

石榴皮提取物对染钒小鼠肠道菌群的影响研究

周驰斐, 王勤, 丰国文, 张遵真, 张勤

四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院, 四川 成都 610041

摘要:目的 探索钒暴露小鼠经消化道摄入石榴皮提取物(pomegranate peel extract, PPE)后肠道菌群的变化,为钒毒性作用机理及防治提供新思路。方法 以雄性 C57BL/6J 小鼠为研究对象,随机分为对照组、模型组和 3 个 PPE 剂量组,每组 10 只。偏钒酸钠溶液腹腔注射染毒(3 mg/kg, 1 次 /2 d)造模,按照 100、200 和 400 mg/kg,每 2 d 腹腔注射 1 次 PPE,对照组腹腔注射生理盐水,于 12 周末采集小鼠粪便提取肠道细菌基因组 16S rDNA 进行扩增和测序,基于单因素方差分析和 SNK (Student-Newman-Keuls)检验进行统计学分析。结果 长期钒暴露导致小鼠肠道细菌丰度降低,OTU 数减少 ($P < 0.05$), α 多样性 Shannon、Simpson、ACE 和 Chao1 指数均显著下降 ($P < 0.05$), β 多样性的主坐标分析 (PCoA)图和非度量多维尺度 (NMDS)图显著区分,放线菌门(Actinobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia)和阿克曼菌科(Akkermansia)相对丰度显著升高($P < 0.05$),瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)相对丰度显著下降($P < 0.05$)。而低、中剂量的 PPE 可一定程度恢复由钒暴露导致的肠道菌群丰度降低和多样性减少($P < 0.05$),使受影响的特征性菌群丰度回归至正常水平($P < 0.05$)。结论 钒暴露可导致小鼠肠道菌群的丰度下降和多样性降低,而低剂量和中剂量的 PPE 干预可以有效改善钒暴露所导致的小鼠肠道菌群紊乱。

关键词:石榴皮提取物;钒;肠道菌群

中图分类号:R99;R574 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)07-1229-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202411276

Impact of pomegranate peel extract on the gut microbiota of vanadium-exposed mice

ZHOU Chi-fei, WANG Qin, FENG Guo-wen, ZHANG Zun-zhen, ZHANG Qin

West China School of Public Health, Sichuan University (West China Fourth Hospital), Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To explore the alterations in gut microbiota following the oral administration of pomegranate peel extract (PPE) in vanadium-exposed mice, providing new insights into the mechanisms of vanadium toxicity and its prevention and treatment. **Methods** Male C57BL/6J mice were used as subjects and randomly divided into a control group, a model group, and three PPE dosage groups, with 10 mice in each group. Mice were administered sodium metavanadate solution via intraperitoneal injection (3 mg/kg, once every 2 days) for modeling, and PPE was injected intraperitoneally at doses of 100, 200, and 400 mg/kg every 2 days. The control group received physiological saline. At the end of 12 weeks, fecal samples were collected to extract gut bacterial genomic DNA for amplification and sequencing of the 16S rDNA. Statistical analysis was conducted using one-way ANOVA and the SNK (Student-Newman-Keuls) test. **Results** Long-term vanadium exposure resulted in a decrease in gut bacterial abundance, with a reduction in OTU numbers ($P < 0.05$). The α -diversity indices, including Shannon, Simpson, ACE, and Chao1, significantly decreased ($P < 0.05$). The β -diversity analysis, represented by PCoA and NMDS plots, showed significant differentiation. The relative abundances of *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, and *Akkermansia* significantly increased ($P < 0.05$), while the relative abundance of *Ruminococcaceae* significantly decreased ($P < 0.05$). However, low and medium doses of PPE were able to partially restore the reduction in gut microbiota abundance and diversity caused by vanadium exposure ($P < 0.05$), bringing the abundance of affected characteristic bacterial groups back to normal levels ($P < 0.05$). **Conclusion** Vanadium exposure leads to a decrease in the abundance and diversity of gut microbiota in mice, while low and medium doses of PPE intervention can effectively improve the gut microbiota disorder induced by vanadium exposure.

Keywords: Pomegranate peel extract; Vanadium; Gut microbiota

钒(vanadium, V)是一种环境中广泛存在的过渡

金属,常用于制造钢合金、玻璃、颜料和油漆等。2023年,我国钒产量约为 15.4 万吨,稳居全球钒资源的生产、消费和出口之首^[1]。然而,钒也被认为是对人类具有潜在危害的过渡金属,可能导致中枢神经系统氧化损伤。研究表明,钒暴露与神经行为缺陷具有流行病

基金项目:攀枝花市科技局项目(2015CY-S-26)

作者简介:周驰斐(1998—),男,硕士在读,研究方向:劳动卫生与环境
卫生学

通信作者:张勤, E-mail: zhang_q@scu.edu.cn

学关联,长期暴露于钒可能导致认知缺陷、神经行为功能改变以及空间学习能力受损^[2]。小鼠实验模型结果表明,钒可影响血脑屏障,损伤神经元和神经胶质细胞,从而导致空间记忆能力退化^[3]。

肠道菌群与大脑之间存在双向相互作用,称为肠-脑轴。近年来,肠-脑轴作为调节大脑健康的潜在治疗靶点备受关注。有研究提示,干预肠道菌群分布生态可影响神经系统^[4]。此外,大量研究一致证明,益生菌通过增强肠道屏障和血脑屏障的完整性改善肠道炎症,有助于神经退行性疾病中神经递质系统的恢复^[5]。

石榴皮(pomegranate peel, PP)因缺乏食用价值而常被丢弃。然而,研究显示,石榴皮提取物(pomegranate peel extract, PPE)富含大量多酚物质,具有抗炎、抗癌、抗菌和心血管保护功能^[6-7]。PPE 不仅能提升高脂血症小鼠抗氧化功能,降低血脂水平^[8],而且在缓解慢性溃疡性结肠炎、改善小鼠细菌性肠炎和减轻大肠湿热证模型小鼠的肠道炎症反应等方面效果显著^[9-11]。有学者利用粪便微生物群移植发现,PPE 通过影响肠道微生物群可在一定程度上降低实验性自身免疫性脑脊髓炎的严重程度^[12]。

本课题组的前期研究提示,腹腔注射 PPE 的小鼠表现出拮抗钒神经毒性的保护效果^[13],但具体机制尚不明确,肠道菌群可能是其中一个重要因素,但相关研究尚待深入探讨。本文旨在研究长期钒暴露对小鼠肠道菌群的影响,以及 PPE 对钒暴露小鼠肠道菌群的干预效果,从而为进一步研究钒神经毒性的作用机制及 PPE 是否通过调节肠道菌群发挥保护作用提供新的视角。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器 偏钒酸钠(NaVO_3 , 北京索莱宝科技有限公司);石榴皮来源于攀西青皮石榴干燥果皮;Illumina Novaseq 6000 平台(美国 Illumina);粪便基因组 DNA 提取试剂盒(天根生化)。

1.2 实验动物 选择体重(20 ± 2)g 的 C57BL/6J 雄性小鼠 50 只[生产许可证:SCXK9(京)2019-0009,北京维通利华实验动物技术有限公司],适应性喂养一周,湿度 40%~60%,温度 23~27℃,期间可自由进食和饮水,随后根据实验方案进行分组。本实验符合实验动物伦理学规定,经四川大学华西医学中心伦理学委员会批准(批准编号:K2021005)。

1.3 实验方法

1.3.1 PPE 的制备 青皮石榴(产地:攀枝花)经水清洗干净后,剥取果皮,烘干粉碎并过滤,获得 PPE。PPE 经冷冻干燥,-20℃条件下进行储存。

1.3.2 实验动物造模及干预 小鼠随机分为对照组

(C)、模型组(M)、PPE 低剂量组(PPEL)、PPE 中剂量组(PPEM)和 PPE 高剂量组(PPEH),每组 10 只。按照 3 mg/(kg·bw)偏钒酸钠溶液每 2 d 1 次腹腔注射造模,PPE 各剂量组腹腔注射 PPE 干预(100、200 和 400 mg/(kg·bw),1 次/2 d),对照组腹腔注射生理盐水,造模与干预同时进行,共计 12 周。

1.3.3 DNA 提取和肠道菌群 16S rDNA 测序 12 周末,每组随机取 5 只小鼠,按照粪便基因组 DNA 提取试剂盒的实验步骤提取 16S rDNA,经 PCR 扩增并质控后测序(Illumina Novaseq 6000)。剩余小鼠完成神经行为测试。对序列进行操作分类单元(operational taxonomic units, OTU)聚类,选择 97.0%相似性水平。香农指数(Shannon-Wiener Index)曲线和稀释曲线(rarefaction curve)评估结果的可靠性。

1.3.4 肠道菌群多样性分析 α -多样性主要通过 Shannon 指数、Simpson 指数、ACE 指数和 Chao1 指数来反映菌群的丰度和多样性。 β -多样性则用于评估不同样品或群体间细菌群落组成及其差异,使用基于非加权 Jaccard 的样本相似度主坐标分析(principal co-ordinates analysis, PCoA)、非度量多维尺度(non-metric multidimensional scaling, NMDS)、UPGMA 聚类树及样本相似度热图来展示 β -多样性。在 PCoA、NMDS 和 UPGMA 聚类图上,相似成分的样本会接近聚集。热图中的每个格子表示水平与垂直轴所对应的两个样本之间的成分差异,颜色从蓝色渐变到红色,表示从小到大的成分差异。通过线性判别分析[linear discriminant analysis (LDA) effect size, LEfSe],进一步识别组间的差异物种。

1.4 统计分析 R4.4.1 软件进行数据处理和统计分析。正态分布的连续变量用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较选用 Student-Newman-Keuls(SNK)法,双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 体重变化 实验分组后,各组小鼠体重差异无统计学($F=1.025, P=0.421$)。自第 1 周末开始,各组小鼠体重之间出现显著不同,差异有统计学意义($F=3.525, P=0.003$),见图 1。至 12 周末,各组小鼠体重均有所增加,且增幅存在差异。

2.2 PPE 对钒暴露小鼠肠道菌群 OTU 数的影响 图 2A 是每组($n=5$)小鼠肠道菌群 OTU 数的平均数反映了各组小鼠肠道菌群的分布情况。与对照组相比,模型组小鼠 OTU 数显著减少,而 PPE 各剂量组 OTU 数都高于模型组,其中低剂量组效果最好,高剂量组效果最差。图 2B 是各组小鼠肠道菌群 OTU 分布

的花瓣图,可以直观的展示出每组小鼠与其他小鼠共有和独享的 OTU 数,表明各组小鼠中 OTU 组成的相似性以及特异性。5 组样本共检出 493 个 OTU,对照组、模型组、PPE 各剂量组的 OTU 总数分别为 413、389、422、432、388。对照组与模型组有 370 个相同的 OTU,对照组与 PPE 低、中、高剂量组共有的 OTU 数分别为 402、401、371。与空白组相比,模型组 OTU 总数减少,PPE 干预后 OTU 数均有所增加,但 PPE 高剂量组增加幅度较小。该结果表明,与对照组及 PPE 低、中剂量组相比,模型组和 PPE 高剂量组小鼠的肠道菌群结构存在显著差异。

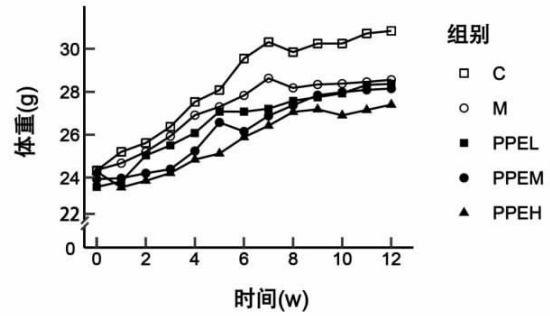
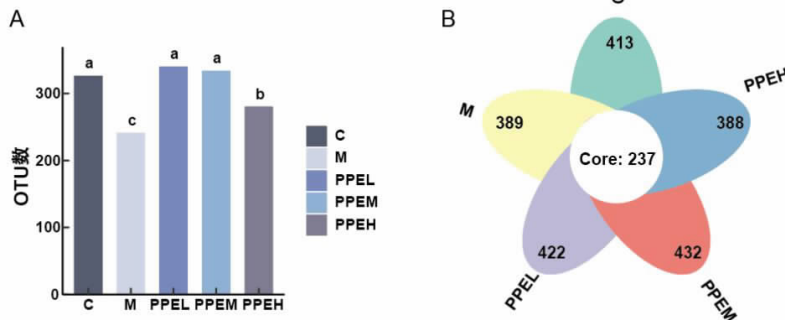


图 1 PPE 对染钒小鼠体重的影响
Figure 1 Effect of PPE on body weight of vanadium-stained mice



注:图 A 为 OTU 数柱状图;图 B 为花瓣图;同一图中标相同字母表示组间差异不显著($P>0.05$),标不同字母表示差异显著($P<0.05$)。

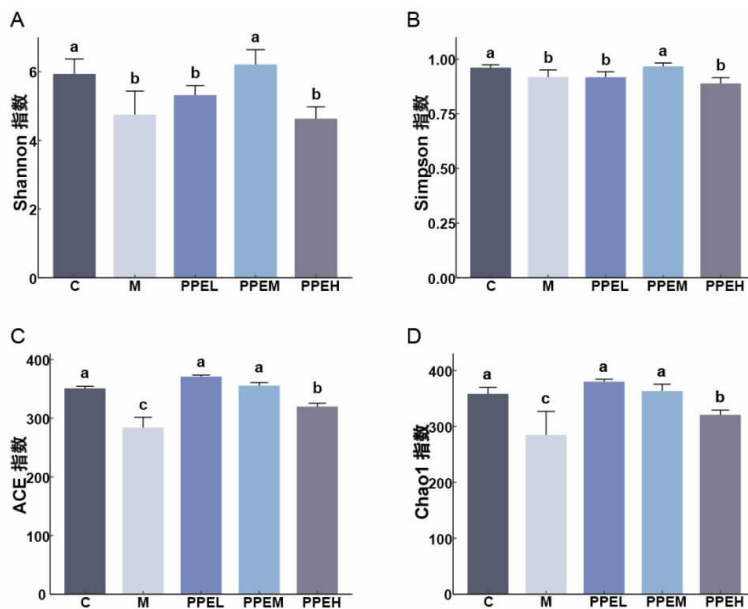
图 2 PPE 对钒暴露小鼠肠道菌群 OTU 数的影响

Figure 2 Effect of PPE on the OTU number of vanadium-stained mice intestinal flora

2.3 PPE 对钒暴露小鼠肠道菌群 α -多样性的影响

通过分析 Shannon 和 Simpson 多样性指数,观察到模型组小鼠的肠道菌群物种多样性与对照组相比显著下降($P<0.05$),而 PPE 中剂量组的干预显著恢复了小鼠肠道菌群的物种多样性($P<0.05$)。进一步分析,利用 ACE 和 Chao1 指数评估物种丰富度,显示模

型组小鼠肠道菌群的物种丰富度较对照组显著减少($P<0.05$)。PPE 低、中、高剂量干预均有效地提升了小鼠肠道菌群的物种丰富度($P<0.05$),其中以 PPE 低、中剂量组干预效果最优,小鼠肠道菌群的物种丰富度恢复至空白组水平($P<0.05$),见图 3。



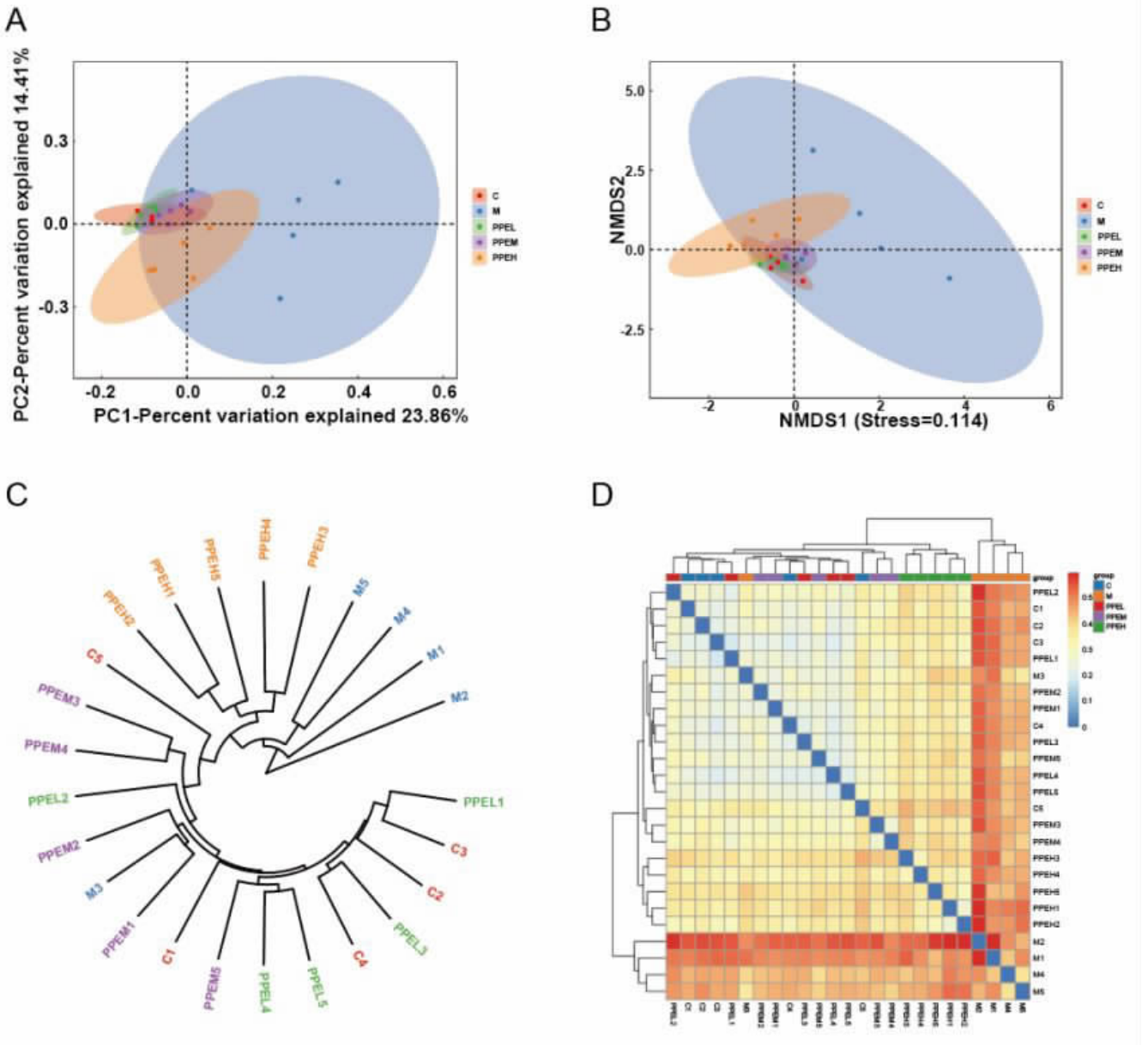
注:图 A 为 Shannon 指数;图 B 为 Simpson 指数;图 C 为 ACE 指数;图 D 为 Chao1 指数;同一图中标相同字母表示组间差异不显著($P>0.05$),标不同字母表示差异显著($P<0.05$)。

图 3 PPE 对钒暴露小鼠肠道菌群 α -多样性的影响

Figure 3 Effect of PPE on α -diversity of intestinal flora in vanadium-stained mice

2.4 染钒小鼠肠道菌群 β 多样性的影响 肠道菌群 β 多样性分布结果如图 4A 所示,对照组及 PPE 低剂量和中剂量组的组间距离及组内距离较近,提示该组别肠道菌群组成具有较高的相似性。相反,模型组和 PPE 高剂量组的组间距离和组内距离较远,提示

这些组别的肠道菌群组成存在显著差异。NMDS、UPGMA 聚类树和样本相似度热图结果与 PCoA 主坐标分析结果一致,见图 4B~4D,再次表明染钒模型组与对照组肠道菌群组成不同,低剂量和中剂量 PPE 干预改善了钒暴露小鼠的肠道菌群组成。



注:图 A 为主坐标分析(PCoA);图 B 为非度量多维尺度分析(NMDS);图 C 为 UPGMA 聚类树;图 D 为样本相似度热图。

图 4 PPE 对染钒小鼠肠道菌群 β 多样性的影响

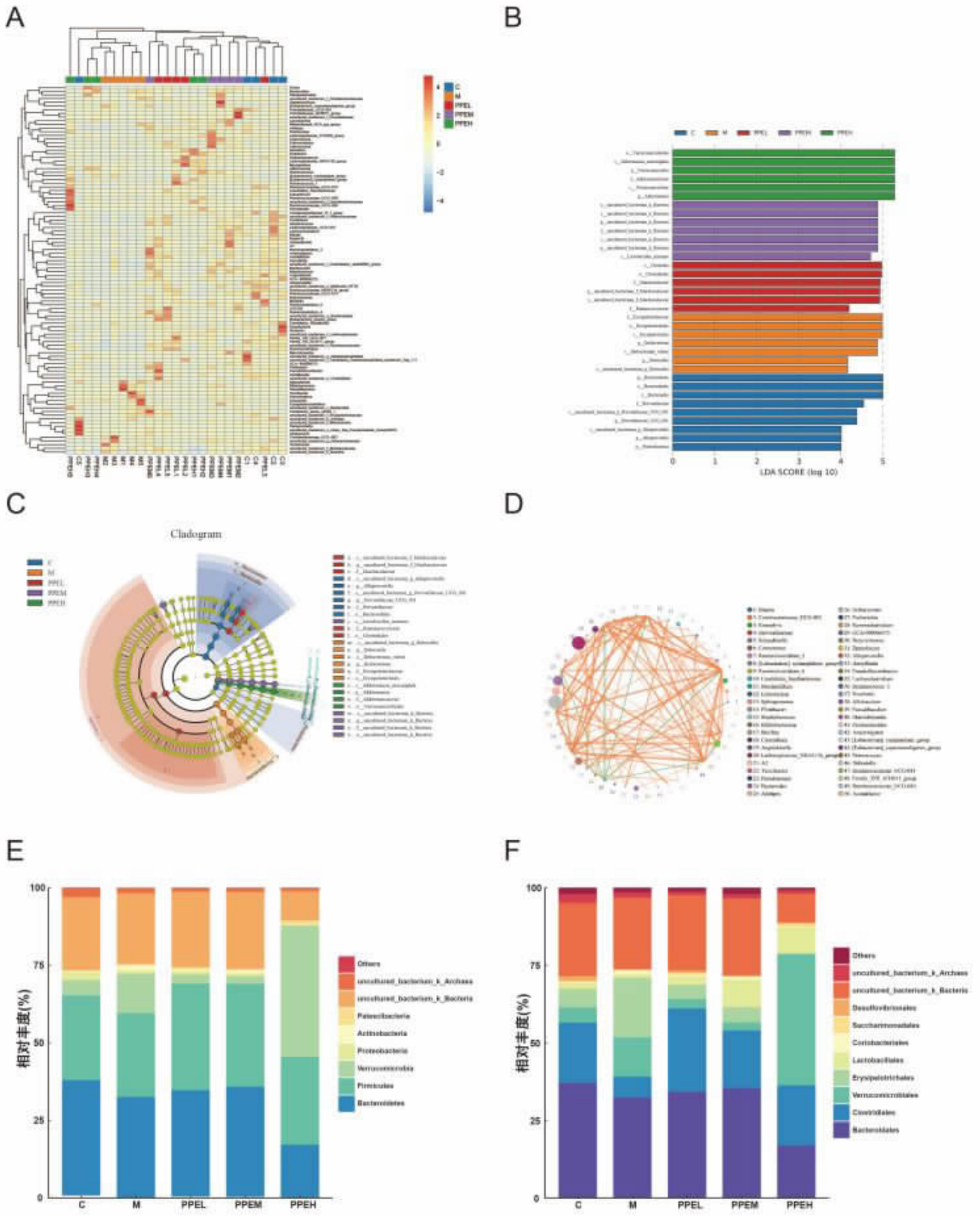
Figure 4 Effect of PPE on the β -diversity of intestinal flora in vanadium-stained mice

2.5 菌群差异性分析 属水平的群落热图显示,5 个组别具有不同类型的优势属,见图 5A。线性判别分析中的 LDA 值分布柱状图结果显示,在模型组中,丹毒杆菌科(Erysipelotrichaceae)相对丰度较高,而梭菌目(Clostridiales)是 PPEL 组的优势菌;鼠乳杆菌属(Lactobacillus_murinus)是 PPEM 组的优势菌;疣微菌目(Verrucomicrobiales)、阿克曼氏粘附菌(Akkermansia muciniphila)是 PPEH 组的优势菌,见图

5B。LEfSe 进化分支图显示,空白组小鼠普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)的拟普雷沃氏菌属(Alloprevotella)、Prevotellaceae_UCG_001 属水平相对较高,而腐胃菌科(Muribaculaceae)、疣微菌科(Ruminococcaceae)、梭菌目(Clostridiales)在 PPEL 组小鼠中发挥了关键作用,见图 5C。在属水平上不同微生物组的关联网显示了三组潜在生物标志物之间的相关性,见图 5D。菌群组成方面,从门水平看,各组

的优势菌群分别为拟杆菌门(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes)、uncultured_k_Bacteria、疣微菌门(Verrucomicrobia),占 93.2%~97.2%。从目水平看,各

组的优势菌群分别为拟杆菌目、梭菌目、丹毒杆菌目、疣微菌目,见图 5E~5F。



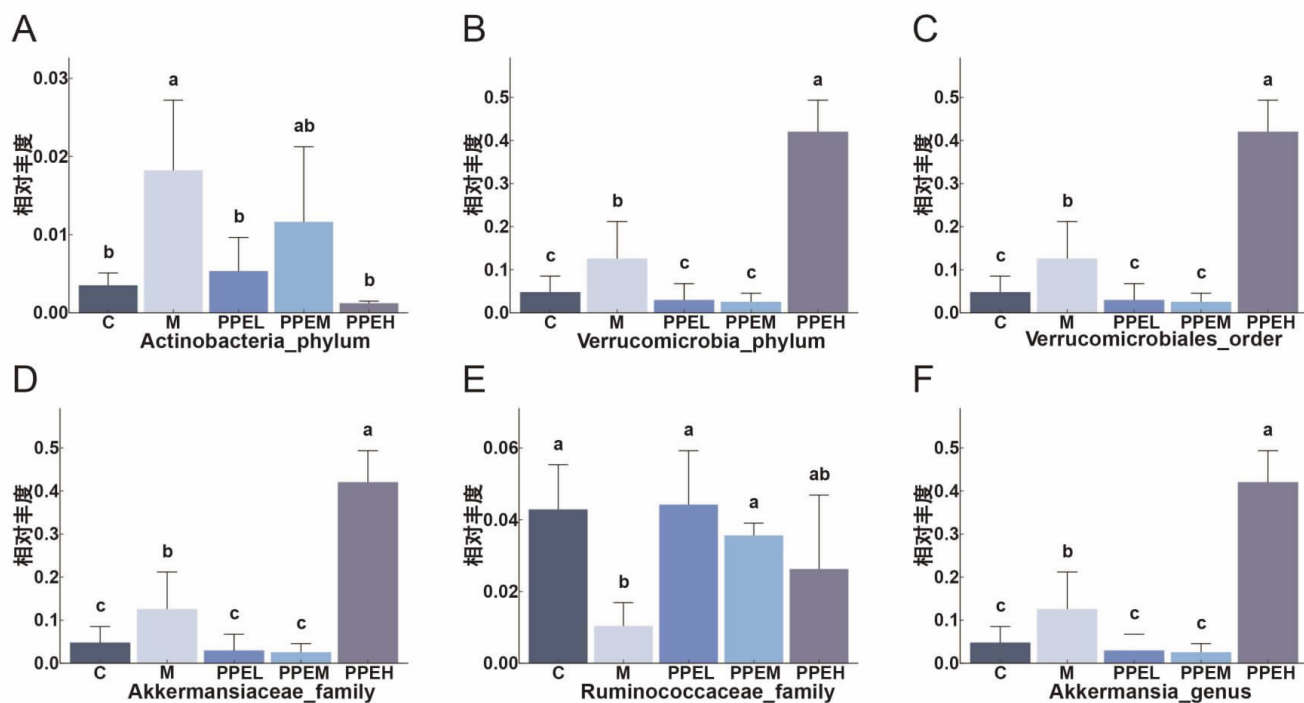
注:图 A 属水平群落热图;图 B LDA 值分布柱状图;图 C LEfSe 进化分支图;图 D 属水平微生物组关联网络;图 E 门水平菌群相对丰度;图 F 目水平菌群相对丰度。

图 5 染钒小鼠肠道菌群相对丰度

Figure 5 Relative abundance of intestinal flora in vanadium-stained mice

2.6 特征肠道菌群分析 与对照组相比,模型组的小鼠放线菌门(Actinobacteria)相对丰度明显增加。PPE 干预后,肠道放线菌门水平恢复至接近空白组的水平,见图 6A;且模型组的疣微菌门相对丰度也略上升,而经过低和中剂量的 PPE 干预后,疣微菌门的丰度恢复至空白组的水平。然而,PPE 高剂量组的小鼠肠道菌群在疣微菌门的相对丰度上与其他组之间存

在显著差异,表现出明显的增高,见图 6B。疣微菌目和疣微菌门的表现一致,见图 6C。从科水平看,模型组小鼠阿克曼菌科显著升高,PPE 低、中剂量干预后恢复至正常水平,而 PPE 高剂量组却升高较大,见图 6D;模型组小鼠瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)显著降低,PPE 各剂量干预后,恢复至正常水平,见图 6E,阿克曼菌在属水平上和科水平表现一致,见图 6F。



注:图 A 放线菌门;图 B 疣微菌门;图 C 疣微菌目;图 D 阿克曼菌科;图 E 瘤胃球菌科;图 F 阿克曼菌属;同一图中标相同字母表示组间差异不显著($P>0.05$),标不同字母表示差异显著($P<0.05$)。

图 6 特征性肠道菌群在不同处理组的表达

Figure 6 The expression of characteristic intestinal flora in different treatment groups

3 讨论

钒通过呼吸道或消化道进入人体,被抗氧化还原系统氧化为氧钒基,可诱导中枢神经系统不同结构的细胞学、超微结构和功能改变,同时也可能损伤血脑屏障,提高氧化应激水平,进而导致一系列神经毒性表现^[3]。清除钒暴露产生的自由基一度被认为是植物提取物拮抗钒神经毒性的可能作用机制^[14]。

近年来,随着对肠道菌群研究的深入,肠-脑轴逐渐进入人们的视线。肠-脑轴传入信号受肠道内微生物群落的影响,这些微生物与宿主神经内分泌系统之间存在复杂的相互作用。菌群衍生的代谢物可以影响神经递质、神经激素、抗炎细胞因子等神经活性化合物的产生,从而调节神经元功能,最终改变宿主行为。实验表明,肠道菌群失调还可以影响小鼠大脑发育,影响杏仁核、海马体和髓鞘的发育过程^[15]。本课题组前期研究发现,PPE 具有拮抗钒神经毒性的潜在作用^[13]。本次研究旨在进一步探讨这一作用是否通

过肠-脑轴实现,采用 16S rDNA 分析钒对肠道菌群的影响,并评估 PPE 干预是否能够恢复肠道菌群的平衡。

体重作为生长发育的指标,研究发现染钒小鼠的体重低于对照组,而在 PPE 干预后,更高剂量组的小鼠体重进一步降低,这可能与石榴皮中多糖抑制食欲基因表达、减少饥饿感和能量摄入有关^[16]。测序覆盖度(coverage)指数均接近 1,稀释曲线和香农指数曲线随测序深度的增加趋于平稳,验证了结果的高置信度。多种分析方法的应用显示,空白组、模型组和 PPE 干预组在 OTU 数、物种多样性、物种丰富度及肠道菌群组成等多个维度上存在显著差异。研究结果表明,长期钒暴露会降低小鼠肠道菌群的丰富度和多样性,之前的一项人群队列研究也报道了钒与肠道菌群 α -多样性指数之间的负相关关系^[17]。

目前关于钒对肠道菌群影响的研究缺乏。本研究发现,在门水平上,染钒小鼠的放线菌门和疣微菌门丰度显著升高($P<0.05$),而 PPE 干预后,这些丰度

降至与空白组相同的水平。在另一项小鼠饲养实验中,石榴皮瓤提取物灌胃组小鼠盲肠中的放线菌门丰度显著下降,与本实验结果一致^[18]。在科水平上,钒染毒导致小鼠肠道菌群中阿克曼菌科丰度增加,而瘤胃球菌科丰度降低($P < 0.05$),PPE 的低、中剂量干预能够将其丰度恢复至对照组水平。PPE 显著提高了瘤胃球菌科的相对比例,这一现象与之前文献中的报道相符,可能与石榴多酚在肠道中的代谢有关^[19]。

在诸多肠道菌群的变化中,疣微菌门的变化值得注目,疣微菌目的阿克曼菌是发生显著变化的细菌种类。有研究表明,阿克曼菌的丰度与啮齿动物和人类的体重存在显著负相关关系^[20],这可能也是小鼠体重降低的原因之一。此外,一些研究发现,帕金森病患者和动物模型肠道微生物群中阿克曼菌的丰度显著增加,提示阿克曼菌可能在帕金森病等神经性疾病中具有重要作用^[21-22]。在本研究中,低、中剂量的 PPE 干预使染钒小鼠肠道菌群中的阿克曼菌丰度恢复至对照组水平,而在 PPE 高剂量组中,阿克曼菌的丰度显著提高。这一现象与另一项研究中有关番石榴结合态多酚对小鼠肠道菌群结构的观察相一致,低浓度结合态多酚处理下阿克曼菌的相对丰度降低 7.66%,而高浓度组则提高了 38.41%^[23]。在关于安石榴昔的实验中,低剂量组的阿克曼菌变化不明显,而在 25 mg/kg 组中,阿克曼菌的丰度增长了近 63 倍^[24]。PPE 对阿克曼菌属生长的低浓度抑制和高浓度促进现象可能与石榴中的鞣花酸相关,有研究表明在培养液中添加 10 μM 鞣花酸对阿克曼菌生长没有显著影响,而添加 0.18 mg/ml 和 0.28 mg/ml 的石榴提取物则能显著抑制其生长^[25]。因此,通过设置更详细的浓度梯度变化来探讨 PPE 中各化学成分对阿克曼菌丰度的影响,可能是一个值得关注的方向。

在钒染毒后,放线菌门、疣微菌门、疣微菌目、阿克曼菌科、瘤胃球菌科以及阿克曼菌属均发生显著变化($P < 0.05$),而 PPE 的低、中剂量能够将其丰度恢复至正常水平,从而推测 PPE 可能通过调节钒暴露小鼠的肠道菌群失调来改善中枢神经组织的损伤。这可能是 PPE 拮抗钒神经毒性的一个重要机制。

越来越多的研究尝试通过改变肠道菌群治疗神经系统疾病,例如,利用拟杆菌改善焦虑样行为和交流障碍,通过乳酸菌治疗小鼠亲社会行为等^[26]。在高脂饮食大鼠的肠道菌群中,厚壁菌门和拟杆菌门的丰度显著升高,而 PPE 能增加结肠中有益细菌的丰度,从而使肠道微生物群的失衡正常化。这与本实验中 PPE 恢复菌群平衡的结果相一致^[27]。

本研究创新性地探讨了钒暴露小鼠在通过消化道摄入 PPE 后肠道菌群的变化,并进行了细致的菌

群多样性和差异性分析,识别出显著变化的肠道菌群类别,进而为钒毒性作用机理及防治提供新思路。然而,本研究的局限性在于仅宏观分析了肠道菌群多样性指标,未能探讨肠道菌群与钒神经毒性行为表现之间的深入关联。PPE 通过肠-脑轴实现的具体机制尚不明确,未来可设计更为严谨的粪便微生物群移植实验以揭示这一机制。

综上所述,本实验结果表明,长期钒暴露导致小鼠肠道菌群的丰度和多样性降低,低、中剂量 PPE 干预可改善长期钒暴露引起的小鼠肠道菌群失调,使菌群结构恢复至正常水平,显示出 PPE 在调节肠道菌群方面的潜力。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] 丁瑞锋,冯士超,秦子然. 2023 年我国钒行业市场分析 & 展望[J]. 冶金管理,2024,(3):27-31.
Ding RF, Feng SC, Qin ZR. Market analysis and prospect of vanadium industry in China in 2023[J]. China Steel Focus, 2024, (3): 27-31.(In Chinese)
- [2] Sun LP, Wang KY, Li Y, et al. Vanadium exposure-induced striatal learning and memory alterations in rats [J]. NeuroToxicology, 2017, 62: 124-129.
- [3] Rojas-Lemus M, López-Valdez N, Bizarro-Nevares P, et al. Toxic effects of inhaled Vanadium attached to particulate matter: a literature review[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(16): 8457.
- [4] Morais LH, Schreiber HLT, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders [J]. Nature Reviews Microbiology, 2021, 19(4): 241-255.
- [5] Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 37.
- [6] Saparbekova AA, Kantureyeva GO, Kudasova DE, et al. Potential of phenolic compounds from pomegranate (*Punica granatum* L.) by-product with significant antioxidant and therapeutic effects: A narrative review[J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2023, 30(2): 103553.
- [7] Mo Y, Ma J, Gao W, et al. Pomegranate peel as a source of bioactive compounds: a mini review on their physiological functions [J]. Front Nutr, 2022, 9: 887113.
- [8] 李云峰,郭长江,杨继军,等. 石榴皮提取物对高脂血症小鼠抗氧化功能和脂质代谢的影响 [J]. 营养学报,2005,27(6): 483-486.
Li YF, Guo CJ, Yang JJ, et al. Effects of pomegranate peel extracts on antioxidant capacity and lipid metabolism in hyperlipidemic mice[J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2005, 27(6): 483-486.(In Chinese)
- [9] 连军,丁玮,孙建新,等. 石榴皮水提物治疗溃疡性结肠炎模型大鼠的实验研究[J]. 药学服务与研究,2009,9(2):107-110.
Lian J, Ding W, Sun JX, et al. Experimental study of aqueous extract of pericarpium granati for treating ulcerative colitis of rats [J]. Pharmaceutical Care and Research, 2009, 9 (2): 107-110. (In

- among adolescents [J]. JAMA Netw. Open, 2024, 7 (6): e2415406–e2415406.
- [19] Ha C, Ng ZJ, Cipriano C. Understanding students' emotion regulation strategy selection using network analysis approach[J]. Personality and Individual Differences, 2025, 233: 112913.
- [20] Duncan-Plummer T, Hasking P, Tonta K, et al. Cognitive-emotional networks in students with and without a history of non-suicidal self-injury[J]. Journal of Affective Disorders, 2023, 329: 394–403.
- [21] Yan WJ, Huang HY, Ruan QN, et al. The functional heterogeneity of non-suicidal self-injury: insights from latent profile analysis [J]. BMC Psychiatry, 2024, 24(1): 948.

收稿日期:2024-10-12

(上接第 1234 页)

- Chinese)
- [10] 黄淑芸,许萍,洪宗元,等. 安石榴苷改善小鼠细菌性肠炎及调节肠道菌群的实验研究[J]. 中草药,2022,53(10):3044–3052.
- Huang SY, Xu P, Hong ZY, et al. Experimental study on improvement of bacterial enteritis and regulation of intestinal flora in mice by punicalagin[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2022, 53(10): 3044–3052.(In Chinese)
- [11] 冯贵仁. 石榴皮对大肠湿热证模型小鼠 IL-1 β 、IL-6 及 sIgA 等影响的实验研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2010.
- Feng GR. Study the effects of IL-1 β 、IL-6 and sIgA on the mice model of traditional medical large intestine damp-heat syndrome treated with Granatum [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2010.(In Chinese)
- [12] Lu XY, Han B, Deng X, et al. Pomegranate peel extract ameliorates the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis via modulation of gut microbiota [J]. Gut Microbes, 2020, 12 (1): 1857515.
- [13] 王勤,李顺品,丰国文,等. 石榴皮提取物对偏钒酸钠染毒小鼠海马区的影响作用初探 [J]. 现代预防医学,2021,48(21): 3950–3954.
- Wang Q, Li SP, Feng GW, et al. Effect of pomegranate peel extracts on hippocampal zone of mice exposed to Sodium metavanadate[J]. Modern Preventive Medicine, 2021, 48(21): 3950–3954.(In Chinese)
- [14] Zwolak I. Protective effects of dietary antioxidants against Vanadium-Induced toxicity: a review [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020: 1490316.
- [15] Awe T, Fasawe A, Sawe C, et al. The modulatory role of gut microbiota on host behavior: exploring the interaction between the brain-gut axis and the neuroendocrine system [J]. AIMS Neuroscience, 2024, 11(1): 49–62.
- [16] 张义圆. 石榴皮多糖调节非酒精性脂肪肝小鼠肠道菌群的作用[D]. 成都:成都大学,2024.
- Zhang YY. Effect of pomegranate peel polysaccharide on intestinal flora in mice with nonalcoholic fatty liver disease [D]. Chengdu: Chengdu University, 2024.(In Chinese)
- [17] Zhang YQ, Chen T, Zhang YY, et al. Contribution of trace element exposure to gestational diabetes mellitus through disturbing the gut microbiome[J]. Environment International, 2021, 153: 106520.
- [18] 黄新新,朱静,李璇玥,等. 灌喂石榴皮提取物对小鼠盲肠菌群结构及多样性的影响[J]. 饲料工业,2021,42(3):25–31.
- Huang XX, Zhu J, Li XY, et al. Effects of pomegranate skin extract on the structure and diversity of mouse cecum microbiota [J]. Feed Industry, 2021, 42(3): 25–31.(In Chinese)
- [19] Shi H, Yang J, Li J. Pomegranate peel polyphenols interaction with intestinal flora and its metabolic transformation [J]. Xenobiotica, 2022, 52(5): 442–452.
- [20] Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110 (22): 9066–9071.
- [21] Lai F, Jiang R, Xie WJ, et al. Intestinal pathology and gut microbiota alterations in a methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease [J]. Neurochemical Research, 2018, 43(10): 1986–1999.
- [22] Khedr EM, Ali AM, Deaf E, et al. Gut microbiota in Parkinson's disease patients: hospital-based study [J]. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 2021, 57(1): 153.
- [23] 谢甜,孙琳,范伟,等. 番石榴结合态多酚对小鼠肠道菌群结构及多样性的影响研究[J]. 核农学报,2021,35(11):2589–2597.
- Xie T, Sun L, Fan W, et al. Effect of bound polyphenols in psidium guajava on mice intestinal flora structure and diversity [J]. Journal of Nuclear Agricultural Sciences, 2021, 35 (11): 2589–2597. (In Chinese)
- [24] 杨成武. 基于肠道菌群-肠-脑轴的安石榴苷改善 AD 模型小鼠认知功能的实验研究[D]. 黄山:皖南医学院,2021.
- Yang CW. Experimental Study on Improving Cognitive Function of AD Model Mice by Punicalagin Based on the Gut Microbiota-gut-brain axis [D]. Huangshan: WanNan Medical College, 2021.(In Chinese)
- [25] Henning SM, Summanen PH, Lee RP, et al. Pomegranate ellagitannins stimulate the growth of Akkermansia muciniphila in vivo[J]. Anaerobe, 2017, 43: 56–60.
- [26] Awe T, Fasawe A, Sawe C, et al. The modulatory role of gut microbiota on host behavior:exploring the interaction between the brain-gut axis and the neuroendocrine system [J]. AIMS Neurosci, 2024, 11(1): 49–62.
- [27] Zhao RQ, Long XY, Yang JQ, et al. Pomegranate peel polyphenols reduce chronic low-grade inflammatory responses by modulating gut microbiota and decreasing colonic tissue damage in rats fed a high-fat diet[J]. Food & Function, 2019, 10(12): 8273–8285.

收稿日期:2024-11-15