犬(Greyhound)、达克斯猎犬(Dachshund)、马尔济斯犬(Maltese)、比熊犬(Bichon)、约克夏梗犬(Yorkshire Terrier)、吉娃娃犬(Chihuahua)、博美犬(Pomeranian)、贵宾犬(Poodle)和斗牛犬(Bulldog)的犬粪便样本的肠道微生物,结果显示上述粪便样本中肠道微生物多分布于厚壁菌门(44.8%)、拟杆菌门(27.7%)、梭杆菌门(14.2%)、变形菌门(8.8%)和放线菌门(3.4%)。在属水平,犬肠道微生物中相对丰度由高到低的前10个属分别为:梭杆菌属(11.0%)、*Mediterranea*(7.8%)、拟杆菌属(7.5%)、普雷沃氏菌属(4.6%)、乳杆菌属(3.5%)、布劳特菌属(3.3%)、罗姆布茨菌属(*Romboutsia*)(3.1%)、萨特氏菌属(*Sutterella*)(2.5%)、*Peptacetobacter*(2.2%)和粪杆菌属(2.1%);在种水平,犬肠道中优势菌株为*Fusobacterium perfoeten*、*Mediterranea massiliensis*、粪便普雷沃氏菌和*Romboutsia timonensis*<sup>[33]</sup>。Fernández-Pinteño等<sup>[34]</sup>通过对不同品种来源的犬按年龄段划分为幼年犬(小于2

年)、成年犬(2~7年)和老年犬(7年以上)后,对其肠道微生物开展特征性分析,结果显示不同年龄段犬肠道微生物的丰富度和多样性无明显差别。在肠道微生物组成结构上,相较于幼年和成年犬,老年犬肠道中拟杆菌门、假单胞菌门、瘤胃球菌科、韦荣氏球菌科(Veillonellaceae)、普雷沃氏菌科、琥珀酸弧菌科(Succinivibrionaceae)和粪杆菌属来源的微生物丰度增加<sup>[34]</sup>。Hu等<sup>[35]</sup>通过对比分析昆明犬、德国牧羊犬和比利时马里诺斯犬的肠道微生物特征,发现这3种犬的肠道微生物隶属于10个门、15个纲、35个目、60个科、146个属,其中在门水平3种犬的肠道微生物主要分布于厚壁菌门(57.44%)、梭杆菌门(28.86%)和拟杆菌门(7.63%);在属水平,上述3种犬的肠道微生物多分布于消化链球菌属(21.08%)、梭杆菌属(18.50%)、乳杆菌属(12.37%)和鲸杆菌属(*Cetobacterium*)(10.29%)。差异性微生物分析结果显示:梭杆菌属微生物富集于德国牧羊犬和比利时马里诺斯犬,*Peptoclostridium*属微生物富集于比利时马里诺斯犬,乳杆菌属微生物富集于昆明犬。此外,比利时马里诺斯犬肠道中梭杆菌属、消化链球菌属、拟杆菌属和鲸杆菌属微生物的丰度高于德国牧羊犬,而乳杆菌属、鲸杆菌属和*Romboutsia*属微生物丰度低于昆明犬<sup>[35]</sup>。Rojas等<sup>[36]</sup>通过对286只饲养于北美的家犬进行16S rRNA全长测序,结果显示在种水平有23种菌株[汉森氏布氏菌(*Blautia hansenii*)、活泼瘤胃球菌(*Ruminococcus gnavus*)、*Faecalimonas umbilicata*、unclassified *Blautia*、unclassified *Fusobacterium*、肠道柯林斯菌(*Collinsella intestinalis*)、单形巨单胞菌(*Megamonas funiformis*)、unclassified *Fusobacterium*、*Peptacetobacter hiranonis*、*Blautia marasmi*、unclassified *Lachnoclostridium*、*Blautia caecimuris*、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、unclassified *Romboutsia*、*Blautia glucerasea*、*Turicibacter sanguinis*、*Romboutsia ilealis*、unclassified *Bacteroides*、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、*Holdemanella biformis*、*Allobaculum stercoricanis*、粪便普雷沃氏菌(*Prevotella copri*)和*Streptococcus lutetiensis*]构成北美家犬肠道的核心微生物群,它们占犬肠道微生物的比例高达75%。

### 2.1.7 猫肠道微生物特征

猫具有诱导性排卵、平衡感和反射功能发达、呕吐反射灵敏、心搏力强、血压恒定、药物反应灵敏和对吗啡表现为中枢兴奋等特点。针对猫的肠道微生物研究结果显示,拟杆菌门和厚壁菌门是猫肠道微生物

的主要门类,其中拟杆菌门微生物的相对丰度远高于厚壁菌门<sup>[37]</sup>。猫肠道微生物中隶属于拟杆菌门、厚壁菌门和放线菌门的肠道微生物在粪便样本中的检出率为100%,而隶属于梭杆菌门和螺旋体门的肠道微生物在所有样本中均未检测到。在属水平,猫肠道微生物多分布于普雷沃氏菌属(66.7%)、拟杆菌属(7.8%)、柯林斯菌属(*Collinsella*)(4.0%)、布劳特菌属(3.6%)、巨球形菌属(*Megasphaera*)(3.6%)和双歧杆菌属(1.7%)<sup>[37]</sup>。Kilburn-Kappeler等<sup>[38]</sup>通过研究饮食对猫肠道微生物的影响,发现与饲喂正常饮食的对照组相比,在饮食中添加玉米发酵蛋白可以影响猫肠道微生物的组成结构。其中,饲喂添加玉米发酵蛋白饮食的猫肠道微生物中,隶属于氨基酸球菌属(*Acidaminococcus*)、双歧杆菌属、巨单胞菌属(*Megamonas*)、罕见小球菌属和链球菌属的微生物丰度降低,而隶属于阿里松氏菌属(*Allisonella*)、*Catenibacterium*、戴阿利斯特杆菌属(*Dialister*)、丹毒杆菌属(*Erysipelatoclostridium*)、霍尔德曼氏菌属(*Holdemanella*)、*Peptoclostridium*和莫雷梭菌(*Solobacterium*)的微生物丰度增加。Drut等<sup>[39]</sup>研究结果显示,与健康猫相比,患有炎症性肠病的猫肠道中双歧杆菌属和拟杆菌属微生物丰度降低,而脱硫弧菌属微生物丰度增加;患有肠道T细胞淋巴瘤的猫肠道中梭杆菌属微生物的丰度增加。

### 2.1.8 非人灵长类动物肠道微生物特征

非人灵长类实验动物在生理、解剖、行为和生物医学特性上更接近于人类,是医学和生命科学研究中的高级实验动物。目前,科学研究中常用的非人灵长类实验动物包括食蟹猴(*Macaca fascicularis*)和恒河猴(*Macaca mulatta*)。中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心“非人灵长类研究平台”孙强课题组将雌性食蟹猴按年龄分为仔猴(小于3月)、青年猴(2~5年)、成年猴(7~10年)和中年猴(12~15年)后对其生长和发育成熟过程中肠道微生物的变化规律开展研究<sup>[40]</sup>。结果显示,仔猴的肠道微生物组成结构与青年猴、成年猴和中年猴存在明显不同。青年猴、成年猴和中年猴肠道微生物的丰富度和多样性维持在相对稳定的水平并且明显高于仔猴。在属水平上,仔猴体内含有大量未鉴定的普雷沃氏菌属和双歧杆菌属的微生物,而较多链球菌属和未鉴定的瘤胃球菌属的微生物则在青年猴、成年猴和中年猴体内富集。重要的是,仔猴肠道微生物的功能与青年猴、成年猴和中

年猴也存在较大差异。此外,该课题组针对食蟹猴不同肠段(回肠、盲肠和结肠)的肠道细菌和真菌<sup>[41]</sup>的组成结构开展分析,结果显示肠道细菌和真菌的丰富度和多样性自回肠至结肠逐渐增加;回肠部位肠道细菌和真菌的组成结构与结肠明显不同,其中肠道细菌中隶属于拟杆菌纲和螺旋体纲的微生物在盲肠和结肠部位显著富集,而隶属于放线菌纲和蓝细菌纲的微生物则富集于回肠;肠道真菌中隶属于曲霉属和节担菌属的微生物富集于结肠,而镰刀菌属的微生物则富集于盲肠。相应地,回肠中肠道细菌和真菌的功能也与盲肠和结肠存在明显差异。针对雄性食蟹猴肠道微生物昼夜节律性波动分析结果显示,肠道细菌中厚壁菌门、拟杆菌门、普雷沃氏菌属、*norank\_f\_Eubacterium\_coprostanoligenes\_group*、消化球菌属、未分类的普雷沃氏菌属、未培养的消化球菌属和*unclassified\_g\_norank\_f\_Eubacterium\_coprostanoligenes\_group*的丰度呈现明显的昼夜节律性波动,其中隶属于厚壁菌门的微生物丰度于时间点ZT12(光照周期的第12h)降至最低,而隶属于拟杆菌门的微生物丰度于该时间点升至最高<sup>[42]</sup>。与肠道细菌组不同的是,肠道真菌组分析结果显示雄性食蟹猴肠道中除了曲霉属真菌呈现微弱的昼夜节律性波动外,大部分真菌丰度无明显的昼夜节律变化<sup>[42]</sup>。

针对非人灵长类实验动物不同性别肠道微生物差异性的研究结果显示,雌性恒河猴肠道微生物的 $\alpha$ -多样性明显高于雄性。其中,隶属于变形菌门、柔壁菌门、蓝细菌门以及疣微菌门的微生物,在雌性恒河猴肠道中的相对丰度明显高于雄性<sup>[43]</sup>。

### 2.1.9 小型猪肠道微生物特征

中国小型猪种类资源丰富,其中具有明确的遗传背景和遗传稳定性的小型猪品种包括:西藏小型猪、版纳小型猪、巴马小型猪、五指山小型猪、剑白小型猪和蕨麻小型猪。田威龙等<sup>[44]</sup>对广西巴马小型猪的肠道微生物开展分析,结果显示肠道微生物在门水平多分布于厚壁菌门、拟杆菌门和螺旋体门,且隶属于上述3个门的微生物占总肠道微生物的比例超过95%。在属水平,广西巴马小型猪的优势菌属为*Clostridium\_sensu\_stricto\_1*、密螺旋体菌属(*Treponema*)、乳杆菌属、土孢杆菌属(*Terrisporobacter*)、*norank\_f\_Muribaculaceae*和未分类的毛螺菌科。沈利叶等<sup>[45]</sup>通过对五指山小型猪开展肠道微生物分析,结果显示其肠道微生物在门水平的分布与巴马小型猪类似,主要集中于厚壁菌

门、拟杆菌门和螺旋体门。在属水平,五指山小型猪肠道微生物多分布于普雷沃氏菌属、瘤胃球菌属、粪球菌属、考拉杆菌属(*Phascolarctobacterium*)和埃希氏菌属。Jiang等<sup>[46]</sup>通过对4个年龄段(7、28、56、180日龄)的西藏小型猪开展肠道微生物特征性分析,结果显示在门水平拟杆菌门和螺旋体门微生物的丰度随着猪日龄的增加而增加,而厚壁菌门、变形菌门和疣微菌门微生物的丰度则随着猪日龄的增加而降低;在属水平,普雷沃氏菌属和密螺旋体属微生物丰度随猪日龄的增加而增加,拟杆菌属、艾克曼菌属和*Dorea*属微生物的丰度则随着猪日龄的增加而降低。Yosi等<sup>[47]</sup>针对母猪产后及新生仔猪的盲肠微生物特征进行分析,结果显示,母猪产后27d内肠道细菌中乳杆菌属和HT002属微生物丰度增加,而链球菌属、UCG-005、*Rikenellaceae RC9 gut group*以及拟杆菌属微生物丰度降低;肠道真菌中哈萨克斯坦酵母属(*Kazachstania*)、地霉属(*Geotrichum*)和毛霉属(*Mucor*)微生物的丰度逐渐增加,而*Tausonia*和*Fungi genus Incertae sedis*属微生物的丰度则逐渐降低。新生仔猪(3~35d)盲肠微生物分析结果显示,其肠道细菌中乳杆菌属、普雷沃氏菌属和弯曲杆菌属微生物丰度逐渐增加,而梭杆菌属、拟杆菌属和埃希菌属-志贺菌属微生物丰度逐渐降低;肠道真菌中*Fungi genus Incertae sedis*属微生物的丰度先增加后降低,而哈萨克斯坦酵母属微生物的丰度则先降低后增加<sup>[47]</sup>。

针对猪肠道微生物影响因素的分析结果显示,饲喂方式、生长周期和性别因素是影响其肠道微生物组成结构的重要因素。性别因素单独对猪肠道微生物改变的贡献为0.81%<sup>[48]</sup>。其中,隶属于梭杆菌科的微生物在雄性猪肠道中明显富集。

### 2.1.10 鸡肠道微生物特征

鸡常被用于疫苗生产、药物评价、传染病、激素代谢、营养学以及高脂血症和动脉粥样硬化的研究领域。Yang等<sup>[49]</sup>对白来航鸡肠道微生物组成结构特征进行分析,结果显示其肠道微生物主要隶属于拟杆菌门和厚壁菌门,并且拟杆菌门肠道微生物的相对丰度高于厚壁菌门。在科水平,白来航鸡肠道微生物多分布于拟杆菌科、瘤胃球菌科、普雷沃氏菌科、紫单胞菌科、韦荣氏球菌科(*Veillonellaceae*)、帕拉普氏菌科(*Paraprevotellaceae*)、乳杆菌科和丹毒丝菌科;在属水平,拟杆菌属微生物丰度在白来航鸡肠道微生物中占据绝对优势,紧邻其后的为颤螺旋菌属、普雷沃

氏菌属、粪杆菌属、副拟杆菌属、考拉杆菌属和乳杆菌属<sup>[49]</sup>。研究人员针对海兰褐鸡产蛋早期和产蛋峰值期的肠道微生物开展研究,结果显示处于不同产蛋期的海兰褐鸡肠道微生物多分布于厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和梭杆菌门<sup>[50]</sup>。此外,相较于产蛋早期的海兰褐鸡,处于产蛋峰值期鸡的拟杆菌门微生物丰度降低,而梭杆菌门微生物丰度明显增加<sup>[50]</sup>。在属水平,产蛋峰值期海兰褐鸡肠道微生物中乳杆菌属和梭杆菌属微生物的丰度明显高于处于产蛋早期的海兰褐鸡,而拟杆菌属微生物则表现出相反的趋势<sup>[50]</sup>。Wang等<sup>[51]</sup>针对耳垂颜色为黑色、蓝色和绿色的江山乌骨鸡开展肠道微生物的特征性分析,结果显示与黑色和蓝色耳垂的乌骨鸡相比,绿耳垂鸡肠道中螺旋体属和未分类的乳杆菌目丰度降低,而肠球菌属、未分类的毛螺菌科和 *norank\_f\_norank\_o\_RF39* 的丰度增加; *Mucispirillum* 属微生物特异性富集于蓝耳垂的乌骨鸡肠道,而埃希菌属-志贺菌属微生物特异性富集于黑耳垂的乌骨鸡肠道。Wang等<sup>[52]</sup>通过对比西藏鸡和 Arbor Acres 肉鸡(AA肉鸡)的盲肠微生物,发现西藏鸡的肠道微生物丰度和多样性均显著高于AA肉鸡。在门水平,西藏鸡肠道中拟杆菌门、脱铁杆菌门、Deferrisomatota、脱硫弧菌门、广古菌门(Euryarchaeota)、Modulibacteria和Patescibacteria的丰度高于AA肉鸡,而盐厌氧菌门(Chloroflexota)、Aenigmarchaeota和Synergistota丰度低于AA肉鸡;在属水平,相较于AA肉鸡, *Actinospica*、*Caenimonas*、粪球菌属、*Hamadaea*以及 *Hellea* 特异性富集于西藏鸡盲肠中<sup>[52]</sup>。

## 2.2 不同实验动物间肠道微生物的对比分析

研究人员除了研究特定实验动物的肠道微生物特征外,也通过对比分析报告了不同实验动物间肠道微生物的差异性。其中, Böswald等<sup>[53]</sup>对比分析叙利亚仓鼠与C57BL/6J小鼠的肠道微生物,发现二者在不同肠道部位存在明显的微生物差异。其中,仓鼠回肠中特异性富集乳杆菌科的微生物,而小鼠回肠以Muribaculaceae微生物为主;在盲肠和结肠部位,小鼠特异性富集Muribaculaceae的微生物,而仓鼠富集乳杆菌科和韦荣球菌科微生物。Crowley等<sup>[54]</sup>通过对豚鼠和兔的肠道微生物进行对比分析,发现在门水平,豚鼠中拟杆菌门微生物的丰度远高于兔,而厚壁菌门微生物则呈现相反的趋势。此外,研究结果显示将食蟹猴、巴马小型猪、比格犬和C57BL/6J小鼠来源的肠道

微生物定植于无菌小鼠肠道后可有效缓解其结肠炎的疾病表型<sup>[55]</sup>,这表明虽然不同实验动物的肠道微生物存在差异性,但其在宿主健康的维持上发挥类似的作用。

## 3 实验动物与人类肠道微生物的对比分析

鉴于实验动物常被用来构建人类疾病相关的动物模型,而人类与实验动物间肠道微生物的差异性可能对实验结果产生影响,因此本文也对不同实验动物与人类肠道微生物的差异性进行了归纳汇总。其中, Hildebrand等<sup>[22]</sup>通过对比豚鼠和人类的肠道微生物,发现人类的肠道微生物丰度低于豚鼠,其中在门水平人类肠道中厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和异常球菌-栖热菌门微生物的丰度高于豚鼠,而变形菌门、广古菌门、螺旋菌门、绿菌门(Chlorophyta)、疣微菌门、蓝菌门(Cyanobacteria)、梭杆菌门、酸杆菌门、衣原体门(Chlamydiae)、软壁菌门(Tenericutes)、热袍菌门(Thermotogae)、脱铁杆菌门(Deferribacteres)、纤维杆菌门(Fibrobacteres)、互养菌门(Synergistetes)和绿弯菌门(Chloroflexi)微生物的丰度低于豚鼠;在属水平,豚鼠肠道中具备黏蛋白降解能力的艾克曼菌属和可产甲烷的甲烷短杆菌属微生物的丰度远高于人类。Bai等<sup>[56]</sup>通过对比分析人类、鸡和猪的肠道微生物,发现三者肠道中厚壁菌门微生物的丰度基本一致,而人类肠道中放线菌门微生物的丰度高于鸡和猪;在属水平,鸡肠道中乳杆菌属微生物的丰度远高于人类和猪,而人类肠道中双歧杆菌属微生物的丰度高于鸡和猪。Beretta等<sup>[57]</sup>对比分析人类和犬的肠道微生物,发现在门水平幼年和成年犬肠道中厚壁菌门微生物的丰度均高于人类,而幼年人类肠道中放线菌门微生物的丰度高于幼年犬。Ito等<sup>[58]</sup>对比分析同居状态下的犬和人类的肠道微生物,发现人类肠道中厌氧棒状菌属(*Anaerorhabdus*)、罕见小球菌属、*Dorea*、*Fusicatenibacter*和 *Eubacterium\_hallii\_group* 属微生物的丰度远高于犬,而 *Peptoclostridium* 属微生物的丰度远低于犬。虽然犬和人类的肠道微生物间存在较大差异,但随着同居时间的延长,二者部分肠道微生物(活泼瘤胃球菌、普雷沃氏菌属9、布劳特氏菌属、*Erysipelactoclostridium*、粪杆菌属、梭杆菌属、链球菌属和萨特氏菌属)会发生水平转移,并且这些在人类和犬肠道微生物中共存的微生物均具有较高的丰度<sup>[58]</sup>。此外, Du等<sup>[59]</sup>通过对

比分析养猫和不养猫女性的肠道微生物,发现养猫女性肠道中产碱杆菌科和巴斯德氏菌科微生物的丰度显著降低,而肠杆菌科和假单胞杆菌科微生物的丰度明显增加,这进一步表明,伴侣动物(猫和犬)可能通过肠道微生物的水平转移对人类的健康产生一定影响。

#### 4 总结与展望

肠道微生物与宿主较多生理代谢活动间存在交互,与宿主健康密切相关。近些年,随着肠道微生物在不同疾病发生、发展中的作用机制的阐明及其在不同疾病治疗中的应用,肠道微生物受到越来越多研究人员的关注,已成为生命科学研究领域的热点。基于此,本文聚焦生命科学研究中常用的实验动物,一方面对其肠道微生物的组成结构特征进行了汇总整理,该部分内容不仅能加深实验动物从业人员对不同实验动物肠道微生物特征的认识,也能使其在日常工作和科研中充分考虑肠道微生物对动物健康或实验结果的影响;另一方面,鉴于科学研究中普遍存在实验动物选取的性别偏好性,而性别是影响肠道微生物组成结构的重要因素,其可以使得特定疾病的治疗呈现性别二态性。因此,本文汇总整理了不同实验动物肠道微生物的性别差异,希望这部分内容能引起广大科研人员对实验动物性别差异的重视,进而结合自己的研究目的在实验动物选取、实验设计、实验结果分析等方面开展性别差异性分析。

比较医学是实验动物学领域的重要研究内容,因此本文通过对比实验动物与人类的肠道微生物特征差异,发现不同实验动物与人类在肠道微生物组成结构上既存在共性也具有明显的差异性,这提示研究者利用实验动物模型模拟或研究人类疾病时,需要充分考虑二者间的肠道微生物差异,尤其是明显影响肠道微生物组成结构的实验类型,以便获得更加准确、可靠的实验结果或结论。

综上,本文不仅可以加深科研人员对不同实验动物肠道菌群特征的认识,而且从肠道菌群和性别差异的角度,为科研人员在科学实验中的实验动物选用和结果分析提供新思路。

#### [作者贡献 Author Contribution]

沈黄奕负责检索文献及初稿写作;

黄宇飞负责全文校对;

杨云鹏负责项目管理及论文修订。

#### [利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

#### [参考文献 References]

- [1] IKEDA E, YAMAGUCHI M, KAWABATA S. Gut microbiota-mediated alleviation of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[J]. *Gastro Hep Adv*, 2024, 3(4): 461-470. DOI: 10.1016/j.gastha.2024.01.016.
- [2] MOHAMMADHASANI K, VAHEDI FARD M, MOTTAGHI MOGHADDAM SHAHRI A, et al. Polyphenols improve non-alcoholic fatty liver disease via gut microbiota: a comprehensive review[J]. *Food Sci Nutr*, 2024, 12(8): 5341-5356. DOI:10.1002/fsn3.4178.
- [3] ZHAO J Q, ZHAO C Y, XUN T R, et al. Huang Gan formula alleviates systemic inflammation and uremia in adenine-induced chronic kidney disease rats may associate with modification of gut microbiota and colonic microenvironment[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 13-28. DOI:10.2147/DDDT.S421446.
- [4] FEI S F, HOU C, JIA F. Effects of salidroside on atherosclerosis: potential contribution of gut microbiota[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1400981. DOI:10.3389/fphar.2024.1400981.
- [5] POURAHMAD R, SALEKI K, ZARE GHOLINEJAD M, et al. Exploring the effect of gut microbiome on Alzheimer's disease[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2024, 39: 101776. DOI: 10.1016/j.bbrep.2024.101776.
- [6] LI Y Z, ZHANG R Z, FU C B, et al. Intratumoral microbiome promotes liver metastasis and dampens adjuvant imatinib treatment in gastrointestinal stromal tumor[J]. *Cancer Lett*, 2024, 601:217149. DOI:10.1016/j.canlet.2024.217149.
- [7] BEERY A K, ZUCKER I. Sex bias in neuroscience and biomedical research[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3): 565-572. DOI:10.1016/j.neubiorev.2010.07.002.
- [8] FALONY G, JOOSSENS M, VIEIRA-SILVA S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation[J]. *Science*, 2016, 352(6285):560-564. DOI:10.1126/science.aad3503.
- [9] 黄树武, 闵凡贵, 王静, 等. 常用小鼠、大鼠肠道菌群比较研究[J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(6):777-784. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.06.009.
- [9] HUANG S W, MIN F G, WANG J, et al. Comparative study of intestinal flora in common mice and rats[J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2021, 29(6):777-784. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.06.009.
- [10] LIANG X, BUSHMAN F D, FITZGERALD G A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(33): 10479-10484. DOI:10.1073/pnas.1501305112.
- [11] CHEN S H, WANG C B, ZOU X, et al. Multi-omics insights implicate the remodeling of the intestinal structure and microbiome in aging[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1450064. DOI: 10.3389/fgene.2024.1450064.
- [12] WU Y, PENG X X, LI X Y, et al. Sex hormones influence the intestinal microbiota composition in mice[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:964847. DOI:10.3389/fmicb.2022.964847.
- [13] MAITE C B, ROY M, EMILIE V. The effect of sex-specific

- differences on IL-10<sup>-/-</sup> mouse colitis phenotype and microbiota[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12):10364. DOI:10.3390/ijms241210364.
- [14] ELDERMAN M, HUGENHOLTZ F, BELZER C, et al. Sex and strain dependent differences in mucosal immunology and microbiota composition in mice[J]. *Biol Sex Differ*, 2018, 9(1): 26. DOI:10.1186/s13293-018-0186-6.
- [15] WANG L, TU Y X, CHEN L, et al. Male-biased gut microbiome and metabolites aggravate colorectal cancer development [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(25): e2206238. DOI: 10.1002/adv.202206238.
- [16] ZHU Q, QI N, SHEN L, et al. Sexual dimorphism in lipid metabolism and gut microbiota in mice fed a high-fat diet[J]. *Nutrients*, 2023, 15(9):2175. DOI:10.3390/nu15092175.
- [17] SHI Y, WEI L, XING L, et al. Sex difference is a determinant of gut microbes and their metabolites SCFAs/MCFAs in high fat diet fed rats[J]. *Curr Microbiol*, 2022, 79(11):347. DOI:10.1007/s00284-022-03025-x.
- [18] CHANG Y M, KANG Y R, LEE Y G, et al. Sex differences in colonic gene expression and fecal microbiota composition in a mouse model of obesity-associated colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):3576. DOI:10.1038/s41598-024-53861-z.
- [19] EFRON P A, DARDEN D B, LI E C, et al. Sex differences associate with late microbiome alterations after murine surgical sepsis[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2022, 93(2):137-146. DOI:10.1097/TA.0000000000003599.
- [20] CHEN T L, YOU Y J, XIE G X, et al. Strategy for an association study of the intestinal microbiome and brain metabolome across the lifespan of rats[J]. *Anal Chem*, 2018, 90(4): 2475-2483. DOI:10.1021/acs.analchem.7b02859.
- [21] DUAN X Q, XIE X, ZHU C, et al. Sex difference of effect of *Sophora flavescens* on gut microbiota in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:4552904. DOI:10.1155/2022/4552904.
- [22] HILDEBRAND F, EBERSBACH T, NIELSEN H B, et al. A comparative analysis of the intestinal metagenomes present in guinea pigs (*Cavia porcellus*) and humans (*Homo sapiens*) [J]. *BMC Genomics*, 2012, 13:514. DOI:10.1186/1471-2164-13-514.
- [23] FRIAS H, MURGA VALDERRAMA N L, FLORES DURAND G J, et al. Comparative analysis of fasting effects on the cecum microbiome in three guinea pig breeds: Andina, Inti, and Peru [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1283738. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1283738.
- [24] AL K, SARR O, DUNLOP K, et al. Impact of birth weight and postnatal diet on the gut microbiota of young adult guinea pigs[J]. *PeerJ*, 2017, 5: e2840. DOI:10.7717/peerj.2840.
- [25] WU Y J, FAN H, FENG Y L, et al. Unveiling the gut microbiota and metabolite profiles in guinea pigs with form deprivation myopia through 16S rRNA gene sequencing and untargeted metabolomics[J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e30491. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e30491.
- [26] SYLVIA K E, JEWELL C P, RENDON N M, et al. Sex-specific modulation of the gut microbiome and behavior in Siberian hamsters[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 60:51-62. DOI:10.1016/j.bbi.2016.10.023.
- [27] SENCIO V, MACHELART A, ROBIL C, et al. Alteration of the gut microbiota following SARS-CoV-2 infection correlates with disease severity in hamsters[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2018900. DOI:10.1080/19490976.2021.2018900.
- [28] FAN C, ZHENG Y J, XUE H L, et al. Different gut microbial types were found in captive striped hamsters[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e16365. DOI:10.7717/peerj.16365.
- [29] 杨睿, 黎春秀, 付利芝, 等. 不同日龄家兔肠道微生物群落结构 [J]. *中国兽医学报*, 2017, 37(9):1693-1698. DOI: 10.16303/j.cnki.1005-4545.2017.09.10.
- YANG R, LI C X, FU L Z, et al. Intestinal microbial community structure changes and analysis in the growth of weaning young rabbits[J]. *Chin J Vet Sci*, 2017, 37(9):1693-1698. DOI: 10.16303/j.cnki.1005-4545.2017.09.10.
- [30] FU C, MA Y, XIA S Q, et al. Study on changes in gut microbiota and microbiability in rabbits at different developmental stages[J]. *Animals*, 2024, 14(12): 1741. DOI: 10.3390/ani14121741.
- [31] ABDEL-KAFY E M, KAMEL K I, SEVERGNINI M, et al. Diversity and co-occurrence pattern analysis of cecal and jejunal microbiota in two rabbit breeds[J]. *Animals*, 2023, 13(14):2294. DOI:10.3390/ani13142294.
- [32] LI K Y, ABDELSATTAR M M, GU M M, et al. The effects of temperature and humidity index on growth performance, colon microbiota, and serum metabolome of *Lra* rabbits[J]. *Animals*, 2023, 13(12):1971. DOI:10.3390/ani13121971.
- [33] YOU I, KIM M J. Comparison of gut microbiota of 96 healthy dogs by individual traits: breed, age, and body condition score [J]. *Animals*, 2021, 11(8):2432. DOI:10.3390/ani11082432.
- [34] FERNÁNDEZ-PINTEÑO A, PILLA R, MANTECA X, et al. Age-associated changes in intestinal health biomarkers in dogs [J]. *Front Vet Sci*, 2023, 10: 1213287. DOI: 10.3389/fvets.2023.1213287.
- [35] HU Q M, CHENG L G, CAO X T, et al. Comparative analysis of gut microbiota of Chinese Kunming dog, German Shepherd dog, and Belgian Malinois dog[J]. *J Vet Sci*, 2024, 25(6): e85. DOI:10.4142/jvs.24181.
- [36] ROJAS C A, PARK B, SCARSELLA E, et al. Species-level characterization of the core microbiome in healthy dogs using full-length 16S rRNA gene sequencing[J]. *Front Vet Sci*, 2024, 11:1405470. DOI:10.3389/fvets.2024.1405470.
- [37] LANGON X. Validation of method for faecal sampling in cats and dogs for faecal microbiome analysis[J]. *BMC Vet Res*, 2023, 19(1):274. DOI:10.1186/s12917-023-03842-7.
- [38] KILBURN-KAPPELER L R, DOERKSEN T, LU A, et al. Evaluation of corn fermented protein on the fecal microbiome of cats[J]. *J Anim Sci*, 2024, 102: skae268. DOI: 10.1093/jas/skae268.
- [39] DRUT A, MKAOUAR H, KRIAA A, et al. Gut microbiota in cats with inflammatory bowel disease and low-grade intestinal T-cell lymphoma[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1346639. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1346639.
- [40] YANG Y P, LU Y, YU P J, et al. Characterization of gut

- microbial alterations in cynomolgus macaques during growth and maturation[J]. *Zool Res*, 2022, 43(2):176-179. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2021.304.
- [41] YANG Y P, XU N, YAO L L, et al. Characterizing bacterial and fungal communities along the longitudinal axis of the intestine in *Cynomolgus* monkeys[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(6): e0199623. DOI:10.1128/spectrum.01996-23.
- [42] YANG Y P, YU M L, LU Y, et al. Characterizing the rhythmic oscillations of gut bacterial and fungal communities and their rhythmic interactions in male *Cynomolgus* monkeys[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(11): e0072224. DOI: 10.1128/spectrum.00722-24.
- [43] LI Y H, CHEN T, LI Y B, et al. Gut microbiota are associated with sex and age of host: Evidence from semi-provisioned *Rhesus* macaques in southwest Guangxi, China[J]. *Ecol Evol*, 2021, 11(12):8096-8122. DOI:10.1002/ece3.7643.
- [44] 田威龙, 司景磊, 刘笑笑, 等. 高脂高糖饮食对小型猪肠道微生物的影响[J]. *畜牧兽医学报*, 2022, 53(4):1143-1153. DOI: 10.11843/j.issn.0366-6964.2022.04.014.  
TIAN W L, SI J L, LIU X X, et al. Effects of high-fat and high-sugar diet on intestinal microbiota in mini-pigs[J]. *Acta Vet Zootechnica Sin*, 2022, 53(4): 1143-1153. DOI: 10.11843/j.issn.0366-6964.2022.04.014.
- [45] 沈利叶, 潘永明, 徐雁云, 等. 高脂高糖饮食诱导五指山小型猪动脉粥样硬化模型肠道菌群的变化[J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(3):299-308. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.03.001.  
SHEN L Y, PAN Y M, XU Y Y, et al. Changes in intestinal flora in a Wuzhishan minipig atherosclerosis model induced by high-fat and high-sugar diet[J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(3):299-308. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.03.001.
- [46] JIANG X, CHEN B Z, GU D S, et al. Gut microbial compositions in four age groups of Tibetan minipigs[J]. *Pol J Microbiol*, 2018, 67(3):383-388. DOI:10.21307/pjm-2018-038.
- [47] YOSI F, LERCH F, VÖTTERL J C, et al. Lactation-related dynamics of bacterial and fungal microbiomes in feces of sows and gut colonization in suckling and newly weaned piglets[J]. *J Anim Sci*, 2024, 102: skae321. DOI: 10.1093/jas/skae321.
- [48] WANG C, WEI S Y, CHEN N N, et al. Characteristics of gut microbiota in pigs with different breeds, growth periods and genders[J]. *Microb Biotechnol*, 2022, 15(3): 793-804. DOI: 10.1111/1751-7915.13755.
- [49] YANG X, TAI Y R, MA Y H, et al. Cecum microbiome and metabolism characteristics of Silky Fowl and White Leghorn chicken in late laying stages[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 984654. DOI:10.3389/fmicb.2022.984654.
- [50] WANG X Y, MENG J X, REN W X, et al. Amplicon-based metagenomic association analysis of gut microbiota in relation to egg-laying period and breeds of hens[J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1):138. DOI:10.1186/s12866-023-02857-2.
- [51] WANG Z J, LI S R, DING X Y, et al. Study on the differences in fecal metabolites and microbial diversity of Jiangshan black-bone chickens with different earlobe colors[J]. *Animals*, 2024, 14(21):3060. DOI:10.3390/ani14213060.
- [52] WANG Y, YUAN Z J. Gut microbiota in two chickens' breeds: Characteristics and dynamic changes[J]. *Microb Pathog*, 2024, 197:107101. DOI:10.1016/j.micpath.2024.107101.
- [53] BÖSWALD L F, POPPER B, MATZEK D, et al. Characterization of the gastrointestinal microbiome of the Syrian Hamster (*Mesocricetus auratus*) and comparison to data from mice[J]. *FEBS Open Bio*, 2024, 14(10): 1701-1717. DOI: 10.1002/2211-5463.13869.
- [54] CROWLEY E J, KING J M, WILKINSON T, et al. Comparison of the microbial population in rabbits and guinea pigs by next generation sequencing[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0165779. DOI:10.1371/journal.pone.0165779.
- [55] YANG Y P, ZHANG Z Y, WANG Y Q, et al. Colonization of microbiota derived from *Macaca fascicularis*, Bama miniature pigs, beagle dogs, and C57BL/6J mice alleviates DSS-induced colitis in germ-free mice[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(8): e0038824. DOI:10.1128/spectrum.00388-24.
- [56] BAI X, ZHONG H, CUI X, et al. Metagenomic profiling uncovers microbiota and antibiotic resistance patterns across human, chicken, pig fecal, and soil environments[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 947: 174734. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.174734.
- [57] BERETTA S, APPARICIO M, TONIOLLO G H, et al. The importance of the intestinal microbiota in humans and dogs in the neonatal period[J]. *Anim Reprod*, 2023, 20(3): e20230082. DOI:10.1590/1984-3143-AR2023-0082.
- [58] ITO Y, NAGASAWA M, KOYAMA K, et al. Comparative analysis based on shared amplicon sequence variants reveals that cohabitation influences gut microbiota sharing between humans and dogs[J]. *Front Vet Sci*, 2024, 11:1417461. DOI:10.3389/fvets.2024.1417461.
- [59] DU G K, HUANG H R, ZHU Q W, et al. Effects of cat ownership on the gut microbiota of owners[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0253133. DOI:10.1371/journal.pone.0253133.

(收稿日期:2024-08-23 修回日期:2024-12-16)

(本文责任编辑:丁宇菁)

#### [引用本文]

沈黄奕, 黄宇飞, 杨云鹏. 实验动物肠道菌群特征分析及性别差异性的研究进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2025, 45(3): 349-359. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.124.

SHEN H Y, HUANG Y F, YANG Y P. Research progress on characteristics analysis of gut microbiota and its sex differences in laboratory animals[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2025, 45(3): 349-359. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.124.