

泽泻汤降脂作用与肠道微生物的相关性探讨

徐小妹, 林文津*, 张亚敏, 徐榕青

(福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室, 福州 350001)

[摘要] **目的:**研究泽泻汤抗大鼠高脂血症的作用与肠道微生态变化的相关性,并通过高通量测序技术测定大鼠肠道微生物变化。**方法:**将40只健康雄性SD大鼠随机分为正常组,高脂模型组,辛伐他汀预处理组(阳性药组, $2.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),泽泻汤预处理组($2.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),每组10只,造模4周后分别灌胃(*ig*)给予相应的药物,连续4周,正常组及高脂模型组 *ig*给予等量的生理盐水。检测血清总胆固醇(TC),总甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;伊红-苏木素(HE)检测肝脏组织形态学变化;提取肠道微生物总DNA,检测肠道微生物变化。**结果:**高脂模型组大鼠TC, TG, LDL-C水平明显高于正常组($P < 0.05$),给药4周后,与模型组比较,给药组TC, TG, LDL-C水平均降低($P < 0.05$);组织形态学检测显示模型组大鼠肝脏颜色呈粉红色,组织肿大,表面粗糙,相对正常组弹性较差;与模型组大鼠比较,泽泻汤组与辛伐他汀组大鼠肝脏颜色、弹性均明显好转;16S rDNA基因序列分析显示,治疗组大鼠肠道菌群多样性及丰富度明显增加,肠道正常菌群的数目在一定程度上得到恢复,肠道菌群失调得到改善。**结论:**泽泻汤可通过肠道菌群这一靶标,进行脂质代谢的调节,从而发挥抗高脂血症的作用。

[关键词] 泽泻汤; 肠道微生态; 高脂血症; 降脂作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)03-0116-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017030116

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161118.1315.010.html>

[网络出版时间] 2016-11-18 13:15

Hypolipidemic Effect of Zexietang and Correlation with Intestinal Microflora

XU Xiao-mei, LIN Wen-jin*, ZHANG Ya-min, XU Rong-qing

(Fujian Key Laboratory of Medical Measurement, Fujian Academy of Medical Sciences, Fuzhou 350001, China)

[Abstract] **Objective:** To study the correlation between the effect of Zexietang on hyperlipidemic rats and the changes in intestinal microflora. **Method:** Totally 40 healthy male SD rats were randomly divided into normal control group (group C), high fat diet group (group M), high fat diet plus simvastatin pretreatment group (positive control group, group Y, $2.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) and high fat diet plus Zexietang pretreatment group (group Z, $2.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), with 10 in each group. After modeling for 4 weeks, both of group Y and group Z were given the corresponding drugs by gavage once a day. Group C and group M were given the same volume of normal saline. After administration for 4 weeks, the levels of serum total cholesterol (TC), total triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were detected. HE was performed to detect the histological changes of livers. Total DNA was extracted from the intestinal tract, and the changes of intestinal microflora were detected. **Result:** The levels of TC, TG, LDL-C in group M were higher than that of group C ($P < 0.05$). After pretreatment with Zexietang for 4 weeks, the hyperlipidemic rats in group Z and group Y displayed reductions in levels of TC, TG and LDL-C compared with the model group ($P < 0.05$). According to the histomorphological test, rats in the model group showed liver in light pink color, with tissue

[收稿日期] 20160705(012)

[基金项目] 福建省科技厅省属公益科研院所基本专项(2014R1031-4, 2014R1031-7);福建省自然科学基金项目(2015J01298);福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目(2014-ZQN-JC-9);福建省卫生计生委青年科研课题(2016-1-26)

[第一作者] 徐小妹, 硕士, 研究实习员, 从事中药药理学研究, Tel: 0591-87514999, E-mail: tjxiaoxiao@163.com

[通讯作者] *林文津, 博士, 副研究员, 从事药用植物生理生态学研究, Tel: 0591-87514999, E-mail: lwj680@139.com

swelling, surface roughness and lower elasticity than the normal group; Compared with the model group, group Z and group Y showed significant improvement in liver color and elasticity. Furthermore, the intestinal bacterial 16S rDNA high-throughput sequencing analysis results showed that in the Zexietang pretreatment group, the structural diversity and richness of intestinal flora of the rats were obviously increased. Moreover, the number of normal intestinal flora was recovered to a certain extent, and the disorder of intestinal flora was alleviated. **Conclusion:** Zexietang can effectively regulate the disorder of lipid profiles metabolism in hyperlipidemic rats by regulating the target of intestinal flora, so as to play the role of anti-hyperlipidemia.

[**Key words**] Zexietang; intestinal microecology; hyperlipidemia; hypolipicemic effect

高脂血症是由于体内脂质代谢紊乱而出现的一种病症,是导致脂肪肝、冠心病、肥胖症、糖尿病等疾病的首要危险因素^[1]。现代药理和临床研究表明中药经典复方泽泻汤具有显著的调节血脂作用,普遍认为泽泻汤降血脂作用是通过影响外源性胆固醇的吸收,干预机体对内源性胆固醇的分解代谢。同时泽泻汤的降血脂作用还可能与其提高机体的抗氧化能力,降低机体的氧化应激性有关^[2-3]。

目前,国内外有学者开始从肠道菌群方面进行降血脂药物机制的研究。英国里丁大学的 Fava 等^[4]研究组从高脂食物引起的菌群结构失调方面揭示了代谢性内毒素血症与肥胖及糖尿病等代谢性疾病发生、发展的关系。该研究组发现高脂食物会引起肠道菌群结构的变化,很多正常的优势菌减少甚至消失,特别是双歧杆菌的数量减少的尤为明显。WANG 等^[5]研究指出高脂血症大鼠肠道出现了菌群失调,其中双歧杆菌、乳酸杆菌的数量减少,肠杆菌的含量相对增多。此外,其他一些学者也进行了肠道菌群与高脂血症方面的研究^[6-7]。

随着微生物学的发展,微生物学的理论及方法开始引入到中药学的研究领域。人们在研究中发现肠道微生物对口服中药药理作用发挥着重要的作用,同时中药也有着维持肠道菌群平衡的作用^[8]。目前未见以肠道微生物为检测指标研究泽泻汤降脂作用的文献报道,本研究拟通过高通量测序技术测定大鼠肠道微生物变化,从肠道微生态的角度探讨泽泻汤降血脂作用,为泽泻汤的临床应用及进一步的降血脂作用机制研究奠定实验基础。

1 材料

1.1 动物 清洁级,健康雄性 SD 大鼠,体重 180 ~ 220 g,由上海斯莱克公司提供,饲养于一个光周期为 12 h 黑暗/光照循环的房间,自由摄食饮水,动物许可证号 SYXK(闽)2011-0002。本研究所涉及的动物相关操作均符合福建省医学科学院动物伦理委员会的批准下进行[批准号(DL2015-01)]。

1.2 药物及试剂 泽泻(批号 20140722),白术(批号 20141211)购自福州回春大药房,分别经福建省医学科学院徐榕青研究员鉴定为泽泻科植物泽泻 *Alisma orientalis* 的干燥块茎及菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* 的干燥根茎。泽泻、白术分别按照质量比 5:2 的比例混合,打成粗粉,加入 8 倍量的蒸馏水,煎煮 3 次,每次 2 h。合并 3 次滤液,置旋转蒸发仪浓缩后制成生药量为 0.66 g·mL⁻¹ 的浸膏;辛伐他汀(默沙东医药公司,批号 K009916);粪便 DNA 提取试剂盒 Qiagen QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit, QIAquick Gel Extraction Kit(凯杰生物技术上海有限公司,批号分别为 148029513, 148036257);血清总胆固醇(TC),总甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)生化检测试剂盒(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,批号分别为 141612024, 141712024, 142112017, 142012014)。高脂饲料(胆固醇 2%,猪油 7%,蛋黄粉 8.3%,蔗糖 16.2%,胆酸钠 0.3%,丙基硫氧嘧啶 0.2%,基础饲料 66%)及常规饲料(粗纤维 45 g·kg⁻¹,粗蛋白 18.8%,总磷 0.87%,钙 11.9 g·kg⁻¹,赖氨酸 9.8 g·kg⁻¹,蛋氨酸 2.8 g·kg⁻¹,胱氨酸 2.4 g·kg⁻¹)均购自福建省闽侯县润怡实验动物服务部。

1.3 仪器 NanoDrop 2000 型微量分光光度计(美国 Thermo Scientific 公司),AL204 型电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司),MINDRAY BS-400 型全自动生化分析仪(迈瑞医疗国际有限公司)。

2 方法

2.1 模型制备^[8] 健康雄性 SD 大鼠 40 只,随机挑选 10 只作为正常组,其余作为高脂饮食造模组(30 只),分别给予普通饲料与高脂饲料。造模 4 周后,分别尾部取血,测定造模大鼠空腹 TC 水平,TC 超过 6.76 mmol·L⁻¹ 视为高脂血症造模成功。

2.2 分组与给药 造模成功后将 30 只高脂血症模

型大鼠按照 TC 水平随机分成 3 组, 每组 10 只。依次为高脂模型组, 辛伐他汀组 ($2.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 泽泻汤组 ($2.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。每天分别灌胃 (*ig*) 给予相应的药物, 连续给药 4 周, 正常组及高脂模型组 *ig* 给予等量的生理盐水。

2.3 血清生化指标检测 造模第 4 周及给药后第 4 周大鼠眼底静脉丛取血, 采用全自动生化仪检测各组大鼠 TC, TG, HDL-C, LDL-C 水平。

2.4 肝脏组织形态学检测 大鼠肝组织取材后, 使用 4% 多聚甲醛固定, 经脱水和浸蜡包埋后切片 $4 \mu\text{m}$, 贴于载玻片上。再经二甲苯梯度脱蜡, 苏木素-伊红 (HE) 染色, 200 倍光学显微镜下观察。

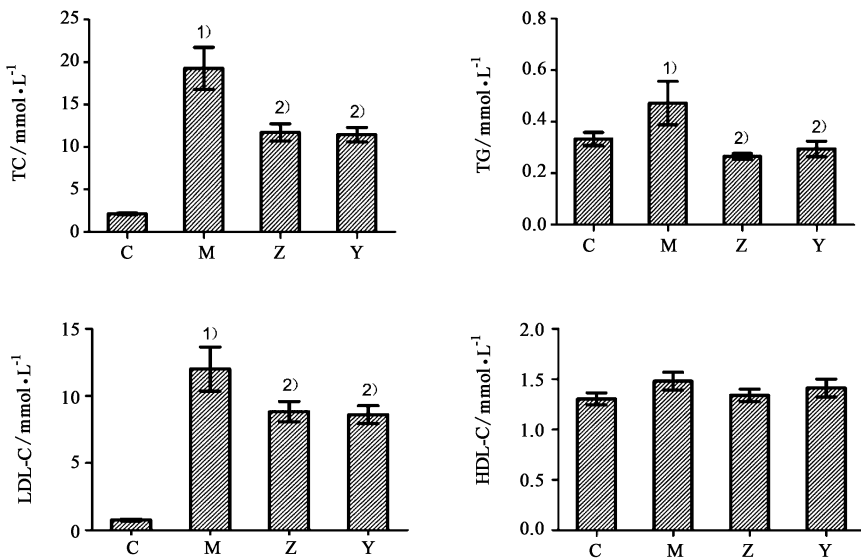
2.5 肠道微生物 DNA 的提取、扩增及 16S rDNA 的高通量测序 按照 Qiagen QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit 试剂盒说明书进行肠道微生物 DNA 的提取。16S rDNA 检测合成扩增的引物上游 5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3'; 下游 5'-GACTAC HVGGGTATCTAATCC-3'。扩增后获得的 PCR 产

物采用 1.5% 的琼脂糖电泳检测, 并使用 QIAquick Gel Extraction Kit 进行纯化, 最后采用双末端测序 (Paired-end) 的 Illumina MiSeq 平台进行测序。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件包做统计学分析, 实验检测所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 *t* 检验, 各组间均数比较采用单因素方差分析, 检验方法为 SNK 法, 相关性分析采用 Spearman Rank 相关检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对高脂血症大鼠血脂代谢的影响 模型组大鼠存在着血脂代谢紊乱, TC, TG, LDL-C 水平异常升高, 与正常组比较差异显著 ($P < 0.05$)。给药后 4 周, 与模型组比较, 泽泻汤组与辛伐他汀组均能显著降低高脂血症大鼠血清中 TC, TG, LDL-C 的水平 ($P < 0.05$), 对血清中 HDL-C 的含量各组间无显著性差异。可见泽泻汤具有显著降低高脂血症大鼠血清中 TC, TG, LDL-C 水平的作用。见图 1。



C. 正常组; M. 模型组; Z. 泽泻汤组; Y. 辛伐他汀组。与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (图 2~5, 表 1 同)

图 1 泽泻汤对高脂血症大鼠血清 TC, TG, LDL-C, HDL-C 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 1 Effect of Zexietang on serum lipid levels of TC, TG, LDL-C and HDL-C in hyperlipidemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

3.2 对高脂血症大鼠肝脏组织的形态病理学影响 正常组大鼠肝脏颜色暗紫红润, 表面光滑, 触摸组织弹性较好; 模型组大鼠肝脏颜色呈粉白色, 组织肿大, 表面粗糙, 相对正常组弹性较差; 与模型组大鼠比较, 泽泻汤组与辛伐他汀组大鼠肝脏颜色、弹性均明显好转。见图 2a。

肝组织切片 HE 染色后光镜下观察, 正常组大鼠肝脏细胞形态规则, 排列整齐, 无炎性细胞渗出;

模型组大鼠肝脏细胞排列不规则, 肝细胞肿胀, 肝细胞片状坏死明显且伴有炎性浸润; 与模型组比较, 泽泻汤组及辛伐他汀组大鼠肝细胞排列基本整齐, 炎性细胞渗出明显改善, 肝小叶结构基本恢复正常。见图 2b。以上结果表明泽泻汤对高脂血症大鼠肝损伤有显著的保护作用。

3.3 对高脂血症大鼠肠道微生态多样性的影响 肠道内微生物菌群多样性与丰度的分析是利用生成的

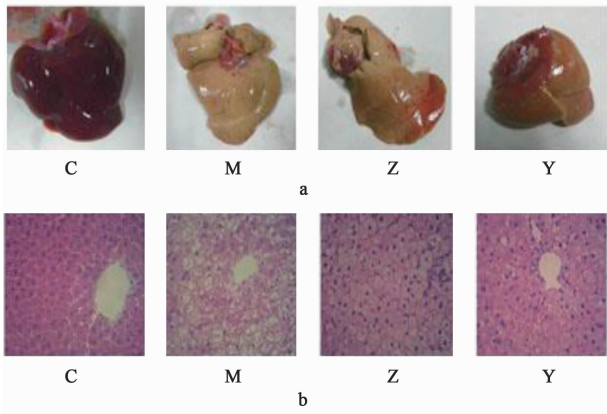


图 2 泽泻汤对高脂血症大鼠肝脏组织学的影响 (a. 肉眼观察; b. HE, $\times 200$)

Fig. 2 Effect of Zexietang on liver histological changes of hyperlipidemic rats (a. naked eye; b. HE, $\times 200$)

OTU 信息分析微生物菌群多样性与丰度的变化。利用 OTUs 在 1% 非相似度水平用覆盖率指数 good's coverage 计算测序覆盖度。通过 Mothur 软件用相似度水平为 97% 的 OTU 分析菌群多样性 (Shannon 指数和 Simpson 指数) 与丰度 (Ace 指数, Chao 指数)。

3.3.1 对大鼠肠道微生物的 Shannon 指数和 Simpson 指数的影响 在评估环境样本中微生物多样性, 主要采用 Shannon 指数和 Simpson 指数, Shannon 指数值越大, 说明群落多样性越高。Simpson 指数值越大, 说明群落多样性越低。本实验结果发现, 模型组与正常组比较, Shannon 指数下降, 但无显著性差异; 给药组与模型组比较, Shannon 指数上升, 但均无显著性差异。在 Simpson 指数中, 模型组较正常组指数升高, 具有统计学差异 ($P < 0.05$); 给药组较模型组指数有所下降, 但 3 组之间比较均无统计学差异。见图 3。以上结果表明, 与正常组大鼠比较, 模型组大鼠肠道细菌出现多样性减少及细菌基因丰度改变, 给予泽泻汤后肠道微生物多样性及丰度均得到一定程度的改善。

3.3.2 肠道微生物菌群丰度的变化 在对环境样本中微生物丰度的评估中, 主要采用 Ace 指数与 Chao 指数。Ace 指数或 Chao 指数越大, 说明群落丰度越高。本实验检测结果发现, 模型组与正常组比较, Ace 指数与 Chao 指数均有所下降, 但无显著性差异; 给药组与模型组比较, Ace 指数与 Chao 指数均上升, 但 3 组之间比较无显著性差异。见图 4。

3.4 对高脂血症大鼠肠道微生态构成及分布丰度的影响 通过对各组测序样品的序列进行比对分析, 本研究发现大鼠肠道菌群序列主要分属于 4 个菌门, 分别为拟杆菌门 (*Bacteroidetes*), 厚壁菌门

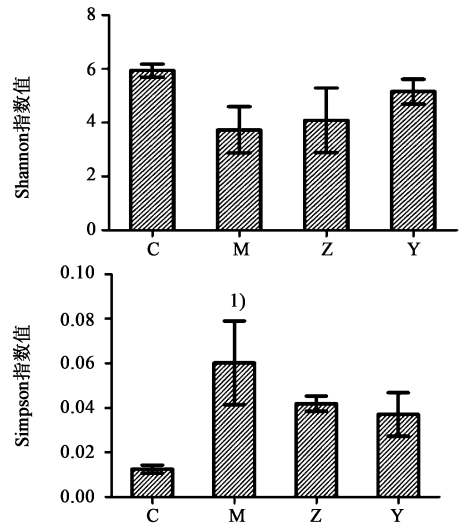


图 3 泽泻汤对大鼠肠道微生物的 Shannon 指数和 Simpson 指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 3 Effect of Zexietang on Shannon index and Simpson index of rat intestinal microbes ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

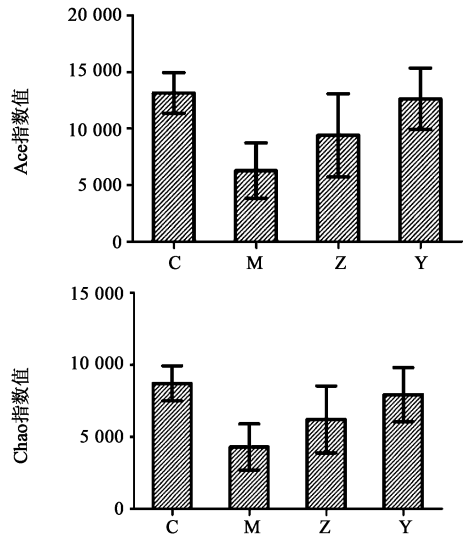


图 4 泽泻汤对大鼠肠道微生物的 Ace 指数与 Chao 指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 4 Effect of Zexietang on Ace index and Chao index of rats intestinal microecology ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

(*Firmicutes*), 变形菌门 (*Proteobacteria*) 及放线菌门 (*Actinobacteria*)。其中拟杆菌门与厚壁菌门在整个大鼠肠道微生物中占主要部分 (约 91.76%), 是肠道菌群中的绝对优势菌, 剩余的序列分别隶属于变形菌门, 放线菌门, 疣微菌门、蓝菌门、软壁菌门, 分别各占序列总数的 0.8% ~ 2.3%; 另外还有 3.85% 未分类细菌。

3.4.1 在门 (phylum) 分类学水平上各组样品的肠道菌群结构及其相对丰度 与正常组比较, 模型组厚壁菌门 (49.5%), 变形菌门 (20.5%) 细菌比例显

著增加,放线菌门(0.5%),拟杆菌门(18.1%)细菌比例明显减少。给予泽泻汤干预后,与模型组比较,Z 组厚壁菌门(48.4%),变形菌门(16.1%)细菌比例减少,放线菌门(0.6%)拟杆菌门(23.5%)细菌比例明显增加。见图 5。

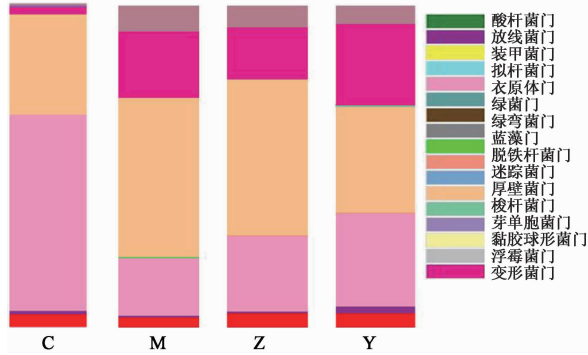


图 5 泽泻汤对大鼠肠道微生物各物种组成比例在 phylum 分类学水平上的影响(n=3)

Fig. 5 Effect of Zexietang on bacterial phyla distribution as percentage of total sequences(n=3)

3.4.2 在属(genus)分类学水平上各组样品的肠道菌群结构及其相对丰度 双歧杆菌属(*Bifidobacterium*) OTU 比例在模型组显著降低(0.0%),给予泽泻汤干预后可得到明显的提高(0.6%)。而厚壁菌门的考拉杆菌属(*Phascolarctobacterium*)(0.7%),变形菌门的摩根氏菌属(*Morganella*)(3.2%),变形杆菌属(*Proteus*)(0.8%),普罗维登斯菌属(*Providencia*)(4.9%) OTU 比例在模型均组显著增长,经泽泻汤治疗后下降到与正常组几乎一致的水平。见表 1。

表 1 泽泻汤对大鼠肠道微生物各物种组成比例在 genus 分类学水平上的影响(n=3)

Table 1 Effect of ARD on bacterial genus distribution as percentage of total sequences(n=3)

菌群组成	C	M	Z	Y
双歧杆菌属	0.4	0.0	0.6	0.3
考拉杆菌属	0.0	0.7	0.0	2.7
摩根氏菌属	0.0	3.2	0.0	1.9
变形杆菌属	0.0	0.8	0.0	0.6
普罗维登斯菌属	0.0	4.9	0.0	1.2
拟杆菌属	0.3	3.1	5.6	7.7
隐球菌属	0.1	0.0	0.1	0.1
梭菌属	0.2	0.1	0.1	0.1
乳杆菌属	3.9	0.3	0.3	0.5
副普氏菌属	7.8	1.2	0.4	0.9
胃瘤球菌属	1.3	0.1	0.3	0.4
颤螺菌属	7.1	3.6	4.9	5.6
萨特氏菌属	0.7	1.5	1.9	3.2

3.5 泽泻汤降脂作用与高脂血症大鼠肠道微生态的相关性 在属的水平上,将肠道微生物丰度与血清 TC, TG, LDL-C, HDL-C 浓度进行了关联分析,笔者发现颤螺菌属(*Oscillospira*)($r = -0.586, P = 0.045$),副普氏菌属(*Paraprevotella*)($r = -0.806, P = 0.002$),普氏菌属(*Prevotella*)($r = -0.854, P = 0.000$),乳酸菌属(*Lactobacillus*)($r = -0.742, P = 0.006$)及瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)($r = -0.696, P = 0.012$)丰度与血清 TC 浓度呈负相关。同时, *Paraprevotella*($r = -0.821, P = 0.001$), *Prevotella*($r = -0.836, P = 0.001$), *Lactobacillus*($r = -0.736, P = 0.006$)及 *Ruminococcus*($r = -0.632, P = 0.027$)与血清 LDL-C 呈负相关。

4 讨论

本研究结果显示,泽泻汤显著降低高脂血症大鼠血清中 TC, TG, LDL-C 水平,对高脂血症大鼠肝损伤有显著的保护作用,与文献报道结果一致^[9-10]。

近年来的研究表明高脂血症和肠道菌群失调密切相关^[11-12]。本研究应用新颖的 16S rDNA 高通量测序技术对大鼠肠道菌群进行分析,避免了用经典微生物体外分离培养技术引起种群丢失和种群结构不清等缺陷。结果显示,高脂模型组大鼠肠道微生物菌群丰度及多样性均降低,与既往文献研究显示的高脂饮食能减少粪便肠道微生物的丰富性与多样性的结果相同^[13-14],在给予泽泻汤干预后大鼠肠道微生物多样性及丰度均得到一定程度的改善,但统计学分析的结果未显示出显著性的差异,可能与实验中各组大鼠样本数较少且个体差异较大有关。

应用泽泻汤干预后,拟杆菌门相对丰度较模型组升高,厚壁菌门与变形菌门相对丰度与模型组比较均降低,后者可通过产生内毒素,参与肥胖的发生^[15],该实验结果与其他文献报道一致^[16-17]。同时,模型组大鼠益生菌(乳酸杆菌属、双歧杆菌属)数目显著下降,这与文献报道的高脂饮食对双歧杆菌的抑制作用相符^[18-19],运用泽泻汤干预后乳酸杆菌未见显著性变化,但双歧杆菌数量明显升高。此外其他的一些异常变化的菌属经泽泻汤治疗后亦恢复到与正常组几乎一致的水平,说明泽泻汤能一定程度的恢复肠道的正常菌群数目。在相关性分析中笔者发现 *Oscillospira*, *Paraprevotella*, *Prevotella*, *Lactobacillus* 及 *Ruminococcus* 丰度与血脂水平呈负相关,可见泽泻汤的降脂作用与肠道微生态系统是密切相关的。

本实验研究表明泽泻汤可以有效降低高脂血症

大鼠血脂水平,对高脂血症大鼠肝损伤有显著的保护作用,并在一定程度上恢复高脂血症大鼠肠道正常菌群的数目,改善肠道菌群失调,调节肠道形成新的、稳定的细菌群落结构,提示泽泻汤可能通过肠道菌群这一靶标进行脂质代谢的调节。本实验为后续深入研究泽泻汤如何通过调节肠道微生态以发挥调脂、降脂作用以及泽泻汤中何种成分在其中起主要调节作用奠定了实验基础。

[参考文献]

[1] 苏德奇,刘涛,马龙. 降脂胶囊对高脂血症小鼠血脂及抗氧化系统的影响[J]. 医学动物防制, 2013, 29(7):709-711.

[2] 赵小青,吴艺锋,杨四萍,等.《金匱要略》经方组合对高血脂模型大鼠血脂及血液流变学指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3):190-192.

[3] 乐智勇. 泽泻汤降血脂作用机理研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2012

[4] Fava F, Gitau R, Griffin B A, et al. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population [J]. Int J Obes (Lond), 2013, 37(2): 216-23.

[5] WANG C Y, LIN H T, WU S C. Influence of diatar supplementation with Bacillus-fermented adlay on lipid metabolism, antioxidant status and intestinal microflora in hamsters [J]. J Sci Food Agric, 2011, 91(12): 2271-2276.

[6] Cani P D, Neyrinck A M, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia [J]. Diabetologia, 2007, 50(11):2374-2383.

[7] Vijay-Kumar M, Aitken J D, Carvalho F A, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 [J]. Science, 2010, 328(5975):228-231.

[8] 张磊艺,杨景云,王立波. 银杏叶提取物对糖尿病大鼠脂质代谢及肠道正常菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2006, 16(3):147-148.

[9] 胡雪峰. 金匱泽泻汤降血机理研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2011.

[10] SONG C, HUANG X, LU K, et al. The rationality of the hypolipidemic effect of alismatic rhizome decoction, a classical Chinese medicine formula in high-fat diet-induced hyperlipidemic mice [J]. Iran J Pharm Res, 2014, 13(2): 641-649.

[11] 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.

[12] 傅颖,梅松,刘冬英,等. 原花青素经肠道微生态途径对脂质代谢的调节[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(2):225-229.

[13] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. Nature, 2013, 500(7464):541-546.

[14] FANG S, Evans R M. Microbiology: Wealth management in the gut [J]. Nature, 2013, 500(7464): 538-539.

[15] Resta S C. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling [J]. J Physiol, 2009, 587(Pt17):4169-4174.

[16] Ley R E, Turnbaugh P J, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity [J]. Nature, 2006, 444(7122): 1022-1023.

[17] 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(7122):1027-1031.

[18] Cani P D, Neyrinck A M, Fava F, et al. Selective increase of bifidobacteria in gut microflora improves high-fat-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia [J]. Diabetologia, 2007, 50(11): 2374-2383.

[19] XIE N, CUI Y, YIN Y N, et al. Effects of two *Lactobacillus* strains on lipid metabolism and intestinal microflora in rats fed a high-cholesterol diet [J]. BMC Complement Altern Med, 2011, 11(3): 525-531.

[责任编辑 周冰冰]