

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20241009002

功效型米粉对高脂诱导高血糖小鼠的 降血糖作用研究

李育坤, 陶悦, 韩慧翔, 熊志伟, 陈炎, 梁伟*

(哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076)

摘要: **目的** 探索功效型米粉对高脂诱导高血糖小鼠的降血糖作用。**方法** 通过使用高脂饲料联合多次腹腔注射小剂量链脲佐菌素的方法, 建立高血糖小鼠模型。用黄芪粉、山药粉、葛根粉、薏苡仁粉、沙棘粉和荞麦粉制备功效型米粉, 然后对小鼠进行米粉干预作用实验。测定干预作用完成时各组小鼠空腹血糖、胰岛素水平、葡萄糖耐量、血清中的血脂 4 项指标及总胆汁酸的含量, 检测米粉干预下高血糖小鼠肠道菌群的变化。**结果** 与模型组相比, 米粉组小鼠体重显著降低($P<0.01$); 甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著降低($P<0.01$); 空腹血糖值、空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗均显著降低($P<0.01$); 葡萄糖耐量水平显著增强($P<0.01$); 可明显回调血清和粪便总胆汁酸含量, 提升肝脏总胆汁酸含量; 小鼠肠道的厚壁菌门(Firmicutes)丰度有所减少, 拟杆菌门(Bacteroidetes)的丰度增加, 改善失调的肠道菌群。**结论** 功效型米粉能通过改善体内脂代谢紊乱、增强胆汁酸代谢通路、调节肠道菌群来降低高脂诱导的高血糖小鼠的血糖。

关键词: 药食同源; 功效型米粉; 高血糖模型; 肠道菌群; 降血糖

Study on the hypoglycemic effect of functional rice flour on hyperglycemia induced by high fat in mice

LI Yu-Kun, TAO Yue, HAN Hui-Xiang, XIONG Zhi-Wei, CHEN Yan, LIANG Wei*

(College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

ABSTRACT: Objective To explore the hypoglycemic effect of functional rice flour on hyperlipidemia induced hyperglycemic mice. **Methods** By using high-fat diet combined with multiple intraperitoneal injections of small doses of streptozotocin, a hypoglycemic mouse model was established. The functional rice flour was prepared with astragalus root powder, yam powder, kudzu root powder, coix seed powder, seabuckthorn powder and buckwheat powder, and then the intervention effect of rice flour was tested in mice. Fasting blood glucose, insulin level, glucose tolerance, the indexes of triglyceride, 4 items of blood lipids and the content of total bile acids of mice in each group were measured when the intervention was completed, the changes of intestinal flora in hyperglycemic mice under the intervention of rice flour were detected. **Results** Compared with the model group, the body weight in the rice flour group was significantly reduced ($P<0.01$). The levels of total cholesterol, total triglyceride and low-density

基金项目: 黑龙江省双一流学科协同创新成果建设项目(LJGXCG2022-082)

Fund: Supported by the Heilongjiang Province Double First-Class Discipline Collaborative Innovation Achievement Construction Project (LJGXCG2022-082)

*通信作者: 梁伟, 副教授, 主要研究方向为药食共用中药理论与应用研究。E-mail: 290974423@qq.com

*Corresponding author: LIANG Wei, Associate Professor, School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China. E-mail: 290974423@qq.com

lipoprotein were significantly reduced ($P<0.01$). Fasting blood glucose levels, fasting insulin levels, and insulin resistance were significantly reduced ($P<0.01$). The glucose tolerance level was significantly enhanced ($P<0.01$). The total bile acid content in serum and feces were significantly reduced, and the total bile acid content in the liver was significantly increased. The abundance of Firmicutes in the mouse gut was decreased, while the abundance of Bacteroidetes was increased, the dysregulated gut microbiota was improved. **Conclusion** Functional rice flour can reduce the blood glucose of hyperlipidemia-induced hyperglycemic mice by improving the disorder of lipid metabolism, enhancing bile acid metabolic pathway and regulating intestinal flora.

KEY WORDS: homology between medicine and food; functional rice flour; hyperglycemia model; intestinal microbiota; hypoglycemic

0 引言

随着生活水平的不断提高、肥胖人数的不断增加以及饮食结构的改变,高血糖的患病率正在逐渐向年轻化和扩大化方向发展^[1]。机体长期处于高血糖状态,就会增加患糖尿病的风险。糖尿病是一种非传染性慢性疾病,严重危害人体健康^[2]。因此,调节血糖对改善糖尿病、预防并发症至关重要。糖尿病的主要特征包括胰岛 β 细胞功能缺陷、胰岛素分泌不足以及胰岛素抵抗等情况。主要危害在于对身体各组织和器官造成的损害,导致各种严重并发症,包括微血管和大血管的病变^[3],如周围血管病变^[4]、眼及肾病变以及神经病变等。目前,用于治疗糖尿病的药物有很多,但是这些药物大多是通过化学方法合成的,虽然在一定程度上能够控制高血糖,但长期使用可能会对身体产生不良影响,例如损害器官功能等副作用^[5]。糖尿病的治疗通常需要较长的周期,并且在治疗过程中产生的医疗成本较高^[6]。所以药食同源的中药在治疗糖尿病方面的优势愈发明显^[7]。

在中医上糖尿病称消渴病,燥热偏盛是主要病机,病变的脏腑主要在肺、胃、肾,阴津亏损^[8]。血糖是由脾脏运化而成的水谷精微,脾不散精,不能正常运化,在人体就会输布异常,血糖等精微物质不能输布于脏腑,蓄积于血液,产生了“糖毒”性,以致形成消渴,病久及肾,肾脏功能也会出现下降。合理膳食是维持人体正常血糖水平的一种重要方式,研究发现许多药食同源的植物具有良好的降糖功效且长期服用不会对身体造成损伤^[9]。

现已有很多研究探索了单味药对高血糖的影响,但复方研究较少。本研究选择药食同源的黄芪和山药^[10],山药,归脾、肺、肾经,益气养阴,补脾肺肾^[11];黄芪,归脾、肺经,补气升阳,生津养血^[12],治内热消渴常配葛根。将黄芪和山药与葛根、薏苡仁、沙棘和荞麦配伍,可减轻脾气受损,强健脾胃,使血糖正常输布,调节脏腑功能、促进气血生化,提高免疫力,从而达到降糖的效果。功能性米粉的研究价值在于其作为一种天然、安全的食品补充,可能为高血糖患者提供一种辅助的治疗选择,有助于改善患者的生活质量并减少对药物治疗的依赖。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

48 只健康雄性小鼠[SPF 级, SCXK(辽)2020-0001, 辽宁长生生物科技有限公司]; 高脂饲料 Boaigang-12492M (60% fat Kcal%)(北京博爱港生物技术有限公司)。

黄芪粉、山药粉、葛根粉、薏苡仁粉、沙棘粉、荞麦粉(哈尔滨市道外区三棵树中药材市场); 盐酸二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司); 总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)试剂盒(碧云天生物技术有限公司); 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)、枸橼酸缓冲液(北京博爱港生物技术有限公司); 其余化学试剂均为分析纯级。

1.2 仪器与设备

XS-204 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司); KH-35A 烘箱、DZKW-4 高速离心机(康恒仪器有限公司); 5626R 恒温水浴锅(上海亚荣仪器有限公司); DK-8D 超声波清洗器(北京中兴伟业仪器有限公司); Multiskan MK3 酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

1.3 方法

1.3.1 功效型米粉的制备

以黄芪-山药为基础配方,结合单因素、响应面法以溶解度、吸水率及感官评价为综合评分指标,确定其他原料的添加比例,得到降血糖米粉最佳配方为黄芪粉 30%、山药粉 30%、葛根粉 10.5%、薏苡仁粉 14.4%、沙棘粉 10.1%、荞麦粉 5%。选用挤压膨化法制作米粉,通过对液体喂料量、螺杆转速、末区腔体温度 3 个关键因素对米粉的糊化度进行考察,然后利用响应面法进行 3 因素 3 水平分组实验,最后验证优选出的功效型米粉最佳制备工艺为液体喂料量 12.6%、螺杆转速 158 r/min、末区腔体温度 172 °C,并检验其体外消化率、溶解度与水解程度。

1.3.2 高血糖小鼠模型的构建

本研究利用高脂饲料和多次腹腔注射低剂量 STZ 的

方法诱导小鼠患上 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM), 从而建立高血糖动物模型^[13]。48 只小鼠在接受普通基础饲料适应性饲喂 1 周后, 随机分成 4 组, 即正常对照组(B)、高血糖模型组(B1)、功效型米粉组(B2)以及阳性药物组(B3), 每组 12 只。B 组小鼠进食普通饲料, B1、B2、B3 组小鼠则进食高脂饲料且每天接受腹腔注射 STZ 溶液^[14], 每次剂量为 60 mg/kg, 连续注射 5 d。而 B 组小鼠则只接受相同体积的枸橼酸缓冲液注射。

1.3.3 动物给药方法

从实验开始, 小鼠造模与给药干预同步进行, 干预时间为 4 周, 干预方法是每天上午进行一次灌胃处理。B 组和 B1 组使用生理盐水灌胃, B2 组使用米粉加水调成糊状灌胃, B3 组使用盐酸二甲双胍片灌胃, 灌胃剂量依据《药理实验方法学》中“标准体重动物剂量换算表”来确定。具体分组见表 1。

表 1 小鼠灌胃剂量
Table 1 Mice intragastric dose

组别	饲料类型	灌胃试剂	灌胃剂量 /[g/(kg·d)]
B 组	普通饲料	生理盐水	10.000
B1 组	高脂饲料	生理盐水	10.000
B2 组	高脂饲料	功效型米粉	10.000
B3 组	高脂饲料	盐酸二甲双胍片	0.125

注: 小鼠的灌胃剂量以体质量计。

1.3.4 检验的指标以及处理

在米粉干预过程中, 观察小鼠的精神状态、进食进水量等, 并对每周每组小鼠的体质量变化进行记录。结束干预实验后, 禁食处理, 测定空腹血糖水平(fasting blood glucose, FBG), 并进行糖耐量实验。然后进行眼球取血, 离心并分离血清, 并测定各组小鼠血清中的四项血脂指标, 包括 HDL-C、TC、TG 和 LDL-C。最后, 取出了小鼠的肝脏和肠道内容物, 并进行称重记录, 保存在 -80 °C 冰箱中备用。

1.3.5 小鼠胰岛素相关因子水平检测

酶联免疫吸附法测定空腹胰岛素水平(fasting insulin, FIN), 具体操作参照试剂盒说明书进行。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)计算^[15]见式(1):

$$A=B \times I / 22.5 \quad (1)$$

式中: A 为 HOMA-IR; B 为 FBG, mmol/L; I 为 FIN, $\mu\text{U/mL}$ 。

1.3.6 糖耐量实验

米粉干预实验结束后, 首先将小鼠禁食 4 h, 然后测定它们的血糖值, 作为 0 h 的血糖基线。15 min 后, 给各组小鼠灌胃葡萄糖溶液, 剂量为 2.0 g/(kg·bw)。在葡萄糖溶液灌胃后的 30、60、120 min 时, 检测各组小鼠的血糖值, 并通过式(2)计算分析血糖曲线下面积:

$$U=0.25 \times (G_0 + G_{30}) + 0.25 \times (G_{30} + G_{60}) + 0.5 \times (G_{60} + G_{120}) \quad (2)$$

式中: U 为血糖曲线下面积(AUC), mmol/L; G_0 为空腹血糖

值, mmol/L; G_{30} 为灌胃 30 min 后血糖值, mmol/L; G_{60} 为灌胃 60 min 后血糖值, mmol/L; G_{120} 为灌胃 120 min 后血糖值, mmol/L。

1.3.7 小鼠肠道菌群测定

(1) 小鼠肠道内容物的采集和保存

在严格的无菌条件下取出小鼠肠道, 使用无菌水清洗肠道的外表面, 并切取所需的肠段。将肠段的内容物样本收集在密封的无菌离心管中, 将样本先置于液氮中冷冻后, 再转移到 -80 °C 的冰箱中保存。每个管中的小鼠样本量约为 0.5~1.0 g。这些样品将用于进行后续分析。

(2) 宏基因组多样性分析

Alpha 多样性分析主要通过多个多样性指数来评估环境样本中微生物群落/功能的丰富度和多样性等信息, 微生物群落 Alpha 多样性的变化情况。常用的衡量标准有 Chao、Shannon、Ace、Simpson、Coverage 等。

(3) 群落柱形图分析

采用 M-软件分析各样本的物种丰度及功能多样性, 采用柱状图可视化的方法, 识别出每一个样本中的物种组成和它们在群落中所扮演的功能组分, 可以深入探究物种或功能组分如何影响着整个群落的结构与功能。这种方法能够对群落内的优势物种有更清晰的认识, 以及对其功能组成进行详尽的分类与评估对各样本的物种及功能组分进行直观的认识。

(4) 物种与功能比较分析

主成分分析(principal component/components analysis, PCA)通过分析不同菌群群落或其相应功能的组成是否相同或类似, 通过提取多个变量的主成分, 识别和解释数据集集中的主要信息和结构。将不同样本的微生物群落与其功能组成相比较时, PCA 分析可以揭示这些样本之间的差异程度以及它们在物种或功能方面的相似度。可以通过反映样本间的差异和距离, 由此说明如果样本间物种或功能组成相似, 那么反映在 PCA 图中样本间的距离越接近。

1.4 数据处理

应用 SPSS 19.0 软件, 对数据进行分析, 计量资料用均数 \pm 标准偏差($\bar{x} \pm s$)表示。用 Graphpad Prism 8 做图, 组间比较采用单因素方差分析和 T 检验, $P < 0.05$ 表示有显著统计学差异。

2 结果与分析

2.1 功效型米粉对高血糖小鼠体质量的影响

B 组小鼠毛发光亮, 行动迅速敏捷, 精神状态好, 易动。B1 组小鼠精神萎靡, 形态肥胖, 动作较迟缓, 活动少, 进食和饮水较多。每周称量一次体质量, 提前 6 h 禁食不禁水, 称量禁食后小鼠体质量, 可以得到小鼠高脂饲料喂养后体质量变化, 以 5 周内小鼠体质量变化作为指标, 4 组小鼠 5 周后的实验结果如表 2 所示。

表 2 实验小鼠的体质量(g)
Table 2 Body weight of experimental mice (g)

组别	第一周	第二周	第三周	第四周	第五周
B 组	25.94±1.04	26.72±0.83	27.03±0.86	28.23±1.61	30.65±1.22
B1 组	27.30±0.66	35.49±0.18	40.23±1.83	43.55±2.62	45.22±3.06**
B2 组	26.27±1.52	32.97±1.50	37.03±2.44	41.88±2.09	42.14±1.52###
B3 组	26.18±1.19	33.97±1.02	37.64±1.48	40.34±1.29	40.55±1.83###

注: 与正常对照组比较, *代表 $P<0.05$, **代表 $P<0.01$; 与高血糖模型组比较, #代表 $P<0.05$, ###代表 $P<0.01$, 下同。

从表 2 中数据可以看出, 到第 5 周时, B 组小鼠体质量增长至 30.65 g, 而 B1 组小鼠的体质量增长至 45.22 g, B1 组小鼠体质量呈现急剧上升趋势显著增加($P<0.01$), 第 5 周呈现缓慢增长状态, 可能是体质量达到一定程度, 小鼠体质量增长受限; B2 组小鼠体质量增长至 42.14 g, 与 B1 组小鼠相比, 生长缓慢, 且较 B3 组增长幅度较快($P<0.01$); 表明功效型米粉对高血糖小鼠体质量增长趋势具有控制效果。

2.2 功效型米粉对高血糖小鼠 TG、TC、HDL-C、LDL-C 的影响

按照 1.3.4 方法进行小鼠 TG、TC、HDL-C、LDL-C 的计算, 结果见表 3 所示。从表 3 数据可以看出, 对比 B 组, B1 组小鼠血清中的 TG、TC 和 LDL-C 水平明显升高($P<0.01$), 而 HDL-C 水平明显降低($P<0.01$), 4 项血脂水平均显示异常。对比 B1 组, B3 组小鼠血清中的 TG、TC 和 LDL-C 水平明显降低($P<0.01$), 分别降低了 31.23%、9.70%、21.34%, 而 HDL-C 水平明显升高($P<0.01$), 升高 14.91%; B2 组小鼠血清中的 TG、TC 和 LDL-C 水平也明显降低($P<0.01$), 分别降低了 35.69%、12.42%、24.69%; 而 HDL-C 水平显著升高($P<0.01$), 升高 21.74%。这些数据表明功效型米粉能够改善高血糖对小鼠造成的血脂紊乱。

表 3 实验小鼠的 TG、TC、HDL-C、LDL-C
Table 3 TG、TC、HDL-C and LDL-C of experimental mice

组别	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)
B 组	1.68±0.07	2.83±0.09	1.98±0.09	1.71±0.05
B1 组	2.69±0.06**	3.30±0.11**	1.61±0.08**	2.39±0.11**
B2 组	1.73±0.09###	2.89±0.10###	1.96±0.05###	1.80±0.04###
B3 组	1.85±0.07###	2.98±0.07###	1.85±0.10###	1.88±0.09###

2.3 功效型米粉对高血糖小鼠 FBG、FIN、HOMA-IR 的影响

按照 1.3.5 方法进行小鼠 FBG、FIN、HOMA-IR 的计算, 结果见表 4 所示。根据表 4 显示, 与 B 组相比, B1 组小鼠的 FBG、FIN 和 HOMA-IR 显著升高($P<0.01$)。而与 B1 组相比, B3 组小鼠的血清 FBG、FIN 水平和胰岛素抵抗指数显著降低($P<0.01$), 分别降低了 53.12%、34.13%、69.09%。B2 组小鼠的血清 FBG、FIN 和 HOMA-IR 也显

著降低($P<0.01$), 分别降低了 61.67%、34.95%、75.08%。这表明了功效型米粉对高血糖小鼠的干预具有显著效果。因此, 功效型米粉可以改善 T2DM 小鼠干预期间的血糖水平。

表 4 实验小鼠的 FBG、FIN、HOMA-IR
Table 4 FBG、FIN and HOMA-IR of experimental mice

组别	FBG/(mmol/L)	FIN/(μ U/mL)	HOMA-IR
B 组	5.58±0.53	12.36±0.41	3.07±0.35
B1 组	16.02±0.11**	20.86±0.73**	14.85±0.82**
B2 组	6.14±0.47###	13.57±0.58###	3.70±0.43###
B3 组	7.51±0.64###	13.74±0.42###	4.59±0.62###

2.4 功效型米粉对高血糖小鼠血清、肝脏、粪便总胆汁酸的影响

小鼠血清、肝脏、粪便总胆汁酸的计算结果见表 5 所示。胆汁酸作为一种重要的调节因子, 在稳定肠道内环境和调节宿主代谢中发挥着关键作用。从表 5 数据可以得知, 对比 B 组, B1 组小鼠血清和粪便中总胆汁酸显著升高($P<0.01$), 而肝脏中的总胆汁酸含量明显降低($P<0.01$); 与 B1 组相比, B3 组和 B2 组的血清和粪便中总胆汁酸含量显著降低($P<0.01$), 肝脏中总胆汁酸含量显著增加($P<0.01$)。以上数据表明, 功效型米粉可调节胆汁酸分泌。

表 5 实验小鼠的血清、肝脏、肠道总胆汁酸
Table 5 Serum、liver and fecal total bile acids of experimental mice

组别	血清总胆汁酸/(μ mol/L)	肝脏总胆汁酸/(μ mol/g)	粪便总胆汁酸/(μ mol/g)
B 组	2.43±0.18	26.89±1.22	1.82±0.23
B1 组	4.02±0.62**	20.72±1.12**	2.52±0.13**
B2 组	3.42±0.61###	25.94±1.02###	1.96±0.21###
B3 组	3.51±0.64###	25.72±0.98###	1.99±0.16###

2.5 功效型米粉对高血糖小鼠糖耐量的影响

按照 1.3.6 方法进行小鼠糖耐量的计算, 结果见表 6 所示。糖耐量通常通过 AUC 来反映。AUC 的大小反映了机体利用和清除葡萄糖的程度, AUC 越大, 则说明机体对葡萄糖的耐受能力越低, AUC 越小, 机体对葡萄糖的耐受

能力越大。根据表 6 显示, 与 B 组相比, B1 组小鼠 AUC 明显增加($P<0.01$)。这表明, 通过使用 STZ 和高脂饮食, 成功降低了小鼠对葡萄糖的耐受能力, B1 组小鼠出现葡萄糖耐受性下降的情况。而与 B1 组相比, B3 组和 B2 组的 AUC 均显著降低($P<0.01$), 表明它们逐渐增强了对葡萄糖的耐受能力。

表 6 实验小鼠的糖耐量
Table 6 Glucose tolerance of experimental mice

组别	AUC/(mmol/L)
B 组	19.26±1.87
B1 组	55.99±1.12**
B2 组	28.68±1.34##
B3 组	26.42±0.67##

2.6 功效型米粉对高血糖小鼠肠道菌群的影响

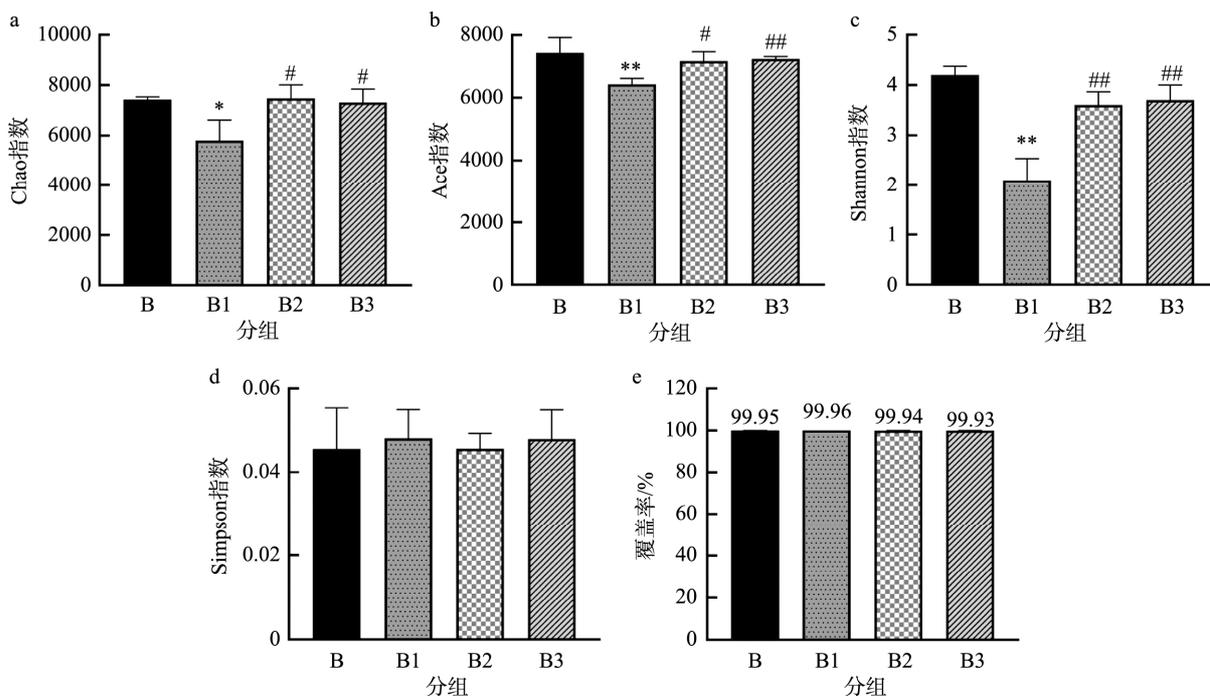
2.6.1 小鼠肠道 Alpha 多样性分析

Alpha 多样性分析是用来分析单个样本内微生物群落的物种丰富度和多样性的, 通常使用不同的指标来衡量。Chao 和 Ace 指数反映了样本中微生物种类的数量, 数值越大, 表示微生物种类越丰富。而 Simpson 指数和 Shanon 指数则反映了样本中微生物群落的均匀度和丰富度, 数值越

高, 代表着群落更丰富, 越均匀。Shanon 指数值越大, 菌群多样性越高。Simpson 指数值越大, 菌群多样性越低。如图 1 所示, 与 B 组相比, B1 组 Chao 指数、Shannon 指数及 Ace 指数显著降低($P<0.05$, $P<0.01$), Simpson 指数略高, 但差异无统计学意义($P>0.05$); 与 B1 组相比, B3 组和 B2 组的肠道菌群 Chao 指数、Shannon 指数及 Ace 指数均显著升高($P<0.05$, $P<0.01$)。然而, 4 个组的肠道微生物群落 Simpson 指数没有显示出显著差异, 这表明高血糖小鼠的微生物多样性受到了影响。而功效型米粉能够提高肠道微生物群落的 Alpha 多样性指数, 抑制微生物群落丰富度下降, 并增加微生物物种的多样性。此外, 覆盖率的统计结果表明, 测序结果很好地代表了样本中微生物的真实情况, 表明测序深度是合理的。总体而言, 功效型米粉在一定水平上能平衡失调的肠道菌群。

2.6.2 小鼠肠道微生物物种分类分析

根据图 2 的对比分析结果, 在门水平上, 肠道菌群主要包括厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)等。与 B 组小鼠相比, B1 组小鼠的菌群组成发生显著变化, 表现为厚壁菌门丰度增加, 而拟杆菌门丰度降低。在实验中, 功效型米粉干预后, 厚壁菌门丰度减少, 拟杆菌门丰度增加。说明功效型米粉可以调节菌群丰度及物种多样性, 改善失调的肠道菌群。



注: 与正常对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与高血糖模型组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ 。

图 1 小鼠肠道菌群的 α 多样性指数

Fig.1 Changes of intestinal flora in mice α diversity index

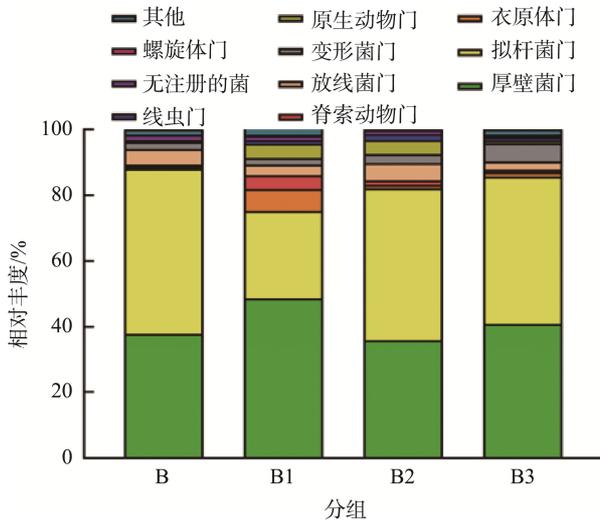


图 2 门水平群落丰度

Fig.2 Percent of community abundance on phylum level

2.6.3 小鼠肠道 Beta 多样性分析

Beta 多样性分析是评估不同样本间菌群差异性的重要方法。PCA 和主坐标分析(principal co-ordinates analysis, PCoA)是常用的方法,能够反映出不同实验组肠道菌群结构间的差异^[16]。图 3 是 PCoA 和 PCA 分析的结果,使用 PCoA 分析可反映出不同的实验组之间的菌群物种多样性差异,B 组和 B1 组之间发生明显的分离,而 B3 组和 B2 组都表现出偏离 B1 组的趋势,这表明功效型米粉的应用对调整菌群结构具有影响。在 PCA 分析中可以看出,PC1 和 PC2 的贡献率分别是 27.69%和 15.81%,可以代表大部分的变量信息,是样品菌群结构组成差异的主要因子。B1 组与 B 组的分布区域较为明显地分开;而 B3 组和 B2 组与 B1 组的分布区域发生偏离,这表明高脂饮食可能导致小鼠肠道菌群结构的改变,而阳性药和功效型米粉的干预措施会影响小鼠肠道菌群的结构。

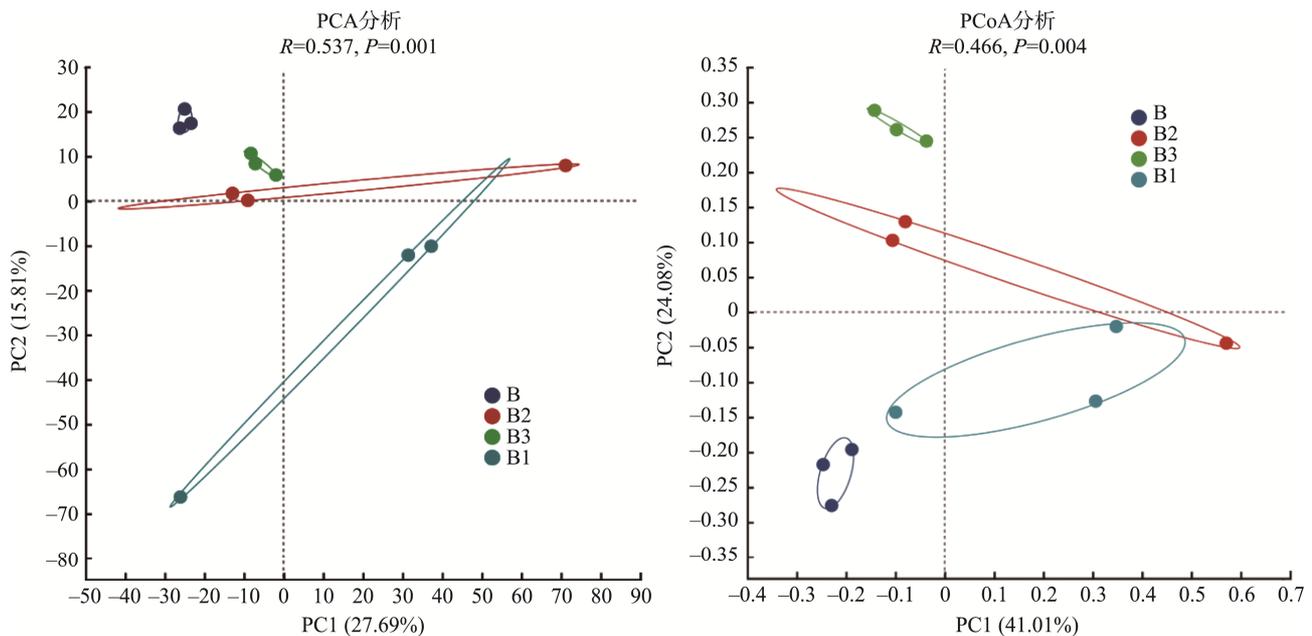


图 3 样本菌群 PCA

Fig.3 PCA of sample flora

3 结论与讨论

本研究探索复方功效型米粉的降血糖效果。结果显示,功效型米粉可显著控制高血糖小鼠体质量的增长;降低喂食高脂饲料的小鼠的 TG、TC、LDL-C 含量,增加 HDL-C 含量,表明功效型米粉干预可明显改善小鼠脂代谢紊乱;提高葡萄糖耐量水平,降低 FIN、FBG、HOMA-IR,可以降低 T2DM 小鼠干预期间的血糖水平;降低血清和粪便总胆汁酸含量,提高肝脏总胆汁酸含量;调节肠道菌群的多样性。

血清中 LDL-C、TC 及 TG 含量异常升高与心血管疾

病的发生密切相关,通过降低这些指标,多糖类物质有助于减少心血管疾病的风险,保护心血管健康。还有皂苷类物质也在调节血脂方面发挥作用,可通过促进胆汁的分泌,对应激反应引起的 DNA 损伤加以缓解,通过抑制血浆和肝脏的 TC 水平,进一步减少胆固醇的吸收,从而有助于降低血糖水平^[17]。多糖类物质在降低血清中 LDL-C、TC 及 TG 含量,提高 HDL-C 含量方面发挥着重要作用,可以缓解由于长期高血糖状态引起的脂代谢紊乱现象,从而改善高血糖症状^[18]。功效型米粉可以降低 TG、TC、LDL-C 的水平,可能与含有多糖类物质和皂苷类物质有关,如黄芪中含有黄芪多糖、黄芪皂苷等,山药中含有皂苷、糖

蛋白等, 因此可以在干预高血糖小鼠的血脂水平方面发挥积极作用。通过改善体内脂代谢紊乱, 这些成分有助于调节血脂水平, 从而改善高血糖症状并降低心血管疾病的风险。

糖尿病患者表现为不同程度的糖代谢和脂类代谢紊乱, 血清总胆汁酸显著增加, 胆汁酸代谢失衡^[19]。大量的研究表明胆汁酸代谢在 T2DM 中发挥重要作用, 因此, 调控胆汁酸的代谢可能成为控制血糖、治疗 T2DM 的有效途径之一。胆汁酸在体内是一种重要的代谢产物, 与葡萄糖代谢调控密切相关, 增加肝脏胆汁酸的合成可以抑制糖异生和刺激糖酵解, 从而降低血糖水平^[20]。功效型米粉可能通过增加肝脏总胆汁酸含量, 降低血清和粪便中总胆汁酸含量的方式, 增强胆汁酸代谢通路, 从而改善小鼠高血糖状态。这意味着功效型米粉可能通过调节胆汁酸分泌, 促进其合成和利用, 有助于调控血糖水平, 并可能在 T2DM 的治疗中发挥积极作用。

糖耐量是评估机体对葡萄糖的耐受能力的重要指标, 可以用来判断胰岛 β 细胞对血液中血糖调节能力的强弱。多糖类物质也可通过调节糖类代谢酶活性起到降血糖作用, 多糖成分能抑制葡萄糖苷酶的活性, 从而改善葡萄糖耐受能力, 改善葡萄糖耐量^[18]。这进一步支持了功效型米粉中多糖类物质的降血糖作用, 为其在调节血糖代谢中的作用提供了更多支持。

有研究表明^[21], T2DM 患者通常表现出厚壁菌门相对丰度增加和拟杆菌门相对丰度减少的特征。厚壁菌可以促进体重增加和能量吸收^[22]。在实验中, 功效型米粉干预后, 厚壁菌门丰度减少, 拟杆菌门丰度增加。而 B/F 值降低^[21], 会加剧肠道菌群失调, 诱发 2 型糖尿病发生^[23], 厚壁菌门和拟杆菌门二者能共同促进对体内糖的分解利用^[24], 药物干预后则表现为厚壁菌门丰度减少, 拟杆菌门丰度增加^[25], 与本研究结果一致。研究表明, 厚壁菌比拟杆菌具有更高的糖代谢效率^[26]。拟杆菌门具有抗炎、调节免疫的作用^[27], 且与高脂血症呈负相关, 有助于改善肠道健康^[28]。这可能有助于改善 T2DM 患者的炎症状况。

高脂饮食可能导致肠道菌群的稳态失衡, 这意味着某些微生物的数量或种类发生变化, 可能导致有益菌数量减少, 有害菌数量增加。这种不平衡可能降低肠道屏障的完整性, 使得有害物质更容易穿过肠道壁, 进入血液循环, 从而加剧 T2DM 的发展^[29]。通过调整肠道菌群的组成和功能, 可以影响机体的代谢状态, 并可能改善与代谢性疾病相关的炎症反应。目前新的治疗 T2DM 等代谢性疾病的方法, 是通过调节肠道菌群和改善炎症状况来实现^[30]。

综上所述, 功效型米粉能够降低高血糖小鼠的血糖水平, 同时改善体内脂代谢紊乱, 降低心血管疾病的风险; 调节胆汁酸分泌; 调节肠道菌群的多样性, 调整失衡的肠道菌群。具有成为降糖保健食品的潜力和研究价值, 在高

血糖治疗中具有广阔的应用前景, 但其具体有效成分机制还需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] WANG LM, GAO P, ZHANG M. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *Jama*, 2017, 317(24): 2515–2523.
- [2] MASATOSHI K, REIKO W, MICHIIHIRO H, *et al.* Rice bran protein ameliorates diabetes, reduces fatty liver, and has renoprotective effects in zucker diabetic fatty rats [J]. *J Funct Foods*. 2020, 1: 70.
- [3] 申金付, 张琴, 谢树永, 等. 血清总胆红素与 2 型糖尿病血管并发症的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(3): 217–220.
SHEN JF, ZHANG Q, XIE SY, *et al.* Analysis of the correlation between serum total bilirubin and vascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Diabetes*, 2018, 26(3): 217–220.
- [4] 刘剑, 方朝晖, 倪英群, 等. 丹蛭降糖胶囊联合达格列净治疗 2 型糖尿病周围血管病变的临床研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(8): 1119–1125.
LIU J, FANG ZH, NI YQ, *et al.* Clinical study on the combination of the Danzhi Jiangtang Capsule and dapagliflozin for type 2 diabetes mellitus with peripheral vascular disease [J]. *J Beijing Tradit Chin Med Univ*, 2024, 47(8): 1119–1125.
- [5] 温玉琴. 光活化药物可降低糖尿病药物的毒副作用[J]. *广东药学院学报*, 2014, 30(5): 548.
WENG YQ. Photoactivated drugs may reduce toxic side effects of diabetes drugs [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2014, 30(5): 548.
- [6] YANG K, CAO F, WANG WL, *et al.* The relationship between HMGB1 and autophagy in the pathogenesis of diabetes and its complications [J]. *Front Endocrinol*. 2023, 14: 1141516.
- [7] KAKOURI E, AGALOU A, KANAKIS C, *et al.* Crocins from *Crocus Sativus* L. in the management of hyperglycemia. *In vivo* evidence from zebrafish [J]. *Molecules*. 2020, 25(22): 5223.
- [8] 印家成, 富晓旭, 冷玉琳, 等. 基于数据挖掘探讨谢春光治疗 2 型糖尿病用药规律[J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2023, 47(6): 24–28.
YIN JC, FU XX, LENG YL, *et al.* Study on the medication law of Xie Chunguang in the treatment of type 2 diabetes mellitus based on data mining [J]. *Chin J Tradit Chin Med Libr Inform Sc*, 2023, 47(6): 24–28.
- [9] SHEHADEH MB, SUAIFAN GARY, ABU-ODEH AM. Plants secondary metabolites as blood glucose-lowering molecules [J]. *Molecules*, 2021, 26(14): 4333.
- [10] 李敏, 陈浩雄, 黄佳纯, 等. 基于 miRNA-mRNA 网络探讨黄芪-山药药对治疗 2 型糖尿病的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(20): 4895–4903.
LI M, CHEN HX, HUANG JC, *et al.* Mechanism of Astragalus-Yam in the treatment of type 2 diabetes mellitus based on miRNA-mRNA network [J]. *Chin J Gerontology*, 2023, 43(20): 4895–4903.
- [11] 潘景芝, 孟庆龙, 崔文玉, 等. 山药功能性成分及药理作用研究进展[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(1): 420–428.
PAN JZ, MENG QL, CUI WY, *et al.* Advances in studies on functional components and pharmacological effects of *Dioscorea opposita* Thunb [J]. *Food Ind Sci Technol*, 2023, 44(1): 420–428.
- [12] 邵长鑫, 林欢欢, 靳晓杰, 等. 黄芪的炮制历史沿革及现代研究进

- 展[J]. 中草药, 2023, 54(15): 5057–5074.
SHAO CX, LIN HH, JIN XJ, *et al.* Historical evolution and modern research progress of *Astragal Radix* processing [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2023, 54(15): 5057–5074.
- [13] 黄雅晨, 李瑶, 李振港, 等. 植物复合饮料对II型糖尿病小鼠的降糖作用[J]. 食品研究与开发, 2024, 45(6): 1–8, 39.
HUANG YC, LI Y, LI ZG, *et al.* Hypoglycemic effect of plant compound beverage on type II diabetic mice [J]. Food Res Dev, 2024, 45(6): 1–8, 39.
- [14] 程琳杰, 吴荣书. 茉莉紫苏复合浓缩液对高血糖小鼠血糖影响的研究[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(19): 36–40.
CHENG LJ, WU RS. Effect of *Jasmine Perilla* complex concentrate on blood glucose in hyperglycemic mice [J]. Food Res Dev, 2020, 41(19): 36–40.
- [15] 沈鑫婷, 姜秀杰, 许庆鹏, 等. 发芽绿豆多酚的降血糖作用及对糖尿病小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国食品学报, 2023, 23(7): 197–206.
SHEN XT, JIANG XJ, XU QM, *et al.* Hypoglycemic effect of germinated mung bean polyphenols and its effect on intestinal flora in diabetic mice [J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2023, 23(7): 197–206.
- [16] ZHANG JY, CHEN MX, SUI QW, *et al.* Impacts of addition of natural zeolite or a nitrification inhibitor on antibiotic resistance genes during sludge composting [J]. Water Res, 2016, 91: 339–49.
- [17] 龚菲菲. 山药活性成分及营养功能研究进展[J]. 工业微生物, 2024, 54(1): 107–109.
GONG FF. Research progress on active components and nutritional functions of Chinese Yam [J]. Ind Microbiol, 2024, 54(1): 107–109.
- [18] 金斐, 朱丽云, 高永生, 等. 植物源活性成分降血糖作用及其机理研究进展[J]. 食品科学, 2021, 42(21): 322–330.
JIN F, ZHU LY, GAO YS, *et al.* Progress in research on the hypoglycemic effect and mechanism of plant-derived active ingredients [J]. Food Sci, 2021, 42(21): 322–330.
- [19] CHU L, ZHANG KK, ZHANG YY, *et al.* Mechanism underlying an elevated serum bile acid level in chronic renal failure patients [J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(2): 345–51.
- [20] 陈丽君, 林家焜, 蔡清颜, 等. 血清胆汁酸水平与 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(13): 194–198.
CHEN LY, LIN JY, CAI QY, *et al.* Study on the correlation between serum bile acid level and type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes New World, 2023, 26(13): 194–198.
- [21] 武毅楠, 高梦珂, 李攀峰, 等. 杜仲籽油对 2 型糖尿病 KKAY 小鼠糖脂代谢及肠道菌群的影响[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(3): 728–736.
WU YN, GAO MK, LI PF, *et al.* Effects of eucommiaulmoides seed oil on glycolipid metabolism and gut microbiota in KKAY mice with type 2 diabetes mellitus [J]. J Food Saf Qual, 2022, 13(3): 728–736.
- [22] FU S, DANG Y, XU H, *et al.* Aloe Vera-fermented beverage ameliorates obesity and gut dysbiosis in high-fat-diet mice [J]. Foods, 2022, 11(22): 3728.
- [23] 周兴婷, 于雷雷, 翟齐喙, 等. 益生菌复配富铬酵母缓解 2 型糖尿病的作用机制涉及调节肠道菌群失调[J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(23): 29–36.
ZHOU XT, YU LL, ZHAI QX, *et al.* Antidiabetic effects of probiotics compounded with chromium-rich yeast alleviate type 2 diabetes symptoms via regulating gut microbiota imbalance [J]. Food Ferment Ind, 2019, 45(23): 29–36.
- [24] BEZIRTOGLOU E, TSIOTSIAS A, WELLING GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH) [J]. Anaerobe, 2011, 17(6): 478–482.
- [25] 王少平, 姜珊, 赵一慕, 等. 土鳖虫生物活性肽对高脂血症大鼠肠道菌群调节作用研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5): 621–626.
WANG SP, JIANG S, ZHAO YM, *et al.* Effect of active peptides of *Eupolyphaga* on intestinal flora in rats with hyperlipemia [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(5): 621–626.
- [26] ZHONG H, WANG J, ABDULLAH, *et al.* Lactobacillus plantarum ZJUF2 prevents high fat diet-induced insulin resistance in association with modulation of the gut microbiota [J]. Front Nut, 2021, 8: 754222.
- [27] SU LL, MAO CQ, WANG XC, *et al.* The anti-colitis effect of schisandra chinensis polysaccharide is associated with the regulation of the composition and metabolism of gut microbiota [J]. Front Cell Infect Mi, 2020, 10: 519479.
- [28] LI J, ZHANG J, ZHANG Y, *et al.* Effect and correlation of rosa roxburghii fruit vinegar on obesity, dyslipidemia and intestinal microbiota disorder in high-fat diet mice [J]. Foods, 2022, 11(24): 4108.
- [29] ZHAO LP, ZHANG F, DING XY, *et al.* Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. Science, 2018, 359(6380): 1151–1156.
- [30] ZHANG LY, CHEN XH, WANG HL, *et al.* “Adjusting internal organs and dredging channel” electroacupuncture ameliorates insulin resistance in type 2 diabetes mellitus by regulating the intestinal flora and inhibiting inflammation [J]. Diabetes Metab Syndr Ob, 2021, 14: 2595–2607.

(责任编辑: 蔡世佳 安香玉)

作者简介



李育坤, 硕士研究生, 主要研究方向为药食共用中药理论与应用研究。
E-mail: 1357759633@qq.com



梁伟, 副教授, 主要研究方向为药食共用中药理论与应用研究。
E-mail: 290974423@qq.com