

# 熊果酸对高脂饮食诱导的肥胖小鼠肠道菌群和炎症反应的影响

孙铭, 田春风, 韩雅静, 张佳, 梅美, 郭志敏, 谢洋, 李杰, 包艳

内蒙古科技大学包头医学院公共卫生学院, 内蒙古 包头 014040

**摘要:**目的 探究熊果酸对高脂饮食诱导的肥胖小鼠肠道菌群和炎症的改善作用。方法 18 只 C57BL/6J 小鼠, 适应性喂养 1 周后随机分为对照组(CON)、高脂组(HFD)及熊果酸组(UA), CON 组饲喂普通饲料, HFD 组饲喂高脂饲料, UA 组饲喂高脂饲料同时每天灌胃 100 mg/kg 熊果酸, 实验时间为 12 周, 每周对小鼠体重、进食量进行测定。实验结束后无菌采集小鼠粪便, 麻醉采集血清, 处死后采集肝脏、附睾脂肪, 苏木精-伊红染色法对肝脏、脂肪组织进行病理学观察, 试剂盒检测血清和肝脏的生化指标及炎症因子水平, 采用 16SrDNA 方法检测 C57BL/6J 小鼠粪便中微生物多样性, 不同组间两两比较采用  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析或者 Kruskal-Wallis 秩和检验, Spearman 相关分析优势菌属与炎症因子相关性。**结果** 实验期间 HFD 组小鼠体重较 CON 组显著增加( $P<0.05$ ), UA 组体重较 HFD 组显著降低( $P<0.05$ ), 体重变化与进食量无关( $P>0.05$ ); 与 CON 组相比, HFD 组小鼠血清及肝脏生化指标甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)及炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )水平增加( $P<0.05$ ), 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平下降( $P<0.05$ ), UA 干预后均有所改善( $P<0.05$ ); 肝脏及脂肪组织病理学观察发现, CON 组肝脏及脂肪组织形态正常, HFD 组肝细胞形态肿胀、有大量脂肪空泡, 而脂肪细胞体积增大, UA 组较 HFD 组肝细胞减小脂肪空泡减少, 脂肪细胞体积减小; 各组小鼠肠道菌群构成比在门、属水平上不同, Akkermansia、Muribaculaceae\_unclassified 等相对丰度较高; 分析优势菌群与炎症因子的相关性, 发现 Akkermansia、Muribaculaceae\_unclassified、Ligilactobacillus 与血清及肝脏 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  呈负相关( $P<0.05$ ), Olsenella 与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  呈现正相关( $P<0.05$ )。**结论** 高脂饮食通过诱导小鼠肠道菌群失调、炎症因子水平升高等促进肥胖发生, 熊果酸干预后能调节小鼠肠道菌群及炎症反应, 从而改善肥胖。

**关键词:**熊果酸; 肥胖; 肠道菌群; 炎症

中图分类号: R392.6; TS201.4 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)09-1681-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202501158

## Effects of ursolic acid on gut microbiota and inflammatory response in high-fat diet-induced obese mice

SUN Ming, TIAN Chun-feng, HAN Ya-jing, ZHANG Jia, MEI Mei, GUO Zhi-min, XIE Yang, LI Jie, BAO Yan

School of Public Health, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014040, China

**Abstract: Objective** To investigate the ameliorative effects of ursolic acid on gut microbiota and inflammation in high-fat diet-induced obese mice. **Methods** Eighteen C57BL/6J mice were acclimatized for one week and then randomly divided into three groups: control group (CON), high-fat diet group (HFD), and ursolic acid group (UA). The CON group was fed standard diet, the HFD group was fed high-fat diet, and the UA group received high-fat diet along with daily gastric gavage of 100 mg/kg ursolic acid. The experiment lasted for 12 weeks, during which weekly measurements of body weight and food intake were recorded. At the end of the experiment, fecal samples were collected aseptically, and blood serum was obtained after anesthesia. The liver and epididymal fat were collected post-euthanasia. Pathological observations of the liver and fat tissues were conducted using hematoxylin-eosin staining. Biochemical indices and inflammatory factor levels in serum and liver were measured using kits. The microbial diversity in the feces of C57BL/6J mice was assessed using 16S rDNA sequencing. Comparisons between groups were performed using  $t$ -tests for pairwise comparisons and one-way ANOVA or Kruskal-Wallis

**基金项目:**国家自然科学基金项目(82460645);内蒙古自治区自然科学基金项目(2021LHMS08017);内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201368);内蒙古高校青年科技英才计划项目(NJYT22119)

**作者简介:**孙铭(1999—),女,硕士在读,研究方向:食物营养与健康

**通信作者:**包艳, E-mail: by\_1977@163.com

tests for multiple comparisons. Spearman correlation analysis was used to assess the relationship between dominant bacterial genera and inflammatory factors. **Results** During the experiment, the body weight of the HFD group significantly increased compared to the CON group ( $P < 0.05$ ), while the UA group showed a significant reduction in body weight compared to the HFD group ( $P < 0.05$ ), with no correlation between weight change and food intake ( $P > 0.05$ ). Compared to the CON group, the HFD group exhibited increased serum and liver biochemical indices, including triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), and inflammatory factors such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ( $P < 0.05$ ), along with decreased high-density lipoprotein (HDL) levels ( $P < 0.05$ ), all of which improved following UA intervention ( $P < 0.05$ ). Pathological observations revealed normal morphology of liver and fat tissues in the CON group, swelling of hepatocytes with numerous lipid vacuoles in the HFD group, and reduced hepatocyte size and lipid vacuoles in the UA group compared to the HFD group. The gut microbiota composition varied among groups at the phylum and genus levels, with higher relative abundances of Akkerman Sia and unclassified Muribaculaceae. Correlation analysis indicated that Akkerman Sia, unclassified Muribaculaceae, and Ligi lactobacillus were negatively correlated with serum and liver TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  ( $P < 0.05$ ), while Olsen Ella showed a positive correlation with TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** A high-fat diet promotes obesity by inducing dysbiosis and elevating inflammatory factor levels in mice. Ursolic acid intervention can regulate gut microbiota and inflammatory responses, thereby improving obesity.

**Keywords:** Ursolic acid; Obesity; Gut microbiota; Inflammation

肥胖 (obesity) 是一种体内脂肪过多累积, 引起机体病理、生理改变, 且伴有炎症反应的代谢性疾病。Chen 等<sup>[1]</sup>于 2023 年对我国 1 580 万成年人进行肥胖患病率调查, 发现患病率高达 14.1%。2023 年新加坡国立大学联合美国和中国研究人员研究发现 2019 年全球肥胖相关年龄标准化死亡率为 62.59/10 万, 引发人们广泛关注<sup>[2]</sup>。炎症是机体对抗外来病原体的正常防御机制, 但过度反应却会引发肥胖等一系列健康问题<sup>[3]</sup>。此外, 脂肪细胞自身也会发出炎症信号, 促使免疫系统释放大量促炎因子, 随着脂肪细胞的增大, 这些促炎因子逐渐占据主导地位, 最终导致慢性炎症的发生<sup>[4]</sup>。肠道菌群平衡能促进肠道蠕动, 参与糖脂和蛋白质代谢。熊果酸 (ursolic acid, UA) 是一种五环三萜类天然化合物, 有良好的抗菌、抗癌、降血糖的效果<sup>[5]</sup>。课题组此前研究发现, 熊果酸可以有效减轻饮食肥胖小鼠的体重、改善血脂紊乱, 且补充熊果酸可显著影响小鼠氨基酸代谢, 但对熊果酸改善肥胖的具体机制仍需进一步研究。本研究旨在深入探讨熊果酸对肠道菌群以及炎症反应的影响, 利用熊果酸干预饮食肥胖性小鼠, 检测小鼠肠道菌群多样性、结构以及炎症因子水平, 并进一步进行相关性分析, 探究熊果酸改善高脂饮食小鼠肥胖的可能途径, 为肥胖的机制研究及防治提供可靠的理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 仪器与试剂** 低温高速离心机 (美国 Thermo)、超纯水机 (美国 Thermo)、酶标仪 (美国 Thermo)、熊果酸 (西安瑞林); 氨苄西林、新霉素、甲硝唑、万古霉素 (上海麦克林); 甘油三酯 (TG) 和总胆固醇 (TC) (武汉伊莱瑞特); 高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$

(IL-1 $\beta$ ) 试剂盒 (江苏酶免)。

## 1.2 方法

**1.2.1 实验动物分组及处理** 18 只 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 5 周龄, 体质量 ( $16 \pm 2$ )g, 获自北京斯贝福生物技术有限公司, 许可证编号: SCXK (京) 2019-0010。12 h 光照 / 黑暗循环下, 不限制进食和饮水, 经过 1 周的适应性喂养后, 随机分成对照组 (CON)、高脂组 (HFD) 及熊果酸组 (UA), 每组 6 只, 其中 CON 组饲喂普通饲料, HFD 组饲喂高脂饲料, UA 组饲喂高脂饲料同时每天灌胃 100 mg/kg 熊果酸, 灌胃量均为 0.1 ml/10 g, 实验时间为 12 周, 每周记录小鼠体重及进食量。实验结束无菌收集小鼠粪便, 麻醉采集血液离心获得血清, 小鼠处死后, 剥离肝脏及附睾脂肪组织, 固定到 4% 的甲醛溶液中, 制备组织切片。动物实验经包头医学院动物伦理审查委员会批准, 伦理编号: 2022 第 (102) 号。

饲料: 普通饲料为 10 kcal% 脂肪、20 kcal% 蛋白质和 70 kcal% 碳水化合物 (编号 D12450), 高脂肪饮食为 60 kcal% 油脂、20 kcal% 蛋白质和 20 kcal% 碳水化合物 (编号 D12492), 购自小黍有泰责任有限公司。

## 1.2.2 指标测定

生化指标及炎症因子: 严格按照试剂盒步骤测定血清及肝脏 TC、TG、HDL、LDL、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  含量。

肝脏、附睾脂肪病理切片: 组织进行脱水、石蜡包埋, 切片用苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色, 在显微镜下评估组织病理学特征。

粪便测序: 实验结束时收集小鼠粪便于  $-80^{\circ}\text{C}$  保存, 由上海阿趣生物科技有限公司进行 16S rDNA 测序。

**1.2.3 统计分析** 不同组间两两比较用  $t$  检验, 以

( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析或者 Kruskal-Wallis 秩和检验。两项指标关联性分析采用 Spearman 相关分析。所有统计分析均使用 GraphPad Prism, 版本 9.5.0 及 SPSS 27.0 进行。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 体重和进食量变化** 实验初始三组之间的体重接近, 随着时间增长, 体重增长速率发生变化, HFD 组体重明显高于其它两组, 见图 1A, 进食量无明显改变趋势, 见图 1B; 实验结束时 CON 组、HFD 组、UA 组体重分别为 ( $24.21 \pm 1.31$ )、( $29.55 \pm 0.82$ ) 和

( $25.78 \pm 1.07$ )g, 体重具有显著差异 ( $P < 0.05$ ), 说明 UA 逆转了高脂饮食诱导的高体重, 但在进食量方面没有显著变化 ( $P > 0.05$ ), 提示体重增长可能与进食量无关。见表 1。

表 1 各组小鼠的体重及进食量水平 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

**Table 1** Body weight and food intake levels of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	体重(g)	进食量(g)
CON	$24.21 \pm 1.31$	$2.19 \pm 0.39$
HFD	$29.55 \pm 0.82^*$	$2.29 \pm 0.27$
UA	$25.78 \pm 1.07^{\#}$	$2.09 \pm 0.24$

注: 与 CON 组相比, \* $P < 0.05$ ; 与 HFD 组相比,  $\#P < 0.05$ 。

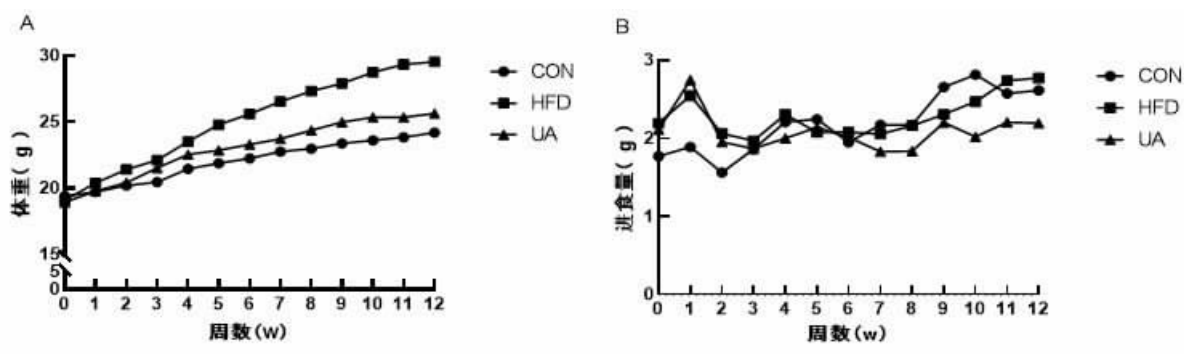


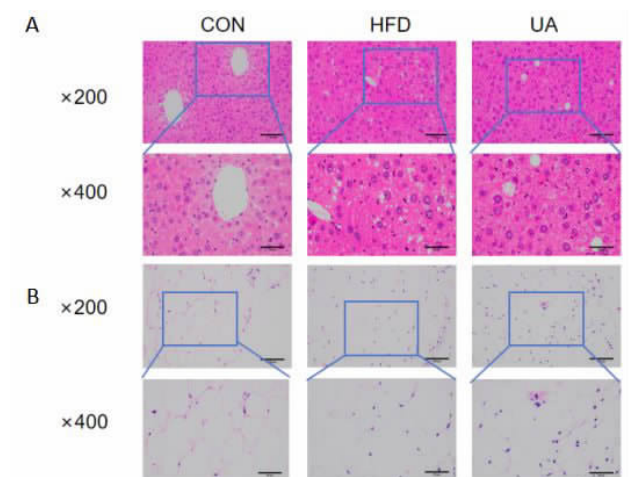
图 1 各组小鼠体重和进食量变化

Figure 1 Changes in body weight and food intake of mice in each group

**2.2 肝脏及脂肪组织病理变化** 肝脏 HE 染色结果显示, CON 组小鼠肝脏结构和形态正常, 肝脏细胞边界清晰, HFD 组肝细胞形态肿胀, 可见大量脂肪空泡, UA 组较 HFD 组肝脏组织中脂肪空泡变少, 肝细胞形态趋于正常, 见图 2A; 脂肪 HE 染色结果显示, CON 组脂肪细胞大小正常, HFD 组小鼠脂肪细胞体积明显增大, UA 组脂肪细胞体积较 HFD 组减小, 见图 2B。

## 2.3 血清、肝脏生化指标的变化

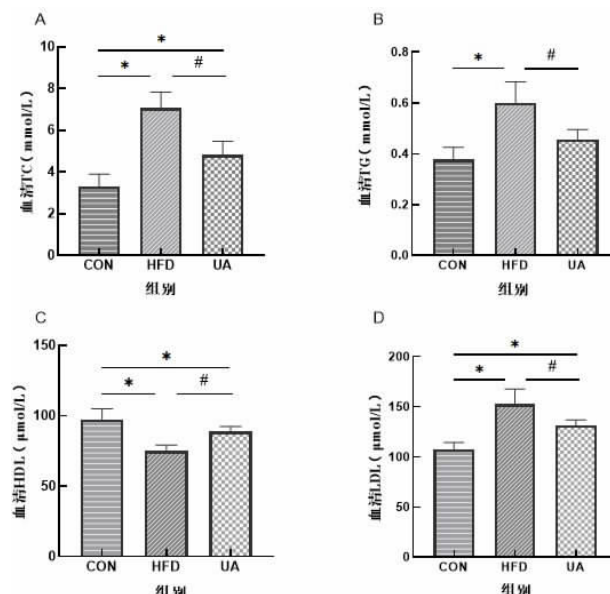
**2.3.1 血清生化指标** 与 CON 组相比, HFD 组小鼠血清 TG 和 TC 以及 LDL 升高 ( $P < 0.05$ ), HDL 水平下降 ( $P < 0.05$ ); 与 HFD 组比, UA 组血清 HDL 水平增高 ( $P < 0.05$ ), TG 和 TC 以及 LDL 水平下降 ( $P < 0.05$ )。见图 3。



注: 图 A 肝脏组织学染色 (HE 染色,  $\times 200, \times 400$ ); 图 B 附睾脂肪组织学染色 (HE 染色,  $\times 200, \times 400$ )。

图 2 各组小鼠肝脏、脂肪组织病理学染色

Figure 2 Pathological staining of liver and adipose tissue in each group of mice

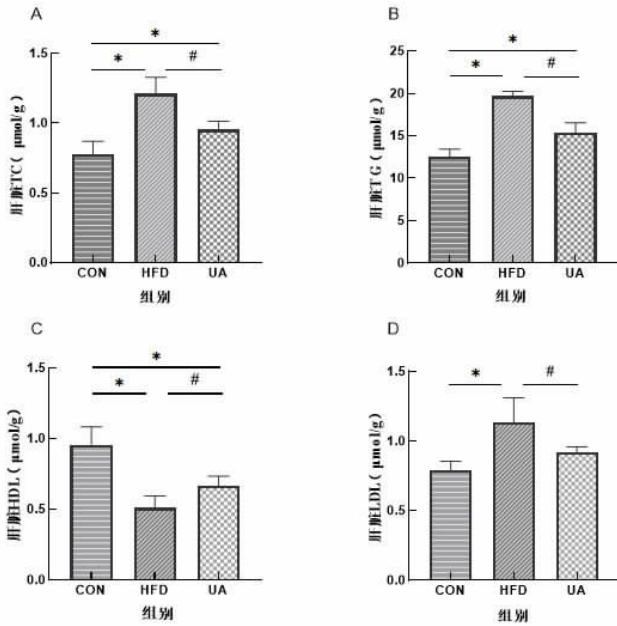


注: 与 CON 组相比, \* $P < 0.05$ ; 与 HFD 组相比,  $\#P < 0.05$ 。

图 3 各组小鼠血清生化指标

Figure 3 Serum biochemical indicators of each group of mice

**2.3.2 肝脏生化指标** 与 CON 组相比, HFD 组小鼠肝脏 TC、TG、LDL 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), HDL 显著降低 ( $P < 0.05$ ), 在 UA 干预后得到改善 ( $P < 0.05$ ), 提示 UA 干预能够影响小鼠的肝脏脂质堆积。见图 4。

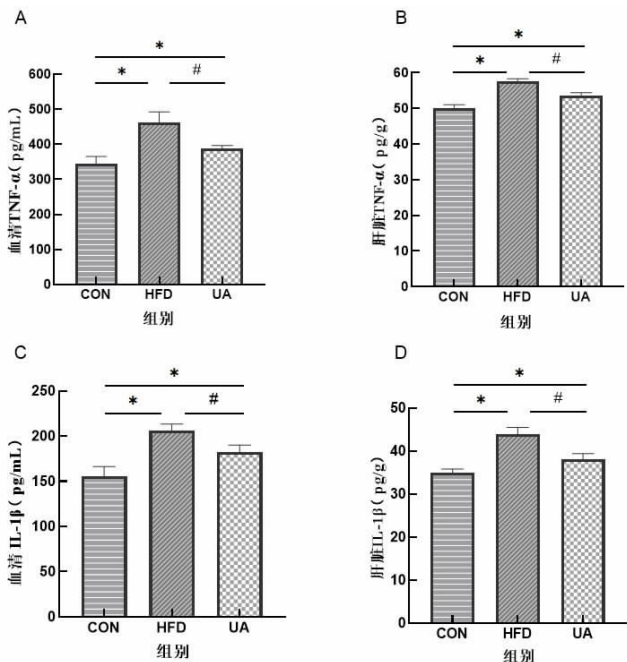


注:与 CON 组相比, \* $P < 0.05$ ;与 HFD 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 4 各组小鼠肝脏生化指标

Figure 4 Biochemical indicators of liver in each group of mice

**2.4 血清、肝脏炎症因子的变化** 与 CON 组相比, HFD 组血清及肝脏 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  含量显著升高 ( $P < 0.05$ ); 与 HFD 组相比, UA 组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  含量下降 ( $P < 0.05$ )。见图 5。



注:与 CON 组相比, \* $P < 0.05$ ;与 HFD 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 5 各组小鼠血清、肝脏 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平

Figure 5 Levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in serum and liver of mice in each group

**2.5 肠道菌群多样性**

**2.5.1 Alpha 多样性** 小鼠肠道菌群的 Alpha 多样性指数显示, 与 CON 组相比, HFD 组的 Shannon 指数、Chao1 指数显著降低 ( $P < 0.05$ ), UA 组的 Shannon 指数、Simpson 指数和 Chao1 指数较 HFD 组有下降趋势, 但无显著差异 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 小鼠的 Alpha 多样性指数 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	Shannon	Simpson	Chao1
CON	5.85 $\pm$ 1.28	0.91 $\pm$ 0.08	791.70 $\pm$ 275.1
HFD	4.46 $\pm$ 0.69*	0.82 $\pm$ 0.067	480.47 $\pm$ 99.19*
UA	5.55 $\pm$ 0.49	0.90 $\pm$ 0.04	629.79 $\pm$ 88.05

注:与 CON 组相比, \* $P < 0.05$ ;与 HFD 组相比, # $P < 0.05$ 。

**2.5.2 Beta 多样性** 由主坐标分析图 (principal coordinates analysis, PCoA) 可见, 三组肠道菌群组内结构相对集中, 各组间存在明显差异, 见图 6。

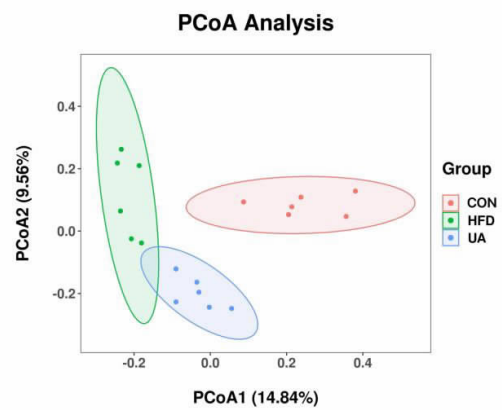


图 6 各组小鼠肠道菌群 Beta 多样性 (PCoA 分析)

Figure 6 Beta diversity of the gut microbiota in each group of mice (PCoA analysis)

**2.6 肠道菌群组成**

**2.6.1 门水平** 三组小鼠肠道菌群在门水平上主要为厚壁菌门 (Firmicutes)、拟杆菌门 (Bacteroidota)、疣微菌门 (Verrucomicrobiota)、放线菌门 (Actinobacteriota)、变形菌门 (Proteobacteria) 其中 Actinobacteriota 在高脂饮食状态下丰度升高, UA 干预后降低 ( $P < 0.05$ ), 计算 F/B 值, 发现 UA 组与 HFD 组相比有明显下降 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组小鼠肠道菌群门水平比较 (%) ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

菌门	CON	HFD	UA
厚壁菌门	24.28 $\pm$ 5.52	58.78 $\pm$ 16.74*	47.88 $\pm$ 14.53*
拟杆菌门	38.71 $\pm$ 18.41	3.18 $\pm$ 1.34*	12.83 $\pm$ 6.55*
疣微菌门	27.30 $\pm$ 19.98	5.82 $\pm$ 4.25*	14.04 $\pm$ 8.11
放线菌门	2.69 $\pm$ 1.87	23.58 $\pm$ 15.86*	9.00 $\pm$ 3.79#
变形菌门	3.51 $\pm$ 0.56	5.32 $\pm$ 1.13*	4.99 $\pm$ 0.77*
厚壁菌门/拟杆菌门 F/B 值	0.73 $\pm$ 0.27	22.21 $\pm$ 11.2	4.35 $\pm$ 2.23#

注:与 CON 组相比, \* $P < 0.05$ ;与 HFD 组相比, # $P < 0.05$ 。

**2.6.2 属水平** 在属水平上,对丰度前五的菌属进行比较,与 CON 组相比,HFD 组中阿克曼菌属(*Akkermansia*)、*Muribaculaceae\_unclassified* 的相对丰度显著降低( $P<0.05$ ),与 HFD 组相比,UA 组显著上升( $P<0.05$ )。然而 UA 组的 *Akkermansia* 相对丰度与 CON 组相比无明显差异 ( $P>0.05$ ); 欧陆森氏菌属(*Olsenella*) 在 HFD 组中最高,UA 干预后显著下降 ( $P<0.05$ ); 瘤胃乳酸杆菌(*Ligilactobacillus*) 在 CON 组中丰度最高,在 UA 组和 CON 组中下降 ( $P>0.05$ ); 乳杆菌属(*Lactobacillus*) 在 CON 组和 HFD 组中丰度低,但在 UA 组中显著升高( $P<0.05$ )。见表 4。

**2.7 肠道菌群和炎症因子相关性分析** 三组小鼠 Spearman 相关分析结果显示肠道中 *Akkermansia*、*Muribaculaceae* 相对丰度与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$

呈显著负相关 ( $P<0.05$ ),*Olsenella* 的相对丰度与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  呈正相关 ( $P<0.05$ ),而 *Ligilactobacillus* 与血清 TNF- $\alpha$  及血清和肝脏 IL-1 $\beta$  呈正相关( $P<0.05$ )。见表 5。

表 4 各组小鼠肠道菌群属水平比较(%)( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 4 Comparison of intestinal microbiota level composition ratio of mice in each group (%) ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

菌属	CON	HFD	UA
<i>Akkermansia</i>	23.02 $\pm$ 15.99	3.77 $\pm$ 1.55*	16.46 $\pm$ 5.76*
<i>Muribaculaceae_unclassified</i>	25.39 $\pm$ 10.5	1.91 $\pm$ 0.8*	14.70 $\pm$ 10.22**
<i>Olsenella</i>	0.76 $\pm$ 0.82	19.03 $\pm$ 17.17*	3.17 $\pm$ 2.46*
<i>Ligilactobacillus</i>	5.42 $\pm$ 4.89	2.81 $\pm$ 1.68	2.29 $\pm$ 2.19
<i>Lactobacillus</i>	0.98 $\pm$ 0.61	1.13 $\pm$ 0.52	17.55 $\pm$ 14.4**

注:与 CON 组相比,\* $P<0.05$ ;与 HFD 组相比,\*\* $P<0.05$ 。

表 5 三组小鼠肠道细菌与炎症因子的相关性分析( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 5 Correlation analysis between intestinal bacteria and inflammatory factors in three groups of mice( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

菌属	血清 TNF- $\alpha$		肝脏 TNF- $\alpha$		血清 IL-1 $\beta$		肝脏 IL-1 $\beta$	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值	r	P 值
<i>Akkermansia</i>	-0.753**	0.001	-0.747**	0.002	-0.814**	<0.001	-0.720**	<0.001
<i>Muribaculaceae_unclassified</i>	0.826**	<0.001	-0.831**	<0.001	-0.864**	<0.001	-0.803**	<0.001
<i>Olsenella</i>	0.821**	<0.001	0.684**	0.002	0.700**	0.001	0.763**	<0.001
<i>Ligilactobacillus</i>	-0.526*	0.025	-0.464	0.052	-0.561*	0.015	-0.442	0.066
<i>Lactobacillus</i>	-0.178	0.479	-0.109	0.666	-0.102	0.688	-0.206	0.413

注:\* $P<0.05$ ;\*\* $P<0.01$ 。

### 3 讨论

肥胖会造成机体能量摄入和消耗失衡,过多能量无法释放造成堆积,打破体重的稳态,促使机体肥胖程度加深<sup>[6]</sup>。课题组延续前期研究,探讨 UA 对肥胖小鼠肠道菌群多样性、结构和炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平等的变化影响,并分析优势肠道菌群与炎症因子水平之间的相关性。

高脂饮食导致小鼠脂肪组织变性和低度炎症,UA 干预后有所改善。脂肪组织的改变与基因、胆固醇调节等有关,UA 作为一种天然活性成分,具有多种生物学效应,推测 UA 可能是降低了白色脂肪组织中参与脂肪生成的基因的表达,使白色脂肪组织转变为棕色脂肪<sup>[7]</sup>。Ma 等<sup>[8]</sup>发现 UA 可以通过与羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶 1 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 1, HMGCS1)不可逆结合,抑制 HMGCS1 的催化活性,减少胆固醇生物合成过程中下游代谢产物的生成,减轻饮食诱导的高胆固醇血症。

肠道微生物群被认为是调节机体健康的关键因素之一。UA 有效改善了高脂饮食引起的小鼠肠道菌群失调。在门水平上,发现肠道菌群主要为

Firmicutes、Bacteroidota, Firmicutes 参与食物的消化与吸收,并具有产生乳酸、乙酸等有机酸的能力,促进脂肪储存,Bacteroidota 有一定的益生作用,可以通过调节体内的类固醇生物转化等影响脂肪组织的积累,UA 组与 HFD 组相比 F/B 值显著降低,说明 UA 干预后肠道菌群环境较 HFD 组改善<sup>[9-10]</sup>。属水平上发现, *Akkermansia*、*Muribaculaceae* 在 HFD 组丰度较低,UA 干预后显著升高,多项研究表明 *Akkermansia*、*Muribaculaceae* 可以防止脂肪细胞变性,改善肝脏损伤,增强肠屏障,抑制肥胖和血脂异常的发展<sup>[11-14]</sup>。Zhao 等<sup>[15]</sup>也发现 UA 可以通过增加 *Akkermansia* 等菌群丰度影响肠道激素的分泌,如增加胰高血糖素样肽-1 等的分泌,增加饱腹感,减少食物摄入,改善脂质代谢异常。

肠道菌群与炎症因子相互影响,当肠道菌群失衡时,可能会导致炎症因子异常产生和释放,肥胖伴随的炎症状态也会改变肠道菌群构成,疾病程度加深<sup>[16]</sup>。本研究发现肠道中 *Akkermansia*、*Muribaculaceae* 等与炎症因子呈负相关,*Olsenella* 与炎症因子呈正相关。*Akkermansia* 作为一种新兴益生菌,可以上调视黄酸受体相关孤儿受体  $\gamma T$ (retinoid-related orphan receptor

gamma T, ROR  $\gamma$  T) 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 介导的免疫反应来改善炎症疾病<sup>[17]</sup>; *Muribaculaceae* 与 *Bifidobacterium* 和 *Lactobacillus* 存在交叉摄食关系, 并可以产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 等代谢产物来缓解局部和全身炎症等<sup>[18]</sup>。Yan 等<sup>[19]</sup>发现 *Olsenella* 在肺炎的发病机制中发挥着致病作用, 猜测可能是肠道环境的变化触发免疫系统进而促进炎症因子增加, 但在肥胖的发病机制中尚未见详细报道, 值得进一步去探究。

综上所述, 高脂饮食可以导致小鼠肥胖, 并伴随机体代谢异常、脂肪蓄积、组织炎症、肠道菌群紊乱等, UA 干预后可明显改善肥胖小鼠中肠道菌群紊乱, 减轻炎症, 进一步改善肥胖。研究为肥胖的发生机制研究和早期预防策略带来新思路。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

### 参考文献

- [ 1 ] Chen K, Shen ZW, Gu WJ, et al. Prevalence of obesity and associated complications in China: A cross-sectional, real-world study in 15.8 million adults [J]. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2023, 25 (11): 3390–3399.
- [ 2 ] Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019 [J]. *Cell Metabolism*, 2023, 35(3): 414–428.e3.
- [ 3 ] Mishra SP, Wang B, Jain S, et al. A mechanism by which gut microbiota elevates permeability and inflammation in obese/diabetic mice and human gut[J]. *Gut*, 2023, 72(10): 1848–1865.
- [ 4 ] Kolb H. Obese visceral fat tissue inflammation: from protective to detrimental?[J]. *BMC Medicine*, 2022, 20(1): 494.
- [ 5 ] Cai CK, Zhi YL, Xie C, et al. Ursolic acid-downregulated long noncoding RNA ASMTL-AS1 inhibits renal cell carcinoma growth via binding to HuR and reducing vascular endothelial growth factor expression [J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2023, 37(8): e23389.
- [ 6 ] 商佳琪, 青格乐, 郭宇帆, 等. 蒙古族肥胖儿童肠道菌群结构和短链脂肪酸含量的研究[J]. *营养学报*, 2023, 45(3): 259–263. Shang JQ, Qing GL, Guo YF, et al. Analysis of intestinal flora structure and short-chain fatty acid content in obese Mongolian children [J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2023, 45 (3): 259–263. (In Chinese)
- [ 7 ] Sun A, Hu XQ, Chen H, et al. Ursolic acid induces white adipose tissue beiging in high-fat-diet obese male mice[J]. *Food & Function*, 2021, 12(14): 6490–6501.
- [ 8 ] Ma XY, Bai YP, Liu KX, et al. Ursolic acid inhibits the cholesterol biosynthesis and alleviates high fat diet-induced hypercholesterolemia via irreversible inhibition of HMGCS1 in vivo [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103(10): 154233.
- [ 9 ] Yao LN, D'Agostino GD, Park J, et al. A biosynthetic pathway for the selective sulfonation of steroidal metabolites by human gut bacteria [J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(9): 1404–1418.
- [ 10 ] Bao ZQ, Guo C, Chen Y, et al. Fatty acid metabolization and insulin regulation prevent liver injury from lipid accumulation in Himalayan marmots[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(7): 112718.
- [ 11 ] Gao XX, Yue CB, Tian RC, et al. Akkermansia muciniphila-directed polyphenol chlorogenic acid intervention for obesity in mice[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2024, 13(1): 90–100.
- [ 12 ] 李月, 张红岩, 马新, 等. 嗜黏蛋白阿克曼氏菌 ONE 对高胆固醇血症小鼠的改善效果[J]. *食品科学*, 2024, 45(19): 65–76. Li Y, Zhang HY, Ma X, et al. Alleviating effect of akkermansia muciniphila ONE on hypercholesterolemia in mice[J]. *Food Science*, 2024, 45(19): 65–76. (In Chinese)
- [ 13 ] Cani PD, Depommier C, Derrien M, et al. Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2022, 19(10): 625–637.
- [ 14 ] Huang JM, Liu D, Wang YW, et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumour effect of antiprogrammed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy[J]. *Gut*, 2022, 71 (4): 734–745.
- [ 15 ] Zhao YQ, Yang HJ, Wu P, et al. Akkermansia muciniphila: A promising probiotic against inflammation and metabolic disorders[J]. *Virulence*, 2024, 15(1): 2375555.
- [ 16 ] 姜红梅, 包艳, 袁甜, 等. 包头市达茂旗蒙古族超重肥胖儿童和氧化应激及炎症细胞因子水平分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(8): 604–606. Jiang HM, Bao Y, Yuan T, et al. Analysis of overweight and obese Mongolian children and levels of oxidative stress and inflammatory cytokines in Damao banner, Baotou city [J]. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases*, 2020, 28 (8): 604–606. (In Chinese)
- [ 17 ] Liu YJ, Yang M, Tang L, et al. TLR4 regulates ROR  $\gamma$  t+ regulatory T-cell responses and susceptibility to colon inflammation through interaction with Akkermansia muciniphila [J]. *Microbiome*, 2022, 10 (1): 98.
- [ 18 ] Zhu YQ, Chen BR, Zhang XY, et al. Exploration of the muribaculaceae family in the gut microbiota: diversity, metabolism, and function[J]. *Nutrients*, 2024, 16(16): 2660.
- [ 19 ] Yan YF, Li H, Li S, et al. *Olsenella uli*-induced pneumonia: a case report [J]. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2022, 21(1): 9.

收稿日期: 2025-01-10