袁洁, 吴倩, 赵振松, 等. 枸杞蜂蜜的广泛靶向代谢组学分析及其对炎症性肠病小鼠肠道菌群的影响 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(1): 326−338. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024120339
YUAN Jie, WU Qian, ZHAO Zhensong, et al. Widely Targeted Metabolomic Analysis of Wolfberry Honey and Its Effects on Gut Microbiota in Mice with Inflammatory Bowel Disease[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(1): 326−338. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024120339

· 分析检测 ·

枸杞蜂蜜的广泛靶向代谢组学分析及其对炎症性肠病小鼠肠道菌群的影响

袁　洁, 吴　倩, 赵振松, 唐钰静, 高双双, 李　婷, 玄红专*
（聊城大学农业与生物学院, 山东 聊城 252059）

摘　要: 为了探究膳食补充枸杞蜂蜜对改善炎症性肠病的潜能，选取在青海格尔木地区枸杞广泛种植区不同蜂场采集的枸杞蜂蜜，基于超高效液相色谱-质谱联用（UPLC-MS/MS）的广泛靶向代谢组学鉴定枸杞蜂蜜的代谢物，并对其主要理化指标（脯氨酸含量、葡萄糖氧化酶、过氧化氢、总酚酸、总黄酮）及抗氧化活性等进行测定；然后通过 16S rRNA 测序检测补充枸杞蜂蜜（5 g/kg）对葡聚糖硫酸钠（Dextran sulfate sodium，DSS）诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响。结果表明：枸杞蜂蜜葡萄糖氧化酶活力为 54.49 μg/g·0.5 h，脯氨酸含量为 390.00 μg/g，过氧化氢含量为 42.68 μmol/L。同时测得总酚酸含量为 108.00 mg GAE/kg，总黄酮含量为 42.47 mg/100 g。铁离子还原能力（FRAP）为 0.58 mmol/L Fe^{2+}/kg。枸杞蜂蜜清除 DPPH、ABTS 阳离子及羟基自由基的能力随浓度增加而增加，且枸杞蜂蜜清除 ABTS 阳离子自由基能力明显较强，EC_{50} 为 62.94 mg/mL。基于 UPLC-MS/MS 的广泛靶向代谢组学在枸杞蜂蜜中共鉴定出 1201 种代谢物，种类最多的为脂质物质（16.94%），其次为糖类及其衍生物（15.29%）、黄酮类化合物（13.64%）、氨基酸及其衍生物（13.22%）、生物碱（10.74%），酚酸类（7.44%）等。首次在枸杞蜂蜜中鉴定出枸杞亚精胺类物质，这些物质有潜力成为鉴定枸杞蜂蜜真实性的生物标志物。枸杞蜂蜜丰富的化学组分使得其对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的总体丰富度产生影响，上调 DSS 诱导的肠炎小鼠中肠道有益菌群，如 norank_f__*Muribaculaceae*、*Lactobacillus*、Candidatus_*Saccharimonas* 和 *Faecalibaculum* 的相对丰度，降低有害菌群 *Escherichia-Shigella* 的相对丰度，维持肠道生态平衡。本研究全面解析了枸杞蜂蜜的化学组分，并对将其应用于溃疡性结肠炎的预防和治疗提供了参考依据。

关键词: 枸杞蜂蜜, 广泛靶向代谢组学, 葡聚糖硫酸钠, 炎症性肠病, 肠道菌群
中图分类号: S896.1　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)01−0326−13
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2024120339　　本文网刊:

Widely Targeted Metabolomic Analysis of Wolfberry Honey and Its Effects on Gut Microbiota in Mice with Inflammatory Bowel Disease

YUAN Jie, **WU Qian**, **ZHAO Zhensong**, **TANG Yujing**, **GAO Shuangshuang**, **LI Ting**, **XUAN Hongzhuan***
（College of Agriculture and Biology, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China）

Abstract: This study aims to investigate the potential of dietary supplementation with wolfberry honey in improving inflammatory bowel disease. Wolfberry honey was collected from different apiaries in the widely cultivated wolfberry area of Golmud, Qinghai Province. Ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS)-based widely targeted metabolomics was used to identify the metabolites in wolfberry honey. The main physicochemical indicators (proline content, glucose oxidase, hydrogen peroxide, total phenolic acids, total flavonoids) and antioxidant activity were measured. The effect of wolfberry honey supplementation (5 g/kg) on the gut microbiota in dextran sulfate

收稿日期: 2024−12−26
基金项目: 泰山学者工程专项经费资助（no. tsqn202211172）; 山东省蜂产业技术体系产品加工与质量控制岗位（SDAIT-24-05）; 山东省自然科学基金（ZR2021MC110）。
作者简介: 袁洁（1995−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 蜂产品抑菌功效, E-mail: yuanjie0703@me.com。
*** 通信作者:** 玄红专（1978−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 蜂产品功效评价及质量控制, E-mail: hongzhuanxuan@163.com。

sodium (DSS)-induced ulcerative colitis mice was assessed using 16S rRNA sequencing. The results showed that the glucose oxidase activity in wolfberry honey was 54.49 μg/g·0.5 h, proline content was 390.00 μg/g, and hydrogen peroxide content was 42.68 μmol/L. The total phenolic acid content was 108.00 mg GAE/kg, and the total flavonoid content was 42.47 mg/100 g. The iron ion reducing capacity (FRAP) was 0.58 mmol/L Fe^{2+}/kg. The ability of wolfberry honey to scavenge DPPH, ABTS cation, and hydroxyl radicals increased with concentration, with the highest activity observed in scavenging ABTS cation radicals, showing an EC_{50} of 62.94 mg/mL. A total of 1201 metabolites were identified in wolfberry honey by UPLC-MS/MS, with lipids (16.94%) being the largest group, followed by carbohydrates and their derivatives (15.29%), flavonoids (13.64%), amino acids and derivatives (13.22%), alkaloids (10.74%), and phenolic acids (7.44%). For the first time, wolfberry spermidine-like compounds were identified in wolfberry honey, which could serve as biomarkers for authenticity. Wolfberry honey significantly increased the relative abundance of beneficial bacteria in the gut of DSS-induced colitis mice, such as norank_f__*Muribaculaceae*, *Lactobacillus*, Candidatus_*Saccharimonas*, and *Faecalibaculum*, and reduced the relative abundance of harmful bacteria like *Escherichia-Shigella*, thus maintaining gut ecological balance. This study provides a comprehensive analysis of the chemical composition of wolfberry honey and offers a theoretical basis for its application in the prevention and treatment of ulcerative colitis.

Key words: wolfberry honey; widely targeted metabolomics; dextran sulfate sodium; inflammatory bowel disease; gut microbiota

炎症性肠病（Inflammatory bowel disease, IBD）是一个全球性的卫生保健问题，是一种慢性、进行性的肠道疾病，主要包括溃疡性结肠炎（Ulcerative colitis, UC）和克罗恩病（Crohn disease, CD），具有反复发作和终身受累的特点[1]。IBD 患者通常会出现呕吐、腹痛、腹泻和血便等症状[2]。2018 年中国 IBD 患者的住院费用已达到 30 亿元[3]。IBD 的确切病因尚不清楚，但越来越多的证据表明个体的遗传易感性、肠道微生物菌群、免疫反应和外部环境都参与了 IBD 的发病机制[4]。治疗 IBD 的药物通常可以减轻症状并减少结肠内膜炎症，如皮质类固醇、氨基水杨酸盐和免疫调节剂等[5]。然而，大多数治疗 IBD 的药物都有副作用，长期服用会出现头痛、恶心和腹泻等症状，这会降低患者的依从性并且会导致病情的恶化。中药是我国独特的宝贵资源，具有丰富的药理活性成分和疗效，因此从药用天然产物中寻求抗炎性药物是缓解 IBD 的一个重要途径。

蜂蜜是由蜜蜂采集植物的花蜜、分泌物或蜜露，与自身分泌物混合后，在蜂巢中经充分酿造而成的天然甜物质。蜂蜜具有显著的抗炎功效，并且研究发现，蜂蜜的抗炎功效有助于缓解 UC[6]。研究指出夏枯草蜂蜜及其多酚提取物对葡聚糖硫酸钠（Dextran sodium sulfate, DSS）诱导肠炎及肠上皮细胞损伤具有保护功效[7]。ZHAO 等[8] 指出杂花蜂蜜的多酚提取物通过抗氧化、抗炎，调节肠道菌群减轻了 DSS 诱导的肠炎。我国蜜源植物丰富，寻找特色蜂蜜特别是药用植物来源的蜂蜜缓解 IBD 的症状值得深入研究。

枸杞蜂蜜是我国西北地区特有的单花种蜂蜜，蜜色呈浅琥珀色，花香味淡雅，结晶细腻，口感清香甜润，其植物来源为枸杞[9]。枸杞是茄科枸杞属（*Lycium*）多年生草本植物，是一种重要的药食同源植物[10]。《神农本草经》记载："枸杞久服能坚筋骨、耐寒暑，轻身不老，乃药中之上品"。《本草纲目》记载："枸杞子甘平而润，性滋补，能补肾、润肺、生精、益气，此乃平补之药"。现代研究发现，枸杞具有抗氧化、抗癌、抗衰老、抗炎及改善能量代谢等多重药理学功效[11−12]。因此，枸杞及其衍生产品在传统医学和现代保健领域得到了广泛关注。现有研究表明，枸杞蜂蜜在抗氧化[13]、抗菌[14] 和修复 DNA 氧化损伤[15] 等方面具有潜在的保健功能。但关于枸杞蜂蜜对肠炎影响的研究相对较少。为填补这一研究空白，本研究首先对枸杞蜂蜜的理化指标及抗氧化活性进行体外研究，并进行广泛靶向代谢组学分析，接着通过 DSS 诱导的结肠炎小鼠模型初步探讨了枸杞蜂蜜对结肠炎小鼠肠道菌群的影响，以期为枸杞蜂蜜用于缓解溃疡性结肠炎提供依据。

1　材料与方法

1.1　材料与仪器

枸杞蜂蜜（30 个样品）　来自青海格尔木枸杞种植区的 3 个不同蜂场；甲醇、乙腈　色谱纯，德国 Merk 公司；甲酸（色谱纯）、靛蓝胭脂红、没食子酸、2, 2-联苯基-1-苦基肼基（DPPH）、芦丁、脯氨酸　阿拉丁生化科技股份有限公司；2'-联氮-双（-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸）二铵盐（ABTS）　美国 Sigma 公司；过氧化氢定量分析试剂盒（水兼容性）　生工生物工程股份有限公司；24 只雄性 C57BL/6J 小鼠（21±2 g, 7~8 周龄）　购自济南朋悦实验动物繁育有限公司（许可证号：SCXK（LU）20190003）。

SHIMADZU Nexera X2 超高效液相色谱仪　岛津（中国）公司；Applied Biosystems 4500 QTRAP 三重四极杆质谱仪　赛默飞世尔（上海）科技公司；Agilent SB-C18 色谱柱　安捷伦科技（中国）有限公司；LH-F92 手持式糖度计　杭州陆恒生物科技有限公司；EPOCH2 全波长酶标仪　美国 BIOTEK 公司。

1.2　实验方法

1.2.1　枸杞蜂蜜理化性质与生物学活性的测定

1.2.1.1　蜂蜜中含水量、含糖量和波美度的测定　随机选择 20 个枸杞蜂蜜样品，采用手持式糖度计测定

蜂蜜中含水量、总含糖量和波美度。

1.2.1.2 总酚酸、总黄酮和脯氨酸含量测定 总酚酸含量的测定采用福林-酚法(Foiln-Ciocalteu)[13]; 总黄酮含量测定采用亚硝酸胺-硝酸铝法[16]; 脯氨酸含量测定参照 SN/T 0852-2012《进出口蜂蜜检测规程》。

1.2.1.3 淀粉酶、葡萄糖氧化酶和过氧化氢的测定 淀粉酶值采用 GB/T 18932.16-2003《蜂蜜中淀粉酶值的测定方法 分光光度法》测定。

葡萄糖氧化酶活性的测定: 利用靛蓝胭脂红褪色分光光度法测定葡萄糖氧化酶催化葡萄糖溶液产生的过氧化氢浓度, 经过标准曲线转换得到葡萄糖氧化酶的活力[17]。

过氧化氢含量测定: 使用过氧化氢定量分析试剂盒(水兼容性), 根据说明书测定枸杞蜂蜜样品中过氧化氢的含量。

1.2.1.4 抗氧化活性的测定 FRAP 的测定参考 BENZIE 等[18] 的方法。准确称取 1 g 枸杞蜂蜜样品, 配成 0.1 g/mL 的枸杞蜂蜜样品溶液; 各吸取 1 mmol/L $FeSO_4$ 溶液 0、2、4、6、8、10 mL 到容量瓶, 加超纯水定容到 10 mL, 取 0.15 mL 到离心管, 加入 FRAP 工作液 5 mL, 置于 37 ℃ 恒温水浴锅中 10 min, 在波长 593 nm 波长处测定吸光值, 绘制标准曲线。吸取 0.5 mL 枸杞蜂蜜样品溶液于离心管中, 按标准曲线的测定步骤, 测定枸杞蜂蜜样品的吸光度值, 根据所得吸光度值, 计算枸杞蜂蜜样品的 FRAP 值。

DPPH 自由基清除能力的测定: 准确称取 2.5 g 枸杞蜂蜜样品, 配成 250 mg/mL 枸杞蜂蜜样品溶液; 取 50 μL 95% 乙醇或不同浓度的蜂蜜样品溶液至 96 孔板中, 加入 100 μL DPPH 工作液后充分混匀, 黑暗放置 30 min; 以 V_C 作为阳性对照, 在波长 519 nm 处测吸光值 A, 其中不含蜂蜜样品的孔吸光值为 A_0, 计算 DPPH 自由基清除能力。

$$\text{DPPH自由基清除率}(\%) = \frac{A_0 - A}{A_0} \times 100$$

式中: A_0 为空白上清液的吸光度; A 为样品上清液的吸光度。

$ABTS^+$自由基清除能力的测定: 准确称取 2 g 枸杞蜂蜜样品, 配制 200 mg/mL 枸杞蜂蜜样品溶液; 取 40 μL 95% 乙醇或不同浓度的蜂蜜样品溶液至 96 孔板中, 加入 160 μL ABTS 工作液后充分混匀, 黑暗放置 10 min; 以 V_C 作为阳性对照, 在波长 734 nm 处测定吸光值 A, 其中不含蜂蜜样品的孔吸光值为 A_0, 计算 $ABTS^+$自由基清除能力。

$$ABTS^+\text{自由基清除率}(\%) = \frac{A_0 - A}{A_0} \times 100$$

式中: A_0 为空白上清液的吸光度; A 为样品上清液的吸光度。

羟自由基清除能力: 准确称 2 g 枸杞蜂蜜样品, 配制 200 mg/mL 枸杞蜂蜜样品溶液, 在离心管中加入 1 mL 蒸馏水或不同浓度的蜂蜜样品溶液、1 mL 4 mmol/L $FeSO_4$ 溶液、1 mL 4 mmol/L 过氧化氢溶液、1 mL 4 mmol/L 水杨酸溶液, 混匀, 黑暗放置 30 min, 4000 r/min 离心 10 min, 弃沉淀取上清; 以 V_C 作为阳性对照, 在波长 510 nm 处测吸光值 A, 其中不含蜂蜜样品的孔吸光值为 A_0, 计算羟自由基清除能力。

$$\text{羟自由基清除率}(\%) = \frac{A_0 - A}{A_0} \times 100$$

式中: A_0 为空白上清液的吸光度; A 为样品上清液的吸光度。

1.2.2 枸杞蜂蜜广泛靶向代谢组学测定

1.2.2.1 样品前处理 随机选取 3 个来自不同蜂场的枸杞蜂蜜样品, 每个样品 3 个重复, 共 9 个样品进行广泛靶向代谢组学分析。取 50 mg 蜂蜜样品加入 0.6 mL 预冷的 70% 甲醇提取液中, 涡旋 15 min; 将样品在 4 ℃、12000 r/min 的速度下离心 3 min, 取上清液用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 保存于液相瓶中, 用于 UPLC-MS/MS 分析。质控样本(QC)由 3 组蜂蜜样品等量混合制备而成, 3 个重复。在仪器检测的过程中插入质控样本, 以考察整个分析过程的重复性。

1.2.2.2 色谱质谱采集条件 数据采集仪器系统主要包括超高效液相色谱(UPLC)和串联质谱(MS/MS)。

液相条件: Agilent SB-C_{18} 色谱柱(1.8 μm, 2.1 mm×100 mm); 流动相: A 相为含有 0.1% 甲酸的超纯水, B 相为含有 0.1% 甲酸的乙腈; 梯度洗脱: 0~9 min, B 相比例由最开始的 5% 线性增加至 95%, 并在 95% 维持 1 min; 10~11min, B 相比例从 95% 降到 5%, 并以 5% 平衡到 14 min; 流速为每分钟 0.35 mL; 柱温为 40 ℃; 进样量为 2 μL。

质谱条件: 电喷雾离子源(ESI)温度 550 ℃, 离子喷雾电压(IS)5500 V(正离子模式)/−4500 V(负离子模式); 离子源气体 I(GSI)、离子源气体 II(GSII)和气帘气(CUR)分别设置为 50、60 和 25 psi, 碰撞诱导电离参数设置为高。在 QQQ 和 LIT 模式下分别用 10 和 100 μmol/L 的聚丙二醇溶液对仪器调谐和质量校准。QQQ 扫描使用分段多反应监测(MRM)模式, 并将碰撞气体(氮气)设置为中等。通过进一步的去簇电压(DP)和碰撞能(CE)优化, 得到各个 MRM 离子对的 DP 和 CE。根据每个时期内洗脱的代谢物, 监测一组特定的 MRM 离子对。

1.2.2.3 数据分析 利用 Analyst1.6.3 软件对质谱分离的原始数据进行预处理和校正, 根据武汉迈特维尔生物科技有限公司自建数据库(Metware database, MWDB)对化合物进行定性分析, 定量分析利用三重四极杆的 MRM 模式分析完成。用 MultiQuant 软件打开样品下机质谱文件, 进行色谱峰的积分和校正, 每个色谱峰的面积代表对应物质的相对含量。基于 KEGG 数据库进行代谢物的注释和代谢物富集分

析。对提取到的原始数据，利用 R 软件进行主成分分析（PCA）、聚类热图分析及正交偏最小二乘法判别分析（OPLS-DA）。

1.2.3　动物实验

1.2.3.1　实验分组与处理　健康雄性 C57BL/6J 小鼠为本实验的研究对象，共 24 只，体重 21±2 g，7~8 周龄。实验小鼠在聊城大学动物实验中心（SPF 级）饲养，自由饮水，自由取食。动物饲养环境采用 12 h 明暗交替循环，温度控制在 22~24 ℃，相对湿度保持在 50%~60%，适应性喂养 7 d 后，小鼠随机分为正常组（Normal 组）、DSS 组和枸杞蜂蜜处理组（DSS+WH 组）。实验共 14 d，第 1 d 开始，WH 组小鼠灌胃 150 μL 的枸杞蜂蜜溶液（5 g/kg，50% w/w），Normal 组和 DSS 组小鼠灌胃同等剂量的蒸馏水。第 8 d 开始，诱导结肠炎小鼠模型，DSS 组和 DSS+WH 组小鼠的饮水中添加 3%（w/v）的 DSS，这一剂量参考 HUANG 等[19] 的研究；DSS+WH 组继续灌胃枸杞蜂蜜溶液（5 g/kg，50% w/w），每日称重并观察粪便，连续 7 d，最后一次灌胃后，所有小鼠禁食 12 h，然后安乐死，收集小鼠结肠中的粪便，用于总 DNA 的提取和肠道菌群的检测。所有动物实验经聊城大学伦理委员会批准，按《实验动物护理与使用指南》执行，伦理编号为（No.2023103105）。

1.2.3.2　16S rRNA 测序　将所有样本通过干冰保存送至上海美吉生物医药科技有限公司 Illumina MiSeq 测序平台（http://cloud.majorbio.com）对样本进行高通量测序及分析。使用 338F（5'-ACTCCT-ACGGGAGGCAGCAG-3'）和 806R（5'-GGACTA-CHVGGGTWTCTAAT-3'）对 16S rRNA 基因 V3-V4 可变区进行 PCR 扩增。

1.2.3.3　数据分析　使用 UPARSE 软件（http://drive5.com/uparse/，version 7.1），根据 97% 的相似度对序列进行 OTU 聚类并剔除嵌合体。利用 RDP classifier（http://rdp.cme.msu.edu/，version 2.2）对每条序列进行物种分类注释，比对 Silva 16S rRNA 数据库（version 138），设置比对阈值为 70%。

1.3　数据处理

所有的实验均进行三次以上重复，数据用平均值±标准差表示，组间差异采用单因素方差分析（ANOVA），然后进行 Tukey's 多重比较检验；显著性定义为 $P<0.05$。数据图表采用 GraphPad Prism 8 软件绘制。

2　结果与分析

2.1　枸杞蜂蜜理化性质分析

实验所用的枸杞蜂蜜的含水量、含糖量、波美度、蛋白含量、电导率和淀粉酶值见前期研究基础[20]。其他检测指标见表 1。其中，葡萄糖氧化酶催化葡萄糖生成过氧化氢，已有研究表明，过氧化氢是蜂蜜中最重要的抗菌活性物质之一[21]。本研究检测发现，枸杞蜂蜜中过氧化氢的含量为 42.68±1.00 μmol/L，表明枸杞蜂蜜具有潜在的抗菌活性。此外，总酚酸和总黄酮测定结果表明，枸杞蜂蜜富含多种酚类与黄酮类化合物，这类天然产物具有良好的自由基清除能力，在抗氧化、抗炎及免疫调节方面发挥重要作用。

表 1　枸杞蜂蜜样品的理化参数

Table 1　Physicochemical parameters of wolfberry honey samples

变量	单位	枸杞蜂蜜（n=20）
葡萄糖氧化酶活力	μg/g·0.5 h	54.49±4.79
脯氨酸	μg/g	390.00±20.70
过氧化氢含量	μmol/L	42.68±1.00
总酚酸	mg GAE/kg	108.00±6.37
总黄酮	mg/100 g	42.47±1.61
FRAP	mmol/L Fe^{2+}/kg	0.58±0.01

为进一步探讨枸杞蜂蜜的功能特性，本研究采用 DPPH 自由基、$ABTS^+$自由基、羟自由基的清除

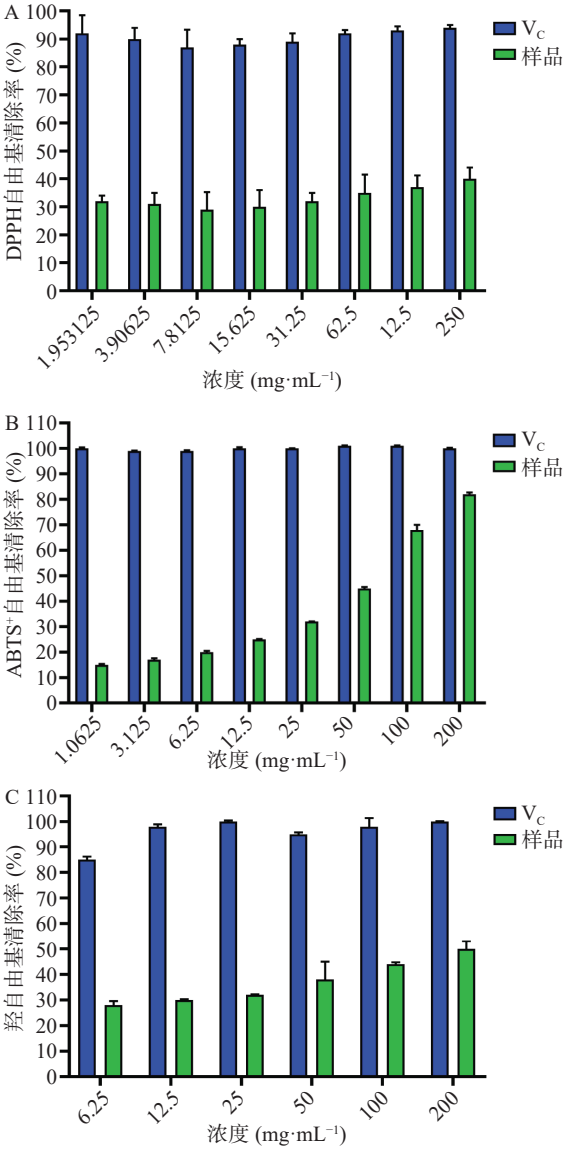


图 1　枸杞蜂蜜抗氧化活性

Fig.1　Antioxidant activity of wolfberry honey

注：A，清除 DPPH 自由基活性；B，清除 $ABTS^+$自由基活性；C，清除羟基自由基活性（n=20，三次独立实验）。

能力及 FRAP 总抗氧化能力对其抗氧化活性进行了评估。结果表明，枸杞蜂蜜对自由基的清除能力呈浓度依赖性，其中对 $ABTS^{+}$自由基的清除能力最为显著，EC_{50} 值为 62.94 mg/mL，而对 DPPH 自由基和羟自由基的清除能力相对较弱（图 1）。此外，枸杞蜂蜜的 FRAP 为 0.58 mmol/L Fe^{2+}/kg，表明其还原能力较强，具有较高的抗氧化能力。

综上所述，枸杞蜂蜜不仅富含功能性植物次生代谢产物如酚酸与黄酮类物质，还含有具有抗菌活性的过氧化氢，在自由基清除与氧化应激调控中可能发挥协同抗氧化效应。这些理化特性为其潜在的生物功能作用，如缓解氧化应激、维持肠道黏膜屏障功能及抑制病原菌生长等提供了坚实基础，也为后续机制研究提供了重要方向。

2.2 枸杞蜂蜜广泛靶向代谢组学测定

2.2.1 质控样本分析 为确保代谢组学数据的稳定性和重复性，本研究在正、负离子模式下采集了总离子流色谱（TIC）和多反应监测（MRM）数据（图 2）。从 TIC 图谱（图 2A、B）可以看出，质控（QC）样本在两种模式下的色谱峰分布均匀，峰形良好，表明仪器检测的稳定性较高。同时，在 MRM 图谱（图 2C、D）中，不同颜色的峰代表不同的代谢物，各色谱峰的保留时间和强度稳定，进一步验证了检测方法的可靠性。

此外，采用主成分分析（PCA）对所有样品的数据质量进行评估（图 3）。结果显示，不同采集时间的 QC 样本在 PC1 维度上的分数均落在±2 个标准差（SD）范围内，表明实验过程中的系统误差较小，检测条件具有良好的稳定性。

综上，本研究建立的 LC-MS/MS 方法在正、负离子模式下均表现出良好的数据重现性和稳定性，为后续枸杞蜂蜜代谢物的深入分析提供了可靠的数据基础。

2.2.2 枸杞蜂蜜的化学成分分析 基于 UPLC-MS/MS 检测平台和 MetWare 数据库，共检测到 1201 种代谢物。根据代谢物鉴定置信度标准，这些代谢物分为三个鉴定等级（Level 1~3）。通过代谢物组成比例分析，种类最多的为脂质物质（16.94%），其次为糖类及其衍生物（15.29%）、黄酮类化合物（13.64%）、氨基酸及其衍生物（13.22%）、生物碱（10.74%）、有机酸（9.92%）和酚酸类（7.44%）等（图 4）。

在三个鉴定等级检测的代谢物中，Level 1 表示样本中代谢物的二级质谱（MS/MS 全部子离子）、保留时间（RT）等信息与数据库中对应物质高度匹配，置信度最高，因此选择 Level 1 的成分作为后续成分分析。在枸杞蜂蜜中 Level 1 水平上共鉴定出 242 种成分（10 类），包括脂质、糖类及其衍生物（表 2）、黄酮（表 3）、氨基酸及其衍生物、有机酸、酚酸类（表 4）、生物碱（表 5）、核苷酸及其衍生物、木脂素和香豆素和萜类。

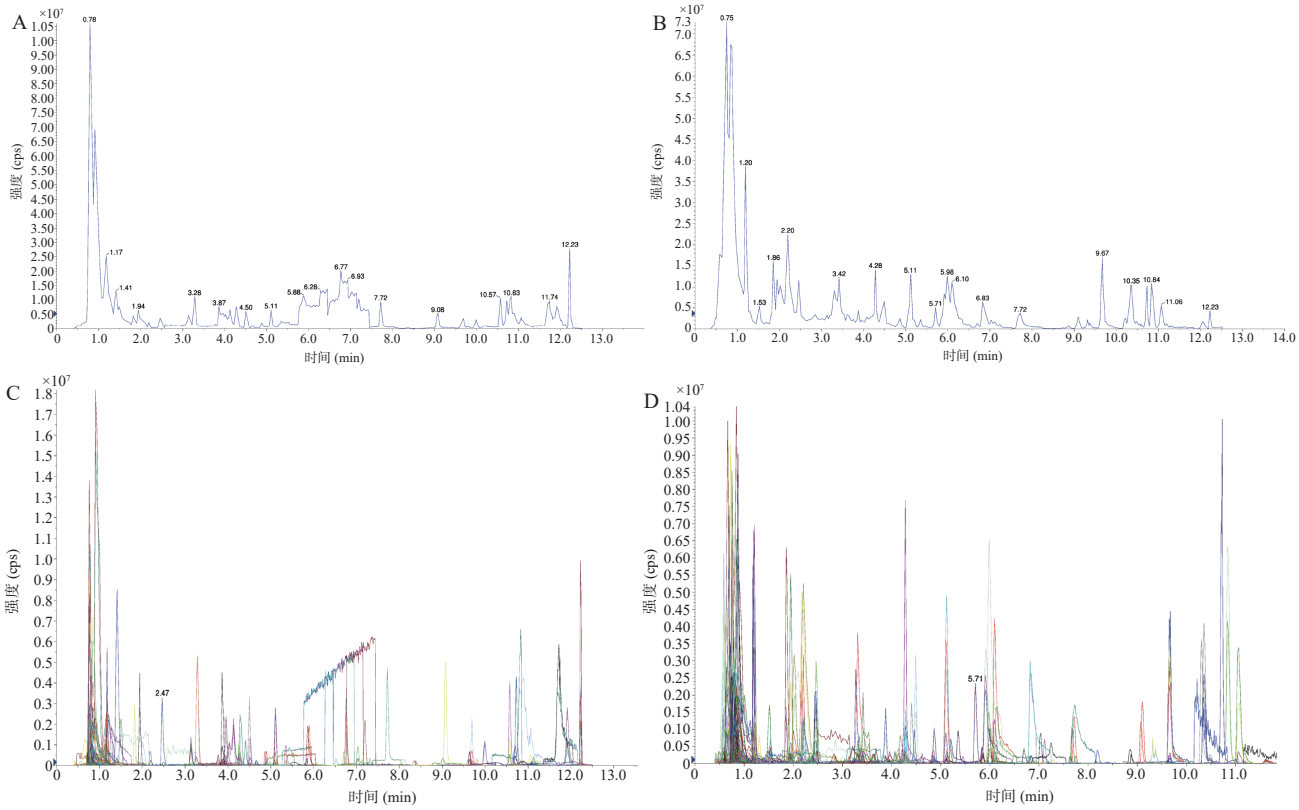


图 2 枸杞蜂蜜总离子流色谱图（TIC）和多反应监测色谱图（MRM）

Fig.2 Total ion chromatogram (TIC) and multiple reaction monitoring (MRM) analysis of wolfberry honey

注：A，正离子模式 TIC 图；B，负离子模式 TIC 图；C，正离子模式 MRM 图；D，负离子模式 MRM 图。

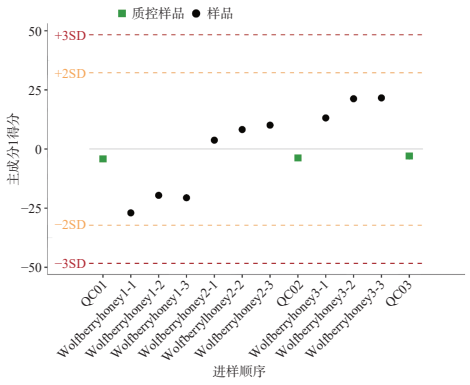


图 3　所有样品 PC1 控制图

Fig.3　PC1 control chart for all samples

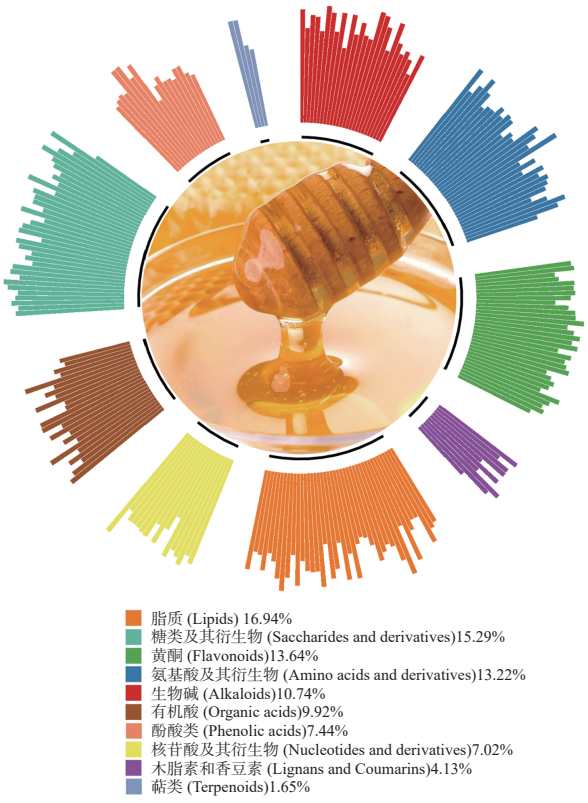


图 4　枸杞蜂蜜代谢物类别组成图

Fig.4　Composition of metabolite classes of wolfberry honey

由表 2 可以看出，枸杞蜂蜜中糖类化合物丰富，不仅含有葡萄糖、果糖、蔗糖等常见糖类，还含有 D-松三糖、蜜二糖、D-乳糖、D-潘糖等功能性寡糖。这些糖类不仅是蜂蜜的主要能量来源、风味特征和理化特性的贡献者，还可能影响肠道菌群的组成。已鉴定的几种寡糖（如潘糖）是已知的益生元，能够促进肠道中有益细菌（如双歧杆菌和乳酸杆菌）的生长[22]。调节肠道微生物群是缓解炎症和恢复肠道屏障功能的关键机制，这可能部分解释了枸杞蜂蜜对结肠炎的潜在保护作用。此外，D-葡萄糖醛酸等化合物可能有助于抗氧化和解毒活性[23]，这也可以维持炎症应激下的肠道健康。

枸杞蜂蜜中共鉴定出黄酮类物质 165 种，如表 3 所示。枸杞蜂蜜中检测到花旗松素，有研究报道该物质是枸杞蜂蜜的特征标志物[24]。此外，还鉴定出乔松素、白麻苷、金丝桃苷、短叶松素、芦丁、香橙素等多种生物活性黄酮类化合物。这些黄酮类成分普遍具有抗氧化、抗炎和调节肠道菌群的作用。例如，花旗松素已被证实可通过抑制 NF-κB 信号通路、降低活性氧（ROS）的产生[25]，同时，花旗松素也能调节肠道菌群结构，促进有益菌生长，抑制致病菌繁殖[26]。此外，枸杞蜂蜜中包括了大量糖苷型黄酮，如槲皮素-7-O-葡萄糖苷、木犀草素-4′-O-葡萄糖苷、山柰酚-3-O-芸香糖苷-7-O-葡萄糖苷等。这些糖苷结构使得黄酮类在小肠中吸收率较低，大部分进入结肠后经肠道菌群代谢，释放出母体黄酮或其代谢产物，进一步与宿主发生作用，发挥抗炎与屏障保护功能。有研究报道，肠道微生物群能够利用特定的酶系统代谢植物源性糖苷类化合物，释放出具有多样生物活性的苷元[27]。因此，这些黄酮类成分不仅本身具有生物活性，还可能作为“前药”发挥促进肠道健康的协

表 2　枸杞蜂蜜中主要的糖类

Table 2　Main saccharides in wolfberry honey

化合物	分子式	电离模式	母离子 m/z	子离子 m/z
D-苏糖酸（D-Threonic acid）	$C_4H_8O_5$	$[M-H]^-$	135.03	75.01
D-松三糖（D-Melezitose）	$C_{18}H_{32}O_{16}$	$[M-H]^-$	503.16	323.10
甘露三糖（Manninotriose）	$C_{18}H_{32}O_{16}$	$[M-H]^-$	503.16	383.12
蜜二糖（Melibiose）	$C_{12}H_{22}O_{11}$	$[M-H]^-$	341.11	113.02
D-果糖（D-Fructose）	$C_6H_{12}O_6$	$[M-H]^-$	179.06	59.01
3-脱氢-L-苏糖酸（3-Dehydro-L-threonic acid）	$C_4H_6O_5$	$[M-H]^-$	133.01	71.01
D-麦芽四糖（D-Maltotetraose）	$C_{24}H_{42}O_{21}$	$[M-H]^-$	665.21	161.04
D-乳糖（D-Lactose）	$C_{12}H_{22}O_{11}$	$[M-H]^-$	341.11	89.02
麦芽三糖（Maltotriose）	$C_{18}H_{32}O_{16}$	$[M+Na]^+$	527.16	365.10
异麦芽酮糖（Isomaltulose）	$C_{12}H_{22}O_{11}$	$[M-H]^-$	341.11	89.02
肌醇半乳糖苷（Galactinol）	$C_{12}H_{22}O_{11}$	$[M-H]^-$	341.11	179.06
D-潘糖（D-Panose）	$C_{18}H_{32}O_{16}$	$[M-H]^-$	503.16	179.06
D-木糖酸（D-Xylonic acid）	$C_5H_{10}O_6$	$[M-H]^-$	165.04	75.01
棉子糖（Raffinose）	$C_{18}H_{32}O_{16}$	$[M-H]^-$	503.16	179.00
葡萄糖酸（Gluconic acid）	$C_6H_{12}O_7$	$[M-H]^-$	195.05	75.01
D-葡萄糖酸-1,5-内酯（D-Glucono-1,5-lactone）	$C_6H_{10}O_6$	$[M-H]^-$	177.04	59.01
D-葡萄糖醛酸（D-Glucoronic acid）	$C_6H_{10}O_7$	$[M-H]^-$	193.04	72.99
肌醇（Inositol）	$C_6H_{12}O_6$	$[M-H]^-$	179.05	59.01
D-蔗糖（D-Sucrose）	$C_{12}H_{22}O_{11}$	$[M-H]^-$	341.11	119.03
麦芽酮糖（Isomaltulose）	$C_{12}H_{22}O_{11}$	$[M-H]^-$	341.11	59.01
1,6-脱水-β-D-葡萄糖（1,6-Anhydro-β-D-glucose）	$C_6H_{10}O_5$	$[M-H]^-$	161.05	71.01
DL-木糖（DL-Xylose）	$C_5H_{10}O_5$	$[M-H]^-$	149.05	59.01
3'-岩藻糖半乳糖（3'-Fucosyllactose）	$C_{18}H_{32}O_{15}$	$[M-H]^-$	487.18	145.06
昆布多糖（Laminaran）	$C_{18}H_{32}O_{16}$	$[M-H]^-$	503.16	113.02
D-葡萄糖（D-Glucose）	$C_6H_{12}O_6$	$[M-H]^-$	179.06	59.01
α-D-葡萄糖基-(1→1')-3'-氨基-3'-去氧-β-D-葡萄糖苷（α-D-Glucosyl-(1→1')-3'-amino-3'-deoxy-β-D-glucoside）	$C_{12}H_{23}NO_{10}$	$[M+H]^+$	342.14	162.07

表 3 枸杞蜂蜜中主要的黄酮类化合物

Table 3 Main flavonoids in wolfberry honey

化合物	分子式	电离模式	母离子 m/z	子离子 m/z
阿福豆苷（Afzelin）	$C_{21}H_{20}O_{10}$	$[M-H]^-$	431.10	285.04
白麻苷（Baimaside）	$C_{27}H_{30}O_{17}$	$[M+H]^+$	627.16	303.06
槲皮素-7-O-葡萄糖苷（Quercetin-7-O-glucoside）	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M-H]^-$	463.09	301.04
金丝桃苷（Hyperin）	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M-H]^-$	463.09	300.03
乔松素（Pinocembrin）	$C_{15}H_{12}O_4$	$[M+H]^+$	257.08	153.02
短叶松素（Pinobanksin）	$C_{15}H_{12}O_5$	$[M+H]^+$	273.08	199.08
醌式红花苷（Carthamone）	$C_{21}H_{20}O_{11}$	$[M-H]^-$	447.09	285.04
芦丁（Rutin）	$C_{27}H_{30}O_{16}$	$[M+H]^+$	611.16	303.05
异槲皮素（Isoquercitrin）	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M+H]^+$	465.10	303.05
3-O-甲基槲皮素（3-O-Methylquercetin）	$C_{16}H_{12}O_7$	$[M-H]^-$	315.05	271.02
木犀草苷（Cynaroside）	$C_{21}H_{20}O_{11}$	$[M+H]^+$	449.11	287.06
花旗松素（Taxifolin）	$C_{15}H_{12}O_7$	$[M-H]^-$	303.05	125.02
香橙素（Aromadendrin）	$C_{15}H_{12}O_6$	$[M+H]^+$	289.07	215.07
山柰酚-7-O-鼠李糖苷（Kaempferol-7-O-rhamnoside）	$C_{21}H_{20}O_{10}$	$[M-H]^-$	431.10	285.04
香橙素-7-O-葡萄糖苷（Aromadendrin-7-O-glucoside）	$C_{21}H_{22}O_{11}$	$[M-H]^-$	449.11	287.06
山野豌豆苷（Amoenin）	$C_{21}H_{20}O_{11}$	$[M+H]^+$	449.11	287.06
6-羟基山柰酚-3,6,7-O-三葡萄糖苷（6-Hydroxykaempferol-3,6,7-O-triglucoside）	$C_{33}H_{40}O_{22}$	$[M+H]^+$	789.20	303.05
木犀草素-4'-O-葡萄糖苷（Luteolin-4'-O-glucoside）	$C_{21}H_{20}O_{11}$	$[M+H]^+$	449.11	287.05
6-羟基山柰酚-7-O-葡萄糖苷（6-Hydroxykaempferol-7-O-glucoside）	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M+H]^+$	465.10	303.10
3,5-二乙酰坦布林（3,5-Diacetyltambulin）	$C_{22}H_{20}O_9$	$[M+H]^+$	429.12	385.09
绣线菊苷（Spiraeoside）	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M-H]^-$	463.09	301.04
泽兰黄酮（Nepetin）	$C_{16}H_{12}O_7$	$[M+H]^+$	317.07	302.04
槲皮素-3-O-半乳糖苷（Quercetin3-O-galactoside）	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M+H]^+$	465.10	303.05
槲皮素-5-O-β-D-葡萄糖苷（Quercetin-5-O-β-D-glucoside）	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M+H]^+$	465.10	303.05
6-羟基山柰酚-3,6-O-二葡萄糖苷（6-Hydroxykaempferol-3,6-O-diglucoside）	$C_{27}H_{30}O_{17}$	$[M+H]^+$	627.16	303.10
红景天素（Rhodiolgin）	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M+H]^+$	465.10	303.05
槲皮素-3-O-洋槐糖苷（Quercetin-3-O-robinobioside）	$C_{27}H_{30}O_{16}$	$[M-H]^-$	609.15	300.03
黄连素苷（Rhodioflavonoside）	$C_{27}H_{30}O_{17}$	$[M+H]^+$	627.16	465.10
山茶苷（Camelliaside A）	$C_{33}H_{40}O_{20}$	$[M+H]^+$	757.22	287.06
6-羟基木犀草素-5-葡萄糖苷（6-Hydroxyluteolin 5-glucoside）	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M-H]^-$	463.09	301.03
山柰酚-3-O-芸香糖苷-7-O-葡萄糖苷（Kaempferol-3-O-rutinoside-7-O-glucoside）	$C_{33}H_{40}O_{20}$	$[M+H]^+$	757.22	287.06
万寿菊素-3-O-芸香糖苷（Patuletin-3-O-rutinoside）	$C_{28}H_{32}O_{17}$	$[M+H]^+$	641.17	317.06
芦丁三水合物（Rutin trihydrate）	$C_{27}H_{36}O_{19}$	$[M-3H_2O+H]^+$	611.16	303.06

表 4 枸杞蜂蜜中主要的酚酸类物质

Table 4 Main phenolic acids in wolfberry honey

化合物	分子式	电离模式	母离子 m/z	子离子 m/z
咖啡酸苯乙酯（Phenethyl caffeate）	$C_{17}H_{16}O_4$	$[M-H]^-$	283.10	135.04
对香豆酸-4-O-葡萄糖苷（p-Coumaric acid-4-O-glucoside）	$C_{15}H_{18}O_8$	$[M-H]^-$	325.09	163.04
对苯二甲酸（Terephthalic acid）	$C_8H_6O_4$	$[M-H]^-$	165.02	121.03
2-羟基-3-苯基丙酸（2-Hydroxy-3-phenylpropanoic acid）	$C_9H_{10}O_3$	$[M-H]^-$	165.06	103.06
α-羟基肉桂酸（α-Hydroxycinnamic acid）	$C_9H_8O_3$	$[M-H]^-$	163.04	119.05
2-羟基肉桂酸（2-Hydroxycinnamic acid）	$C_9H_8O_3$	$[M-H]^-$	163.04	119.05
3-(4-羟基苯基)丙酸（3-(4-Hydroxyphenyl)-propionic acid）	$C_9H_{10}O_3$	$[M-H]^-$	165.06	119.05
咖啡酸（Caffeic acid）	$C_9H_8O_4$	$[M-H]^-$	179.03	135.05
原儿茶酸（Protocatechuic acid）	$C_7H_6O_4$	$[M-H]^-$	153.02	109.03
3,4,5-三羟基-6-(4-辛基苯氧基)氧烷-2-羧酸（3,4,5-Trihydroxy-6-(4-octylphenoxy)oxane-2-carboxylic acid）	$C_{20}H_{30}O_7$	$[M+H]^+$	383.20	267.12
覆盆子酮葡萄糖苷（Raspberryketone glucoside）	$C_{16}H_{22}O_7$	$[M-H]^-$	325.13	145.07
邻苯二甲酸酐（Phthalic anhydride）	$C_8H_4O_3$	$[M+H]^+$	149.02	65.04
2,6-二叔丁基苯酚（2,6-Di-tert-butylphenol）	$C_{14}H_{22}O$	$[M-H]^-$	205.16	189.13
邻苯二甲酸二丁酯（Dibutylphthalate）	$C_{16}H_{22}O_4$	$[M+H]^+$	279.16	149.02
丁香酸甲酯（Methyl syringate）	$C_{10}H_{12}O_5$	$[M-H]^-$	211.06	181.01
苯基丙酸-O-β-D-吡喃葡萄糖苷（Phenylpropionic acid-O-β-D-glucopyranoside）	$C_{15}H_{18}O_8$	$[M-H]^-$	325.09	119.05
香豆酸甲酯（Methyl cumalate）	$C_7H_6O_4$	$[M-H]^-$	153.02	109.03
5'-葡萄糖基氧代茉莉酸（5'-Glucosyloxyjasmanic acid）	$C_{18}H_{28}O_9$	$[M-H]^-$	387.17	207.10

同效应，从而在缓解结肠炎的过程中发挥重要作用。

综上所述，枸杞蜂蜜中多样且结构丰富的黄酮类成分，可能通过调节氧化应激、炎症信号通路及肠道菌群结构，实现对结肠炎的综合干预作用。

枸杞蜂蜜中共鉴定出酚酸类物质 106 种，如表 4 所示。主要包括咖啡酸、原儿茶酸、咖啡酸苯乙酯、丁香酸甲酯及肉桂酸等。此类物质广泛存在于天然植物中，具有显著的抗氧化、抗炎和抗菌活性，在调控氧化应激反应及维持肠道屏障稳态方面发挥着重要作用。例如，咖啡酸苯乙酯（CAPE）已被证实可通过抑制 NF-κB 信号通路和减少促炎因子释放，缓解溃疡性结肠炎模型中的炎症反应[28]。

此外，枸杞蜂蜜还富含生物碱，共鉴定出 141 种生物碱类成分，如表 5 所示。生物碱类物质在中药和天然产物研究中常被认为具有免疫调节、抗菌及保护肝肠屏障等多种功能，这一类成分的富集可能是枸杞蜂蜜发挥生理效应的重要组成部分。

更为重要的是，本研究首次在枸杞蜂蜜中鉴定出 8 种枸杞亚精胺类物质（见表 6），这些成分此前仅

表 5　枸杞蜂蜜中主要的生物碱

Table 5　Main alkaloids in wolfberry honey

化合物	分子式	电离模式	母离子 m/z	子离子 m/z
硬脂酰胺（Stearamide）	$C_{18}H_{37}NO$	$[M+H]^+$	284.30	102.09
咖啡碱（Caffeine）	$C_8H_{10}N_4O_2$	$[M+H]^+$	195.09	83.06
咖啡酰腐胺（N-Caffeoylputrescine）	$C_{13}H_{18}N_2O_3$	$[M+H]^+$	251.14	105.07
N-阿魏酰酪胺（N-Feruloyltyramine）	$C_{18}H_{19}NO_4$	$[M+H]^+$	314.14	177.05
N-乙酰靛红（N-Acetylisatin）	$C_{10}H_7NO_3$	$[M-H]^-$	188.04	144.05
7,8-二甲基咯嗪（Lumichrome）	$C_{12}H_{10}N_4O_2$	$[M+H]^+$	243.09	145.08
葫芦巴碱（Trigonelline）	$C_7H_7NO_2$	$[M+H]^+$	138.06	94.07
甜菜碱（Betaine）	$C_5H_{11}NO_2$	$[M+H]^+$	118.09	58.07
N-苯甲酰基-2-氨基乙基-β-D-吡喃葡萄糖苷（N-Benzoyl-2-aminoethyl-β-D-glucopyranoside）	$C_{15}H_{21}NO_7$	$[M+H]^+$	328.13	310.12
N1,N10-二氢咖啡酰亚精胺（N1,N10-Dihydrocaffeoylspermidine）	$C_{25}H_{35}O_6N_3$	$[M+H]^+$	474.26	222.11
β-咔啉（Beta-Carboline）	$C_{11}H_8N_2$	$[M+H]^+$	169.08	115.06
十八碳-2-烯酰胺（Octadec-2-enamide）	$C_{18}H_{35}NO$	$[M+H]^+$	282.28	69.07
十八碳二烯酰胺（Octadecadienamide）	$C_{18}H_{33}NO$	$[M+H]^+$	280.26	81.07
3,5-二氢-2H-呋喃[3,2-C]喹啉-4-酮（3,5-Dihydro-2H-Furo[3,2-C]Quinolin-4-One）	$C_{11}H_9NO_2$	$[M+H]^+$	188.07	118.07
枸杞亚精胺 I（Lycibarbarspermidine I）	$C_{31}H_{45}N_3O_{11}$	$[M-H]^-$	634.30	472.25
吡喃[3,4-b]吲哚-2-酮（Pyran[3,4-b]indole-2-ketone）	$C_{11}H_9O_2N$	$[M+H]^+$	188.07	118.07
N-苯亚甲基异甲胺（N-Benzylmethylene isomethylamine）	C_8H_9N	$[M+H]^+$	120.08	103.05
N1-咖啡酰-N10-二氢咖啡酰亚精胺（N1-Caffeoyl-N10-dihydrocaffeoylspermidine）	$C_{25}H_{33}N_3O_6$	$[M+H]^+$	472.24	220.09
十六碳酰胺（Hexadecanamide）	$C_{16}H_{33}NO$	$[M+H]^+$	256.26	88.08
三对香豆酰亚精胺（Tri-p-coumaroyl spermidine）	$C_{34}H_{37}N_3O_6$	$[M+H]^+$	584.28	438.24
4-甲基吖啶-2-羧酸（4-Methylazetidine-2-Carboxylic acid）	$C_5H_9NO_2$	$[M+H]^+$	116.07	70.06
N-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺（N-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)acetamide）	$C_9H_{11}NO_3$	$[M+H]^+$	182.08	91.05
6-脱氧荞麦碱（6-Deoxyfagomine）	$C_6H_{13}NO_2$	$[M+H]^+$	132.10	57.03
3-氨基-2-萘甲酸（3-Amino-2-naphthoic acid）	$C_{11}H_9NO_2$	$[M+H]^+$	188.07	118.06
N-反式-阿魏酰酪胺（N-trans-Ferulic tyramine）	$C_{18}H_{19}NO_4$	$[M+H]^+$	314.14	177.05
枸杞亚精胺 H（Lycibarbarspermidine H）	$C_{31}H_{45}N_3O_{11}$	$[M-H]^-$	634.30	472.25

在枸杞中报道[29]，在其他蜂蜜中尚未见相关文献报道。目前已有研究报道枸杞亚精胺具有修复肠道屏障损伤的功能[30]。由于亚精胺类物质在调节细胞增殖、抗氧化及延缓衰老方面具有重要功能[31]，其在蜂蜜中的发现不仅具有学术价值，也为蜂蜜的来源追溯、品质控制和功能开发提供了新方向。

表 6　枸杞蜂蜜中的枸杞亚精胺类物质

Table 6　Lycibarbarspermidines in wolfberry honey

化合物	分子式	电离模式	母离子 m/z	子离子 m/z
枸杞亚精胺 A（Lycibarbarspermidine A）	$C_{31}H_{43}N_3O_{11}$	$[M-H]^-$	632.28	470.23
枸杞亚精胺 B（Lycibarbarspermidine B）	$C_{31}H_{43}N_3O_{11}$	$[M-H]^-$	632.28	470.23
枸杞亚精胺 C（Lycibarbarspermidine C）	$C_{31}H_{43}N_3O_{11}$	$[M-H]^-$	632.28	470.23
枸杞亚精胺 E（Lycibarbarspermidine E）	$C_{37}H_{53}N_3O_{16}$	$[M-H]^-$	794.34	632.29
枸杞亚精胺 F（Lycibarbarspermidine F）	$C_{37}H_{53}N_3O_{16}$	$[M-H]^-$	794.35	632.29
枸杞亚精胺 H（Lycibarbarspermidine H）	$C_{31}H_{45}N_3O_{11}$	$[M-H]^-$	634.30	472.25
枸杞亚精胺 I（Lycibarbarspermidine I）	$C_{31}H_{45}N_3O_{11}$	$[M-H]^-$	634.30	472.25
枸杞亚精胺 M（Lycibarbarspermidine M）	$C_{37}H_{55}N_3O_{16}$	$[M-H]^-$	796.35	634.30

综上所述，本研究首次通过广泛靶向代谢组学手段系统揭示了枸杞蜂蜜的化学成分特征，发现其富含糖类、黄酮类、酚酸类、生物碱类以及独特的枸杞亚精胺类等活性分子。这些成分之间可能存在协同作用，共同参与调节氧化应激、炎症反应和肠道屏障功能等生理过程。

2.2.3　不同蜂场枸杞蜂蜜的差异分析　本研究检测了来自青海格尔木枸杞种植区三个不同蜂场的枸杞蜂蜜样品，每个蜂蜜样品均设三次重复。为评估不同蜂场枸杞蜂蜜的化学组成差异，首先对所有样品进行

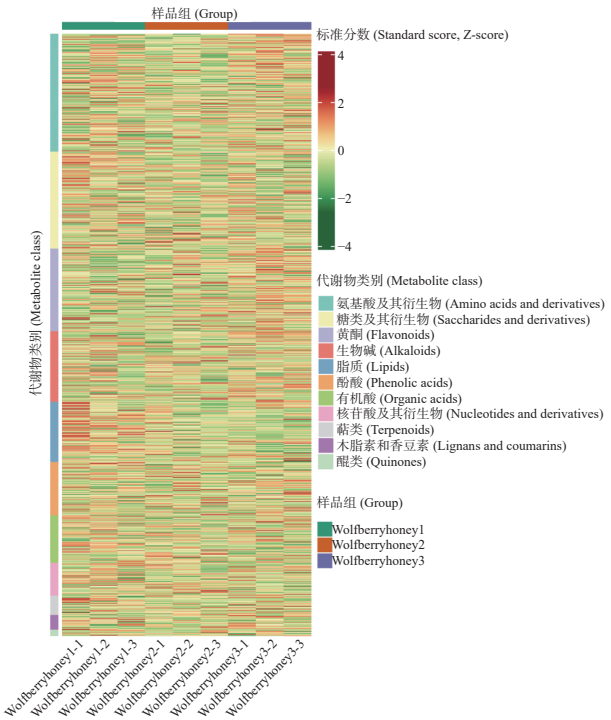


图 5　三个不同蜂场枸杞蜂蜜样品聚类热图

Fig.5　Clustering heat map of wolfberry honey samples from 3 different apiaries

聚类分析，并绘制聚类热图（图 5）。结果显示，不同蜂场的枸杞蜂蜜在整体化学成分上的差异较小，表明其代谢特征具有较高的一致性。

进一步采用差异倍数值（Fold change）和正交偏最小二乘判别分析（OPLS-DA）模型的变量重要性投影（VIP）对差异代谢物进行筛选（筛选标准：VIP≥1，Fold change≥2 或 Fold change≤0.5）。如图 6 所示，不同蜂蜜样品之间进行两两比较时，差异代谢物的占比均未超过 2.5%，进一步验证了不同蜂场枸杞蜂蜜在化学组成上的整体一致性。

综上所述，来自青海格尔木枸杞种植区的不同蜂场枸杞蜂蜜在化学成分上的差异不显著，表明该地区的蜂蜜具有较高的成分稳定性和一致性。这一结果为枸杞蜂蜜的标准化生产及品质控制提供了科学依据。

2.2.4 KEGG 通路富集分析 为进一步解析枸杞蜂蜜的潜在生物功能，本研究对 Level 1 级别的 242 种代谢物进行 KEGG 通路富集分析。结果显示，共有 110 种代谢物在 KEGG 数据库中查询到对应 ID，其中 78 种代谢物得到了功能注释。如图 7 所示，KEGG 分析揭示了前 20 个最显著富集的代谢通路，其中 ABC 转运蛋白通路、氨酰-tRNA 生物合成通路和 2-氧代羧酸代谢通路 最为显著。ABC 转运蛋白通路与肠道屏障功能的维持密切相关，已有研究表明该通路在结肠炎等肠道疾病中发挥重要作用[32]，并且结肠炎患者的多种 ABC 转运蛋白表达水平显著降低[33]。氨酰-tRNA 生物合成通路在蛋白质合成过程中扮演基础性角色，同时也与炎症调控密切相关。该通路参与的氨基酸代谢不仅影响免疫细胞的合成代谢需求，还可能通过调节 mTOR 信号通路等介导炎症因子的表达，从而调控机体免疫应答[34]。因此，该通路的富集可能与枸杞蜂蜜调节宿主免疫功能、干预炎症过程有关。此外，2-氧代羧酸代谢通路参与丙酮酸、乳酸等关键能量代谢中间产物的转化，与免疫细胞能量供给和免疫代谢活动密切相关。研究表明，该通路紊乱会引起肠道免疫稳态失衡，加剧炎症反应和组织损伤[35]。因此，枸杞蜂蜜中相关代谢物的富集可能有助于改善免疫代谢环境，维持肠道稳态。

2.3 枸杞蜂蜜对 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠道菌群的影响

2.3.1 枸杞蜂蜜对 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠道菌群 α-多样性的影响 关于枸杞蜂蜜处理对 DSS 诱导的结肠炎小鼠的肠道菌群的影响，本文采用 16S rRNA 测序法研究小鼠粪便样品中的肠道菌群组成。Sobs 指数和 Shannon 指数通常用于衡量菌群的丰度和多样性，且二者的值随着菌群丰度和多样性的增加而上升。Sobs 指数反映了样本中物种的总数，而 Shannon 指数则考虑了物种的均衡性，反映了菌群的多样性和均匀度。在实验中，DSS 组小鼠的 Sobs 指数与 Normal 组相比显著下降（P<0.05），而枸杞蜂蜜处理后，Sobs 指数显著高于 DSS 组小鼠（P<0.05），表明枸杞蜂蜜能够有效恢复肠道微生物的丰富度。尽管 Shannon 指数的变化未能在统计学上达到显著性，DSS 组的 Shannon 指数低于 Normal

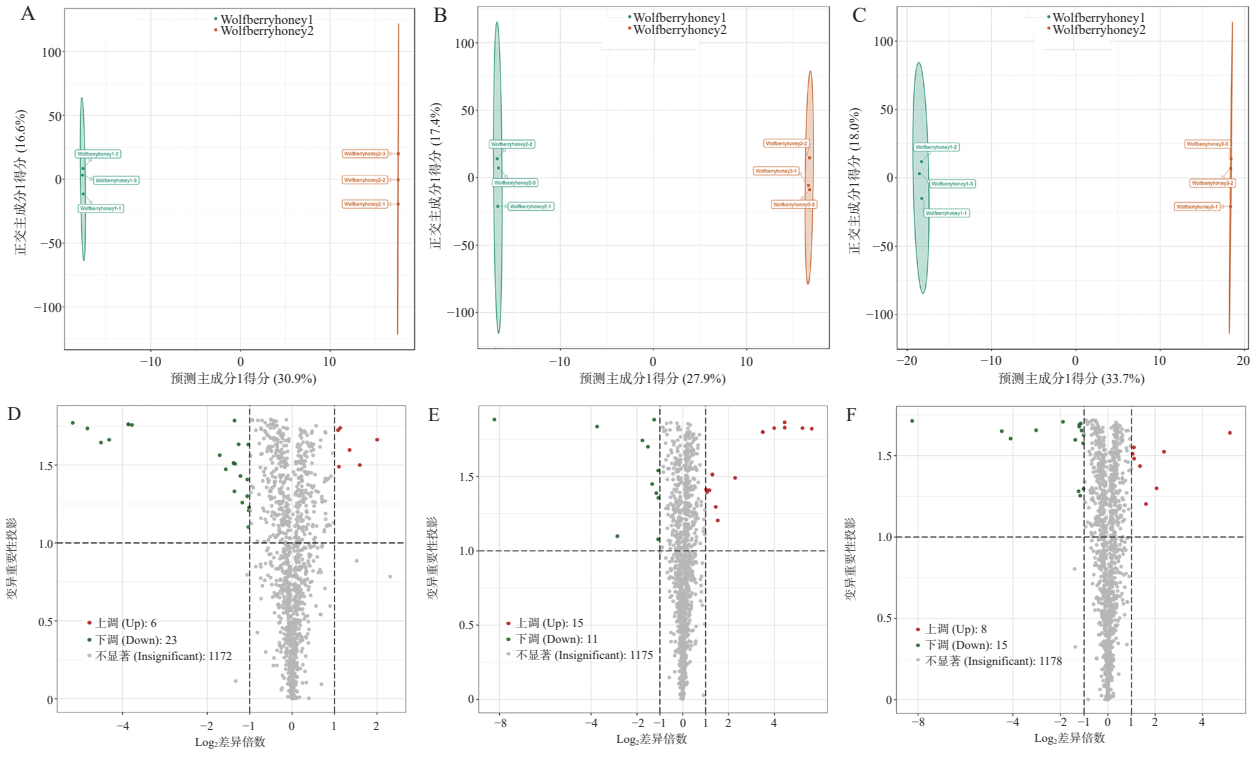


图 6 各对比组 OPLS-DA 得分图及差异代谢物火山图

Fig.6 OPLS-DA score diagram and volcanic map of differential metabolites in each group

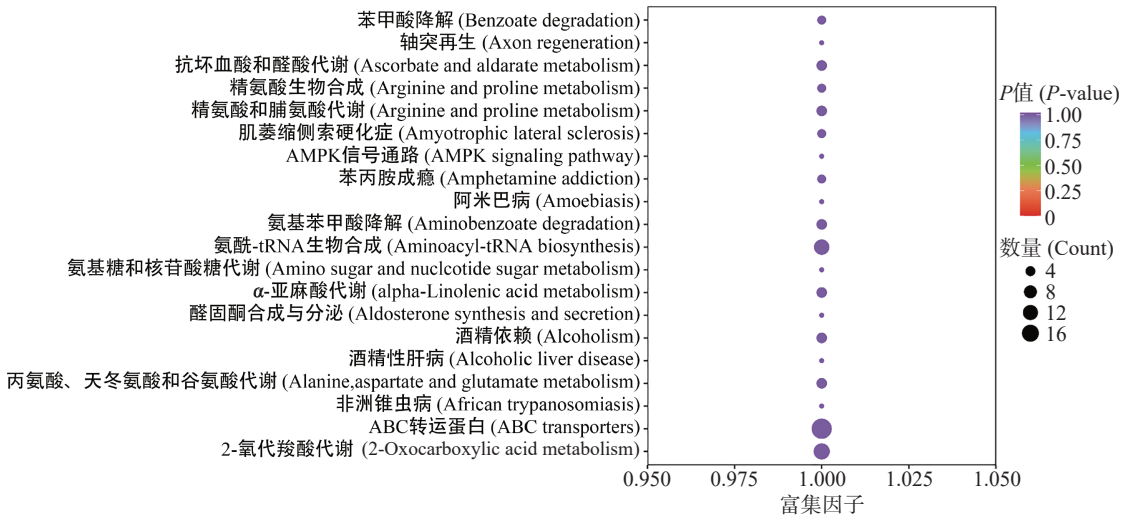


图 7　枸杞蜂蜜 KEGG 分析图

Fig.7　KEGG analysis of wolfberry honey

组和 DSS+WH 组，但其趋势仍提示，枸杞蜂蜜可能对肠道菌群的多样性和均衡性产生一定的调节作用。Sobs 指数的显著性变化和 Shannon 指数的趋势性变化可能表明，枸杞蜂蜜主要通过提高肠道微生物的丰富度来改善菌群结构，而对菌群的均衡性和多样性调整作用可能较为温和，尚未达到显著性水平。这些结果表明，枸杞蜂蜜可以抑制 DSS 诱导的小鼠结肠内微生物丰度和多样性的降低(图 8)。

2.3.2　枸杞蜂蜜对 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠道菌群 *β*-多样性的影响　在 *β*-多样性分析中，偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)显示了不同组之间粪便微生物群的组成和排列存在明显差异，如图 9A 所示。采用 Venn 图表示各组肠道菌群的属数，由图 9B 可知，3 个不同的类群共有 111 个共同属，Normal 组、DSS 组和 DSS+WH 组分别有 11 个、3 个和 11 个专属属。

2.3.3　枸杞蜂蜜对 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠道菌群结构的多组差异分析　为探讨枸杞蜂蜜干预对结肠炎小鼠肠道菌群的调节作用，本研究在门和属两个水平上对各组菌群丰度进行 Kruskal-Wallis 秩和检验，结果如图 10A 和图 10B 所示。在门水平上，与正常组相比，DSS 诱导显著导致厚壁菌门(Firmicutes)丰度上调，且在蜂蜜干预后进一步显著升高，成为优势菌门(P<0.05)；而拟杆菌门(Bacteroidota)在 DSS 模型中明显减少，并在蜂蜜组中继续下降(P<0.01)，提示该类共生菌群可能对炎症状态较为敏感，蜂蜜对其调节作用有限。此外，相较于正常组，变形菌门(Proteobacteria)在 DSS 组中显著升高(P<0.01)，蜂蜜干预后有所抑制，表明其可能有助于缓解肠道致病菌异常扩增。

属水平分析进一步揭示了上述趋势的关键菌属变化。在厚壁菌门中，乳杆菌属(*Lactobacillus*)和粪杆菌属(*Faecalibaculum*)在 DSS 诱导后较正常组显著下降(P<0.05)，而在蜂蜜干预组中丰度部分恢

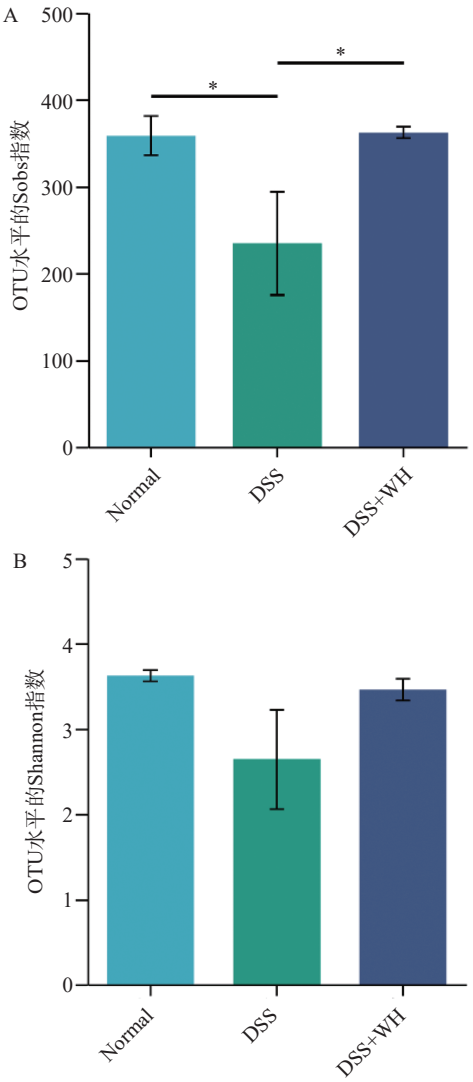


图 8　枸杞蜂蜜对 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠道菌群 *α*-多样性的影响

Fig.8　Effect of wolfberry honey on the alpha-diversity of gut microbiota in mice with DSS-induced colitis

注：A，针对 Sobs 指数的 Kruskal-Wallis H 显著性检验；B，针对 Shannon 指数的 Kruskal-Wallis H 显著性检验(n=8)；*表示组间差异显著(P<0.05)。

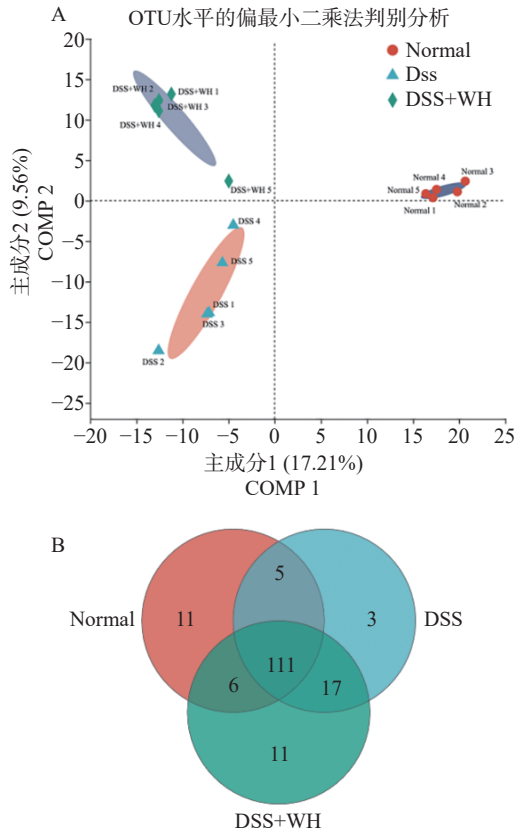


图 9 枸杞蜂蜜对 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠道菌群 *β*-多样性的影响

Fig.9 Effect of wolfberry honey on the beta-diversity of gut microbiota in mice with DSS-induced colitis

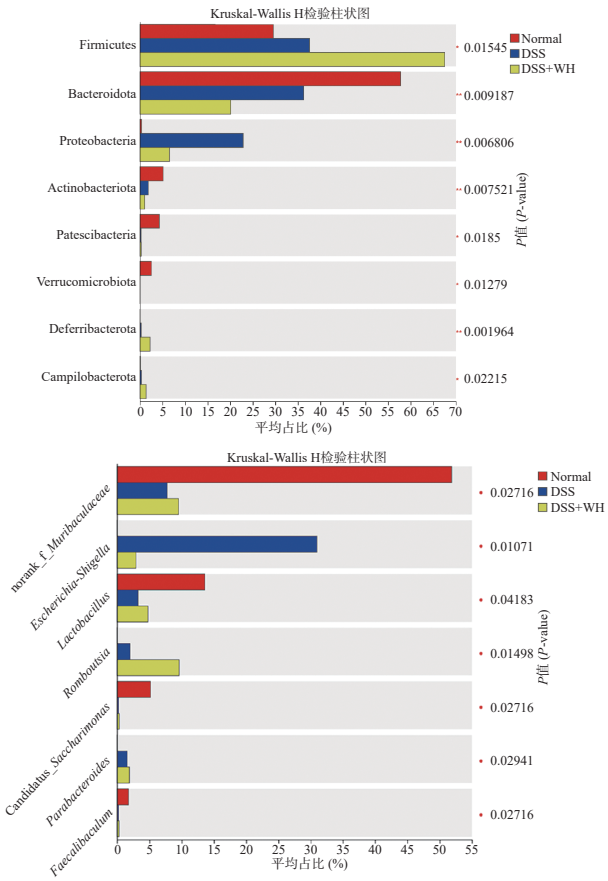


图 10 枸杞蜂蜜对 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠道菌群组间差异的影响

Fig.10 Effect of wolfberry honey on intergroup differences in gut microbiota of mice with DSS-induced colitis

注: *表示 $P<0.05$, **表示 $P<0.01$。

复, 提示其可能通过促进益生菌生长实现抗炎调节; 而拟杆菌门下的未定级莫里杆菌科(norank_f__*Muribaculaceae*)在 DSS 组中较正常组亦显著减少($P<0.05$), 蜂蜜处理提升了其丰度; 变形菌门下的大肠杆菌-志贺氏菌属(*Escherichia-Shigella*)在 DSS 组相较于正常组大量扩张, 蜂蜜显著抑制其丰度($P<0.05$), 显示其对潜在致病菌的负向调控作用。与此同时, 拟生菌门(Patescibacteria)中的候选糖单胞菌属(Candidatus_ *Saccharimonas*)在 DSS 组相较于正常组丰度显著减少($P<0.05$), 蜂蜜组中其丰度上调, 可能参与维持菌群稳定性。

综上所述, 枸杞蜂蜜在肠道微生态层面展现出显著的双向调节能力: 一方面通过富集厚壁菌门中具有益生潜力的关键菌属, 强化屏障和免疫调节功能; 另一方面有效抑制变形菌门中潜在致病菌的异常扩张, 进而改善菌群失衡状态。尽管其对拟杆菌门部分重要共生菌的恢复能力有限, 但整体上为其抗结肠炎机制提供了重要的微生态学支持。

3 讨论与结论

膳食与宿主的代谢、免疫系统密切相关。膳食可快速且可重复地改变人类肠道菌群的组成和功能, 进一步影响宿主生理, 基于肠道菌群膳食干预的健康调控策略已成为研究热点[36]。IBD 是一种慢性肠道疾病, 尽管病因还不完全清楚, 但是肠道菌群失调介导的免疫损伤促进了 IBD 的进展[37]。大量研究证实, 粪菌移植、益生菌、益生元和膳食干预等可通过重塑肠道菌群显示了治疗 IBD 的潜力[38]。枸杞蜂蜜是一种来自药用植物枸杞的特色蜂蜜, 含有多种组分, 膳食补充枸杞蜂蜜预防肠道炎症值得深入研究。

研究发现, 未定级莫里杆菌科(norank_f__*Muribaculaceae*)丰度与炎症负相关[39]。未定级莫里杆菌科可以通过调节胆汁酸和能量的代谢来修复肠黏膜, 促进短链脂肪酸的合成[40]。枸杞蜂蜜处理后, 未定级莫里杆菌科丰度显著增加。这一结果与现有研究相一致, 表明通过膳食干预, 特别是利用天然产品, 如枸杞蜂蜜, 能够通过调节肠道菌群, 促进有益菌的繁殖, 从而改善肠道健康。此外, 枸杞蜂蜜处理的 DSS 小鼠肠道中乳酸菌的丰度增加。乳酸菌是一种益生菌属, 参与各种代谢途径, 例如碳水化合物运输和代谢、丙酮酸代谢和体内氨基酸代谢[41], 可以通过改善上皮功能和重塑肠道微生物稳态来促进肠道健康[42]。已有研究也证实, 乳酸菌在 IBD 的治疗中发挥了重要作用, 通过增强肠道屏障功能和免疫调节, 减轻肠道的慢性炎症[43]。因此, 枸杞蜂蜜可能通过增加乳酸菌的丰度, 改善 IBD 小鼠的肠道健康, 降低炎症反应, 进一步支持了枸杞蜂蜜在肠道疾病防治中的

潜力。研究还发现，枸杞蜂蜜处理显著逆转了 DSS 诱导的小鼠肠道中糖单胞菌的减少。糖单胞菌的降低与急性坏死性胰腺炎中肠道功能的损害有关[44]。本文的研究表明，枸杞蜂蜜能够恢复糖单胞菌的丰度，从而有助于维持肠道功能。大肠杆菌-志贺氏菌（*Escherichia-Shigella*）的增殖被认为是肠道生态失调的一个微生物特征，导致肠道微生物失调[45−47]。而本文研究发现，枸杞蜂蜜处理显著减低了大肠杆菌-志贺氏菌的丰度。这些发现进一步表明，枸杞蜂蜜可能通过调节肠道微生物群落，改善 IBD 模型中的菌群失调，进而促进肠道的恢复和功能的维持。

总之，本研究首次通过广泛靶向代谢组学鉴定了枸杞蜂蜜中主要化学组分，发现枸杞蜂蜜除了多种糖类物质外，还含有丰富的脂类、黄酮、酚酸、生物碱、有机酸、木脂素和香豆素以及萜类等物质。特别是首次在枸杞蜂蜜中鉴定出枸杞亚精胺类物质，这些物质有潜力成为鉴定枸杞蜂蜜真实性的生物标志物。枸杞蜂蜜丰富的化学组分使得枸杞蜂蜜上调肠道有益菌群，降低有害菌群，维持肠道生态平衡，逆转 DSS 诱导的溃疡性结肠炎肠道菌群的紊乱。这些结果为枸杞蜂蜜应用于溃疡性结肠炎的预防和治疗提供了参考依据。与现有的膳食干预研究相比，枸杞蜂蜜作为一种天然膳食补充剂，展现出在改善肠道菌群、减轻肠道炎症方面的独特潜力，这为未来其在 IBD 治疗中的应用提供了新的视角。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] BELLAGUARDA E, CHANG E B. IBD and the gut microbiota: From bench to personalized medicine[J]. Current Gastroenterology Reports, 2015, 17(4): 15.

[2] FAKHOURY M, NEGRULJ R, MOORANIAN A, et al. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and treatments[J]. Journal of Inflammation Research, 2014, 7: 113−120.

[3] HE Yiming, MAO Ren, YUAN Gang, et al. The hospitalization burden of inflammatory bowel disease in China: A nationwide study from 2013 to 2018[J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2022, 15: 17562848221102307.

[4] CADER M Z, KASER A. Recent advances in inflammatory bowel disease: Mucosal immune cells in intestinal inflammation[J]. Gut, 2013, 62(11): 1653−1664.

[5] SANDBORN W J, FEAGAN B G, LICHTENSTEIN G R. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: Evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2007, 26(7): 987−1003.

[6] YU Hang, FAN Jingmin, XUE Rui, et al. *Alhagi* honey polysaccharide ameliorates ulcerative colitis by modulating gut microbiota-tryptophan metabolism via AhR activation[J]. Food Frontiers, 2024, 5(3): 1320−1337.

[7] 万正瑞, 李强强, 王凯, 等. 夏枯草蜂蜜提取物对硫酸葡聚糖诱导肠上皮细胞损伤的保护作用及其机制[J]. 食品科学, 2020, 41(19): 161−169. [WAN Zhengrui, LI Qiangqiang, WANG Kai, et al. Protective effect and mechanism of *Prunella vulgaris* honey extract on dextran sulfate sodium-induced injury in Caco-2 cells[J]. Food Science, 2020, 41(19): 161−169.]

[8] ZHAO Haoan, CHENG Ni, ZHOU Wenqi, et al. Honey polyphenols ameliorate DSS-induced ulcerative colitis via modulating gut microbiota in rats[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2019, 63(23): e1900638.

[9] SHEN Shi, YANG Yi, WANG Jingbo, et al. Analysis of differences between unifloral honeys from different botanical origins based on non-targeted metabolomics by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Se Pu, 2021, 39(3): 291−300.

[10] 蒋慧兰, 孙亚茹, 魏择裕, 等. 4 种降血糖药食同源原料研究进展[J]. 食品研究与开发, 2023, 44(8): 213−218. [JIANG Huilan, SUN Yaru, WEI Zeyu, et al. Research progress in 4 blood sugar-lowing medicinal materials with edible value[J]. Food Research and Development, 2023, 44(8): 213−218.]

[11] 童丽梅, 姜胤秀, 郭盛, 等. 枸杞子药食产品研究现状及开发策略分析[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(9): 943−953. [TONG Limei, JIANG Yinxiu, GUO Sheng, et al. Research status and development strategy analysis of *Lycii Fructus* medicinal and edible products[J]. Journal of Nanjing University of traditional Chinese Medicine, 2023, 39(9): 943−953.]

[12] 段昊, 刘改改, 松伟, 等. 枸杞子在我国保健食品中的应用[J]. 食品工业科技, 2024, 45(6): 12−23. [DUAN Hao, LIU Gaigai, SONG Wei, et al. Application of fruits of *Lycium barharum* L. in health food in China[J]. Science and Technology of Food Industry, 2024, 45(6): 12−23.]

[13] 玄红专, 吴玉厚, 桑青, 等. 不同蜂蜜抗氧化活性的测定[J]. 食品研究与开发, 2008, 29(3): 116−118. [XUAN Hongzhuan, WU Yuhou, SANG Qing, et al. Measurement on anti-oxidation effects of different bee honey[J]. Food Research and Development, 2008, 29(3): 116−118.]

[14] 韩凌云, 张国志, 刘瑶, 等. 不同植物来源特种蜂蜜生物活性评价[J]. 福建农业学报, 2024, 39(7): 857−867. [HAN Lingyun, ZHANG Guozhi, LIU Yao, et al. Bioactivities of honeys from bees fed on different plants[J]. Fujian Journal of Agricultural Sciences, 2024, 39(7): 857−867.]

[15] 何亮亮, 赵浩安, 刘新艳, 等. 枸杞蜜的抗氧化活性及其对 DNA 氧化损伤的保护作用[J]. 食品工业科技, 2019, 40(12): 105−111. [HE Liangliang, ZHAO Haoan, LIU Xinyan, et al. Antioxidant activity and protective effect on DNA oxidative damage of medlar honey[J]. Science and Technology of Food Industry, 2019, 40(12): 105−111.]

[16] ZHANG Jianglin, SHEN Xiaoge, WANG Kai, et al. Antioxidant activities and molecular mechanisms of the ethanol extracts of Baccharis propolis and Eucalyptus propolis in RAW264.7 cells[J]. Pharmaceutical Biology, 2016, 54(10): 2220−2235.

[17] 周建芹, 陈韶华, 王剑文. 测定葡萄糖氧化酶活力的一种简便方法[J]. 实验技术与管理, 2008, 25(12): 58−60. [ZHOU Jianqin, CHEN Shaohua WANG Jianwen, et al. A simple method for the determination of glucose oxidase activity[J]. Laboratory Technology and Management, 2008, 25(12): 58−60.]

[18] BENZIE I F F, STRAIN J J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay[J]. Analytical Biochemistry, 1996, 239(1): 70−76.

[19] HUANG Jinke, ZHANG Jiaqi, WANG Fengyun, et al. Exploring the immune landscape of disulfidptosis in ulcerative colitis and the role of modified Gegen Qinlian decoction in mediating

disulfidptosis to alleviate colitis in mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 334: 118527.
[20] HAO Shengyu, YUAN Jie, WU Qian, et al. Rapid identification of corn sugar syrup adulteration in wolfberry honey based on fluorescence spectroscopy coupled with chemometrics[J]. Foods, 2023, 12(12): 2309.
[21] BRUDZYNSKI K, ABUBAKER K, MIOTTO D. Unraveling a mechanism of honey antibacterial action: Polyphenol/H_2O_2-induced oxidative effect on bacterial cell growth and on DNA degradation[J]. Food Chemistry, 2012, 133(2): 329−336.
[22] LEE J K, CHO H R, KIM K Y, et al. The growth-stimulating effects of fermented rice extract (FRe) on lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp[J]. Food Science and Technology Research, 2014, 20(2): 479−483.
[23] SHIVA AYYADURAI V A, DEONIKAR P, FIELDS C. Mechanistic understanding of D-glucaric acid to support liver detoxification essential to muscle health using a computational systems biology approach[J]. Nutrients, 2023, 15(3): 733.
[24] 林珣, 杜一男, 张根生, 等. 枸杞蜜中多酚类成分鉴定及指纹图谱建立[J]. 食品研究与开发, 2022, 43(15): 166−174. [LIN Xun, DU Yinan, ZHANG Gensheng, et al. Identification of polyphenols in wolfberry honey and establishment of fingerprint[J]. Food Research and Development, 2022, 43(15): 166−174.]
[25] MENDES SOARES I P, ANSELMI C, de OLIVEIRA RIBEIRO R A, et al. Flavonoids modulate regenerative-related cellular events in LPS-challenged dental pulp cells[J]. Journal of Dentistry, 2024, 151: 105424.
[26] LIU Tong, FAN Siqing, MENG Pengfei, et al. Dietary dihydroquercetin alleviated colitis via the short-chain fatty acids/miR-10a-5p/PI3K-Akt signaling pathway[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72(42): 23211−23223.
[27] KUZIEL G A, LOZANO G L, SIMIAN C, et al. Functional diversification of dietary plant small molecules by the gut microbiome[J]. Cell, 2025, 188(7): 1967-1983. e22.
[28] WEI Xuelin, DAI Juan, LIU Ruijia, et al. S/O/W emulsion with CAPE ameliorates DSS-induced colitis by regulating NF-κB pathway, gut microbiota and fecal metabolome in C57BL/6 mice[J]. Nutrients, 2024, 16(8): 1145.
[29] ZHOU Zhengqun, FAN Hongxia, HE Rongrong, et al. Lycibarbarspermidines A-O, new dicaffeoylspermidine derivatives from wolfberry, with activities against Alzheimer's disease and oxidation[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 64(11): 2223−2237.
[30] ZHANG Xueni, WEN Xiaoyan, ZHOU Di, et al. Lycibarbarspermidine L from the fruit of *Lycium barbarum* L. recovers intestinal barrier damage via regulating miR-195-3p[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 320: 117419.
[31] MA Yifan, QI Leyao, ZHU Fangyi, et al. Association between dietary spermidine intake and cognitive performance in older adults: The U. S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2014[J]. Journal of Affective Disorders, 2025, 381: 174−182.
[32] FONSECA-CAMARILLO G, FURUZAWA-CARBALLEDA J, MIGUEL-CRUZ E, et al. Protective role of ABCC drug subfamily resistance transporters (ABCC1-7) in intestinal inflammation[J]. Immunologic Research, 2025, 73(1): 33.
[33] QI Yuan, WANG Xuehang, CHEN Yiming, et al. Protective effect of walnut active peptide against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice based on untargeted metabolomics[J]. International Immunopharmacology, 2024, 141: 112998.
[34] JAMSHIDI V, NOBAKHT B F, BAGHERI H, et al. Metabolomics to investigate the effect of preconditioned mesenchymal stem cells with crocin on pulmonary epithelial cells exposed to 2-chloroethyl ethyl sulfide[J]. Journal of Proteomics, 2024, 308: 105280.
[35] DAI Die, CHEN Jingchao, JIN Menglu, et al. Dynamic metabolomic analysis of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. IUBMB Life, 2020, 72(5): 1001−1011.
[36] 翟齐啸, 储传奇, 贺盼弟, 等. 膳食、肠道微生物与人体健康[J]. 食品与生物技术学报, 2020, 39(6): 1−9. [ZHAI Qixiao, CHU Chuanqi, HE Pandi, et al. Diet, gut microbiota and human health[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2020, 39(6): 1−9.]
[37] 刘乐恒, 张茜, 薛庆节, 等. 肠道菌群及其在炎症性肠病中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(16): 2036−2041. [LIU Leheng, ZHANG Qian, XUE Qingjie, et al. Intestinal bacteria and its function in inflammatory bowel disease[J]. Chinese Journal of Immunology, 2020, 36(16): 2036−2041.]
[38] 张树辉, 张灿, 秘晨晓, 等. 肠道微生物群系对炎症性肠病发生发展影响的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(6): 1644−1649. [ZHANG Shuhui, ZHANG Can, MI Chenxiao, et al. Research progress in effect of intestinal microflora on occurrence and development of inflammatory bowel disease[J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2022, 48(6): 1644−1649.]
[39] SHANG Lijun, LIU Hongbin, YU Haitao, et al. Core altered microorganisms in colitis mouse model: A comprehensive time-point and fecal microbiota transplantation analysis[J]. Antibiotics, 2021, 10(6): 643.
[40] SHAO Jing, LI Zhaocheng, GAO Yanping, et al. Construction of a "bacteria-metabolites" co-expression network to clarify the anti-ulcerative colitis effect of flavonoids of *Sophora flavescens* aiton by regulating the "host-microbe" interaction[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 710052.
[41] de ANGELIS M, CALASSO M, CAVALLO N, et al. Functional proteomics within the genus *Lactobacillus*[J]. Proteomics, 2016, 16(6): 946−962.
[42] O'CALLAGHAN J, O'TOOLE P W. *Lactobacillus*: Host-microbe relationships[J]. Between Pathogenicity and Commensalism, 2011: 119-154.
[43] JOUNG J Y, CHOI K, LEE J H, et al. Protective potential of *Limosilactobacillus fermentum* strains and their mixture on inflammatory bowel disease via regulating gut microbiota in mice[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2024, 35: e2410009.
[44] CHEN Jing, HUANG Chunlan, WANG Jingjing, et al. Dysbiosis of intestinal microbiota and decrease in paneth cell antimicrobial peptide level during acute necrotizing pancreatitis in rats[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176583.
[45] YAO Yao, CAI Xiaoyu, YE Yiqing, et al. The role of microbiota in infant health: From early life to adulthood[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 708472.
[46] GONG Huan, GAN Xiaona, QIN Baoyi, et al. Structural characteristics of steamed *Polygonatum cyrtonema* polysaccharide and its bioactivity on colitis via improving the intestinal barrier and modifying the gut microbiota[J]. Carbohydrate Polymers, 2024, 327: 121669.
[47] JIA Dan, LI Yingying, WANG Yingjie, et al. Probiotic *Bacillus licheniformis* ZW3 alleviates DSS-induced colitis and enhances gut homeostasis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(1): 561.