

# 槲皮素对高脂饮食诱导肥胖小鼠结肠炎症的改善作用

曾钰鹏, 卢晓丹, 李国坤, 董嘉华, 陈晓熠, 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结肠组织炎症的改善作用及机制。将 30 只雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为 3 组: 低脂对照组 (low-fat diet, LF)、高脂喂养组 (high-fat diet, HF)、高脂喂养+槲皮素干预组 (50 mg/kg-BW, HF+Q)。槲皮素干预的给药方式为灌胃给予, 每天灌胃 1 次, 持续 20 周。采用苏木精-伊红染色观察结肠组织形态结构, ELISA 试剂盒检测肠内容物中脂多糖 (LPS) 含量, Real-time PCR 和 Western Blotting 测定结肠中细胞因子[白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] 水平, 以及检测槲皮素干预对 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响。槲皮素干预显著减少肥胖小鼠的体重增加 ( $p < 0.05$ ), 修复结肠组织形态学上的损伤, 能够显著降低 LPS 含量至 5.04 ng/mL (vs HF 组: 7.01 ng/mL,  $p < 0.05$ ), 分别抑制结肠组织中炎症因子 TNF- $\alpha$  (39.04%)、IL-1 $\beta$  (17.73%) 和 IL-6 (25.47%) 的蛋白表达, 以及抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活。结论提示, 槲皮素对肥胖小鼠结肠组织炎症具有改善作用, 减少炎症因子的表达, 其作用机制可能和抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活相关。

**关键词:** 槲皮素; 肥胖; 高脂饮食; 脂多糖 (LPS); 结肠炎症

文章编号: 1673-9078(2021)09-25-30

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.9.0074

## Quercetin Attenuates High-fat Diet-induced Colon Inflammation in Mice

ZENG Yu-peng, LU Xiao-dan, LI Guo-kun, DONG Jia-hua, CHEN Xiao-yi, SU Li-jie\*

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

**Abstract:** The effects of quercetin on colonic inflammation in a mouse model of high-fat diet-induced obesity were investigated in this study. Thirty male C57BL/6J mice were randomly divided into three groups, including low-fat diet group (LF), high-fat diet group (HF), and high-fat diet feeding with quercetin group (50 mg/kg-BW, HF+Q). Quercetin was administered orally once a day for 20 weeks. The morphology of colon was observed by hematoxylin-eosin staining. The concentration of LPS was detected by ELISA. The levels of cytokines, including IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  were measured by Real-time PCR and western blotting. The activation of the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway was determined by western blotting. The HFD-induced body weight gain was significantly reduced by quercetin in obese mice ( $p < 0.05$ ). Besides, the colonic morphological damage was ameliorated, and the concentration of LPS was reduced to 5.04 ng/mL (compared with HF group: 7.01 ng/mL,  $p < 0.05$ ) by quercetin. Compared with the HF group, the protein expressions of TNF- $\alpha$  (39.04%), IL-1 $\beta$  (17.73%) and IL-6 (25.47%) were inhibited by quercetin, and the activation of TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway was inhibited by quercetin. In conclusion, tissue inflammation in colon of obese mice can be improved and the expression of inflammatory factors can be reduced by quercetin. The mechanism may be associated with the reducing the activation of TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway.

**Key words:** quercetin; obese; high-fat diet; lipopolysaccharide (LPS); colon inflammation

引文格式:

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

ZENG Yu-peng, LU Xiao-dan, LI Guo-kun, et al. Quercetin attenuates high-fat diet-induced colon inflammation in mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(9): 25-30, +24

收稿日期: 2021-01-22

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81703219); 广州医科大学大学生实验室开放项目 (2018); 广州市科技计划项目 (201904010404)

作者简介: 曾钰鹏 (1995-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 营养与食品卫生, E-mail: 1766009581@qq.com; 共同第一作者: 卢晓丹 (1998-), 女, 本科生, 研究方向: 营养与食品卫生, E-mail: 1169989849@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

肥胖是体内脂肪积聚过多而导致体重增加的一种代谢紊乱状态<sup>[1]</sup>。肥胖会导致高血压、糖尿病、非酒精性脂肪肝、结肠癌等疾病,严重威胁人类健康<sup>[2]</sup>。肥胖和体内低程度的慢性炎症相关。高脂饮食诱发的肠道菌群紊乱使革兰氏阴性菌细胞壁裂解成分脂多糖(LPS)增加,而LPS作为炎症触发因子与TLR4受体结合激活NF- $\kappa$ B信号通路,促进炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的合成和释放,从而导致相关组织产生炎症状态<sup>[3,4]</sup>。相关研究表明,高脂肪饮食可诱发结肠组织炎症<sup>[5-7]</sup>。结肠组织炎症会损害肠屏障功能和增加肠道通透性,增加的LPS进入血液循环,引起体内低程度的慢性炎症,加剧肥胖以及产生胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>。长期高脂饮食引起肠道炎症,增加肥胖和相关代谢性疾病的风险。因此,探索具有抗炎活性的天然产物以改善或治愈炎症已成为当前研究与开发的热点之一。

槲皮素(Quercetin)作为膳食中最常见的黄酮类化合物,广泛存在于蔬菜、水果和茶等食物中,具有抗氧化、抗炎、抗感染和抗肿瘤等多种生物活性作用<sup>[9,10]</sup>。高脂饮食中添加槲皮素可以改善肥胖,减少脂肪组织巨噬细胞浸润和炎症因子的表达,改善高脂引起的脂肪组织炎症<sup>[11,12]</sup>。槲皮素可调节由高脂饮食诱导的肥胖大鼠的肠道菌群,显著减低毛螺菌科菌等与肥胖相关菌科的丰度,增加Akkermansia等与缓解肥胖相关菌属的丰度,达到减肥效果<sup>[13]</sup>。

综上所述,高脂饮食所诱导的肠道菌群紊乱可能会导致肠道炎症,而槲皮素有调节肠道菌群和抑制炎症的作用。针对结肠炎症的抑制作用可能是治疗肥胖和肥胖相关代谢紊乱的一种潜在的治疗策略。本研究探索槲皮素对高脂饮食诱发肠道炎症的改善作用,并探讨其可能的作用机制,为深入研究开发以槲皮素为

成分的功能食品提供理论依据。

## 1 材料方法

### 1.1 材料与试剂

槲皮素(98%),西安天丰生物科技股份有限公司;D12450B低脂饲料(脂肪含量:10 kcal%)、D12451高脂饲料(脂肪含量:45 kcal%),广东省医学实验动物中心;TLR4一抗、MyD88一抗、NF- $\kappa$ B一抗、I $\kappa$ B $\alpha$ 一抗、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 一抗、TNF- $\alpha$ 一抗、IL-6一抗、IL-1 $\beta$ 一抗,美国Affinity Biosciences公司;无水乙醇、二甲苯、4%多聚甲醛,上海国药集团化学试剂有限公司;脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)酶联免疫吸附测定试剂盒,苏州艾莱萨生物科技有限公司;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。

### 1.2 仪器与设备

CFX96型Real-time PCR仪、PowerPac Basic型电泳仪、T100型梯度PCR仪,美国Bio-Rad公司;ODYSSEY型化学发光仪,美国LI-COR公司;JJ-12J脱水机、JB-P5型包埋机、JB-L5冻台,武汉俊杰电子有限公司;RM2016型病理切片机,上海莱卡仪器有限公司;GFL-230型烤箱,天津市莱波瑞仪器设备有限公司;TSY-B脱色摇床、MX-F涡旋混合器、D1008E掌上离心机,Servicebio公司;XSP-C204显微镜,CIC公司。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 实验动物及饲养条件

表1 实验动物分组

Table 1 Animal grouping

组别	饲料	灌胃处理
低脂对照组 LF (n = 10)	低脂饲料 (D12450B)	生理盐水
高脂喂养组 HF (n = 10)	高脂饲料 (D12451)	生理盐水
高脂喂养+槲皮素干预组 HF+Q (n = 10)	高脂饲料 (D12451)	槲皮素 (50 mg/kg·BW)

SPF级健康C57BL/6雄性小鼠30只,体重22~25 g,合格证号:NO.44007200049595,许可证号:SCXK(粤)2013-0002,购于广东省医学实验动物中心,饲养于广州医科大学实验动物中心SPF级屏障环境实验室,室温22±2℃,相对湿度50%~70%,清洁安静,12 h、12 h明暗周期的照明条件。小鼠饲养期间自由摄食、饮水。小鼠经一周的适应性饲养及分组(具体分组见表1)后,开始正式试验。试验持续20周,期间每日下午以灌胃方式给予槲皮素或生理盐水,每日

称量饲料记录小鼠摄食情况,每周称量小鼠体重记录小鼠体重变化。小鼠饲养20周后,禁食(不禁水)8 h。禁食结束后,给小鼠注射麻醉剂(10%的水合氯醛),剂量为0.1 mL/只。小鼠经摘眼球取血后,脱颈椎处死小鼠,用剪刀打开其腹腔,取出小鼠的结肠、结肠内容物。剪取部分结肠组织放入装有4%多聚甲醛固定液的离心管中,常温放置,用于后续的苏木精-伊红染色及观察;其余组织分别放入编号记号的2 mL冻存管中,用液氮速冻后保存于-80℃的超低温冰箱。本

试验经过广州医科大学实验动物福利伦理委员会审批。

### 1.3.2 苏木精-伊红染色

切取适量结肠组织放入 4%多聚甲醛固定液中, 固定 24~48 h。取出固定后组织, 流水冲洗 2~10 h。用低浓度酒精到高浓度酒精依次进行脱水。二甲苯浸泡 15 min, 浸泡两次。用软蜡 (熔点为 52~56 °C) 浸泡 15 min, 浸泡两次。将浸好蜡的组织块放入包埋框中用硬蜡包埋, 修块备用。将石蜡块用切片机切成 5~8 μm 厚的切片, 用干净的涂多聚赖氨酸的载玻片贴片。将铺好的切片在 40 °C 下烘干。依次将切片进行脱蜡与复水。从蒸馏水中取出后, 放入苏木精溶液中染色 10~30 min; 将切片放入 1% 的盐酸酒精数秒至切片变红即可, 流水冲洗使切片返蓝; 再次脱水处理; 用 0.5% 伊红乙醇溶液染色 2~5 min; 切片脱水透明。将切片从二甲苯拿出来稍晾干, 中性树胶封片, 做好标记便于后面观察。

### 1.3.3 Real-time PCR

用 Trizol 试剂提取所需总 RNA, 测取每份样品 RNA 浓度, 并稀释到 250 mg/L, 定总 RNA 浓度为 500 ng, 分别取每份稀释后样品 2 μL, 配上额定的水和逆转录试剂后进行 RNA 逆转录。逆转录后检测 DNA 浓度, 确定合格后再向八连管中加入 1 μL cDNA 及混合物, 加盖混匀。PCR 反应体系 10 μL, 反应条件 95 °C 30 s 预变性; 95 °C 5 s, 60 °C 30 s 扩增, 39 个循环; 65 °C 5 s, 95 °C 0.05 s 熔解。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法表示各组 mRNA 表达量。PCR 引物序列见表 2。

表 2 引物信息表

Table 2 Primer sequence	
基因名称	引物序列
TNF- $\alpha$	FP: CCCTCACACTCAGATCACTTCT RP: GCTACGACGTGGGCTACAG
IL-6	FP: TAGTCCTTCTACCCCAATTTCC RP: TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
IL-1 $\beta$	FP: TTCAGGCAGGCAGTATCACTC RP: GAAGGTCCACGGGAAAGACAC

### 1.3.4 蛋白免疫印迹 (Western blotting)

从 -80 °C 冰箱中取出适量结肠组织, 研磨离心并吸取上清液, 按 BCA 试剂盒说明书检测蛋白浓度, 计算并按比例将 5×蛋白上样缓冲液、超纯水和样品加入无菌离心管中, 4 °C 离心混匀后, 95 °C 金属浴煮混合液体 10 min, 再次短暂离心, 混匀后均等分成 3 份, 1 份放 -20 °C 冰箱备用, 余下放 -80 °C 冰箱保存。配浓缩胶和的分离胶, 所有样品浓度均为 5 g/L, 每个胶孔加入样品 10 μL 并进行凝胶电泳, 剪 PVDF 膜, 切胶

后, 膜与胶条贴好夹紧后放入转膜槽中进行恒流转膜 (300 mA, 100 min), 5% 脱脂牛奶封闭 2 h, 一抗 4 °C 孵育 16 h 过夜, 次日进行 37 °C, 1 h 的二抗孵育, 洗膜 3 次, 发光并采图保存。使用 Image J 测定目的条带与内参  $\beta$ -actin 灰度值比值表示所测蛋白的表达水平。

### 1.3.5 数据统计与分析

试验数据采用 GraphPad Prism 7.0 软件进行统计分析, 多组数据的组间比较采用非配对双尾 t 检验 (Unpaired two-tailed t test), 试验结果以平均值±标准差 (Mean±SD) 表示。

## 2 结果与分析

### 2.1 槲皮素干预对各组小鼠体重的影响

各组小鼠的体重增加量如图 1 所示。饲养 20 周后, HF 组小鼠的体重增加量为 14.05 g, 显著高于 LF 组小鼠的体重增加量 ( $p < 0.05$ ); 而 HF+Q 组小鼠的体重增加量为 7.83 g, 显著低于 HF 组的体重增加量 ( $p < 0.05$ )。因此, 槲皮素干预能有效降低肥胖小鼠的体重增长。相关研究的结果也表明槲皮素具有降低高脂饮食诱导的体重增加的作用<sup>[11-12]</sup>, 与本研究的结果相一致。

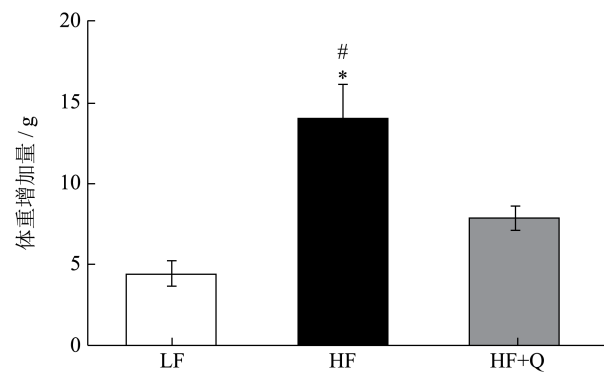


图 1 槲皮素对小鼠体重增加的影响

Fig.1 Effect of quercetin on weight gain in obese mice

注: \* $p < 0.05$ , LF 组 vs HF 组; # $p < 0.05$ , HF 组 vs HF+Q 组。

### 2.2 槲皮素干预对各组小鼠结肠组织病理情

况的影响

图 2 所示, 在 LF 组中, 结肠绒毛排列整齐有序, 隐窝结构、结肠黏膜结构较为完整。在 HF 组中, 结肠绒毛出现不规则排列, 隐窝结构有较为明显的损伤, 杯状细胞数量显著减少, 有较为明显的炎性浸润现象。在 HF+Q 组中, 肠绒毛和隐窝结构排列较为有序, 没有出现明显的炎性浸润。因此, 在高脂饮食引发的肥

胖小鼠结肠组织炎症现象中, 槲皮素干预能修复肥胖小鼠的结肠形态学上的损伤。有研究报道在高脂日粮喂食引发的肥胖大鼠结肠组织炎症现象中, 通过低聚木糖的灌胃能明显改善大鼠结肠形态学上的损伤<sup>[14]</sup>。

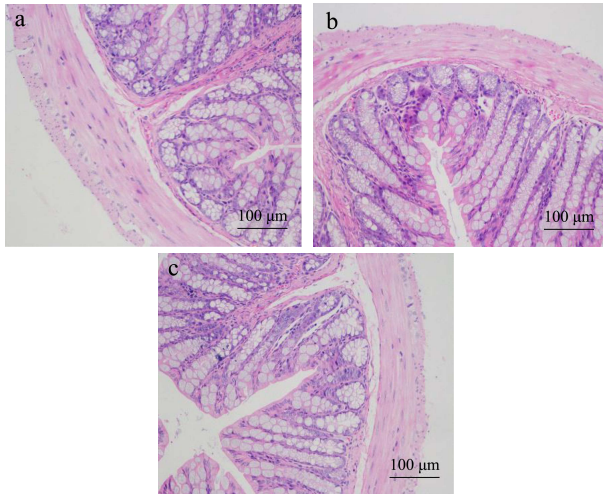


图2 槲皮素对结肠组织病理情况的影响 (×200)

Fig.2 Effect of quercetin on pathological condition of colon in obese mice (×200)

注: a: LF组; b: HF组; c: HF+Q组。

### 2.3 槲皮素干预对各组小鼠肠内容物中脂多糖含量的影响

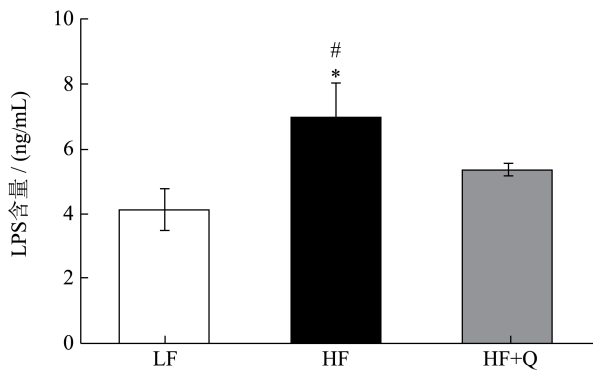


图3 槲皮素对小鼠肠内容物中LPS含量的影响

Fig.3 Effect of quercetin on LPS content in obese mice

注: \* $p < 0.05$ , LF组 vs HF组; # $p < 0.05$ , HF组 vs HF+Q组。

炎症作为肥胖和相关代谢性疾病的一个关键因素已被广泛认可。触发炎症产生的主要来源是肠道中的革兰氏阴性菌的菌壁成分-脂多糖(LPS)<sup>[15]</sup>。高脂肪饮食诱发的肥胖和肠道炎症以及血浆LPS浓度增加密切相关<sup>[16]</sup>。如图3所示, HF组小鼠肠内容物中LPS含量为7.01 ng/mL, 相比于LF组(4.18 ng/mL)显著升高( $p < 0.05$ ), 而HF+Q组小鼠肠道内容物中的LPS含量为5.04 ng/mL, 相比于HF组降低约28.10%的含

量( $p < 0.05$ )。有研究报道槲皮素可以通过调节肠道菌群和增强肠屏障功能, 从而减少血液中的LPS浓度来干预高脂饮食诱导肥胖小鼠非酒精性脂肪肝<sup>[17]</sup>。本研究结果提示槲皮素可能通过纠正高脂膳食诱导的肠道菌群紊乱, 减少LPS产生, 降低肠道炎症反应的触发作用。

### 2.4 槲皮素干预对各组小鼠结肠组织相关炎症因子表达的影响

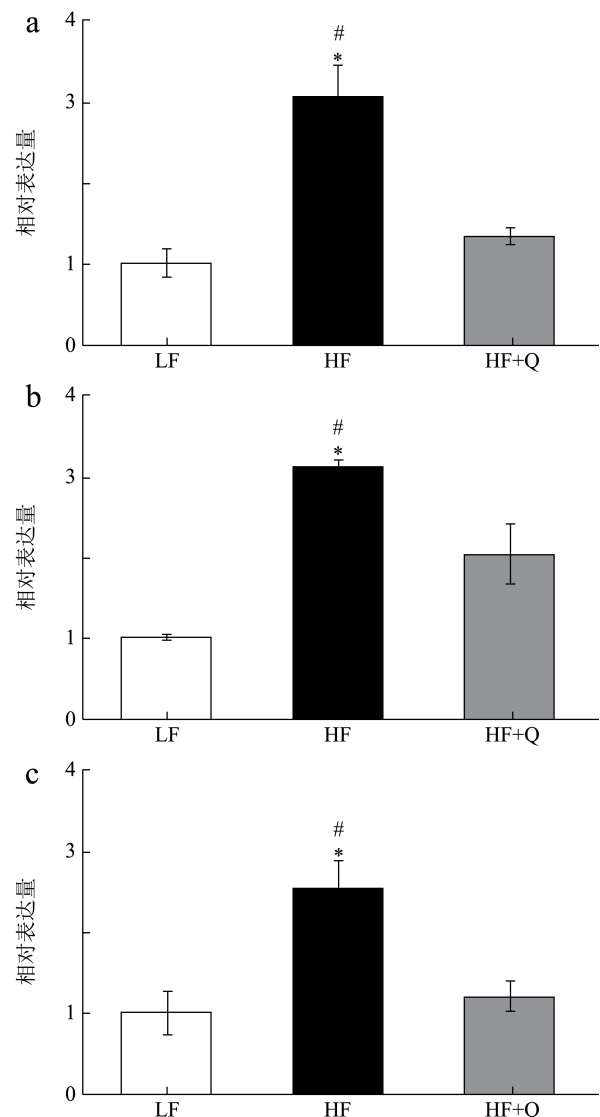


图4 槲皮素对小鼠结肠组织中相关炎症因子mRNA表达影响  
Fig. 4 Effect of quercetin on relative mRNA expression of inflammatory cytokines in colon tissues

注: a: TNF-α; b: IL-1β; c: IL-6。\* $p < 0.05$ , LF组 vs HF组; # $p < 0.05$ , HF组 vs HF+Q组。

LPS水平的增加与局部组织中的低程度慢性炎症相关<sup>[18]</sup>, 因此检测了结肠组织中炎症因子(TNF-α、IL-1β和IL-6)的表达情况。Real-time PCR结果如图

4 所示, HF 组小鼠 TNF- $\alpha$  mRNA 表达水平相对于 LF 组上升约 3.06 倍 ( $p<0.05$ ), IL-1 $\beta$  mRNA 表达水平约升高 3.16 倍 ( $p<0.05$ ), IL-6mRNA 表达水平约升高 2.55 倍 ( $p<0.05$ )。

而槲皮素干预可以显著降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的 mRNA 表达水平 ( $p<0.05$ ), 相对于 HF 组, 槲皮素干预分别抑制 TNF- $\alpha$  (55.37%)、IL-1 $\beta$  (35.12%) 和 IL-6 (52.55%) 的 mRNA 表达。Western Blot 结果如图 5 所示, HF 组小鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的蛋白水平明显高于 LF 组( $p<0.05$ ), 分别增加约 TNF- $\alpha$ (2.10 倍)、IL-1 $\beta$  (2.20 倍) 和 IL-6 (1.61 倍) 的蛋白表达。而与 HF 组相比, HF+Q 组小鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的蛋白表达水平显著下降 ( $p<0.05$ ), 分别抑制 TNF- $\alpha$  (39.04%)、IL-1 $\beta$  (17.73%) 和 IL-6 (25.47%) 的蛋白表达。

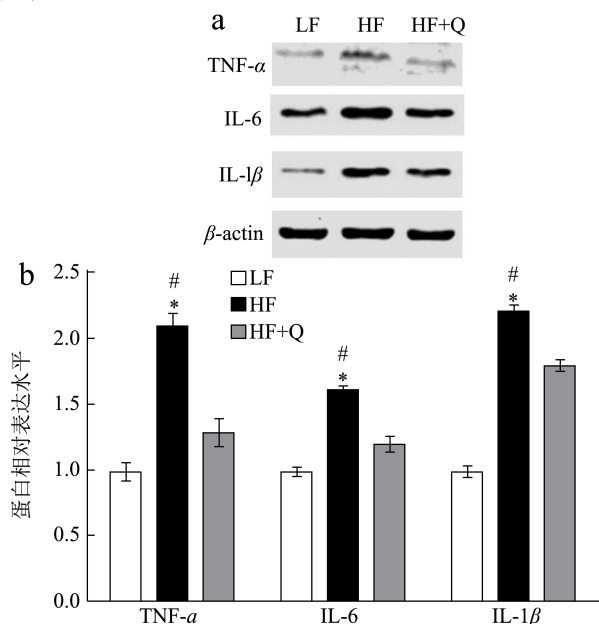


图 5 槲皮素对小鼠结肠组织中相关炎症因子蛋白表达影响

Fig. 5 Effect of quercetin on relative protein expression of inflammatory cytokines in colon tissues

注: a: Western Blot 凝胶电泳图; b: 蛋白相对表达水平。

\* $p<0.05$ , LF 组 vs HF 组; # $p<0.05$ , HF 组 vs HF+Q 组。

TNF- $\alpha$  主要是由巨噬细胞产生的促炎性细胞因子, 其在结肠炎模型中的表达会升高, 与炎症程度呈正相关<sup>[19]</sup>。本研究中, TNF- $\alpha$  的表达水平在 HF 组中升高, 而槲皮素干预可以显著降低 TNF- $\alpha$  的表达水平。槲皮素干预也可以显著降低结肠组织中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达水平。与槲皮素类似, 同属于黄酮类化合物的芹菜素也可以降低 IL-1 $\beta$  和 IL-6 在结肠中的表达水平以及嗜酸性粒细胞浸润, 从而抑制肥胖小鼠的结肠炎症<sup>[20]</sup>。有研究报道辣木油显著降低结肠中炎症因子 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达, 对 LPS 诱导小鼠肠道炎症有

改善作用<sup>[21]</sup>。本研究结果提示, 槲皮素对高脂饮食诱导结肠炎症的改善作用可能与降低炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达相关。

## 2.5 槲皮素干预对各组小鼠结肠组织

### TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响

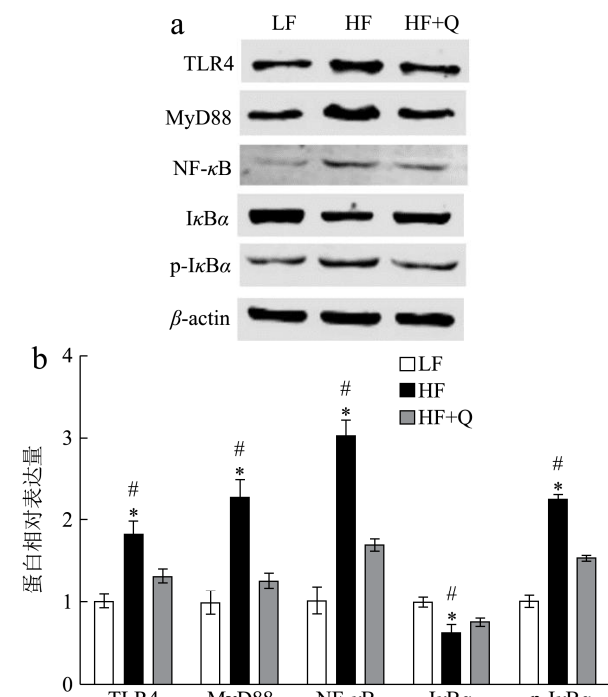


图 6 槲皮素对小鼠结肠组织中 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响

Fig. 6 Effect of quercetin on the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in colon tissues

注: a: Western Blot 凝胶电泳图; b: 蛋白相对表达水平。

\* $p<0.05$ , LF 组 vs HF 组; # $p<0.05$ , HF 组 vs HF+Q 组。

TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路在结肠炎症的发生中发挥重要作用<sup>[22]</sup>。LPS 可通过 TLR4 受体和衔接蛋白 MyD88, 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进炎症因子的转录<sup>[23]</sup>。而 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白在受到外来刺激后, 可与 NF- $\kappa$ B 解离后降解, 使 NF- $\kappa$ B 活化, 最终引起一系列的炎症反应<sup>[24]</sup>。因此检测了 TLR4 和其适配器蛋白 MyD88 以及下游信号分子 (NF $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\alpha$  和 p-I $\kappa$ B $\alpha$ ) 的蛋白表达。结果如图 6 所示, HF 组小鼠结肠组织的 TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B 和 p-I $\kappa$ B $\alpha$  的表达水平显著高于 LF 组 ( $p<0.05$ ), 分别增加 TLR4 (1.80 倍)、MyD88 (2.24 倍)、NF- $\kappa$ B (3.02 倍) 和 p-I $\kappa$ B $\alpha$  (2.21 倍) 的蛋白表达, HF 组 I $\kappa$ B $\alpha$  的蛋白表达水平相对 LF 组约下降 37.67%。而 HF+Q 组 TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B 和 p-I $\kappa$ B $\alpha$  的表达水平相比于 HF 组有显著下降, 分别抑制 TLR4 (27.06%)、MyD88 (44.51%)、NF- $\kappa$ B (44.10%) 和 p-I $\kappa$ B $\alpha$  (31.38%) 的蛋白表达。HF+Q 组 I $\kappa$ B $\alpha$  的表达



水平相比于 HF 组显著升高, 增加约 1.21 倍的蛋白表达, 提示槲皮素可以抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  降解, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 的活化。这些结果说明高脂饮食诱导的肥胖小鼠结肠中的 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎性信号通路被激活, 而槲皮素干预对该信号通路的激活有抑制作用。有研究报道槲皮素在 Caco-2 细胞中可以调节 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路影响 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的产生<sup>[25]</sup>。赤小豆可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 降低相关炎症因子表达水平, 从而抑制高脂饮食诱导肥胖小鼠的结肠组织炎症<sup>[26]</sup>。本研究结果提示在高脂饮食诱导的结肠炎症中, 槲皮素干预可能通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活来降低相关炎症因子的表达。

### 3 结论

研究发现, 槲皮素可通过减少肠内容物中 LPS 含量, 限制 TLR4 与其结合, 抑制 TLR4 通路信号转导, 下调下游信号分子表达, 最终减少促炎因子, 缓解高脂饮食诱导的结肠炎症损伤。本研究为槲皮素用于预防和治疗肠道炎症和肥胖提供新的思路。

### 参考文献

- [1] Apovian C M. The obesity epidemic--understanding the disease and the treatment [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 374(2): 177-179
- [2] ZHANG Xiao, ZHANG Mei, ZHAO Zhen-ping, et al. Geographic variation in prevalence of adult obesity in china: results from the 2013-2014 national chronic disease and risk factor surveillance [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2020, 172(4): 291-293
- [3] Cani P D, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470-1481
- [4] LI Hong, Lelliott C, Håkansson P, et al. Intestinal, adipose, and liver inflammation in diet-induced obese mice [J]. *Metabolism*, 2008, 57(12): 1704-1710
- [5] Dinh Chl, YU Ying-hua, Szabo A, et al. Bardoxolone methyl prevents high-fat diet-induced colon inflammation in mice [J]. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2016, 64(4): 237-255
- [6] Ma Xiong, Torbenson M, Hamad Ara, et al. High-fat diet modulates non-CD1d-restricted natural killer T cells and regulatory T cells in mouse colon and exacerbates experimental colitis [J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2008, 151(1): 130-138
- [7] Thomas S S, Cha Y S, Kim K A. Perilla oil alleviates high-fat diet-induced inflammation in the colon of mice by suppressing nuclear factor-kappa B activation [J]. *Journal of Medicinal Food*, 2020, 23(8): 818-826
- [8] Cox A J, West N P, Cripps A W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(3): 207-215
- [9] Batiha E S, Beshbishy A M, Ikram M, et al. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: quercetin [J]. *Foods*, 2020, 9(3): 374
- [10] LI Yao, YAO Jia-ying, HAN Chun-yan, et al. Quercetin, inflammation and immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167
- [11] DONG Jing, ZHANG Xian, ZHANG Lei, et al. Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: a mechanism including AMPK $\alpha$ 1/SIRT1 [J]. *Journal of Lipid Research*, 2014, 55(3): 363-374
- [12] Seo M J, Lee Y J, Hwang J H, et al. The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2015, 26(11): 1308-1316
- [13] ZHAO Le, ZHANG Qi, MA We-ini, et al. A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota [J]. *Food & Function*, 2017, 8(12): 4644-4656
- [14] 费雁泉. 低聚木糖对高脂饮食引起的结肠炎症的抑制作用 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2019
- [15] FEI Yan-quan. Inhibitory effect of xylo-oligosaccharides on colonic inflammation induced by high-fat diet [D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2019
- [16] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772
- [17] Kim K A, Gu Wan, Lee I A, et al. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway [J]. *Plos One*, 2012, 7: e47713
- [18] Porras D, Nistal E, Martínez-flórez 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

(下转第 24 页)