罗强, 刘艳红, 马志辉, 等. 基于宏基因组测序探究格氏乳杆菌 TF08-1 对肥胖症大鼠脂质代谢及肠道菌群的影响 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(18): 465−473. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080120

LUO Qiang, LIU Yanhong, MA Zhihui, et al. Metagenomic Sequencing Reveals the Effects of *Lactobacillus gasseri* TF08-1 on Lipid Metabolism and Gut Microbiota in Obese Rats[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(18): 465−473. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080120

· 食品营养与健康功效 ·

# 基于宏基因组测序探究格氏乳杆菌 TF08-1 对肥胖症大鼠脂质代谢及肠道菌群的影响

罗　强, 刘艳红, 马志辉, 魏本良, 胥晓薇, 张海峰, 钟一祎*

（华大精准营养（深圳）科技有限公司, 广东深圳 518000）

**摘　要:** 为探究格氏乳杆菌 TF08-1（*Lactobacillus gasseri* TF08-1）对肥胖症的干预效果及其潜在作用机制，本研究采用高脂饮食构建肥胖大鼠模型，使用 TF08-1 菌悬液（$1\times10^5$ CFU/d）灌胃干预 5 周。通过测定体重、食物利用率、血清生化指标、肝脏及脂肪组织病理学变化，系统性评估干预效果，同时运用宏基因组测序与靶向代谢分析技术，探究肠道菌群及短链脂肪酸的改变。结果显示，与高脂饮食组相比，TF08-1 干预显著抑制了大鼠的体重增长（$P<0.01$），降低了食物利用率（$P<0.001$），改善了肝脏脂肪变性与附睾脂肪细胞肥大，同时显著降低了血清低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯（$P<0.001$）、总胆固醇（$P<0.001$）及游离脂肪酸水平（$P<0.05$），此外，TF08-1 的干预显著缓解了肥胖伴随的机体炎症状态，降低了促炎因子脂多糖（$P<0.001$）、C 反应蛋白（$P<0.001$）和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平（$P<0.001$），同时提升了抗炎因子白介素-10 水平（$P<0.05$）。宏基因组与靶向代谢组分析显示，TF08-1 干预有效调节了高脂饮食导致的肠道菌群结构失衡，改善了胆汁酸、维生素及肌醇等代谢通路紊乱，同时恢复了肠道内短链脂肪酸水平。研究结果提示，格氏乳杆菌 TF08-1 能通过调节肠道菌群有效改善高脂饮食诱导的肥胖症状及相关代谢紊乱，显示出该菌株在体重管理领域作为候选益生菌的巨大潜力。

**关键词:** 肥胖, 高脂饮食, 格氏乳杆菌, 肠道菌群, 短链脂肪酸

**中图分类号:** R285.5　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)18−0465−09

**DOI:** 10.13386/j.issn1002-0306.2025080120

本文网刊:

# Metagenomic Sequencing Reveals the Effects of *Lactobacillus gasseri* TF08-1 on Lipid Metabolism and Gut Microbiota in Obese Rats

**LUO Qiang, LIU Yanhong, MA Zhihui, WEI Benliang, XU Xiaowei, ZHANG Haifeng, ZHONG Yiyi***

（BGI Precision Nutrition (Shenzhen) Technology Co., Ltd., Shenzhen 518000, China）

**Abstract:** This study aimed to investigate the anti-obesity effects of *Lactobacillus gasseri* TF08-1 and its potential mechanisms. An obesity rat model was established by feeding a high-fat diet (HFD) and administered a suspension of *L. gasseri* TF08-1 ($1\times10^5$ CFU/d) via oral gavage for five weeks. The therapeutic efficacy were systematically evaluated by monitoring body weight, food efficiency ratio, serum biochemical parameters, and histopathological changes in the liver and adipose tissues. Meanwhile, metagenomic sequencing and targeted metabolomic analysis were employed to investigate alterations in the gut microbiota and the short-chain fatty acid (SCFA) profile. The results showed that, compared to the HFD group, TF08-1 intervention significantly suppressed body weight gain ($P<0.01$), reduced the food efficiency ratio ($P<0.001$), and alleviated hepatic steatosis and hypertrophy of epididymal adipocytes. It also improved the lipid profile by decreasing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C, $P<0.001$), triglyceride (TG, $P<0.001$), total cholesterol (TC, $P<0.001$) and free fatty acid (FFA, $P<0.05$). Moreover, TF08-1 intervention significantly mitigated obesity-associated systemic inflammation, reducing the levels of pro-inflammatory factors, including lipopolysaccharide (LPS) ($P<0.001$), C-

**收稿日期:** 2025−08−13

**基金项目:** 深圳市科技重大专项（KCXFZ20240903094006009）。

**作者简介:** 罗强（1995−）, 男, 硕士, 研究方向: 功能性益生菌资源开发与利用, E-mail: luoqiang@genomics.cn。

*** 通信作者:** 钟一祎（1992−）, 女, 博士, 研究方向: 微生物应用与功能基因组学, E-mail: zhongyiyi@genomics.cn。

reactive protein (CRP) ($P$<0.001), and tumor necrosis factor-alpha (TNF-$\alpha$) ($P$<0.001), while increasing the level of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 (IL-10) ($P$<0.05). Metagenomic and targeted metabolomic analysis revealed that TF08-1 effectively modulated the HFD-induced structural dysbiosis of the gut microbiota, improved metabolic pathway disturbances related to bile acids, vitamins, and inositol, and restored intestinal SCFA levels. These findings suggest that *L. gasseri* TF08-1 can markedly improve HFD-induced obesity and related metabolic disorders through effective microbiome modulation, demonstrating its considerable potential as a probiotic candidate for weight management.

**Key words:** obesity; high-fat diet; *Lactobacillus gasseri*; gut microbiota; short chain fatty acids

肥胖是以体脂异常堆积为特征的慢性代谢性疾病[1], 根据世界肥胖联盟(World Obesity Federation, WFO)预测, 至 2035 年全球超重/肥胖人口将突破 40 亿, 占全球总成年人口的 54%[2]。这一流行病学趋势与高脂高糖饮食、久坐生活方式及城市化进程密切相关[3]。肥胖的病理危害远超出体脂异常本身, 其通过慢性低度炎症、胰岛素抵抗及代谢重编程等多重机制, 成为心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)、2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)、非酒精性脂肪肝病(Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)及多种癌症的核心诱因[4]。当前肥胖管理策略主要包括生活方式干预、饮食干预、药物疗法及代谢手术等, 然而这些方法大多效果有限, 且存在不同程度副作用。因此, 开发基于病理生理机制的新型治疗策略显得尤为重要。

近年来, 肠道菌群与宿主代谢的互作机制研究为肥胖治疗提供了新视角。肠道菌群宏基因组关联分析表明, 肥胖个体普遍存在厚壁菌门(Firmicutes)/拟杆菌门(Bacteroidetes)比值升高及有益菌如乳杆菌属(*Lactobacillus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)丰度降低的特征性菌群失调问题[5]。而益生菌这类足量摄入可赋予宿主健康益处的活性微生物, 可通过重塑肠道微生态有效干预肥胖, 目前相关研究已取得突破性进展: 补充特定的益生菌株能够靶向调节失衡的肠道微生态, 通过重塑肠道菌群结构恢复微生态平衡, 并进一步调节菌群的整体代谢功能[6]。在调控宿主代谢方面, 益生菌可通过影响胆汁酸代谢[7] 以及调节肝脏和脂肪组织中与脂质合成与分解相关的关键基因(如 *SREBP-1c*、*FXR*)表达[8], 来促进脂质分解、重建能量平衡。同时, 益生菌还能通过促进肠道紧密连接蛋白的表达来强化肠道屏障功能, 减少肠道内毒素进入血液引发的慢性低度炎症, 从而改善高脂饮食诱导的机体低度炎症[9]。此外, 益生菌代谢产生的短链脂肪酸也能够作为信号分子激活 G 蛋白偶联受体, 调节 GLP-1、PYY 等肠道激素的分泌, 达到调节脂肪代谢和炎症反应的有益功效[10]。

而在众多益生菌中, 格氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*)因其显著的降脂减肥效果备受关注。OGAWA 等[11] 的研究发现, *L. gasseri* SBT2055 可通过抑制胰脂肪酶活性, 达到减少膳食脂肪吸收的功效。de MOURA 等[12] 的研究揭示了 *L.gasseri* LG-G12 可通过调节肠道菌群, 改善短链脂肪酸水平进而改善肥胖。此外, 其他菌株如 *L. gasseri* BNR17 也能够调控脂肪酸氧化基因、改善肥胖所致代谢紊乱[13]。这些研究显示出格氏乳杆菌在改善脂质代谢方面的巨大应用前景。然而, 益生菌功能存在菌株特异性, 不同菌株功能基因组的异质性导致其代谢调控、宿主互作等核心生物学特性存在显著差异[14], 筛选优良菌株也成为益生菌在肥胖干预应用中的关键挑战。通过多组学评估及体内外实验验证的筛选验证体系, 系统揭示特定益生菌株在改善脂质代谢方面的作用靶点与干预机制, 是确保其发挥益生功效的重要依据。

格氏乳杆菌 TF08-1 是一株分离自健康女性肠道样本的益生菌株, 基于全基因组测序研究已证实 *TF08-1* 基因组携带多种与胃肠道耐受、肠道黏附、细菌素合成以及胆盐水解酶合成(Bile Salt Hydrolase, BSH)相关编码基因。同时在体外研究中, TF08-1 无明显抗生素抗性, 且不产生生物胺等有害物质, 并表现出优异的胃肠道环境耐受能力及胆固醇降解活性[15]。为进一步验证其体内益生特性, 本研究拟通过构建以高脂饮食(High-Fat Diet, HFD)诱导的肥胖大鼠模型, 系统评价 TF08-1 菌株对体重调节、脂代谢稳态及相关器官病理的影响, 并通过整合肠道宏基因组及代谢组分析, 探究 TF08-1 在体重管理中的作用机制。研究结果将为开发精准靶向的益生菌抗肥胖制剂提供理论支撑, 并为益生菌资源的产业化应用奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

格氏乳杆菌 TF08-1(*Lactobacillus gasseri* TF08-1) 分离自健康女性志愿者粪便样品, 保藏于广东省微生物菌种保藏中心(Guangdong Microbial Culture Collection Center, GDMCC), 保藏编号为 GDMCC 60092; 18 只 SPF 级雄性 SD 大鼠 斯贝福(北京)生物技术有限公司(动物许可证号: SCXK(京)2024-0001), 饲养于 SPF 级屏障环境, 自由采食及饮水, 环境温度为 23±2 ℃, 湿度为 55%±5%。动物试验所使用的维持饲料构成参照《GB 14924.3-2010 实验动物配合饲料营养成分》规定, 其热量值为 3.87 kcal/g; 高脂饮食饲料在 57.6% 维持饲料的基础上, 添加 20.0% 蔗糖、15.0% 猪油, 5% 酪蛋白、1.2% 胆固醇、0.6% 磷酸氢钙、0.4% 石粉以及 0.2% 胆酸钠, 其热量值为 4.69 kcal/g; MRS 液体培养基 广东环凯微生物科技有限公司; 高密度脂蛋白胆固醇(High Den-

sity Lipoprotein Cholesterol, HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C）、总胆固醇（Total Cholesterol, TC）、甘油三酯（Triglyceride, TG）检测试剂盒　深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司；瘦素（Leptin, LEP）、脂多糖（Lipopolysaccharides, LPS）、肿瘤坏死因子-$\alpha$（Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF-$\alpha$）、白细胞介素-10（Interleukin-10, IL-10）、C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、游离脂肪酸（Free Fatty Acid, FFA）检测试剂盒　南京建成生物工程研究所有限公司；乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸、戊酸、己酸色谱纯，Sigma-Aldrich 公司。

5910 型高速离心机　德国艾本德股份公司；YXQ-LS-50KG 型高压蒸汽灭菌锅　上海博迅医疗生物仪器股份有限公司；YZJ-CJ-2D 型超净工作台　深圳市优之净环境科技有限公司；PHS-3C 精密型 pH 计　上海仪电科学仪器股份公司；1150 型生物组织包埋机及 CV5030 染色盖片工作站　徕卡显微系统有限公司；Ni-U 正置显微镜　尼康株式会社；Trace 1310 型气相色谱仪、ISQ LT 型质谱仪、Varioskan 多功能酶标仪　赛默飞世尔科技（中国）有限公司；DNBSEQ-T5 基因测序仪　深圳华大基因科技有限公司。

### 1.2　实验方法

1.2.1　菌株的活化与培养　取 TF08-1 菌液冻存管，于 37 ℃ 水浴快速解冻，以 2% 接种量接入 10 mL 灭菌 MRS 液体培养基，37 ℃ 厌氧培养 18 h。根据后续试验要求，使用无菌磷酸盐缓冲液（Phosphate Buffered Saline, PBS）调整至特定浓度，得到菌悬液备用。

1.2.2　动物实验　动物实验经华大科技伦理委员会批准（伦理批准号：BGI-IRB A24019）。所有大鼠经适应 1 周后，按照体重随机平均分为 3 组：正常对照组（NC）、模型对照组（HFD）、TF08-1 干预组（TF08-1），每组 6 只大鼠。除 NC 组大鼠给予维持饲料外，剩余组别大鼠均给予高脂饲料。NC 组及 HFD 组大鼠每日灌胃 1 mL 无菌 PBS 溶液，TF08-1 组大鼠每日灌胃 1 mL 浓度为 $1\times10^5$ CFU/mL 的 TF08-1 菌悬液。干预持续 5 周，每周记录给食量、撒食量、剩食量，称量体重 1 次。完成干预后，使用 1% 戊巴比妥钠麻醉大鼠并实施腹主动脉采血，随后使用颈椎脱臼法处死。大鼠经解剖后取附睾脂肪及肝脏进行组织病理学分析，并取盲肠内容物进行多组学检测分析。

1.2.3　生长指标分析　根据采食量及体重数据，按照以下公式进行食物利用率（Food Efficiency Ratio, FER）计算。

$$FER(\%) = \frac{W_2 - W_1}{F} \times 100$$

式中：FER 表示食物利用率，%；$W_2$ 表示大鼠终体重，g；$W_1$ 表示大鼠初始体重，g；F 表示总食物摄入量，g。

1.2.4　血清生化指标分析　大鼠经腹主动脉获取全血后，室温静置 30 min，3000 r/min 离心 10 min 分离得到血清。按照试剂盒使用说明书，测定大鼠血清中 HDL-C、LDL-C、TC、TG、LEP、LPS、CRP、TNF-$\alpha$、IL-10、FFA 水平。

1.2.5　组织学分析　肝脏左叶组织经石蜡切片或冰冻切片后，进行苏木精-伊红（Hematoxylin-Eosin, HE）染色及油红 O（Oil Red O, ORO）染色，附睾脂肪组织经石蜡切片后进行 HE 染色。所有染色后的组织切片均在光学显微镜下观察，并记录组织结构特征。

1.2.6　盲肠内容物宏基因组测序　取肠道内容物样本，参照 LI 等[16] 的研究方法，开展肠道微生物宏基因组测序。原始测序数据预处理通过 fastp（v0.20.1）[17] 完成，参数设置为：--length_required 70, --adapter_sequence AAGTCGGAGGCCAAGCGGTCTTAGGAAGACAA, --adapter_sequence_r2 AAGTCGGATCGTAGCCATGTCGTTCTGTGAGCCAAGGAGTTG。采用 bowtie2（v2.4.2）[18] 将过滤后的序列与大鼠基因组（GRCr8）进行比对（参数：--end-to-end --very-sensitive），并通过 seqtk（v1.3）[19] 剔除与宿主基因组匹配的序列。通过 HUMAnN3（v3.0.0）获得物种分类信息和 MetaCyc 代谢通路信息。基于 HUMAnN3（v3.0.0）[20] 获取的基因家族，采用 MelonnPan 工具包（v0.99.0, R4.0.0）预测肠道代谢物组成。差异分析采用 MaAsLin2（v1.8.0），参数设置为标准化方法 TSS、不进行数据转换、最小检出率 0.1。$\alpha$ 多样性（Shannon 指数）和 $\beta$ 多样性（基于 Bray-Curtis 距离的 PCoA 分析）通过 phyloseq 包（v1.44.0）计算，组间差异通过 vegan 包（v2.6.8）进行 PERMANOVA 检验（置换次数 999 次）。组间 $\alpha$ 多样性比较采用 Wilcoxon 秩和检验。相关性分析通过 Hmisc 包（v5.1.3）完成，$P$ 值经 Benjamini-Hochberg 法校正。所有可视化分析均基于 ggplot2（v3.5.2）包实现[21]。

1.2.7　盲肠内容物短链脂肪酸检测　取肠道内容物样本，参照 ZHANG 等[22] 的研究方法，采用气相色谱-质谱联用（GC-MS）检测法，开展短链脂肪酸（Short Chain Fatty Acids, SCFAs）水平测定。色谱条件：Agilent HP-INNOWAX 毛细管柱（30 m×0.25 mm ID×0.25 μm），采用分流进样，进样量 1 μL，分流比 10∶1，进样口温度 250 ℃，离子源温度 300 ℃，传输线温度 250 ℃。程序升温起始温度 90 ℃，然后以 10 ℃/min 升温至 120 ℃；再以 5 ℃/min 升温至 150 ℃，最后以 25 ℃/min 升温至 250 ℃ 维持 2 min。载气为氦气，载气流速 1.0 mL/min。质谱条件：采用电子轰击电离（EI）源，SIM 扫描方式，电子能量设定为 70 eV。原始质谱数据经 Proteowizard 软件（v3.0.8789）转换为.mzML 格式。预处理阶段通过自

适换算(Autoscaling)对代谢物浓度进行标准化处理，并剔除样本间缺失率超过 50% 的代谢物。基于 R 语言 ropls 包(v1.36.0)进行偏最小二乘判别分析(PLS-DA)，以解析组内与组间 SCFAs 代谢差异。任意两组间差异显著性通过韦尔奇 *t* 检验(Welch's *t*-test)评估，并采用 Benjamini-Hochberg 法校正多重假设检验，FDR≤0.05 且 VIP≥1 的代谢物被判定为具有统计学意义。

### 1.3 数据处理

试验数据以平均值±标准差(Mean±SD)表示，采用单因素方差分析(One-way ANOVA)，及 Tukey's 多重比较检验进行组间比较，使用 Graphpad prism (version 9.5)软件进行图表绘制，$P<0.05$ 被认为具有统计学差异。

## 2 结果与分析

### 2.1 TF08-1 对肥胖大鼠模型体重、采食量及食物利用率的影响

如图 1 所示，在摄食量方面，各组间未呈现统计学差异($P>0.05$)，表明高脂饮食及补充益生菌 TF08-1 不会影响大鼠的基础摄食行为。在体重变化方面，与 NC 组相比，HFD 组体重显著增长，其体重增量高达 230.60±30.20 g($P<0.001$)，同时伴随食物利用率显著升高至 20.25%±2.60%($P<0.001$)；而 TF08-1 干预组大鼠的体重增长受到显著抑制，经过 5 周干预后，该组体重增量仅为 166.17±36.83 g，显著低于 HFD 组($P<0.01$)，其食物利用率亦显著降低至 14.58%±2.14%($P<0.001$)。上述结果表明益生菌 TF08-1 在不影响大鼠食欲的前提下，显著降低了食物利用率，并有效抑制了高脂饮食诱导的体重快速增长。

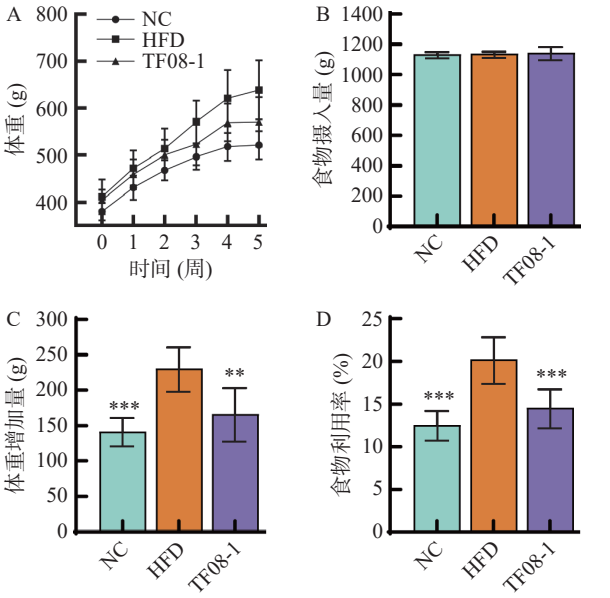



图 1 TF08-1 对肥胖大鼠模型体重、食物摄入量、体重增加量及食物利用率的影响

Fig.1 Effect of TF08 on body weight, food intake, weight gain and food utilization efficiency in obese rat models

注：A 体重；B 食物摄入量；C 体重增加量；D 食物利用率；与 HFD 组相比，*代表 $P<0.05$，**代表 $P<0.01$，***代表 $P<0.001$，图 2 同。

### 2.2 TF08-1 对肥胖大鼠模型脂代谢的影响

通过检测大鼠血脂水平、脂代谢相关激素水平，并结合附睾脂肪组织形态学分析，本研究综合评价了益生菌 TF08-1 对高脂饮食诱导脂代谢紊乱的改善作用。如图 2A~图 2E 所示，与 NC 组相比，HFD 组呈现明显血脂异常：血清 HDL-C 水平显著降低，同时 LDL-C、TG、TC 及 FFA 水平均显著升高。TF08-1 干预后，上述异常指标得到有效逆转，LDL-C、TG、TC、FFA 水平较 HFD 组分别下降 43.12%、60.12%、41.77% 和 19.04%($P<0.05$)，而 HDL-C 水平则提升 23.77%($P>0.05$)。组织学分析显示，NC 组附睾脂肪细胞呈均匀多边形态，细胞间质完整；HFD 组则出现明显脂肪细胞肥大，表明高脂饮食诱导脂肪细胞肥大及脂质沉积(图 2G)。经 TF08-1 干预后，脂肪细胞平均截面积较 HFD 组显著减小，细胞排列趋向于 NC 组的规整状态，脂肪分泌激素 LEP 水平也较 HFD

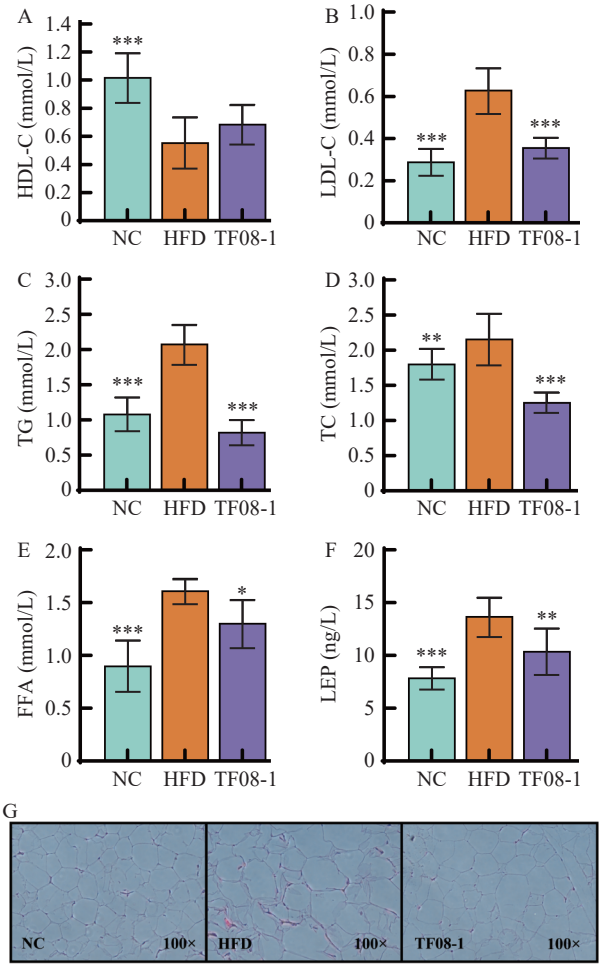



图 2 TF08-1 对肥胖大鼠模型血脂水平及脂肪组织的影响

Fig.2 Effects of TF08-1 on blood lipid level and adipose tissue in obese rat model

注：A 高密度脂蛋白胆固醇；B 低密度脂蛋白胆固醇；C 甘油三酯；D 总胆固醇；E 游离脂肪酸；F 瘦素；G 附睾脂肪组织 HE 染色(100×)。

显著降低（图 2F）。上述结果证实，TF08-1 可通过影响脂代谢改善血脂水平、维持脂肪细胞正常形态及代谢水平，达到改善机体脂代谢紊乱的益生作用。

### 2.3　TF08-1 对肥胖大鼠模型全身性炎症反应的影响

各组大鼠血清炎症标志物及细胞因子水平如图 3A~图 3D 所示，与 NC 组相比，HFD 组呈现炎症激活状态：血清炎症标志物 LPS、CRP 水平较 NC 组显著提升，伴随着促炎因子 TNF-$\alpha$ 水平上升及抗炎因子 IL-10 水平下降。使用 TF08-1 干预后，显著逆转了肥胖大鼠模型的炎症失衡，其中 LPS、CRP 水平分别降至 29.88±5.93 EU/L（$P$<0.001）和 2.82±0.86 μg/mL（$P$<0.001），同时 TNF-$\alpha$ 显著下调至 889.60±147.84 ng/L（$P$<0.001），IL-10 显著上调至 343.07±144.72 ng/L（$P$<0.05）。上述结果表明，益生菌 TF08-1 能够有效改善高脂饮食引起的机体炎症反应。

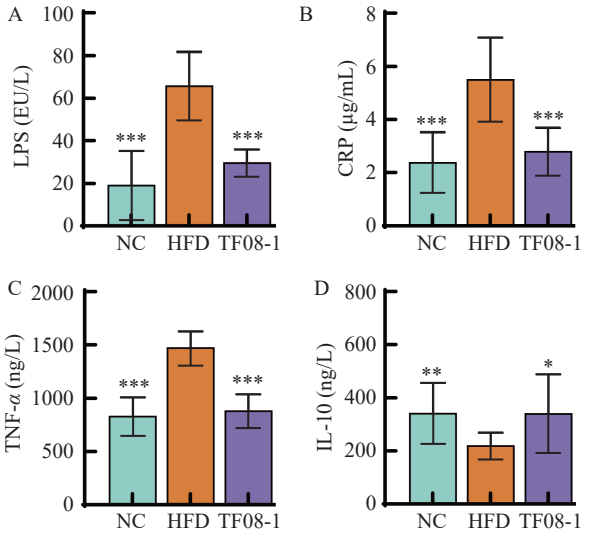



图 3　TF08-1 对肥胖大鼠炎症标志物水平的影响

Fig.3　Effects of TF08-1 on inflammatory markers in obese rat model

注：A 为脂多糖；B 为 C 反应蛋白；C 为肿瘤坏死因子-$\alpha$；D 为白细胞介素-10。

### 2.4　TF08-1 对肥胖大鼠模型肝损伤的影响

肝脏组织病理学分析结果如图 4A~图 4B 所示。相较于 NC 组肝细胞结构完整、无明显脂肪堆积，HFD 组呈现典型脂肪肝病理特征：HE 染色显示肝细胞排列紊乱，部分肝细胞体积增大，胞质内出现空泡化（气球样变）；ORO 染色呈现明显融合性红色脂滴，提示存在肝内脂质蓄积。值得注意的是，TF08-1 干预组脂肪肝病理学特征显著改善，HE 染色显示空泡化区域占比明显降低，肝组织结构趋于正常；ORO 染色脂质沉积面积显著减少，肝细胞排列规整度得到有效改善。上述形态学改变说明 TF08-1 可通过促进脂质代谢，抑制肝细胞内脂滴形成，有效逆转高脂饮食诱导的肝脏脂肪变性。

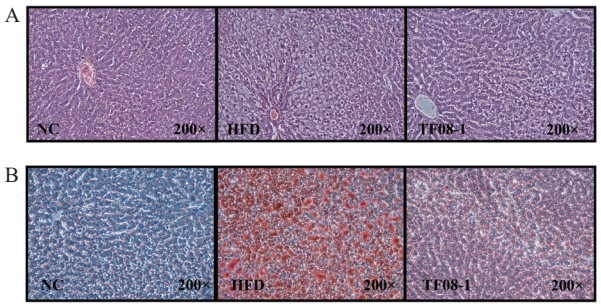



图 4　TF08-1 对肥胖大鼠模型肝损伤的影响

Fig.4　Effect of TF08-1 on liver injury in obese rat model

注：A 肝脏组织 HE 染色（200×）；B 肝脏组织 ORO 染色（200×）。

### 2.5　TF08-1 对肥胖大鼠模型肠道菌群结构的影响

为探索 TF08-1 对高脂饮食肥胖伴随的肠道菌群失调的影响，对各组大鼠肠道内容物进行宏基因组测序，结果见图 5A~图 5D。Shannon 指数显示，高脂饮食及益生菌干预均未导致菌群多样性和丰富度的显著变化（图 5A）。主坐标分析（PCoA）和置换多元方差分析（PERMANOVA）结果显示 HFD 组与 NC 组明显分离（FDR=0.01），说明高脂饮食改变了大鼠肠道菌群整体结构（图 5B）；而 TF08-1 干预组则更趋近 NC 组，与 NC 组间更小的 Bray-Curtis 距离（图 5C）也印证 TF08-1 干预可显著逆转高脂饮食诱导的菌群结构变化，减少菌群异质性偏移。基于 Masslin2 分析，模型组中物种 *Frisingicoccus caecimuris*、*Massilistercora* SGB71784、*Phascolarctobacterium* SGB4573、*Bilophila wadsworthia*、*Clostridiales bacterium* KLE1615 较 NC 组显著升高（FDR≤0.05），补充益生菌 TF08-1 后，上述物种均呈现显著下降或者下降趋势（图 5D）；而在高脂饮食组有明显下降趋势的有益菌 *Lactobacillus johnsonii*，经 TF08-

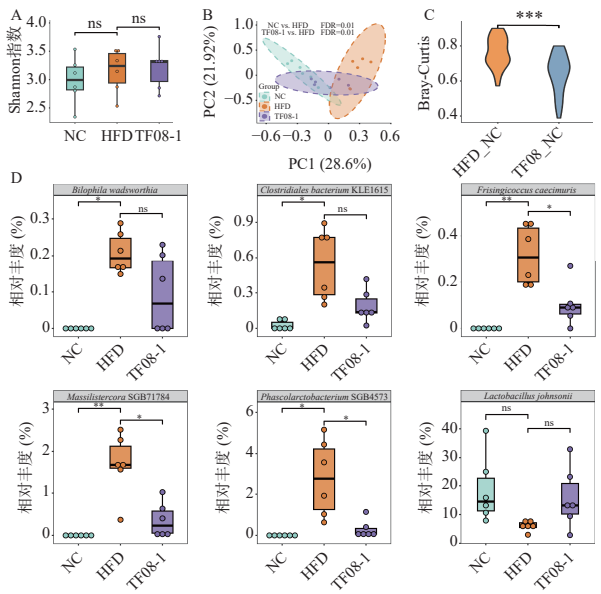



图 5　TF08-1 对肥胖大鼠模型肠道菌群结构的影响

Fig.5　Effect of TF08-1 on gut microbiota composition in obese rat model

注：A 香农指数；B 主坐标分析；C 基于 Bray-Curtis 距离的菌群结构差异；D 差异菌种相对丰度。

1 干预后则呈现趋近于 NC 组的上升趋势(图 5D)。综合上述结果,TF08-1 能有效调节菌群丰度,恢复菌群平衡,帮助逆转高脂饮食导致的肠道菌群结构紊乱。

### 2.6 TF08-1 对肥胖大鼠模型肠道菌群短链脂肪酸代谢的影响

短链脂肪酸(SCFAs)是肠道菌群产生的重要有益代谢产物,在免疫调节、维持肠道健康以及代谢平衡方面具有关键作用。本实验采用 GC-MS 技术对大鼠肠道内容物中的乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、异丁酸、异戊酸、己酸水平进行定量分析(图 6)。PLS-DA 分析(VIP>1.5, FDR≤0.05)显示(图 6A),HFD 组与 NC 组在得分图上明显分离,表明高脂饮食导致 SCFAs 代谢谱发生系统性改变。TF08-1 组则位于 PC1 轴上 HFD 组与 NC 组之间,提示 TF08-1 干预在一定程度上抑制了 SCFAs 代谢谱的改变。在具体 SCFAs 种类方面(图 6B),丙酸、丁酸、异戊酸和己酸在各组间呈现显著差异。与 NC 组相比(FDR<0.01 且 VIP≥1),HFD 组的丁酸、己酸和异戊酸水平显著降低,而丙酸水平显著升高。TF08-1 干预后有效逆转了 HFD 诱导的上述 SCFAs 变化,其水平与 HFD 组相比差异显著(FDR<0.01 且 VIP≥1)。这些结果表明,TF08-1 干预有效调节了高脂饮食诱导的肠道 SCFAs 代谢紊乱。进一步对大鼠血清生化表型与 SCFAs 开展相关性分析(图 6C),发现 SCFAs 与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、抗炎因子 IL-10 及食物利用率显著相关:LDL-C 与异丁酸、己酸、戊酸、异戊酸呈显著负相关,而与乙酸呈正相关;丁酸和戊酸与食物利用率呈显著负相关;IL-10 则与乙酸呈显著负相关。这些结果提示,多数 SCFAs(除乙酸外)可能有利于能量转化与代谢调节,而乙酸则与机体炎症状态相关。

### 2.7 TF08-1 对肥胖大鼠模型肠道菌群代谢功能的影响

通过 Masslin2 对肠道菌群功能开展分析,肥胖大鼠模型肠道菌群的淀粉降解通路(PWY-6731)、芳香族氨基酸合成(COMPLETE-ARO-PWY、PWY-6284、PWY-5971、PWY-6285)、支链氨基酸合成(PWY-6630)、脂肪酸合成(PWY-6629)、维生素合成与降解(除 PWY-7356)显著富集(图 7A),提示高脂饮食提升了肠道菌群的淀粉降解能力,导致该通路终产物葡萄糖和葡萄糖-1-磷酸(G1P)增加,直接提升血糖及血脂水平。同时,肌醇降解通路(PWY-7237)、维生素 L-抗坏血酸的降解(PWY0-301、PWY-6961)、维生素 K2 合成(PWY-5845、PWY-7992、PWY-5838、PWY-5840、PWY-5897、PWY-5899)、硫胺素合成(THISYN-PWY、PWY-6897、PWY-6895)也在 HFD 组显著增加(图 7A)。而益生菌 TF08-1 的补充,显著抑制了淀粉的过度降解、维生素代谢失衡以及肌醇降解,同时芳香族氨基酸(Aromatic Amino Acid, AAA)、支链氨基酸(Branched Chain Amino Acid, BCAA)以及脂肪酸(Free Fatty Acid, FFA)合成均得到不同程度恢复。此外,本研究通过 Melonnpan 分析预测了胆汁酸在不同组别间的代谢差异,在 HFD 组中,初级胆汁酸鹅脱氧胆酸(Chenodeoxycholic acid, CDCA)、α-鼠胆酸(α-Muricholic acid, α-MCA)和次级胆汁酸 7-酮脱氧胆酸(7-Ketodeoxycholic acid, 7-KDCA)及牛磺酸(Taurine, TAU)代谢均存在不同程度降低(图 7B),提示高脂饮食抑制了胆汁酸代谢;而 TF08-1 的补充有效提升了 7-KDCA、

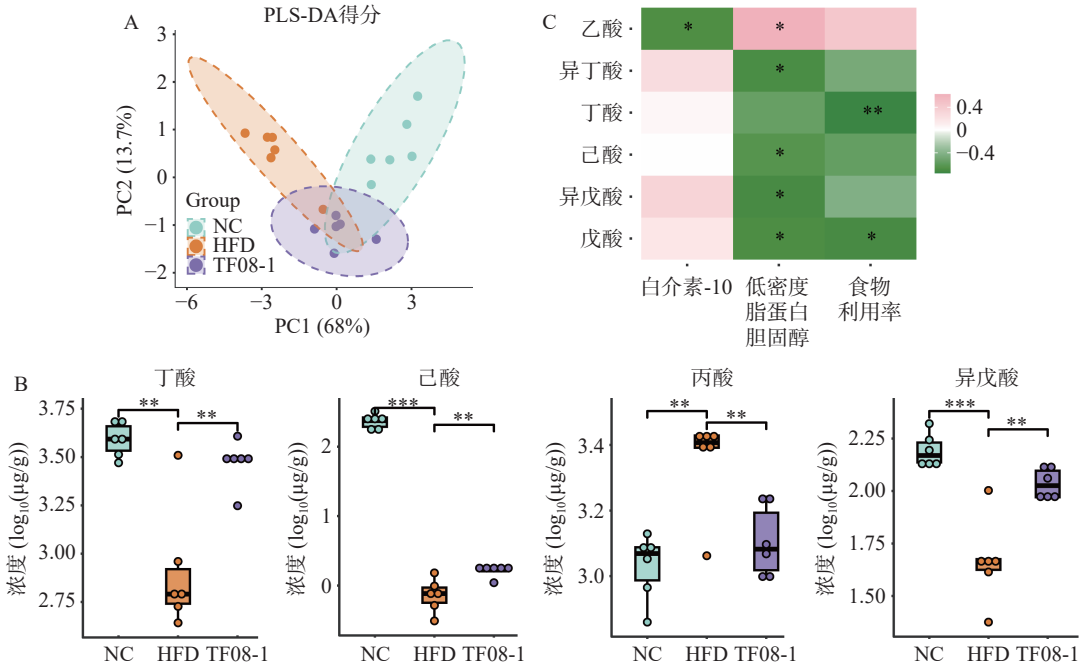



图 6 TF08-1 对肥胖大鼠模型肠道短链脂肪酸水平的影响

Fig.6 Effect of TF08-1 on intestinal short chain fatty acid levels in obese rat model

注:A 短链脂肪酸偏最小二乘判别分析得分;B 盲肠短链脂肪酸水平;C 短链脂肪酸与生理指标相关性。

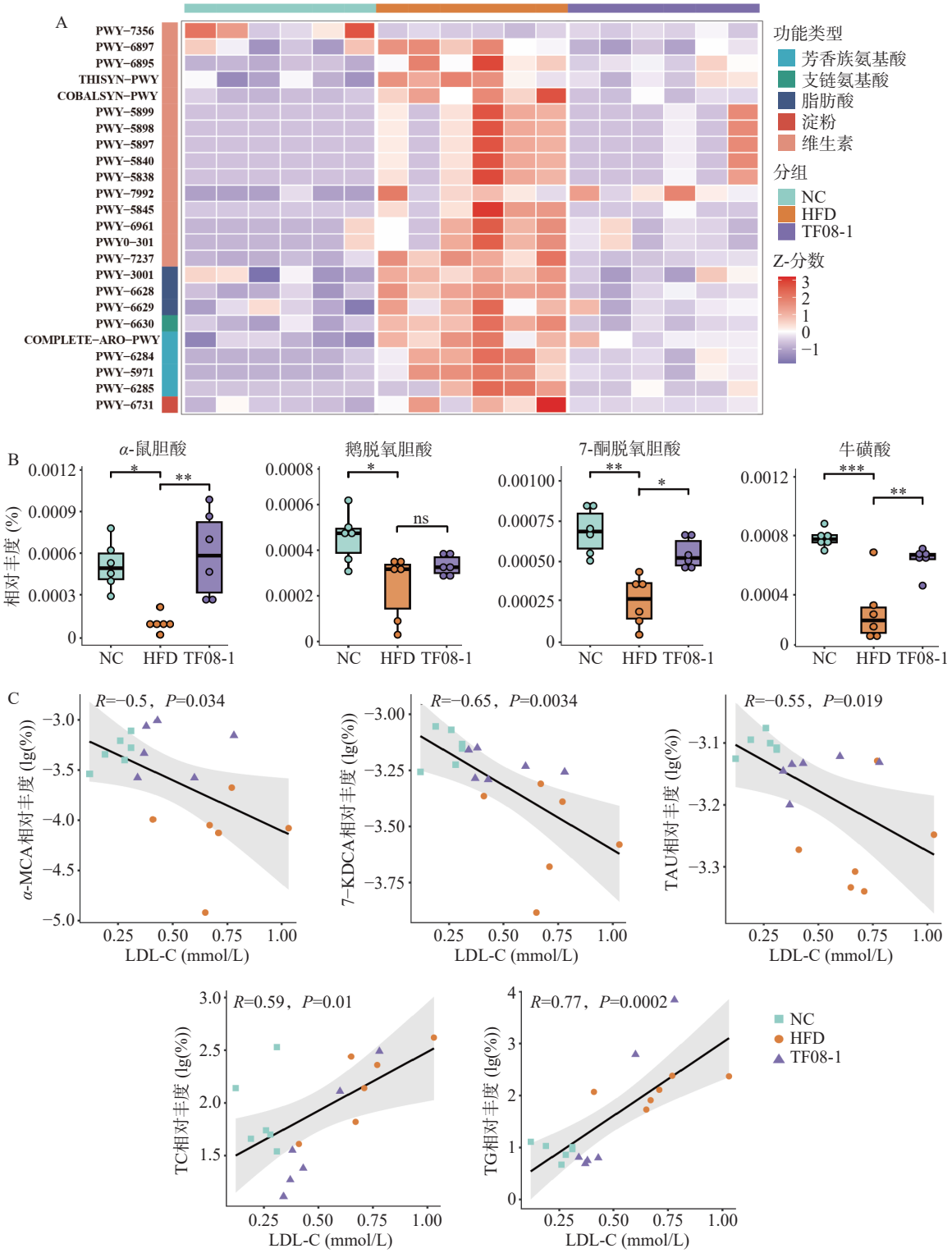



图 7　肠道菌群代谢功能与胆汁酸代谢调控网络分析

Fig.7　Metabolic function of gut microbiota and regulatory network analysis of bile acid

注：A 肠道菌群功能通路丰度差异；B 胆汁酸相对丰度；C 胆汁酸与生理指标相关性。

α-MCA 以及 TAU 代谢能力，即 TF08-1 可能促进了肠道菌群的胆汁酸代谢能力。进一步对胆汁酸代谢物与大鼠生化表型数据进行相关性分析发现，TG 及 TC 与 LDL-C 呈显著正相关，而 7-KDCA、α-MCA 以及 TAU 与 LDL-C 则呈显著负相关，由于胆汁酸主要是胆固醇代谢产物，印证了胆汁酸代谢预测的合理性（图 7C）。综合上述结果，高脂饮食诱导的肥胖可直接抑制肠道菌群中的胆汁酸代谢，影响血脂水平，补充益生菌 TF08-1 能够有效调节胆汁酸代谢，维持胆固醇平衡，从而改善血脂健康。

## 3　讨论与结论

本研究探讨了格氏乳杆菌 TF08-1 对高脂饮食诱导的肥胖症大鼠模型的改善效果及潜在机制。与模型组相比，TF08-1 的干预显著抑制了大鼠的体重

增长，且在不影响采食量的情况下降低了高脂饮食的能量转化率，说明 TF08-1 并非通过抑制食欲减少摄食量来实现减重，这与部分现有研究报道的益生菌对肥胖症的调节作用一致[23]。该机制避免了传统中枢性食欲抑制减肥药物（如利拉鲁肽、西布曲明）可能引发的摄食神经系统失调与潜在的情绪障碍风险，同时也减少了因食物摄入不足可能导致的营养失衡风险，在安全防治肥胖症方面具有重要的临床意义。

高脂饮食直接导致能量摄入与消耗失衡，进一步引起机体脂代谢紊乱，是肥胖及非酒精性脂肪肝病（NAFLD）等代谢疾病的重要诱因。具体来说，高脂饮食提升体脂使得脂肪组织分泌的瘦素水平上升，诱导机体出现瘦素抵抗（Leptin Resistance, LR）[24]，抑制脂肪分解并引起脂肪在肝脏的异位沉积。而 TF08-1 干预可显著降低肥胖大鼠血清中的瘦素水平，降低血脂并有效遏止脂肪在肝脏部位的堆积，减少肝损伤，体现其能够通过调节代谢激素及优化能量代谢途径来达到机体代谢平衡。

在高脂饮食诱导的肥胖模型中，肠道菌群直接受到高脂饮食影响，而菌群结构与代谢功能异常变化又进一步加重了全身代谢紊乱。本研究中，肥胖大鼠肠道中 *Bilophila wadsworthia* 异常增殖，有研究报道该菌能够直接代谢消耗宿主牛磺酸，并降低法尼醇 X 受体（FXR）活性，导致胆固醇异常积累[25−26]。而 TF08-1 干预能一定程度降低 *B. wadsworthia* 丰度，且干预后 TC、LDL-C 也显著降低，这可能与 *B. wadsworthia* 丰度下调减少宿主牛磺酸消耗、激活 FXR 信号通路促进胆固醇代谢及 LDL-C 排出相关。此外，本研究发现肥胖大鼠肠道内容物的丁酸水平显著降低，而丙酸浓度显著增加，Tirosh 等[27] 的研究证实：过量丙酸盐摄入会提高提升胰岛素耐受性导致胰岛素抵抗（Insulin Resistance, IR），从而增加肥胖风险。丁酸作为菌群有益代谢物已有诸多报道，在 Hong 等[28] 的研究中发现，丁酸可通过抑制组蛋白去乙酰化酶（HDAC）、提高脂联素受体（AdipoR）活性进而激活 AMPK 通路，促进脂肪酸氧化以及抑制脂质合成。本研究中，补充 TF08-1 能够显著降低肥胖大鼠肠道丙酸水平，同时提升丁酸水平，有效平衡肠道代谢谱，也进一步起到了调节能量代谢的益生作用。

肥胖的发生及发展，也常伴随以外周促炎细胞因子水平升高为特征的全身性低度炎症，菌群失衡参与了机体炎症的发生发展[29]。Jin 等[30] 的研究发现，常规减脂药物奥利司他虽能有效减重，但会引起菌群失衡的副作用，包括导致肠道菌群中变形杆菌门（Proteobacteria）的过度增殖，而变形杆菌门的丰度升高通常与肠道炎症相关。本研究中，高脂饮食诱导了菌群失调，表现为变形杆菌门中 *B. wadsworthia* 等过度增殖。Natividad 等[25] 的研究表明，*B. wadsworthia* 不仅是 LPS 的重要来源，该菌过度增殖伴随的产丁酸菌等有益菌丰度下降，又进一步加剧肠道屏障损伤。而 TF08-1 的补充降低了 *B. wadsworthia* 相对丰度，减少 LPS 生成，同时上调有益菌 *L. johnsonii* 等，有效维持了菌群平衡，且不会产生诸如奥利司他导致机体炎症的副作用。另一方面，丁酸能够有效降低肠道通透性，修复肠道屏障功能，抑制全身低度炎症[31−32]，本研究中 TF08-1 干预能够直接增加肠道丁酸水平，抑制促炎因子 TNF-$\alpha$ 的释放，证实 TF08-1 在减脂减重的同时能够有效调节全身性炎症，助益代谢调节。

另外，本研究通过宏基因组测序分析还发现了其他可能影响机体脂代谢的代谢物质，高脂饮食诱导的肥胖模型中 BCAA 合成、AAA 合成及肌醇降解显著增加。大人群研究发现，巨单胞菌属（*Megamonas*）可作为关键致胖菌，特异性表达肌醇降解基因 *iolG*，破坏肠道肌醇稳态，直接增强肠道中脂质吸收[33]，且 BCAA 和 AAA 均在肥胖人群富集[34]，前期研究也证实低水平 BCAA 及 AAA 饮食能够显著降低体重改善肥胖[35−36]。本研究中，补充 TF08-1 能够减少肠道内 BCAA、AAA 合成，并抑制肌醇降解，也为 TF08-1 逆转肥胖所致代谢紊乱提供了证据。

综上，本研究通过构建高脂饮食诱导的肥胖症大鼠模型，证实格氏乳杆菌 TF08-1 能够通过重塑肠道菌群结构及其代谢产物，修复肠道屏障，抑制机体炎症，并协同调节代谢激素及优化能量代谢网络，从而达到拮抗高脂饮食诱导肥胖及其并发症的有益效果。这一发现不仅奠定了 TF08-1 作为体重管理功能膳食补充剂的理论基础，也为靶向肠道菌群防治代谢性疾病提供了可行的非药物干预策略。

© 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] KAWAI T, AUTIERI MV, SCALIA R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity[J]. American Journal of Physiology Cell Physiol, 2021, 320(3): C375−C391.

[2] JANIĆ M, JANEŽ A, EL-TANANI M, et al. Obesity: Recent advances and future perspectives[J]. Biomedicines, 2025, 13(2): 368.

[3] WULAN S N, SCHRAUWEN-HINDERLING V B, WESTERTERP K R, et al. Substrate utilization and metabolic profile in response to overfeeding with a high-fat diet in South Asian and white men: a sedentary lifestyle study[J]. International Journal of Obesity, 2020, 44(1): 136−146.

[4] MIKOLASEVIC I, MILIC S, TURK WENSVEEN T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease[J]. World Journal of Gastroenterology, 2016, 22(43): 9488−9505.

[5] MABROK H B, RAMADAN A A, HAMED I M, et al. Obesity as inducer of cognitive function decline via dysbiosis of gut microbiota in rats[J]. Brain Sciences, 2024, 14(8): 807.

[6] ASADI A, SHADAB MEHR N, MOHAMADI M H, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2022, 36(5): e24420.

［7］ ABDI M, ESMAEILI GOUVARCHIN GHALEH H, RANJBAR R. *Lactobacilli* and *Bifidobacterium* as anti-atherosclerotic agents[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2022, 25(8): 934−946.
［8］ XU W F, ZOU K X, ZHAN Y, et al. *Enterococcus faecium* GEFA01 alleviates hypercholesterolemia by promoting reverse cholesterol transportation via modulating the gut microbiota-SCFA axis[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 1020734.
［9］ KAWANO M, MIYOSHI M, OGAWA A, et al. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 inhibits adipose tissue inflammation and intestinal permeability in mice fed a high-fat diet[J]. Journal of Nutritional Science, 2016, 5: e23.
［10］ JANG A R, JUNG D H, LEE T S, et al. *Lactobacillus plantarum* NCHBL-004 modulates high-fat diet-induced weight gain and enhances GLP-1 production for blood glucose regulation[J]. Nutrition, 2024, 128: 112565.
［11］ OGAWA A, KOBAYASHI T, SAKAI F, et al. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 suppresses fatty acid release through enlargement of fat emulsion size *in vitro* and promotes fecal fat excretion in healthy Japanese subjects[J]. Lipids in Health and Disease, 2015, 14: 20.
［12］ de MOURA E DIAS M, da SILVA DUARTE V, MOTA LFM, et al. *Lactobacillus gasseri* LG-G12 restores gut microbiota and intestinal health in obesity mice on ceftriaxone therapy[J]. Foods, 2023, 12(5): 1092.
［13］ KANG J H, YUN S I, PARK M H, et al. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54617.
［14］ SHARMA V, MOBEEN F, PRAKASH T. Exploration of survival traits, probiotic determinants, host interactions, and functional evolution of bifidobacterial genomes using comparative genomics[J]. Genes, 2018, 9(10): 477.
［15］ WANG M M, HU T Y, LIN X Q, et al. Probiotic characteristics of *Lactobacillus gasseri* TF08-1: A cholesterol-lowering bacterium, isolated from human gut[J]. Enzyme and Microbial Technology, 2023, 169: 110276.
［16］ LI X F, HE N N, WANG H Y, et al. Therapeutic effect of *Faecalibacterium longum* CM04-06 on DSS-induced ulcerative colitis in mice[J]. Journal of Applied Microbiology, 2025, 5(5): lxaf119.
［17］ CHEN S. Ultrafast one-pass FASTQ data preprocessing, quality control, and deduplication using fastp[J]. iMeta, 2023, 2(2): e107.
［18］ LANGMEAD B, SALZBERG SL. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2[J]. Nature Methods, 2012, 9(4): 357−359.
［19］ SHEN W, LE S, LI Y, et al. SeqKit: A cross-platform and ultrafast toolkit for FASTA/Q file manipulation[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0163962.
［20］ BEGHINI F, MCIVER LJ, BLANCO-MÍGUEZ A, et al. Integrating taxonomic, functional, and strain-level profiling of diverse microbial communities with bioBakery 3[J]. Elife, 2021, 10: e65088.
［21］ MALLICK H, FRANZOSA E A, MCLVER L J, et al. Predictive metabolomic profiling of microbial communities using amplicon or metagenomic sequences[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 3136.
［22］ ZHANG S M, WANG H B, ZHU M J. A sensitive GC/MS detection method for analyzing microbial metabolites short chain fatty acids in fecal and serum samples[J]. Talanta, 2019, 196: 249−254.
［23］ NGUYEN HT, GU M, WERLINGER P, et al. *Lactobacillus sakei* MJM60958 as a potential probiotic alleviated non-alcoholic fatty liver disease in mice fed a high-fat diet by modulating lipid metabolism, inflammation, and gut microbiota[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(21): 13436.
［24］ MENDOZA-HERRERA K, FLORIO A A, MOORE M, et al. The leptin system and diet: A mini review of the current evidence [J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 749050.
［25］ NATIVIDAD J M, LAMAS B, PHAM H P, et al. *Bilophila wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 2802.
［26］ LU T T, REPA J J, MANGELSDORF D J. Orphan nuclear receptors as eLiXiRs and FiXeRs of sterol metabolism[J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(41): 37735−37738.
［27］ TIROSH A, CALAY E S, TUNCMAN G, et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans[J]. Science Translational Medicine, 2019, 11(489).
［28］ HONG J, JIA Y M, PAN S F, et al. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice[J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 56071−56082.
［29］ BOULANGÉ CL, NEVES AL, CHILLOUX J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease[J]. Genome Medicine, 2016, 8(1): 1−12.
［30］ JIN J, WANG J N, CHENG R Y, et al. Orlistat and ezetimibe could differently alleviate the high-fat diet-induced obesity phenotype by modulating the gut microbiota[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 908327.
［31］ BEISNER J, FILIPE ROSA L, KADEN-VOLYNETS V, et al. Prebiotic inulin and sodium butyrate attenuate obesity-induced intestinal barrier dysfunction by induction of antimicrobial peptides[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 678360.
［32］ WANG RX, LEE J S, CAMPBELL E L, et al. Microbiota-derived butyrate dynamically regulates intestinal homeostasis through regulation of actin-associated protein synaptopodin[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(21): 11648−11657.
［33］ WU C, YANG F M, ZHONG H Z, et al. Obesity-enriched gut microbe degrades myo-inositol and promotes lipid absorption [J]. Cell Host & Microbe, 2024, 32(8): 1301−1314.
［34］ LIU R X, HONG J, XU X Q, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention[J]. Nature Medicine, 2017, 23(7): 859−868.
［35］ MA Q X, ZHU W Y, LU X C, et al. BCAA–BCKA axis regulates WAT browning through acetylation of PRDM16[J]. Nature Metabolism, 2022, 4(1): 106−122.
［36］ CHEN J Y, QIN Y J, LI Z Y, et al. Aromatic amino acids promote lipid metabolism disorders by increasing hepatic bile acid synthesis[J]. The Journal of Nutrition, 2024, 154(4): 1321−1332.