

整合代谢组学与肠道菌群分析探讨猴头菌提取物颗粒治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制

李桃¹, 谭金燕^{1*}, 牛泽佳¹, 闫艳², 杨槐俊³, 王健³, 杜晨晖^{1*}

1. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西太原 030619

2. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西太原 030006

3. 山西康欣药业有限公司, 山西吕梁 030082

摘要: **目的** 基于代谢组学技术和肠道菌群分析, 探讨猴头菌提取物颗粒 (Hedgehog Fungus extract Granules, HFEG) 治疗慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 的作用及其机制。**方法** 采用联合造模法制备 CAG 模型, 给予 HFEG 干预 4 周后, 评估其对大鼠体质量、胃组织病理、胃液酸度、胃黏膜组织中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 活性及丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、一氧化氮 (nitrogen monoxide, NO)、丙酮酸含量的改善作用; 采用 UPLC-Q-TOF-MS 开展血清代谢组学研究, 利用 16S rRNA 技术分析肠道菌群结构及筛选差异性菌群, 并结合 Spearman 进行代谢组学与肠道菌群之间的关联分析。**结果** HFEG 显著升高 CAG 大鼠的体质量 ($P < 0.05, 0.01$), 改善胃组织病理变化, 降低胃液 pH 值及胃黏膜组织中 MDA、NO 水平 ($P < 0.05, 0.01$), 升高 SOD、SDH 活性和丙酮酸水平 ($P < 0.05, 0.01, 0.001$)。16S rRNA 测序结果显示, HFEG 显著提高 CAG 大鼠的瘤胃球菌属 *Ruminococcus* 和联合乳杆菌属 *Ligilactobacillus* 相对丰度。代谢组学共筛选出 35 个差异代谢物, 代谢通路显示 HFEG 可调控苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成, 苯丙氨酸代谢, 色氨酸代谢等通路。**结论** HFEG 可能通过调控氨基酸、脂质及能量等代谢物, 并调控 γ -变形菌纲、啮齿杆菌属、联合乳杆菌属、巴斯德氏菌科等菌群的丰度, 从而治疗 CAG。

关键词: 猴头菌; 液态发酵提取物颗粒; 慢性萎缩性胃炎; 代谢组学; 肠道菌群; 氧化应激

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)15-5491-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.15.015

Mechanism of Hedgehog Fungus Extract Granules in treatment of chronic atrophic gastritis integrated metabolomics and gut microbiota analysis

LI Tao¹, TAN Jinyan¹, NIU Zejia¹, YAN Yan², YANG Huaijun³, WANG Jian³, DU Chenhui¹

1. College of Traditional Chinese Medicine and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China

2. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. Shanxi Kangxin Pharmaceutical Co., Ltd., Lyuliang 030082, China

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of Hedgehog Fungus Extract Granules (猴头菌提取物颗粒, HFEG) in treating chronic atrophic gastritis (CAG) using metabolomics technology and gut microbiota analysis. **Methods** A combined modeling method was used to prepare a CAG model. After four weeks of intervention with HFEG, effect of HFEG on body weight, gastric tissue pathology, gastric juice acidity, activities of superoxide dismutase (SOD), succinate dehydrogenase (SDH) and levels of malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), pyruvate in gastric mucosal tissue were evaluated; UPLC-Q-TOF-MS was used for serum metabolomics research, and 16S rRNA technology was used to analyze the structure of gut microbiota and screen for differential

收稿日期: 2025-03-29

基金项目: 山西省科学技术厅山西省科技创新人才团队项目 (202304051001020); 山西省科技成果转化引导专项计划项目 (202204021301063); 山西省科学技术厅中央引导地方科技发展资金项目 (YDZJSX2021C025); 山西省中医药重点研究室建设项目 (zyyyjs2024024); 山西省中医药管理局中医药创新团队项目 (zytyd2024026); 山西中医药大学科技创新团队项目 (2022TD2009); 山西康欣药业有限公司横向课题 (2023140105000245)

作者简介: 李桃, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药资源学。Tel: 17838340781 E-mail: Lt1262533@163.com

***通信作者:** 谭金燕, 女, 副教授, 博士, 研究方向为中药药效物质基础及作用机制研究。Tel: (0351)3179903 E-mail: 15636833827@163.com
杜晨晖, 男, 教授, 博士, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: (0351)3179982 E-mail: dch@sxtcm.edu.cn

microbiota. Spearman was also used for correlation analysis between metabolomics and gut microbiota. **Results** HFEG significantly increased the body weight of CAG rats ($P < 0.05, 0.01$), improved the pathological changes of gastric tissue, reduced the pH value of gastric juice and the levels of MDA and NO in gastric mucosal tissue ($P < 0.05, 0.01$), and increased the activities of SOD, SDH and level of pyruvate ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). The 16S rRNA sequencing results showed that HFEG significantly increased the relative abundance of *Ruminococcus* and *Ligilactobacillus* in CAG rats. Metabolomics identified a total of 35 differential metabolites, and metabolic pathways showed that HFEG could regulate the biosynthesis of phenylalanine, tyrosine, and tryptophan, as well as phenylalanine metabolism, tryptophan metabolism, and other pathways. **Conclusion** HFEG may treat CAG by regulating metabolites such as amino acids, lipids and energy, as well as regulating the abundance of bacterial communities such as Gammaproteobacteria, *Rodentibacter*, *Ligilactobacillus* and Pasteurellaceae.

Key words: *Hericium erinaceus* (Bull. ex Fr.) Pers.; liquid fermentation extract granules; chronic atrophic gastritis; metabolomics; gut microbiota; oxidative stress

猴头菌 *Hericium erinaceus* (Bull. ex Fr.) Pers. 来源于担子门 (Basidiomycota)、猴头菌科 (Hydnaceae)、猴头菌属 *Hericium*^[1], 又名猴头菇或猴头蘑, 作为我国传统“药食同源”的大型真菌^[2-3], 因其重要的食用价值和药用功效而受到消费者的广泛喜爱, 在中医药领域备受历代医家推崇, 堪称真菌界的璀璨明珠。根据《中国药用真菌》记载, 猴头菌性平、味甘, 能利五脏、助消化, 具有良好的养胃功能^[4]。猴头菌富含多种生物活性成分, 如多糖、蛋白质、脂肪酸、甾醇、萜和多酚等^[5-7], 其活性成分造就了显著的药用价值。研究表明, 猴头菌具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节和神经保护等药理作用^[8-9], 常用于预防和治疗胃炎^[10]、胃癌^[9]、结肠炎^[11]及胃溃疡^[12]等胃肠疾病。目前市售的猴头菌医药保健品包括猴头养胃颗粒^[13]、猴头菌提取物颗粒 (Hedgehog Fungus Extract Granules, HFEG)^[14]和猴头菌片^[15]等。其中, HFEG 主要用于治疗慢性胃炎、结肠炎以及消化不良等胃部疾病。

在恶性肿瘤发病率中, 我国胃癌的发病率位居第 4, 死亡率排名第 3^[16]。慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是临床上常见的消化系统疾病, 被认为是胃癌前病理变化的主要环节^[17], 其癌变率为 2.55%~7.46%^[18]。CAG 作为一种复杂且易反复的胃部疾病, 主要表现为胃黏膜萎缩、固有腺体减少, 伴随肠上皮化生及不典型增生等癌前病变^[19-20]。临床上 CAG 的治疗长期面临着挑战, 主要以枸橼酸莫沙必利片^[21]、雷贝拉唑钠肠溶胶囊^[22]以及替普瑞酮等化学药为主。然而, 单纯化学药治疗往往难以达到理想效果, 还具有胃肠道反应 (如腹泻、腹痛、恶心和呕吐)、肝肾功能损害、心血管和中枢神经系统症状 (如心悸、头晕和头痛)、过敏反应以及血液系统影响等不良反应。因此, 探索

CAG 更为安全有效且全面的治疗策略尤为重要。

近年来, CAG 的病理机制研究不断深入, 其核心在于胃黏膜进行性萎缩、腺体减少及肠上皮化生, 这一过程常由幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染、氧化应激损伤和免疫调节失衡共同驱动^[23]。在此背景下, 选择 HFEG 作为研究对象具有重要价值, 其天然复合成分可协同作用于 CAG 的多个关键环节, 如通过活性成分抑制 Hp 定植^[24], 减少胃黏膜损伤^[25], 从而多维度改善 CAG 病理进程。此外, 相比单一化学成分药物 (如枸橼酸铋钾), HFEG 在综合疗效方面更具优势^[26]。基于临床证据显示, HFEG 联合用药方案可显著改善患者临床症状及胃排空功能^[27]。同时, HFEG 的良好安全性使其尤其适合 CAG 的长期疾病管理。然而, HFEG 在肠道菌群、胃黏膜轴调控等分子层面的作用机制仍需进一步探索, 以充分揭示其在 CAG 个体化治疗中的潜力。

代谢组学是继基因组学、转录组学和蛋白质组学之后出现的一种新型组学, 在发现生物标志物、识别疾病或药物治疗引起的扰动通路的研究中至关重要^[27-28]。在 CAG 研究中, 代谢组学可以识别与病理状态相关的代谢物, 有助于探索潜在的生物标志物^[29]。这些代谢变化反映了胃黏膜损伤的程度, 并提供了对脂肪酸、氨基酸以及能量代谢的见解。此外, 代谢组学可以帮助监测治疗期间的代谢变化, 为支持临床干预提供数据^[30]。相应地, 肠道中产生的内源性代谢产物是宿主和菌群之间相互作用的中间载体, 它们发挥着重要的生物功能^[29]。目前, CAG 的发病率和预后发展与 Hp 感染和胃癌前病变等多种因素密切相关^[31], 导致宿主与菌群之间的胃肠道微生态系统功能障碍^[32]。Zhang 等^[33]发现, 与对照组相比, CAG 大鼠中醋酸杆菌属、拟杆菌属等的丰度显著增加, 微生物组成存在显著差

异。肠道微生物的平衡与宿主的消化吸收、疾病发生等生理病理过程密切相关,而疾病状态下,机体的代谢会发生紊乱,代谢物和肠道微生物之间存在双向通信的关系^[34]。代谢组学技术与 16S rRNA 技术的结合在研究肠道菌群与 CAG 相关代谢物之间构建了菌群-代谢物互作网络,系统地解释了 CAG 中微生物代谢产物与机体病理变化的动态关联,为靶向菌群-机体共代谢物调控的药物干预策略提供理论依据。

基于上述研究现状,本研究拟通过构建 CAG 大鼠模型,检测胃黏膜组织变化、胃液酸度、胃黏膜组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)活性及丙二醛(malondialdehyde, MDA)、一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)、丙酮酸的含量,研究 HFEG 对大鼠胃黏膜的影响,同时基于 UPLC-Q-TOF-MS 代谢组学技术,结合多元统计分析筛选模型大鼠体内的差异代谢物,研究其潜在机制,并根据 16S rRNA 测序分析大鼠肠道菌群门属水平物种组成及差异菌的变化,评估对肠道菌群的影响;采用线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)筛选各组间的差异菌群,最后通过 Spearman 相关性分析探究肠道菌群与代谢物的相关性,探究 HFEG 治疗 CAG 的机制。本研究为 HFEG 临床应用提供一定的实验参考,同时也为其进一步开发提供新的视角和科学依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,体质量(180±20)g,购自北京斯贝福生物技术有限公司,许可证号 SCXK(京)2019-0010。大鼠饲养于山西中医药大学动物房,温度(25±2)℃,12h 明暗交替,正常饲养 3 d 适应环境。动物实验经山西中医药大学伦理委员会批准(批准号 AWE202311408)。

1.2 药品与试剂

HFEG(国药准字 H14023099,批号 221218)由山西康欣药业有限公司提供,HFEG 研磨成粉末,分别称取 157.92、631.68 g,加蒸馏水 1 680 mL,配制成质量浓度为 94、376 mg/mL 的混悬液,作为 HFEG 低、高剂量组给药溶液。参照《化学药品地方标准上升国家标准》^[35],对 HFEG 进行含量测定。经 3,5-二硝基水杨酸法和福林酚法测定,多糖质量分数为 44.37%,蛋白质质量分数为 10.51%。替普瑞酮

胶囊(批号 2301079)购自卫材药业有限公司;多聚甲醛固定液(批号 320121)购自上海跃腾生物技术有限公司;BCA 蛋白浓度测定试剂盒(批号 2309005)购自北京索莱宝科技有限公司;NO 测定试剂盒(批号 20240703)、丙酮酸测试盒(批号 20240627)、MDA 测试盒(批号 20240709)、SOD 测定试剂盒(批号 20240716)均购自南京建成生物工程研究所;SDH 试剂盒(批号 20240721)购自江苏艾迪生生物科技有限公司;质谱级乙腈(批号 F24OAO216)、质谱级甲醇(批号 222124)购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;其他试剂均为分析纯。

1.3 仪器

KQ5200E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);ST2100 型 pH 计(奥豪斯仪器有限公司);75002402 型高速冷冻离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);KZ-III-FP 型研磨仪(武汉塞维尔生物科技有限公司);HH-4 型数显恒温水浴锅(金坛市杰瑞尔电器有限公司);AB Sciex Q-TOF 5600 型质谱仪(美国 AB Sciex 科技有限公司)。

2 方法

2.1 HFEG 治疗 CAG 药效学评价

2.1.1 分组、造模与给药 大鼠适应性喂养 3 d 后,采用随机数字法,将 60 只大鼠分为对照组、模型组、替普瑞酮(15 mg/kg)组和 HFEG 低、高剂量(0.25、1.00 g/kg,分别相当于临床等效剂量的 1、4 倍)^[17]组,每组 12 只。对照组大鼠常规饲养,其余各组采用复合造模法复制 CAG 模型,即大鼠每日交替饮用 0.1%氨水溶液和 20 mmol/L 脱氧胆酸钠溶液,配合饥饱失常法(2 d 足食、1 d 禁食),连续造模 10 周,造模第 10 周随机选取 3 只大鼠采用苏木素-伊红(HE)染色观察胃黏膜病理形态,判断造模成功与否。模型复制成功后,各给药组 ig 相应药物,对照组和模型组 ig 等体积的蒸馏水,1 次/d,连续给药 4 周。实验期间每隔 3 d 称量 1 次体质量。

2.1.2 样本采集与处理 末次给药结束后,大鼠禁食不禁水 24 h,乙醚麻醉后,打开腹腔,结扎幽门收集胃液;腹主动脉取血,分离血清,保存于-80℃冰箱中;处死大鼠,取出胃组织,沿胃大弯剖开,去除胃内残杂物,清洗干净,剪取黄豆大小胃窦部分,用多聚甲醛固定液固定。

2.1.3 一般情况观察 观察大鼠的存活情况、精神状态、毛发、食量、活动及实验期间大鼠体质量变化。

2.1.4 胃组织病理变化 将多聚甲醛固定的胃窦

组织脱水、包埋、切片,进行 HE 染色,置于光学显微镜下观察胃黏膜变化情况。

2.1.5 胃液酸度 乙醚麻醉大鼠后,结扎幽门收集胃液 4 h,结扎贲门,将胃组织剪取下来,3 500 r/min 离心 15 min,取上清,pH 计检测其酸度。

2.1.6 胃黏膜组织中 SOD、SDH 活性及 MDA、NO、丙酮酸的含量 取大鼠胃黏膜组织,研磨匀浆,4 ℃、3 500 r/min 离心 10 min,取上清液,按照试剂盒说明书检测 SOD、SDH 活性及 MDA、NO、丙酮酸的含量。

2.2 血清代谢组学分析

2.2.1 样品的制备 取 50 μ L 血清样本,加入预冷的甲醇-乙腈(1:1)溶液 150 μ L,涡旋 3 min,4 ℃、13 000 r/min 离心 10 min。取上清 150 μ L,氮吹浓缩至干。加 70%甲醇 200 μ L 复溶,涡旋 3 min,4 ℃、13 000 r/min 离心 15 min,取上清液于液相小瓶中进行 LC-MS 分析。

2.2.2 色谱条件 色谱柱 Acquity UPLC HSS T3 柱(100 mm \times 2.1 mm, 1.8 μ m),流动相为 0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱:0~1 min,2% B;1~6 min,2%~60% B;6~13 min,60%~90% B;13~14 min,90%~100% B;14~15 min,100% B;15~17 min,100%~2% B;17~19 min,2% B。柱温 50 ℃;体积流量 0.35 mL/min;进样量 5 μ L。

2.2.3 质谱条件 电喷雾离子源(electrospray ionization, ESI),正、负离子模式下分别扫描。毛细管电压为 5 500 V/-4 500 V,离子源温度 450 ℃;辅助气为 N₂;气帘气(CUR)、雾化气(GS1)及辅助气(GS2)压力分别为 30、55、55 psi(1 psi=6.895 kPa);去簇电压(DP)为 60 V/-60 V;碰撞能量(CE)采用 45 eV/-50 eV。

2.2.4 数据处理 使用 Onemap 软件将质谱原始数据转换成 mzz 格式,使用 MS-DIL 软件进行峰提取、保留时间校正等,将预处理的数据导入 SIMCA 14.0 软件进行主成分分析(principal component analysis, PCA),对数据可靠性进行评价,利用 PCA 观察组间分布,根据正交偏最小二乘法-判别分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA),以变量投影重要性(variable importance in projection, VIP) > 1、 $P < 0.05$ 为条件,进一步筛选对照组和模型组之间的显著性差异变量,筛选潜在生物标志物^[36],同时应用人类代谢组数据库(HMDB, <https://hmdb.ca/>)和自建库对潜

在生物标志物进行鉴定,利用 MetaboAnalyst 数据库通过京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)数据库检索进行通路分析。

2.3 16S rRNA 测序分析

将收集到的结肠内容物于冻存管中放置于 -80 ℃ 保存,取对照组、模型组和 HFEG 低、高剂量组各 8 个样品,交由上海百趣生物医学科技有限公司,进行微生物组总 DNA 提取和 16S rRNA V3~V4 可变区域的扩增,随后在 Illumina Miseq 测序平台进行高通量测序,按照 97% 的相似性阈值将序列划分为不同的操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)。采用 QIIME2 分析软件,调用 DADA2 数据库进行分析,实现各样本在门、属水平上组成分布的可视化,并以柱状图呈现分析结果。通过 β 多样性分析等表征各组样本之间的差异,并利用线性判别分析效应大小(linear discriminant analysis effect size, LEfSe),通过迈维代谢云平台建立血清差异代谢物和差异菌群之间的相关性分析,找出代谢物与差异菌群之间的相关性。

2.4 统计学分析

符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 Graph Pad Prism 9.0 统计软件进行统计学分析,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。肠道菌物种差异分析采用 Kruskal-wallis 秩和检验。

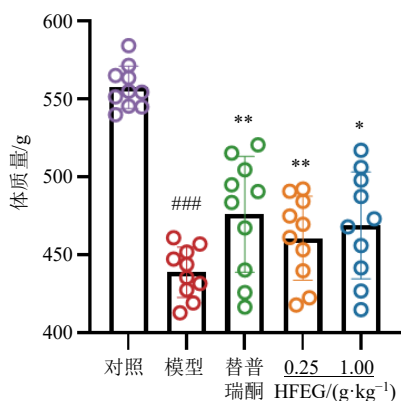
3 结果

3.1 各组大鼠一般情况及体质量变化

对照组大鼠毛发有光泽、比较活跃、精神状态及食量、两便均正常;模型组大鼠毛发枯燥无光泽,甚至出现脱毛现象,活动量变少,精神萎靡,食量减少,小便色黄,大便稀溏;经过 HFEG 干预后,大鼠以上症状均有所改善,体质量显著升高($P < 0.05$ 、0.01,图 1)。

3.2 各组大鼠胃组织病理变化

如图 2 所示,对照组大鼠胃黏膜细胞完整,腺体排列整齐,胃黏膜厚度正常;模型组大鼠腺体萎缩,数量减少,胃黏膜厚度变薄,炎性细胞浸润;替普瑞酮组腺体形态恢复正常,胃黏膜细胞排列整齐,炎性细胞浸润情况减轻;HFEG 低剂量组炎性细胞浸润减少,腺腔仍较大;HFEG 高剂量组胃黏膜细胞排列整齐,相对于模型组腺体数量增多,炎性细胞浸润减轻。



与对照组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 图3、6同。

$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group, same as Figs. 3, 6.

图1 各组大鼠体质量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

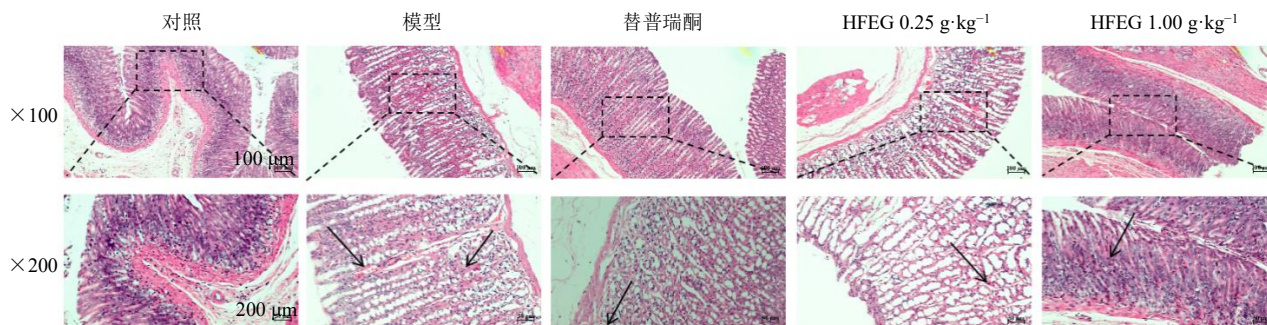
Fig. 1 Comparison of body weight of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.3 各组大鼠胃液酸度变化

如图3-A所示, 对照组大鼠胃液呈酸性, 由于模型组大鼠腺体萎缩导致的胃酸分泌减少, 与对照组比较, 模型组大鼠胃液 pH 值显著升高 ($P < 0.001$); 各给药组胃液 pH 值均有不同程度的回调, 其中替普瑞酮组和 HFEG 高剂量组具有显著性差异 ($P < 0.01, 0.001$)。

3.4 各组大鼠胃黏膜组织中 SOD、SDH 活性及 MDA、NO、丙酮酸的含量变化

如图3-B~F所示, 与对照组比较, 模型组大鼠胃黏膜组织中 MDA、NO 水平显著升高 ($P < 0.05, 0.01$), SOD、SDH 活性及丙酮酸水平显著降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 替普瑞酮组胃黏膜组织中 MDA、NO 水平显著降低 ($P < 0.05, 0.001$), SOD 活性及丙酮酸水平显著升高 ($P < 0.01, 0.001$); HFEG 低剂量组 MDA 水平显著降低 ($P < 0.001$), SOD、SDH 活性及丙酮酸水平显著升高 ($P < 0.05,$



黑色箭头表示炎性浸润及腺体萎缩。

Black arrows indicate inflammatory infiltration and glandular atrophy.

图2 各组大鼠胃黏膜组织病理学形态 (HE 染色)

Fig. 2 Pathological morphology of gastric mucosal tissue of rats in each group (HE staining)

0.001); HFEG 高剂量组 MDA、NO 水平显著降低 ($P < 0.05, 0.01$), SOD、SDH 活性及丙酮酸水平显著升高 ($P < 0.05, 0.01$)。

3.5 代谢组学分析

3.5.1 血清代谢轮廓分析 采用 UPLC-Q-TOF-MS 进行大鼠血清样品的分离和数据采集, 在正、负离子模式下, 各组样品的总离子流图如图4所示。结果显示, 各组样品峰形良好, 但各组之间响应值有差异, 主要体现在峰形及峰面积, 表明各组大鼠体内代谢发生变化。在正离子模式下, 保留时间第4分钟和第8~10分钟, 模型组的峰形与对照组和给药组的峰形明显不同; 而在负离子模式下, 保留时间第7分钟, 模型组无峰, 空白组和给

药组出峰, 表明大鼠血清中内源性物质发生变化。为考察各组大鼠血清中代谢组的变化, 采用 PCA 和 OPLS-DA 方法对各组血清样本代谢轮廓进行深入分析。

3.5.2 代谢轮廓分析 将预处理的数据导入 SIMCA14.0 软件进行代谢轮廓分析, 结果如图5-A、B所示。在无监督的 PCA 结果中可以看出, 质控样本聚集在一起, 表明质控良好, 数据可靠。PCA 结果显示, 各组样本聚集在 95% 的置信区间内, 且模型组与对照组样本处于不同的象限内, 对照组样本主要分布在第4象限, 而模型组样本则集中在第2象限, 2组样本沿 t1 轴呈现明显的分离趋势。这一现象表明, 在模型组与对照组之间, 代谢产物存在

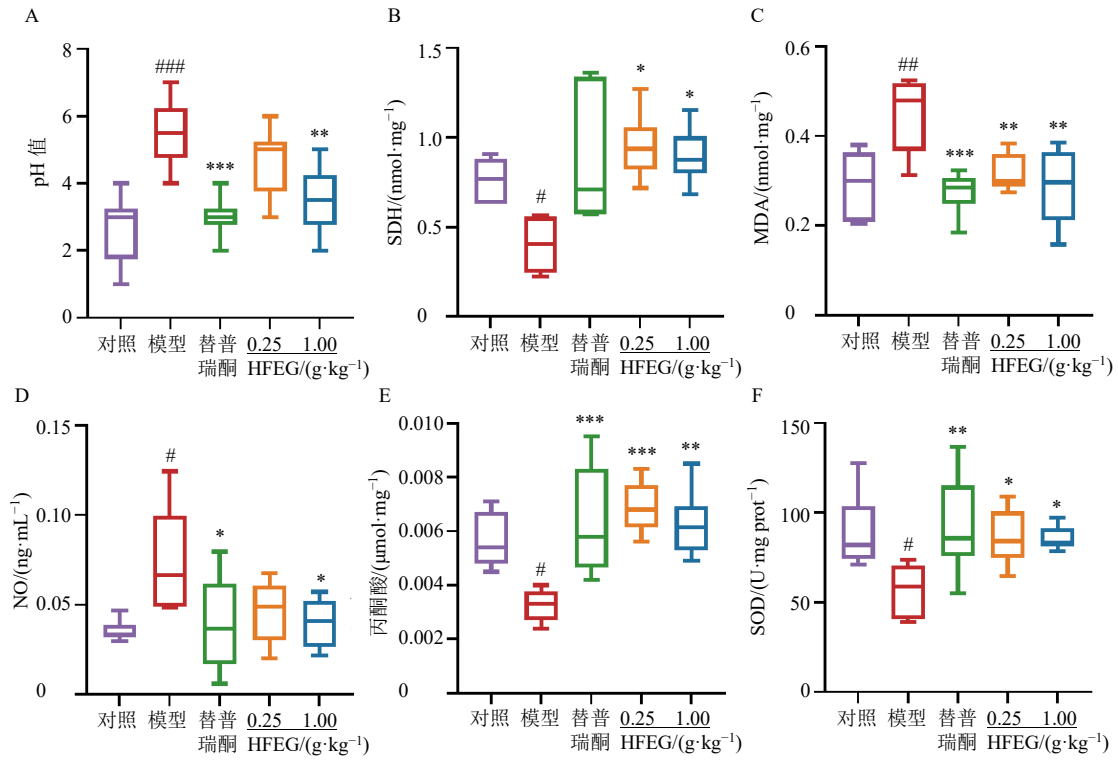


图3 各组大鼠胃液 pH 值 (A) 及胃黏膜组织中 SDH (B)、MDA (C)、NO (D)、丙酮酸 (E)、SOD (F) 含量 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
 Fig. 3 pH values of gastric juice (A) and contents of SDH (B), MDA (C), NO (D), pyruvate (E) and SOD (F) in gastric mucosa of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

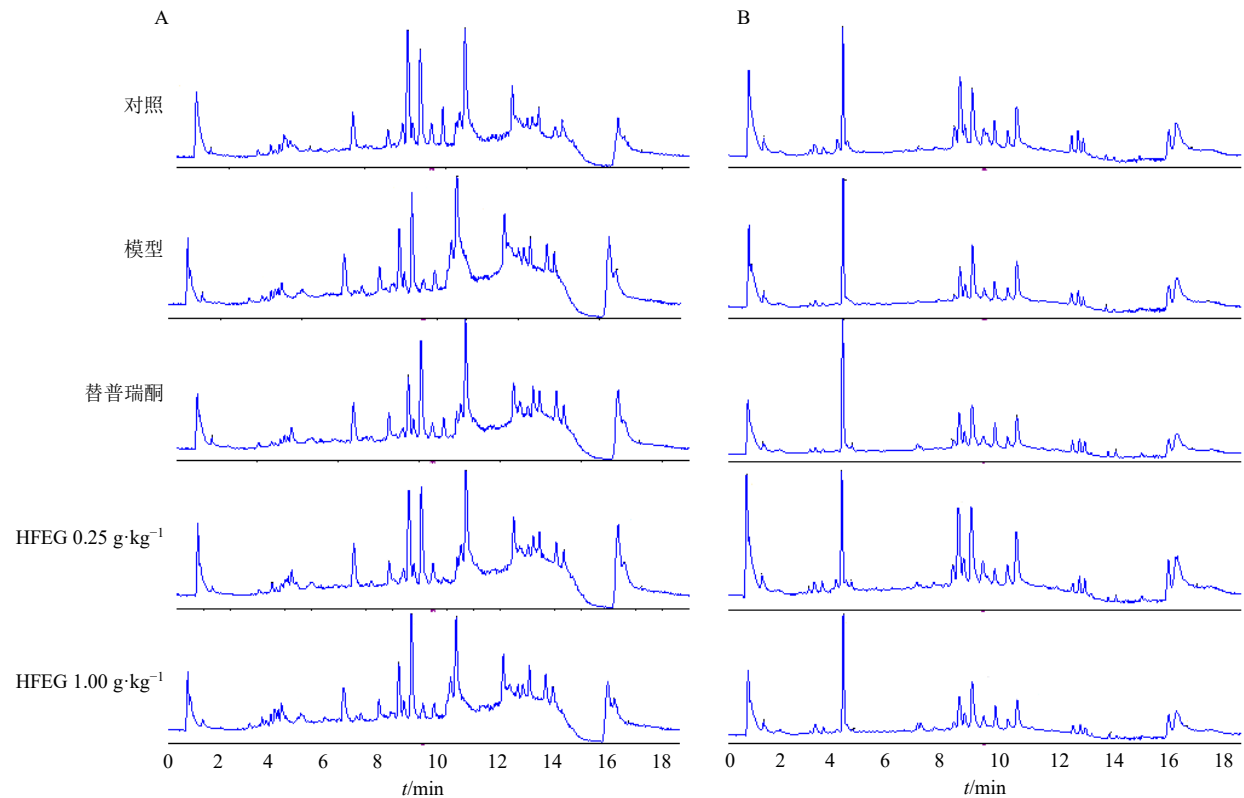
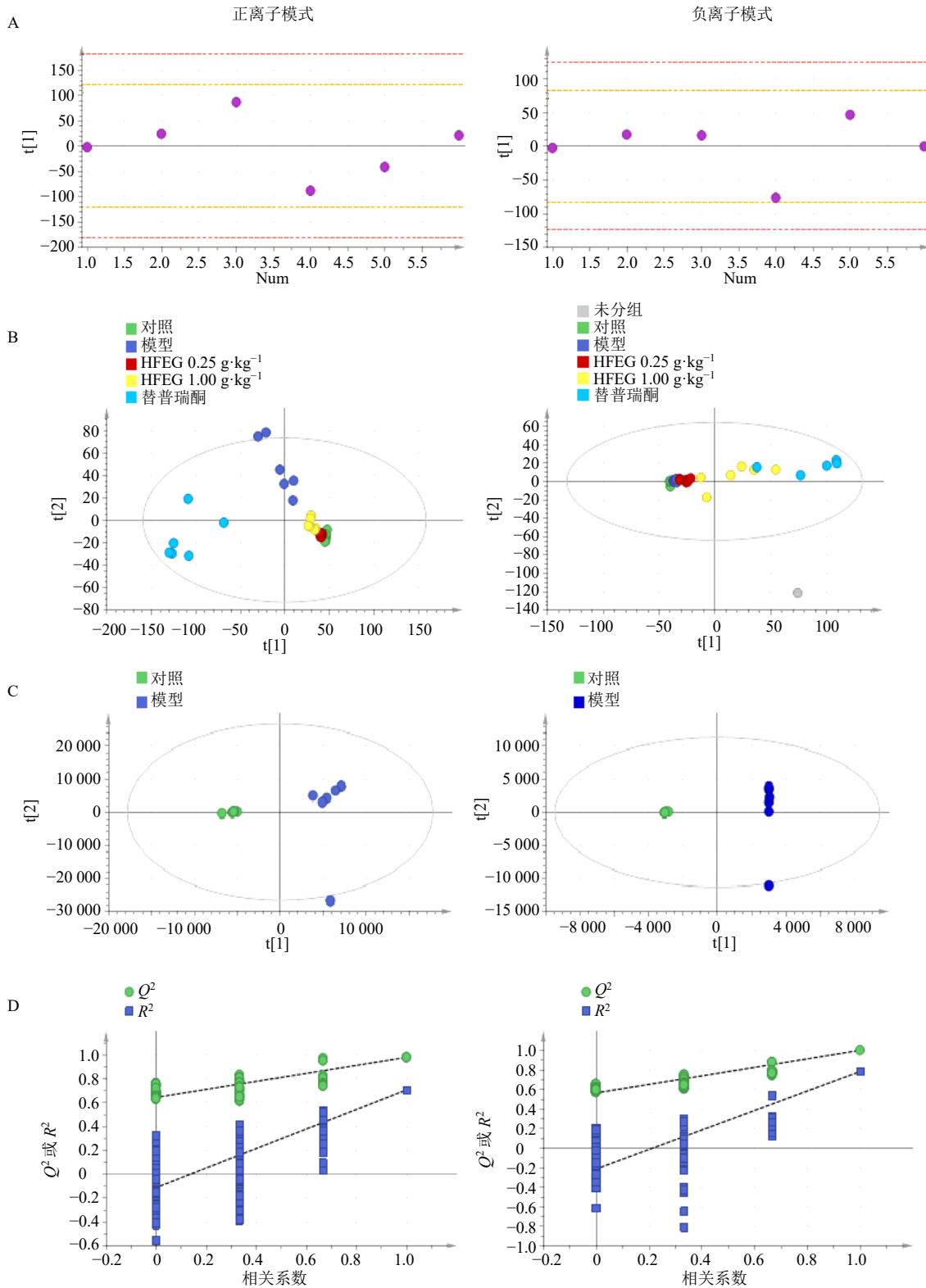


图4 正 (A)、负 (B) 离子模式下各组大鼠血清的 LC-MS 总离子流图
 Fig. 4 Total LC-MS ion flow of serum in rats in each group under positive (A) and negative (B) ion modes



A-质控样本的分布; B-正、负离子模式下各组大鼠血清样本 PCA 图; C、D-正、负离子模式下对照组和模型组 OPLS-DA 模型验证及相应排列验证结果。

A-distribution of quality control samples; B-PCA score plot of serum samples of rats in each group in positive and negative ions; C, D-OPLS-DA model validation and corresponding permutation validation results for control group and model group in positive and negative ion modes.

图 5 正、负离子模式下各组大鼠血清样本代谢轮廓分析

Fig. 5 Metabolic profile analysis of serum samples in rats of each group in positive and negative ion modes

显著差异。给药组样本分散在对照组和模型组之间, 趋于对照组, 说明 HFEG 的干预改善了模型大鼠的代谢轮廓。为进一步验证差异代谢物, 评价药效差异, 进行有监督的 OPLS-DA, 用 200 次置换检验对模型进行可靠性检验。结果如图 5-C、D 所示, 在正、负离子模式下, 对照组与模型组具有较好的聚集效果且被明显的分隔开。在正离子模式下, 血清代谢组模型截距为 $R^2_Y=0.977$ 、 $Q^2=0.704$; 在负离子模式下, 血清代谢组模型截距为 $R^2_Y=0.999$ 、 $Q^2=0.782$, 且左侧 R^2 (Q^2) 均低于右侧, 表明模型具有较高的解释率及预测性, 说明模型验证通过, 对照组和模型组的血液代谢物存在显著性差异。

3.5.3 潜在生物标志物的筛选与鉴定 通过 VIP > 1 和 *t* 检验 ($P < 0.05$) 筛选潜在的差异代谢物, 其中正离子模式下 251 个差异代谢物, 负离子模式下

75 个差异代谢物, 并结合 HMDB 数据库和自建库对潜在差异代谢物进行鉴定。对照组和模型组之间鉴定出 35 个代谢物(表 1), 其中正离子模式 17 个, 负离子模式 18 个。通过 HMDB 数据库对差异代谢物进行结构类型分类, 其中包括 13 个有机酸及其衍生物(柠檬酸、去氧胆酸、鹅去氧胆酸、胆酸等), 9 个氨基酸及其衍生物(*L*-苯丙氨酸、*L*-色氨酸、脯氨酸、异亮氨酸等), 6 个脂肪酸(棕榈酰肉碱、油酰-*L*-肉碱、花生四烯酸等), 4 个磷脂及其衍生物{*sn*-甘油-3-磷酸胆碱、1-油酸-甘油-3-磷酸胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺(18:0/0:0)、溶血磷脂酰肌醇[20:4(5Z,8Z,11Z,14Z)/0:0]}, 3 个其他类型成分(烟酰胺、乙酰肉碱、甜菜碱)。其中模型组与对照组相比, *sn*-甘油-3-磷酸胆碱、棕榈酰肉碱、*L*-色氨酸等 29 个差异代谢物水平显著升高, *L*-苯丙氨酸、柠檬酸、甜菜碱等 6 个差异代谢物水平显著降低。

表 1 血清中差异代谢物的鉴定

Table 1 Identification of differential metabolites in serum

序号	代谢物	<i>t</i> _R /min	<i>m/z</i>	化学式	加和离子	HMDB ID	二级碎片 (<i>m/z</i>)	模型组vs 对照组	HFEG低剂量 组vs模型组	HFEG高剂量 组vs模型组
1	<i>L</i> -苯丙氨酸	3.057	166.085 3	C ₉ H ₁₁ NO ₂	[M+H] ⁺	HMDB0000159	91.05, 103.05, 120.08	↓###	↑*	—
2	<i>sn</i> -甘油-3-磷酸胆碱	0.814	258.110 1	C ₈ H ₂₁ NO ₆ P	[M] ⁺	HMDB0000086	86.09, 104.10, 124.99, 166.05	↑###	↓**	↓***
3	棕榈酰肉碱	8.562	400.340 1	C ₂₃ H ₄₅ NO ₄	[M+H] ⁺	HMDB0000222	85.02, 144.41, 383.33	↑###	↓***	↓***
4	油酰- <i>L</i> -肉碱	8.869	426.360 3	C ₂₃ H ₄₇ NO ₄	[M+H] ⁺	HMDB0005065	60.08, 85.03, 144.10	↑###	↓***	↓***
5	1-油酰基- <i>sn</i> -甘油-3-磷酸胆碱	9.491	522.356 5	C ₂₆ H ₅₂ NO ₇ P	[M+H] ⁺	HMDB0002815	104.10, 184.07, 339.28, 504.34	↑###	↓**	↓**
6	柠檬酸	13.014	305.248 0	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	[M+H] ⁺	HMDB0001043	85.06, 93.07, 95.08, 97.06, 109.10, 117.07, 119.08, 121.10, 123.11, 159.11, 175.14	↓###	↑*	↑**
7	<i>L</i> -色氨酸	12.752	329.246 8	C ₂₂ H ₃₂ O ₂	[M+H] ⁺	HMDB0002183	67.05, 83.08, 91.05, 93.07, 95.08, 105.07, 107.08, 117.06, 121.10, 129.06, 141.06, 145.10, 147.11, 149.13, 157.10, 158.10, 161.13, 167.08, 171.11, 183.11, 185.13, 199.14, 209.13, 215.17, 223.14, 227.17, 237.16, 329.24	↑###	—	↓***
8	3-吡啶硫酸盐	10.605	279.159 9	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	[M+H] ⁺	HMDB0001518	93.03, 105.03, 151.07	↑##	↓**	↓**
9	脱氧胆酸盐	0.719	116.070 1	C ₅ H ₉ NO ₂	[M+H] ⁺	HMDB0000162	56.97, 70.06	↑###	↓***	↓***
10	鹅去氧胆酸盐	0.849	118.087 6	C ₅ H ₁₁ NO ₂	[M+H] ⁺	HMDB0000043	58.06	↑#	—	—
11	胆酸	1.346	123.055 2	C ₆ H ₆ N ₂ O	[M+H] ⁺	HMDB0001406	53.04, 80.05, 96.04, 123.05	↑###	↓*	↓***
12	花生四烯酸	2.011	132.102 2	C ₆ H ₁₃ NO ₂	[M+H] ⁺	HMDB0000172	56.05, 57.06, 69.07, 86.09	↑###	↓***	↓***
13	顺式-8,11,14,17-二十碳四烯酸	0.899	160.131 7	C ₈ H ₁₇ NO ₂	[M+H] ⁺	HMDB0002183	55.05	↑###	↓**	↓**
14	α-CEHC	3.695	190.050 5	C ₁₀ H ₇ NO ₃	[M+H] ⁺	HMDB0000715	63.02, 89.04, 116.04, 144.04	↑##	—	↓***
15	苯酚硫酸盐	0.904	204.123 9	C ₉ H ₁₈ NO ₄	[M] ⁺	HMDB0000201	57.03, 85.03, 144.09	↑###	↓***	↓***
16	壬二酸	0.832	130.050 7	C ₃ H ₇ NO ₃	[M+H] ⁺	HMDB0000267	56.05, 84.04	↑###	↓***	↓***
17	棕榈油酸	0.801	175.119 6	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	[M+H] ⁺	HMDB0000517	70.06, 98.05, 130.09	↑###	↓***	↓***
18	9-HETE	12.032	303.227 6	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	[M+Na] ⁺	HMDB0000673	79.05, 91.06	↑###	↓***	↓***
19	溶血磷脂酰乙醇胺(18:0/0:0)	4.406	118.087 6	C ₆ H ₁₂ O ₃	[M+H] ⁺	HMDB0000665	69.00	↑###	↓***	↓***
20	溶血磷脂酰肌醇[20:4(5Z,8Z,11Z,14Z)/0:0]	3.531	123.055 2	C ₆ H ₁₀ O ₄	[M+H] ⁺	HMDB0000448	53.04, 81.03, 83.05	↑##	—	↓**

表 1 (续)

序号	代谢物	<i>t_R</i> /min	<i>m/z</i>	化学式	加和离子	HMDB ID	二级碎片 (<i>m/z</i>)	模型组vs 对照组	HFEG低剂量 组vs模型组	HFEG高剂量 组vs模型组
21	脯氨酸	1.409	191.018	C ₆ H ₈ O ₇	[M-H] ⁻	HMDB0000094	57.03, 67.01, 87.00, 111.01	↑###	↓***	↓***
22	甜菜碱	3.548	203.081	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	[M-H] ⁻	HMDB0000929	72.00, 74.02, 116.04, 130.06, 142.06	↓###	↑**	—
23	烟酰胺	4.001	212.001	C ₈ H ₇ NO ₄ S	[M-H] ⁻	HMDB0000682	79.95, 104.05	↓###	↑***	↑***
24	异亮氨酸	8.499	391.283	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	[M-H] ⁻	HMDB0000626	61.99, 164.92, 345.28, 391.28	↓***	↑***	—
25	5-氨基戊酸甜菜碱	7.168	391.283	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	[M-H] ⁻	HMDB0000518	180.91, 391.28	↑##	↓*	↓**
26	犬尿喹啉酸	7.045	407.280	C ₂₄ H ₄₀ O ₅	[M-H] ⁻	HMDB0000619	69.03, 251.20, 289.21, 343.26, 407.27	↑###	↓**	↓***
27	乙酰肉碱	3.751	172.992	C ₆ H ₆ O ₄ S	[M-H] ⁻	HMDB0060015	93.03	↑###	↓***	↓***
28	L-焦谷氨酸	5.061	187.097	C ₉ H ₁₆ O ₄	[M-H] ⁻	HMDB0000784	95.04	↑###	—	↓***
29	精氨酸	12.678	253.216	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	[M-H] ⁻	HMDB0003229	116.92	↓#	↑**	—
30	亚油酸	9.887	319.226	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	[M-H] ⁻	HMDB0010222	59.01, 67.05, 109.06, 121.06, 145.10	↑###	↓***	↓***
31	2-羟基异丁酸	10.622	480.310	C ₂₃ H ₄₈ NO ₇ P	[M-H] ⁻	HMDB0011130	62.96, 78.95, 122.98, 140.01, 152.99, 196.03, 283.26	↑###	↓**	↓***
32	甲基丙二酸	9.641	619.291	C ₂₉ H ₄₉ O ₁₂ P	[M-H] ⁻	HMDB0061690	59.01, 152.99, 241.01, 259.02, 259.24, 285.22, 303.23, 315.04, 333.05	↑###	↓***	↓***
33	2-羟基-3-甲基丁酸	2.446	103.040	C ₄ H ₈ O ₃	[M-H] ⁻	HMDB0000729	57.04	↑###	↓*	↓***
34	2-羟基-4-甲基戊酸	1.695	117.020	C ₄ H ₆ O ₄	[M-H] ⁻	HMDB0000202	55.01, 99.92	↑###	↓***	↓***
35	己二酸	3.583	117.055	C ₅ H ₁₀ O ₃	[M-H] ⁻	HMDB0000407	59.01	↑###	↓***	↓***

“↑”表示上调，“↓”表示下调，“—”表示无变化；与对照组比较：#*P*<0.05 ##*P*<0.01 ###*P*<0.001；与模型组比较：**P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001。

“↑” indicates up-regulated, “↓” indicates down-regulated, “—” indicates no change; #*P* < 0.05 ##*P* < 0.01 ###*P* < 0.001 vs control group; **P* < 0.05 ***P* < 0.01 ****P* < 0.001 vs model group.

HFEG 低剂量组、HFEG 高剂量组与模型组之间均有 30 个差异代谢物，且 HFEG 低剂量组和 HFEG 高剂量组共有 26 种差异代谢物，包括 9 个脂类代谢物，7 个有机酸类，5 个脂肪酸类，2 个氨基酸及其衍生物，2 个酰胺类和 1 个其他类成分。L-苯丙氨酸、甜菜碱、异亮氨酸、精氨酸 4 个成分是 HFEG 低剂量组特有的差异代谢物；L-色氨酸、α-CEHC、溶血磷脂酰肌醇[20 : 4 (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)/0 : 0]、L-焦谷氨酸 4 个成分是 HFEG 高剂量组特有的差异代谢物。为进一步分析对照组、模型组、HFEG 低剂量组、HFEG 高剂量组差异代谢物相对含量的变化趋势，选择 HFEG 低剂量组和 HFEG 高剂量组同时具有显著回调趋势的差异代谢物，将其归一化后的峰面积导入 Graph Pad Prism 9.0 软件绘制箱式图。结果如图 6 所示，HFEG 低剂量组和 HFEG 高剂量组可显著上调柠檬酸、烟酰胺 2 种差异代谢物 (*P*<0.05、0.01、0.001)，显著下调 *sn*-甘油-3-磷酸胆碱、棕榈酰肉碱、1-油酰基-*sn*-甘油-3-磷酸胆碱、脱氧胆酸盐等 24 种差异代谢物 (*P*<0.05、0.01、0.001)。

3.5.4 代谢通路分析 将从对照组和模型组中筛

选出的差异代谢物，导入 MetaboAnalyst 数据库进行代谢通路分析，并以 *impact*>0.1 筛选潜在的代谢通路，结果表明，模型组和对照组相比有 7 条与 CAG 相关的通路 (图 7-A)，分别为亚油酸代谢，苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成，苯丙氨酸代谢，花生四烯酸代谢，烟碱酸和烟酰胺代谢，色氨酸代谢，精氨酸和脯氨酸代谢。选用 HFEG 低剂量组、HFEG 高剂量组与模型组中共有差异代谢物分别进行通路分析，如图 7-B、C 所示，HFEG 低剂量组和 HFEG 高剂量组调控的代谢通路有所不同，两者存在 3 条共有代谢通路，分别为亚油酸代谢、花生四烯酸代谢与烟碱酸和烟酰胺代谢。不同的是，HFEG 低剂量组独有精氨酸和脯氨酸代谢，苯丙氨酸代谢，苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成 (图 7-B)。与 HFEG 低剂量组相比，HFEG 高剂量组增加了 1 条色氨酸代谢途径 (图 7-C)。

3.6 肠道菌群分析结果

3.6.1 β 多样性及物种组成分析

β 多样性能够反映不同组间的群落差异，展示不同组别间肠道菌群的变化。β 多样性结果如图 8-A 所示，对照组和模型组之间沿着 PCo1 轴 (30.32%) 分开，显示模型

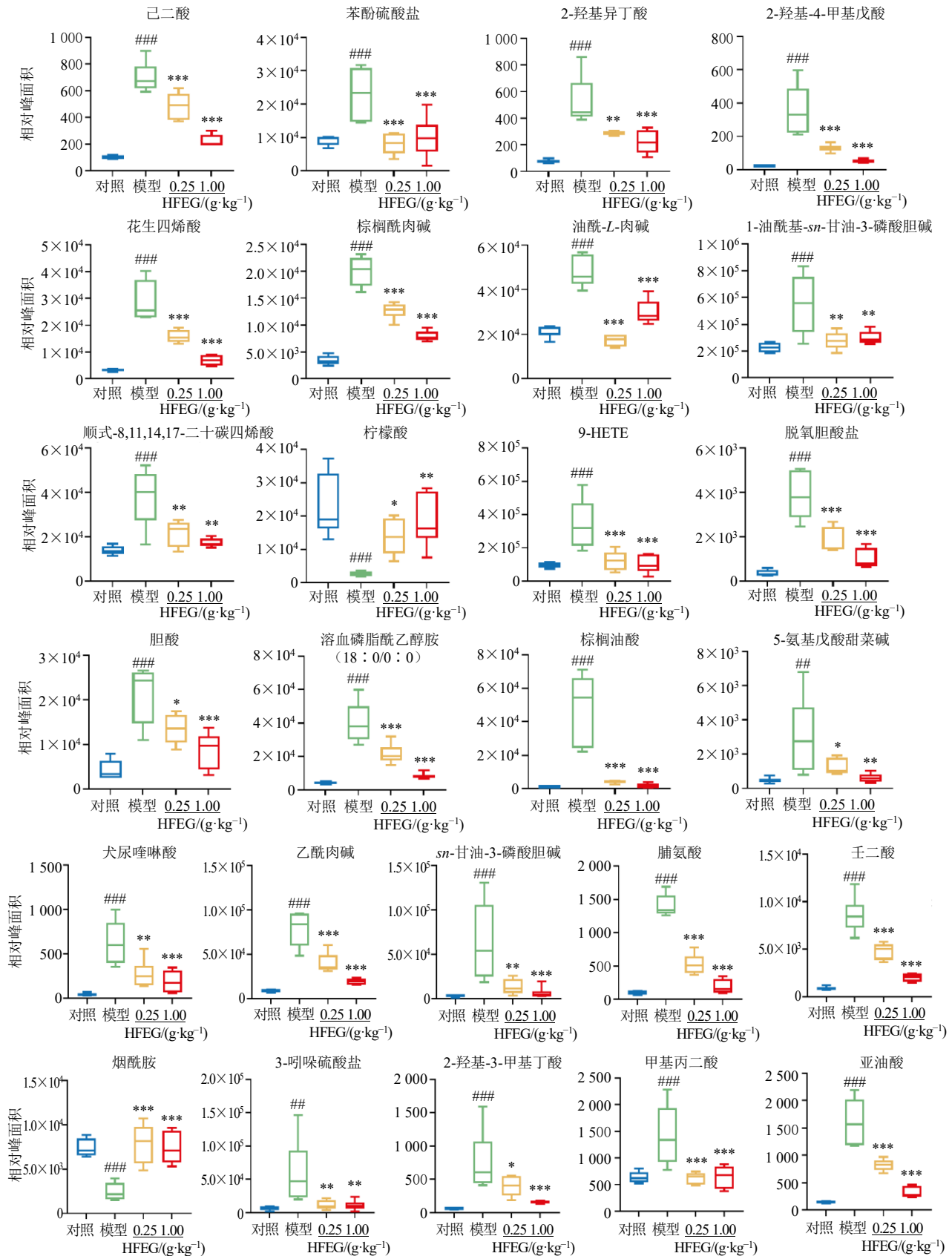
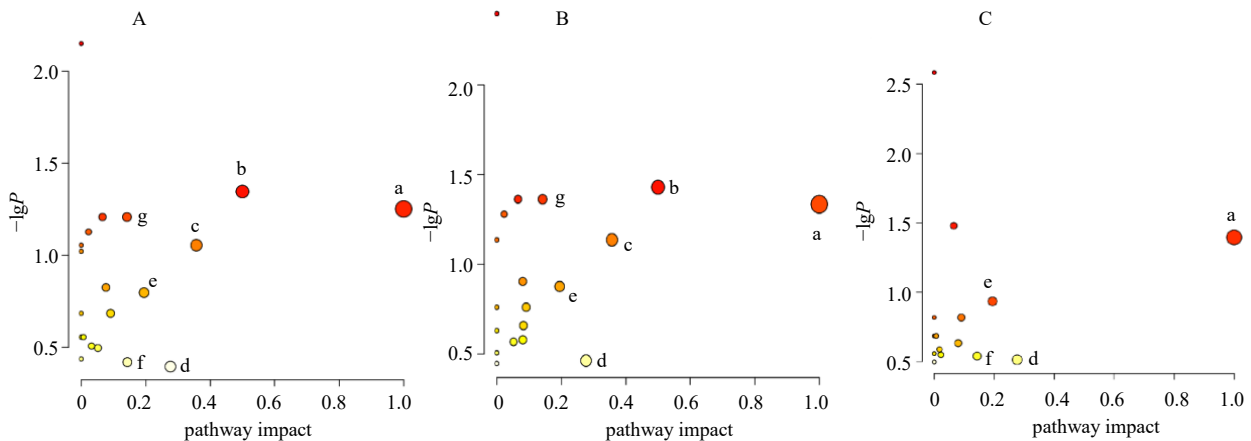


图 6 各组血清中差异代谢物相对含量变化 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 6 Changes of relative content of differential metabolites in serum of each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)



A-对照组和模型组代谢通路分析；B-模型组和 HFEG 低剂量组代谢通路分析；C-模型组和 HFEG 高剂量组代谢通路分析 (a-亚油酸代谢；b-苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成；c-苯丙氨酸代谢；d-花生四烯酸代谢；e-烟碱酸和烟酰胺代谢；f-色氨酸代谢；g-精氨酸和脯氨酸代谢)。A-metabolic pathway analysis in control group and model group；B-metabolic pathway analysis in model group and HFEG low-dose group；C-metabolic pathway analysis in model group and HFEG high-dose group (a-linoleic acid metabolism；b-biosynthesis of phenylalanine, tyrosine and tryptophan；c-phenylalanine metabolism；d-arachidonic acid metabolism；e-nicotinate and nicotinamide metabolism；f-tryptophan metabolism；g-arginine and proline metabolism).

图 7 各组大鼠血清样本代谢通路分析

Fig. 7 Analysis of metabolic pathways in serum samples of rats in each group

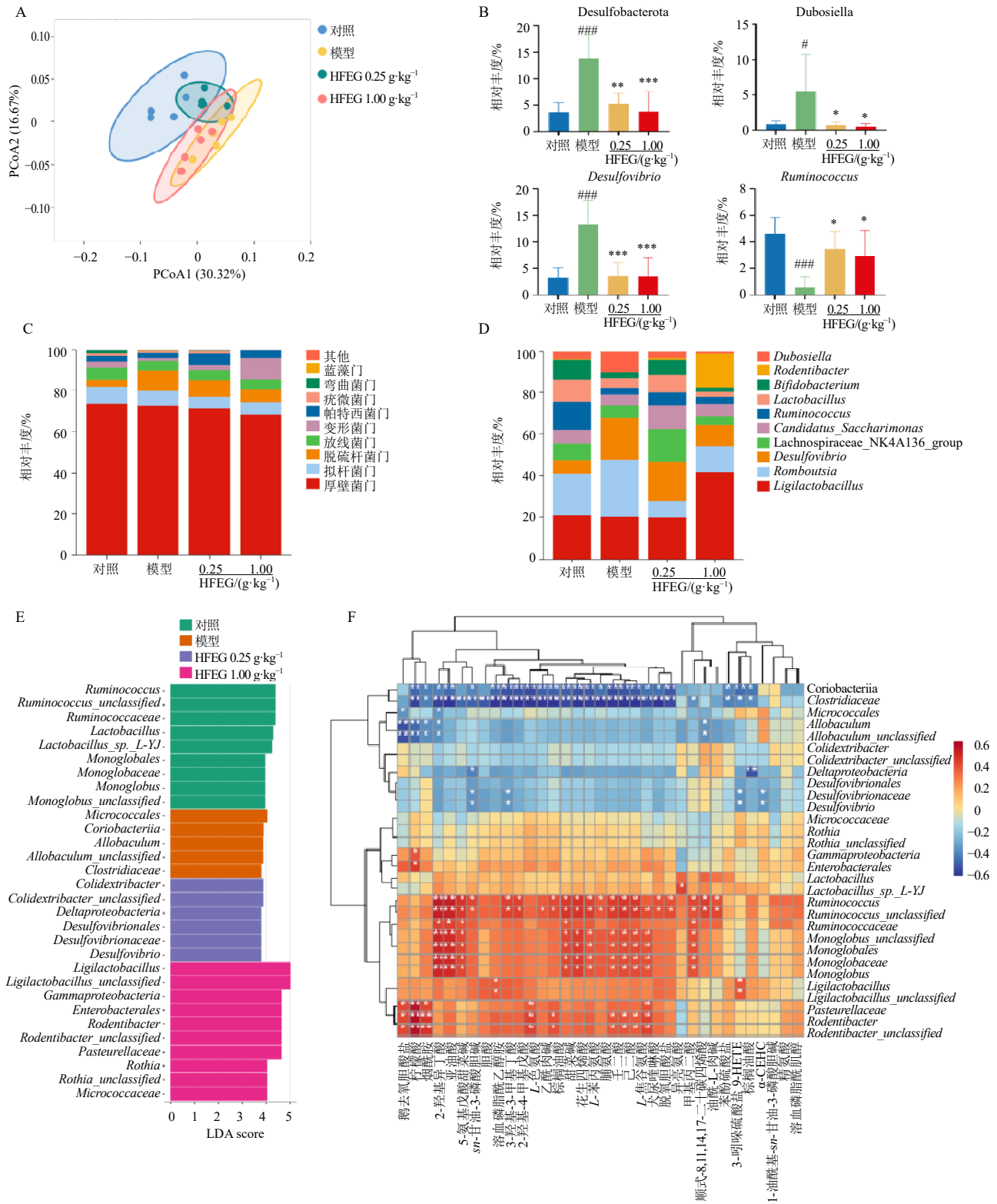
成立。经给药治疗后，HFEG 低、高剂量组均向对照组靠近，具有回调趋势，其中 HFEG 高剂量组的回调作用更为明显。

对于物种组成分析，本研究分析了排名前 10 的门、属菌群水平，结果见图 8-B~D。厚壁菌门 (Firmicutes)、拟杆菌门 (Bacteroidota)、放线菌门 (Actinobacteriota) 和脱硫杆菌门 (Desulfobacterota) 构成了门水平上的微生物群落的主要组成部分。但这些门在不同组别中的存在具有显著差异。与对照组相比，模型组大鼠肠道菌群厚壁菌门和拟杆菌门的比值显著降低。在属水平上，与对照组相比，模型组脱硫弧菌属 *Desulfovibrio* 相对丰度显著上调，而瘤胃球菌属 *Ruminococcus*、乳酸菌属 *Lactobacillus*、双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 相对丰度显著下调。与模型组相比，HFEG 低、高剂量组乳酸菌属和瘤胃球菌属、糖单菌属 *Candidatus Saccharimonas* 相对丰度显著升高；HFEG 高剂量组联合乳杆菌 *Ligilactobacillus* 相对丰度显著上调。

3.6.2 LEfSe 分析 LEfSe 分析适用于不同组间相对丰度存在显著性差异的微生物群落。基于 LDA 评分，设定阈值为 3.0，评估微生物丰度差异的显著性。分析结果中，柱状图的长度反映了各菌属在组间差异的显著性，柱长越长，代表该菌群的相对丰度差异越显著。如图 8-E 所示，对照组的差异菌有瘤胃球菌属、单球菌属 *Monoglobus*、乳杆菌属；与

对照组相比，模型组的差异菌为异杆菌属 *Allobaculum*、微球菌目 (Micrococcales)、梭菌科 (Clostridiaceae)；与模型组相比，HFEG 低剂量组的差异菌为解木糖拟杆菌属 *Colidextribacter*、 δ -变形菌纲 (Deltaproteobacteria)、脱硫弧菌属；与模型组相比，HFEG 高剂量组主要的差异菌为联合乳杆菌、 γ -变形菌纲 (Gammaproteobacteria)、肠杆菌目 (Enterobacteriales)、啮齿杆菌属 *Rodentibacter*、巴斯德氏菌科 (Pasteurellaceae)、罗氏菌属 *Rothia* 等。

3.6.3 血清差异代谢物与肠道菌群的相关性分析 采用 Spearman 相关系数将血清中的差异代谢物与 16S rRNA 数据进行相关性分析。如图 8-F 所示，模型组的差异菌微球菌目与鹅去氧胆酸盐、2-羟基异丁酸 2 个差异代谢物呈显著负相关 ($P < 0.01$)；差异菌异杆菌属与油酰-L-肉碱、鹅去氧胆酸盐、柠檬酸、烟酰胺、2-羟基异丁酸 5 个差异代谢物呈显著负相关 ($P < 0.05$)。HFEG 低剂量组的差异菌脱硫弧菌属与棕榈酰肉碱、3-吡啶硫酸盐、2-羟基-3-甲基丁酸、sn-甘油-3-磷酸胆碱 4 个差异代谢物呈显著负相关 ($P < 0.05$)。HFEG 高剂量组的差异菌 γ -变形菌纲与柠檬酸显著正相关 ($P < 0.05$)，差异菌联合乳杆菌与 9-HETE、溶血磷脂酰乙醇胺 2 个差异代谢物呈显著正相关 ($P < 0.05$)，差异菌巴斯德氏菌科与烟酰胺、柠檬酸、鹅去氧胆酸盐、犬尿喹啉酸、L-色氨酸 5 个差异菌呈显著正相关 ($P < 0.05$)。



A-各组肠道菌群 PCoA 图 (n=5); B-门、属水平物种组成图 (n=5); C-门水平前 10 样本菌群; D-属水平前 10 样本菌群; E-各组大鼠肠道菌群 LEfSe 图; F-代谢物与肠道菌群之间的相关性分析 (*P<0.05 **P<0.01)。

A-PCoA diagram of intestinal flora in each group (n = 5); B-phylum and genus level species composition map (n = 5); C-top 10 sample microbiota at gate level; D-top 10 sample microbial communities at genus level; E-LEfSe diagram of intestinal flora of rats in each group; F-analysis of differences between metabolites and intestinal flora (*P < 0.05 **P < 0.01).

图 8 肠道菌群分析结果

Fig. 8 Analysis results of gut microbiota

4 讨论

本研究以 CAG 模型大鼠为研究对象,探究 HFEG 治疗 CAG 的作用机制,利用 UPLC-Q-TOF-MS 技术对大鼠血清进行代谢组学分析,筛选潜在生物标志物并富集相关通路,阐述 HFEG 的作用机制。共筛选鉴定出 35 个差异代谢物与 CAG 密切相关,且 HFEG 高剂量组可显著回调这些生物标志物。同时利用 16S rRNA 测序探究 CAG 的发生与肠道菌群的关系,分析了肠道菌群门属水平物种组成及差异菌的变化,并分析血清代谢物与差异菌之间的相关性。

首先,本研究考察了 HFEG 治疗 CAG 的药效。结果显示,给药 4 周后, HFEG 可显著回调大鼠体质量及胃液 pH,也可对胃组织生化指标如 SOD、MDA 显著调控。研究发现, CAG 的发病与炎症、凋亡、氧化应激水平密切相关^[37-39], CAG 大鼠胃黏膜受损,体内产生氧化应激反应,从而导致胃黏膜炎症因子的产生,对胃黏膜造成损伤。自由基可引发脂类的过氧化,MDA 是体内脂质发生过氧化的中间代谢产物,可破坏体内正常的细胞和组织,抑制肿瘤细胞的凋亡^[40]。相关研究显示,体内过量的 MDA 等过氧化物会对胃黏膜造成损害^[41]。此外, SOD 是体内主要的抗氧化剂,可以清除体内过多的活性氧,具有催化自由基的歧化反应、减少活性氧的积累、保护胃黏膜细胞等功能^[42]。SOD 的活性高低直接反映机体清除自由基的能力,研究表明, CAG 导致 SOD 活性降低,并伴有胃组织中 MDA 水平升高^[43],机体的氧化应激反应显著^[44],从而造成胃损伤。本研究发现, HFEG 显著增加 CAG 大鼠胃黏膜组织 SOD 活性并降低 MDA 水平,提示 HFEG 可能通过调节氧化应激及修复机体损伤从而发挥抗 CAG 的作用。

其次,本研究利用代谢组学技术,对数据进行 Loess 归一化处理,结合无监督的 PCA 得分图和有监督的 OPLS-DA 200 次置换检验对模型进行可靠性检验,揭示了 CAG 与能量代谢、氧化应激代谢、炎症因子、氨基酸代谢等功能密切相关^[43]。能量代谢对 CAG 有一定的影响,线粒体是细胞生命活动的能量工厂,是糖类、脂肪和氨基酸等物质最终氧化释放能量的场所^[45]。三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环是葡萄糖、脂肪酸代谢共同氧化途径,是能量供应中重要的途径,胃黏膜的健康依赖于正常的能量代谢, TCA 任何紊乱都会导致能量的不足^[46]。

研究发现,能量代谢紊乱可能通过影响胃黏膜细胞的正常功能和修复能力,进一步加重胃黏膜的萎缩和损伤^[47],是 CAG 的重要致病因素^[42]。柠檬酸是胃组织线粒体中的代谢物,是 TCA 循环中的关键中间体,在细胞能量代谢和炎症反应中起重要作用,柠檬酸水平的变化表明 CAG 可诱导线粒体 TCA 循环能量产生的改变^[48]。本研究发现 HFEG 可升高 CAG 大鼠中柠檬酸水平,使能量代谢恢复正常,促进胃黏膜的修复与再生能力。因此, HFEG 可能通过调节相应的代谢物(柠檬酸)和代谢途径(TCA 循环)抑制 CAG 的发病从而发挥治疗作用。甜菜碱的调控为 TCA 循环提供了重要的能量代谢前体, HFEG 低剂量组可显著上调甜菜碱的含量,甜菜碱在内源性黏膜保护中起生理作用。 CAG 大鼠中甜菜碱含量降低,表明由于疾病建模而导致胃黏膜功能障碍,这与文献报道中对急性胃黏膜病变大鼠的研究一致^[49]。此外,烟酰胺作为辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)的组成部分发挥作用, NAD 广泛用于糖酵解和细胞呼吸的 TCA 循环^[50], CAG 大鼠中烟酰胺含量降低,表明胃黏膜细胞能量代谢障碍,细胞能量代谢减少可能是胃黏膜萎缩的原因之一^[51-52]。 HFEG 可通过调节烟酰胺水平,增强 TCA 循环,改善能量代谢。因此,调节甜菜碱和烟酰胺水平可能是 HFEG 通过调节能量代谢来治疗 CAG 的一种方式。脂质代谢也参与 CAG 的调控。 CAG 是一个多步骤、多因素和连续的炎症过程^[53]。花生四烯酸是一种重要的炎症介质,在胃损伤中起关键作用^[54-55],可以参与并促进炎症反应^[56],在本研究中,与对照组相比,模型组花生四烯酸水平上升,表明 CAG 大鼠发生炎症反应,与 Zhou 等^[57]的研究一致。且花生四烯酸代谢通路是 HFEG 治疗 CAG 的代谢通路,提示 HFEG 可通过花生四烯酸代谢发挥治疗 CAG 的作用。

氧化应激是指生物体内自由基产生的速率远大于体内产生,导致活性氧在生物体内积累^[58]。过量生成的活性氧会攻击胃黏膜磷脂中的多不饱和脂肪酸,导致脂质过氧化(如 MDA 积累)、蛋白质变性、炎症细胞浸润和胃组织萎缩、胃黏膜屏障破坏甚至细胞坏死^[59]。与慢性胃炎、胃黏膜病变、胃溃疡和胃癌形成密切相关^[60]。在 CAG 的病理过程中, SOD 可以通过清除超氧阴离子自由基^[61],减轻氧化应激,保护胃黏膜细胞。研究报道,猴头菌多

糖可显著降低 MDA 水平及髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性, 进而激活抗氧化系统, 增强抗氧化酶 SOD 活性, 从而减轻胃损伤^[62], 与本研究结果一致, 表明 HFEG 具有抗氧化作用。而甜菜碱是一种重要的抗氧化剂, 参与细胞的氧化应激防御机制^[63]。本研究中, 与对照组比较, 模型组甜菜碱水平降低, 表明 CAG 大鼠可能发生氧化应激反应。此外, 精氨酸和脯氨酸代谢途径可能参与 CAG 条件下的氧化应激^[64]。据报道, 精氨酸可能将其保护作用归因于抑制布洛芬诱导的黏膜损伤中的氧化应激^[65], 与许多炎症性疾病密切相关^[66]。在本研究中, 大鼠血清样本精氨酸含量的减少, 表明可能参与了氧化应激。

为了探讨 HFEG 治疗 CAG 的作用机制, 本研究采用 16S rRNA 观察 HFEG 对 CAG 大鼠肠道菌群的影响。结果显示, 与对照组相比, 模型组中厚壁菌门相对丰度显著上调, 而拟杆菌门的相对丰度则显著下调。F/B 比值增加表明肠道微生物屏障被破坏, 导致病原菌在肠黏膜上无休止地定植; 肠道微生物群的破坏导致肠道物理屏障受损, 进而导致脂多糖和其他炎症物质进入血液和结肠, 从而增加炎症导致 CAG 的发生^[67]。与模型组相比, HFEG 低、高剂量组可显著降低厚壁菌门和拟杆菌门的比值, 这提示了 HFEG 可能通过调节肠道菌群来缓解 CAG 引起的肠道菌群紊乱。此外, 与模型组相比, HFEG 低、高剂量组可显著提高瘤胃球菌属相对丰度。研究表明, 猴头菌发酵浓缩多糖还可调节肠道菌群, 增加有益菌瘤胃球菌属的丰度, 进一步促进黏液分解和短链脂肪酸的生成, 维持肠道微生态平衡, 发挥肠道保护作用^[68]。因此, HFEG 可通过增加瘤胃球菌属的相对丰度来发挥肠道屏障保护作用。研究显示, CAG 的发生伴有肠道生态系统的紊乱^[69]。通过 LEFse 分析发现, 模型组肠道菌群中异杆菌属、梭菌科、微球菌目的相对丰度增加。异杆菌属可以促进肠道的增生, 产生更多的 IL-17 等促炎细胞因子^[70], 而且异杆菌属可通过释放胆盐水解酶参与结合型胆汁酸的降解过程, 对脂质代谢有一定的影响^[71]。此外, 联合乳杆菌已被多项体内外研究证实具有抗炎活性, 通过增加抗炎细胞因子的水平, 同时减少炎症细胞因子 (如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1) 的产生^[72-74], HFEG 高剂量组联合乳杆菌相对丰度与模型组相比有所上升, 推测 HFEG 可通过上调乳杆菌属丰度, 从而发挥治疗 CAG 的作用。

相关性分析结果显示, γ -变形菌纲、啮齿杆菌属与柠檬酸呈显著正相关, 柠檬酸是 TCA 的关键中间体, 柠檬酸影响胃黏膜解痉多肽表达化生细胞的线粒体 ATP 合成电子转运, 从而抑制胃黏膜解痉多肽表达化生细胞异常增殖和分化^[75]。柠檬酸杆菌属 *Citrobacter* 是 γ -变形菌纲中的一个重要属^[76], 其成员能够代谢柠檬酸并产生相关代谢产物, 如啮齿柠檬酸杆菌 *Citrobacter rodentium* 等菌种在代谢过程中可以利用柠檬酸作为碳源^[77]。由此可以推测 HFEG 可能通过调控 γ -变形菌纲、啮齿杆菌属相对丰度, 促进柠檬酸的产生发挥治疗 CAG 的作用。HFEG 高剂量组差异菌巴斯德氏菌科与烟酰胺、柠檬酸呈显著正相关, 烟酰胺是维生素 B₃ 的主要形式, 是 NAD⁺ 的前体, 广泛参与微生物的能量代谢和细胞功能^[78]。在本研究中, 与对照组相比, 模型组烟酰胺水平降低, 表明 CAG 大鼠能量代谢受阻。 γ -变形菌纲中的成员能够通过烟酰胺磷酸核糖转移酶将烟酰胺转化为烟酰胺单核苷酸, 进而合成 NAD⁺^[79], 巴斯德氏菌科属于 γ -变形菌纲^[80]。由此可以推测 HFEG 可能通过调控巴斯德氏菌科相对丰度, 增加烟酰胺水平发挥拮抗 CAG 的作用。

本研究发现 HFEG 通过调节抗氧化酶如 SOD 和 MDA 等代谢物, 减轻了 CAG 大鼠的氧化应激损伤, 并通过代谢组学和肠道菌群联合分析证明, HFEG 可以调控 γ -变形菌纲、啮齿杆菌属丰度, 进而调节血清中柠檬酸、L-色氨酸、鹅去氧胆酸盐等差异代谢物, 从而发挥治疗 CAG 的作用。本研究不仅为 HFEG 治疗 CAG 的作用机制研究提供实验参考, 而且对 HFEG 的临床合理用药提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kim K T, Cho D W, Yang M J, et al. Thirteen-week oral toxicity study of fermented ginseng, GBCK25, in Sprague-Dawley rats [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2020, 118: 104812.
- [2] 王瑞琦, 王植朔, 那治国, 等. 猴头菌子实体与液态发酵菌丝体活性成分差异及其在改善胃部疾病中的应用进展 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(4): 239-248.
- [3] 庄海宁, 向情儒, 刘玉莽, 等. 猴头菌抗氧化肽的分离纯化 [J]. *食用菌学报*, 2022, 29(6): 59-66.
- [4] 唐岚. 川产猴头菇化学成分的研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2021.
- [5] Hou C L, Liu L Y, Ren J Y, et al. Structural characterization

- of two *Hericium erinaceus* polysaccharides and their protective effects on the alcohol-induced gastric mucosal injury [J]. *Food Chem*, 2022, 375: 131896.
- [6] 何晋浙, 沈强. 猴头菌菌丝体萜类物质提取优化及抗氧化研究 [J]. 浙江工业大学学报, 2016, 44(3): 326-333.
- [7] 张岩. 猴头菇化学成分的研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2016.
- [8] 陈伟华, 李超, 林德辉, 等. 猴头菇多糖联合顺铂抗肺腺癌的作用研究 [J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(1): 12-15.
- [9] Li G, Yu K, Li F S, *et al.* Anticancer potential of *Hericium erinaceus* extracts against human gastrointestinal cancers [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(2): 521-530.
- [10] Chen W C, Wu D, Jin Y L, *et al.* Pre-protective effect of polysaccharides purified from *Hericium erinaceus* against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 159: 948-956.
- [11] Li H, Feng J X, Liu C, *et al.* Polysaccharides from an edible mushroom, *Hericium erinaceus*, alleviate ulcerative colitis in mice by inhibiting the NLRP3 inflammasomes and reestablish intestinal homeostasis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 267(Pt 1): 131251.
- [12] Wang X Y, Wang M, Yin J Y, *et al.* Gastroprotective activity of polysaccharide from the fruiting body of *Hericium erinaceus* against acetic acid-induced gastric ulcer in rats and structure of one bioactive fraction [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 210: 455-464.
- [13] 李志满, 李珊珊, 陈丽雪, 等. 猴头菌养胃颗粒对急性胃粘膜损伤的保护作用 [J]. 特产研究, 2018, 40(4): 31-34.
- [14] 冶玲, 陈晨, 徐静. 猴头菌提取物颗粒联合复方阿嗝米特与多潘立酮用于功能性消化不良症中的效果对比分析 [J]. 中国处方药, 2023, 21(8): 131-134.
- [15] 王茜, 谢家骏, 张英华, 等. 猴头菌片对大鼠急性酒精性胃黏膜损伤的保护作用及其机制 [J]. 中成药, 2017, 39(12): 2454-2461.
- [16] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [17] Yang T, Wang R L, Liu H H, *et al.* Berberine regulates macrophage polarization through IL-4-STAT6 signaling pathway in *Helicobacter pylori*-induced chronic atrophic gastritis [J]. *Life Sci*, 2021, 266: 118903.
- [18] Botezatu A, Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: An update on diagnosis [J]. *Med Pharm Rep*, 2021, 94(1): 7-14.
- [19] Shah S C, Blanca Piazuelo M, Kuipers E J, *et al.* AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: Expert review [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(4): 1325-1332.e7.
- [20] Zhou P, Zheng Z H, Wan T, *et al.* Yiqi Jiedu Huayu Decoction inhibits precancerous lesions of chronic atrophic gastritis by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2024, 16(7): 3158-3168.
- [21] 朱燕, 黄小兵, 崔德利. 中药穴位贴敷配合枸橼酸莫沙必利片对胃癌根治术后化疗患者胃肠蠕动功能、并发症及睡眠质量的影响 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2023, 10(10): 2276-2279.
- [22] 陈美先, 尚文龙. 荜铃胃痛颗粒联合雷贝拉唑钠肠溶胶囊治疗慢性胃炎的效果观察 [J]. 大医生, 2024, 9(15): 92-94.
- [23] Jia J H, Zhao H J, Li F F, *et al.* Research on drug treatment and the novel signaling pathway of chronic atrophic gastritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 176: 116912.
- [24] 朱佳敏, 武艺, 赵琳静, 等. 猴头菇多糖结构及调节肠道菌群作用研究进展 [J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(14): 311-320.
- [25] 马强, 杨焱, 张忠, 等. 猴头菌多糖的研究和开发应用进展 [J]. 食用菌学报, 2021, 28(6): 199-216.
- [26] 李梅春. 谓葆治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(9): 86.
- [27] Suhre K, Shin S Y, Petersen A K, *et al.* Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research [J]. *Nature*, 2011, 477(7362): 54-60.
- [28] Wishart D S. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(7): 473-484.
- [29] Liu Y T, Cai C C, Qin X M. Regulation of gut microbiota of *Astragali Radix* in treating for chronic atrophic gastritis rats based on metabolomics coupled with 16S rRNA gene sequencing [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110063.
- [30] Xu J J, Zheng X J, Cheng K K, *et al.* NMR-based metabolomics reveals alterations of electro-acupuncture stimulations on chronic atrophic gastritis rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45580.
- [31] Weck M N, Gao L, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis: Associations according to severity of disease [J]. *Epidemiology*, 2009, 20(4): 569-574.
- [32] Stewart O A, Wu F, Chen Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(5): 1220-1230.
- [33] Zhang R N, Qin X M, Liu Y T. Exploration of the intestinal flora to reveal the important contribution of *Radix*

- Astragali* to Huangqi Jianzhong Tang in treating chronic atrophic gastritis rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 242: 116067.
- [34] 靳志东. 仿野生和平裁黄芪配伍的黄芪建中汤治疗慢性萎缩性胃炎的“代谢-肠道菌群”研究 [D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [35] 化学药地标升国际专项工作小组. 化学药品地方标准上升国家标准 (第一批) 品种名单 [J]. 中国药品标准, 2002, 3(5): 16-18.
- [36] 孙野, 杨乐, 王文凯, 等. 基于方证代谢组学的三妙丸干预湿热下注型痛风病的药效物质基础研究 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2709-2724.
- [37] Wee J L K, Chionh Y T, Ng G Z, *et al.* Protease-activated receptor-1 down-regulates the murine inflammatory and humoral response to *Helicobacter pylori* [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 573-582.
- [38] Rieder G, Merchant J L, Haas R. *Helicobacter pylori* cag-type IV secretion system facilitates corpus colonization to induce precancerous conditions in Mongolian gerbils [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(5): 1229-1242.
- [39] 彭敦煌, 尤德源, 洪才发, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸对大鼠慢性萎缩性胃炎的保护作用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(2): 234-238.
- [40] 李有连, 张秉丽, 霍成英, 等. 吴茱萸碱对酒精性胃溃疡大鼠胃黏膜上皮细胞的保护作用 [J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(2): 184-189.
- [41] Vona R, Pallotta L, Cappelletti M, *et al.* The impact of oxidative stress in human pathology: Focus on gastrointestinal disorders [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(2): 201.
- [42] 马林, 章小梅, 黄德裕. 穴位埋线对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜形态及血清 SOD、MDA 含量的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(5): 910-914.
- [43] Xu H, Ruan L Y, Chen C, *et al.* Therapeutic assessment of fractions of *Gastrodiae Rhizoma* on chronic atrophic gastritis by ^1H NMR-based metabolomics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 254: 112403.
- [44] Wang R X, Zhao Y D, Zhou L, *et al.* Costunolide ameliorates MNNG-induced chronic atrophic gastritis through inhibiting oxidative stress and DNA damage via activation of Nrf2 [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155581.
- [45] 刘亚, 徐文倩, 郭敏. 能量代谢重编程在慢性萎缩性胃炎“炎-癌”转化中作用机制的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(8): 1567-1572.
- [46] Fu Y H, Si Z H, Li P M, *et al.* Acute psychoactive and toxic effects of *D. metel* on mice explained by ^1H NMR based metabolomics approach [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(4): 1295-1309.
- [47] 王阳, 王萍, 李中玉, 等. 基于“脾藏营”理论探析胃癌前病变与能量代谢障碍的关系 [J]. 北京中医药, 2024, 43(1): 62-65.
- [48] Xu W Q, Qin X M, Liu Y T. Network pharmacology research of *Astragali Radix* in treating chronic atrophic gastritis rats based on mitochondrial metabonomics [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2020, 1145: 122109.
- [49] Xu J J, Cheng K K, Yang Z B, *et al.* ^1H NMR metabolic profiling of biofluids from rats with gastric mucosal lesion and electroacupuncture treatment [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 801691.
- [50] Seybolt S E J. Is it time to reassess alpha lipoic acid and niacinamide therapy in schizophrenia? [J]. *Med Hypotheses*, 2010, 75(6): 572-575.
- [51] Liu W, Pan H F, Yang L J, *et al.* *Panax ginseng* C.A. Meyer (Rg₃) ameliorates gastric precancerous lesions in Atp4a^{-/-} mice via inhibition of glycolysis through PI3K/AKT/miRNA-21 pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2672648.
- [52] Duan Y Q, Cheng W D, Cheng Y X, *et al.* Variations of energy metabolism and adenosine triphosphatase activity in gastric mucosa in chronic atrophic gastritis rats with *Qi* deficiency and blood stasis syndrome and effect of Zhiweifangbian Capsule [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(4): 500-504.
- [53] Zeng J H, Yan R, Pan H F, *et al.* Weipixiao attenuate early angiogenesis in rats with gastric precancerous lesions [J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2018, 18(1): 250.
- [54] Wang D Z, Mann J R, Dubois R N. The role of prostaglandins and other eicosanoids in the gastrointestinal tract [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(5): 1445-1461.
- [55] Rukoyatkina N, Shpakova V, Panteleev M, *et al.* Multifaceted effects of arachidonic acid and interaction with cyclic nucleotides in human platelets [J]. *Thromb Res*, 2018, 171: 22-30.
- [56] Hoxha M. A systematic review on the role of eicosanoid pathways in rheumatoid arthritis [J]. *Adv Med Sci*, 2018, 63(1): 22-29.
- [57] Zhou P P, Hao X Y, Liu Y, *et al.* Determination of the protective effects of Hua-Zhuo-Jie-Du in chronic atrophic gastritis by regulating intestinal microbiota and metabolites: Combination of liquid chromatograph mass spectrometer metabolic profiling and 16S rRNA gene sequencing [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 37.
- [58] Chen C, Fu Y H, Li M H, *et al.* Nuclear magnetic resonance-based metabolomics approach to evaluate preventive and therapeutic effects of *Gastrodia elata*

- Blume on chronic atrophic gastritis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 164: 231-240.
- [59] Shimizu T, Lee T, Shoji H, et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in children before and after therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Acta Paediatr*, 2003, 92(9): 1026-1028.
- [60] De Luca A, Iaquinto G. *Helicobacter pylori* and gastric diseases: A dangerous association [J]. *Cancer Lett*, 2004, 213(1): 1-10.
- [61] Sheng Y, Abreu I A, Cabelli D E, et al. Superoxide dismutases and superoxide reductases [J]. *Chem Rev*, 2014, 114(7): 3854-3918.
- [62] Han Y J, Huang J L, Zhao C F, et al. *Hericium erinaceus* polysaccharide improves the microstructure, immune function, proliferation and reduces apoptosis of thymus and spleen tissue cells of immunosuppressed mice [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2023, 87(3): 279-289.
- [63] Zhang M M, Zhang H, Li H X, et al. Antioxidant mechanism of betaine without free radical scavenging ability [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(42): 7921-7930.
- [64] Cui J J, Liu Y T, Hu Y H, et al. NMR-based metabonomics and correlation analysis reveal potential biomarkers associated with chronic atrophic gastritis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 132: 77-86.
- [65] Alsan Cetin I, Atasoy B M, Cilaker S, et al. A diet containing beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, L-glutamine and L-arginine ameliorates chemoradiation-induced gastrointestinal injury in rats [J]. *Radiat Res*, 2015, 184(4): 411-421.
- [66] Xie S B, Jiang S J, Zhang H, et al. Prediction of sublingual immunotherapy efficacy in allergic rhinitis by serum metabolomics analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107211.
- [67] Chen M, Li Y, Li L, et al. Qi-Zhi-Wei-Tong Granules alleviates chronic non-atrophic gastritis in mice by altering the gut microbiota and bile acid metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117304.
- [68] Zhao C, Sun C, Yuan J, et al. *Hericium caput-medusae* (Bull.: Fr.) Pers. fermentation concentrate polysaccharides improves intestinal bacteria by activating chloride channels and mucus secretion [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115721.
- [69] Huang W Y, Yau Y, Zhu J R, et al. Effect of electroacupuncture at Zusanli (ST36) on intestinal microbiota in rats with chronic atrophic gastritis [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 824739.
- [70] 张家豪, 吕冰洁, 程翔. 肠道菌群通过调节免疫细胞参与肠外疾病的研究进展 [J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(1): 100-106.
- [71] 张舒睿, 冯晗, 丁雪, 等. 六味地黄方通过调节肠道菌群和胆汁酸代谢改善绝经后 APOE^{-/-}小鼠的胆固醇代谢异常 [J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(8): 728-737.
- [72] Chen X H, Fu Y, Wang L L, et al. *Bifidobacterium longum* and VSL#3[®] amelioration of TNBS-induced colitis associated with reduced HMGB1 and epithelial barrier impairment [J]. *Dev Comp Immunol*, 2019, 92: 77-86.
- [73] Alard J, Peucelle V, Boutillier D, et al. New probiotic strains for inflammatory bowel disease management identified by combining *in vitro* and *in vivo* approaches [J]. *Benef Microbes*, 2018, 9(2): 317-331.
- [74] Kim D H, Kim S, Lee J H, et al. *Lactobacillus acidophilus* suppresses intestinal inflammation by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(1): 178-185.
- [75] 刘林, 王萍, 吉海杰, 等. 中药复方 SQQT 对胃黏膜解痉多肽表达化生细胞干预作用及其系统生物学机制解析 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2024, 32(5): 392-400.
- [76] Theisen J, Yee N. The molecular basis for selenate reduction in *Citrobacter freundii* [J]. *Geomicrobiol J*, 2014, 31(10): 875-883.
- [77] Osbelt L, Thiemann S, Smit N, et al. Variations in microbiota composition of laboratory mice influence *Citrobacter rodentium* infection via variable short-chain fatty acid production [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(3): e1008448.
- [78] Chen M Y, Yuan L X, Chen B X, et al. SLC29A1 and SLC29A2 are human nicotinamide cell membrane transporters [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1181.
- [79] Li B T, Meng X F, Liu W F. An overview of engineering microbial production of nicotinamide mononucleotide [J]. *J Biotechnol*, 2024, 396: 80-88.
- [80] Wilson B A, Ho M. *Pasteurella multocida*: From zoonosis to cellular microbiology [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26(3): 631-655.

[责任编辑 李亚楠]