

胃复春胶囊对溃疡性结肠炎小鼠 TLR4/NF-κB/NLRP3 通路和肠道菌群的影响

李 坤¹, 王振东², 祁大庆³, 何侃亮^{4*}

(1. 靖江市中医院, 江苏 泰州 214500; 2. 安康市中医院, 陕西 安康 725000; 3. 胡庆余堂药业有限公司, 浙江 杭州 310000; 4. 陕西省中医院, 陕西 西安 710003)

摘要: **目的** 探讨胃复春胶囊对葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的小鼠溃疡性结肠炎 (UC) 的改善作用。**方法** 将 30 只 C57BL/6 雄性小鼠随机为正常组、模型组、柳氮磺吡啶组 (50 mg/kg) 及胃复春胶囊低、高剂量组 (0.7、1.4 g/kg), 每组 6 只。除正常组外, 其余小鼠给予 3% DSS (自由饮用) 7 d 建立 UC 模型, 于造模后第 8 天灌胃给药, 每天 1 次, 连续 7 d, 期间观察疾病活动指数 (DAI)。给药结束后, 检测结肠长度, HE 染色观察结肠组织病理变化; ELISA 法检测炎症因子 (IL-1β、IL-6、IL-18) 水平; 免疫组化法检测结肠溃疡组织 NLRP3 蛋白表达; RT-qPCR 和 Western blot 法检测结肠组织 TLR4、NF-κB p65、NLRP3、IL-1β、IL-18 mRNA 和蛋白表达; 16S rRNA 测序分析粪便中肠道菌群变化。**结果** 与模型组比较, 胃复春胶囊可降低小鼠 DAI 评分 ($P<0.01$), 增加结肠长度 ($P<0.05$, $P<0.01$), 减轻结肠组织损伤 ($P<0.01$), 降低结肠组织 IL-1β、IL-6、IL-18 水平 ($P<0.01$); 下调结肠组织 TLR4、NF-κB p65、NLRP3、IL-1β、IL-18 mRNA 和蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$)。菌群分析显示, 胃复春胶囊组 *Firmicutes/Bacteroidetes* 比值提高 ($P<0.05$), 有益菌 *Bacillus*、*Lactobacillus* 相对丰度增加 ($P<0.01$), 有害菌 *Bacteroides*、*Parabacteroides* 相对丰度减少 ($P<0.01$)。**结论** 胃复春胶囊能够有效改善 DSS 诱导的小鼠 UC, 其机制可能与抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3 炎症信号通路活化及纠正肠道菌群紊乱有关。

关键词: 胃复春胶囊; 溃疡性结肠炎; TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路; 肠道菌群; 炎症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2409-10

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.039

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的一种主要临床类型, 其特征表现为结肠黏膜的慢性、连续性及弥漫性炎性病变^[1]。其病变通常起始于直肠, 并连续性向近端结肠延伸, 可累及部分结肠乃至全结肠。该病的典型临床表现包括不同程度的腹痛、慢性腹泻、直肠出血及体质量减轻^[2]。目前, UC 的确切病因尚未完全阐明, 普遍认为与环境因素、遗传易感性、肠道菌群失调、免疫调节异常等多因素相互作用有关。值得注意的是, 该病具有慢性复发性特征, 长期反复的炎症刺激可增加患者发生结肠癌的风险。现阶段临床治疗以控制炎症反应、诱导并维持缓解为主要目标, 尚缺乏根治性治疗手段^[3-4]。

胃复春胶囊系中药复方制剂, 由红参、香茶菜和麸炒枳壳组成, 红参为君药, 香茶菜为臣药, 枳壳为佐使药。根据中医“养正积自除”理论, 以红参扶正为主、攻补兼施的治则组方, 用扶正药和

解毒药的强强组合, “治 (香茶菜)、养 (红参)、护 (枳壳)” 的治疗理念是该药的最大特点。全方共奏健脾益气、活血解毒之效, 临床上可用于慢性浅表性胃炎、胃癌前期病变及胃癌术后辅助治疗。胃复春胶囊能通过修复受损胃黏膜、增强胃肠道蠕动、抑制炎症反应等多种途径发挥疗效^[5-8], 但其对 UC 的干预效果及作用机制尚不明确。鉴于 TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路的异常活化及肠道菌群失衡在 UC 发病中的关键作用, 推测胃复春胶囊可能通过作用于该通路及微生态体系发挥治疗 UC 的作用。本研究拟通过 DSS 诱导建立 UC 小鼠模型, 系统评价胃复春胶囊改善 UC 的作用, 并结合分子生物学与 16S rRNA 测序技术, 揭示其“抗炎-菌群调节”双机制, 以期为中医药防治 UC 提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 30 只雄性 SPF 级 C57BL/6 小鼠, 体

收稿日期: 2025-09-29
基金项目: 浙江省科技计划项目 (2022C03131)
作者简介: 李 坤 (1968—), 男, 主任医师, 研究方向为脾胃病。E-mail: 244135456@qq.com
* 通信作者: 何侃亮 (1978—), 男, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 1076378554@qq.com

质量 18~20 g，购自杭州医学院 [实验动物生产许可证号 SCXK (浙) 2024-0022]，饲养于浙江省中医药研究院实验动物中心，环境温度 (22±2)℃，相对湿度 50%~70%，光照强度 150~200 Lx，12 h/12 h 明暗循环 (光照时段 7: 30-19: 30)，环境噪音低于 50 dB。本研究方案已通过浙江省中医药研究院实验动物福利伦理委员会审批 (伦理号为浙中研动物伦理审字第 [2023] 013 号)。

1.2 试剂 胃复春胶囊 (杭州胡庆余堂药业有限公司，批号 2211158，胶囊剂)，成人剂量为每天 3 次，每次 4 粒；柳氮磺吡啶肠溶片 (上海信宜天平药业有限公司，批号 09221209)。葡聚糖硫酸钠 (DSS, M. W. 36~50 kDa) (美国 MP Biomedicals 公司，货号 0216011080)；苏木素-伊红 (HE) 染液 (武汉谷歌生物科技有限公司，货号 G1005)；DAB (杭州百凌生物科技有限公司，货号 B23011204)；Trizol、BCA 蛋白质浓度测定试剂盒 (武汉赛维尔生物科技有限公司，货号 G3013、G2026-1000T)；RIPA 总蛋白裂解液 (合肥白鲨生物科技有限公司，货号 BL504A)；白细胞介素 (IL) -6、IL-1β、IL-18 ELISA 检测试剂盒 (江苏酶标生物科技有限公司，货号 MB-2899B、MB-2776B、MB-2905B)；NLRP3、TLR4、NF-κB p65、IL-18、GAPDH 抗体 (美国 Proteintech 公司，货号 68102-1-Ig、19811-1-AP、80979-1-RR、10663-1-AP、60004-1-Ig)；超敏兔鼠通用二抗 (杭州浩克生物技术有限公司，货号 HKI0029)；NLRP3、IL-1β 抗体 (美国 CST 公司，货号 15101、12242)；p-NF-κB p65 (武汉爱博泰克生物科技有限公司，货号 AP1294)；HRP-Goat Anti Rabbit、HRP-Goat Anti Mouse 二抗 (美国 SeraCare 公司，货号 5220-0336、5220-0341)；Mag-Bind Stool DNA Kit 抽提试剂盒 (美国 Omega 公司)；FastPfu DNA 聚合酶 (北京全式金生物技术有限公司)。

1.3 仪器 LS5513-2014 罗氏血糖仪 (德国罗氏公司)；F50 全自动酶标仪 (瑞士 Sunrise 公司)；J-15R 离心机 (美国贝克曼库尔特有限公司)；JJ-12J 脱水机、JB-P5 包埋机 (武汉俊杰电子有限公司)；RM2016 病理切片机 (上海徕卡仪器有限公司)；ECLIPSE CI 正置光学显微镜、DS-U3 成像系统 (日本尼康公司)；Quantagene q225 荧光定量 PCR 仪 (北京酷搏科技有限公司)；NanoDrop2000 超微量分光光度计 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司)；JS-1070P 化学发光仪 (上海培清科技有限

公司)；ABI GeneAmp® 9700 型 PCR 仪 (美国 ABI 公司)；Illumina 测序仪 (美国 Illumina 公司)。

2 方法

2.1 造模及给药 30 只小鼠适应性饲养 1 周后，按体质量随机分为正常组、模型组、柳氮磺吡啶组 (50 mg/kg) 及胃复春胶囊低、高剂量组 (0.7、1.4 g/kg)，每组 6 只。除正常组外，实验组小鼠给予 3% DSS (自由饮用) 7 d，建立 UC 模型。空白组和模型组造模后给予 10 mL/kg 纯净水；给药组给予相应剂量药物。人与小鼠剂量换算系数约为 10，根据成人推荐用药量，计算得小鼠等效剂量为 0.7 g/kg，作为低剂量，以等效剂量的 2 倍 (1.4 g/kg) 作为高剂量，给药体积均为 10 mL/kg，灌胃给药，每天 1 次，持续 7 d。在实验过程中，小鼠自由摄食与饮水。

2.2 体质量及疾病活动指数 (DAI) 评分 实验过程中，观察小鼠的体质量、粪便性状、便血情况以及动物总体状况，每天 2 次，计算疾病活动指数 (DAI) 评分，评分标准见表 1。

表 1 DAI 评分标准

评分/分	体质量减轻率/%	粪便形态	便血	总体状况
0	无减轻	正常	无便血	正常
1	0.1%~5%	软便	少量便血	轻微
2	5%~10%	中度腹泻	中度便血	中度
3	>10%	腹泻	中度便血	重度

2.3 结肠长度测定 小鼠麻醉处死后，仰卧位固定，剖开腹腔，自肛门至盲肠完整剥离结直肠组织，平铺在取材板上，观察肠管外观形态、测量盲肠至肛门全结肠长度。

2.4 HE 染色观察结肠组织病理学变化 将清理干净结肠组织浸入 4% 多聚甲醛中固定 24 h 以上，常规石蜡包埋，制备 4 μm 切片，经过脱蜡、脱水、HE 染色、封片后，在显微镜下每个切片随机选取 3 个以上高倍视野 (×400)，观察炎症情况、肠管上皮细胞修复情况、病变深度、隐窝破坏情况及病变范围，评分标准见表 2。

2.5 ELISA 法检测炎症因子水平 取结肠组织，加入适量生理盐水制成 10% 匀浆，3 000 r/min 离心 15 min，取上清。按照试剂盒说明书进行检测，最后加入 50 μL 终止液，立即在 450 nm 波长处测定吸光值，计算炎症因子 (IL-1β、IL-6、IL-18) 水平。

2.6 免疫组化法检测结肠溃疡组织中 NLRP3 蛋白表达 取结肠组织石蜡切片，脱蜡，复水，抗原修

表 2 组织损伤评分表

病变情况	评分/分	描述
炎症情况	0	无
	1	轻度
	2	中度
	3	重度
修复情况	4	无组织修复
	3	表面上皮细胞不连接
	2	隐窝缺失再生
	1	大部分修复完全
病变深度	0	完整修复或者正常组织
	0	无
	1	黏膜
	2	黏膜及黏膜下
隐窝破坏	3	透壁性
	0	无
	1	基底 1/3 隐窝破坏
	2	基底 2/3 隐窝破坏
病变范围	3	仅有完整表面上皮
	4	全部隐窝和上皮破坏
	1	1% ~ 25%
	2	26% ~ 50%
	3	51% ~ 75%
	4	76% ~ 100%

复，切片经 3% BSA 封闭 30 min，加一抗 4 ℃ 孵育过夜，PBST（0.05% Tween-20）洗涤，加相应二抗于室温孵育 50 min。最后采用 DAB 进行显色，苏木素复染细胞核，经脱水、透明后封片观察。采用 Image-Pro Plus6.0 软件测量每个样本 5 个区域阳性细胞的平均观密度（AOD），分析蛋白表达情况。

2.7 RT-qPCR 法检测结肠组织 *TLR4*、*NF-κB* *p65*、*NLRP3*、*IL-1β*、*IL-18* mRNA 表达 利用 TRIzol 法提取结肠组织总 RNA，按照试剂盒说明书逆转录为 cDNA，然后进行 PCR 扩增反应。以 *GAPDH* 为内参，采用 2^{-ΔΔCT} 法计算各基因相对表达。引物序列见表 3。

2.8 Western blot 法检测结肠组织 *TLR4*、*NF-κB* *p65*、*p-NF-κB* *p65*、*NLRP3*、*IL-1β*、*IL-18* 蛋白表达 利用蛋白提取试剂盒提取结肠组织总蛋白，采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒进行蛋白定量，蛋白加热变性后保存备用。配制聚丙烯酰胺凝胶，取等量蛋白样品上样后进行电泳，采用湿式转印法将蛋白质转移至 PVDF 膜，使用含 5% 脱脂奶粉的 TBS 溶液室温封闭 1 h，TBST 洗膜 3 次，加入一抗，4 ℃ 孵育过夜，次日经 TBST 充分洗涤，再加入辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 30 min，经 TBST 再次洗涤后，应用化学发光显影系统检测信

号。采用 IPWIN60 软件分析目标条带的灰度值，并以内参 *GAPDH* 蛋白为基准进行标准化处理。

表 3 引物序列

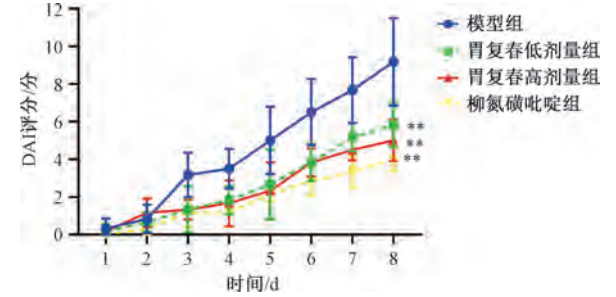
基因	引物序列
<i>NLRP3</i>	正向 5'-TGTGAGAAGCAGGTTCTACTCT-3'
	反向 5'-TGTAGCGACTGTTGAGGTCCA-3'
<i>IL-1β</i>	正向 5'-GGATGAGGACATGAGCACCT-3'
	反向 5'-AGCTCATATGGGTCCGACAG-3'
<i>IL-18</i>	正向 5'-GACTCTTGCGTCAACTTCAAGG-3'
	反向 5'-CAGGCTGCTCTTTTGTC AACGA-3'
<i>TLR4</i>	正向 5'-TCCTGTGGACAAGGTCAGCAAC-3'
	反向 5'-TTACACTCAGACTCGGCACCTTAGCA-3'
<i>NF-κB</i>	正向 5'-ATGGCAGACGATGATCCCTAC-3'
	反向 5'-TGTTGACACTGGTATTTCTGGTG-3'
<i>GAPDH</i>	正向 5'-CCTCGTCCCGTAGACAAAATG-3'
	反向 5'-TGAGGTCAATGAAGGGTCGT-3'

2.9 肠道内容物 16S rDNA 测序 通过 DNA 提取试剂盒提取粪便总基因组 DNA，并委托上海美吉生物医药科技有限公司进行 16S rDNA 测序及生物学分析。

2.10 统计学分析 通过 GraphPad 10.0 软件进行处理，计量资料以平均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用单因素方差分析，2 组间比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 胃复春胶囊对 UC 小鼠 DAI 评分的影响 正常组小鼠在整个实验期间 DAI 评分均为 0。与空白组比较，模型组小鼠 DAI 评分升高；与模型组比较，胃复春各剂量组小鼠 DAI 评分降低（*P* < 0.01），见图 1。

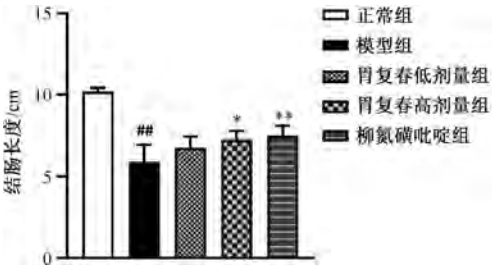


注：与模型组比较，** *P* < 0.01。

图 1 各组小鼠 DAI 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ，*n* = 6）

3.2 胃复春胶囊对 UC 小鼠结肠长度的影响 与正常组比较，模型组小鼠结肠长度缩短（*P* < 0.01）；与模型组比较，胃复春高剂量组和柳氮磺吡啶组小鼠结肠长度延长（*P* < 0.05，*P* < 0.01），见图 2。

3.3 胃复春胶囊对 UC 小鼠结肠组织病理形态的影响 模型组小鼠出现黏膜炎症，肠上皮层隐窝破



注：与正常组比较，## $P<0.01$ ；与模型组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

图 2 各组小鼠结肠长度比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

坏、溃疡、浸润和水肿；胃复春各剂量组这些症状明显缓解，见图 3。正常组未出现损伤，评分为 0；与正常组比较，模型组小鼠结肠组织损伤评分升高；与模型组比较，胃复春各剂量组和柳氮磺吡啶组小鼠结肠组织损伤评分降低 ($P<0.01$)，见图 4。

3.4 胃复春胶囊对 UC 小鼠结肠组织炎症因子水平的影响 与正常组比较，模型组小鼠结肠组织 IL-1 β 、IL-6、IL-18 水平升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，胃复春各剂量组和柳氮磺吡啶组小鼠结肠

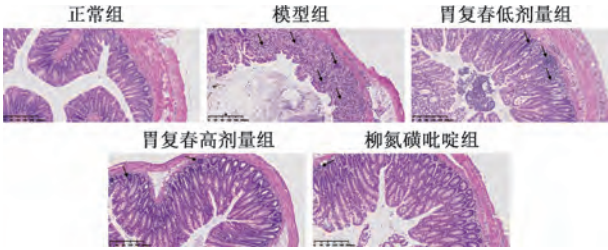
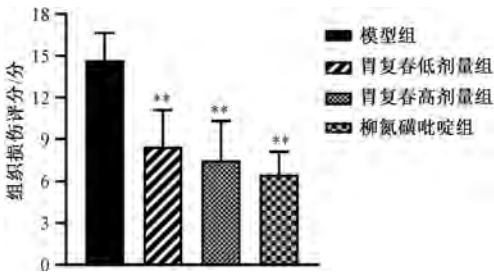


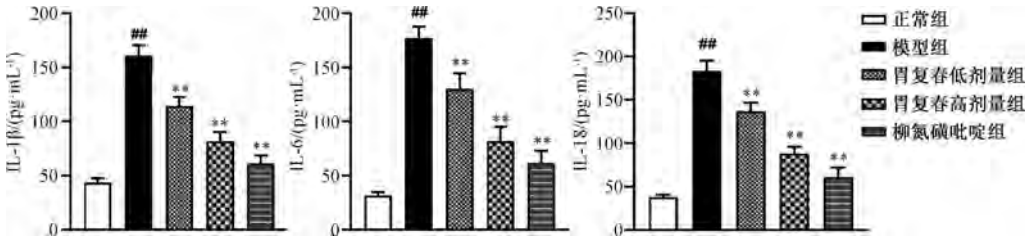
图 3 各组小鼠结肠组织 HE 染色 ($\times 100$)



注：与模型组比较，** $P<0.01$ 。

图 4 各组小鼠结肠组织损伤评分比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组织 IL-1 β 、IL-6、IL-18 水平降低 ($P<0.01$)，见图 5。

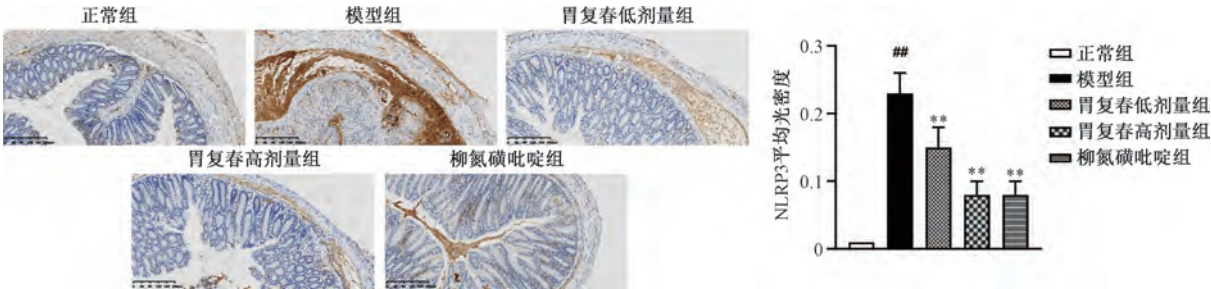


注：与正常组比较，## $P<0.01$ ；与模型组比较，** $P<0.01$ 。

图 5 各组小鼠结肠组织 IL-1 β 、IL-6、IL-18 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

3.5 胃复春胶囊对 UC 小鼠结肠组织 NLRP3 蛋白表达的影响 结肠组织 NLRP3 免疫组化染色显示，与正常组比较，模型组小鼠结肠组织 NLRP3 蛋白

表达升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，胃复春各剂量组和柳氮磺吡啶组小鼠结肠组织 NLRP3 蛋白表达降低 ($P<0.01$)，见图 6。



注：与正常组比较，## $P<0.01$ ；与模型组比较，** $P<0.01$ 。

图 6 各组小鼠结肠组织 NLRP3 蛋白表达比较 ($\times 100$, $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

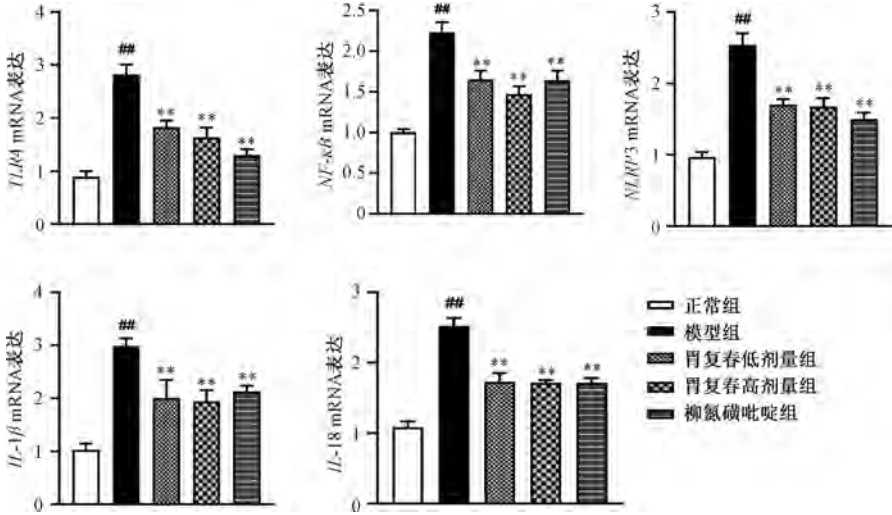
3.6 胃复春胶囊对 UC 小鼠结肠组织 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路相关基因表达的影响 与正常组比较，模型组小鼠结肠组织 TLR4、NF- κ B、

NLRP3、IL-1 β 、IL-18 mRNA 表达均升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，胃复春各剂量组和柳氮磺吡啶组小鼠结肠组织 TLR4、NF- κ B、NLRP3、IL-

1 β 、IL-18 mRNA 表达均降低 ($P<0.01$), 见图 7。

3.7 胃复春胶囊对 UC 小鼠结肠组织 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路蛋白表达的影响 与正常组比较, 模型组小鼠结肠组织 NF- κ B p65 的磷酸化水平及 TLR4、NLRP3、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达均升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与模型组比较, 胃复春高剂

量组及柳氮磺吡啶组小鼠结肠组织 NF- κ B p65 的磷酸化水平及 TLR4、NLRP3、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 胃复春低剂量组小鼠结肠组织 NF- κ B p65 的磷酸化水平及 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达均降低 ($P<0.05$), 见图 8~9。



注: 与正常组比较, ## $P<0.01$; 与模型组比较, ** $P<0.01$ 。

图 7 各组小鼠结肠组织 TLR4、NF- κ B、NLRP3、IL-1 β 、IL-18 mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

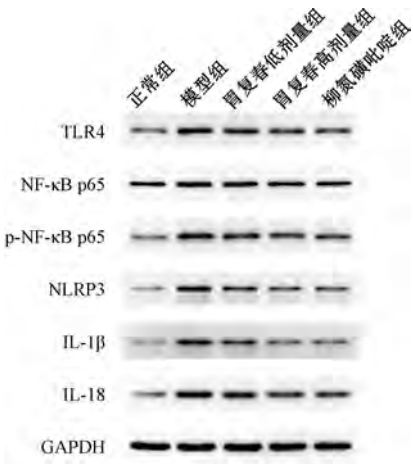


图 8 各组小鼠结肠组织 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路蛋白条带图

3.8 胃复春胶囊对 UC 小鼠肠道菌群的影响

3.8.1 肠道菌群多样性分析 经优化、降噪处理后, 共获得有效序列 1 266 477 条, 鉴定出 11 795 个 ASV。Venn 分析显示, 模型组独有 ASV 数量最少 (836 个), 而胃复春高剂量组独有 ASV 增加至 1 252 个, 且富含益生菌相关序列。见图 10。

肠道菌群 α 多样性分析表明, 与正常组比较, 模型组 Ace、Chao 和 Shannon 指数均降低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与模型组比较, 胃复春

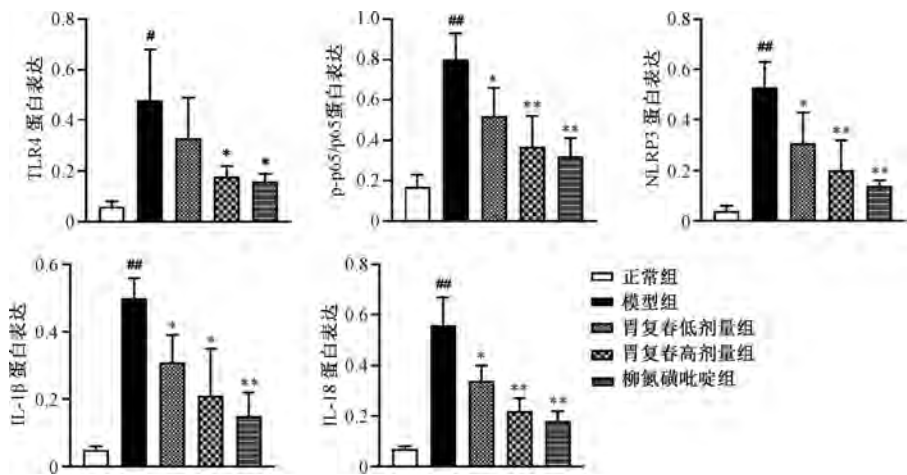
高剂量组上述指数有上升趋势, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 柳氮磺吡啶组上述指数则进一步降低, 见图 11。

肠道菌群 β 多样性分析显示, 模型组与正常组在 PC1 轴上明显分离, 提示模型组菌群结构改变; 胃复春高剂量组菌群结构更接近正常组, 表明胃复春胶囊可改善肠炎模型中的菌群组成, 见图 12。

3.8.2 菌群组成结构变化 在门水平上, 与正常组比较, 模型组中 *Firmicutes* 相对丰度和 *Firmicutes*/*Bacteroidetes* (F/B) 比值均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与模型组比较, 胃复春高剂量组和柳氮磺吡啶组 *Firmicutes* 相对丰度升高 ($P<0.01$), 胃复春高剂量组 F/B 值升高 ($P<0.05$), 见图 13。

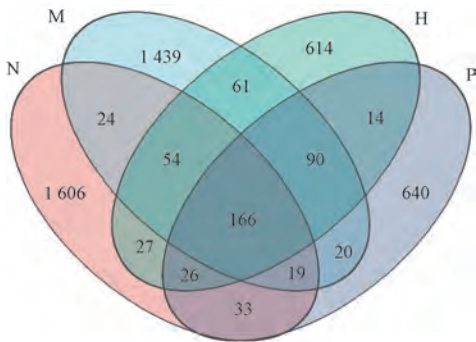
在纲、目、科、属水平上, 模型组 *Bacilli*、*Lactobacillales*、*Bacillales*、*Lactobacillaceae*、*Bacillaceae*、*Bacillus* 和 *Lactobacillus* 等有益菌类群丰度下降 ($P<0.05$, $P<0.01$), 而 *Gastranaerophilales*、*Bacteroidaceae*、*Tannerellaceae*、*Bacteroides* 和 *Parabacteroides* 等潜在有害菌类群丰度升高 ($P<0.01$)。经胃复春干预后, 上述有益菌类群丰度升高, 有害菌类群则明显被抑制, 见图 14~17。

3.8.3 关键菌属识别与靶点分析 LEfSe 分析进



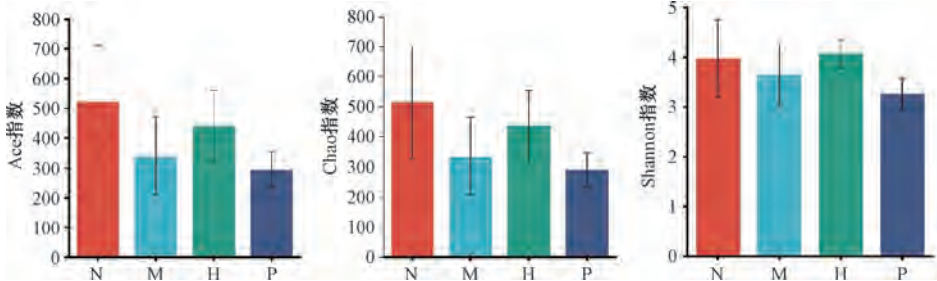
注：与正常组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ ；与模型组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

图 9 各组小鼠结肠组织 TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)



注：N 为正常组，M 为模型组，H 为胃复春高剂量组，P 为柳氮磺吡啶组。

图 10 基于 ASV 分类学的结肠内容物 Venn 分析图



注：N 为正常组，M 为模型组，H 为胃复春高剂量组，P 为柳氮磺吡啶组。

图 11 肠道菌群 α 多样性分析 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

作用，提示其对整个胃肠道炎症网络可能具备广谱的调节潜力。本研究结果显示，胃复春胶囊干预有效逆转了 DSS 诱导的小鼠体质量下降、DAI 评分升高、结肠缩短及黏膜隐窝破坏等典型 UC 病理特征。这一结果直观地证实了胃复春胶囊在减轻急性肠道炎症、促进结肠黏膜修复方面的确切疗效，为其从上消化道跨越至下消化道炎症性疾病的临床拓展应用提供了坚实的表型确证。

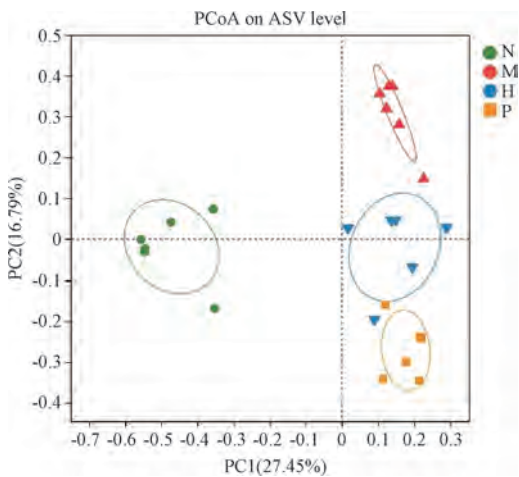
在探究其深层抗炎机制时，由细胞因子风暴驱

一步在属水平识别出 *Bacteroides* 和 *Parabacteroides* 为模型组的标志菌属（LDA 值高）；而胃复春胶囊干预后，*Bacillus* 和 *Lactobacillus* 丰度升高，*Bacteroides* 和 *Parabacteroides* 丰度降低，表明这些菌属可能是胃复春胶囊改善肠炎的关键作用靶点菌属，见图 18。

4 讨论

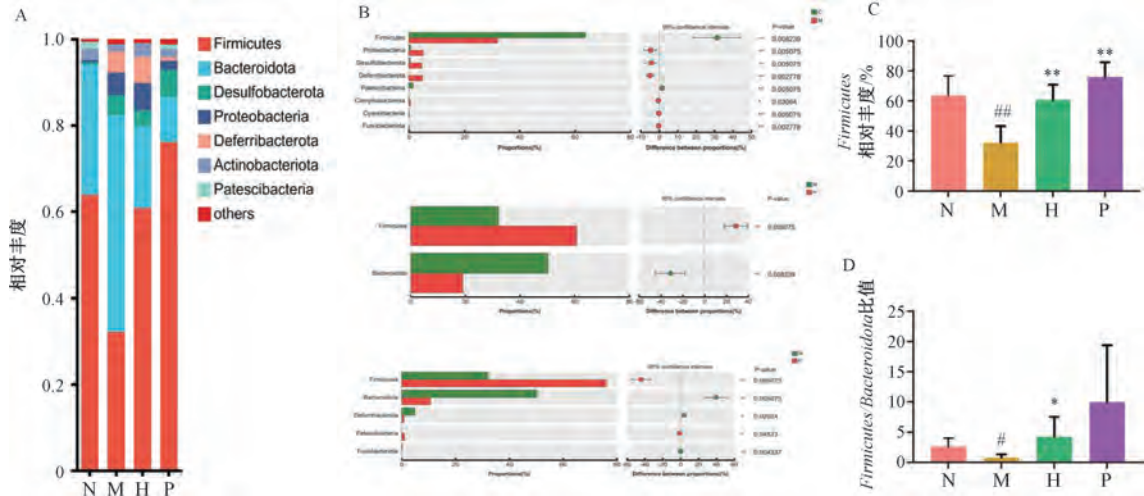
UC 是一种由遗传、环境、免疫异常及微生态失衡等多因素交互驱动的慢性肠道炎症性疾病。胃复春胶囊以“健脾益气、活血解毒”为核心功效，在慢性胃炎及胃黏膜病变中展现出明确的屏障保护

动的肠壁过度免疫应答是 UC 组织损伤的关键环节^[9-10]。其中，TLR4/NF-κB/NLRP3 信号轴构成了黏膜先天免疫的核心调控网络。TLR4 作为病原相关分子模式（PAMPs）的首要识别受体，可启动 NF-κB 信号入核并促使 NLRP3 炎症小体组装，最终触发 Caspase-1 依赖的促炎因子（IL-1β、IL-18）的瀑布式成熟与分泌，直接破坏肠上皮屏障^[10-11]。本研究证实，胃复春胶囊能够显著抑制结肠组织中 TLR4、NF-κB 及 NLRP3 的异常激活，并降低下游



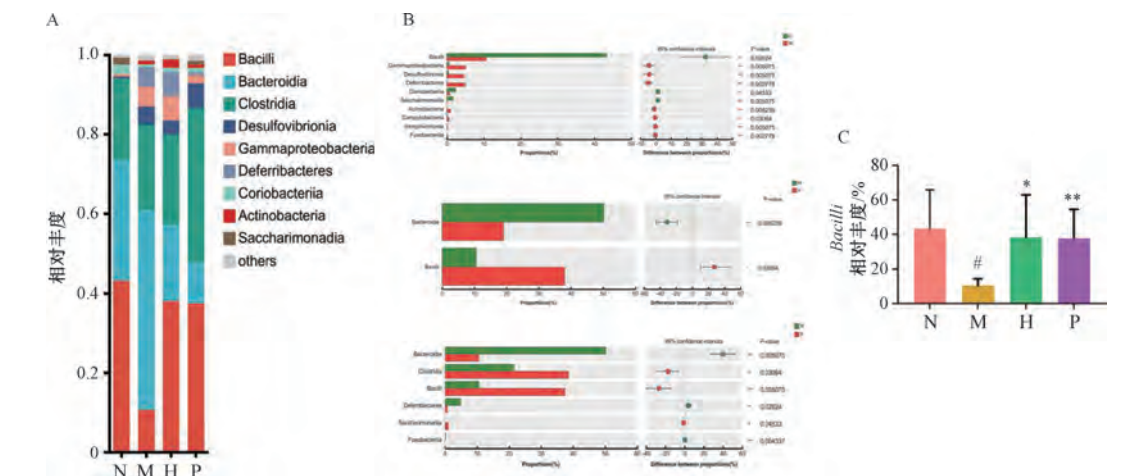
注：N 为正常组，M 为模型组，H 为胃复春高剂量组，P 为柳氮磺吡啶组。

图 12 肠道菌群 β 多样性分析 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)



注：A 为肠道菌群在门水平的变化；B 为 2 组差异肠道菌群比较分析；C 为各组 *Firmicutes* 相对丰度比较；D 为各组 *Firmicutes/Bacteroidetes* 比值比较。N 为正常组，M 为模型组，H 为胃复春高剂量组，P 为柳氮磺吡啶组。与正常组比较， $^{\#}P<0.05$, $^{##}P<0.01$ ；与模型组比较， $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$ 。

图 13 各组小鼠肠道菌群在门水平上的变化 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

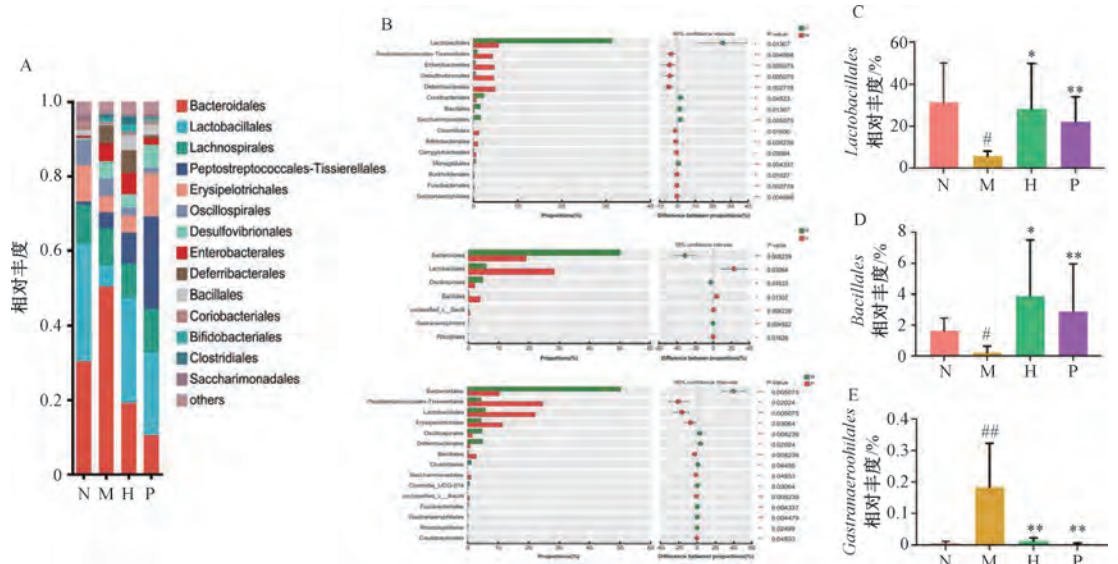


注：A 为肠道菌群在纲水平的变化；B 为 2 组差异肠道菌群比较分析；C 为各组 *Bacilli* 相对丰度比较。N 为正常组，M 为模型组，H 为胃复春高剂量组，P 为柳氮磺吡啶组。与正常组比较， $^{\#}P<0.05$ ；与模型组比较， $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$ 。

图 14 各组小鼠肠道菌群在纲水平上的变化 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

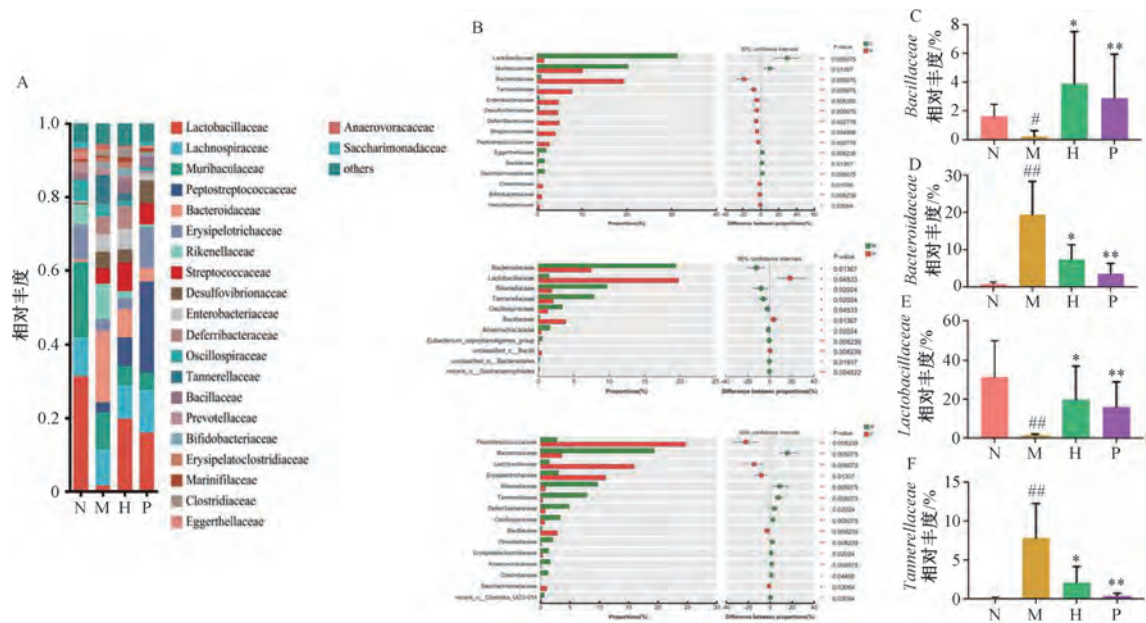
IL-1 β 、IL-6 及 IL-18 的表达。既往多项研究指出，靶向阻断该炎症小体通路的活化是缓解 IBD 的有效策略^[12]。本研究发现，胃复春胶囊并非单纯中和已释放的细胞因子，而是通过源头抑制 TLR4/NF- κ B 介导的上游激活信号，从根本上限制 NLRP3 炎症小体的组装。这种多靶点、链条式的干预机制，展现了胃复春胶囊在阻断肠黏膜级联炎症中的独特优势。

除肠壁的免疫网络外，肠腔内微生态的失稳同样是驱动 UC 进展的重要病理基础^[13-14]。针对模型小鼠菌群多样性匮乏、F/B 比值降低等失调状态，胃复春胶囊展现出显著的微生态重塑作用。在属水平上，胃复春胶囊不仅上调了 *Bacillus*、*Lactobacillus* 等有益菌的丰度，还强效抑制了



注：A为肠道菌群在目水平的变化；B为2组差异肠道菌群比较分析；C~E分别为各组 *Lactobacillales*、*Bacillales*、*Gastranaerophilales* 相对丰度比较。N为正常组，M为模型组，H为胃复春高剂量组，P为柳氮磺吡啶组。与正常组比较，[#]*P*<0.05，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

图 15 各组小鼠肠道菌群在目水平上的变化 ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)



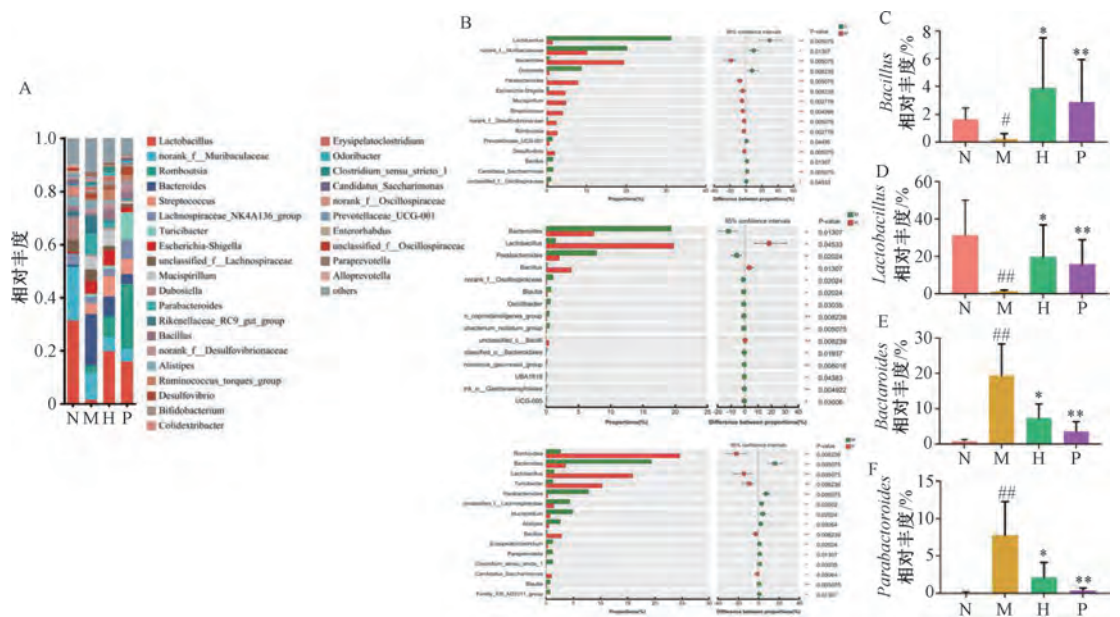
注：A为肠道菌群在科水平的变化；B为2组差异肠道菌群比较分析；C~F分别为 *Bacillaceae*、*Bacteroidaceae*、*Lactobacillaceae*、*Tannerellaceae* 相对丰度比较。N为正常组，M为模型组，H为胃复春高剂量组，P为柳氮磺吡啶组。与正常组比较，[#]*P*<0.05，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

图 16 各组小鼠肠道菌群在科水平上的变化 ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)

Bacteroides、*Parabacteroides* 等有害菌的异常增殖。已有文献证实，*Lactobacillus* 等有益菌能通过增强黏膜屏障功能发挥抗炎效应；而 *Bacteroides* 作为典型的革兰氏阴性菌，其过度增殖释放的内毒素 (LPS) 正是持续激活黏膜 TLR4 受体的关键致炎配体^[15-20]。本研究发现，胃复春胶囊一方面通过

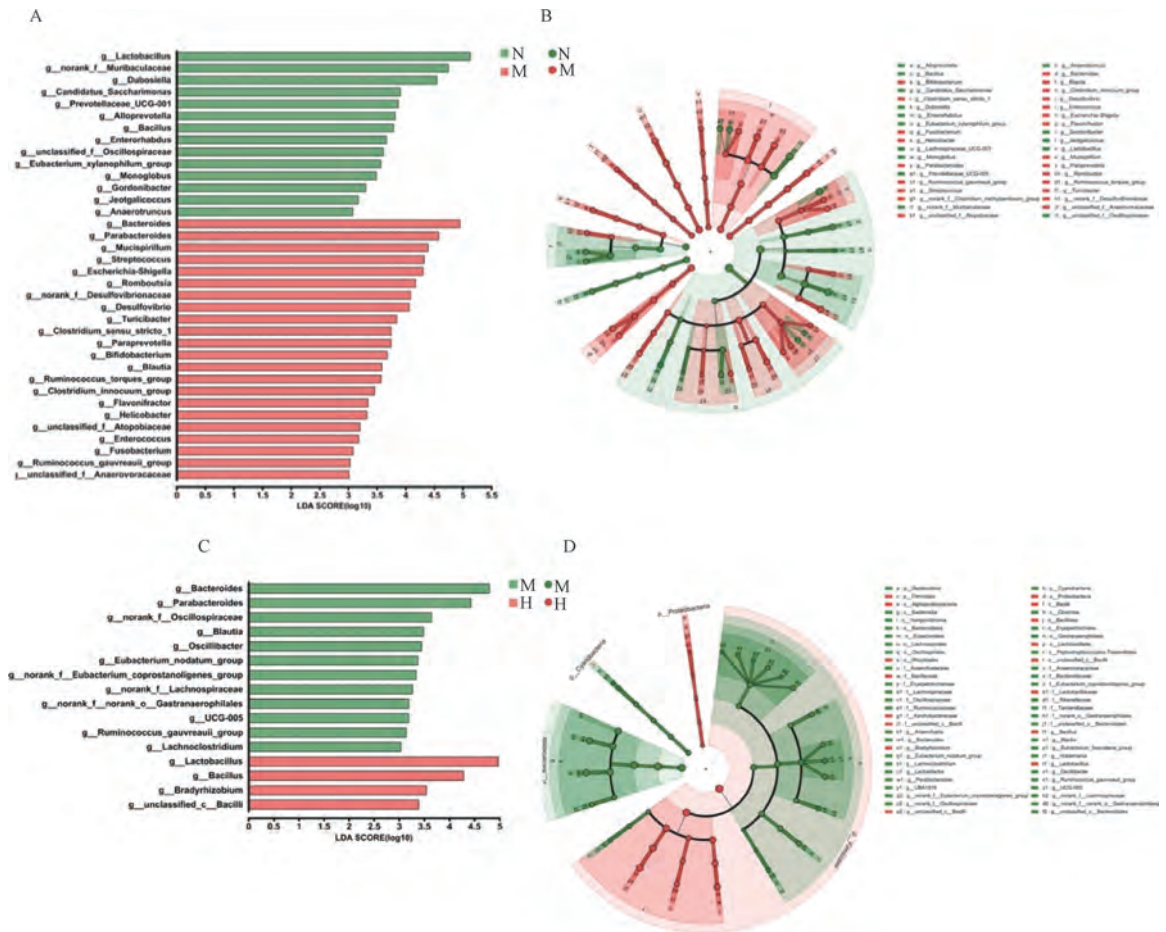
削减有害菌丰度切断了激活 TLR4 的肠源性抗原信号，另一方面直接抑制了肠壁组织内的 NF-κB/NLRP3 炎症级联反应。这种“腔内微生态重塑”与“肠壁免疫抑制”双管齐下的协同机制，可能是其整体缓解 UC 的核心药理学基础。

综上所述，胃复春胶囊能够通过协同抑制



注: A为肠道菌群在属水平的变化; B为2组差异肠道菌群比较分析; C~F分别为 *Bacillus*、*Lactobacillus*、*Bacteroides*、*Parabacteroides* 相对丰度。N为正常组, M为模型组, H为胃复春高剂量组, P为柳氮磺吡啶组。与正常组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$; 与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 17 各组小鼠肠道菌群在属水平上的变化 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)



注: A~B分别为正常组与模型组比较的LDA得分条形图、肠道菌群进化分支图, C~D分别为模型组与胃复春高剂量组比较的LDA得分条形图、肠道菌群进化分支图。N为正常组, M为模型组, H为胃复春高剂量组, P为柳氮磺吡啶组。

图 18 LEISe 分析胃复春胶囊治疗肠炎的可能靶点菌属

TLR4/NF-κB/NLRP3 炎症信号通路的过度活化并重塑特定肠道微生态平衡,有效缓解 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎病理进展。本研究首次系统揭示了胃复春胶囊治疗 UC 的“抗炎-调菌”双重机制,为中医药“多成分-多靶点”整体治疗理念提供了有力的实验支撑。

参考文献:

[1] Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, *et al.* A comprehensive review and update on ulcerative colitis[J]. *Dis Mon*, 2019, 65(12): 100851.

[2] Gros B, Kaplan G G. Ulcerative colitis in adults: a review[J]. *JAMA*, 2023, 330(10): 951-965.

[3] Wangchuk P, Yeshi K, Loukas A. Ulcerative colitis: clinical biomarkers, therapeutic targets, and emerging treatments. [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(10): 892-903.

[4] Agrawal M, Allin K H, Petralia F, *et al.* Multi-omics to elucidate inflammatory bowel disease risk factors and pathways[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(6): 399-409.

[5] Zhang C, Jiang M, Lu A. Considerations of traditional Chinese medicine as adjunct therapy in the management of ulcerative colitis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 44(3): 274-283.

[6] 潘海春,汪玲羽,顾赞华.胃复春胶囊通过抑制 AQP3 调节炎症性水液代谢障碍改善大鼠急性胃溃疡[J].*中国现代应用药学*, 2023, 40(6): 765-772.

[7] 陈曦,赵亚红,张也青,等.胃复春胶囊的临床应用和现代研究进展[J].*江西中医药*, 2016, 47(9): 77-80.

[8] 刘先勇,刘雪梅,杨振斌.胃复春胶囊治疗胃黏膜肠上皮化生的临床观察及机制研究[J].*上海中医药杂志*, 2017, 51(2): 44-47.

[9] Neurath M F. Targeting cytokines in inflammatory bowel disease[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(675): eabq4473.

[10] Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative

colitis[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2018, 30(1): 1-10.

[11] Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and inflammatory bowel disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 276.

[12] Huang Z, Zhao Y, Yang W, *et al.* *Amomum tsaoko* flavonoids attenuate ulcerative colitis by inhibiting TLR4/NF-κB/NLRP3 signaling pathway and modulating gut microbiota in mice[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1557778.

[13] Shen Z H, Zhu C X, Quan Y S, *et al.* Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 5-14.

[14] 梁丽娟,赖卫国,朱春平,等.溃疡性结肠炎中肠道菌群相关治疗的研究进展[J].*南昌大学学报(医学版)*, 2023, 63(4): 94-99.

[15] 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.

[16] 高涵,吴影,铁珊珊,等.凝结芽孢杆菌 CGMCC 9951 对小鼠溃疡性结肠炎的保护作用[J].*食品与发酵工业*, 2023, 49(19): 90-96.

[17] 刘晋倩,王福贵,范宗强,等.枯草芽孢杆菌对小鼠炎症性肠病的保护作用及其机制研究[J].*聊城大学学报(自然科学版)*, 2023, 36(1): 99-106.

[18] Wu F, Lei H, Chen G, *et al.* Multiomics analyses reveal that long-term intake of hesperetin-7-*O*-glucoside modulates the gut microbiota and bile acid metabolism in mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(47): 14831-14840.

[19] Yan C, Huang S H, Ding H F, *et al.* Adverse effect of oxidized cholesterol exposure on colitis is mediated by modulation of gut microbiota[J]. *J Hazard Mater*, 2023, 459: 132057.

[20] Cui Y, Zhang L, Wang X, *et al.* Roles of intestinal *Parabacteroides* in human health and diseases[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2022, 369(1): fnac072.