

吲哚-3-丙酸对高脂饮食诱导肥胖小鼠的肠道菌群的调节作用

卢佳欣, 黄艳婷, 杨宜浩, 张玉晶, 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: 为了探究吲哚-3-丙酸 (IPA) 对高脂饮食诱导的肥胖小鼠肠道菌群及代谢指标的调节作用, 将雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为低脂饮食组 (LFD)、高脂饮食组 (HFD) 和 IPA 干预组 (HFD+IPA)。通过灌胃给药 16 周后检测各组小鼠的体质量、肝脏及睾周脂肪质量变化, 观察脂肪沉积情况; 采用 ELISA 检测血清甘油三酯 (TG) 和总胆固醇 (TC) 水平; 用 16S rRNA 测序分析肠道菌群组成及丰度变化。结果显示, 与 HFD 组相比, IPA 干预显著降低肥胖小鼠体质量增加 ($P<0.05$), 肝脏和睾周脂肪质量分别降低 26.30% 和 29.00%, 肝脏指数降低 26.98%; 血清 TG 和 TC 水平分别下降 23.11% 和 19.53%; 肠道菌群中阿克曼菌属 (*Akkermansia*) 相对丰度增加 2 倍。综上所述, IPA 可能通过调节阿克曼菌属等有益菌群丰度改善肥胖小鼠的代谢异常, 为利用色氨酸代谢物靶向肠道菌群干预肥胖提供了理论依据和潜在应用价值。

关键词: 肠道菌群; 肥胖; 吲哚-3-丙酸

文章编号: 1673-9078(2026)05-37-45

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.5.0190

Effects of Indole-3-Propionic Acid on Gut Microbiota in High-fat Diet-induced Obese Mice

LU Jiaxin, HUANG Yanting, YANG Yihao, ZHANG Yujing, XIE Jiayu, SU Lijie*

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

Abstract: The effects of indole-3-propionic acid (IPA) on gut microbiota composition and metabolic parameters in high-fat diet-induced obese mice were investigated. Male C57BL/6J mice were randomly divided into three groups: low-fat diet (LFD), high-fat diet (HFD), and IPA intervention (HFD+IPA) groups. After 16 weeks of intragastric administration, body weight, liver weight, and peritesticular adipose tissue weight were measured, and lipid deposition was assessed. Serum triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) levels were determined using ELISA. Gut microbiota composition and abundance were analyzed using 16S rRNA gene sequencing. The results showed that, compared with the HFD group, IPA intervention significantly reduced body weight gain ($P<0.05$). Liver weight, peritesticular adipose tissue weight, and liver index decreased by 26.30%, 29.00%, and 26.98%, respectively. Serum TG and TC levels decreased by 23.11% and 19.53%, respectively. Moreover, the relative abundance of *Akkermansia* in the gut microbiota increased by approximately 2-fold following IPA treatment. These findings suggest that IPA may alleviate metabolic abnormalities in obese mice by modulating the gut microbiota, particularly by increasing beneficial bacteria such as *Akkermansia*. A theoretical basis and potential application value for targeting gut microbiota with tryptophan metabolites in obesity intervention is provided.

Key words: gut microbiota; obesity; indole-3-propionic acid

引文格式:

卢佳欣,黄艳婷,杨宜浩,等.吲哚-3-丙酸对高脂饮食诱导肥胖小鼠的肠道菌群的调节作用[J].现代食品科技,2026,42(5):37-45.

LU Jiaxin, HUANG Yanting, YANG Yihao, et al. Effects of indole-3-propionic acid on gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(5): 37-45.

收稿日期: 2025-02-16; 修回日期: 2025-05-19; 接受日期: 2025-05-29

基金项目: 广州医科大学科研能力提升项目 (2024SRP033); 广东省大学生创新创业训练项目 (S202310570058)

作者简介: 卢佳欣 (1999-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 营养与食品卫生, E-mail: L583172859@163.com

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

肥胖是指机体体内脂肪总量过多和(或)局部脂肪积聚增加及其分布不正常,并达到危害健康程度的一种慢性代谢性疾病^[1]。根据2023年发布的全球肥胖指数地图显示,当前全球约38%的人口面临超重或肥胖问题,预计到2035年,超重与肥胖的患病率将攀升至51%^[2]。因此,肥胖已然成为一个不容忽视的全球性健康问题。肥胖的成因涉及遗传、饮食习惯、不良生活方式、炎症反应及肠道微生物群等多种因素,其中肠道微生物的失衡被认为是导致肥胖发生的关键因素之一^[3]。

肠道菌群是由数万亿微生物,包括细菌和病毒等,构成的复杂生态系统,主要栖息于人类的消化道内^[4]。它们通过影响宿主的能量存储与消耗相关基因,进而在一定程度上调控能量与脂肪的积累方式^[5]。研究发现,肥胖者的肠道微生物群中厚壁菌门的比例显著上升,尤其是毛螺菌科(Lachnospiraceae),而拟杆菌门的比例(如拟杆菌属*Bacteroides*)则显著降低,并且这种变化与体重指数存在显著相关性^[6]。此外,由高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)和乳酸菌(*Lactobacillus*)等对宿主有益的菌群数量会减少^[7],而潜在致病菌则大量繁殖,导致菌群多样性显著降低^[8]。伴随着研究的不断发展,学者们对肠道菌群的关注已不仅仅集中于其对肥胖的直接影响,肠道菌群所产生的代谢产物在这一领域的研究中也越来越受到重视。

色氨酸是维持人体健康的必需氨基酸之一,由于人体无法自行合成,必须通过饮食摄取^[9]。由于肠道菌群在营养代谢中发挥关键作用,能转化食物中的色氨酸,促发多种生物活性吲哚类代谢物的生成^[10]。吲哚-3-丙酸(Indole-3-Propionic Acid, IPA)就是由肠道微生物在代谢色氨酸的过程中生成的一种吲哚衍生物,具备缓解炎症、抗氧化及调节脂肪代谢的功能^[11]。研究报道,IPA在改善代谢综合症方面具有显著功效,补充IPA能够有效抑制体重增长,显著减少大鼠的外周脂肪蓄积^[12]。IPA的合成与代谢不仅依赖于体内特定酶如芳香族氨基酸转氨酶和吲哚乳酸脱氢酶,也受肠道微生物结构的影响^[13]。此外,研究表明IPA对肠道菌群有调节作用,IPA可以逆转高脂饮食导致的肠道菌群失调,抑制与慢性炎症密切相关的革兰氏阴性菌属,增加维持肠道稳态的颤杆菌属(*Oscillibacter*)和紫单胞菌(*Odoribacter*)菌属丰度^[14],提示IPA对肠道菌群的调节可能有益于肠上皮稳态。虽然目前已有研究报道表明IPA具有改善高脂饮食诱导肠道菌群失调的作用,但IPA是否通过影响具有减肥效果的阿克曼菌来抑制肥胖尚未见研究报道,IPA调节肠道菌群改善高脂饮食诱导肥胖的机制仍需要做进一步探

索。本研究采用高脂饲料建立小鼠肥胖模型,通过给予IPA干预,系统分析其对肥胖小鼠肠道菌群的影响,旨在为IPA改善肥胖的作用机制研究提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

吲哚-3-丙酸(质量分数>98%),由上海麦克林生化科技有限公司提供;D12450H低脂饲料(含质量分数10%的脂肪)和D12451高脂饲料(含质量分数45%的脂肪),来源于睿迪生物科技有限公司;血清总胆固醇(Total Cholesterol, TC)和甘油三酯(Triglycerides, TG)的ELISA试剂盒,均购自江苏酶免实业有限公司。

1.2 仪器与设备

Multiskan GO全自动酶标仪,美国赛默飞世尔科技公司;5804R台式高速冷冻离心机,德国艾本德公司;BSA124S-CW电子天平,赛多利斯公司;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12h光照/12h黑暗昼夜节律。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14d,实验小鼠体质量将依据初始体质量被随机分为三组:低脂饲养组(Low-fat Diet, LFD)、高脂饲料饲养组(High-fat Diet, HFD)、IPA干预组(HFD+IPA)。LFD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吲哚-3-丙酸50 mg·kg⁻¹,该剂量参考前期文献及预实验结果确定^[15]。持续喂养16周,实验期间小鼠投喂定量水和饲料,每日记录进食量,并每周称量小鼠体质量。

1.3.2 生物标本的收集与处理

造模并干预16周后,对各组小鼠采取12h禁食措施,分别取小鼠肠道内容物2g并标记,随即将样品放入冻存管中,液氮冷冻,放入-80℃保存。实验结束前,采用腹腔注射方式,以质量分数0.3%的戊巴比妥钠溶液对小鼠进行麻醉处理。随后,通过摘取眼球的方式采集血液样本,置于室温环境静置30min,然后在4℃低温离心机中以3000 r·min⁻¹的转速离心15min,分离上层血清,并将其储存于-80℃的超低温

温环境中,以备后续分析使用。

1.3.3 肝脏和脂肪组织病理形态观察

对各组小鼠进行解剖,获取其脂肪组织与肝脏,随后立即用预冷的生理盐水冲洗、擦拭并称重。肝脏组织经生理盐水洗净后,用质量分数4%多聚甲醛进行固定。然后干燥清洗,浸入油红O染液中,再使用使用乙醇进行分化,并用自来水终止分化最后复染封固。脂肪组织使用石蜡切片脱蜡至水,并用Harris苏木素染液和伊红染液进行染色,最后脱水封片。用于后续观察脂肪细胞的形状及其大小。

1.3.4 血脂代谢指标的检测

采集各组小鼠的血清按照ELISA试剂盒说明书的说明进行稀释,加样测定,采用多功能酶标仪进行OD值的测定总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)血脂指标。

1.3.5 肠道内容物肠道菌群差异性分析

将1.5 mL离心管内肠道内容物剪碎,加入230 μL Buffer GA和20 μL Proteinase K,充分混合后,于55 $^{\circ}\text{C}$ 水浴过夜以实现酶解。随后,加250 μL Buffer GB,涡旋混合后在70 $^{\circ}\text{C}$ 水浴孵育10 min。再加入180 μL 无水乙醇,混匀后转移至吸附柱,12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心1 min,弃废液。接着加入500 μL Washing Buffer A,12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心1 min,重复该步骤用650 μL Washing Buffer B。最后,空管以12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心2 min,吸附柱置于新的EP管中,加30~100 μL 预热Elution Buffer,室温静置3 min,12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心1 min,弃吸附柱,将DNA保存于4 $^{\circ}\text{C}$ 。提取的DNA使用Illumina Novaseq 6000测序平台进行扩增子纯化和定量分析,进行paired-end 250双端测序,并将数据上传数据库。对原始数据进行过滤,生成清洁读段进行组装。采用FLASH软件拼接序列,遵循QIIME进行标签处理,使用Trimmomatic处理配对末端读段并修剪歧义碱基,组装成20个操作分类单元,相似度为97%。运用Vsearch去除引物序列并进行聚类,用UCHIME检查嵌合体,获得干净标签进行微生物组数据分析,包括OTU聚类分析、生物多样性分析(计算alpha和beta多样性)和群落结构分析,最后实现可视化结果,并利用统计方法分析样本差异。

1.3.6 相关性分析

选择代表性菌群与肥胖相关指标进行相关性分析。利用MATLAB函数计算Spearman相关系数。相关热图通过R软件可视化。

1.3.7 统计学分析

运用SPSS 26.0软件对所得的实验数据进行统计

分析,利用Graphpad prism 9.5进行绘图。组间比较采用单因素方差分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果与分析

2.1 吲哚-3-丙酸对高脂饲养小鼠的肥胖程度的影响

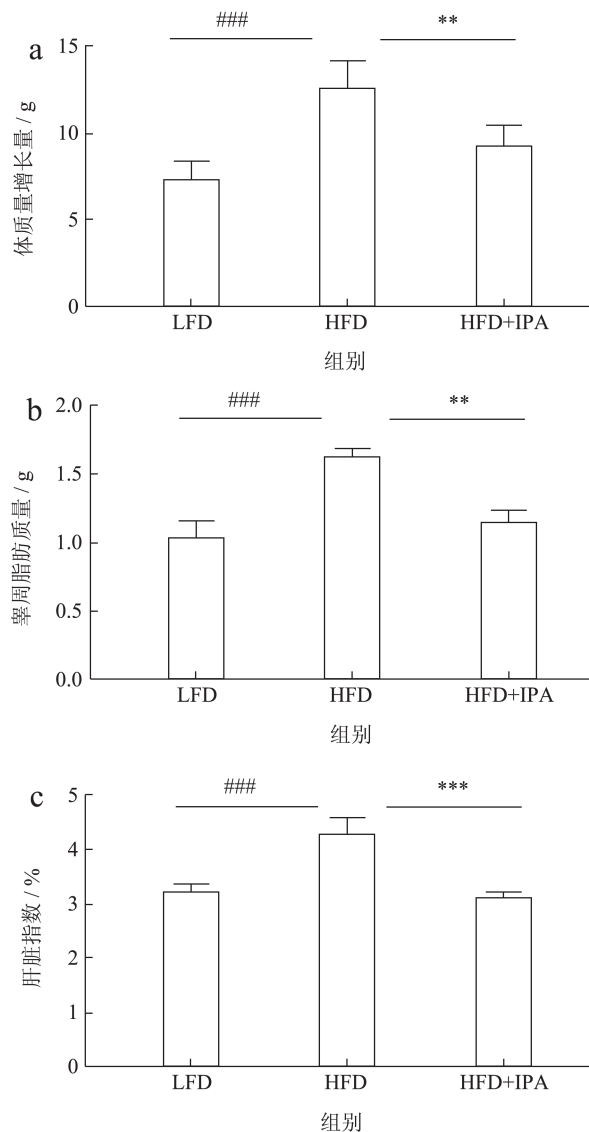


图1 各组小鼠的肥胖程度

Fig.1 Degree of obesity in each group of mice

注: a: 体质量增量; b: 睾周脂肪质量; c: 肝脏指数 [肝脏质量(g)/体质量(kg)] $\times 100$; ### $P < 0.001$, LFD组 vs HFD组; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, HFD组 vs HFD+IPA组。

各组小鼠的肥胖程度如图1所示。经过16周喂养,测量各小组小鼠的体质量增长量发现,HFD组小鼠体质量增加量(12.64 g)显著高于($P < 0.05$)LFD组小鼠增加量(7.35 g);而HFD+IPA干预组的小鼠体质量增加量(9.31 g)显著低于HFD组小鼠($P < 0.05$)。

与 LFD 组相比, HFD 组小鼠的睾周脂肪、肝脏质量及肝脏指数分别升高 31.00%、36.40% 和 10.66%; 而相较于 HFD 干预组, HFD+IPA 组小鼠的肝脏质量显著降低 26.30%, 睾周脂肪质量亦显著降低 29.00%, 肝脏指数降低 26.98%, 以上数据差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。已有研究发现补充 IPA 可显著抑制大鼠体质量增加, 且脂肪组织积累显著减少^[16]。本实验发现, 吡啶-3-丙酸干预可改善高脂饮食小鼠的肥胖程度, 包括减少体质量增加量、肝脏和脂肪组织质量。

2.2 吡啶-3-丙酸对高脂饲养小鼠体内脂肪沉积的影响

为更加准确地评估吡啶-3-丙酸对肥胖的影响, 本实验对肝脏组织及睾周脂肪细胞分别进行了油红 O 染色和 H&E 染色处理。在肥胖个体中常常会伴随肝功能异常的发生, 这是由于肥胖个体合成的甘油三酯未能及时转运, 便会在肝脏内积聚, 形成脂肪肝^[17]。油红 O 染色肝脏组织 (图 2) 显示了各实验组小鼠肝脏组织内脂质沉积的差异。与 LFD 组中红色脂滴在肝细胞内的稀疏分布相比, HFD 组的小鼠肝组织切片的红色脂滴几乎填满了细胞质的绝大部分, 提示高脂饮食引发了肝脏脂肪代谢的紊乱。相较于 HFD 组, HFD+IPA 组小鼠的肝组织内红色脂滴数量明显减少, 脂质沉积情况得到了有效改善。

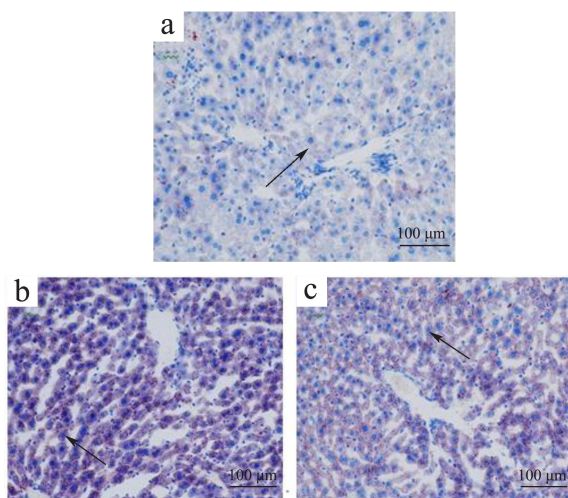


图 2 小鼠肝脏组织油红 O 染色切片 (40×)

Fig.2 Slices of mouse liver tissue stained with oil red O (40×)

注: a: LFD 组; b: HFD 组; c: HFD+IPA 组。

睾周脂肪组织是白色脂肪组织中的一种, 主要功能就是把多余的脂肪存储在体内^[18]。睾周脂肪细胞增大是肥胖的重要标志之一, 反映了能量摄入与消耗之间的失衡状态, 这种失衡导致脂质在细胞内过度积累^[19]。因此, H&E 染色睾周脂肪细胞 (图 3) 显示, 比起 LFD 组, HFD 组小鼠的睾周脂肪细胞肥大, 但 HFD+IPA 组的睾

周脂肪细胞体积明显缩小。综上所述, 本实验结果表明高脂饮食会加重小鼠体内脂质沉积情况, 但吡啶-3-丙酸干预后会减轻高脂饮食诱导小鼠体内脂质沉积。

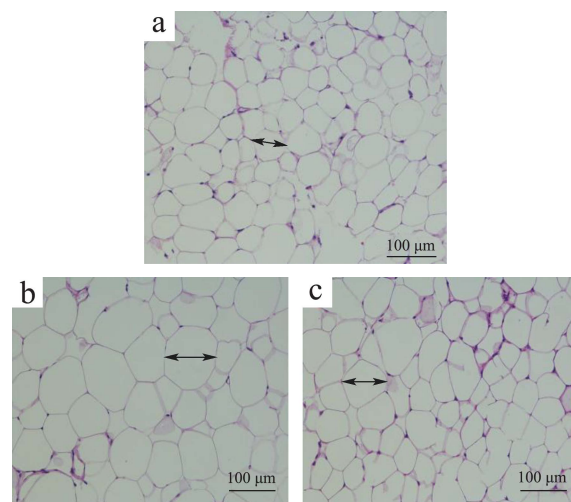


图 3 小鼠睾周脂肪组织切片 H&E 染色 (40×)

Fig.3 Sections of mice peritesticular adipose tissue stained with H&E (40×)

注: a: LFD 组; b: HFD 组; c: HFD+IPA 组。

2.3 吡啶-3-丙酸对高脂饲养小鼠血脂指标的影响

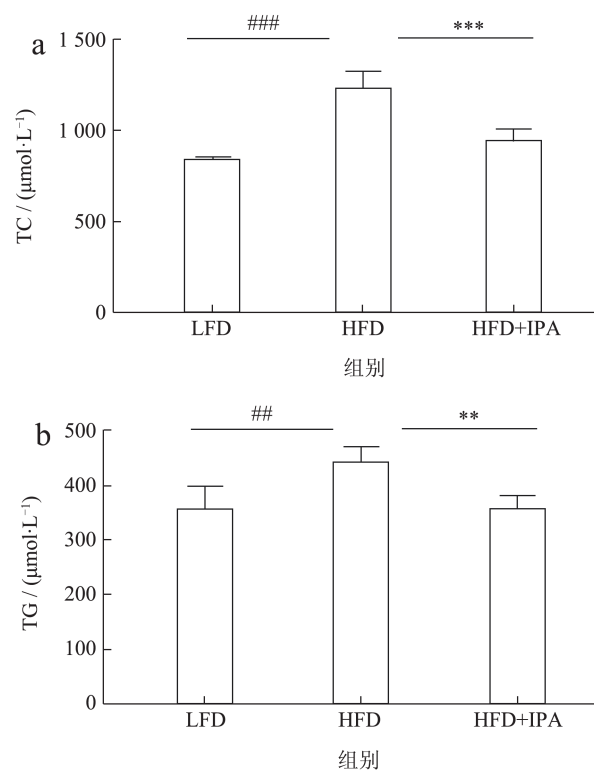


图 4 小鼠血脂指标变化图

Fig.4 Changes in lipid parameters indicators in mice

注: a: 总胆固醇含量; b: 甘油三酯含量; ### $P<0.01$, ### $P<0.001$, LFD 组 vs HFD 组; ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, HFD 组 vs HFD+IPA 组。

肥胖通常伴随着脂肪代谢紊乱，导致血液中的脂肪含量增加，从而容易引发人体内脂蛋白的代谢异常，其中就包括总胆固醇（TC）和甘油三酯（TG）升高症状^[20]。如图 4 显示，HFD 组小鼠血清 TC、TG 含量均显著（ $P<0.05$ ）升高，与 LFD 组相比，HFD 组小鼠血清 TC 和 TG 含量分别上升 32.09% 和 20.08%；吡啶-3-丙酸干预后，HFD+IPA 组小鼠血清 TC 和 TG 水平分别降低 23.11% 和 19.53%。本研究说明，吡啶-3-丙酸能改善高脂饮食喂养小鼠体内 TC 和 TG 水平异常。虽然 TC 和 TG 是评估血脂代谢异常的重要指标，但不能表示血脂代谢的全貌，未来研究需结合 LDL-C、HDL-C 等指标以全面评估 IPA 对血脂的影响。

2.4 吡啶-3-丙酸对高脂饲养小鼠肠道菌群的影响

2.4.1 肠道菌群的OTU分析及Alpha多样性分析

在肠道菌群研究领域，OTU 分析（Operational Taxonomic Units Analysis, OTU）是一种极为重要且独具特色的方法，它是一种基于序列相似性的高效且实用的分类方法。本次研究通过将序列相似性高于 97% 的 effective tags 进行聚类，构建 OTU 以反映微生物群落的多样性特征^[21]。如图 5 所示，LFD 组 OTU 总数为 721，HFD 组 OTU 总数为 682，HFD+IPA 组 OTU 总数为 699，三组共有 440 个 OTUs。此外，通过 Alpha 多样性分析，评估样本的微生物多样性特征，比较不同小鼠组的菌群差异。如图 6 所示，与 LFD 组相比，HFD 组小鼠肠道内容物里菌群生态的 Shannon、Simpson、Chao1 和 Ace 指数均下降，说明 HFD 组小鼠的肠道菌群丰度和多样性减少；与 HFD 组相比较，HFD+IPA 组小鼠的 Chao1、Ace、Shannon 和 Simpson 指数分别增加 13.16%、12.82%、14.52% 和 5.88%。研究提示吡啶-3-丙酸干预能够提升高脂饮食诱导下小鼠肠道菌群的物种丰富度及多样性。

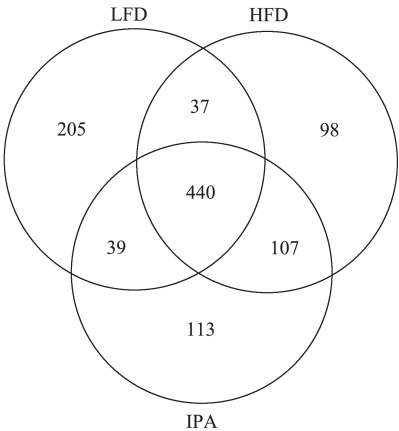


图 5 OTU 的 VENN 图
Fig.5 VENN chart for OTU

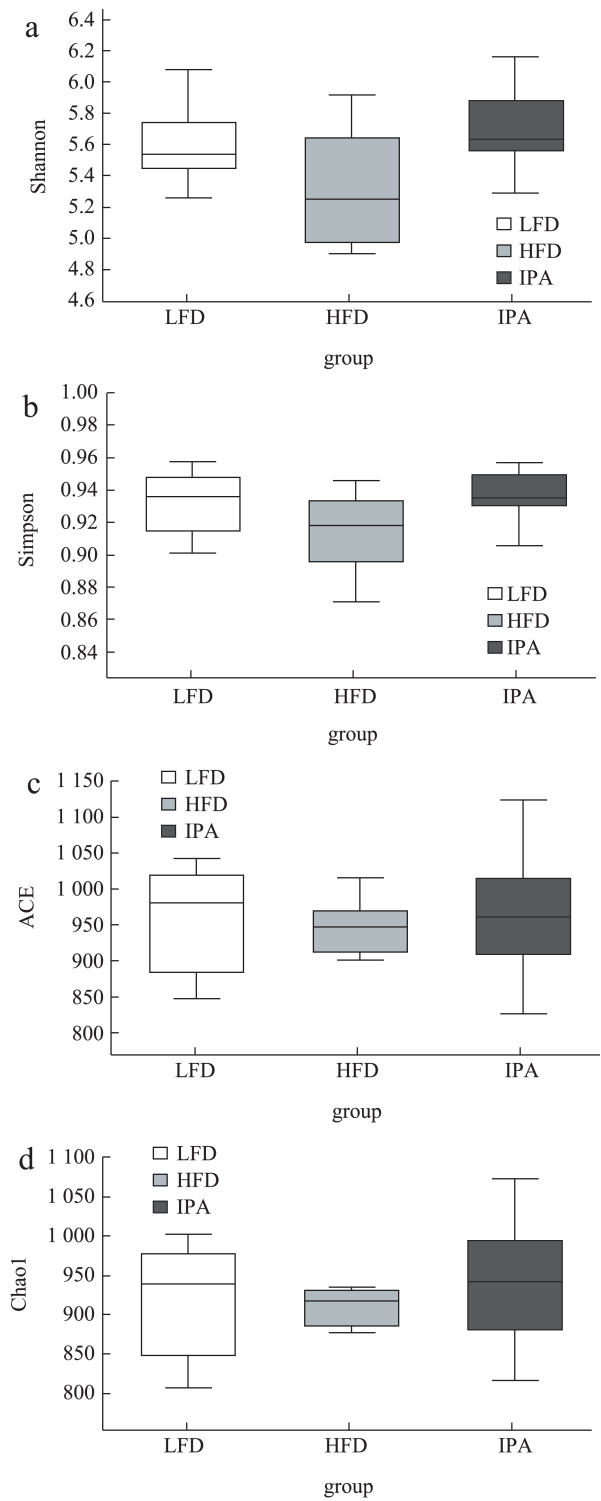


图 6 小鼠肠道菌群 Alpha 多样性指数
Fig.6 Alpha diversity index of intestinal flora in each group of mice

注：a：Shannon 指数；b：Simpson 指数；c：Ace 指数；d：Chao1 指数。

2.4.2 肠道菌群的多样本聚类分析

本研究采用主坐标分析（Principal Coordinates Analysis, PCoA）方法，旨在系统评估各组肠道菌群

结构的相似性与差异性。PCoA 结果图表明（图 7），HFD 和 LFD 组两组样本在 PCo1 方向上仅部分重叠，表明高脂饮食显著改变了肠道菌群结构，使其与 LFD 组存在明显差异。进一步分析发现，HFD+IPA 组与 HFD 组在 PCo1 方向上位于同侧，但更趋向于 LFD 组，且与 LFD 组部分重叠。尽管 LFD 组存在一定离散，但 HFD 与 HFD+IPA 组的聚类趋势仍支持吡啶-3-丙酸干预可能部分逆转了高脂饮食对菌群结构的影响，使其趋向于对照组。这一结果提示吡啶-3-丙酸干预对高脂饮食喂养小鼠体内肠道菌群有调节作用。

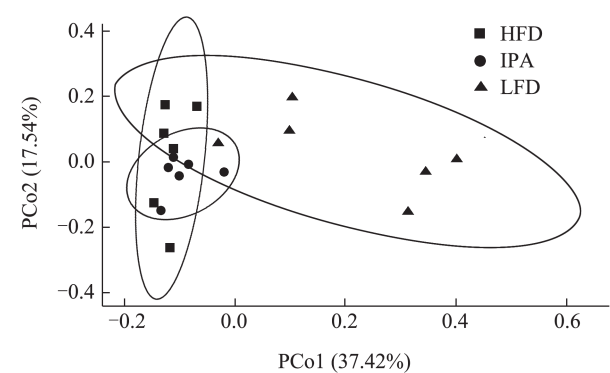


图 7 各组小鼠的 PCoA 分析结果

Fig.7 Results of PCoA analyses in each group of mice

2.4.3 肠道群落组成分析

为了进一步比较各组小鼠的肠道菌群差异，首先在门（phylum）水平上分析肠道微生物的组成（图 8）。结果显示，厚壁菌门（Firmicutes）和拟杆菌门（Bacteroidetes）在所有组别中均为优势菌群，其相对丰度之和超过总菌数量的 60%，这与已有研究中厚壁菌门和拟杆菌门在肠道菌群中占据主导地位的结果一致。与 LFD 组相比，HFD 组中厚壁菌门的丰度显著增加，而拟杆菌门的丰度相对降低，导致 Firmicutes/Bacteroidetes 比值升高 24.53%，而比值升高与肥胖和代谢紊乱相关^[22]。与 HFD 组相比，HFD+IPA 组中疣微菌门（Verrucomicrobiota）的比例升高约 15 倍，这提示吡啶-3-丙酸干预可能通过促进疣微菌门的生长，部分逆转了高脂饮食对肠道菌群的负面影响。此外，HFD+IPA 组中厚壁菌门的丰度有所降低，而拟杆菌门的丰度有所增加，表明吡啶-3-丙酸可恢复高脂饮食诱导的小鼠肠道菌群紊乱。

在属水平上，如图 9 和图 10 所示，相对于低脂饮食，高脂饮食显著降低了小鼠肠道内多种具有积极生理功能的菌属丰度，包括阿克曼菌属（*Akkermansia*）、乳酸菌属（*Lactobacillus*）、单胞菌属（*Candidatus_Saccharimonas*）、布劳特氏菌属（*Blautia*）以及杜氏杆菌属（*Dubosiella*）。考虑到这些菌属在维持肠道微

生态平衡和宿主代谢稳态中的关键作用，其数量减少暗示高脂饮食可能诱发肠道菌群结构的紊乱^[23]。与此同时，与 LFD 组相比，HFD 组中部分潜在致病菌属，如螺杆菌属（*Helicobacter*）的比例上升约 1.4 倍。*Helicobacter* 已被证实是一类潜在的致病菌，与胃肠道疾病（如胃炎、胃溃疡）和炎症密切相关^[24]。这提示高脂饮食容易增加小鼠胃肠道炎症反应。本研究发现吡啶-3-丙酸干预不仅显著（ $P<0.05$ ）提升 *Akkermansia* 的相对丰度，也能提升 *Lactobacillus*、*Candidatus_Saccharimonas*、*Blautia* 和 *Dubosiella* 等菌属的相对丰度，表明 IPA 干预在一定程度上能促进小鼠体内有益菌的生长。研究发现，IPA 的抗炎作用与一些乳酸菌属和双歧杆菌（*Bifidobacteriaceae*）属呈正相关，而与拟杆菌属及病毒载量呈负相关^[25]。此外，IPA 能通过影响拟杆菌属和阿克曼菌属的丰度改善由脓毒症引起的肠道菌群失调^[26]。大量研究显示阿克曼菌属的丰度与肥胖和代谢综合征的发生率呈负相关^[27]。本研究发现 IPA 干预组的阿克曼菌属细菌丰度比 HFD 组增长 2 倍。提示 IPA 改善肥胖的作用可能与增加阿克曼菌属细菌丰度相关。众所周知，肥胖会导致脂肪组织发炎，从而损害胰岛素敏感性并导致脂肪堆积。然而，乳酸菌属可通过防止脂肪细胞形成和促进脂肪分解进而帮助调节脂质代谢^[28]。肠道中乳酸菌属和杜氏杆菌属细菌也能发挥协同作用形成复杂的代谢网络，共同参与宿主营养物质的消化吸收和能量代谢过程^[29]。本研究结果表明高脂饮食会使小鼠肠道内的乳酸菌属和杜氏杆菌属的丰度降低，但是 IPA 干预后乳酸菌属和杜氏杆菌属丰度分别增加约 1.5 倍和 1.1 倍，并降低高脂饮食小鼠体内的拟杆菌属比例。提示吡啶-3-丙酸干预可促进高脂饮食诱导肥胖小鼠的肠道菌群中有益菌属的增长，并抑制潜在有害菌的过度繁殖进而发挥抗肥胖作用。

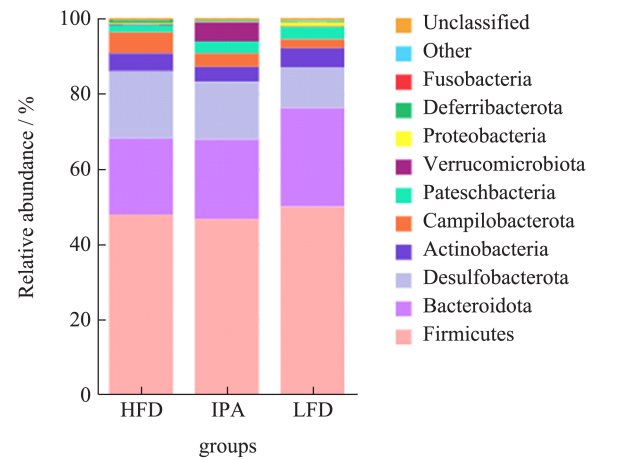


图 8 小鼠肠道菌群门水平的柱状图

Fig.8 Phylum-level bar chart of flora structure in mice

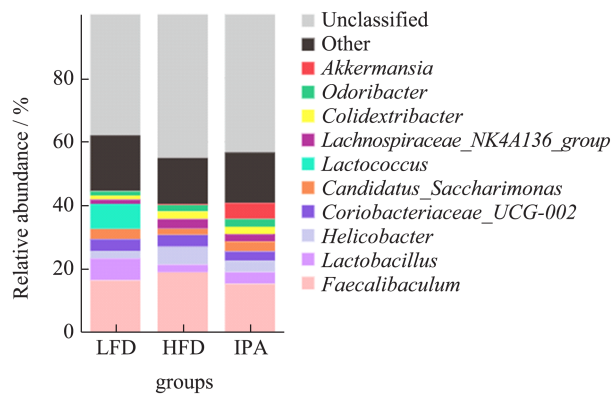


图9 小鼠属水平的菌群结构柱状图

Fig.9 Genus-level bar chart of flora structure in each group of mice

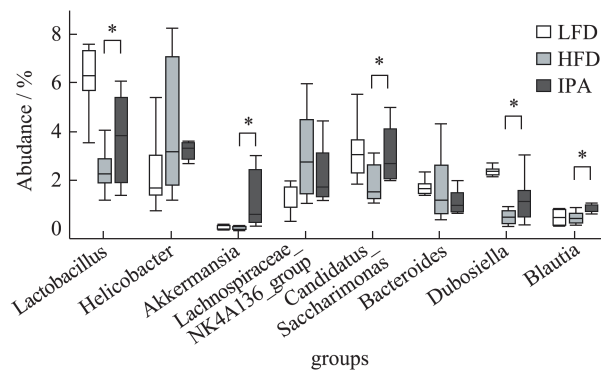


图10 具有代表性的菌属丰度图

Fig.10 Relative abundance of the representative bacterial genus

注: * $P < 0.05$, HFD 组 vs HFD+IPA 组。

在种水平上,如图11和图12所示。丰度大于0.005的菌种共有9种,包括普雷沃氏菌(*Prevotella_copri_DSM_18205*)、*Romboutsia_ilealis*、拟杆菌(*Bacteroides_sartorii*、*Bacteroides_acidifaciens*)、*Mucispirillum_schaedleri*、毛螺菌(*Lachnospiraceae_bacterium_10-1*)、嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia_muciniphila*)、鼠乳酸杆菌(*Lactobacillus_murinus*)、螺旋杆菌(*Helicobacter_ganmani*)和啮齿粪杆菌(*Faecalibaculum_rodentium*)。与LFD组相比,HFD组小鼠的鼠乳酸杆菌丰度降低87.14%,而毛螺菌丰度上升1.2倍,提示高脂饮食抑制有益菌生长,促进有害菌增殖;与HFD组相比,IPA干预组小鼠的嗜黏蛋白阿克曼菌和鼠乳酸杆菌丰度分别增加17倍和1.3倍,而毛螺菌和类杆菌丰度分别减少38.86%和21.75%。嗜黏蛋白阿克曼菌作为阿克曼菌属中最具代表性的成员,它能够通过增强肠道屏障功能、调节宿主免疫反应以及影响能量代谢相关基因表达等多重途径发挥其抗肥胖作用^[30]。因此,嗜黏蛋白阿克曼菌是一种治疗肥

胖症的关键菌。在肥胖症研究中,肥胖患者的嗜黏蛋白阿克曼菌丰度较低,其水平与代谢健康指标呈正相关^[31]。本研究结果也显示HFD组中嗜黏蛋白阿克曼菌丰度较低,但IPA干预后嗜黏蛋白阿克曼菌丰度显著增加($P < 0.05$)。据报道,嗜黏蛋白阿克曼菌具有预防肥胖和相关代谢紊乱疾病的潜力^[32],补充嗜黏蛋白阿克曼菌能够有效控制由饮食所引发的肥胖问题^[33]。这些证据进一步提示,吡啶-3-丙酸改善高脂饮食诱导肥胖的作用可能与增加嗜黏蛋白阿克曼菌丰度相关。

为了探究菌群与肥胖相关指标的关联性,我们选择部分代表性菌种与肥胖相关指标做关联分析,结果如图13所示,嗜黏蛋白阿克曼菌与体质量增加量、睾周脂肪质量和肝指数呈现显著的负相关,鼠乳酸杆菌与睾周脂肪质量、肝指数、TC和TG呈现显著的负相关,毛螺菌和拟杆菌与睾周脂肪质量和肝指数呈现显著的正相关。这些结果进一步说明吡啶-3-丙酸改善高脂饮食诱导的肥胖作用可能与增加嗜黏蛋白阿克曼菌等有益菌丰度,抑制毛螺菌等有害菌丰度密切相关。

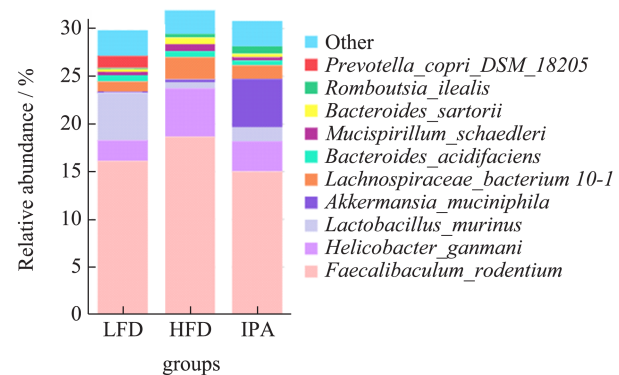


图11 小鼠种水平的菌群结构柱状图

Fig.11 Species-level bar chart of flora structure in each group of mice

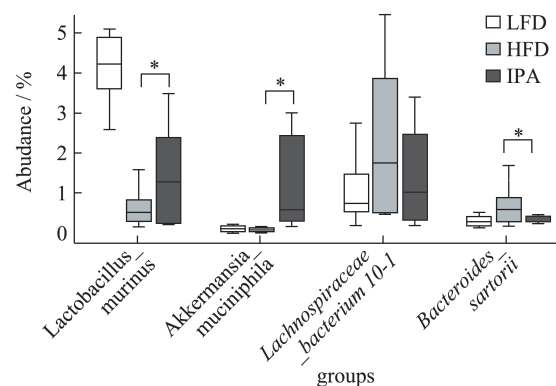


图12 具有代表性的种属分布图

Fig.12 Relative abundance of the representative bacterial species

注: * $P < 0.05$, HFD 组 vs HFD+IPA 组。

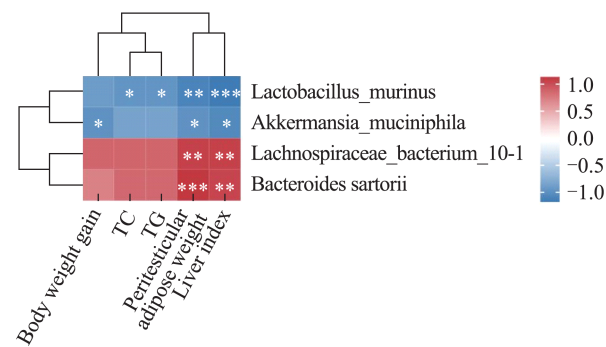


图 13 相关性分析热图

Fig.13 The heat map of correlation analysis

注：* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ 。

3 结论

本研究通过高脂饮食诱导建立肥胖小鼠模型，系统评估了吲哚-3-丙酸（IPA）对肥胖相关代谢指标及肠道菌群的调节作用。结果表明，IPA 干预显著降低了高脂饮食小鼠的体质量增长、肝脏脂肪沉积及 TC 和 TG 指标异常。通过 16S rRNA 测序分析发现，IPA 干预恢复了高脂饮食导致的小鼠肠道菌群失调，显著增加了阿克曼菌属（*Akkermansia*）和乳酸菌属（*Lactobacillus*）等有益菌属的丰度。综上所述，吲哚-3-丙酸可能通过调节阿克曼菌属等有益菌的丰度改善肥胖及相关代谢异常。本研究为利用 IPA 通过肠道菌群改善肥胖提供了新的研究思路和潜在的应用前景。

参考文献

[1] 中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(11):1-55.

[2] KOLIAKI C, DALAMAGA M, LIATIS S. Update on the obesity epidemic: after the sudden rise, is the upward trajectory beginning to flatten? [J]. Current Obesity Reports, 2023, 12(4): 514-527.

[3] 邹娜睿,王吉.肠道菌群及其代谢物在肥胖的发生与干预作用的研究进展[J].现代食品科技,2024,40(12):402.

[4] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. Nature Reviews Microbiology, 2021, 19(1): 55-71.

[5] ARON-WISNEWSKY J, WARMBRUNN M V, NIEUWDORP M, et al. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health-pathophysiology and therapeutic strategies [J]. Gastroenterology, 2021, 160(2): 573-599.

[6] PETERS B A, SHAPIRO J A, CHURCH T R, et al. A taxonomic signature of obesity in a large study of American adults [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 9749.

[7] KONG C, GAO R, YAN X, et al. Probiotics improve gut microbiota dysbiosis in obese mice fed a high-fat or high-sucrose diet [J]. Nutrition, 2019, 60: 175-184.

[8] DANIEL H, GHOLAMI A M, BERRY D, et al. High-fat diet alters gut microbiota physiology in mice [J]. The International Society

for Microbial Ecology Journal, 2014, 8(2): 295-308.

[9] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease [J]. Cell Host & Microbe, 2018, 23(6): 716-724.

[10] SCOTT S A, FU J, CHANG P V. Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(32): 19376-19387.

[11] SU X, GAO Y, YANG R. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites maintain gut and systemic homeostasis [J]. Cells, 2022, 11(15): 2296.

[12] KONOPELSKI P, KONOP M, GAWRYS-KOPCZYNSKA M, et al. Indole-3-propionic acid, a tryptophan-derived bacterial metabolite, reduces weight gain in rats [J]. Nutrients, 2019, 11(3): 11030591.

[13] 黄丹,沈鐸钰,赵淑红,等.吲哚-3-丙酸在各系统疾病治疗中的作用研究进展[J].广西医学,2024,46(8):1259-1263.

[14] ZHAO Z H, XIN F Z, XUE Y, et al. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats [J]. Experimental & Molecular Medicine, 2019, 51(9): 1-14.

[15] MING D, XU X, JIANG X, et al. Indole-3-propionic acid enhances growth performance and reduces diarrhea via modulating redox status and intestinal inflammation in weaned piglets [J]. Animal Nutrition, 2024, 19: 240-247.

[16] KONOPELSKI P, CHABOWSKI D, ALEKSANDROWICZ M, et al. Indole-3-propionic acid, a tryptophan-derived bacterial metabolite, increases blood pressure via cardiac and vascular mechanisms in rats [J]. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2021, 321(6): R969-R981.

[17] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1999-2014.

[18] SAKERS A, DE SIQUEIRA M K, SEALE P, et al. Adipose-tissue plasticity in health and disease [J]. Cells, 2022, 185(3): 419-446.

[19] COHEN P, KAJIMURA S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2021, 22(6): 393-409.

[20] DENG M, LI Z, CHEN S, et al. Exploring the heterogeneity of hepatic and pancreatic fat deposition in obesity: implications for metabolic health [J]. Frontiers in Endocrinology, 2024, 15: 1447750.

[21] VANDEPUTTE D, KATHAGEN G, D'HOE K, et al. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load [J]. Nature, 2017, 551(7681): 507-511.

[22] STOJANOV S, BERLEC A, ŠTRUKELJ B. The influence of probiotics on the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease [J]. Microorganisms, 2020, 8(11): 1715.

[23] VALLIANOU NG, KOUNATIDIS D, TSILINGIRIS D, et al. The role of next-generation probiotics in obesity and obesity-associated disorders: current knowledge and future perspectives [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(7): 6755.

- [24] VERMA J, ANWAR M T, LINZ B, et al. The influence of gastric microbiota and probiotics in *Helicobacter pylori* infection and associated diseases [J]. Biomedicines, 2024, 13(1): 13010061.
- [25] HEUMEL S, DE REZENDE RODOVALHO V, URIEN C, et al. Shotgun metagenomics and systemic targeted metabolomics highlight indole-3-propionic acid as a protective gut microbial metabolite against influenza infection [J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2325067.
- [26] FANG H, FANG M, WANG Y, et al. Indole-3-propionic acid as a potential therapeutic agent for sepsis-induced gut microbiota disturbance [J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10(3): e0012522.
- [27] AWAZAWA M, MATSUSHITA M, NOMURA I, et al. Imeglimin improves systemic metabolism by targeting brown adipose tissue and gut microbiota in obese model mice [J]. Metabolism: Clinical and Experimental, 2024, 153: 155796.
- [28] LIM S Y M, CHONG E J, MAH W Y, et al. Exploring the anti-obesity effects of *Lactobacillus* in C57BL/6 mice: mechanisms, interventions, and future directions [J]. Letters in Applied Microbiology, 2025, 78(3): ovaf024.
- [29] LIU T, LI X, ZHANG C, et al. *Lactobacillus* and *Allobaculum* mediates the improvement of vascular endothelial dysfunction during hypertension with TaohongSiwu decoction combined with *Dubosiella newyorkensis* [J]. Heliyon, 2023, 9(12): e22572.
- [30] AJA E, ZENG A, GRAY W, et al. Health effects and therapeutic potential of the gut microbe *Akkermansia muciniphila* [J]. Nutrients, 2025, 17(3): 562.
- [31] DAO M C, BELDA E, PRIFTI E, et al. *Akkermansia muciniphila* abundance is lower in severe obesity, but its increased level after bariatric surgery is not associated with metabolic health improvement [J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2019, 317(3): e446-459.
- [32] WU Z Q, CHEN X M, MA H Q, et al. *Akkermansia muciniphila* cell-free supernatant improves glucose and lipid metabolisms in *Caenorhabditis elegans* [J]. Nutrients, 2023, 15(7): 15071725.
- [33] DÍEZ-SAINZ E, MILAGRO F I, RIEZU-BOJ J I, et al. Effects of gut microbiota-derived extracellular vesicles on obesity and diabetes and their potential modulation through diet [J]. Journal of Physiology and Biochemistry, 2022, 78(2): 485-499.