

冠突散囊菌发酵液对高脂饮食大鼠肥胖和肠道菌群的影响

寇 静,史琳娜*,吕瑞华,马添翼,环 诚

陕西中医药大学,咸阳 712046

摘要:本研究旨在探究冠突散囊菌发酵液对肥胖大鼠脂质代谢和肠道菌群紊乱的影响,为其开发利用提供科学依据。SD 大鼠被随机分为正常组、模型组和冠突散囊菌发酵液干预的低、中、高剂量组,以及血脂康阳性对照组。通过高脂喂养建立食源性肥胖大鼠模型,正常组和模型组给予无菌水灌胃,各剂量组灌胃不同剂量冠突散囊菌发酵液。实验为期 8 周,末次给药后收集粪便和血清,用于肠道菌群分析和相关生化指标测定,并摘取肝脏进行病理学观察。结果显示,模型组大鼠体质量和 Lee's 指数显著增加,血脂发生异常,肠道菌群多样性显著降低。冠突散囊菌发酵液显著降低了肥胖大鼠血清中总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇的含量,提高了高密度脂蛋白胆固醇的含量。测序结果亦显示,冠突散囊菌发酵液显著提高大鼠肠道菌群的多样性,上调瘤胃球菌 NK4A214_group、UCG-005、Christensenellaceae_R-7_group 等菌群的丰度,下调拟杆菌属 *Bacteroides* 和 *Turcibacter* 的丰度。LefSe 分析还显示,冠突散囊菌发酵液可显著增加大鼠肠道中乳酸菌 *Lactobacillus* 丰度,提高肠道的防御功能。综上所述,冠突散囊菌发酵液能够有效改善高脂饮食肥胖大鼠的脂代谢及肠道菌群紊乱。

关键词:冠突散囊菌;发酵;肥胖;肠道菌群;菌群分析

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2024)4-0660-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.4.013

Effects of fermentation broth of *Eurotium cristatum* on obesity and intestinal flora in high-fat diet rats

KOU Jing, SHI Lin-na*, LYU Rui-hua, MA Tian-yi, HUAN Cheng

Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: This study aimed to investigate the effects of the fermentation broth of *Eurotium cristatum* on lipid metabolism and intestinal flora disorder in obese rats and provide the scientific basis for its development and utilization. Healthy SD rats were randomly divided into normal group, model group, low-dose, medium-dose and high-dose groups and Xuezhikang positive control group. The model of food-borne obese rats was established by high-fat feeding. The normal and model groups were gavaged with sterile water, and the intervention groups were gavaged with the fermentation broth of *Eurotium cristatum*. The experiment lasted for eight weeks and the body weight of the rats was measured and recorded weekly. After the last administration, feces and serum were collected for intestinal flora analysis and related biochemical indexes, and liver was extracted for pathological observation. The results showed that compared with the normal group, rats in the model group showed significant increases in body mass and Lee's index, abnormalities in blood lipids, significant decreases in the diversity of intestinal flora. The fermentation broth of *Eurotium cristatum* significantly reduced the contents of total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein in serum of obese rats, increased the content of high density lipoprotein. Meanwhile, the sequencing results showed that the fermentation broth of *Eurotium cristatum* significantly increased the diversity of intestinal flora of rats, up-regulate the abundance of *Ruminococcus* NK4A214_group, UCG_005, Christensenellaceae_R-7_group, and down-regulate the abundance of *Bacteroides* and *Turcibacter*. LefSe analysis also showed that the fermentation broth of *Eurotium cristatum* could significantly increase the abundance of *Lactobacillus* and improve the intestinal defense function in rats. In conclusion, the fermentation broth of *Eurotium cristatum* could effectively improve lipid metabolism and intestinal flora disorder in obese rats with high-fat

diet.

Key words: *Eurotium cristatum*; fermentation; obesity; gut microflora; microbiota analysis

肥胖是指由于机体能量代谢异常,而导致体内脂肪的过度堆积。高脂高糖饮食已成为当今世界最普遍的饮食模式,高脂高糖成分的过量摄入会导致脂肪蓄积从而形成肥胖,过度肥胖不仅影响人们的心理健康,还可导致如糖尿病、心血管疾病、高血脂、高血压等多种代谢性疾病^[1,2]。肥胖已然成为当前全世界的公共卫生问题,严重威胁着人类健康。肠道菌群是寄居在宿主肠道内的庞大微生物群落,主要功能是维护机体内环境稳态(homeostasis)。研究表明,肠道菌群可以有效调节机体新陈代谢以及能量平衡,对预防肥胖的发生发展也起着至关重要的作用^[3]。

冠突散囊菌(*Eurotium cristatum*)又名“金花菌”,属于子囊菌纲曲霉目曲霉科散囊菌属的一种潜在的益生真菌,是传统茯砖茶“发花”过程中的关键微生物。冠突散囊菌在发酵过程中可产生多种生物活性代谢物,如黄酮、生物碱、哌嗪二酮衍生物和真菌多糖等^[4],具有降脂减肥^[5]、调节肠道菌群^[6]、抑菌^[7]等功效,能有效调节人体新陈代谢。冠突散囊菌被广泛应用于食品和中药材的发酵领域。冠突散囊菌作为安全环保的益生真菌,不仅能改善基质的风味,还具备降胆固醇^[8]、抗氧化^[9]及降血糖^[10]等生物活性。众多研究也表明^[11-13],冠突散囊菌胞内和胞外多糖均可通过调节肠道菌群、改善肠道屏障来增加机体的免疫功能,具有良好的降脂减肥功效。目前关于冠突散囊菌的发酵过程多以固态为主,液态形式较少。本研究拟通过液态培养方法获得冠突散囊菌发酵液。同时,建立食源性肥胖大鼠模型,探究冠突散囊菌发酵液对肥胖大鼠代谢及肠道菌群紊乱的影响。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

SPF级雄性健康SD大鼠,体质量(190 ± 10)g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,许可证号SCXK(京)2019-0008。饲养环境为室温(26 ± 2)℃、相对湿度(50 ± 10)%、12h交替光照。动物实验方案通过陕西中医药大学动物管理和伦理委员会的批准,动物伦理审查备案编号SUCMDL为20220328001。

高脂饲料主要成分:猪油15%、豆油10%、蔗糖

15%、蛋白粉10.5%、纤维素1%、胆固醇2%、基础饲料46.5%。基础饲料购自北京华阜康生物科技股份有限公司。总胆固醇试剂盒(批号A111-1-1)、甘油三酯试剂盒(批号A035)、低密度脂蛋白试剂盒(批号A028)及高密度脂蛋白试剂盒(批号A029)、丙二醛试剂盒(批号A003-1-1)等测定试剂盒均购于南京建成生物科技有限公司。DNA提取试剂盒(E. Z. N. A.® Soil DNA Kit)购自美国Omega Bio-Tek公司。血脂康胶囊(批号8139775,0.3g/粒)购自北大维信生物科技股份有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 冠突散囊菌发酵液制备

孢子悬浮液制备:将实验室前期分离保存的冠突散囊菌株E5-7,接种于PDA培养基中进行活化和二次复苏,在28℃下培养4d后刮取菌丝,转移到盛有100mL无菌水的三角瓶中,280r/min振荡1h后,牛鲍细胞计数板计数,控制孢子浓度为 $5 \times 10^8 \sim 6 \times 10^8$ CFU/mL。

冠突散囊菌发酵液的制备:参照文献^[14],将制备好的孢子悬液按4%接种入100mL M40Y液体培养基,于28℃空气摇床,150r/min连续培养10d。待发酵液呈金黄色,菌丝球发育良好后,结束培养,双层无菌纱布过滤除菌丝,即得冠突散囊菌发酵液原液,作为高剂量组试剂,再将原液用蒸馏水分别稀释为2倍中剂量组发酵液和4倍低剂量组。4℃冰箱贮藏待用。

1.2.2 模型建立

实验大鼠适应性基础喂养1周后,随机分为普通饲料喂养的正常对照组(NC, $n = 8$)、高脂饲料喂养的模型对照组(HFD, $n = 8$)、发酵液低剂量组(TSL, $n = 8$)、发酵液中剂量组(TSM, $n = 8$)和发酵液高剂量组(TSG, $n = 8$),以及阳性对照组(XZK, $n = 8$)。实验为期8周,正常对照组采用普通饲料喂养,模型对照组、剂量组以及阳性对照组采用高脂饲料喂养。干预期间,所有组均可自由进食和饮水,正常对照组和模型对照组灌胃无菌水5mL/kg,1次/d,各剂量组灌胃相应剂量冠突散囊菌发酵液5mL/kg,1次/d,将血脂康胶囊内容物用无菌水配制成分血脂康混悬液0.048mg/L,阳性对照组灌胃血脂康混悬液5mL/kg,1次/d。

1.2.3 指标检测

1.2.3.1 体质量、Lee's 指数及肝脏指标的测定

实验期间,每周称量 1 次大鼠体质量并测量体长。按照公式(1)计算 Lee's 指数。并于末次实验后,处死大鼠并摘取肝脏,生理盐水冲洗后,将肝脏分切为两部分,一部分液氮速冻后置于-80 °C 冰箱储存,备用;一部分用 4% 多聚甲醛溶液固定后,4 °C 保存。取多聚甲醛溶液固定的肝脏组织,经脱水、包埋、切片、H&E 染色后,镜下观察肝组织病理改变。

$$\text{Lee's 指数} = \frac{\sqrt[3]{\text{体质量(g)}}}{\text{体长(cm)}} \times 10^3 \quad (1)$$

1.2.3.2 大鼠血脂指标的测定

实验大鼠采取下腔静脉采血,所采血液室温静置 1 h,3 000 r/min 离心 20 min,分离出血清,并严格按照试剂盒说明书操作步骤检测血清中甘油三酯(total triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)以及丙二醛(Malondialdehyde, MDA)等生化指标含量,并统计分析。

1.2.3.3 大鼠肠道微生物 DNA 的提取及测序

末次给药后禁食不禁水 12 h。无菌 EP 管收集大鼠粪便,并密封,置于-80 °C 冰箱冻存待测。从冻存样本中每组中随机选出 5 个粪便样本,按照 E. Z. N. A.® Soil DNA 抽提试剂盒说明提取总 DNA 并检测提取质量。并以 338F (5'-ACTCCTACGGGAG-CAG-3') 和 806R (5'-GCACTACHVGGGTWTCTAAT-3') 为扩增引物,对样品 16S rDNA 的 V3 + V4 可变区进行 PCR 扩增,平均片段长度为 420 bp。NEXT-FLEX Rapid DNA-Seq Kit 构建 MiSeq PE 文库,并利

用 QIIME v1.9.1 对从 Illumina MiSeq PE300 平台获取的数据进行特定过滤处理。使用 vsearch7.1 软件对测序结果进行双端序列质控拼接后得到优化序列;在 97% 的相似度水平下聚类获得操作分类单位(operational Taxonomic Unit, OTU);用 RDP classifier 贝叶斯算法对 97% 相似的 OTUs 序列进行分类学分析。基于 OTU 水平,进行 Alpha 多样性分析、Beta 多样性分析、群落组成分析、标志菌群 LefSe 分析、环境因子关联分析并绘图。以上内容由上海美吉生物医药科技有限公司协助完成。

1.2.4 数据分析

数据均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析,采用 ANOVA 及 Dunnett's *t* 检验进行组间差异性分析,Graphpad Prism 8.0 软件绘图。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 发酵液对大鼠体质量的影响

干预阶段各组大鼠体质量随时间变化趋势如图 1a 所示。从第 3 周开始,各组大鼠体质量均呈平稳上升趋势。HFD 组大鼠的体质量为组间最高,NC 组明显低于 HFD 组。与 HFD 组相比,阳性组和各剂量组大鼠体质量均有所降低,其中,高剂量组大鼠体质量下降最低。Lee's 指数是评价成年肥胖大鼠肥胖程度的有效指数,其数值大小与大鼠肥胖程度成正比。如图 1b 所示,HFD 组大鼠较其他各组大鼠 Lee's 指数明显增加,且显著高于 NC 组 ($P < 0.05$)。各剂量组 Lee's 指数相比 HFD 组均显著降低 ($P < 0.05$)。与阳性组相比,各剂量组的 Lee's 指数值也有所下降,但无显著差异。

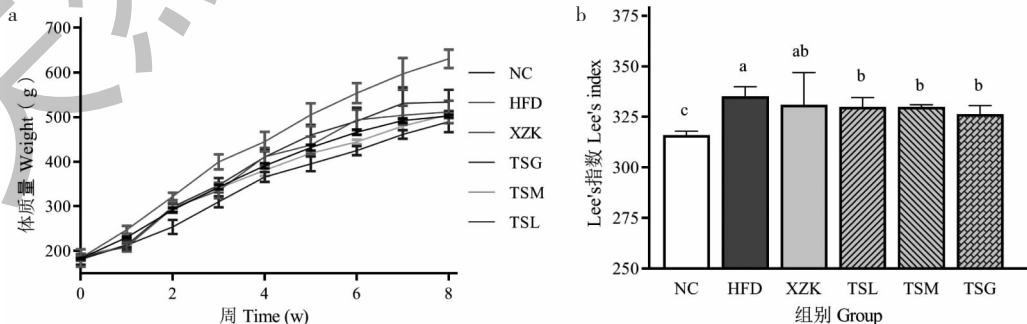


图 1 冠突散囊菌发酵液对大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 1 Effect of fermentation broth of *Eurotium cristatum* on body weight of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

注:不同小写字母表示存在显著差异 ($P < 0.05$)。Note: Different lowercase letters indicate significant differences ($P < 0.05$).

2.2 发酵液对大鼠血脂水平和 MDA 水平的影响

如表 1 所示,与正常组相比,模型组大鼠血清 TG、TC 和 LDL-C 水平均有显著的上升($P < 0.05$), HDL-C 水平亦被下调。经干预后,阳性组和剂量组大鼠血清中 TG、TC 和 LDL-C 水平均被显著下调($P < 0.05$),其中以高剂量组下调效果最为明显。且高剂量组大鼠血清 HDL-C 水平显著高于模型组(P

< 0.05),低剂量组和中剂量组 HDL-C 水平相比模型组亦有升高,但无显著差异。与正常组相比,模型组大鼠血清 MDA 含量显著升高($P < 0.05$),而阳性组和各剂量组大鼠血清 MDA 水平均有不同程度的降低;低剂量组血清 MDA 水平与模型组相比下降明显,但差异均无统计学意义,高剂量组血清 MDA 水平则显著降低($P < 0.05$)。

表 1 冠突散囊菌发酵液对肥胖大鼠血脂水平和 MDA 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of fermentation broth of *Eurotium cristatum* on blood lipid and glucose levels in obese rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别 Group	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	MDA (nmol/mL)
NC	0.947 ± 0.132 ^b	1.344 ± 0.224 ^c	0.747 ± 0.256 ^c	1.74 ± 0.091 ^a	5.559 ± 0.409 ^b
HFD	1.681 ± 0.291 ^a	11.352 ± 1.025 ^a	8.332 ± 0.760 ^a	1.223 ± 0.047 ^b	7.914 ± 0.690 ^a
XZK	0.522 ± 0.128 ^c	2.405 ± 0.343 ^b	1.403 ± 0.272 ^{bc}	1.274 ± 0.183 ^b	6.598 ± 0.809 ^b
TSL	0.757 ± 0.207 ^{bc}	2.405 ± 0.343 ^b	1.952 ± 0.278 ^b	1.44 ± 0.306 ^b	7.463 ± 0.548 ^a
TSM	0.544 ± 0.091 ^c	2.143 ± 0.135 ^{bc}	1.433 ± 0.108 ^{bc}	1.611 ± 0.113 ^{ab}	6.659 ± 0.718 ^b
TSG	0.490 ± 0.115 ^c	2.035 ± 0.183 ^{bc}	1.277 ± 0.464 ^{bc}	1.789 ± 0.058 ^a	6.566 ± 0.975 ^b

注:同列中不同小写字母表示存在显著差异($P < 0.05$)

Note: Different lowercase letters in the same column indicate significant differences ($P < 0.05$)

2.3 发酵液对大鼠肝脏的影响

通过图 2 肝组织 H&E 染色分析,HFD 组在 8 周不间断的高脂饮食条件下,肝脏组织发生异常,脂肪对肝脏有着很明显的浸润作用,并出现肝索结构紊乱、明显的空泡样变性等现象。NC 组细胞形态正常,细胞整体结构清晰,形态规整,也并未观察到有细胞空泡化坏死。TSL 组并未对大鼠的肝细胞产生

较大的干预,仍能观察到较为严重的脂肪浸润。TSM 组对大鼠肝细胞有着不同程度的改善,肝细胞的脂肪粒浸润程度较 HFD 组减轻了许多,但仍存在少许的脂肪覆盖区域。XZK 组和 TSG 组干预效果最为显著,有效恢复了肥胖小鼠的肝脏整体形态结构,减缓了肝脏脂质堆积的进程。

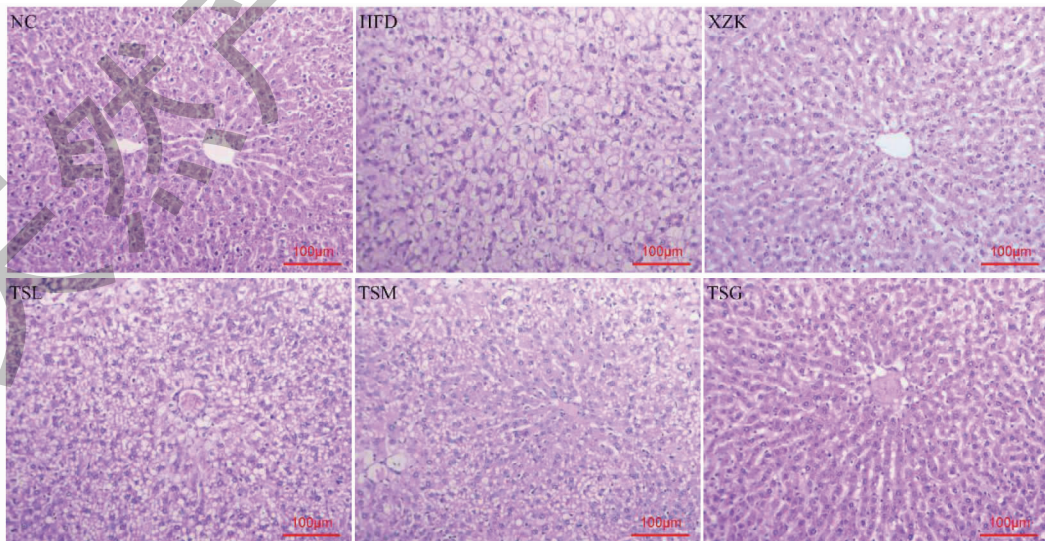


图 2 冠突散囊菌发酵液对高脂饮食大鼠肝脏组织形态的影响(200 ×)

Fig. 2 Effects of fermentation broth of *Eurotium cristatum* on liver tissue morphology in high-fat diet rats (200 ×)

2.4 菌群多样性分析

α 多样性是对样本中物种多样性的分析,在 OTU 水平上通过多个指标来反映微生物群落的丰富度和多样性。如表 2 所示,群落的覆盖率均已 > 0.997,说明本次测序结果代表了样本中微生物的真实情况。Sobs 指数和 Chao1 指数均反映了微生物群落丰富度,指数值越高,说明群落丰富度越高。与正常组相比,模型组 Chao1 指数和 Sobs 指数均显著性

下降,表明高脂饮食显著降低了大鼠肠道菌群的丰富度。Simpson 指数反映了群落多样性,Simpson 指数值越低,群落多样性越高。结果显示,在正常组与模型组间 Simpson 指数具有显著性差异,而高剂量组明显降低了 Simpson 指数。结果表明,肥胖可以导致大鼠肠道菌群的物种多样性和丰富度的大幅度降低,而冠突散囊菌发酵液对物种多样性和丰富度的提高有一定效果。

表 2 肠道菌群 α 多样性统计表($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2 Statistic of gut microbiota α -diversity($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别 Group	Sobs	Simpson	Chao1	Coverage
NC	618.6 \pm 35.253 ^a	0.021 \pm 0.006 ^b	699.126 \pm 20.604 ^a	0.99722
HFD	418.8 \pm 82.032 ^b	0.039 \pm 0.005 ^a	513.624 \pm 53.292 ^b	0.99763
TSG	454.0 \pm 26.391 ^b	0.031 \pm 0.008 ^a	562.140 \pm 34.885 ^b	0.99736

由图 3a 可知,全样本中共检出 1 014 个 OTU,正常组、模型组和高剂量组的总 OTU 数目分别为 892、693 和 696。模型组的 OTU 数目与正常组相比降低了 28.6%,表明高脂饮食诱导的肥胖导致大鼠肠道菌群 OTU 数目下降。高剂量组与模型组相比 OTU 数目有所增加但差异不大。基于 Bray-Curtis 距离矩阵,进行主坐标分析(principle co-ordinate analysis, PCoA)。如图 3b 显示,经基于置换的多元方差分析(permutational multivariate analysis of vari-

ance, Per MANOVA)(置换次数 999, $P = 0.0010$),三组的群落结构的分布明显不同,沿着 PC1 水平,正常组与模型组距离较远,差异较大,表明肥胖已改变大鼠肠道菌群的群落组成。同时,高剂量组与模型组也有分离,并有偏靠近正常组的趋势,表明冠突散囊菌发酵液可以使肥胖大鼠菌群结构发生改变,并有明显回调。PC1 的贡献度是 31.97%,PC2 的贡献度是 14.63%。

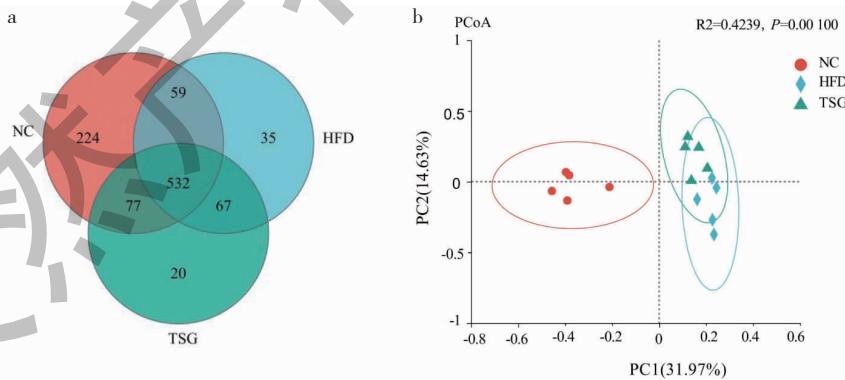


图 3 肠道微生物多样性分析

Fig. 3 Diversity analysis of gut microbial.

注:a-Venn图;b-PCoA分析。Note:a-Venn diagram;b-PCoA analysis.

2.5 菌群结构分析

门水平物种丰度显示(见图 4a、4b),各组大鼠优势菌群主要集中于厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidota)和放线菌门(Actinobacteriota),其

中厚壁菌门和拟杆菌门在各组中占比最大,是各组大鼠肠道中的主要菌门。与正常组相比,模型组大鼠肠道中厚壁菌门丰度下降 37.3%,拟杆菌门丰度升高 64.9%,厚/拟比值显著降低($P < 0.05$)。经冠

突散囊菌发酵液干预后,高剂量组大鼠肠道中厚壁菌门丰度提高了 19.5%,拟杆菌门丰度下降了 25.7%,厚/拟比值与模型组相比虽无显著差异,但也有明显升高。

在属水平各组间菌群组成也存在差异(图 4c、4d)。与正常组相比较,模型组瘤胃球菌 NK4A214_group、UCG-005、Christensenellaceae_R-7_group 等菌群丰度显著降低($P < 0.05, P < 0.01$),*Turicibacter*、*Bacteroides*、Prevotellaceae_UCG-001、副杆菌属 *Para-*

bacteroides、大肠埃希菌-志贺氏菌 *Escherichia-Shigella* 等菌属丰度显著升高($P < 0.05, P < 0.01$)。相较于模型组,高剂量组中瘤胃球菌 NK4A214_group、UCG-005、Christensenellaceae_R-7_group 的丰度明显升高,拟杆菌属 *Bacteroides* 丰度显著降低($P < 0.05$);*Turicibacter*、Prevotellaceae_UCG-001、副杆菌属 *Parabacteroides*、大肠埃希菌-志贺氏菌 *Escherichia-Shigella* 的丰度虽无显著差异,但也较模型组有所降低。

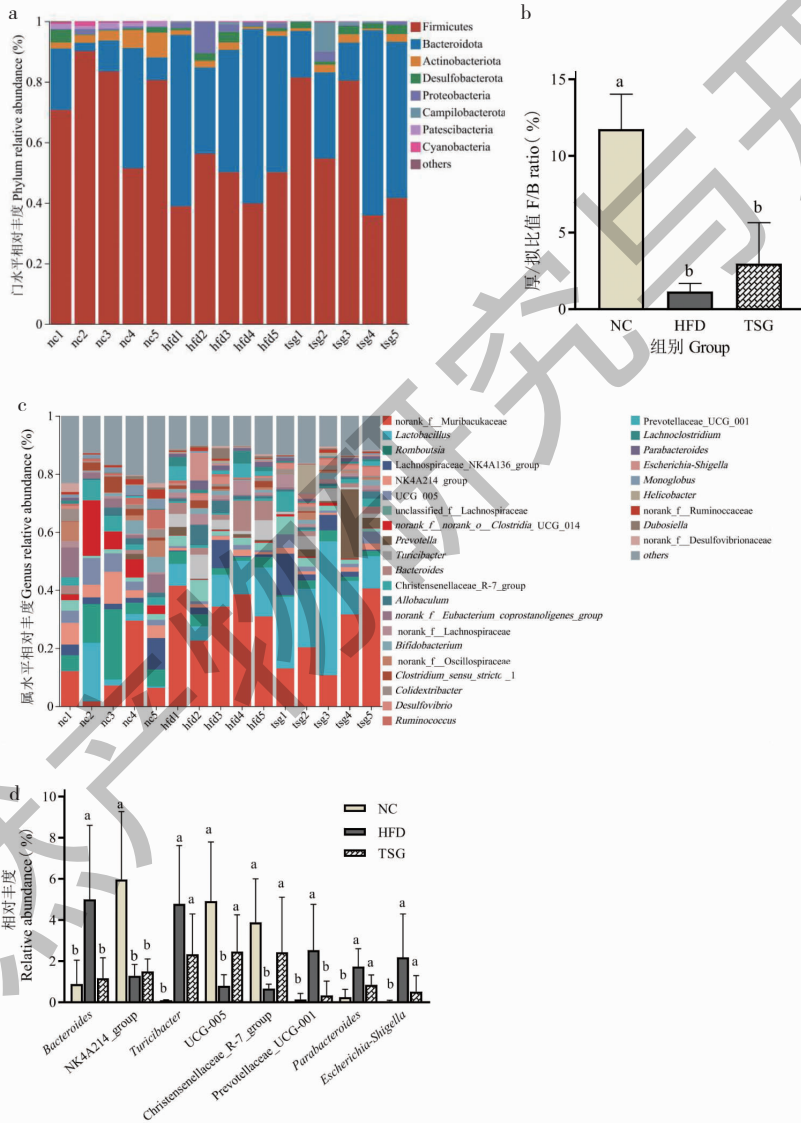


图 4 大鼠肠道菌群物种相对丰度

Fig. 4 Relative abundance of gut microbiota in rats

2.6 Lefse 分析

为进一步观察各组间肠道菌群的差异,我们采用线性判别进行 LefSe 分析,筛选具有统计学差异

的标志菌群。如图 5 所示,三组均存在丰度差异显著的物种。g __*Romboutsia*、g __*norank_f_norank_o_Clostridia_UCG-014*、g __

UCG-005、g __Christensenellaceae_R-7_group、g __norank_f__Eubacterium_coprostanoligenes_group 等物种在正常组中富集。g __Bacteroides、g __Turicibact-

er、g __Prevotellaceae_UCG-001、g __Escherichia-Shigella 等物种在模型组中富集。g __Lactobacillus 在高剂量组中大量富集。

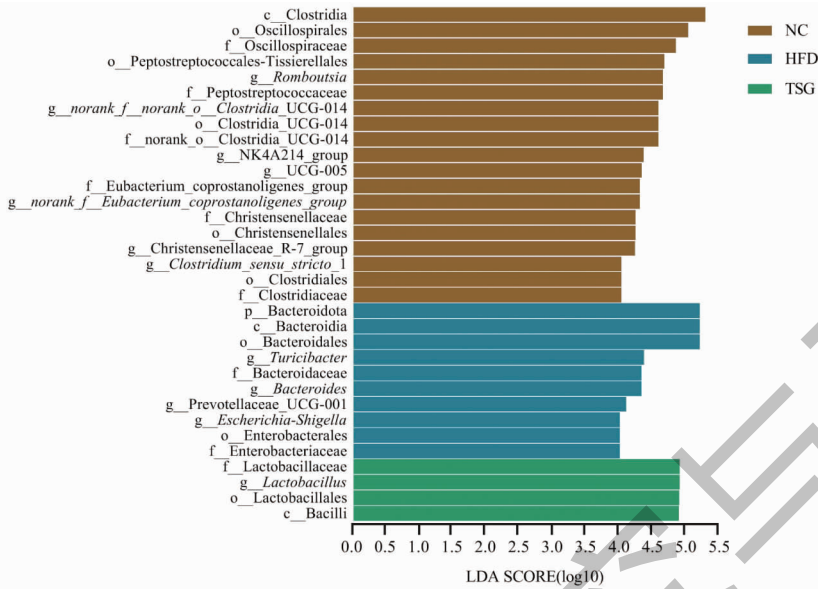


图5 冠突散囊菌发酵液对大鼠肠道标志菌群的影响

Fig. 5 Effect of fermentation broth of *Eurotium cristatum* on the biomarkers of gut microbiota in rats

2.7 临床因子关联分析

图6为相关临床代谢指标与大鼠肠道菌群结构变化的关联分析结果。*Turicibacter* 与TC、MDA和LDL-C水平呈正相关($r = 0.857, r = 0.814$ 和 $r = 0.744, P < 0.01$);*Bacteroides*与MDA和LDL-C水平

呈正相关($r = 0.546, P < 0.05$ 和 $r = 0.647, P < 0.01$),而与HDL-C水平呈负相关,但相关性不显著。UCG-005与HDL-C水平呈显著正相关($r = 0.593, P < 0.05$)。

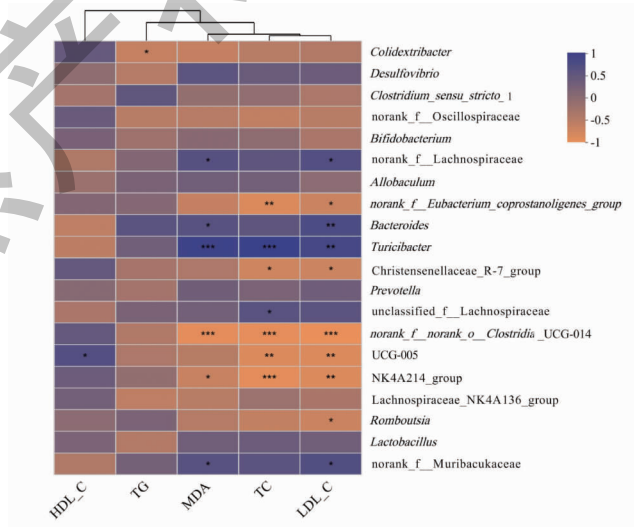


图6 冠突散囊菌发酵液对肠道菌群和环境因子影响的相关性分析

Fig. 6 Correlation analysis of effects of fermentation broth of *Eurotium cristatum* on gut microbiota and environmental factors in rats

3 讨论与结论

肥胖是一种与许多健康问题相关的疾病,被广

泛认为是较少的身体消耗和更多的高热量摄入导致的,与机体慢性和低度炎症密切相关。本研究结果

显示,高脂饮食显著增加了大鼠体重和脂肪沉积,加剧了代谢紊乱。冠突散囊菌菌体生长期间能够产生多种有益代谢产物,如对肥胖有较强抑制性的鼠李糖、半乳糖等真菌多糖,对肥胖小鼠血脂水平表现出一定的调节作用^[15]。研究亦发现冠突散囊菌发酵物提取物还能通过调节肝脏 IL-6/STAT3 信号通路,进一步调节食源性肥胖导致的肝脏炎症与脂肪堆积^[16]。本实验亦显示,冠突散囊菌发酵液对饮食诱导的肥胖水平具有抑制作用,在不同程度上缓解了脂肪堆积,并降低了大鼠血清中 TG、TC 以及 LDH-C 水平,有助于调节胆固醇的代谢平衡。且血清中 LDH-C 水平是造成动脉粥样硬化的危险因素之一。脂质过氧化与动脉粥样硬化的发生、发展也有较大关系。因此说,冠突散囊菌发酵液既可以有效调节高脂饮食诱发的代谢紊乱,也可能预防动脉粥样硬化的发生。

肠道微生物菌群多样性的降低是肥胖发生的高风险因素。16S rDNA 扩增测序技术分析显示,在高脂饮食诱导下,大鼠肠道中微生物菌群多样性显著下降,且 F/B 比值也显著降低。这一结果与 Lin^[17]、Zhang^[18] 等研究一致,肠道中 F/B 比例失调,有助于促进宿主肥胖的发生。而厚壁菌门丰度的降低,与较高的多糖饮食和脂多糖的产生有关^[17]。经冠突散囊菌发酵液干预后,F/B 比值被上调,菌群多样性得以恢复,有效改善了因脂肪摄入而造成的肠道菌群失调。有研究表明,瘤胃球菌为已知的肠道有益菌,亦有报道称,NK4A214_group 丰度升高会增加肠道内抗菌肽类物质的释放,提高肠道的防御保护功能^[19]。Christensenellaceae_R-7_group 是肠道及黏膜中广泛存在的潜在益生菌,可下调促炎细胞因子,改善肠道黏膜屏障功能^[20]。这些与肠黏膜相关的微生物可能通过减少肠道炎症和肠黏膜屏障破坏而发挥其抗肥胖作用。*Lactobacillus* 为高剂量组的标志菌群,是人体和动物肠道菌群中最重要的益生菌,并已被验证可以减轻由高脂饮食引发的人与动物的肥胖^[21]。*Turicibacter* 菌属的细菌具有致病性生活方式,其丰度的增加是肠道微生物结构紊乱的标志之一^[22]。亦有研究表明,拟杆菌属中有大量可产生乙酸的致病菌,其丰度的增加可刺激肠道产生过氧化炎症因子和脂质抑制因子,抑制脂质的氧化代谢,促使脂质在机体内的堆积^[23]。而致病菌的富集可以引起宿主系统性炎症,与肥胖及相关代谢紊乱有关。冠突散囊菌发酵液可以通过增加肠道中 NK4A214_

group、UCG-005、Christensenellaceae_R-7_group 和 *Lactobacillus* 等有益菌的丰度,降低 *Turicibacter* 和 *Bacteroides* 的丰度,来改善高脂饮食导致的肥胖,提高肠道的防御功能,降低炎症几率。

综上所述,肥胖的发生发展与肠道微生物菌群失调密切相关。冠突散囊菌发酵液能有效改善高脂饮食大鼠的肥胖状态,调节宿主肠道内有益微生物菌群的丰度,发挥其益生活性,并减少有害微生物菌群的丰度,达到减肥降脂效果。但机体肠道菌群的结构与组成相对复杂,冠突散囊菌发酵液调节肠道菌群的具体分子作用机制以及究竟是哪种成分具有抗肥胖活性仍有待深入研究。

参考文献

- 1 Aaseth J, Ellefsen S, Alehagen U, et al. Diets and drugs for weight loss and health in obesity -An update [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140:111789.
- 2 Kuang X, Yang Z, Wu DY, et al. Traditional Chinese medicine treatment for obesity by intervening autophagy: a review [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med (中药药理与临床)*, 2024;40:106-112.
- 3 Liu DM, Huang JA, Liu ZH. The regulation effect of interaction between gut microbiota and tea and tea polyphenols in obesity and comorbidity [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2018, 30:1640-1648.
- 4 Zhang H, Hui J, Yang J, et al. Eurotium cristatum, a plant alkaloid from *Eurotium cristatum*, alleviates insulin resistance in db/db diabetic mice via activation of PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887:173557.
- 5 Zhang B, Ren D, Zhao A, et al. *Eurotium cristatum* reduces obesity by alleviating gut microbiota dysbiosis and modulating lipid and energy metabolism [J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102:7039-7051.
- 6 Kang D, Su M, Duan Y, et al. *Eurotium cristatum*, a potential probiotic fungus from Fuzhuan brick tea, alleviated obesity in mice by modulating gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2019, 10:5032-5045.
- 7 Tang H, Li TT, Wang WJ, et al. Effect of wall breaking methods on antibacterial activity of sexual propagator of *Eurotium cristatum* [J]. *J Food Biotech (食品与生物技术学报)*, 2021, 40:26-32.
- 8 Ji JL, Yang Y, Yuan DD, et al. Advances in processing technology and healthcare effect of Fuzhuan brick tea [J]. *Food Drug (食品与药品)*, 2016, 18:136-144.
- 9 Zeng CZ, Liu ZH. Optimization of antioxidants extraction from Fu brick tea and its antioxidant activity [J]. *Guangdong*

- Agric Sci(广东农业科学),2015,42:106-110.
- 10 Huang S, Liu ZH, Huang JA, et al. Intervention effects of Fuzhuan brick tea water extract on glucose metabolism disorder in a mouse model of type II diabetes mellitus[J]. J Tea Sci(茶叶科学),2016,36:250-260.
 - 11 Xie Z, Bai Y, Chen G, et al. Immunomodulatory activity of polysaccharides from the mycelium of *Aspergillus cristatus*, isolated from Fuzhuan brick tea, associated with the regulation of intestinal barrier function and gut microbiota[J]. Food Res Int,2022,152:110901.
 - 12 Bai YX, Zeng ZQ, Xie ZY, et al. Effects of polysaccharides from Fuzhuan brick tea on immune function and gut microbiota of cyclophosphamide-treated mice[J]. J Nutr Biochem, 2022,101:108947.
 - 13 Liu W, Zhang GC, Li Q, et al. Study on identification and lipid-lowering effect of *Eurotium cristatum* in Fu tea from Jingyang County[J]. J Food Saf Qual(食品安全质量检测学报),2019,10:7907-7914.
 - 14 Peng Y. The effects of *Eurotium cristatum* fermentation broth on immunological indicators in immunosuppressive mice[J]. Food Mach(食品与机械),2021,37:169-173.
 - 15 Keller CA, Weir LT, Broeckling DC, et al. Antibacterial activity and phytochemical profile of fermented *Camellia sinensis* (Fuzhuan tea)[J]. Food Res Int,2013,53:945-949.
 - 16 Chen G, Xie M, Dai Z, et al. Kudingcha and Fuzhuan Brick Tea prevent obesity and modulate gut microbiota in high-fat diet fed mice [J]. Mol Nutr Food Res,2018,62:1700485.
 - 17 Lin L, Liu ZJ, Lei ZY, et al. Study on the effect of tea seed saponins on intestinal microflora in rats with hyperlipidemia [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2020,32:173-181.
 - 18 Zhang TT, Zhao WY, Xie PZ, et al. Effects of *Auricularia auricula* and its polysaccharides on hypolipidemic and regulating intestinal flora in high-fat diet rats[J]. J Chin Inst Food Sci Technol(中国食品学报),2021,21:89-101.
 - 19 Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, et al. Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers [J]. MBio,2019,10:e02566-18.
 - 20 Cui LJ. Effects of fecal microbiota transplantation combined with Fangfengtongsheng pills on intestinal microbiota ScFAS-GPR43 gastrointestinal peptide pathway in obese rats[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine(北京中医药大学),2021.
 - 21 Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira D, et al. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials[J]. Int J Obesity,2017,41:1607-1614.
 - 22 Jiao N, Baker SS, Nugent CA, et al. Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: a meta-analysis[J]. Physiol Genomics,2018,50:244-254.
 - 23 Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome[J]. Nature,2016,534:213-217.

(上接第 588 页)

- 14 Du RJ, Shi ZH, Zhan ZL, et al. Optimization of the extraction process of total phenolic acid from *Trollii Flos* by response surface methodology and study on its whitening activity[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2023,35:915-924.
- 15 Yuan XB, Li SG, Zhang HQ, et al. Study on antioxidative activity of total extracted from Wu-feng green tea *in vitro* [J]. Food Research And Development(食品研究与开发),2019,40(3):51-55.
- 16 Chen TY, Fu LZ, Wang WK, et al. Research advances on structural characteristics and pharmacological effects of polysaccharides from *Sanghuangporus* [J]. Edible Fungi(食用菌),2022,44:1-5.
- 17 A Y. Research progress of antioxidant activities of fungal polysaccharides[J]. J Microbiol(微生物学杂志),2012,32:83-86.
- 18 Fernandes PAR, Coimbra MA. The antioxidant activity of polysaccharides: a structure-function relationship overview [J]. Carbohydr Polym,2023,314:120965.