

糙米膳食纤维通过肠道菌群和胆汁酸调控肥胖小鼠脂代谢紊乱

李傲翔^{1,2}, 慕文涛², 刘欣果^{2,3}, 黄铮昱¹, 方微^{2*}

(¹中南林业科技大学食品科学与工程学院 稻谷及副产物深加工国家工程实验室 长沙 410004

²国家粮食和物资储备局科学研究院 北京 100037

³上海理工大学健康科学与工程学院 上海 200093)

摘要 目的:研究糙米膳食纤维对高脂饮食小鼠脂代谢的影响。方法:选取 30 只 C57BL/6J 雄性小鼠,按体质量随机分为对照组、高脂饮食组和糙米膳食纤维组,每组 10 只。每周测量体质量并记录采食量。14 周时,测定小鼠体脂分布、血液脂代谢相关指标等,观察肝脏和附睾脂肪组织学变化,收集结肠内容物进行肠道菌群和胆汁酸代谢组学分析。结果:糙米膳食纤维降低了高脂饮食小鼠体质量,抑制了其体质量增加($P < 0.05$);小鼠血液中甘油三酯和脂多糖水平显著降低($P < 0.05$)。此外,小鼠体脂率、附睾脂肪细胞尺寸、肝脏脂肪体积和空泡数量均降低。肠道菌群分析表明,糙米膳食纤维干预增加了高脂饮食小鼠肠道 Ace 和 Chao1 指数($P < 0.05$);在门水平,糙米膳食纤维提高了拟杆菌门相对丰度,降低了脱硫菌门丰度和厚壁菌门与拟杆菌门比例($P < 0.05$);在属水平,糙米膳食纤维促进了有益菌粪杆菌的增殖,降低了罗姆布茨菌、乳杆菌、肠球菌和链球菌的相对丰度($P < 0.05$)。胆汁酸代谢组学结果表明,糙米膳食纤维增加了整体胆汁酸水平,降低了 12 α -OH 和非 12 α -OH 胆汁酸的比例($P < 0.05$)。牛磺鹅去氧胆酸、石胆酸、猪去氧胆酸和 β -熊去氧胆酸等非 12 α -OH 胆汁酸含量显著升高($P < 0.05$)。结论:糙米膳食纤维能够通过调控小鼠肠道菌群和非 12 α -OH 胆汁酸水平,有效改善高脂饮食诱导的脂代谢紊乱。

关键词 糙米膳食纤维; 肥胖; 脂代谢; 肠道菌群; 非 12 α -OH 胆汁酸

文章编号 1009-7848(2025)01-0122-10 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2025.01.012

随着人们生活节奏的加快和高脂饮食模式的增多,我国肥胖和超重的发病率大幅上升^[1]。肥胖会导致多种代谢紊乱,如血脂异常、慢性炎症反应和胰岛素抵抗等,对人体健康造成极大威胁^[2-3]。因此,预防和减轻肥胖在世界范围得到广泛的研究。

研究表明,肠道微生物在维持宿主健康和代谢方面发挥重要作用^[4]。各种脂质代谢异常引起的代谢疾病,如肥胖、非酒精性脂肪肝病、高脂血症等,均与肠道菌群失调相关^[5]。一些肠道有益菌,如双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、阿克曼菌(*Akkermansia*)和粪杆菌(*Faecalibaculum*)有助于降低肥胖和高脂血症的风险^[6]。相反,有些有害菌,如厚壁菌(*Firmicutes*)和罗姆布茨菌(*Romboutsia*)则对于肥胖和脂代谢紊乱具有助推的负面作用^[7]。肠道菌群在调节体重和脂代谢紊乱中发挥关键作用。

糙米膳食纤维是全谷物膳食纤维的一个代表性种类,被证明对体重、血脂和血糖控制有益。如 Liu 等^[8]研究发现,糙米膳食纤维可通过恢复高脂饲料引起的肠道微生物群种类的减少和增加群落丰富度,来改善小鼠体质量增加和血脂水平异常,并减轻炎症和氧化应激。另有研究证明,糙米膳食纤维可通过缓解肠道微生物群失调,丰富丁酸产生菌,降低血脂水平^[9]。调节肠道菌群是糙米膳食纤维发挥其功能的重要靶点。此外,肠道细菌能够产生多种代谢产物,其中一些被证明可以预防肥胖和代谢失调。例如,胆汁酸作为肠道菌群次级代谢产物,可以乳化脂肪,调节脂代谢平衡^[10]。通过调节肠道菌群组成,引起胆汁酸代谢的变化,可能是膳食纤维改善肥胖和脂代谢异常的一种有效途径,而这方面的研究还鲜见报道。本研究从肠道微生物和胆汁酸代谢角度探究糙米膳食纤维缓解高脂饮食诱导小鼠脂代谢异常的机制。

收稿日期: 2024-01-17

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (ZX2447,ZX2435)

第一作者: 李傲翔,男,硕士

通信作者: 方微 E-mail: fw@ags.ac.cn

1 材料与方法

1.1 材料、试剂及仪器设备

糙米膳食纤维,陕西森弗天然制品有限公司。

总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),南京建成生物工程研究所有限公司;BCA 蛋白浓度测定试剂盒,上海碧云天生物科技有限公司;脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),武汉纯度生物科技有限公司;4%多聚甲醛,北京雷根生物技术有限公司;苏木素-伊红染色液,广州维格斯生物科技有限公司;DNA 试剂盒,美国 OMEGA 公司;AxyPrepDNA 凝胶回收试剂盒,美国 Axygen 公司;VAHTSTM DNA 纯化磁珠,南京诺唯赞生物科技股份有限公司;Quant-iT PicoGreen dsDNA Assay Kit,美国 Thermo Fisher 公司。

EnSpire 2300 多功能酶标仪,美国 Perkin Elmer 公司;Eppendorf 5430R 低温冷冻离心机,德国 Eppendorf 公司;Quantum GX2 microCT,美国 Perkin Elmer 公司;OLYMPUS DP74 显微镜,日本 Olympus Corporation 公司;NanoDrop NC-2000 分光光度计,美国 Thermo Scientific 公司;Quantifluor™-ST 蓝色荧光定量系统,美国 Promega 公司;超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)系统,美国 Waters 公司。

1.2 动物实验设计

30 只 6 周龄 SPF 级(无特定病原体)雄性 C57BL/6J 小鼠,北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0006,饲养于国家粮食和物资储备局科学研究院 SPF 级动物房,自由摄食、饮水,相对湿度为 55%~60%,温度为 23~25 °C,12 h 光照明暗交替。预饲 1 周后,小鼠按照体质量分为对照组(低脂饲料,CON)、高脂饮食组(高脂饲料,HFD)和糙米膳食纤维组(高脂饲料,BDF),每组 10 只,饲料组成见表 1。

每周称量小鼠体质量并计算摄食量,14 周后,小鼠摘眼球取血并脱颈处死,收集肝脏、附睾脂肪等器官组织和结肠内容物。实验结束前 1 d 收集各组小鼠粪便,用于粪便胆汁酸检测。血液收集后采用 4 °C,3 000 r/min 离心 15 min,收集血清于 -20 °C 保存用于血液指标检测。结肠内容物

表 1 试验日粮组成和供能比例

Table 1 The composition and energy proportion of experimental diet

成分	CON	HFD	BDF
酪蛋白/g	200	200	200
蔗糖/g	350	68.8	68.8
玉米淀粉/g	315	0	0
麦芽糊精/g	35	125	125
纤维素/g	50	50	50
糙米膳食纤维/g	0	0	50
大豆油/g	25	25	25
猪油/g	20	245	245
多矿 S10026/g	10	10	10
磷酸氢钙/g	13	13	13
碳酸钙/g	5.5	5.5	5.5
柠檬酸钾/g	16.5	16.5	16.5
酒石酸胆碱/g	2	2	2
多维 V10001/g	10	10	10
胱氨酸/g	3	3	3
总量/g	1055	773.8	823.8
总能量/kJ	1.7×10 ⁴	1.7×10 ⁴	1.7×10 ⁴
碳水化合物供能/%	70	20	20
蛋白供能/%	20	20	20
脂肪供能/%	10	60	60

于 -80 °C 冻存,用于 16S rRNA 微生物测序和胆汁酸代谢物检测。

动物实验经国家粮食和物资储备局科学研究院实验动物福利伦理委员会批准,批准编号为 202210-1-FW。

1.3 脂肪分布测定

实验结束前 1 d,每组取 3 只,小鼠采用 Quantum GX2 microCT 成像系统扫描脂肪分布,测定皮下脂肪、腹部脂肪和棕色脂肪体积。

1.4 肝脏和附睾脂肪组织学观察

肝脏和附睾脂肪组织采用 4%多聚甲醛固定,经修剪、脱水、包埋后,5 μ m 切片,用苏木精和伊红(H&E)染色后,切片中央加入中性树胶,用于观察。将部分肝组织包埋在 Tissue-Tek OCT 化合物中,液氮快速冷冻后,切成 10 μ m 厚,风干后,福尔马林固定。将切片组织水洗、脱水后,油红 O 染色 30 min,清洗后,用于观察。所有组织切片均在 OLYMPUS DP74 显微镜下观察并拍照。

1.5 血液脂代谢相关指标检测

用生物试剂盒测定小鼠血清中总胆固醇、总甘油三脂、低密度脂蛋白胆固醇浓度。

用 ELISA 试剂盒测定血清中的脂多糖、肿瘤坏死因子- α 浓度。

1.6 肠道菌群高通量测定和分析

每组选取 6 只小鼠样本,使用 DNA 试剂盒提取结肠内容物中细菌总 DNA。采用 NanoDrop NC-2000 分光光度计和 1%琼脂糖凝胶电泳测定 DNA 浓度和质量。

采用正向引物 338F(5'-ACTCCTACGGGAG GCAGCAG-3') 和反向引物 806R (5'-GGAC TACHVGGGTWTCTAAT-3')对细菌 16S rRNA 基因 V3-V4 区域进行 PCR 扩增。PCR 产物采用 2% 凝胶糖凝胶电泳检测。使用 AxyPrepDNA 凝胶回收试剂盒切胶回收 PCR 产物,并用 Qubit 4.0 对回收产物进行检测定量。参照电泳初步定量结果,将 PCR 产物用 QuantiFluor™-ST 蓝色荧光定量系统进行检测定量,之后按照每个样本测序量要求,进行相应比例混合。

使用 NEXTFLEX Rapid DNA-Seq Kit 对纯化后 PCR 产物进行建库,利用 Illumina PE300 平台进行测序。使用 UPARSE v7.1 软件,根据 97% 相似度对质控拼接后的序列进行操作分类单元 OTU(Operational taxonomic unit)聚类分析。

1.7 肠道胆汁酸测定

每组选取 6 个结肠内容物样本,取适量于 1.5 mL 离心管中,加入 25 μ L 水和氧化锆珠匀浆 3 min 后,加入内标物的 120 μ L 甲醇提取代谢物,再次匀浆 3 min,18 000 \times g 离心 20 min。取上清液 20 μ L 转移至 96 孔板,加入 20 μ L 衍生剂,30 $^{\circ}$ C 条件下衍生 60 min,加入 330 μ L,50%的甲醇溶液稀释样品,在-20 $^{\circ}$ C 条件下保存 20 min,4 $^{\circ}$ C 条件下,以 4 000 \times g 离心 30 min 取上清。将 135 μ L 上清液加入 96 孔板中,每孔 10 μ L 内标,用于测定。

采用超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS)系统(美国 Waters 公司)定量分析代谢产物胆汁酸含量。液相色谱条件:色谱柱:ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m 分析柱 (2.1 mm \times 100 mm);柱温:40 $^{\circ}$ C;流动相:A:0.1%甲酸,B:乙腈:IPA=70:30;洗脱梯度:0~1 min (5%B),1~11 min

(5%~78% B),11~13.5 min (78%~95% B),13.5~14 min (95%~100% B),14~16 min (100% B),16~16.1 min (100%~5% B),16.1~18 min (5% B);流速:0.40 mL/min;进样量:5.0 μ L。质谱仪条件:毛细管:1.5 (ESI+)Kv,2.0 (ESI-)Kv;源温度:150 $^{\circ}$ C;溶解温度:550 $^{\circ}$ C;解吸气体流量:1 000 L/Hr。

胆汁酸数据采用 iMAP 平台进行统计分析,组间胆汁酸代谢物比较 $P < 0.05$ 被认定为具有统计学差异。

1.8 数据分析

实验数据采用 SPSS Statistic 22 进行单因素方差分析,采用 LSD 进行事后检验, $P < 0.05$ 表示具有统计学差异。数据采用 GraphPad Prism 8 绘图,结果以“平均值 \pm 标准差(Mean \pm SD)”表示。

2 结果与分析

2.1 糙米膳食纤维对小鼠体质量和摄食量的影响

在小鼠初始体质量没有差异的情况下(图 1a, $P > 0.05$),饲养 14 周后,高脂饮食组小鼠体质量显著高于对照组,经糙米膳食纤维干预后,体质量增加被逆转,糙米膳食纤维组体质量和体质量增加量均低于高脂饮食组(图 1b 和 1c, $P < 0.01$)。各组小鼠饮食干预期间摄食量无显著差异(图 1d, $P > 0.05$)。表明糙米膳食纤维干预可不依赖于摄食量,抑制高脂饮食引起的体质量增加。

2.2 糙米膳食纤维对小鼠脂肪组织分布的影响

本研究分别检测了小鼠肝脏、附睾、皮下和腹部等重点部位的脂肪分布情况。H&E 染色结果表明,高脂饮食组小鼠肝脏和附睾组织脂肪细胞体积变大,细胞间排列杂乱,出现大的脂肪空泡,经糙米膳食纤维干预后,脂肪细胞体积变小,分布得到改善,脂肪空泡数量减少,细胞间排列紧密(图 2a)。油红 O 染色结果进一步表明,糙米膳食纤维干预降低了高脂饮食诱导的肝脏脂肪增多(图 2b)。体内脂肪分布扫描结果发现,高脂饮食组小鼠相比于对照组小鼠体内有更多的脂肪积累,皮下脂肪和腹部脂肪体积显著升高,糙米膳食纤维干预后,脂肪体积有所下降,然而无显著差异(图 2c~2f)。

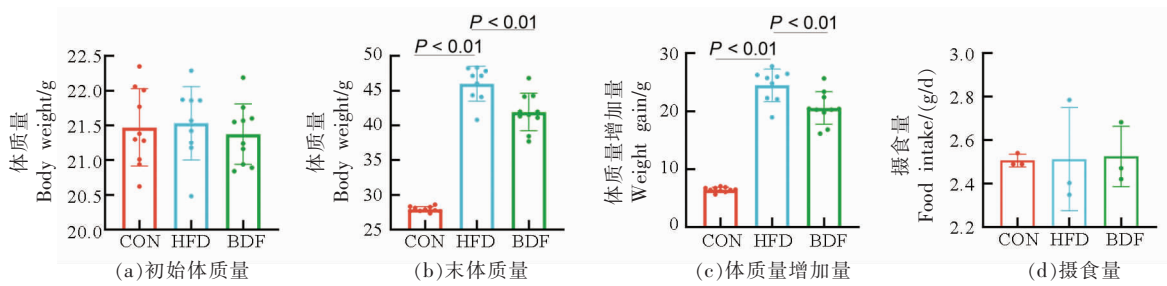


图 1 糙米膳食纤维对小鼠体质量和摄食量的影响

Fig.1 Effects of BDF on body weight and food intake of mice

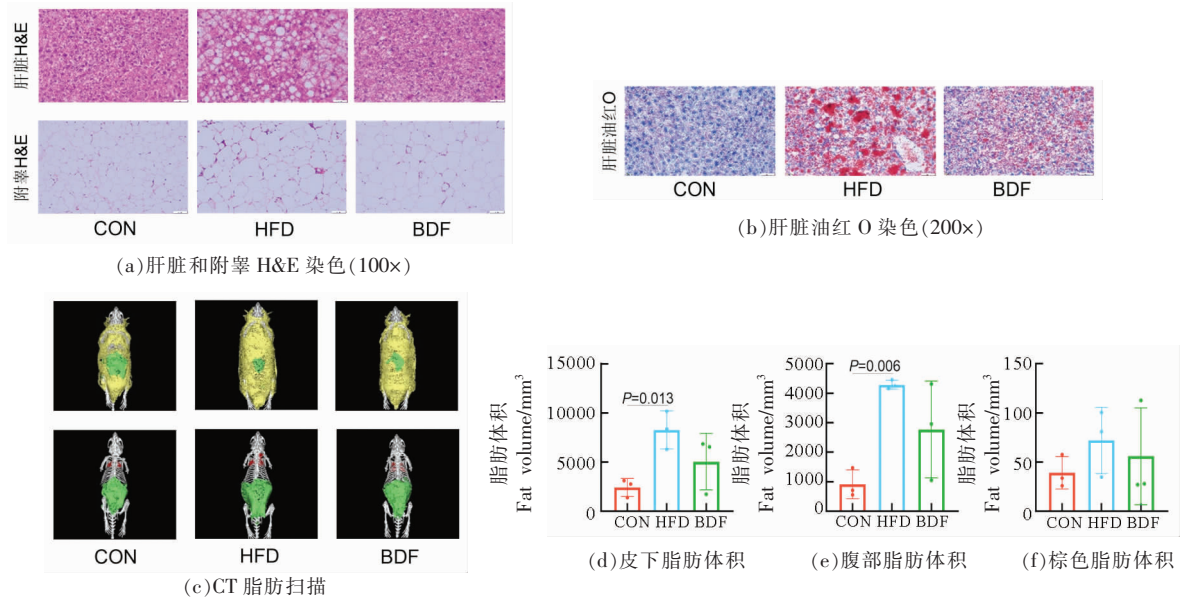


图 2 糙米膳食纤维对小鼠脂肪分布的影响

Fig.2 Effect of BDF on fat distribution in mice

2.3 糙米膳食纤维对小鼠血液脂代谢相关指标的影响

血清检测结果表明,与对照组相比,高脂饮食组小鼠血清中总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇的含量显著升高(图 3a 和 3c, $P < 0.05$)。糙米膳食纤维干预后,总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的含量未见明显变化,而甘油三酯含量显著降低(图 3a 和 3c, $P = 0.002$)。脂肪细胞是产生促炎细胞因子的重要场所,脂肪分泌炎症因子是代谢性炎症反应发生的基础。本研究血清促炎因子检测结果发现,高脂饮食组血清脂多糖和肿瘤坏死因子- α 含量显著高于对照组(图 3d 和 3e, $P < 0.05$),经糙米膳食纤维干预后,肿瘤坏死因

子- α 和脂多糖水平均有降低趋势,其中脂多糖显著降低($P = 0.033$)。

2.4 糙米膳食纤维对小鼠肠道菌群的影响

2.4.1 肠道菌群多样性指数的变化 与高脂组相比,糙米膳食纤维组小鼠肠道菌群的 Ace 和 Chao1 指数显著升高(图 4a 和 4b, $P < 0.05$),表明糙米膳食纤维干预显著提高了肠道菌群的丰富度。主坐标分析(Principal co-ordinates analysis, PCoA)结果表明,PC1 和 PC2 的贡献率分别为 54.75% 和 14.55%,高脂组小鼠肠道菌群与对照组被明显区分,糙米膳食纤维组接近于对照组,而与高脂组完全区分(图 4c)。

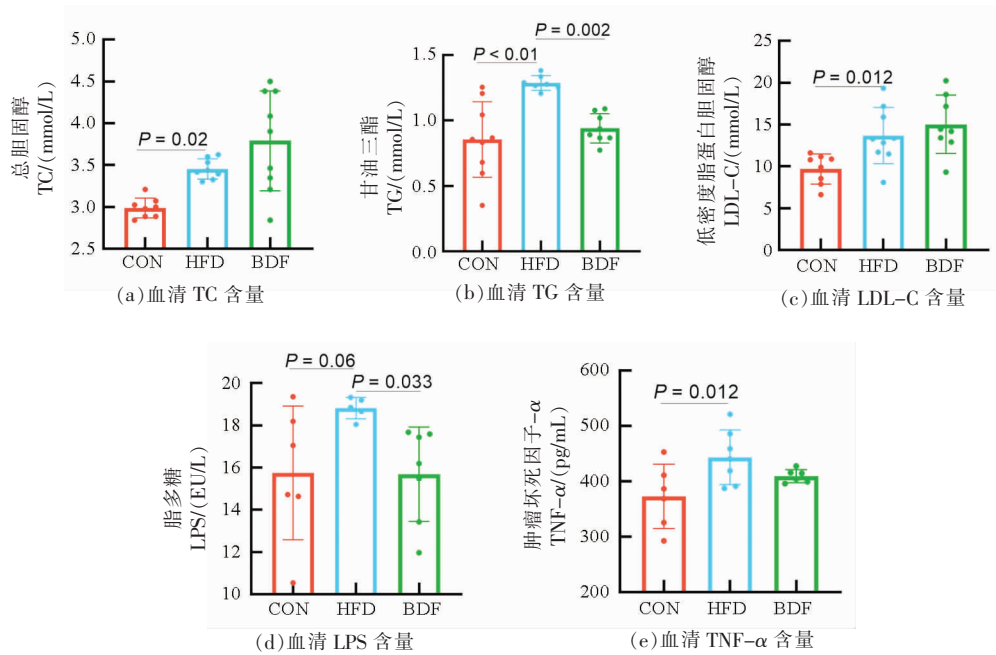


图3 糙米膳食纤维对小鼠脂质代谢的影响

Fig.3 Effect of BDF on lipid metabolism in mice

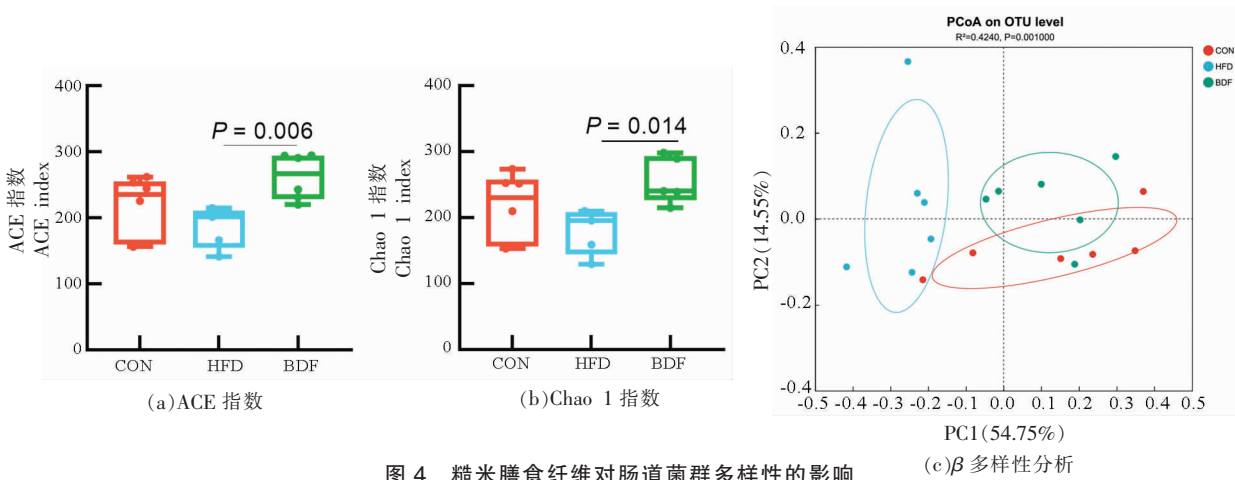


图4 糙米膳食纤维对肠道菌群多样性的影响

Fig.4 The effect of BDF on gut microbiota diversity

2.4.2 肠道菌群物种组成和差异菌种变化 门水平上,不同处理组之间菌群占比丰度明显不同(图 5a),具体表现为:与对照组比较,高脂饮食导致拟杆菌门(Bacteroidota)相对丰度显著降低(图 5c, $P < 0.01$),厚壁菌门和拟杆菌门(F/B)显著升高(图 5d, $P < 0.01$),脱硫菌门(Desulfobacterota)相对丰度显著升高(图 5e, $P = 0.001$)。糙米膳食纤维干预后,显著逆转了上述菌群变化,同时降低了厚壁菌门相对丰度(图 5b~5e, $P < 0.05$)。

属水平上,各组肠道菌群相对丰度差异同样

明显(图 5f),具体表现为:与对照组相比,高脂饮食导致粪杆菌属相对丰度显著降低(图 5g, $P < 0.01$),而罗姆布茨菌、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、肠球菌(*Enterococcus*)和链球菌(*Streptococcus*)相对丰度升高(图 5i~5l, $P < 0.05$)。糙米膳食纤维饮食干预后,粪杆菌和梭状芽胞杆菌(*Clostridium_sensu_stricto_1*)菌群相对丰度显著升高(图 5g 和 5h, $P < 0.05$),而罗姆布茨菌、乳酸杆菌、肠球菌和链球菌的菌群相对丰度显著降低($P < 0.05$)。

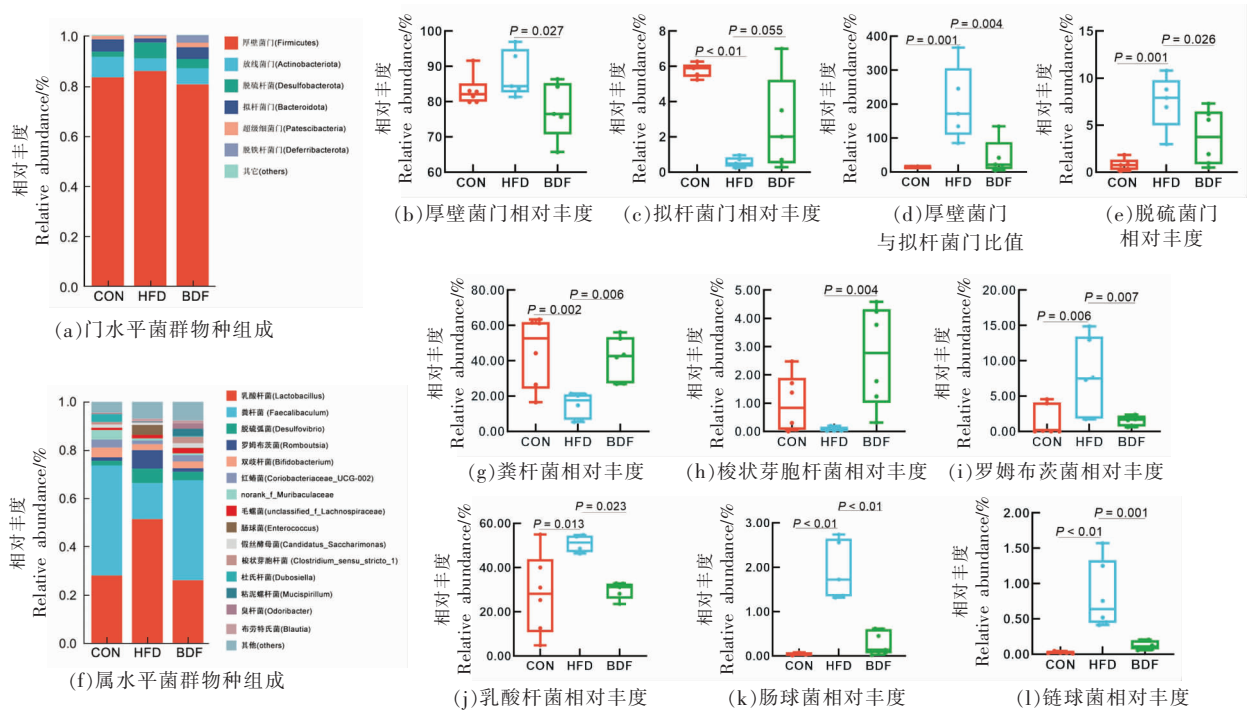


图 5 糙米膳食纤维对小鼠肠道菌群的影响

Fig.5 Effects of BDF on microbial communities of mice

2.5 糙米膳食纤维对肠道胆汁酸代谢的影响

肠道胆汁酸代谢分析结果表明, 各组小鼠在代谢产物胆汁酸上存在最大显著性差异(图 6a)。具体表现为: 与对照组相比, 高脂组和糙米膳食纤维组总胆汁酸、次级胆汁酸和结合型胆汁酸的含量均增加($P < 0.05$)。然而与高脂组比较, 糙米膳食纤维组增加了 12α -OH 和非 12α -OH 胆汁酸水平($P < 0.05$), 而降低了 12α -OH 与非 12α -OH 胆汁酸比例以及胆酸(CA)与鹅去氧胆酸(CDCA)的比例(图 6d, $P < 0.05$), 表明糙米膳食纤维主要对非 12α -OH 胆汁酸合成和代谢具有调控功能。

对所有非 12α -OH 胆汁酸的分析结果表明, 糙米膳食纤维干预后, 非 12α -OH 结合型胆汁酸中牛磺猪去氧胆酸 (THDCA)、牛磺鹅去氧胆酸 (TCDCA)、甘氨酸猪去氧胆酸 (GHDCA)、甘氨酸石胆酸 (GLCA) 和非 12α -OH 次级胆汁酸中 β -熊去氧胆酸 (β -UDCA) 和猪去氧胆酸 (HDCA)、石胆酸 (LCA)、异石胆酸 (isoLCA) 和异别石胆酸 (isoalloLCA) 水平均显著上升(图 6e, $P < 0.05$)。

3 讨论

膳食纤维作为全谷物中主要功能成分, 对肥

胖引起的体质量增加、脂代谢紊乱和炎症反应具有明显的改善效果。研究表明, 糙米膳食纤维的添加抑制了高脂饮食诱导的小鼠体质量增加和血清甘油三酯水平升高, 这一结果与其它膳食纤维的报道一致^[11-12]。此外, 糙米膳食纤维干预后缓解了高脂饮食诱导的小鼠肝脏脂肪体积变大, 脂滴增加, 以及附睾脂肪组织扩张和脂肪细胞增大等。这些结果进一步表明糙米膳食纤维对于高脂饮食引起的脂肪积累和脂代谢紊乱具有潜在抑制作用。

由于高脂饮食损害上皮屏障功能, 导致肠道微生物源性脂多糖渗透增加, 引起低度慢性炎症, 最终导致肥胖和非酒精性脂肪肝等相关疾病^[13-14]。同时, 脂肪细胞被证明是产生促炎细胞因子的重要场所, 脂肪分泌炎症因子被认为是代谢性炎症反应发生的基础。有研究表明, 补充可溶性纤维可以防止妇女妊娠期体重增加, 改善肥胖妇女炎症现象^[15]。而在本研究中, 发现糙米膳食纤维可降低高脂饮食诱导的血液中脂多糖和肿瘤坏死因子- α 水平增加, 这表明, 糙米膳食纤维对于缓解高脂饮食引发的慢性炎症同样具有抑制作用。

越来越多的研究表明, 肠道菌群在预防肥胖

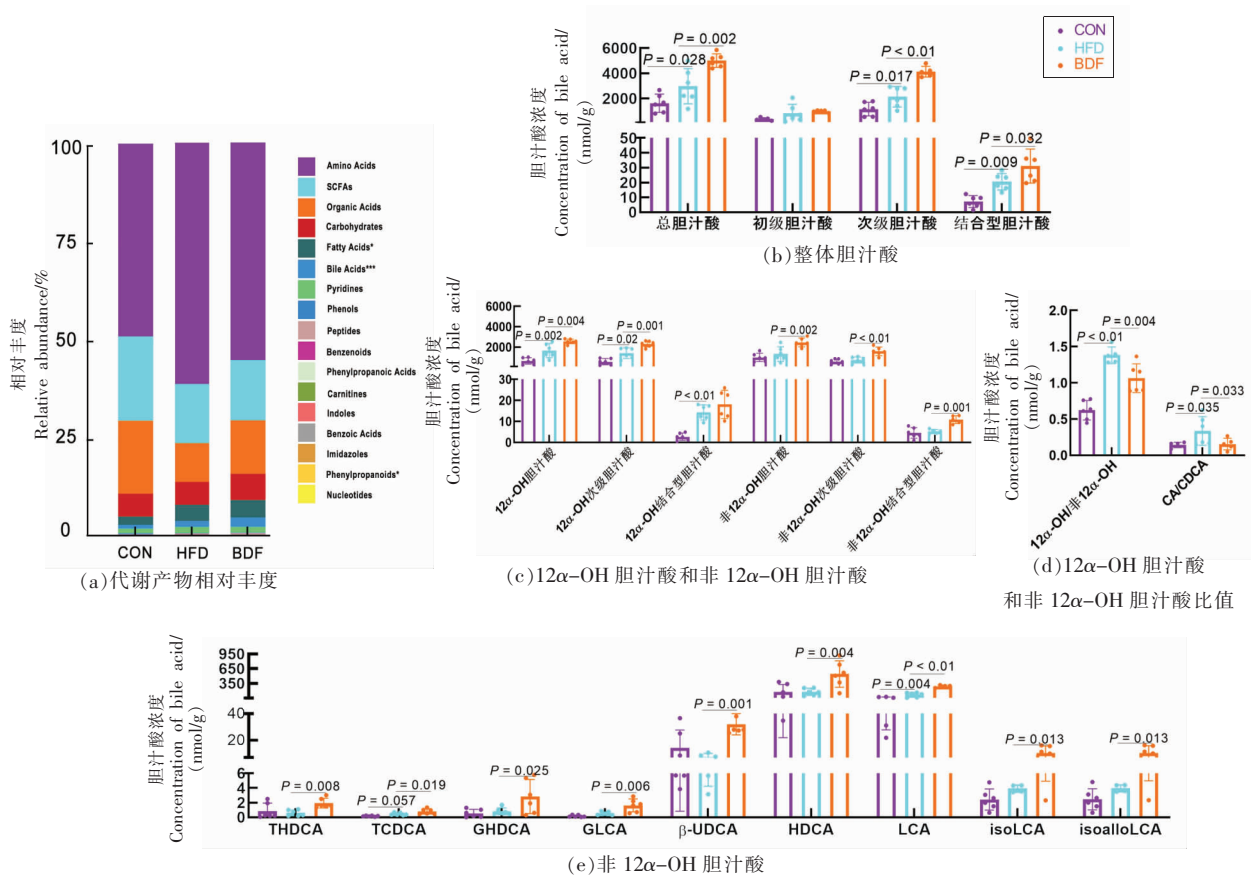


图6 糙米膳食纤维对胆汁酸代谢的影响

Fig.6 The effect of BDF on bile acid metabolite

和改善脂代谢紊乱中发挥重要作用。肠道微生物的多样性和丰富度通常与宿主代谢平衡的调节有关(降低肥胖和高脂血症风险)^[4]。高脂饮食会引起肠道菌群多样性降低,改变肠道菌群稳态,影响机体正常代谢^[16]。本研究发现,糙米膳食纤维干预后,Ace 指数和 Chao1 指数显著提高,表明糙米膳食纤维在调节高脂饮食抑制微生物多样性方面具有显著效果。厚壁菌门和拟杆菌门是人体内 2 个主要菌门,厚壁菌门/拟杆菌门作为肥胖可能的生物标志物,厚壁菌门/拟杆菌门的增加通常与肥胖症状的发生密切相关^[17]。在本研究中,糙米膳食纤维组厚壁菌门/拟杆菌门受到抑制,说明糙米膳食纤维可通过降低厚壁菌门/拟杆菌门预防高脂饮食引起的体质量增加,从而达到抗肥胖作用。研究发现,脱硫菌门相对丰度在高脂饮食模型中显著增加,并且与脂多糖释放呈显著正相关^[18]。脱硫菌门相对丰度在糙米膳食纤维组显著降低,表明糙米膳食纤维可通过降低脱硫菌门相对丰度,减少

脂多糖释放,调节血脂水平。

在属水平,罗姆布茨菌已被报道是高脂饮食诱导肥胖及其相关代谢异常的潜在诊断特征菌属,而乳酸杆菌在高脂饮食摄入后过度生长,并引起肥胖和代谢紊乱^[19-21]。粪杆菌是一种肠道有益菌,可产生乳酸和短链脂肪酸的细菌,具有抗肥胖和抗炎作用^[22]。此外,Pang 等^[23]最新研究发现,梭状芽胞杆菌在高脂饮食肥胖抵抗小鼠肠道中表现出高水平丰度,可作为肥胖抵抗的新型生物标志物,对于预防肥胖具有重要作用。在本研究中,高脂饮食促进了罗姆布茨菌和乳酸杆菌增殖,降低了粪杆菌和梭状芽胞杆菌丰度。而糙米膳食纤维干预后逆转了上述现象,并使菌群丰度调节至对照组水平,表明糙米膳食纤维可通过提高有益菌和降低有害菌水平缓解高脂饮食引起的体质量增加和脂代谢紊乱。

胆汁酸作为肠道菌群的次级代谢产物,在高脂饮食诱导的肥胖和代谢紊乱预防中起着重要作

用^[24]。胆汁酸主要通过两种途径在肝脏中合成,一种是由胆固醇7 α -羟化酶介导的经典途径,另一种是甾醇27-羟化酶催化的替代途径^[25]。在这两种途径中,经典途径产生12 α -OH胆汁酸(胆酸),而替代途径主要产生非12 α -OH初级胆汁酸(鹅去氧胆酸),鹅去氧胆酸在肝细胞与牛磺酸和甘氨酸结合形成结合型非12 α -OH胆汁酸(牛磺鹅去氧胆酸和甘氨酸去氧胆酸),并在餐后释放到肠道中,随后在肠道中被含有胆盐水解酶(BSH)的肠道细菌经去结合以及7 α -羟化酶和7 α -羟类固醇脱氢酶的进一步修饰后,转化为次级非12 α -OH胆汁酸(石胆酸、熊去氧胆酸和猪去氧胆酸)^[26-27]。

最新研究表明,非12 α -OH胆汁酸在抵抗肥胖、改善脂代谢紊乱和炎症反应中发挥关键作用^[28]。外源性非12 α -OH胆汁酸处理可改善高脂饮食引起的肥胖和代谢紊乱表型^[29]。本研究发现,糙米膳食纤维干预后,小鼠结肠中非12 α -OH胆汁酸水平显著升高,表明糙米膳食纤维对非12 α -OH胆汁酸产生具有强烈的促进作用。非12 α -OH胆汁酸水平受到肠道菌群的严格调控。研究发现,高脂饮食会使小鼠12 α -OH胆汁酸水平显著升高,而抗生素处理后,非12 α -OH胆汁酸(结合形式)水平升高,这是由于低水平的乳酸杆菌和胆盐水解酶活性缺失所引起^[30]。乳酸杆菌、肠球菌和链球菌等均为胆盐水解酶产生菌^[31]。另外在小鼠中灌胃梭状芽孢杆菌(*Clostridium scindens*)上调了非12 α -OH次级胆汁酸熊去氧胆酸的水平^[32]。

本研究发现,糙米膳食纤维干预后,小鼠肠道中乳酸杆菌、链球菌和肠球菌丰度显著降低,而梭状芽孢杆菌相对丰度升高,表明糙米膳食纤维可通过降低产胆盐水解酶细菌丰度和增加梭状芽孢杆菌丰度提高非12 α -OH结合型胆汁酸和 β -熊去氧胆酸水平,缓解高脂饮食引起的肥胖、脂代谢异常和炎症反应。另外,胆酸与鹅去氧胆酸比例决定了肝脏中非12 α -OH胆汁酸合成水平,而12 α -OH/非12 α -OH胆汁酸比率与肝脂肪变性呈正相关^[33-34]。在本研究中,糙米膳食纤维干预后,胆酸/鹅去氧胆酸和12 α -OH胆汁酸/非12 α -OH胆汁酸值显著降低,表明,糙米膳食纤维可能通过促进肝脏中替代途径的活化和增加非12 α -OH胆汁酸比例缓解高脂饮食引起的肥胖和脂代谢紊乱。

4 结论

1) 糙米膳食纤维可通过增加肠道菌群多样性,增加肠道有益菌和降低有害菌相对丰度,缓解高脂饮食引起的体质量增加,脂肪积累和血清脂多糖水平。2) 糙米膳食纤维通过调控胆盐水解酶产生菌和梭状芽孢杆菌丰度,增加非12 α -OH胆汁酸水平,发挥抗肥胖和改善脂代谢功效。

参 考 文 献

- [1] PAN X F, WANG L, PAN A. Epidemiology and determinants of obesity in China[J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2021, 9(6): 373-392.
- [2] CHEN M, GUO W L, LI Q Y, et al. The protective mechanism of *Lactobacillus plantarum* FZU3013 against non-alcoholic fatty liver associated with hyperlipidemia in mice fed a high-fat diet[J]. *Food & Function*, 2020, 11(4): 3316-3331.
- [3] DABKE K, HENDRICK G, DEVKOTA S. The gut microbiome and metabolic syndrome[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(10): 4050-4057.
- [4] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(1): 55-71.
- [5] SONG X R, LIU Y N, ZHANG X, et al. Role of intestinal probiotics in the modulation of lipid metabolism: Implications for therapeutic treatments [J]. *Food Science and Human Wellness*, 2023, 12(5): 1439-1449.
- [6] ZHANG C C, SHENG Y Y, JIANG J C, et al. Probiotics supplementation for management of type II diabetes risk factors in adults with polycystic ovarian syndrome: A meta-analysis of randomized clinical trial[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2023, 12(4): 1053-1063.
- [7] GE Y F, WEI C H, ARUMUGAM U R, et al. Quinoa bran insoluble dietary fiber-zinc chelate mediates intestinal flora structure to regulate glucose and lipid metabolism in obese rats[J]. *Journal of Functional Foods*, 2023, 108: 105765.
- [8] LIU Q, ZHAO J Y, LIU S S, et al. Positive intervention of insoluble dietary fiber from defatted rice bran on hyperlipidemia in high fat diet fed rats[J]. *Journal of Food Science*, 2021, 86(9): 3964-3974.

- [9] ZHANG X W, DONG L H, JIA X C, et al. Bound phenolics ensure the antihyperglycemic effect of rice bran dietary fiber in db/db mice via activating the insulin signaling pathway in skeletal muscle and altering gut microbiota[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(15): 4387–4398.
- [10] WANG R, REN Y, BAO T, et al. Inulin activates FXR–FGF15 signaling and further increases bile acids excretion in non–alcoholic fatty liver disease mice[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2022, 600: 156–162.
- [11] ZHOU X L, MA L J, DONG L, et al. Bamboo shoot dietary fiber alleviates gut microbiota dysbiosis and modulates liver fatty acid metabolism in mice with high–fat diet–induced obesity[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2023, 10: 1161698.
- [12] ZHANG S S, XU X L, CAO X, et al. The structural characteristics of dietary fibers from *Tremella fuciformis* and their hypolipidemic effects in mice[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2023, 12(2): 503–511.
- [13] BONA M D, TORRES C H D M, LIMA S C V C, et al. Intestinal barrier function in obesity with or without metabolic syndrome: A systematic review protocol[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(5): e043959.
- [14] ZOU J, CHASSAING B, SINGH V, et al. Fiber–mediated nourishment of gut microbiota protects against diet–induced obesity by restoring IL–22–mediated colonic health[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 23(1): 41–53.
- [15] BASU A, FENG D, PLANINIC P, et al. Dietary blueberry and soluble fiber supplementation reduces risk of gestational diabetes in women with obesity in a randomized controlled trial[J]. *The Journal of Nutrition*, 2021, 151(5): 1128–1138.
- [16] COELHO O G L, CÂNDIDO F G, ALFENAS R DE C G. Dietary fat and gut microbiota: Mechanisms involved in obesity control[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59(19): 3045–3053.
- [17] HATTORI H, MORIYAMA A, OHNO T, et al. Molecular networking–based lipid profiling and multi–omics approaches reveal new contributions of functional vanilloids to gut microbiota and lipometabolism changes[J]. *Food Chemistry: Molecular Sciences*, 2022, 5: 100123.
- [18] SU J, WANG Y J, YAN M Q, et al. The beneficial effects of *Polygonatum sibiricum* Red. superfine powder on metabolic hypertensive rats via gut–derived LPS/TLR4 pathway inhibition[J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154404.
- [19] ZENG Q, LI D F, HE Y, et al. Discrepant gut microbiota markers for the classification of obesity–related metabolic abnormalities[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 13424.
- [20] WAN Y, YUAN J H, LI J, et al. Unconjugated and secondary bile acid profiles in response to higher–fat, lower–carbohydrate diet and associated with related gut microbiota: A 6–month randomized controlled–feeding trial[J]. *Clinical Nutrition*, 2020, 39(2): 395–404.
- [21] ZHAO R Q, HU Q H, MA G X, et al. Effects of *Flammulina velutipes* polysaccharide on immune response and intestinal microbiota in mice[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 56: 255–264.
- [22] LIAO J B, CAO Y J, ZHAO J, et al. Aqueous extract of *Polygala japonica* Houtt. ameliorated non–alcoholic steatohepatitis in mice through restoring the gut microbiota disorders and affecting the metabolites in feces and liver[J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154937.
- [23] PANG Y S, ZHENG Y L, YANG N, et al. Potential novel biomarkers in small intestine for obesity/obesity resistance revealed by multi–omics analysis[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2022, 21(1): 98.
- [24] AGUS A, CLÉMENT K, SOKOL H. Gut microbiota–derived metabolites as central regulators in metabolic disorders[J]. *Gut*, 2021, 70(6): 1174–1182.
- [25] BUSTOS A Y, FONT DE VALDEZ G, FADDA S, et al. New insights into bacterial bile resistance mechanisms: The role of bile salt hydrolase and its impact on human health[J]. *Food Research International*, 2018, 112: 250–262.
- [26] JIA E T, LIU Z Y, PAN M, et al. Regulation of bile acid metabolism–related signaling pathways by gut microbiota in diseases[J]. *Journal of Zhejiang University–SCIENCE B*, 2019, 20(10): 781–792.
- [27] MOLINARO A, WAHLSTRÖM A, MARSCHALL H U. Role of bile acids in metabolic control[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 2018, 29

- (1): 31–41.
- [28] JIA W, WEI M L, RAJANI C, et al. Targeting the alternative bile acid synthetic pathway for metabolic diseases[J]. *Protein & Cell*, 2021, 12(5): 411–425.
- [29] KUANG J L, WANG J Y, LI Y T, et al. Hydroxycholeic acid alleviates non-alcoholic fatty liver disease through modulating the gut-liver axis[J]. *Cell Metabolism*, 2023, 35(10): 1752–1766.
- [30] GONZALEZ F J, JIANG C, PATTERSON A D. An intestinal microbiota-farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 845–859.
- [31] CHEN K C, ZHAO Y T, WANG L X, et al. Gut microbiota-regulated bile acids metabolism features in the aging process in mice[J]. *Journal of Holistic Integrative Pharmacy*, 2022, 3(1): 45–56.
- [32] WEI M L, HUANG F J, ZHAO L, et al. A dysregulated bile acid-gut microbiota axis contributes to obesity susceptibility [J]. *EBioMedicine*, 2020, 55: 102766.
- [33] YANG N, SUN R B, ZHANG X L, et al. Alternative pathway of bile acid biosynthesis contributes to ameliorate NASH after induction of NAMPT/NAD⁺/SIRT1 axis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 164: 114987.
- [34] CHENG Z, CHEN Y, SCHNABL B, et al. Bile acid and nonalcoholic steatohepatitis: Molecular insights and therapeutic targets[J]. *Journal of Advanced Research*, 2024, 59: 173–187.

Brown Rice Dietary Fiber Regulates Lipid Metabolism Disorders in High-Fat Diet Mice through Intestinal Flora and Bile Acid

LI Aoxiang^{1,2}, QI Wentao², LIU Xinguo^{2,3}, HUANG Zhengyu¹, FANG Wei^{2*}

(¹National Engineering Laboratory of Deep Processing of Rice and By-products, College of Food Science and Engineering, Central South University of Forestry and Technology, Changsha 410004

²Academy of National Food and Strategic Reserves Administration, Beijing 100037

³School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093)

Abstract Objective: To investigate the effects of brown rice dietary fiber on lipid metabolism in high-fat diet mice. Methods: Thirty C57BL/6J male mice were selected and randomly divided into control group, high-fat diet group and brown rice dietary fiber group according to body weight, with 10 mice in each group. Body weight was measured and food intake was recorded weekly. At 14 weeks, body fat distribution, blood lipid metabolism related indicators of mice were measured, adipose histological changes in liver and epididymis were observed, and colon contents were collected for intestinal flora and bile acids metabolomics analysis. Results: Brown rice dietary fiber reduced the body weight and inhibited the increase in body weight of high-fat diet mice ($P < 0.05$); the levels of triglycerides and lipopolysaccharides in the blood of mice were significantly reduced ($P < 0.05$). In addition, body fat percentage, epididymal adipocyte size, liver fat volume and vacuole number were all reduced in mice. The results of intestinal flora analysis showed that brown rice dietary fiber intervention increased intestinal Ace and Chao1 indices in high-fat diet mice ($P < 0.05$). At the phylum level, brown rice dietary fiber increased the relative abundance of Bacteroidota, and decreased Desulfobacterota abundance and the ratio of Firmicutes to Bacteroidota (F/B) ($P < 0.05$). At the genus level, brown rice dietary fiber promoted the relative abundance of the beneficial bacterium *Faecalibaculum* and reduced the relative abundance of *Romboutsia*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, and *Streptococcus* ($P < 0.05$). Bile acid metabolomics results showed that brown rice dietary fiber increased overall bile acids levels and decreased the ratio of 12 α -OH to non-12 α -OH bile acids ($P < 0.05$). The levels of non-12 α -OH bile acids such as taurine chenodeoxycholic acid, lithocholic acid, hydroxycholeic acid, and β -ursodeoxycholic acid were significantly elevated ($P < 0.05$). Conclusion: Brown rice dietary fiber can effectively improve high-fat diet-induced lipid metabolism disorders by regulating the intestinal flora and non-12 α -OH bile acids levels in mice.

Keywords brown rice dietary fiber; obesity; lipid metabolism; intestinal bacteria; non-12 α -OH bile acid