

苦参对AS小鼠肠道菌群结构的影响

谢珂, 杜京晏, 陈海宁, 马晶鑫, 全德森, 田维毅, 蔡琨

贵州中医药大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月17日; 发布日期: 2022年11月24日

摘要

目的: 通过16S rRNA高通量测序技术研究苦参对AS小鼠肠道菌群结构的影响。方法: *ApoE*^{-/-}小鼠喂养高脂饲料10周建造动脉粥样硬化模型, 同时分别设*ApoE*^{-/-}小鼠和C57小鼠给予普通饲料喂养作为对照组, 另设*ApoE*^{-/-}小鼠预先给予苦参水溶液灌胃作为预处理组。10周后将造模小鼠随机分为模型组、阳性对照组及苦参高、中、低剂量组, 与其余三组一起分别进行给药。给药结束后进行样本采集及肠道菌群测序。结果: 各组小鼠肠道菌群结构存在显著差异。与对照组相比, 模型组小鼠*Lawsonibacter*、肠杆菌属(*Muribaculum*)丰度降低, 邓氏菌属(*Duncaniella*)丰度升高; 与模型组相比, 阳性对照组普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、肠杆菌属(*Muribaculum*)丰度降低; 与模型组相比, 苦参给药组小鼠*Lawsonibacter*、泪滴形孢子属(*Lacrimispora*)、回肠杆菌属(*Ileibacterium*)丰度升高, 邓氏菌属(*Duncaniella*)、普雷沃氏菌属(*Prevotella*)丰度降低。模型组小鼠氯代环己烷和氯苯降解途径(Chlorocyclohexane and chlorobenzene degradation)显著上升, 苦参给药后丙酮酸代谢途径(Pyruvate metabolism)、柠檬烯和蒎烯降解途径(Limonene and pinene degradation)以及糖酵解/糖异生途径(Glycolysis/Gluconeogenesis)下降, 果糖和甘露糖代谢(Fructose and mannose metabolism)通路显著上升。结论: 苦参改变了动脉粥样硬化小鼠肠道菌群结构, 主要的菌属有*Prevotella*、*Lacrimispora*等, 并且苦参可能作用的通路有糖酵解/糖异生代谢途径及果糖和甘露糖代谢途径等。

关键词

苦参, 肠道菌群, 动脉粥样硬化, 高通量测序

Effect of *Sophora flavescens* on Intestinal Flora Structure of AS Mice

Ke Xie, Jingyan Du, Haining Chen, Jingxin Ma, Desen Quan, Weiyi Tian, Kun Cai

Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Oct. 21st, 2022; accepted: Nov. 17th, 2022; published: Nov. 24th, 2022

文章引用: 谢珂, 杜京晏, 陈海宁, 马晶鑫, 全德森, 田维毅, 蔡琨. 苦参对 AS 小鼠肠道菌群结构的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10646-10655. DOI: 10.12677/acm.2022.12111533

Abstract

Objective: The effect of *Sophora flavescens* on intestinal microflora of AS mice was studied by 16S rRNA high-throughput sequencing technique. **Method:** *ApoE*^{-/-} mice were fed with high-fat diet for 10 weeks to establish atherosclerotic model. At the same time, *ApoE*^{-/-} mice and C57 mice were fed with normal diet as control group, and *ApoE*^{-/-} mice were given *Sophora flavescens* solution as pretreatment group. *ApoE*^{-/-} mice were fed with high-fat diet for 10 weeks to establish atherosclerotic model. At the same time, *ApoE*^{-/-} mice and C57 mice were fed with normal diet as control group, and *ApoE*^{-/-} mice were given *Sophora flavescens* solution as pretreatment group. After administration, samples were collected and intestinal floras were sequenced. **Results:** There were significant differences in the structure of intestinal flora in each group. Compared with the control group, the abundance of *Lawsonibacter* and *Muribaculum* decreased and the abundance of *Duncaniella* increased in the model group. Compared with the model group, the abundance of *Prevotella* and *Muribaculum* in the positive control group decreased. Compared with the model group, the abundance of *Lawsonibacter*, *Lacrimispora* and *Ileibacterium* in *Sophora flavescens* group increased, while that of *Duncaniella* and *Prevotella* decreased. Chlorocyclohexane and chlorobenzene degradation pathway increased significantly in model group. After administration of *Sophora flavescens*, pyruvate metabolism pathway, limonene and pinene degradation pathway and glycolysis/gluconeogenesis pathway decreased, while fructose and mannose metabolism pathway increased significantly. **Conclusion:** *Sophora flavescens* can change the structure of intestinal flora in atherosclerotic mice, and the main bacteria are *Prevotella*, *Lacrimispora* and so on. The possible pathways of *Sophora flavescens* are glycolysis/gluconeogenesis and fructose and mannose metabolism.

Keywords

Sophora flavescens, Intestinal Flora, Atherosclerosis, High-Throughput Sequencing

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

当今, 包括冠心病、心肌梗死以及脑梗死在内的心脑血管疾病仍是全球人类死亡的主要原因之一, 并且发病率仍呈逐年上升趋势, 严重威胁人类的生命和健康[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是该类心脑血管疾病的主要病理基础[2]。现代医学从不同的角度对 AS 的发病机制进行了阐述, 如脂质渗入学说、损伤-应答反应学说、慢性炎症学说等[3], 而近年来随着高通量测序技术的不断发展, 肠道菌群对人类健康的影响得到了广泛的关注[4]。

肠道菌群是人体最庞大并且最复杂的微生态系统, 其组成改变以及其代谢产物可以通过多个方面影响宿主本身或者宿主疾病的发生发展产生, 比如通过调节肠道黏膜屏障、营养物质吸收和代谢、免疫组织成熟等[5] [6]。已有研究发现, 肠道菌群组成及功能改变可对 AS 的发生发展产生重要影响, 其导致 AS 的相关分子机制正在不断被科学家验证[7] [8]。

中医药以其多靶点、不良反应小以及整体协同等特点, 在治疗动脉粥样硬化等代谢性疾病方面发挥了独特的优势[9] [10]。目前, 肠道菌群逐渐被认为是中药治疗 AS 等代谢性疾病的靶点, 其机制可能是中药影响了肠道菌群的数量、结构和功能, 也可能由于肠道菌群将中药的化学成分转化为功效更强的活

性成分[11]。中药苦参(*Sophorae Flavescentis Radix*, SF)是豆科植物苦参(*Sophora flavescens* Ait.)的干燥根, 归心、肝、胃、大肠经, 大量研究发现其主要代谢成分氧化苦参碱具有广泛的生物活性, 如保护内皮损伤、抑制平滑肌细胞增值、抗炎、降血脂等[12]。本课题组前期研究发现, 给予高脂饲料喂养的 $ApoE^{-/-}$ 小鼠苦参水溶液灌胃可以明显抑制其动脉粥样硬化斑块的形成[13]。所以本实验旨在前期研究结果的基础上, 探讨苦参对 AS 小鼠肠道菌群结构的影响。

2. 材料与方法

2.1. 实验动物

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 6 只、 $ApoE^{-/-}$ 小鼠(遗传背景为 C57BL/6J) 42 只, 6~8 周龄, 体质量 18~22 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物许可证号: SCXK(京)2016-0006。动物实验符合贵州中医药大学实验动物伦理审查委员会标准, 实验动物伦理审查编号为 20210002。

2.2. 实验药物

苦参胶囊(成分: 苦参, 批号: 20190911, 云南永孜堂制药有限公司), 阿托伐他汀钙片(批号: AA2003033, 北京嘉林药业股份有限公司)。苦参胶囊在临用前取出胶囊内粉末, 阿托伐他汀钙片在临用前研磨为粉末, 分别用生理盐水配置为混悬液, 在超声波清洗器中超声 30 min, 使其充分溶解于生理盐水。

2.3. 主要试剂和仪器

高脂饲料(含 21%脂肪和 0.15%胆固醇, 北京博泰宏达生物技术有限公司); 超声波清洗器(型号: KQ-400E, 昆山市超声仪器有限公司); 超低温冰箱(-80°C , 中国海尔电器有限公司); Illumina 高通量测序仪(型号: Miseq PE300, 美国 Illumina 公司)。

2.4. 动物分组与给药

42 只 $ApoE^{-/-}$ 小鼠以及 6 只 C57 小鼠适应性喂养一周后, 随机选取 6 只 $ApoE^{-/-}$ 小鼠喂养普通饲料并灌胃中剂量苦参水溶液(0.64 g/kg)作为预处理组(AM); 另随机选取 6 只喂养普通饲料作为对照组一(AP); C57 小鼠喂养普通饲料作为对照组二(CP); 剩余 30 只 $ApoE^{-/-}$ 小鼠喂养高脂饲料建造动脉粥样硬化模型。本课题组前期实验研究发现, 给与 $ApoE^{-/-}$ 小鼠高脂饲料喂养 10 周可以成功建造动脉粥样硬化模型[14]。10 周后, AM 组继续灌胃中剂量苦参水溶液; AP、CP 组灌胃相应体积生理盐水; 30 只造模小鼠随机平均分为模型组(M, 生理盐水)、阳性对照组(Y, 阿托伐他汀钙水溶液 1.3 mg/kg)以及苦参高(G, 1.29 g/kg)、中(Z)、低(D, 0.32 g/kg)剂量组, 分别进行灌胃给药。给药体积均为 10 ml/kg, 每日灌胃 1 次, 共给药 10 周。

2.5. 样品采集及肠道菌群 16S rRNA 基因高通量测序

给药结束后处死小鼠, 于无菌环境下打开腹腔, 收集结肠内容物, 置于高压灭菌的 EP 管中, 并立即转移至 -80°C 冰箱中。从每组 6 个样本中随机取 3 个小鼠肠道内容物进行总 DNA 提取, 采用 16S rRNA 的 V3-V4 区引物对 DNA 模板进行 PCR 扩增, 上游引物 338F 序列: ACTCCTACGGGAGGCAGCAG, 下游引物 806R 序列: GGACTACHVGGGTWTCTAAT, 以扩增后的产物进行高通量测序。本次测序由上海美吉生物医药科技有限公司完成。

2.6. 数据分析

得到原始数据后, 用 vsearch (2.15.1)合并双端序列、切除 barcode 与引物并进行质量控制, 得到 fa

文件。然后进行去冗余，再经 usearch10 的 unoise3 进行非聚类去噪获得单碱基精度 ASV。去噪后将文件比对 fa 格式文件得到 OTU 表，再将文件比对 rdp 数据库进行物种注释。得到所有数据后进行 Alpha、Beta、LEfSe 分析并绘图，再用 PICRUST 进行功能预测分析[14]。

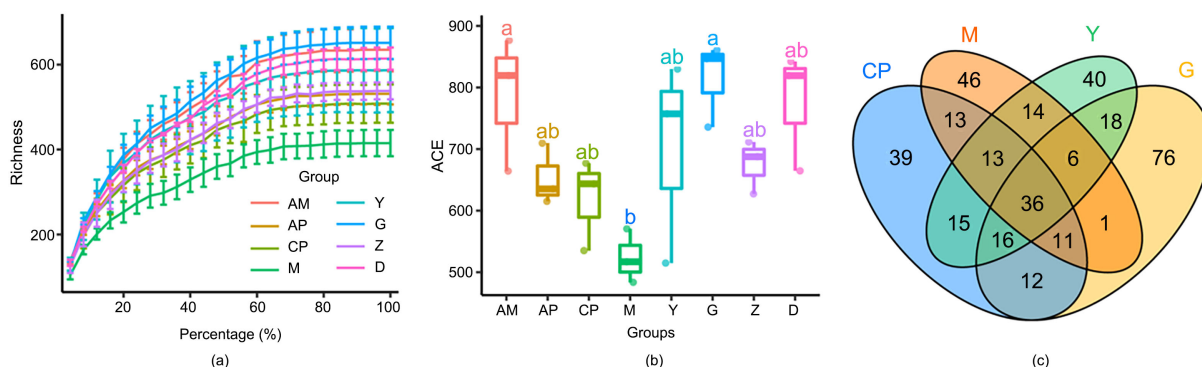
3. 结果

3.1. 测序结果

本次测序共获得 1.8 G 的数据，经合并双端序列并放至同一文件获得 961 M 数据，再经过切除引物与质控获得 fa 文件，再将序列去冗余获得 3.1 M 高丰度非冗余序列，经过 ASV 非聚类去噪获得 1316 条代表性序列，其中序列长度最小为 409 bp，最大 436 bp，平均 418 bp，基本与 16S rRNA 基因的 V3-V4 区长度相符合。经去除细菌古菌、去除叶绿体、线粒体后得到 1310 条序列。

3.2. Alpha 多样性

由图 1(a)可以看出，随着抽样的不断进行，Alpha 稀释曲线逐渐趋于平缓，出现了平台期，说明此次测序深度足够，测得的序列可以代表样本的整体情况，可以进行下游分析。图 1(b)显示，与模型组相比，预处理组和苦参高剂量组的 ACE 指数显著升高($P < 0.05$)，而其余各组间无显著差异，说明相比于模型组，预处理组和高剂量组提高了物种的丰富度。多样性韦恩图(图 1(c))显示 CP 组、M 组、Y 组和 G 组之间相同和不同的物种数目，提示各组间物种种类不完全相同。



注：(a) Alpha 稀释曲线；(b) ACE 指数多样性分析；(c) 多样性韦恩图

Figure 1. Alpha diversity analysis

图 1. Alpha 多样性分析

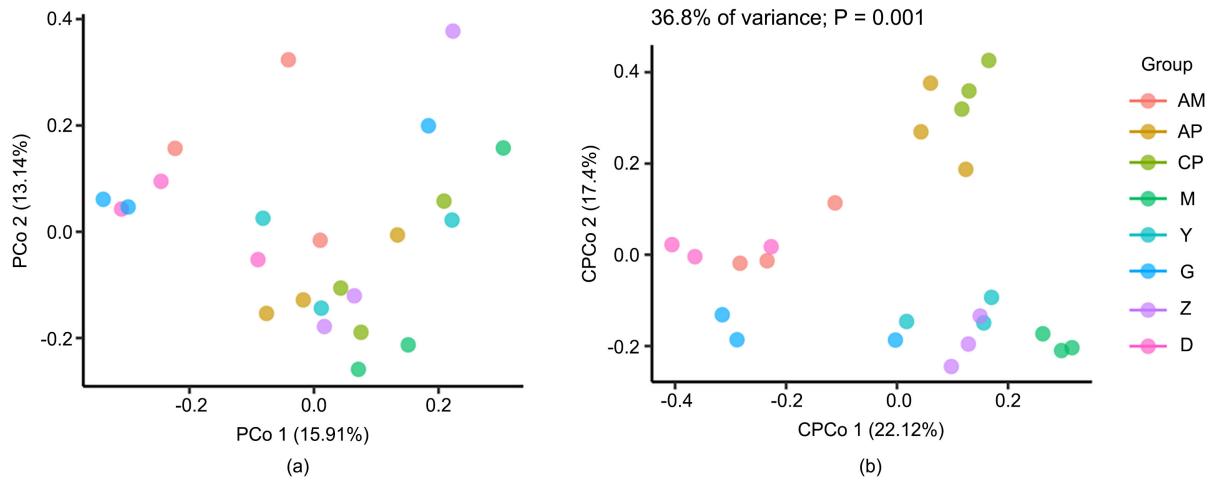
3.3. Beta 多样性

图 2(a)为基于 bray-curtis 距离计算得到的主坐标轴分析(principal coordinate analysis, PCoA)。由图中可以看出模型组小鼠肠道菌群可以和其他组分离开来，说明肠道菌群结构存在差异。图 2(b)为限制性主坐标轴分析(constrained principal coordinate analysis, CPGCoA)，图中各组内样本可以聚集在一起，而组件可以分离开来，并且图中显示该平面可以解释的差异率占总差异率的 36.8%，说明各组小鼠肠道菌群结构存在显著差异($P < 0.01$)。

3.4. 肠道菌群结构分析

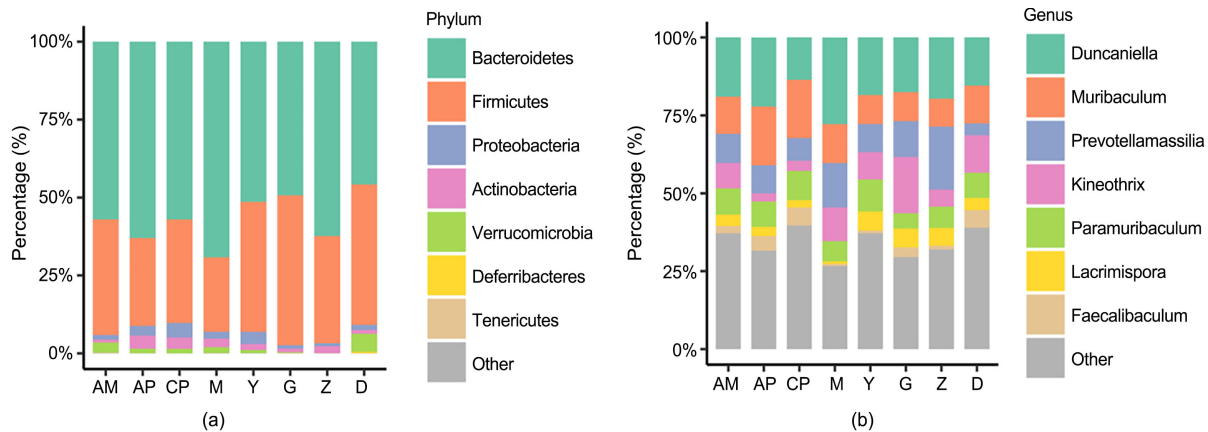
由物种堆叠柱状图可知，在门水平，占比最高的 5 个门分别是拟杆菌门(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)放线菌门(Actinobacteria)以及疣微菌门(Verrucomicrobia)。相比于预

处理组和对照组, 模型组拟杆菌门相对丰度升高, 厚壁菌门相对丰度下降, 而相对于模型组, 各给药组拟杆菌们相对丰度均下降, 而厚壁菌门相对丰度升高(图 3(a))。



注: (a) 主坐标轴分析; (b) 限制性主坐标轴分析

Figure 2. Beta diversity analysis
图 2. 多样性分析



注: (a) 在门水平下丰度排名前 8 的物种; (b) 在属水平下丰度排名前 8 的物种

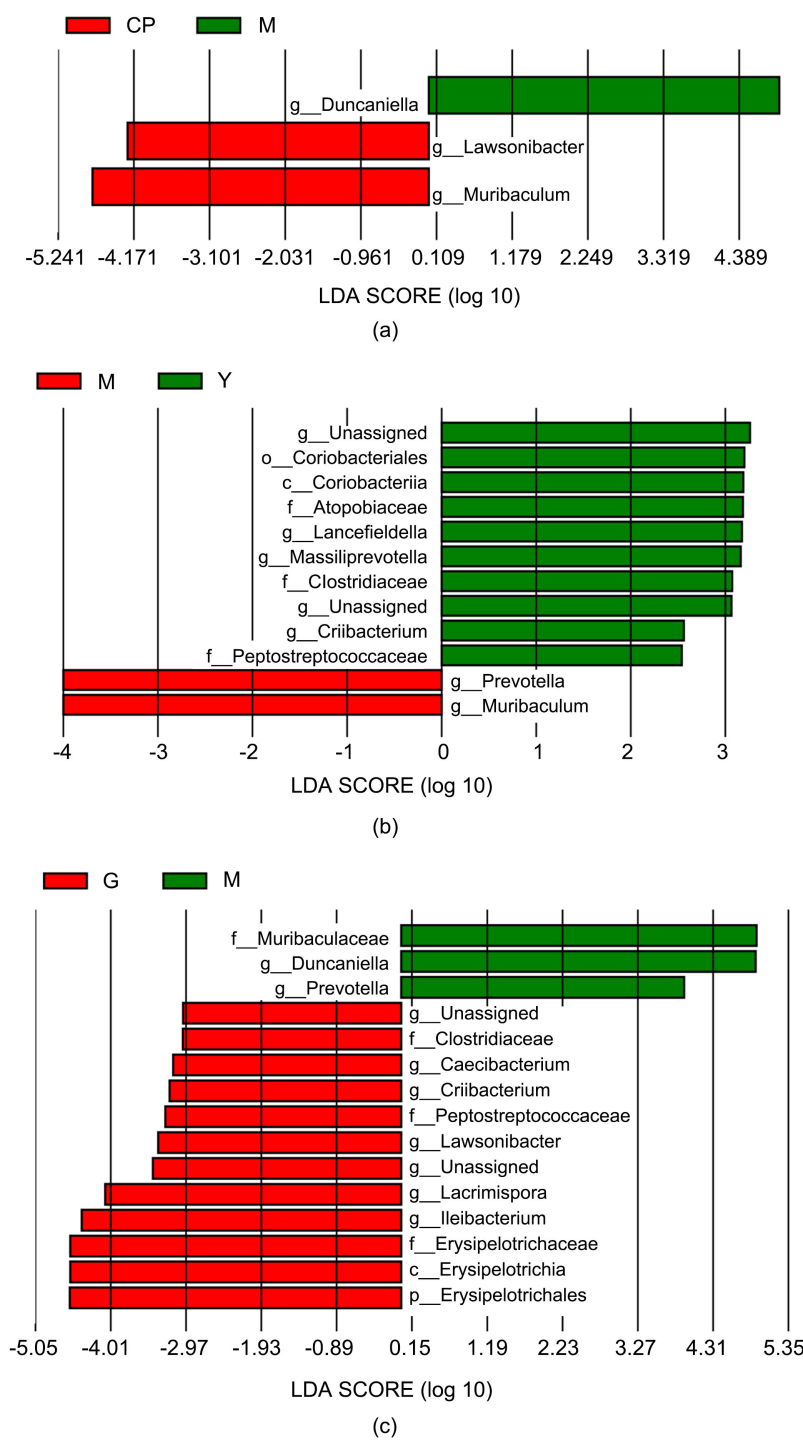
Figure 3. Species stacking histogram
图 3. 物种堆叠柱状图

在属水平, 相比于对照组, 模型组邓氏菌属(*Duncaniella*)相对丰度升高, 给药后该菌属丰度降低。相比于模型组, 给药后邓氏菌属(*Duncaniella*)丰度下降, *Lacrimispora* 菌属相对丰度升高。

3.5. 组间 LEfSe 差异分析

通过 LEfSe(设置 $LDA > 2$)分析找到各组间具有显著差异的细菌类群。由图 4(a)看出, CP 组和 M 组有 3 种物种表现出差异, 其中 *Lawsonibacter*、肠鼠杆菌(*Muribaculum*)在 CP 组富集, 邓氏菌属(*Duncaniella*)在 M 组富集; M 组和 Y 组有 12 种物种表现出差异, 其中在属水平, 普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、肠鼠杆菌(*Muribaculum*)在 M 组富集, *Lancefieldella*、*Massiliprevotella*、*Criibacterium* 在 Y 组富集; G 组和 M 组有 15 种物种表现出差异, 在属水平下, *Caecibacterium*、*Criibacterium*、*Lawsonibacter*、泪滴形孢子属

(*Lacrimispora*)、回肠杆菌属(*Ileibacterium*)在 G 组富集, 邓氏菌属(*Duncaniella*)、普雷沃氏菌属(*Prevotella*) 在 M 组富集。

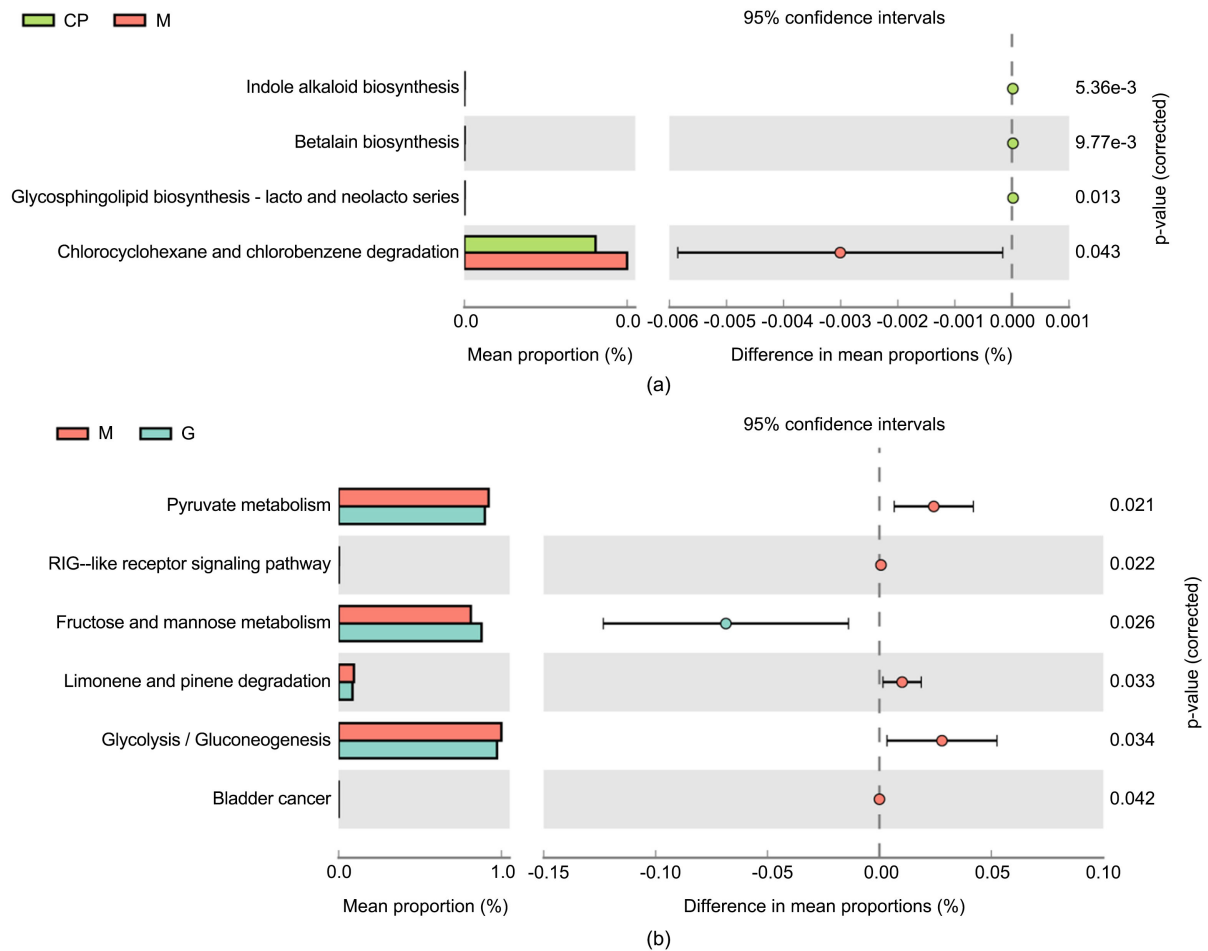


注: (a) CP 组和 M 组的差异菌; (b) M 组和 Y 组的差异菌; (c) G 组和 M 组的差异菌

Figure 4. LDA value distribution histogram
图 4. LDA 值分布柱状图

3.6. 功能预测

使用 PICRUSt 软件对各组 OTU 进行基于 KEGG 的功能预测, 然后用 STAMP 软件进行分析, 分析结果进行 Welch't-test 检验。图中显示, 与 CP 组相比, M 组氯代环己烷和氯苯降解途径(Chlorocyclohexane and chlorobenzene degradation)显著上升; 与 M 组相比, G 组丙酮酸代谢途径(Pyruvate metabolism)、柠檬烯和蒎烯降解途径(Limonene and pinene degradation)以及糖酵解/糖异生途径(Glycolysis/Gluconeogenesis)下降, 果糖和甘露糖代谢(Fructose and mannose metabolism)通路显著上升, 见图 5。



注: (a) CP 组和 M 组的差异通路; (b) M 组和 G 组的差异通路

Figure 5. Differential metabolic pathway map based on KEGG prediction function

图 5. 基于 KEGG 预测功能的差异代谢通路图

4. 讨论

目前, 肠道菌群已经被认为是中药治疗代谢性疾病的重要靶点[15]。本课题组前期研究结果显示苦参给药可以减小 AS 小鼠动脉粥样硬化斑块大小, 故本次实验主要目的是通过 16S rRNA 高通量测序技术研究苦参对 AS 小鼠肠道菌群结构的影响。实验结果显示, 苦参给药后 ACE 指数升高, 提示肠道菌群数量增多; 韦恩图结果显示小鼠肠道菌群种类也发生了变化; Beta 多样性结果显示苦参给药后小鼠肠道菌群结构发生了变化。

本次实验中,苦参给药后厚壁菌门丰度升高,有研究显示厚壁菌门的代谢多样性较拟杆菌门高[16],并且厚壁菌门富含与营养转运相关的基因,更利于脂类和碳水化合物的发酵和代谢,促进能量的代谢及吸收[17][18]。

有研究发现,肠鼠杆菌(*Muribaculum*)可能与葡萄糖不耐受和血脂异常相关,二者均是 AS 的重要致病因素[19]。本研究,与模型组相比,阳性组小鼠肠道菌群中肠鼠杆菌(*Muribaculum*)丰度降低。普雷沃氏菌属(*Prevotella*)属于拟杆菌门,是一种革兰氏阴性菌,有研究发现其丰度增加可刺激抗原呈递细胞产生 Th17 极化细胞因子 IL-23 和 IL-1,这可能和辅助性 T 细胞 17 (Th17)介导的黏膜炎症增加有关,另外该菌属还会刺激上皮细胞产生促炎因子 IL-6、IL-8 [20]。在模型组中,普雷沃氏菌属(*Prevotella*)的相对丰度较苦参高剂量组高。

丁酸是主要为肠道上皮细胞供能的物质,参与肠道内糖代谢,并可促进钠的吸收[21][22],*Lawsonibacter* 是一种从人类粪便中提取出来的产丁酸盐的菌[23],有研究显示参苓白术散也可升高 AAD 大鼠肠道产丁酸盐细菌,其中包括泪滴形孢子属(*Lacrimispora*) [24]。本实验中苦参给药后这两种菌属相对丰度升高。

本研究中,苦参高剂量组回肠杆菌属(*Ileibacterium*)丰度升高,有研究表明在肥胖和高脂的模型中,回肠杆菌属(*Ileibacterium*)的丰度与脂肪沉积呈负相关[25],但也有研究表明在高蔗糖/高脂肪饮食中该菌可增加 10 倍,不过该菌很可能与代谢性疾病相关[26][27],其具体作用需要进一步进行研究。

糖酵解为参与动脉粥样硬化形成的最重要免疫代谢途径之一[28],有研究表明,降低动脉粥样硬化小鼠葡萄糖转运蛋白 1 的表达量,则小鼠 AS 斑块及骨髓中糖酵解通量降低,进而减小动脉粥样硬化斑块[29]。还有研究抑制了葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性,从而减少了磷酸戊糖途径与糖酵解的交互作用,降低了血管中超氧化物水平来减轻 AS 损伤[30]。苦参给药后增加了小鼠肠道菌群中糖酵解/糖异生代谢途径。大量实验研究及流行病学显示,果糖摄入过量可以提升代谢性疾病的发病率[31],苦参喂养后果糖代谢增加,避免大量果糖积聚体内,降低了代谢性疾病风险。

5. 研究的局限性

综上所述,苦参给药后改变了动脉粥样硬化小鼠肠道菌群结构,其改善动脉粥样硬化的作用具体可能与降低普雷沃氏菌属(*Prevotella*),升高泪滴形孢子属(*Lacrimispora*)、*Lawsonibacter*,以及改变回肠杆菌属(*Ileibacterium*)的丰度有关;苦参给药后作用的通路可能有糖酵解/糖异生途径(Glycolysis/Gluconeogenesis)以及果糖和甘露糖代谢(Fructose and mannose metabolism)途径。但机体的肠道菌群结构及组成较复杂,仍有很多肠道菌及其生物学意义无法完全检测及阐释,这有待于进一步深入研究及探讨;并且苦参改变小鼠肠道菌群后对于机体的具体作用分子机制尚不清楚,这是接下来我们的研究重点。

利益冲突

本文无利益冲突。

基金项目

贵阳中医学院 2017 年学术新苗培养及创新探索专项,项目编号:黔科合平台人才[2017]5735 号-15。

参考文献

- [1] 安冬青, 吴宗贵. 动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学, 2017, 20(5): 507-511.
- [2] 董宇, 胡元会, 何健, 等. 脂质组学在心脑血管疾病研究中的应用及对中医药研究的启示[J]. 世界科学技术-中

- 医药现代化, 2022, 24(6): 2487-2494.
- [3] 刘君雯. 运动对动脉粥样硬化的影响研究[J]. 现代预防医学, 2013, 40(1): 88-90.
- [4] Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G.B., et al. (2019) Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, **11**, Article No. 521. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
- [5] Fu, J., Bonder, M.J., Cenit, M.C., et al. (2015) The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circulation Research*, **117**, 817-824. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306807>
- [6] Clarke, G., Stilling, R.M., Kennedy, P.J., et al. (2014) Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Molecular Endocrinology*, **28**, 1221-1238. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>
- [7] Verhaar, B., Prodan, A., Nieuwdorp, M., et al. (2020) Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*, **12**, Article No. 2982. <https://doi.org/10.3390/nu12102982>
- [8] Ulleryd, M.A., Pahl, U., Börsbo, J., et al. (2017) The Association between Autonomic Dysfunction, Inflammation and Atherosclerosis in Men under Investigation for Carotid Plaques. *PLOS ONE*, **12**, e174974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174974>
- [9] 吴圣贤, 何芳, 武荣荣. 以“脉生痰核”理论指导动脉粥样硬化研究[J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 262-264.
- [10] 冯君, 刘建和, 冉俊宁, 等. 从痰、瘀、虚探讨动脉粥样硬化的中西医结合病机[J]. 陕西中医, 2020, 41(2): 217-219.
- [11] 高宇. 基于肠道菌群探讨生姜泻心汤预防伊立替康迟发性腹泻的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [12] Cao, Y.G., Jing, S., Li, L., et al. (2010) Antiarrhythmic Effects and Ionic Mechanisms of Oxymatrine from *Sophora flavescens*. *Phytotherapy Research*, **24**, 1844-1849. <https://doi.org/10.1002/ptr.3206>
- [13] 陈海宁, 蔡琨, 郭金洲, 等. 苦参胶囊对高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的干预效果研究[J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(3): 19-23.
- [14] Liu, Y.X., Qin, Y., Chen, T., et al. (2021) A Practical Guide to Amplicon and Metagenomic Analysis of Microbiome Data. *Protein Cell*, **12**, 315-330. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00724-8>
- [15] 於李龙, 陈文华, 秦路平, 等. 中药与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(9): 881-884.
- [16] Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., et al. (2006) An Obesity-Associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest. *Nature*, **444**, 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- [17] Stojanov, S., Berlec, A. and Štrukelj, B. (2020) The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*, **8**, Article No. 1715. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>
- [18] Koliada, A., Syzenko, G., Moseiko, V., et al. (2017) Association between Body Mass Index and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in an Adult Ukrainian Population. *BMC Microbiology*, **17**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1027-1>
- [19] Do, M.H., Lee, E., Oh, M.J., et al. (2018) High-Glucose or -Fructose Diet Cause Changes of the Gut Microbiota and Metabolic Disorders in Mice without Body Weight Change. *Nutrients*, **10**, Article No. 761. <https://doi.org/10.3390/nu10060761>
- [20] Larsen, J.M. (2017) The Immune Response to Prevotella Bacteria in Chronic Inflammatory Disease. *Immunology*, **151**, 363-374. <https://doi.org/10.1111/imm.12760>
- [21] Valdes, A.M., Walter, J., Segal, E., et al. (2018) Role of the Gut Microbiota in Nutrition and Health. *BMJ*, **361**, k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- [22] Hu, J., Lin, S., Zheng, B., et al. (2018) Short-Chain Fatty Acids in Control of Energy Metabolism. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **58**, 1243-1249. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1245650>
- [23] Sakamoto, M., Iino, T., Yuki, M., et al. (2018) *Lawsonibacter asaccharolyticus* gen. nov., sp. nov., a Butyrate-Producing Bacterium Isolated from Human Faeces. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **68**, 2074-2081. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.002800>
- [24] 毛梦琳, 林萍, 熊林林, 等. 参苓白术散和理中汤对 AAD 动物模型肠道产丁酸菌多样性变化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 23-30.
- [25] den Hartigh, L.J., Gao, Z., Goodspeed, L., et al. (2018) Obese Mice Losing Weight Due to trans-10, cis-12 Conjugated Linoleic Acid Supplementation or Food Restriction Harbor Distinct Gut Microbiota. *The Journal of Nutrition*, **148**, 562-572. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy011>
- [26] Cox, L.M., Sohn, J., Tyrrell, K.L., et al. (2017) Description of Two Novel Members of the Family Erysipelotrichaceae:

- Ileibacterium valens* gen. nov., sp. nov. and *Dubosiella newyorkensis*, gen. nov., sp. nov., from the Murine Intestine, and Emendation to the Description of *Faecalibaculum rodentium*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **67**, 1247-1254. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001793>
- [27] 沈利叶, 黄俊杰, 徐剑钦, 等. 基于肠道菌群探讨雄性 WHBE 兔与日本大耳白兔胆固醇代谢的差异性[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1): 31-39.
- [28] O'Neill, L.A., Kishton, R.J. and Rathmell, J. (2016) A Guide to Immunometabolism for Immunologists. *Nature Reviews Immunology*, **16**, 553-565. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
- [29] Sarrazy, V., Viaud, M., Westerterp, M., *et al.* (2016) Disruption of Glut1 in Hematopoietic Stem Cells Prevents Myelopoiesis and Enhanced Glucose Flux in Atheromatous Plaques of ApoE(-/-) Mice. *Circulation Research*, **118**, 1062-1077. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307599>
- [30] Matsui, R., Xu, S., Maitland, K.A., *et al.* (2006) Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Decreases Vascular Superoxide and Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E(-/-) Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **26**, 910-916. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000205850.49390.3b>
- [31] Tappy, L., Lê, K.A., Tran, C., *et al.* (2010) Fructose and Metabolic Diseases: New Findings, New Questions. *Nutrition*, **26**, 1044-1049. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.02.014>