

牛蒡多糖调控糖脂代谢的研究进展

曾 凤^{1,2}, 尹震花⁴, 申 丽^{1,2*}, 黄午阳^{3*}

1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225000

2. 江苏省中西医结合老年病防治重点实验室, 江苏 扬州 225001

3. 江苏省农业科学院农产品加工研究所, 江苏 南京 210014

4. 河南省食药两用植物资源综合利用工程技术研究中心, 河南 郑州 450063

摘 要: 糖脂代谢紊乱与肥胖、非酒精性脂肪肝、高血压、高血脂、糖尿病、动脉粥样硬化、癌症等疾病的发生发展密切相关。多糖是重要的天然活性物质, 具有很大的开发潜力, 尤其是在抗氧化、抗炎、抗癌、调脂等方面引起国内外学者的高度关注。牛蒡多糖是药食同源植物牛蒡 *Arctium lappa* 中重要的活性成分之一, 近年来被发现具有调节机体脂质代谢、抗氧化、抗炎和调节肠道菌群等多种功能, 能预防和改善肥胖、糖尿病和心血管疾病等代谢综合征, 是牛蒡改善糖脂代谢紊乱的物质基础。综述了牛蒡多糖在调控糖脂代谢的有益作用, 并探讨其潜在的作用机制, 以期对牛蒡多糖防治肥胖及相关代谢疾病提供依据, 并为牛蒡的开发利用提供新思路。

关键词: 牛蒡; 多糖; 糖脂代谢; 代谢综合征; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)03-1010-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.035

Research progress of *Arctium lappa* polysaccharide on regulation of glycolipid metabolism

ZENG Feng^{1,2}, YIN Zhen-hua⁴, SHEN Li^{1,2}, HUANG Wu-yang³

1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

2. Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Yangzhou 225001, China

3. Agricultural Products Processing Research Institute, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Nanjing 210014, China

4. Henan Provincial Engineering Research Centre for the Comprehensive Utilization of Dual-Use Plant Resources for Food and Medicine, Zhengzhou 450063, China

Abstract: The disorder of glycolipid metabolism is closely related to the occurrence of obesity, nonalcoholic fatty liver disease, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, atherosclerosis, cancer, and other diseases. Polysaccharides are important natural bioactive substances with great potential development and utilization values, especially in anti-oxidation, anti-inflammation, anti-cancer, lipid regulation, and others, which had attracted great attention from scholars at home and abroad. *Arctium lappa* is a medicinal and edible homologous plant and the polysaccharides in it is one of the important bioactive ingredients. In recent years, burdock polysaccharide had been found to have multiple functions such as regulating body lipid metabolism, anti-oxidation, anti-inflammatory, regulating intestinal microflora, and so on, and prevent and improve metabolic syndrome such as obesity, diabetes, and cardiovascular disease, which is the substance basis for improving the disorder of glycolipid metabolism. This review summarizes the beneficial effects of burdock polysaccharides in the regulation of glycolipid metabolism, as well as its potential mechanism of action, in order to provide a theoretical basis for burdock polysaccharides in prevention and treatment of obesity and relative metabolic diseases, and to give a new strategy for the development and utilization of burdocks.

收稿日期: 2022-10-08

基金项目: 江苏省重点研发计划项目 (BE2021705); 江苏省研究生实践创新计划项目 (SJCX21_1656)

作者简介: 曾 凤 (1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: zftobeyouself@163.com

*通信作者: 申 丽 (1972—), 女, 教授, 研究方向为天然药物化学。E-mail: shenli@yzu.edu.cn

黄午阳 (1979—), 女, 研究员, 研究方向为果蔬营养与功能品质评价。E-mail: wuyanghuang@hotmail.com

Key words: *Arctium lappa* L.; polysaccharide; glycolipid metabolism; metabolic syndrome; mechanism of action

糖脂代谢是机体能量的主要来源,其稳态平衡对机体内外环境至关重要。糖脂代谢的病理生理学非常复杂,主要与高三酰甘油、高低密度脂蛋白、低高密度脂蛋白、胰岛素抵抗和糖耐量异常密切相关^[1]。2010 年以来代谢性疾病发病率每年上升 1.5%,到 2019 年已占全球健康总损失(亦称疾病负担,以 DALYs 衡量)的近 20%,比 1990 年 10.4% 的代谢性疾病发病率提高了 50%。2019 年,1/5 死亡率(近 1100 万)是由高血压所导致,另有 650 万人死于高血糖、500 万人死于高身体质量指数(body mass index, BMI)、440 万死于高胆固醇^[2]。高血糖、高 BMI 和高胆固醇是肥胖的罪魁祸首,2015~2019 年我国 6 岁以下儿童超重者占 6.8%,肥胖者占 3.6%;6~17 岁儿童和青少年超重占 11.1%,肥胖占 7.9%;成人(≥ 18 岁)超重者为 34.3%,肥胖者为 16.4%。超重和肥胖造成的非传染性疾病死亡人数从 1992 年的 5.7% 上升到 2019 年的 11.1%^[3-4]。多项大规模的临床和流行病学研究显示,肥胖与糖尿病、心血管疾病、哮喘、胆囊疾病、骨关节炎以及某些癌症的发病率之间存在显著相关性^[5]。

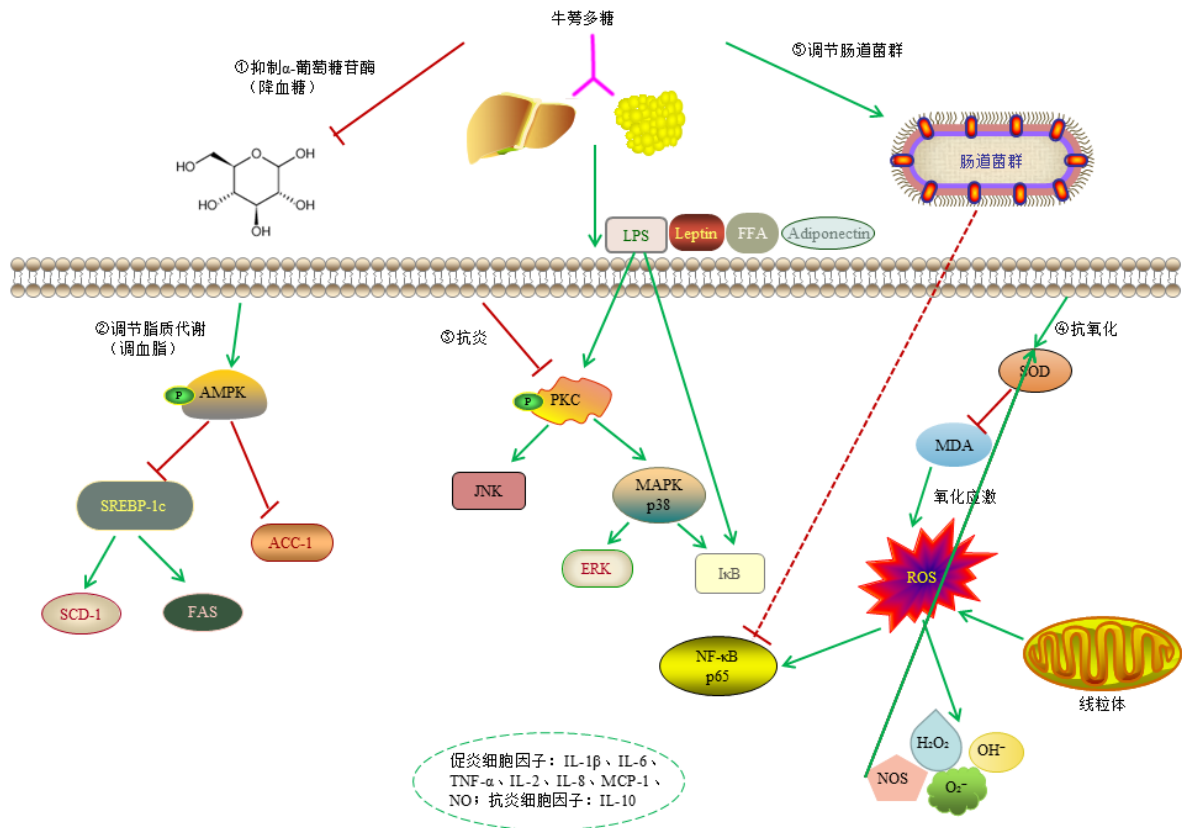
研究发现,多糖、酚类、三萜及皂苷类等天然产物具有干扰营养吸收、减少脂肪形成、增加能量消耗、抑制食欲、改变肠道微生物群组成、增加脂肪排泄等减肥功效,并且不良反应少、绿色环保^[6]。其中,多糖广泛存在于动物、植物、真菌和细菌中,具有保护肝脏、抗氧化、抗癌、抗炎、免疫调节等多种药理活性^[7]。多糖在肥胖及相关代谢疾病的防治中逐渐显示出其潜力,香茶藨子多糖可显著降低高脂蔗糖饮食诱导的小鼠三酰甘油和总胆固醇水平,增加高密度脂蛋白水平,从而改善脂质积累,降低血清中炎症因子的表达,减轻肝脏脂肪变性、炎症和纤维化^[8]。当归多糖同样可降低三酰甘油、总胆固醇丙氨酸氨基转移酶、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇,从而减少脂质蓄积和脂肪再生,改善肝脏脂质变性^[9]。绿萝卜多糖通过增加紧密连接蛋白表达和结肠长度缩短改善肠道通透性,使小鼠肠道微生物组成维持在正常饮食条件下,并可调节高脂饮食诱导的脂质代谢相关蛋白表达以及白色脂肪组织中脂肪细胞的大小^[10]。牛蒡 *Arctium lappa* L. 也称恶实、大力子,桔梗目菊科牛蒡属二年生草本植物。性寒,味苦,无毒,瘦果和根皆可

入药,《本草纲目》记载其能“通十二经脉,洗五脏恶气”“久服轻身耐老”^[11]。牛蒡中含有多糖、木脂素、脂肪酸、乙炔化合物、植物甾醇、咖啡酰奎宁酸衍生物、类黄酮、萜类等化合物和挥发性物质,其中多糖是牛蒡中重要的生物活性成分。药理学研究和临床试验表明,牛蒡多糖具有降血糖、调节脂质代谢、抗氧化、抗炎和调节肠道菌群等药理作用,在非酒精性脂肪肝、糖尿病、高血脂等代谢性疾病中具有潜在的开发应用价值^[12-13],本文对其在糖脂代谢中的作用及机制进行了探讨。

牛蒡多糖通过 5 种途径调控糖脂代谢:①降血糖:抑制 α -葡萄糖苷酶阻止机体对葡萄糖的吸收和转运,达到降血糖作用;②调节脂质代谢:激活 p-AMPK,抑制其下游靶点 SREBP-1 和 ACC-1 调节脂质代谢,达到调血脂作用;③抗氧化:抑制氧化应激关键生物标志物 MDA,减少超氧化物、羟基和过氧化氢等活性氧产生,间接抑制炎症反应与胰岛素抵抗;④抗炎:抑制 PKC、MAPK、JNK 和 NF- κ B 信号通路来抑制脂肪因子诱导的炎症因子生成,抑制胰岛素抵抗来调节糖脂代谢;⑤调节肠道菌群:增加肠道 SCFAs、调节肠道菌群的组成和比例减轻炎症,改善代谢综合征(图 1)。

1 抑制 α -葡萄糖苷酶

α -葡萄糖苷酶是生物体内负责分解复杂碳水化合物的酶^[14]。 α -葡萄糖苷酶抑制剂可阻止或延迟碳水化合物的消化或吸收,通过抑制肠道 α -葡萄糖苷酶阻止机体对葡萄糖的吸收和转运,能有效降低餐后高血糖和高脂血症,并减少高血糖氧化应激对胰腺等脏器的刺激,保护胰腺功能,减少脂质的生成^[15]。牛蒡多糖是一种有效的 α -葡萄糖苷酶抑制剂。Yuan 等^[16]从牛蒡根中提取得到相对分子质量为 2958 的菊粉型低聚果糖,其对 α -葡萄糖苷酶的半数有效抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})为 0.499 6 mg/mL。该牛蒡低聚果糖能降低链脲佐菌素和高脂饮食诱导的糖尿病小鼠的空腹血糖水平,快速减轻体质量,改善糖耐量,还能减少胰岛、肝和肾的损伤。王佳佳等^[17]也发现,牛蒡根多糖具有较强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性,其 IC_{50} (0.518 4 mg/mL)与阿卡波糖的 IC_{50} (0.416 7 mg/mL)相近;同时,体内实验表明,牛蒡根多糖对糖尿病小鼠具有一定的治疗作用,可显著降低糖尿病模型鼠空腹



LPS-脂多糖 FFA-游离脂肪酸 AMPK-单磷酸腺苷活化蛋白激酶 SREBP-1-胆固醇调节元件蛋白-1 SCD-1-硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 ACC-1-乙酰辅酶 A 羧化酶-1 FAS-脂肪酸合成酶 PKC-蛋白激酶 C JNK-应激活化蛋白激酶 p38MAPK-丝裂原活化蛋白激酶 p38 ERK-胞外细胞调节蛋白激酶 IκB-核因子 κB 的抑制蛋白 NF-κB-核因子 κB 轻链增强子 SOD-超氧化物歧化酶 MDA-丙二醛 ROS-活性氧 NOS-一氧化氮合成酶 IL-1β/2/6/8/10-白细胞介素 1β/2/6/8/10 TNF-α-肿瘤坏死因子-α MCP-1-单核细胞趋化因子-1 SCFAs-短链脂肪酸 LPS-lipopolysaccharide FFA-free fatty acid AMPK-amp-activated protein kinase SREBP-1-sterol regulatory element binding protein-1 SCD-1-stearoyl-CoA desaturase-1 ACC-1-acetyl-CoA carboxylase-1 FAS-fatty acid synthase FAS-protein kinase C JNK-c-jun N-terminal kinase p38MAPK-mitogen-activated protein kinase p38 ERK-extracellular regulated protein kinases IκB-inhibitor of nuclear factor κB IκB-nuclear factor κB SOD-superoxide dismutase MDA-malondialdehyde ROS-reactive oxygen species ROS-reactive oxygen species NOS-nitric oxide synthase IL-1β/2/6/8/10-interleukin-1β/2/6/8/10 TNF-α-tumor necrosis factor-α MCP-1-human macrophage chemoattractant protein-1 SCFAs-short-chain fatty acids

图 1 牛蒡多糖调控糖脂代谢的作用机制

Fig. 1 Mechanism of polysaccharides in *A. lappa* on regulating glycolipid metabolism

血糖水平,改善糖耐量和胰腺损伤能力。上述研究显示,牛蒡多糖能通过抑制 α-葡萄糖苷酶的活性,阻止机体对葡萄糖的吸收和转运,发挥降血糖和保护胰腺的功能。

2 调节脂质代谢

AMPK 是真核生物能量平衡的主要能量传感器和调节因子,AMPK 激活后能直接或间接调节限速代谢酶、转录和翻译因子,恢复能量平衡,在脂质稳态的调节中发挥重要作用^[18-19]。胆固醇调节元件蛋白-1 (sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1) 为 p-AMPK 的下游靶点,主

要通过调控下游多种脂质合成酶基因,如硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 (stearoyl-CoA desaturase-1, SCD-1)、乙酰辅酶 A 羧化酶-1 (acetyl-CoA carboxylase-1, ACC-1) 和脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 的表达来调控脂质代谢,在游离脂肪酸和三酰甘油的合成及血清总胆固醇代谢中发挥重要作用。SCD-1 是催化饱和长链脂肪酸转化为单不饱和脂肪酸 (三酰甘油的主要成分) 中重要的限速酶,当其蛋白水平上调时,脂质合成增加,引起脂肪变性^[20-21]。Yuan 等^[16]利用链脲佐菌素和高脂饮食诱导的糖尿病小鼠实验发现,牛蒡低聚果糖能降

低肥胖小鼠的胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平以及提高高密度脂蛋白胆固醇水平。王佳玥^[22]提取得到一种牛蒡菊糖,该牛蒡菊糖通过改善肝细胞排列分布,减少肝脏脂滴积累,下调非酒精性脂肪肝模型小鼠肝脏中脂质代谢关键酶 FAS 和 SREBP-1c 的 mRNA 表达,从而调节脂质代谢紊乱。牛蒡子多糖处理高糖高脂诱导的糖尿病大鼠,不仅能降低胆固醇和三酰甘油,而且能保护糖尿病大鼠的肝脏,减少肝脏的脂肪堆积,减缓纤维化症状;Western blotting 实验显示, p-AMPK 和 AMPK 的表达增加, SREBP-1 和 SCD-1 的表达下降,说明牛蒡子多糖可能通过 SREBP-1/SCD-1 轴调节 2 型糖尿病大鼠的脂质代谢^[23]。因此,牛蒡多糖调节脂质代谢的作用机制可能是通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶 AMPK,抑制其下游靶点 SREBP-1 和 ACC-1,从而达到降血脂作用。

3 抗氧化作用

肥胖是脂肪细胞积累大量脂肪并变大的一种现象。由于脂肪细胞的增生和肥大,白色脂肪沉积大量增加,白色脂肪组织产生一系列被命名为脂肪因子或脂肪细胞因子的活性物质,包括纤溶酶原激活物抑制剂-1、TNF- α 、抵抗素、瘦素和脂联素等。脂肪因子诱导活性氧的产生,刺激发生氧化应激和胰岛素抵抗。肥胖产生氧化应激有 3 种机制:一是脂肪酸的线粒体和过氧化物酶体氧化,可在氧化反应中产生 ROS;二是氧的过度消耗,在线粒体呼吸链中产生自由基,与线粒体中的氧化磷酸化偶联;三是脂质含量丰富的食物改变氧的代谢产生 ROS^[24-25]。氧化应激可引起体内脂质过氧化物损害肝脏,导致脂质代谢异常,因此,减少超氧化物、羟基和过氧化氢等活性氧产生,增加抗氧化酶的活性可改善肥胖及相关代谢综合征。Li 等^[26]从牛蒡根部得到粗多糖和 4 个水溶性牛蒡多糖 (A. lappa polysaccharides, ALP) 纯化组分 (ALP-1、ALP-2、ALP-3 和 ALP-4),尽管 4 种纯化多糖在单糖组成、相对分子质量和连接方式上存在差异,但均表现出较好的抗氧化能力。在 H₂O₂ 诱导人肝癌 HepG2 细胞损伤的模型中,ALP-4 清除 H₂O₂ 的能力最强,与模型组相比,ALP-4 处理后 A₄₅₀ 提高 42.56%;而 ALP-1 的体内抗氧化活性最好,其缓解甲硝唑诱导的斑马鱼氧化损伤能力比维生素 C 高 1.8%。Liu 等^[27]通过水提醇沉法得到相对分子质量为 4600 的牛蒡水溶性多糖,体外抗氧化实验表明,该多糖具有中

等的 ABTS 清除活性、较强的羟基自由基清除活性和铁离子还原能力;在体内抗氧化试验中,水溶性牛蒡多糖显著增强抗氧化酶活性和总抗氧化能力,并降低了衰老小鼠血清和肝脏中的丙二醛水平。喻俊等^[28]用超声波辅助热水法提取得到的牛蒡子多糖清除 DPPH、羟基自由基、超氧自由基和对铁离子的还原力呈剂量相关性,IC₅₀ 值分别为 1.05、1.21、1.25、1.43 mg/mL。牛蒡低聚果糖也可降低糖尿病小鼠 ROS、MDA 和一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, NOS) 水平,同时提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) ^[16]。此外, Ding 等^[29]研究发现,牛蒡低聚果糖对汞诱导的大鼠肾小管上皮细胞 (rat renal tubular epithelial cells, NRK-52E) 氧化损伤的保护作用与抑制 ROS、增加线粒体膜电位以及过氧化氢酶和 SOD 水平、调节 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达有关,提示牛蒡低聚果糖通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制细胞凋亡和氧化应激,从而保护 NRK-52E 细胞免受汞诱导的损伤。简而言之,牛蒡多糖可能通过抑制氧化应激关键生物标志物 MDA 产生,减少超氧化物、羟基和过氧化氢等活性氧产生,增加抗氧化酶活性改善糖脂代谢紊乱。

4 抗炎作用

肥大-增生的脂肪细胞产生一系列细胞因子,促进单核细胞渗出至内脏脂肪基质转化为巨噬细胞,启动脂肪和单核细胞之间的促炎循环,从而促进局部产生促炎性细胞因子和促血管生成因子。而低度炎症是胰岛素抵抗的诱因之一,造成糖脂代谢异常^[30]。牛蒡子水溶性多糖能有效调节巨噬细胞 RAW264.7 和脂多糖诱导的炎症小鼠血清中的炎症细胞因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 和 TNF- α ^[31]。Zhang 等^[32]用 0.5 mol/L NaOH 溶液从牛蒡子中成功提取得到碱溶性多糖,这是相对分子质量为 1.2×10^5 的均一多糖,由鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、葡萄糖和半乳糖以 1.2 : 4.4 : 0.9 : 0.9 : 2.6 的物质的量比组成。该碱溶性多糖能显著抑制脂多糖处理的巨噬细胞和炎症小鼠血清中一氧化氮和促炎细胞因子 (IL-6、IL-1 β 和 TNF- α) 的产生,增加抗炎细胞因子 IL-10 的产生;体内实验表明,其通过调节抗炎因子的比例平衡有效缓解细胞炎症。此外,牛蒡水溶性果聚糖还有肠道炎症抑制作用,能显著改善结肠炎引起的促炎细胞因子 (IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α) 和抗炎细胞因子 (IL-10) 的失调^[33]。

蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 在多个与细胞增殖功能相关的信号转导中发挥重要作用, PKC 增加核因子 κ B 激酶亚单位 β (IKK β) 抑制剂的磷酸化, 从而导致活化 B 细胞的 NF- κ B 活化^[34]。NF- κ B 激活可促进多种促炎因子的表达, 如: 环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和炎症细胞因子 (IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 和 TNF- α)^[35]。Li 等^[36]检测牛蒡子多糖对链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠中肝脏脂质代谢因子表达的影响, 结果发现, 糖尿病大鼠肝脏中 PKC- α 、PKC- β 和 P-选择素的表达显著增加, 表明糖尿病大鼠肝脏中 PKC 被激活, PKC 的激活诱导 NF- κ B p65 蛋白的上调; 而牛蒡子多糖通过抑制 PKC 的表达, 抑制高糖诱导的细胞内活性氧的生成, 并阻断 NF- κ B 通路来抑制炎症, 调节糖尿病大鼠的脂代谢。刘晶^[37]用 LPS 处理小鼠巨噬细胞 RAW264.7 建立体外炎症模型, 进一步实验发现, 牛蒡低聚果糖可显著抑制 LPS 上调的 IL-6、单核细胞趋化因子-1 (human macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1) 和 TNF- α 的 mRNA 转录水平和蛋白表达水平, 同时抑制 COX-2 及 iNOS 的表达; 实验还发现, 牛蒡低聚果糖可激活 RAW264.7 细胞中 NF- κ B 信号通路, 抑制 LPS 介导的 ERK、p38 MAPK 和 JNK 的磷酸化, 提示该牛蒡低聚果糖通过抑制 NF- κ B 和 MAPKs 信号通路发挥抗炎作用。糖脂代谢紊乱主要特征是炎症反应, 因此, 牛蒡多糖可通过阻断 NF- κ B 信号通路, 抑制炎症因子的表达, 调节糖脂代谢紊乱。

5 调节肠道菌群

人类肠道菌群是 1 个由 100 万亿个微生物组成的复杂群落 (超过 1000 个种), 肠道菌群的数量及比例的相对恒定对维持人体内外环境的稳态具有重要作用。正常的肠道菌群能维持机体能量代谢的平衡, 而肠道菌群失调可引起机体能量和脂肪代谢异常、肠道屏障功能障碍、激活炎症反应等^[38-40]。短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs), 如乙酸、丙酸和丁酸, 主要由肠道微生物厌氧发酵产生, 具有一定的抗炎作用, 在参与炎症和免疫应答的不同细胞中呈现多种效应, 能抑制刺激诱导的黏附分子表达、趋化因子生成, 从而抑制单核/巨噬细胞和中性粒细胞募集, 这在调节能量代谢和能量供应以及维持肠道环境的稳态中起重要作用^[41-42]。Zhang 等^[31]采用 GC-MS 法测定小鼠粪便中乙酸、丙酸和丁酸的

水平, 实验显示, 牛蒡子水溶性多糖能显著提高炎症小鼠肠道 SCFAs 的浓度。

益生元是不易消化、不易水解的碳水化合物, 包括菊糖、低聚果糖、低聚半乳糖等。近年来, 越来越多的研究显示, 益生元对体质量、BMI、腰围、脂肪沉积、血脂和慢性炎症状态有潜在治疗作用。益生元可通过调节肠道微生物群来降低 LPS 的产生, 以减少肠道低度炎症、改善肠道屏障完整性、调节内源性大麻素系统改善代谢平衡、促进肠道 L 细胞的饱腹感肽诱导饱腹感等方式改善肥胖, 这可能是治疗和预防肥胖及相关代谢紊乱的新方法^[43-44]。牛蒡多糖益生元也可能通过调控肠道微生物群, 降低肠道低度炎症, 改善肠道屏障的完整性, 从而改善代谢平衡, 促进体质量减轻。

李丹丹^[45]提取得到的牛蒡菊糖型益生元, 其主要是由 12 个呋喃型的果糖以 β -(2 $\rightarrow$ 1) 糖苷键相连、末端 1 个吡喃型的葡萄糖以 α -(1 $\rightarrow$ 2) 糖苷键连接到果糖上的线性直链结构。小鼠体内实验表明, 牛蒡菊糖对肠道益生菌-双歧杆菌和乳酸杆菌生长有增殖作用。Wang 等^[33]从牛蒡中获得一种水溶性多糖组分, 结构表征发现该水溶性多糖是一种相对分子质量为 5120 的果聚糖, 用此牛蒡果聚糖处理葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠, 能显著增加肠道菌群中厚壁菌门、瘤胃球菌科、钩端螺旋体科和乳杆菌的丰度, 并显著抑制变形菌门、产碱杆菌科、葡萄球菌和拟杆菌门的水平。徐永杰等^[46]实验也发现, 牛蒡多糖能有效调节小鼠肠道菌群, 剂量相关性地显著促进小鼠肠道中乳杆菌和双歧杆菌的增殖, 但对肠球菌和肠杆菌并没有显著的影响。研究表明, 双歧杆菌能否利用果聚糖与聚合度密切相关, 双歧杆菌能利用短链的菊糖和低聚果糖, 但不能利用长链菊糖^[45]。此外, 碱溶性牛蒡多糖还能通过降低微生物多样性和调节肠道微生物群的组成和比例来减轻炎症、改善代谢综合征^[32]。

因此, 牛蒡多糖可通过提高 SCFAs、降低微生物多样性、调节肠道菌群微生物的组成和比例减轻炎症, 间接调节糖脂代谢紊乱, 改善相关代谢综合征。

6 结语

牛蒡多糖调节肥胖及相关代谢疾病的研究在细胞和动物水平皆有所开展, 且以动物为主。现有的细胞和动物研究表明, 牛蒡多糖可有效调控糖脂代谢相关疾病, 如糖尿病、高脂血症、非酒精性脂肪肝等, 其作用机制主要包括降血糖、调节脂质代谢、

抗氧化、减轻炎症、调节肠道菌群紊乱和维护肠道屏障完整性等多种途径,但是否存在协同作用以及如何协同目前尚不清楚。牛蒡多糖调控肥胖及其相关代谢疾病在人体临床及流行病学方面的研究几乎空白,动物和人体在有效剂量和吸收代谢方面差异较大,同时,牛蒡多糖在进入体内复杂环境后,以何种形式发挥相应作用仍值得探讨,今后研究也应该考虑其代谢物影响。多糖的化学结构是其生物活性的基础,不同结构的牛蒡多糖生物活性存在明显差异,但目前关于牛蒡多糖的结构研究主要围绕在粗多糖,对纯多糖的结构研究较少,且集中在一级结构,对牛蒡多糖高级结构的研究有限,构象影响生物活性的相关性不明。因此,牛蒡多糖的构象、高级结构及其与生物活性之间的关系,牛蒡多糖调控机体糖脂代谢的有效剂量、作用机制及体内代谢过程均有待系统深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Parhofer K G. Interaction between glucose and lipid metabolism: More than diabetic dyslipidemia [J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(5): 353-362.
- [2] Roth G A, Mensah G A, Johnson C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [3] Zeng Q, Li N S, Pan X F, et al. Clinical management and treatment of obesity in China [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 393-405.
- [4] Pan X F, Wang L M, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 373-392.
- [5] Blüher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5): 288-298.
- [6] Fu C H, Jiang Y, Guo J, et al. Natural products with anti-obesity effects and different mechanisms of action [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(51): 9571-9585.
- [7] Ullah S, Khalil A A, Shaukat F, et al. Sources, extraction and biomedical properties of polysaccharides [J]. *Foods*, 2019, 8(8): 304.
- [8] Zou L Y, Hu N, Wang N, et al. Hepatoprotective activities of polysaccharide from the fruit of *Ribes odoratum* Wendl. on high-fat-sucrose diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Nat Prod Commun*, 2020, 15(8): 1934578X2094693.
- [9] Ma P, Sun C Y, Li W J, et al. Extraction and structural analysis of *Angelica sinensis* polysaccharide with low molecular weight and its lipid-lowering effect on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(7): 3212-3224.
- [10] Do M H, Lee H B, Oh M J, et al. Polysaccharide fraction from greens of *Raphanus sativus* alleviates high fat diet-induced obesity [J]. *Food Chem*, 2021, 343: 128395.
- [11] 柯来顺, 涂燕芬, 林庆金, 等. 牛蒡子苷元对阿尔茨海默病体外模型细胞凋亡和氧化损伤的影响 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(22): 3321-3325.
- [12] 张晓晓, 柴智, 冯进, 等. 牛蒡多糖的提取及生物活性研究进展 [J]. *食品与发酵工业*, 2020, 47(6): 280-288.
- [13] Wang D, Bădărau A S, Swamy M K, et al. Arctium species secondary metabolites chemodiversity and bioactivities [J]. *Front Plant Sci*, 2019, 10: 834.
- [14] Luthra T, Agarwal R, Estari M, et al. A novel library of-arylketones as potential inhibitors of α -glucosidase: Their design, synthesis, *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13246.
- [15] Zhang A J, Rimando A M, Mizuno C S, et al. A-Glucosidase inhibitory effect of resveratrol and piceatannol [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 47: 86-93.
- [16] Yuan P C, et al. Burdock fructooligosaccharide as an α -glucosidase inhibitor and its antidiabetic effect on high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *J Funct Foods*, 2021, 86: 104703.
- [17] 王佳佳, 刘玮, 朱静, 等. 牛蒡多糖的降血糖活性 [J]. *中国药科大学学报*, 2013, 44(5): 455-459.
- [18] Garcia D, Shaw R J. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 789-800.
- [19] Yan Y, Zhou X E, Xu H E, et al. Structure and physiological regulation of AMPK [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3534.
- [20] Yao Q Y, Li S Y, Cheng X L, et al. Yin Zhi Huang, a traditional Chinese herbal formula, ameliorates diet-induced obesity and hepatic steatosis by activating the AMPK/SREBP-1 and the AMPK/ACC/CPT1A pathways [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 231.
- [21] Ha J H, Jang J, Chung S I, et al. AMPK and SREBP-1c mediate the anti-adipogenic effect of β -hydroxyisovalerylshikonin [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(3): 816-824.
- [22] 王佳玥. 牛蒡菊糖对非酒精性脂肪肝的防治作用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [23] Chen M, Xu J G, Wang Y, et al. *Arctium lappa* L. polysaccharide can regulate lipid metabolism in type 2 diabetic rats through the SREBP-1/SCD-1 axis [J]. *Carbohydr Res*, 2020, 494: 108055.
- [24] Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity [J]. *Int J*

- Mol Sci*, 2011, 12(5): 3117-3132.
- [25] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, *et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(12): 1752-1761.
- [26] Li L Y, Qiu Z C, Dong H J, *et al.* Structural characterization and antioxidant activities of one neutral polysaccharide and three acid polysaccharides from the roots of *Arctium lappa* L.: A comparison [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 187-196.
- [27] Liu W, Wang J J, Zhang Z Z, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antioxidant activity of a fructan from the roots of *Arctium lappa* L. [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 65: 446-453.
- [28] 喻俊, 王涛, 贾春红, 等. 响应面优化牛蒡子多糖的提取及其抗氧化活性研究 [J]. *食品与发酵工业*, 2015, 41(6): 207-212.
- [29] Ding M R, Tang Z Y, Liu W, *et al.* Burdock fructooligosaccharide attenuates high glucose-induced apoptosis and oxidative stress injury in renal tubular epithelial cells [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 784187.
- [30] Gilbert C A, Slingerland J M. Cytokines, obesity, and cancer: New insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression [J]. *Annu Rev Med*, 2013, 64: 45-57.
- [31] Zhang N F, Wang Y, Kan J, *et al.* *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory effects of water-soluble polysaccharide from *Arctium lappa* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 135: 717-724.
- [32] Zhang X, Zhang N F, Kan J, *et al.* Anti-inflammatory activity of alkali-soluble polysaccharides from *Arctium lappa* L. and its effect on gut microbiota of mice with inflammation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154: 773-787.
- [33] Wang Y, Zhang N F, Kan J, *et al.* Structural characterization of water-soluble polysaccharide from *Arctium lappa* and its effects on colitis mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 213: 89-99.
- [34] Kwon Y, Kim M, Jung H S, *et al.* Targeting autophagy for overcoming resistance to anti-EGFR treatments [J]. *Cancers*, 2019, 11(9): 1374.
- [35] Theoduloz C, Delporte C, Valenzuela-Barra G, *et al.* Topical anti-inflammatory activity of new hybrid molecules of terpenes and synthetic drugs [J]. *Molecules*, 2015, 20(6): 11219-11235.
- [36] Li X P, Zhao Z L, Kuang P Q, *et al.* Regulation of lipid metabolism in diabetic rats by *Arctium lappa* L. polysaccharide through the PKC/NF- κ B pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136: 115-122.
- [37] 刘晶. 利用细胞炎症模型研究牛蒡低聚果糖的抗炎作用及相关机制 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [38] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-249.
- [39] Clemente J C, Ursell L K, Parfrey L W, *et al.* The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270.
- [40] 韩卓君, 吴小平, 严明煜, 等. 中药与肠道菌群相互作用机制探讨 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(24): 3591-3595.
- [41] Vinolo M A R, Rodrigues H G, Nachbar R T, *et al.* Regulation of inflammation by short chain fatty acids [J]. *Nutrients*, 2011, 3(10): 858-876.
- [42] He J, Zhang P W, Shen L Y, *et al.* Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6356.
- [43] Dahiya D K, Renuka, Puniya M, *et al.* Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: A review [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 563.
- [44] Cerdó T, García-Santos J A, G Bermúdez M, *et al.* The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity [J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 635.
- [45] 李丹丹. 牛蒡菊糖的制备、对双歧杆菌的增殖及应用研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2008.
- [46] 徐永杰, 张波, 张祎腾. 牛蒡多糖的提取及对小鼠肠道菌群的调节作用 [J]. *食品科学*, 2009, 30(23): 428-431.

[责任编辑 王文倩]