

Akkermansia muciniphila 与 2 型糖尿病及中药干预作用的研究进展

王子璇, 尹清晟, 徐利满, 秦袖平, 林梦雅, 张艳军*, 庄朋伟*

天津中医药大学 天津市中药药理重点实验室, 天津 300193

摘要: 2 型糖尿病的发生发展与肠道屏障功能受损导致的长期慢性低水平炎症反应密切相关, 因此通过调整肠道菌群, 保护肠黏膜屏障成为治疗 2 型糖尿病新思路。近年来研究表明, 中药治疗 2 型糖尿病取得了很好的疗效, 其机制与改善肠道菌群相关。*Akkermansia muciniphila* 是一种以黏蛋白为培养基的优势菌种, 定植于回肠末端和结肠盲肠肠道黏液的外层, 一方面能够为肠黏膜上皮细胞供能降解黏蛋白, 保护肠上皮细胞, 降低黏膜屏障通透性; 另一方面优先利用黏蛋白, 丰度过高对黏膜屏障具有削弱作用。*A. muciniphila* 作为与肠黏膜屏障功能紧密相关的黏膜外层优势菌种, 已经成为 2 型糖尿病治疗的一个潜在靶标。对 *A. muciniphila* 的生理特性及其与肠黏膜屏障、炎症的关系, 以及中药干预作用的研究进展进行综述, 以期对 2 型糖尿病治疗药物的研发提供一定线索。

关键词: *Akkermansia muciniphila*; 肠道菌群; 肠黏膜屏障; 2 型糖尿病; 黏蛋白; 中药

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)08-1687-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.08.032

Research progress on relationship of *Akkermansia muciniphila* and type 2 diabetes mellitus and intervention effects of Chinese materia medica

WANG Zi-xuan, YIN Qing-sheng, XU Li-man, QIN Xiu-ping, LIN Meng-ya, ZHANG Yan-jun, ZHUANG Peng-wei
Tianjin Key Laboratory of Chinese Medicine Pharmacology, College of Chinese Materia, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: *Akkermansia muciniphila* planted at the end of ileum and on the outer layer of intestinal grume for colon and cecum is a kind of dominant bacteria using mucoproteins as the culture medium. On the one hand, it can provide energy to degrade mucoprotein for protection of epithelial cell of intestinal mucosa and decline the permeability of mucosal barrier. On the other hand, it can preferentially use the mucoprotein. As known to all, excessive abundance will weaken the mucosal barrier and the occurrence and development of type 2 diabetes is closely related to the long-term chronic low-intensity inflammatory reaction arising from the damage of intestinal barrier function. Therefore, to improve the intestinal flora and protect intestinal mucosal barrier, *A. muciniphila* has served as a new idea to treat type 2 diabetes. As *A. muciniphila* is the dominant bacteria on the outer layer of intestinal mucosa closely relevant to the intestinal mucosal barrier function, this article has reviewed its physiological property and its role in curing type 2 diabetes.

Key words: *Akkermansia muciniphila*; intestinal flora; intestinal mucosal barrier; type 2 diabetes mellitus; mucoprotein; Chinese materia medica

研究表明, 代谢疾病的发展是伴随着肠道微生物群结构的改变, 包括有益细菌的减少和有害细菌的增加。此外, 肠道微生物群的失衡可能促进肠道通透性增加和内毒素释放等。主要是革兰阴性细菌外膜产生内毒素, 被确定为引发高脂肪饮食诱导肥胖和 2 型糖尿病的主要因素。

多种中药具有通过改善肠道微环境、保护肠黏膜环境从而治疗 2 型糖尿病的作用, 小檗碱、皂苷等多种成分具有极难入血、生物利用度较低的特点, 因此其治疗作用与肠道局部微环境密切相关。在 2 型糖尿病和肥胖这类代谢性疾病中, 菌群失调导致肠黏膜屏障功能受损, 内毒素入血引起机体一些长

收稿日期: 2017-01-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81403213, 81673707); 长江学者和创新团队发展计划资助 (IRT_14R41)

作者简介: 王子璇 (1991—), 女, 河北唐山人, 硕士, 研究方向为中药药理学。Tel: 18222038070 E-mail: 1045440596@qq.com

*通信作者 张艳军, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理研究。Tel: (022)59596138 E-mail: zyjsunye@163.com

庄朋伟, 男, 副教授, 主要从事中药药理研究。Tel: 13212082363 E-mail: zhuangpengwei@163.com

期慢性低强度炎症反应, 保护肠黏膜的完整性, 从而减少炎症反应成为治疗 2 型糖尿病的新思路。正常情况下人类肠道中定殖着庞大的肠道微生物群落, 数量达 $1 \times 10^{12} \sim 1 \times 10^{14}$, 平均质量 1~2 kg, 肠道微生物在人体发育、肠道屏障功能、营养物质供能、免疫调节、营养吸收、抵抗病原微生物入侵等方面发挥着巨大的作用^[1]。*Akkermansia muciniphila* 作为黏膜层优势菌种, 是一类严格厌氧的革兰阴性菌种, 优先利用黏蛋白, 高丰度定殖在富含黏蛋白的回肠末端和结肠的黏液层。研究报道肠黏膜黏液层的厚度与肠屏障功能密切相关^[2], 适宜丰度的 *A. muciniphila* 具有保护肠黏膜屏障、降低机体炎症反应和改善糖脂代谢的作用, *A. muciniphila* 可以降解黏蛋白, 产生以丙酸为主的短链脂肪酸, 为肠道上皮细胞提供营养支持, 从而达到保护肠黏膜屏障、降低蛋白质沉积的作用^[3]。但是, 如果该菌种丰度过高, 对黏膜屏障也具有负面影响, 致使肠黏膜屏障受损, 过度降解, 利用黏蛋白致使机体黏膜层变薄, 通透性增加。*A. muciniphila* 已经成为 2 型糖尿病治疗的一个重要的潜在靶标。本文对 *A. muciniphila* 的生理特性及其与肠黏膜屏障、炎症的关系, 以及中药干预作用的研究进展进行综述, 以期对 2 型糖尿病治疗药物的研发提供一定线索。

1 *A. muciniphila* 的生理特性

A. muciniphila 是一种严格厌氧的疣微菌门的革兰阴性菌, 降解黏蛋白为自身定殖提供氮源和碳源, 该菌种对黏蛋白优先利用, 因此广泛定殖在黏蛋白量丰富的回肠末端和结肠的黏液层^[4], 正常情况下该菌种占肠道微生物总量的 3%~5%。有研究报道, 肠黏膜黏液层的低水平氧气对该菌的生长具有一定有益的影响^[5]。大柴胡汤和小檗碱对该菌具有促进定殖的作用。

A. muciniphila 能够产生如硫酸酯酶、唾液酸苷酶以及糖苷酶等近 60 种与黏蛋白降解相关的蛋白^[6-7], 它们作为胞外蛋白, 能够与黏液蛋白特异性结合。黏蛋白被降解成多糖被以 *A. muciniphila* 为主的黏液外层革兰阴性菌所吸收利用, 或者被革兰阳性菌中的糖类吸收的 ABC 转运载体系统所吸收利用^[6]。

2 *A. muciniphila* 与 2 型糖尿病

有研究报道 *A. muciniphila* 在肠道内的定殖丰度与体质量指数 (BMI) 指数呈负相关, 与糖化血红蛋白及循环中的瘦素呈浓度负相关, *A. muciniphila* 削

弱脂肪的堆积作用与其特异性降解黏蛋白有关^[6]。*A. muciniphila* 与 2 型糖尿病的糖化血红蛋白浓度、糖耐量也呈现负相关。糖尿病患者比正常人的 *A. muciniphila* 定殖要低。随着胰岛素敏感性进一步降低, 血糖的进一步升高, *A. muciniphila* 在肠道内消失。胰岛素信号异常和高脂饲料喂养均可降低 *A. muciniphila* 在小鼠回肠末端及结肠肠道黏液层定殖^[7]。高脂饲料添加 *A. muciniphila* 后, 2 型糖尿病小鼠的血清内毒素水平、胰岛素敏感性以及 BMI 指数均恢复正常^[8]。

2 型糖尿病发生发展的机制与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍具有密切关系^[9], 越来越多的研究表明, 2 型糖尿病的发生发展与机体的一系列长期的、慢性的、低强度炎症反应相关^[10]。1993 年, 研究发现 2 型糖尿病患者唾液中的 C 反应蛋白、白细胞介素-6 (IL-6) 量上升。这是最初关于 2 型糖尿病和炎症关系的认识。继而陆续发现一系列与 2 型糖尿病的发生发展关系密切的炎症因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、A β (β -淀粉样蛋白)、细胞黏附因子等。有研究报道, 高脂饲料喂养的小鼠血清 IL-1、IL-6、TNF- α 表达上升, 然而饲料中添加 *A. muciniphila* 后, 上述炎症因子血清表达下降^[11]。2007 年, 研究发现内毒素入血以后会刺激机体免疫系统分泌炎症因子, 从而使全身产生慢性低强度炎症。CD14 受体敲除小鼠注射内毒素后, 小鼠没有被发现存在炎症反应, 也没有出现胰岛素抵抗和肥胖。口服 *A. muciniphila* 的小鼠内毒素水平明显降低^[5]。其作用机制与降低病原菌定殖丰度有关。给高脂饲料喂养的小鼠 ig *A. muciniphila* 能够通过激活肠道免疫调节 T 细胞水平, 降低 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平^[11]。

A. muciniphila 通过对炎症和糖脂代谢的影响, 调节脂肪储存, 增加 2 型糖尿病胰岛素信号敏感性^[12]。其丰度与 2 型糖尿病发生发展呈负相关^[13]。

肠道微生物群与宿主的免疫系统共同调节宿主代谢, 菌群失调也可导致代谢性疾病。研究表明, 肠道微生物 *A. muciniphila* 能够改善炎症因子 γ 干扰素 (IFN- γ) 对小鼠葡萄糖耐量的负面影响。在 IFN- γ 低表达的 C57 小鼠中, *A. muciniphila* 丰度显著上升, 恢复 IFN- γ 水平, *A. muciniphila* 丰度显著降低。IFN- γ 基因敲除的小鼠未能检测到 *A. muciniphila*, 不显示改善葡萄糖耐量, 增加 *A. muciniphila* 能显著增强葡萄糖耐量。免疫相关 GTP 酶 1 (irgm1) 能够作为

IFN- γ 调控基因在小鼠回肠控制肠道 *A. muciniphila* 定殖水平^[14]。

目前有关 *A. muciniphila* 与代谢性疾病的实验结果表明, 肥胖小鼠比正常小鼠的肠道内 *A. muciniphila* 丰度明显降低, 给高脂饲料喂养的肥胖小鼠饮食添加 *A. muciniphila* 后发现小鼠的体质量明显降低, BMI 指数明显改善, 腹腔内脂肪细胞体积下降。*A. muciniphila* 可以增加胰岛素敏感性, 控制脂肪储存^[15]。

3 *A. muciniphila* 改善肠黏膜屏障功能

在机体肠道腔内表层, 有一层主要由黏蛋白组成的黏液屏障, 在肠道上皮细胞与肠腔内消化液、肠内容物、微生物及其代谢产物之间形成一道保护性膜性屏障, 防止内源性肠分泌物消化自身上皮细胞。黏蛋白由肠道上皮杯状细胞分泌, 形成易脱落外层和鲜有微生物定殖的黏膜内层。黏膜外层被微生物降解为肠道上皮细胞提供能量, 对肠腔表面也起到保护作用^[5-8,16-17]。黏液外层一方面被 *A. muciniphila* 等微生物降解提供能量, 一方面由杯状细胞不停分泌黏蛋白补充黏液外层厚度, 达到一种动态平衡^[18], 使黏液层发挥屏障功能。

A. muciniphila 是一种定殖在肠道黏膜外层的疣微菌门的优势菌种, 以黏蛋白为培养基, 刺激杯状细胞分泌黏蛋白。机体的肠道细胞每 3 天更新一次, 需要消耗大量能量, 肠道上皮细胞的营养支持主要由短链脂肪酸提供, 其中最主要的能量来源于丁酸盐^[19-20]。丁酸盐通过食物转化途径生成的量很少, 肠道上皮细胞也无法合成或分泌丁酸盐, 然而, *A. muciniphila* 以黏蛋白为能源可以合成丁酸盐, 为肠道上皮细胞提供充足的养分, 保证肠道上皮细胞的正常生理功能, 降低肠黏膜通透性, 降低内毒素和肠源性菌落及其代谢产物入血, 从而降低慢性炎症水平。*A. muciniphila* 能够通过降解海藻糖化的人乳低聚糖, 产生丙酸, 经黏膜外层微生物发酵分泌大量丁酸盐给肠道上皮细胞供能。同时, *A. muciniphila* 也是机体的主要蛋白抢夺者, 该菌群定殖的丰度越高使得黏蛋白的分解越快^[7], 导致机体补偿产生更多的黏蛋白, 消耗蛋白合成所需的氨基酸, 进而降低机体蛋白的沉积^[20]。

适宜丰度的 *A. muciniphila* 对机体产生有益的作用, 使机体糖脂代谢趋于正常。*A. muciniphila* 丰度过高也会产生有害的作用, *A. muciniphila* 的定殖通过降解黏蛋白, 削弱黏液屏障的厚度, 进而使肠

黏膜屏障功能下降, 间接影响机体的自然免疫和获得性免疫^[21-22]。有研究表明, *A. muciniphila* 定殖丰度过高的小鼠更容易导致过敏性腹泻^[23]。*A. muciniphila* 因丰度过高, 过度抢占机体黏蛋白, 加剧鼠伤寒沙门氏菌诱发的肠道炎症。但 *A. muciniphila* 通过降解黏蛋白, 促进丁酸盐分泌, 营养和保护肠道上皮细胞^[24]。研究报道, 万古霉素通过促进 *A. muciniphila* 定殖, 减少肠道上皮细胞 NKG2D 配体表达, 降低炎症因子 IFN- γ 和白细胞介素-15 (IL-15) 在肠道的表达, 改善肠黏膜屏障完整性。

如何调控 *A. muciniphila* 的定殖, 使其处在一个相对平衡的状态, 在不影响其对肠道屏障功能贡献的同时, 降低其对黏蛋白的消耗, 进而提高机体对饮食蛋白质的利用率是一个具有重要意义的研究方向。

4 中药对 *A. muciniphila* 的作用

研究表明, 2 型糖尿病作为一种长期慢性综合性代谢性疾病, 其发生发展与肠黏膜屏障功能下降导致的内毒素入血, 引发机体一系列低强度炎症反应导致胰岛素信号异常有关。以肠道菌群为治疗靶点, 保护肠黏膜屏障功能, 成为治疗 2 型糖尿病的新思路。

目前, 中药对肠道菌群的调节作用有越来越多的报道。黄连生物碱生物利用度较低, 其调血脂作用的靶器官为胃肠道和肝脏。经黄连生物碱治疗后的肥胖小鼠血脂降低, 肝脏脂肪沉积得到改善。黄连生物碱 ig 后的肥胖小鼠, *A. muciniphila*、拟杆菌、大肠杆菌、脱磷弧菌属丰度增加, 其机制在于 *A. muciniphila*、大肠杆菌等与肥胖相关的 C20-C21 基因呈负相关, 降低肝脏和皮下脂肪沉积。小檗碱在改善肥胖和 2 型糖尿病等代谢性疾病的过程中, 取得了很好的疗效评价, 其治疗效果与增加 *A. muciniphila* 丰度、改善肝脏脂质代谢具有紧密联系^[25]。

大柴胡汤在治疗由高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型过程中, 小鼠体质量和总脂肪量显著下降, 瘦素水平上升, 其机制与改善肠道菌群有关。在给予高脂饲料诱导的肥胖小鼠临床等剂量的大柴胡汤后, 与模型组相比, 给药组拟杆菌、大肠杆菌、*A. muciniphila*、双歧杆菌的丰度显著增加, 肝脏脂肪样变有较大改善, 其机制与大柴胡汤改善肝脏对脂肪代谢能力有关^[26]。

180 年前从苹果树皮和叶中分离得到的根皮苷, 已被发现具有广泛的生物活性, 是第 1 个被发现的位于小肠黏膜(SGLT1)和近端肾小管(SGLT2)的钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLTs)多酚类竞争性抑制剂, 其通过阻断肾葡萄糖重吸收和肠道葡萄糖吸收改善高血糖。根皮苷在治疗 2 型糖尿病的过程中显示出较好的疗效。最新研究表明, 根皮苷对于 2 型糖尿病的治疗作用与肠内微生物有关。研究表明, 2 型糖尿病小鼠 ig 根皮苷后, 与模型组相比, *A. muciniphila*、普氏菌量显著升高, 接近正常组; 给药后粪便中短链脂肪酸的量与模型组相比显著提高, 血清内毒素水平降低, 糖脂代谢得到显著改善且趋于正常。表明根皮苷对于 2 型糖尿病的治疗作用与增加 *A. muciniphila* 等菌分泌短链脂肪酸、降低血清内毒素水平有关。有证据表明 2 型糖尿病病因与肠道微生物群密切相关, 根皮苷能促进杯状细胞的生长, 然后产生黏蛋白为 *A. muciniphila* 提供营养, 促进短链脂肪酸分泌, 增加屏障的完整性, 最终增加黏液层厚度, 改善肠道屏障功能^[27]。

A. muciniphila 对于黏蛋白具有强大的降解作用, 因此调节 *A. muciniphila* 适宜的丰度具有重要意义。阿糖基木聚糖和菊粉能够增加结肠中 *A. muciniphila* 的丰度, 通过刺激 *A. muciniphila* 定殖, 增加丙酸量, 从而促进肠道健康^[7]。共轭亚油酸有助于降低体质量和脂肪沉积, 其作用与增加胃蛋白表达和促进 *A. muciniphila* 在结肠黏液层定殖有关^[28]。低聚果糖通过刺激饱腹感激素和促进 *A. muciniphila* 定殖, 能够控制大鼠体质量和降低大鼠身体脂肪量^[29]。多胺也能够增加盲肠中 *A. muciniphila* 的丰度^[30]。

5 展望

A. muciniphila 因其优先降解黏蛋白的生理特性, 作为肠道黏液外层主要的优势菌种, 其丰度高低可以作为判定代谢疾病发生发展, 甚至是评价药物作用优劣的生物标记物^[31]。其机制可能与保护肠黏膜屏障、降低炎症反应有关。在机体代谢正常的情况下, *A. muciniphila* 的定殖丰度与肠道炎症性疾病、2 型糖尿病和肥胖症的发病呈负相关。如何将 *A. muciniphila* 控制在一个适宜的丰度, 使肠道黏液屏障在黏蛋白降解与上皮细胞营养之间达到动态平衡至关重要。

中药治疗消渴症具有悠久的历史, 目前越来越多具有治疗糖尿病疗效的中成药被广泛应用。研究表明, 中药组方中许多生物利用度较低的生物碱成

分, 发挥作用的机制与改善肠道菌群中 *A. muciniphila* 的丰度相关。因此, 进一步研究中药对 *A. muciniphila* 的作用, 在通过改善肠道菌群来治疗 2 型糖尿病的策略中具有广阔前景。

参考文献

- [1] Derrien M, Collado M C, Ben-Amor K, et al. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract [J]. *Appl Envir Microbiol*, 2008, 74(5): 1646-1648.
- [2] Atuma C, Strugala V, Allen A, et al. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: Thickness and physical state *in vivo* [J]. *AJP Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280(5): 922-929.
- [3] Collado M C, Derrien M, Isolauri E, et al. Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly [J]. *Appl Envir Microbiol*, 2007, 73(23): 7767-7770.
- [4] Marques F Z, Nelson E M, Chu P Y, et al. High fibre diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964-977.
- [5] Ouwerkerk J P, Kc V D A, Davids M, et al. Adaptation of *Akkermansia muciniphila* to the oxic-anoxic interface of the mucus layer [J]. *Appl Envir Microbiol*, 2016, 23: 6983-6993.
- [6] Huang K, Wang M M, Kulinich A, et al. Biochemical characterisation of the neuraminidase pool of the human gut symbiont *Akkermansia muciniphila* [J]. *Carbohydr Res*, 2015, 415: 60-65.
- [7] Van den Abbeele P, Gérard P, Rabot S, et al. Arabinoxylans and inulin differentially modulate the mucosal and luminal gut microbiota and mucin-degradation in humanized rats [J]. *Environ Microbiol*, 2011, 13(10): 2667-2680.
- [8] van Passel M W, Kant R, Zoetendal E G, et al. The genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e16876.
- [9] 曹战江. 肥胖对肠屏障和炎症的影响及干预研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [10] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [11] Shin N R. An increase in the *Akkermansia* spp. population

- induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice [J]. *Gut*, 2014, 63(5): 727-735.
- [12] Zhang X, Shen D, Fang Z, *et al.* Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71108.
- [13] Axling U, Olsson C, Xu J, *et al.* Green tea powder and *Lactobacillus plantarum* affect gut microbiota, lipid metabolism and inflammation in high-fat fed C57BL/6J mice [J]. *Nutrition Metabolism*, 2012, 9(1): 1-18.
- [14] Greer R L, Dong X, Moraes A C F, *et al.* Akkermansia muciniphila mediates negative effects of INF- γ on glucose metabolism [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13329.
- [15] Lukovac S, Belzer C, Pellis L, *et al.* Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids [J]. *Mbio*, 2013, 5(4): 91-97.
- [16] Berry D, Stecher B, Schintlmeister A, *et al.* Host-compound foraging by intestinal microbiota revealed by single-cell stable isotope probing [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 2013, 110(12): 4720-4725.
- [17] 杨晓庆. 小鼠肠道菌群代谢产物与糖尿病的相关性研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2010.
- [18] Kim B S, Song M Y, Kim H. The anti-obesity effect of *Ephedra sinica* through modulation of gut microbiota in obese Korean women [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(3): 532-539.
- [19] Everard A, Belzer C, Geurts L, *et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 2013, 110(22): 9066-9071.
- [20] 冯泽猛, 包显颖, 印遇龙. 胃肠道黏液层中 *Akkermansia muciniphila* 的定殖及其与宿主的相互作用 [J]. *中国农业科学*, 2016, 49(8): 1577-1584.
- [21] Karlsson C L J, Önnérfalt J, Xu J, *et al.* The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight [J]. *Obesity*, 2012, 20(11): 2257-2261.
- [22] Santacruz A, Collado M C, Garcíavaldés L, *et al.* Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women [J]. *British J Nutr*, 2010, 104(1): 83-92.
- [23] Collado M C, Isolauri E, Laitinen K, *et al.* Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: A prospective follow-up study initiated in early pregnancy [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(5): 1023-1030.
- [24] Kei S, Toru O, Haruka G, *et al.* Comparison of gut microbiota and allergic reactions in BALB/c mice fed different cultivars of rice [J]. *British J Nutr*, 2010, 103(2): 218-226.
- [25] He K, Hu Y, Ma H, *et al.* *Rhizoma Coptidis* alkaloids alleviate hyperlipidemia in B6 mice by modulating gut microbiota and bile acid pathways [J]. *Biochim Biophys Acta—Mole Basis Dis*, 2016, 1862(9): 1696-1709.
- [26] Hussain A, Yadav M K, Bose S, *et al.* Daesih-Tang is an effective herbal formulation in attenuation of obesity in mice through alteration of gene expression and modulation of intestinal microbiota [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165483.
- [27] Mei X, Zhang X, Wang Z, *et al.* Insulin sensitivity-enhancing activity of phlorizin is associated with lipopolysaccharide decrease and gut microbiota changes in obese and type 2 diabetes (db/db) mice [J]. *Agric Food Chem*, 2016, 64(40): 7502-7511.
- [28] Chaplin A, Parra P, Serra F, *et al.* Conjugated linoleic acid supplementation under a high-fat diet modulates stomach protein expression and intestinal microbiota in adult mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): 226-228.
- [29] Reid D T, Eller L K, Nettleton J E, *et al.* Postnatal prebiotic fibre intake mitigates some detrimental metabolic outcomes of early overnutrition in rats [J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(8): 2399-2409.
- [30] Gómez-Gallego C, Collado M C, Ilo T, *et al.* Infant formula supplemented with polyamines alters the intestinal microbiota in neonatal BALB/cOlaHsd mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(11): 1508-1513.
- [31] 康永波, 孔祥阳, 张晓芳, 等. 肠道微生物与免疫的研究进展 [J]. *浙江大学学报: 农业与生命科学版*, 2016, 42(3): 282-288.