

雷公藤红素的肝肾毒性分析及其对高脂饮食小鼠肠道菌群的调节作用

吕英杰¹, 王帅珂¹, 吴苹¹, 李晓静¹, 韩军², 郭尚敬³, 陈芳¹

(1. 聊城大学药学院, 山东聊城 252059) (2. 聊城大学生物制药研究院, 山东聊城 252059)

(3. 聊城大学农学院, 山东聊城 252059)

摘要: 研究高脂饮食和雷公藤红素处理对小鼠肠道菌群及肝肾毒性的影响。用普通鼠粮和高脂鼠粮喂养小鼠, 雷公藤红素高、中、低剂量组干预。高通量测序分析小鼠的肠道菌群, 检测血清中谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 活性及肌酐 (Cr)、血尿素氮 (Bun) 含量。研究表明高脂饮食和雷公藤红素处理显著影响了小鼠肠道菌群构成, 高脂饮食会显著降低小鼠肠道菌群的丰度和多样性, 雷公藤红素处理可提高高脂饮食小鼠的肠道菌群的丰度和多样性, 并且富集 *Ruminiclostridium* 和 *Anaerotruncus* 属菌, 与对照组相比低、中、高剂量组 *Ruminiclostridium* 菌和 *Anaerotruncus* 菌含量分别增加 51.26%、-44.62%、69.98% 和 62.45%、28.73%、17.86%。在 100 $\mu\text{g/kg}$ ~400 $\mu\text{g/kg}$ 的雷公藤红素处理剂量下, AST、ALT 活力值及 Cr、Bun 含量没有显著变化。说明高脂饮食和雷公藤红素处理显著影响了小鼠的肠道菌群结构, 并且雷公藤红素在 100 $\mu\text{g/kg}$ ~400 $\mu\text{g/kg}$ 的处理剂量下未见显著毒性。

关键词: 高脂饮食; 雷公藤红素; 肠道菌群; 肝肾毒性

文章编号: 1673-9078(2020)05-35-41

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.5.006

Liver and Kidney Toxicity of Celastrol and Its Regulating Action of Gut Microbiota on a High-fat Diet Mice

LYU Ying-jie¹, WANG Shuai-ke¹, WU Ping¹, LI Xiao-jing¹, HAN Jun², GUO Shang-jing³, CHEN Fang¹

(1.College of Pharmacy, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

(2.Biopharmaceutical Research Institute, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

(3.College of Agricultural, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract: The effects of a high-fat diet and celastrol treatment on gut microbiota and liver and kidney toxicity in mice were examined. Mice were fed a normal or high-fat rat diet, with a celastrol treatment at high, medium and low doses. High-throughput sequencing was used to analyze the intestinal flora of mice, and the activities of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), and the contents of creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (Bun) were measured. Studies have shown that a high-fat diet and celastrol treatment significantly affect the composition of gut microbiota in mice. The high-fat diet reduced significantly the abundance and diversity of gut microbiota in mice. The celastrol treatment increased the abundance and diversity of gut microbiota in the mice fed the high-fat diet, while enriching the bacteria of the genus *Ruminiclostridium* and *Anaerotruncus*. Compared to the control group, the contents of *Ruminiclostridium* and *Anaerotruncus* in the low-, medium- and high-dose groups increased by 51.26%, -44.62% and 129.98%, and 62.45%, 28.73% and 17.86%, respectively. The treatment with celastrol at 100~400 $\mu\text{g/kg}$ led to insignificant changes in the AST and ALT activities, and Cr and Bun contents. These results showed that the high-fat diet and celastrol treatment affected significantly the gut microbial structure of mice, and celastrol

引文格式:

吕英杰,王帅珂,吴苹,等.雷公藤红素的肝肾毒性分析及其对高脂饮食小鼠肠道菌群的调节作用[J].现代食品科技,2020,36(5):35-41

LYU Ying-jie, WANG Shuai-ke, WU Ping, et al. Liver and kidney toxicity of celastrol and its regulating action of gut microbiota on a high-fat diet mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2020, 36(5): 35-41

投稿日期: 2019-11-14

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31401799); 山东省抗体制药协同创新中心开放课题 (CIC-AD1816); 泰山学者工程专项资金

作者简介: 吕英杰 (1996-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 微生物与生化药学

通讯作者: 陈芳 (1980-) 女, 博士, 副教授, 研究方向: 微生物与生化药学

exhibited insignificant toxicity at the treatment dose of 100–400 $\mu\text{g/kg}$.

Key words: high-fat diet; celastrol; gut microbiota; liver and kidney toxicity

雷公藤, 别名断肠草、山砒霜等, 味苦, 性凉, 大毒; 归肝、肾经。雷公藤红素是中药材雷公藤的一种纯化提取物, 具有重要的药理作用, 已被加工开发成为具有抗氧化、抗炎、抗血管生成和抗癌作用的潜在药理制剂^[1-7]。雷公藤红素是一种五环三萜化合物, 属于甲基萜族。雷公藤红素可以用于治疗自身免疫性疾病、哮喘、慢性炎症和神经退行性疾病, 雷公藤红素也被证明对小鼠的肥胖有过高的调节作用^[8-11]。艾春青等研究表明^[12]硫酸多糖(AGSP)抑制了高糖饮食小鼠的体重增加, 改善了机体组成, 这些作用与肠道菌群的改善有关, 可以通过降低细菌门/拟杆菌门的比例和肠道菌群的整体结构变化来说明。中药活性成分和饮食会影响宿主的生理和健康, 同时改变宿主肠道微生物群落组成, 越来越多的证据表明, 肠道微生物群与宿主的身体健康密切相关^[13,14]。

随着技术的进步, 特别是下一代测序技术的发展, 加深了对肠道微生物群动态及其对宿主健康影响的理解。随着研究的不断深入, 逐渐发现, 肠道菌群不仅在消化过程发挥作用, 还与人体健康有着极为密切的联系。肠道菌群不仅参与宿主的消化、吸收、代谢、营养和免疫等生理过程, 且与机体形成相互协调与相互制约的动态平衡。肠道菌群的平衡对人体健康尤为重要, 与胃肠道疾病、肥胖、糖尿病、心血管疾病等的发生发展有着密切联系^[15]。肠道微生物群的组成是高度动态和区域依赖性的^[16]。现有的文献主要报道了雷公藤红素的抗癌作用, 其次是雷公藤红素对肥胖的调节作用, 少见雷公藤红素对小鼠肠道菌群的影响。因此, 本研究主要分析雷公藤红素对小鼠肠道菌群的影响, 及雷公藤红素对小鼠的肝肾毒性, 为进一步揭示雷公藤红素对肥胖的调节和抗癌等作用机制提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物、饲料和主要试剂

健康雌性 KM 小鼠 210 只, 济南朋悦实验动物繁育公司(SPF, 4 周龄, 许可证号: SCXK(鲁)20190003), 体重 (20 $\pm$ 2 g)。高脂饲料, 北京华阜康生物科技股份有限公司; 小鼠维持鼠粮, 济南朋悦实验动物繁育公司; 肌酐(Cr)试剂盒、血尿素氮(Bun)试剂盒、谷丙转氨酶(ALT)试剂盒、谷草转氨酶(AST)试剂盒, 南京建成生物工程研究所; 雷公藤红素, 成都普利斯生物

科技有限公司; 粪便 DNA 提取试剂盒, 天根生化科技(北京)有限公司。

1.2 动物分组和处理

所有小鼠经基础饲料适应性喂养 5 d 后, 采集每只小鼠的粪便样品, 记为“零时刻”, 将小鼠随机分为两组, 其中一组喂食高脂肪食物(HFD) (HFD 组: n=105), 另一组喂食普通鼠粮 (LFD 组: n=105)。对以上两组小鼠按照下列要求进行处理: 再将每组小鼠分为五组: 对照组: n=35; 腹腔注射雷公藤红素 100 $\mu\text{g/kg}$: n=35; 腹腔注射雷公藤红素 200 $\mu\text{g/kg}$: n=35; 腹腔注射雷公藤红素 400 $\mu\text{g/kg}$: n=35; 腹腔注射 DMSO: n=35 (表 1)。每两天对小鼠进行腹腔注射一次, 注射 8 次。处理时间持续 16 d, 处理后的第 20~24 d 为小鼠的恢复时间。整个处理过程每 4 d 对 3 只小鼠进行眼球取血进行生化指标测量, 第 8、16、24 d 收集小鼠的粪便分别标记为 A、B、C。

表 1 实验处理与分组

Table 1 Experimental treatment and grouping

分组	处理方法	分组	处理方法
1	LFD	6	HFD
2	LFD+100 $\mu\text{g/kg}$	7	HFD+100 $\mu\text{g/kg}$
3	LFD+200 $\mu\text{g/kg}$	8	HFD+200 $\mu\text{g/kg}$
4	LFD+400 $\mu\text{g/kg}$	9	HFD+400 $\mu\text{g/kg}$
5	LFD+PBS	10	HFD+PBS

1.3 DNA 提取、扩增和测序

使用天根粪便基因组试剂盒从粪便中提取基因组 DNA。使用琼脂糖凝胶电泳鉴定 DNA 的浓度。测序委托微生物科技(上海)有限公司完成。

1.4 血液的处理及成分分析

经眼球取血的小鼠血液室温下凝固 2 h, 3000 r/min 离心 10 min, 取上清, 用 Cr 试剂盒、Bun 试剂盒、ALT 试剂盒、AST 试剂盒测量小鼠血液中 ALT、AST 活力值及 Cr、Bun 含量, 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.5 数据处理

应用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, 各时间段组间比较采用单因素方差分析。 $p<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 小鼠肠道菌群的 α 多样性分析

α 多样性包括 chao 指数、ace 指数, shannon 指数以及 simpson 指数等。chao 指数和 ACE 指数反映样品

中群落的丰富度, shannon 指数以及 simpson 指数反映群落的多样性。前三个指数越大, 最后一个指数越小, 说明样品中的物种越丰富。如图 1 所示, 1~5 组样品的微生物群落多样性和丰富度均显著高于 6~10 组, 说明高脂饮食会显著降低小鼠肠道内的菌群多样性和丰富度。

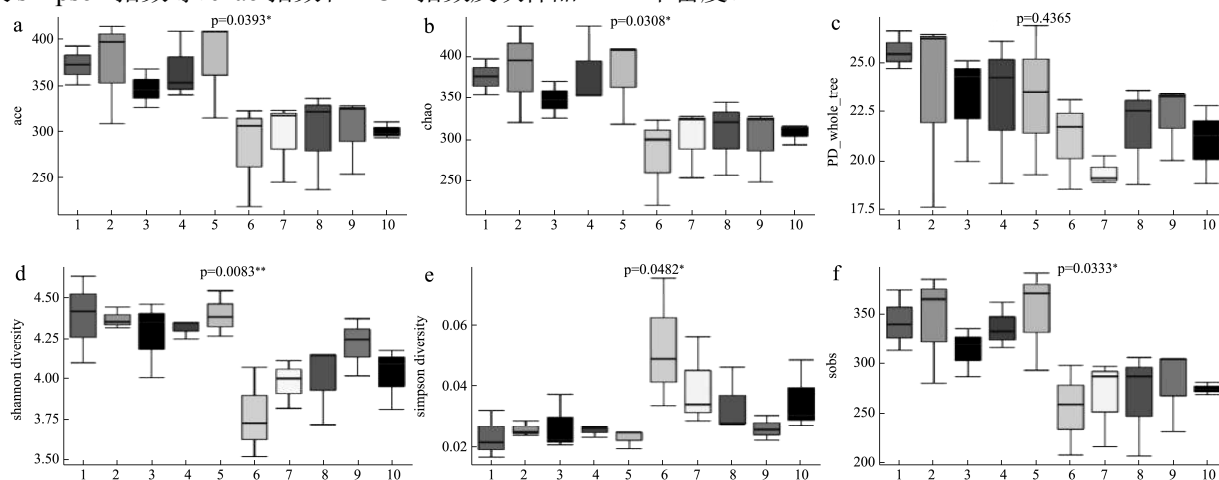


图 1 α 多样性箱线图 (按 1-10 分组)

Fig.1 Boxplot of alpha diversity (grouped by 1-10)

在 1~5 组普通饮食处理中, 第 3、4 组经 200 $\mu\text{g/kg}$ 和 400 $\mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素处理的小鼠肠道菌群多样性和丰富度均显著低于第 1、2、5 组处理, 说明在普通饮食条件下雷公藤红素处理会显著降低小鼠肠道菌群多样性和丰富度。

第 6~10 组高脂饮食处理中, 第 7、8、9 组分别经 100 $\mu\text{g/kg}$ 、200 $\mu\text{g/kg}$ 和 400 $\mu\text{g/kg}$ 处理的小鼠肠道菌群多样性和丰富度显著高于第 6、10 组处理, 因此高脂饮食条件下雷公藤红素处理会显著提高小鼠肠道菌群多样性和丰富度。

普通饮食条件下雷公藤红素降低小鼠肠道菌群多样性和丰富度可能与其毒性有关, 在高脂饮食条件下雷公藤对肠道菌群的富集作用或与其减肥作用相关, 且在两种条件下, 雷公藤红素降低和提高的菌群种属有明显的区别, 可见其作用机理的不同, 进一步对其作用的探讨将在随后的实验中开展。

陈宇峰等^[17]用竹须多糖(BSP)处理高脂鼠粮小鼠 8 周后, 发现 BSP 不仅改善了肠道菌群的丰富度和多样性, 而且调节了肠道菌群的组成。分析上述结果, 可以发现雷公藤红素同样可以改善肠道菌群的多样性和丰富度, 改善小鼠的肠道内环境。

2.2 小鼠肠道菌群的 β 多样性分析

非度量多维尺度法 (NMDS) 是一种将多维空间的研究对象简化到低维空间进行定位、分析和归类,

同时又保留对象间原始关系的数据分析方法。不同样品间的差异程度, 是通过点与点间的距离体现的。图 2 所示, 样品分为 2 个部分, 1~5 组普通鼠粮处理与 6~10 组高脂鼠粮处理结果分为明显的两部分, 表明 1~5 组普通鼠粮处理与 6~10 组高脂鼠粮处理小鼠肠道菌群组成差异较大, 说明高脂饮食处理对小鼠的肠道菌群组成产生明显的影响。

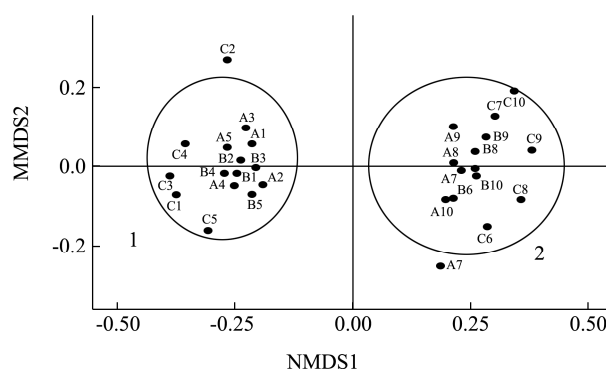


图 2 NMDS 分析图

Fig.2 NMDS analysis diagram

PCoA 是一种研究数据相似性或差异性的可视化方法, 通过 PCoA 可以观察个体或群体间的差异。如图 3 所示, 图中的所有样品可聚为 4 类, 第 1、3 类与 2、4 类相比较, 表明 1~5 组普通鼠粮处理与 6~10 组高脂鼠粮处理小鼠肠道菌群组成有显著差异。其中第 1 和 3 类、第 2 和 4 类相比, 说明恢复期 C 组与处理期 A 和 B 组相比小鼠肠道菌群组成存在显著差异。

潘虹等通过 PcoA 分析与聚类分析发现高脂饮食处理的大鼠与普通鼠粮处理的大鼠肠道菌群存在显著差别^[18]。但并未分析菌群的 α 多样性及物种分布的情况。

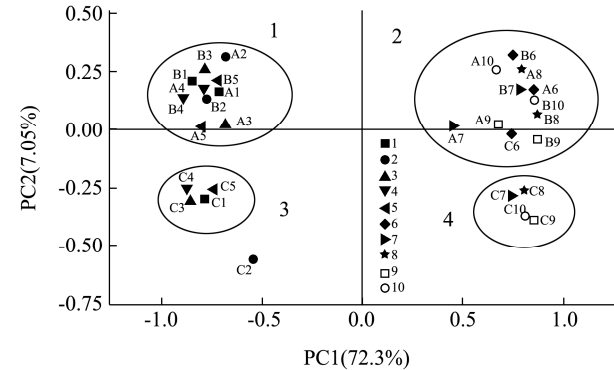


图 3 PcoA 分析图

Fig.3 PcoA analysis diagram

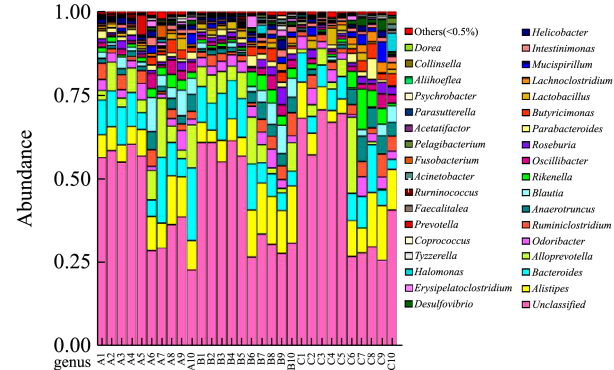


图 4 属水平物种分布柱状图

Fig.4 Histogram of horizontal species of genus

群落结构组成柱状图可以得知一个或多个样品在各分类水平上的分类学对比情况。如图 4 显示，1~5

组普通鼠粮处理中 *Alistipes* 属菌所占比例低于 6~10 组高脂饮食处理，说明高脂饮食在一定程度上富集了 *Alistipes* 属菌。经雷公藤红素处理的 2、3、4、7、8、9 组中 *Bacteroides* 属菌和 *Alloprevotella* 属菌的含量减少，2、3、4 组 *Bacteroides* 属菌含量分别减少 43.24%、25.11%、26.65%，7、8、9 组 *Alloprevotella* 属菌含量分别减少 99.98%、96.01%、98.34%。说明雷公藤红素会对 *Bacteroides* 属菌和 *Alloprevotella* 属菌产生一定的抑制作用。在经雷公藤红素处理的 7、8、9 组中 *Ruminiclostridium* 属菌和 *Anaerotruncus* 属菌含量增多，分别增加 51.26%、-44.62%、69.98%和 62.45%、28.73%、17.86%。表明雷公藤红素会富集 *Ruminiclostridium* 属菌和 *Anaerotruncus* 属菌。

郑淑娟等^[19]小鼠给予 100 mg/kg 原花青素 12 周。结果表明，食用原花青素能显著改善肥胖及其相关危险因素此外，16s rRNA 基因测序证明原花青素明显增加肠道微生物 β 多样性和拟杆菌数量但减少壁厚菌门和拟杆菌门的比例。通过分析普通饮食和高脂饮食条件下雷公藤红素对小鼠肠道菌群的变化，发现高脂饮食会显著降低小鼠肠道菌群的丰富度和多样性，而雷公藤红素处理可显著提高高脂饮食小鼠的肠道菌群丰富度和多样性。

2.3 血液生化指标分析

临床试验中肝功能参数 ALT、AST 和肾功能参数 BUN、Cr，主要评价试验药物对肝肾的损害。

表 2 ALT 活力值 (U/L)

Table 2 ALT activity value (U/L)

组别	处理时间/d						
	0	4	8	12	16	20	24
1	40.17±1.38	42.20±2.84	41.05±1.77	41.62±0.86	44.28±0.89	40.52±2.29	42.37±2.59
2	39.49±1.93	39.22±2.10	39.88±1.65	41.57±0.98	39.30±0.48*	38.92±1.90	39.81±2.31
3	41.02±1.70	41.28±1.17	42.70±1.71	41.88±0.57	41.37±1.31	42.64±1.47	41.27±1.94
4	41.88±1.47	42.21±0.56	40.76±2.55	39.75±1.75	40.50±1.51	40.83±1.83	42.20±1.86
5	38.60±1.19	37.93±2.33	39.69±2.55	38.51±1.31	38.37±2.91**	37.56±1.21	39.41±1.15
6	39.64±2.25	37.93±2.44	40.00±2.64	38.40±1.56	38.73±2.74**	41.09±0.98	40.91±1.77
7	39.75±2.34	40.71±1.76	39.45±0.51	41.42±1.67	40.22±1.74*	39.08±0.31	40.32±0.02
8	43.18±2.38	40.59±3.33	39.88±0.88	40.85±2.43	39.21±1.67*	43.58±1.16	40.65±1.87
9	42.54±1.19	38.50±2.94	41.46±3.72	42.93±1.45	39.81±1.52*	39.87±1.94	39.15±2.54
10	38.72±3.02	39.47±3.44	40.52±1.60*	37.47±4.20	38.26±2.82**	36.04±2.11*	41.25±0.96

注：* $p<0.05$ ，** $p<0.01$ ，下表同。

表 2ALT 活力结果显示，在处理第 16 d 时，2、5、6、7、8、9、10 与第 1 组相比有差异，其中 2、7、8、9 组与第 1 组相比有显著性差异 ($p<0.05$)，5、6、10

组与第 1 组相比有极显著差异 ($p<0.01$)。在处理 16 d 时高脂饮食及雷公藤红素处理的第 7、8、9 组与对照组第一组相比较有显著差异，说明雷公藤红素在此时

对 ALT 酶活力有一定的影响。其余组别相比没有明显的差异。

表 3 AST 活力值 (U/L)

Table 3 AST activity value (U/L)

组别	处理时间/d						
	0	4	8	12	16	20	24
1	117.56±3.88	110.29±4.79	109.11±9.36	117.04±7.55	113.51±6.71	108.20±7.29	114.98±9.24
2	112.99±3.26	114.37±6.93	109.54±1.90	115.29±7.79	107.35±10.84	104.83±5.74	106.90±12.49
3	113.73±9.51	120.37±4.61	112.80±9.90	118.08±8.49	106.61±4.01	113.00±5.31	114.42±5.65
4	122.51±5.88	109.70±13.83	107.47±11.98	119.41±4.15	104.88±12.43	105.73±15.76	108.46±12.07
5	105.44±9.62	113.92±11.03	116.12±15.77	102.95±10.72	130.32±4.46	100.30±5.84	115.84±16.04
6	115.37±14.66	124.10±4.63	116.93±8.21	112.78±11.07	120.04±10.45	119.66±8.72	113.28±13.66
7	115.23±1.78	91.88±4.33	102.06±8.02	106.34±3.15	100.06±9.30	100.91±5.75	102.41±7.86
8	101.44±11.21	123.63±9.03	125.44±9.73	112.85±19.56	103.94±16.20	124.02±12.05	115.32±15.47
9	120.06±17.74	114.55±18.93	107.61±8.96	107.56±10.13	134.60±6.95*	108.34±7.12	116.01±17.30
10	107.64±9.66	122.34±7.79	119.50±22.85	98.99±12.63	94.36±5.51	118.08±13.68	110.53±13.56

表 3AST 活力结果显示, 在处理第 16 d 时, 第 9 组和第 1 组相比有显著性差异 ($p<0.05$), 在处理第 16 d 时, 高脂饮食条件下 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 处理与对照组相比较有差异, 说明此时雷公藤红素对 AST 活力有一定的影响。其余组别相比没有明显的差异。S. Takami 等

研究与雷公藤红素同为蛋白酶体抑制剂的绿茶多酚发现, 雄性小鼠在 180、764、3525 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 雌性小鼠在 189、820、3542 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的剂量下具有弱的肝毒性^[20]。在本实验的剂量下, 未见雷公藤红素表现出明显的肝毒性。

表 4 Bun 含量/ ($\mu\text{mol}/\text{L}$)

Table 4 Bun content/ ($\mu\text{mol}/\text{L}$)

组别	处理时间/d						
	0	4	8	12	16	20	24
1	7.68±1.09	8.24±0.46	7.14±0.66	6.75±1.47	6.17±0.75	7.93±1.54	7.00±1.12
2	6.28±0.76	6.79±1.47	6.23±0.87	7.89±1.78	9.43±1.69*	7.13±1.02	7.28±0.60
3	6.98±0.61	5.85±0.89*	7.49±1.37	6.21±1.58	7.90±0.74	6.72±1.83	7.09±1.91
4	8.53±0.88	8.22±0.72	9.58±1.14	6.55±1.01	7.33±2.37	6.40±1.20	9.59±0.77
5	9.25±0.95	7.32±1.34	7.27±1.65	8.66±1.20	7.69±2.03	8.14±0.70	8.91±0.89
6	7.09±0.17	5.54±0.46*	7.69±1.66	7.35±2.19	6.11±1.16	7.89±0.98	9.63±0.70
7	8.06±1.86	5.23±0.83**	7.28±0.85	7.32±0.94	9.15±1.20	9.49±0.96	7.39±1.92
8	9.00±1.37	8.01±0.93	8.30±0.67	7.81±2.00	9.76±2.61*	8.93±1.02	9.51±2.40
9	7.19±0.28	8.48±1.43	8.97±1.79	8.74±0.70	9.30±0.93	9.62±0.72	7.36±1.01
10	6.95±0.45	8.64±1.31	6.88±1.57	7.17±1.53	10.21±0.28*	8.70±1.47	8.77±2.24

表 4 Bun 含量结果显示, 在处理第 4 d 时, 3、6、7 组和第 1 组相比有差异, 在处理第 16 d 时, 2、8、10 组和第 1 组相比有差异。其中在处理第 4 d 时, 3、6 组和第 1 组相比有显著性差异 ($p<0.05$), 第 7 组与第 1 组相比有极显著差异 ($p<0.01$)。在处理第 16 d 时, 2、8、10 组和第 1 组相比有显著性差异 ($p<0.05$)。其余组别相比没有明显的差异。

表 5Cr 含量结果显示, 在未处理时, 4、5、6、7、8 组和第 1 组相比有差异, 在处理第 8 d 时, 第 8 组和第 1 组相比有差异, 在处理第 16 d 时, 2、9 组和第 1 组相比有差异。其中在未处理时, 5、6、7 组和第 1

组相比有显著性差异 ($p<0.05$), 4、8 组与第 1 组相比有极显著差异 ($p<0.01$)。在处理第 8 d 时, 第 8 组和第 1 组相比有显著性差异 ($p<0.05$), 在处理第 16 d 时, 3、9 组和第 1 组相比有显著性差异 ($p<0.05$)。在处理第 16 d 时, 高脂饮食条件下 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 处理与对照组相比较有差异, 说明此时雷公藤红素对 Cr 的活力值有一定的影响。其余组别相比没有显著差异。S. Takami 等研究与雷公藤红素同为蛋白酶体抑制剂的绿茶多酚发现, 雄性小鼠在 180、764、3525 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 雌性小鼠在 189、820、3542 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的剂量下未表现出肾毒性^[20]。在本实验的剂量下, 未见

雷公藤红素表现出明显的肾毒性。

表 5 Cr 含量/ ($\mu\text{mol/L}$)

Table 5 Cr content/ ($\mu\text{mol/L}$)

组别	处理时间/d						
	0	4	8	12	16	20	24
1	43.83±2.72	54.02±12.19	64.00±8.23	65.40±4.76	69.59±1.69	51.57±8.63	55.02±8.54
2	46.07±5.25	65.77±4.70	57.36±9.11	50.71±13.00	52.13±11.64	49.66±15.11	70.23±0.77
3	45.20±7.06	51.58±12.58	49.60±9.01	63.80±10.19	45.56±9.44*	69.13±1.67	57.53±8.49
4	63.39±1.98**	44.91±10.03	50.40±8.73	47.60±16.20	63.70±8.39	55.84±7.10	48.81±13.33
5	57.10±8.36*	52.76±13.80	57.62±5.44	47.57±6.32	50.08±3.81	47.83±14.47	57.24±8.72
6	56.12±1.99*	44.69±3.86	63.15±3.67	54.93±8.61	56.06±12.45	49.07±3.02	49.53±9.80
7	56.57±3.23*	58.49±11.17	55.43±14.09	56.39±1.75	58.14±11.81	60.93±2.09	59.71±10.59
8	59.25±5.89**	61.11±7.49	41.95±7.13*	55.66±12.56	63.94±9.56	56.91±3.68	54.49±6.90
9	51.33±5.79	51.46±10.64	61.69±7.53	47.56±16.85	47.14±14.52*	51.67±8.19	60.29±9.33
10	43.89±5.27	53.07±9.09	56.89±1.61	54.87±12.95	58.28±11.02	50.99±10.15	48.55±10.06

通过四种与肝肾代谢相关指标变化的综合分析, 本实验经 16 d 给药处理研究发现, 结果与王慧研究发现对大鼠在 470 $\mu\text{g/kg}$ 剂量下灌胃三个月未见有害作用^[21]结果相一致。

3 结论

近年来对微生物菌群的广泛研究表明, 饮食、药物和益生菌等均可干预调节生物体内微生物群落的组成和功能^[22-28]。研究发现雷公藤红素具有改善肠道菌群的作用, 同时可以提高高脂饮食小鼠肠道菌群丰富度和多样性, 并且在实验剂量下未发现毒性作用。但雷公藤红素能否通过改变肠道菌群组成进一步改善高脂饮食引起的肥胖, 还需进一步通过特异菌群分离和菌群移植进行研究。

参考文献

- [1] Sharma A K, Punia S, Tuli H S, et al. Ursolic acid and oleanolic acid: Pentacyclic terpenoids with promising anti-inflammatory activities [J]. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery, 2016, 10(1): 21-33
- [2] Kashyap D, Sharma A, Tuli HS, et al. Kaempferol-A dietary anticancer molecule with multiple mechanisms of action: Recent trends and advancements [J]. Journal of Functional Foods, 2017, 30: 203-219
- [3] Kashyap D, Kumar G, Sharma A, et al. Mechanistic insight into carnosol-mediated pharmacological effects: Recent trends and advancements [J]. Life Sciences, 2016, 169: 27-36
- [4] Kashyap D, Mittal S, Sak K, et al. Molecular mechanisms of action of quercetin in cancer: Recent advances [J]. Tumor Biology, 2016, 37(10): 12927-12939
- [5] Kumar G, Mittal S, Sak K, et al. Molecular mechanisms underlying chemo-preventive potential of curcumin: Current challenges and future perspectives [J]. Life Sciences, 2016, 148: 313-328
- [6] Kashyap D, Tuli H S, Sharma A K. Ursolic acid (UA): A metabolite with promising therapeutic potential [J]. Life Sciences, 2016, 146: 201-213
- [7] Kumar G, Tuli HS, Mittal S, et al. Isothiocyanates: A class of bioactive metabolites with chemo-preventive potential [J]. Tumor Biology, 2015, 36(6): 4005-4016
- [8] Li H, Zhang Y Y, Huang X Y, et al. Beneficial effect of tripteryrin on systemic lupus erythematosus induced by active chromatin in BALB/c mice [J]. European Journal of Pharmacology, 2005, 512(2-3): 231-237
- [9] Xu X. Observation on serum anti-double stranded DNA antibodies of tripteryrin in systemic lupus erythematosus of (NZBxW) F1 mice [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2003, 62(4): 377-377
- [10] Pinna G F, Fiorucci M, Reimund J M, et al. Celastrol inhibits pro-inflammatory cytokine secretion in Crohn's disease biopsies [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2004, 322(3): 778-786
- [11] Cleren C, Calingasan N Y, Chen J, et al. Celastrol protects against MPTP- and 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity [J]. Journal of neurochemistry, 2005, 94(4): 995-1004
- [12] Chunqing A, Mengmeng D, Na M, et al. Sulfated polysaccharides from pacific abalone reduce diet-induced obesity by modulating the gut microbiota [J]. Journal of Functional Foods, 2018, 47: 211-219

- [13] Bruce-Keller A J, Salbaum J M, Luo M, et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity [J]. *Biological Psychiatry*, 2015, 77(7): 607-615
- [14] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. *Nature (London)*, 2006, 444(7122): 1027-1031
- [15] K hrstr m C T, Pariente N, Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 47
- [16] Hamilton M K, Boudry G, Lemay D G, et al. Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent [J]. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2015, 308(10): G840-G851
- [17] Yufeng C, Lu J, Yunhong L, et al. Bamboo-shaving polysaccharide protects against high-diet induced obesity and modulates the gut microbiota of mice [J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 49: 20-31
- [18] 潘虹,王俏梅.高脂膳食所致大鼠高血糖及其与肠道菌群、代谢产物的相关性实验研究[J].*药物分析杂志*,2019,2: 280-285
PAN Hong, Wang Qiao-mei. Experimental study on hyperglycemia induced by high-fat diet in rats and its correlation with intestinal flora and metabolites [J]. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2019, 2: 280-285
- [19] Shujuan Z, Kunlun H, Changhui Z, et al. Procyanidin attenuates weight gain and modifies the gut microbiota in high fat diet induced obese mice [J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 49: 362-368
- [20] Takami S, Imai T, Hasumura M, et al. Evaluation of toxicity of green tea catechins with 90-day dietary administration to F344 rats [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46(6): 0-2229
- [21] 王慧.雷公藤红素的长期毒性研究[J].*中国民族民间医药*, 2017,6:39-45
WANG Hui. Long-term toxicity of celastrol [J]. *Chinese Folk Medicine*, 2017, 6: 39-45
- [22] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the gut microbiome [J]. *Nature*, 2014, 505: 559-563
- [23] 闫杨,刘月静,李晓静,等.生防芽孢杆菌对半夏根际土壤酶活性及产量的影响[J].*聊城大学学报(自然科学版)*,2018,31(3):102-108
YAN Yang, LIU Yue-jing, LI Xiao-jing, et al. Effects of bacillus biocontrol on enzyme activity and yield of rhizosphere soil of pinelliaternata [J]. *Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition)*, 2018, 31(3): 102-108
- [24] Cotillard A1, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness [J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 585-588
- [25] 王帅珂,吕英杰,张月鹏,等.蒲公英和鱼腥草粗多糖对小鼠 DSS 诱导性肠炎的功能恢复研究[J].*聊城大学学报(自然科学版)*,2020,33(1):79-84
WANG Shuai-ke, LYU Ying-jie, ZHANG Yue-peng, et al. Functional recovery of dandelion and herbacordata crude polysaccharide on DSS induced enteritis in mice [J]. *Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition)*, 2020, 33(1): 79-84
- [26] 刘月静,闫杨,王帅珂,等.鼠李糖乳杆菌肠溶性微胶囊的制备研究[J].*聊城大学学报(自然科学版)*,2019,32(4):37-43
LIU Yue-jing, YAN Yang, WANG Shua-ke, et al. Preparation of lactobacillus rhamnose enteric-soluble microcapsules [J]. *Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition)*, 2019, 32(4): 37-43
- [27] Ley R E, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes [J]. *Science*, 2008, 320: 1647-1651
- [28] Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans [J]. *Science*, 2011, 332(6032): 970-974

(上接第 137 页)

- [31] 胡芬,李小定,熊善柏,等.5 种淡水鱼肉的质构特性及与营养成分的相关性分析[J].*食品科学*,2011,32(11):69-73
HU Fen, LI Xiao-ding, XIONG Shan-bai, et al. Texture analysis of five freshwater fish meats and their correlation with nutrient compositions [J]. *Food Science*, 2011, 32(11): 69-73