

刘方方, 杨晓华, 张枫琳, 等. 日粮添加鱼油对高脂日粮饲喂小鼠肠道屏障功能的影响 [J]. 华南农业大学学报, 2020, 41(3): 1-8.
LIU Fangfang, YANG Xiaohua, ZHANG Fenglin, et al. Effect of dietary supplementation of fish oil on intestinal barrier function in mouse fed with high-fat diet[J]. Journal of South China Agricultural University, 2020, 41(3): 1-8.

日粮添加鱼油对高脂日粮饲喂小鼠 肠道屏障功能的影响

刘方方, 杨晓华, 张枫琳, 宋 敏, 苏 含, 朱晓彤,
束 刚, 王丽娜, 高 萍, 江青艳, 王松波

(华南农业大学 动物科学学院/广东省动物营养调控重点实验室, 广东 广州 510642)

摘要:【目的】研究日粮添加鱼油对高脂日粮饲喂小鼠肠道屏障功能的影响。【方法】选用 36 只 4 周龄 C57BL/6J 雌性小鼠, 随机分为对照组、高脂组、高脂+鱼油组, 每组 12 只小鼠, 分别饲喂基础日粮、高脂日粮、高脂日粮添加质量分数为 5% 的鱼油 (等能替换高脂日粮中脂肪)。试验持续 21 周, 每周测定小鼠采食量和体质量, 期间测定小鼠肠道通透性以及粪便粗脂肪含量和能值; 试验结束后, 检测小鼠血清内毒素水平, 检测小鼠肠道形态、杯状细胞的数量、肠道紧密连接蛋白和炎症因子的表达。【结果】与高脂组相比, 日粮添加鱼油显著提高了小鼠采食量和能量摄入、降低了粪便中粗脂肪的含量和能量排出, 显著降低了小鼠体质量 ($P<0.05$)。在肠道形态方面, 与高脂组相比, 添加鱼油使小鼠空肠和回肠的绒毛高度与隐窝深度比值 (l_v/d_c) 分别提高了 43.1% 和 67.5%, 使回肠绒毛杯状细胞的数量增多了 16.7% ($P<0.05$)。与高脂组相比, 添加鱼油使血清荧光葡聚糖和内毒素水平分别降低了 34.3% 和 50.4% ($P<0.05$), 并逆转了高脂日粮造成的肠道紧密连接蛋白表达的降低。在炎症因子表达方面, 与高脂组相比, 添加鱼油显著降低了空肠和回肠内促炎因子 $IL-8$ 、 $IL-6$ 和 $IL-1\beta$ 的表达, 同时显著增加了抗炎因子 $IL-10$ 的表达 ($P<0.05$)。【结论】日粮添加鱼油可降低由高脂日粮导致的小鼠肠道屏障功能损伤, 这可能与鱼油降低肠道炎症有关。

关键词: 小鼠; 鱼油; 高脂日粮; 肠道屏障; 紧密连接蛋白; 炎症
中图分类号: S828 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-411X(2020)03-0001-08

Effect of dietary supplementation of fish oil on intestinal barrier function in mouse fed with high-fat diet

LIU Fangfang, YANG Xiaohua, ZHANG Fenglin, SONG Min, SU Han, ZHU Xiaotong,
SHU Gang, WANG Lina, GAO Ping, JIANG Qingyan, WANG Songbo
(College of Animal Science, South China Agricultural University/Guangdong Provincial
Key Laboratory of Animal Nutrition Control, Guangzhou 510642, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the effect of dietary supplementation of fish oil on the barrier function of mouse fed with high-fat diet (HFD). 【Method】36 C57BL/6J female mice (4-week-old) were randomly divided into control group (CK), HFD group, and HFD +fish oil group, with 12 mice in each group. Mice in three groups were fed with basal diet, HFD and HFD supplemented with 5% fish oil (iso caloric with HFD), respectively. The experiment lasted for 21 weeks, and the food intake and body weight of mice were measured weekly. During the experiment, intestinal permeability of each mouse was measured, and the fat content and energy in feces were

determined. At the end of the experiment, endotoxin levels in serum were detected, and intestinal morphology, the number of intestinal goblet cells, and the expressions of intestinal tight junction proteins and inflammatory factors were examined. 【Result】 Compared with HFD group, addition of fish oil in diet significantly increased food intake and energy intake, decreased fecal crude fat content and energy excretion, while significantly reduced body weight of mice ($P<0.05$). In terms of intestinal morphology, compared with HFD group, addition of fish oil significantly increased the ratio of villus height to crypt depth (l_v/d_c) by 43.1% in mouse jejunum and 67.5% in ileum and the number of goblet cells in ileum villous by 16.7% ($P<0.05$). Compared with HFD group, addition of fish oil reduced the fluorescent glucan and endotoxin levels in serum by 34.3% and 50.4% respectively ($P<0.05$). Addition of fish oil also reversed the decrease in expressions of intestinal tight junction proteins caused by HFD. In terms of expression of inflammation factors, compared with HFD group, addition of fish oil significantly decreased the expressions of proinflammatory factors including *IL-8*, *IL-6* and *IL-1 β* , and significantly elevated the expression of anti-inflammatory factor *IL-10* in mouse jejunum and ileum ($P<0.05$). 【Conclusion】 Dietary supplementation of fish oil can reduce the HFD-induced impairment of intestinal barrier function, which might be associated with the fish oil reducing intestinal inflammation.

Key words: mouse; fish oil; high-fat diet; intestinal barrier; tight junction protein; inflammation

维持正常的肠道屏障功能对动物机体健康具有重要意义。肠道屏障功能的影响因素包括生理、病理、营养、应激和环境等^[1], 其中高脂饮食对机体肠道健康具有重要影响^[2]。有研究表明, 高脂饮食会对小鼠肠道黏膜屏障功能造成损伤, 导致肠道形态与黏液层的破坏, 肠道紧密连接蛋白的表达降低, 肠道通透性增加, 最终引起动物腹泻^[3]。此外, 高脂饮食还可增加肠道上皮细胞中促炎因子 *TNF- α* 和 *IL-1 β* 的表达^[4-8]。因此, 通过营养调控提高动物机体肠道健康对于促进动物养殖提质增效具有重要意义。

最近研究表明, 多不饱和脂肪酸对动物肠道健康具有良好的促进作用^[9-10]。其中鱼油富含的长链 n-3 多不饱和脂肪酸 (n-3 Polyunsaturated fatty acid, n-3 PUFA), 如二十碳五烯酸 (Eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳六烯酸 (Docosahexaenoic acid, DHA), 是人和动物生长发育所必需的营养物质^[11]。鱼油中含有丰富的 n-3 PUFA, 具有保护心脏、抗炎和降低甘油三酯的作用^[12-13]。此外, n-3 PUFA 还有助于治疗和预防肥胖, 维持细胞正常生理功能, 调节机体免疫功能^[14]。目前有关鱼油对机体的抗炎、保健功能研究相对较多, 但其对高脂日粮 (High-fat diet, HFD) 造成的动物肠道损伤是否有改善作用尚不清楚。

本试验以 C57BL/6J 小鼠作为研究对象, 研究日粮添加质量分数为 5% 的鱼油对高脂日粮饲喂小鼠肠道屏障功能的影响。研究旨在揭示鱼油对高脂日粮导致的小鼠肠道屏障功能损伤的改善作用, 为

提高动物肠道屏障功能和肠道健康提供理论基础和试验依据。

1 材料和方法

1.1 试验动物与试验设计

选用 36 只 4 周龄 C57BL/6J 雌性小鼠 (购于广东省医学实验动物中心), 随机分为对照组、高脂组和高脂+鱼油组, 每组 12 只小鼠, 分别饲喂基础日粮、高脂日粮、高脂日粮添加质量分数为 5% 的鱼油 (等能替换高脂日粮中脂肪), 小鼠日粮组成见表 1。试验持续 21 周, 每周测定小鼠采食量和体质量, 期间测定小鼠肠道通透性, 收集小鼠粪便, 测定粗脂肪含量和能值; 采集小鼠血液, 检测血清中内毒素水平; 采集肠道组织, 检测小鼠肠道形态和杯状细胞的数量, 检测肠道闭锁小带蛋白 1 (Zonula, ZO-1)、闭合蛋白 (Occludens-1, OCC)、紧密连接蛋白 (Claudin-1) 以及炎症因子的表达。

1.2 材料和试剂

鱼油由广州市优百特饲料科技有限公司赠送; 内毒素检测试剂盒购于南京建成生物工程研究所有限公司; 荧光葡聚糖 (FITC-Dextran) 购于美国 Sigma 公司; β -actin 和 ZO-1 抗体购于北京博奥森生物技术有限公司; OCC 和 Claudin-1 抗体购于美国 Santa Cruz 公司。

1.3 测定指标及方法

1.3.1 小鼠肠道通透性的检测 将荧光葡聚糖粉末溶于 75 mg/mL 磷酸盐缓冲液 (HBSS), 避光保存备用。将小鼠固定, 以 600 mg/kg 体质量的剂量对

表 1 小鼠日粮成分组成
Table 1 The dietary composition for mice

项目 Item	组成 Component	对照组 CK group	高脂组 HFD group	高脂+鱼油组 HFD+ fish oil group
原料及质量分数/(g·kg ⁻¹) Ingredient and content	玉米淀粉 Corn starch	397.5	0	0
	酪蛋白 Casein	200.0	261.7	261.7
	麦芽糖糊精 Maltodextrin	132.0	163.6	163.6
	蔗糖 Sucrose	100.0	89.8	89.8
	豆油 Soybean oil	70.0	32.7	32.7
	猪油 Lard	0	320.6	273.7
	纤维素 Cellulose	50.0	65.4	65.4
	混合矿物质 Mineral Mix	35.0	45.8	45.8
	混合维生素 Vitamin Mix	10.0	13.1	13.1
	L-胱氨酸 L-cystine	3.0	3.9	3.9
	氯化胆碱 Choline chloride	2.5	3.3	3.3
	鱼油 Fish Oil	0	0	50.0
	合计 Total	1 000.0	999.9	1 003.0
营养成分及质量分数/% Nutrient and content	蛋白 Protein	17.9	26.2	26.2
	脂肪 Fat	7.0	34.9	34.9
	碳水化合物 Carbohydrate	64.4	26.3	26.3
总能/(kJ·g ⁻¹) Total energy		15.07	21.93	21.93

小鼠进行灌胃, 4 h 后进行小鼠上颌采血 100~150 μL, 将血液避光室温静置 30 min, 4 ℃、3 000 r/min 离心取血清, 然后根据等比稀释做标准曲线, 将血清和 HBSS 缓冲液以 1:4 的体积比加入酶标板内, 测定 $D_{517\text{ nm}}$, 计算血清中荧光葡聚糖的质量浓度。

1.3.2 HE 染色和 PAS 染色 剪取 1 cm 左右的小鼠肠段, 放在 40 g/L 的多聚甲醛中固定 24~36 h, 脱水之后用石蜡进行包埋。然后切片 (5 μm 厚)、贴片、烘片, 酒精脱蜡, 进行 HE 染色^[15], 在显微镜中观察染色效果, 并选 3 个以上不同的视野, 记录每个视野里每根绒毛高度 (l_v) 和隐窝深度 (d_c), 计算绒毛高度与隐窝深度比值 (l_v/d_c)。

PAS 染色^[16] 样品采集与保存同 HE 染色, 在显微镜中观察染色效果, 并选 3 以上个不同的视野, 记录每个视野里每根绒毛上杯状细胞的数量。

1.3.3 Western blot 检测紧密连接蛋白表达 使用含 1 mmol/L 蛋白酶抑制剂 (Phenyl methyl sulfonyl fluoride, PMSF) 的放射免疫沉淀法 (Radioimmuno-precipitation assay, RIPA) 裂解液裂解小鼠空肠和回肠黏膜样品, 离心取上清, 根据二喹啉甲酸 (Bicinchoninic acid, BCA) 法测定蛋白浓度。取等量样品, 利用 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 转

聚偏二氟乙烯膜 (Polyvinylidene fluoride, PVDF)。50 g/L 脱脂奶粉室温孵育膜 2 h。然后取 1 μL 的 ZO-1、OCC、Claudin-1 和 β -actin 等一抗, 分别加入 2 000、500、500 和 5 000 μL 的缓冲溶液稀释, 进行膜孵育一抗, 4 ℃ 条件下过夜。室温孵育二抗 90 min, 电化学发光 (Electrochemiluminescence, ECL) 显色、曝光。保存图片, 利用 Image J 软件统计条带灰度。

1.3.4 实时荧光定量 PCR 检测炎症因子表达 提取小鼠空肠和回肠黏膜组织 RNA, 反转录合成 cDNA, 利用实时荧光定量 PCR 检测促炎因子 $IL-8$ 、 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 和 $IL-1\beta$ 和抗炎因子 $IL-10$ 的 mRNA 表达。引物序列及产物长度见表 2。

1.3.5 能量排出检测 收集 1 周内小鼠排出的粪便, 烘干、称质量, 将粪便研磨粉碎, 利用氧弹式测热计 C200 测定粪便的能值。1 周内小鼠能量排出 (kJ)=粪便能值 (kJ/g)×粪便质量 (g)。

1.4 统计分析

试验数据结果用平均值和标准误表示。利用 SigmaPlot 12.5 软件, 采用单因素方差分析 (One-way ANOVA) 对各组均值之间的差异进行分析, 采用 Duncan's 法进行多组数据之间的比较。

表 2 小鼠炎症因子引物序列

Table 2 Sequences for primers of mouse inflammation factors

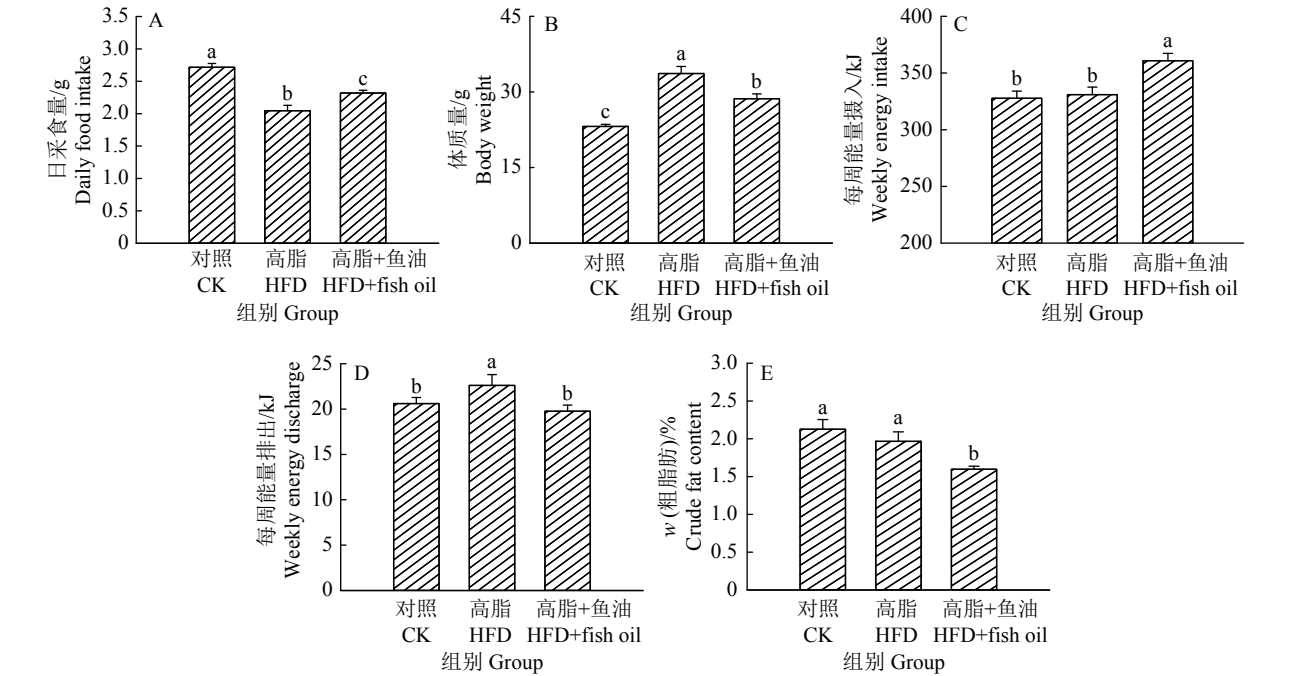
基因	引物序列(5'→3')	产物长度/bp
Gene	Primer sequence	Product length
<i>IL-1β</i>	F: TCTCTGGCCTTGAACATAGTCT R: CAAAGCCATCAGTGAACATCA	145
<i>IL-6</i>	F: TACCACTCCCAACAGACCTG R: CAAGTGCATCATCGTTGTTCA	135
<i>IL-8</i>	F: CACCCTCTGTACCTGCTCAA R: ATGGCGCTGAGAAGACTTGGT	101
<i>IL-10</i>	F: CGGGAAGACAATAACTGCACCC R: CAAAGCCATCAGTGACCTAATCA	130
<i>TNF-α</i>	F: AGGCACTCCCCAAAAGATG R: CAAAGCCATCAGTGACCTAATCA	145
<i>β-actin</i>	F: TCTCTGTCCTTGAACATAGTCT R: CAAAGCCATCAGTGACCTAATCA	142

2 结果与分析

2.1 日粮添加鱼油对小鼠生长性状的影响

与对照组相比, 高脂组的小鼠采食量显著降低、体质量显著升高; 与高脂组相比, 高脂+鱼油组的小鼠采食量显著升高、体质量显著降低 ($P<0.05$)

(图 1A、1B)。在能量摄入和排出方面, 与高脂组相比, 高脂+鱼油组的小鼠能量摄入显著升高、能量排出显著减少 (图 1C、1D)。同时, 高脂+鱼油显著降低了粪便中粗脂肪的含量 (图 1E)。



各图中, 柱子上的不同小写字母表示差异显著 ($P<0.05$, Duncan's 法)
In each graph, different lowercase letters on bars indicate significant differences ($P<0.05$, Duncan's method)

图 1 日粮添加鱼油对小鼠生长性状的影响

Fig. 1 Effect of dietary supplementation of fish oil on mouse growth

2.2 日粮添加鱼油对小鼠肠道形态的影响

小鼠肠道 HE 染色如图 2 所示, 与对照组相比, 高脂组肠道绒毛明显变短, 而添加鱼油可改善高脂对绒毛造成的损伤。绒毛高度与隐窝深度比值

(l_v/d_c) 统计结果如图 3 所示, 与对照组相比, 高脂组空肠和回肠的 l_v/d_c 分别降低了 13.8% 和 19.2%, 差异显著; 与高脂组相比, 高脂+鱼油组空肠和回肠的 l_v/d_c 分别提高了 43.1% 和 67.5%, 差异显著。

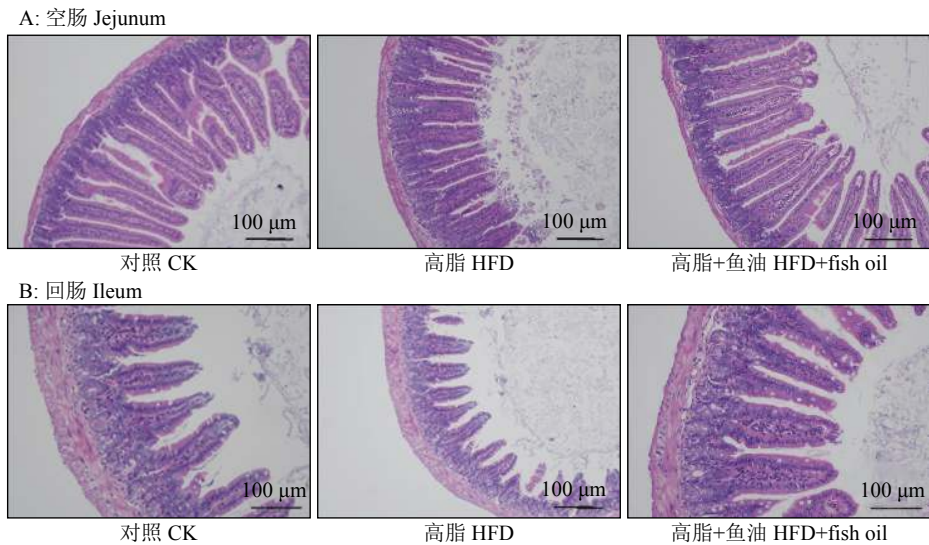
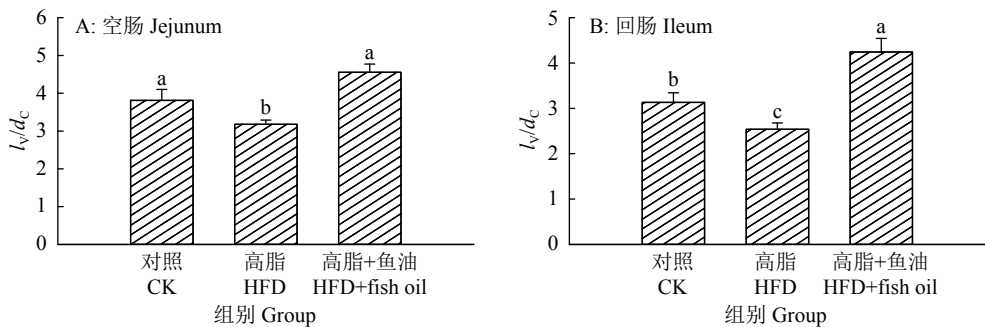


图 2 日粮添加鱼油对小鼠空肠和回肠绒毛形态的影响

Fig. 2 Effect of dietary supplementation of fish oil on the villus morphology of mouse jejunum and ileum



各图中, 柱子上方的不同小写字母表示差异显著 ($P<0.05$, Duncan's 法)
In each graph, different lowercase letters on bars indicate significant differences ($P<0.05$, Duncan's method)

图 3 日粮添加鱼油对小鼠空肠和回肠的绒毛高度与隐窝深比值 (l_v/d_c) 的影响

Fig. 3 Effect of dietary supplementation of fish oil on the ratio of villus length to crypt depth (l_v/d_c) in mouse jejunum and ileum

2.3 日粮添加鱼油对小鼠肠道杯状细胞数量的影响

PAS 染色结果如图 4 所示。与对照组相比, 高

脂组小鼠回肠杯状细胞数量减少了 14.2%, 差异显著; 与高脂组相比, 高脂+鱼油组的杯状细胞数量增加了 16.7%, 差异显著 (图 5)。

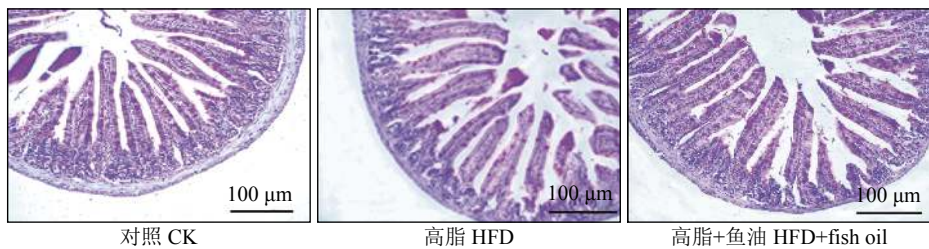


图 4 小鼠回肠 PAS 染色图

Fig. 4 PAS staining of mouse ileum

2.4 日粮添加鱼油对小鼠肠道通透性的影响

如图 6 所示, 与对照组相比, 高脂组的小鼠血清中荧光葡聚糖和内毒素质量浓度分别升高了 50.3% 和 82.0%, 差异显著; 与高脂组相比, 高脂+鱼油组血清中荧光葡聚糖和内毒素质量浓度分别降低了

34.3% 和 50.4%, 差异显著。以上结果表明, 鱼油可逆转高脂导致的小鼠肠道通透性的增加。

2.5 日粮添加鱼油对小鼠肠道紧密连接蛋白表达的影响

如图 7 和图 8 所示, 与对照组相比, 高脂组小

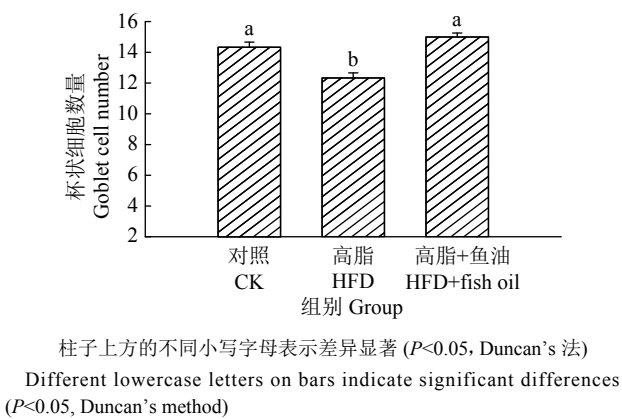


图 5 日粮添加鱼油对小鼠回肠杯状细胞数量的影响
Fig. 5 Effect of dietary supplementation of fish oil on goblet cell number in mouse ileum

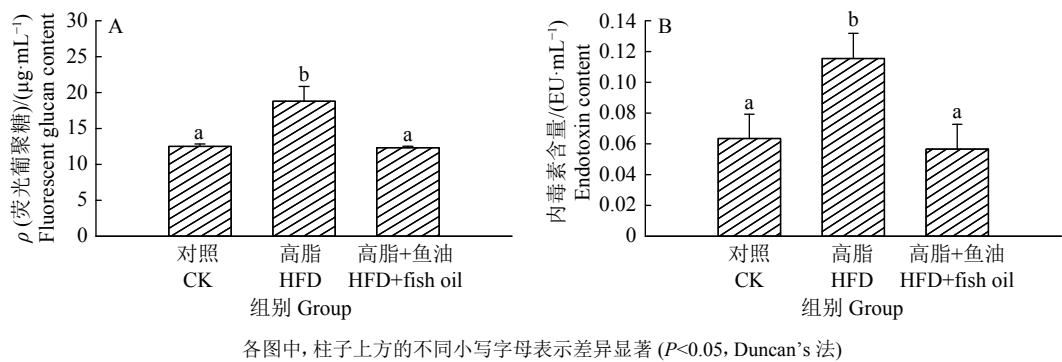


图 6 日粮添加鱼油对小鼠血清中荧光葡聚糖和内毒素含量的影响
Fig. 6 Effects of dietary supplementation of fish oil on fluorescent glucan and endotoxin contents in mouse serum

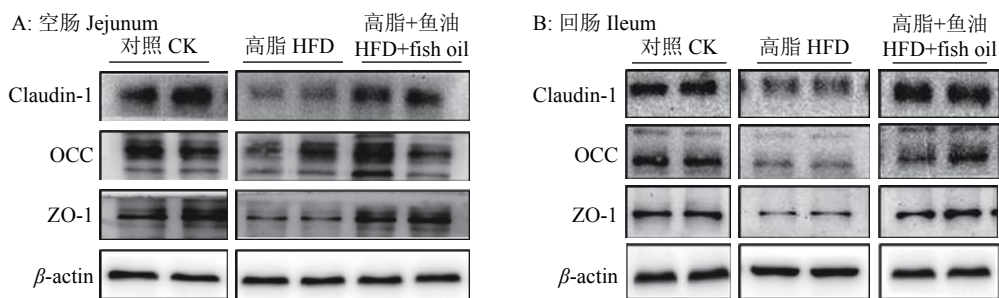


图 7 小鼠空肠和回肠紧密连接蛋白的 Western blot 检测结果
Fig. 7 Western blot results of tight junction proteins in mouse jejunum and ileum

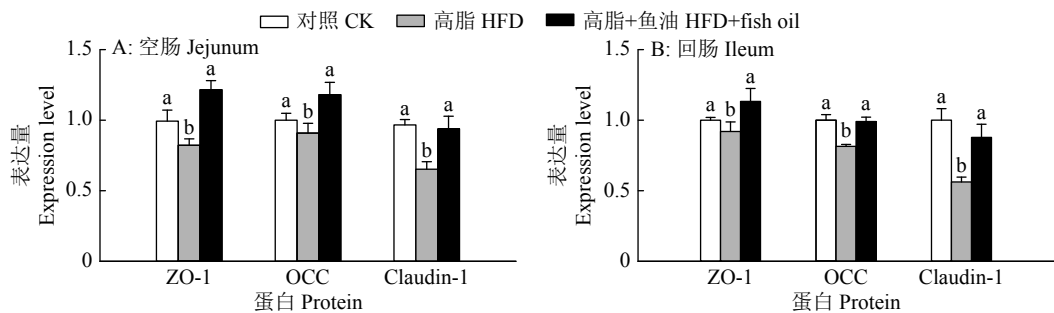


图 8 日粮添加鱼油对小鼠空肠和回肠紧密连接蛋白表达的影响
Fig. 8 Effect of dietary supplementation of fish oil on the expression of tight junction protein in mouse jejunum and ileum

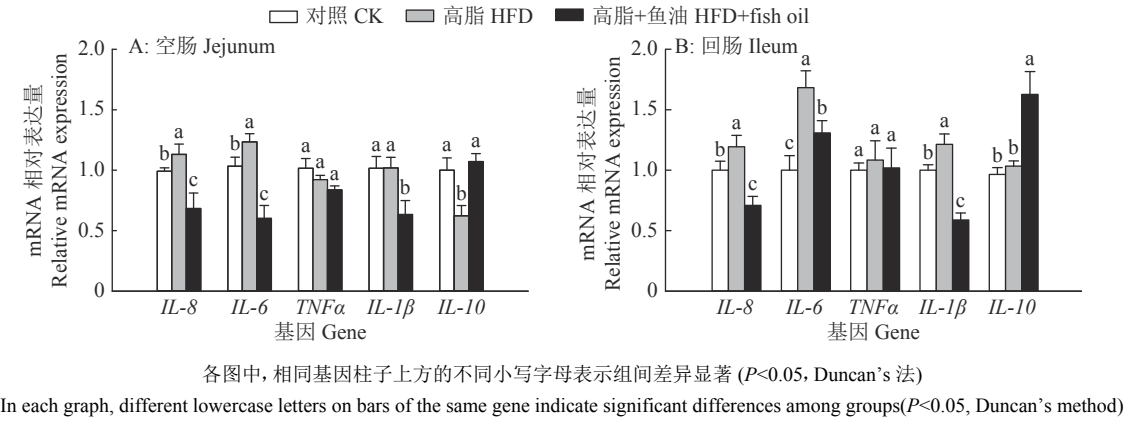


图9 日粮添加鱼油对小鼠空肠和回肠炎症因子表达的影响

Fig. 9 Effect of dietary supplementation of fish oil on the expression of inflammatory factor in mouse jejunum and ileum

3 讨论与结论

3.1 日粮添加鱼油对高脂饲喂小鼠的生长性能及营养物质吸收的影响

有文献报道,在高脂饮食诱导的小鼠肥胖试验中,鱼油可以显著降低高脂日粮诱导的小鼠肥胖效应^[17]。本试验研究结果发现,与高脂组相比,日粮添加鱼油能显著降低高脂引起的小鼠体质量的增加,同时能显著提高小鼠的能量摄入、降低能量排出和粪便中粗脂肪的含量,提示鱼油可促进营养物质的吸收。此外,鱼油可在提高小鼠的能量摄入同时显著降低体质量,这可能与鱼油促进动物运动和增加能量代谢有关。

3.2 日粮添加鱼油对高脂饲喂小鼠肠道形态及黏膜屏障的影响

鱼油主要成分为EPA和DHA,可通过降低 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)的表达保护肠道屏障的完整性。有文献报道,在高脂日粮诱导的小鼠肥胖试验中,高脂可导致肠道形态的破坏^[4,18]。在本试验中,HE染色结果显示,高脂日粮显著降低肠道绒毛高度与隐窝深的比值(l_v/d_c),而高脂日粮添加鱼油能显著提高肠道 l_v/d_c 。这与鱼油能够增加营养物质吸收的结果是相一致的。此外有报道称,高脂可导致小鼠肠道内杯状细胞数量减少、肠道黏液屏障损坏^[19]。与该报道结果一致,本试验研究发现高脂日粮能够减少小鼠肠道杯状细胞数量,而高脂+鱼油组则较高脂组的肠绒毛上杯状细胞的数量显著增加。以上结果提示,鱼油能够改善高脂导致的肠道绒毛形态与黏液屏障的损伤。

3.3 日粮添加鱼油对高脂饲喂小鼠肠道通透性及紧密连接蛋白的影响

有报道指出,高脂与肠道通透性增加密切相

关,高脂日粮可导致脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)在循环系统中增加,改变肠道通透性^[20]。本研究发现,高脂日粮显著提高血清中荧光葡聚糖和内毒素的水平,说明高脂增加了小鼠肠道的通透性。而高脂添加鱼油可逆转高脂导致的小鼠肠道通透性的增加。此外,与肠道通透性的结果相一致,我们的结果显示,高脂日粮显著降低紧密连接蛋白Occludin、ZO-1和Claudin-1的表达,而高脂添加鱼油能显著增加紧密连接蛋白的表达。以上结果表明,鱼油可缓解或改善由高脂引起的肠道紧密连接屏障的损伤。

3.4 日粮添加鱼油对高脂饲喂小鼠肠道炎症的影响

研究显示,过多脂肪沉积可诱导肠腔内LPS水平升高,导致肠道微生态平衡失调,激活Toll样受体(Toll-like receptor 4, TLR4)和NOD样受体蛋白(Nucleotide binding oligomerization domain, NOD)炎症信号通路^[21],引发动物的肠道产生炎症,改变肠道形态结构,增加肠道通透性,进而影响肠道健康^[22]。与基础日粮相比,饲喂高脂日粮4周以后,血清中的LPS水平增加,进而引起全身性的炎症反应^[23]。为了证实鱼油是否能降低肠道炎症反应,本研究检测了小鼠肠道中炎症因子的表达,结果发现,高脂日粮可增强小鼠肠道中炎症反应,破坏屏障功能,而添加鱼油则显著降低促炎因子IL-8、IL-6和IL-1 β 的表达,增加抗炎因子IL-10的表达,提示鱼油可改善高脂造成的肠道炎症反应。

综上所述,高脂日粮可导致小鼠肠道屏障功能损伤和肠道炎症反应,而高脂+鱼油可改善高脂造成的屏障功能损伤,该过程可能与鱼油降低肠道炎症有关。以上研究结果揭示了鱼油对高脂日粮导致的小鼠肠道屏障功能损伤的改善作用,为鱼油在提高动物肠道屏障功能和肠道健康中的应用提供理论基础和试验依据。

参考文献:

- [1] 彭凯, 吴薇, 龙蕾, 等. 断奶仔猪的腹泻研究进展[J]. 饲料研究, 2015(13): 10-15.
- [2] JI Y, SAKATA Y, TSO P. Nutrient-induced inflammation in the intestine[J]. *Curr Opin Clin Nutr*, 2011, 14(4): 315-321.
- [3] DONG L, ZHANG Y, YANG L, et al. Effects of a high-fat diet on adipose tissue CD8+ T cells in young vs adult mice[J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 1944-1958.
- [4] CREMONINI E, WANG Z W, BETTAIEB A, et al. (-)-Epicatechin protects the intestinal barrier from high fat diet-induced permeabilization: Implications for steatosis and insulin resistance[J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 588-599.
- [5] HAMILTON M K, BOUDRY G, LEMAY D G, et al. Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent[J]. *Am J Physiol-Gastr L*, 2015, 308(10): G840-G851.
- [6] DING S L, CHI M M, SCULL B P, et al. High-fat diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12191.
- [7] PETERSON L W, ARTIS D. Intestinal epithelial cells: Regulators of barrier function and immune homeostasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 141-153.
- [8] BENÍTEZ-PÁEZ A, GÓMEZ DEL PULGAR E M, KJØLBÆK L, et al. Impact of dietary fiber and fat on gut microbiota re-modeling and metabolic health[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2016, 57: 201-212.
- [9] MUHLROTH A, LI K S, RØKKE G, et al. Pathways of lipid metabolism in marine algae, co-expression network, bottlenecks and candidate genes for enhanced production of EPA and DHA in species of chromista[J]. *Mar Drugs*, 2013, 11(11): 4662-4697.
- [10] 左正三, 郭东升, 纪晓俊, 等. 肠道中多不饱和脂肪酸及其衍生物研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2018, 38(11): 66-75.
- [11] 李启艳, 谢强胜, 刁飞燕, 等. 鱼油的化学成分及其药理活性研究进展[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(7): 1157-1161.
- [12] MORI T A, BEILIN L J. Omega-3 fatty acids and inflammation[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, 6(6): 461-467.
- [13] TONTONNOZ P, SPIEGELMAN B M. Fat and beyond: The diverse biology of PPAR γ [J]. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77(1): 289-312.
- [14] 龙烁, 王浩, 武书庚, 等. 二十二碳六烯酸的生理学功能及其在家禽生产中的应用[J]. *动物营养学报*, 2017, 29(4): 1101-1109.
- [15] 唐军旺, 方倩倩, 邵荣益, 等. 不同油脂对填饲期朗德鹅生产性能、血清指标及肝脏脂肪酸组成的影响[J]. *动物营养学报*, 2018, 30(7): 2550-2560.
- [16] 银忠. 地衣芽孢杆菌对菌群失调大鼠肠道微生态、黏膜结构和免疫细胞的影响[D]. 武汉: 华中农业大学, 2009.
- [17] HASAN A U, OHMORI K, KONISHI K, et al. Eicosapentaenoic acid upregulates VEGF-A through both GPR120 and PPAR γ mediated pathways in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 406: 10-18.
- [18] 贺显晶, 孙东波, 武瑞. 鱼油对断奶 SD 大鼠生产性能、脏器指数及肠道形态的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2011(9): 144-146.
- [19] 张智, 单庆文, 王琳琳, 等. 培菲康对高脂饮食诱导脂肪肝病大鼠肠黏膜屏障的保护作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(2): 130-137.
- [20] MOREIRA A P B, TEXEIRA T F S, FERREIRA A B, et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia[J]. *Br J Nutr*, 2012, 108(5): 801-809.
- [21] TAKAHASHI Y, ISUZUGAWA K, MURASE Y, et al. Up-regulation of NOD1 and NOD2 through TLR4 and TNF- α in LPS-treated murine macrophages[J]. *J Vet Med Sci*, 2006, 68(5): 471-478.
- [22] GREGOR M F, HOTAMISLIGIL G S. Inflammatory mechanisms in obesity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29(1): 415-445.
- [23] GEURTS L, NEYRINCK A M, DELZENNE N M, et al. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: Novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics[J]. *Benef Microbes*, 2014, 5(1): 3-17.

【责任编辑 庄 延】