

共轭亚油酸对高脂饲料诱导肥胖大鼠脂质蓄积和肠道菌群的影响

李 彤, 黄 芳, 陈杰东, 李文榜, 林 岱, 郭福川

Effects of Conjugated Linoleic Acid on Lipid Accumulation and Intestinal Microbiota in Obese Rats Induced by High-fat Diet

LI Tong, HUANG Fang, CHEN Jiedong, LI Wenbang, LIN Dai, and GUO Fuchuan

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021040049>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

益生菌缓解肥胖形成相关机制及研究进展

The Mechanism and Research Progress of Probiotics in Relieving Obesity

食品工业科技. 2019, 40(3): 296-299,306

虾青素脂乳剂改善高脂饮食诱导的肠道菌群结构及功能紊乱

Improvement of Astaxanthin Lipid Emulsion on the Structure and Dysfunction of Gut Microbiota Induced by High-fat Diet

食品工业科技. 2021, 42(2): 63-69

乳清分离蛋白-阿拉伯胶复合体系制备的共轭亚油酸粉末油脂的理化特性及稳定性

Physicochemical Properties and Stability of Conjugated Linoleic Acid Powder Oil Prepared by Whey Protein Isolate-Gum Arabic Complex

食品工业科技. 2019, 40(3): 65-70

茶黄素、茶红素与茶褐素对高脂饮食大鼠肠道菌群的影响

Effects of Theaflavins, Thearubigins and Theabrownine on Intestinal Flora in Rats Fed with High-fat Diet

食品工业科技. 2018, 39(20): 274-279,351

大豆不溶性膳食纤维对高脂饮食诱导小鼠肥胖的预防作用

Preventive Effect of Soybean Insoluble Dietary Fiber on High Fat Diet Induced Obesity in Mice

食品工业科技. 2020, 41(23): 295-301,314

灵芝提取物对高脂膳食大鼠脂质代谢及粪便菌群的影响

Effects of *Ganoderma lucidum* Extracts on Lipid Metabolism and Gut Microbiota in High-Fat Diet Fed Rats

食品工业科技. 2019, 40(7): 263-268



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

李彤, 黄芳, 陈杰东, 等. 共轭亚油酸对高脂饲料诱导肥胖大鼠脂质蓄积和肠道菌群的影响 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(2): 346–353. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021040049

LI Tong, HUANG Fang, CHEN Jiedong, et al. Effects of Conjugated Linoleic Acid on Lipid Accumulation and Intestinal Microbiota in Obese Rats Induced by High-fat Diet[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(2): 346–353. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021040049

· 营养与保健 ·

共轭亚油酸对高脂饲料诱导肥胖大鼠脂质蓄积和肠道菌群的影响

李彤, 黄芳⁺, 陈杰东, 李文榜, 林岱, 郭福川^{*}
(福建医科大学公共卫生学院, 福建福州 350122)

摘要:目的: 以高脂饲料诱导建立肥胖大鼠模型, 探讨共轭亚油酸 (CLA) 干预对肥胖大鼠脂质蓄积和肠道菌群的影响。方法: 将 40 只 SPF 级雄性 SD 大鼠按体重随机分为四组, 每组 10 只, 除对照组 (ND 组) 以普通饲料喂养外, 其余组均以高脂饲料喂养。其中 ND 组灌胃花生油 1 g/kg; 高脂模型组 (HD 组) 灌胃花生油 1 g/kg; 高脂共轭亚油酸低剂量组 (LC 组) 灌胃 0.2% 共轭亚油酸 1 g/kg; 高脂共轭亚油酸高剂量组 (HC 组) 灌胃 2% 共轭亚油酸 1 g/kg, 干预 9 周。于实验末采集大鼠粪便后提取粪便中细菌 DNA 后进行 16S rDNA 测序, 之后麻醉采血后处死, 取肝脏、肾周脂肪和肾周脂肪组织, 于 -80 ℃ 保存。结果: HD 组大鼠体重、内脏脂肪、血清和肝脏甘油三酯和总胆固醇显著高于 ND 组 ($P < 0.05$), 高剂量共轭亚油酸干预可显著降低大鼠体重、血清甘油三酯和总胆固醇及肝脏总胆固醇 ($P < 0.05$); 高脂饲料诱导可使大鼠肠道菌群属水平中 *Eubacterium_coprostanoligenes_group* (真杆菌属)、*Psychrobacter* (嗜冷杆菌属)、*Corynebacterium_1* (棒状杆菌_1)、*Staphylococcus* (葡萄球菌属) 的相对丰度增加; 高剂量 CLA 干预可改变肥胖大鼠的肠道菌群的组成, 如在属水平上显著增加了 *Bifidobacterium* (双歧杆菌属)、*Butyrivibrio* (丁酸弧菌属)、*Ruminococcaceae_UCG-014* (瘤胃球菌科_UCG-014) 等的相对丰度 ($P < 0.05$), 减少了 *Staphylococcus* (葡萄球菌属)、*Corynebacterium_1* (棒状杆菌_1) 等的相对丰度 ($P < 0.05$)。结论: 共轭亚油酸可降低高脂饲料诱导肥胖大鼠的体重和脂质蓄积, 其作用可能与调节大鼠肠道菌群组成有关。

关键词: 共轭亚油酸, 肥胖, 肠道菌群, 脂质

中图分类号: R151.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)02-0346-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021040049

本文网刊:



Effects of Conjugated Linoleic Acid on Lipid Accumulation and Intestinal Microbiota in Obese Rats Induced by High-fat Diet

LI Tong, HUANG Fang⁺, CHEN Jiedong, LI Wenbang, LIN Dai, GUO Fuchuan^{*}

(School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China)

Abstract: Objective: To investigate the effects of conjugated linoleic acid (CLA) on lipid accumulation and intestinal microbiota in obese rats. Methods: Forty SPF male SD rats were randomly divided into four groups according to body weight, 10 rats in each group. The ND group was fed with ordinary diet, and the other groups were fed with high-fat diet. Among them, the ND group was intragastrically administered with peanut oil 1 g/kg, the model group (HD group) was intragastrically administered with peanut oil 1 g/kg, the low-dose group (LC group) was intragastrically administered with 0.2% conjugated linoleic acid 1 g/kg, and the high-dose group (HC group) was intragastrically administered with 2% conjugated linoleic acid 1 g/kg for 9 weeks of intervention. Bacterial DNA was extracted from feces of mice after collection

收稿日期: 2021-04-08 +并列第一作者

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2021J01731); 福建医科大学高层次人才科研启动经费 (XRCZX2017002)。

作者简介: 李彤 (1996-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 营养与食品卫生学, E-mail: 366495580@qq.com。

黄芳 (1973-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 营养与慢性病, E-mail: 1024224911@qq.com。

* 通信作者: 郭福川 (1982-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 营养与慢性病, E-mail: guo2016fuchuan@163.com。

of feces at the end of the experiment followed by 16S rDNA sequencing, after which blood was collected and sacrificed under anesthesia, and organ and visceral fat were taken and stored at -80°C . Results: The body weight, visceral fat, serum and liver triglycerides and total cholesterol of rats in the HD group were significantly higher than those in the ND group ($P<0.05$), and high-dose CLA intervention could significantly reduce the body weight, serum triglycerides, total cholesterol and liver total cholesterol of rats ($P<0.05$). High-fat diet could increase the relative abundance of *Eubacterium_coprostanoligenes_group*, *Psychrobacter*, *Corynebacterium_1* and *Staphylococcus* in the intestinal microbiota level of rats. High-dose CLA could change the composition of intestinal microbiota in obese rats, such as significantly increasing the relative abundance of *Bifidobacterium*, *Butyrivibrio* and Ruminococcaceae_UCG-014 at the genus level ($P<0.05$) and reducing the relative abundance of *Staphylococcus* and *Corynebacterium_1* ($P<0.05$). Conclusion: Conjugated linoleic acid could reduce body weight and lipid accumulation of obese rats induced by high fat diet, which might be related to the regulation of intestinal microbiotal diversity.

Key words: conjugated linoleic acid; obesity; intestinal microbiota; lipid

肥胖是一种由多因素引起的慢性代谢性疾病,其会引起一系列健康问题。随着人们生活方式的改变,能量摄入和消耗不平衡引起肥胖患病率急剧上升。流行病学调查显示中国成年人肥胖的患病率为 14%,其中男性的患病率为 14%,女性为 14.1%;腹部肥胖患病率为 35.1%,男性患病率为 30.7%,女性为 32.4%^[1]。全球范围内,目前有 13 亿人超重或肥胖^[2],肥胖已经成为重要的全球公共卫生问题。

近年来,多项研究表明肠道菌群紊乱与肥胖等代谢性疾病发生发展密切相关^[3-5],肠道菌群在肥胖中的作用引起人们广泛关注。共轭亚油酸(Conjugated linoleic acid, CLA)是亚油酸的同分异构体,是具有共轭不饱和双键的亚油酸位置异构体和几何异构体混合物的总称^[6]。其中 cis9、trans11-CLA 和 trans10、cis12-CLA 是两种主要异构体^[7]。CLA 的主要天然食品来源是反刍动物的肉类和乳制品^[8]。有研究表明,共轭亚油酸可以在改善肥胖和脂代谢等方面发挥有益作用^[9-12],但其对于肥胖的具体机制和对健康的影响还有待进一步讨论。此外,CLA 还可以通过增强肠道免疫力,发挥调节肠道稳态的作用^[13]。另有文献报道,肠道沙门氏菌中的跨膜组氨酸激酶受体 PhoQ 可作为长链不饱和脂肪酸(如 CLA)的受体,而该受体对于沙门氏菌在肠道中的定植起到至关重要的作用^[14],因此推测 CLA 可通过竞争受体进而影响沙门氏菌等有害菌在肠道的定植。另外一项研究发现接种产 CLA 的干酪乳酸菌可以预防沙门氏菌引起的肠道紊乱^[15]。因此,CLA 可以在一定程度上影响肠道菌群构成,但是目前尚未见有关 CLA 对高脂饲料喂养大鼠脂质蓄积的预防作用以及与肠道菌群关系的研究报道。本研究通过采用脂肪供能比为 45% 的高脂饲料诱导建立大鼠肥胖模型,采用预防性给予 CLA 灌胃的方式,观察其对肥胖大鼠脂质蓄积及肠道菌群构成的影响,从而为 CLA 通过影响肠道菌群进而起到预防肥胖的作用机制提供线索。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

雄性 SPF 级 SD 大鼠 40 只,6 周龄,体重 150 g 左右,福建医科大学动物中心(福建福州,动物许可

号: SCXK(闽)2016-0002); 共轭亚油酸 其中 c9、t11-CLA 占 38.6%, t10、c12-CLA 占 37.8%, 其余异构体占 4.5%, 棕榈酸占 4.0%, 硬脂酸占 2.5%, 油酸占 9.7%, 亚油酸占 1.9%, 酸值 196.9, 购自青岛澳海生物有限公司; 总胆固醇测试盒、甘油三酯测试盒 南京建成生物工程研究所; 45% 棕榈油高脂饲料 南通特洛菲饲料科技有限公司(饲料代码: TP0861A), 饲料配方: 普通饲料 49%, 酪蛋白 17%, 糖 10%, 棕榈油 20%, 纤维素 1%, 维生素和矿物质 4%, 饲料能量 4.3 kcal/g, 总能量占比中蛋白质为 22%, 脂肪为 45%, 碳水化合物为 33%。

Satorius BS 224S 电子天平 赛多利斯科学仪器有限公司; XB160M-SCS 电子天平 瑞士 Precisa 公司; Z323K 型台式冷冻高速离心机 德国 HERMLE 公司; TG16-WS 台式高速离心机 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; 其林贝尔 XW-80A 旋涡混合器 上海巴玖实业有限公司; Multisakn go 酶标仪 美国赛默飞世尔科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及处理 将 40 只 SPF 级雄性 SD 大鼠按体重随机分为四组, 每组 10 只, 除对照组(ND 组)以普通饲料喂养外, 其余组均以高脂饲料喂养。其中 ND 组和高脂模型组(HD 组)均灌胃花生油 1 g/kg; 高脂共轭亚油酸低剂量组(LC 组)和高脂共轭亚油酸高剂量组(HC 组)分别灌胃以花生油稀释的 0.2% 和 2% 共轭亚油酸 1 g/kg BW, 共干预 9 周。实验期间各组大鼠自由摄食和饮水, 符合福建医科大学实验动物伦理委员会要求。

1.2.2 血清和肝脏生化指标测定 实验末, 将各组大鼠禁食 12 h 后, 使用干冰麻醉大鼠后心脏采血, 血液样本室温静置 1 h 后, 3000 r/min, 离心 10 min, 取血清样本待测; 将大鼠处死后, 剖检采集肝脏组织、肾周脂肪和髂周脂肪组织, 并用电子天平测定脂肪重量; 取肝脏组织样本, 加入无水乙醇制备 10% 的肝匀浆, 冰水浴条件下进行组织匀浆, 2500 r/min, 离心 10 min, 取上清液待测, 按照试剂盒说明书分别测定血清和肝脏样本中的 TC 和 TAG, 计算各指标含量。

1.2.3 粪便微生物提取及 16S rDNA 测序 实验末无菌采集大鼠粪便, 于 -80°C 保存。采集的粪便样本委托上海百趣生物医学科技有限公司进行粪便微生物 16S rDNA 测序。测序过程如下: 提取样品总 DNA 后, 用细菌 16S rRNA (V3+V4) 区域引物(5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCA-3'和5'-GGACTACH VGGGTWTCTAAT-3')进行 PCR 扩增, 扩增条件为 95°C 预变性 5 min, 15 个循环(95°C 变性 1 min, 50°C 退火 1 min, 72°C 延伸 1 min), 最后 72°C 延伸 7 min。获取 PCR 产物后, 用 1.8% 的琼脂糖凝胶回收 PCR 产物, 然后对其产物进行纯化, 纯化步骤如下: 样品与磁珠按照 1:1 混匀后进行磁珠筛选片段, 35 μL 洗脱。向 PCR 产物中加入 50 μL 的磁珠, 混匀室温 5 min 后, 置于磁力架上 5 min, 去上清; 加入 200 μL 的 80% 乙醇清洗磁珠, 室温 30 s 后弃上清, 重复此步骤一次; 置磁力架上干燥 3 min, 用 37 μL 双蒸水重悬磁珠, 室温孵育 2 min, 置于磁力架上 2 min, 吸取 35 μL 上清至新的 PCR 管中。电泳结束后, 用 ImageJ 软件定量。根据 Illumina HiSeq 2500 进行测序得到的原始图像数据文件, 经碱基识别分析转化为原始测序序列, 结果以 FASTQ 文件格式存储, 其中包含测序序列的序列信息以及其对应的测序质量信息用于后续数据分析。

1.3 数据处理

采用 IBM SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析, 结果以 $\bar{x}\pm\text{SEM}$ 表示。多组比较数据符合正态分布时, 进行单因素方差分析, 若方差齐则采用 LSD 法进行两两比较, 若方差不齐则采用 Dunnett'T3 进行两两比较。不符合正态分布则进行非参数检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果与分析

2.1 CLA 干预对大鼠体重的影响

如图 1A 所示, 4 组大鼠的初始体重无显著性差异($P>0.05$)。图 2B 显示了各组的体重变化趋势, 可以看出干预期间大鼠体重逐渐增加, 而 HC 组在干预第 8 周开始体重出现下降趋势。干预 9 周后, 与 ND 组比较, HD 组大鼠体重显著增加($P<0.05$)。与 HD 组相比, HC 组大鼠体重显著降低($P<0.05$), 而 LC 组体重并无显著性差异($P>0.05$)。结果表明预防性给予高剂量 CLA 可抑制高脂饲料喂养大鼠体

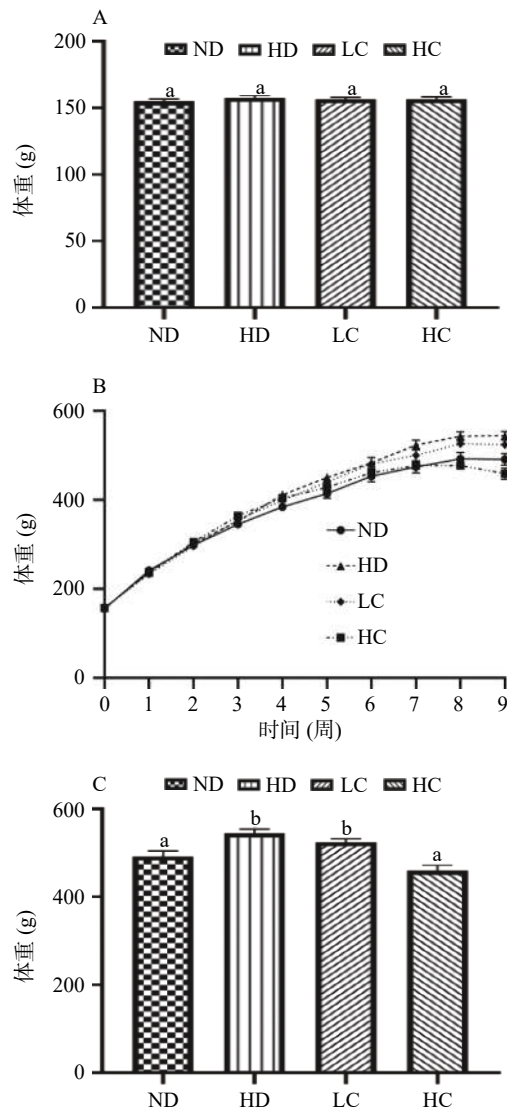


图1 CLA对SD大鼠体重的影响

Fig.1 Effect of CLA on body weight of SD rats

注: A: 实验初始体重; B: 体重变化趋势; C: 实验末各组大鼠体重; 以上数据以 $\bar{x}\pm\text{SEM}$ 的形式表示, 不同字母表示组间差异有统计学意义, $P<0.05$ 。

重增长。

2.2 CLA 对 SD 大鼠内脏脂肪重量及血生化指标的影响

由表 1 可见, 与 ND 组相比, 高脂饲料诱导可显著升高大鼠肾周脂肪、睾周脂肪重量, 升高血清 TC 和 TAG 水平, 证实高脂模型组造模成功。与 HD 组相比, 低剂量 CLA 干预对大鼠肾周脂肪、睾

表 1 干预 9 周后各组大鼠内脏脂肪重量及生化指标

Table 1 Visceral fat and blood lipid levels of SD rats in each group after 9 weeks of intervention

分组	ND组	HD组	LC组	HC组
肾周脂肪重量(g)	6.97±0.89 ^a	13.49±0.67 ^c	11.83±0.74 ^{bc}	10.39±1.21 ^b
睾周脂肪重量(g)	6.59±0.67 ^a	11.86±0.77 ^c	10.71±0.76 ^{bc}	8.84±0.41 ^b
血清TC(mmol/L)	4.34±0.44 ^a	6.34±0.31 ^b	4.78±0.40 ^a	3.77±0.23 ^a
血清TAG(mmol/L)	2.41±0.19 ^a	2.95±0.08 ^b	2.60±0.19 ^{ab}	2.13±0.13 ^a
肝脏TC(mmol/L)	4.57±0.14 ^a	7.19±0.57 ^c	6.34±0.10 ^{bc}	6.21±0.23 ^b
肝脏TAG(mmol/L)	8.43±0.82 ^a	12.34±0.60 ^b	12.01±0.6 ^b	12.88±1.04 ^b

注: 以上数据以 $\bar{x}\pm\text{SEM}$ 的形式表示, 不同字母表示组间差异有统计学意义, $P<0.05$; 表2同。

周脂肪重量、血清 TAG、肝脏 TC 和肝脏 TAG 无显著影响($P>0.05$), 但能降低血清 TC 水平($P<0.05$); 高剂量 CLA 干预可显著降低大鼠肾周及睾周脂肪重量, 降低血清 TC、TAG 和肝脏 TC 水平($P<0.05$), 但对肝脏 TAG 水平无显著影响($P>0.05$)。以上结果表明高剂量 CLA 可预防高脂饲料喂养引起的大鼠内脏脂肪含量增加。此外, CLA 干预后大鼠血清 TC、TAG 和肝脏 TC 水平明显降低, 说明 CLA 同时可预防大鼠血清 TAG 和 TC 的蓄积, 该结果与其他研究的人群和动物研究结果相近^[12,16-19]。

2.3 CLA 对肠道菌群多样性及结构的作用

2.3.1 肠道菌群的 α 和 β 多样性分析 α 多样性反映的是单个样品物种丰度及物种多样性, Chao1 和 Ace 指数是用于衡量物种丰富度的指标, Chao1 和 Ace 指数越大, 说明物种的丰富度越高。Shannon 和 Simpson 指数用于衡量物种多样性, Shannon 指数和 Simpson 指数值越大, 说明物种多样性越高。由表 2 可见, Ace 指数分析显示, 高剂量 CLA 的菌

群多样性指数与高脂模型组比较显著降低($P<0.05$), 而低剂量 CLA 的菌群多样性指数与对照组无显著性差异($P>0.05$); Chao 1 指数分析显示, 高剂量 CLA 的菌群多样性与高脂模型组比较显著降低($P<0.05$), 而与对照组的菌群多样性无显著性差异($P>0.05$); Shannon 指数和 Simpson 指数显示了各组的肠道菌群多样性无显著性差异($P>0.05$), 说明高脂饲料和 CLA 对肠道菌群的多样性无明显影响。 β 多样性反映了不同组之间的丰度差异, 如图 2 所示, 四组间 β 多样性的差异具有统计学意义($P<0.05$), 高脂模型组和对照组的肠道菌群组成有显著性差异($P<0.05$), 高脂模型组和高剂量 CLA 组的肠道菌群组成的差异具有统计学意义($P<0.05$), 说明高脂模型组和对照组的肠道菌群组成有明显差异, 且 CLA 可以明显改变受到高脂饲料影响的肠道菌群组成。

2.3.2 肠道菌群组成差异分析 为进一步分析四组肠道菌群组成差异, 采用 LEfSe 分析进行两两比较, ND 与 HD 组相比, 在属水平上, ND 组的主要菌群

表 2 肠道菌群的 α 多样性分析
Table 2 Alpha diversity analysis of intestinal microbiota

分组	ND组	HD组	LC组	HC组
Ace指数	790.260±6.757 ^b	796.479±5.416 ^b	800.021±6.385 ^b	759.443±10.712 ^a
Chao 1指数	795.571±7.396 ^{ab}	806.056±7.771 ^b	810.629±5.593 ^b	773.603±12.038 ^a
Shannon指数	0.967±0.003 ^a	0.967±0.007 ^a	0.962±0.004 ^a	0.965±0.008 ^a
Simpson指数	6.621±0.071 ^a	6.666±0.218 ^a	6.556±0.121 ^a	6.593±0.101 ^a

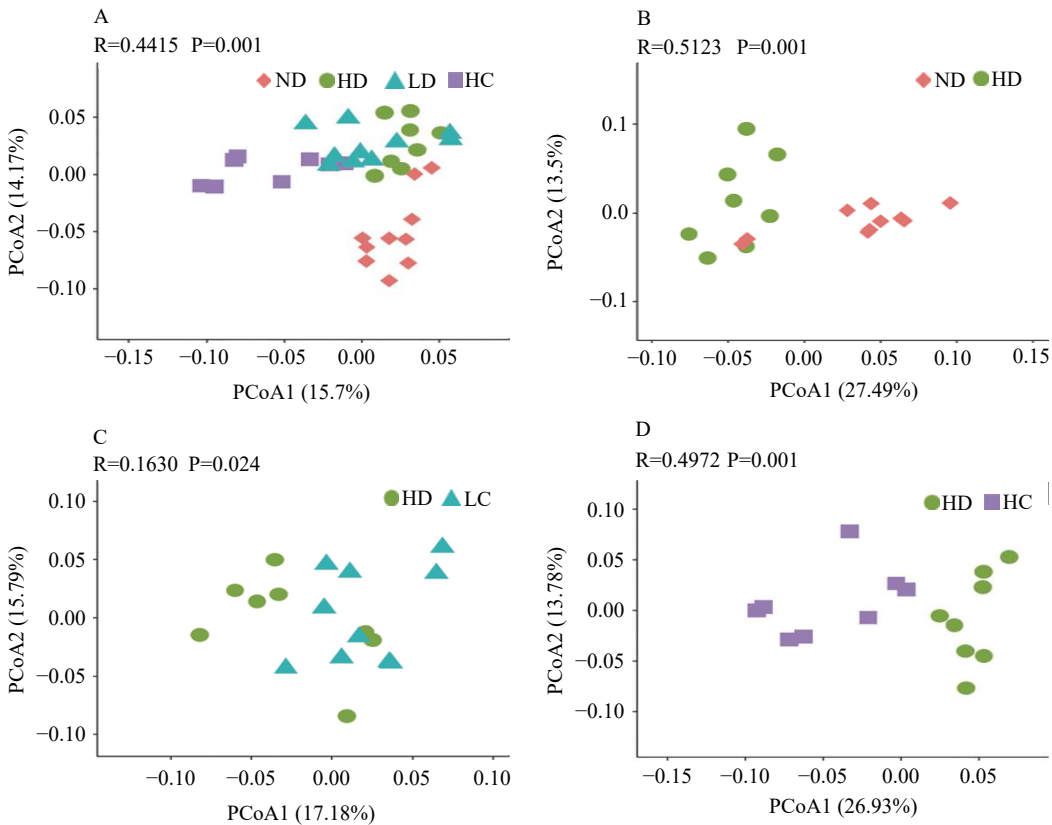


图 2 基于 OTU 水平的肠道菌群 PCoA 分析
Fig.2 PCoA analysis of intestinal microbiota based on OTU levels

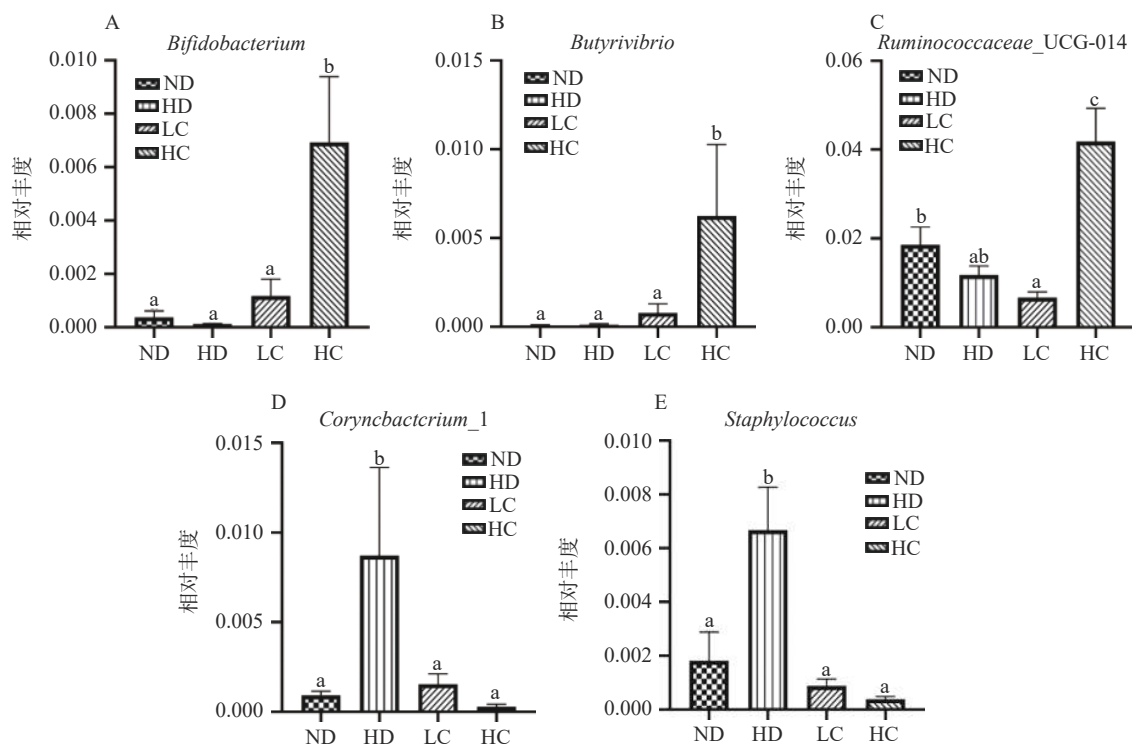


图 4 属水平关键肠道菌群相对丰度

Fig.4 Bar plots of critical intestinal microbiota on genus level

注: A: *Bifidobacterium*(双歧杆菌属); B: *Butyrivibrio*(丁酸弧菌属); C: *Ruminococcaceae_UCG-014*(瘤胃球菌科_UCG-014); D: *Corynebacterium_1*(棒状杆菌属_1); E: *Staphylococcus*(葡萄球菌属)。

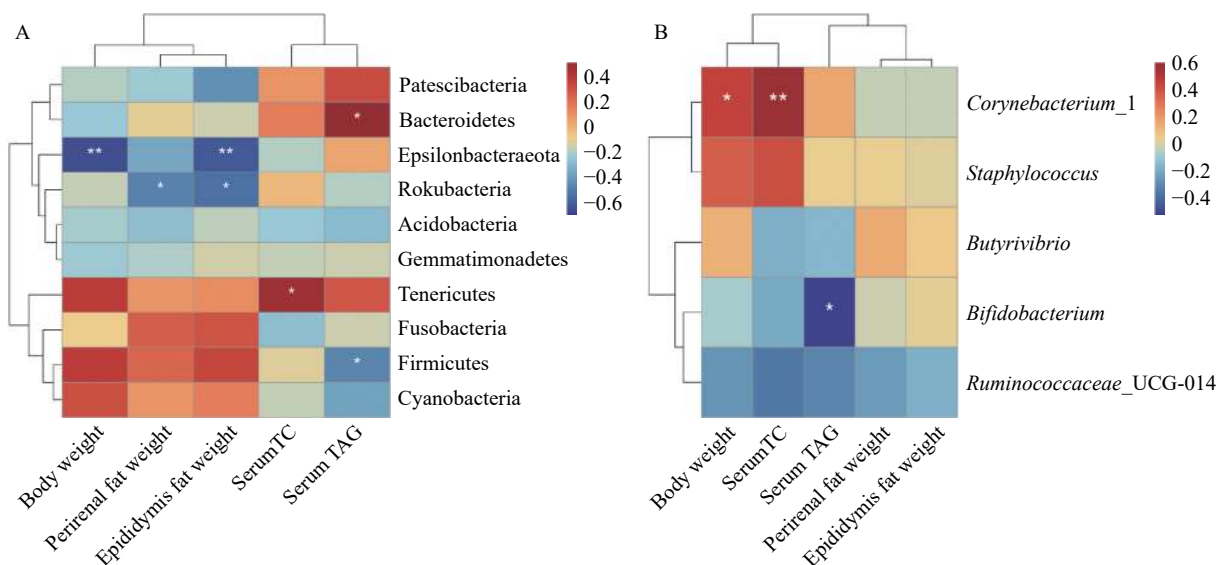


图 5 菌群与肥胖相关指标的相关性分析

Fig.5 Correlation analysis between microbiota and obesity-related parameters

注: A: 门水平; B: 属水平; *表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.01$ 。

TAG 呈显著负相关($P < 0.05$);在属水平上, *Corynebacterium_1*(棒状杆菌属_1)与体重呈显著正相关($P < 0.05$),与血清 TC 呈显著正相关($P < 0.01$),而 *Bifidobacterium*(双歧杆菌属)与血清 TAG 呈显著负相关($P < 0.01$),其他菌群与相关指标的相关性无显著性差异($P > 0.05$)。因此, *Corynebacterium_1*(棒状杆菌属_1)可能与肥胖的发生发展和血脂异常有关,而 *Bifidobacterium*(双歧杆菌属)能够改善高脂饮食诱

导的血脂异常。

3 讨论与结论

在本研究中,高剂量 CLA 干预可显著降低高脂饲料喂养的大鼠体重和内脏脂肪重量($P < 0.05$),说明 CLA 可预防高脂饲料诱导的体重和脂肪的增长。同时,CLA 干预后大鼠血清 TC、TAG 及肝脏 TC 降低,说明 CLA 可预防体内的甘油三酯和胆固醇的蓄积。此外,肠道菌群的结果显示高剂量 CLA

可逆转由高脂饲料导致的肠道菌群紊乱,主要表现在显著增加产生短链脂肪酸的菌属 *Bifidobacterium*(双歧杆菌属)、*Butyrivibrio*(丁酸弧菌属)、*Ruminococcaceae_UCG-014*(瘤胃球菌科_UCG-014)的相对丰度,这些菌群在维持肠腔厌氧环境中有关键作用^[26]。

此外,本研究还发现血清 TAG 和 *Bifidobacterium*(双歧杆菌属)相对丰度呈极显著负相关($P<0.01$)。Chaplin A 等^[27]的研究表明 CLA 干预未逆转高脂饲料导致的 *Bifidobacterium*(双歧杆菌属)的降低。而本研究显示 CLA 能够显著升高 *Bifidobacterium*(双歧杆菌属)的相对丰度,可能是由于该研究采用的是 C57BL/6 小鼠每日灌胃 6 mg/d 干预 54 d,与本研究的动物品系、干预剂量和干预时间不同所致。*Ruminococcaceae_UCG-014*(瘤胃球菌科_UCG-014)和 *Butyrivibrio*(丁酸弧菌)在缓解肥胖发生发展同样发挥着重要的作用。本研究显示对照组和高脂模型组组 *Butyrivibrio*(丁酸弧菌)的相对丰度非常低,而 CLA 干预后随着剂量的升高其相对丰度越来越高,提示 *Butyrivibrio*(丁酸弧菌)可能是 CLA 干预的特征菌群。以上可知,在高剂量 CLA 干预下,肠道中某些与 SCFA 产生的专性厌氧菌明显增加,这可能是 CLA 发挥抑制肥胖和调节血糖的生理基础之一。此外,兼性厌氧菌相对丰度的显著增加是肠道菌群失调的重要特征之一^[26],本研究发现在 CLA 干预后兼性厌氧菌的相对丰度明显降低,其中由于高脂饮食诱导的 *Staphylococcus*(葡萄球菌属)、*Corynebacterium_1*(棒状杆菌属_1)等相对丰度的显著增加可以被高剂量的 CLA 干预逆转。据报道,低氧环境利于专性厌氧菌生长,它们可降解纤维生成 SCFA,进而促进宿主健康^[28]。另有研究发现,SCFA 刺激 PPAR- γ 信号传导,驱动结肠上皮细胞的能量代谢向 β -氧化转化,抑制肠道上皮细胞氧合作用,维持肠腔厌氧环境,形成不利于兼性厌氧菌生长的肠腔微环境^[29],进而维持肠道屏障,避免脂多糖、鞭毛蛋白等有害菌群代谢产物入血循环,抑制全身炎症发生,这对机体糖脂稳态至关重要^[30]。因此,高剂量 CLA 干预后兼性厌氧菌减少可能与 SCFA 产生相关的肠道菌群明显增加有关。

综上所述,CLA 能够显著降低体重、内脏脂肪并且改善高脂饲料导致的甘油三酯和胆固醇蓄积,可能与 CLA 重塑肠道菌群有关。经过高剂量 CLA 干预后,肠道菌群中专性厌氧菌和兼性厌氧菌的相对丰度发生显著的变化,同时与 SCFA 产生有关的菌群在高剂量的 CLA 干预后显著增加,这可能是 CLA 发挥抑制肥胖和降低脂质蓄积的重要生理基础。同时,本研究存在一定的局限性,尚未检测粪便中的菌群代谢物,后续实验将进一步采用肠道菌群测序与代谢组学技术以明确 CLA 调节肥胖相关的菌群代谢物。

参考文献

- [1] ZHANG X, ZHANG M, ZHAO Z, 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.
- [2] ABARCA GÓMEZ L, ABDEEN Z A, HAMID Z A, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults[J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2627-2642.
- [3] CANFORA E E, MEEUX R C R, VENEMA K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(5): 261-273.
- [4] LI R, HUANG X, LIANG X, et al. Integrated omics analysis reveals the alteration of gut microbe-metabolites in obese adults[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2020; bbaa165.
- [5] KOOTTE R S, LEVIN E, SALOJARVI J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition[J]. *Cell Metabolism*, 2017, 26(4): 611-619.
- [6] TRICON S, BURDGE G C, WILLIAMS C M, et al. The effects of conjugated linoleic acid on human health-related outcomes[J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2005, 64(2): 171-182.
- [7] LAWSON R E, MOSS A R, GIVENS D I. The role of dairy products in supplying conjugated linoleic acid to man's diet: A review[J]. *Nutrition Research Reviews*, 2001, 14(1): 153-172.
- [8] SCHMID A, COLLOMB M, SIEBER R, et al. Conjugated linoleic acid in meat and meat products: A review[J]. *Meat Science*, 2006, 73(1): 29-41.
- [9] BASAK S, DUTTARROY A K. Conjugated linoleic acid and its beneficial effects in obesity, cardiovascular disease, and cancer[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1913.
- [10] CHURRUCA I, FERNANDEZ QUINTELA A, PORTILLO M P. Conjugated linoleic acid isomers: Differences in metabolism and biological effects[J]. *Biofactors*, 2009, 35(1): 105-111.
- [11] BLANKSON H, STAKKESTAD J A, FAGERTUN H, et al. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans[J]. *Journal of Nutrition*, 2000, 130(12): 2943-2948.
- [12] GAULLIER J M, HALSE J, HOYE K, et al. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans[J]. *Journal of Nutrition*, 2005, 135(4): 778-784.
- [13] MOREIRA T G, HORTA L S, GOMES-SANTOS A C, et al. CLA-supplemented diet accelerates experimental colorectal cancer by inducing TGF- β -producing macrophages and T cells[J]. *Mucosal Immunology*, 2019, 12(1): 188-199.
- [14] CARABAJAL M A, VIARENGO G, YIM L, et al. PhoQ is an unsaturated fatty acid receptor that fine-tunes *Salmonella* pathogenic traits[J]. *Science Signaling*, 2020, 13(628): eaaz3334.
- [15] PENG M, TABASHSUM Z, PATEL P, et al. Prevention of enteric bacterial infections and modulation of gut microbiota with conjugated linoleic acids producing *Lactobacillus* in mice[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 433-452.
- [16] MARTIN GONZALEZ M Z, PALACIOS H, RODRIGUEZ

- M A, et al. Beneficial effects of a low-dose of conjugated linoleic acid on body weight gain and other cardiometabolic risk factors in cafeteria diet-fed rats[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 408.
- [17] 夏珺, 郑明月, 李灵杰, 等. 共轭亚油酸改善肥胖糖尿病小鼠的糖脂代谢[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(6): 740–746.
- [XIA J, ZHENG M Y, LI L J, et al. Conjugated linoleic acid improves glucose and lipid metabolism in diabetic mice[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2019, 39(6): 740–746.]
- [18] LASO N, BRUGUE E, VIDAL J, et al. Effects of milk supplementation with conjugated linoleic acid (isomers cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12) on body composition and metabolic syndrome components[J]. *British Journal of Nutrition*, 2007, 98(4): 860–867.
- [19] GARIBAY NIETO N, QUEIPO GARCIA G, ALVAREZ F, et al. Effects of conjugated linoleic acid and metformin on insulin sensitivity in obese children: Randomized clinical trial[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017, 102(1): 132–140.
- [20] SROKA OLEKSIK A, MŁODZIŃSKA A, BULANDA M, et al. Metagenomic analysis of duodenal microbiota reveals a potential biomarker of dysbiosis in the course of obesity and type 2 diabetes: A pilot study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 369.
- [21] CANI P D. Microbiota and metabolites in metabolic diseases[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(2): 69–70.
- [22] TIAN B, ZHAO J, ZHANG M, et al. *Lycium ruthenicum* anthocyanins attenuate high-fat diet-induced colonic barrier dysfunction and inflammation in mice by modulating the gut microbiota[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2021, 65(8): 2000745.
- [23] ZHAO L, ZHANG Q, MA W, 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.
- [24] FOMENKY B E, DO D N, TALBOT G, et al. Direct-fed microbial supplementation influences the bacteria community composition of the gastrointestinal tract of pre- and post-weaned calves[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 14147.
- [25] LIU H, WANG J, HE T, et al. Butyrate: A double-edged sword for health?[J]. *Advances in Nutrition*, 2018, 9(1): 21–29.
- [26] KRISS M, HAZLETON K Z, NUSBACHER N M, et al. Low diversity gut microbiota dysbiosis: Drivers, functional implications and recovery[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2018, 44: 34–40.
- [27] CHAPLIN A, PARRA P, SERRA F, et al. Conjugated linoleic acid supplementation under a high-fat diet modulates stomach protein expression and intestinal microbiota in adult mice[J]. *PLOS One*, 2015, 10(4): e0125091.
- [28] LITVAK Y, BYNDLOSS M X, BAUMLER A J. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota[J]. *Science*, 2018, 362(6418): eaat9076.
- [29] BYNDLOSS M X, OLSAN E E, RIVERA CHAVEZ F, et al. Microbiota-activated ppar-gamma signaling inhibits dysbiotic enterobacteriaceae expansion[J]. *Science*, 2017, 357(6351): 570–575.
- [30] HERSOUG L G, MØLLER P, LOFT S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity[J]. *Nutrition Research Reviews*, 2018, 31(2): 153–163.