

参苓白术散调控菌群代谢相关蛋白和TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症轴改善溃疡性结肠炎的机制研究^Δ

徐佳佳^{1*}, 游宇², 王佼曼³, 刘玉晖¹, 常诗瑶¹, 贺智贤¹, 李萍¹, 王紫嫣¹, 熊魏¹, 韩飞^{1,4#} (1. 江西中医药大学药学院, 南昌 330004; 2. 南昌大学第一附属医院消化内科, 南昌 330006; 3. 江西中医药大学国际教育学院, 南昌 330004; 4. 江西中医药大学药学院中药药效物质基础江西省重点实验室, 南昌 330004)

中图分类号 R965;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)15-1992-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.15.10



摘要 目的 研究参苓白术散(SLBZS)改善溃疡性结肠炎(UC)的作用机制。方法 将小鼠随机分为正常组、模型组及SLBZS低、中、高剂量组(3、6、12 g/kg), 每组10只。除正常组外, 其余各组小鼠自由饮用3%葡聚糖硫酸钠溶液7 d, 以诱导UC模型。在造模的同时, 各组小鼠灌胃相应药液/双蒸水, 每日1次, 连续7 d。末次给药后, 观察小鼠结肠组织病理形态学变化, 检测血清中炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-18]水平, 检测肝脏、胆囊、结肠组织中总胆汁酸含量, 检测结肠组织中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)表达水平, 检测肝脏/结肠组织中菌群代谢相关蛋白[G蛋白偶联受体41(GPR41)、GPR43、法尼醇X受体(FXR)、G蛋白偶联胆汁酸受体1(TGR5)、黄素单加氧酶3(FMO3)、细胞色素P450家族27亚家族A成员1(CYP27A1)、CYP7A1]和Toll样受体4(TLR4)/核因子 κ B(NF- κ B)/NLRP3炎症轴相关蛋白[TLR4、NF- κ B、磷酸化NF- κ B(p-NF- κ B)、髓样分化因子88(MyD88)、NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、胱天蛋白酶1(caspase-1)]表达水平。结果 与模型组相比, SLBZS中、高剂量组小鼠结肠组织损伤程度减轻, 炎症细胞浸润减少; 血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-18水平, 肝脏、结肠中总胆汁酸含量, 肝脏组织中FMO3、CYP7A1和结肠组织中TLR4、p-NF- κ B、NF- κ B、MyD88、NLRP3、ASC、caspase-1的蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$); 胆囊中总胆汁酸含量以及结肠组织中GPR41、GPR43和肝脏组织中CYP27A1、FXR、TGR5的蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$)。结论 SLBZS可能通过调控菌群代谢相关蛋白表达、抑制TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症轴异常激活, 减轻结肠炎症损伤, 从而改善UC病理状态。

关键词 参苓白术散; 溃疡性结肠炎; TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症轴; 肠道菌群; 胆汁酸代谢

Mechanism of Shenling baizhu san in ameliorating ulcerative colitis via regulating flora metabolism-related proteins and TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammatory axis

XU Jiajia¹, YOU Yu², WANG Jiaoman³, LIU Yuhui¹, CHANG Shiyao¹, HE Zhixian¹, LI Ping¹, WANG Ziyan¹, XIONG Wei¹, HAN Fei^{1,4} (1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Dept. of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 3. International Education College, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 4. Jiangxi Provincial Key Laboratory of Pharmacodynamic Material Basis of Chinese Materia Medica, School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the mechanism of Shenling baizhu san (SLBZS) in ameliorating ulcerative colitis (UC). **METHODS** Mice were randomly divided into normal group, model group, and low-, medium-, high-dose SLBZS groups (3, 6, 12 g/kg), with 10 mice in each group. Except for the normal group, mice in other groups were given free access to 3% dextran sulfate sodium solution for 7 days to establish UC models. Simultaneously, mice in each group were intragastrically administered corresponding medicinal liquid or double-distilled water once a day for consecutive 7 days. After the last administration, the histopathological morphology of colon tissues was observed; the serum levels of inflammatory factors including tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-18 were detected; the total bile acid contents in liver, gallbladder and colon tissues were determined; the expression level of NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) in colon tissues was tested. The

^Δ 基金项目 江西省自然科学基金面上项目(No.20232BAB206169); 江西省自然科学基金重点项目(No. 20232ACB206058, No. 20232ACB206064); 江西省中医药管理局科技计划项目(No. 2024B0037); 江西省研究生创新专项资金项目(No.YC2025-S208)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 中药物质基础及作用机制。
E-mail: 3213872647@qq.com

通信作者 教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 药物新剂型与新技术、中药药效物质基础。E-mail: hanfei8454871@163.com

expression levels of flora metabolism-related proteins [G protein-coupled receptor 41 (GPR41), GPR43, farnesoid X receptor (FXR), G protein-coupled bile acid receptor 1 (TGR5), flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3), cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1 (CYP27A1), CYP7A1] in liver or colon tissues, as well as the proteins related to Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor- κ B (NF- κ B)/NLRP3 inflammatory axis [TLR4, NF- κ B, phosphorylated NF- κ B (p-NF- κ B), myeloid differentiation factor 88 (MyD88), NLRP3, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC), caspase-1] in colon tissues were measured. **RESULTS** Compared with the model group, the colon tissue injury and inflammatory cell infiltration were alleviated in medium- and high-dose SLBZS groups. The serum levels of TNF- α , IL-1 β and IL-18, total bile acid contents in liver and colon tissues, as well as the protein expression levels of FMO3 and CYP7A1 in liver tissues, TLR4, p-NF- κ B, NF- κ B, MyD88, NLRP3, ASC and caspase-1 in colon tissues were significantly decreased ($P<0.05$). Meanwhile, the total bile acid content in gallbladder, the protein expression levels of GPR41 and GPR43 in colon tissues, along with CYP27A1, FXR and TGR5 in liver tissues were significantly increased ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** SLBZS may relieve colonic inflammatory injury and ameliorate UC by regulating the expression of flora metabolism-related proteins and inhibiting the abnormal activation of TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammatory axis.

KEYWORDS Shenling baizhu san; ulcerative colitis; TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammatory axis; intestinal flora; bile acid metabolism

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以结肠黏膜持续性炎症及屏障损伤为特征的慢性炎症性肠病^[1]。研究表明,UC的病理过程与肠黏膜屏障功能损伤及肠道微生态失衡密切相关^[2]。肠道菌群通过发酵膳食纤维、胆碱和蛋白质等,产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、次级胆汁酸和三甲胺等代谢产物;同时,G蛋白偶联受体41(G protein-coupled receptor 41, GPR41)、GPR43、法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)、G蛋白偶联胆汁酸受体1(G protein-coupled bile acid receptor 1, 又称 TGR5)及黄素单加氧酶3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)等菌群代谢相关蛋白可介导这些代谢产物的转导,对宿主能量代谢和免疫稳态发挥重要作用^[3-4]。研究发现,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在识别病原相关分子后,可通过髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖通路激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),从而诱导促炎细胞因子释放并促进NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体活化,加重肠黏膜屏障功能损伤^[5-6]。因此,调控菌群代谢相关蛋白和TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症轴对治疗UC具有重要意义。

目前,UC的常规治疗药物虽可缓解炎症,但长期使用存在疗效受限及不良反应多等问题^[7]。参苓白术散(Shenling baizhu san, SLBZS)作为经典的健脾益气方剂,临床广泛用于治疗慢性肠道疾病^[8]。现代药理学研究表明,SLBZS具有抗炎及免疫调节作用^[9],但其是否通过调控菌群代谢相关蛋白和TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症轴发挥防治UC的作用,仍有待系统阐明。基于此,本研究采用葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导UC小鼠模型,从菌群代谢相关蛋白表达及TLR4/NF-

κ B/NLRP3炎症轴调控方面,系统探讨SLBZS对UC的改善作用机制,以期SLBZS的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有EG1150型石蜡包埋机、RM2016型石蜡切片机(德国Leica公司),MF43型光学显微镜、MC50型数码成像测量分析系统(广州明美光电技术有限公司),041BR120387型电泳仪(美国Bio-Rad公司),ELx800型酶标仪(美国BioTek公司),Tanon5200型凝胶成像系统(上海天能生命科学有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

SLBZS(批号Z533020280)购自云南腾药制药股份有限公司;DSS(批号S5036)购自美国MP Biomedicals公司;小鼠肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(批号分别为CSB-E08054m、CSB-E04609m)购自武汉华美生物工程有限公司;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色液(批号DH0006)购自北京雷根生物技术有限公司;兔源TLR4、NLRP3抗体(货号分别为bs-20954R、bs-10021R)购自北京博奥森生物技术有限公司;兔源NLRP3、MyD88、细胞色素P450家族27亚家族A成员1(cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1, CYP27A1)、CYP7A1、TGR5、FMO3抗体(货号分别为ab263899、ab219413、ab126785、ab65596、ab72608、ab126711)购自英国Abcam公司;兔源凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、胱天蛋白酶1(caspase-1)、NF- κ B、FXR、 β -actin抗体(货号分别为D2W8U、E2Z1C、D14E12、E4B8P、4970S)购自美国CST

公司;兔源磷酸化NF- κ B(p-NF- κ B)、GPR43抗体和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗、FITC标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗(货号分别为82335-1-RR、84544-1-RR、SA00001-2、SA00003-2)购自武汉三鹰生物技术有限公司;兔源GPR41抗体(货号A12636)购自武汉爱博泰克生物科技有限公司。

1.3 实验动物

本研究所用动物为SPF级雄性BALB/c小鼠,共50只,8周龄,体重24~26 g,购于广东斯嘉达生物科技有限公司,动物生产许可证号为SCXK(赣)2023-0001。所有小鼠饲养于江西中医药大学药学院动物房内,实验过程严格按照江西中医药大学实验动物伦理委员会要求进行,伦理批件号为20250317007。

2 方法

2.1 造模、分组与给药

将50只BALB/c小鼠适应性饲养1周后,随机分为正常组、模型组及SLBZS低、中、高剂量组(3、6、12 g/kg,剂量根据参考文献[10—11]设置),每组10只。正常组小鼠自由饮用双蒸水,其余各组小鼠自由饮用3% DSS溶液,连续7 d,以诱导UC模型^[12]。在造模的同时,各给药组小鼠灌胃相应剂量SLBZS混悬液,正常组和模型组小鼠灌胃等体积双蒸水,每日1次,连续7 d。

2.2 取材

末次给药后麻醉小鼠,经摘除眼球采集全血。血样室温静置约3 h后,于4℃条件下以3 500 r/min离心10 min,取上层血清保存备用。取血完成后,分离胆囊组织后立即冻存,用于总胆汁酸含量测定;分离肝脏后剪切分装并冻存,用于总胆汁酸含量和相关蛋白表达分析。另外,分离肛门至盲肠末端的结肠组织,先用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗肠腔内容物,再于病变明显部位取长约1 cm的组织,置于4%多聚甲醛中保存,用于HE染色和免疫荧光检测;剩余结肠组织分装后冻存,用于总胆汁酸含量和相关蛋白表达分析。

2.3 小鼠结肠组织病理形态学观察

取“2.2”项下固定于4%多聚甲醛中的结肠组织适量,经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋后,进行连续切片(厚度为5 μ m);取部分切片置于60℃烘箱中烤片2 h,经二甲苯脱蜡、梯度乙醇复水后进行HE染色;染色完成后,对切片进行梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片,然后采用光学显微镜观察小鼠结肠组织病理形态学变化。

2.4 小鼠血清中炎症因子水平检测

取“2.2”项下保存的血清样品适量(每组取3只小鼠样本),室温融化后于4℃条件下以3 000 r/min离心10 min,取上清液严格按照ELISA试剂盒说明书方法操作,

然后采用酶标仪在450 nm波长下检测吸光度值,然后根据标准曲线计算小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-18水平。

2.5 小鼠肝脏、胆囊、结肠组织中总胆汁酸含量检测

取“2.2”项下于-80℃条件下保存的肝脏、胆囊、结肠组织各100 mg(每组取3只小鼠样本),分别加入1 mL无水乙醇进行机械匀浆,若匀浆过程中有损失则用无水乙醇补足至1 mL,再于4℃条件下以12 000 r/min离心15 min;取上清液,严格按照相应试剂盒说明书方法操作,以检测小鼠肝脏、胆囊、结肠组织中总胆汁酸含量。

2.6 小鼠结肠组织中NLRP3表达检测

取“2.3”项下剩余切片,经脱蜡、水化后进行抗原修复,再加入NLRP3一抗(稀释度为1:100)于4℃孵育过夜;以PBS洗涤后,加入FITC标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗(稀释度为1:10 000)于室温避光孵育1 h;PBS洗涤后,滴加含DAPI的抗荧光淬灭封片剂封片,室温避光放置10 min,再置于荧光显微镜下观察。随机选取1个视野,以绿色荧光表示NLRP3蛋白阳性表达(蓝色荧光表示细胞核),并采用Image-Pro Plus 6.0软件分析荧光强度。以绿色荧光强度表示NLRP3蛋白表达水平,荧光强度值越大,蛋白表达水平越高。

2.7 小鼠肝脏/结肠组织中菌群代谢相关蛋白表达检测

取“2.2”项下保存的肝脏(检测FXR、TGR5、FMO3、CYP27A1、CYP7A1蛋白)和结肠(检测GPR41、GPR43蛋白)组织各10 mg(每组取3只小鼠样本),分别加入RIPA裂解液适量于冰上充分匀浆30 min,再于4℃条件下以12 000 r/min离心15 min,取上清液;采用BCA法测定上清液中的蛋白浓度,再进行变性处理。取变性后蛋白适量进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜;加入5%脱脂奶粉室温封闭1 h,随后加入CYP27A1、FXR、TGR5、FMO3、CYP7A1(或GPR41、GPR43)以及 β -actin一抗(稀释度均为1:1 000)于4℃孵育过夜;次日用TBST洗膜3次,每次10 min,再加入相应二抗(稀释度为1:10 000)室温孵育1 h;洗膜后加入ECL试剂进行显色,并使用凝胶成像系统采集图像。采用ImageJ软件分析蛋白条带灰度值,以目的蛋白与内参蛋白(β -actin)的灰度值比值表示目的蛋白的表达水平。

2.8 小鼠结肠组织中TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症轴相关蛋白表达检测

取“2.2”项下保存的结肠组织适量(每组取3只小鼠样本),按“2.7”项下方法裂解处理后,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜、封闭,加入TLR4、NF- κ B、p-NF- κ B、MyD88、NLRP3、ASC、caspase-1、 β -actin一抗(稀释度均为1:1 000)于4℃孵育过夜;次日洗膜后,加入相应二抗(稀释度为1:10 000)室温孵育1 h,然后同法检测相应蛋白表达水平。

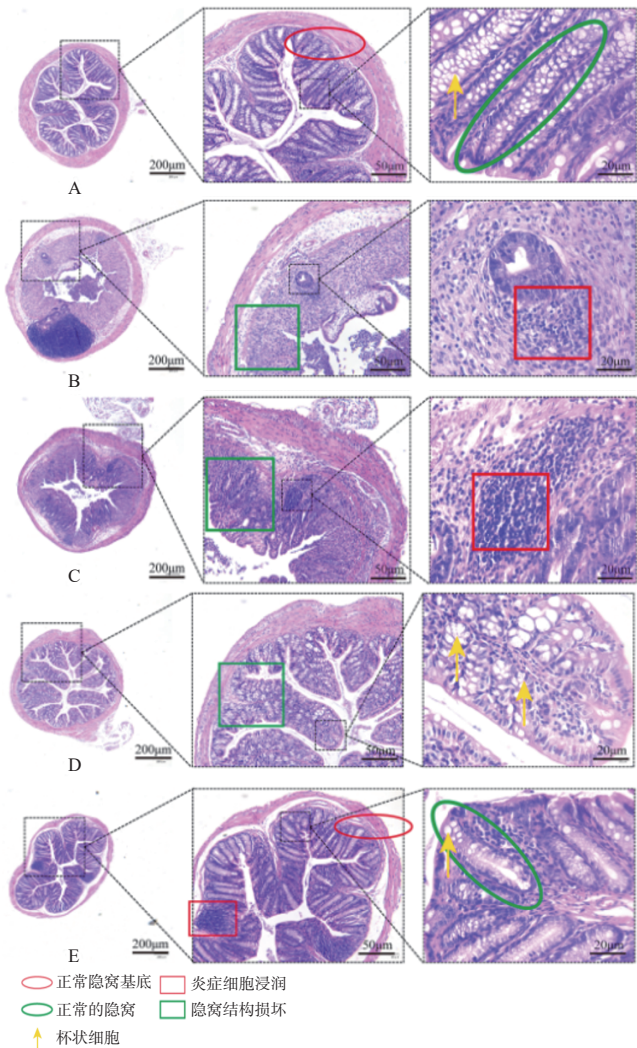
2.9 统计学方法

数据采用SPSS 27.0软件进行统计分析。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 SLBZS对UC小鼠结肠组织病理形态学的影响

HE染色结果(图1)显示,正常组小鼠结肠组织结构完整,隐窝排列规则,杯状细胞丰富,无明显炎症细胞浸润。模型组小鼠结肠组织隐窝结构损坏,表现为腺体紊乱、杯状细胞减少及大量炎症细胞浸润,提示UC模型构建成功。与模型组相比,SLBZS各剂量组小鼠结肠组织损伤程度减轻,隐窝结构部分恢复,炎症细胞浸润减少,且SLBZS中、高剂量组改善效果更为明显。



A: 正常组;B: 模型组;C: SLBZS低剂量组;D: SLBZS中剂量组;E: SLBZS高剂量组。

图1 各组小鼠结肠组织病理形态学观察结果(HE染色)

3.2 SLBZS对UC小鼠血清中炎症因子水平的影响

与正常组相比,模型组小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-18水平均显著升高($P<0.05$);与模型组相比,SLBZS中、高剂量组小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-18水平均显著降低($P<0.05$)。结果见表1。

表1 各组小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-18水平比较($\bar{x} \pm s, n=3, \text{pg/mL}$)

组别	TNF- α	IL-1 β	IL-18
正常组	551.96 $\pm$ 41.89	35.45 $\pm$ 1.40	285.88 $\pm$ 10.90
模型组	971.87 $\pm$ 13.49 ^a	113.35 $\pm$ 5.10 ^a	1 362.17 $\pm$ 26.89 ^a
SLBZS低剂量组	887.63 $\pm$ 36.73	102.30 $\pm$ 3.03 ^b	1 274.73 $\pm$ 23.22 ^b
SLBZS中剂量组	781.84 $\pm$ 47.81 ^b	96.82 $\pm$ 4.47 ^b	1 159.09 $\pm$ 15.74 ^b
SLBZS高剂量组	642.43 $\pm$ 44.79 ^b	81.86 $\pm$ 2.69 ^b	947.40 $\pm$ 20.38 ^b

a: 与正常组相比, $P<0.05$;b: 与模型组相比, $P<0.05$ 。

3.3 SLBZS对UC小鼠肝脏、胆囊、结肠组织中总胆汁酸含量的影响

与正常组相比,模型组小鼠肝脏、结肠组织中总胆汁酸含量均显著升高($P<0.05$),胆囊组织中总胆汁酸含量显著降低($P<0.05$)。与模型组相比,SLBZS各剂量组小鼠肝脏、结肠组织中总胆汁酸含量均显著降低($P<0.05$),SLBZS中、高剂量组小鼠胆囊组织中总胆汁酸含量均显著升高($P<0.05$)。结果见表2。

表2 各组小鼠肝脏、胆囊、结肠组织中总胆汁酸含量比较($\bar{x} \pm s, n=3, \mu\text{mol/g}$)

组别	肝脏组织	胆囊组织	结肠组织
正常组	61.40 $\pm$ 2.45	943.71 $\pm$ 10.46	100.28 $\pm$ 3.61
模型组	119.27 $\pm$ 5.49 ^a	666.37 $\pm$ 16.68 ^a	160.47 $\pm$ 4.82 ^a
SLBZS低剂量组	98.11 $\pm$ 2.44 ^b	734.93 $\pm$ 37.37	144.49 $\pm$ 3.88 ^b
SLBZS中剂量组	99.50 $\pm$ 3.44 ^b	936.26 $\pm$ 13.93 ^b	132.45 $\pm$ 2.67 ^b
SLBZS高剂量组	100.77 $\pm$ 2.11 ^b	1 045.54 $\pm$ 41.14 ^b	122.33 $\pm$ 4.11 ^b

a: 与正常组相比, $P<0.05$;b: 与模型组相比, $P<0.05$ 。

3.4 SLBZS对UC小鼠结肠组织中NLRP3表达的影响

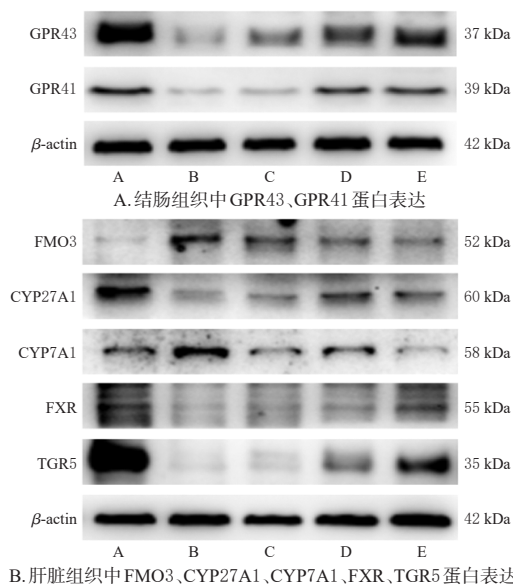
与正常组[荧光强度为0.093 8 $\pm$ 0.02]相比,模型组小鼠结肠组织中NLRP3表达水平[荧光强度为0.313 8 $\pm$ 0.06]显著升高($P<0.05$);与模型组相比,SLBZS各剂量组小鼠结肠组织中NLRP3表达水平[荧光强度分别为0.204 9 $\pm$ 0.04、0.144 8 $\pm$ 0.01、0.106 0 $\pm$ 0.02]均显著降低($P<0.05$)。限于篇幅,各组UC小鼠结肠组织中NLRP3表达的免疫荧光图请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图1。

3.5 SLBZS对UC小鼠肝脏/结肠组织中菌群代谢相关蛋白表达的影响

与正常组相比,模型组小鼠结肠组织中GPR41、GPR43和肝脏组织中CYP27A1、FXR、TGR5的蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$),肝脏组织中FMO3、CYP7A1蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$);与模型组相比,SLBZS中、高剂量组小鼠肝脏/结肠组织中上述蛋白表达水平均显著逆转($P<0.05$)。结果见图2、表3。

3.6 SLBZS对UC小鼠结肠组织中TLR4/NF- κ B/NLRP3炎症轴相关蛋白表达的影响

与正常组相比,模型组小鼠结肠组织中TLR4、p-NF- κ B、NF- κ B、MyD88、NLRP3、ASC、caspase-1蛋白表



B. 肝脏组织中FMO3、CYP27A1、CYP7A1、FXR、TGR5蛋白表达

A: 正常组; B: 模型组; C: SLBZS低剂量组; D: SLBZS中剂量组; E: SLBZS高剂量组。

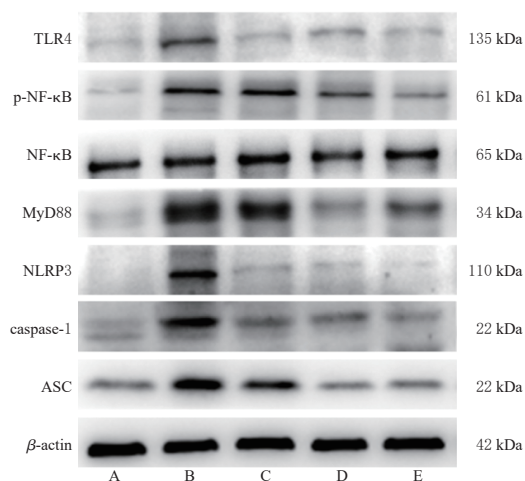
图2 各组小鼠肝脏/结肠组织中菌群代谢相关蛋白表达电泳图

表3 各组小鼠肝脏/结肠组织中菌群代谢相关蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	结肠组织		肝脏组织				
	GPR41	GPR43	FMO3	CYP27A1	CYP7A1	FXR	TGR5
正常组	0.93±0.10	0.81±0.08	0.33±0.16	1.13±0.12	0.61±0.19	0.92±0.12	0.88±0.02
模型组	0.24±0.16 ^a	0.21±0.04 ^a	1.28±0.08 ^a	0.36±0.02 ^a	1.22±0.07 ^a	0.32±0.05 ^a	0.21±0.09 ^a
SLBZS低剂量组	0.37±0.04	0.31±0.11	0.90±0.17 ^b	0.40±0.05	0.93±0.09 ^b	0.43±0.11	0.20±0.10
SLBZS中剂量组	0.52±0.15 ^b	0.71±0.07 ^b	0.84±0.04 ^b	0.66±0.15 ^b	0.82±0.05 ^b	0.57±0.07 ^b	0.44±0.08 ^b
SLBZS高剂量组	0.70±0.09 ^b	0.78±0.10 ^b	0.37±0.13 ^b	0.70±0.04 ^b	0.51±0.09 ^b	0.87±0.14 ^b	0.61±0.07 ^b

a: 与正常组相比, $P<0.05$; b: 与模型组相比, $P<0.05$ 。

达水平均显著升高($P<0.05$); 与模型组相比, SLBZS中、高剂量组小鼠结肠组织中上述蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。结果见图3、表4。



A: 正常组; B: 模型组; C: SLBZS低剂量组; D: SLBZS中剂量组; E: SLBZS高剂量组。

图3 各组小鼠结肠组织中TLR4/NF-κB/NLRP3炎症轴相关蛋白表达电泳图

表4 各组小鼠结肠组织中TLR4/NF-κB/NLRP3炎症轴相关蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	TLR4/ β-actin	NF-κB/ β-actin	p-NF-κB/ β-actin	MyD88/ β-actin	NLRP3/ β-actin	ASC/ β-actin	caspase-1/ β-actin
正常组	0.29±0.03	0.51±0.70	0.23±0.03	0.22±0.01	0.31±0.08	0.50±0.07	0.48±0.04
模型组	0.93±0.10 ^a	0.73±0.11 ^a	0.95±0.06 ^a	0.88±0.02 ^a	1.02±0.03 ^a	0.99±0.07 ^a	1.12±0.07 ^a
SLBZS低剂量组	0.42±0.06 ^b	0.72±0.14	0.84±0.08	0.81±0.03	0.41±0.09 ^b	0.72±0.12 ^b	0.75±0.10 ^b
SLBZS中剂量组	0.26±0.06 ^b	0.66±0.06 ^b	0.76±0.10 ^b	0.43±0.07 ^b	0.30±0.16 ^b	0.71±0.19 ^b	0.76±0.07 ^b
SLBZS高剂量组	0.21±0.05 ^b	0.61±0.12 ^b	0.63±0.07 ^b	0.53±0.06 ^b	0.41±0.08 ^b	0.41±0.10 ^b	0.43±0.08 ^b

a: 与正常组相比, $P<0.05$; b: 与模型组相比, $P<0.05$ 。

4 讨论

中药复方具有多成分、多靶点协同作用的特点,在慢性炎症性疾病治疗中展现出独特优势。SLBZS是临床用于治疗慢性肠道疾病的经典方剂,方中人参、白术、茯苓健脾渗湿;山药、莲子肉健脾益气、止泻;白扁豆、薏苡仁协同白术、茯苓强化健脾渗湿;砂仁醒脾和胃、行气化滞;桔梗宣肺利气,引导药性上行,实现培土生金之妙;炒甘草健脾和中、调和诸药,与桔梗共为使药;诸药合用共奏益气健脾、渗湿止泻、和胃化滞之功^[13]。本研究基于DSS诱导的UC小鼠模型,系统研究SLBZS对UC的改善作用及机制。

炎症反应及结肠组织损伤是UC的主要病理特征,结肠组织病理形态学改变及炎症因子水平升高能够客观反映UC严重程度^[14]。本研究结果显示,相比于正常组,模型组小鼠结肠组织隐窝结构损坏、腺体排列紊乱且出现大量炎症细胞浸润,同时血清中炎症因子TNF-α、IL-1β、IL-18水平均显著升高,表明DSS成功诱导UC模型。经SLBZS干预后,小鼠结肠组织病理损伤明显改善,炎症因子水平显著降低。这表明,SLBZS可通过减轻炎症反应,改善结肠组织损伤,从而缓解UC病理状态。

TLR4/NF-κB/NLRP3炎症轴是UC的重要信号通路,TLR4活化后可通过MyD88依赖途径激活NF-κB信号通路,上调多种炎症因子表达,并进一步诱导NLRP3炎症小体(由NLRP3、ASC和caspase-1组成)活化,促进IL-1β、IL-18等炎症因子的成熟与释放,从而放大炎症反应^[5]。另外,NLRP3炎症小体过度激活已被认为是UC发生发展的重要机制之一,其异常活化可加剧肠黏膜炎症及组织损伤^[6]。本研究结果显示,经SLBZS干预后,小鼠结肠组织中TLR4、p-NF-κB、NF-κB、MyD88、NLRP3、ASC、caspase-1蛋白表达水平均显著下调,免疫荧光结果亦显示NLRP3表达水平明显降低。这表明,SLBZS可通过抑制TLR4/NF-κB/NLRP3炎症轴的异常激活,减少炎症因子释放,从而改善UC。

肠道菌群代谢紊乱是UC发生发展的重要病理基础,可通过多种代谢途径影响宿主免疫炎症反应。肠道菌群来源的三甲胺可经肝脏FMO3氧化生成三甲胺氧

化物,该化合物可进一步激活 NLRP3 炎症小体,从而诱导炎症反应^[15]。胆汁酸作为肠道重要的菌群代谢产物,其合成及稳态调控主要依赖于肝脏相关酶及受体;其中,CYP27A1、CYP7A1 可参与胆汁酸合成,FXR、TGR5 可介导胆汁酸信号转导与炎症调控^[16-17]。此外,SCFAs 可通过激活肠道 GPR41、GPR43 受体发挥抗炎作用^[18]。本研究结果显示,经 SLBZS 干预后,小鼠肝脏组织中总胆汁酸含量及 FMO3、CYP7A1 蛋白表达水平均降低,肝脏组织中 CYP27A1、FXR、TGR5 和结肠组织中 GPR41、GPR43 的蛋白表达水平均升高。这表明 SLBZS 可通过调节 UC 小鼠菌群代谢紊乱,促进胆汁酸代谢稳态恢复,从而改善 UC。

综上所述,SLBZS 可减轻 UC 小鼠结肠炎症损伤,其作用机制可能一方面通过调控菌群代谢相关蛋白表达,改善菌群代谢紊乱;另一方面通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症轴异常激活,减少炎症因子释放,从而改善 UC 病理状态。本研究的局限性在于未直接检测 SCFAs 等关键代谢产物水平,且胆汁酸分析仅停留于总胆汁酸水平检测,缺乏对具体胆汁酸组分的深入分析;同时,未设置临床常用药物作为阳性对照,限制了 SLBZS 药效的进一步评估。未来可结合 16S rRNA 测序、靶向代谢组学及胆汁酸谱分析,并设置阳性对照药物,进一步阐明 SLBZS 改善 UC 的作用机制。

参考文献

- [1] Landeira M, Markert M, Guedes S, et al. P1186 global epidemiology of ulcerative colitis: a systematic literature review from 2014-2025[J]. J Crohn's Colitis, 2026, 20 (Suppl. 1):jjaf231.1367.
- [2] Telle-Hansen V H, Holven K B, Ulven S M. Impact of a healthy dietary pattern on gut microbiota and systemic inflammation in humans[J]. Nutrients, 2018, 10(11):1783.
- [3] Serrano-Fernández V, Carmona-Torres J M, López-Fernández-Roldán Á, et al. Short-chain fatty acids in the treatment of ulcerative colitis. Systematic review and meta-analysis[J]. Inflamm Res, 2025, 74(1):142.
- [4] Jiang X X, Ren J Y, Yu G J, et al. Targeting bile-acid metabolism: nutritional and microbial approaches to alleviate ulcerative colitis[J]. Nutrients, 2025, 17(7):1174.
- [5] Dai Y X, Lu Q L, Li P Y, et al. Xianglian pill attenuates ulcerative colitis through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 300:115690.
- [6] Zhu P X, Wu Y J, Sun Y T, et al. SAA1 promotes ulcerative colitis and activating colonic TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. Inflammation, 2025, 48(6):3898-3911.

- [7] 毛倩,刘勇,周彬.不同对比剂对溃疡性结肠炎 MSCTE 检查患者诊断效果及不良反应的影响[J].中国肛肠病杂志,2025,45(4):44-47.
- [8] Chen J, Shen B X, Jiang Z L. Traditional Chinese medicine prescription Shenling baizhu powder to treat ulcerative colitis: clinical evidence and potential mechanisms [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:978558.
- [9] Xu X Y, Qin S Y, Zhang L F, et al. Integrated strategy for mechanism of Shenling baizhu san in treating ulcerative colitis based on colonic metabolomics and network pharmacology[J]. Zhongguo Zhongyao Zazhi, 2024, 49(7):1749-1761.
- [10] 刘玉晖,容子玲,朱洪杨,等.基于 NLRP3 炎症小体探讨参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J].中国中药杂志,2022,47(21):5863-5871.
- [11] 容子玲.参苓白术散通过调控自噬-NLRP3 炎性小体治疗 UC 的作用机制研究[D].南昌:江西中医药大学,2023:16-17.
- [12] 刘玉晖,曾兰芳,刘志勇,等.参苓白术散调节 ROCK/MLCK 信号通路抗 IBD 的作用机制[J].中药新药与临床药理,2017,28(6):719-723.
- [13] Ma Q Q, Ouyang Y, Meng F S, et al. A review of pharmacological and clinical studies on the application of Shenling baizhu san in treatment of ulcerative colitis[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 244:112105.
- [14] Ning H, Liu J M, Tan J Q, et al. The role of the Notch signalling pathway in the pathogenesis of ulcerative colitis: from the perspective of intestinal mucosal barrier[J]. Front Med, 2023, 10:1333531.
- [15] Saha B, Banerjee A, Pathak R, et al. Trimethylamine N-Oxide (TMAO) and cancer risk: insights into a possible link[J]. Biomed Pharmacother, 2025, 192:118592.
- [16] Liu X G, Pang S J, Song G, et al. The alleviation by wheat and oat dietary fiber alone or combined of T2DM symptoms in db/db mice[J]. Food Funct, 2025, 16(3):1142-1156.
- [17] Li B, Zhang Y, Liu X Y, et al. Traditional Chinese medicine Pien-Tze-Huang ameliorates LPS-induced sepsis through bile acid-mediated activation of TGR5-STAT3-A20 signaling[J]. J Pharm Anal, 2024, 14(4):100915.
- [18] Lou M Y, Jing C Q, Liu X, et al. Intestinal inflammation, dysfunction of intestinal digestion, and disorder in the intestinal microbiota and their metabolites caused by oral *Microcystis* exposure in common carp (*Cyprinus carpio*) [J]. Biology, 2025, 15(1):38.

(收稿日期:2026-03-21 修回日期:2026-07-19)

(本文责编:唐晓莲)