

文章编号:1000-5641(2016)01-0001-08

# 水生动物肠道微生物研究进展

张美玲, 杜震宇

(华东师范大学 生命科学学院 水生动物营养与环境健康实验室, 上海 200241)

**摘要:** 动物体消化道栖息着一个数量庞大、种类繁多的微生物群落, 肠道微生物与宿主生理代谢的相互关系已成为国际生物学界研究的热点之一。然而与高等动物相比, 水生动物这方面的研究尚处于起步阶段。本文从水生动物肠道共生微生物形成的影响因素、水生动物肠道微生物的组成特点、肠道微生物对宿主的影响以及肠道微生物生态学研究策略方面综述了近年来国内外研究取得的进展, 阐述了消化道微生物分子生态学研究在水生动物营养代谢、免疫及发育调控中的意义和发展前景。

**关键词:** 肠道微生物; 水生动物; 益生菌; 免疫调节; 营养代谢

中图分类号: Q938.1 文献标识码: A DOI:10.3969/j.issn.1000-5641.2016.01.001

## Review and perspective: Function of intestinal microbiota in aquatic animals

ZHANG Mei-ling, DU Zhen-yu

(Laboratory of Aquaculture Nutrition and Environmental Health (LANEH), School of Life Sciences,  
East China Normal University, Shanghai 200241, China)

**Abstract:** The digestive tracts of vertebrates harbors complex assemblages of bacterial community, which play important roles in nutrient absorption, immune regulation and epithelial development in the host. Although aquatic animals represent the biggest taxonomic and ecological diversity, our knowledge about their intestinal bacteria composition and function is limited. This paper summarizes the recent progress in the research of intestinal bacteria, including the factors influencing the intestinal microbiota assemble, features of the intestinal microbiota in aquaculture and the relationship between the host and the intestinal bacteria, and suggests the significance and perspective of microbial ecology in aquaculture in future.

**Key words:** intestinal microbiota; aquaculture; probiotic; immune modulation; metabolism

## 0 引言

动物体消化道内栖息着一个数量庞大的微生物群落, 约含 1 000~5 000 种微生物<sup>[1]</sup>, 并

收稿日期:2015-01

基金项目:国家“973”重点基础研究发展计划(2014CB138603); 国家自然科学基金(31272676/C190401)

第一作者:张美玲,女,副教授,研究方向为肠道微生物与宿主营养代谢。

E-mail: mlzhang@bio.ecnu.edu.cn

由此在宿主肠道内形成了一个复杂的微生态系统(micro-ecosystem)<sup>[2]</sup>。目前已知,消化道菌群与宿主及消化道环境(如食物、体温、pH 值等)三者之间构成了相互作用与依赖的“三角”关系,共同参与营养物质的消化、吸收及能量代谢的过程<sup>[3]</sup>。在高等动物中,已有很多研究阐明肠道微生物参与宿主营养代谢或免疫调节。新近的研究工作发现,人体肠道内的拟杆菌具有独特的碳水化合物结合结构域,可以有效地提高细菌对于膳食纤维的结合能力,增强其降解多糖的效率,帮助宿主利用膳食中的多糖类物质<sup>[4]</sup>。人体肠道内的柔嫩梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)通过分泌特定的代谢物阻断 NF-κB 的激活及 IL-8 的产生,从而抑制肠道炎症疾病的发生<sup>[5]</sup>。随着对肠道微生物功能解析工作的逐步深入,现在学界已逐渐认识到,在动物生理学尤其营养代谢研究中,必须充分考虑肠道细菌的作用。当前,高等动物肠道微生物与宿主生理代谢的相互关系与调控机制已成为国际生物学和医学的研究热点之一。然而水生动物肠道微生物与宿主生理的关联与调控研究尚处于起步阶段。相比于陆生脊椎动物,水生动物处于更为复杂的生态环境之中,其肠道微生物结构和陆生动物相比具有更大的多样性和复杂性<sup>[6]</sup>,这也给水生动物肠道微生物研究带来了挑战。尽管如此,国内外仍有一些学者对水生动物肠道微生物进行了初步研究,并取得了较好的进展。

## 1 水生动物肠道微生物结构形成的影响因素

与其它动物相类似,目前的研究表明水生动物的遗传背景、饲养环境、饲料组分均可以显著影响其肠道微生物的结构组成。关于宿主的遗传背景对肠道微生物的影响目前在国内外均有报道,研究发现处于不同生长环境中的斑马鱼肠道存在一个核心菌群<sup>[7]</sup>,而生活在同一淡水环境中的银鲤、草鲤、鳙鱼和武昌鱼幼鱼肠道细菌结构并不相同<sup>[8]</sup>。Zhang 等人研究了综合养殖池中三角帆蚌、草鱼、鳊、银鲫、青鱼和鳙的肠道微生物组成,结果表明同一养殖环境中的水生生物肠道微生物群落具有明显的物种特异性,并与食性存在一定相关性<sup>[9]</sup>。一般认为,宿主的遗传背景及食性是肠道微生物结构形成的主要决定因素。此外,饲料组分、饲养环境和投饲策略也会在某种程度上影响肠道微生物的组成。本实验室的研究表明,利用不同脂肪源饲料饲喂凡纳滨对虾(*Litopenaeus vannamei*)8 周,不同处理组凡纳滨对虾肠道微生物具有一个不受饲料组分影响的“核心菌群”,但不同的脂肪源会对肠道内某些种类的细菌产生较为明显的影响<sup>[10]</sup>。类似的现象在其它物种中也有报道,如 Ringo 利用纤维素和不含淀粉的多糖饲喂三文鱼(*Salmo salar*)4 周后,发现不同饲料对肠道微生物的种群数量没有明显影响,但对微生物的组成则具有较大的影响<sup>[11]</sup>。Rungrassamee 等人利用高通量测序技术比较了野生条件与人工饲养条件下斑节对虾(*Penaeus monodon*)肠道微生物的组成,结果表明两种环境下生活的斑节对虾肠道内存在一些共有的微生物,同时,不同的饲养环境也会对肠道内细菌产生一定的影响<sup>[12]</sup>。Wong 等人研究了不同饲料组分以及不同饲养密度下虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)的肠道微生物组成,发现不同饲养条件下的虹鳟肠道具有一个核心的微生物菌群,饲料组分与养殖密度仅会影响肠道内某些细菌的结构变化<sup>[13]</sup>。Sullam 等人发现海水鱼与淡水鱼的肠道微生物组成具有明显的差异,提示水体盐度可能是影响水生动物肠道微生物结构组成的因素之一<sup>[14]</sup>,但是由于该研究选取的水生动物种类不同,因此并不能排除物种差异对肠道微生物组成的影响。本实验室对生活在不同盐度环境中的尼罗罗非鱼及凡纳滨对虾的肠道微生物组成进行研究,结果表明,盐度可以显著影响水生动物肠道微生物的组成,在所测试的两个物种中,盐度对微生物结构的影响具有一

致性,这一研究也将为解释广盐性的水生动物在不同盐度环境下营养代谢能力的差异提供依据(张美玲等,待发表).除了饲料组分和饲养环境可能影响水生动物肠道菌群的组成之外,饥饿-摄食的代谢节奏转换也能影响水生动物肠道菌群的组成结构.李星浩等人以银鲫作为研究对象,发现银鲫在饥饿和恢复投喂时肠道微生物组成具有显著差异<sup>[15]</sup>,而本实验室近期在罗非鱼上的研究也证明了这一观点(孙玉红等,待发表).综上所述,笔者认为,与高等陆生动物类似,水生动物宿主的遗传背景和食性依旧是影响肠道微生物结构的主要原因,而外界环境可以在一定程度上影响肠道内某些敏感菌群的组成,但是对于水生动物核心菌群的影响并不大.由于肠道微生物组成具有个体差异,不同的研究所涉及的影响因素不尽相同,因此,目前关于影响水生动物肠道微生物组成结构的因素在不同研究中仍有相悖之处.要客观地反映某种条件对宿主肠道微生物组成的影响,应在设计单一变量实验的同时,结合丰富的样本数量与多样化的统计分析手段获得较为可信的结论.

## 2 水生动物肠道微生物的组成

水生动物由于其生活环境、食性及肠道结构的多样性,其肠道内微生物的主要类群也各有不同.邢孟欣等构建了肉食性的大菱鲆肠道微生物的16S rRNA基因文库,结果显示变形菌门(Proteobacteria)在大菱鲆中占有优势地位,其中弧菌属所占的比例最高<sup>[16]</sup>.王纯等研究了草食性的草鱼和团头鲂,结果表明这两种鱼肠道内的细菌主要来自变形菌门、梭杆菌门(Fusobacteria)和厚壁菌门,其中草鱼肠道内有少量拟杆菌门的细菌<sup>[17]</sup>.杂食性的鲢鱼、鲳鱼、虹鳟肠道内优势的微生物主要来自变形菌门和厚壁菌门<sup>[13,18]</sup>.在对虾的研究中,大量数据也表明厚壁菌门、放线菌门(Actinobacteria)、梭杆菌门和变形菌门是虾肠道内的主要类群,而拟杆菌门的检出率则比较低<sup>[10,12,19]</sup>.在三角帆蚌中,厚壁菌门、放线菌门和变形菌门为优势细菌<sup>[9]</sup>.与高等动物相比,水生动物肠道中梭杆菌门和变形菌门的细菌较多,而拟杆菌门的细菌则较少<sup>[20]</sup>.水生动物肠道中微生物的确切组成是探索微生物功能的基础,也为揭示不同类型微生物在宿主生理代谢中的作用提供了重要的参考依据.然而,目前对不同自然环境、不同养殖条件下的水生动物肠道微生物的组成研究仍十分匮乏,相关工作亟需进一步开展.

## 3 肠道微生物对宿主的影响

高等动物中的研究已经表明肠道微生物相当于机体一个后天获得的“器官”,在宿主的营养代谢和免疫调节等方面均发挥着重要作用.目前,关于水生动物肠道微生物的功能研究还比较有限,但随着近年来无菌水生动物模型的成功构建<sup>[21]</sup>,研究者可以精确地控制水生动物肠道内微生物的定植情况,为水生动物肠道微生物功能的解析奠定了基础.

### 3.1 肠道微生物与宿主营养代谢的研究进展

在反刍动物、小鼠和人体中的研究表明,肠道微生物可以有效地将食物中宿主难以降解的复杂碳水化合物降解为宿主容易利用的单糖和脂肪酸<sup>[22]</sup>.小鼠中的研究表明,肠道微生物可以影响脂肪在组织中的积累<sup>[23]</sup>.2012年Rawl课题组将荧光标记的脂肪酸类似物加入无菌斑马鱼培养系统中,结果显示肠道微生物可以促进斑马鱼肠道上皮及肝脏对饲料脂肪酸的获取及细胞内脂滴的形成<sup>[24]</sup>.该研究还发现,饲喂饵料可以使无菌斑马鱼肠道中厚壁菌门的细菌增加.此外,研究者分别将来自厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门的3株细菌接种

到无菌斑马鱼体内,结果显示来自厚壁菌门的细菌可以增加斑马鱼肠道上皮脂滴的数量,而来自于拟杆菌门或变形菌门的细菌不会使脂滴的数量增加,只会使已有的脂滴增大<sup>[24]</sup>。这表明不同类型的细菌在宿主脂类代谢中发挥着不同的作用,但是这些细菌通过何种机制来调控宿主脂类代谢,目前尚不明确。

一些与脂代谢相关的基因,如 *Ppara*, *Fiaf*, *Cpt1a*, *Cpt1b* 和 *Fbp1* 在动物处于饥饿状态时会高表达,促进脂类分解,为宿主提供能量。Gondon 小组研究发现这些基因的同源基因在无菌斑马鱼体内表达量上调,这一现象说明由于肠道微生物的缺失,宿主吸收利用营养物质的功能减退,无菌动物表现出类似于正常动物处于饥饿时的生理状态<sup>[25]</sup>。除此之外,无菌斑马鱼在蛋白质吸收方面也表现出一定的缺陷,包括肠道蠕动速度加快、肠道末端不能吸收蛋白质大分子等<sup>[25]</sup>。同时,转运氨基酸或短肽的基因在无菌斑马鱼体内高表达,这意味着无菌斑马鱼可能通过上调这些转运基因来弥补自身在营养物质吸收利用时的缺陷<sup>[25]</sup>。由此,研究者证实肠道微生物在斑马鱼的脂类代谢、蛋白质代谢等过程中同样发挥着重要的作用。由于其它水生动物无菌动物模型的缺失,肠道微生物在其它水生动物中的功能研究尚不完整。Asakura 等人利用 NMR 以及二代测序技术分析检测了日本沿海多种鱼体的肠道代谢组与微生物组信息,为相关工作的开展提供了一类可参考的技术途径<sup>[26]</sup>。当前,此方面的研究主要集中在不同饲料投喂,肠道微生物的组成变化以及水生动物宿主本身生长指标的测定上,而对肠道微生物在水生动物营养物代谢过程中的作用机制的了解则几乎是一片空白。

### 3.2 肠道微生物与水生动物发育的研究进展

早在 2004 年,就有研究表明与 DNA 复制和细胞分裂相关的基因在无菌斑马鱼和普通斑马鱼中有明显的表达差异,这些基因包括与胸苷酸激酶基因(*Dtymk*),微小染色体维持基因(*Mcm2*, *Mcm3*, *Mcm5* 和 *Mcm6*),起始识别复合物亚基 4(*Orc4l*),增殖细胞核抗原(*Pcna*)以及核糖核苷酸还原酶亚基 M2(*Rrm3*)<sup>[25]</sup>。2006 年,Guillemin K 课题组在观察无菌斑马鱼肠道发育特点时发现,与正常的斑马鱼相比,无菌斑马鱼肠道上皮细胞分化出现障碍,肠道缺乏刷状缘碱性磷酸酶(brush border intestinal alkaline phosphatase)活性,糖复合物表达谱尚不成熟,杯状细胞(goblet)和肠内分泌细胞(enteroendocrine cell)数量较少等生理异常<sup>[27]</sup>。后续研究表明,肠道共生细菌细胞壁上的脂多糖(LPS)可以诱导肠道碱性磷酸酶的活性<sup>[28]</sup>;而肠道内的某些细菌如 *Aeromonas veronii* 可以分泌一些能被肠道上皮细胞 Myd88 蛋白感知的信号分子,从而促进肠道上皮细胞的增殖<sup>[29]</sup>。目前,这方面的研究也主要集中在斑马鱼上,在其他水生动物中尚未见明确的报道。

### 3.3 肠道微生物与水生动物免疫的研究进展

与其它低等的模式生物如线虫相比,斑马鱼已经具有获得性免疫反应,但是这一反应一般要在斑马鱼孵化 4 周后才会显现出来。由于无菌斑马鱼目前尚难以存活到 4 周<sup>[30]</sup>,所以在无菌斑马鱼上关于免疫反应的研究主要集中于其固有免疫反应方面。研究发现,在无菌斑马鱼中,一些在小鼠中常见的固有免疫反应组分如血清淀粉样蛋白 A1(Serum amyloid A1, *Saa1*), C 反应蛋白(C-reactive protein, *Crp*), 补体 3(Complement component 3, *C3*), 血管生成素 4(Angiogenin 4, *Ang4*), 细胞因子抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling 3, *Socs3*), 髓过氧化物酶同系物(Myeloperoxidase homolog, *Mpx*), 氧化应激反应基因(Oxidative stress response gene, *Gpx2*)的同源体表达量降低,而在无菌斑马鱼肠道内定

植适当微生物后,这些基因的表达量则有所增加<sup>[25]</sup>,这证明肠道微生物在宿主免疫系统发育和成熟过程中发挥着重要的作用。

Lazado 等发现来自大西洋鳕鱼(*Atlantic cod*)肠道的两种细菌(*Pseudomonas* sp. 和 *Psychrobacter* sp.)可以产漆酶<sup>[30]</sup>。此研究发现,细菌发酵后所产生的漆酶粗提物可以使鳕鱼头肾细胞增殖,产生较高的髓过氧化物酶(myeloperoxidase)和酸性磷酸酶(acid phosphatase)活性,但是该研究也表明肠道细菌所产生的漆酶粗提物不会促进头肾细胞分泌抗菌物质<sup>[31]</sup>。该课题组又将这两种肠道细菌进行热失活处理,并用活菌与热失活的细菌与鳕鱼的头肾细胞(Leucocytes)孵育,3 h 后,检测头肾细胞的免疫指标,结果表明活菌与热失活细菌均可以诱导头肾细胞中与细菌防御相关基因的表达,但是两种处理的细菌对于免疫基因的诱导程度以及诱导机制上存在较大的差异<sup>[32]</sup>。这些研究表明肠道微生物对于宿主免疫应答的诱导经历不同的信号通路,而对这些关键分子或关键通路的发掘可通过人工调控增强水产动物抗病性,开发新型功能饲料提供相应的理论基础。

### 3.4 水生动物益生菌研究进展

益生菌和益生元目前已被广泛的应用于人类或其它哺乳动物的食物或饲料产品中。益生菌是指可以改善宿主(动物或人类)肠内微生态的平衡,并对宿主有正面效应的活性微生物;而益生元则是一类可刺激消化系统中的益生菌生长或活化的物质。益生菌在动物营养、代谢免疫方面的研究目前也是国内外研究者的关注热点。Lokesh 等人利用酵母产生的甘露聚糖(YM),纯化的 B-葡聚糖(B-glucan)饲喂大西洋鳕鱼(*Atlantic cod*)5 周后发现,两种益生元的添加均可以提高鳕鱼抵御病原菌的免疫力<sup>[33]</sup>。Liu 等人利用益生菌 *Bacillus subtilis* E20 饲喂鲶鱼 4 周,结果表明饲料中添加 *B. subtilis* 组的鲶鱼与对照组相比,其生长指标、固有免疫性能和疾病防御能力均有明显提高<sup>[34]</sup>。Qin 等利用经几丁质酶处理后的虾壳几丁质饲喂罗非鱼,结果表明,一定浓度的几丁质寡聚糖添加可以显著影响罗非鱼肠道微生物的组成;对照组与添加几丁质寡聚糖组的罗非鱼在体重、饲料转化率及存活率方面没有显著差异,但是处理组罗非鱼的 TNF- $\alpha$ ,热休克蛋白 Hsp70 的表达量比对照组有明显下降;在受到 *A. hydrophila* 感染时,处理组罗非鱼的存活率也明显优于对照组<sup>[35]</sup>。此外,作为益生元,低聚木糖、黄芪多糖和甘露寡糖等也被广泛应用于水生动物饲料中,并显现出较好的促生长,提高免疫力的作用。目前的研究认为益生元和益生菌的主要作用表现为提高肠道消化酶活性、增加肠道皱襞面积和肌层厚度,促进肠道内双歧杆菌或乳酸菌的生长<sup>[36-37]</sup>。也有学者认为益生菌的益生功能不是降低宿主的炎症反应或产生杀菌分子,而是由于益生菌具有特异的粘附因子(adhesion factor)(如 F 菌毛),便于益生菌在斑马鱼幼鱼中的定植<sup>[38]</sup>。从目前的研究看,不同种类的益生菌或益生元对于宿主的益生作用机理不尽相同。笔者认为,就今后的水生动物益生菌方面的研究而言,除了考虑益生菌对宿主生长、免疫等方面的促进作用之外,更应研究其作用机制,为益生菌或益生元产品的科学应用与开发提供可靠的理论依据。

## 4 水生动物肠道微生物研究策略及发展前景

水生动物肠道微生物的研究最早基于微生物的纯培养,但是纯培养的方法在研究环境微生物组成时往往存在培养条件复杂或一些环境细菌难以进行纯培养等局限性。随着分子生物技术的发展,如变性梯度凝胶电泳(Denaturing Gradient Gel Electrophoresis,

DGGE),末端片段长度多态性(Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism, T-RFLP)等指纹图技术已被应用到水生动物肠道微生物组成的研究中<sup>[12,39]</sup>. 这些方法成本较低,但研究者难以通过这些技术直接了解样品中微生物的组成信息. 随着高通量测序技术的发展,这一问题已得到解决. 虽然高通量测序目前所能测得的片段长度较短,但仍是目前测定样本中微生物组成信息的首选方法.

水生动物肠道微生物的研究目标并不仅仅是检测样品中微生物的组成,更重要的是揭示肠道微生物在宿主营养代谢或免疫调节中的作用,为后续开发功能饲料,调节肠道微生物的结构提供指导. 笔者认为,今后水生动物肠道微生物的研究重点应聚焦于如下几个方面:① 通过了解微生物的组成信息,设计培养条件,尝试从水生动物肠道中分离功能微生物,为揭示肠道微生物的具体功能、开发功能细菌奠定基础;② 通过对肠道微生物的宏基因组测序,筛选功能基因,并对这些基因进行体外表达与纯化,开发新型的酶制剂(比如适于在低温条件下反应的酶类);③ 通过研究影响肠道微生物组成的影响因素,实现对水生动物肠道微生物组成结构的人为调节;④ 通过研究肠道微生物对水生动物营养代谢或免疫机能的调节机制,为后续开发功能饲料提供依据. 总之,水生动物肠道微生物功能与调控的研究意义重大,肠道微生物资源的开发更具有极大的现实意义和产业前景. 然而,目前该领域仍有大量基础工作亟待开展,需要微生物学、水生动物生理学和饲料营养学等领域的研究者进行紧密的合作研究,深入了解水生动物肠道微生物的结构组成及其对宿主代谢与抗逆的影响机制,以期为促进我国的微生物资源开发、推动水产养殖业的可持续发展提供坚实的理论基础和技术指导.

### [参 考 文 献]

- [1] The Human Microbiome Project, Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome [J]. Nature, 2012, 486(7402): 207-214.
- [2] ECKBURG P B, BIK E M, BERNSTEIN C N, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. Science, 2005, 308(5728): 1635-1638.
- [3] FLINT H J, SCOTT K P, LOUIS P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health [J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2012, 9(10): 577-589.
- [4] ZHANG M L, CHEKAN J R, DODD D, et al. Xylan utilization in human gut commensal bacteria is orchestrated by unique modular organization of polysaccharide-degrading enzymes [J]. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(35): 3708-3717.
- [5] SOKOL H, PIGNEUR B, WATTERLOT L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients [J]. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(43): 16731-16736.
- [6] WONG S, RAWLS J F, Intestinal microbiota composition in fishes is influenced by host ecology and environment [J]. Molecular Ecology, 2012, 21(13): 3100-3102.
- [7] ROESELERS G, MITTGE E K, STEPHENS W Z, et al. Evidence for a core gut microbiota in the zebrafish [J]. ISME J, 2011, 5(10): 1595-1608.
- [8] LI X, YU Y, FENG W, et al. Host species as a strong determinant of the intestinal microbiota of fish larvae [J]. J Microbiol, 2012, 50(1): 29-37.
- [9] 张涵,周涛,王岩. 综合养殖池塘中三角帆蚌和鱼类肠道细菌的组成 [J]. 水生生物学报, 2013, 37(5): 824-835.
- [10] ZHANG M L, SUN Y H, CHEN K, et al. Characterization of the intestinal microbiota in Pacific white shrimp, *Litopenaeus vannamei*, fed diets with different lipid sources [J]. Aquaculture, 2014, 434: 449-455.

- [11] RINGO E, SPERSTAD S, KRAUGERUD O F, et al. Use of 16S rRNA gene sequencing analysis to characterize culturable intestinal bacteria in Atlantic salmon (*Salmo salar*) fed diets with cellulose or non-starch polysaccharides from soy [J]. *Aquaculture Research*, 2008, 39(10): 1087-1100.
- [12] RUNGRASSAMEE W, KLANCHUI A, MIBUNKAEW S, et al. Characterization of intestinal bacteria in wild and domesticated adult black tiger shrimp (*Penaeus monodon*) [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91853.
- [13] WONG S, WALDROP T, SUMMERFELT S, et al. Aquacultured rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) possess a large core intestinal microbiota that is resistant to variation in diet and rearing density [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2013, 79(16): 4974-4984.
- [14] SULLAM K E, ESSINGER S D, LOZUPONE C A, et al. Environmental and ecological factors that shape the gut bacterial communities of fish: a meta-analysis [J]. *Molecular Ecology*, 2012, 21(13): 3363-3378.
- [15] 李星浩,严庆云,胡红娟,等.异育银鲫消化道微生物群落对恢复投喂的响应[J].*水生生物学报*,2014,38(5):854-859.
- [16] 邢孟欣,李贵阳,候战辉,等.不同大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)个体肠道菌群结构差异研究[J].*现代生物医学进展*,2014,4(20):3801-3805.
- [17] 王纯,倪加加,颜庆云,等.草鱼与团头鲂肠道菌群结构比较分析[J].*水生生物学报*,2014,38(5):868-875.
- [18] 祭仲石,管卫兵,苏孙国,等.鮰、鳙肠道微生物的研究[J].*大连海洋大学学报*,2014,29(1):22-26.
- [19] 王春忠,林国荣,严涛,等.长毛对虾海水养殖环境以及虾肠道微生物群落结构研究[J].*水产学报*,2014,38(5):706-712.
- [20] KOSTIC A D, HOWITT M R, GARRETT W S. Exploring host-microbiota interactions in animal models and humans [J]. *Genes & Development*, 2013, 27(7): 701-718.
- [21] PHAM L N, KANTHER M, SEMOVA I, et al. Methods for generating and colonizing gnotobiotic zebrafish [J]. *Nature Protocols*, 2008, 3(12): 1862-1875.
- [22] FLINT H J, SCOTT K P, DUNCAN S H, et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut [J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(4): 289-306.
- [23] BACKHED F, MANCHESTER J K, SEMENKOVICH C F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice [J]. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(3): 979-984.
- [24] SEMOVA I, CARTEN J D, STOMBAUGH J, et al. Microbiota regulate intestinal absorption and metabolism of fatty acids in the zebrafish [J]. *Cell Host & Microbe*, 2012, 12(3): 277-288.
- [25] RAWLS J F, SAMUEL B S, GORDON J I. Gnotobiotic zebrafish reveal evolutionarily conserved responses to the gut microbiota [J]. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(13): 4596-601.
- [26] ASAKURA T, SAKATA K, YOSHIDA S, et al. Noninvasive analysis of metabolic changes following nutrient input into diverse fish species, as investigated by metabolic and microbial profiling approaches [J]. *Peer J*, 2014(2): 550.
- [27] BATES J M, MITTGE E, KUHLMAN J, et al. Distinct signals from the microbiota promote different aspects of zebrafish gut differentiation [J]. *Developmental Biology*, 2006, 297(2): 374-386.
- [28] BATES J M, AKERLUND J, MITTGE E, et al. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota [J]. *Cell Host & Microbe*, 2007, 2(6): 371-382.
- [29] CHEESMAN S E, NEAL J T, MITTGE E, et al. Epithelial cell proliferation in the developing zebrafish intestine is regulated by the Wnt pathway and microbial signaling via Myd88 [J]. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108 (Suppl 1): 4570-4577.
- [30] LAM S H, CHUA H L, GONG Z, et al. Development and maturation of the immune system in zebrafish, *Danio rerio*: A gene expression profiling, in situ hybridization and immunological study [J]. *Developmental and Comparative Immunology*, 2004, 28(1): 9-28.

- [31] LAZADO C C, CCIPANG C M, GALLAGE S, et al. Responses of Atlantic cod *Gadus morhua* head kidney leukocytes to phytase produced by gastrointestinal-derived bacteria [J]. *Fish Physiol & Biochem*, 2010, 36(4): 883-891.
- [32] LAZADO C C, CAIPNG C M, GALLAGE S, et al. Expression profiles of genes associated with immune response and oxidative stress in Atlantic cod, *Gadus morhua* head kidney leukocytes modulated by live and heat-inactivated intestinal bacteria [J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2010, 155(3): 249-55.
- [33] LOKESH J, FERNANDES J M, KORSNES K, et al. Transcriptional regulation of cytokines in the intestine of Atlantic cod fed yeast derived mannan oligosaccharide or beta-glucan and challenged with *Vibrio anguillarum* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2012, 33(3): 626-631.
- [34] LIU C H, CHIU C H, WANG S, et al. Dietary administration of the probiotic, *Bacillus subtilis* E20, enhances the growth, innate immune responses, and disease resistance of the grouper, *Epinephelus coioides* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2012, 33(4): 699-706.
- [35] QIN C, ZHANG Y, LIU W, et al. Effects of chito-oligosaccharides supplementation on growth performance, intestinal cytokine expression, autochthonous gut bacteria and disease resistance in hybrid tilapia *Oreochromis niloticus* female symbol x *Oreochromis aureus* male symbol [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2014, 40(1): 267-274.
- [36] 胡毅, 谭北平, 麦康森, 等. 饲料中益生菌对凡纳滨对虾生长、肠道菌群及部分免疫指标的影响 [J]. 中国水产科学, 2008, 15(2): 244-251.
- [37] 张荣斌, 曹俊明, 黄燕华, 等. 低聚木糖对奥尼罗非鱼肠道形态、菌群组成和抗嗜水气单胞菌感染的影响 [J]. 上海海洋大学学报, 2012, 21(2): 233-240.
- [38] RENDUELES O, FERRIÈRES L, FRÉTAUD M, et al. A new zebrafish model of oro-intestinal pathogen colonization reveals a key role for adhesion in protection by probiotic bacteria [J]. *Plos Pathogens*, 2012, 8(7): e1002815.
- [39] GREEN T J, SMULLEN R, BARNES A C. Dietary soybean protein concentrate-induced intestinal disorder in marine farmed Atlantic salmon, *Salmo salar* is associated with alterations in gut microbiota [J]. *Vet Microbiol*, 2013, 166(1): 286-292.

(责任编辑 张晶)