



# 长期摄入乳脂肪不会显著增加正常和高脂饮食小鼠的血脂负担

任广旭<sup>1</sup>, 何亮<sup>2,3</sup>, 刘永鑫<sup>4</sup>, 费予珂<sup>1</sup>, 刘小凡<sup>1</sup>, 陆秋轶<sup>3</sup>,  
陈欣<sup>3</sup>, 宋志达<sup>3</sup>, 王加启<sup>1,5</sup>

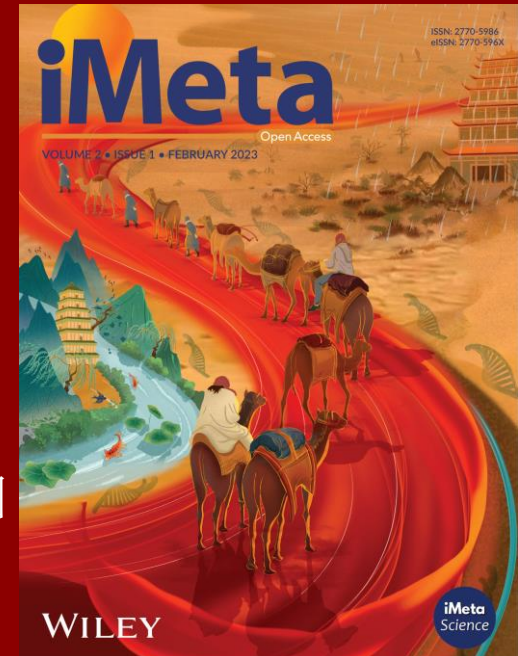
<sup>1</sup>农业农村部食物与营养发展研究所, 北京, 中国

<sup>2</sup>清华大学电子工程系, 北京信息科学与技术国家研究中心, 北京, 中国

<sup>3</sup>新疆大学计算机科学与技术学院、智能科学与技术学院, 乌鲁木齐, 中国

<sup>4</sup>中国农业科学院深圳农业基因组研究所, 农业农村部基因组分析实验室, 深圳, 中国

<sup>5</sup>中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 北京, 中国

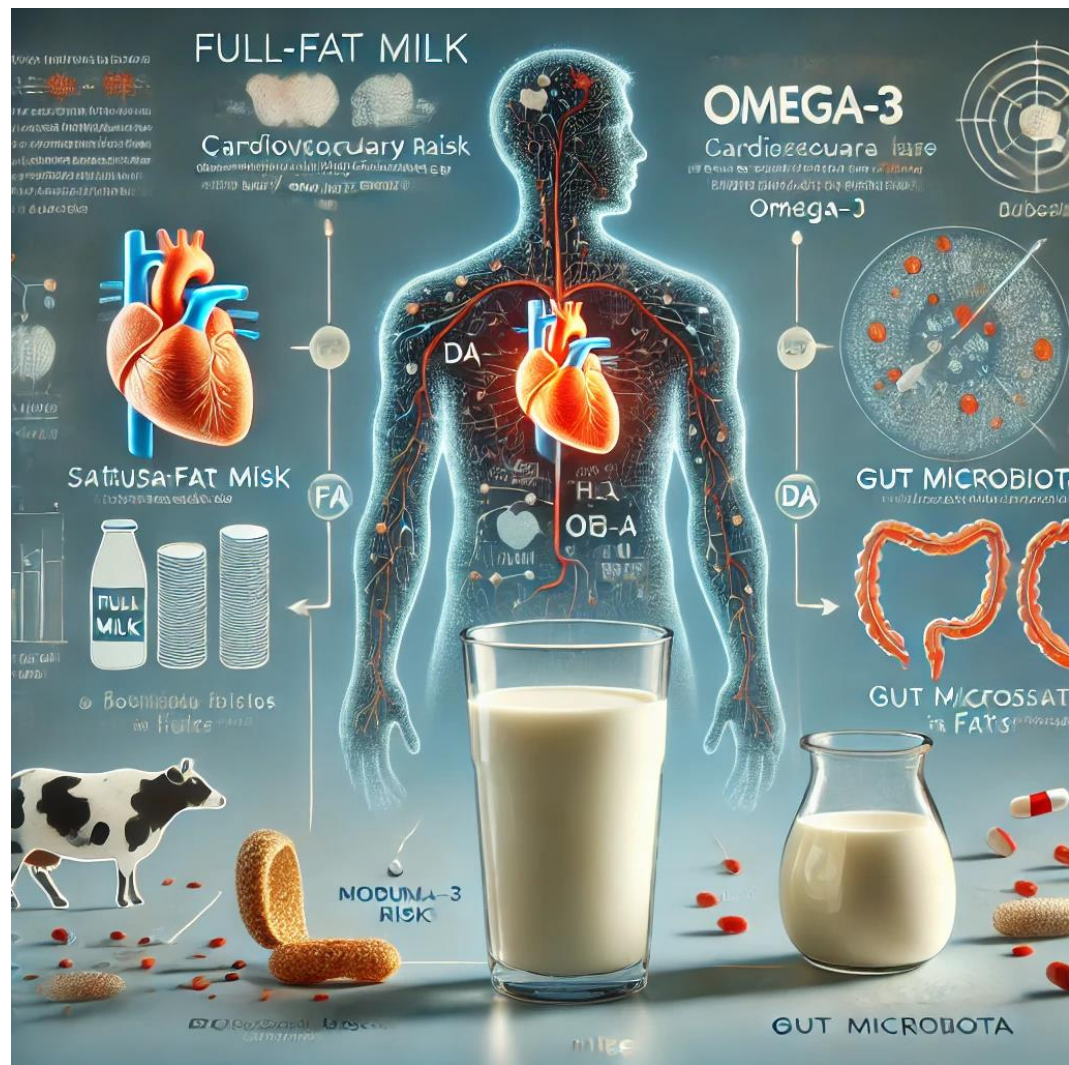


Ren, Guang-Xu, Liang He, Yong-Xin Liu, Yu-Ke Fei, Xiao-Fan Liu, Qiu-Yi Lu, Xin Chen, Zhi-Da Song, and Jia-Qi Wang.2024. “The Long-Term Intake of Milk Fat Does Not Significantly Increase the Blood Lipid Burden in Normal and High-Fat Diet-Fed Mice.” *iMeta* 3: e256. <https://doi.org/10.1002/imt2.256>



# 背景

- ❑ 牛奶是全球最重要的食物来源之一，已有数千年的饮用史。
- ❑ 越来越多的研究表明，乳脂肪中含有许多对人类健康有益的成分，这些成分的叠加效应如何影响宿主血脂健康尚不清楚。
- ❑ 一项来自21个国家、跨五大洲的大型跨国队列研究结果表明，乳制品的摄入与死亡率和主要心血管事件的风险降低相关。增加乳脂肪的摄入并不会增加心血管疾病的发生风险，甚至可能降低中央肥胖风险。
- ❑ 肠道微生物群已被证明与肥胖和代谢相关。牛奶成分可重塑宿主肠道微环境，对宿主代谢调控网络都会产生一定的影响。
- ❑ 乳脂肪的摄入与宿主血脂代谢之间的关系仍然存在争议。长期摄入乳脂肪是否会增加正常饮食和高脂饮食宿主的血脂负担，以及肠道微环境是否在此过程中发挥作用，是大众关注焦点，亟待解决。





# 方法

- ❑ **实验设计：**使用8周龄的无特定病原体（SPF）雄性C57BL/6J小鼠进行实验。小鼠被随机分配到正常饮食组（ND）和高脂饮食组（HFD）并持续喂养10周，同时监测血脂指标。第11周开始，小鼠随后被分为六个亚组进行为期7周的乳脂肪相关干预，包括ND对照组、ND全脂牛奶组、ND乳脂组、HFD对照组、HFD全脂牛奶组和HFD乳脂组。
- ❑ **正常饮食、高脂饮食和乳制品相关成分：**全脂牛奶亚组小鼠每天给予15毫升巴氏杀菌牛奶；乳脂亚组每天给予0.5毫升乳脂；乳清蛋白、乳铁蛋白、和酪蛋白等附加成分分别以54mg/mL、33mg/mL和48mg/mL的浓度通过灌胃给予乳清蛋白、乳铁蛋白和酪蛋白亚组。
- ❑ **数据分析：**小鼠体重、血脂水平、脂肪组织、肠道微生物群和粪便代谢物，这些数据按照节点采集并以9:1的比例分为训练集和测试集，并通过20次迭代来开发模型训练和验证机器学习算法，以探讨不同干预模式下宿主肠道微环境对宿主血脂代谢的长期影响。

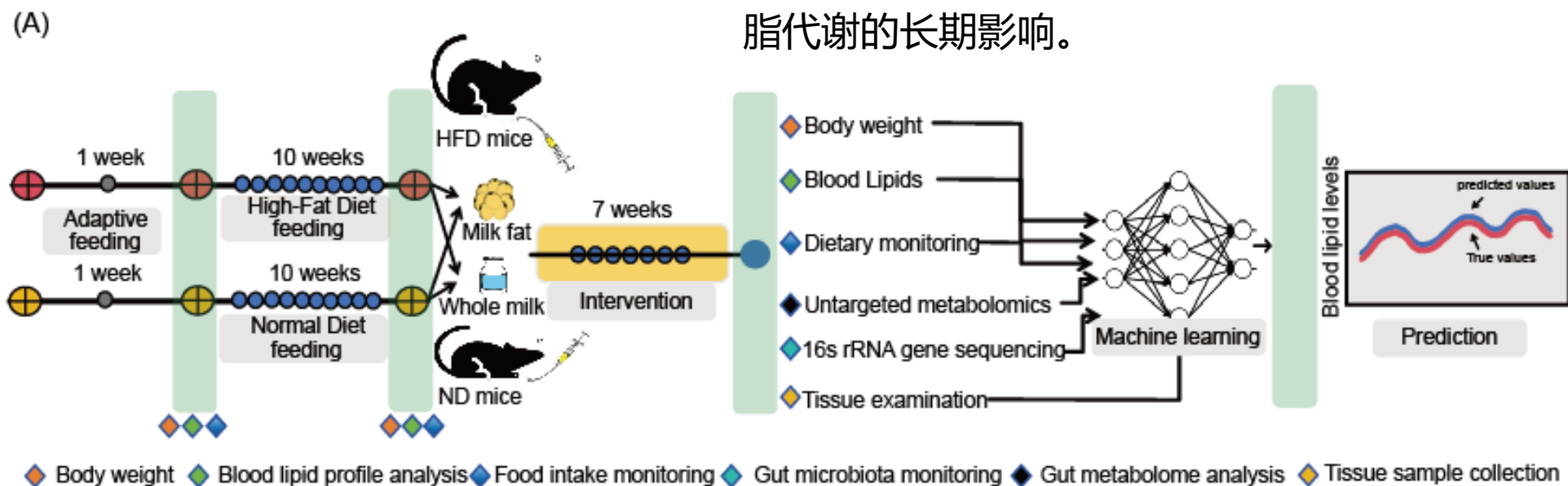
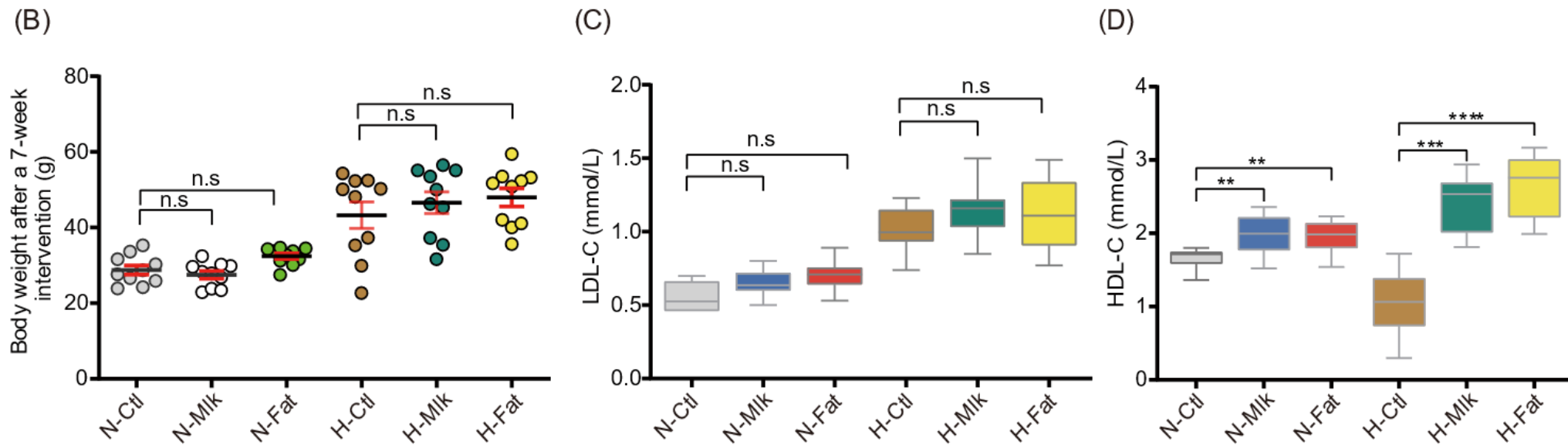


图1(A)：长期摄入牛奶脂肪和全脂牛奶对正常饮食或高脂饮食小鼠血液中脂质水平和肠道微生物群的影响

# 结果

## 长期乳脂肪摄入对正常小鼠和高脂饮食小鼠血脂水平的影响



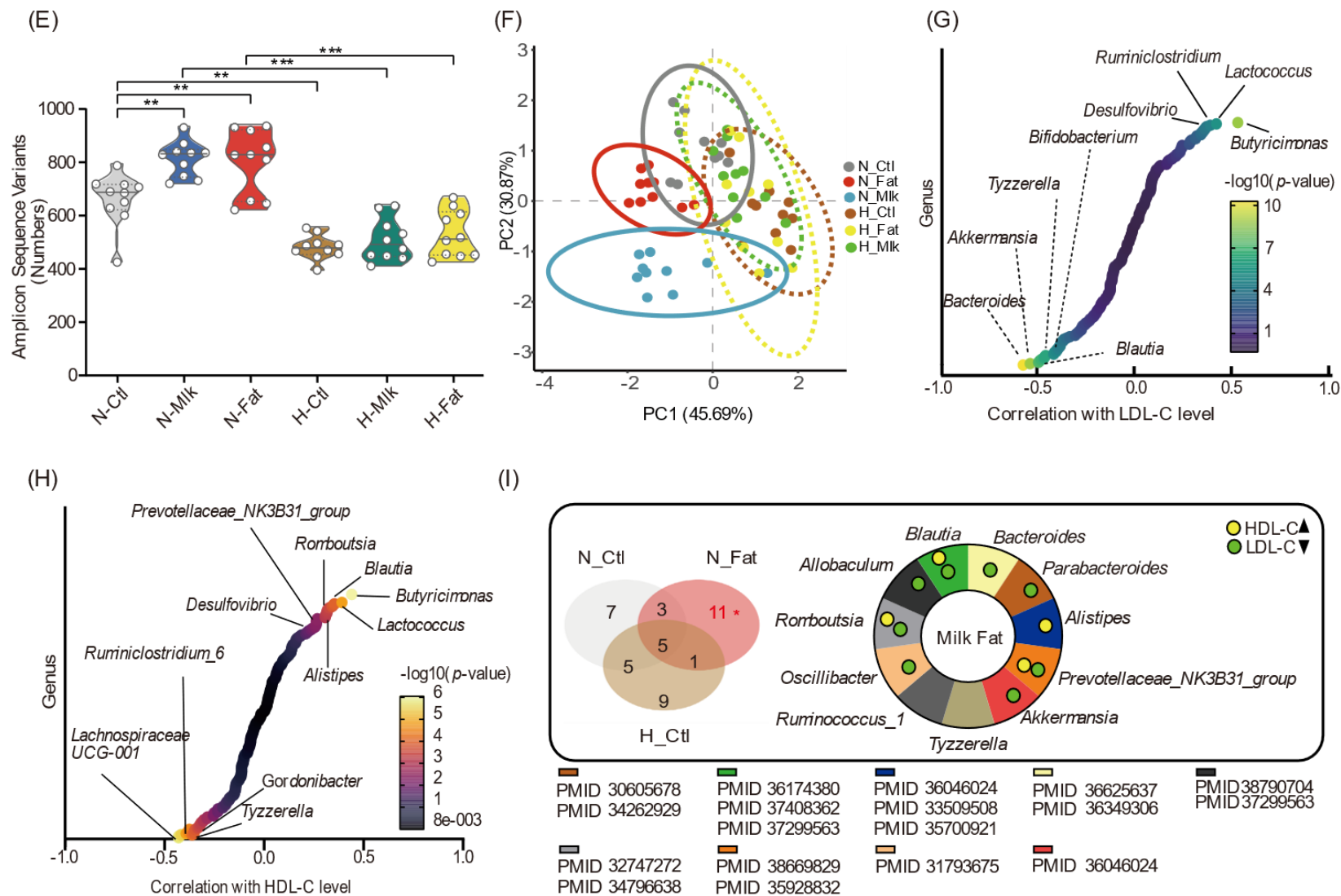
在对正常饮食 (ND) 和高脂饮食 (HFD) 小鼠进行为期7周的牛奶脂肪和全脂牛奶干预后:

- ❑ 六个亚组小鼠的体重变化情况, 长期摄入乳脂肪和全奶不会引起显著的体重差异
- ❑ 长期摄入乳脂肪和全奶不会引起外周血LDL-C的显著改变
- ❑ 长期摄入乳脂肪和全奶显著提高外周血HDL-C的含量

图1(B-D): 长期摄入牛奶脂肪和全脂牛奶对正常饮食或高脂饮食小鼠血液中脂质水平和肠道微生物群的影响

# 结果

## 乳脂通过靶向关键肠道细菌双向调节外周LDL-C和HDL-C含量

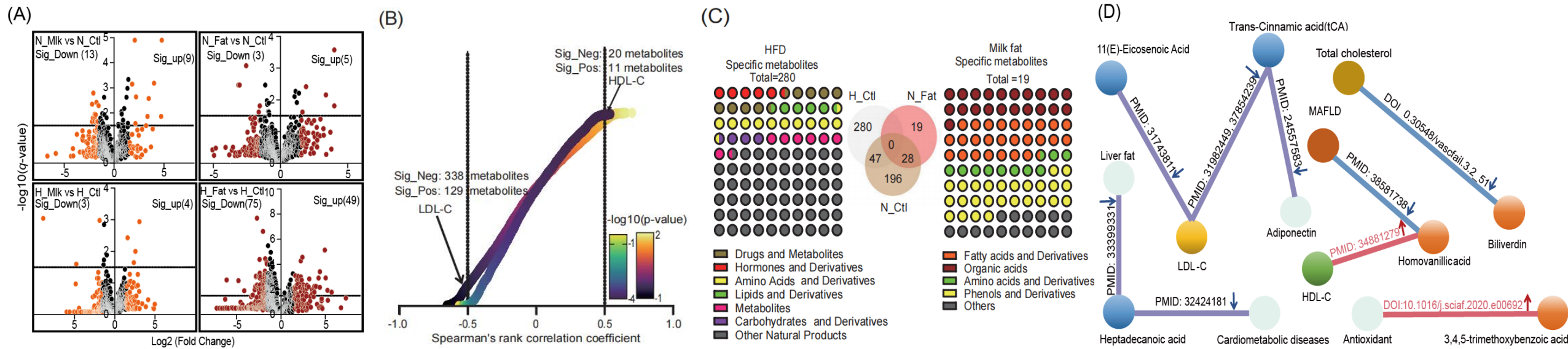


- ❑ 长期摄入乳脂肪和全奶能够显著增强ND小鼠和HFD小鼠肠道微生物扩增子序列变体(ASVs) 的数目
- ❑ HFD能够显著改变宿主肠道微生物态结构
- ❑ 长期摄入乳脂肪和全奶能够重塑ND小鼠肠道微生物态结构, 却不足以改善HFD小鼠肠道微生物态结构
- ❑ 多种肠道菌与宿主LDL-C 和HDL-水平C呈现显著相关性
- ❑ 乳脂肪诱导的11种特有差异菌能够不同程度双向调控外周血LDL-C和HDL-C含量

图1(E-I): 长期摄入牛奶脂肪和全脂牛奶对正常饮食或高脂饮食小鼠血液中脂质水平和肠道微生物群的影响

# 结果

## 乳脂肪影响肠道代谢物谱，差异代谢物调节宿主血脂代谢

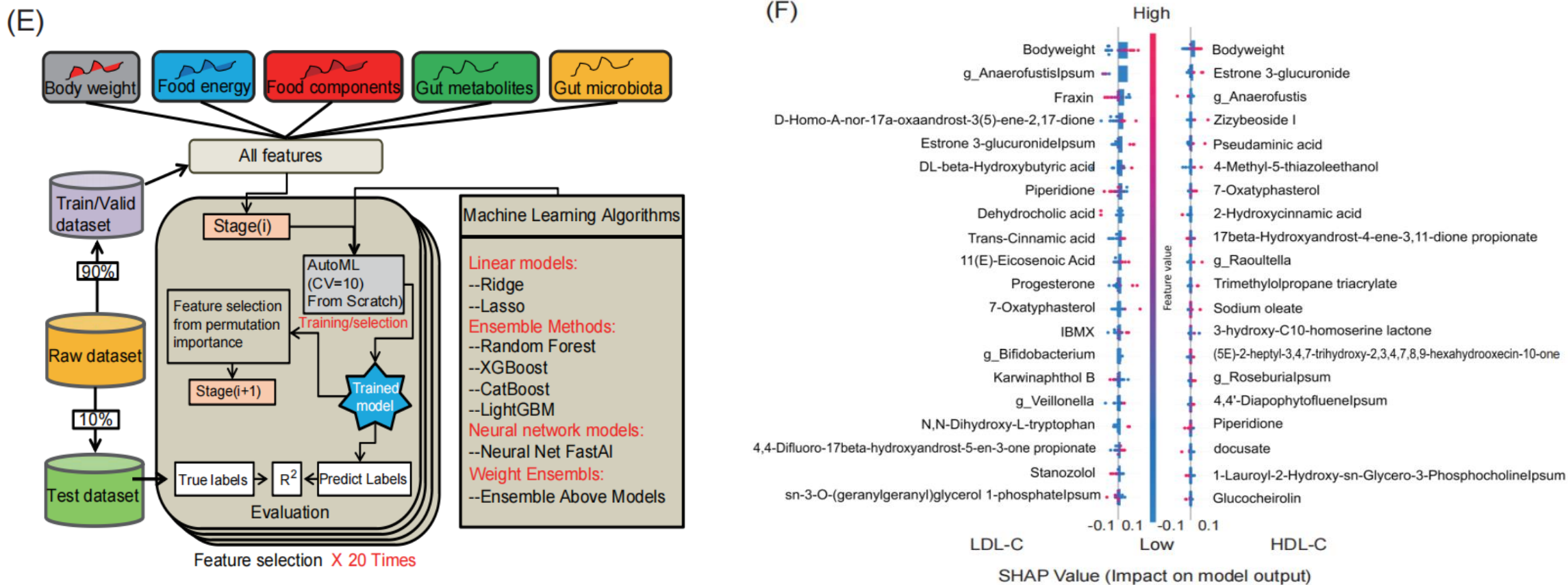


- ❑ ND小鼠中长期摄入乳脂肪能够显著下调3种代谢物，显著上调5种代谢物；长期摄入全奶显著下调13种代谢物，显著上调9种代谢物。
- ❑ HFD小鼠中长期摄入乳脂肪能够显著下调75种代谢物，显著上调49种代谢物；长期摄入全奶显著下调3种代谢物，显著上调4种代谢物。
- ❑ 20种代谢物与宿主HDL-C显著负相关，11种代谢物与HDL-C显著正相关；338种代谢物与LDL-C呈显著负相关，129种代谢物与LDL-C呈显著正相关。
- ❑ 乳脂肪能够诱导19种特有差异代谢物，其中6种代谢物分别参与LDL-C和HDL-C的双向调节。

图2(A-D) 牛奶脂肪和全脂牛奶能够塑造肠道代谢组，基于肠道菌和代谢物数据利用机器学习预测宿主血脂质含量

# 结果

## 使用优化的机器学习算法预测肠道微生物群和代谢物重塑对血脂变化的影响



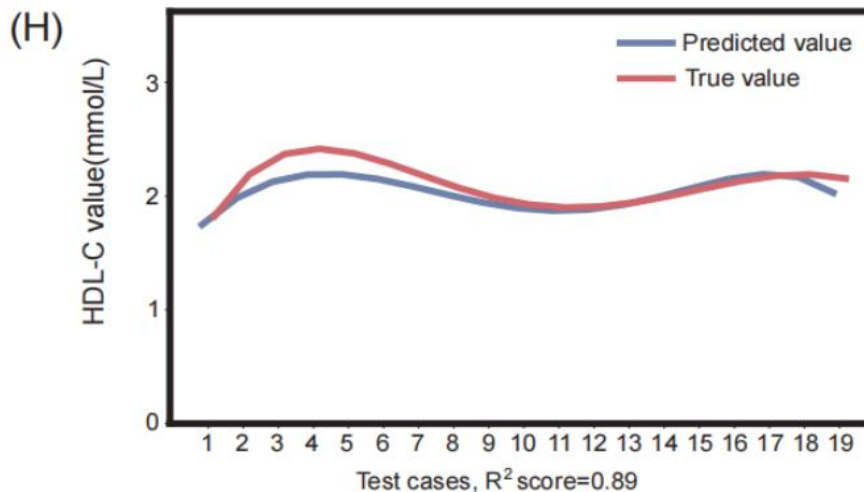
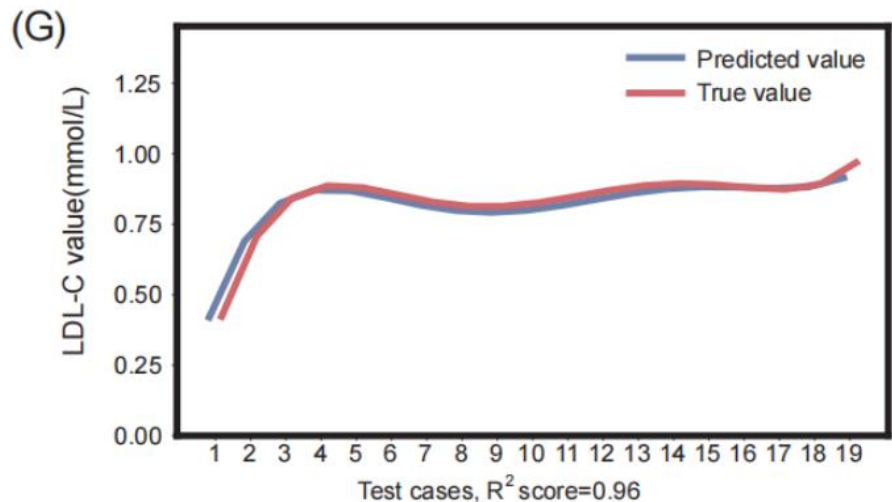
- 利用肠道代谢物和微生物结构进行机器学习训练，以预测血脂水平的图
- Shapley Additive Explanation (SHAP) 分析识别了影响LDL-C和HDL-C预测准确性的20个关键因素

图2(E-F) 牛奶脂肪和全脂牛奶能够塑造肠道代谢组，基于肠道菌和代谢物数据利用机器学习预测宿主血脂质含量

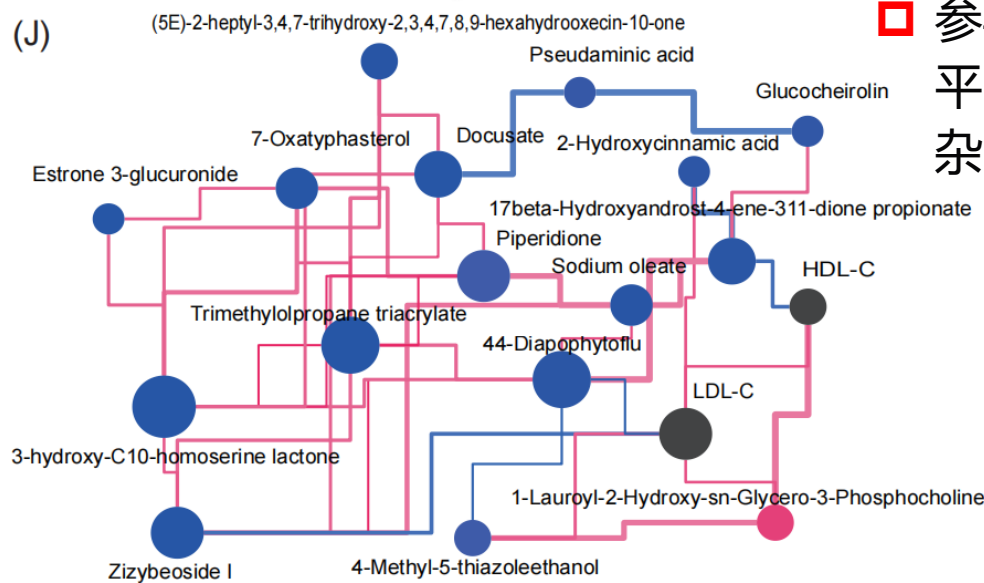
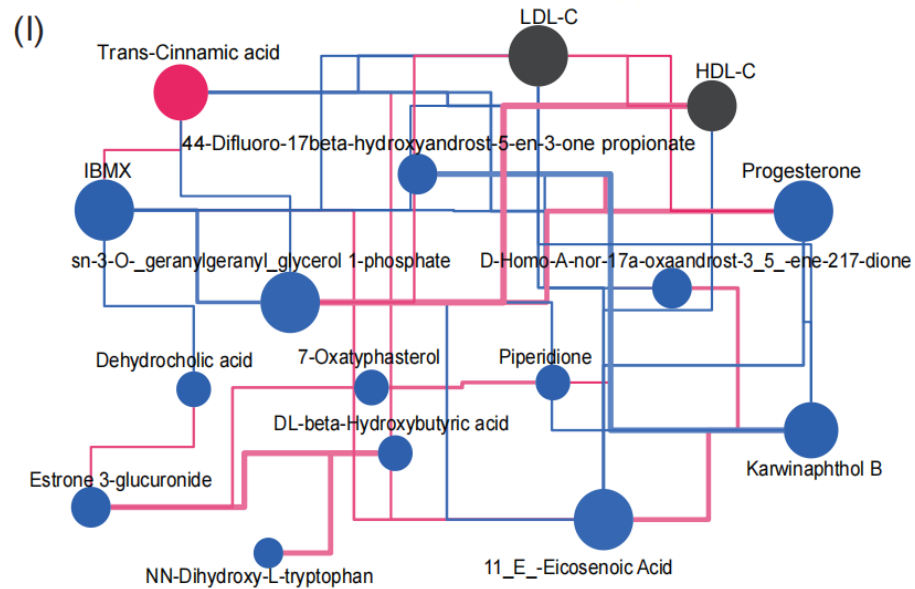


# 结果

## 使用优化的机器学习算法预测肠道微生物群和代谢物重塑对血脂变化的影响



优化的机器学习算法能够基于肠道微生物群和粪便代谢组数据准确预测外周血 LDL-C ( $R^2=0.96$ ) 和 HDL-C ( $R^2=0.89$ ) 水平

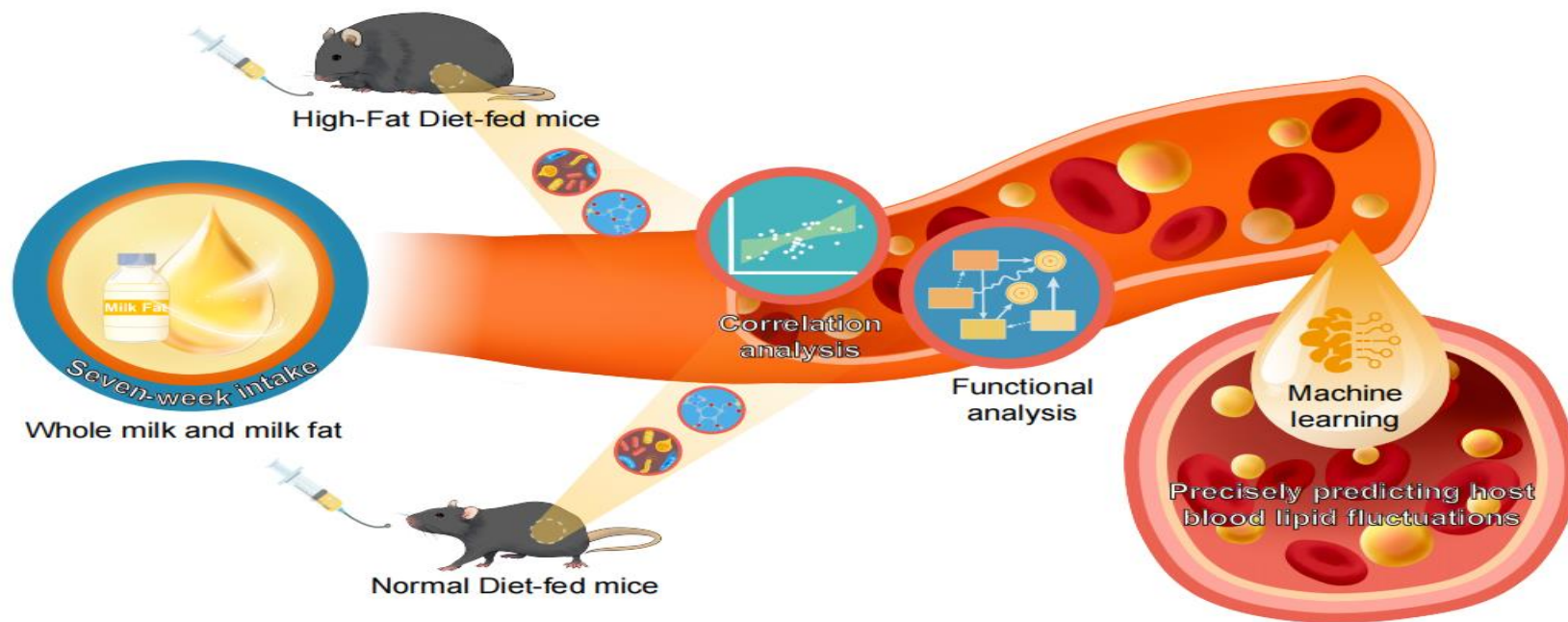


参与预测 LDL-C 和 HDL-C 水平的重要代谢物之间存在复杂的相关调控网络

图2(G-J) 牛奶脂肪和全脂牛奶能够塑造肠道代谢组，基于肠道菌和代谢物数据利用机器学习预测宿主血脂质含量



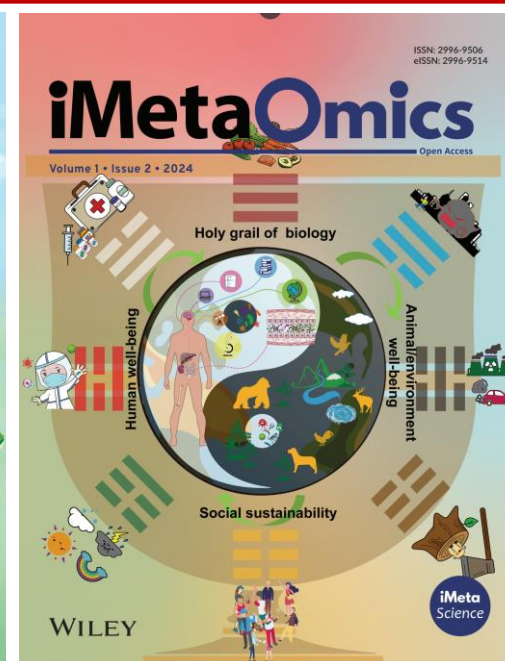
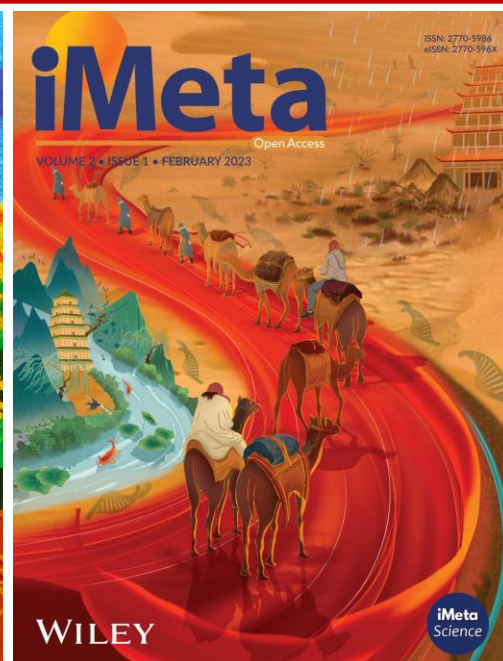
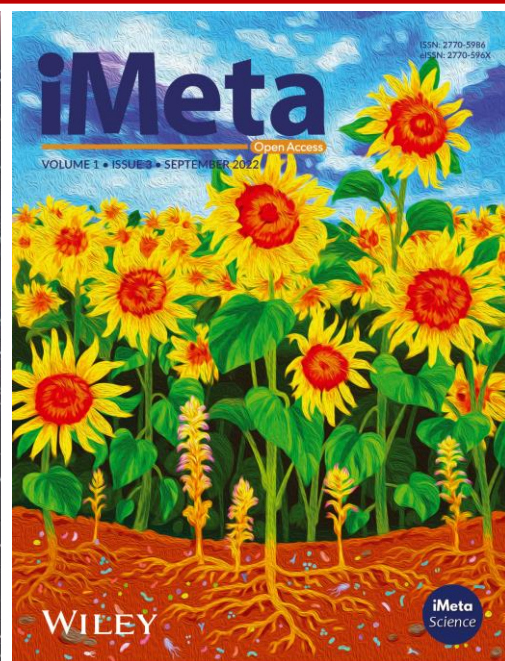
# 总结



Long-term intake of milk fat does not significantly increase blood lipid burden in mice

- ❑ 长期摄入乳脂肪和全脂牛奶并不会显著增加正常和高脂饮食小鼠的血脂负担
- ❑ 受乳脂肪和全奶调节的肠道差异微生物群及代谢物可以采用优化的机器学习算法进行准确的血脂预测
- ❑ 这些发现为深入理解乳脂肪和全脂牛奶对血脂影响提供了新视角，为全球营养政策的制定及精准营养改善提高了新的思路。

Ren, Guang-Xu, Liang He, Yong-Xin Liu, Yu-Ke Fei, Xiao-Fan Liu, Qiu-Yi Lu, Xin Chen, Zhi-Da Song, and Jia-Qi Wang.2024. “The Long-Term Intake of Milk Fat Does Not Significantly Increase the Blood Lipid Burden in Normal and High-Fat Diet-Fed Mice.” *iMeta* 3: e256. <https://doi.org/10.1002/imt2.256>



“**iMeta**” (影响因子**23.8**) 由威立、宏科学和千名华人科学家出版的期刊，主编刘双江和傅静远教授。  
收稿范围：任何领域高影响力的研究、方法和综述，重点关注生物技术、生物信息和微生物组等；  
影响力：[SCIE/WOS](#)、[PubMed](#)、[Google](#)、[Scopus](#)收录，**IF 23.8**位列**JCR**微生物学研究期刊**全球第一**；  
时效性：外审平均21天；投稿至发表中位数57天；  
“**iMetaOmics**” 主编赵方庆和于君教授，定位**IF>10**的高水平交叉学科综合期刊，欢迎投稿！

主页: <http://www.imeta.science>  
出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

 [office@imeta.science](mailto:office@imeta.science)  
[imetaomics@imeta.science](mailto:imetaomics@imeta.science)

投稿: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>  
<https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

 宣传片

 [iMeta](#)

