胡月, 黄飞翔, 樊炳, 等. 桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠血脂异常与肠道菌群紊乱的改善作用 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(3): 403−411. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025010223

HU Yue, HUANG Feixiang, FAN Bing, et al. Ameliorative Effects of *Osmanthus fragrans* Ethanol Extract on Dyslipidemia and Gut Microbiota Dysbiosis in Hyperlipidemic Mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(3): 403−411. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025010223

·营养与保健·

桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠血脂异常与肠道菌群紊乱的改善作用

胡　月, 黄飞翔, 樊　炳, 黄文静, 张　彪, 韩　雪, 谢兴亮*, 盛艳梅*

（成都医学院药学院, 结构特异性小分子药物研究四川省高等学校重点实验室, 四川成都 610500）

摘　要: 目的：探讨桂花乙醇提取物（*Osmanthus fragrans* ethanol extract，OFE）调节高脂血症小鼠肠道菌群紊乱、促进胆固醇逆向转运改善血脂异常的作用机制。方法：高脂饲料喂养 6 周建立高脂血症小鼠模型，分为正常组、模型组、OFE 低剂量组、OFE 高剂量组、辛伐他汀组，灌胃给药 5 周，测定小鼠体重、空腹血糖、肝脏指数，检测血清脂质与氧化应激水平，胆固醇逆向转运途径关键蛋白水平，HE 染色法观察肝脏组织的病理形态变化，并通过 16S rRNA 高通量测序分析小鼠粪便肠道菌群多样性与组成变化。结果：桂花乙醇提取物能够降低模型小鼠的肝脏指数、血糖水平（$P<0.01$）；降低血清中甘油三酯（triglyceride，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）和低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）水平（$P<0.05$ 或 $P<0.01$ 或 $P<0.001$），提高高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）水平（$P<0.01$）；降低丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平（$P<0.01$），提高总超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶（catalase，CAT）、总抗氧化能力（total antioxidant capacity，T-AOC）水平（$P<0.05$ 或 $P<0.01$ 或 $P<0.001$）；改善肝脏脂肪变性，抑制炎症，减轻细胞损伤；提高血清中 ATP 结合盒转运蛋白 A1（ATP binding cassette transporter A1，ABCA1）和载脂蛋白 A1（apolipoprotein A1，ApoA-Ⅰ）水平（$P<0.001$）；调节肠道菌群多样性，降低厚壁菌门/拟杆菌门（Firmicutes to Bacteroidota，F/B）比率（$P<0.05$）。结论：OFE 具有降低高脂血症小鼠脂质积累与氧化应激水平，改善血脂异常作用，可能与其促进胆固醇逆向转运、纠正肠道菌群紊乱有关。

关键词: 桂花, 高脂血症, 胆固醇逆向转运, 肠道菌群, 作用机制

中图分类号: R965.2　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)03−0403−09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025010223

本文网刊:

Ameliorative Effects of *Osmanthus fragrans* Ethanol Extract on Dyslipidemia and Gut Microbiota Dysbiosis in Hyperlipidemic Mice

HU Yue, HUANG Feixiang, FAN Bing, HUANG Wenjing, ZHANG Biao, HAN Xue, XIE Xingliang*, SHENG Yanmei*

（Key Laboratory of Structure-Specific Small Molecule Drugs at Chengdu Medical College of Sichuan Province, School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China）

Abstract: Objective: To investigate the mechanism of *Osmanthus fragrans* ethanol extract (OFE) in ameliorating dyslipidemia via modulation of gut microbiota dysbiosis and enhancement of reverse cholesterol transport (RCT) in hyperlipidemic mice. Methods: Hyperlipidemic mice models were established by feeding a high-fat diet for 6 weeks, they

收稿日期: 2025−01−23

基金项目: 四川省中医药管理局项目（2024MS538）。

作者简介: 胡月（2000−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理与毒理, E-mail: 1543600768@qq.com。

*** 通信作者:** 谢兴亮（1979−）, 男, 博士, 教授, 研究方向: 中药新制剂与新剂型, E-mail: 421733038@qq.com。

盛艳梅（1979−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 中药药理与毒理, E-mail: 467131233@qq.com。

were divided into five groups: normal control, model, OFE low-dose, OFE high-dose, and simvastatin groups. After 5 weeks of oral administration, body weight, fasting blood glucose, and liver index were measured. Serum lipid and oxidative stress levels, key proteins levels in the RCT pathway were measured. Hepatic histopathological changes were observed by HE staining, and gut microbiota diversity and compositional changes in feces were analyzed using 16S rRNA high-throughput sequencing. Results: OFE could reduce liver index and blood glucose levels in model mice (P<0.01); decrease serum levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels (P<0.05 or P<0.01 or P<0.001), while elevating high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels (P<0.01); reduce malondialdehyde (MDA) levels (P<0.01) and enhance superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and total antioxidant capacity (T-AOC) levels (P<0.05, P<0.01, or P<0.001). Additionally, OFE ameliorated hepatic steatosis, suppressed inflammation, and mitigated cellular damage. It upregulated serum levels of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and apolipoprotein A1 (ApoA-Ⅰ) (P<0.001) and modulated gut microbiota diversity while reducing the Firmicutes to Bacteroidota (F/B) ratio (P<0.05). Conclusion: OFE exhibited potential therapeutic effects in hyperlipidemic mice by attenuating lipid accumulation and oxidative stress levels, as well as improving dyslipidemia, which might be associated with its ability to enhance cholesterol reverse transport (RCT) and ameliorate gut microbiota dysbiosis.

Key words: *Osmanthus fragrans*; hyperlipidemia; reverse cholesterol transport; gut microbiota; mechanism of action

高脂血症是当前临床上常见的脂质代谢紊乱性疾病，被认为是动脉粥样硬化及相关心血管疾病的重要危险因子[1]，我国心血管疾病的死亡人数占居民总死亡人数的 45%[2]，因此预防及治疗高脂血症具有重要意义。胆固醇逆向转运（reverse cholesterol transport, RCT）是机体清除外周组织胆固醇的核心途径，其功能障碍可导致循环胆固醇水平升高并加速动脉粥样硬化进程[3]，因此，促进 RCT 是治疗高脂血症的重要策略。此外，近年研究发现高脂血症患者存在显著肠道菌群紊乱[4]，这提示恢复肠道菌群平衡可能成为防治高脂血症的新策略。目前临床将他汀类作为治疗高脂血症的一线药物，然而肌痛、肝损伤等不良反应使其应用受到限制[5]，天然产物因安全性高、多靶点等优势受到广泛关注。研究显示多种药食同源植物均具有调脂作用，如薏苡仁提取物可下调非酒精性脂肪肝大鼠血清中的总胆固醇（TC）、游离脂肪酸（FFA）含量，并改善肝功能[6]，桑叶提取物可减轻高脂模型小鼠血清和肝脏中的脂质积累[7]。这些发现充分表明植物来源的天然产物在高脂血症治疗领域具有广阔的发展前景。

桂花是我国重要的药食同源植物，广泛分布在广西、四川等地区[8]，凭借其独特的香气和多种功效，已在保健食品领域得到广泛应用。现代研究表明桂花含有黄酮类、萜类、酚类等多种生物活性成分，具有抗炎、抗氧化、降糖等作用[8]，其中三萜类成分可以通过提升体内抗氧化能力降低高脂血症小鼠血清中脂质水平[9]，黄酮提取物能够抑制 3T3-L1 脂肪细胞中的脂质积累[10]。另外，桂花及其主要活性成分毛蕊花糖苷对结肠炎小鼠的肠道菌群失调有部分恢复作用[11]。这些证据表明桂花在血脂调节领域有着较好的应用前景，可成为相关功能性食品开发的重要原料。

但目前针对桂花调脂作用机制的研究较少，因此，本研究通过高脂饲料喂养法建立高脂血症小鼠模型，测定血脂水平、肝脂肪变性程度、氧化应激水平、胆固醇逆向转运相关指标、肠道菌群多样性及组成变化等，探讨桂花乙醇提取物改善血脂代谢紊乱的作用与机制，为开发防治血脂异常的桂花相关食疗产品提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

干燥桂花　广西阳朔县鸿健食品加工厂；SPF 级雄性 KM 小鼠 72 只　6~8 周龄，体质量（20±2）g，购自成都达硕实验动物有限公司，实验动物许可证号 SYXK（川）2020-0030，动物实验操作遵从成都医学院实验动物福利伦理委员会的规定，审批号为成医动伦 [2022] 第 015 号；辛伐他汀　Merck-SharP&DohmeLimited（U.K.）；TG 试剂盒、TC 试剂盒、LDL-C 试剂盒、HDL-C 试剂盒、CAT 试剂盒、MDA 试剂盒、SOD 试剂盒、T-AOC 试剂盒　南京建成生物工程研究所；ApoA-Ⅰ ELISA 试剂盒　武汉基因美科技有限公司；ABCA1 ELISA 试剂盒　上海酶联生物科技有限公司；苏木素伊红染液试剂盒　武汉谷歌生物科技有限公司；无水乙醇（分析纯）、二甲苯（分析纯）、盐酸（分析纯）、氨水（分析纯）、中性树胶　国药集团化学试剂有限公司。

BS110S 型电子分析天平　德国 Sartorius 公司；AdVantagePlus 冻干机　美国 Virtis 公司；R-144 型旋转蒸发仪　瑞士 Buchi 公司；SHB-IIIA 循环水式多用真空泵　郑州予达仪器科技有限公司；AllegraX-22R 台式高速冷冻离心机　美国 Beckman-Coulter；XS2 全波长酶标仪　美国 BioTek；Sinocare 血糖测试仪　三诺生物传感股份有限公司；JJ-12J 脱水机、JB-P5 包埋机、JB-L5 冻台　武汉俊杰电子有限公司；RM2016 病理切片机　上海徕卡仪器有限公司；KD-P 组织摊片机　浙江省金华市科迪仪器设备有限公司；NIKONEclipsesi 正置光学显微镜　日本尼康公司。

1.2 实验方法

1.2.1 桂花乙醇提取物制备　参考课题组前期实验

方法制备桂花乙醇提取物（*Osmanthus fragrans* ethanol extract, OFE）[12]，取 2 份 50 g 桂花分别装于 1000 mL 圆底烧瓶中，各加入 600 mL 95% 的乙醇，90 ℃ 加热回流萃取 3 h。萃取液用无纺纱布过滤后再使用布氏漏斗过滤，将滤液转至旋转蒸发仪中，参数设置为 40 ℃，80 r/min，浓缩后用少量蒸馏水超声溶解，冷冻干燥，即得 OFE，干膏得率为 32.0%±1.0%（纯度 30.03%，以毛蕊花糖苷计）。

1.2.2　高脂血症小鼠模型的建立、分组及给药　72 只雄性 KM 小鼠，在实验开始前适应性喂养一周，环境温度 25±3 ℃，湿度 50%±10%，自由饮水，不限饮食。随机选取 12 只作为正常组，继续用普通饲料喂养，其余 60 只小鼠给予高脂饲料（普通饲料 78.8%，猪油 10%，蛋黄粉 10%，胆固醇 1%，胆酸钠 0.2%），连续喂养 6 周后，随机分为模型组、OFE 低剂量组、OFE 高剂量组和辛伐他汀阳性对照组，每组 12 只，接下来 5 周，各组小鼠继续用高脂饲料喂养，同时每天灌胃给药，桂花取人用生药量 3 g 和 9 g[13]，按成人体重 70 kg，根据人和小鼠体表面积换算系数和提取物得率计算得出 OFE 低剂量组（取人用最小生药量的 1.5 倍）给药剂量为 187 mg/kg，OFE 高剂量组给药剂量为 375 mg/kg，辛伐他汀阳性对照组参考人用剂量计算得出小鼠的等效剂量为 2.60 mg/kg，正常组和模型组按 10 mL/kg 给予生理盐水。期间观察小鼠的皮毛外观、行为活动和精神状态，每 7 d 记录小鼠体重，统计小鼠体重变化趋势。

1.2.3　空腹血糖测定　在末次给药的前一天，小鼠禁食不禁水 12 h，用酒精棉片对小鼠尾巴消毒，待酒精挥干后用一次性采血针对小鼠尾巴进行采血，弃去最初血，将第二滴血虹吸进血糖试纸，用血糖仪检测空腹血糖值。

1.2.4　肝脏指数计算　颈椎脱臼法处死小鼠，剖出肝脏于生理盐水中多次漂洗后用滤纸吸干水分，称重并按式（1）计算肝脏指数。

$$\text{肝脏指数}(\%) = \frac{\text{肝脏质量(g)}}{\text{体重(g)}} \times 100 \qquad \text{式（1）}$$

1.2.5　生化指标检测　末次给药后，小鼠禁食不禁水 12 h，称重，摘眼球取血，37 ℃ 水浴 1 h 后 3000 r/min 离心 15 min，分离血清，−20 ℃ 密封保存备用。按照说明书所示的方法，使用试剂盒检测小鼠血清中的 TG、TC、LDL-C、HDL-C、ApoA-Ⅰ、ABCA1，通过酶标仪测定吸光度值计算其含量，按式（2）计算动脉粥样硬化指数（atherosclerosis index, AI），并测定血清氧化应激水平（SOD、MDA、CAT、T-AOC）。

$$\text{AI} = \frac{\text{TC} - \text{HDL-C}}{\text{HDL-C}} \qquad \text{式（2）}$$

1.2.6　病理组织学检测　将肝脏放入 4% 多聚甲醛中固定，依次进行脱水、石蜡包埋、切片、苏木素染色、伊红染色、封片等操作，然后在光学显微镜下观察肝脏组织的病理形态变化并拍照。

1.2.7　肠道菌群高通量测序　在无菌环境中收集小鼠新鲜粪便置于无菌冻存管中，液氮速冻后转−80 ℃ 保存待检。提取正常组、模型组、OFE 高剂量组粪便样本的总 RNA，设计引物进行 PCR 扩增并对其产物进行纯化、定量和均一化形成测序文库，文库质检合格后用 Illumina NovaSeq 6000 进行测序，得到的测序结果使用 Trimmomatic v0.33 软件对其过滤、去噪，通过百迈客云平台进行微生物多样性分析。

1.3　数据处理

所有数据重复三次，使用 IBM SPSS Statistics 22.0 处理数据，所有实验数据均用均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析（one-way-AVOVA），组间两两比较采用最小显著性差异（LSD）方法进行分析，$P<0.05$ 表示有显著性差异，$P<0.01$、$P<0.001$ 表示有极显著差异。

2　结果与分析

2.1　小鼠一般状况与造模期间体重变化

正常组小鼠皮毛光滑、干净、活跃、进食正常，其余各组小鼠出现精神萎靡，活动减少，饮食减少，皮毛凌乱的现象。如图 1 所示，造模期间正常组和模型组小鼠生长良好，体重均不断增加。与正常组相比，模型组小鼠体重增长较快，在造模 3 周后模型组体重显著高于正常组（$P<0.05$）。

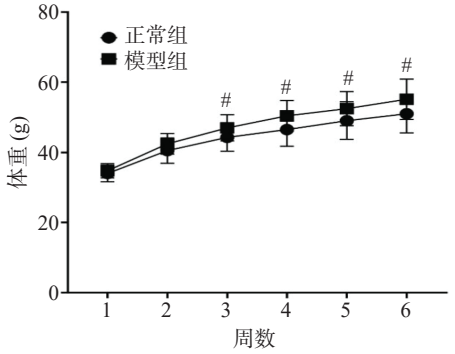


图 1　造模期间小鼠体重变化（n=12）

Fig.1　Changes in body weight of mice during modeling (n=12)

注：与正常组相比，#$P<0.05$。

2.2　桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠体重、肝脏指数和血糖的影响

如表 1 所示，高脂饲料喂养 11 周后，模型组的体重、肝脏指数、血糖较正常组显著升高（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），研究表明脂质过度积累和相关信号通路激活产生的脂毒性会导致胰岛素分泌减少、胰腺 β 细胞受损和功能障碍[14]，从而出现血糖升高的情况，该结果提示高脂饮食可能通过干扰脂质代谢稳态引发糖代谢紊乱。给药后，不同剂量的 OFE 能够降低高脂小鼠的肝脏指数且呈剂量依赖性，OFE 高剂量和辛伐他汀的药效接近。与模型组相比，OFE 低、高剂量组的血糖极显著降低（$P<0.01$），辛伐他汀能够降低

表 1 桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠体重、肝脏指数和血糖的影响(n=12)

Table 1 Effects of OFE on body weight, liver index and blood sugar in hyperlipidemia mice (n=12)

组别	剂量(mg/kg)	体重(g)	肝脏指数(%)	血糖(mmol/L)
正常组	—	51.90±4.64	3.54±0.20	6.16±0.54
模型组	—	59.96±6.05$^{\#}$	3.95±0.18$^{\#\#}$	7.69±0.52$^{\#\#}$
OFE低剂量组	187	58.75±7.30	3.85±0.18	6.81±0.59**
OFE高剂量组	375	59.14±8.99	3.57±0.17**	6.95±0.69**
辛伐他汀组	2.60	57.59±6.12	3.61±0.1**	7.28±0.62

注: 与正常组相比, #P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001; 与模型组相比, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, 表2~表3同。

血糖但无统计学意义。OFE 低、高剂量组和辛伐他汀组的体重较模型组有所下降但无显著差异。以上结果表明 OFE 能够抑制高脂饮食引起的肝脏重量增加和血糖升高但不明显影响体重变化。

2.3 桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠血脂水平的影响

与正常组相比, 模型组的 HDL-C 含量极显著下降(P<0.001), TG、TC 和 LDL-C 含量及 AI 均极显著增加(P<0.01 或 P<0.001)。LDL 与动脉粥样硬化及相关心血管疾病密切相关, 氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)可导致炎症级联反应和血管内皮细胞损伤, 形成斑块的脂质核心, 促进动脉粥样硬化的发展[15−16]。该结果提示高脂血症小鼠造模成功, 且发生动脉粥样硬化的风险显著升高。药物处理后, OFE 低、高剂量组和辛伐他汀组的 HDL-C 含量极显著升高(P<0.01 或 P<0.001), TG、TC、LDL-C 含量及 AI 均不同程度降低(P<0.05 或 P<0.01 或 P<0.001), OFE 高剂量组下调 LDL-C 的效果优于辛伐他汀组, 表明 OFE 能够调控血脂异常, 减少脂质蓄积, 显著降低动脉粥样硬化风险, 且呈剂量依赖性。

表 2 桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠血脂水平的影响(n=6)

Table 2 Effects of OFE on blood lipid level of hyperlipidemia mice (n=6)

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	AI
正常组	1.76±0.05	3.41±0.40	0.38±0.05	2.20±0.66	0.53±0.29
模型组	2.54±0.55$^{\#\#}$	4.53±0.06$^{\#\#\#}$	0.81±0.07$^{\#\#\#}$	0.88±0.36$^{\#\#\#}$	6.50±3.75$^{\#\#\#}$
OFE低剂量组	2.00±0.46*	4.13±0.30**	0.70±0.09*	1.77±0.37**	1.56±0.58***
OFE高剂量组	1.94±0.18*	4.02±0.16**	0.57±0.06***	1.90±0.51**	1.40±0.45***
辛伐他汀组	2.05±0.47*	3.89±0.31**	0.63±0.15**	2.21±0.72***	0.96±0.81***

2.4 桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠血清氧化应激水平的影响

研究表明高脂饮食会诱导机体产生氧化应激反应[17−18], 如表 3 所示, 与正常组相比, 模型组的 MDA 含量极显著增加了 3 倍以上(P<0.001), 而抗氧化指标 SOD、CAT、T-AOC 均极显著降低(P<0.01 或 P<0.001), 表明高脂血症小鼠体内的氧化和抗氧化作用严重失衡。与模型组相比, OFE 低、高剂量组和辛伐他汀组的 MDA 含量均极显著降低(P<0.01), SOD、CAT、T-AOC 水平均显著提高(P<0.05 或 P<0.01 或 P<0.001), 其中高剂量 OFE 上调 CAT 水平的效果较为明显, 表明 OFE 能够降低高脂小鼠血清的氧化应激水平, 提高抗氧化酶活力。

表 3 桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠血清氧化应激水平的影响(n=6)

Table 3 Effect of OFE on serum oxidative stress level of hyperlipidemia mice (n=6)

组别	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mL)	CAT (U/mL)	T-AOC (mmol/L)
正常组	2.57±0.18	23.02±0.50	15.80±2.80	0.81±0.013
模型组	10.53±1.82$^{\#\#\#}$	16.67±2.53$^{\#\#}$	3.98±0.91$^{\#\#\#}$	0.45±0.08$^{\#\#\#}$
OFE低剂量组	7.06±0.29**	20.86±1.01*	6.55±1.50*	0.68±0.18**
OFE高剂量组	7.03±0.21**	22.10±2.39*	9.22±2.91***	0.74±0.027**
辛伐他汀组	5.77±0.29**	23.06±1.82*	6.80±1.78*	0.67±0.067**

2.5 桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠肝脏病理形态变化的影响

当肝脏摄取的游离脂肪酸增多或甘油三酯过度积累时, 会引发肝脂肪变性, 进而在氧化应激、脂质过氧化等多种因素的影响下促进肝脏炎症反应, 诱导细胞死亡[19]。HE 染色结果如图 2 所示, 正常组小鼠肝组织中肝索排列整齐, 未见脂肪变性, 无炎症反应。模型组肝脏病变程度较重, 肝细胞排列紊乱, 出现大量脂肪空泡且弥漫分布, 门管区炎细胞浸润。与模型组相比, OFE 低、高剂量组小鼠部分肝细胞发生脂肪变性, 病变程度相对模型组小鼠较轻, 辛伐他汀组肝索排列整齐, 沿中央静脉呈放射状排列, 肝细胞脂肪变性程度轻微, 表明 OFE 能改善肝脂肪变性, 抑制炎症, 减轻细胞损伤。

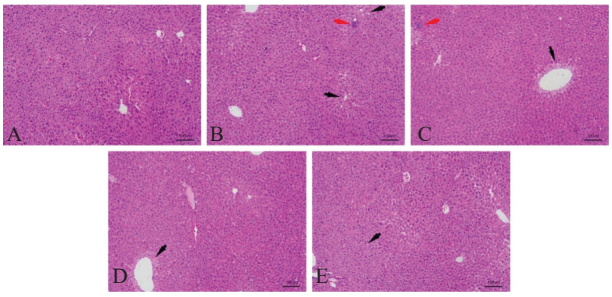


图 2 桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠肝脏病理形态变化的影响

Fig.2 Effect of OFE on hepatic histopathological changes in hyperlipidemia mice

注: 100×, A: 正常组; B: 模型组; C: OFE 低剂量组; D: OFE 高剂量组; E: 辛伐他汀组; 黑色箭头指向为脂肪变性, 红色箭头指向为炎细胞浸润。

2.6 桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠血清中 ApoA-Ⅰ和 ABCA1 水平的影响

ApoA-Ⅰ是 HDL 的重要组成部分, 和 ABCA1 共同参与胆固醇的运输、逆转运过程[20]。如图 3 所示, 与正常组相比, 模型组的 ApoA-Ⅰ、ABCA1 含量

极显著降低（P<0.001），药物干预后不同剂量的 OFE 组和辛伐他汀组的 ApoA-Ⅰ、ABCA1 含量相比模型组均极显著升高（P<0.001），表明 OFE 能通过提高 ApoA-Ⅰ、ABCA1 水平促进胆固醇的逆向转运，从而清除体内异常沉积的脂质，恢复体内胆固醇平衡。

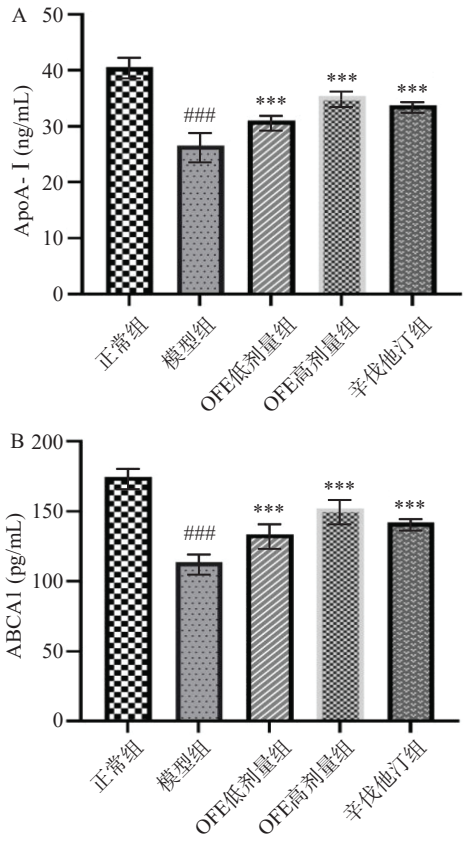


图 3　桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠血清中 ApoA-Ⅰ和 ABCA1 水平的影响（n=6）

Fig.3　Effects of OFE on serum ApoA-Ⅰ and ABCA1 levels in hyperlipidemia mice (n=6)

2.7　桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠肠道菌群的影响

2.7.1　OTU 分析　OTU 个数分布图可以显示出各样本肠道菌群中不同微生物的数量分布情况，结果如图 4 所示，所有样本中 OTU 数目总和为 4435 个，共同含有的为 202 个，占总数的 4.55%。每组样品独有的 OTU 个数为：正常组 1109 个（25.00%）；模型组 1180 个（26.61%）；OFE 高剂量组 1588 个（35.81%），表明各组之间的菌落组成存在差异。

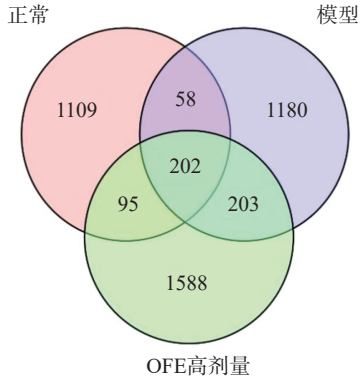


图 4　OTU 个数分布图

Fig.4　Distribution diagram of operational taxonomic units

2.7.2　肠道菌群物种多样性分析　稀释性曲线用于验证测序数据量是否足以反映样品中的物种多样性，并间接反映其丰富程度。如图 5A 所示，随着测序深度增加，稀释性曲线趋于平缓，表明测序深度达到平台阶段，环境中的物种不会随测序数量的增加而显著增多，当前的测序结果足以覆盖样本中大多数菌，可以用于下一步的分析。

Alpha 多样性反映的是单个样品内部的物种丰富度及多样性，可用 Chao1、ACE、Shannon、Simpson 指数来衡量。Chao1 和 ACE 指数衡量物种丰富度即物种数量的多少，Shannon、Simpson 指数用于衡量物种多样性，受物种均匀度影响，即在相同物种丰富度的情况下，认为各物种数量分布越均匀的群落具有越大的多样性，指数值越大，说明样品的物种丰富度和多样性越高。与正常组相比，模型组 Shannon 和 Simpson 指数极显著降低（P<0.01 或 P<0.001），说明高脂血症小鼠菌群物种多样性发生显著性改变，相比模型组，OFE 高剂量组 Shannon 和 Simpson 指数显著上升（P<0.05 或 P<0.001），该结果表明 OFE 能够在一定程度上恢复高脂饮食引发的菌群多样性损失，而各组之间 Chao1 和 ACE 指数无统计学差异，菌群丰富度未发生改变。

Beta 多样性分析用于比较不同样品在物种多样性方面存在的差异大小，可采用多种算法，如主成分分析（principal component analysis，PCA）可以反映样本的差异和距离，距离越近，表示样品之间的组成越相似。从图 5F 中可以看出，正常组与模型组小鼠的肠道菌群组成明显分开，说明高脂饮食诱导的高脂血症小鼠的肠道菌群组成与正常组之间存在显著差异。给予 OFE 后，小鼠的菌群分布发生变化，与模型组明显分离，表明 OFE 能够减少高脂饮食的影响，改变高脂血症小鼠肠道微生物的群落组成。

2.7.3　肠道菌群物种组成变化　基于 OTU 分析结果对样品进行分类学分析，得到各分类水平下的物种分布柱状图。门水平上肠道微生物的群落结构如图 6A 所示，各组相对丰度排名前五的菌群为厚壁菌门（Firmicutes）、拟杆菌门（Bacteroidota）、变形菌门（Proteobacteria）、放线菌门（Actinobacteriota）、脱硫杆菌门（Desulfobacterota），总比例超过 90%。与正常组相比，模型组厚壁菌门、放线菌门、脱硫杆菌门增多，拟杆菌门、变形菌门减少，厚壁菌门/拟杆菌门（Firmicutes to Bacteroidota，F/B）比率极显著高于正常组（P<0.01）。给药后，OFE 高剂量组厚壁菌门减少，拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、脱硫杆菌门增加，厚壁菌门/拟杆菌门比率显著下降（P<0.05）。在属水平上（图 6B），与正常组相比，模型组鼠李糖乳杆菌属（*Ligilactobacillus murinus*）相对丰度增加，鼠杆

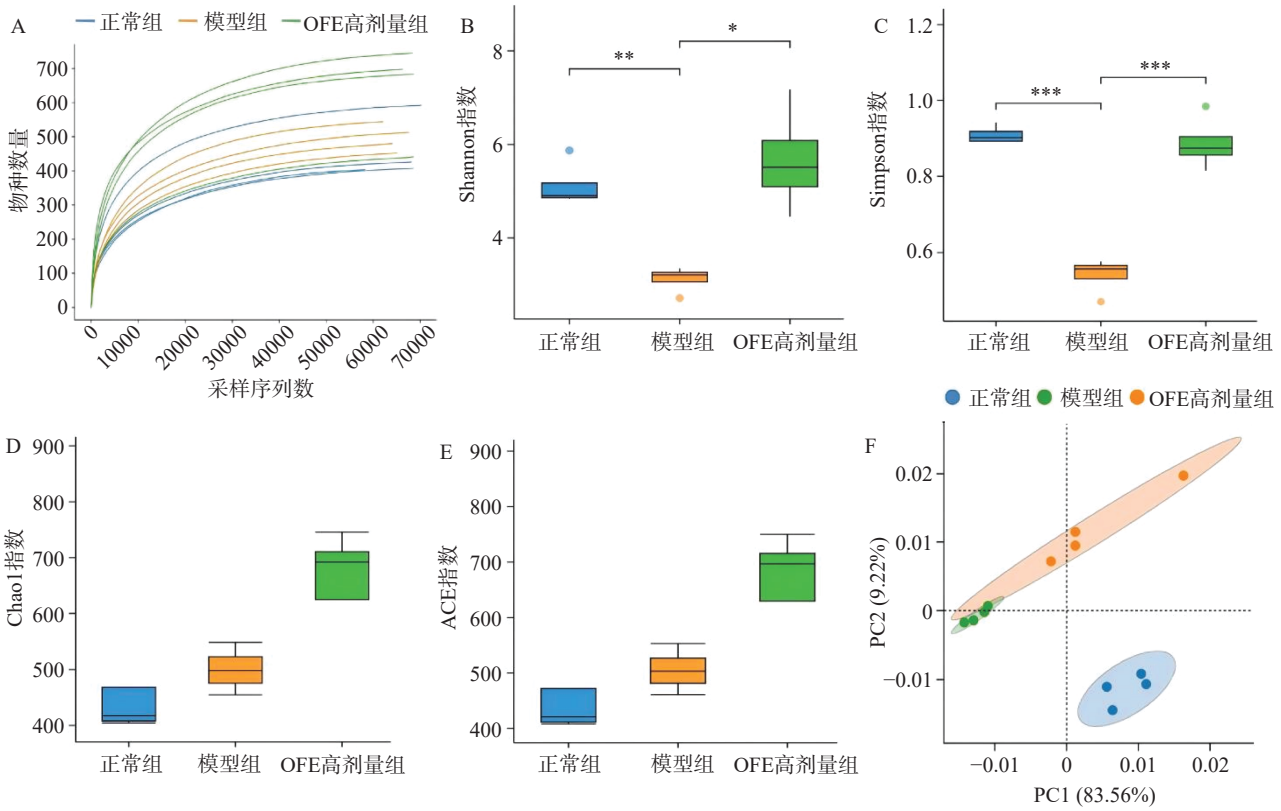


图 5 物种多样性分析

Fig.5 Analysis of species diversity

注: A 为稀释性曲线; B~E 为 Alpha 多样性指数; F 为 PCA 分析结果; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

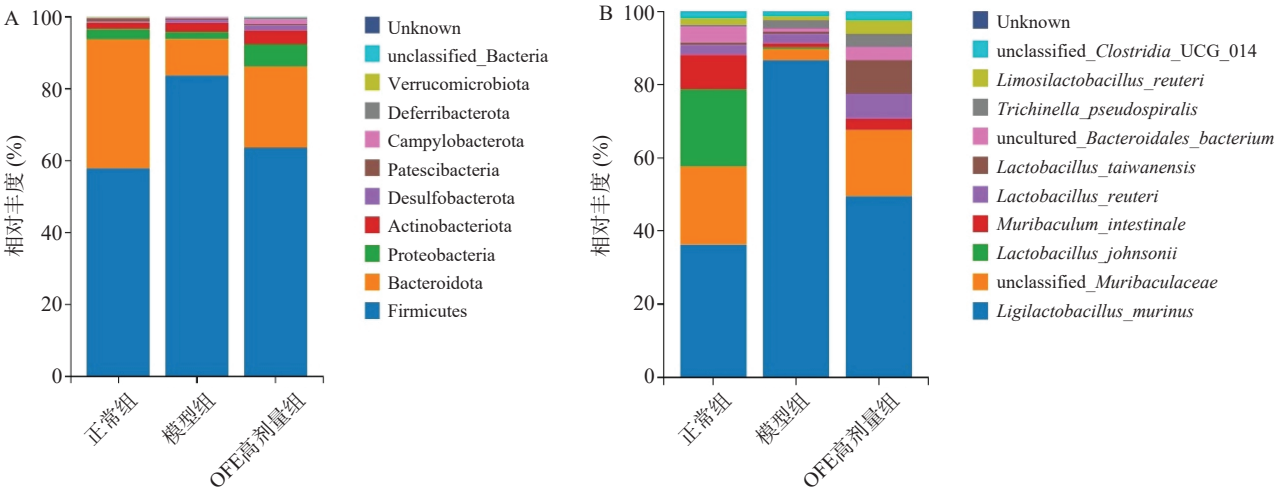


图 6 门(A)、属(B)水平物种组成变化

Fig.6 Changes in the composition of species at the phylum (A) and genus (B) levels

菌科未分类属(unclassified *Muribaculaceae*)、肠道鼠杆菌属(*Muribaculum intestinale*)、拟杆菌目未培养属(uncultured *Bacteroidales bacterium*)、梭菌纲 UCG 014 未分类属(unclassified *Clostridia* UCG 014)相对丰度减少, OFE 治疗后以上菌属的相对丰度均向正常水平恢复, 以上结果提示 OFE 对高脂饮食引起的肠道菌群紊乱具有调节作用。

2.7.4 肠道菌群物种差异性分析 为了找到样本组间具有意义的差异物种, 进行线性判别分析(LDA)分析。如图 7 所示, 正常组、模型组、OFE 高剂量组具有显著丰度差异的物种分别有 13、6、9 种。正常组的标志物种为拟杆菌门(Bacteroidota)、拟杆菌纲(Bacteroidia)、拟杆菌目(Bacteroidales)、鼠杆菌科(Muribaculaceae)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、约翰逊乳杆菌属(*Lactobacillus johnsonii*)、鼠杆菌科未分类属(unclassified *Muribaculaceae*)、鼠杆菌属(*Muribaculum*)、肠道鼠杆菌属(*Muribaculum intestinale*)、普雷沃菌科(Prevotellaceae)等, 模型组的标志物种为厚壁菌门(Firmicutes)、芽孢杆菌纲(Bacilli)、乳杆菌目(Lactobacillales)、乳杆菌科

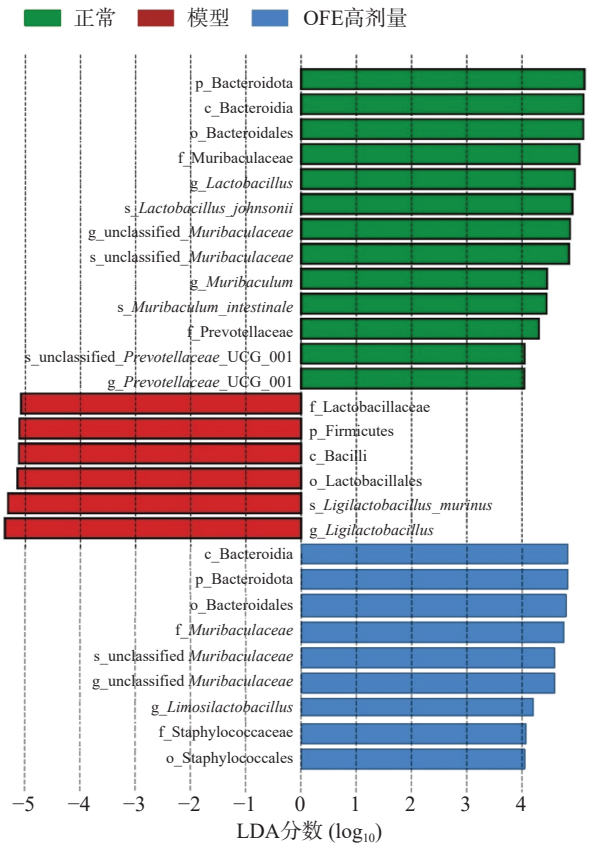


图 7　物种差异性分析

Fig.7　Analysis of species differences

（Lactobacillaceae）、小乳杆菌属（*Ligilactobacillus*）、鼠小乳杆菌属（*Ligilactobacillus murinus*），OFE 高剂量组的标志物种为 Bacteroidales、Bacteroidia、Bacteroidota、Muribaculaceae、unclassified *Muribaculaceae* 等。

3　讨论

在本研究中，高脂饲料喂养的小鼠体重和血清脂质水平与正常组相比具有显著差异，表明高脂血症动物模型成功建立。经 OFE 干预后，模型小鼠的肝脏指数和空腹血糖显著下降，血清 TG、TC、LDL-C 水平显著降低，HDL-C 水平显著升高，且肝脂肪变性程度和炎症损伤明显减轻，以上结果表明 OFE 对高脂血症及其引发的脂代谢紊乱具有改善作用，因此对其作用机制作进一步探讨。

当脂质水平异常升高时，体内会产生大量 ROS，打破机体的氧化还原平衡，并诱导多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应，生成 MDA 等毒性物质[21−23]。SOD、CAT 参与体内抗氧化防御过程，可以减轻氧化应激造成的损伤[24]。据报道，桂花乙醇提取物中富含的多酚使其获得了抗氧化的能力[25]。根据本文结果，OFE 显著降低高脂血症小鼠血清中 MDA 含量，并提高 SOD、CAT、T-AOC 水平，表明 OFE 可以降低高脂血症小鼠的氧化应激水平，抑制脂质过氧化物的生成，并通过提高抗氧化能力保护机体免受氧化应激损伤。

胆固醇逆向转运是维持体内胆固醇正常代谢的重要途径，这一过程主要依赖于 ABCA1 等转运蛋白[26]，一方面，细胞内多余的游离胆固醇和磷脂可以通过 ABCA1 提供的能量泵到细胞外，另一方面，ApoA-Ⅰ和胆固醇在 ABCA1 的介导下结合生成 HDL，HDL 进一步将体内多余的胆固醇运往肝脏进行代谢分解，达到降血脂的目的[27]。高脂血症小鼠血清中 ABCA1 和 ApoA-Ⅰ含量显著降低，意味着胆固醇在外周组织细胞内蓄积，无法正常转运至肝脏，导致脂代谢紊乱。给药后，OFE 可通过提高 ABCA1 和 ApoA-Ⅰ水平增强 HDL 合成能力，促进胆固醇逆向转运及代谢，从而使血脂恢复到正常水平。

研究发现脂代谢紊乱会引起肠道环境改变，导致微生物群失调，尤其是厚壁菌门丰度升高和拟杆菌门丰度降低与高脂血症密切相关[28]。高脂饮食降低肠道菌群的多样性，使厚壁菌门大量增殖，而拟杆菌门的减少可能影响宿主对膳食纤维的降解能力，减少短链脂肪酸（SCFAs）的产生[29]。本文结果显示模型组厚壁菌门的相对丰度增加，而拟杆菌门的相对丰度减少，表现出厚壁菌门/拟杆菌门（F/B）比率显著升高的特征，与研究报道的一致。在属水平上，模型组中作为益生菌的鼠杆菌科未分类属、肠道鼠杆菌属、拟杆菌目未培养属、梭菌纲 UCG-014 未分类属相对丰度下降。结合多样性分析结果，模型组与正常组小鼠的肠道菌群组成显著不同，菌群多样性显著下降，表明高脂饮食改变了肠道生态环境，诱发菌群失调，进而破坏了脂代谢稳态。鼠杆菌科是拟杆菌目的一个细菌科，能够产生 SCFAs[30]，研究表明 SCFAs 可通过多种机制调节血脂异常，包括抑制食欲和能量摄入、增强胰岛素传导信号、抑制炎症反应等[31]。鼠杆菌属参与胆汁酸的代谢过程，能够促使胆固醇向胆汁酸转化从而降低血液中胆固醇的水平[32−33]。炎症因子水平升高可从多个方面破坏脂质代谢[34]，罗伊氏乳杆菌被证明能够保护肠道屏障并减轻肠道炎症反应[35]。经 OFE 治疗后，以上益生菌相对丰度均不同程度升高，厚壁菌门丰度减少，F/B 比率明显下降，肠道菌群多样性显著增加。因此，OFE 可能通过纠正肠道菌群紊乱，增加 SCFAs 的生成，促进胆汁酸代谢和肠道屏障恢复，发挥其在改善脂代谢紊乱中的作用。

4　结论

本研究通过高脂饲料喂养法成功建立高脂血症小鼠模型，经药物干预后发现桂花乙醇提取物能够显著改善血脂异常，并有效缓解高脂饮食诱导的肝脂肪变性和氧化应激反应，其作用机制可能与提高胆固醇逆向转运途径关键蛋白 ABCA1、ApoA-Ⅰ水平和机体抗氧化能力有关。另外，桂花乙醇提取物还能够明显提高高脂血症小鼠肠道菌群的物种多样性，提高益生菌丰度，调节厚壁菌门/拟杆菌门比率，改善高脂饮食诱导的肠道菌群紊乱。这些结果为桂花在高脂血症领域的深度开发及调脂类功能食品研制提供了理

论依据。然而桂花乙醇提取物的成分复杂性既是其多靶点协同作用的物质基础，也显现出复杂组分解析与效应关系的核心科学问题，未来研究需整合多组学技术、精准分离策略及跨学科方法，系统解析该提取物中具有调脂作用的关键活性成分，为开发成分清晰、机制明确的调脂类保健食品奠定基础。

© 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］ ZENG X, SUN D, YAO N Y N, et al. Impaired reverse cholesterol transport and hepatic steatosis contribute to pathogenesis of high fat diet-induced hyperlipidemia in murine models[J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2016, 15(4): 701−708.

［2］ 卜军, 陈章炜, 崔晓通, 等. 中国成人代谢异常与心血管疾病防治[J]. 上海医学, 2020, 43(3): 129−164. ［BU J, CHEN Z W, CUI X T, et al. Metabolic abnormalities and prevention and treatment of cardiovascular diseases in chinese adults[J]. Shanghai Medical Journal, 2020, 43(3): 129−164.］

［3］ ZHENG L, LIN G, LI R, et al. Isochlorogenic acid c alleviates high-fat diet-induced hyperlipemia by promoting cholesterol reverse transport[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 881078.

［4］ JIA Xiaokang, XU Wen, ZHANG Lei, et al. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021, 11: 634780.

［5］ HERMEL M, LIEBERMAN M, SLIPCZUK L, et al. Monoclonal antibodies, gene silencing and gene editing (CRISPR) therapies for the treatment of hyperlipidemia-the future is here[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2): 459.

［6］ 张建民, 张娜娜, 崔璀, 等. 薏苡仁提取物改善大鼠非酒精性脂肪肝游离脂肪酸的代谢机制研究[J]. 中国药师, 2017, 20(1): 25−29. ［ZHANG Jianmin, ZHANG Nana, CUI Cui, et al. Mechanism of *Coix* seed extract in improving free fatty acid metabolism in rats with fatty liver[J]. China Pharmacist, 2017, 20(1): 25−29.］

［7］ PENG C H, LIN H T, CHUNG D J, et al. Mulberry leaf extracts prevent obesity-induced NAFLD with regulating adipocytokines, inflammation and oxidative stress[J]. Journal of Food and Drug Analysis, 2018, 26(2): 778−787.

［8］ WANG Baojun, LUAN Fei, BAO Yiwen, et al. Traditional uses, phytochemical constituents and pharmacological properties of *Osmanthus fragrans*: A review[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 293: 115273.

［9］ 岳淑梅, 王金梅, 康文艺. 桂花三萜类成分及降血脂作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 126−128. ［YUE Shumei, WANG Jinmei, KANG Wenyi. *Osmanthus fragrans* triterpenoids and hypolipidemic effect[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19(24): 126−128.］

［10］ YANG Zhiying, LU Yuxin, LI Tingting, et al. *Osmanthus fragrans* flavonoid extract inhibits adipogenesis and induces beiging in 3T3-L1 adipocytes[J]. Foods, 2024, 13(12): 1894.

［11］ LIU Yan, HUANG Weisu, ZHU Yuhang, et al. Acteoside, the main bioactive compound in *Osmanthus fragrans* flowers, palliates experimental colitis in mice by regulating the gut microbiota [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(4): 1148−1162.

［12］ 程芳, 张杰, 胡加成, 等. 基于网络药理学与动物实验探究桂花醇提物对慢性脑缺血神经损伤的保护作用及机制[J]. 中草药, 2023, 54(16): 5233−5243. ［CHENG F, ZHANG J, HU J C, et al. Protective mechanism of *Osmanthus fragrans* ethanol extract on chronic cerebral ischemia nerve injury based on network pharmacology and animal experiments[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2023, 54(16): 5233−5243.］

［13］ 殷博武. 名花良药好食材：桂花[J]. 中国药店, 2013(18): 77. ［YIN Bowu. *Osmanthus fragrans*, a famous flower, a good medicine and a good ingredient[J]. China Drug Store, 2013(18): 77.］

［14］ TARLTON J M R, PATTERSON S, GRAHAM A. MicroRNA sequences modulated by beta cell lipid metabolism: Implications for type 2 diabetes mellitus[J]. Biology, 2021, 10(6): 534.

［15］ XIANG Yu, MAO Li, ZUO Meiling, et al. The role of microRNAs in hyperlipidemia: From pathogenesis to therapeutical application[J]. Mediators of Inflammation, 2022, 2022: 3101900.

［16］ 王鑫玉, 赵一慕, 高云, 等. 普洱茶素Ⅱ改善高脂血症ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化作用机制研究[J]. 中草药, 2023, 54(4): 1157−1163. ［WANG X Y, ZHAO M Y, GAO Y, et al. Mechanism of puerin II on improving atherosclerosis in ApoE-/- mice with hyperlipidemia[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2023, 54(4): 1157−1163.］

［17］ HAN Kai, LI Xinyang, ZHANG Yeqi, et al. *Chia* seed oil prevents high fat diet induced hyperlipidemia and oxidative stress in mice[J]. European Journal of Lipid Science and Technology, 2020, 122(4): 1900443.

［18］ EDWARD O C, JEONG D Y, YANG H J, et al. Doenjang ameliorates diet-induced hyperlipidemia and hepatic oxidative damage by improving lipid metabolism, oxidative stress, and inflammation in ICR mice[J]. Foods, 2024, 13(10): 1471.

［19］ BROWNING J D, HORTON J D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2004, 114(2): 147−152.

［20］ BHALE A S, VENKATARAMAN K. Delineating the impact of pathogenic mutations on the conformational dynamics of HDL's vital protein ApoA1: A combined computational and molecular dynamic simulation approach[J]. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2023, 41(24): 15661−15681.

［21］ ITO F, SONO Y, ITO T. Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: Oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation[J]. Antioxidants, 2019, 8(3): 72.

［22］ JUAN C A, PÉREZ de LA LASTRA J M, PLOU F J, et al. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: Outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(9): 4642.

［23］ TAUIL R B, GOLONO P T, de LIMA E P, et al. Metabolic-associated fatty liver disease: The influence of oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunctions, and the role of polyphenols[J]. Pharmaceuticals, 2024, 17(10): 1354.

［24］ 王小刚, 赵娴, 李悦, 等. 高脂血症发病机制及治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 196−200. ［WANG Xiaogang, ZHAO Xian, LI Yue, et al. Research progress of pathogenesis and treatment of hyperlipidemia[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 22(12): 196−200.］

［25］ HUANG S K, BUENO P R P, GARCIA P J B, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative effects of *Osmanthus*

fragrans（Thunb.）Lour. flower extracts[J]. Plants（Basel, Switzerland），2023，12(17)：3168.

[26] XU Xiuting, SONG Zikai, MAO Bao, et al. Apolipoprotein A1-related proteins and reverse cholesterol transport in antiatherosclerosis therapy：Recent progress and future perspectives[J]. Cardiovascular Therapeutics，2022，2022(1)：4610834.

[27] 唐红悦，邢晨皓，张明明. ABCA1 在动脉粥样硬化细胞死亡调控中的作用及研究进展[J]. 检验医学与临床，2023，20(13)：1945−1949. [TANG Hongyue, XING Chenhao, ZHANG Mingming. Research progress on role of ABCA1 in regulation of cell death in atherosclerosis[J]. Laboratory Medicine and Clinic，2023，20(13)：1945−1949.]

[28] LI Xiang, DU Yan, TU Zhaoxin, et al. Highland barley improves lipid metabolism, liver injury, antioxidant capacities and liver functions in high-fat/cholesterol diet mice based on gut microbiota and LC-MS metabonomics[J]. Food Bioscience，2022，50：102094.

[29] LEUNG C, RIVERA L, FURNESS J B, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology，2016，13(7)：412−425.

[30] ZHU Yiqing, CHEN Borui, ZHANG Xinyu, et al. Exploration of the Muribaculaceae family in the gut microbiota：Diversity, metabolism, and function[J]. Nutrients，2024，16(16)：2660.

[31] WU Jiayu, WANG Kai, WANG Xuemei, et al. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases[J]. Protein & Cell，2021，12(5)：360−373.

[32] MARION S, DESHARNAIS L, STUDER N, et al. Biogeography of microbial bile acid transformations along the murine gut[J]. Journal of Lipid Research，2020，61(11)：1450−1463.

[33] XU Hongtao, FANG Fang, WU Kaizhang, et al. Gut microbiota-bile acid crosstalk regulates murine lipid metabolism via the intestinal FXR-FGF19 axis in diet-induced humanized dyslipidemia[J]. Microbiome，2023，11(1)：262.

[34] SUKHORUKOV V N, OREKHOV A N. Molecular aspects of inflammation and lipid metabolism in health and disease：The role of the mitochondria[J]. International Journal of Molecular Sciences，2024，25(12)：6299.

[35] 岑秋宇，庞日朝，胡晓敏，等. 罗伊乳杆菌对肠屏障功能调节作用的研究进展[J]. 中国全科医学，2022，25(15)：1918−1922. [CEN Qiuyu, PANG Rizhao, HU Xiaomin, et al. New developments in the role of *Lactobacillus reuteri* in regulating intestinal barrier function[J]. Chinese General Practice，2022，25(15)：1918−1922.]