

王丽, 吉喆, 董丽, 等. 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠肠道机能的调节作用 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(2): 208-215.

Wang L, Ji Z, Dong L, et al. Effects of curcumin and/or aerobic exercise on intestinal function in dyslipidemia rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(2): 208-215.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.02.008

姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠肠道机能的调节作用

王丽¹, 吉喆¹, 董丽¹, 路昕¹, 秦菲^{2,3}, 胡戈⁴, 周海涛^{2,3*}, 曹建民^{1*}

(1. 北京体育大学, 北京 100084; 2. 北京联合大学, 北京 100101; 3. 北京联合大学 生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191; 4. 常州大学, 江苏 常州 213164)

【摘要】 目的 探讨姜黄素(curcumin)和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠肠道机能的调节作用。**方法** 5周龄雄性 SPF 级 SD 大鼠 40 只, 随机分为普通饮食+安静组(CON 组)、高脂饮食+安静组(HDC 组)、高脂饮食+姜黄素+安静组(HDM 组)、高脂饮食+有氧运动组(HDE 组)和高脂饮食+姜黄素+有氧运动组(HDME 组)。高脂饮食各组以高脂饲料喂养, 普通饮食组以维持饲料喂养。第 3 周起, HDM、HDME 组以 200 g/(kg·d)姜黄素灌胃, 其余组以等体积 0.5%羧甲基纤维素钠灌胃; HDE、HDME 组进行运动强度为 70%~75%最大摄氧量的有氧运动, 其余组无任何运动干预。6 周干预结束后 24 h, 腹主动脉取血, 取盲肠组织、盲肠内容物。全自动生化分析仪检测血脂水平; HE 染色后观察大鼠盲肠组织形态; Western Blot 法检测盲肠组织闭锁小带蛋白-1(zona occludens-1, ZO-1)蛋白质表达水平; 16S rDNA 基因测序技术检测盲肠内容物肠道菌群分布。**结果** 姜黄素和/或有氧运动均可降低血脂紊乱大鼠血清总胆固醇、甘油三酯($P < 0.05$); 上调盲肠组织 ZO-1 蛋白质表达水平($P < 0.05$)并改善组织形态; 改善肠道菌群的多样性和均匀度($P < 0.05$)。**结论** 姜黄素和/或有氧运动均可通过有效调节肠道菌群, 改善血脂紊乱大鼠肠黏膜屏障完整性及肠道机能。其中联合干预效果最佳。

【关键词】 姜黄素; 有氧运动; 血脂紊乱; 肠道菌群; 闭锁小带蛋白-1

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 02-0208-08

Effects of curcumin and/or aerobic exercise on intestinal function in dyslipidemia rats

WANG Li¹, JI Zhe¹, DONG Li¹, LU Xin¹, QIN Fei^{2,3}, HU Ge⁴, ZHU Haitao^{2,3*}, CAO Jianmin^{1*}

(1. Beijing Sport University, Beijing 100084, China. 2. Beijing Union University, Beijing 100101. 3. Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Foods, Beijing Union University, Beijing 100191. 4. Changzhou University, Changzhou 213164)

Corresponding author: ZHOU Haitao. E-mail: zsettle@sina.com; CAO Jianmin. E-mail: bsucaojianmin@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of curcumin and/or aerobic exercise on intestinal function in dyslipidemic rats. **Methods** Forty specific-pathogen free male Sprague Dawley rats were divided randomly into the following groups: normal diet + quiet (CON group), high-fat diet + quiet (HDC group), high-fat diet + curcumin + quiet

【基金项目】 北京体育大学 2020 年中央高校基本科研业务费专项资金资助(2020033), 北京联合大学科研项目(ZK30202104)。

Funded by Fundamental Research Funds for Central Universities in 2020 of Beijing Sport University (2020033), the Academic Research Projects of Beijing Union University (ZK30202104).

【作者简介】 王丽(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 运动营养、运动训练监控。Email: 2696167005@qq.com

【通信作者】 周海涛(1976—), 男, 副教授, 硕士, 研究方向: 运动营养与健康促进。Email: zsettle@sina.com;

曹建民(1961—), 男, 教授, 博士, 研究方向: 运动营养。Email: bsucaojianmin@aliyun.com。

* 共同通信作者

(HDM group), high-fat diet + aerobic exercise (HDE group), and high-fat diet + curcumin + aerobic exercise (HDME group). All the high-fat diet groups received a high-fat diet and the CON group received a maintenance diet. From the third week, the HDM and HDME groups were also given 200 g/(kg · d) curcumin, and the other groups were given 0.5% sodium carboxymethyl cellulose. The HDE and HDME groups underwent aerobic exercise intervention with 70% ~ 75% maximal oxygen uptake, while the other groups did not undergo any exercise intervention. Twenty-four hours after the 6 weeks intervention, blood was taken from the abdominal aorta, and cecal tissue and contents were collected. Blood lipid levels were detected using an automatic biochemical analyzer. Cecal morphology was observed by hematoxylin and eosin staining. Expression of zonula occludens-1 (ZO-1) protein in cecal tissue was detected by western blot. The distribution of the intestinal flora in the cecal contents was detected by 16S rDNA sequencing. **Results** Curcumin and/or aerobic exercise significantly decreased serum total cholesterol and triglyceride levels ($P < 0.05$), up-regulated ZO-1 expression in cecal tissue ($P < 0.05$), attenuated the cecal histopathological changes, and improved the diversity and evenness of the intestinal flora in dyslipidemic rats ($P < 0.05$). **Conclusions** Curcumin and/or aerobic exercise can reduce blood lipid levels in dyslipidemic rats, regulate the cecal intestinal flora, protect the integrity of the intestinal mucosal barrier, and adjust intestinal function, with the combination of curcumin and aerobic exercise having the greatest effect.

【Keywords】 curcumin; aerobic exercise; dyslipidemia; intestinal flora; zonula occludens-1

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

随着生活水平提高,人民饮食结构发生巨大变化,高糖、高脂饮食摄入大幅增加。血脂紊乱、高血压、非酒精性脂肪肝等疾病发病率持续增高。近年来,全球儿童、青少年血脂异常发生率呈现逐年上升的趋势。血脂紊乱极易诱发肠道菌群紊乱、肠黏膜屏障损伤^[1]。血脂紊乱患者肠道菌群呈现明显的特异性^[2]。研究证明调节肠道菌群不仅可以有效保护血脂紊乱患者肠道黏膜屏障^[3],还可以改善其血脂水平^[4]。姜黄素及有氧运动均具有改善肠道生理功能和降血脂作用^[5-7]。本实验以高脂血症大鼠为模型,探讨姜黄素联合有氧运动干预对血脂紊乱大鼠肠黏膜屏障、肠道菌群等肠道生理功能的影响,以期营养与运动的联合干预改善儿童、青少年时期高脂饮食诱导血脂紊乱及其并发症提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

40 只 5 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重 180 ~ 200 g,购于斯贝福(北京)生物技术有限公司【SCXK(京)2019-0010】,饲养于北京体育大学 SPF 级动物实验室【SYXK(京)2021-0053】,作息模拟正常生物节律,室温 20 ~ 24℃,湿度 50% ~ 70%,标准大鼠笼饲养,高脂饲料由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供【SCXK(京)2019-0010】。所有操作均符合北京体育大学动物科学实验伦理学要求(批准号:2019094A)。

1.1.2 主要试剂与仪器

姜黄素(纯度:95%,宁波中药制药股份有限公司,批号:CP20191007);苏木精伊红染液(Servicebio 公司,批号:G1005)、一抗(兔抗):闭锁小带蛋白-1(zonaoccludens-1, ZO-1)(Immunoway 公司,批号:YN1410)、二抗:辣根酶标记山羊抗兔 IgG(天德悦公司,批号:S004)、粪便 DNA 小提试剂盒(广州美基生物科技有限公司,批号:IVD3301-50)。病理切片机(徕卡,德国);脱水机(DIAPATH,意大利);高速组织研磨仪(Servicebio,中国);酶标检测仪(Thermo FC,美国);VeritiPro™ PCR 仪(ABI,美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及饲养条件

大鼠适应性饲养 7 d 后称重,使用随机数字表法分组,分为普通饮食+安静组(CON 组)、高脂饮食+安静组(HDC 组)、高脂饮食+姜黄素+安静组(HDM 组)、高脂饮食+有氧运动组(HDE 组)和高脂饮食+姜黄素+有氧运动组(HDME 组),每组 8 只,共 5 组。各组自由摄食饮水;CON 组普通饲料喂养,其他各组高脂饲料喂养。根据预实验及参考文献^[8]确定姜黄素实验剂量为 200 mg/(kg · d)。

1.2.2 干预手段

第 3 周,HDM 组和 HDME 组训练前 0.5 h 灌胃姜黄素溶液,每天 1 次,其余各组均以等体积 0.5% 羧甲基纤维素钠灌胃;HDE 组和 HDME 组进行有氧运动干预^[9],坡度 5°,运动强度:70% ~ 75% 最大摄氧量,运动时长:60 min,频率:每天 1 次,每周 6 d,训练周期:6 周,其他组无任何运动干预。

1.2.3 实验取材

末次运动训练后 24 h 取材。取材前称重,质量分数 20% 乌拉坦麻醉,腹主动脉取血,静置 2 h 后 3000 r/min 离心 10 min 制备血清。冰上取盲肠部位肠道内容物,置于冻存管中,−80℃ 冰箱冻存待测。取盲肠全段,用预冷磷酸盐缓冲液冲洗干净后分为两部分,部分组织置于 4% 多聚甲醛溶液固定,其余组织存于液氮中速冻,后转移至 −80℃ 冰箱保存。

1.2.4 血清血脂水平的测定

全自动生化分析仪测定血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.2.5 HE 染色检测大鼠盲肠组织形态

制备大鼠盲肠组织石蜡切片,切片入苏木素染液染 3 ~ 5 min,自来水洗,分化液分化,自来水洗,返蓝液返蓝,流水冲洗。切片依次入 85%、95% 的梯度酒精脱水各 5 min,入伊红染液染色 5 min。切片依次放入无水乙醇 I 5 min - 无水乙醇 II 5 min - 无水乙醇 III 5 min - 二甲苯 I 5 min - 二甲苯 II 5 min 透明,中性树胶封片。最后显微镜镜检,图像采集分析。图像中细胞质呈红色,细胞核呈蓝色。

1.2.6 Western Blot 检测盲肠组织 ZO-1 蛋白表达

称取适量大鼠盲肠组织,加入 RIPA 蛋白提取剂匀浆,4℃ 离心提取后,使用 BCA 方法进行蛋白定量,电泳时上样量为 20 μg。一抗 ZO-1 (1/1000) 4℃ 孵育过夜。次日洗膜并加入一抗相同种属的二抗 (1/10000) 孵育 2 h。TBST 洗膜 6 次后进行化学发光,凝胶成像仪中显像。β-actin 为内参。

1.2.7 16S rDNA 基因测序技术检测肠道菌群

取适量盲肠内容物,对内容物肠道菌群 DNA 样本 V3-V4 区域进行 PCR 扩增、文库制备、文库质检、定量,使用设定的 TAG 序列进行样本区分。

PCR 扩增程序:94℃ 预变性 5 min;94℃ 变性 30 s, 62℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 1 min,30 个循环;72℃ 末端延伸 8 min,4℃ 保存。采用 Illumina Hiseq 2500 高通量测序平台对检测合格的文库进行测序。

1.2.8 生物信息学分析

参考 Silva 数据库,根据 97% 相似度将序列聚类获得操作分类单元,并进行分类注释^[10]。基于操作分类单元聚类结果,根据线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA) 进行 LEfSe 多级物种差异判别分析,并找出组间具有显著差异的物种^[11];使用 Rstudio 软件分析群落的多样性及差异并制图。

1.3 统计学分析

实验数据用平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,数据统计分析采用 SPSS 21.0 软件。组间分析采用单因素方差分析 (one-way analysis of variance, ANOVA), 方差齐采用最小显著差数法 (Least Significant Difference, LSD) 法,方差不齐采用 Tamhane 法。采用适用于 2 × 2 析因设计 (因素 A 为姜黄素,因素 B 为有氧运动) 的方差分析方法。 $P < 0.05$ 表示为差异具有显著性, $P < 0.01$ 表示为差异极具显著性。

2 结果

2.1 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠血脂水平的影响

TC:与 CON 组相比,HDC 组显著升高 ($P < 0.05$);与 HDC 组相比,HDM 组、HDE 组、HDME 组显著降低 ($P < 0.05$);与 HDME 组相比,HDM 组显著升高 ($P < 0.05$)。TG:与 CON 组相比,HDC 组显著升高 ($P < 0.05$);与 HDC 组相比,HDM 组、HDE 组、HDME 组显著降低 ($P < 0.05$)。HDL-C:与 CON 组相比,HDC 组显著降低 ($P < 0.05$);与 HDC 组相比,HDE 组显著升高 ($P < 0.05$)。LDL-C:与 CON 组相比,HDC 组显著升高 ($P < 0.05$);与 HDC 组相比,HDME 组显著降低 ($P < 0.05$) (见表 1)。

表 1 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠血脂水平的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of curcumin and/or aerobic exercise on lipid levels in dyslipidemia rats ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别 Groups	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
CON 组 Group CON	2.21 ± 0.42	0.88 ± 0.29	0.71 ± 0.15	0.56 ± 0.28
HDC 组 Group HDC	3.45 ± 0.53 [*]	3.42 ± 0.93 [*]	0.52 ± 0.17 [*]	0.96 ± 0.31 [*]
HDM 组 Group HDM	2.49 ± 0.36 ^{#△}	1.20 ± 0.46 [#]	0.64 ± 0.21	0.87 ± 0.15
HDE 组 Group HDE	2.31 ± 0.21 [#]	0.85 ± 0.34 [#]	0.66 ± 0.13 [#]	0.87 ± 0.21
HDME 组 Group HDME	2.09 ± 0.29 [#]	0.92 ± 0.33 [#]	0.64 ± 0.05	0.77 ± 0.11 [#]

注:与 CON 组相比,^{*} $P < 0.05$;与 HDC 组相比,[#] $P < 0.05$;与 HDME 组相比,[△] $P < 0.05$ 。

Note. Compared with group CON, ^{*} $P < 0.05$. Compared with group HDC, [#] $P < 0.05$. Compared with group HDME, [△] $P < 0.05$.

2.2 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠盲肠组织形态的影响

CON 组肠道纹理清晰,无炎症浸染;杯状细胞清楚且内部无浸染。与 CON 组相比,HDC 组细胞核数量减少,肠道纹理模糊,出现炎症浸染;杯状细胞不清楚且内部出现炎症浸染;与 HDC 组相比,HDM 组、HDE 组、HDME 组肠道纹理清晰;杯状细胞清楚且内部出现较少的炎症浸染;其中 HDME 组

改善更为显著(见图 1)。

2.3 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠盲肠组织 ZO-1 蛋白质表达的影响

盲肠组织 ZO-1 蛋白质表达:与 CON 组相比,HDC 组显著降低($P < 0.05$);与 HDC 组相比,HDM 组、HDE 组、HDME 组显著升高($P < 0.05$);与 HDME 组相比,HDM 组、HDE 组 ZO-1 蛋白表达有降低趋势但无显著性差异($P > 0.05$)(见图 2)。

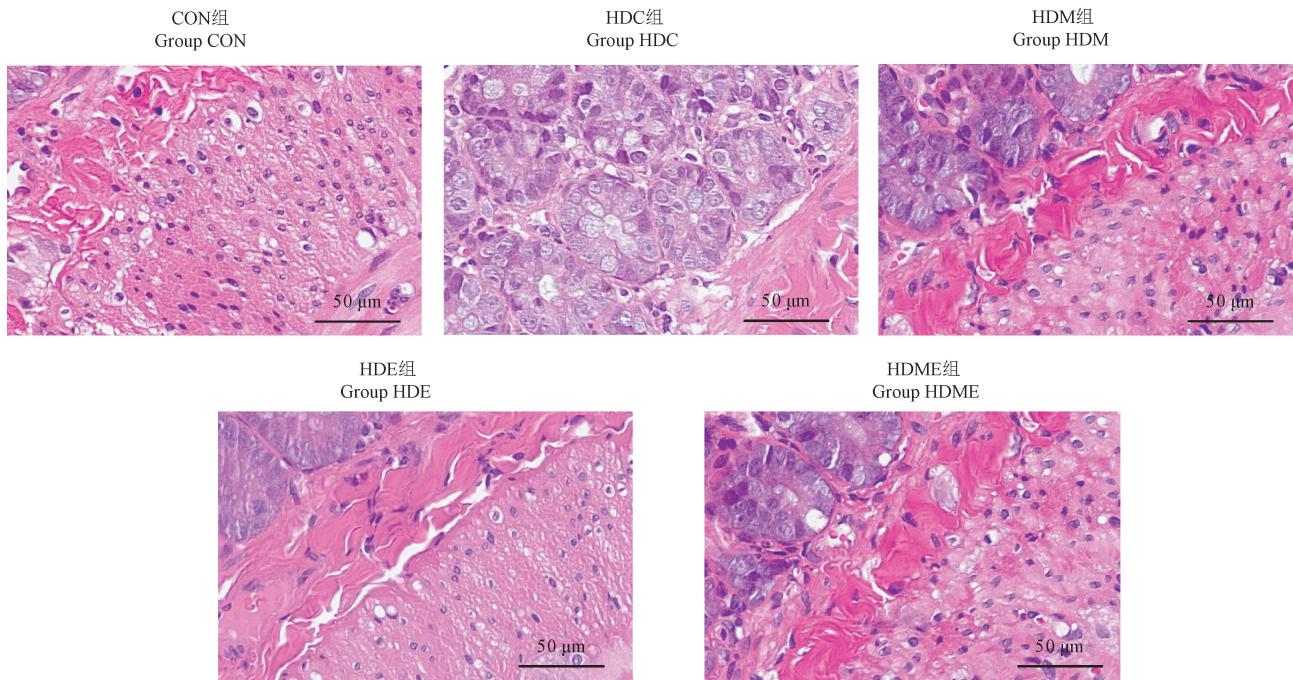


图 1 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠盲肠组织形态的影响

Figure 1 Effects of curcumin and/or aerobic exercise on cecal tissue morphology in dyslipidemia rats

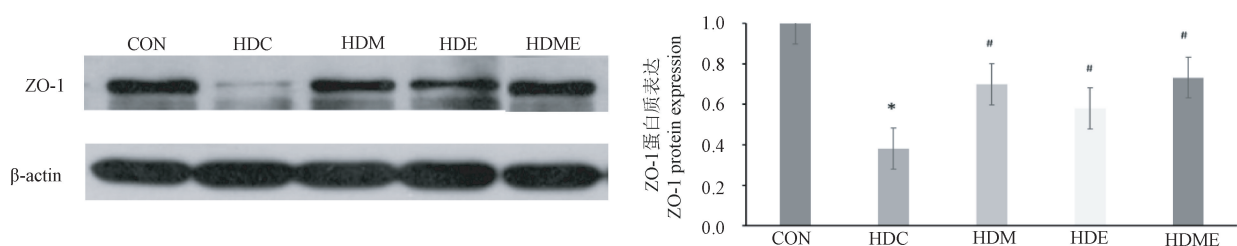


图 2 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠盲肠组织 ZO-1 蛋白质表达的影响

Figure 2 Effects of curcumin and/or aerobic exercise on cecal ZO-1 expression in dyslipidemia rats

2.4 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠肠道菌群结构的影响

Alpha Diversity 多样性通常用于衡量物种多样性及均匀度^[12]。其中 Chao1 指数用于衡量物种多样性,Simpson 指数用于衡量物种均匀度。与 CON 组比,HDC 组大鼠肠道菌群 Chao1 指数、Simpson 指数显著降低($P < 0.05$);与 HDC 组比,HDM 组、

HDE 组和 HDME 组大鼠粪便菌群 Chao1 指数、Simpson 指数显著升高($P < 0.05$);与 HDME 组比,HDM 组、HDE 组有降低趋势但无显著性差异($P > 0.05$)。

Beta Diversity 多样性用于分析个体间微生物组成的相似性^[12]。CON 组与 HDC 组大鼠肠道菌群分离,无重叠部分;HDM 组、HDE 组、HDME 组分别与

HDC 组分离,且与 CON 组重叠,HDME 组重叠百分比最大(见图 3)。

为进一步揭示各组大鼠肠道菌群基因组特征,对 5 组大鼠肠道菌群类群进行 LDA 分析,统计出具有统计学差异的生物标识。图 4A 是 5 组样本从门水平到属水平的 LDA 值,基柱越长代表该分类单元的差异越显著。CON 组、HDC 组、HDM 组、HDE

组、HDME 组起重要作用的生物标识分别有 13 个、10 个、6 个、1 个、11 个。图 4B 拟杆菌属、普雷沃氏菌属、*Papillibacter*、*Elusimicrobiaceae* 等差异最大的前 4 个属在 CON 组中富集;梭菌属、厚壁菌属、疣微菌属等在 HDC 组富集;*Erysipelotrichaceae*、*Barnesiella* 等在 HDM 组富集;变形菌属、*Epsilonproteobacteria*、螺杆菌属在 HDME 组富集(图 4)。

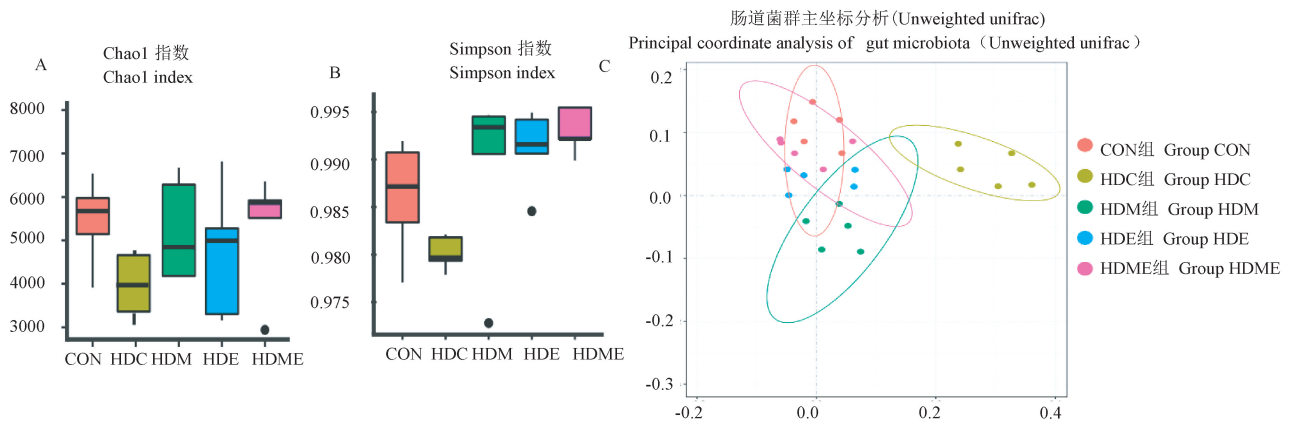


图 3 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠肠道菌群丰度及多样性的影响

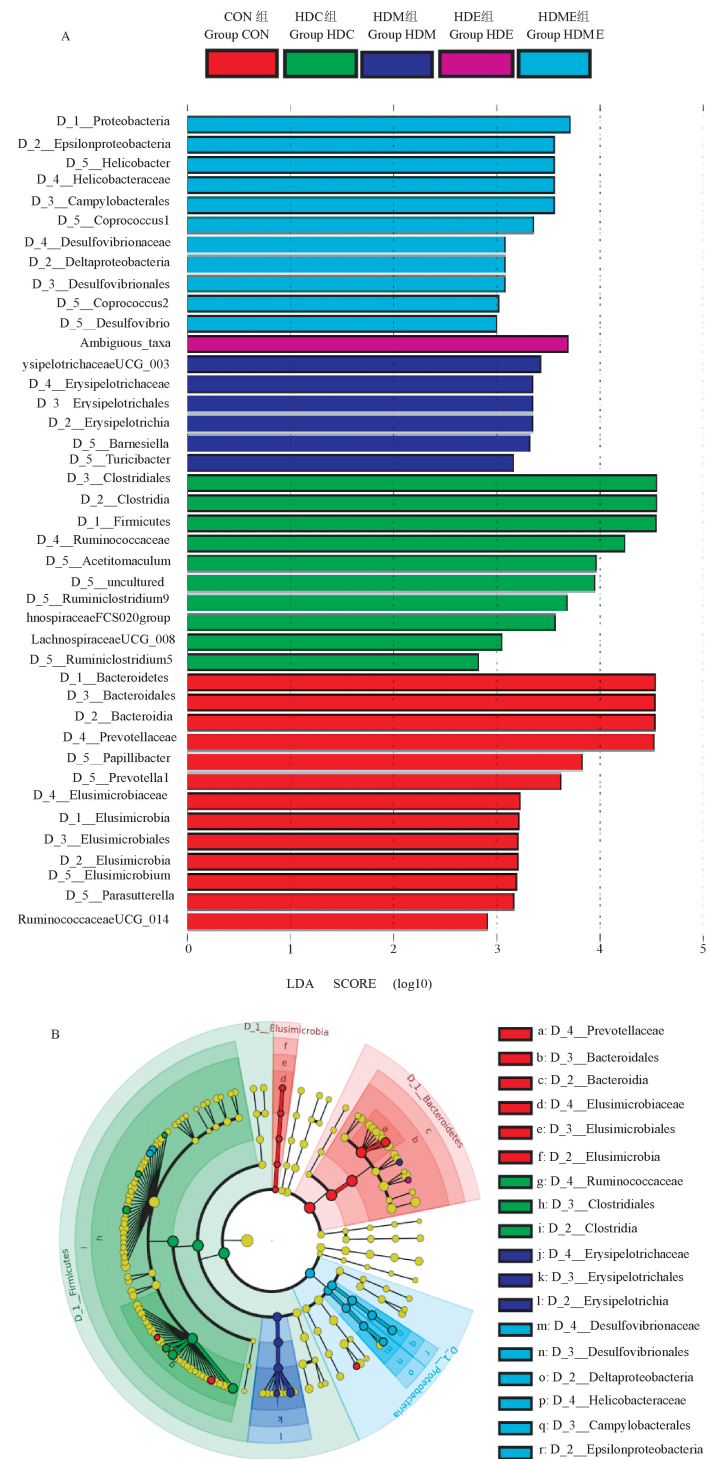
Figure 3 Effects of curcumin and/or aerobic exercise on intestinal microflora abundance and diversity in dyslipidemia rats

3 讨论

研究表明,宿主肠道菌群水平不仅取决于遗传因素,还与年龄、饮食、生活环境等因素密切相关^[13]。高脂饮食致血脂紊乱可诱发肠道菌群紊乱,破坏肠黏膜屏障完整性,影响脂质的消化与吸收,严重危害人体健康^[14-15]。Resta^[16]研究发现:高脂饮食干预后,大鼠在脂质代谢过程中产生次生胆汁酸、硫化氢等有害产物,损害结肠黏膜,破坏细菌赖以生存的肠道微环境。Chen 等^[14]研究发现,高脂肪饮食降低了大鼠肠道菌群的丰度和多样性,拟杆菌门丰度降低和厚壁菌门的丰度增加。食物中的热量可以被厚壁菌门吸收,从而促进脂肪在宿主体内的储存,血清 TC、TG 显著升高。ZO-1 蛋白是构成紧密连接必须的多域支架蛋白,在维持紧密连接结构和功能方面发挥着不可替代的作用^[17]。作为标志性蛋白,ZO-1 蛋白与肠黏膜屏障功能呈正相关^[18]。ZO-1 蛋白正常表达可以维持肠黏膜屏障完整,并修复被损坏的肠道黏膜;其表达下调或活性降低则会影响细胞间紧密连接形成,阻碍肠黏膜发挥防御屏障功能,加剧有害细菌及毒素穿透肠道入血引发肠源性感染、肠漏的风险。血脂紊乱的发生与发展,会严重损害肠黏膜屏障紧密连接处的结构

域结合“桥接”ZO-1 蛋白^[19]。调节肠道菌群不仅可有效改变肠黏膜屏障的完整性和肠道上皮细胞,还可调节脂质的代谢平衡^[20]。生短链脂肪酸菌群是维持肠黏膜屏障完整性的关键因素^[20]。生短链脂肪酸菌属丰度的增加,有效促进短链脂肪酸的生成,可间接刺激杯状细胞分泌粘液增强肠黏膜屏障功能和完整性,上调 ZO-1 蛋白质表达水平^[20]。本研究中 HDC 组大鼠 8 周高脂饮食后血脂水平异常,肠道菌群多样性和均匀度降低(生短链脂肪酸菌属粪球菌属、瘤胃球菌属、双歧杆菌属、拟杆菌属丰度降低,厚壁菌门与拟杆菌门比值升高),与 Chen 等^[14]研究相一致;ZO-1 蛋白质表达水平降低,肠黏膜屏障出现炎症浸润,通透性增强,说明 8 周高脂饮食不仅可诱发大鼠血脂紊乱,还可诱发大鼠肠道菌群紊乱,肠黏膜屏障功能及完整性破坏,建模成功。

姜黄素能够促进肠道益生菌生长,有效改善肠道菌群紊乱,保护肠黏膜屏障完整^[21]。Li 等^[22]研究发现,姜黄素可通过降低高脂饮食鼠厚壁菌门/拟杆菌门比值及脱硫弧菌丰度,升高阿克曼氏菌属和生短链脂肪酸菌属丰度,预防高脂饮食诱导的脂肪肝变性。阿克曼氏菌可通过增加大鼠胃肠道黏液层厚度,改善胃肠道黏膜屏障,从而阻止有害物质通过肠道进入血液,阻止脂肪在体内大量储存,



注:A;LDA 分值分布图,生物标识的筛选阈值是 LDA score = 2,将筛选出的生物标识按 LDA score 值由大到小排列;B;物种聚类树图。根据筛选出的 LDA 结果构建进化树(门到属水平)不同颜色节点表示在对应组别中显著富集,且对组间差异存在显著影响的微生物类群;黄色节点代表该水平的细菌在两组之间的分布无显著性差异。

图 4 姜黄素和/或有氧运动对血脂紊乱大鼠肠道菌群差异性的影响(LEfSe 分析)

Note. A. Distribution of LDA scores. The screening threshold of biomarkers was LDA score = 2, and the screened biomarkers were arranged according to LDA score value from large to small. B. Clustering tree of species. Phylogenetic trees (phylum to genus level) were constructed from the selected LDA results. Different color nodes represent microbial groups that are significantly enriched in corresponding groups and have significant influence on the differences between groups. The yellow nodes indicate that there is no significant difference in the distribution of bacteria at this level between the two groups.

Figure 4 Effects of curcumin and/or aerobic exercise on intestinal microflora difference in dyslipidemia rats (LEfSe analysis)

改善肥胖引起的高血脂相关代谢性疾病^[23]。短链脂肪酸能够通过抑制肝脂肪生成酶活性和调节胆固醇在血液和肝中的分布来降低 TG 和 TC 水平^[24-25]。Ghosh 等^[26]研究发现,姜黄素可通过改善肠黏膜屏障紧密连接结构,上调肠黏膜屏障蛋白 occludin、ZO-1 蛋白质表达水平,保护高脂饮食鼠的肠黏膜屏障。运动能够有效促进肠道菌群的多样性和均匀度。Evans 等^[5]研究发现,运动可以抑制高脂饮食小鼠拟杆菌属丰度的上升及放线菌属和厚壁菌属丰度的下降,有效降低厚壁菌门/拟杆菌门比值。人体实验中亦发现 12 周有氧运动可有效增加老年女性肠道拟杆菌的相对丰度^[27]。此外,有氧运动可通过减少炎症浸染的方式保护高脂饮食鼠肠黏膜屏障的形态和完整性^[28]。

本研究中姜黄素和/或有氧运动干预均能提高血脂紊乱大鼠肠道菌群的多样性和均匀度。在门水平上,厚壁菌门/拟杆菌门比值显著降低。在属水平上,生短链脂肪酸菌瘤胃球菌属、粪球菌属丰度升高,有助于短链脂肪酸的生成。大量的短链脂肪酸有助于提高肠组织 ZO-1 蛋白表达水平,修复受损肠道黏膜屏障,有效降低血脂水平,与相关研究较为一致。其中 HDME 组效果最佳,说明联合干预效果优于单一干预。

4 结论

姜黄素和/或有氧运动均能够显著改善血脂紊乱大鼠血脂水平异常及肠道菌群的多样性和均匀度,提高有益菌群的丰度;上调 ZO-1 蛋白质表达水平,修复受损肠黏膜屏障,调节肠道肠能。其中联合干预效果最佳。

参 考 文 献(References)

- [1] Kim HI, Yun SW, Han MJ, et al. IL-10 expression-inducing gut bacteria alleviate high-fat diet-induced obesity and hyperlipidemia in mice [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30(4): 599-603.
- [2] Li H, Liu B, Song J, et al. Characteristics of gut microbiota in patients with hypertension and/or hyperlipidemia: A cross-sectional study on rural residents in xinxiang county, Henan Province [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(10): 399.
- [3] Wei F, Liu Y, Bi C, et al. Nostoc sphaeroides Kütz ameliorates hyperlipidemia and maintains the intestinal barrier and gut microbiota composition of high-fat diet mice [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(5): 2348-2359.
- [4] Jiang T, Xu C, Liu H, et al. Linderæ radix ethanol extract alleviates diet-induced hyperlipidemia by regulating bile acid metabolism through gut microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 627920.
- [5] Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92193.
- [6] Petriz BA, Castro AP, Almeida JA, et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(1): 511.
- [7] Burge K, Gunasekaran A, Eckert J, et al. Curcumin and intestinal inflammatory diseases: molecular mechanisms of protection [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1912.
- [8] Xu X, Wang H, Guo D, et al. Curcumin modulates gut microbiota and improves renal function in rats with uric acid nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1063-1075.
- [9] 何诗依, 李铁瑛, 严露, 等. 4 周有氧运动对 Apelin 基因敲除鼠糖耐量和骨骼肌糖代谢相关基因表达的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2019, 38(6): 479-485.
- He SY, Li TY, Yan L, et al. Effects of 4-week aerobic exercise on glucose tolerance and glucose metabolism related gene expression in skeletal muscle of apelin knockout mice [J]. *Chin J Sports Med*, 2019, 38(6): 479-485.
- [10] Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data [J]. *Nat Methods*, 2010, 7(5): 335-336.
- [11] Segata N, Izard J, Waldron L, et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation [J]. *Genome Biol*, 2011, 12(6): R60.
- [12] 王雨, 许达峰, 周开伦, 等. miRNA-144 基因过表达对肝癌小鼠的抑瘤作用及对肠道菌群的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(5): 87-93.
- Wang Y, Xu DF, Zhou KL, et al. Antitumor effect of miRNA-144 gene overexpression and modulation of intestinal flora in a mouse model of liver cancer [J]. *Chin J Comp Med*, 2020, 30(5): 87-93.
- [13] Natividad JM, Huang X, Slack E, et al. Host responses to intestinal microbial antigens inglutin-sensitive mice [J]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6472.
- [14] Chen D, Yang Z, Chen X, et al. The effect of Lactobacillus rhamnosus hsrlym 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 386.
- [15] Du P, Zhou J, Zhang L, et al. GC × GC-MS analysis and hypolipidemic effects of polyphenol extracts from Shanxi-aged vinegar in rats under a high fat diet [J]. *Food Funct*, 2020, 11(9): 7468-7480.
- [16] Resta SC. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling [J]. *J Physiol*, 2010, 587(17): 4169-4174.
- [17] Yuan M, Chen X, Su T, et al. Supplementation of kiwifruit polyphenol extract attenuates high fat diet induced intestinal barrier damage and inflammation via reshaping gut microbiome [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 702157.
- [18] Shen L, Weber CR, Raleigh DR, et al. Tight junction pore and

- leak pathways: a dynamic duo [J]. *Annu Rev Physiol*, 2011, 73: 283–309.
- [19] Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, et al. Negative effects of a High-Fat Diet on intestinal permeability: a review [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11(1): 77–91.
- [20] Peng L, Li ZR, Green RS, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-Activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers [J]. *J Nutr*, 2009, 139(9): 1619–1625.
- [21] Scazzocchio B, Minghetti L, D'archivio M. Interaction between gut microbiota and curcumin: a new key of understanding for the health effects of curcumin [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2499.
- [22] Li S, You JM, Wang ZR, et al. Curcumin alleviates high-fat diet-induced hepatic steatosis and obesity in association with modulation of gut microbiota in mice [J]. *Food Res Int*, 2021, 143: 110270.
- [23] Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(22): 9066–9071.
- [24] Larkin TA, Astheimer LB, Price WE. Dietary combination of soy with a probiotic or prebiotic food significantly reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolaemic subjects [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63(2): 238–245.
- [25] Pereira DI, McCartney AL, Gibson GR. An *in vitro* study of the probiotic potential of a bile-salt-hydrolyzing *Lactobacillus fermentum* strain, and determination of its cholesterol-lowering properties [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2003, 69(8): 4743–4752.
- [26] Ghosh SS, Bie J, Wang J, et al. Oral supplementation with non-absorbable antibiotics or curcumin attenuates western diet-induced atherosclerosis and glucose intolerance in LDLR $-/-$ mice--role of intestinal permeability and macrophage activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108577.
- [27] Morita E, Yokoyama H, Imai D, et al. Aerobic exercise training with brisk walking increases intestinal bacteroides in healthy elderly women [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 868.
- [28] Campbell SC, Wisniewski PJ, Noji M, et al. The effect of diet and exercise on intestinal integrity and microbial diversity in mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150502.

[收稿日期] 2021-12-10