

栀子提取物对肥胖小鼠体重与肠道黏膜菌群的影响

刘 琴 邓 娜 周梦思 谭周进

(湖南中医药大学中医学院, 湖南 长沙 410208)

摘要: [目的] 探讨栀子提取物对高脂饮食小鼠肠道黏膜菌群及体重的影响, 探究栀子提取物干预肥胖小鼠的微生态机制。[方法] 通过网络药理学及分子对接技术预测栀子治疗肥胖的潜在机制。将 24 只 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠随机分为空白组 8 只和模型组 16 只, 模型组给予高脂饲料喂养 12 周, 空白组普通饲料喂养。造模结束后, 将造模成功的 12 只小鼠随机分为自然恢复组 (M 组, $n=6$) 及栀子提取物组 (Ga 组, $n=6$); 空白组保留 6 只归为正常组 (C 组, $n=6$)。Ga 组以栀子提取物 220 mg/(kg·d) 干预 4 周, 其余两组灌胃等剂量无菌水。干预结束后, 收集各组小鼠小肠黏膜样本, 采用 16S rRNA 基因高通量测序技术分析肠道黏膜菌群特征。[结果] 网络药理学分析显示, 栀子可以调节 113 个与肥胖生成相关的靶点, 且调控途径主要为代谢和炎症反应。分子对接结果表明, 栀子中关键成分槲皮素等与 TP53、TNF 等核心靶点均显示了较高的结合能。体内试验结果显示, 栀子提取物干预后, 与 M 组相比, Ga 组小鼠体重增长速度减慢; 肠道黏膜菌群 α 多样性呈增加趋势, β 多样性显著改变 ($P<0.05$); 门水平上, Actinobacteria、Verrucomicrobia 丰度均显著升高 ($P<0.05$), Cyanobacteria 丰度亦上升; 属水平上, Vibrio 丰度均显著升高 ($P<0.05$); 毛螺菌科 NK4A136 群 (Lachnospiraceae NK4A136 group)、韦荣氏球菌属 (Veillonella) 是 M 组中富集的特征菌属。[结论] 栀子治疗肥胖具有多靶点、多通路的特性, 且核心靶点包括脂质代谢和炎症反应。栀子提取物改变了肠道菌群的群落结构, 可能通过上调 Actinobacteria、Verrucomicrobia 及 Vibrio, 下调 Veillonella 减缓了肥胖小鼠体重的增长趋势。

关键词: 栀子提取物; 高脂饮食; 肠道菌群; 肠道黏膜; 网络药理学; 分子对接

Effects of gardenia extract on body weight and intestinal mucosal microbiota in obese mice

LIU Qin DENG Na ZHOU Mengsi TAN Zhoujin

(School of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

Abstract: [Objective] To explore the effects of gardenia extract on intestinal mucosal microbiota and body weight in mice fed a high-fat diet, and to explore the microecological mechanism of gardenia extract in obese mice. [Methods] The potential mechanism of gardenia extract in treating obesity is predicted by network pharmacology and molecular docking technology. Additionally, 24 SPF C57BL/6 male mice are randomly assigned into a blank group (8 mice) and a model group (16 mice). The model group receives a high-fat diet for 12 weeks, while the blank group receives an ordinary diet. After modeling, 12 successfully modeled mice are randomly divided into a natural recovery group (M group, $n=6$) and a gardenia extract group (Ga group, $n=6$). The 6 mice in the blank group are classified as the normal group (C group, $n=6$). The Ga group is administered with gardenia extract at a dose of 220 mg/(kg·d) for 4 weeks, while the other two groups are gavaged with an equal volume of sterile water. After the intervention, small intestinal mucosa samples of mice in each group are obtained for characteristic analysis of the intestinal mucosal microbiota by the 16S rRNA gene high-throughput sequencing. [Results] The

基金项目: 湖南省自然科学基金青年科学基金 (编号: 2024JJ6346); 湖南省教育厅优秀青年基金 (编号: 23B0348)

通信作者: 邓娜 (1988—), 女, 湖南中医药大学讲师, 博士。E-mail: 243671178@qq.com

收稿日期: 2024-12-23 **改回日期:** 2025-11-24

引用格式: 刘琴, 邓娜, 周梦思, 等. 栀子提取物对肥胖小鼠体重与肠道黏膜菌群的影响[J]. 食品与机械, 2026, 42(5): 169-180.

Citation: LIU Qin, DENG Na, ZHOU Mengsi, et al. Effects of gardenia extract on body weight and intestinal mucosal microbiota in obese mice[J]. Food & Machinery, 2026, 42(5): 169-180.

network pharmacological analysis shows that gardenia extract can regulate 113 targets related to obesity, and the main regulatory pathways are metabolism and inflammatory reaction. The molecular docking results indicate that quercetin and other key components of gardenia extract exhibit high binding energy with core targets, such as *TP53* and *TNF*. The *in vivo* experimental results reveal that after intervention, the weight gain rate of mice in the Ga group is slower than that in the M group. The α diversity of the intestinal mucosal microbiota exhibits an upward trend, with significant changes in the β diversity ($P < 0.05$). On the phylum level, a significant increase occurs in the abundances of Actinobacteria and Verrucomicrobia ($P < 0.05$), as well as Cyanobacteria. At the genus level, a significant increase occurs in the abundance of *Vibrio* ($P < 0.05$). *Lachnospiraceae* NK4A136 group and *Veillonella* are the characteristic bacteria in the M group. **[Conclusion]** In treating obesity, gardenia extract has the characteristics of multi-target and multi-channel, with the core targets including lipid metabolism and inflammatory reaction. Gardenia extract, which changes the intestinal microbiota community, may slow down the weight growth trend of obese mice by up-regulating Actinobacteria, Verrucomicrobia, and *Vibrio*, while down-regulating *Veillonella*.

Keywords: gardenia extract; high-fat diet; intestinal microbiota; intestinal mucosa; network pharmacology; molecular docking

肥胖是心血管疾病^[1]、癌症^[2]、代谢性疾病^[3]、认知障碍相关疾病^[4-5]的高危因素,每年至少导致 280 万人死亡^[6]。自 1997 年起,世卫组织将其定义为疾病,肥胖不仅损害形体,更威胁健康,加重社会经济与医疗负担^[7]。因此,控制肥胖对提升居民健康与幸福感、减轻医疗压力至关重要。肠道微生物的改变是诱发肥胖的关键因素之一^[8]。

栀子(gardenia)为药食同源植物,其提取物中的环烯醚萜类、黄色素类成分可抑制食欲,减少脂肪吸收,发挥减肥作用^[9]。其中,环烯醚萜苷类代表成分栀子苷主要经过肠壁酶或肠道菌群代谢^[9-10]。针对栀子的药理活性,目前已有代谢调节、抗炎、抗氧化等药理作用的研究报道,这些特性使其在肥胖防治领域展现出潜在价值。研究^[11-12]表明,栀子提取物能显著改善糖脂代谢紊乱,其机制涉及促进胰岛素分泌、增强胰岛素敏感性以及调节脂肪酸代谢相关酶活性。在抗炎方面,栀子提取物通过抑制 NF- κ B 信号通路,有效降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达^[13]。此外,其富含的黄酮类化合物可显著提升 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶活性,减轻氧化应激损伤^[14]。

目前大多数研究主要集中在栀子提取物对能量代谢和脂肪沉积的直接作用,或是对肠道内容物菌群的调节,尚未见有关栀子提取物调节肠道黏膜的菌群以发挥抗肥胖作用的研究报道。基于此,研究拟采用高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型,给予栀子提取物干预,通过 16S rRNA 高通量测序技术,探讨栀子提取物干预肥胖的微生物生态机制,以期开发基于肠道微生态调节的减肥策略提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

SPF 级 C57BL/6J 小鼠:5 周龄,雄性,动物许可证号为 SYXK(湘)2019-0009,湖南斯莱克景达实验动物有限公司;

普通饲料、高脂饲料:北京科奥协力饲料有限公司;

体重秤:XY1000-2C 型,常州市电子设备有限公司。

1.2 栀子—肥胖的网络药理学分析

1.2.1 栀子活性成分及潜在靶点的筛选 基于 TCMSP

数据库,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和药效度(DL) ≥ 0.18 为筛选条件,对栀子单味药的活性成分进行筛选,并进一步获取其对应的靶蛋白信息。然后将靶蛋白输入 UniProt 数据库,同时选择“Homo sapiens”和“Reviewed”,并校准其蛋白的基因名称。

1.2.2 肥胖潜在靶点的收集 搜索了 GeneCards 数据库使用关键字“Obesity”检索相关靶标。将 GeneCards 数据库中系统得分 < 4.27 的靶点剔除后,将剩下的靶标合并、去重,得到肥胖的靶点。

1.2.3 药物活性成分—疾病靶点网络图的构建 将得到的栀子和肥胖的靶点输入到 Venny2.1.0 中,获取两者交集靶点并绘制 Venn 图。随后,运用 Cytoscape 3.9.1 软件构建“药物—成分—靶点”网络图。

1.2.4 栀子活性成分—肥胖蛋白质相互作用(PPI)网络的构建 将交集靶点导入 STRING 数据库进行蛋白质相互作用分析,获取相互作用关系。通过 CytoNCA 插件,基于 Degree 值筛选 PPI 网络中的核心靶点。

1.2.5 京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

将栀子和肥胖的交集靶点导入 Metascape 数据库,进行 KEGG 通路富集分析,以探索潜在的功能和通路关联。

1.2.6 分子对接 通过 TCMSP 和 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)分别获取核心成分的 mol2 结构及核心靶点的 sdf 结构。运用 AutoDock Vina 1.2.5 软件进行分子对接模拟,每组受体—配体进行 9 次对接试验,记录最小结合能值,并采用 PyMol 软件对对接结果进行可视化呈现。

1.3 试验验证

1.3.1 栀子提取物制备 根据文献[15],将栀子磨成粉末,过 40 目筛。共取 50 g 粉末,用 500 mL 的 75% 乙醇在 60 °C 下微波提取 30 min。将所得提取液过滤并在 40 °C 下减压蒸发以除去溶剂。将干燥的栀子提取物以 500 μ g/mL 溶解在甲醇中,过滤,4 °C 冰箱存放备用。

1.3.2 模型制备 24 只小鼠全部饲养于湖南中医药大学实验动物中心。适应性饲养 3 d 后,小鼠被随机分为空白组 8 只,模型组 16 只。空白对照组饲喂常规饲料,模型组

则给予高脂饲料,持续 12 周构建高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型。每周定时测量小鼠体重,当模型组小鼠体重增长率较空白组高出 20% 以上时,判定为造模成功。造模结束,通过测量体重,剔除造模不成功小鼠及空白组中体重与均值体重相差较大的小鼠。筛选后得到符合模型标准的小鼠 12 只,空白组保留小鼠 6 只。有关动物的所有试验程序均按照湖南中医药大学实验动物伦理委员会批准的方案进行(批号:LL2023032901)。

1.3.3 分组及治疗方法 将符合模型标准的 12 只小鼠分为自然恢复组(M 组, $n=6$)、栀子提取物组(Ga 组, $n=6$)、保留的 6 只空白组小鼠归为正常组(C 组, $n=6$)。Ga 组给予 220 mg/(kg·d) 栀子提取物灌胃,每天 2 次,持续 4 周, C 组和 M 组灌胃等剂量无菌水。

1.3.4 肠黏膜样本提取及 16S rRNA 基因高通量测序

处死小鼠后取小鼠小肠段作为检测标本。用灭菌镊子将肠内容物挤出后,用无菌剪子剪开小肠,用生理盐水清洗肠壁上内容物,并用无菌滤纸将生理盐水吸干。用灭菌盖玻片刮取并收集肠黏膜组织,分别单独装入 1.5 mL 灭菌 Ep 管编号后迅速用液氮冻存,随后转入 -80°C 冰箱保存。所有肠黏膜样本 DNA 的提取、扩增及建库测序由武汉非沙生物信息有限公司进行。

1.3.5 统计分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。

2 结果与分析

2.1 网络药理学分析

2.1.1 栀子有效成分及对应靶点筛选 通过 TCMSP 数据库和文献检索获得栀子单味中药有效化合物成分,得到 15 个候选有效化合物成分,见表 1。再将靶蛋白输入 UniProt 数据库得到靶蛋白的对应基因名。得到栀子的有效化合物的蛋白靶点,去重后最终共得到 160 个靶蛋白。

2.1.2 栀子治疗肥胖靶点收集 以“Obesity”为检索词在 GeneCards 数据库中检索,去重后的靶点共计 2 575 个。应用 Venny2.1.0 和 Draw Venn Diagram 平台将栀子得到的靶点与肥胖基因名取交集获得交集靶点 113 个,见图 1。

2.1.3 “药物—成分—靶点”网络构建 借助 Cytoscape 3.9.1 软件构建“药物—成分—共同基因”网络,见图 2。该网络包括 174 个节点,332 条边,其中 113 个节点为栀子主要成分治疗肥胖的靶点。从 Degree 值来看,排名处于前 4 位的活性成分分别是槲皮素(queracetin)、山柰酚(kaempferol)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)以及豆甾醇(stigmasterol)。以槲皮素为主要成分的提取物可控制体重增长、改善血脂代谢、减轻肥胖引发的慢性炎症,这可能与调节肠道微生物群有关^[16]。槲皮素还能作用于 PPAR α 靶点,促进糖异生,缓解肝脏脂肪堆积;在脂肪细胞和巨噬细胞中,抑制 MAPK 信号通路关键因子,调节炎症因子释放,抑制脂肪生成与炎症反应^[17-19]。山柰酚的抗肥胖作用,

表 1 栀子主要成分

Table 1 Main components of gardenia

编号	化合物名称	OB/%	DL
MOL001406	crocetin	35.29	0.25
MOL001663	(4aS, 6aR, 6aS, 6bR, 8aR, 10R, 12aR, 14bS)-10-hydroxy-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-heptamethyl-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 8a, 10, 11, 12, 13, 14b-tetradecahydric-dropicene-4a-carboxylic acid	32.02	0.75
MOL001941	Ammidin	34.54	0.22
MOL004561	Sudan III	84.06	0.59
MOL000098	queracetin	46.43	0.27
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL000449	Stigmasterol	43.82	0.75
MOL001494	Mandenol	41.99	0.19
MOL001506	Supraene	33.54	0.42
MOL001942	isoimperatorin	45.46	0.22
MOL002883	Ethyl oleate (NF)	32.39	0.19
MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2- (3, 4, 5-trimethoxyphenyl)chromone	51.95	0.40
MOL007245	3-Methylkempferol	60.16	0.26
MOL009038	GBGB	45.57	0.82

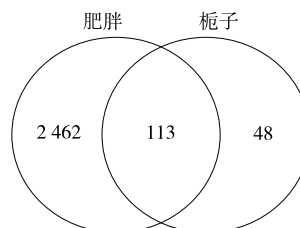
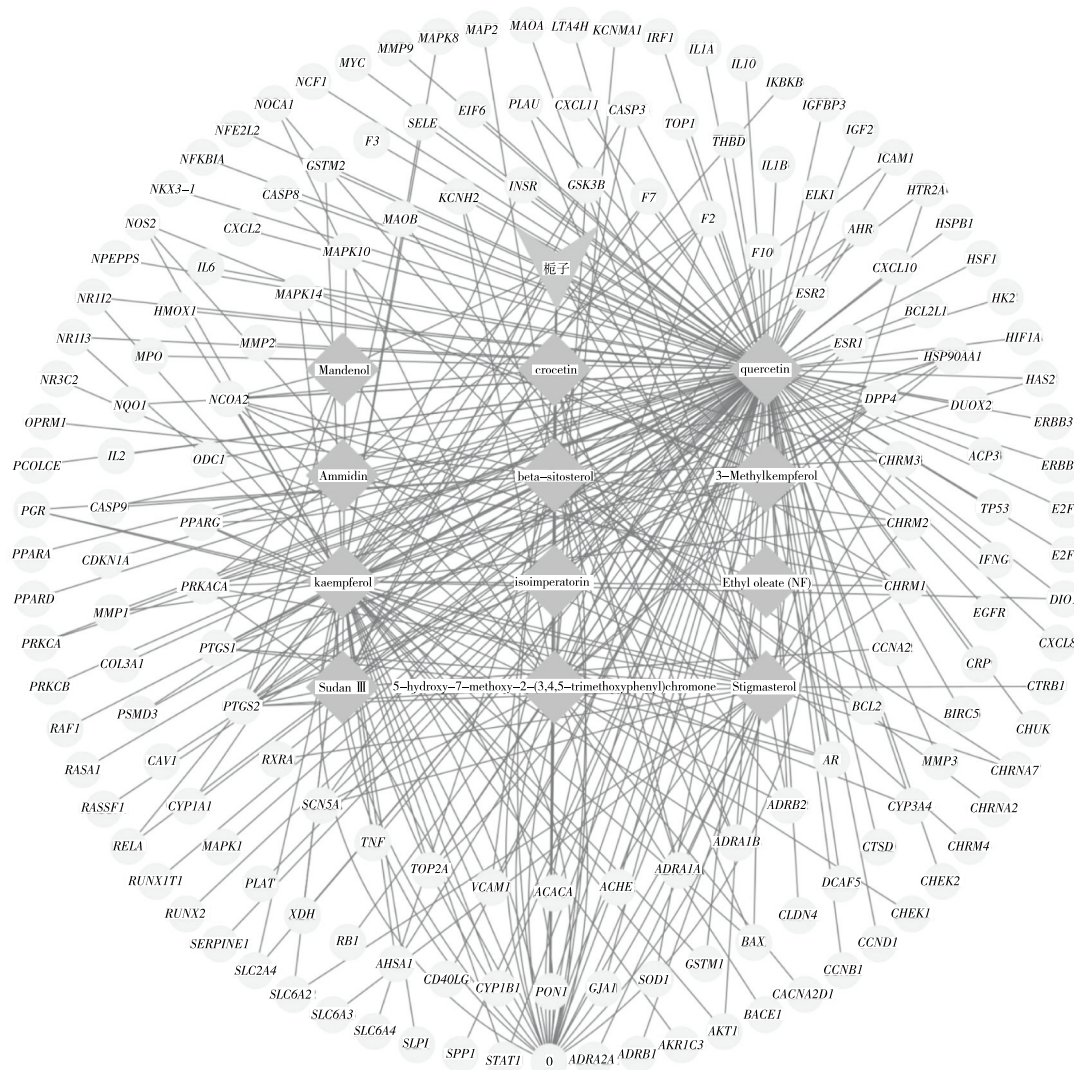


图 1 韦恩图

Figure 1 Venn diagram

与抑制 TLR4/NF κ B 通路、增强肠屏障、调节肠道微生物群等有关,还能通过抑制脂肪生成、调节代谢等多重机制发挥效果^[20-22]。 β -谷甾醇属于四环三萜化合物,可调节脂质代谢相关基因表达,其摄入量与肥胖发生率呈负相关^[23]。豆甾醇具有抗氧化、调节脂质代谢等多种生物活性,能改善肥胖引起的肠道菌群紊乱,降低厚壁菌门相对丰度,增加拟杆菌门相对丰度^[24]。

2.1.4 PPI 网络结果分析 该 PPI 网络中聚类系数为 0.683,平均相邻节点数为 36.6,网络中有 113 个节点和 2 069 条边,体现了较好的连通特性,见图 3。从 113 个靶点中获得前 6 位关键靶点,分别为 TP53、TNF、CXCL8、AKT1、IL-6、IL1B,见图 4。栀子主要作用于 113 个与肥胖生成相关的靶点蛋白,其中排名前 6 位的核心靶点是



V形为栀子,菱形为栀子的有效成分,圆形为栀子与肥胖的共同基因,即栀子抗肥胖的作用靶点

图2 “药物—成分—共同基因”网络图

Figure 2 Network of "medicine-component-common gene"

TP53、*TNF*、*CXCL8*、*AKT1*、*IL-6*、*IL1B*。*TP53*基因调控糖酵解、脂肪分解及糖原合成等代谢关键过程^[25],其种系突变在小鼠模型中亦影响脂肪代谢^[26]。*TP53*作为代谢调控关键因子,通过维持肠黏膜屏障促进 *Akkermansia muciniphila* 增殖^[27]。*TNF*与胰岛素抵抗紧密相关,下调 *IRS1* 表达及磷酸化,促发胰岛素抵抗^[28]; *TNF-α* 在肥胖相关胰岛素抵抗中,通过抑制脂肪细胞脂质积累来限制肥胖^[29]。研究表明,肥胖小鼠肠道通透性增加, *TNF-α* 水平增加^[30];且 *Veillonella parvula* 的代谢产物可能刺激巨噬细胞产生 *TNF-α*^[31]。可见,调节 *TNF* 等炎症因子水平有利于肠道稳态恢复,改善肥胖。*CXCL8* 是一类趋化因子,在肥胖脂肪组织中,肥大细胞活化, *CXCL8* 分泌增多,促进巨噬细胞聚集^[32]。*CXCL8* 则通过募集中性粒细胞促进

Firmicutes 定植,为靶点—菌群关联机制提供了新解释^[33]。*ATK1* 能减少脂肪量,对抗饮食诱导的肥胖^[34]。*IL-6* 促进脂肪分解,抑制合成,降低血脂,且与肥胖程度负相关^[35]。吴仪等^[36]发现,肠道菌群可能通过 *IL-6* 信号通路调节肥胖。*Lachnospiraceae* 细菌中多个亚群的丰度与 *IL-6* 呈正相关,表明 *Lachnospiraceae* 细菌可能通过调节炎症反应影响 *IL-6* 水平^[37]。*IL1B* 在高胆固醇血症脂肪变性中起关键作用^[38],进一步揭示了炎症因子在代谢疾病中的重要性。补充 *Akkermansia muciniphila* 还能改善胰岛素抵抗和代谢紊乱,可能与其对 *IL-1β* 信号通路的调控有关^[39]。*AKT1* 通路在菌群—宿主互动中发挥重要作用,其可介导双歧杆菌改善胰岛素敏感性^[40]。以上说明,栀子提取物的潜在靶点在体内的作用或与菌群变化之间具有紧密

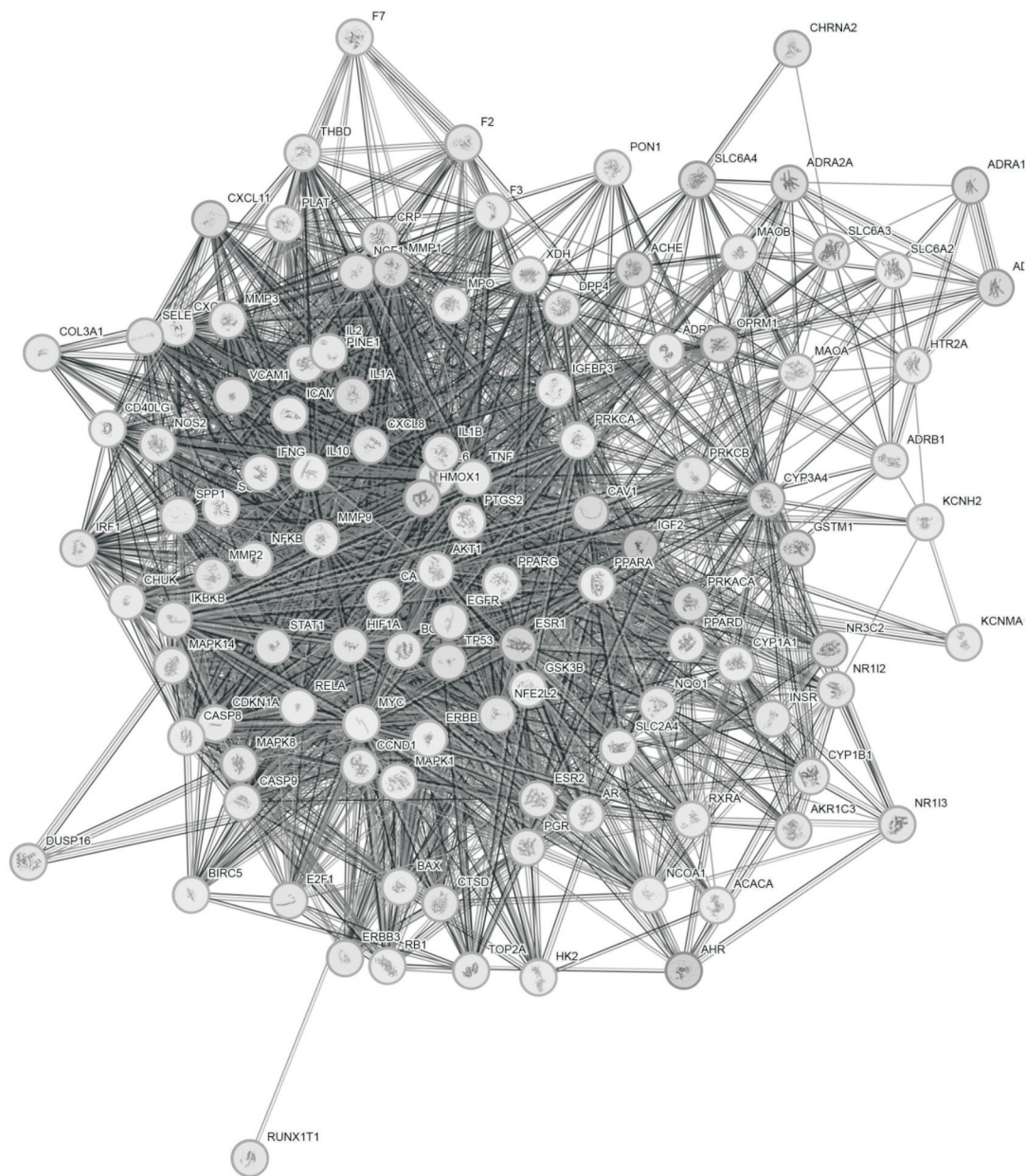


图3 PPI网络图

Figure 3 PPI network

联系。

2.1.5 KEGG通路分析 由图5可知,结果显示,栀子用于治疗肥胖的信号通路涵盖了脂质和动脉粥样硬化方面。因此,推测栀子有可能是通过对脂质和动脉粥样硬化相关通路的调节,发挥治疗肥胖的功效。

2.1.6 分子对接分析 选择Degree值前4位活性成分与前6位靶点进行分子对接,结合能的绝对值均 < 20.9 kJ/mol,见图6。当结合能 < 0 kJ/mol时,提示可自发结合; < -29.3 kJ/mol时,提示有很强结合力^[33]。将结合能 < -33.5 kJ/mol的6个核心靶点蛋白进行展示,见图7。

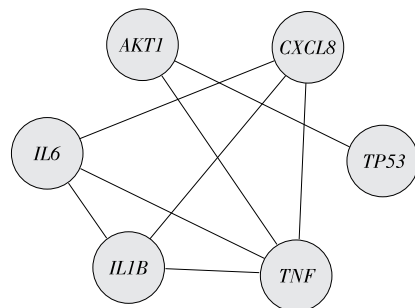


图4 PPI网络的核心靶点筛选

Figure 4 Core target screening of PPI network

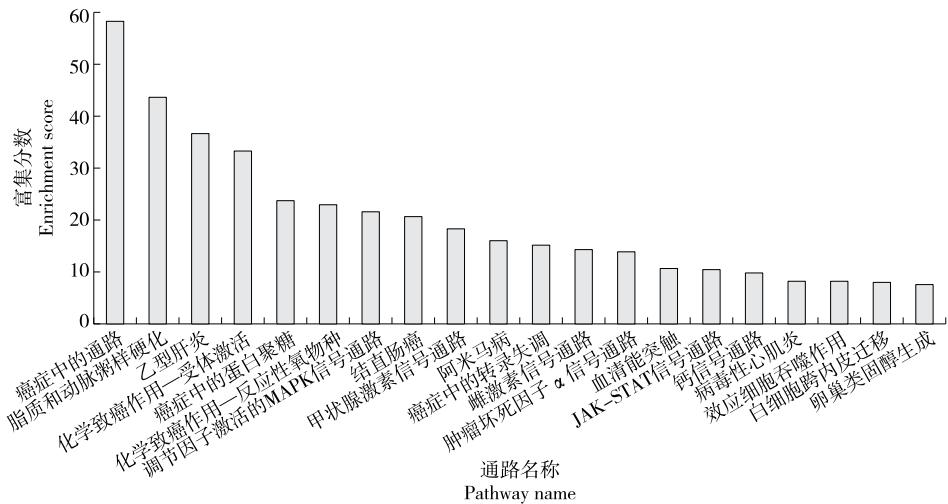


图 5 KEGG 富集分析柱状图
Figure 5 KEGG enrichment analysis histogram

栀子的 4 位关键成分与 6 位关键蛋白结合能均 <-20.9 kJ/mol。

2.2 高脂饮食造模对小鼠体重变化的影响

如表 2 所示,造模前,两组小鼠的体重处于相近水平,组间差异不显著($P=0.437$)。经过 12 周的造模后,与同期空白组小鼠相比,造模组每只小鼠的体重出现了极为显著的差异($t=-3.387, P=0.004$);体重增长值差异极显著($t=-3.436, P=0.003$);体重增长率极显著升高($P=0.001$)。提示高脂饮食肥胖小鼠模型造模成功。

2.3 栀子提取物对高脂饮食诱导肥胖小鼠体重变化的影响

如表 3 所示,干预前,M 组($F=5.404, P=0.012$)及 Ga 组($F=5.404, P=0.013$)体重均显著高于 C 组;M 组与 Ga 组小鼠的体重相当,组间无显著差异($F=5.404, P=0.982$);说明分组合理。给予栀子提取物干预后,与 C 组

TP53	-23.8	-23.0	-23.9	-26.3
TNF	-28.1	-28.8	-34.5	-35.1
CXCL8	-25.0	-25.6	-25.5	-27.6
AKT1	-45.7	-39.0	-40.2	-47.4
IL6	-28.4	-27.3	-29.7	-29.7
IL1B	-28.7	-28.5	-29.4	-31.0

β -谷甾醇 山柰酚 槲皮素 豆甾醇

图 6 核心靶点和核心成分对接结合能

Figure 6 Docking binding energy of core targets and core components

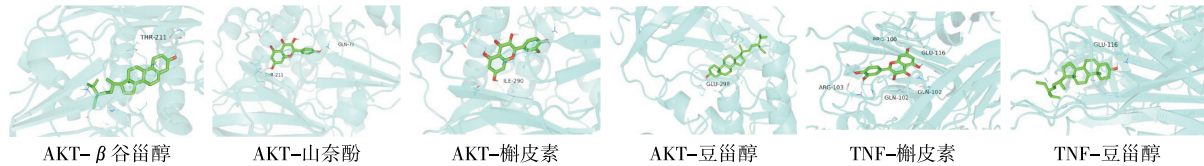


图 7 分子对接可视化结果

Figure 7 Visualization results of molecular docking

表 2 各组小鼠造模后体重变化对比[†]

Table 2 Comparison of body weight changes of mice in each group after modeling

组别	只数	初始体重/g	造模期		
			造模结束体重/g	造模后体重变化/g	造模后体重增长率/%
空白组	6	19.306±0.257	28.413±1.646	9.107±1.675	39.324±11.279
模型组	12	19.111±0.667	32.088±2.370*	12.790±2.326**	66.290±12.015***

[†] 与空白组相比,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$,***表示 $P<0.001$ 。

相比, M组体重显著升高($H=8.561, P=0.011$); Ga组体重升高不明显($H=8.561, P=0.583$); 与M组比, Ga组体重下降($H=8.561, P=0.314$)。与C组比, M组体重增长差异极显著($F=6.372, P=0.006$); Ga组体重增长差异不明显($F=6.372, P=0.889$); 与M组比, Ga组体重增长差异极显著($F=6.372, P=0.009$)。与C组比, M组体重增

长率升高显著($F=5.397, P=0.011$); Ga组体重增长率差异不明显($F=5.397, P=0.934$); 与M组比, Ga组体重增长率降低显著($F=5.397, P=0.013$); 提示经栀子提取物干预后Ga组小鼠体重增长率较M组显著降低, 且逐渐接近同期C组的。推测栀子提取物在一定程度上可延缓高脂饮食诱导肥胖小鼠的体重增加。

表3 各组小鼠给药干预后体重变化对比[†]Table 3 Comparison of body weight changes of mice in each group after medicine intervention ($n=6$)

组别	干预前体重/g	干预期		
		干预结束体重/g	干预后体重增长/g	干预后体重增长率/%
C组	28.367±1.598	30.378±2.298	2.012±1.245	6.663±3.497
M组	30.450±0.599*	34.697±1.400*	4.246±1.315**	12.994±4.025*
Ga组	30.433±1.366*	32.545±1.439	2.111±1.106##	6.846±3.858#

[†] 与C组相比, *表示 $P<0.05$, **表示 $P<0.01$; 与M组相比, #表示 $P<0.05$, ##表示 $P<0.01$ 。

2.4 栀子提取物对高脂饮食导致的肥胖小鼠肠道黏膜菌群 OTUs 数的影响

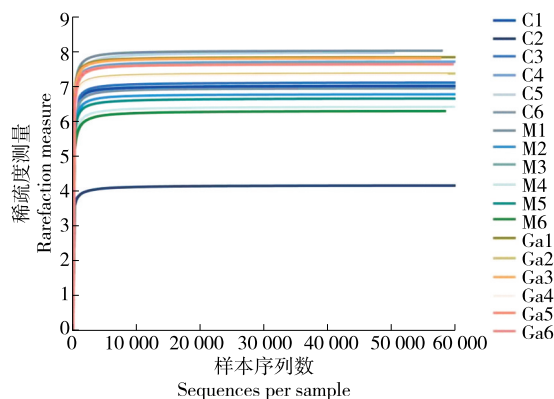
如图8(a)所示, 随着测序数量的增多, OTUs 数的增长率随之降低, 稀释曲线趋势逐渐平坦, 提示测序的数据量足够。进一步根据 Venn 图分析发现, 3个试验组的共用 OTU 数为 1 114 个, 其中 C 组有 1 517 个, M 组有 1 528 个, Ga 组有 1 473 个, 见图8(b)。

2.5 栀子提取物对高脂饮食导致的肥胖小鼠肠道黏膜细菌多样性的影响

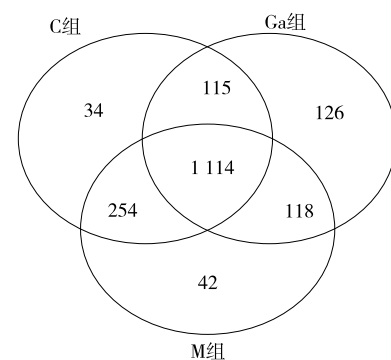
2.5.1 α 多样性分析 如图9所示, M组和C组中ACE、Shannon、Simpson指数相差很近, M组的ACE、Shannon、Simpson指数略高于C组($P>0.05$), 提示高脂饮食造模对肠黏膜细菌群落的多样性有一定的提升作用, 但影响不显著。Ga组的ACE、Shannon、Simpson指数进一步升高, 高于M组($P>0.05$), 提示栀子提取物治疗后小鼠肠道黏

膜细菌多样性进一步增加。说明高脂饮食造模和栀子提取物干预皆能提升小鼠肠道黏膜细菌多样性, 但影响均不显著。高脂饮食迅速改变的肠道营养环境, 使一些原本处于劣势的细菌可能会获得短暂的生长优势, 导致出现短暂菌群多样性上升, 这与人^[41-42]的研究类似。因此, 试验中出现的这种肠道菌群变化或许是高脂饮食引起的初期变化, 与高脂饮食导致菌群多样性降低的研究结果并不完全矛盾。此外, 试验还观察到栀子干预能在一定程度上提升肠道黏膜菌群多样性, 且菌群结构发生改变, 与冷恩念^[43]的研究结果一致。

2.5.2 β 多样性分析 如图10(a)所示, 组间差异大于组内差异, 差异有统计学意义($R=0.548, P=0.001$)。3组小鼠肠道黏膜菌群在 β 多样性上具有显著差异。如图10(b)所示, C组与M组样本距离较远, 提示C组与M组细菌群落结构存在一定差异, 高脂饮食造模对小鼠肠道黏膜细



(a) 稀释曲线图



(b) OTU韦恩图

图8 各组 OTU 分析

Figure 8 OTU analysis of each group ($n=6$)

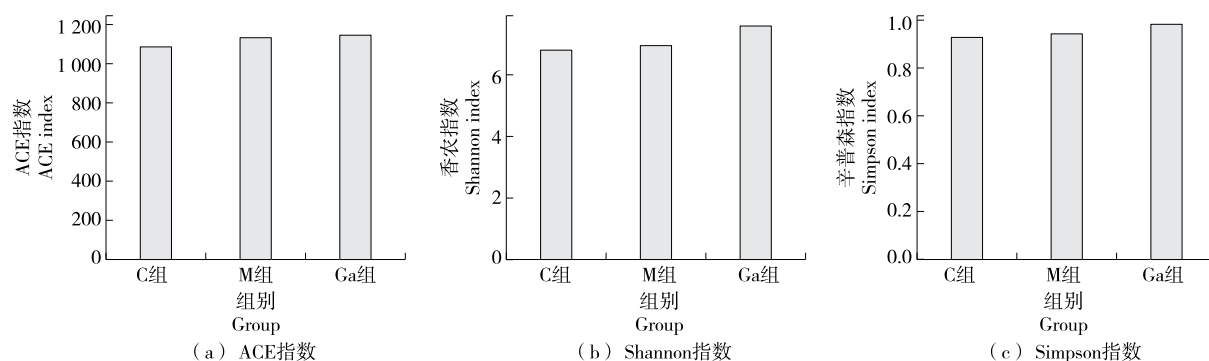


图9 α多样性分析

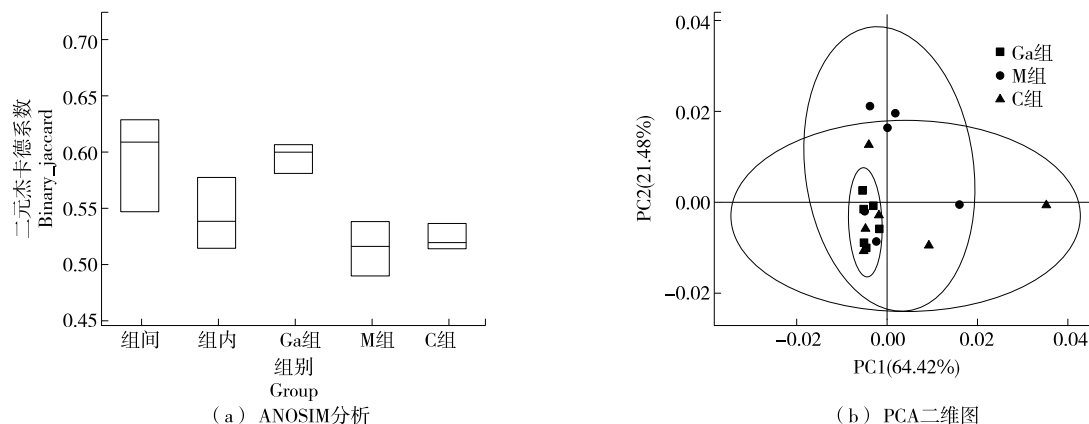
Figure 9 α diversity analysis ($n=6$)

图10 β多样性分析

Figure 10 β diversity analysis ($n=6$)

菌结构产生一定影响;Ga组与M组样本距离亦较远,而与C组距离较近,说明Ga组与M组在细菌群落组成上有更高的相似性。栀子提取物能在一定程度上调整高脂饮食所致肥胖小鼠的肠道黏膜菌群结构。

2.6 栀子提取物对高脂饮食导致的肥胖小鼠肠道黏膜菌群结构组成的影响

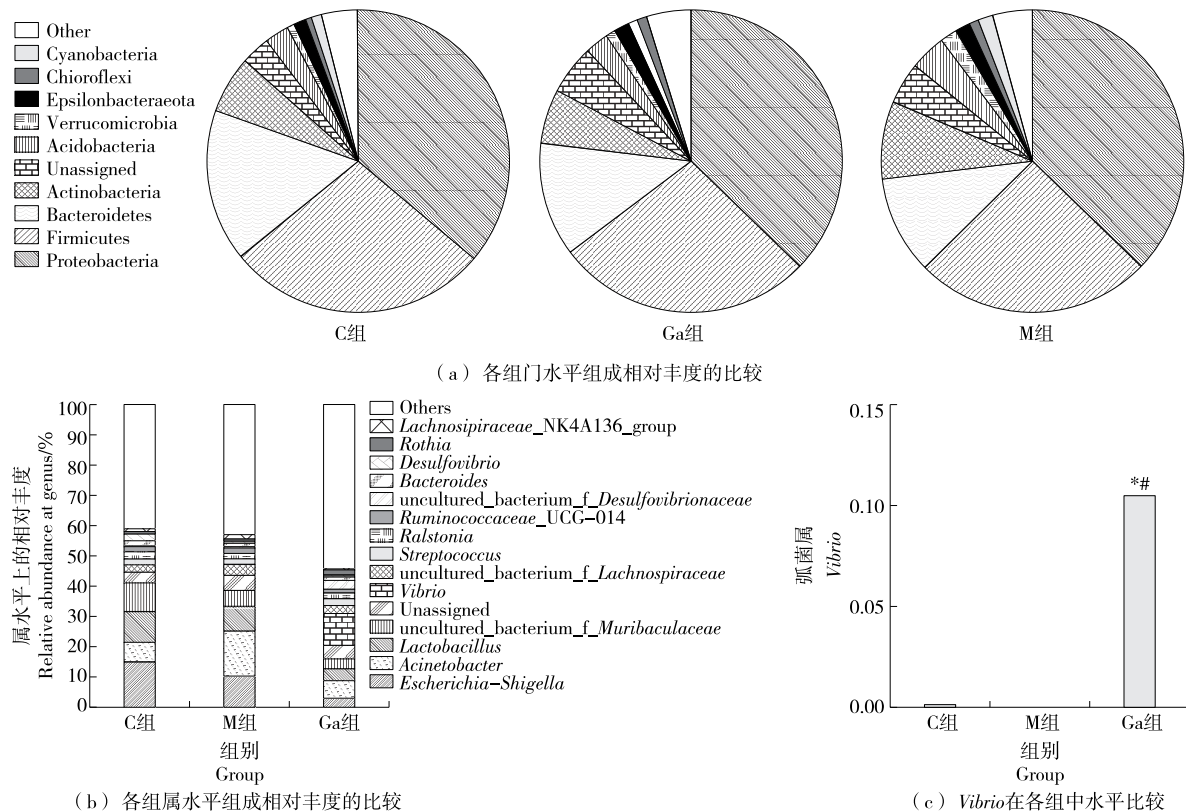
2.6.1 门水平 如图11(a)所示,筛选出相对丰度排名前10的优势菌门,并以饼状图呈现。肠道黏膜菌群主要包含变形菌门(Proteobacteria)、厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、放线菌门(Actinobacteria)以及酸杆菌门(Acidobacteria)。在这些菌群中,Proteobacteria和Firmicutes占据明显优势地位。将M组与C组对比发现,M组内变形菌门(Proteobacteria)、未分类菌(Unassigned)、酸杆菌门(Acidobacteria)、假单胞菌门(Epsilonbacteraeota)以及绿弯菌门(Chloroflexi)的丰度呈上升趋势,但差异均不具有统计学意义。同时,M组的厚壁菌门(Firmicutes)、放线菌门(Actinobacteria)、疣状微生物门(Verrucomicrobia)、蓝藻菌门(Cyanobacteria)丰度有所下降,而拟杆菌门(Bacteroidetes)丰度下降显著($F=9.023$,

$P=0.01$);Ga组变形菌门(Proteobacteria)、酸杆菌门(Acidobacteria)、假单胞菌门(Epsilonbacteraeota)、绿弯菌门(Chloroflexi)、蓝藻菌门(Cyanobacteria)丰度升高,差异均不显著,放线菌门(Actinobacteria) ($H=7.450$, $P=0.013$)、疣状微生物门(Verrucomicrobia) ($H=7.871$, $P=0.045$)丰度升高显著;厚壁菌门(Firmicutes)、未分类菌(Unassigned)、假单胞菌门(Epsilonbacteraeota)丰度降低,拟杆菌门(Bacteroidetes) ($F=9.027$, $P=0.001$)丰度降低显著。与M组比,Ga组变形菌门(Proteobacteria)、绿弯菌门(Chloroflexi)、蓝藻菌门(Cyanobacteria)丰度升高,放线菌门(Actinobacteria) ($H=7.450$, $P=0.027$)、酸杆菌门(Acidobacteria) ($F=3.719$, $P=0.047$)、疣状微生物门(Verrucomicrobia) ($H=7.871$, $P=0.007$)丰度升高显著;厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、未分类菌(Unassigned)丰度降低,假单胞菌门(Epsilonbacteraeota) ($F=3.579$, $P=0.018$)丰度降低显著。放线菌门(Actinobacteria)中的双歧杆菌,其典型作用是促进单糖的分解代谢和肠道内的碳水化合物利用,在许多病理条件下显示出有益的作用^[44-45]。疣状微生物门(Verrucomicrobia)中

的嗜黏蛋白—阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)是保持胃肠道屏障完整性的关键参与者,能影响脂肪和葡萄糖代谢,故在维持肠道健康和宿主代谢调节中起着关键作用^[46]。蓝藻(*Cyanobacteria*)被用于合成具有营养或药用价值的复杂生物活性化合物^[47]。克拉马斯藻类(*Aphanizomenon flos-aquae*, AFA)是目前市场占主导两种蓝藻之一,AFA作为营养补充剂可对抗肥胖相关代谢紊乱,而其有效提取物新组合KlamExtra可改善由长期暴露于高脂饮食引起的肥胖相关代谢功能障碍,并促进高脂饮食诱导的代谢紊乱逆转^[48]。故栀子提取物可能通过影响以上3个菌门来改善代谢,从而调节高脂饮食引起的肥胖模型小鼠体重增长。说明高脂饮食造模影响了小鼠门水平的菌群结构,而栀子提取物可调整高脂饮食所致肥胖小鼠门水平的菌群结构。

2.6.2 属水平 如图11(b)所示,筛选出相对丰度排名前10的优势菌属,并以柱状图呈现。其中不动杆菌属(*Acinetobacter*)、埃希氏菌—志贺氏菌属(*Escherichia-Shigella*)、乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)、uncultured_bacterium_f_Muribaculaceae为3组中所占比例较大的优势菌属。不动杆菌属、未培养的毛螺菌科菌属和瘤胃球菌属 UCG-014(*Ruminococcaceae* UCG-014)在M组中的

相对丰度分别为14.65%,3.46%,1.69%,而在Ga组中则分别下降至6.46%,2.64%,1.41%;C组中相应菌属的丰度分别为5.84%,2.43%,1.31%。与M组相比,Ga组小鼠小肠黏膜中上述菌属的丰度明显降低,且其水平更接近C组。说明高脂饮食造模使以上菌属丰度升高,而栀子提取物给药后以上菌属丰度回降。与C组相比,M组的弧菌属(*Vibrio*)与罗尔斯通氏菌属(*Ralstonia*)相对丰度显著下降。其中,*Vibrio*的下降具有统计学意义($H=11.474, P=0.002$),其比例分别为C组的0.16% vs M组的0.07%;*Ralstonia*的比例分别为C组的2.60% vs M组的1.59%;与M组比,Ga组*Vibrio*($H=11.474, P=0.006$)、*Ralstonia*相对丰度上升(*Vibrio*在M组和Ga组中的占比分别为0.07%,10.56%;*Ralstonia*在M组和Ga组中的占比分别为1.59%,2.02%)。以上菌属仅*Vibrio*差异极显著,其余差异均不明显,见图6(c)。说明高脂饮食造模使以上菌属丰度下降,而栀子提取物给药后以上菌属丰度上升。*Vibrio*能分解葡萄糖,产酸不产气。其中丁酸弧菌属物种有助于动物和人类的纤维消化,并且还参与蛋白质分解和脂肪酸的生物氢化^[49]。假丁酸弧菌属能大量参与碳水化合物、蛋白质和脂质的代谢^[50],且弧菌属还是栀子提取物组特征菌。说明弧菌属可能是该研究中影响脂质代谢和体



与C组比,* $P<0.01$;与M组比,# $P<0.01$

图11 门属水平差异性比较

Figure 11 Comparison of differences at phylum and genus levels ($n=6$)

重的关键菌。目前临床亦证实高脂饮食是多种肠道炎症性疾病加重恶化的诱因,在炎症性肠病患者的肠道中韦荣氏球菌属(*Veillonella*)丰度增加^[51],而韦荣氏球菌属(*Veillonella*)是此次研究中自然恢复组特征菌,说明高脂饮食可能通过引起*Veillonella*丰度升高而增加肠道炎症的发生。综上,高脂饮食造模可在一定程度上改变小鼠肠道黏膜属水平优势菌群组成,而栀子提取物可促进高脂饮食造模导致的肥胖小鼠肠道黏膜属水平优势菌群组成向正常组靠近。

2.7 栀子提取物对高脂饮食造模导致的肥胖小鼠肠道黏膜特征菌群的影响

如图 12 所示,3 个组别共有 14 个具有显著差异的

特征菌属,C 组 7 个、M 组 2 个,Ga 组 5 个。其中 *Bifidobacterium* (双歧杆菌属)、*Enterorhabdus* (肠杆菌属)、*uncultured_bacterium_f_Muribaculaceae* (未被开发的拟杆菌属)、*Lactobacillus* (乳酸菌属)、*Candidatus_Saccharimonas* (假丝酵母菌属)、*Desulfovibrio* (脱硫弧菌属)、*Parasutterella* (副萨特氏菌属)是 C 组中富集的特征菌属;毛螺菌科 NK4A136 群(*Lachnospiraceae* NK4A136 group)、韦荣氏球菌属(*Veillonella*)是 M 组中富集的特征菌属;*Rothia* 罗氏菌属、*Staphylococcus* 葡萄球菌属、*Klebsiella* 克雷伯氏菌属、*Pseudomonas* 假单胞菌属、*Vibrio* 弧菌属是 Ga 组中富集的特征菌属。

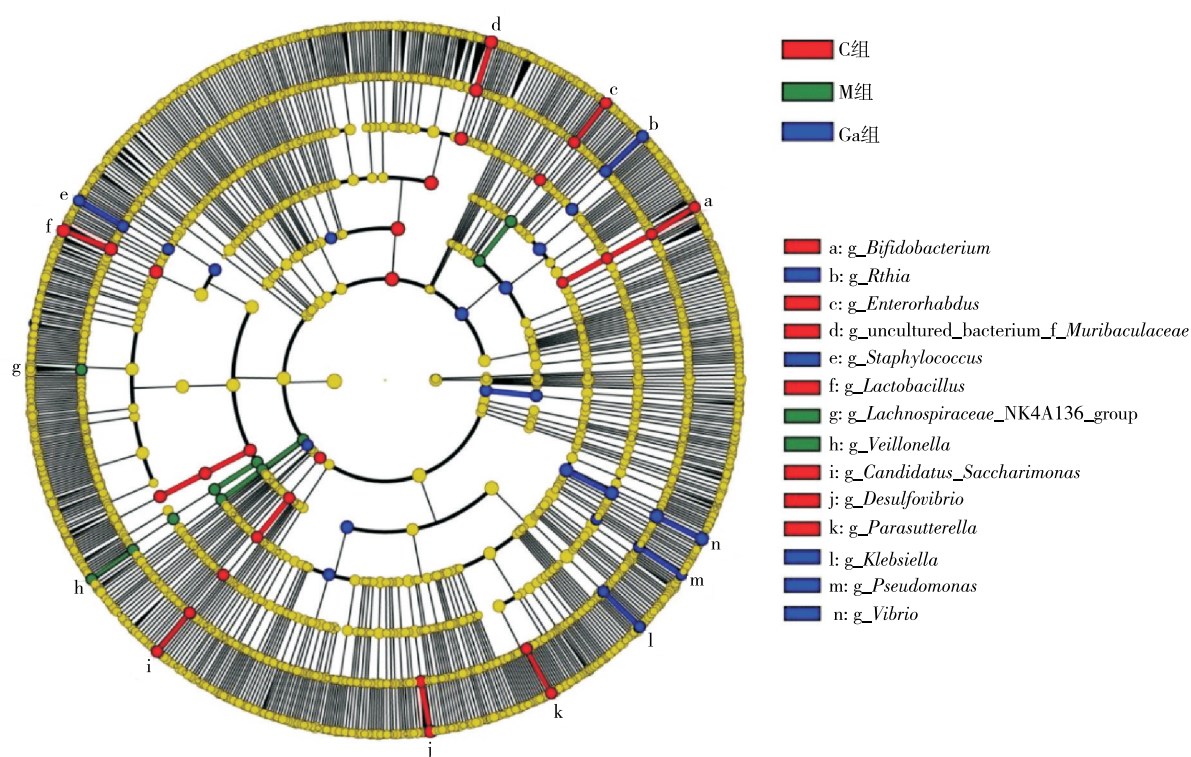


图 12 各组小鼠肠黏膜肠道黏膜特征菌群

Figure 12 Characteristic intestinal mucosal microbiota in mice from each group

3 结论

栀子提取物抗肥胖具有多靶点、多通路特性,可调节 113 个相关靶点,涉及代谢和炎症反应通路,关键成分与核心靶点结合良好。经其干预后,肥胖小鼠体重增长减缓,肠道黏膜菌群结构改变,部分菌门和菌属丰度变化明显。后续可测定血脂、炎症因子等指标并探究其与菌群的联系,利用细胞和动物模型深入研究其对特定菌群的作用机制以及靶点和通路间的关系,为栀子提取物用于肥胖治疗及临床应用提供更有力的理论支持。

参考文献

- [1] DIKAIIOU P, BJÖRCK L, ADIELS M, et al. Obesity, overweight and risk for cardiovascular disease and mortality in young women[J]. European Journal of Preventive Cardiology, 2021, 28(12): 1 351-1 359.
- [2] YANG J, WEI H, ZHOU Y F, et al. High-fat diet promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites[J]. Gastroenterology, 2022, 162(1): 135-149.
- [3] JI Y, LEE H, KAURA S, et al. Effect of bariatric surgery on metabolic diseases and underlying mechanisms[J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1 582.

- [4] FLORES-CORDERO J A, PÉREZ-PÉREZ A, JIMÉNEZ-CORTEGANA C, et al. Obesity as a risk factor for dementia and alzheimer's disease: the role of leptin[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(9): 5 202.
- [5] ZHENG Y, CHEN Z Y, MA W J, et al. B vitamins supplementation can improve cognitive functions and may relate to the enhancement of transketolase activity in a rat model of cognitive impairment associated with high-fat diets[J]. Current Medical Science, 2021, 41(5): 847-856.
- [6] PANCHENKO P E, LACROIX M C, JOUIN M, et al. Effect of maternal obesity and preconceptional weight loss on male and female offspring metabolism and olfactory performance in mice [J]. Nutrients, 2019, 11(5): 948.
- [7] BARAZZONI R, BISCHOFF S, BOIRIE Y, et al. Sarcopenic obesity: time to meet the challenge[J]. Obesity Facts, 2018, 11 (4): 294-305.
- [8] ZHAO J Q, SUN Y T, YUAN C P, et al. Quercetin ameliorates hepatic fat accumulation in high-fat diet-induced obese mice via PPARs[J]. Food & Function, 2023, 14(3): 1 674-1 684.
- [9] 杜少严, 王意浓, 康皓博, 等. 栀子的药用与保健价值及其应用研究进展[J]. 中国食物与营养, 2020, 26(8): 60-63.
DU S Y, WANG Y N, KANG H F, et al. The medicinal and health care value of gardenia and its application[J]. Food and Nutrition in China, 2020, 26(8): 60-63.
- [10] 杜洁, 党心语, 王民嫻, 等. 栀子中环烯醚萜类成分与黄色素类成分减肥作用比较研究[J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(5): 656-661.
DU J, DANG X Y, WANG M X, et al. Comparative study on weight loss effects of iridoids and yellow pigments in Zhizi (*Gardeniae fructus*) [J]. Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2023, 47(5): 656-661.
- [11] PARK W Y, SONG G, PARK J Y, et al. Fruit of *Gardenia jasminoides* induces mitochondrial activation and non-shivering thermogenesis through regulation of PPAR γ [J]. Antioxidants, 2021, 10(9): 1 418.
- [12] WANG L, YANG C, SONG F R, et al. Therapeutic effectiveness of *Gardenia jasminoides* on type 2 diabetic rats: mass spectrometry-based metabolomics approach[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(36): 9 673-9 682.
- [13] LV C H, LIU X, CHEN S Y, et al. Extract of *Gardenia jasminoides* Ellis attenuates high-fat diet-induced glycolipid metabolism disorder in rats by targeting gut microbiota and TLR4/Myd88/NF- κ B pathway[J]. Antioxidants, 2024, 13 (3): 293.
- [14] 林平冬, 向韩, 岳稳, 等. 栀子多糖的提取纯化及其体外抗氧化活性研究[J]. 农业工程学报, 2025, 41(3): 309-317.
LIN P D, XIANG H, YUE W, et al. Extraction and purification of polysaccharides from *Gardenia jasminoides* Ellis and their antioxidant activity *in vitro*[J]. Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering, 2025, 41(3): 309-317.
- [15] CHEN J R, TCHIVELEKETE G M, ZHOU X Z, et al. Anti-inflammatory activities of *Gardenia jasminoides* extracts in retinal pigment epithelial cells and zebrafish embryos[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 22(1): 700.
- [16] ZHAO L, ZHANG Q, MA W N, et al. A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota[J]. Food & Function, 2017, 8(12): 4 644-4 656.
- [17] BIAN Y F, LEI J Q, ZHONG J, et al. Kaempferol reduces obesity, prevents intestinal inflammation, and modulates gut microbiota in high-fat diet mice[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2022, 99: 108840.
- [18] NEJABATI H R, NIKZAD S, ROSHANGAR L. Kaempferol: a dietary flavonol in alleviating obesity[J]. Current Pharmaceutical Design, 2023, 29(20): 1 547-1 556.
- [19] ROMERO-JUÁREZ P A, VISCO D B, MANHÃES-DE-CASTRO R, et al. Dietary flavonoid kaempferol reduces obesity-associated hypothalamic microglia activation and promotes body weight loss in mice with obesity[J]. Nutritional Neuroscience, 2023, 26(1): 25-39.
- [20] GUO P P, FENG R N, LI Z X, et al. Gender differences in the relationships between dietary phytosterols intake and prevalence of obesity in Chinese population[J]. Food Science & Nutrition, 2023, 11(1): 569-577.
- [21] BAKRIM S, BENKHAIRA N, BOURAIS I, et al. Health benefits and pharmacological properties of stigmasterol[J]. Antioxidants, 2022, 11(10): 1 912.
- [22] GOSWAMI M, JASWAL S, DAS GUPTA G, et al. A comprehensive update on phytochemistry, analytical aspects, medicinal attributes, specifications and stability of stigmasterol [J]. Steroids, 2023, 196: 109244.
- [23] WEN S T, HE L, ZHONG Z T, et al. Stigmasterol restores the balance of treg/th17 cells by activating the butyrate-PPAR γ axis in colitis[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 741934.
- [24] 岑凤. 植物甾醇豆甾醇联合有氧运动对肥胖大鼠肠道菌群和肝脏脂代谢的影响[J]. 分子植物育种, 2023, 21(19): 6 523-6 530.
CEN F. Impact of plant sterol combined with aerobic exercise on gut microbiota and hepatic lipid metabolism in obese rats [J]. Molecular Plant Breeding, 2023, 21(19): 6 523-6 530.
- [25] SABIR J S M, EL OMRI A, SHAIK N A, et al. The genetic association study of TP53 polymorphisms in Saudi obese patients[J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2019, 26(7): 1 338-1 343.
- [26] KANG J G, LAGO C U, LEE J E, et al. A mouse homolog of a human TP53 germline mutation reveals a lipolytic activity of p53[J]. Cell Reports, 2020, 30(3): 783-792.
- [27] FAN S Y, JIANG Z T, ZHANG Z L, et al. *Akkermansia muciniphila*: a potential booster to improve the effectiveness of cancer immunotherapy[J]. Journal of Cancer Research and

- Clinical Oncology, 2023, 149(14): 13 477-13 494.
- [28] 逯素梅. 促甲状腺素受体 (TSHR) 的表达在脂肪细胞分化中的作用及其与肥胖症的关联[D]. 济南: 山东大学, 2012: 7.
- LU S M. Role of TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity[D]. Jinan: Shandong University, 2012: 7.
- [29] ZAHORSKA-MARKIEWICZ B, JANOWSKA J, OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M, et al. Serum concentrations of TNF-alpha and soluble TNF-alpha receptors in obesity[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000, 24(11): 1 392-1 395.
- [30] DJURIC Z. Obesity-associated cancer risk: the role of intestinal microbiota in the etiology of the host proinflammatory state[J]. Translational Research: the Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2017, 179: 155-167.
- [31] JIN Y, SHI M X, FENG J, et al. Splenectomy ameliorates liver cirrhosis by restoring the gut microbiota balance[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2024, 81(1): 32.
- [32] ŻELECHOWSKA P, AGIER J, KOZŁOWSKA E, et al. Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue[J]. Obesity Reviews, 2018, 19(5): 686-697.
- [33] LI X, WANG E, YIN B, et al. Effects of *Lactobacillus casei* CCFM419 on insulin resistance and gut microbiota in type 2 diabetic mice[J]. Beneficial Microbes, 2017, 8(3): 421-432.
- [34] CHENG K K, AKASAKI Y, LECOMMANDEUR E, et al. Metabolomic analysis of akt1-mediated muscle hypertrophy in models of diet-induced obesity and age-related fat accumulation[J]. Journal of Proteome Research, 2015, 14(1): 342-352.
- [35] WANG T T, HE C Q. Pro-inflammatory cytokines: the link between obesity and osteoarthritis[J]. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2018, 44: 38-50.
- [36] 吴仪, 邓娜, 周梦思, 等. 杞菊地黄丸对高脂饮食诱导肥胖小鼠肠道黏膜菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(4): 373-378, 389.
- WU Y, DENG N, ZHOU M S, et al. Effect of Qi-Ju-Dihuang pills on intestinal mucosal microbiota of high-fat diet-induced obese mice[J]. Chinese Journal of Microecology, 2024, 36(4): 373-378, 389.
- [37] DAVIS E W, WONG C P, ARNOLD H K, et al. Age and micronutrient effects on the microbiome in a mouse model of zinc depletion and supplementation[J]. PLoS One, 2022, 17(12): e0275352.
- [38] WANG L, CHEN G, WU S Y, et al. Genipin improves lipid metabolism and sperm parameters in obese mice via regulation of miR-132 expression: genipin improves lipid metabolism and sperm function in mice[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2022, 54(9): 1 278-1 288.
- [39] YAN S, CHEN L, LI N, et al. Effect of *Akkermansia muciniphila* on pancreatic islet β -cell function in rats with prediabetes mellitus induced by a high-fat diet[J]. Bioresources and Bioprocessing, 2024, 11(1): 51.
- [40] STĘPIEŃ S, SMYCZ-KUBAŃSKA M, KRUSZNIEWSKA-RAJS C, et al. Clinical significance of the CXCL8/CXCR1/R2 signalling axis in patients with invasive breast cancer[J]. Oncology Letters, 2024, 27(6): 260.
- [41] LIU D D, YE J, YAN Y, et al. Ramulus mori (Sangzhi) alkaloids regulates gut microbiota disorder and its metabolism profiles in obese mice induced by a high-fat diet[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1166635.
- [42] LI X Y, PENG X X, GUO K X, et al. Bacterial diversity in intestinal mucosa of mice fed with dendrobium officinale and high-fat diet[J]. 3 Biotech, 2021, 11(1): 22.
- [43] 冷恩念. 杜仲叶和栀子提取物对HFD肥胖大鼠脂质代谢的调控和肠道菌群的影响[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2019: 72-73.
- LENG E N. Effects of eucommia ulmoides oliv and gardenia extract on lipid metabolism and intestinal flora in obese HFD rats[D]. Zunyi: Zunyi Medical University, 2019: 72-73.
- [44] HIDALGO-CANTABRANA C, DELGADO S, RUIZ L, et al. Bifidobacteria and their health-promoting effects[J]. Microbiol Spectr, 2017, 5(3): 19.
- [45] BINDA C, LOPETUSO L R, RIZZATTI G, et al. Actinobacteria: a relevant minority for the maintenance of gut homeostasis[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(5): 421-428.
- [46] MACCHIONE I G, LOPETUSO L R, IANIRO G, et al. *Akkermansia muciniphila*: key player in metabolic and gastrointestinal disorders[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(18): 8 075-8 083.
- [47] ONYEAKA H, MIRI T, OBIKEKE K, et al. Minimizing carbon footprint via microalgae as a biological capture[J]. Carbon Capture Science & Technology, 2021, 1: 100007.
- [48] TERZO S, CALVI P, GIARDINA M, et al. Positive impacts of aphanizomenon flos aquae extract on obesity-related dysmetabolism in mice with diet-induced obesity[J]. Cells, 2023, 12(23): 2 706.
- [49] PALEVICH N, KELLY W J, LEAHY S C, et al. Comparative genomics of rumen *Butyrivibrio* spp. uncovers a continuum of polysaccharide-degrading capabilities[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2019, 86(1): e01993-19.
- [50] PIDCOCK S E, SKVORTSOV T, SANTOS F G, et al. Phylogenetic systematics of *Butyrivibrio* and *Pseudobutyrvibrio* genomes illustrate vast taxonomic diversity, open genomes and an abundance of carbohydrate-active enzyme family isoforms[J]. Microbial Genomics, 2021, 7(10): 000638.
- [51] ROJAS-TAPIAS D F, BROWN E M, et al. Inflammation-associated nitrate facilitates ectopic colonization of oral bacterium *Veillonella parvula* in the intestine[J]. Nature Microbiology, 2022, 7(10): 1 673-1 685.