

参苓白术散对炎症性肠病大鼠肠道短链脂肪酸含量及肠道保护作用的影响研究

崔可心¹, 庄珊², 解晓青², 付文胜^{2*}

¹山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南

²青岛市海慈医疗集团癌症中心, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

目的: 研究参苓白术散在炎症性肠病发展中的作用, 并进一步探讨其对肠道短链脂肪酸(SCFAs)的影响。方法: 将24只大鼠用随机数字法分为三组: 对照组(SO)、IBD组(IBD)、参苓白术散干预组(SLBZS), 每组各8只大鼠。IBD组大鼠在饮用水中加入3% DSS, 建立IBD模型。SLBZS组在建模组基础上同时给予参苓白术散浓缩滤液 $12\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃, 每日一次, SO组正常饮食。观察大鼠粪便状态, 饮食、饮水、体重等指标。所有大鼠建模10天后麻醉处死, 收集血清、粪便及结肠样本。观察大鼠粪便性质、活动状态及体重变化, 检测血清TNF- α 、IL-6、内毒素等炎症指标, 测定粪便SCFAs含量以确定参苓白术散对其影响, 观测结肠长度及其病理学形态。结果: 观察评分发现, 在给予大鼠参苓白术散治疗后, 大鼠自主活动明显上升, 稀便、腹泻情况出现了缓解, 同时体重的下降水平较IBD组低。与IBD组相比, SLBZS组血清IL-6、TNF- α 及内毒素含量明显降低($P < 0.05$)。对粪便中SCFAs的检测显示, SLBZS组肠道中三种主要的SCFAs(乙酸、丙酸、丁酸)含量较IBD组均出现回升($P < 0.01$)。结肠长度及形态上, SLBZS组大鼠结肠长度显著增长, 同时从肉眼观察看, SLBZS组大鼠结肠炎症及水肿程度较IBD组低; 结肠组织HE染色病理学观察显示, SLBZS组结肠组织肠粘膜上皮、杯状细胞以及隐窝数量有所回升, 提示结肠炎症水平降低。结论: 参苓白术散表现出对IBD的治疗作用及对肠道的保护作用, 同时可提高肠道SCFAs含量。

关键词

炎症性肠病, 中医药, 短链脂肪酸, 肠道损伤

*通讯作者。

Effects of Shenling Baizhu Powder on Intestinal Short-Chain Fatty Acid Content and Intestinal Protection in Rats with Inflammatory Bowel Disease

Kexin Cui¹, Shan Zhuang², Xiaoqing Xie², Wensheng Fu^{2*}

¹First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

²Hiser Medical Center of Qingdao, Cancer Center, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Objective: To study the role of Shenling Baizhu powder in the development of inflammatory bowel disease (IBD) and to further explore its effect on intestinal short-chain fatty acids (SCFAs). **Methods:** 24 rats were randomly divided into three groups: control group (SO), IBD group (IBD) and Shenling Baizhu Powder intervention group (SLBZS) with 8 rats in each group. Rats in IBD group were added with 3% DSS in drinking water to establish IBD model. SLBZS group was also given 12 g·kg⁻¹ concentrated filtrate of Shenling Baizhu powder once a day on the basis of modeling group, and SO group was fed a normal diet. The stool status, diet, drinking water and weight of rats were observed. All rats were anesthetized 10 days after modeling, and serum, fecal and colon samples were collected. The stool properties, activity status and body weight of rats were observed, the serum TNF- α , IL-6, endotoxin and other inflammatory indicators were detected, the fecal SCFAs content was determined to determine the influence of Shenling Baizhu Powder on the rats, and the colon length and pathological morphology were observed. **Results:** After the treatment of Shenling Baizhu powder, the autonomic activity of rats increased significantly, the situation of loose stool and diarrhea was relieved, and the level of weight loss was lower than that of IBD group. Compared with IBD group, serum IL-6, TNF- α and endotoxin contents in SLBZS group were significantly decreased ($P < 0.05$). The detection of SCFAs in stool showed that the contents of three major SCFAs (acetic acid, propionic acid and butyric acid) in the intestine of SLBZS group were higher than those of IBD group ($P < 0.01$). In terms of colonic length and morphology, the colonic length of SLBZS group increased significantly, and the degree of colonic inflammation and edema in SLBZS group was lower than that in IBD group. HE staining pathological observation of colon tissue showed that the number of intestinal mucosal epithelium, goblet cells and crypts increased in the colon tissue of SLBZS group, suggesting a decrease in the level of colon inflammation. **Conclusion:** Shenling Baizhu Powder can treat IBD and protect intestinal tract, and increase intestinal SCFAs content.

Keywords

Inflammatory Bowel Disease, Traditional Chinese Medicine, Short-Chain Fatty Acids, Intestinal Injury

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

炎症性肠病(IBD)通常被认为包含溃疡性结肠炎(UC)以及克罗恩病(CD),其致病原因复杂多样,包括遗传、免疫、肠道菌群等一系列因素相互作用导致[1]。IBD常伴随肠黏膜结构异常和炎症细胞的浸润,在UC中这一变化常为弥漫性,通常累及直肠并向回肠末端延伸,而CD则表现为跳跃性阶段性受累[2]。IBD的临床表现无明显特异性,通常表现为腹痛、腹泻、体重减轻,随着病情的发展可出现便血、贫血,对患者的生活品质造成了极大的影响[3]。在过去的几十年里,IBD在全球的发病率逐年上升,越来越多的研究开始关注于如何应对这一疾病,而祖国医学的经验在IBD的治疗中表现出日渐重要的地位[4]。

肠道菌群是胃肠道稳态中重要的一部分,它与人类宿主共生,并执行多种生理功能,正常人体肠道菌群的功能包括以下方面:代谢和营养功能、抗菌保护、维持肠黏膜的完整性以及调节免疫反应[5]。短链脂肪酸(SCFAs)是肠道菌群的代谢产物,其来源于对进入肠道的膳食纤维的发酵,SCFAs对肠粘膜及肠道免疫有重要影响,如其产生不足,通常提示肠道菌群受影响,并可通过多种途径造成肠粘膜的功能下降甚至导致疾病[6]。SCFAs是一类碳原子数少于6个的饱和脂肪酸,包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸和戊酸[7]。常见产SCFAs的细菌包括真杆菌属、罗斯菌属、厌氧芽胞梭菌属、链球菌属、拟杆菌属和双歧杆菌属。通常来说,乙酸主要由双歧杆菌属和乳杆菌属的细菌产生,嗜黏蛋白阿克曼菌和普氏菌也可产生乙酸。丙酸主要由埃氏拟杆菌、脆弱拟杆菌和小韦荣球菌产生。丁酸主要由厚壁菌门的真杆菌属和罗斯菌属细菌产生[8][9]。近年的研究表明,SCFAs在减轻肠道炎症,保护肠粘膜、稳固肠屏障中发挥了重要的作用[10]。

目前临床上对于IBD患者的治疗以西药为主,如免疫抑制剂、皮质醇激素、水杨酸制剂等,患者复发率高,感染风险也难以忽视[11]。中医认为,IBD的发生与脾虚湿盛相关,脾属土,主运化,脾虚导致湿气困脾,随即出现厌食、稀便等消化道症状[12]。参苓白术散出自宋代《太平惠民和剂局方》,治疗脾胃虚弱,饮食不进,多困少力,中满痞噎,心忪气喘,呕吐泄泻及伤寒咳噎。此药中和不热,久服养气育神,醒脾悦色,顺正辟邪。Luo Y等[13]采用2,4,6-三硝基苯磺酸诱导大鼠UC,建立脾虚湿盛模型,采用16SrDNA测序检测肠道菌群结构变化,采用未观察状态重建的群落系统发育研究(PICRUSt)分析预测肠道菌群变化通路。结果发现与模型组相比,SLBZS组大鼠TNF- α 水平降低($P < 0.05$),肠道菌群丰度和多样性增加。放线菌门($P < 0.001$)和拟杆菌门($P < 0.01$)丰度增加,厚壁菌门($P < 0.001$)丰度降低,双歧杆菌门($P < 0.05$)和异杆菌门丰度增加。PICRUSt分析显示,各组间差异表达的通路为脂肪酸和抗生素生物合成、氨基酸代谢和磷酸戊糖途径,这一研究证明参苓白术散可改善脾虚湿盛证大鼠的肠道菌群分布及功能,并且可能对肠道SCFAs的含量有积极影响。

本研究试图探究参苓白术散这一临床广泛使用的经典古方在IBD大鼠中对肠道的保护作用。与传统西医治疗相比,祖国医学具有温和、多靶点等优势,对于IBD这一病程长、进展缓慢、机制不明的疾病可起到全面的调节作用,为临床工作提供新的思路。

2. 材料

2.1. 动物

本研究选取SPF级Wistar成年雄性大鼠24只,6周龄,体质量250(± 20)g,订购于济南朋悦实验动物繁育有限公司,由青岛大学动物中心提供,许可证号:SCXK(鲁)20220006。所有动物被放置在标准温度($25 \pm 2^\circ\text{C}$)和相对湿度(50%~70%)下,光照/黑暗周期为12小时,可以自由地获得食物和饮水,适应性饲养2周。所有实验方案和操作均按照国家卫生研究院实验动物指南执行,并且该实验已得到青岛大学动物保护与利用委员会的批准。

2.2. 药物及试剂

参苓白术散的组成: 莲子 9 g (批准号: 220801)、薏苡仁 9 g (批准号: 1221009)、砂仁 6 g (批准号: D2211057)、桔梗 6 g (批准号: 2301080011)、白扁豆 12 g (批准号: 230301)、白茯苓 15 g (批准号: 2221224)、人参 15 g (批准号: 220301)、甘草 9 g (批准号: 220901)、白术 15 g (批准号: 1220801)、山药 15 g (批准号: 230101)。中药材均购自青岛市中医医院中药房, 其质量符合 2020 年版《中华人民共和国药典》相关要求。葡聚糖硫酸钠(DSS)(大连美仑生物, 货号: MB5535-1)。戊巴比妥钠(成都麦卡希化工有限公司, 货号: M008574)。标准 ELISA 试剂盒 TNF- α 、IL-6 检验试剂盒(南京建成生物科技有限公司, 货号: H052-1-1)。革兰阴性菌动态检测试剂盒(北京金山春生物技术公司, 货号: EKT-5M)。

2.3. 仪器

电热恒温培养箱(日本 ASONE 公司); 紫外分析仪(北京君意东方电泳设备有限公司); 电子天平(德国 Sartorius 公司); 低温离心机(德国 Eppendorf 公司); -80 度低温冰箱(青岛海尔公司); 光学显微镜(日本奥林巴斯公司); 微量移液器(北京大龙公司); 迷你离心机(杭州米欧仪器有限公司); 去离子水仪(美国 PALL, Purelab Plus 公司); LYMPUS AU600 全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司); 超净工作台(中国苏信集团); Metrohm ion Appl Microbiol Biotechnol 色谱仪(850 Professional IC, Metrohm, Herisau, Switzerland)。

3. 方法

3.1. 药液制备

按照李冀版《方剂学》中参苓白术散(莲子 9 g、薏苡仁 9 g、砂仁 6 g、桔梗 6 g、白扁豆 12 g、白茯苓 15 g、人参 15 g、甘草 9 g、白术 15 g、山药 15 g)原方剂量进行制备。将上述药材加水, 比例 1:9, 药材浸泡时间 1 h, 煮沸 30 min 后过滤, 药渣加水比例 1:2 煮沸时间 20 min, 后过滤, 将两次过滤液体混合后, 加热蒸发浓缩滤液至 1 g/mL, 将浓缩液保存在冰箱中备用, 使用时稀释至所需体积。

3.2. 动物造模、分组及给药

将 24 只大鼠用随机数字法分为三组: 对照组(SO)、IBD 组(IBD)、参苓白术散干预组(SLBZS), 每组各 8 只大鼠。IBD 组大鼠在饮用水中加入 3% DSS [14] [15] 建立模型, 同时每日给予 12 g·kg⁻¹ 蒸馏水灌胃。SLBZS 组在饮用水中加入 3% DSS 建立模型, 同时每日给予参苓白术散浓缩滤液 12 g·kg⁻¹ 体重灌胃 [16] [17], 给药剂量的确定参考人的剂量并进行动物的剂量换算而来。SO 组正常饮食, 每日给予 12 g·kg⁻¹ 体重蒸馏水灌胃。观察大鼠饮食、饮水、大便等活动指标, 收集粪便观察粪便状态, 大鼠每日称重。所有大鼠建模 10 天后麻醉处死, 收集样本。本研究经青岛大学实验动物伦理委员会批准。所有实验程序均按照青岛大学实验动物伦理委员会批准的相关指南进行。

3.3. 样本收集

以 3% 戊巴比妥钠(0.3 ml/100 g)腹腔注射麻醉大鼠, 备皮、消毒后沿腹白线剪开大鼠腹腔, 穿刺下腔静脉取血液标本, 血样于 4℃ 下离心 5 min (3000 RPM), 收集上清液进行分析。取全结肠放置于工作台上, 由回盲部到直肠末端测量其长度。取末端回肠组织, 清理肠系膜, 取干净肠段放入 4% 多聚甲醛固定, 用于 HE 染色确定病理状态。取结肠粪便保存在冰箱中, 用于检测短链脂肪酸中的含量。

3.4. 观察评分

大鼠每天称重并检查其活动状态及粪便性质, 将其按照表 1 所示标准评分:

Table 1. Observation rating scale**表 1.** 观察评分量表

	1	2	3
活动状态	正常活动	疲倦, 活力减退	懒惰, 四肢蜷缩
粪便性质	正常	稀便	腹泻
体重减轻	1%~5%	6%~10%	>10%

3.5. 测定血清 TNF- α 、IL-6、内毒素含量

取大鼠下腔静脉血上清, 采用奥林巴斯全自动生化分析仪, 按照 ELISA 试剂盒说明书指南将样品稀释规定浓度梯度, 检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)水平。采用 EKT-5M 革兰阴性菌动态检测试剂盒检测血清内毒素含量。

3.6. 短链脂肪酸含量检测

使用 Metrohm ion Appl Microbiol Biotechnol 色谱仪系统提取和量化 SCFAs。样品提取: 精确称取 0.2000 g 左右样品于棕色离心管中, 加入 2 ml 20%磷酸水, 振荡混匀。低温匀浆 3 min。4 度低温超声 60 min, 4 度, 13,000 r/min 离心 10 min。然后取上清液 0.5 ml 过 0.45 μ m 滤膜待测。色谱条件如下: 用 N₂ 作为载气, 色谱柱: 安捷伦 DB-23 (60 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), 进样口温度为: 270 $^{\circ}$ C, 检测器温度: 280 $^{\circ}$ C, H₂ 流量: 50 ml/min, N₂ 流量 30 ml/min, 空气流量: 500 ml/min, 分流比: 50:1 柱箱: 程序升温初始温度 80 $^{\circ}$ C 保持 4 min, 然后以 10 $^{\circ}$ C/min 升到 180 $^{\circ}$ C, 保持 1 min, 流量: 2 ml/min, 进样量: 2 μ L。

3.7. 结肠组织病理学观察

对预先固定在 4%多聚甲醛溶液中的结肠组织取约 1 cm, 进行常规石蜡包埋与切片(厚度约 5 μ m), 用苏木精-伊红(HE)染色后, 光镜下进行观察结肠组织结构、黏膜微绒毛排列、杯状细胞、隐窝结构、结肠腺、有无炎性细胞浸润等病理学变化。

3.8. 统计学分析

采用 GraphPad Prism8.0 软件(GraphPad Software, San Diego, CA, USA)进行统计学分析。定量资料以均数士标准差(SD)表示。组间变量比较采用 t 检验、单因素方差分析、Tukery 检验。计数资料采用 χ^2 检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

4. 结果

4.1. IBD 大鼠模型建立

与 SO 组相比, IBD 组大鼠血清的炎性指标明显升高, 同时与 SO 组相比, IBD 组结肠出现了细胞结构紊乱、隐窝结构异常、杯状细胞减少, 炎细胞浸润。同时 IBD 组动物的观察评分也高于 SO 组, 这些结果表明 IBD 的模型建立成功, 大鼠出现了明显的结肠炎症反应。

4.2. 血清 TNF- α 、IL-6、内毒素含量

与 SO 组相比, IBD 组血清 TNF- α 、IL-6、内毒素含量显著提升(P < 0.01), 参苓白术散干预后, 与 IBD 组比较, SLBZS 组血清 IL-6、TNF- α 及内毒素含量明显降低(P < 0.05), 这一现象证明参苓白术散可减轻 IBD 大鼠炎症水平。

4.3. 观察评分

IBD 组大鼠相较于 SO 组以及 SLBZS 组大鼠出现了更多的昏睡、稀便以及体重下降的症状,在给予大鼠参苓白术散治疗后,大鼠自主活动明显上升,稀便、腹泻情况出现了缓解,同时体重的下降水平较 IBD 组低。这些表现提示大鼠 IBD 症状缓解。

4.4. 结肠长度及形态

IBD 组大鼠结肠全长明显小于 SO 组,与 IBD 组相比,SLBZS 组大鼠结肠长度显著增长。同时从肉眼观察看,SLBZS 组大鼠结肠炎症及水肿程度较 IBD 组低。

4.5. 结肠组织病理学观察

SO 组各层结肠组织结构完整,黏膜微绒毛排列整齐,杯状细胞丰富,隐窝结构正常,结肠腺规则,无炎性细胞浸润。在 IBD 组中,出现了粘膜上皮细胞坏死,细胞排列紊乱,杯状细胞和隐窝减少以及炎性细胞浸润。SLBZS 组结肠组织肠粘膜微绒毛结构较 IBD 组明显改善,炎细胞浸润减少,肠粘膜上皮、杯状细胞以及隐窝数量有所回升。

4.6. 短链脂肪酸含量测定

SCFAs 的主要来源为肠道中的细菌代谢,我们测定了肠腔中含量最丰富的乙酸、丙酸和丁酸。研究发现:SO 组大鼠 SCFAs 中乙酸、丙酸、丁酸都显著高于 IBD 组($P < 0.01$),SLBZS 组肠道中三种主要的 SCFAs 含量较 IBD 组均出现回升($P < 0.01$),这一结果表明参苓白术散可提升 IBD 大鼠结肠中 SCFAs 含量,因此我们推测,这一变化可能提示参苓白术散对结肠肠道菌群有保护作用。

综上所述,参苓白术散可改善 IBD 大鼠的症状,减轻结肠炎症反应,提升肠道 SCFAs 含量,同时参苓白术散对肠道菌群有可能的保护作用。

5. 讨论

IBD 是一种慢性、复发性肠炎为特征的全球性疾病,近年来我国发病率呈上升态势[18]。其发病原因多种多样,包括饮食、环境、遗传、社会、微生物及免疫反应,如此多的影响因素以及其涉及的复杂的相互作用反映出这一疾病的真正病因在很大程度上仍然未知[18][19]。在临床上常表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、食欲不振、消瘦、发热等症状[20]。此病迁延难愈,反复发作,治疗困难,影响着患者的身心,因此减轻患者症状,探索更多途径、更有效果的治疗显得尤为重要。

最新的一些研究发现,肠道菌群在 IBD 的发生和发展中起到重要作用[21]。肠道的菌群是一个共生群落,包括细菌、真菌和病毒组成,其中细菌占据了主要的地位[22]。这种共生关系同样体现在宿主和菌群之间,宿主为菌群提供了营养丰富的栖息地,而菌群则通过各种生理功能支持宿主,在正常的生理条件下,肠道菌群处于稳定状态,参与食物的消化和分解,同时参与如维生素的合成、能量的产生及短链脂肪酸(SCFAs)的产生,这对于维持肠粘膜的功能和结构稳定,已经对于致病微生物的清除有着重要的生理作用[23][24][25]。SCFAs 主要来自膳食纤维的碳水化合物被菌群分解产生,其中结肠中主要是乙酸、丙酸及丁酸[26]。在肠道中,SCFAs 可参与电解质的吸收、肠道的活动能力及内分泌功能[27]。更为关键的是,SCFAs 参与了肠上皮细胞的增殖、分化,并参与了抑制肠道炎症、组织肠道肿瘤细胞扩散,对肠道结构表现出保护性作用[28][29]。在 IBD 大鼠结肠中,SCFAs 常呈现出下降的趋势,同时肠道结构及功能出现异常,出现了如肠道水肿、炎症及腹泻等一系列症状,给予大鼠 SCFAs 治疗后可部分逆转这一现象[30]。这些先前的研究提示 SCFAs 在 IBD 的治疗中可能有着潜在的重大作用。

针对 IBD 的病因和发病机制, 目前治疗方法主要包括生活方式干预(健康的生活习惯)、药物治疗(包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫调节剂、生物制剂、抗生素、益生菌及干细胞移植等)、营养支持及外科手术等[31][32]。传统的治疗方案在某些病人身上效果不显著, 可能出现耐药性, 药品价格昂贵, 同时给患者及社会带来了巨大经济负担[33]。参苓白术散是祖国医学重要的古方, 其出自宋代《太平惠民合剂局方》, 功效为益气健脾、渗湿止泻, 主治饮食不化, 胸脘痞闷, 肠鸣泄泻, 四肢乏力, 形体消瘦之脾虚湿盛证[34]。方中人参大补脾胃之气, 白术、茯苓健脾渗湿, 共为君药; 山药、莲子肉既能健脾, 又有涩肠止泻之功, 二药可助参、术健脾益气, 兼以厚肠止泻; 白扁豆健脾化湿, 薏苡仁健脾渗湿, 二药助术、苓健脾助运, 渗湿止泻, 四药共为臣药; 佐以砂仁芳香醒脾, 行气和胃, 既助除湿之力, 又畅达气机; 桔梗宣开肺气, 通利水道, 并能载药上行, 以益肺气而成培土生金之功; 炒甘草健脾和中, 调和药性, 共为使药。诸药相合, 益气健脾, 渗湿止泻。在临床中以得到广泛应用[35]。先前的研究表明, 参苓白术散可减轻 IBD 患者血清炎症因子水平, 同时改善临床症状[36]。一项观察胃癌术后患者的临床试验发现观察组乳杆菌、双歧杆菌及杆菌/球菌的比例均显著高于对照组($P < 0.01$), 而大肠杆菌、肠球菌、葡萄球菌和消化链球菌数均显著低于对照组($P < 0.01$), 该研究表明参苓白术散可改善这些患者的肠道菌群分布[37]。这些现象提示我们, 参苓白术散在 IBD 中可能有着潜在的治疗作用。

IBD 是一种复杂且具有挑战性的疾病, 我们的实验关注于中医古方参苓白术散对于 IBD 大鼠肠道的保护作用, 通过检测血清炎症指标、观察大鼠行为、肠道组织学检测及 SCFAs 的检测, 证实了这一观点。另外 IBD 作为发病率高、病程长、致病原因不明的临床疾病, 祖国医学具有多靶点、低副作用的优势, 通过这项实验为今后的临床治疗提供了可能的中医治疗新思路。但是参苓白术散在临床研究及动物实验中的数据依然不充足, 同时具体作用靶点尚不清楚, 对于传统中医药的研究应当更加精细, 发掘更多潜在的治疗途径, 以进一步展现祖国医学在此类疾病上的治疗优势。

基金资助

青岛市卫生健康委员会 2022 年度青岛市中医药科技项目 No. 2022-zyyz03。

青岛市卫生健康委员会 2020 年度中医药科研计划项目 No. 2020-zyy008。

参考文献

- [1] Ananthakrishnan, A.N., Bernstein, C.N., Iliopoulos, D., *et al.* (2018) Environmental Triggers in IBD: A Review of Progress and Evidence. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 39-49. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.136>
- [2] Fabián, O. and Kamaradová, K. (2022) Morphology of Inflammatory Bowel Diseases (IBD). *Ceskoslovenska Patologie*, **58**, 27-37.
- [3] Park, J., Park, S., Lee, S.A., *et al.* (2021) Improving the Care of Inflammatory Bowel Disease (IBD) Patients: Perspectives and Strategies for IBD Center Management. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **36**, 1040-1048. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.114>
- [4] 余炼, 宾东华, 尹园缘, 等. 从“培土生金, 肺合大肠”角度探析参苓白术散防治炎性肠病思路[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 186-193.
- [5] Sebastián Domingo, J.J. and Sánchez Sánchez, C. (2018) From the Intestinal Flora to the Microbiome. *Revista Española De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Española De Patología Digestiva*, **110**, 51-56. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>
- [6] Tan, J.K., Macia, L. and Mackay, C.R. (2022) Dietary Fiber and SCFAs in the Regulation of Mucosal Immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **151**, 361-370. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.007>
- [7] Oliphant, K. and Allen-Vercoe, E. (2019) Macronutrient Metabolism by the Human Gut Microbiome: Major Fermentation By-Products and Their Impact on Host Health. *Microbiome*, **7**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8>
- [8] 王璐璇, 刘玥宏, 朱继开, 等. 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(13):

1179-1186.

- [9] Alvandi, E., Wong, W.K.M., Joglekar, M.V., *et al.* (2022) Short-Chain Fatty Acid Concentrations in the Incidence and Risk-Stratification of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02529-4>
- [10] Ramos Meyers, G., Samouda, H. and Bohn, T. (2022) Short Chain Fatty Acid Metabolism in Relation to Gut Microbiota and Genetic Variability. *Nutrients*, **14**, Article No. 5361. <https://doi.org/10.3390/nu14245361>
- [11] Rapport, F., Clement, C., Seagrove, A.C., *et al.* (2019) Patient Views about the Impact of Ulcerative Colitis and Its Management with Drug Treatment and Surgery: A Nested Qualitative Study within the CONSTRUCT Trial. *BMC Gastroenterology*, **19**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1085-y>
- [12] Xie, F., Xiong, Q., Li, Y., *et al.* (2022) Traditional Chinese Medicine Regulates Th17/Treg Balance in Treating Inflammatory Bowel Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 6275136. <https://doi.org/10.1155/2022/6275136>
- [13] Luo, Y., Zhu, F., Wu, J., *et al.* (2022) Effect of Shenling Baizhu San on Intestinal Flora in a Rat Model of Ulcerative Colitis with Spleen Deficiency and Dampness. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, **2022**, Article ID: 9985147. <https://doi.org/10.1155/2022/9985147>
- [14] Zhang, X., Zhu, K., Zeng, S., *et al.* (2023) Microbiome-Metabolomics Analysis Reveals the Mechanism of *Holothuria leucospilota* Polysaccharides (HLP) in Ulcerative Colitis. *Molecular Nutrition & Food Research*, **67**, E2200633. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200633>
- [15] Adamkova, P., Hradicka, P., Kupcova Skalnikova, H., *et al.* (2022) Dextran Sulphate Sodium Acute Colitis Rat Model: A Suitable Tool for Advancing Our Understanding of Immune and Microbial Mechanisms in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Sciences*, **9**, Article No. 238. <https://doi.org/10.3390/vetsci9050238>
- [16] 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.
- [17] 游宇, 刘玉晖, 李林, 等. 参苓白术散通过调节肠上皮细胞自噬治疗葡聚糖硫酸钠所致小鼠炎症性肠病[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 43-49.
- [18] Faye, A.S. and Colombel, J.F. (2022) Aging and IBD: A New Challenge for Clinicians and Researchers. *Inflammatory Bowel Diseases*, **28**, 126-132. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab039>
- [19] Lee, S.H., Kwon, J.E. and Cho, M.L. (2018) Immunological Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Intestinal Research*, **16**, 26-42. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.1.26>
- [20] Lamb, C.A., Kennedy, N.A., Raine, T., *et al.* (2019) British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Gut*, **68**, S1-S106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
- [21] Rosen, C.E. and Palm, N.W. (2018) Navigating the Microbiota Seas: Triangulation Finds a Way Forward. *Cell Host & Microbe*, **23**, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.015>
- [22] Chen, Y., Zhou, J. and Wang, L. (2021) Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 625913. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
- [23] Gomma, E.Z. (2020) Human Gut Microbiota/Microbiome in Health and Diseases: A Review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, **113**, 2019-2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
- [24] Džidić-Krivić, A., Kusturica, J., Sher, E.K., *et al.* (2023) Effects of Intestinal Flora on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs. *Drug Metabolism Reviews*, **55**, 126-139. <https://doi.org/10.1080/03602532.2023.2186313>
- [25] Zhou, B., Yuan, Y., Zhang, S., *et al.* (2020) Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 575. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00575>
- [26] Garron, M.L. and Henrissat, B. (2019) The Continuing Expansion of CAZymes and Their Families. *Current Opinion in Chemical Biology*, **53**, 82-87. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.08.004>
- [27] Ratajczak, W., Rył, A., Mizerski, A., *et al.* (2019) Immunomodulatory Potential of Gut Microbiome-Derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs). *Acta Biochimica Polonica*, **66**, 1-12. https://doi.org/10.18388/abp.2018_2648
- [28] Wang, G., Yu, Y., Wang, Y.Z., *et al.* (2019) Role of SCFAs in Gut Microbiome and Glycolysis for Colorectal Cancer Therapy. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 17023-17049. <https://doi.org/10.1002/jcp.28436>
- [29] Mirzaei, R., Afaghi, A., Babakhani, S., *et al.* (2021) Role of Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids in Cancer Development and Prevention. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **139**, Article ID: 111619. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111619>
- [30] Russo, E., Giudici, F., Fiorindi, C., *et al.* (2019) Immunomodulating Activity and Therapeutic Effects of Short Chain Fatty Acids and Tryptophan Post-Biotics in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 2754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02754>

-
- [31] Lee, E., Lee, G.H., Park, B., *et al.* (2023) Positive Faecal Immunochemical Test Predicts the Onset of Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide, Propensity Score-Matched Study. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1128736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128736>
- [32] Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., *et al.* (2020) ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, **14**, 4-22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
- [33] Tozlu, M., Cash, B., Younes, M., *et al.* (2021) Dilemma in Post-IBD Patients with IBS-D Symptoms: A 2020 Overview. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 5-8. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1829469>
- [34] 柴瑞婷, 贾育新, 张明雨, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型 UC 大鼠结肠组织 MKK/JNK 通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(23): 2852-2857+2864.
- [35] 陈明冰, 谢胜, 戴文杰, 等. 参苓白术散在消化系统疾病中的应用及机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(10): 164-166.
- [36] 权利珍, 谈建华. 参苓白术散治疗溃疡性结肠炎临床研究[J]. 新中医, 2017, 49(8): 42-44.
- [37] 李华, 郭丽, 慈镜, 等. 参苓白术散化裁对胃癌术后化疗患者肠道菌群、肠屏障和免疫功能的调节作用分析[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(4): 477-482.

附录

如图 1 所示, 与 SO 组相比, IBD 组血清 TNF- α (a)、内毒素(b)、IL-6 (c)含量显著高于 SO 组。与 IBD 组相比, SLBZS 组血清 TNF- α (a)、IL-6 (b)、内毒素(c)含量降低。以平均值 \pm 标准差(n = 8)表示。IBD 组与 SO 组比较, *P < 0.05、**P < 0.01; SLBZS 组与 IBD 组比较#P < 0.05、##P < 0.01。

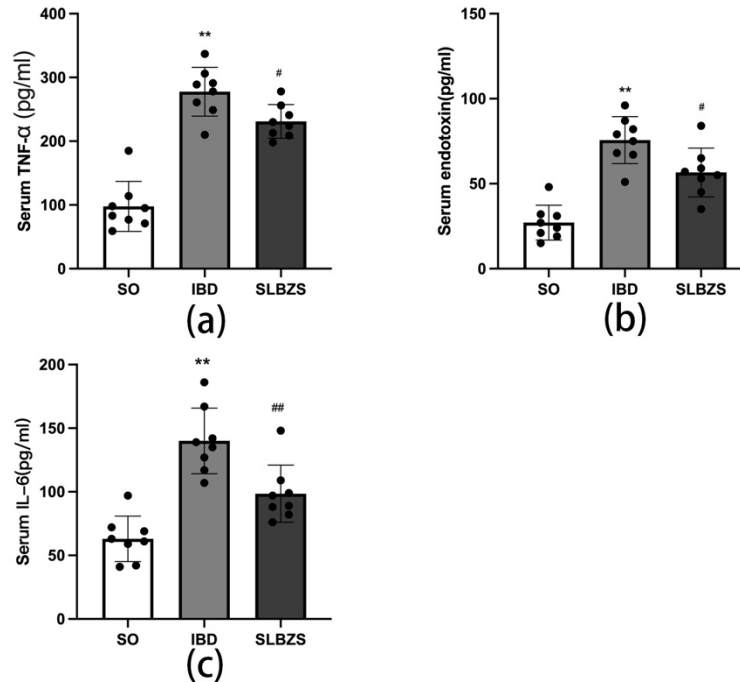


Figure 1. Inflammatory factor index
图 1. 炎症因子指标

如图 2 所示, IBD 组观察评分高于 SO 组及 SLBZS 组。SLBZS 组观察评分明显低于 IBD 组。以平均值 \pm 标准差(n = 8)表示。IBD 组与 SO 组比较, *P < 0.05、**P < 0.01; SLBZS 组与 IBD 组比较#P < 0.05、##P < 0.01。

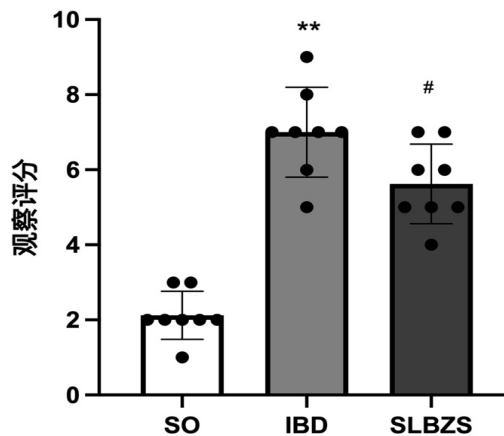


Figure 2. Score of observation
图 2. 观察评分

如图 3 所示，IBD 组大鼠结肠全长小于 SO 组，与 IBD 组相比，SLBZS 组大鼠结肠长度增长。同时从肉眼观察看，SLBZS 组大鼠结肠炎症及水肿程度较 IBD 组低。

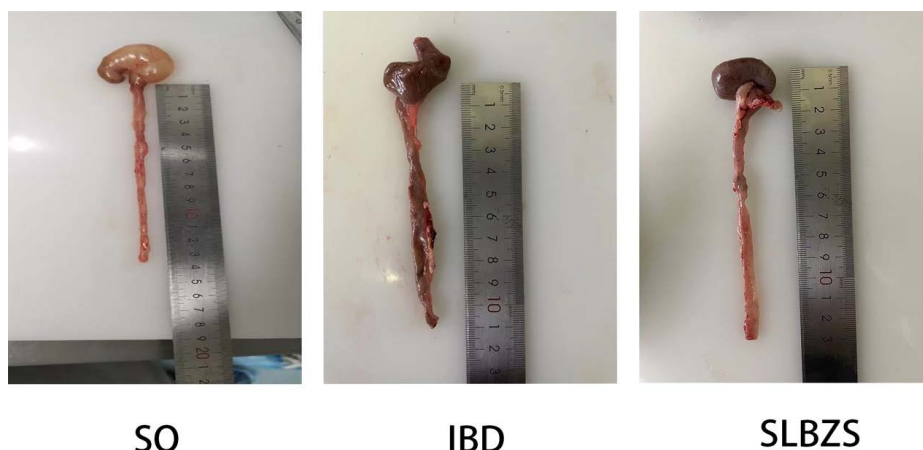


Figure 3. Colon length and morphology
图 3. 结肠长度及形态

如图 4 所示，SO 组各层结肠组织结构完整，黏膜微绒毛排列整齐，杯状细胞丰富，隐窝结构正常，结肠腺规则，无炎性细胞浸润。在 IBD 组中，出现了粘膜上皮细胞坏死，细胞排列紊乱，杯状细胞和隐窝减少以及炎性细胞浸润。SLBZS 组结肠组织肠粘膜上皮、杯状细胞以及隐窝数量有所回升。

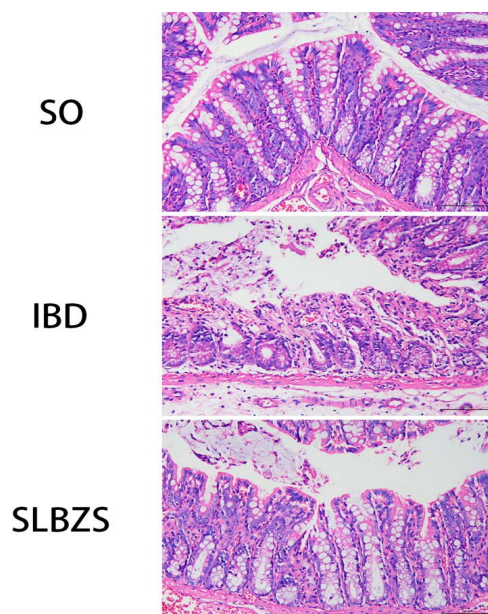


Figure 4. Pathological analysis of colon tissue
图 4. 结肠组织病理分析

如图 5 所示，SO 组大鼠 SCFAs 中乙酸、丙酸、丁酸含量显著高于 IBD 组，同时 SLBZS 组肠道中三种主要的 SCFAs 含量较 IBD 组均出现回升。以平均值 \pm 标准差(n = 8)表示。IBD 组与 SO 组比较，*P < 0.05、**P < 0.01；SLBZS 组与 IBD 组比较#P < 0.05、##P < 0.01。

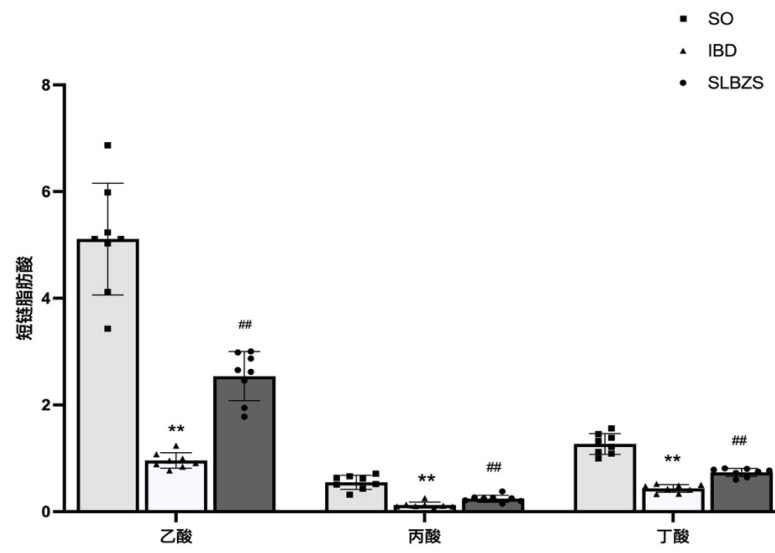


Figure 5. Measurement of SCFAs
图 5. 短链脂肪酸测定