

# 體增重(脂肪)調節功能 益生菌之機制探討及應用 於動物飼料可行性之評估

撰文/陳明汝·林幼君·陳詠宗

## 前言

在飲食西化與快速便利的飲食習慣影響下，一篇發表於國際醫學期刊 *The Lancet* 的調查研究估計，至 2025 年，世界肥胖人口數將達到全球總人口數之五分之一 (NCD-RisC, 2016)。而根據臺灣衛生福利部國民健康署肥胖防治網指出，臺灣成年男性及女性過重或肥胖的比例逐年上升，而兒童及青少年族群中每四人就有一人為過重或肥胖。肥胖可能導致其他疾病發生而對人體健康造成影響，例如糖尿病、心臟相關疾病等疾病；美國史丹佛大學 Gerald Reaven 博士於 1988 年美國糖尿病醫學會 *Banting* 講座中提出糖尿病、高血壓與肥胖皆可造成患者胰島素阻抗 (Insulin resistance) 與葡萄糖耐受性失衡 (Impaired glucose tolerance) 的發生 (Reaven, 1988)，表示肥胖可帶來某種程度上的代謝失衡 (Metabolic disorder)，對身體造成傷害。因此，肥胖已經成為現今已開發社會中無法輕視的健康問題。

## 腸道微生物

人體的主要能量來自於飲食，而食物經過腸道系統進行消化代謝，更進一步影響定居於腸道內的細菌；科學家們近年來發現，腸道系統除了扮演消化吸收作用的重要角色，腸道黏壁上的微生物群更

被視為人類的第二個大腦，經過腦腸軸線 (Gut-brain axis) 影響宿主大腦、情緒、免疫系統以及能量代謝等多重功能，是近年熱門研究的主題。人類腸道存在著數千種以上的微生物菌種，數目可高達數百兆以上，人體身上百分之九十五的細菌皆存在於腸道內，總重量更可達到一至兩公斤重不等，而這些菌的總稱，我們稱為腸道菌相 (Gut microbiota)，而其所有基因的組成稱為腸道菌群系 (Gut microbiome)。

在菌種分類上，腸道微生物大部分可歸類為兩大菌門，分別為厚壁菌門 (Firmicutes) 和擬桿菌門 (Bacteroidetes)，彼此相互競爭生存以維持消化道正常的運作，食物經由腸道微生物發酵後所產生的短鏈脂肪酸 (short chain fatty acids) 占總攝取熱量百分之十的來源，而腸道微生物也需要藉由發酵代謝物提供其養分生長，彼此相互作用。不同種類的腸道微生物，根據微生物本身的特殊生長環境及營養需求，棲息於人體腸道中不同的位置，腸道微生物也與腸道發炎與免疫系統調控息息相關 (Koboziev *et al.*, 2014)，因此腸道微生物與人體健康形成一個密不可分的生物體，如何維持腸道微生物平衡穩定成為現代科學研究的重要主題。

## 腸道微生物與肥胖的關係

隨者科技日新月異的進步，次世代定序 (Next generation sequencing, NGS) 的發展使科學家們可更進一步地認識人體腸道微生物在身體中所扮演的角色。2008 年美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 通過人體微生物群系計畫 (Human microbiome project)，期望透過此計畫可解開人體中微生物的變化與疾病的關係，探究其潘朵拉寶盒中的秘密。除此之外，科學家們也利用其他科學方法驗證腸道微生物與疾病的關係，例如肥胖。2006 年 Ley R. E. 等人在國際期刊科學 (Science) 發表研究，該團隊發現，肥胖小鼠腸道內的擬桿菌門比例較精瘦小鼠少約百分之五十，而厚壁菌門比例則顯著較多，此現象也可在肥胖患者身上觀察到，但經由飲食調節方式，可逆轉其腸道菌相中擬桿菌門與厚壁菌門的比例 (Ley *et al.*, 2006)。另外兩個來自美國的研究團隊 Turnbaugh 等人 (Turnbaugh *et al.*, 2008) 與 Vijay-Kumar M. 等人 (Vijay-Kumar *et al.*, 2010) 分別發現，無菌小鼠接受來自於高脂飼糧誘導肥胖小鼠或是基因突變導致肥胖小鼠的糞便移植 (Fecal microbiota transplantation, FMT)，皆可造成原本體態正常的無菌小鼠形成肥胖。

除了國外研究之外，國內對於此主題也有相當深入的探討與發現。臺灣國衛院免疫醫學研究中心高承源研究員團隊發表於國際期刊 Nature Microbiology，發現 *Dusp6* 基因缺陷小鼠有效抑制高脂飼糧誘導肥胖的發生，減少體重增加、脂肪細胞生成以及脂肪肝等肥胖特徵；將 *Dusp6* 基因缺陷小鼠的糞便移植到無菌鼠體內，發現被移植的無菌鼠同樣具有抑制高脂飼糧誘導的肥胖現象，此結果可得知 *Dusp6* 基因缺陷小鼠具有抗肥胖腸道菌相，並更進一步發現此現象可能與腸道細胞通透性有關，*Dusp6* 基因缺陷可維持腸道上皮細胞緊密連結性 (Tight junction)，防止腸道內毒素滲透進入血液循環，引發免疫發炎反應，藉由腸道免疫調節穩定腸道菌相平衡，達到抑制肥胖的效果 (Ruan *et al.*,

2016)。

除上述從基因角度探索腸道微生物與肥胖的關係，長庚大學賴信志教授團隊從中草藥角度出發，探討靈芝 (*Ganoderma lucidum*) 菌絲體水萃取物可否有效抑制肥胖 (Chang *et al.*, 2015)，從動物實驗結果發現餵食特定濃度之靈芝菌絲體水萃取物可有效抑制高脂飼糧造成的肥胖，而在餵食靈芝菌絲體水萃取物的老鼠腸道菌相中，擬桿菌門比例增加，而厚壁菌門比例減少，其中專門產生內毒素的變形菌門 (Proteobacteria) 比例也隨著靈芝菌絲體水萃取物的濃度增加而減少，此外，也利用無菌鼠證實此現象的確是經由改變腸道菌相所引起。

經由迅速累積的科學實驗證據顯示，不管是由內在基因或是外在飲食影響，腸道菌相的確與肥胖形成息息相關，也讓臨床醫學治療肥胖或肥胖相關的代謝性疾病時，提供新的治療概念與想法。

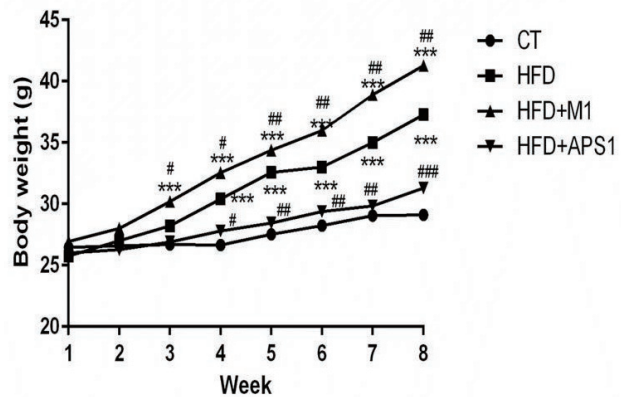
## 益生菌改善肥胖新觀點

西元 1888 年，諾貝爾得獎者俄國科學家埃黎耶·梅契尼可夫 (Élie Metchnikoff) 就提出了利用好的微生物可促進人體健康狀況的想法，即是現在我們所談的益生菌 (Probiotic) (Podolsky, 2012)。2014 年世界衛生組織定義益生菌為泛指「活的微生物，且當食用適當的量時，可賦予宿主健康有益的效果」。因此，改變腸道菌相的方法之一，便是使用益生菌影響腸道菌相的變化，促進人體健康。然而坊間常見的益生菌大部分屬革蘭氏陽性菌 (Gram-positive bacteria)，如乳酸桿菌屬 (*Lactobacillus*) 及雙叉乳桿菌屬 (*Bifidobacterium*) 等，許多相關的科學理論與臨床研究也在不同領域中被廣泛的探討，包括益生菌可透過抑制病原菌生長、促進腸道菌相平衡、降低乳糖不耐與食物過敏症狀等方法來增進人體健康。

利用益生菌調節宿主的代謝症狀，如改善肥胖及糖尿病等研究已發展將近 20 餘年，1997 年 Matsuzaki 博士利用自體誘發第二型糖尿病 KK-Ay 老鼠模式證實，餵食實驗小鼠酪蛋白乳

酸桿菌 (*Lactobacillus casei*)，可顯著降低其血糖值，體重也有下降趨勢 (Matsuzaki *et al.*, 1997)。另外 Cano 等人使用雙叉乳桿菌 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*) CECT 7765 菌株給予高脂飲食餵飼小鼠，發現 CECT 7765 菌株可顯著改善肥胖小鼠的葡萄糖耐受性，降低脂肪組織重量及脂肪堆積，亦可改善脂肪肝的症狀 (Cano *et al.*, 2013)。目前相關的研究發表數量增加十分迅速，Hemarajata 與 Versalovic(2013) 清楚歸納出益生菌改善宿主腸道菌相的可能機制，包括益生菌所產生之代謝物可抑制部分腸道微生物的生長，改變腸道菌相；另外，益生菌可增加腸道上皮細胞緊密性，減少腸道壞菌滲透進入腸道黏膜的機會，減緩腸道發炎。因此，益生菌與宿主能量代謝、發炎反應之調控息息相關，雖然機制的全貌尚未完全明瞭，但已為益生菌藉由調節腸道菌相而改善肥胖與糖尿病等飲食失衡所造成的代謝症狀勾勒出清楚的輪廓。

近兩年本實驗室也積極開發具新穎性之益生菌及探討其功效性，實驗結果也已發表於國際期刊 *Journal of Functional Food* (Lin *et al.*, 2016)。我們從傳統發酵食品糖水克弗爾 (Sugary kefir) 中篩選出具潛力益生菌株馬利乳酸桿菌 APS1 (*Lactobacillus mali* APS1，以下簡稱 APS1)，在高脂飲食誘導產



CT：餵食一般正常飼糧的小鼠；  
 HFD：餵食高脂飼糧的小鼠；  
 HFD+M1：同時餵食高脂飼糧與M1菌株控制組；  
 HFD+APS1：同時餵食高脂飼糧與APS1菌株處理組。  
 資料來源：Lin *et al.*, 2016.

圖一 試驗8周期間發現餵食APS1可使高脂飼糧誘導肥胖小鼠體重上升較為緩慢。

生肥胖的小鼠研究中，我們發現 APS1 可顯著降低實驗小鼠的體重 (圖一)，調節血糖與血清中三酸甘油酯與膽固醇的濃度，以及具有改善老鼠胰島素阻抗的能力。而透過活體微型電腦斷層儀的分析，發現餵食 APS1 的實驗小鼠，體內脂肪含量 (白色區域的面積) 顯著低於高脂飲食誘導肥胖小鼠 (圖二)。目前有愈來愈多的科學證據顯示，免疫發炎反應 (Inflammatory response) 不論在癌症或是代

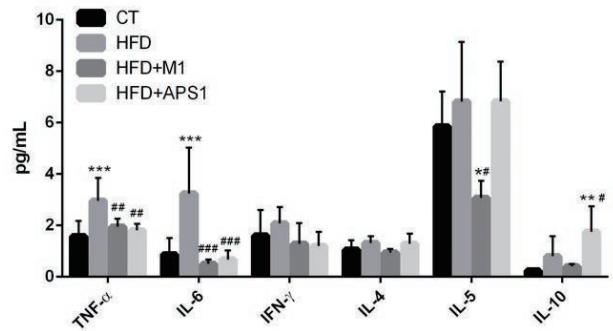


HF：餵食高脂飼糧的小鼠；  
 APS1：同時餵食高脂飼糧與APS1菌株處理組。  
 資料來源：Lin *et al.*, 2016.

圖二 餵食APS1的小鼠體內脂肪含量(白色區域的面積)顯著低於肥胖小鼠。

謝性疾病的發展上扮演關鍵角色。然而，透過實驗我們發現餵食 APS1 於高脂誘導肥胖小鼠可降低血清內發炎因子，如腫瘤壞死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 及介白素-6(Interleukin-6, IL-6) 的濃度(圖三)。更重要的是，此抑制肥胖的機制可能與調節腸道菌相有關，我們發現 APS1 不只可增加擬桿菌門/厚壁菌門的比例，也增加特定革蘭氏陽性菌，例如梭菌屬 *Clostridium Cluster XIV* 和雙叉乳桿菌屬等(圖四)。雖根據動物實驗結果證實 APS1 具顯著抑制肥胖的能力，但其作用機制與是否在人體臨床試驗中具有相同功效仍需要更進一步的探討。

如上敘所說，適當且適量的益生菌可有效改善肥胖症狀，而消費者在產品選擇方面可參考具有國家認證標章之產品，臺灣健康食品認證的規範中依照衛生福利部所公告認可之功效評估方法，其中與肥胖相關之項目包括「不易形成體脂肪」、「調節血脂」及「調節血糖」功能評估，消費者可依需求自行評估選



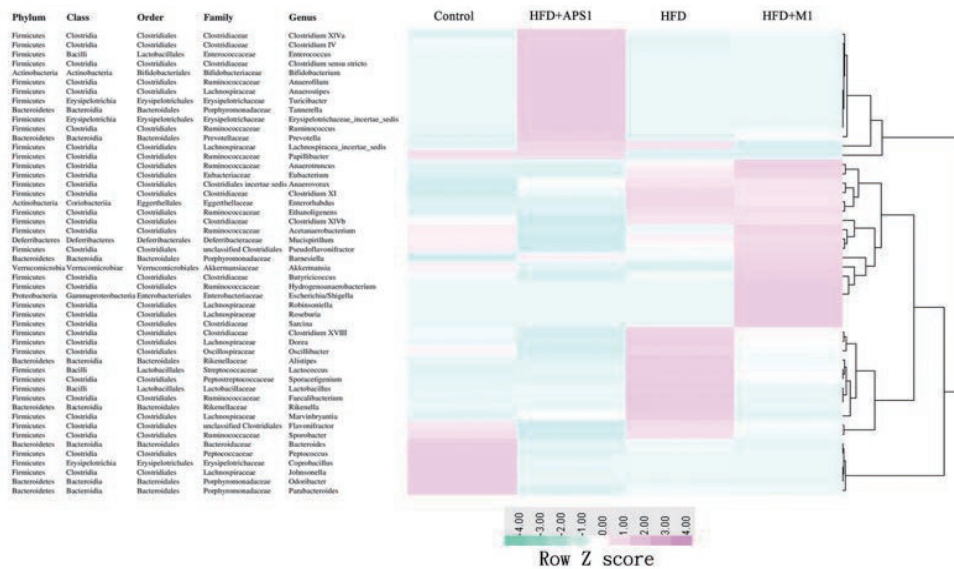
CT：餵食一般正常飼糧的小鼠；  
HFD：餵食高脂飼糧的小鼠；  
HFD+M1：同時餵食高脂飼糧與M1菌株控制組；  
HFD+APS1：同時餵食高脂飼糧與APS1菌株處理組。  
資料來源：Lin *et al.*, 2016.

圖三 餵食APS1可降低高脂飼糧誘導肥胖小鼠血清內發炎相關因子。

擇相關產品。

## 益生菌應用於動物飼料之可行性評估

### (一) 益生菌應用於動物飼養目的



CT：餵食一般正常飼糧的小鼠；HFD：餵食高脂飼糧的小鼠；HFD+M1：同時餵食高脂飼糧與M1菌株控制組；HFD+APS1：同時餵食高脂飼糧與APS1菌株處理組。  
資料來源：Lin *et al.*, 2016.

圖四 餵食APS1可調節高脂飼糧誘導肥胖小鼠腸道菌相。

益生菌促進宿主健康不僅侷限於人類保健，其應用在動物飼養上亦行之有年。隨著全球人口及糧食需求不斷上升的情況下，畜禽為動物性蛋白質重要的營養來源，因此業者往往使用高密度飼養模式進行企業化生產。然而擁擠的飼養環境，造成動物緊迫使免疫力下降，因此生產者習慣於飼料中添加抗生素等藥物以確保生產效率，導致病原菌產生抗藥性且使後續畜禽產品有藥物殘留之慮。

益生菌於動物飼養之應用，最早是用於改善經濟動物之生產性狀以增加農民收益。然而隨者社會型態與生活水準之轉變，飼養伴侶動物之人口亦不斷增加，依據行政院農業委員會於 104 年之統計，臺灣犬隻的數量達到 171 萬隻，飼養貓咪之比例亦逐年攀升近 60 萬隻。這些家中所飼養的伴侶動物，已成為重要的家庭成員，亦是飼主情感託付的對象，因此飼主對伴侶動物投入的心力不斷增加，並更加重視這些毛小孩們的健康情況。隨著生活型態改變使伴侶動物越吃越營養，然而長期圈養於室內的伴侶動物，因缺乏活動量，可能導致攝取的熱量大於消耗而趨向肥胖，體脂肪的累積將導致代謝及心血管疾病的產生，同時亦使動物產生關節炎、椎間盤損傷等骨骼疾病；這些肥胖所造成的副作用使毛小孩的健康亮起紅燈，因此「肥胖」已成為現今伴侶動物的重要議題。

## （二）益生菌改善經濟動物飼養效率

過去在經濟動物生產上為了提升生產效益，生長促進用途之抗生素常被施用於提升禽畜產量及品質，雖然密集式之飼養管理可提升單位面積產能，但緊迫的飼養環境容易造成動物腸道菌相失衡，增加病原菌之感染機率而導致死亡。其中，腸道微生物在動物消化道中扮演相當重要的角色，透過微生物發酵所產生之代謝物質，如短鏈脂肪酸或揮發性脂肪酸，經過宿主腸道上皮細胞吸收及運輸後，可作為腸道細胞合成及分化之能量來源 (Titus and Ahearn, 1988; Bergman, 1990)。因此許多研究指出，益生菌對於畜禽生長性狀之改良具有正面之影響，

以乳酸菌作為飼料添加物進行家禽飼養為例，飼料中添加乳酸菌製劑可改善雞隻飼料轉換效率並增加雞隻活體重 (Timmerman *et al.*, 2006)；此外，在豬隻飼養亦發現相同的效果 (Chang *et al.*, 2001; de Angelis *et al.*, 2006; Guerra *et al.*, 2007)，部分菌株於生長性狀之表現，甚至不亞於施用生長促進劑抗生素之處理組別 (Mountzouris *et al.*, 2007)。然而應用益生菌提升動物活體增重仍然有許多限制，包括益生菌在飼料製造過程及施用環境間的安定性，以及施用菌種、菌數含量及施用方式，皆影響益生菌是否可安穩進入動物腸道中發揮作用影響成效 (O' dea *et al.*, 2006; Torres-Rodriguez *et al.*, 2007)。

## （三）腸道微生物與伴侶動物飼養保健

在伴侶動物方面，根據美國動物醫院協會 (American Animal Hospital Association, AAHA) 於 2014 年提出的報告指出，將近 59% 的犬貓具有肥胖問題，能量攝取與營養代謝效率的失衡為導致肥胖的主因 (Brooks *et al.*, 2014)。而伴侶動物肥胖的預防及治療等體重管理方式，是目前獸醫在臨床上面臨的困難之一。如同上述肥胖對於人類的影響一樣，肥胖動物體內慢性發炎的因素，可能增加代謝與內分泌失調的風險，對伴侶動物而言亦可能對呼吸系統與皮膚組織造成損傷 (Schmitz & Suchodolski, 2016)。近年來許多研究紛紛揭露腸道菌相與肥胖之關係，這些存在於動物腸道中的微生物，包括與宿主共生的優勢菌叢，以及可能存在的病原菌所創造出的微環境 (Micro environment)，配合環境、飲食及基因之表現，能共同調控腸道菌叢的多樣性，影響動物消化、代謝吸收及動物體的健康 (Grzekowiak *et al.*, 2015; Schmitz & Suchodolski, 2016)。Jugan 等人 (2017) 指出，一般健康犬貓腸道菌相組成包括放線桿菌門 (Actinobacteria)、擬桿菌門 (Bacteroides)、雙歧桿菌門 (Bifidobacteria)、厚壁菌門 (Firmicutes)、梭桿菌門 (Fusobacteria) 及變形菌門 (Proteobacteria) 等，然而肥胖的狗狗腸道菌相中卻出現放線菌門 (Actinobacteria) 比例偏高之現象，

且羅斯氏菌種 (*Roseburia sp.*) 數量更顯著高於精瘦的犬隻 (Handl *et al.*, 2013)。然而，雖然寵物貓一樣有嚴重的肥胖問題，目前未見有相關研究指出其腸道菌相的分布特性。

#### (四) 經濟動物及伴侶動物用益生菌的安全議題與產品穩定性

益生菌定義為活性微生物之應用範疇，且市面常見之產品多以活菌居多，且功效性之宣稱範圍應界定至菌種本身。然而微生物應用於動物飼料開發更應顧及整體經濟效益，包括其施用劑型與便利性、是否需要更多飼養設備輔助，或本身發酵成本過高且無法常溫保存等因素，皆影響其經濟效益。因此相關衍生物質，包括死菌或菌種代謝物仍具商業潛力，此類產品於商品販售期間，無須透由嚴格的溫度控制來延長產品保存期限，並且可降低活微生物對動物可能造成之基因轉移及感染的風險 (Grzekowiak *et al.*, 2015)。此外，功效性宣稱固然重要，但產品開發應以菌株安全性為首要考量。舉例來說，腸球菌屬 (*Enterococcus*) 是小動物經常使用的保健益生菌之一，添加於飼料中可促進消化系統健康並調節免疫作用，包括 *E. faecium* 及 *E. faecalis*，都是常見使用菌種。然而另一方面，腸球菌部分菌株，卻同時也被認為是病原菌種類之一，其繁殖快速且可能具生素之抗性 (Antibiotic resistance) (Damborg *et al.*, 2008)。1998 年 Kanasugi 等人之團隊發現，當犬隻口服餵予熱致死之糞腸球菌株 *E. faecalis* (FK-23)，可能造成健康犬隻產生非特異過敏反應。因此，為證明微生物對動物體的安全性，相關試驗應以長期食用之安全性進行考量，相關因素包括微生物本身是否會對宿主基因造成突變、轉移等，此類試驗可藉由體內或體外分析方法，來偵測微生物對基因直接或間接的傷害程度。常見之研究方法包含微生物基因突變分析 (Gene mutation in bacteria)、體外哺乳類細胞基因毒性分析 (Chromosomal aberration test with mammalian cells)，或以染色體變異作為參考指標的周邊血液微核試驗 (Peripheral blood

micronucleus test)，皆可作為基因毒性測試評估指標。此外，應進一步考量微生物經重覆給予，是否會對哺乳動物產生毒性，則可透過 28 天或 90 天試驗周期為主的口服毒性試驗 (Feeding toxicity study) 進行評估，同時亦可分析出該物質之無毒性顯示之劑量 (No-observed-adverse-effect level, NOAEL)。

從法規面來看，經濟動物用微生物產品於國內飼料管理法中屬於飼料添加物產品，其第 3-1 條規定該法所稱飼料添加物，即指「經中央主管機關公告，為提高飼料效用，保持飼料品質，促進家畜、家禽、水產動物發育，保持其健康或其他用途，添加於飼料且不含藥品之非營養性物質」。目前已有許多微生物可應用於畜禽飼料上，包括乳酸桿菌屬、芽孢桿菌屬 (*Bacillus*)、雙歧桿菌屬、腸球菌屬，皆是常見之飼料益生菌種類；然而其中可製造、輸入輸出及販賣之應用範圍，應符合相關細部列表中所公布之菌種種類。而寵物食品用產品則須依據動物保護法修正之規範，應考量寵物食品中病原微生物、有害物質安全容許量標準及標示等相關規範，替毛小孩的健康把關。

#### 結語

調節體增重功效之益生菌已經證實可以應用於動物飼料中，於經濟動物，飼料中添加乳酸菌製劑可改善單胃動物飼料轉換效率並增加活體重，於伴侶動物，已證實部分潛力益生菌株具有抗肥胖的功效特性。過去益生菌產品，已成功應用在改善動物腸道疾病，及過敏症狀的預防及治療，相信使用功效性益生菌，作為調節體增重應極具其應用潛力。

AgBIO

陳明汝 國立台灣大學 動物科學技術學系 教授  
林幼君 行政院農業委員會 畜產試驗所 助理研究員  
陳詠宗 國立臺灣大學 生物技術研究所

## 參考文獻

1. 行政院農業委員會。2015。104年農業統計年報。
2. Bergman, E. N. (1990) *Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species*. *Physiol. Rev.* 70, 567-583.
3. Brooks, D., Churchill, J., Fein, K., Linder, D., Michel, K. E., Tudor, K., Ward, E., and Witzel, A. (2014) 2014 AAHA *Weight Management Guidelines for Dogs and Cats*. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 50, 1–11.
4. Cano, P. G., Santacruz, A., Trejo, F. M. and Sanz, Y. (2013) *Bifidobacterium CECT 7765 improves metabolic and immunological alterations associated with obesity in high-fat diet-fed mice*. *Obesity* 21, 2310-2321.
5. Chang, C. J., Lin, C. S., Lu, C. C., Martel, J., Ko, Y. F., Ojcius, D. M., Tseng, S. F., Wu, T. R., Chen, Y. Y., Young, J. D. and Lai, H. C. (2015) *Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota*. *Nat. Commun.*
6. Chang, Y. H., Kim, J. K., Kim, H. J., Kim, W. Y., Kim, Y. B. and Park, Y. H. (2001) *Selection of a potential probiotic Lactobacillus strain and subsequent in vivo studies*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 80, 193-199.
7. De Angelis, M. D., Siragusa, S., Berloco, M., Caputo, L., Settanni, L., Alfonsi, G., Amerio, M., Grandi, A., Ragni, A. and Gobbetti, M. (2006) *Selection of potential probiotic Lactobacilli from pig feces to be used as additives in pelleted feeding*. *Res. Microbiol.* 157, 792–801.
8. Damborg, P., Sørensen, A. H. Guardabassi, L. (2008) *Monitoring of antimicrobial resistance in healthy dogs: first report of canine ampicillin-resistant Enterococcus faecium clonal complex 17*. *Vet. Microbiol.* 132, 190-196.
9. Grześkowiak, Ł., Endo, A., Beasley, S., and Salminen, S. (2015) *Microbiota and probiotics in canine and feline welfare*. *Anaerobe* 34, 14–23.
10. Guerra, N. P., Berna' rdez, P. F., Me' ndez, J., Cachaldora, P. and Castro, L. P. (2007) *Production of four potentially probiotic lactic acid bacteria and their evaluation as feed additives for weaned piglets*. *Anim. Feed Sci. Technol.* 134, 89–107.
11. Handl, S., German, A. J., Holden, S. L., Dowd, S. E., Steiner, J. M., Heilmann, R. M., Grant, R. W., Swanso, K. S. and Suchodolski, J. S. (2013) *Faecal microbiota in lean and obese dogs*. *FEMS Microbiol. Ecol.* 84, 332–343.
12. Hemarajata, P. and Versalovic, J. (2013) *Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation*. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 6, 39-51.
13. Jagan, M. C., Rudinsky, A. J., Parker, V. J., and Gilor, C. (2017) *Use of probiotics in small animal veterinary medicine*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 250, 519-528.
14. Kanasugi, H., Hasegawa, T., Goto, Y., Ohtsuka, Makimura, S., Yamamoto, T. (1998) *Single administration of enterococcal preparation (FK-23) augments nonspecific immune responses in healthy dogs*. *Int. J. Immunopharmacol* 19, 655-659.
15. Koboziev, I., Reinoso Webb, C., Furr, K. L. and Grisham, M. B. (2014) *Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation*. *Free Radic. Biol. Med.* 68, 122-133.
16. Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S. and Gordon, J. I. (2006) *Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity*. *Nature* 444, 1022-1023.
17. Lin, Y. C., Chen, Y. T., Hsieh, H. H. and Chen, M. J. (2016) *Effect of Lactobacillus mali APS1 and L.kefirnofaciens M1 on obesity and glucose homeostasis in diet-induced obese mice*. *J. Funct. Foods* 23, 580-589.
18. Matsuzaki, T., Yamazaki, R., Hashimoto, S. and Yokokura, T. (1997) *Antidiabetic effects of an oral administration of Lactobacillus casei in a non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) model using KK-Ay mice*. *Endocr J.* 44, 357-365.
19. Mountzouris, K. C., Tsirtsikos, P., Kalamara, E., Nitsch, S., Schatzmayr, G. and Fegeros, K. (2007) *Evaluation of the efficacy of a probiotic containing Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterococcus, and Pediococcus strains in promoting broiler performance and modulating cecal microflora composition and metabolic activities*. *Poult. Sci.* 86, 309-317.
20. NCD Risk Factor Collaboration. (2016) *Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants*. *The Lancet* 387, 1377-1396.
21. O'Dea, E. E., Fasenko, G. M., Allison, G. E., Korver, D. R., Tannock, G. W. and Guan, L. L. (2006) *Investigating the effects of*

## 參考文獻

- commercial probiotics on broiler chick quality and production efficiency*. Poult. Sci. 85, 1855-1863.
22. Podolsky, S. H. (2012) *Metchnikoff and the microbiome*. The Lancet 380, 1810-1811.
23. Reaven G. M. (1988) *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes. 37:1595-607.
24. Ruan, J. W., Statt, S., Huang, C. T., Tsai, Y. T., Kuo, C. C., Chan, H. L., Liao, Y. C., Tan, T. H. and Kao, C. Y. (2016) *Dual-specificity phosphatase 6 deficiency regulates gut microbiome and transcriptome response against diet-induced obesity in mice*. Nat. Microbiol. 2, 16220.
25. Schmitz, S., and Suchodolski, J. (2016) *Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics - what is the evidence?* Vet. Med. Sci. 2, 71-94.
26. Timmerman, H. M., Veldman, A., van den Elsen, E., Rombouts, F. M. and Beynen, A. C. (2006) *Mortality and growth performance of broilers given drinking water supplemented with chicken-specific probiotics*. Poult. Sci. 85, 1383-1388.
26. Titus, E. and Ahearn, G. A. (1988) *Short-chain fatty acid transport in the intestine of a herbivorous teleost*. J. Exp. Biol. 135, 77-94.
27. Torres-Rodriguez, A., Donoghue, A. M., Donoghue, D. J., Barton, J. T., Tellez, G. and Hargis, B. M. (2007) *Performance and condemnation rate analysis of commercial turkey flocks treated with a Lactobacillus spp.-based probiotic*. Poult. Sci. 86, 444-446.
28. Turnbaugh, P. J., Bäckhed, F., Fulton, L. and Gordon, J. I. (2008) *Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome*. Cell Host & Microbe 3, 213-223.
29. Vijay-Kumar, M., Aitken, J. D., Carvalho, F. A., Cullender, T. C., Mwangi, S., Srinivasan, S., Sitaraman, S. V., Knight, R., Ley, R. E. and Gewirtz, A. T. (2010) *Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5*. Science 328, 228-231.