

## 加氏乳杆菌的降脂活性研究

于佳琪<sup>1</sup>, 杨娅楠<sup>1</sup>, 李转羽<sup>2</sup>, 马艳艳<sup>2</sup>, 赵柏闻<sup>2\*</sup>, 吴崇明<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所 北京 100193

<sup>2</sup>北京量化健康科技有限公司 北京 100070)

**摘要** 目的:探究加氏乳杆菌是否具有降脂活性,并验证其对 HepG2 细胞脂质堆积和高脂血症小鼠脂质代谢活性的影响。方法:利用油酸诱导建立 HepG2 细胞脂质堆积模型,通过多次油红 O 染色定量对 166 株加氏乳杆菌进行降脂活性筛选,选择活性最强的一株菌通过 Bodipy 染色、甘油三酯含量测定进行验证。利用 C57BL/6J 小鼠喂食高脂饲料建立高脂血症小鼠模型,灌胃加氏乳杆菌,每周测定小鼠的体质量,4 周后测定其脂肪组织质量,并检测血清和肝脏组织中脂质水平。结果:61 株加氏乳杆菌能够使脂质积累降低 10% 以上,占比 36.75%,其中加氏乳杆菌 BDUP 活性最强。体外结果显示,与模型组 NC 相比,BDUP 能够显著抑制 HepG2 细胞脂质堆积,降低 TG 含量。在体内实验中,与模型组相比,BDUP 可以降低高脂血症小鼠体质量、脂肪质量及血脂、肝脂水平,其降脂功效优于标准菌株 ATCC 33323。结论:36.75% 的加氏乳杆菌具有稳定的调节脂代谢作用,其中菌株 BDUP 降脂活性最强,能够降低 HepG2 细胞脂质堆积,改善高脂血症小鼠脂质异常,表现出良好的体外和体内的降脂功效。

**关键词** 加氏乳杆菌; 筛选; 脂质堆积; 高脂血症

**文章编号** 1009-7848(2022)03-0072-08 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.03.009

高脂血症(hyperlipemia)是指血脂水平过高,主要临床表现为血液中胆固醇和/或甘油三酯水平异常增高,进而能够引发一系列代谢性疾病,如动脉粥样硬化、冠心病和胰腺炎等,严重威胁人类的健康<sup>[1-5]</sup>。脂肪摄入过多,脂蛋白合成、代谢过程的异常,以及不良的饮食生活习惯均可导致血脂水平异常,导致高脂血症的发生<sup>[6-8]</sup>。近年来随着人们生活水平的提高,脂肪能量摄入的增加,全世界高脂血症的发病率大幅上升<sup>[9-10]</sup>,已成为重要的公共卫生问题。据统计,我国现有血脂异常患者高达 4.3 亿,形成庞大的心血管疾病和肝病高危群体<sup>[11]</sup>。

目前,临床上已有多种降血脂药物,虽然降脂疗效比较显著,但是长期使用会产生较明显的副作用<sup>[12-16]</sup>。近年来一些肠道细菌对脂质代谢的影响逐渐引起人们的注意<sup>[17-20]</sup>。加氏乳杆菌是一种在肠道中自然存在的天然益生菌,近年来的研究发现其具有多种药理活性,包括抗炎,改善胰岛素分

泌,调节葡萄糖稳态,治疗肥胖症,抗高胆固醇等<sup>[21-25]</sup>,然而加氏乳杆菌对高脂血症的作用报道较少。本研究利用油酸诱导的 HepG2 细胞脂质堆积模型以及通过高脂饲料喂养建立高脂血症小鼠模型,探讨加氏乳杆菌对脂质堆积、脂质代谢活性的影响,为开发以肠道菌为功能型产品以及寻找新的高脂血症防治手段提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 供试菌株、细胞来源与实验动物 菌株:各单菌株培养物上清液,由北京量化健康科技有限公司提供,用于体外实验。加氏乳杆菌活菌(*Lactobacillus gasseri*-BDUP),由北京量化健康科技有限公司提供,用于动物体内实验。加氏乳杆菌标准菌(*Lactobacillus gasseri*-ATCC 33323),中国普通微生物菌种保藏管理中心,用于动物体内实验。

细胞株:人肝癌 HepG2 细胞,中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心。

实验动物:8 周龄雄性 SPF 级 C57BL/6J 小鼠 32 只,北京华阜康生物科技股份有限公司。

饲料:①普通饲料;②高脂饲料(High Fat Diets, H10060),主要成分为:蛋白质 26.0%,糖类

收稿日期:2021-03-19

基金项目:中国医学科学院青年医学人才奖励项目  
(2018RC350014)

作者简介:于佳琪(1996-),女,硕士生

通信作者:吴崇明 E-mail: cmwu@implad.ac.cn

赵柏闻 E-mail: zhaobowen@quantibio.com

26.0%, 脂肪 35.0%, 北京华阜康生物科技股份有限公司。

1.1.2 主要试剂、仪器和设备 高糖 DMEM 培养基, 康宁公司; 胎牛血清 FBS、0.25% 胰蛋白酶、双抗、PBS, 美国 Thermo Fisher 公司; 油酸、非诺贝特、DMSO、油红 O 粉末和 Bodipy493/503 荧光染料, 美国 Sigma 公司; 多聚甲醛, 碧云天公司; BCA 蛋白检测试剂盒, 北京康为世纪生物科技有限公司; 甘油三酯测定试剂盒, 南京建成科技有限公司; NP-40, 美国 Biotopped 公司。细胞培养所用离心管、培养板、培养皿、枪头等耗材, 美国 Thermo Fisher 公司。

动物试验用总胆固醇测定试剂盒、甘油三酯测定试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇测定试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇测定试剂盒, 中生北控生物科技股份有限公司。

多规格移液器, 美国 eppendorf 公司; 二氧化碳培养箱, 美国 Thermo 公司; 超净工作台, 苏州苏洁净化设备公司; KC junior 微孔板扫描酶标仪, 美国 BIOTEK 公司; 超低温冰箱, 美国 Thermo 公司; 普通倒置光学显微镜, 德国 Leica 公司; 细胞超声破碎仪, 美国 Thermo 公司; 高速冷冻离心机, 美国 Eppendorf 公司; 全自动生化仪, 美国 Beckman 公司。

## 1.2 方法

### 1.2.1 加氏乳杆菌降低 HepG2 细胞的脂质堆积

1.2.1.1 细胞培养 HepG2 细胞培养于含 10% FBS 和 1% 青链霉素的 DMEM 高糖培养基中, 置于 37℃, 5% CO<sub>2</sub>, 饱和湿度条件下的培养箱中培养。每两天更换一次新鲜培养基。当细胞生长至 80% 时, 弃旧培养基, 加入 0.25% 胰蛋白酶消化, 并传代培养。

1.2.1.2 油红 O 染色 将对数生长期内生长状态良好的 HepG2 细胞传代, 以适宜浓度均匀接种至 96 孔板中, 每孔加入细胞悬液 100 μL, 待细胞生长汇合至 80% 时, 弃原培养基, 每孔加入含终浓度为 100 μmol/L 油酸的 70 μL DMEM 培养基, 以加 30% 菌株培养基 CK 为阴性对照, 以 20 μmol/L 非诺贝特为阳性对照, 试验组给予 30 μL 菌株培养物上清液, 每组设置 4 个复孔。在细胞培养箱中培养 24 h, 弃原培养基, PBS 缓冲液漂洗 1 次, 每孔

加入 40 μL 的 4% 多聚甲醛, 固定细胞 30 min 后去除多聚甲醛固定液, PBS 漂洗 1 次; 加入 35 μL 油红 O 染液室温避光染色 30 min 后, 去除油红 O 染液并用 PBS 漂洗 2 次; 每孔加入 30 μL DMSO, 置于摇床上避光轻摇 5 min, 用微孔板分光光度计在 358 nm 处读取吸光度。

1.2.1.3 Bodipy 荧光染色 将对数生长期内生长状态良好的 HepG2 细胞传代, 以适宜浓度均匀接种至 24 孔板中, 每孔加入细胞悬液 500 μL, 待细胞生长汇合至 80% 时, 弃原培养基, 每孔加入含终浓度为 100 μmol/L 油酸的 350 μL DMEM 培养基, 以加 30% 加氏乳杆菌培养基 CK 为阴性对照, 以 20 μmol/L 非诺贝特为阳性对照, 试验组给予 150 μL 加氏乳杆菌培养物上清液, 每组设置 3 个复孔。在细胞培养箱中培养 24 h, 弃原有培养基, PBS 缓冲液漂洗 1 次, 每孔加入 500 μL 的 4% 多聚甲醛, 固定细胞 30 min 后去除多聚甲醛固定液, PBS 漂洗 1 次; 加入提前配制好的 Bodipy 染液 500 μL, 室温避光孵育 30 min 后去除染液, 并用 PBS 漂洗 2 次, 使用倒置荧光显微镜观察并拍照。

1.2.1.4 甘油三酯浓度测定 将对数生长期内生长状态良好的 HepG2 细胞传代, 以适宜浓度均匀接种至 12 孔板中, 每孔加入细胞悬液 1 mL, 待细胞生长汇合至 80% 时, 弃原培养基, 每孔加入含终浓度为 100 μmol/L 油酸的 700 μL DMEM 培养基, 以加 30% 加氏乳杆菌培养基 CK 为阴性对照, 以 20 μmol/L 非诺贝特为阳性对照, 试验组给予 300 μL 加氏乳杆菌培养物上清液, 每组设置 4 个复孔。细胞培养箱中培养 24 h, 弃原培养基, PBS 缓冲液漂洗 1 次, 每孔加入 500 μL PBS 收集细胞至 1.5 mL EP 管中, 离心后去上清液, 每管加入 300 μL A 液 (5% NP-40 + 95% ddH<sub>2</sub>O)。根据甘油三酯测定试剂盒检测甘油三酯含量, 按照 BCA 蛋白定量试剂盒说明检测蛋白含量, 计算甘油三酯浓度 (甘油三酯浓度 = 甘油三酯含量 / 蛋白含量)。

### 1.2.2 加氏乳杆菌对高脂血症小鼠的降脂作用

1.2.2.1 实验动物分组 32 只小鼠饲养于中国医学科学院药用植物研究所 SPF 级动物房, 按照实验动物饲养规程饲养, 先经普通饲料适应性饲养 1 周, 观察其体重以及一般情况的变化。随后将小

鼠按照体质量随机分为4组:正常对照组、模型对照组、加氏乳杆菌 ATCC 标准菌株组(ATCC)、加氏乳杆菌 BDUP 菌株组(BDUP)。每组8只,正常对照组小鼠喂食普通饲料;模型对照组小鼠喂食高脂饲料,每天灌胃加氏乳杆菌培养基;加氏乳杆菌组喂食高脂饲料,分别每天灌胃  $10^9$  CFU/d 的加氏乳杆菌活菌。持续4周,所有组小鼠每周记录1次体质量与饲料摄取质量,每天观察小鼠生长状态。试验结束后,摘除眼球取血,颈椎脱臼法处死小鼠,迅速取脂肪组织(腹后壁脂肪、附睾脂肪)和肝脏组织,电子天平称取脂肪组织质量,将脂肪组织均液氮速冻后转移至 $-80$ ℃超低温冰箱中冻存。

1.2.2.2 指标检测 血液经 2 500 r/min 离心后取上清,通过半自动生化分析仪检测小鼠血脂相关指标:血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、甘油三酯(TG)。

肝脏组织经匀浆,13 000 r/min 离心 5 min 后取上清,根据试剂盒说明书测定小鼠肝脂相关指标:总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)。

### 1.3 统计学分析

数据均采用 SPSS17.0 统计学软件进行单因素方差分析(one-way ANOVA),样本比较采用方差检验,各数值以均值 $\pm$ 标准误( $\bar{x} \pm s$ )表示。 $*P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 筛选具有降脂活性的加氏乳杆菌

利用油酸诱导建立的 HepG2 细胞脂质堆积模型,对 166 株加氏乳杆菌培养物上清液的降脂活性进行检测。3 次及以上油红 O 染色法筛选的结果显示:166 株加氏乳杆菌的调脂能力位于降低 34.05%到升高 15.66%之间。其中有 61 株使脂质积累降低 10%以上,64 株的降脂能力在( $-10\%$ ~ $0$ )之间,而 36 株菌使脂质积累略微增加,有 5 株反而使脂质积累增加超过 10%(表 1)。整体上,166 株加氏乳杆菌中有 61 株显示出显著的降脂效果,比例达 36.75%。另外,有 5 株具有较强的升脂作用,其余 100 株对脂质调节作用无明显作用。其中 BDUP 菌株具有最强的降脂活性,药效稳定且培养性最好,对其进行大量发酵并在动物体内

表 1 加氏乳杆菌调脂作用筛选结果

Table 1 Screening results for the lipid-modulatory efficiency of *L. gasseri* strains

| 脂质调节效率( $E$ )   | 菌株数量 | 占比/%  |
|-----------------|------|-------|
| $E < -10\%$     | 61   | 36.75 |
| $-10\% < E < 0$ | 64   | 38.55 |
| $0 < E < 10\%$  | 36   | 21.69 |
| $E > 10\%$      | 5    | 3.01  |
| 总计              | 166  | 100   |

进行降脂功效研究。

### 2.2 加氏乳杆菌降低油酸诱导的 HepG2 细胞中脂质堆积和甘油三酯含量

利用油酸诱导建立的 HepG2 细胞脂质堆积模型,对上述最优的加氏乳杆菌培养物上清液的降脂活性进行检测。通过 Bodipy 荧光染色观察,结果表明,与模型组 NC 相比,加氏乳杆菌培养物上清液组的荧光信号所有下降,与阳性药非诺贝特处理相似(图 1a),在统计学上具有显著性(图 1b)。这说明加氏乳杆菌能够显著抑制油酸诱导的 HepG2 细胞脂质堆积。

为了进一步确认加氏乳杆菌对 HepG2 细胞内脂质堆积的影响,进行油红 O 染色定量分析,结果显示,与模型组 NC 相比,阳性药和加氏乳杆菌培养物上清液都能抑制油酸诱导的 HepG2 细胞脂质堆积,结果具有显著差异(图 2a)。定量试剂盒检测 HepG2 细胞中甘油三酯含量(图 2b),与模型组 NC 相比,加氏乳杆菌组细胞中甘油三酯含量明显下降( $P < 0.01$ ),且加氏乳杆菌的作用效果优于阳性药非诺贝特的作用效果。

### 2.3 加氏乳杆菌改善高脂血症小鼠的脂质异常

为了确定加氏乳杆菌在体内是否具有改善脂质活性作用,对 C57BL/6J 小鼠喂食高脂饲料来建立高脂血症小鼠模型,并灌胃加氏乳杆菌 4 周。由图 3a 可知,试验前 4 组小鼠体质量无明显差异,4 周后模型对照组小鼠体质量与空白对照组相比显著增加,加氏乳杆菌能够显著降低高脂血症小鼠的体质量,无论是商品化标准加氏乳杆菌还是本试验前期在细胞体外发现具有显著降脂活性的加氏乳杆菌样品,均使小鼠体重恢复到正常对照组的水平(图 3a)。4 组小鼠的体质量增加量趋势一致(图 3b)。此外,通过比较加氏乳杆菌组和模型



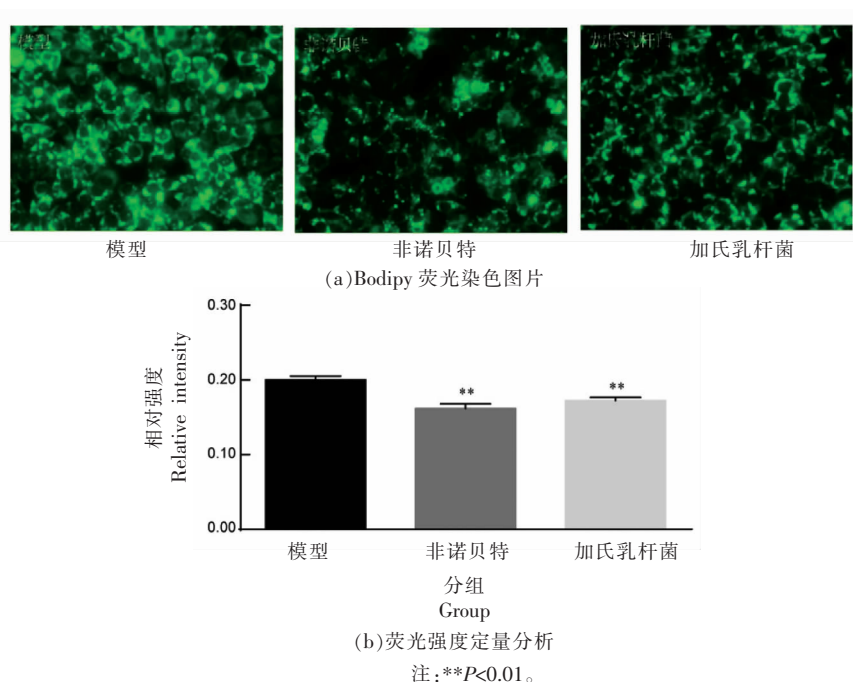


图 1 通过 Bodipy493/503 荧光染色观察加氏乳杆菌对 HepG2 细胞内脂质堆积的影响 ( $n=8$ )

Fig.1 Effect of *L. gasseri* on intracellular lipid accumulation in HepG2 cells with Bodipy493/503 ( $n=8$ )

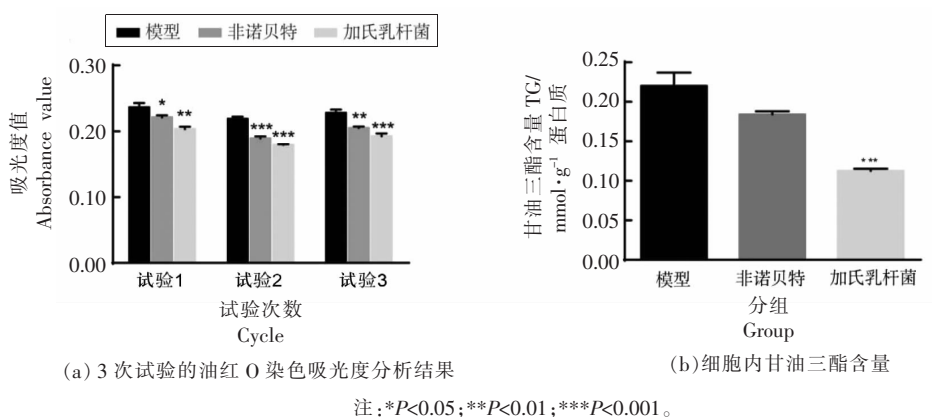


图 2 加氏乳杆菌对 HepG2 细胞内脂质堆积及甘油三酯含量的影响 ( $n=4$ ) 量分析结果

Fig.2 Effect of *L. gasseri* on intracellular lipid accumulation and intracellular content of triglycerides in HepG2 cells ( $n=4$ )

对照组小鼠各部位脂肪质量的变化,发现加氏乳杆菌明显降低了高脂血症小鼠的腹后壁脂肪和附睾脂肪质量(图 3c)。

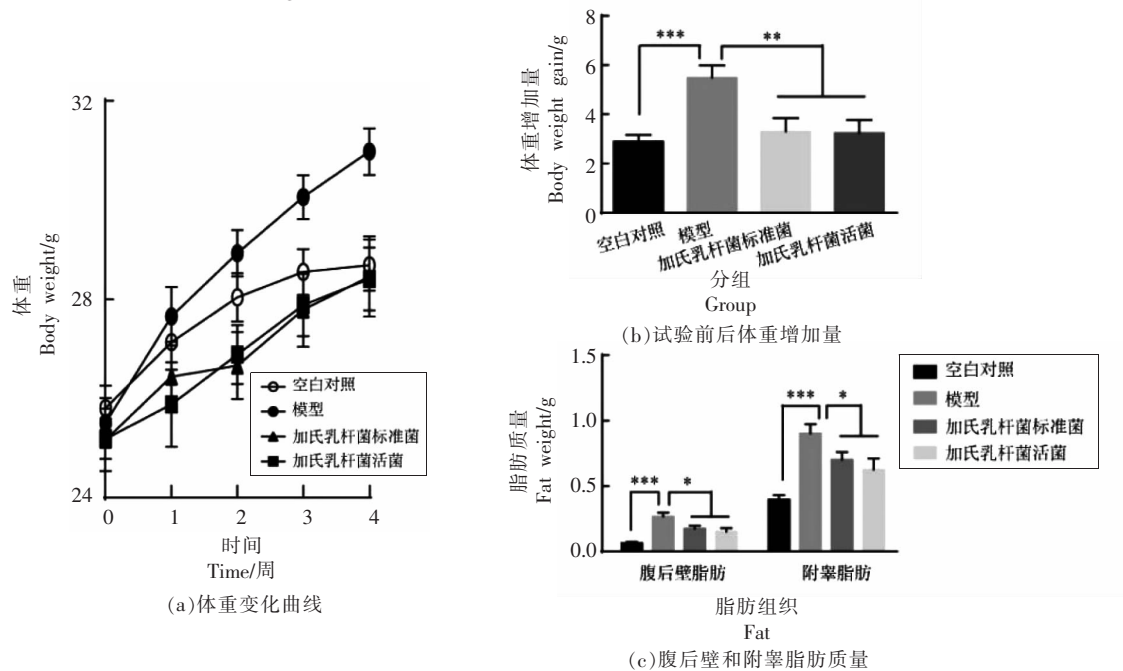
针对高脂血症会导致的血脂水平变化,检测了小鼠的血脂水平。与空白对照组相比,模型组小鼠血清的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)和甘油三酯(TG)水平均有显著的升高,差异均具有统计学意义,说明高脂饮食导致小鼠血脂水平异常。灌胃加氏乳杆菌 4 周后,小鼠血清

中 TC、LDL-c 和 TG 水平显著降低,而高密度脂蛋白胆固醇水平无明显变化(图 4a)。值得注意的是,加氏乳杆菌活菌(*L. gasseri*-BDUP)的降血脂作用优于商品化标准加氏乳杆菌(*L. gasseri*-ATCC 33323)的作用。

最后对高脂血症小鼠肝脏脂质水平进行检测。如图 4b 所示,高脂饲料喂养后小鼠的肝脂水平明显升高,尤其是甘油三酯(TG)水平,而 *L. gasseri*-BDUP 能够显著降低肝脏组织中的总胆固

醇(TC)、甘油三酯(TG)含量,均具有统计学意义(图4b)。然而,*L. gasseri*-ATCC 33323 仅能降低高脂血症小鼠肝脏组织中甘油三酯水平,对总胆固醇无显著影响。与血脂水平数据一致,与 *L. gasseri*-ATCC 33323 相比,*L. gasseri*-BDUP 降低

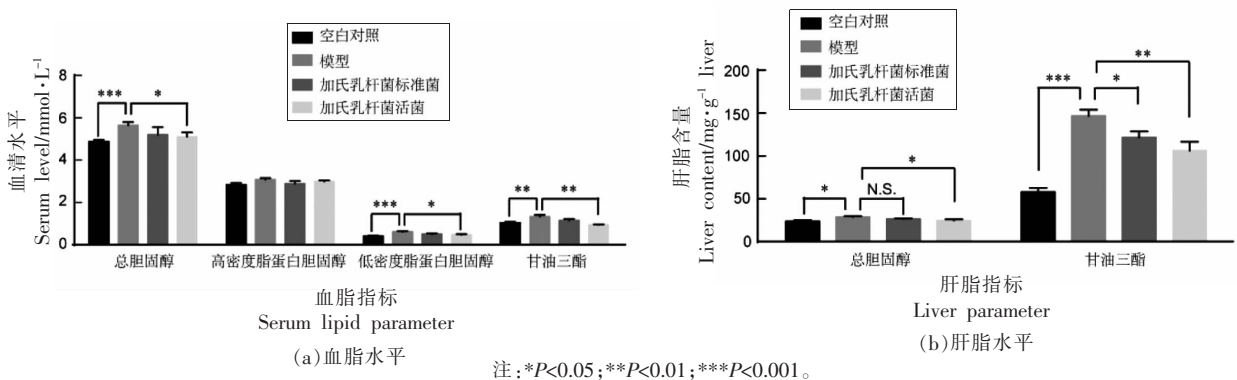
肝脏脂质水平的能力更强。这些结果说明加氏乳杆菌 *L. gasseri*-BDUP 能够降低高脂血症小鼠的肝脏脂质水平,改善脂质异常,具有良好的体内抗高脂血症的功效。



注: \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ 。

图3 加氏乳杆菌对高脂血症小鼠体重和脂肪质量的影响( $n=8$ )

Fig.3 Effects of *L. gasseri* on body weight and fat weight in hyperlipidemic mice ( $n=8$ )



注: \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ 。

图4 加氏乳杆菌对高脂血症小鼠血脂和肝脂水平的影响( $n=8$ )

Fig.4 Effects of *L. gasseri* on blood lipid and liver lipid metabolic activity in hyperlipidemic mice ( $n=8$ )

### 3 讨论与结论

近年来,越来越多的研究表明,肠道菌群作为宿主体内的一种寄生共存物,在人体健康中发挥着不可或缺的作用,它们的组成、活性、产生的代

谢物等均会影响人体的生理病理状态。肠道菌群可以改善高脂饮食小鼠的葡萄糖和脂质代谢<sup>[26]</sup>,从而在肥胖、高脂血症<sup>[27]</sup>、糖尿病、动脉粥样硬化<sup>[28]</sup>等疾病中发挥重要作用。从肠道菌群中筛选具有

降脂功效的菌株将促进对多种疾病的诊断和治疗。

益生菌作为肠道菌群的一部分,具有保护肠道黏膜屏障,调节机体炎症反应,调节肠道菌群平衡的作用。而加氏乳杆菌是在肠道中自然存在的一种天然益生菌,研究发现,加氏乳杆菌可以通过影响长链酰 CoA 合成酶 3(ACSL3)的表达及脂肪酸感应途径进一步调节葡萄糖稳态<sup>[24]</sup>;还可以通过增强炎症免疫反应,抑制食欲来改善大鼠代谢特征<sup>[29]</sup>。不仅如此,加氏乳杆菌具有改善肠道完整性,减少脂多糖(LPS)等炎症物质的侵袭,降低脂肪组织炎症的作用<sup>[30]</sup>,因此对治疗肥胖症有良好的效果<sup>[23]</sup>。

本试验基于加氏乳杆菌在降脂方面的良好作用,筛选肠道菌群中具有降脂活性的菌株,结果显示,筛选的 166 株加氏乳杆菌中,有 61 株显示出显著的降脂效果,其中 BDUP 菌株具有最强的降脂效力。体外试验结果表明,加氏乳杆菌 BDUP 菌株对油酸诱导的 HepG2 细胞脂质堆积有明显的改善作用,其效果甚至优于阳性药非诺贝特。Bodipy 荧光染色结果显示,与模型组相比,加氏乳杆菌 BDUP 菌株培养物上清液组的荧光信号有所下降,与阳性药组接近。另外,与模型组相比,加氏乳杆菌 BDUP 菌株组细胞中甘油三酯含量也明显下降。体内实验结果显示,加氏乳杆菌能够显著降低高脂血症小鼠的体质量,无论是加氏乳杆菌标准菌 ATCC 33323 还是本试验筛选的具有显著降脂活性的加氏乳杆菌 BDUP 样品,均能使小鼠体质量恢复到正常对照组的水平。此外,通过比较加氏乳杆菌组和模型对照组,发现加氏乳杆菌明显降低高脂血症小鼠的腹后壁脂肪和附睾脂肪质量。与模型组相比,小鼠血清中的 TC、LDL-c 和 TG 水平显著降低,肝脏组织中的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)含量也显著降低,且试验筛选所得加氏乳杆菌 BDUP 的作用更优于加氏乳杆菌标准菌 ATCC 33323。

总之,本试验结果表明,益生菌加氏乳杆菌在体外和体内均有良好的降脂作用,筛选的 BDUP 菌株比标准菌株 ATCC 33323 在降脂方面具有更明显的优势。这些菌株可以改善肥胖症、高脂血症等疾病中的脂质代谢紊乱,在代谢性疾病的预防

和改善中具有重要作用。研究结果为开发以加氏乳杆菌 BDUP 为主的降脂功能性产品奠定了理论基础。后续还需对加氏乳杆菌发挥降脂功效的作用机制进行探究,通过揭示其机理,为高脂血症研究提供新的思路。

## 参 考 文 献

- [1] DUONG M, ISLAM S, RANGARAJAN S, et al. Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV (1) (PURE): an international, community-based cohort study [J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(5): e613-e623.
- [2] CABAGNOLS X, CAYUELA J M, VAINCHENKER W. A CALR mutation preceding BCR-ABL1 in an atypical myeloproliferative neoplasm [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372(7): 688-690.
- [3] WANG Y J, BIAN Y, LUO J, et al. Cholesterol and fatty acids regulate cysteine ubiquitylation of A-CAT2 through competitive oxidation [J]. *Nature Cell Biology*, 2017, 19(7): 808-819.
- [4] YANG L, LI Z, SONG Y, et al. Study on urine metabolic profiling and pathogenesis of hyperlipidemia [J]. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2019, 495: 365-373.
- [5] 聂莉, 李琰华. 血脂异常症的治疗与管理研究 [C]. 第六届中国中医药信息大会——创新驱动·融合共享·安全可控论文集. 武汉: 中国中医药信息学会, 2019.  
NIE L, LI Y H. Study on the treatment and management of dyslipidemia [C]. *The 6th China Traditional Chinese Medicine Information Conference - Proceedings of Innovation Driven, Integration and Sharing, Safe and Controllable*. Wu Han: China Society of Traditional Chinese Medicine Information, 2019.
- [6] SCHWINGSHACKL L, HOFFMANN G. Comparison of the long-term effects of high-fat v. low-fat diet consumption on cardiometabolic risk factors in subjects with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *The British Journal of Nutrition*, 2014, 111(12): 2047-2058.
- [7] PAN L, YANG Z, WU Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248:

- 2-9.
- [8] DAHLÉN G H. Lipoprotein (a), atherosclerosis and thrombosis[J]. *Progress Lipid Research*, 1991, 30(2/3): 189-194.
- [9] DURKAR A M, PATIL R R, NAIK S R. Hypolipidemic and antioxidant activity of ethanolic extract of *Symplocos racemosa* Roxb. in hyperlipidemic rats: an evidence of participation of oxidative stress in hyperlipidemia[J]. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2014, 52(1): 36-45.
- [10] 蒙秀坚, 何启亮, 周梓婷. 健康体检中血脂血症发病情况与风险管理模式分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(21): 15-18.
- MENG X J, HE Q L, ZHOU Z T. Analysis of hyperlipidemia incidence and risk management model in health examination[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2020, 13(21): 15-18.
- [11] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2017, 11(1): 7-28.
- ZHU J R, GAO R L, ZHAO S P, et al. 2016 Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults[J]. *Chinese Journal of Health Management*, 2017, 11(1): 7-28.
- [12] THOMPSON P D, PANZA G, ZALESKI A, et al. Statin-associated side effects[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 67(20): 2395-2410.
- [13] ADHYARU B B, JACOBSON T A. Safety and efficacy of statin therapy[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2018, 15(12): 757-769.
- [14] ROJAS-FERNANDEZ C H, GOLDSTEIN L B, LEVEY A I, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update[J]. *Journal of Clinical Lipidology*, 2014, 8(3 Suppl): S5-16.
- [15] 汤伟. 辛伐他汀治疗冠心病合并高脂血症34例副作用分析[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(2): 51-52.
- TANG W. Side effect analysis of 34 cases of simvastatin treatment of coronary heart disease complicated with hyperlipidemia[J]. *China Practical Medicine*, 2013, 8(2): 51-52.
- [16] 曲艳萍, 张文锐. 浅谈非诺贝特的副作用[J]. *中外医疗*, 2010, 29(2): 176.
- QU Y P, ZHANG W R. The side effects of fenofibrate[J]. *China Foreign Medical Treatment*, 2010, 29(2): 176.
- [17] DUPARC T, PLOVIER H, MARRACHELLI V G, et al. Hepatocyte MyD88 affects bile acids, gut microbiota and metabolome contributing to regulate glucose and lipid metabolism[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 620-632.
- [18] YIN J, LI Y, HAN H, et al. Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice[J]. *Journal of Pineal Research*, 2018, 65(4): e12524.
- [19] LU L, WAN Z, LUO T, et al. Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice[J]. *The Science of the Total Environment*, 2018, 631-632: 449-458.
- [20] SCHOELEL M, CAESAR R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism[J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2019, 20(4): 461-472.
- [21] OH N S, JOUNG J Y, LEE J Y, et al. Probiotic and anti-inflammatory potential of *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 and *Lactobacillus gasseri* 4M13 isolated from infant feces[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192021.
- [22] NIIBO M, SHIROUCHI B, UMEGATANI M, et al. Probiotic *Lactobacillus gasseri* SBT2055 improves insulin secretion in a diabetic rat model[J]. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102(2): 997-1006.
- [23] MEKKES M C, WEENEN T C, BRUMMER R J, et al. The development of probiotic treatment in obesity: a review[J]. *Beneficial Microbes*, 2014, 5(1): 19-28.
- [24] BAUER P V, DUCA F A, WAISE T M Z, et al. *Lactobacillus gasseri* in the upper small intestine impacts an ACSL3-dependent fatty acid-sensing pathway regulating whole-body glucose homeostasis[J]. *Cell Metabolism*, 2018, 27(3): 572-587.
- [25] 黄元铭, 肖玉春, 宋利琼, 等. 加氏乳杆菌 Y20 对高胆固醇大鼠模型的降胆固醇效果及对肠道菌群和肝脏代谢的影响[J]. *卫生研究*, 2020, 49(4): 574-579.
- HUANG Y M, XIAO Y C, SONG L Q, et al. Effects of *Lactobacillus paragasseri* Y20 on cholesterol-lowering, intestinal microbiota and liver metabolism in rats with hypercholesterolaemia [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2020, 49(4): 574-579.
- [26] GU W, WANG Y, ZENG L, et al. Polysaccharides from *Polygonatum kingianum* improve glucose and

- lipid metabolism in rats fed a high fat diet [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 125: 109910.
- [27] HUANG J, HUANG J, YIN T, et al. *Enterococcus faecium* R0026 combined with *Bacillus subtilis* R0179 prevent obesity-associated hyperlipidaemia and modulate gut microbiota in C57BL/6 mice[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2021, 31(2): 181-188.
- [28] WANG F, ZHAO C, TIAN G, et al. Naringin alleviates atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice by regulating cholesterol metabolism involved in gut microbiota remodeling[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(45): 12651-12660.
- [29] SHI L, LI M, MIYAZAWA K, et al. Effects of heat-inactivated *Lactobacillus gasseri* TMC0356 on metabolic characteristics and immunity of rats with the metabolic syndrome [J]. *The British Journal of Nutrition*, 2013, 109(2): 263-272.
- [30] KAWANO M, MIYOSHI M, OGAWA A, et al. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 inhibits adipose tissue inflammation and intestinal permeability in mice fed a high-fat diet [J]. *Journal of Nutritional Science*, 2016, 5: e23.

### Research on the Lipid-lowering Activity of *Lactobacillus gasseri*

Yu Jiaqi<sup>1</sup>, Yang Ya'nan<sup>1</sup>, Li Zhuanyu<sup>2</sup>, Ma Yanyan<sup>2</sup>, Zhao Bowen<sup>\*</sup>, Wu Chongming<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Institute of Medicinal Plants Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100193

<sup>2</sup>Beijing QuantiHealth Technology Co., Ltd., Beijing 100070)

**Abstract** Objective: To explore the lipid-lowering activity of *Lactobacillus gasseri* and further verify its effect on lipid accumulation in HepG2 cells and hyperlipidemic mice, respectively. Methods: *In vitro*, oleic acid supplemented-HepG2 cells were used as lipid accumulation model, and a total of 166 *Lactobacillus gasseri* were screened regarding the lipid-lowering activity quantified by multiple oil-red O staining, in which one strain bacteria, BDUP, most steadily and significantly inhibited lipid accumulation. The lipid packing and detected triglyceride (TG) content were further observed in HepG2 cells with treatment of *Lactobacillus gasseri*. To confirm the lipid-lowering activity of *Lactobacillus gasseri* *in vivo*, the hyperlipemic animal model was constructed using C57BL/6J mice with high-fat diet feeding, followed by oral administration *Lactobacillus gasseri* for 4 weeks. The bodyweight of mice was recorded once a week. On the 28th day, all mice euthanized, the blood and liver were obtained to assess lipid level, as well as weighed fat mass. Results: Three cycles of oil-red O staining-based screening showed that 61 out of 166 (36.75%) strains significantly inhibited lipid accumulation with at least 10% efficiency, while 5 strains (3.01%) elevated lipid deposition and the remaining 100 strains had no significant effect on lipid regulation. Next, one strain BDUP was chosen to confirm its activity *in vitro* and *in vivo*, respectively. Experimental results showed that *Lactobacillus gasseri* BDUP had remarkable effect on cellular lipid accumulation, compared with the comparison group. By *in vivo* study, BDUP protected against bodyweight gain and fat accumulation, and decreased the lipid levels of blood and liver caused by high-fat diet, so as to improve lipid abnormalities, with a higher efficacy than the standard *Lactobacillus gasseri* strain ATCC 33323. Conclusion: By screening 166 strains of *Lactobacillus gasseri*, 61 strains were demonstrated, approximately 36.75%, possessed steady and significant lipid-lowering activities. Among them, *Lactobacillus gasseri* BDUP strain exhibited the strongest effect to reduce lipid accumulation in HepG2 cells and hyperlipidemic mice, showing a favorable role in mitigating hyperlipidemia.

**Keywords** *Lactobacillus gasseri*; screening; lipid accumulation; hyperlipidemia