

· 实验技术 ·

# 五味苦参肠溶胶囊对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响

胡珂杰, 熊加彬, 吴俊俊, 李珍, 朱伟琴, 李华铭

杭州市第三人民医院消化内科, 浙江 杭州 310000

**摘要:** **目的** 探讨五味苦参肠溶胶囊对溃疡性结肠炎(UC)大鼠肠道菌群的影响,为五味苦参肠溶胶囊治疗UC的作用机制研究提供参考。**方法** 40只SPF级Wistar大鼠随机分为对照组、模型组、美沙拉嗪组和五味苦参肠溶胶囊组,除对照组外,其他3组饮用3%葡聚糖硫酸钠7d建立UC模型。造模成功后,对照组、模型组大鼠予2 mL/kg体重0.9%氯化钠溶液灌胃,美沙拉嗪组大鼠予2 mL/kg体重美沙拉嗪悬浊液(0.2 g/kg)灌胃,五味苦参肠溶胶囊组大鼠予2 mL/kg体重五味苦参肠溶胶囊药物颗粒悬浊液(2.16 g/kg)灌胃,连续2周。取大鼠结肠组织,采用苏木精-伊红染色观察大鼠结肠组织病理学改变;收集大鼠粪便,对肠道菌群进行16S rDNA高通量测序和生物学信息分析,比较各组大鼠肠道菌群 $\alpha$ 和 $\beta$ 多样性,采用LEfSe分析法筛选各组优势菌群。**结果** 与对照组比较,模型组大鼠结肠组织隐窝大量缺失,大量炎性细胞浸润;与模型组比较,美沙拉嗪组、五味苦参肠溶胶囊组大鼠结肠组织隐窝少量缺失,少量或无炎性细胞浸润,组织损伤改善。 $\alpha$ 多样性分析结果显示,与对照组比较,模型组Chao1、Shannon指数升高,Simpson指数降低;与模型组比较,美沙拉嗪组、五味苦参肠溶胶囊组Chao1、Shannon指数降低,Simpson指数升高(均 $P < 0.05$ )。 $\beta$ 多样性分析结果显示,五味苦参肠溶胶囊组与对照组样本距离小于模型组与对照组样本距离。LEfSe分析结果显示,模型组优势菌群主要为另枝菌属、颤螺菌属;五味苦参肠溶胶囊组优势菌群为瘤胃球菌属、普雷沃菌属。**结论** 五味苦参肠溶胶囊可改善肠道菌群结构,增加瘤胃球菌属、普雷沃菌属等有益菌丰度,降低另枝菌属等致病菌丰度,缓解UC大鼠的炎症反应。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 肠道菌群; 五味苦参肠溶胶囊; 16S rDNA高通量测序

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087(2024)08-0731-06

## Effect of five-flavor *Sophora flavescens* enteric-coated capsules on intestinal flora in rats with ulcerative colitis

HU Kejie, XIONG Jiabin, WU Junjun, LI Zhen, ZHU Weiqin, LI Huaming

Department of Gastroenterology, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310000, China

**Abstract: Objective** To explore the impact of five-flavor *Sophora flavescens* enteric-coated capsules (FSEC) on the intestinal flora of rats with ulcerative colitis (UC), so as to provide the reference for the mechanism of FSEC in treating UC. **Methods** Forty SPF-grade Wistar rats were randomly divided into the control group, the model group, the mesalazine group and the FSEC group. Except the control group (0.9% sodium chloride solution), the other 3 groups used 3% dextran sulfate sodium (DSS) for 7 days to establish UC model. After successful modeling, the control group and the model group were given 2 mL/kgbw of 0.9% sodium chloride solution by gavage for 2 weeks, while the mesalazine group and the FSEC group were given 2 mL/kgbw of mesalazine suspension (0.2 g/kg) and FSEC granule suspension (2.16 g/kg), respectively. Pathological changes of colon tissue were observed after hematoxylin-eosin (HE) staining. Rat fecal samples were collected, and 16S rDNA high-throughput sequencing and bioinformatics analysis were performed on intestinal flora. The  $\alpha$  and  $\beta$  diversity of intestinal flora among the four groups were compared, and the dominant flora was screened using LEfSe analysis. **Results** Compared with the control group, the model group showed a significant loss of colonic crypts and a large infiltration of inflammatory cells. Compared with the model group, the mesalazine

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.08.020

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2022ZA138)

作者简介: 胡珂杰, 本科, 主治医师, 主要从事临床医学工作

通信作者: 李华铭, E-mail: lhm133433@163.com

group and the FSEC group exhibited a slight loss of colonic crypts, a small amount or an absence inflammatory cell infiltration, and improved tissue damage. The  $\alpha$ -diversity analysis showed that compared with the control group, the Chao1 and Shannon indices in the model group increased, while the Simpson index decreased; compared with the model group, the Chao1 and Shannon indices in the mesalazine group and the FSEC group decreased, and the Simpson index increased (all  $P < 0.05$ ). The  $\beta$ -diversity analysis showed that the sample distance between the FSEC group and the control group were more closer than that between the model group and the control group. LEfSe analysis results showed that the dominant bacteria in the model group were mainly from the *Alistipes* and *Oscillospira*. In the FSEC group, the dominant bacteria were from the *Ruminococcus* and *Prevotella*. **Conclusion** FSEC can improve the structures of intestinal flora, increase the abundance of beneficial bacteria such as *Ruminococcus* and *Prevotella*, reduce the abundance of pathogenic bacteria such as *Alistipes*, and alleviate the inflammatory response in UC rats.

**Keywords:** ulcerative colitis; intestinal flora; five-flavor *Sophora falvescens* enteric-coated capsules; 16S rDNA high-throughput sequencing

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 主要累及直肠、乙状结肠, 临床表现为腹痛、腹泻和黏液脓血便, 复发率较高, 会增加结直肠癌患病风险, 严重影响患者生活质量<sup>[1-2]</sup>。研究发现, UC 的发生发展除与环境、遗传和肠道屏障等因素有关外<sup>[3-4]</sup>, 还可能与肠道菌群失调密切相关, 肠道菌群失调会破坏肠黏膜屏障, 增加肠道通透性, 诱导肠道免疫异常从而导致 UC<sup>[5]</sup>。临床治疗 UC 主要采用氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂等, 但长期用药引起的不良反应较多, 病情易反复。已有研究证实中药可以多途径、多靶点治疗 UC, 效果显著<sup>[6]</sup>。五味苦参肠溶胶囊是由苦参、地榆、白及、甘草和青黛组成的复合中药, 具有抗炎、保护肠黏膜和止血作用<sup>[7-8]</sup>。本研究基于 16S rDNA 高通量测序技术探讨五味苦参肠溶胶囊对 UC 大鼠肠道菌群的影响, 为探索五味苦参肠溶胶囊治疗 UC 的作用机制提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

美沙拉嗪缓释颗粒剂 (葵花药业, H19980148); 五味苦参肠溶胶囊 (北京中惠药业有限公司, Z20150002); 葡聚糖硫酸钠 (美伦生物, J0627C); AccuPrep Stool DNA 提取试剂盒 (广州迈博生物科技股份有限公司, YJ0219-50); MiSeq Reagent Kit V3 (600 cycles, 美国 Illumina 公司, MS-102-3003)。脱水机 (上海徠卡仪器有限公司, TP1020); 病理切片机 (上海徠卡仪器有限公司, RM2235); 包埋机 (天津天利航空机电有限公司, BMJ-1B); 冻台 (武汉俊杰电子有限公司, JB-L5); 组织摊片机 (武汉俊杰电子有限公司, JK-5); 光学显微镜 (日本尼康, Nikon Eclipse Ci-L); PCR 扩增仪 (Applied Bio-

systems, 2720); 酶标仪 (BioTek, FLX800T), 电泳仪 (北京六一, DYY-6C)。

### 1.2 实验动物

40 只 SPF 级 Wistar 大鼠雌雄各半, 体重 (200±20) g, 由浙江中医药大学动物中心提供, 实验动物使用许可证: SYXK (浙) 2021-0003。适应性喂养 7 d, 温度 20~26 °C, 相对湿度 50%~60%, 光照明暗交替 12 h, 换气 15~20 次/h。本研究通过浙江鹰扬医药研发中心实验动物伦理委员会审查, 审批号: 202109-2014。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 分组与造模

采用随机数表法将大鼠分为对照组、模型组、美沙拉嗪组和五味苦参肠溶胶囊组, 每组 10 只。大鼠禁食不禁水 24 h 后, 除对照组外, 其他 3 组自由饮用 3% 葡聚糖硫酸钠 7 d。然后, 采用 10% 水合氯醛 (3 mL/kg 体重) 腹腔麻醉大鼠, 石蜡油润滑深静脉置管, 缓慢插入肛门 8 cm。对照组大鼠予 2 mL/kg 体重 0.9% 氯化钠溶液 + 2.5 mL/kg 体重 0.9% 氯化钠溶液灌肠, 其他 3 组大鼠予 2 mL/kg 体重 5% 2,4,6-三硝基苯磺酸 + 2.5 mL/kg 体重 50% 乙醇灌肠。灌肠结束后, 各组大鼠加推 0.3 mL 空气, 棉签堵住大鼠肛门, 轻揉大鼠腹部 1 min 并倒置 5 min, 次日观察大鼠排泄物, 除对照组外, 其他 3 组大鼠排出血便表明造模成功<sup>[9]</sup>。

#### 1.3.2 干预与取样

造模成功后, 各组大鼠予常规饲养, 保证饲养环境清洁, 通风良好。造模成功后第 4 天, 对照组、模型组大鼠予 2 mL/kg 体重 0.9% 氯化钠溶液灌胃, 美沙拉嗪组大鼠予 2 mL/kg 体重美沙拉嗪悬浊液 (0.2 g/kg) 灌胃, 五味苦参肠溶胶囊组大鼠予 2 mL/kg 体重五味苦参肠溶胶囊药物颗粒悬浊液 (2.16 g/kg) 灌胃; 灌胃 1 次/d, 连续 2 周。美沙拉嗪悬浊液和五味苦参肠溶胶囊药物颗粒悬浊液所用

溶剂均为蒸馏水，灌胃质量浓度均以成人剂量换算。

2周后，取一侧腹股沟备皮，暴露股动脉，剪断股动脉迅速取2 mL血液，离心取血清，置于4℃待测。取血后立即剪取结肠组织，先取肠道粪便迅速置于液氮，后移入-80℃冰箱待测。结肠组织于4℃ 0.9%氯化钠溶液中清洗3次，滤纸吸除多余水分，截取溃疡病变处结肠组织约1 cm置于10%中性甲醛溶液以备石蜡包埋切片，剩余结肠组织迅速置于液氮，后移入-80℃冰箱待测。

### 1.3.3 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色

用10%中性甲醛溶液固定大鼠结肠组织，切片置于二甲苯 I 20 min、二甲苯 II 20 min、无水乙醇 I 5 min、无水乙醇 II 5 min、75%乙醇5 min，蒸馏水冲洗，石蜡包埋，切片脱蜡脱水后 HE 染色，于光学显微镜下观察结肠组织黏膜，并进行结肠组织病理学评分<sup>[10]</sup>。

### 1.3.4 肠道菌群提取与测序

采用 AccuPrep Stool DNA 提取试剂盒，按照说明书步骤分离提取粪便样本（每组随机选择4只大鼠）总DNA，用于肠道菌群分析。16S rDNA 高通量测序由苏州帕诺米克生物医药科技有限公司完成，选取16s V3~V4 (a) 区域进行基因扩增，扩增产物制备测序文库，并对文库进行质检、定量，合格文库在 MiSeq 平台采用 MiSeq Reagent Kit V3 (600 cycles) 进行2×250 bp 的双端测序。

### 1.3.5 生物信息学分析

采用 QIIME2 dada2 软件进行序列去噪或操作分类单元 (operational taxonomic unit, OTU) 聚类并剔除嵌合体。采用 QIIME2 2019.4 软件进行 α 多样性和 β 多样性分析。采用 Chao1、Simpson 和 Shannon

指数分析 α 多样性，Chao1 指数反映群落的丰富度，Simpson 和 Shannon 指数反映群落的多样性。β 多样性反映各样本间微生物群落结构变化，采用主坐标分析 (principal component analysis, PCoA) 方法可视化各样本间距离，距离越近表示各组物种组成越相似。采用 LEfSe 分析法确定各组优势菌群，以线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA) 得分 >2.0 且 P<0.05 的菌属为优势菌群。

### 1.4 统计分析

采用 SPSS 25.0 软件统计分析。定量资料不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距 [ $M(Q_R)$ ] 描述，组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。肠道菌群数据采用苏州帕诺米克生物医药科技有限公司生物云平台统计分析。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 大鼠结肠组织病理学结果

对照组大鼠结肠组织黏膜结构基本完整。与对照组比较，模型组大鼠结肠组织隐窝大量缺失，大量炎性细胞浸润，结肠组织病理学评分升高 (P<0.05)；与模型组比较，美沙拉嗪组、五味苦参肠溶胶囊组大鼠结肠组织隐窝少量缺失，少量或无炎性细胞浸润，组织损伤改善，结肠组织病理学评分降低 (P<0.05)。见表1和图1。

### 2.2 大鼠肠道菌群分析结果

#### 2.2.1 肠道菌群 α 多样性分析

与对照组比较，模型组大鼠 Chao1、Shannon 指数升高，Simpson 指数降低；与模型组比较，美沙拉嗪组和五味苦参肠溶胶囊组大鼠 Chao1、Shannon 指数降低，Simpson 指数升高 (均 P<0.05)。见表1。

表 1 4组大鼠结肠组织病理学评分和 α-多样性比较

Table 1 Comparison of colonic histopathological scores and α-diversity among four groups of rats

组别	结肠组织病理学评分	α多样性		
		Chao1 指数	Simpson 指数	Shannon 指数
对照组	1.00 (0.67)	537.12 (1 081.72)	0.86 (0.15)	4.11 (2.04)
模型组	3.10 (0.74) <sup>①</sup>	2 541.46 (475.03) <sup>①</sup>	0.80 (0.02) <sup>①</sup>	7.99 (0.45) <sup>①</sup>
美沙拉嗪组	1.70 (0.67) <sup>②</sup>	2 433.57 (525.95) <sup>②</sup>	0.99 (0.01) <sup>②</sup>	7.58 (0.30) <sup>②</sup>
五味苦参肠溶胶囊组	1.90 (0.74) <sup>②</sup>	2 486.09 (759.09) <sup>②</sup>	0.97 (0) <sup>②</sup>	7.76 (0.83) <sup>②</sup>
H 值	21.308	10.074	10.543	9.971
P 值	<0.001	0.018	0.014	0.019

注：<sup>①</sup>表示与对照组比较 P<0.05；<sup>②</sup>表示与模型组比较 P<0.05。

#### 2.2.2 肠道菌群 β 多样性分析

PCoA 分析结果显示，模型组与美沙拉嗪组、五味

苦参肠溶胶囊组样本距离相近，五味苦参肠溶胶囊组与对照组样本距离小于模型组与对照组样本距离。见图2。

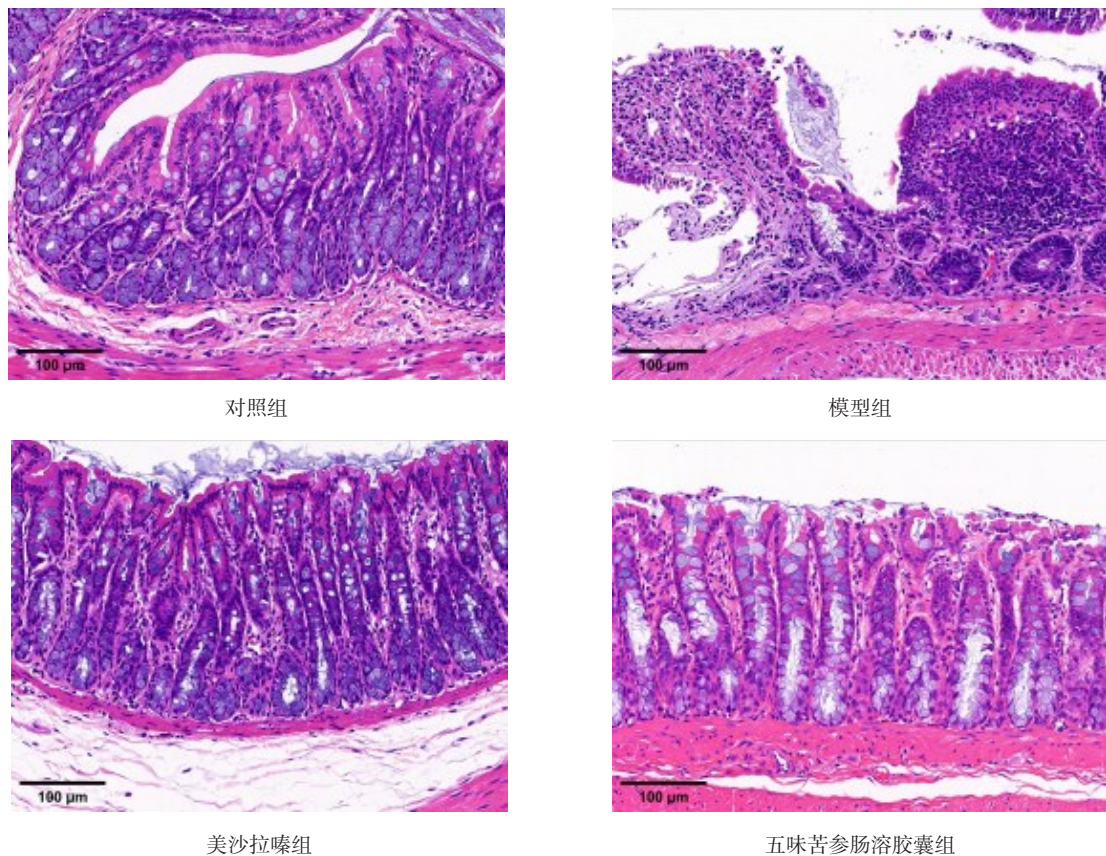


图 1 4 组大鼠结肠组织病理学结果 (HE 染色, ×200)

Figure 1 Histopathological results of colon tissues among four groups of rats (HE staining, ×200)

### 2.2.3 肠道菌群门、属水平丰度比较

与对照组比较,模型组厚壁菌门与拟杆菌门比值升高,乳杆菌属丰度降低;与模型组比较,美沙拉嗪组、五味苦参肠溶胶囊组厚壁菌门与拟杆菌门比值降低,乳杆菌属、普氏菌属和嗜黏蛋白阿克曼菌属丰度升高(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2.4 优势菌群分析

LEfSe 分析结果显示,对照组优势菌群主要为放线菌门 ( $LDA=3.477, P=0.014$ )、变形菌门 ( $LDA=5.091, P=0.006$ );模型组优势菌群主要为另枝菌属 ( $LDA=3.837, P=0.021$ )、颤螺菌属 ( $LDA=4.200, P=0.030$ );美沙拉嗪组优势菌群主要是螺菌属 ( $LDA=4.838, P=0.034$ )、瘤胃球菌属 ( $LDA=4.098, P=0.025$ );五味苦参肠溶胶囊组优势菌群主要为瘤胃球菌属 ( $LDA=4.838, P=0.034$ )、普雷沃菌属 ( $LDA=4.524, P=0.007$ )。

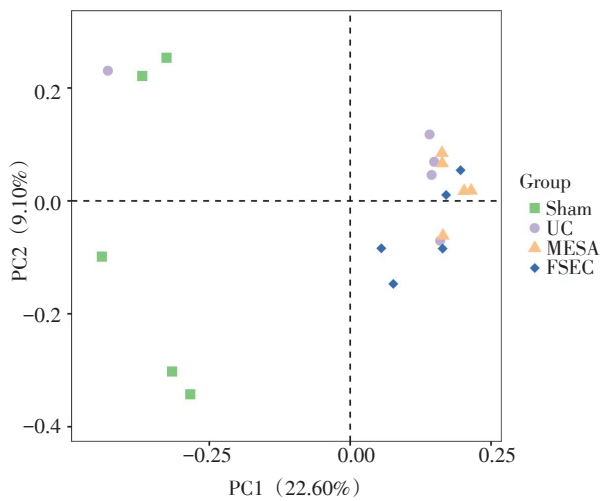
## 3 讨论

本研究通过葡聚糖硫酸钠诱导 UC 大鼠,基于 16S rDNA 高通量测序技术探讨五味苦参肠溶胶囊对 UC 大鼠肠道菌群的影响,结果显示五味苦参肠溶

胶囊可能通过提高有益菌丰度,抑制致病菌丰度,调节肠道菌群多样性,维持肠道菌群稳态,减轻炎症反应,促进肠黏膜愈合,从而发挥改善和治疗 UC 的作用。

结肠组织病理学结果显示,模型组大鼠结肠组织腺体排列不规则,大量炎症细胞聚集,而美沙拉嗪组、五味苦参肠溶胶囊组大鼠结肠组织腺体排列均较规则,炎症细胞浸润减少,提示五味苦参肠溶胶囊可减轻 UC 大鼠结肠组织损伤。朱阳青<sup>[11]</sup>认为苦参碱和青黛具有抗炎、修复肠黏膜作用,五味苦参肠溶胶囊含有这些成分,在改善 UC 大鼠结肠组织损伤方面可能发挥了重要作用。

肠道菌群  $\alpha$  和  $\beta$  多样性分析结果显示,模型组较对照组 Chao1、Shannon 指数升高, Simpson 指数降低;美沙拉嗪组、五味苦参肠溶胶囊组较模型组 Chao1、Shannon 指数降低, Simpson 指数升高。表明美沙拉嗪、五味苦参肠溶胶囊均可减少 UC 大鼠肠道菌群多样性,抑制炎症反应,改善便血、腹泻等症状。模型组与美沙拉嗪组、五味苦参肠溶胶囊组样本距离相近,表明肠道菌群结构相似;五味苦参肠溶胶囊组与对照组样本距离小于模型组与对照组样本距离,表



注: Sham表示对照组; UC表示模型组; MESA表示美沙拉嗪组; FSEC表示五味苦参肠溶胶囊组。

图2 4组大鼠肠道菌群结构比较

Figure 2 Comparison of intestinal flora structures among four groups of rats

表2 4组大鼠肠道菌群门、属水平丰度比较

Table 2 Comparison of abundance of intestinal flora at phylum and genus levels among four groups of rats

组别	厚壁菌门与拟杆菌门比值	乳杆菌属	粪球菌属	普氏菌属	嗜黏蛋白阿克曼菌属
对照组	0.243 (0.309)	0.163 (0.350)	0 (0.001)	0 (0)	9.363×10 <sup>-5</sup> (0.001)
模型组	1.978 (0.636) <sup>①</sup>	0.014 (0.217) <sup>①</sup>	0 (0)	0.014 (0.004)	0.004 (4.681×10 <sup>-5</sup> )
美沙拉嗪组	1.787 (1.606) <sup>②</sup>	0.066 (0.036) <sup>②</sup>	0 (0)	0.059 (0.071) <sup>②</sup>	0 (0) <sup>②</sup>
五味苦参肠溶胶囊组	1.660 (0.348) <sup>②</sup>	0.112 (0.103) <sup>②</sup>	0 (0)	0.054 (0.031) <sup>②</sup>	0.006 (0.010) <sup>②</sup>
H值	1.469	5.171	2.100	11.960	6.820
P值	0.690	0.160	0.552	0.008	0.078

注: <sup>①</sup>表示与对照组比较P<0.05; <sup>②</sup>表示与模型组比较P<0.05。

本研究对照组优势菌群主要是放线菌门、变形杆菌门,与健康人群肠道菌群中厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门等优势菌群分布类似<sup>[15]</sup>。模型组主要是另枝菌属、颤螺菌属。另枝菌属主要存在于健康人群肠道中,但也能从阑尾脓肿、腹部脓肿、直肠周围脓肿和脑脓肿中分离出来,表明它在人类疾病中具有潜在的机会致病性作用<sup>[16]</sup>。颤螺菌属广泛存在于动物和人类的肠道中,有研究表明颤螺菌属与胆结石和便秘有关<sup>[17]</sup>。提示本研究模型组大鼠主要优势菌群是与炎症、免疫反应等相关的有害菌。本研究发现美沙拉嗪组和五味苦参肠溶胶囊组主要优势菌群相似,主要是瘤胃球菌属。瘤胃球菌属主要通过产生短链脂肪酸抵抗病原菌、预防结肠炎,对维持肠道内环境稳定起重要作用<sup>[18]</sup>。普雷沃菌属是五味苦参肠溶胶囊组主要优势菌群,属于普氏菌属的一种,能够减少促炎细胞因子的产生<sup>[19]</sup>。表明五味苦参肠溶胶囊组和美沙拉嗪组治疗可增加大鼠肠道有益

明五味苦参肠溶胶囊可以改变 UC 大鼠肠道菌群结构。

人体肠道菌群主要是厚壁菌门和拟杆菌门,其次是放线菌门和变形菌门等<sup>[12]</sup>,厚壁菌门与拟杆菌门比值可反映肠道菌群紊乱,有研究发现 UC 大鼠厚壁菌门与拟杆菌门比值较高<sup>[13]</sup>。本研究各组大鼠物种组成分析发现,在门水平上,与对照组比较,模型组厚壁菌门与拟杆菌门比值升高,美沙拉嗪组、五味苦参肠溶胶囊组厚壁菌门与拟杆菌门比值降低,表明五味苦参肠溶胶囊与美沙拉嗪在一定程度上均可改善肠道微生物紊乱。在属水平上,与对照组比较,模型组乳杆菌属丰度降低,与其他研究结果<sup>[13]</sup>一致;普氏菌属、嗜黏蛋白阿克曼菌属丰度升高。普氏菌属是肠道中重要的有益菌,主要参与营养物质代谢与分解<sup>[13]</sup>;嗜黏蛋白阿克曼菌属被称为新一代益生菌<sup>[14]</sup>,通过调节肠道菌群结构及功能而抑制炎症反应。提示五味苦参肠溶胶囊可能通过减少有害菌,增加有益菌,发挥抗炎、修复肠黏膜作用。

菌丰度,减少有害菌丰度。

参考文献

- [1] SHOU X T, WANG Y M, ZHANG X S, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular mechanism of Qingzi Zhitong decoction in the treatment of ulcerative colitis [J/OL]. Front Pharmacol, 2022, [2024-08-02]. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.727608.
- [2] 缪志伟, 徐艳, 宁丽琴, 等. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎分子机制的网络药理学分析及初步验证 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (8): 1808-1815.
- [3] WU Y, RAN L, YANG Y, et al. Deferasirox alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice by inhibiting ferroptosis and improving intestinal microbiota [J/OL]. Life Sci, 2023 [2024-08-02]. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121312.
- [4] 徐磊, 沈雁, 钟继红, 等. 姜黄素对溃疡性结肠炎小鼠结肠组织病变及细胞因子表达水平的影响 [J]. 预防医学, 2019, 31 (4): 381-384, 389.
- [5] 吴军城, 赵立国, 张立文. 灯盏花乙素调节 AMPK/SIRT1/PGC-1α 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国病

- 原生物学杂志, 2024, 19 (1): 36-41.
- [6] 李先先, 冯文哲, 肖刚. 四神丸治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2024 [2024-08-02]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1543.R.20240513.1506.012>.
- [7] 刁凌云, 王胜英, 皇金萍, 等. 美沙拉秦缓释颗粒剂联合五味苦参肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎的疗效观察 [J]. 包头医学院学报, 2021, 37 (10): 43-48.
- [8] TONG Z Q, YANG B, CHEN B Y, et al. A multi-center, randomized, single-blind, controlled clinical study on the efficacy of composite sophora colon-soluble capsules in treating ulcerative colitis [J]. Chin J Integr Med, 2010, 16 (6): 486-492.
- [9] 任天宇, 韩谨泽, 刘潼, 等. 参苓白术散药味增减对溃疡性结肠炎模型小鼠的治疗效果 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2024 (2): 105-110.
- [10] HAN Y Y, LIU L Y, CHEN Y Q, et al. Qing Hua Chang Yin alleviates chronic colitis of mice by protecting intestinal barrier function and improving colonic microflora [J/OL]. Front Pharmacol, 2023 [2024-08-02]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1176579>.
- [11] 朱阳青. 五味苦参肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎的系统评价与网络药理学分析 [D]. 宜春: 宜春学院, 2022.
- [12] 陈杨, 施丽婕, 刘蕾蕾, 等. 基于 16S rDNA 测序研究化癍通阳方对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (2): 941-946.
- [13] 鲍炳州, 朱超, 吴生兵, 等. 基于 16S rDNA 测序技术探索白头翁汤灌肠对湿热型溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38 (6): 62-68.
- [14] 王钰, 褚福浩, 程思怡, 等. 慢瘡消组方中药对嗜黏蛋白阿克曼菌、大肠杆菌和粪肠球菌的增殖影响及药效规律初探 [J]. 吉林中医药, 2023, 43 (12): 1449-1453.
- [15] 姜慧, 丁庞华, 路琼琼, 等. 基于 16S rDNA 高通量测序技术的活动期溃疡性结肠炎大肠湿热证患者舌苔菌群多样性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37 (6): 3484-3488.
- [16] PARKER B J, WEARSCH P A, VELOO A C M, et al. The genus *Alistipes*: gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health [J/OL]. Front Immunol, 2020 [2024-08-02]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00906>.
- [17] YANG J P, LI Y N, WEN Z Q, et al. *Oscillospira*—a candidate for the next-generation probiotics [J]. Gut Microbes, 2021, 13 (1): 1-18.
- [18] 王小康, 朱晓芳. 银屑病与健康人肠道菌群的差异研究 [J]. 中国现代医药杂志, 2023, 25 (3): 37-41.
- [19] 梁露莹, 林鸿鑫, 蔡义思, 等. 基于 16S rDNA 测序研究当归拈痛汤对风湿热痹佐剂性关节炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29 (9): 18-27.

收稿日期: 2024-05-13 修回日期: 2024-08-02 本文编辑: 徐亚慧

## (上接第730页)

### 参考文献

- [1] BISHT S, FAIQ M, TOLAHUNASE M, et al. Oxidative stress and male infertility [J]. Nat Rev Urol, 2017, 14 (8): 470-485.
- [2] BARATI E, NIKZAD H, KARIMIAN M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management [J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77 (1): 93-113.
- [3] 李勃深, 张宇轩, 范容晖, 等. 高原对线粒体功能及能量代谢影响研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023 (10): 106-113.
- [4] SPIERS J G, CHEN H J, SERNIA C. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress [J/OL]. Front Neurosci, 2015 [2024-05-21]. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00456>.
- [5] 常德辉, 孔飞燕, 姜卫, 等. 高原低压低氧雄性 Wistar 大鼠生殖系统损伤模型的建立 [J]. 中华男科学杂志, 2020, 26 (12): 1068-1073.
- [6] 孔飞燕. 左卡尼汀对模拟高原环境雄性大鼠生殖功能损伤的防护研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020.
- [7] 常德辉, 孔飞燕, 罗国雄, 等. 左卡尼汀对高原环境下大鼠睾丸抗氧化损伤的研究 [J]. 西南国防医药, 2021, 31 (1): 8-11.
- [8] 马刚, 张凯, 张斌, 等. 左卡尼汀对模拟高原环境下大鼠睾丸形态学及超微结构影响的研究 [J]. 兰州大学学报 (医学版), 2022, 48 (6): 26-30, 34.
- [9] 张春晓, 高家昊, 张倩倩, 等. 活性氧在 1, 4-苯醌诱导的线粒体自噬中的作用 [J]. 预防医学, 2018, 30 (4): 334-337.
- [10] 姚重界, 赵琛, 刘世敏. 睾丸中生殖细胞凋亡通路的调节机制研究进展 [J]. 中华男科学杂志, 2018, 24 (9): 844-850.
- [11] 朱波, 陈峰, 何涪. 镉对小鼠睾丸生殖细胞 DNA 损伤作用研究 [J]. 浙江预防医学, 2007, 19 (9): 11-13.
- [12] GUO Y J, YANG Y N, WANG B, et al. Morphological and scanning electron microscopic study of the gonadal arterioles in the Tibetan sheep [J]. Anat Histol Embryol, 2021, 50 (4): 694-700.
- [13] 吴学良. 移居高原低氧环境下男性医务人员在不同时期的性激素水平、精液质量和性功能改变的调查研究 [J]. 中国性科学, 2021, 30 (6): 38-42.

收稿日期: 2024-03-15 修回日期: 2024-05-21 本文编辑: 徐亚慧