

## 黄刺多糖调节 FXR/FGF15 信号通路对代谢综合征小鼠糖脂代谢的影响

陈圣杰<sup>1,2</sup>, 乔亚楠<sup>2</sup>, 杨春兰<sup>3</sup>, 王 捷<sup>1\*</sup>

1. 广西医科大学, 广西 南宁 530021

2. 山西医科大学第二医院 药学部, 山西 太原 030000

3. 玉林市第一人民医院 药剂科, 广西 玉林 537000

**摘要:** **目的** 研究黄刺多糖对代谢综合征小鼠糖脂代谢的作用及可能的作用机制。**方法** 将小鼠随机分为对照组、模型组, 黄刺多糖低、高剂量 (150、600 mg·kg<sup>-1</sup>) 组, 二甲双胍 (150 mg·kg<sup>-1</sup>) 组, 黄刺多糖 (600 mg·kg<sup>-1</sup>) + Z-Gug [法尼醇 X 受体 (FXR) 拮抗剂, 150 mg·kg<sup>-1</sup>] 组, 除对照组外, 其他组通过 30% 果糖溶液构建代谢综合征小鼠模型, 连续给药 4 周, 其中黄刺多糖和二甲双胍 ig 给药, Z-Gug ip 给药; 其余组 ig 0.9% 氯化钠溶液。检测小鼠尾动脉收缩压; 自动分析仪检测小鼠生化指标; 分离并称量脂肪质量, 计算体脂比; 血糖仪测量空腹血糖水平; 试剂盒检测血清空腹胰岛素、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及胆汁酸水平, 并计算胰岛素指数 (IRI); 苏木素-伊红 (HE) 染色分析肝脏和肠组织病理损伤; Western blotting 检测肠组织 FXR/FGF15 相关蛋白表达。**结果** 与对照组相比, 模型组体脂比、空腹血糖、空腹胰岛素、IRI 显著增加 ( $P < 0.05$ ), ALT、AST、胆汁酸、收缩压、低密度脂蛋白、三酰甘油、总胆固醇水平显著增加 ( $P < 0.05$ ), 肠组织中 FXR 和 FGF15 蛋白表达、血清高密度脂蛋白水平显著降低 ( $P < 0.05$ ); 肝组织结构模糊, 细胞肿胀, 排列紊乱; 小肠绒毛肿胀、萎缩及脱落现象。与模型组相比, 黄刺多糖组和二甲双胍组体脂比、空腹血糖、空腹胰岛素、IRI 显著降低 ( $P < 0.05$ ), ALT、AST、胆汁酸、收缩压、低密度脂蛋白、三酰甘油、胆固醇水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 肠组织中 FXR、FGF15 蛋白表达、血清高密度脂蛋白显著增加 ( $P < 0.05$ ), 肝脏及小肠病理损伤明显减轻, 且黄刺多糖作用呈剂量相关性; Z-Gug 逆转了黄刺多糖对代谢综合征小鼠糖脂代谢的改善作用 ( $P < 0.05$ )。**结论** 黄刺多糖通过上调 FXR/FGF15 信号通路改善代谢综合征小鼠糖脂代谢。

**关键词:** 黄刺多糖; 代谢综合征; FXR/FGF15 信号通路; 糖脂代谢; 法尼醇 X 受体 (FXR)

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)10-2825-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.010

Impacts of *Rosa xanthina* polysaccharide on glucose and lipid metabolisms in metabolic syndrome mice by regulating FXR/FGF15 signaling pathwayCHEN Shengjie<sup>1,2</sup>, QIAO Yanan<sup>2</sup>, YANG Chunlan<sup>3</sup>, WANG Jie<sup>1</sup>

1. Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

2. Department of Pharmacy, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

3. Department of Pharmacy, Yulin First People's Hospital, Yulin 537000, China

**Abstract: Objective** To study the effect of *Rosa xanthina* polysaccharide (RXP) on glycolipid metabolism in mice with metabolic syndrome and the possible mechanism of action. **Methods** Mice were randomly divided into the control group, the model group, the low-dose (150 mg·kg<sup>-1</sup>) and high-dose (600 mg·kg<sup>-1</sup>) RXP groups, the metformin (150 mg·kg<sup>-1</sup>) group, and the high-dose RXP (600 mg·kg<sup>-1</sup>) + Z-Gug [farnesoid X receptor (FXR) antagonist, 150 mg·kg<sup>-1</sup>] group. Except for the control group, the metabolic syndrome mouse model was established by 30% fructose solution, and the drugs were administered continuously for four weeks. RXP and metformin were ig administered, while Z-Gug was ip administered. The remaining groups were ig administered 0.9% sodium chloride solution. The systolic blood pressure of the tail artery in mice was detected. The biochemical indicators of mice were detected by the automatic analyzer; Separate and weigh the fat mass, and analyze the body fat ratio; The blood glucose meter measures the

收稿日期: 2025-03-18

基金项目: 广西自然科学基金项目 (2024GXNSFAA010460); 山西省基础研究计划项目 (202203021212058)

作者简介: 陈圣杰 (1996—), 女, 硕士研究生, 初级药师, 从事代谢组学研究。E-mail: vb2326@sina.com

\*通信作者: 王 捷 (1969—), 男, 硕士, 教授, 从事民族药与保健品的研发。E-mail: 2218250952@qq.com

fasting blood glucose level. The kit detects fasting insulin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and bile acids. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to analyze the pathological damage of liver and intestinal tissues; Western blotting was used to detect the expression of FXR/ FGF15-related proteins in intestinal tissues. **Results** Compared with the control group, the model group showed significant increases in body fat ratio, fasting blood glucose, fasting insulin, and IRI ( $P < 0.05$ ), as well as significant increases in ALT, AST, bile acid, systolic blood pressure, low-density lipoprotein, triglyceride, and cholesterol levels ( $P < 0.05$ ), and significant decreases in FXR and FGF15 protein expression in intestinal tissue and high-density lipoprotein levels in serum ( $P < 0.05$ ). The liver tissue structure was blurred, cells were swollen, and the arrangement was disordered; the small intestinal villi were swollen, atrophied, and shed. Compared with the model group, the RXP groups and the metformin group showed significant decreases in body fat ratio, fasting blood glucose, fasting insulin, and IRI ( $P < 0.05$ ), as well as significant decreases in ALT, AST, bile acid, systolic blood pressure, low-density lipoprotein, triglyceride, and cholesterol levels ( $P < 0.05$ ), and significant increases in FXR and FGF15 protein expression in intestinal tissue and high-density lipoprotein levels in serum ( $P < 0.05$ ). The pathological damage of liver and small intestine was significantly alleviated, and the effect of RXP was dose-dependent. Z-Gug reversed the improvement of glucose and lipid metabolism in metabolic syndrome mice by RXP ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** RXP upregulates the FXR/FGF15 signaling pathway and improves glucose and lipid metabolisms in metabolic syndrome mice.

**Key words:** *Rosa xanthina* polysaccharide; metabolic syndrome; FXR/FGF15 signaling pathway; glucose and lipid metabolisms; farnesoid X receptor (FXR)

代谢综合征作为一种进展性慢性代谢紊乱症, 特征表现为血脂异常、腹部肥胖、血糖升高等, 随着社会经济的进步和生活方式的深刻变革, 代谢综合征患病率逐年增加, 已成为全球范围内备受关注的公共卫生问题<sup>[1-2]</sup>。尽管当前针对代谢综合征已存在多种药物干预措施, 但临床治疗结果并不理想, 部分疗法可引发肝损伤、胃肠道不适等不良反应, 因此开发兼具安全性与有效性的新型治疗药物迫在眉睫<sup>[3]</sup>。黄刺为小檗科小檗属, 是青藏高原地区特色鲜明的代表性植物物种, 其果实含有大量的生物活性化合物, 包括植物甾醇、有机酸、多糖和多酚, 因安全性高且生物活性显著而被广泛研究, 在医药研发领域表现出较大的应用价值<sup>[4]</sup>。黄刺多糖是黄刺中的主要活性成分, 具有降血糖、调节脂质代谢的作用<sup>[5]</sup>, 推测其可能对代谢综合征引发的糖脂代谢异常发挥作用。胆汁酸是可以在全身各种组织中发挥作用的必需信号分子, 通过直接靶向肠道、肝脏的法尼醇 X 受体 (FXR) 和 FGR5, 参与机体糖脂代谢的精准调控<sup>[6]</sup>。但黄刺多糖能否通过调节 FXR/FGF15 信号通路改善代谢综合征小鼠糖脂代谢尚未报道。本研究通过建立代谢综合征小鼠糖脂代谢模型, 探索黄刺多糖对代谢综合征小鼠糖脂代谢的影响及潜在机制。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

SPF 级 ICR 雄性小鼠, 4~6 周龄、体质量 20~25 g, 购自辽宁长生生物技术股份有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (辽) 2018-0001, 饲养在

(22±2) °C 和 (55±5) % 相对湿度的环境中, 光照/黑暗循环时间为 12 h/12 h, 小鼠可自由地获取食物和水。实验根据国际指南进行, 并获得伦理委员会批准 (L20240326)。

### 1.2 药物及主要试剂

黄刺鲜果采自青海省互助县, 经王捷教授依据《中国植物志》等相关文献资料进行鉴定, 确认为蔷薇科蔷薇属植物黄刺玫 *Rosa xanthina* Lindl. 的果实; 黄刺多糖制备: 黄刺鲜果经烘干、粉碎、脱脂 (石油醚)、脱单糖 (酒精)、热水浸提 (超声辅助)、脱色 (大孔树脂)、冷冻干燥即得<sup>[7]</sup>; 多糖质量分数为 75%。

丙氨酸氨基转移酶 (ALT) (货号 BC1550)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) (货号 BC1560) 检测试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司; 总胆汁酸检测试剂盒 (货号 E003-2-1) 购于南京建成生物工程研究所; 胰岛素试剂盒 (货号 21587103) 购于瑞士罗氏公司; FXR 拮抗剂 Z-Gug (货号 BYGL-GC10195) 购于南京北鱼生物科技有限公司; 盐酸二甲双胍片 (国药准字 H20023370, 货号 20210573) 购于上海施贵宝制药有限公司; FXR (货号 ab51970)、FGF15 (货号 319994) 抗体购于英国 Abcam 公司。

### 1.3 主要仪器

电子天平 (上海玉研科学仪器有限公司); CODA2 型无创鼠尾血压测量仪 (美国 Kent 公司); 7170S 型全自动生化分析仪 (日本 HITACH 公司)。

## 2 方法

### 2.1 造模、分组及给药

随机选取 10 只小鼠作为对照组, 并给予正常

饮食，其余小鼠按照刘庆普等<sup>[8]</sup>方法均连续给予 16 周的 30%果糖溶液构建代谢综合征小鼠模型，随后检测空腹血糖、三酰甘油、收缩压，结果显示小鼠出现肥胖，胰岛素抵抗指数（IRI）、收缩压、空腹血糖、三酰甘油升高，提示代谢综合征小鼠模型建立成功。将代谢综合征小鼠随机分为模型组，黄刺多糖低、高剂量（150、600 mg·kg<sup>-1</sup>）<sup>[9]</sup>组，二甲双胍（150 mg·kg<sup>-1</sup>）<sup>[10]</sup>组，黄刺多糖（600 mg·kg<sup>-1</sup>）+ Z-Gug（150 mg·kg<sup>-1</sup>）<sup>[11]</sup>组，每组 10 只，其中黄刺多糖和二甲双胍 ig 给药，Z-Gug ip 给药；其余组 ig 0.9%氯化钠溶液，4 周后进行指标分析，除对照组外，各组给药期需同时持续果糖饲喂。

## 2.2 收缩压检测

ip 戊巴比妥钠麻醉小鼠，使用无创鼠尾血压测量仪，尾袖体积描记法检测小鼠尾动脉的收缩压。

## 2.3 IRI 检测

麻醉后通过刺破尾尖获取毛细血管血，使用血糖仪测量空腹血糖水平；经眼眶静脉丛用毛细管取血，取血后将血液注入无抗凝剂的干燥 EP 管，室温静置后，以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min，最后用移液器吸取上层淡黄色血清至新 EP 管，试剂盒检测空腹胰岛素水平；计算 IRI。

$$\text{IRI} = \text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$$

## 2.4 生化指标检测

从心脏采集血样，在室温下静置 10 min，4 ℃、3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min 分离血清，然后通过自动分析仪分析三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白浓度。

## 2.5 体脂比检测

处死小鼠，分离并称量附睾、肠系膜等脂肪，计算体脂比。

$$\text{体脂比} = \text{脂肪质量} / \text{体质量}$$

## 2.6 肝功能及胆汁酸检测

取血清，试剂盒法检测 ALT、AST 及胆汁酸的含量。

## 2.7 肝脏及肠组织病理学变化

将肝脏和肠组织的样品保存在 10%福尔马林溶液固定，然后进行酒精和二甲苯组织处理，将组织植入石蜡中并切成 5 μm 厚切片，并在染色前封片在载玻片上，所有切片均用苏木精和伊红染色，在光学显微镜下观察载玻片。

## 2.8 FXR/FGF15 相关蛋白表达

收集肠组织并匀浆，RIPA 缓冲液提取总蛋白

并定量，蛋白质经过 SDS-PAGE 电泳，转移到 PVDF 膜，随后将蛋白质与一抗（FXR、FGF15，稀释比均为 1：500）和二抗（1：1 000）孵育，其中一抗在 4 ℃下孵育过夜，二抗在室温下孵育 1 h。最后使用 ECL 底物对蛋白质进行可视化，并使用 Image J 分析蛋白质条带的灰度水平。

## 2.9 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件分析实验数据，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，单因素方差分析用于多组间比较，以 snk-*q* 检验进一步两两比较。

## 3 结果

### 3.1 黄刺多糖对各组小鼠收缩压的影响

结果如表 1 所示，模型组收缩压较对照组显著升高（ $P < 0.05$ ）；黄刺多糖组、二甲双胍组收缩压较模型组降低（ $P < 0.05$ ），且黄刺多糖作用呈剂量相关性；黄刺多糖+Z-Gug 组收缩压较黄刺多糖高剂量组显著升高（ $P < 0.05$ ）。

表 1 各组小鼠收缩压比较（ $\bar{x} \pm s$ ， $n=10$ ）

Table 1 Comparison of systolic blood pressure of mice in each group ( $\bar{x} \pm s$ ， $n=10$ )

| 组别         | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 收缩压/mmHg                    |
|------------|---------------------------|-----------------------------|
| 对照         | —                         | 110.52 ± 11.15              |
| 模型         | —                         | 168.62 ± 12.24*             |
| 黄刺多糖       | 150                       | 135.05 ± 11.52#             |
|            | 600                       | 113.24 ± 11.21#             |
| 二甲双胍       | 150                       | 111.54 ± 11.24#             |
| 黄刺多糖+Z-Gug | 600+150                   | 137.85 ± 11.64 <sup>△</sup> |

与对照组比较：\* $P < 0.05$ ；与模型组比较：# $P < 0.05$ ；与黄刺多糖高剂量组比较：<sup>△</sup> $P < 0.05$ ；1 mmHg=0.133 kPa。

\* $P < 0.05$  vs control group；# $P < 0.05$  vs model group；<sup>△</sup> $P < 0.05$  vs RXP high dose group；1 mmHg=0.133 kPa。

### 3.2 黄刺多糖对各组小鼠 IRI 的影响

如表 2 所示，模型组空腹血糖、胰岛素、IRI 较对照组显著增加（ $P < 0.05$ ）；黄刺多糖组、二甲双胍组空腹血糖、胰岛素、IRI 较模型组显著降低（ $P < 0.05$ ），且黄刺多糖作用呈剂量相关性；黄刺多糖+Z-Gug 组空腹血糖、胰岛素、IRI 较黄刺多糖高剂量组显著增加（ $P < 0.05$ ）。

### 3.3 黄刺多糖对各组小鼠生化指标的影响

结果如表 3 所示，模型组高密度脂蛋白较对照组显著降低，低密度脂蛋白、胆固醇、三酰甘油显著增加（ $P < 0.05$ ）；黄刺多糖组、二甲双胍组高密度脂蛋白较模型组显著增加，其余指标显著降低

表 2 各组小鼠空腹血糖、胰岛素、IRI 变化比较 ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 2 Comparison of changes in fasting Blood glucose, insulin and IRI of mice in each group ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别         | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 空腹胰岛素/(mU·L <sup>-1</sup> ) | 空腹血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | IRI                    |
|------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------|
| 对照         | —                         | 15.42±1.61                  | 4.21±0.43                    | 2.88±0.31              |
| 模型         | —                         | 36.54±3.77*                 | 7.94±0.81*                   | 12.89±1.31*            |
| 黄刺多糖       | 150                       | 25.64±2.64 <sup>#</sup>     | 6.08±0.61 <sup>#</sup>       | 6.92±0.71 <sup>#</sup> |
|            | 600                       | 18.52±1.94 <sup>#</sup>     | 4.33±0.44 <sup>#</sup>       | 3.56±0.37 <sup>#</sup> |
| 二甲双胍       | 150                       | 18.72±1.98 <sup>#</sup>     | 4.29±0.43 <sup>#</sup>       | 3.57±0.38 <sup>#</sup> |
| 黄刺多糖+Z-Gug | 600+150                   | 24.86±2.51 <sup>△</sup>     | 6.15±0.62 <sup>△</sup>       | 6.79±0.71 <sup>△</sup> |

与对照组比较: \* $P<0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与黄刺多糖高剂量组比较: <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P<0.05$  vs RXP high dose group.

表 3 各组小鼠生化指标变化比较 ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 3 Comparison of biochemical index changes of mice in each group ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别         | 剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> ) | 三酰甘油/ (mmo·L <sup>-1</sup> ) | 总胆固醇/ (mmo·L <sup>-1</sup> ) | 高密度脂蛋白/ (mmo·L <sup>-1</sup> ) | 低密度脂蛋白/ (mmo·L <sup>-1</sup> ) |
|------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 对照         | —                          | 0.35±0.04                    | 1.65±0.17                    | 2.14±0.22                      | 0.42±0.05                      |
| 模型         | —                          | 0.86±0.10*                   | 3.22±0.34*                   | 0.86±0.09*                     | 1.21±0.13*                     |
| 黄刺多糖       | 150                        | 0.62±0.07 <sup>#</sup>       | 2.44±0.24 <sup>#</sup>       | 1.34±0.15 <sup>#</sup>         | 0.85±0.09 <sup>#</sup>         |
|            | 600                        | 0.42±0.05 <sup>#</sup>       | 1.71±0.18 <sup>#</sup>       | 2.05±0.21 <sup>#</sup>         | 0.55±0.06 <sup>#</sup>         |
| 二甲双胍       | 150                        | 0.39±0.04 <sup>#</sup>       | 1.68±0.17 <sup>#</sup>       | 2.09±0.22 <sup>#</sup>         | 0.51±0.06 <sup>#</sup>         |
| 黄刺多糖+Z-Gug | 600+150                    | 0.67±0.07 <sup>△</sup>       | 2.35±0.24 <sup>△</sup>       | 1.29±0.14 <sup>△</sup>         | 0.79±0.08 <sup>△</sup>         |

与对照组比较: \* $P<0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与黄刺多糖高剂量组比较: <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P<0.05$  vs RXP high dose group.

( $P<0.05$ ), 且黄刺多糖作用呈剂量相关性; 黄刺多糖+Z-Gug 组高密度脂蛋白较黄刺多糖高剂量组显著降低, 其余指标显著增加 ( $P<0.05$ )。

### 3.4 黄刺多糖对各组小鼠体脂比的影响

结果如表 4 所示, 模型组体脂比较对照组显著增加 ( $P<0.05$ ); 黄刺多糖组、二甲双胍组体脂比较模型组显著降低 ( $P<0.05$ ), 且黄刺多糖作用呈剂量相关性; 黄刺多糖+Z-Gug 组体脂比较黄刺多糖高剂量组显著增加 ( $P<0.05$ )。

### 3.5 黄刺多糖对小鼠 ALT、AST 及胆汁酸的影响

结果如表 5 所示, 模型组 ALT、AST 及胆汁酸较对照组显著增加 ( $P<0.05$ ); 黄刺多糖组、二甲双胍组 ALT、AST 及胆汁酸较模型组显著降低 ( $P<0.05$ ), 且黄刺多糖作用呈剂量相关性; 黄刺多糖+Z-Gug 组 ALT、AST 及胆汁酸较黄刺多糖高剂量组显著增加 ( $P<0.05$ )。

### 3.6 黄刺多糖对各组小鼠肝组织及肠组织病理损伤的影响

对照组肝组织无显著变化, 细胞均匀分布, 组

表 4 各组小鼠体脂比比较 ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 4 Comparison of body fat ratios of mice in each group ( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别         | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 体脂比/%                  |
|------------|---------------------------|------------------------|
| 对照         | —                         | 1.65±0.17              |
| 模型         | —                         | 3.11±0.33*             |
| 黄刺多糖       | 150                       | 2.40±0.23 <sup>#</sup> |
|            | 600                       | 1.69±0.17 <sup>#</sup> |
| 二甲双胍       | 150                       | 1.67±0.17 <sup>#</sup> |
| 黄刺多糖+Z-Gug | 600+150                   | 2.38±0.24 <sup>△</sup> |

与对照组比较: \* $P<0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与黄刺多糖高剂量组比较: <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P<0.05$  vs RXP high dose group.

织结构清晰; 模型组肝组织结构模糊, 细胞肿胀, 排列紊乱; 但经黄刺多糖、二甲双胍治疗后, 肝组织结构受损减轻, 其中以二甲双胍、黄刺多糖高剂量组改善较为显著; 黄刺多糖+Z-Gug 组肝组织损伤较黄刺多糖高剂量组稍有加重, 并接近于黄刺多糖低剂量组, 见图 1。

表 5 各组小鼠 ALT、AST 及胆汁酸比较 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 5 Comparison of ALT, AST and bile acids of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别         | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | ALT/(U·mL <sup>-1</sup> ) | AST/(U·mL <sup>-1</sup> ) | 胆汁酸/(μmol·L <sup>-1</sup> ) |
|------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 对照         | —                         | 0.64±0.08                 | 1.64±0.18                 | 4.86±0.52                   |
| 模型         | —                         | 1.78±0.19*                | 3.67±0.38*                | 9.85±1.02*                  |
| 黄刺多糖       | 150                       | 1.05±0.11 <sup>#</sup>    | 2.45±0.25 <sup>#</sup>    | 6.34±0.65 <sup>#</sup>      |
|            | 600                       | 0.71±0.08 <sup>#</sup>    | 1.69±0.17 <sup>#</sup>    | 5.11±0.54 <sup>#</sup>      |
| 二甲双胍       | 150                       | 0.69±0.07 <sup>#</sup>    | 1.72±0.18 <sup>#</sup>    | 5.02±0.52 <sup>#</sup>      |
| 黄刺多糖+Z-Gug | 600+150                   | 0.99±0.10 <sup>△</sup>    | 2.38±0.25 <sup>△</sup>    | 6.45±0.67 <sup>△</sup>      |

与对照组比较: \* $P<0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与黄刺多糖高剂量组比较: <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P<0.05$  vs RXP high dose group.

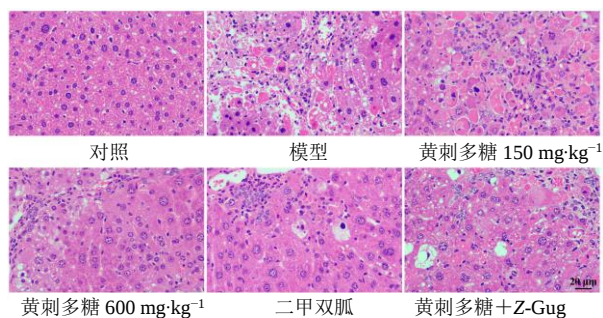


图 1 肝组织病理学变化 (HE, ×400)

Fig. 1 Pathological changes of liver tissue (HE, ×400)

对照组小肠绒毛有序排列, 未出现组织水肿、炎性浸润等病理现象; 模型组出现小肠绒毛肿胀、萎缩及脱落现象; 经黄刺多糖、二甲双胍治疗后, 水肿减轻, 小肠绒毛得到有效改善, 以二甲双胍、黄刺多糖高剂量组改善较为显著; 黄刺多糖+Z-Gug 组肠组织损伤接近黄刺多糖低剂量组, 较黄刺多糖高剂量组加重, 见图 2。

### 3.7 黄刺多糖对各组小鼠肠组织 FXR、FGF15 蛋白表达的影响

模型组肠组织中 FXR、FGF15 蛋白表达较对照组显著降低 ( $P<0.05$ ); 黄刺多糖组、二甲双胍组

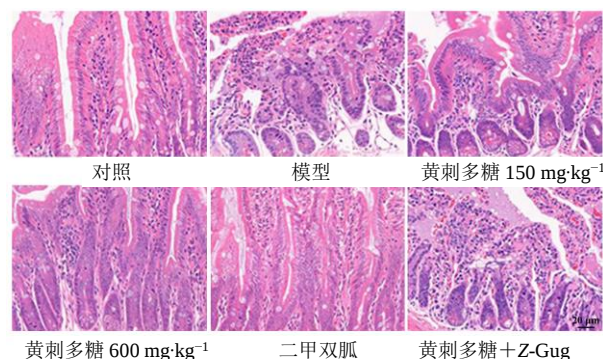


图 2 肠组织病理学变化 (HE, ×400)

Fig. 2 Intestinal histopathological changes (HE, ×400)

肠组织中 FXR、FGF15 蛋白表达较模型组显著增加 ( $P<0.05$ ); 黄刺多糖+Z-Gug 组肠组织中 FXR、FGF15 蛋白表达较黄刺多糖高剂量组显著降低 ( $P<0.05$ ), 结果见图 3。

## 4 讨论

代谢综合征已成为全球主要的健康问题, 并伴有心血管和 2 型糖尿病等一系列并发症, 当前许多药物可用于治疗代谢紊乱, 而长期使用会带来许多不良反应<sup>[12-13]</sup>, 故需寻求其他有效治疗药物。

果糖是一种高度致脂肪生成特性的糖, 可刺激肝脏脂肪生成, 大量摄入果糖导致肝功能衰竭, 并促使代谢综合征发生, 其特征为肥胖、高胆固醇血症、胰岛素抵抗、高三酰甘油血症和肝脂肪变性<sup>[14-15]</sup>。胰岛素抵抗作为代谢改变的关键驱动因素之一, 可导致血脂异常、血糖增加, 加速代谢性疾病的发展<sup>[16]</sup>。本研究通过果糖建立代谢综合征小鼠模型, 结果显示模型小鼠体脂比、空腹血糖、胰岛素、IRI、低密度脂蛋白、三酰甘油、总胆固醇明显增加, 提示果糖饮食导致代谢综合征小鼠糖脂代谢异常。肝脏是内源性脂质合成的核心器官, 在脂质稳态的调节中起重要作用, 其通过摄取血浆中的脂肪酸合成脂肪, 并以极低密度脂蛋白形式将脂肪转运到血浆中<sup>[17]</sup>。ALT、AST 是检测肝功能受损的指标, 肝组织受损可导致 ALT、AST 释放到血液中<sup>[18]</sup>。胆汁酸主要在肝脏中产生, 经肠肝循环重吸收返回肝脏, 正常情况含量较低, 而肝脏损伤可打破这一平衡, 促使胆汁酸含量显著增加<sup>[19]</sup>, 本研究结果显示 ALT、AST 水平增加, 病理学显示组织受损, 表明代谢综合征可引发肝组织受损。黄刺多糖可用于治疗肥胖和糖尿病, 还有助于调节血脂水平, 改善胰岛素敏感性, 提示其可能有助于治疗代谢综合征<sup>[9]</sup>。本研究结果显示, 黄刺多糖干预后, 胆汁酸、ALT、AST 水平降

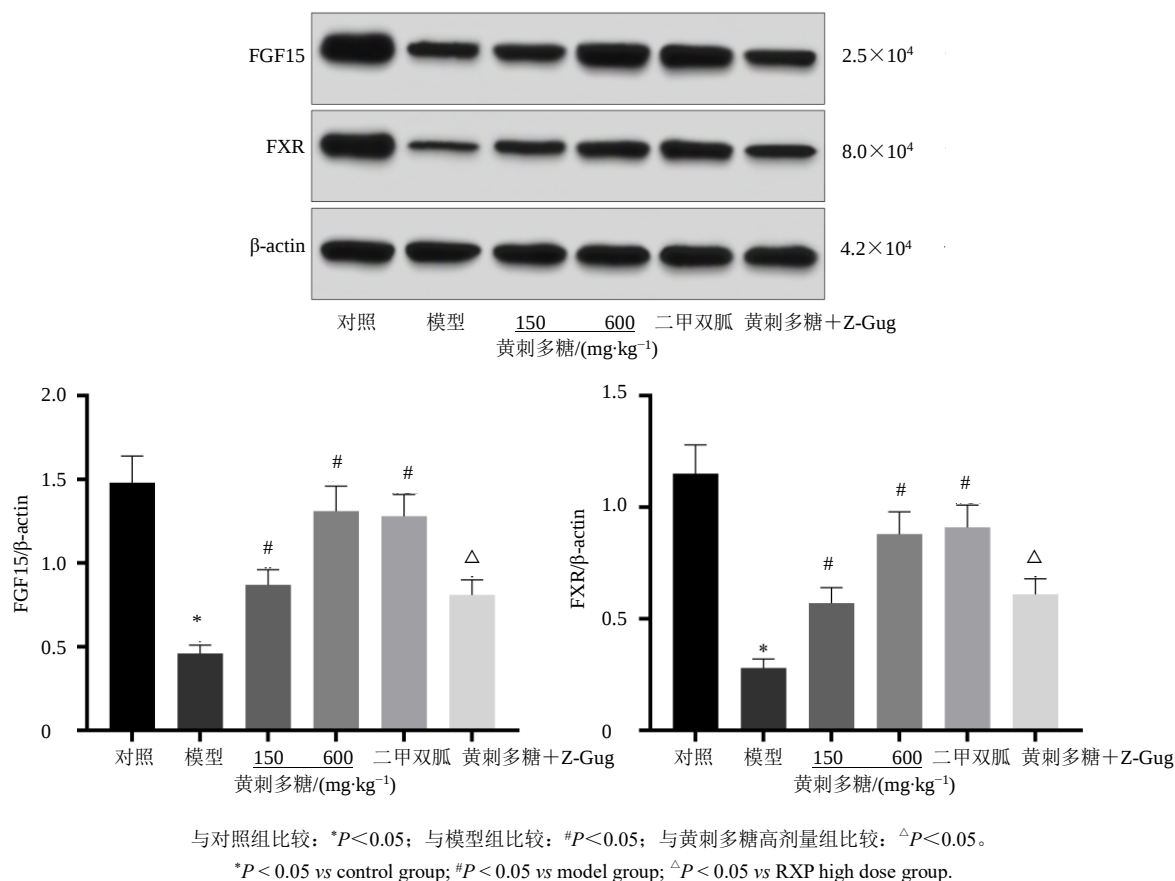


图 3 肠组织中 FXR、FGF15 蛋白表达 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Fig. 3 Expression of FXR and FGF15 proteins in intestinal tissue ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

低,小鼠组织损伤得到改善,IRI、体脂比及生化指标得到逆转,提示黄刺多糖可有效改善代谢综合征小鼠糖脂代谢。

FXR 主要在肝脏和回肠中表达,在维持胆汁酸稳态、抵御胆汁酸细胞毒性方面起着至关重要的作用,是代谢性疾病病理进程中的关键靶点<sup>[6,20]</sup>。在肠道生理过程中,肠上皮细胞可以激活核受体 FXR,诱导 FGF15 合成与分泌,随后 FGF15 以内分泌方式发出信号,参与脂质和葡萄糖代谢调控<sup>[21]</sup>。本研究结果显示代谢综合征小鼠肠组织中 FXR、FGF15 表达降低,同时糖脂代谢紊乱,提示抑制 FXR/FGF15 信号通路可能参与介导代谢综合征相关的糖脂代谢异常病理过程。但经黄刺多糖干预后,FXR、FGF15 表达上调,组织受损及糖脂代谢得到改善,表明黄刺多糖通过激活 FXR 受体,显著上调 FGF15 蛋白表达,其中高剂量上调其表达更为显著,上调 FGF15 蛋白通过门脉循环抑制肝脏胆汁酸合成,该过程伴随三酰甘油显著改善。从代谢网络看,FXR 激活可抑制肝脏脂质生成、激活脂肪细胞分化,改善体脂比及糖脂代谢异常。推断黄刺多糖在代谢综

合征中的治疗作用,可能通过激活 FXR/FGF15 信号通路完成。最后实验通过 FXR 拮抗剂进行反向验证,结果表明拮抗剂的引入逆转了黄刺多糖对代谢综合征的治疗作用,证实该通路是黄刺多糖改善代谢综合征的核心靶点,表明黄刺多糖通过激活 FXR/FGF15 通路改善代谢综合征糖脂代谢。

黄刺多糖可降低代谢综合征小鼠血糖,调节血脂代谢,其机制可能与激活 FXR/FGF15 通路有关,为黄刺多糖在代谢疾病中的治疗提供依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Mu Y, Yang Y L, Jiang S, et al. Benefits of puerarin on metabolic syndrome and its associated cardiovascular diseases in rats fed a high-fat/high-sucrose diet [J]. *Nutrients*, 2024, 16(9): 1273.
- [2] Mahdavi Fard S, Dehghani R, Jeddi F, et al. Thiamine reduced metabolic syndrome symptoms in rats via down-regulation of hepatic nuclear factor- $\kappa$ B and induction activity of glyoxalase-I [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(3): 293-299.

- [3] Chen C L, Gao K, Chen Z G, et al. The supplementation of the multi-strain probiotics WHHPRO™ alleviates high-fat diet-induced metabolic symptoms in rats via gut-liver axis [J]. *Front Nutr*, 2024, 10: 1324691.
- [4] Han L J, Han Q Q, Yang Y J, et al. Characterization and biological activities of seed oil extracted from *Berberis dasystachya maxim.* by the supercritical carbon dioxide extraction method [J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1836.
- [5] 岳庆明, 韩丽娟, 邓永蓉, 等. 黄刺多糖中单糖含量与体外降血糖活性相关性分析 [J]. *食品科学*, 2024, 45(8): 122-133.
- Yue Q M, Han L J, Deng Y R, et al. Correlation analysis between monosaccharide composition and hypoglycemic activity *in vitro* of polysaccharides from *Berberis dasystachya maxim* [J]. *Food Sci*, 2024, 45(8): 122-133.
- [6] Tao Y W, Peng F, Wang L J, et al. Ji-Ni-De-Xie ameliorates type 2 diabetes mellitus by modulating the bile acids metabolism and FXR/FGF15 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1383896.
- [7] 马娜娜, 韩丽娟, 杨永晶, 等. 黄刺多糖对 STZ 诱导的 I 型糖尿病大鼠糖脂代谢的调节作用 [J]. *食品工业科技*, 2024, 45(16): 348-357.
- Ma N N, Han L J, Yang Y J, et al. Effect of *Berberis dasystachya* polysaccharide on glucose and lipid metabolisms in STZ-induced type I diabetic rats [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2024, 45(16): 348-357.
- [8] 刘庆普, 陈燕, 谢彩侠, 等. 桑叶生物碱对高果糖饮食小鼠糖脂代谢的影响 [J]. *食品研究与开发*, 2022, 43(4): 9-16.
- Liu Q P, Chen Y, Xie C X, et al. Effects of mulberry leaf alkaloids on glucose and lipid metabolism in mice fed high fructose diet [J]. *Food Res Dev*, 2022, 43(4): 9-16.
- [9] 马娜娜, 韩丽娟, 杨永晶, 等. 黄刺多糖对 STZ 诱导的 I 型糖尿病大鼠糖脂代谢的调节作用 [J]. *食品工业科技*, 2024, 45(16): 348-357.
- Ma N N, Han L J, Yang Y J, et al. Effect of *Berberis dasystachya* polysaccharide on glucose and lipid metabolisms in STZ-induced type I diabetic rats [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2024, 45(16): 348-357.
- [10] 黄玉萍, 魏爱生, 蔡海荣, 等. 茵陈五苓散对代谢综合征大鼠糖脂代谢、胰岛素抵抗和炎症因子的影响 [J]. *动物医学进展*, 2018, 39(10): 70-73.
- Huang Y P, Wei A S, Cai H R, et al. Effects of Yinchen-Wuling Powder on glucose and lipid metabolism, insulin resistance and inflammatory factor expressions in rats with metabolic syndrome [J]. *Prog Vet Med*, 2018, 39(10): 70-73.
- [11] 李鹏飞, 蒋玲, 候鹏飞, 等. 鹅去氧胆酸通过 FXR 调控高脂饮食诱导小鼠肠道 GLP-1 表达水平改善胰岛素抵抗的作用 [J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(9): 952-961.
- Li P F, Jiang L, Hou P F, et al. Chenodeoxycholic acid improves insulin resistance by FXR-mediated regulation of intestinal GLP-1 in high-fat diet mice [J]. *J Army Med Univ*, 2024, 46(9): 952-961.
- [12] Gunawan S, Munika E, Wulandari E T, et al. 6-gingerol ameliorates weight gain and insulin resistance in metabolic syndrome rats by regulating adipocytokines [J]. *Saudi Pharm J*, 2023, 31(3): 351-358.
- [13] Manesai P, Jan-O B, Poasakate A, et al. Limonin mitigates cardiometabolic complications in rats with metabolic syndrome through regulation of the IRS-1/GLUT4 signalling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114448.
- [14] Muriel P, López-Sánchez P, Ramos-Tovar E. Fructose and the liver [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6969.
- [15] Al-Okbi S Y, Ali O, Aly A S, et al. Management of metabolic syndrome by nutraceuticals prepared from chitosan and ferulic acid with or without beta-sitosterol and their nanoforms [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12176.
- [16] De la Fuente-Muñoz M, De la Fuente-Fernández M, Román-Carmena M, et al. Supplementation with a new standardized extract of green and black tea exerts antiadipogenic effects and prevents insulin resistance in mice with metabolic syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8521.
- [17] Borén J, Taskinen M R, Björnson E, et al. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(9): 577-592.
- [18] Kim H H, Shim Y R, Choi S E, et al. Catecholamine induces Kupffer cell apoptosis via growth differentiation factor 15 in alcohol-associated liver disease [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(1): 158-170.
- [19] Katafuchi T, Makishima M. Molecular basis of bile acid-FXR-FGF15/19 signaling axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6046.
- [20] 李楠, 赵雪, 郭少龙, 等. 基于肠 FXR-FGF15 通路探讨沙棘熊果酸对酒精性肝损伤小鼠的影响 [J]. *食品研究与开发*, 2025, 46(2): 9-15.
- Li N, Zhao X, Guo S L, et al. Effect of ursolic acid in *Hippophae rhamnoides* L. on mice with alcoholic liver disease based on intestinal FXR-FGF15 pathway [J]. *Food Res Dev*, 2025, 46(2): 9-15.
- [21] Ye X L, Li J, Gao Z, et al. Chlorogenic acid inhibits lipid deposition by regulating the enterohepatic FXR-FGF15 pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 4919153.