

槲皮素对高脂饮食诱导肥胖小鼠肝脏脂肪变性的改善作用及对色氨酸代谢物的影响

郭晴君, 杨惠繁, 杨蕴妍, 李淑欢, 杨宜浩, 谢佳玉, 苏立杰*

(广州医科大学公共卫生学院, 广东广州 511436)

摘要: 探讨槲皮素干预对高脂饮食诱导肥胖小鼠肝脏脂肪变性的改善作用及对色氨酸代谢物的影响。该实验采用高脂饮食建立肥胖小鼠模型。将雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为对照组 (NC)、模型组 (HFD) 和槲皮素干预组 (HFD+Q), 每组 10 只。HFD+Q 组小鼠灌胃给予槲皮素 (50 mg/kg-BW), 持续 16 周。称量小鼠体质量和肝脏组织的质量; 组织切片和油红 O 染色检测肝脏脂肪沉积情况, ELISA 检测丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 水平; qPCR 检测炎症因子白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 以及脂质代谢相关基因脂肪酸合成酶 (FAS)、固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c) 和 ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 等基因的相对表达量; LC-MS 技术靶向分析血清中色氨酸代谢产物吲哚-3-乙酸 (IAA) 和吲哚-3-丙酸 (IPA) 的含量。槲皮素干预能显著减少肥胖小鼠的体质量增加 ($P<0.05$), 减少肝脏脂肪沉积, 降低炎症因子 TNF- α (62.96%)、IL-1 β (42.52%) 和 IL-6 (50.88%) mRNA 表达水平, 抑制 FAS (80.36%)、SREBP-1c (23.54%), 提高 ABCA1 (5.21 倍) 脂质代谢基因 mRNA 表达; 增加色氨酸代谢物 IAA (1.71 倍) 和 IPA (1.12 倍) 的含量。结论提示, 槲皮素可减少肝脏脂肪沉积, 减少肝脏炎症因子的表达, 改善高脂饮食诱导的肥胖小鼠肝脏脂肪变性, 同时增加血清中吲哚-3-乙酸、吲哚-3-丙酸等色氨酸代谢物含量。

关键词: 槲皮素; 肝脏脂肪变性; 色氨酸代谢物; 肠道菌群

文章编号: 1673-9078(2024)06-96-103

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.6.0628

Quercetin Ameliorates Hepatic Steatosis and Influences Tryptophan Metabolites in Obese Mice Induced by a High-fat Diet

GUO Qingjun, YANG Huifan, YANG Yunyan, LI Shuhuan, YANG Yihao, XIE Jiayu, SU Lijie*

(School of Public Health, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China)

Abstract: The purpose of this study was to investigate the ameliorating effect of quercetin on liver steatosis and its influence on tryptophan metabolites in obese mice induced by a high-fat diet. The obese mouse model was established using a high-fat diet. Male C57BL/6J mice were randomly divided into a control group (NC), a model group (HFD) and a quercetin intervention group (HFD+Q), with 10 mice in each group. The mice in the HFD+Q group were given 50 mg/kg-BW quercetin

引文格式:

郭晴君, 杨惠繁, 杨蕴妍, 等. 槲皮素对高脂饮食诱导肥胖小鼠肝脏脂肪变性的改善作用及对色氨酸代谢物的影响[J]. 现代食品科技, 2024, 40(6): 96-103.

GUO Qingjun, YANG Huifan, YANG Yunyan, et al. Quercetin ameliorates hepatic steatosis and influences tryptophan metabolites in obese mice induced by a high-fat diet [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(6): 96-103.

收稿日期: 2023-05-27

基金项目: 广州医科大学 2022 年度学生创新能力提升计划项目; 广州医科大学 2022-2023 年度大学生科技创新项目 (2021A057); 2022 年广东省省级大学生创新创业训练计划项目 (S202210570054)

作者简介: 郭晴君 (2000-), 女, 本科生, 研究方向: 营养与食品卫生, E-mail: 1263193169@qq.com

通讯作者: 苏立杰 (1986-), 男, 博士, 讲师, 研究方向: 营养与食品卫生, E-mail: 42164784@qq.com

by gavage for 16 weeks. The body weights and liver weights of mice were measured. Fat deposition in the liver was detected tissue sections and oil red O staining. The ALT, AST, TC and TG levels were determined by ELISA. The relative expression levels of inflammatory cytokines, IL-1 β , TNF- α and IL-6, and lipid metabolism-related genes, FAS, SREBP-1c and ABCA1, in the liver were determined by qPCR. The contents of serum tryptophan metabolites, indole-3-acetic acid (IAA) and indole-3-propionic acid (IPA), were determined by LC-MS targeted analysis. Quercetin intervention significantly ($P < 0.05$) decreased the HFD-induced body weight gain, liver steatosis, and the levels of IL-6 (50.88%), IL-1 β (42.52%), TNF- α (62.96%), FAS (80.36%) and SREBP-1c (23.54%), whilst increasing the mRNA expression level of ABCA1 (5.21 times) and the contents of tryptophan metabolites, indole-3-acetic acid (1.71 times) and indole-3-propionic acid (1.12 times). In conclusion, quercetin can reduce liver fat deposition, decrease the expression of inflammatory factors in the liver, ameliorate HFD-induced hepatic steatosis in obese mice, while increasing the contents of serum tryptophan metabolites such as indole-3-acetic acid and 3-indolepropionic acid.

Key words: quercetin; hepatic steatosis; tryptophan metabolite; gut microbiota

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是指除酒精或其他明确的肝损伤因素之外所导致的以脂肪积累过度为主要特征的肝脏病变^[1]。NAFLD 发病机制尚未完全阐明, 与肠道功能失调、炎症反应、脂代谢失调等多种因素有关^[2]。其中不健康的饮食习惯及生活方式引起的肝脏脂代谢紊乱与 NAFLD 发病存在紧密联系。受肝内胆固醇、脂肪酸合成和分解的酶等多种因素共同调控肝脏脂质代谢稳态。炎症应激下脂质代谢平衡相关重要分子发生功能障碍, 会改变肝脏脂质代谢的稳态, 导致肝脏中脂质的积累, 即肝细胞脂肪变性^[3]。肝细胞脂肪变性是 NAFLD 的初始阶段。因此, 改善肝脏脂肪变性对于防治 NAFLD 有重要意义。

自从 Marshall 提出“肠-肝轴”理论以来, 肝脏与肠道之间的相关性研究广泛受到关注^[4]。有研究表明肠道屏障损伤及肠道菌群紊乱等引起的炎症反应会促进肝脏脂质变性发展^[5]。肥胖者体内的肠道菌群失调和慢性炎症促进肝脏的脂肪沉积, 引起非酒精性脂肪肝^[6]。色氨酸及其代谢产物对于肠道免疫平衡的维持均产生重要的影响。色氨酸在肠道微生物代谢作用下生成代谢产物如吲哚、吲哚类衍生物等, 影响宿主体内的新陈代谢、生长调节和免疫反应等生命活动过程^[7]。研究表明, 吲哚-3-乙酸 (IAA) 通过减轻炎症反应、氧化应激和活性氧的释放, 减少肝脏脂质积累, 减缓肝损伤^[8]。吲哚-3-丙酸 (IPA) 可降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 等炎症因子的表达, 改善非酒精性脂肪肝患者的脂肪沉积和肝脏炎症^[9]。

槲皮素是一种广泛存在于水果蔬菜等食物中的

黄酮类化合物^[10], 其来源广泛且提取简单, 不仅具有抗炎、抗癌和保护心血管等作用, 还具有调节肠道菌群的作用^[11]。研究报道, 槲皮素可通过抑制脂肪合成相关基因的表达如脂肪酸合成酶 (FAS), 进而改善肝脏脂质堆积^[12]。

槲皮素对高脂饮食诱导的肥胖大鼠的肠道菌群具有调节作用, 通过调节肠道微生物的丰度, 增加 *Akkermansia* 等有益菌的丰度, 降低毛螺菌科菌等有害菌丰度, 维持肠道菌群稳态^[11]。由于肠道菌群与色氨酸代谢间紧密相连, 肠道微生物通过调节色氨酸代谢相关酶活性, 影响色氨酸代谢。而且色氨酸代谢产物如 IAA 等可通过缓解肝脏的炎症反应来改善肝细胞脂肪变性^[13]。

本研究探索槲皮素对高脂饮食诱发肝脏脂肪变性的改善作用及对色氨酸代谢物的影响, 并探讨其可能的作用机制, 为非酒精性脂肪肝的防治和槲皮素功能食品研发提供新的参考资料。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

槲皮素 (97%), 上海麦克林生化科技有限公司; D12450H 低脂饲料 (脂肪含量: 10 kcal%)、D12451 高脂饲料 (脂肪含量: 45 kcal%), 睿迪生物科技有限公司; 甘油三酯 (TG) 试剂盒、总胆固醇 (TC) 试剂盒, Solarbio 公司; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 试剂盒、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 试剂盒, 江苏酶标生物科技有限公司; Trizol、RNA 逆转录试剂盒、实时荧光定量 PCR (Real-time PCR) 试剂盒, 日本 Takara 公司。

表 1 引物序列表

Table 1 Primer sequence

基因名称	引物序列 5'-3'	
PPAR- γ	Forward primer:	GCAGCTACTGCATGTGATCAAGA
	Reverse primer:	GTCAGCGGGTGGGACTTTC
TNF- α	Forward primer:	CAGGCGGTGCCTATGTCTC
	Reverse primer:	CGATCACCCCGAAGTTCAGTAG
ABCA1	Forward primer:	GAGCAAAGCCAAGCATCTTC
	Reverse primer:	TAGAACGGGCAGGTTGGTAG
SREBP-1c	Forward primer:	AACTGCCCATCCACCGACTC
	Reverse primer:	TGCCTCCTCCACTGCCACA
FAS	Forward primer:	CTGTCAACCATGCCAACC
	Reverse primer:	CATCCACCCAAATCACCC
GAPDH	Forward primer:	TGTTTCCTCGTCCCGTAG
	Reverse primer:	CAATCTCCACTTTGCCACT
β -Actin	Forward primer:	GGCTGTATTCCCCTCCATCG
	Reverse primer:	CCAGTTGGTAACAATGCCATGT
IL-6	Forward primer:	TAGTCCTTCTACCCCAATTTC
	Reverse primer:	TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
IL-1 β	Forward primer:	TTCAGGCAGGCAGTATCACTC
	Reverse primer:	GAAGGTCCACGGGAAAGACAC

1.2 仪器与设备

CFX96 型 Real-time PCR 仪、T100 型梯度 PCR 仪, 美国 Bio-Rad 公司; 全自动酶标仪, 美国 LI-COR 公司赛默飞世尔科技; D1008E 掌上离心机, Servicebio 公司。

1.3 方法

1.3.1 实验动物及饲养条件

本研究选取 30 只 SPF 级健康 C57BL/6J 雄性小鼠, 动物生产许可证号: SCXK(粤)2018-0002, 饲养于广州医科大学实验动物中心, 维持 12 h 光照/12 h 黑暗昼夜节律^[10]。实验获得广州医科大学实验动物伦理委员会批准, 伦理许可证号 GY2022-084, 小鼠适应性喂养 7 d, 按体质量随机分为 3 组: 正常对照组 (NC), 模型组 (HFD), 及槲皮素干预组 (HFD+Q), 每组 10 只。NC 组给予 D12450H 饲料喂养, 其余各组给予 D12451 高脂饲料喂养, 干预组在造模的同时每日以灌胃方式给予槲皮素 (50 mg/kg)^[14], 持续喂养 16 周。当模型组小鼠体质量超过正常对照组体质量 20% 时, 表明高脂饮食诱导小鼠肥胖成功^[16]。16 周后, 各组小鼠禁食 12 h,

以 0.3% 戊巴比妥钠进行腹腔麻醉后, 经摘眼球取血, 装入含抗凝剂的 EP 管中, 静置 30 min 后, 低温离心 10 min, 收集上清, 置于 -80 °C 保存^[17]。

解剖取各组小鼠肝脏, 用生理盐水清洗并称重。剪取部分肝脏组织放入装有 4 wt.% 多聚甲醛固定液的离心管中, 常温放置; 将剩余的肝组织于 -80 °C 冻存备用。

1.3.2 体质量及肝脏质量测量

每周测量小鼠的体质量, 解剖后取各组小鼠的肝脏测量其质量, 计算肝指数^[18]进行统计分析。

1.3.3 肝脏组织 HE 及油红 O 染色分析

取肝脏进行 HE 染色和油红 O 染色^[19], 进行组织病理学检查。通过各组油红 O 染色进行比较, 分析肝脏中脂滴的累积情况。

1.3.4 肝功能指标及脂质代谢指标检测

取出部分肝组织, 参照说明书将标准品稀释后, 设空白孔、标准孔和待测样品孔分别加样, 37 °C 温育 30 min 后洗涤, 除空白孔外每孔加入酶标试剂, 温育, 洗涤, 依次加入显色剂 A、B 后 37 °C 避光温育 10 min, 加入终止液, 使用酶标仪测定各孔的

吸光度 (OD 值), 利用标准品测得的标准曲线, 测定肝组织中的脂质代谢指标: 总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG); 同时检测肝功能指标: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)。

1.3.5 qPCR检测炎症及相关脂质代谢基因

通过 Trizol 试剂提取肝脏总 RNA。使用逆转录试剂盒合成 cDNA。使用 SYBR 绿色 PCR 试剂盒进行 qPCR。引物序列列于表 1 中。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法表示各组 mRNA 表达量。

1.3.6 LC-MS技术靶向分析色氨酸代谢产物

取出冻存的样本装入 1.5 mL EP 管中, 加入内标及比例的乙腈-甲醇-水, 研磨提取, 离心取上清液装入 LC-MS 进样小瓶中挥干; 用乙腈、甲醇、纯水混合 ($V_{乙腈}:V_{甲醇}:V_{水}=2:2:1$) 复溶, 加入内标涡旋并超声后静置 2 h; 离心 10 min, 取上清液装入 LC-MS 进样小瓶中进行分析; 质控样本由样本提取液制成。分析吡啶酸衍生物 (如吡啶-3-乙酸、吡啶-3-丙酸等) 的含量变化^[20]。

1.3.7 统计学分析

运用 GraphPad Prism 6.0 软件对所得的实验数据进行统计分析。研究结果以均数 ± 标准差 (Mean ± SD) 的形式表示。采用单因素方差分析比较多组间的统计学差异, 检验结果均取 $P < 0.05$ 作为统计学意义差异判断。

2 结果与分析

2.1 小鼠体质量增加量及肝指数变化

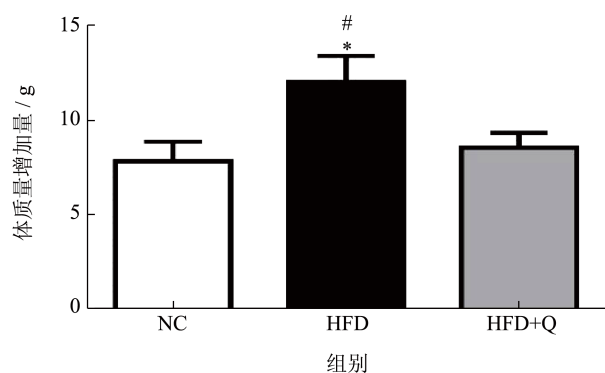


图 1 小鼠体质量增加量

Fig.1 Weight gain in mice

注: * $P < 0.05$, NC vs HFD; # $P < 0.05$, HFD vs HFD+Q。下同。

各组小鼠的体质量增加量如图 1 所示。通过 16 周的喂养, HFD 组小鼠的体质量增加量为 12.05 g, 显著高于 NC 组小鼠的体质量增加量 ($P < 0.05$); 而 HFD+Q 组小鼠的体质量增加量为 8.58g, 显著低于 HFD 组的体质量增加量 ($P < 0.05$)。与 NC 组相比, HFD 组小鼠的肝指数 (4.32%) 显著升高 ($P < 0.05$); 而 HFD+Q 组小鼠的肝指数 (3.39%) 显著低于 HFD 组 ($P < 0.05$), 结果如图 2 所示, 槲皮素能有效降低高脂饮食诱导肥胖小鼠的体质量增加及肝脏系数。说明槲皮素对高脂饮食诱导肥胖小鼠的体质量增加和肝脏系数具有改善作用^[10]。

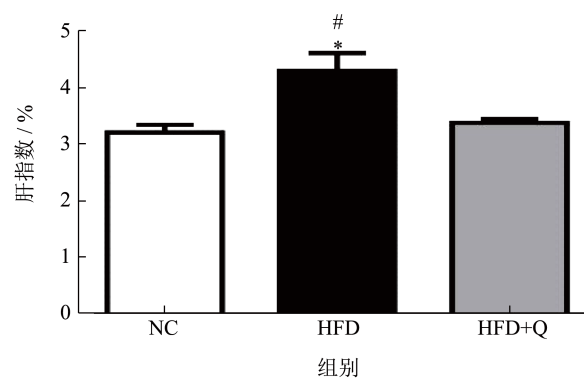


图 2 小鼠肝指数变化图

Fig.2 Changes in mouse liver index

2.2 小鼠肝脏组织切片

对小鼠肝脏组织进行 HE 染色分析, 结果见图 3。NC 组小鼠肝脏组织切片中肝脏细胞排列整齐且大小均匀; HFD 组小鼠肝脏组织结构较紊乱, 肝细胞排列轮廓不清晰且不紧密, 脂质积累, 说明 HFD 诱导肝脏脂肪不断积累, 引发肝脏脂肪变性。与 HFD 相比, 槲皮素干预明显改善肝细胞异常结构, 肝细胞排列较有序, 肝细胞形态向 NC 组接近。

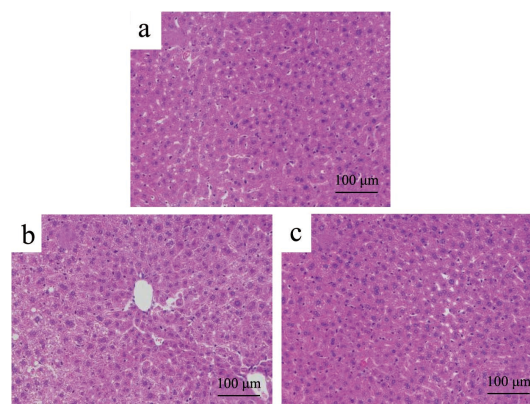


图 3 小鼠肝脏组织 HE 染色切片

Fig.3 HE staining sections of mouse liver tissue

注: (a) NC 组; (b) HFD 组; (c) HFD+Q 组。图 4 同。

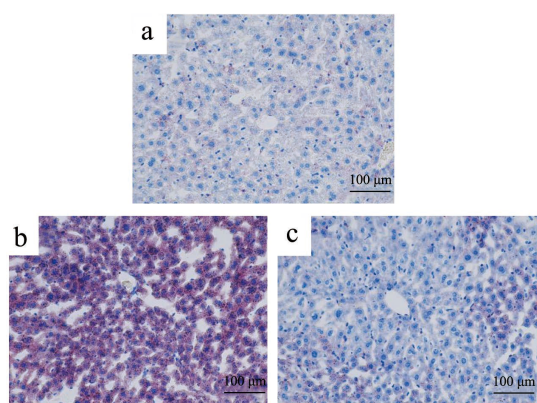


图4 小鼠肝脏组织油红O染色切片

Fig.4 Slices of mouse liver tissue stained with oil red O

对小鼠肝脏组织进行油红O染色分析,结果见图4。各组小鼠肝组织中的脂质沉积情况存在明显差异。NC组小鼠肝组织中红色脂滴较少,在肝细胞中零星分布;HFD组小鼠肝组织切片可见明显脂质沉积,红色脂滴充满大部分甚至全部细胞质。与HFD组相比,HFD+Q组小鼠肝组织中红色脂滴显著减少,脂质沉积情况得到改善,但较NC组仍在局部可加脂质沉积情况。

2.3 小鼠肝功能指标和血脂指标水平

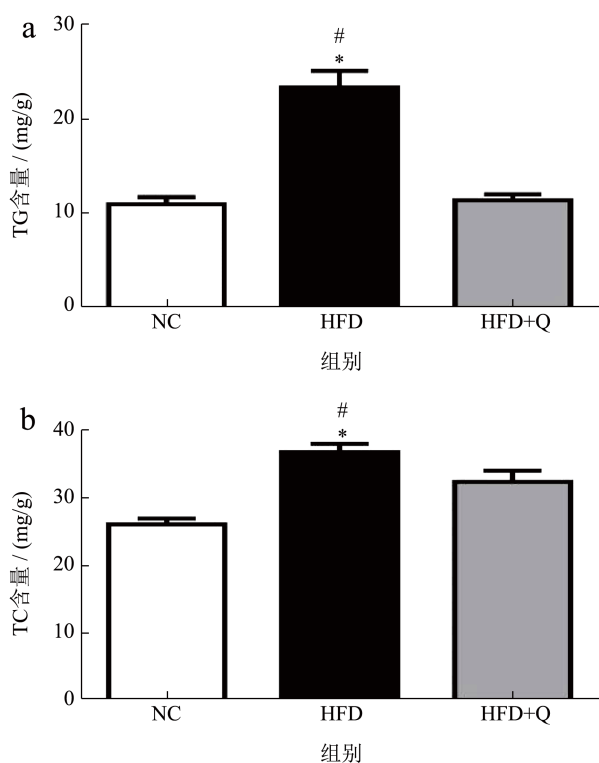


图5 小鼠血脂指标变化图

Fig.5 Changes in lipid parameters indicators in mice

HFD组小鼠肝脏中TC和TG的水平显著升高($P<0.05$),与NC组相比,HFD组小鼠肝脏中TC

约增加1.41倍,TG约增加2.12倍;HFD+Q组小鼠肝脏中TC和TG水平显著低于HFD组($P<0.05$),其中HFD+Q组小鼠TC下降11.82%,TG下降51.08%;HFD组小鼠肝脏中AST和ALT含量显著高于NC组($P<0.05$),HFD组的AST升高约1.33倍,ALT升高约1.31倍;HFD+Q组的AST和ALT含量显著低于HFD组($P<0.05$),槲皮素干预分别降低AST(15.98%),ALT(14.51%)。具体结果见图5和图6。有相关研究报道,槲皮素对高脂饲料喂养大鼠的肝功能AST、ALT以及血脂水平TC、TG具有改善作用^[21]。本研究说明,槲皮素可改善肥胖小鼠肝功能和血脂水平。

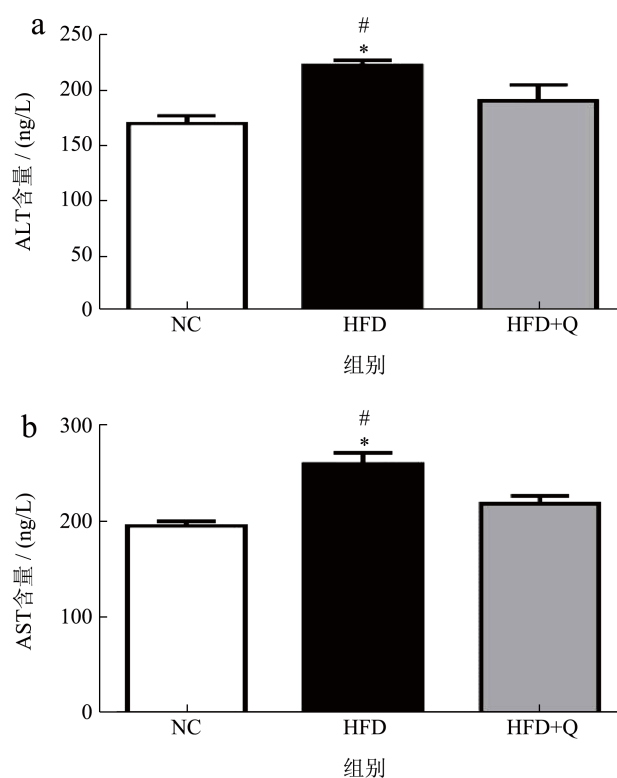


图6 小鼠肝功能指标变化图

Fig.6 Changes in liver function indicators in mice

2.4 小鼠色氨酸代谢产物含量

本研究结果发现HFD组小鼠血清的IAA和IPA质量浓度显著下降,相比NC组分别下降IAA约53.91%,IPA约23.73%;而HFD+Q组小鼠血清的IAA和IPA质量浓度显著上升($P<0.05$),分别提高IAA(1.71倍)和IPA(1.12倍)含量(如图7)。色氨酸是体内必需氨基酸,主要由饮食摄入,在体内通过犬尿氨酸代谢途径、5-羟色胺代谢途径和肠道微生物代谢途径产生多种代谢产物影响宿主。肠道菌群对色氨酸的三条代谢途径都有一

定的调节作用。一方面通过影响犬尿氨酸代谢中的关键限速酶吲哚胺-2,3-双加氧酶 (Indoleamine-2,3-Dioxygenase, IDO) 的表达量及其活性间接调节犬尿氨酸代谢途径; 另一方面肠道菌群能够直接通过肠道微生物代谢途径代谢色氨酸产生吲哚、吲哚-3-乙酸、吲哚-3-丙酸等多种代谢物^[22]。同时, 色氨酸代谢产物与肠道菌群的平衡密切相关, 在微生物间及微生物群落和宿主间的沟通中起着重要作用^[9], 包括调节宿主免疫系统防御外来病原体, 调节病原体生物膜的形成, 抑制或降低病原体的毒力等^[24]。此外, 色氨酸代谢产物能够激活芳烃受体 (AhR) 通路, 调节紧密连接蛋白的表达, 增强肠粘膜屏障, 调节肠道内环境稳态^[25]。色氨酸代谢物也在维持全身稳态也发挥着重要作用。色氨酸代谢物 IPA 能够激活 AhR, 降低 IL-6 与 TNF- α 的表达水平, 减轻肝脏炎症与脂质沉积, 从而改善肝脂肪变性^[9]。另有证据表明, 色氨酸代谢产物 IAA 可抑制巨噬细胞分泌的促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 等, 调节脂质代谢, 从而改善肝脂肪沉积^[8]。相关研究发现, 槲皮素改善高脂饮食引起的肠道菌群失衡, 恢复肠道屏障完整性, 延缓 NAFLD 进展^[28]。本研究发现槲皮素促进色氨酸代谢物 IAA 和 IPA 的生成, 基于此我们推测槲皮素可能通过调节肠道菌群影响色氨酸代谢, 进而影响色氨酸代谢物 IAA 和 IPA 的生成, 从而改善高脂饮食引起的肝脏脂肪变性。

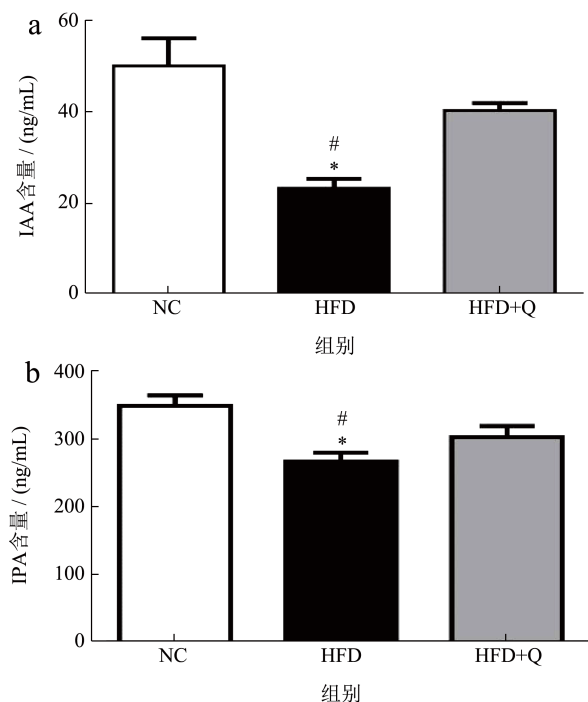


图7 小鼠色氨酸代谢产物含量图

Fig.7 Content map of tryptophan metabolites in mice

2.5 小鼠肝脏炎症相关因子mRNA表达水平

Real-time PCR 结果如图 8 所示, 相对 NC 组, HFD 组小鼠 TNF- α (约 2.78 倍)、IL-1 β (约 2.20 倍)、IL-6 mRNA (约 2.45 倍) 的相对表达水平显著升高 ($P < 0.05$)。而槲皮素干预可以显著抑制 TNF- α (62.96%)、IL-1 β (42.52%) 和 IL-6 (50.88%) 的 mRNA 表达 ($P < 0.05$)。有研究报道 IPA 可降低 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的表达, 改善非酒精性脂肪肝患者的脂肪沉积和肝脏炎症^[9]。IAA 可减轻暴露于内毒素的巨噬细胞产生的促炎细胞因子, 并减弱由游离脂肪酸诱导的肝细胞中的脂质生成^[8]。槲皮素能够降低 TNF- α 、IL-6 以减轻炎症反应, 抑制肝脏脂质生成^[32]。相关研究的结果与本研究结果相一致, 即槲皮素能减轻高脂饮食诱导肥胖小鼠肝脏炎症的表达。

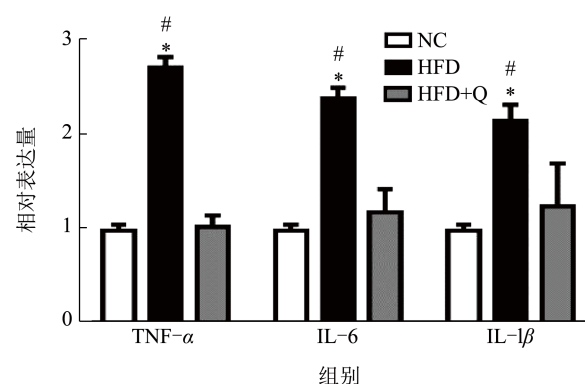


图8 小鼠肝脏组织中相关炎症因子 mRNA 表达水平

Fig.8 mRNA expression levels of related inflammatory factors in mouse liver tissue

2.6 小鼠肝脏脂质代谢相关基因mRNA表达水平

固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c) 和脂肪酸合成酶 (FAS) 是影响肝脏脂质合成的重要转录因子, 下调 SREBP-1c、FAS 的表达, 可抑制肝脏组织的脂肪合成^[33]。因此检测了 SREBP-1c 和 FAS 的 mRNA 表达水平。结果如图 9a 显示, HFD 组小鼠 FAS mRNA、SREBP-1c mRNA 表达水平高于 NC 组 ($P < 0.05$), 较 NC 组, 分别上调 FAS (4.12 倍)、SREBP-1c (2.21) 的表达量。相对于 HFD, 槲皮素干预显著下调 FAS mRNA (80.36%)、SREBP-1c mRNA (23.54%) 的表达 ($P < 0.05$)。有相关研究表明, IPA 可抑制肝脏脂质从头合成因子 SREBP-1c、FAS 的表达, 抑制肝脏脂质合成^[34]。IAA 显著降低 AML12 细胞中 FAS 的表达^[13]。槲皮

素可抑制脂质代谢基因 SREBP-1c、FAS 的表达^[29]。本实验结果提示, 槲皮素改善肝脏脂肪变性可能与调节 SREBP-1c、FAS 表达有关。

过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) /ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 信号通路与脂质代谢存在密切关系。ABCA1 是体内胆固醇的转运体, 对维持胆固醇稳态起重要作用。ABCA1 的表达主要受 PPAR 家族受体调节, PPAR- γ 可进一步通过调控 ABCA1 转录, 调节胆固醇代谢^[35]。因此检测了 PPAR- γ 和 ABCA1 的 mRNA 表达水平。结果如图 9b 所示, HFD 小鼠 PPAR- γ mRNA、ABCA1 mRNA 表达显著下调 ($P < 0.05$), 较 NC 组分别抑制 PPAR- γ (72.17%)、ABCA1 (89.31%) 的表达。相对于 HFD, 槲皮素干预提高 PPAR- γ (2.48 倍)、ABCA1 (5.21 倍) 的 mRNA 表达水平 ($P < 0.05$)。有研究报道, IAA 可抑制高脂饮食诱导 NAFLD 小鼠的肝脏 PPAR- γ mRNA 表达, 进而调节 PPAR- γ /ABCA1 信号通路, 调节脂质代谢, 减轻肝脏损伤^[8]。在高脂环境下, 槲皮素通过促进肝细胞 ABCA1 的表达, 进而降低肝细胞内源性胆固醇的含量^[36]。本研究结果提示, 槲皮素改善高脂饮食诱导的肝脏脂肪变性可能与调节 PPAR- γ 和 ABCA1 基因表达有关。

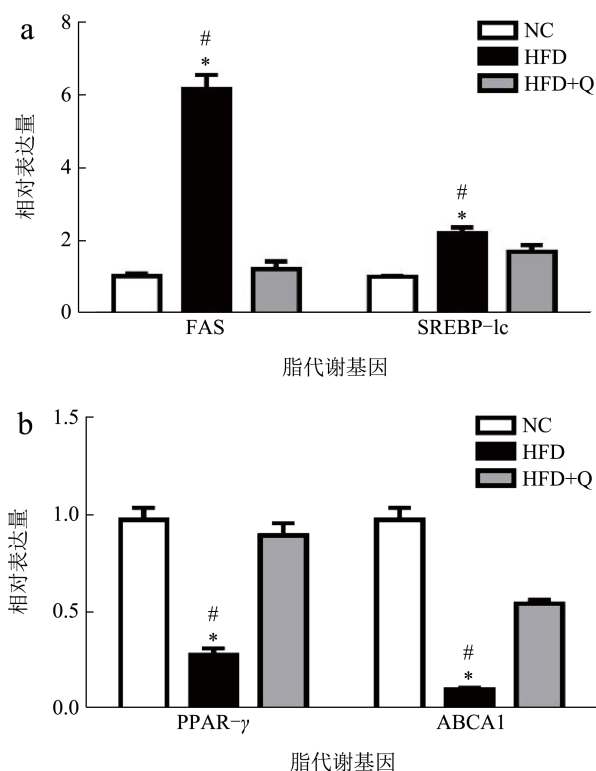


图 9 小鼠肝脏组织中脂质代谢基因 mRNA 表达水平

Fig.9 mRNA expression levels of lipid metabolism genes in mouse liver tissue

3 结论

槲皮素可通过影响脂质代谢相关基因脂肪酰合成酶、固醇调节元件结合蛋白 1c 和 ATP 结合盒转运体 A1 等基因的表达减少脂肪沉积, 通过影响 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 炎症因子的产生进而抑制肝脏炎症, 改善高脂饮食诱导的肥胖小鼠肝脏脂肪变性, 同时增加血清中吲哚-3-乙酸、吲哚-3-丙酸等色氨酸代谢物含量。本研究为探索槲皮素改善非酒精性脂肪肝的作用机制提供新的参考。

参考文献

- [1] 樊荣, 马国华, 于珊珊. 天麻多糖对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝的保护作用[J]. 食品工业科技, 2022, 43(1): 381-391.
- [2] 谢琼, 杜念龙, 易宏锋. 鹿茸多肽调节 Nrf2/HO-1/NF- κ B 信号通路减轻非酒精性脂肪肝大鼠小肠黏膜屏障损伤[J]. 中药材, 2023(3): 741-746.
- [3] 阮雄中, 陈压西. 代谢性炎症与非酒精性脂肪性肝病的发生与发展[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(9): 581-584.
- [4] 郭琳. 宁夏枸杞调节肠道菌群预防小鼠急性酒精性肝损伤及其作用机制[D]. 无锡: 江南大学, 2022.
- [5] 常越, 陈希, 田永. 益生菌制剂对中重度非酒精性脂肪性肝病患者肝功能、肠道菌群及炎症因子的影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(13): 2242-2244.
- [6] 路晓杰, 刘久茜, 曹永国等. 普洱熟茶提取物对实验性非酒精性脂肪肝鼠脂代谢指标及肠道菌群的调节作用[J]. 中国兽医学报, 2018, 38(4): 751-758.
- [7] 崔灿, 李盈, 杨豪杰, 等. 色氨酸代谢与炎性肠病相关研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(14): 2726-2730.
- [8] JI Y. Indole-3-acetic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in mice via attenuation of hepatic lipogenesis, and oxidative and inflammatory stress [J]. Nutrients, 2019, 11(9): 2062.
- [9] 钟庆玲, 李良平. 肠道菌群和色氨酸代谢在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(6): 1411-1415.
- [10] 曾钰鹏, 卢晓丹, 李国坤, 等. 槲皮素对高脂饮食诱导肥胖小鼠结肠炎症的改善作用[J]. 现代食品科技, 2021, 37(9): 25-30, 24.
- [11] 曾钰鹏, 李国坤, 卢晓丹, 等. 槲皮素复合益生元固体饮料的研制及其对小鼠肠道菌群的影响研究[J]. 湖北农业科学, 2021, 60(1): 114-118.
- [12] LI X, WANG R, ZHOU N, et al. Quercetin improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation *in vitro* in a NAFLD cell mode [J]. Biomedical Reports, 2013, 1(1): 71-76.
- [13] KRISHNAN S, DING Y, SAEIDI N, et al. Gut microbiota-

- derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages [J]. *Cell Reports*, 2019, 28(12): 3285.
- [14] CHEN K, ANANTHA M, LEUNG A, et al. Characterization of a liposomal copper(II)-quercetin formulation suitable for parenteral use [J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2020, 10(1): 202-215.
- [15] SU L, ZENG Y, LI G, et al. Quercetin improves high-fat diet-induced obesity by modulating gut microbiota and metabolites in C57BL/6J mice [J]. *Phytotherapy Research*, 2022, 36(12): 4558-4572.
- [16] 周坤.山楂果叶多糖提取物对肥胖小鼠糖脂代谢的作用研究[D].西安:西北大学,2022.
- [17] 唐外姣.基于肠道菌群探讨护肝清脂片防治非酒精性脂肪肝病的相关机制[D].广州:南方医科大学,2019.
- [18] 李丽,朱盼,郭兴兰,等.地苿粗多糖对高脂饮食诱导肥胖小鼠脂代谢的影响[J].*中国畜牧兽医*,2022,49(1):122-130.
- [19] 李琰.白藜芦醇通过调节肠道菌群和下调PPAR信号通路治疗酒精性脂肪肝的机制研究[D].沈阳:中国医科大学,2022.
- [20] 钟庆玲.肠道菌群及色氨酸代谢产物在代谢相关脂肪性肝病的研究[D].成都:电子科技大学,2022.
- [21] 张建华.槲皮素对高脂诱导NAFLD大鼠肝损伤的保护作用及其机制的研究[D].南京:南京大学,2016.
- [22] 王丽群,庞日朝,胡晓敏,等.肠道菌群对色氨酸代谢的影响研究进展[J].*中国比较医学杂志*,2021,31(4):129-136.
- [23] MU C, YANG Y, ZHU W. Gut microbiota: the brain peacekeeper [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 345.
- [24] CHANG PV. Chemical mechanisms of colonization resistance by the gut microbial metabolome [J]. *ACS Chemical Biology*, 2020, 15(5): 1119-1126.
- [25] 杨刚,张云露,李思明等.色氨酸对肠屏障免疫的调控作用研究进展[J].*中国畜牧杂志*,2021,57(4):6-10,16.
- [26] TEUNIS C, NIEUWDROP M, HANSEN N. Interactions between tryptophan metabolism, the gut microbiome and the immune system as potential drivers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic diseases [J]. *Metabolites*, 2022, 12(6): 514.
- [27] ZHAO ZH, XIN FZ, XUE Y, et al. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats [J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2019, 51(9): 1-14.
- [28] 袁满,谢金丽,虞立霞,等.槲皮素对肠道菌群的调节作用及其健康效应[J].*营养学报*,2023,45(1):98-103.
- [29] PORRAS D, NISTAL E, MARTINEZ S, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, 102: 188-202.
- [30] SU L, ZENG Y, LI G, et al. Quercetin improves high-fat diet-induced obesity by modulating gut microbiota and metabolites in C57BL/6J mice [J]. *Phytotherapy Research*, 2022, 36(12): 4558-4572.
- [31] SHABBIR U, RUBAB M, CHELIAH R, et al. Curcumin, quercetin, catechins and metabolic diseases: the role of gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 206.
- [32] 陈丽梅,夏淑芳,乐国伟.槲皮素对高脂膳食小鼠肝脏甲状腺激素作用的影响[J].*营养学报*,2019,41(5):482-488,493.
- [33] DAY A, FORD J, STEINBERG R. AMPK as a therapeutic target for treating metabolic diseases [J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2017, 28(8): 545-560.
- [34] 赵泽华.肠道菌群代谢产物对NAFLD的作用及其机制研究[D].上海:上海交通大学,2019.
- [35] 葛檣檣,王雪芬,宗磊,等.绞股蓝总皂苷对ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠血管PPAR- γ /LXR- α /ABCA1信号通路的影响[J].*浙江医学教育*,2019,18(4):47-50.
- [36] 谢宗恺.高脂培养条件下槲皮素对大鼠肝细胞胆固醇代谢的影响[D].南宁:广西医科大学,2016.