

## 生姜主要活性成分6-姜酚与肠道菌群的互作研究进展

董婧潇<sup>1,2</sup>, 张贺<sup>1,2</sup>, 李宇<sup>1,2</sup>, 王文宇<sup>1,2</sup>, 李大鹏<sup>1,2</sup>, 李锋<sup>1,2\*</sup>

1. 山东省高校食品营养与人类健康重点实验室, 山东 泰安 271018

2. 山东农业大学食品科学与工程学院, 山东 泰安 271018

**摘要:** 肠道菌群在维持宿主健康和调节新陈代谢方面发挥着关键作用。通过膳食或天然植物活性成分影响肠道菌群的组成或其代谢来维持人体健康或改善慢性非遗传性疾病, 已成为当前食品科学及预防医学领域重要的研究策略。6-姜酚是生姜辛辣味的主要贡献成分之一, 具有调节人体健康等多种有益作用。本文在综述肠道菌群与代谢性疾病、神经退行性疾病的基础上, 讨论了6-姜酚与肠道菌群相互作用的最新研究进展。6-姜酚能够通过提高肠道菌群的多样性、促进有益肠道菌的增殖、抑制有害菌的繁殖以及促进菌群有益代谢产物(如短链脂肪酸)的生成等多种途径来发挥其健康调节作用。本研究旨在为揭示6-姜酚调节健康效应机制和相关功能食品研发提供新思路。

**关键词:** 6-姜酚; 肠道菌群; 多样性; 短链脂肪酸

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1000-2324(2025)06-0919-10

## Research Progress on the Interaction Between Ginger's Primary Active Component 6-Gingerol and Gut Microbiota

DONG Jing-xiao<sup>1,2</sup>, ZHANG He<sup>1,2</sup>, LI Yu<sup>1,2</sup>, WANG Wen-yu<sup>1,2</sup>, LI Da-peng<sup>1,2</sup>, LI Feng<sup>1,2\*</sup>

1. Key Laboratory of Food Nutrition and Health in Universities of Shandong, Tai'an 271018, China

2. College of Food Science and Engineering/Shandong Agricultural University, Tai'an 271018, China

**Abstract:** Gut microbiota plays a key role in maintaining host health and regulating metabolism. Modulating the composition or metabolism of gut microbiota through dietary intake or natural active components to maintain human health or improve chronic non-hereditary diseases has become a promising strategy in the current field of food science and preventive medicine. 6-Gingerol, one of the primary contributors to the pungent taste of ginger, exhibits various beneficial effects, including the regulation of human health. Based on a review of the relationship between intestinal flora and metabolic disorders as well as neurodegenerative diseases, this paper discusses the latest research progress on the interaction between 6-gingerol and gut microbiota. 6-Gingerol exerts its health-modulating effects through multiple mechanisms: improving gut microbiota diversity, promoting the proliferation of beneficial intestinal bacteria, inhibiting the proliferation of harmful bacteria, and facilitating the production of beneficial metabolites (for example, short-chain fatty acids). This study aims to provide new insights into the mechanism of 6-gingerol's health-promoting effects and the development of ginger-related functional foods.

**Keywords:** 6-Gingerol; gut microbiota; diversity; short-chain fatty acids

肠道是具有消化和吸收、屏障保护、内分泌与免疫应答等多种生理功能的器官<sup>[1,2]</sup>。肠道微生物群主要由细菌、古细菌和真核生物组成, 广泛存在于人类胃肠道中。肠道菌群稳态是维持宿主健康的重要因素, 它可以促进正常的消化和代谢过程, 保持肠道屏障功能; 同时, 肠道菌群相关的代谢产物可以显著影响炎症水平、胰岛素信号、葡萄糖代谢、脂肪代谢和激素分泌等<sup>[3]</sup>。肠

道菌群紊乱则会抑制益生菌的生长、促进病原菌的繁殖, 导致肥胖、高血压、神经退行性疾病等。因此, 通过影响肠道菌群的代谢已被证明是许多活性成分发挥生物学效应的重要途径<sup>[3,4]</sup>。

6-姜酚(6-Gingerol)是生姜中含量最为丰富的姜酚类化合物, 是赋予生姜辛辣味的主要贡献成分之一, 具有缓解肠道炎症、修复肠道机械屏障功能、抗氧化、维持肠道菌群稳态和增强免疫

收稿日期: 2025-02-14

修回日期: 2025-11-25

基金项目: 山东省重点研究发展计划项目(2023TZXD070); 国家自然科学基金面上项目(32372332); 山东省自然科学基金项目(ZR2022MC004)

第1作者简介: 董婧潇(2000-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品营养与人类健康。E-mail: d18434791845@163.com

\*通讯作者: Author for correspondence. E-mail: fengli@sdau.edu.cn

应答等生物活性<sup>[5-7]</sup>。本综述主要讨论了肠道菌群对机体健康的重要性,并基于6-姜酚的生物活性探讨了6-姜酚与肠道菌群的相互作用,以期为揭示6-姜酚调节健康效应机制和相关功能食品研发提供新思路。

## 1 6-姜酚的结构和理化性质

生姜是传统的药食兼用植物,在中国、印度及东南亚地区被广泛种植和应用。姜辣素是呈现生姜特征性辛辣风味的复杂混合物。其中,以6-姜酚的含量最为丰富,占姜酚类物质总量的75%以上。干姜的6-姜酚含量普遍高于鲜姜,且不同产地的干姜含量差异较大。例如,关岭和长顺的干姜中6-姜酚含量分别达到5.483 4 mg/g和5.432 5 mg/g,显著高于其他产地。而鲜姜中6-姜酚含量都低于干姜,含量最高的云南鲜姜也不足1 mg/g<sup>[8]</sup>。6-姜酚具有抗氧化及清除自由基<sup>[5]</sup>、抗炎<sup>[6]</sup>、止吐<sup>[9]</sup>和抗结肠癌<sup>[10]</sup>、缓解哮喘<sup>[11]</sup>、降血脂<sup>[12]</sup>、增加免疫<sup>[13]</sup>等多种活性,其分子式为C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>,化学式为(5S)-5-羟基-1-(4-羟基-3-甲基苯基)癸-3-酮,属于单芳环类姜酚(见图1)。它通常以淡黄色油状物存在于姜根茎中,但也可以形成低熔点结晶固体,易溶于乙醇、乙醚和丙酮,稍溶于冷水,几乎不溶于石油醚<sup>[14]</sup>。

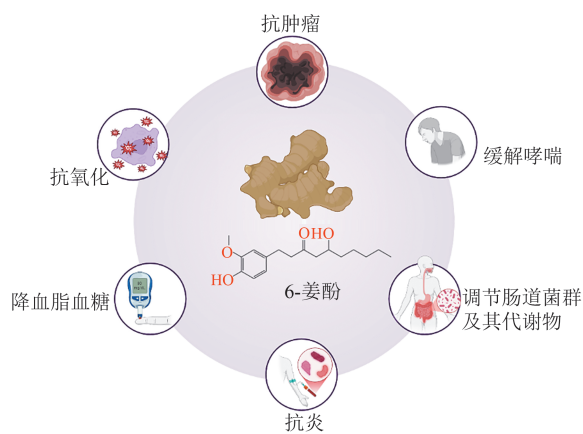


图1 6-姜酚的结构式及其主要生物效应

Fig. 1 6-Gingerol chemical structure and its main biological effects

## 2 肠道菌群紊乱与疾病

肠道菌群是一个复杂且动态的微生物生态系统,以集体群落形式定植于宿主胃肠道中,被誉为人体重要“隐形器官”。其不仅参与营养

物质的分解吸收、维生素合成及宿主免疫调节,也受宿主遗传、饮食习惯、疾病状态的显著影响<sup>[15]</sup>。随着微生物测序及功能代谢组学研究技术的进步,越来越多的证据表明肠道菌群紊乱与代谢性疾病和神经系统疾病等多种疾病有着密切的联系<sup>[16,17]</sup>。肠道菌群的丰度、多样性和组成的变化会削弱肠道屏障,导致炎症、免疫失调和代谢紊乱等相关疾病<sup>[18]</sup>。肠道菌群还可通过调节食物代谢过程,将膳食化合物代谢成易于吸收、生物可用、具有生物活性的形式,如短链脂肪酸、胆汁酸等,影响宿主特定的生物过程<sup>[19-22]</sup>。肠道菌群与这些疾病的发生发展密切相关,已被认为是调控代谢稳态的重要内源性因素之一<sup>[23,24]</sup>。因此,从菌群多样性、结构构成及代谢产物三个方面理解其与疾病的关系,有助于揭示其作为潜在治疗靶点的多重作用机制。

### 2.1 肠道菌群与代谢性疾病

代谢性疾病是一类由于机体新陈代谢过程紊乱,导致体内物质代谢失衡所引发的慢性疾病,常见包括肥胖、2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)及非酒精性脂肪肝病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)等<sup>[25]</sup>。近年来,肠道菌群作为重要的内源性代谢调节因子,其多样性、结构特征及代谢产物被证实为在代谢性疾病的发展中发挥着关键作用<sup>[26,27]</sup>。

在代谢性疾病状态下,肠道菌群的多样性通常发生明显变化: $\alpha$ 多样性(如Shannon、Chao1指数)显著下降,表明菌群丰富度和均匀度降低,微生态稳定性受损;同时, $\beta$ 多样性表现为与健康组明显分离,提示菌群整体结构发生改变。研究发现,II型糖尿病、肥胖与非酒精性脂肪肝病患者的Shannon指数、Chao1指数等显著低于健康对照<sup>[28-30]</sup>。菌群多样性的下降常伴随着关键益生菌如*Akkermansia muciniphila*、*Faecalibacterium prausnitzii*和*Bifidobacterium*属的显著减少<sup>[31]</sup>,这类菌群具有增强肠道屏障、产短链脂肪酸、抑制炎症等多种功能,其缺失将进一步削弱肠道稳态,促进系统性低度炎症与胰岛素抵抗的发生。与此同时,*Ruminococcus*、*Clostridium*等能量过度提取型菌属的富集,加剧宿主脂肪积累与代谢紊乱<sup>[32]</sup>。

除了多样性变化外,肠道菌群结构的重构在

能量代谢调控中同样具有决定性作用。已有研究表明,代谢性疾病患者普遍存在菌群多样性下降的现象,表现为特定菌群的失衡与功能性菌群的缺失。其中,厚壁菌门(Firmicutes)与拟杆菌门(Bacteroidetes)的比例失调,是肥胖个体中的典型表现之一<sup>[33]</sup>。厚壁菌门中部分菌属具备较强的碳水化合物分解能力,可显著提高膳食能量的吸收效率,促进脂肪积累;而拟杆菌门的减少则可能削弱肠上皮屏障功能,导致黏液分泌减少和“肠漏”现象加剧,促使肠源性内毒素(如脂多糖)跨越屏障进入血液循环,激活Toll样受体4(Toll like receptor, TLR4)信号通路,引发系统性低度炎症反应,从而参与T2DM与NAFLD的病理进程<sup>[34-36]</sup>。值得注意的是,维持肠道菌群多样性不仅有助于营养物质代谢的平衡调控,还能有效抑制炎症反应,促进脂肪组织的正常发育。因此,通过益生菌摄入、膳食调整以及粪菌移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)等方式干预肠道菌群,已被提出为干预代谢性疾病的潜在策略<sup>[37,38]</sup>。肠道菌群还可以产生多种影响能量代谢的代谢物,例如短链脂肪酸(SCFA)和胆汁酸。SCFA充当信号分子,可以影响参与食欲调节、饱腹感和能量消耗的各种激素的分泌,缓解高脂肪饮食诱导的肥胖<sup>[39]</sup>。SCFA还可以激活G蛋白受体41/G蛋白受体43(GPR41/GPR43),刺激肠道L细胞分泌胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和酪蛋白肽(PYY),促进脂肪组织中瘦素的产生,调节胰岛素释放和能量代谢,从而改善肥胖相关的代谢紊乱<sup>[39,40]</sup>。在激活这些受体时,SCFA还可以触发细胞内信号通路,并最终影响不同细胞类型(即白色和棕色脂肪细胞、肝细胞、神经元和免疫细胞)<sup>[41,42]</sup>。

胆汁酸池水平的增加可以缓解高脂肪饮食诱导的肥胖。研究表明,胆汁酸,尤其是牛磺胆酸(TCA),能够激活G蛋白偶联受体5(TGR5)的活性,促进线粒体裂变和白色脂肪组织的褐化,进而增加能量消耗以缓解肥胖和糖尿病<sup>[43-45]</sup>。此外,肠道法尼醇X受体(Farnesoid X Receptor, FXR)的激活已被证明可以减少饮食诱导的体重增加、全身炎症和肝葡萄糖产生,并增强白色脂肪组织的产热和褐变<sup>[46]</sup>。研究表明,胆汁酸是FXR的天然配体,具有活化FXR的功能<sup>[47,48]</sup>。此外,肠道菌群还可水解胆汁酸,产生一系列共

轭胆汁酸,共轭胆汁酸起到乳化剂的作用,有助于吸收摄入的脂肪,从而缓解肥胖<sup>[49]</sup>。

## 2.2 肠道菌群与神经系统疾病

神经退行性疾病是一类以神经元结构和功能逐渐丧失为特征的慢性进展性疾病,常见类型包括阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿舞蹈病等。这类疾病的发生通常与年龄相关,但近年来的研究表明,慢性炎症、氧化应激、线粒体功能障碍及代谢紊乱等因素在其发病过程中同样发挥着关键作用<sup>[50]</sup>。特别是肠道菌群作为连接外部环境与中枢神经系统的重要桥梁,参与调控宿主免疫、神经递质合成以及脑-肠轴信号传导等过程,在神经退行性疾病中的作用逐渐受到重视<sup>[51]</sup>。目前,调节肠道菌群被认为是改善神经系统功能障碍、延缓疾病进程的潜在干预策略之一。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者常伴随肠道菌群 $\alpha$ 多样性下降,其肠道微生态的稳定性与功能冗余显著减弱。多项临床研究显示,与健康个体相比,AD及轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的菌群Shannon指数及Chao1指数显著降低<sup>[52]</sup>。这一多样性丧失表现为具有抗炎作用和黏膜保护能力的关键菌群(如*Bifidobacterium*、*Faecalibacterium prausnitzii*)的减少,导致肠道屏障功能受损及系统性炎症水平上升。同样在动物实验中,AD模型小鼠中厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)与放线菌门(Actinobacteria)丰度显著下降<sup>[53,54]</sup>,而这类菌群正是维持神经免疫稳态和代谢调控的重要参与者。菌群多样性的下降还会促进胃肠道通透性升高,间接影响血脑屏障完整性,加剧A $\beta$ 沉积和Tau蛋白异常磷酸化,从而加速AD病理进程<sup>[55]</sup>。

肠道菌群的特定菌属可通过分泌淀粉样蛋白及短链脂肪酸介导AD的发生与进展。其中,大肠杆菌分泌的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)可加速A $\beta$ 单体聚合形成不溶性聚集体,加剧A $\beta$ 在脑内沉积<sup>[56]</sup>。同时,链霉菌属(*Streptomyces*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)和芽孢杆菌属(*Bacillus*)等多种菌属可分泌具有淀粉样结构的蛋白质(如Curli、TasA、CsgA、FapC和酚溶性调

节素),这些蛋白与 A $\beta$ 42 结构和免疫原性相似,可结合小胶质细胞表面的 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2),激活 TLR2/1、CD14 及 NF- $\kappa$ B 信号通路,诱导促炎因子如 IL-17A 和 IL-22 释放,进一步增强神经炎症反应并促进 A $\beta$  原纤维和寡聚物的形成<sup>[57]</sup>。

此外,短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs)作为肠道菌群的重要代谢产物,在调控神经炎症和维持血-脑屏障(BBB)稳态中发挥着关键作用。SCFAs 可通过激活 G 蛋白偶联受体 GPR41 和 GPR43,或抑制组蛋白脱乙酰酶(Histone deacetylase, HDAC),从而下调 NF- $\kappa$ B 信号通路,减轻炎症反应,改善血-脑屏障的通透性和功能完整性<sup>[58]</sup>。值得注意的是,摄入蛋氨酸限制饮食小鼠来源的粪菌群能显著提高 SCFAs 水平,并激活游离脂肪酸受体 FFAR2、FFAR3 及单羧酸转运蛋白 MCT1,增强向中枢神经系统的抗炎信号传递,最终改善学习和记忆能力,提示 SCFAs 可能在神经功能恢复中具有积极作用<sup>[59]</sup>。临床与动物研究均显示,短链脂肪酸(SCFAs)水平的下降与阿尔茨海默病(AD)进程密切相关。在人群研究中,从轻度认知障碍(MCI)到 AD 患者,粪便中 SCFA 水平逐渐降低,提示肠道代谢产能减弱。与之相呼应,AD 模型小鼠也表现出丁酸盐生产菌群(如 *Faecalibacterium*、*Roseburia* 等)丰度下降以及肠道菌群多样性减少的特征,支持菌群-代谢紊乱在 AD 中的作用。更为关键的是,在携带 AD 高风险基因——载脂蛋白 E4(APOE4)等位基因的人群中,丁酸盐产菌及其 SCFA 产量亦显著下降。该发现提示,菌群结构和代谢功能的异常,可能在 APOE4 所带来的遗传易感性基础上进一步加剧神经退行性病变的风险<sup>[60]</sup>。

综上,肠道菌群的多样性、结构组成和代谢产物三者疾病发生发展中并非孤立作用,而是高度耦合的系统网络。菌群多样性下降往往是结构失衡的前兆,这种结构变化进而影响关键代谢物的产生。相反,通过外源干预如饮食调节、益生菌补充或菌群移植,可同时改善菌群结构、多样性和代谢能力,重建“菌群-代谢-宿主”稳态。因此,多样性、结构与代谢产物之间构成了疾病发生的“微生态三角”,其交互机制是未来靶向干预的关键研究方向。

### 3 6-姜酚对肠道菌群的调控作用

近年来,越来越多的证明表明,6-姜酚对于肠道菌群的调控是其在体内发挥多种生物学活性的重要机制(见表 1)。

#### 3.1 6-姜酚对肠道菌群多样性的影响

摄食高脂饮食的肥胖小鼠其肠道菌群的  $\alpha$ -多样性会下降,6-姜酚会提高肥胖小鼠肠道菌群的  $\alpha$ -多样性<sup>[63]</sup>。在患有结肠炎小鼠模型中,6-姜酚也表现出类似的降低 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠道菌群  $\alpha$ -多样性下降的趋势以及对肠道菌群  $\beta$ -多样性的调节作用<sup>[7]</sup>。在神经性疼痛的模型中,GRE(含有高比例的 6-姜酚)干预能够显著提升大鼠肠道菌群的  $\alpha$ 多样性指数(如 Shannon 指数和 Chao1 指数),恢复菌群生态的均衡性,减少因神经性疼痛导致的菌群单一化和结构紊乱。 $\beta$ 多样性分析进一步表明,6-姜酚参与的 GRE 干预促使菌群结构向健康状态回归,具体表现为有益菌属(如 *Lachnospiraceae* 和 *Ruminococcaceae*)丰度增加,炎症相关菌属(如 *Clostridium*)显著下降<sup>[61]</sup>。这些研究结果表明,6-姜酚对于这些疾病导致的小鼠中肠道菌群多样性的降低具有显著的改善作用。通过增加肠道菌群的多样性指数,进而来维持肠道菌群的稳态,或许是 6-姜酚发挥健康生物学效应的作用机制之一。

#### 3.2 6-姜酚对肠道菌群代谢产物的影响

SCFA 是肠道微生物群利用人体未消化的碳水化合物通过发酵产生的主要产物,它们代表了碳从饮食中通过微生物组流向宿主的主要流量,主要包括乙酸、丙酸、丁酸等,它们在结肠中的浓度比大致为 60-70%、20-30% 和 10-20%。SCFA 对于肠道、身体乃至大脑的健康都是必不可少的。SCFA 可以作为微生物和肠上皮细胞的能量来源,具有抵抗氧化应激、肠道炎症等生理作用。此外,它们还能被肠粘膜有效吸收,作为基因表达调节剂以及特定受体识别的特定的信号分子,对宿主生理产生重要影响(见图 2)。

与健康组相比,6-姜酚处理能够显著增加 DSS 诱导的结肠炎小鼠组体内戊酸的含量;进一步研究发现,这主要与 6-姜酚上调产 SCFA 的关键益生菌如 *Lachnospiraceae* NK136 的丰度,同

表 1 6-姜酚对肠道菌群的影响  
Table 1 Effect of 6-gingerol on gut microbiota

研究对象 Research subject	动物模型 Animal model	6-姜酚剂量 6-Gingerol dosage	增加的门/属 Increased phyla/genera	减少的门/属 Decreased phyla/genera	参考文献 Reference
C57BL/6J 小鼠	DSS 诱导的溃疡性结肠炎症	10 mg/kg	Firmicutes Proteobacteria <i>Lachnospiraceae-NKA136 group</i> Bacteroidetes <i>Muribaculaceae</i> <i>Faecalibaurum</i> <i>Alloprevotella</i> <i>Ileibacterium</i> <i>Prevotellaceae</i> <i>Akkermansiaceae</i> <i>Muribaculaceae</i>	Bacteroidetes Verrucomicrobiota phylum <i>Akkermansia genus</i> <i>Bacteroides genus</i>	[7]
	60% 脂肪供能饲料诱导的高脂模型	50 mg/kg	<i>Lactococcus</i> , <i>Sellimonas</i> <i>Blautia</i> <i>Erysipelatoclostridiaceae</i> <i>Anaerovoracaceae</i>	Firmicutes <i>Lactobacillus</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Alistipes</i> <i>Rikenella</i> <i>Prevotellaceae UCG-001</i> <i>Mucispirillum</i> <i>Desulfovibrio</i> <i>Desulfovibrio</i> <i>Anaerofilum</i>	[10]
SD 大鼠	SNL (神经损伤) 模型	高剂量: 74.8 mg/kg	<i>Butyricimonas_synergistica</i> <i>Ruminococcaceae_UCG_010</i> <i>Butyricimonas</i>	<i>Lachnospiraceae NK4A136 group</i> <i>Acetatifactor</i> <i>Eubacterium ruminantium group</i> <i>Clostridia UCG-014</i>	[61]
		低剂量: 14.8 mg/kg			
SD 大鼠	顺铂诱导的异食癖大鼠模型	25 mg/kg	Bacteroidetes	Firmicutes <i>Clostridiales</i> <i>Fusobacteria</i> , <i>Cetobacterium</i> ,	[62]

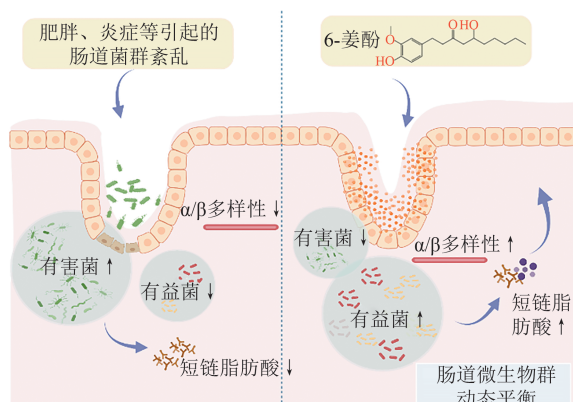


图 2 6-姜酚缓解肠道菌群紊乱

Fig. 2 6-Gingerol alleviates gut microbiota dysbiosis

时降低疣微菌门(Verrucomicrobiotaphylum)、阿克曼氏菌属(Akkermansiagenus)和拟杆菌属(Bacteroidesgenus)等病原菌的丰度有关<sup>[7]</sup>。而且,SCFA 的增加还能与 6-姜酚协同缓解肠道的紧密连接蛋白损伤,减轻炎症和肠道通透性<sup>[64]</sup>。

在肥胖小鼠中,生姜补充剂通过增加双歧杆菌属以及产生 SCFA 的细菌(*Alloprevotella* 和 *Allobaculum*)的数量,以及增加粪便 SCFAs(如丁酸盐)浓度<sup>[65]</sup>。在神经性疼痛模型中,短链脂肪酸(SCFAs)通过“肠-脑轴”调控中枢神经系统功能,发挥缓解疼痛和焦虑的作用。姜提取物(GEG 和 SEG)通过改善肠道菌群结构,显著提升了如 *Faecalitalea* 和 *Parvibacter* 等 SCFAs 生成菌的丰度,促进乙酸、丙酸和丁酸的合成。这些 SCFAs 可穿越血脑屏障,抑制小胶质细胞活化,增强脑源性神经营养因子表达,减轻神经炎症和情绪障碍。同时,姜提取物还显著降低了 *Desulfovibrio*、*Mucispirillum* 等促炎菌的丰度,减少其产生的 LPS 等炎症信号分子<sup>[61]</sup>。SCFAs 和益生菌的协同作用可共同抑制 NF-κB 和 ERK/MAPK 等炎症信号通路,缓解 SNL 诱导的神经性疼痛及其伴随的焦虑样行为。

### 3.3 6-姜酚对肠道菌群结构的影响

厚壁菌门与拟杆菌门的比值通常与多种慢性疾病的发生发展密切相关,如炎症性肠病、肥胖和结直肠癌等。在DSS诱导的结肠炎小鼠中,厚壁菌门/拟杆菌门的比值较正常小鼠显著降低,然而研究表明,6-姜酚可显著提升结肠炎小鼠的厚壁菌门/拟杆菌门的比值<sup>[7]</sup>。此外,高丰度的拟杆菌通常具有抗炎效果。Jiao<sup>[66]</sup>等研究发现,高脂饲料喂养的小鼠其厚壁菌门/拟杆菌门的比值会升高,而6-姜酚会通过增加拟杆菌的丰度来降低厚壁菌门/拟杆菌门的比值,进而改善肥胖等症状和降低炎症因子的水平。此外,6-姜酚还能通过调节有益菌和有害菌的比例来影响机体健康。6-姜酚可以以剂量依赖性方式促进益生菌与结肠上皮细胞的粘附<sup>[67]</sup>,提高与促减肥作用相关的菌属(例如,*Muribaculaceae*、*Alloprevotell*和*Akkermansia*)的丰度,减少促肥胖相关细菌(例如,*Trichuliniaceae*和*Lactobacillus reuteri*)的丰度<sup>[65]</sup>。值得注意的是,菌群结构在不同水平上的变化——从门水平的厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值到属水平的特定益生菌或致病菌丰度变化——共同决定了宿主的炎症状态和神经功能。例如,6-姜酚在不同疾病模型中都表现出调控F/B比值的作用,这一比例的平衡不仅影响能量代谢和脂质吸收,也通过调节肠道通透性和菌群代谢物(如短链脂肪酸)的合成间接作用于中枢神经系统。在此基础上,6-姜酚还能进一步调节特定益生菌的丰度,如*Alloprevotella*、*Muribaculaceae*、*Faecalitalea*和*Parvibacter*,这些菌属不仅产酸能力强,还可通过促进抗炎通路、调节神经递质或改善肠上皮屏障功能,成为“肠-脑轴”中至关重要的调节节点<sup>[61]</sup>。因此,从宏观菌群结构到微观菌属调控,姜酚均展现出系统性调节肠-脑健康的潜力。

## 4 肠道菌群对6-姜酚代谢的调节作用

在6-姜酚影响肠道菌群多样性及代谢过程的同时,其本身的代谢也会受到肠道微生物的影响。口服6-姜酚后,其代谢转化主要发生在上消化道小肠上皮细胞中或肠道微生物群富集的下消化道。吸收后,6-姜酚在肠道细胞中进行I相代谢,随后通过循环系统进入肝脏并完成II相代谢。参与I/II相的生物转化酶包括细胞色素

P-450(CytochromeP-450, CYP-450)酶、UDP-葡萄糖醛酸基转移酶、谷胱甘肽S-转移酶、磺基转移酶等<sup>[68]</sup>。此外,肠道微生物在6-姜酚的代谢过程中也发挥重要作用,主要通过解偶联、C环裂解、脱羧、还原、脱羟基和脱甲基等途径进行转化<sup>[69]</sup>。

Nakazawa<sup>[70]</sup>等通过给大鼠服用抗生素,使其肠道菌群灭活,从而对6-姜酚的代谢产物进行分析。经测定,正常大鼠尿液代谢物(S)-(+)-4-羟基-6-氧化-8-(4-羟基-3-甲氧基苯基)辛酸、4-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丁酸和9-羟基-6-姜酚的含量明显高于服用抗生素的大鼠,表明肠道菌群对于6-姜酚的代谢具有重要影响。在大鼠体内,6-姜酚经过多种代谢反应转化为22个代谢产物,这些产物在血浆、尿液、粪便和胆汁中被鉴定出来。主要的代谢途径包括脱水、去甲氧基、去甲基化、乙酰化、硝基还原、葡萄糖醛酸化等。其中,6-姜酚最易发生去甲氧基、去甲基化、乙酰化和硝基还原反应。在血浆中,代谢产物如M1、M2和M3主要是脱水和去甲氧基产物;M4和M5则经历了甲基化、硝基还原等复合反应。在尿液中,M6至M11多为葡萄糖醛酸化、去甲氧基和乙酰化等产物;M8和M9涉及还原和双脱水反应。在粪便中,M12至M18则主要表现为甲基化、硝基还原、水合作用等反应。胆汁中的代谢产物M19至M21则显示了去甲基化、氧化和乙酰化等转化过程<sup>[71]</sup>。同时,6-姜酚经过I相代谢产生的6-姜烯酚在结肠微生物菌群的生物转化下产生6-姜烯酚的半胱氨酸缀合代谢物和谷胱甘肽缀合代谢物,这两种缀合物显示出比6-姜烯酚更显著的抗炎功效<sup>[72]</sup>。这些研究结果表明,肠道菌群不仅通过转化6-姜酚及其代谢物,影响其在体内的生物利用度,还可能通过增强6-姜酚的抗炎效能来提高其治疗效果。因此,肠道菌群在6-姜酚的代谢和生物学效应中扮演着至关重要的角色,对其生物利用度和健康效益产生显著影响。

## 5 总结与展望

通过膳食或天然植物活性成分改变肠道菌群的丰度与多样性、提高有益菌的比例、降低有害菌的比例来维持人体健康或改善慢性非遗传性疾病,已成为当前食品科学及预防医学领域重

要的研究策略。6-姜酚在改善肠道菌群紊乱导致的多种疾病中均表现出了良好的潜力。这些研究结果为深入理解6-姜酚以及生姜的健康有益作用提供了新的视角。然而,仍有许多问题值得进一步探索:例如,6-姜酚具体的肠道微生物靶标是什么?其通过影响肠道微生物进而改善疾病的分子机制及调控网络仍不清楚。6-姜酚等酚类化合物在肠道内的生物利用度往往较低,如何设计递送体系提高6-姜酚的生物利用度和对肠道微生物的靶向性仍缺乏有效的策略。当前6-姜酚的研究多集中在动物模型,基于人类肠道菌群的相关研究将为6-姜酚的临床应用提供更加精准的理论支持,并可能为开发新型的肠道健康干预策略提供新的思路。因此,深入研究6-姜酚与肠道菌群的互作机制,对于深入揭示其健康效应机制和开发相关功能食品具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Li P, Zhang J, Liu X, et al. The function and the affecting factors of the zebrafish gut microbiota[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022,13:903471.
- [2] Ho L, Ono K, Tsuji M, et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms [J].*Expert Review of Neurotherapeutics*, 2017,18(1): 83-90.
- [3] Fassarella M, Blaak E E, Penders J, et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health[J].*Gut*,2021,70(3):595-605.
- [4] Zhang L, Ma X. A comprehensive review on biotransformation, interaction, and health of gut microbiota and bioactive components[J]. *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*, 2024, 27(11):1551-1565.
- [5] Dugasani S, Pichika M R, Nadarajah V D, et al. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010, 127(2):515-520.
- [6] Tzeng T F, Liou S S, Chang C J, et al. [6]-Gingerol dampens hepatic steatosis and inflammation in experimental nonalcoholic steatohepatitis[J].*Phytomedicine*, 2015,22(4):452-461.
- [7] Tian W, Wang H, Zhu Y, et al. Intervention effects of delivery vehicles on the therapeutic efficacy of 6-gingerol on colitis [J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 349:51-66.
- [8] 王颖. HPLC法测定不同产地鲜姜、干姜中6-姜酚的含量[J]. *数理医药学杂志*, 2016,29(07):1032-1033.
- [9] Li Z, Wang Y, Gao M, et al. Nine new gingerols from the rhizoma of zingiber officinale and their cytotoxic activities [J].*Molecules*, 2018, 23(2):315.
- [10] Singh R P, Radhakrishnan E K, Bava S V, et al. [6]-Gingerol induces caspase-dependent apoptosis and prevents pma-induced proliferation in colon cancer cells by Inhibiting MAPK/AP-1 signaling[J]. *PLoS one*, 2014, 9(8):e104401.
- [11] Ahmed A I, Sayed A M, Mohamed O A, et al. Ginger and its constituents in asthma: a mini-review[J]. *Journal of Asthma*,2024,61(11):392-1401.
- [12] De Las Heras N, Valero-Muñoz M, Martín-Fernández B, et al. Molecular factors involved in the hypolipidemic- and insulin-sensitizing effects of a ginger (zingiber officinale roscoe) extract in rats fed a high-fat diet[J].*Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2017,42(2):209-215.
- [13] Son M J, Miura Y, Yagasaki K. Mechanisms for antidiabetic effect of gingerol in cultured cells and obese diabetic model mice [J].*Cytotechnology*,2014, 67(4):641-652.
- [14] Deng M, Yun X, Ren S, et al. Plants of the genus zingiber: a review of their ethnomedicine, phytochemistry and pharmacology [J].*Molecules*, 2022, 27(9):2826.
- [15] Xu F, Fu Y, Sun T Y, et al. The interplay between host genetics and the gut microbiome reveals common and distinct microbiome features for complex human diseases[J]. *Microbiome*,2020,8(1):145.
- [16] Wu K, Luo Q, Liu Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and gastrointestinal diseases: a mendelian randomization study[J]. *Journal of Translational Medicine*,2024,22(1):92.
- [17] Cani P D, Van Hul M. Gut microbiota in overweight and obesity: crosstalk with adipose tissue[J]. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2023, 21(3):164-183.
- [18] Li B, Chen J, Wang S, et al. Effects of dechlorane plus on intestinal barrier function and intestinal microbiota of *Cyprinus carpio* L. [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*,2020,204:111124.
- [19] Koh A, De V F, Kovatcheva-datchary P, et al. From

- dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6):1332-1345.
- [20] Den B G, Van E K, Groen A K, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism[J]. *Journal of Lipid Research*, 2013, 54(9):2325-2340.
- [21] Ikezu T, Mori T, Koyama N, et al. Ferulic acid is a nutraceutical  $\beta$ -secretase modulator that improves behavioral impairment and alzheimer-like pathology in transgenic mice[J]. *Plos One*, 2013, 8(2):e55774.
- [22] Oboh G, Agunloye O M, Akinyemi A J, et al. Comparative Study on the inhibitory effect of caffeic and chlorogenic acids on key enzymes linked to alzheimer's disease and some pro-oxidant induced oxidative stress in rats' brain-in vitro[J]. *Neurochemical Research*, 2012, 38(2):413-419.
- [23] Zhou M, Johnston L J, Wu C, et al. Gut microbiota and its metabolites: Bridge of dietary nutrients and obesity-related diseases [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021, 63(18):3236 - 3253.
- [24] Cai Z, Zhang M, Zhou L, et al. Kai-Xin-San polysaccharides exert therapeutic effects on D-gal and A $\beta$ 25-35-induced AD rats by regulating gut microbiota and metabolic profile[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2025, 306(Pt 4): 141850.
- [25] Shi Q, Dai L, Zhao Q, et al. A review on the effect of gut microbiota on metabolic diseases[J]. *Archives of Microbiology*, 2022, 204(3):192.
- [26] 李玉丽, 肖嫩群, 谭周进. 代谢性疾病的肠道菌群相关研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2020, 28(23): 1192-1199.
- [27] 孙卓. 肠道菌群在代谢、免疫疾病中作用的研究进展[J]. *自然科学*, 2022, 10(06):107.
- [28] 马睿, 高志华, 姚琳, 等. 肥胖人群肠道菌群特征分析及机器学习模型[J]. *微生物学通报*, 2020, 47(12):4328-4338.
- [29] 黄景瑜, 郑晓飞, 黄燕, 等. 2型糖尿病合并高三酰甘油血症患者肠道菌群的特征分析[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(04):275-280.
- [30] 贺哲, 孙丹, 胡蓉, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群及生物化学指标相关性分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(05): 369-373.
- [31] Xu Z, Jiang W, Huang W, et al. Gut microbiota in patients with obesity and metabolic disorders—a systematic review [J]. *Genes and Nutrition*, 2022, 17(1): 2.
- [32] La R A J, Suen G. The Ruminococci: key symbionts of the gut ecosystem [J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2018, 56(3):199-208.
- [33] Greenhill C. Variations in microbial composition and function in metabolic diseases[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(10):563.
- [34] Lu X, Xie Q, Pan X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1):262.
- [35] López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López, J, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes[J]. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2014, 18(1):37-45.
- [36] Turnbaugh P, Ley R, Mahowald M, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. *Nature*, 2006, 444:1027 - 1031.
- [37] De V W M, Tilg H, Van H M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights [J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020-1032.
- [38] Van H M, Cani P D. The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe?[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2023, 19(5):258-271.
- [39] Facchin S, Bertin L, Bonazzi E, et al. Short-chain fatty acids and human health: from metabolic pathways to current therapeutic implications [J]. *Life*, 2024, 14(5):559.
- [40] Rastelli m, Cani P D, Knauf C. The gut microbiome influences host endocrine functions[J]. *Endocrine Reviews*, 2019, 40(5): 1271-1284.
- [41] Canfora E E, Jocken J W, Blaak E E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, 11(10):577-591.
- [42] Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 16(8):461-478.
- [43] White U, Ravussin E. Dynamics of adipose tissue turnover in human metabolic health and disease[J]. *Diabetologia*, 2018, 62(1): 17-23.
- [44] Thoma S C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis[J]. *Cell Metabolism*, 2009, 10(3):167-177.
- [45] Velazquez-villegas L A, Perino A, Lemos V, et al.

- TGR5 signalling promotes mitochondrial fission and beige remodelling of white adipose tissue[J]. *Nature Communications*,2018,9(1):245.
- [46] Li Y, Wang L, Yi Q, et al. Regulation of bile acids and their receptor FXR in metabolic diseases[J]. *Frontiers in Nutrition*,2024, 11:1447878.
- [47] Kwekkeboom J, Princen H M G, Van Voorthuizen E M, et al. Bile acids exert negative feedback control on bile acid synthesis in cultured pig hepatocytes by suppression of cholesterol 7  $\alpha$  -hydroxylase activity[J]. *Hepatology*,1990,12(5):1209-1215.
- [48] Wang H, Guo Y, Han W, et al. Tauroursodeoxycholic acid improves nonalcoholic fatty liver disease by regulating gut microbiota and bile acid metabolism[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2024, 72(36):20194-20210.
- [49] Ridlon J M, Kang D J, Hylemon P B, et al. Bile acids and the gut microbiome[J]. *Current Opinion in Gastroenterol*,2014,30(3): 332-338.
- [50] Manfredi J N, Gupta S K, Vyavahare S, et al. Gut microbiota dysbiosis in alzheimer's disease (AD): insights from human clinical studies and the mouse AD models[J]. *Physiology Behavior*,2024,290:14778.
- [51] Ning M, An L, Dong L, et al. Causal associations between gut microbiota, gut microbiota-derived metabolites, and alzheimer's disease: a multivariable mendelian randomization study[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*,2024,1:229-237.
- [52] Li H, Cui X, Lin Y, et al. Gut microbiota changes in patients with alzheimer's disease spectrum based on 16S rRNA sequencing: a systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2024,16:1422350.
- [53] Vogt N M, Kerby R L, Dill-mcfarland K A, et al. Gut microbiome alterations in alzheimer's disease[J]. *Scientific Reports*,2017,7(1):13537.
- [54] Brandscheid C, Schuck F, Reinhardt S, et al. Altered gut microbiome composition and tryptic activity of the 5XFAD alzheimer's mouse model[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*,2017,56(2):775-788.
- [55] Murray E R, Kemp M, Nguyen T T. The microbiota-gut-brain axis in alzheimer's disease: a review of taxonomic alterations and potential avenues for interventions[J]. *Archives Clinical Neuropsychology*, 2022,37(3):595-607.
- [56] Pistollato F, Cano S S, Elio I, et al. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease[J]. *Nutrition Reviews*,2016,74:624 - 634.
- [57] Sarkar A, Lehto S M, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals[J]. *Trends Neurosciences*,2016,39:763-781.
- [58] Blecharz-Lang K G, Wagner J, Fries A, et al. Interleukin 6-mediated endothelial barrier disturbances can be attenuated by blockade of the IL6 receptor expressed in brain microvascular endothelial cells[J]. *Translational Stroke Research*,2018,9(6):631-642.
- [59] Fock E, Parnova R. Mechanisms of blood-brain barrier protection by microbiota-derived short-chain fatty acids[J]. *Cells*,2023.12(4):657.
- [60] Tran T T T, Corsini S, Kellingray L, et al. APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for alzheimer's disease pathophysiology[J]. *FASEB J*, 2019,33(7):8221-8231.
- [61] Shen C L, Wang R, Ji G, et al. Dietary supplementation of gingerols- and shogaols-enriched ginger root extract attenuate pain-associated behaviors while modulating gut microbiota and metabolites in rats with spinal nerve ligation[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*,2022,100:108904
- [62] Feng X, Cheng Q, Meng Q, et al. Effects of ondansetron and [6]-gingerol on pica and gut microbiota in rats treated with cisplatin[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2019, 13: 2633-2641.
- [63] Alhamoud Y, Ijaz Ahmad M, Abudumijiti T, et al. 6-Gingerol, an active ingredient of ginger, reshapes gut microbiota and serum metabolites in HFD-induced obese mice [J]. *Journal of Functional Foods*,2023,109: 105783.
- [64] 李宇, 欧阳芳欣, 张贺, 等. 6-姜酚与6-姜烯酚改善肠道紧密连接损伤作用研究进展[J]. *食品科学*, 2024,45(24):282-292.
- [65] Wang, J, Wang, P, Li D. et al. Beneficial effects of ginger on prevention of obesity through modulation of gut microbiota in mice[J]. *European Journal of Nutrition* ,2020,59:699-718.
- [66] Jiao W, Sang Y, Wang X, et al. Metabonomics and the gut microbiome analysis of the effect of 6-shogaol on improving obesity [J]. *Food Chemistry*, 2023,404(Pt B):134734.
- [67] Jiang Q, Xu N, Kong L, et al. Promoting effects of 6-gingerol on probiotic adhesion to colonic epithelial

- cells[J]. Food Science and Technology, 2021, 41(3): 678-686.
- [68] 向云亚,蒋苏贞,黄兆胜.HPLC法测定6-姜酚在大鼠肝微粒体中的含量[J]. 中药新药与临床药理,2013, 24(01):74-76.
- [69] Qiu J X, Zhou Z W, He Z X, et al. Estimation of the binding modes with important human cytochrome P450 enzymes, drug interaction potential, pharmacokinetics, and hepatotoxicity of ginger components using molecular docking, computational, and pharmacokinetic modeling studies[J]. Drug Design, Development and Therapy,2015,9:841-866.
- [70] Nakazawa T, Ohsawa K. Metabolism of [6]-gingerol in rats[J].Life Sciences,2002,70(18):2165-2175.
- [71] 孙志,周霖,禹明洋,等.基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS技术的6-姜酚在大鼠体内代谢产物的鉴定及代谢途径的分析[J].中草药,2021,52(24):7420-7427.
- [72] Yang C, Zhang M, Lama S, et al. Natural-lipid nanoparticle-based therapeutic approach to deliver 6-shogaol and its metabolites M2 and M13 to the colon to treat ulcerative colitis[J]. Journal of Controlled Release,2020,323:293-310.