

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.01.004

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191101.1323.003.html>(2019-11-04)

蝇蛆制品对衰老小鼠肠道菌群调节作用的研究^{*}

张 浩¹, 宋 杨², 黄贤威², 魏 洪^{2△}

(贵州医科大学:1. 临床医学院;2. 基础医学院基础医学国家级实验教学中心

感染与免疫学实验室, 贵阳 550025)

[摘要] **目的** 探讨经药渣饲养的蝇蛆制品对衰老模型小鼠肠道菌群的影响。**方法** 将 48 只小鼠分为蝇蛆低、中、高剂量组、空白对照组、衰老对照组、金双歧对照组, 灌胃 30 d 后处死, 对小鼠肠道内容物进行细菌培养, 采用琼脂板计数法及生化鉴定检测小鼠肠道内菌群的变化, 通过病理组织切片观察小鼠空肠、回肠病理变化。**结果** 各组双歧杆菌、乳酸杆菌数量比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。蝇蛆低、中、高剂量组肠球菌与肠杆菌数量均高于金双歧对照组, 而低于衰老对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中蝇蛆低剂量组肠球菌、肠杆菌的数量低于蝇蛆中、高剂量组。空白对照组及衰老对照组小鼠回肠病理切片发现有炎性渗出与组织坏死, 而蝇蛆低剂量组发现杯状细胞增生, 淋巴组织丰富。小鼠空肠病理切片未见明显异常。**结论** 经药渣饲养的蝇蛆制品可干预衰老小鼠的肠道菌群, 起到类似肠道调节剂的作用。

[关键词] 蝇蛆; 衰老小鼠; 胃肠道微生物组; 调节作用

[中图法分类号] R378.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)01-0018-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Study on the regulating effect on aging model mice of intestinal flora of larva fed by herb residues^{*}

ZHANG Hao¹, SONG Yang², HUANG Xianwei², WEI Hong^{2△}

(1. Clinical Medical College; 2. National Demonstration Center for Experimental Basic Medicine Education, Basic Medical College, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of medical-dreg-fed and pulverized maggot on the gut flora of aging mice. **Methods** Forty-eight mice were divided into the low-, medium-, high-does pulverized maggot groups and the blank, aging, bifidobacterium control groups, respectively. All samples received euthanasia after 30 days' treatment. The changes in intestinal contents in mice were determined by plate count agar and biochemical identification. The pathological variations of jejunum and ileum were performed by pathological tissue section. **Results** There was no significant difference in the number of Bifidobacteria and Lactobacillus in each group ($P > 0.05$). The number of Enterococcus and Enterobacter in the low-, medium-, high-does pulverized maggot groups was higher than that of the bifidobacterium control group, but lower than that of the aging control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), while the number of Enterococcus and Enterobacter of the low-dose pulverized maggot group was lower than that of the medium-, high-does pulverized maggot groups. The exudative inflammation and necrotic tissue from the ileum biopsies were shown both in the blank and aging control groups, moreover, the low-dose pulverized maggot group demonstrated proliferative goblet cells and abundant lymphoid tissue. However, there was no obvious abnormality in the jejunal biopsies of mice. **Conclusion** The medical-dreg-fed and pulverized maggot can intervene the gut flora of aging mice, which produces the same effects as the intestinal regulators available in the market.

[Key words] fly maggot; aging mice; gastrointestinal microbiome; regulating effect

^{*} 基金项目: 贵州省高等学校教学内容与课程体系改革项目(2018520057); 教育部高校大学生创新创业训练计划项目(201610660036、201710660009、201710660030、201810660013); 贵州省优秀科技教育人才省长基金项目(黔省专合字 201245 号); 贵州省研究生教育教学改革重点课题[2015(6031)]; 贵州医科大学教改项目(2016025、WLKC2017、WK2017)。

作者简介: 张浩(1994—), 在读硕士研究生, 主要从事微生物生态与肿瘤疾病研究。△ 通信作者, E-mail: hongweitian-2001@163.com。

近年来关于对家蝇及其幼虫的研究证明其蕴含丰富的抗菌肽、抗肿瘤肽、壳聚糖、多种微量元素、氨基酸、维生素、不饱和脂肪酸和必需脂肪酸等有益物质^[1-4],特别是抗菌肽具有广谱抑菌性,对革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌均有杀伤作用^[5-6]。夏冰天等^[7-8]发现运用苗药头花蓼药渣饲养的蝇蛆幼虫具有的营养价值较高,其活性成分具有提高免疫力、抗菌和调理机体功能等作用,但其抗菌作用机制并不清晰,本课题组将药渣饲养的蝇蛆幼虫干燥制成蝇蛆粉,将其作为调节剂对衰老小鼠灌胃,观察小鼠肠道菌群的变化,进一步了解经药渣饲养后的蝇蛆制品是否可以作为牲畜饲养中抗菌药物的代替品,探索能否将蝇蛆通过深加工制成肠道菌群调节剂提供重要的实验数据和理论依据,现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 实验动物

48 只昆明种小鼠,平均体质量(32±2)g,雌雄各 24 只,由贵州医科大学动物实验中心提供,合格证号:SCXK(黔)2012-0001。

1.1.2 试剂

D-半乳糖,批号 4304020140,购于澳大利亚 GENVIEW 公司;金双歧(双歧杆菌乳酸杆菌三联活菌片),批号 201605104,购于内蒙古双奇药业股份有限公司;伊红美蓝琼脂培养基(EMB),批号 140606,购于上海博微生物科技有限公司;乳酸细菌培养基(MRS),批号 130930,购于上海博微生物科技有限公司;克式双糖铁琼脂(KIA),批号 060615,购于上海博微生物科技有限公司;营养琼脂培养基,批号 050110,购于上海蓝季科技发展有限公司;生化反应鉴定管(biochemical identification, BI),批号 J200,购于杭州微生物试剂有限公司。蝇蛆种蝇为贵州医科大学寄生虫学教研室提供,饲养于实验室中饲养传代;头花蓼药渣为贵州威门制药厂提供。

1.2 方 法

1.2.1 蝇蛆的饲养及蝇蛆粉的制备

蝇蛆成虫饲料按头花蓼药渣:麦麸比例为 4:6 混合饲养,放置于 37℃ 传代实验室环境下培养,每日更换饮水并按时松土,饲料含水量约 60%。饲养条件:温度 28℃,湿度 70%~90%,光照 16 h。分离 3 d 龄幼虫,在 100℃ 沸腾热水中迅速烫死,平摊到烘干板与不锈钢立式电热干燥箱 80℃ 下干燥过夜,烘干后用研磨器研磨成粉,低温储存备用。

1.2.2 动物模型的制备及分组

48 只小鼠分为 6 组:蝇蛆高剂量组、蝇蛆中剂量组、蝇蛆低剂量组、空白对照组、衰老对照组、金双歧对照组,每组 8 只,除空白对照组外其余各组小鼠在

颈背部皮下注射 D-半乳糖 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹,空白对照组颈背部皮下注射等量灭菌生理盐水制备动物模型。造模 1 周后,对蝇蛆高、中、低剂量组进行灌胃喂药 6、4、2 g·kg⁻¹·d⁻¹ 蝇蛆粉与生理盐水配成的溶液,空白对照组及衰老对照组灌胃等量生理盐水 0.1 mL/d,金双歧对照组灌胃金双歧与生理盐水混合溶液 0.1 mL/d(浓度 0.26 g/kg)。

1.2.3 小鼠体质量变化统计

从饲养开始至处死小鼠,记录并比较小鼠的体质量变化。

1.2.4 小鼠肠道菌群的检测

第 30 天停止衰老小鼠灌胃,将小鼠断颈处死并在无菌环境下将小鼠解剖,取盲肠内容物 0.1~0.2 g,装入无菌带塞小瓶内,加入灭菌生理盐水 1 mL,稀释 10 倍,将小瓶置于振荡器上充分振荡 5 min,制成均匀悬液,依次进行连续 10 倍稀释法(1×10⁻⁸~1×10⁻¹)。双歧杆菌、乳酸杆菌稀释度为 1×10⁻⁶~1×10⁻⁴,肠球菌、肠杆菌稀释度为 1×10⁻⁸~1×10⁻⁶,接种于 EMB 培养基(肠球菌与肠杆菌)和 MRS 培养基(双歧杆菌与乳酸杆菌)中,用移液管取 50 μL 于培养基表面。用涂布棒均匀涂布后,EMB 培养基放入恒温培养箱,MRS 培养基放入厌氧培养箱,培养基在 37℃ 环境下培养 24~48 h,每个稀释度设 1 个重复。

1.2.5 肉眼观察肠道细菌培养的生长情况

在培养基中用接种针挑选具有代表性且生长数量最多的 11 个菌落进行细菌计数,观察菌落的大小、颜色、凸起程度、表面形态等特征。

1.2.6 肠道细菌形态学检验及生化反应鉴定

通过对挑选的 11 个菌落进行初步分类,挑选菌落穿刺接种于双糖铁培养基,采用肠道典型生化反应实验(单糖发酵:肌醇、明胶、山梨醇、卫矛醇、葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖、乳糖、蔗糖、棉子糖;氨基酸反应:鸟氨酸、赖氨酸、枸橼酸、丙二酸;醇发酵:卫矛醇、肌醇、甘露醇、山梨醇、精氨酸、苯丙氨酸;硫化氢反应;脲酶实验)进行细菌鉴定。

1.2.7 肠道组织的病理检测

用组织切片技术将小鼠回肠与空肠组织进行切片和苏木素-伊红(HE)染色后观察形态特征。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 干预前后小鼠体质量变化

干预后各组小鼠体质量均增加,但与干预前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 肠道菌群的变化

各组双歧杆菌、乳酸杆菌数量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。蝇蛆低、中、高剂量组肠球菌与肠杆菌数量均高于金双歧对照组,而低于衰老对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其中蝇蛆低剂量组肠球菌、肠杆菌的数量低于蝇蛆中、高剂量组,见表 2。

表 1 干预前后小鼠体质量变化($n=8, \bar{x} \pm s, \text{kg}$)

组别	干预前	干预后
蝇蛆低剂量组	34.15±3.51	35.10±2.16
蝇蛆中剂量组	33.72±2.35	34.94±2.61
蝇蛆高剂量组	33.60±3.15	35.97±2.98
空白对照组	34.21±2.16	35.90±3.31
衰老对照组	32.18±2.29	33.65±3.41
金双歧对照组	33.43±2.29	36.55±2.13

2.3 细菌的形态学特征

经过形态学鉴定分析,根据革兰染色形态结果,初步推测 1、2、5、7、9、10、11 为杆菌,3、4、6、8 号为球

菌,见表 3。

2.4 肠道菌群的生化鉴定

根据双糖铁培养基上下层颜色,动力、气体的有无,以及生化反应鉴定管的数据,初步推测 1、2、3、4、6、8 号为沙门菌,5 号为铜绿假单胞菌,7 号为伤寒杆菌、9 号为大肠埃希菌,10、11 号均含双歧杆菌和乳酸杆菌,见表 4。

2.5 肠道组织的病理特征

空白对照组小鼠回肠组织中组织绒毛短,呈锥形。蝇蛆低剂量组杯状细胞较多,固有层淋巴组织丰富,部分穿过黏膜肌层,达到黏膜下层。衰老对照组肠组织向肠腔呈圆顶状隆起,该处绒毛少而短,甚至无绒毛。但空白对照组、衰老对照组及蝇蛆低、中、高剂量组均出现一定程度的炎性渗出与坏死。观察 6 组小鼠空肠组织,绒毛较多呈长指状,杯状细胞较多,固有层有较多孤立淋巴小结,黏膜下层无腺体,见图 1、2。

表 2 小鼠肠道菌群的数量比较($n=8, \bar{x} \pm s, \text{CFU/g}$)

组别	肠球菌	肠杆菌	双歧杆菌	乳酸杆菌
蝇蛆低剂量组	34.37±16.17	15.22±6.95	7.13±0.27	7.07±0.19
蝇蛆中剂量组	39.61±14.97	25.26±9.60	7.10±0.17	7.21±0.24
蝇蛆高剂量组	61.37±11.00	36.37±11.91	7.14±0.19	7.12±0.20
空白对照组	32.41±8.38	69.36±9.48	6.92±0.15	7.10±0.23
衰老对照组	111.76±23.35 ^a	47.03±15.16 ^a	7.22±0.31	6.92±0.12
金双歧对照组	6.41±4.83 ^a	0.21±0.12 ^a	7.22±0.17	7.36±0.07

^a $P<0.05$,与蝇蛆低、中、高剂量组比较。

表 3 具有代表性的菌落的基本形态及革兰染色结果

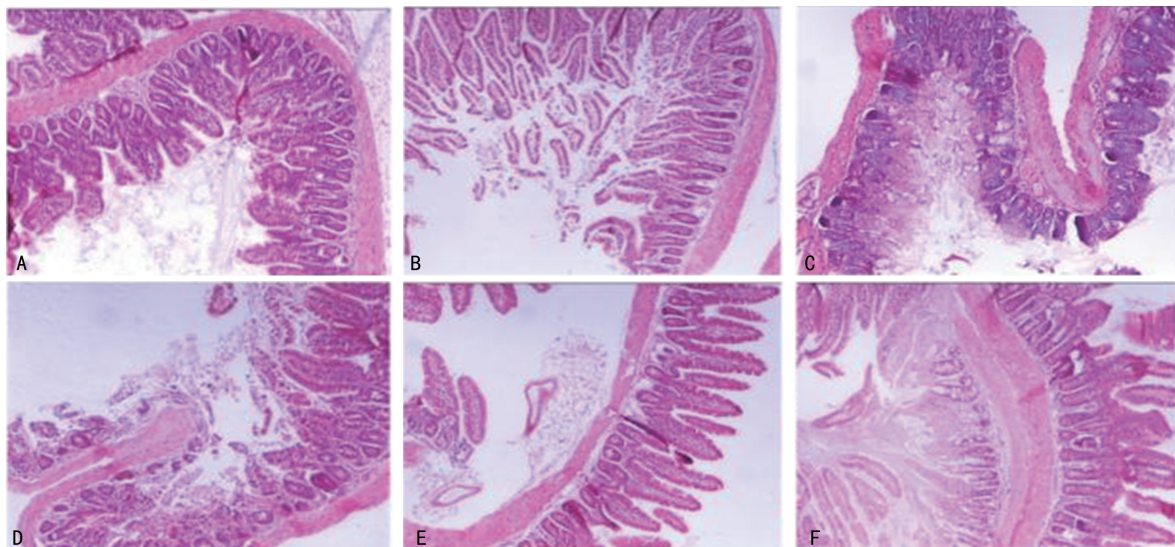
编号	来源	大小	形状	颜色	边缘	透明度	湿/干	凸/凹	形态	革兰染色	排列
1	空白对照组	2 mm	同心圆	内黑外乳	整齐	不透明	湿润	凸	杆状	阴性	不规则
2	空白对照组	3 mm	圆	粉色	整齐	半透明	湿润	凸	短杆	阴性	不规则
3	蝇蛆中剂量组	<1 mm	点状	粉色	整齐	不透明	湿润	凸	球状	阴性	不规则
4	蝇蛆低剂量组	2 mm	同心圆	内红外乳	整齐	不透明	湿润	凸	球状	阴性	不规则
5	衰老对照组	<1 mm	针尖	淡紫色	整齐	半透明	湿润	凸	短杆	阴性	不规则
6	蝇蛆高剂量组	6 mm	同心圆	半红半黑外乳	整齐	透明	湿润	凸	球状	阳性	不规则
7	金双歧对照组	<1 mm	针尖	黑色	内黑外透	半透明	湿润	凸	杆状	阳性	规则
8	金双歧对照组	9 mm	圆	内黑外乳	整齐	不透明	湿润	凸	球状	阳性	不规则
9	金双歧对照组	4 mm	圆	黑色	整齐	不透明	湿润	凸	杆、球状	阳性	不规则
10	金双歧对照组	4 mm	圆	黄色	整齐	不透明	湿润	凸	杆、球状	±	规则
11	金双歧对照组	4 mm	圆	黄色	整齐	半透明	湿润	凸	杆、球状	±	不规则

表 4 具有代表性的菌落的生化鉴定结果

项目	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
来源	空白对照组	空白对照组	蝇蛆中剂量组	蝇蛆低剂量组	衰老对照组	蝇蛆高剂量组	金双歧对照组	金双歧对照组	金双歧对照组	金双歧对照组	金双歧对照组
肌醇	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-
明胶	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
山梨醇	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
卫矛醇	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
葡萄糖	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+

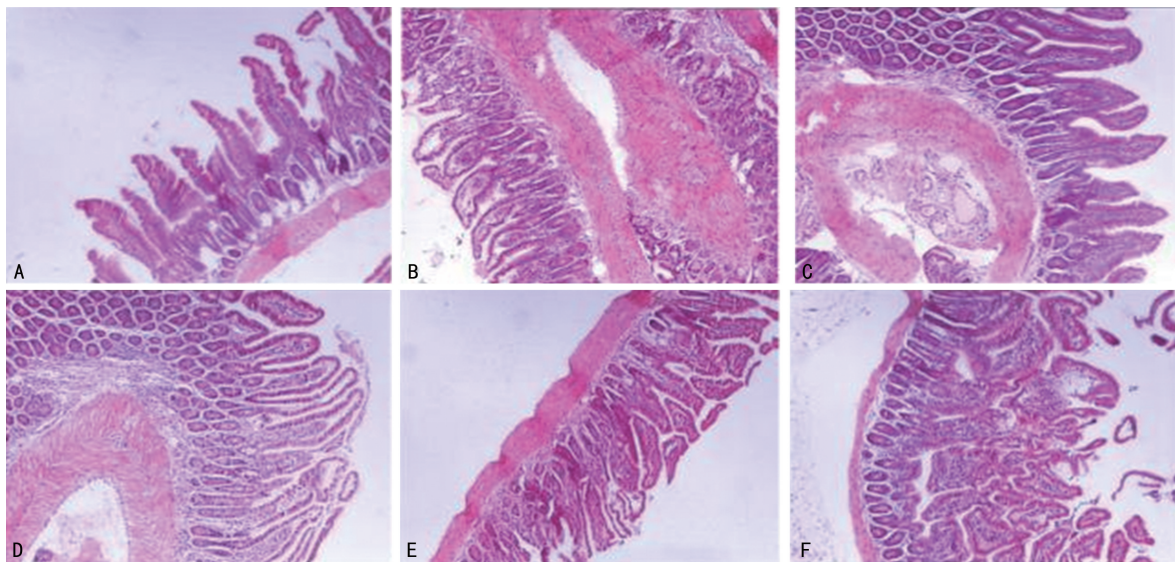
续表 4 具有代表性的菌落的生化鉴定结果

项目	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
来源	空白对照组	空白对照组	蝇蛆中剂量组	蝇蛆低剂量组	衰老对照组	蝇蛆高剂量组	金双歧对照组	金双歧对照组	金双歧对照组	金双歧对照组	金双歧对照组
鼠李糖	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-
阿拉伯糖	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-
乳糖	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
蔗糖	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
棉子糖	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-
赖氨酸	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
枸橼酸盐	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
丙二酸	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
甘露醇	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
精氨酸	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
苯丙氨酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
硫化氢	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
尿素	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
鸟氨酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



A: 蝇蛆低剂量组; B: 蝇蛆中剂量组; C: 蝇蛆高剂量组; D: 空白对照组; E: 衰老对照组; F: 金双歧对照组。

图 1 小鼠回肠组织病理切片 (HE 染色, ×100)



A: 蝇蛆低剂量组; B: 蝇蛆中剂量组; C: 蝇蛆高剂量组; D: 空白对照组; E: 衰老对照组; F: 金双歧对照组。

图 2 小鼠空肠组织病理切片 (HE 染色, ×100)

3 讨 论

人体的肠道中寄居的微生物总数高达 1×10^{14} 个,肠道菌群成为肠道中生物功能表达的主体^[9],肠道菌群失调与炎症性肠炎、胰岛素依赖型糖尿病、青少年肥胖症、中枢神经疾病的发生密切相关^[10-14]。临床实验证实可通过调节肠道菌群失衡,减少肠源性内毒素的产生,从而降低肝硬化患者肠源性内毒素血症的发生率进而改善肝脏功能,肠道菌群制剂作为肝硬化的辅助治疗有一定效果^[15]。肠道菌群通过参与体内能量代谢的途径来调节宿主脂代谢从而影响宿主能量平衡,因此肠道菌群结构失衡促进了动脉硬化的发生^[16]。肠道菌群在婴幼儿作为重要的免疫结构组成,起到一定的免疫防御作用,喘息患儿体内存在不同程度的肠道菌群失衡,通过调节患儿体内肠道菌群可作为一种辅助治疗方法^[17]。本课题组认为通过对肠道菌群的调节,能够在消化系统、心血管系统及肿瘤等疾病的治疗中起到很好的运用效果。

蝇蛆粉中丰富的抗菌肽、壳聚糖等可作为免疫制剂,能够抑制肠道有害菌群并改善肠道优势菌群的功能,尤其对大肠杆菌有明显的抑菌作用^[18],实验证明其对多种动物的肠道菌群有很好的调节作用,尤其对鸡的腹泻病治疗效果明显^[19-20]。本课题组通过大量学者对于蝇蛆在动物实验上取得的研究成果,探究药渣饲养的蝇蛆制品能否能够代替抗菌药物,在腹泻病等疾病中发现也能起到药效作用。

乳酸杆菌、双歧杆菌作为肠道内重要的益生菌,从实验中可知各组双歧杆菌、乳酸杆菌的数量比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),证明蝇蛆制品在小鼠体内并未影响以乳酸杆菌及双歧杆菌为主的益生菌生存。蝇蛆低、中、高剂量组肠球菌、肠杆菌数量低于衰老对照组,与空白对照组接近,但均高于金双歧对照组,证明蝇蛆制品可抑制肠道致病菌的增殖。考虑经药渣饲养制成的蝇蛆粉本质是高蛋白营养物质,灌喂小鼠后通过促进小鼠自身免疫而达到抗菌的效果;但中、高剂量的抑菌效果不明显,这可能与蛋白水平的不适宜导致吸收不理想进而影响抗菌效果有关。实验证明药渣饲养的蝇蛆制品会能在一定程度上抑制肠球菌的数目,对于衰老小鼠肠道能够起到一定的调节作用,与市售的双歧杆菌乳酸菌三联活菌片效果相似。

虽然该实验能够为蝇蛆应用于动物肠道菌群调节的开发提供一定的实验数据与重要参考,但从小鼠肠道组织切片中发现肠道的组织结构有炎性改变。究竟是蝇蛆体内的某种物质使衰老小鼠肠道菌群发生改变,还是由于蝇蛆粉的粗提取物中的蝇蛆壳造成衰老小鼠体内回肠组织发生损伤,仍需要进一步的研究探讨。

参考文献

- [1] 王鑫,曹贵方. 抗菌肽的功能及发展前景[J]. 安徽农学通报,2018,24(12):21-25.
- [2] 郭姗,赵瑞君,程璟霞. 抗菌肽对肝癌多药耐药细胞 Bel-7402/ADM 增殖和耐药性影响[J]. 中国公共卫生,2019,35(1):48-52.
- [3] 邢佳欣. 家蝇幼虫抗菌肽对肝癌 HepG2 细胞增殖及凋亡作用的研究[D]. 太原:山西医科大学,2017.
- [4] 张青,余以刚,王成,等. 蝇蛆营养成分分析及其蛋白提取工艺的研究[J]. 粮食与饲料工业,2017,40(3):33-37.
- [5] 王志涛,王旭东,刘玉,等. 蝇蛆抗菌肽的抑菌活性及其理化特性的探究[J]. 畜牧与兽医,2016,5(2):86-89.
- [6] 杨隆兵,国果,马慧玲,等. 家蝇抗菌肽 AMPs17 蛋白原核表达条件的优化及其抗真菌活性检测[J]. 中国生物工程杂志,2019,39(4):24-31.
- [7] 夏冰天,魏洪,梁文惠,等. 药渣饲养家蝇幼虫的营养成分研究[J]. 贵阳医学院学报,2016,41(1):60-62.
- [8] 夏冰天,魏洪,梁文惠,等. 药渣对家蝇幼虫生长发育和免疫功能的影响[J]. 医学动物防制,2015,32(12):1365-1367.
- [9] TOMASELLO G, BELLAVIA M, PALUMBO V D, et al. From gut microflora imbalance to mycobacteria infection: is there a relationship with chronic intestinal inflammatory diseases? [J]. Ann Ital Chir,2011,82(5):361-368.
- [10] 王凡,王宏娟,古同男,等. 肠道微生物与相关疾病的研究进展[J]. 重庆医学,2018,47(18):2487-2489.
- [11] 张永利,申妮. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群的变化特征[J]. 河北医药,2018,40(7):1054-1057.
- [12] 张洁,徐焱成,吴玉文,等. 肠道菌群与糖尿病[J]. 天津医药,2019,47(6):667-672.
- [13] RAYGAN F, OSTADMOHAMMADI V, ASEMI Z. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on mental health parameters and metabolic profiles in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Clin Nutr, 2019, 38(4):1594-1598.
- [14] 游超. 缺血性脑卒中患者肠道菌群紊乱与恢复及肠道菌群功能预测研究[D]. 广州:南方医科大学,2018.
- [15] 余姝丽. 肝硬化患者肠道菌群分(下转第 28 页)

- proves repeated restraint stress-induced depression-like behavior in mice by ameliorating neuronal apoptosis via regulating GLP-1R/AKT signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 676:19-26.
- [13] LIU H, ZHOU J, GU L, et al. The change of HCN1/HCN2 mRNA expression in peripheral nerve after chronic constriction injury induced neuropathy followed by pulsed electromagnetic field therapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 8(1):1110.
- [14] QIN T, FANG F, SONG M, et al. Umbelliferone reverses depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by attenuating neuronal apoptosis via regulating ROCK/Akt pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317:147-156.
- [15] CZARNY P, WIGNER P, GALECKI P, et al. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C):309-321.
- [16] EHRlich K B, ROSS K M, CHEN E, et al. Testing the biological embedding hypothesis: Is early life adversity associated with a later proinflammatory phenotype? [J]. *Dev Psychopathol*, 2016, 28(4pt2):1273-1283.
- [17] HUI C W, ST-PIERRE M K, DETUNCQ J, et al. Nonfunctional mutant Wrn protein leads to neurological deficits, neuronal stress, microglial alteration, and immune imbalance in a mouse model of Werner syndrome [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73:450-469.
- [18] WONG M L, INSERRA A, LEWIS M D, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6):797-805.
- [19] ALLISON D J, DITOR D S. The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11:151.
- [20] 刘富群, 高崎, 王丹丹, 等. 银杏酮酯对抑郁症大鼠抑郁样行为及 NLRP3 炎症小体的作用 [J]. *上海中医药大学学报*, 2017, 31(5):60-65.
- [21] RUBARTELLI A. Redox control of NLRP3 inflammasome activation in health and disease [J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(5):951-958.
- [22] SAHIN OZKARTAL C, TUZUN E, ISMAIL KUCUKALI C, et al. Antidepressant-like effects of agmatine and NOS inhibitors in chronic unpredictable mild stress model of depression in rats; The involvement of NLRP inflammasomes [J]. *Brain Res*, 2019, 10:146438.
- [23] XIE Q, SHEN W W, ZHONG J, et al. Lipopolysaccharide/adenosine triphosphate induces IL-1 β and IL-18 secretion through the NLRP3 inflammasome in RAW264.7 murine macrophage cells [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(1):341-349.
- [24] LAMBUK L, JAFRI A J, ARFUZIR N N. Neuroprotective effect of magnesium acetyltaurate against nmda-induced excitotoxicity in rat retina [J]. *Neurotox Res*, 2017, 31(1):31-45.

(收稿日期:2019-03-20 修回日期:2019-06-04)

(上接第 22 页)

- 析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2017, 35(7):816-817.
- [16] 姜楠, 孙慧娟, 张媛媛, 等. 肠道菌群影响动脉粥样硬化免疫机制研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(5):531-535.
- [17] 曹向可, 钱庆增, 王维, 等. 3 岁以下喘息患儿肠道主要微生物变化研究 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(10):1392-1394.
- [18] 黄春风, 申红, 夏欢, 等. 蝇蛆抗菌肽对小鼠金黄色葡萄球菌性乳腺炎治疗效果的研究 [J]. *石河子大学学报(自然科学版)*, 2018, 36(5):631-636.
- [19] 付杰, 宋京易, 任冠朋, 等. 蝇蛆抗菌肽及其在动物生产中的应用 [J]. *中国饲料*, 2018, 29(17):11-17.
- [20] 郭文洁, 高锋, 吕磊, 等. 腹泻鸡粪培养蝇蛆抗菌肽对患病鸡疗效的研究 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2017, 60(18):154-156.

(收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-06-02)