

## 麦冬皂苷 D 对高脂饲养 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血脂及肠道菌群的影响

陈奕滢<sup>1</sup>, 张雅心<sup>1#</sup>, 江伟豪<sup>1</sup>, 罗尚菲<sup>1</sup>, 饶文婷<sup>1</sup>, 黄凯<sup>1</sup>, 刘晓瑜<sup>1</sup>, 陈育尧<sup>1</sup>, 刘孟华<sup>2\*</sup>, 周风华<sup>1\*</sup>

1. 南方医科大学中医药学院, 广东 广州 510515

2. 南方医科大学药学院, 广东 广州 510515

**摘要:** 目的 研究麦冬皂苷 D (ophiopogonin D, OP-D) 对高脂饲养 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血脂及肠道菌群的影响。方法 选取 6 周龄雄性 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 24 只, 随机均分为对照组、模型组、OP-D 组 [0.5 mg/(kg·d)] 和辛伐他汀组 [5 mg/(kg·d)]; 雄性 C57BL/6 小鼠 6 只为空白组。造模 12 周后, 连续给药 12 周。给药结束后收集小鼠新鲜粪便, 检测菌群情况; 分离小鼠血清检测血脂水平, 制备肝脏切片染色观察损伤情况。结果 OP-D 能够降低小鼠因高脂饮食引起的体质量增加, 抑制总胆固醇 (TC) 和三酰甘油 (TG) 升高, 改善肝脂肪变性, 并多种水平上调控肠道菌群失调。结论 OP-D 可能通过改善高脂饲养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠肠道菌群失调影响其血脂水平和肝脂肪变性。

**关键词:** 麦冬皂苷 D; 肠道菌群; 肥胖; 血脂水平; 肝脂肪变性; 总胆固醇; 三酰甘油

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)13-3501-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.13.018

## Effect of ophiopogonin D on serum lipids and intestinal flora in ApoE<sup>-/-</sup> mice with high-fat diet

CHEN Yi-hao<sup>1</sup>, ZHANG Ya-xin<sup>1</sup>, JIANG Wei-hao<sup>1</sup>, LUO Shang-fei<sup>1</sup>, RAO Wen-ting<sup>1</sup>, HUANG Kai<sup>1</sup>, LIU Xiao-yu<sup>1</sup>, CHEN Yu-yao<sup>1</sup>, LIU Meng-hua<sup>2</sup>, ZHOU Feng-hua<sup>1</sup>

1. College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

2. School of Pharmaceutical Science, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of ophiopogonin D (OP-D) on blood lipids and intestinal flora in ApoE<sup>-/-</sup> mice fed with high-fat diet (HFD). **Methods** A total of 24 male ApoE<sup>-/-</sup> mice, aged six weeks old, were randomly divided into control group, model group, OP-D group [0.5 mg/(kg·d)] and simvastatin group [5 mg/(kg·d)]. Another six male C57BL/6 mice were in blank group. After 12 weeks of HFD, the drugs were given by intragastric administration for 12 weeks. After the end of administration, fresh feces of mice were collected to detect intestinal flora. Serum of mice was separated to detect blood lipid. Liver section staining was prepared to observe the damage. **Results** OP-D could reduce the weight gain of mice caused by HFD, inhibit the increase of total cholesterol and triglyceride, improve hepatic steatosis, and regulate intestinal flora imbalance. **Conclusion** OP-D may regulate blood lipids and hepatic steatosis by improving intestinal flora imbalance induced by HFD in ApoE<sup>-/-</sup> mice.

**Key words:** ophiopogonin D; intestinal flora; obesity; blood lipid level; hepatic steatosis; total cholesterol; triglyceride

肠道菌群是人体最复杂、种群数量最多的微生物。正常肠道微生物在宿主营养代谢、异物代谢、药物代谢、维持肠黏膜屏障的结构完整性、免疫调节和病原体防护等方面具有特殊功能<sup>[1]</sup>。当肠道菌

群发生失调时, 可引发广泛的生理疾病, 包括低度炎症、代谢紊乱、脂质过多积累和胰岛素敏感性丧失, 从而增加代谢疾病的风险<sup>[2]</sup>。中药大多是通过口服进入机体, 药物中的有效成分进入胃肠道后与

收稿日期: 2019-12-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81774213); 南方医科大学大学生创业创新训练计划项目 (201812121009); 南方医科大学大学生创业创新训练计划项目 (201812121140)

作者简介: 陈奕滢 (1998—), 女, 2016 级中西医临床医学专业, 本科在读, 研究方向为代谢性疾病的中医药防治研究。E-mail: 377572747@qq.com

\*通信作者 刘孟华 (1981—), 副教授, 博士, 研究方向为特色中药生物活性物质研究。E-mail: liumenghua@smu.edu.cn

周风华 (1986—), 副教授, 博士, 研究方向为代谢性疾病的中医药防治研究。E-mail: wendyzhou515@126.com

#并列第一作者, 张雅心 (1995—), 女, 硕士在读, 研究方向为代谢性疾病的中医药防治研究。E-mail: 632853979@qq.com

肠道菌群相互作用, 通过影响肠道微生物群发挥疗效<sup>[3-5]</sup>。

甾体皂苷是麦冬的主要提取物之一, 具有广泛的生物活性, 如心血管保护、抗炎、抗氧化和免疫调节等<sup>[6]</sup>。麦冬皂苷 D (ophiopogonin D, OP-D) 作为麦冬皂苷中最具活性的成分之一<sup>[7]</sup>, 已被证实对心血管系统有多种保护作用, 能抗心肌损伤<sup>[8]</sup>、降低心肌肥大<sup>[9-10]</sup>、保护血管内皮细胞<sup>[11-12]</sup>等。此外, OP-D 还可缓解细菌脂多糖造成的肠上皮细胞损伤<sup>[13]</sup>、减轻高脂饮食引起的代谢综合征<sup>[14]</sup>, 这提示 OP-D 可能与肠道菌群相互作用。

本研究旨在通过考察口服 OP-D 后的高脂饲养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血脂及肠道菌群的变化情况, 探究 OP-D 对高脂膳食引起的肠道菌群失调的抵抗作用。

## 1 材料

### 1.1 药物及试剂

OP-D, 质量分数 97.00%, 由成都曼斯特生物科技有限公司提供, 批号 MUST-18032510; 辛伐他汀由默沙东制药公司提供, 批号 H20160429; 血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 生化检测试剂盒由南京建成生物工程研究所有限公司提供, 批号 20190304、20190304、20190228、20190228。

### 1.2 动物及饲料

SPF 级 6 周龄雌性 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 24 只, 体质量 (26.31 ± 1.42) g; C57BL/6 小鼠 6 只, 体质量 (25.15 ± 1.08) g; 均购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号 SCXK (京) 2016-0006。所有动物均饲养于南方医科大学 SPF 级动物实验中心, 室温 22 °C, 相对湿度 55%, 光照 12 h/d, 昼夜交替。经适应性饲养 1 周后, 根据实验要求进行高脂饲料或普通饲料喂养。高脂饲料购自广东省医学动物实验中心, 加工配方为脂肪含量 21%, 胆固醇 0.15%, 蛋白质 15.5% (2 kg/袋)。普通饲料由南方医科大学 SPF 动物实验中心提供。本实验遵循实验动物的 3R 原则, 已通过中国医学科学院实验动物研究所实验动物使用与管理委员会 (IACUC) 批准, 批准号 L2018110。

### 1.3 仪器

DR-46B Daek reader 荧光透射仪, 美国 Clare Chemical Research; ND-ONE-W NanoDrop<sup>TM</sup> One 分光光度计, 美国 Thermo Fisher Scientific; DYY-6C

电泳仪, 北京六一生物科技有限公司; Tanon 4100 凝胶成像仪, 上海天能科技有限公司; S1000 PCR 仪, 美国 BioRad 公司; 5417R 冷冻离心机, 德国 Eppendorf 公司; QL-901 涡旋混合器, 其林贝尔仪器制造有限公司; Qubit<sup>®</sup> 2.0 Fluorometer 型 Qubit<sup>TM</sup> fluorometer 荧光计, 美国 Invitrogen; BG-Qspin#8482 微型离心机, 美国 Baygene 公司。

## 2 方法

### 2.1 分组及给药方案

30 只小鼠经适应性饲养 1 周后, 给予 6 只 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠和 6 只 C57BL/6 小鼠普通饲料喂养 12 周, 其他 18 只 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠给予高脂饲料喂养 12 周, 正常饮水, 之后进行适应性 ig 1 周。将高脂饲料喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠随机分为 3 组: 模型组、OP-D 组和辛伐他汀组, 普通饲料喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠为对照组, C57BL/6 小鼠为空白组。对 OP-D 组和辛伐他汀组小鼠每天 ig 给药, OP-D 组按照 0.5 mg/(kg·d)<sup>[14]</sup>给药, 辛伐他汀组按照 5 mg/(kg·d)<sup>[15-16]</sup>给药, 连续给药 12 周。

### 2.2 体质量变化监测和血脂测定

每月监测 1 次体质量, 观察小鼠体质量变化。末次给药后禁食不禁水 12 h, 麻醉小鼠后心脏取血, 3 000 r/min、4 °C 离心 15 min 后取上层血清, 保存于 -80 °C 冰箱中待测。采用试剂盒测定血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 的含量, 根据试剂盒说明进行具体操作。

### 2.3 制作肝脏切片并染色

制作肝脏冰冻切片进行油红 O 染色, 制作石蜡切片进行苏木素-伊红 (HE) 染色, 光学显微镜下观察肝脏组织并拍照。

### 2.4 粪便肠道菌群检测

于给药终点收集小鼠新鲜粪便于无菌 EP 管中, 在 -80 °C 环境下保存。根据各类样本对应的 DNA 提取试剂盒说明书进行基因组 DNA 抽提后, 检测 DNA 的浓度和纯度。以基因组 DNA 为模板, 根据测序区域的选择, 使用带 barcode 的引物及 PremixTaq (TaKaRa) 进行 PCR 扩增。利用 Gene Tools Analysis Software (Version 4.03.05.0, SynGene) 对 PCR 产物进行浓度对比后, 按照等质量原则计算各样品所需体积, 将各 PCR 产物进行混合。使用 E.Z.N.A.<sup>®</sup> Gel Extraction Kit 凝胶回收试剂盒回收 PCR 混合产物, TE 缓冲液洗脱回收目标 DNA 片段。按照 NEBNext<sup>®</sup> Ultra<sup>TM</sup> DNALibrary Prep Kit for

Illumina®标准流程进行建库操作。使用 Illumina Hiseq2500 平台对构建的扩增子文库进行 PE250 测序(广东美格基因科技有限公司)。然后通过生物信息学方法对序列分析和物种注释;进一步通过  $\alpha$  多样性和  $\beta$  多样性分析可以进一步比较样品之间的差异性。

### 2.5 数据分析和统计

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组独立样本之间比较采用  $t$  检验,多组样本之间比较采用 one-way ANOVA,组间多个样本之间两两比较采用 Dunnett-t 检验。

## 3 结果

### 3.1 OP-D 对小鼠体质量和血脂水平的影响

OP-D 组小鼠体质量增加明显低于模型组 ( $P < 0.01$ ),虽然略高于空白组和对照组,但无统计学差异 ( $P > 0.05$ ,表 1),说明 OP-D 能够降低 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠因高脂饮食引起的体质量增加。

高脂饮食导致小鼠血脂水平发生改变,模型组小鼠血清 TC 和 TG 均高于对照组 ( $P < 0.01$ ),而 OP-D 组和辛伐他汀组小鼠血清 TC 和 TG 明显低于模型组 ( $P < 0.05$ ),且与对照组无明显差异 ( $P >$

0.05,表 1),说明 OP-D 能够抑制 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠因高脂饮食引起的 TC 和 TG 升高,改善小鼠血脂异常。

### 3.2 OP-D 对小鼠肝脂肪变性的作用

模型组小鼠肝脏质量,较对照组有显著增高 ( $P < 0.01$ ),而 OP-D 组与模型组相比肝脏质量明显下降 ( $P < 0.01$ ),与对照组相比无明显差异 ( $P > 0.05$ ,表 1)。对各组小鼠肝脏进行油红 O 染色和 HE 染色,观察其组织学形态的变化情况。模型组小鼠的肝脏切片显示其相对于对照组和空白组有着显著的脂肪变性,肝细胞内含有大量脂滴。而 OP-D 组和辛伐他汀组这一情况得到改善,肝细胞内脂滴明显减少(图 1)。

### 3.3 OP-D 对小鼠肠道菌群的影响

根据小鼠肠道菌群分析结果显示,在门水平各组小鼠肠道菌群均以厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)为主。高脂饮食使小鼠肠道中厚壁菌门相对丰度增加,拟杆菌门相对丰度下降 ( $P < 0.05$ ),表 2。但 OP-D 组的厚壁菌门相对丰度较模型组下降,拟杆菌门相对丰度较模型组上升,使高脂饮食喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠肠道菌群厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)值增高的情况得到抑制(图 2)。

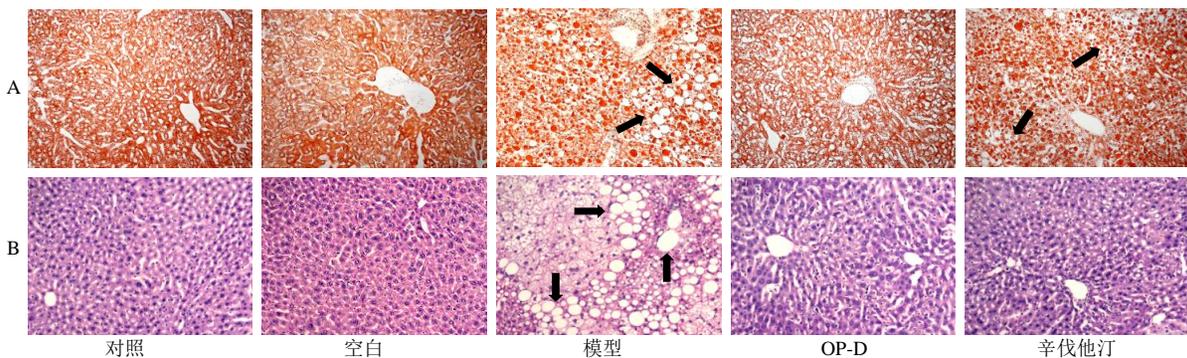
表 1 各组小鼠体质量增加、肝脏质量和血脂水平情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Weight gain, liver weight and blood lipid level of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	体质量/g	肝脏质量/g	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )
空白	8.23±0.91	1.65±0.17	3.56±0.69**	1.56±0.84	1.86±0.84*	2.30±0.87
对照	7.98±1.80	1.54±0.06	10.21±1.55	2.45±0.92	4.05±1.35	2.99±0.98
模型	19.03±4.30**	2.31±0.27**	16.24±1.06**	8.44±2.23**	5.84±1.38	2.39±0.47
OP-D	11.24±4.59##	1.72±0.40##	10.48±2.29##	4.63±1.40##	4.07±1.12	3.39±1.07
辛伐他汀	14.99±3.10**	1.56±0.22##	13.05±1.94#	4.85±1.78##	2.70±0.85##	3.00±1.13

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$ ; 下同

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs control group; # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  vs model group; the same as below



A-各组小鼠肝脏组织油红 O 染色结果 (×200) B-各组小鼠肝脏组织 HE 染色结果 (×200)

A-Oil Red O staining of mice liver in each group (×200) B-HE staining of mice liver in each group (×200)

图 1 各组小鼠肝脏组织病理学图片

Fig. 1 Liver histopathological photomicrographs of mice in each group

在纲水平和目水平，拟杆菌（Bacteroidia、Bacteroidales）在高脂饮食喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠肠道中的丰度均降低（ $P < 0.05$ ，表 2），梭菌（Clostridia、Clostridiales）和丹毒丝菌（Erysipelotrichia、Erysipelotrichales）的丰度均增加，但无明显统计学意义（ $P > 0.05$ ）。OP-D 组拟杆菌丰度与对照组相比无明显差异（ $P > 0.05$ ），说明 OP-D 可以有效抑制拟杆菌丰度的下降。

在科水平，高脂饮食喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠肠道菌群中普雷沃氏菌（Prevotellaceae）相对丰度下降（ $P < 0.05$ ，表 2），丹毒丝菌（Erysipelotrichaceae）

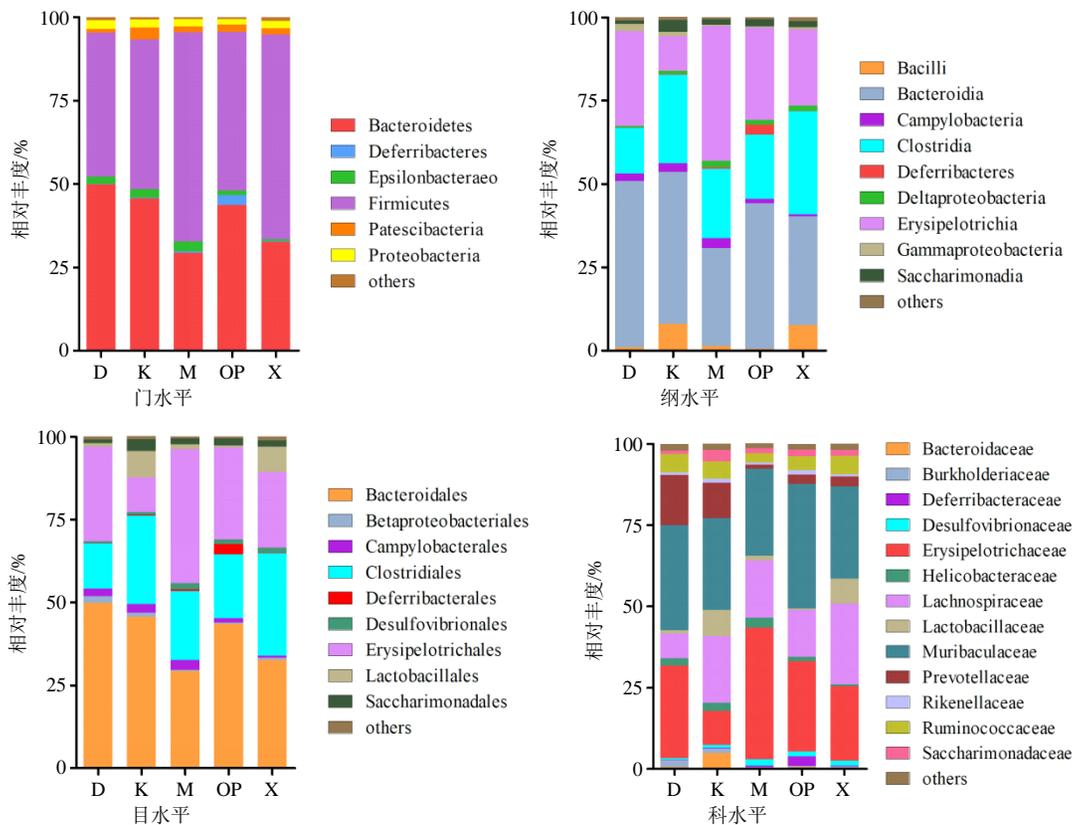
和毛螺菌（Lachnospiraceae）丰度增加，但无明显统计学意义（ $P > 0.05$ ）。OP-D 组普雷沃氏菌丰度与模型组相比无明显差异（ $P > 0.05$ ），说明 OP-D 对普雷沃氏菌作用不明显（图 2）。

各组小鼠肠道菌群结构存在差异，均有表达具有明显差异的菌群。其中，对照组有 23 个表达具有明显差异的菌群，以 *Allobaculum*（Greetham HL）、普雷沃氏菌等菌群为主；模型组有 3 个表达具有明显差异的菌群，包括嗜胆菌 *Bilophila*（Baron EJ）等；OP-D 组有 18 个表达具有明显差异的菌群，包括代尔夫特菌 *Delftia*（Wen A）等。此外，模型组

表 2 各组小鼠肠道菌群百分比（ $\bar{x} \pm s, n = 5$ ）

Table 2 Percentage of intestinal flora in mice of each group ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	厚壁菌/%	拟杆菌/%	梭菌/%	丹毒丝菌/%	毛螺菌/%	普雷沃氏菌/%
空白	44.89 ± 13.28	45.67 ± 11.06	26.54 ± 13.73	10.38 ± 18.86	20.51 ± 12.32	10.91 ± 6.09
对照	43.18 ± 8.85	49.86 ± 10.78	13.67 ± 7.05	28.47 ± 10.72	7.61 ± 5.14	15.38 ± 5.65
模型	62.73 ± 4.48*	29.30 ± 5.64*	20.81 ± 13.97	40.50 ± 12.67	17.61 ± 14.06	1.28 ± 1.31**
OP-D	47.61 ± 7.32	43.65 ± 6.85	19.31 ± 7.39	27.78 ± 7.22	14.45 ± 7.05	2.84 ± 2.00**
辛伐他汀	61.41 ± 13.60	32.66 ± 13.93	30.89 ± 15.92	22.86 ± 16.08	24.89 ± 16.95	2.96 ± 5.05**



D-对照 M-模型 OP-OP-D X-辛伐他汀 K-空白

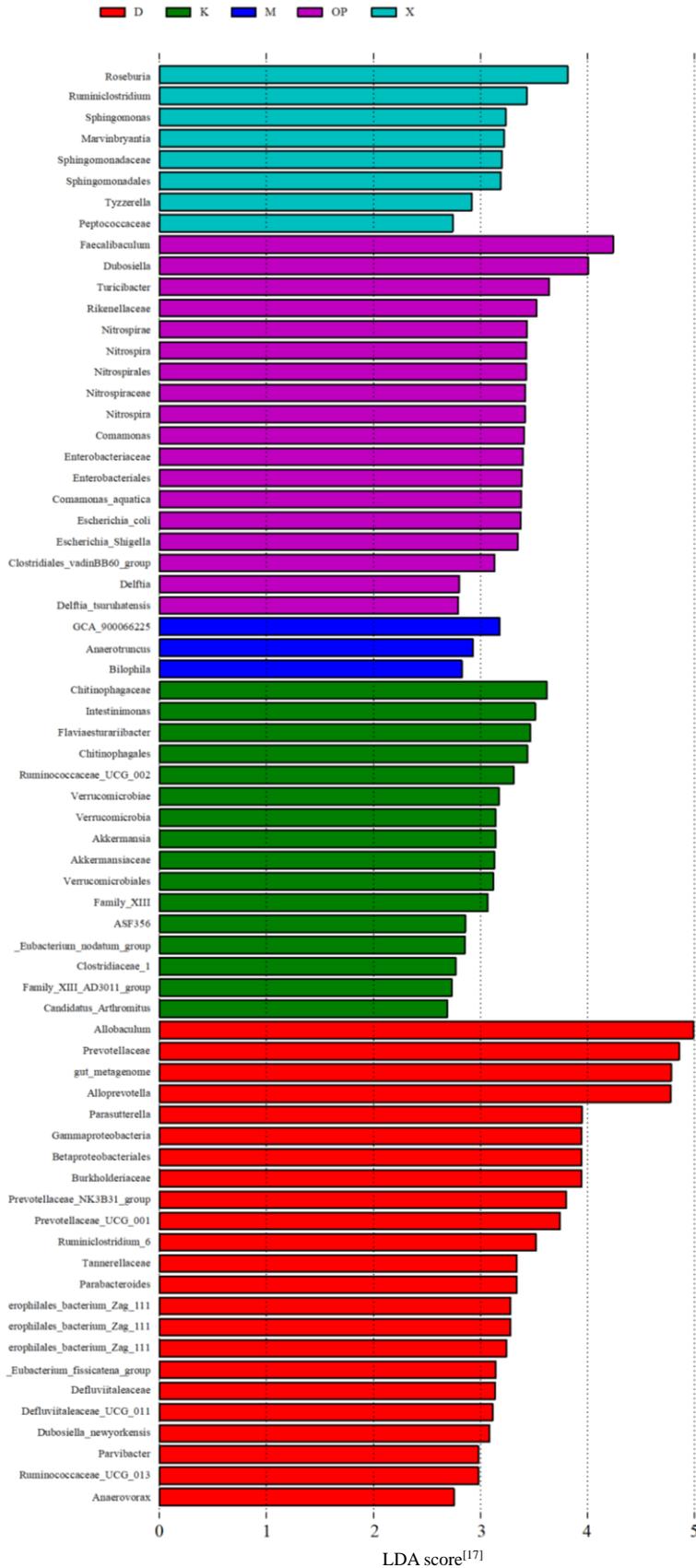
D-control group M-model group OP-OP-D group X-Simvastatin group K-blank group

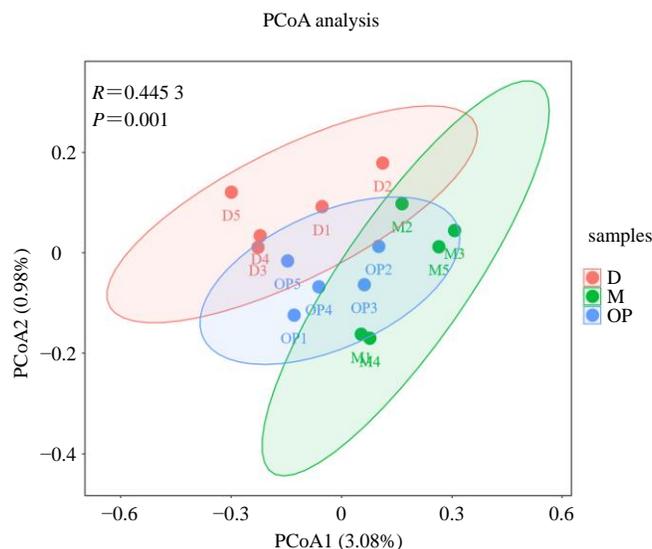
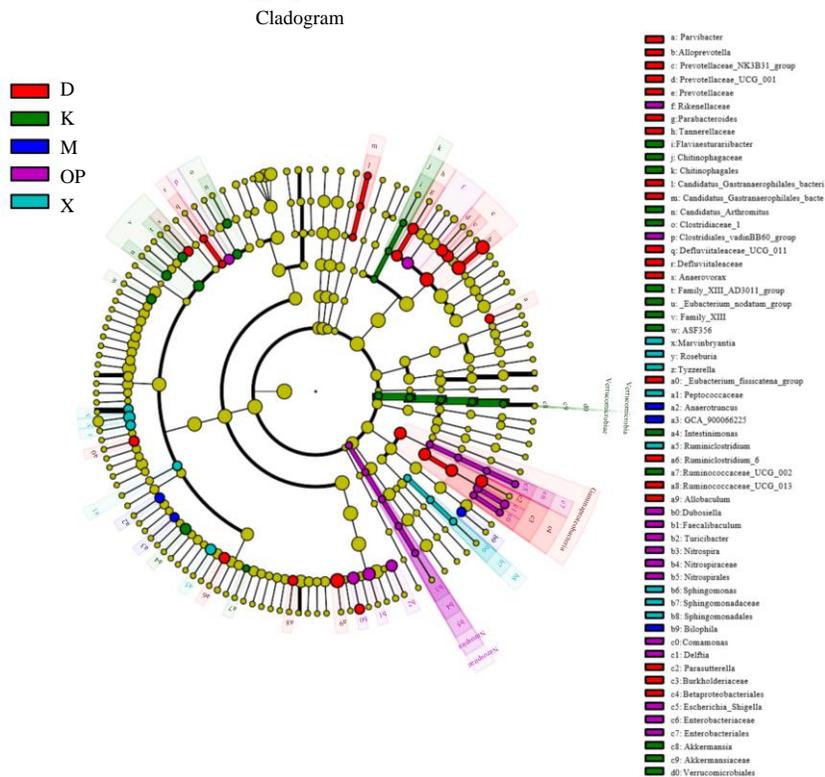
图 2 各组小鼠门、纲、目、科水平肠道菌群丰富度

Fig. 2 Intestinal flora richness of mice at phylum, class, order and family levels

与对照组肠道菌群结构差异较大,而与模型组相比, OP-D 组与对照组差异较小(图 3)。说明 OP-D 组

ApoE<sup>-/-</sup>小鼠因高脂饮食导致的肠道菌群结构失调情况得到抑制,菌群结构趋于正常化。





D-对照 M-模型 OP-OP-D X-辛伐他汀 K-空白  
 D-control group M-model group OP-OP-D group X-Simvastatin group K-blank group

图 3 各组小鼠特异性菌群和肠道菌群结构

Fig. 3 Specific flora and intestinal flora structure of mice in each group

#### 4 讨论

本实验研究发现 OP-D 可以显著减轻高脂饮食喂养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠体质量,同时降低血脂 TC、TG 水平,改善肝脂肪变性并抑制多水平肠道菌群失调。

载脂蛋白 E (ApoE) 是 LDL 受体的主要配体,在胆固醇代谢和心血管疾病中起着重要作用<sup>[18]</sup>。本实验中,OP-D 显著降低高脂饮食小鼠的 TC 和 TG

水平,但对 LDL-C 和 HDL-C 的含量无明显影响,且对照组与空白组间 LDL-C 水平差异明显,这说明对于 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠,无论是否进行高脂饮食,LDL-C 含量均明显上升,更易发生脂质代谢紊乱和动脉粥样硬化。此外,辛伐他汀组小鼠 LDL-C 水平明显降低,有研究表明他汀类药物可以通过降低 LDL-C 水平从而延缓冠状动脉粥样硬化的进展<sup>[19]</sup>。

肥胖可以影响包括肝脏在内的多种内脏发生脂肪变性。肝脂肪变性与多种机制有关,其中有研究表明其与肠道菌群失调关系密切<sup>[20]</sup>。OP-D 可以改善高脂饮食引起的肝脂肪变性,且对毛螺菌科丰度的增加有一定抑制作用。毛螺菌属于厚壁菌门,在高脂饲料喂养的小鼠中丰度增加,与代谢紊乱、糖尿病和结肠癌的发展有关<sup>[21]</sup>,并且在肝脂肪变性的患者中显著增高<sup>[22]</sup>。普雷沃氏菌属于拟杆菌门,在高脂饮食喂养的小鼠中丰度降低<sup>[23]</sup>,研究表明其科和属水平在肝脂肪变性的患者中显著下降<sup>[22]</sup>。因此,OP-D 改善高脂饮食小鼠肝脂肪变性可能与其调节肠道菌群的功能有一定关系。

虽然已有多项有关 OP-D 药理作用的研究,但目前对 OP-D 是否可以调节肠道菌群尚不清楚。本研究发现,OP-D 对厚壁菌门和拟杆菌门丰度的改变具有调控作用。厚壁菌门和拟杆菌门是肠道微生物的优势菌群。F/B 值的升高与肥胖密切相关<sup>[24]</sup>,OP-D 可能通过调节 F/B 抑制肥胖小鼠体质量的增加。厚壁菌门和拟杆菌门还与脂质代谢密切相关。研究表明 F/B 越高,产生的氧化三甲胺(trimethylamine-*N*-oxide, TMAO)越多<sup>[25]</sup>,而 TMAO 能够促进肝脏脂肪变性<sup>[26]</sup>、胆固醇代谢失衡<sup>[27]</sup>、心血管疾病<sup>[28]</sup>等的发生。因此,OP-D 对厚壁菌门和拟杆菌门的调节作用可能与它改善肝脂肪变性、调脂、保护心血管等功效有关。根据 NCBI Taxonomy 检索发现,梭菌和丹毒丝菌均属于厚壁菌,OP-D 对厚壁菌门的调控作用可能是调节梭菌及丹毒丝菌丰度的综合体现。此外,OP-D 在多种水平上均能调节拟杆菌的丰度。高脂饮食会导致梭菌、丹毒丝菌增加,拟杆菌减少<sup>[29]</sup>。有研究表明拟杆菌目能够减少 IL-6 表达,减低促炎活性<sup>[30]</sup>;拟杆菌纲丰度下降会导致 ApoE 增加<sup>[31]</sup>。肠道菌群参与机体的脂质代谢还表现在影响短链脂肪酸生成<sup>[32-33]</sup>,参与炎症反应<sup>[34]</sup>,影响胆汁酸生成<sup>[35]</sup>等方面。因此,肠道菌群的失衡与血脂代谢异常有着密不可分的关系,调节肠道菌群或是一种改善血脂水平的重要途径。

本研究还发现各组小鼠肠道中存在特异菌群。其中, *Allobaculum* 在对照组小鼠肠道内具有特异性,研究表明 *Allobaculum* 是短链脂肪酸产生菌,与肥胖关系密切<sup>[36]</sup>;嗜胆菌是模型组小鼠肠道中的特异菌,具有诱导对血糖控制和肝功能产生负面影响的内在能力<sup>[37]</sup>;代尔夫特菌是 OP-D 组小鼠肠道中的特异菌,它是一种与酒精性脂肪肝关系密切

的益生菌<sup>[38]</sup>。

综上,OP-D 可以在门、纲、目、科多种水平调控 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠肠道菌群,这种调节能力可能对抑制体质量增加、调节血脂水平、改善器官脂肪变性等多方面具有有利影响。这提示 OP-D 可能是一种可以治疗与肥胖密切相关的疾病,如动脉粥样硬化、糖尿病、非酒精性脂肪肝等的潜在药物。

#### 参考文献

- [1] Jandhyala S M, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787-8803.
- [2] Boulangé C L, Neves A L, Chilloux J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease [J]. *Genome Med*, 2016, doi: 10.1186/s13073-016-0303-2.
- [3] 郑礼胜, 邵文, 兰新新, 等. 基于肠道菌群新靶点的中药防治糖尿病研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(8): 1173-1181.
- [4] Chen F, Wen Q, Jiang J, et al. Could the gut microbiota reconcile the oral bioavailability conundrum of traditional herbs? [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 253-264.
- [5] 陈涟昊, 张霞, 孙世芳, 等. 桑叶多糖调节小鼠肠道菌群失调的研究 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(5): 633-636.
- [6] Chen M H, Chen X J, Wang M, et al. *Ophiopogon japonicus*—A phytochemical, ethnomedicinal and pharmacological review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 181: 193-213.
- [7] 于晓文, 杜鸿志, 孙立, 等. 麦冬皂苷药理作用研究进展 [J]. *药学进展*, 2014, 38(4): 279-284.
- [8] 王佳, 王宁宁, 葛运炫, 等. 麦冬皂苷 D 干预内质网应激减轻麦冬皂苷 D'所致心肌细胞损伤 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(9): 1876-1881.
- [9] 王远, 王宇光, 马增春, 等. 麦冬皂苷 D 通过降低自噬抑制血管紧张素 II 诱导的心肌肥大 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(10): 1370-1376.
- [10] Wang Y, Huang X Y, Ma Z C, et al. Ophiopogonin D alleviates cardiac hypertrophy in rat by upregulating CYP2J3 *in vitro* and suppressing inflammation *in vivo* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 1011-1019.
- [11] 黄小燕, 王宇光, 王怡, 等. 麦冬皂苷 D 通过上调 CYP2J2/EETs 抗 Ang II 诱导的内皮细胞凋亡 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(2): 377-384.
- [12] Huang X Y, Wang Y G, Zhang Z Y, et al. Ophiopogonin D and EETs ameliorate Ang II-induced inflammatory responses via activating PPAR alpha in HUVECs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2): 123-133.
- [13] 王亮, 周子娟, 詹红微, 等. 麦冬皂苷 D 对细菌脂多糖所致小肠上皮细胞损伤的保护作用 [J]. *沈阳药科大*

- 学学报, 2017, 34(6): 509-512.
- [14] Chen S, Li X, Liu L, *et al.* Ophiopogonin D alleviates high-fat diet-induced metabolic syndrome and changes the structure of gut microbiota in mice [J]. *FASEB J*, 2018, 32(3): 1139-1153.
- [15] 周兴宏, 刘晓瑜, 温子云, 等. 三七皂苷 R<sub>1</sub> 上调 miR-146a 水平和减轻 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠肝脏炎症损伤的研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(3): 317-321.
- [16] 张宇, 程赛博, 周风华, 等. 栀子苷对动脉粥样硬化并发非酒精性脂肪肝 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠炎症和氧化应激的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(5): 581-586.
- [17] Segata N, Izard J, Waldron L, *et al.* Metagenomic biomarker discovery and explanation [J]. *Genome Biol*, 2011, doi: org/10.1186/gb-2011-12-6-r60.
- [18] Mahley R W. Apolipoprotein E: From cardiovascular disease to neurodegenerative disorders [J]. *J Mol Med*, 2016, 94(7): 739-746.
- [19] Nicholls S J, Puri R, Anderson T, *et al.* Effect of Evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients the GLAGOV randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2373-2384.
- [20] Xue L, He J T, Gao N, *et al.* Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia [J]. *Sci Rep*, 2017, doi: 10.1038/srep45176.
- [21] Zeng H, Ishaq S L, Zhao F Q, *et al.* Colonic inflammation accompanies an increase of beta-catenin signaling and *Lachnospiraceae/Streptococcaceae* bacteria in the hind gut of high-fat diet-fed mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 35: 30-36.
- [22] Shen F, Zheng R D, Sun X Q, *et al.* Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(4): 375-381.
- [23] Kusumoto Y, Irie J, Iwabu K, *et al.* Bile acid binding resin prevents fat accumulation through intestinal microbiota in high-fat diet-induced obesity in mice [J]. *Metabolism*, 2017, 71: 1-6.
- [24] Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, *et al.* Association between body mass index and *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio in an adult Ukrainian population [J]. *BMC Microbiol*, 2017, doi: 10.1186/s12866-017-1027-1.
- [25] Cho C E, Taesuan S, Malysheva O V, *et al.* Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, doi: 10.1002/mnfr.201600324.
- [26] Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, *et al.* Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome [J]. *Nutrients*, 2018, doi: 10.3390/nu10121971.
- [27] Warriar M, Shih D M, Burrows A C, *et al.* The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(3): 326-338.
- [28] Wang Z N, Roberts A B, Buffa J A, *et al.* Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595.
- [29] Magnusson K R, Hauck L, Jeffrey B M, *et al.* Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility [J]. *Neuroscience*, 2015, 300: 128-140.
- [30] Qi C, Li Y, Yu R Q, *et al.* Composition and immunostimulatory properties of extracellular DNA from mouse gut flora [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(44): 7830-7839.
- [31] Wang W Y, Li X, Yao X H, *et al.* The characteristics analysis of intestinal microecology on cerebral infarction patients and its correlation with apolipoprotein E [J]. *Medicine*, 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000012805.
- [32] Rios-Covian D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, *et al.* Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health [J]. *Front Microbiol*, 2016, doi: 10.3389/fmicb.2016.00185.
- [33] Canfora E E, Jocken J W, Blaak E E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10): 577-591.
- [34] Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, *et al.* Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 658-668.
- [35] Parseus A, Sommer N, Sommer F, *et al.* Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor [J]. *Gut*, 2017, 66(3): 429-437.
- [36] Wang J, Wang P, Li D, *et al.* Beneficial effects of ginger on prevention of obesity through modulation of gut microbiota in mice [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(2): 699-718.
- [37] Natividad J M, Lamas B, Pham H P, *et al.* *Bilophila wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice [J]. *Nat Commun*, 2018, doi: 10.1038/s41467-018-05249-7.
- [38] Ye J, Lv L, Wu W, *et al.* Butyrate protects mice against methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by improving gut barrier function, attenuating inflammation and reducing endotoxin levels [J]. *Front Microbiol*, 2018, doi: 10.3389/fmicb.2018.01967.