

基于“脂毒”说探讨高脂饮食对肠道干细胞的影响在肠道疾病中的发病作用及防治思路*

陈思琪, 张馨丹, 朱焰, 田思雨, 陈敏[△]

(成都中医药大学临床医学院/附属医院, 四川 成都 610075)

摘要: 与高脂饮食相关的发病研究重点往往是心血管疾病、内分泌疾病等, 肠道作为直接接触器官反而研究相对较少, 近年来相关研究发现高脂饮食对肠道干细胞 (ISC) 的影响与肠道疾病的发病也有着密切联系。本文从“脂毒”说的角度探讨高脂饮食对 ISC 的影响在肠道疾病的发病作用: 一则脂毒内蕴, 肠道微生态失衡, 改变了 ISC 代谢环境; 二则脂毒升高胆汁酸水平诱导 ISC 内质网应激, 损伤肠络; 三则脂毒生痰成瘀, 增强了 ISC 干性、致瘤性。此视角下可为肠道疾病提供新的防治思路: 首当防先于治, 遵循孙思邈“淡食”食疗养生观; 其次治疗上一则健脾以调节肠道微生态, 改善 ISC 代谢环境; 二当恢复肝之疏泄改善胆汁酸代谢, 维持 ISC 内质网稳态; 三应祛痰逐瘀, 降低 ISC 致瘤性。

关键词: 膏粱之味; 脂毒; 肠道干细胞 (ISC); 防治

中图分类号: R 575 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 06-0059-05

Based on the theory of ‘lipid toxin’, to explore the effect of high fat diet on intestinal stem cells in the pathogenesis and prevention of intestinal diseases /CHEN Siqi, ZHANG Xindan, ZHU Yan, et al// (Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610075, china)

Abstract: Studies on pathogenesis related to high fat diet tend to focus on cardiovascular diseases and endocrine diseases, etc. However, there are relatively few studies on the gut as an organ in direct contact. In recent years, relevant studies have found that the influence of high fat diet on intestinal stem cells (ISC) is also closely related to the incidence of intestinal diseases. In this paper, from the perspective of ‘lipid toxin’ theory, we discussed the effect of high-fat diet on ISC in the pathogenesis of intestinal diseases. Firstly, the intestinal microecology was damaged and the metabolic environment of ISC was changed. Secondly, the increase of bile acid level induced ISC endoplasmic reticulum stress involved in ISC functional impairment. In the three cases, phlegm formation and stasis made the cancer endophytic and enhanced the dry and tumorigenic nature of ISC. From this perspective, new ideas for the prevention and treatment of intestinal diseases can be provided: prevention should precede treatment, and Sun Simiao’s ‘Light food’ diet regimen should be followed; Secondly, the above mentioned spleen-strengthening treatment is used to regulate intestinal microecology and improve ISC metabolic environment. Second, restore liver drainage to improve bile acid metabolism and maintain the homeostasis of ISC endoplasmic reticulum. Three should be expectorant and stasis, reduce ISC tumorigenicity.

Keywords: rich food; lipid toxin; intestinal stem cells (ISC); prevention and treatment

随着物质生活的日益丰富, 与高脂饮食 (High-fat-diet, HFD) 相关的疾病如心血管疾病、内分泌疾病等发病率也不断升高, 这些疾病也往往是与 HFD 发病相关的研究重点。而肠道作为与饮食成分直接接触的主要器官, 对 HFD 与肠道本身相关疾病的发病关系的相关研究却相对较少。

肠道上皮细胞构成了一个屏障表面, 将宿主与外部环境隔开, 并保持宿主-微生物相互作用和组织稳态^[1], 是维持肠道内宿主-共生微生物关系和免疫细胞稳态的关键介质。而肠道的再生能力依赖于位于肠隐窝底部的少量干细胞, 研究表明肠道干细胞

(Intestinal stem cells, ISC) 具有产生肠上皮的所有分化细胞类型^[2], ISC 必须在自我更新和分化之间保持非常严格的平衡, 以维持组织稳态并避免干细胞耗竭或癌细胞生长的有害影响^[3], 近年来越来越多的研究指向 ISC 在肠道疾病中的发病作用, HFD 对 ISC 的影响与肠道疾病的发病也有着密切联系。HFD 在中医归属为“膏粱之味”, 古人认为过食“膏粱之味”则导致脏腑失调, 诸病发生, 西医概念中的“脂毒”假说亦符合其发生过程。本文旨从“脂毒”说的角度探讨 HFD 对 ISC 的影响在肠道疾病的发病作用, 以期能为肠道疾病提供新的防治思路。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82274529)。第一作者: 陈思琪, 硕士研究生在读, 研究方向: 中医药防治肛肠疾病的临床疗效评价及机理研究, E-mail: 2634415785@qq.com。△ 通讯作者: 陈敏, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治肛肠疾病的临床疗效评价及机理研究, E-mail: cm@cdutcm.edu.cn。

1 “脂毒”说

由 Mc Garry^[7] 提出的“脂毒”假说是指当人体血浆中游离脂肪酸含量增多时,超出了人体内脂肪组织正常储存、以及氧化的能力,而血浆中过多的游离脂肪酸则在体内的非脂肪组织中过度堆积,对人体机能造成损伤。此假说主要被用于解释糖尿病的发病机制。

从中医理论角度出发,其假说的产生符合“膏粱之变,百病丛生”的过程,过食“膏粱之味”可产生“脂毒”。“膏粱”一词三国时期韦昭注“膏,肉之肥者;粱,食之精者。”简而言之,“膏”即指油脂、肥肉,脂肪类的食物;“粱”即指精米、精面,精美的粮食。明代张介宾《类经》言:“夫肥者令人热中,甘者令人中满,热蓄于内,多伤其阴”,过食油腻,可使人阳气内郁而生内热;过食甜味,容易使得中气滞缓而不行。肥甘厚味一则可致脾胃积热内蕴,气机壅滞不通,谷液消耗,阴液被伤而脏腑不得其濡养。二则偏好膏粱之味易酿生痰湿,围困脾土,影响胃气的通降与脾气升清^[4]。《脾胃论·脾胃虚实传变论》中云:“饮食失节,寒温不适,脾胃乃伤……所以病也”,喜食膏粱之物乃饮食性质的不节,饮食不节而过耗脾胃之气,如《素问·通评虚实论》中所言:“精气夺则虚”,脾胃之气既衰,则脾胃不能正常发挥纳运饮食、升阳布精的功能^[5],进而水谷之气不能充足,元气不得充养^[6],脏腑失调则诸病生焉,正所谓“内伤脾胃,百病由生”,可推及为“膏粱之变,百病丛生”。过食“膏粱之味”可致使水谷精微代谢失常,津液稠而成膏脂,膏脂日久蕴而成毒,膏脂之毒随津血游溢周身致使新的疾病产生^[8]。《素问·通评虚实论》言:“凡治消瘵仆击,偏枯痿厥,气满发逆,甘肥贵人,则膏粱之疾也。”此处所言之“膏粱之疾”包括“消瘵、仆击、偏枯、痿厥”等病证,其发病均与“脂毒”的产生密切相关,膏脂聚而日久生毒,脂毒滞于脉络,阻碍气机,气血运行有碍,气机失调进一步加重膏脂的产生,循环往复,“脂毒”积聚胶着,最终化生有形之病灶^[8]。但笔者以为凡过食肥甘之物而因“脂毒”而为患者亦可归属为“膏粱之疾”,因此与 HFD 发病相关的肠道疾病亦同属“膏粱之疾”的范畴。

2 “脂毒”说与 ISC 和肠道疾病关系

“脂毒”假说认为血浆中过多的游离脂肪酸则在体内的非脂肪组织中过度堆积,可以对人体机能造成损伤。其同样适用于 HFD 对 ISC 的影响在肠道疾病的发病作用:当血浆中游离脂肪酸过多,引起脂质代谢紊乱,通过对 ISC 影响参与肠道疾病发病过程。中医理论把“脂毒”作为“浊毒”的外延,归属“毒邪”范畴,认为其同样具有秽浊、黏滞、胶着特性^[9]。ISC 作为产生肠道上皮细胞的后备军,其功能正常才能帮助维持肠道内宿主-共生微生物关系和免疫细胞稳态。故“脂毒”胶结日久,可影响 ISC

功能进而导致肠道组织稳态失衡,致使肠道卫外屏障受损,发为炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)和肠癌等肠道疾病。

2.1 脂毒内蕴,肠道微生态失衡-ISC 代谢环境改变 饮食不节,肆食肥甘厚味,可导致脾胃失和,水湿不化,变生痰浊,先发为脂毒而后日久则可化为浊毒。浊毒稽留于肠道,损伤肠道脂膜,肠道菌群繁殖于受损的肠道黏膜,毒素堆积,肠道微生态失衡^[10],使得 ISC 代谢环境发生改变,其活性受到影响。相关研究表明 HFD 可影响肠道菌群及 ISC 活性:肠道是摄入食物的第一个接触点,饮食可以使胃肠道微生物群的组成发生深刻变化,从而改变干细胞所接触的局部代谢环境^[11],因此肠道稳态的紊乱可能是导致与 HFD 相关的疾病的一系列事件中的开端^[12]。在食管肿瘤起始模型中,与 HFD 相关的 Lgr5+祖细胞增加取决于胃肠道内的微生物群^[11],HFD 引起的菌群失调与因微生物群缺乏而分泌的丁酸盐与肿瘤进展有关^[13],并分别通过微生物群衍生的丁酸盐和人 β 羟丁酸(β -OHB)积累来加强 ISC 自我更新,从而增强干性^[14]。Jakob 等^[15]的实验表明 HFD 改变了肠道微生物群的组成和丰度,增强了果蝇肠道中的干细胞活性,但是这种作用完全依赖于本地微生物群的存在,也依赖于肠道细胞内的应激活化蛋白激酶(JNK)信号传导。浊毒内蕴-肠道微生态失衡是导致肠道疾病发生的原因,其中脂毒是触发 ISC 代谢环境改变的关键^[16]。

2.2 脂毒伤肠络-ISC 内质网应激 脂毒可升高胆汁酸水平,在肠腑停滞日久,触发 ISC 内质网应激,下调 ISC 功能破坏肠道粘膜屏障。实验发现 HFD 可升高大鼠血清胆汁酸浓度,而将大鼠未段回肠组织与次级胆汁酸的主要成分共同培养 24h 后发现其降低了小肠干细胞 Lgr5 基因表达,提示干细胞分化以及再生为肠道黏膜的功能受损,表明 HFD 引起的循环高胆汁酸通过下调小肠干细胞功能破坏肠道黏膜^[17]。黄丹等^[18]研究表明高脂喂养(HF)导致小鼠回肠中肠绒毛缩短和紧密连接组分闭合蛋白(occludin)减少,同时循环胆汁酸水平升高,还减少了回肠 ISC 和杯状细胞,并降低了 ISC 的增殖功能及其分化成杯状细胞的能力,同时内质网应激被发现参与 ISC 损伤的过程。推测 HF 诱导的高水平胆汁酸可通过触发内质网应激损害 ISC 功能,从而导致肠粘膜屏障的破坏。肠上皮细胞依靠内质网稳态来折叠、修饰和分泌蛋白质。而相关研究表明内质网应激可能会破坏黏膜屏障,这与炎症性肠病(IBD)的发病机制有关^[19]。脂毒通过升高胆汁酸水平诱导 ISC 内质网应激参与 ISC 损害,而内质网稳态遭到破坏后肠道脂膜受损则可出现黏液脓血便,甚至是溃疡形成,表现为肠黏膜慢性持续性炎症^[20]。脂毒是其炎症存在和溃疡形成的关键因素和启动因子,故“毒邪留滞,毒化湿热,毒伤肠络”为 IBD 活动期的主要病因^[21]。

2.3 脂毒致瘀-ISC 干性、致瘤性 嗜食肥甘厚味,可生痰生饮,痰饮性黏阻滞,酿生脂毒,阻碍气血致使其运行不畅则生瘀血,痰瘀相互胶着留滞肠腑,增强了ISC的干性和致瘤性,日久正气亏虚,痰瘀邪气壅滞肠道,癌毒内结^[22]。癌毒既是致病因素,又是病理产物,具有猛烈性、顽固性、流窜性、隐匿性、损正性等特点,是肠道肿瘤发生发展的关键病机^[23]。实验发现HFD会增强ISC自我更新,这种增强的自我更新会介导肠干细胞和祖细胞库扩张,增加了可以进行致癌转化的靶细胞总数,从而增加了肿瘤发生的风险^[3]。HFD通过激活过氧化物酶体增殖物delta (PPAR-d) 信号传导赋予非干细胞的祖细胞以干性特征(即类器官启动能力),使其具有更强的启动具有多向分化的类器官和更多次级类器官的能力^[24-25],并通过过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPAR- δ) 信号传导赋予非Lgr5+祖细胞干性^[24],这些作用最终增强了ISC和祖细胞的致癌潜力,这可能导致肠道肿瘤多样性的发生率更高。

3 “膏粱之变-脂毒”说与ISC视角下的肠道疾病防治思路

3.1 防先于治:“淡食”观 “脂毒”作为影响ISC的致病因素参与肠道疾病的发病过程,那么抑制“脂毒”的产生能起到防患于未然的作用。首先应当从饮食习惯进行调整,避免高脂饮食,而这与孙思邈的“淡食”食疗养生观不谋而合。孙思邈的“淡食”食疗养生观包括“勿使脯肉丰盈”“每食不用重肉”等,其《备急千金方》“每学淡食”第一崇尚的是素食,但其也不反对荤食,因为荤食能“添髓强筋,补中填骨”,但应吃得适当^[26]。其饮食观可归纳概括为提倡饮食清淡,五味勿偏嗜,以谷类为主食,肉类虽为补益之品不可多食,水果蔬菜则作为膳食中的辅助补充^[27]。相关实验研究表明,在果蝇中,限制热量的饮食通过淘汰不适合的细胞来增强肠道细胞的适应性,从而防止与年龄相关的肠道完整性下降^[28]。小鼠实验发现这种饮食可以增加肠隐窝中ISC的数量,导致更强的干细胞竞争。因此,突变的干细胞遇到更多的野生型竞争者,这降低了这些突变的干细胞保留在肠上皮细胞中的机会^[29],也就降低了肠道疾病可能发生的风险。孙思邈的“淡食”观对于抑制“脂毒”的发生具有防患于未然的意义,同时也是发生“膏粱之疾”后应当遵循的饮食观念。蔬食淡味,有通腑之功,可帮助维持ISC肠道组织稳态,保护肠道卫外屏障,减少肠道疾病发生的可能性。

3.2 治法治则

3.2.1 调节肠道微生态,改善ISC代谢环境 脂毒内蕴-肠道微生态失衡使得ISC代谢环境发生改变,是肠道疾病发生的原因之一,故当重新恢复被脂毒所影响的肠道微生态,从而改善ISC所接触的代谢环境。脂毒影响下脾生理功能失常是导致肠道菌群紊

乱的重要原因,一则脾主运化,脾气散精将精微物质运输到五脏六腑及四肢百骸,若脾失健运则肠道菌群失于濡养,则会影响其消化及代谢的功能^[30];二则脾胃功能健旺才能发挥“脾为之卫”的功能,否则菌群防御能力减弱,使得肠道粘膜免疫屏障受损^[31]。相关研究表明健脾益气、升清降浊的中药则可以调节肠道菌群:太子参水煎液可以显著提高普雷沃氏菌科、毛螺菌科等有益菌的相对丰度,显著降低消化链球菌科等有害菌的相对丰度,通过影响肠道菌群组成,进而对脾虚型大鼠发挥一定的治疗作用^[32]。神曲水煎剂治疗后的脾虚小鼠,其肠杆菌、肠球菌等肠道菌群数量逐渐恢复正常,损伤肠组织恢复优于自然恢复组^[33]。四君子汤及其单味药水煎液可以改善脾虚型大鼠粪便中的短链脂肪酸(SC-FAs)水平,提升肠道菌群多样性和相似性系数,而其中认为白术在四君子汤中对肠道菌群的调节作用贡献最大^[34]。二术止泻汤能明显促进肠道有益菌(双歧杆菌、乳酸杆菌等)的生成,抑制致病菌(肠球菌、类杆菌等)的繁殖和转移,从而调整肠道菌群^[35]。肠道菌群失衡与脾失健运之间互为因果,通过健脾以调节肠道菌群可改善ISC代谢环境,恢复被脂毒所破坏的肠道微生态。

3.2.2 改善胆汁酸代谢,维持ISC内质网稳态 脂毒可通过升高胆汁酸水平诱导ISC内质网应激参与ISC功能损害,故可通过改善胆汁酸代谢过程以助维持ISC内质网稳态。胆汁酸代谢异常与肝郁病机关系密切,脂毒壅塞可影响肝之疏泄功能,若肝木郁滞,疏泄失职,则胆腑气机不畅,胆气郁遏,胆汁难以正常分泌入肠^[36]。研究发现疏肝类中药及其复方可改善胆汁酸代谢过程:黄连-吴茱萸药对可以增加粪便胆汁酸中初级胆汁酸和结合胆汁酸的含量,推测其可能通过影响法尼类X受体/激素成纤维细胞生长因子15/成纤维细胞生长因子受体4(FXR/FGF15/FGFR4)通路以促进胆汁酸的合成与排泄达到降脂的目的,连萸二者相配伍可拮抗胆汁酸,促进肠道上损伤的疗愈^[37]。胡静怡^[38]实验发现清肠化湿方(方含白头翁、白芷、黄芩、地榆、生黄芪、白芍),具有清肠化湿、敛疮生肌、健脾调肝之效,通过调节肠道菌群结构和FXR/FGF15信号通路改善IBD小鼠胆汁酸代谢,可明显促进小鼠肠隐窝ISC增殖、抑制上皮细胞凋亡;维持杯状细胞数量和功能,促进黏蛋白分泌及潘氏细胞分泌抗菌肽等从而修复肠道屏障、调节肠道免疫。故恢复肝之疏泄可畅达胆腑气机,改善胆汁酸代谢,继则可维持ISC内质网稳态、恢复ISC功能,促进肠道粘膜屏障修复。

3.2.3 祛痰逐瘀,降低ISC致瘤性 脂毒阻碍气血运行,日久则生痰瘀,痰瘀相互胶着留滞肠腑,增强了ISC的干性和致瘤性。故当祛痰逐瘀以利气血顺遂,以免癌毒内结增强ISC干性及致瘤性。研究表明除祛痰逐瘀类中药改善脂质代谢,修复肠道屏障:

双参芍连颗粒可通过促进肠道菌群平衡状态、调控胆汁酸代谢途径发挥调节痰瘀互结证及相关指标发挥改善脂质代谢的作用^[39]；痰瘀同治方药可以有效抑制人结直肠腺癌细胞（Caco-2）对胆汁酸的吸收，可能主要是通过调节 occludin 和闭锁小带蛋白~2（ZO2）的表达以及抑制细胞内氧化应激水平和凋亡抗胆汁酸所引起的肠道屏障功能失调，可有效减少胆汁酸刺激所导致的 Caco-2 细胞活性氧（ROS）的生成及凋亡^[40]。另有实验证明痰瘀同治方药可作用于肠肝循环相关的基因表达水平等，还可调节胆汁酸重要的调控基 FXR 水平，调节胆汁酸肠肝循环并显著提高肠道粘蛋白 1（Muc1）、密蛋白 1（Cldn1）等基因表达水平同时显著减低肠道白介素-10 受体 β （IL-10R β ）的表达以改善肠道粘膜的屏障功能，进而发挥其降脂作用^[41]。祛痰逐瘀之法可涤“腑中之痰浊”，使得气机畅达，津液通调，气血顺遂，癌毒则难得成型以增强 ISC 致瘤性。

4 小 结

过食“膏粱之味”可产生脂毒，HFD 发病相关的肠道疾病因脂毒而为患当归属于“膏粱之疾”。ISC 本为产生肠道上皮细胞的后备，对于维持肠道稳态有着重要作用，而脂毒对 ISC 的影响在肠道疾病的发病中扮演了重要角色：一则脂毒内蕴，肠道微生态失衡，改变了 ISC 代谢环境；二则升高胆汁酸水平诱导 ISC 内质网应激，损伤肠络；三则生痰成瘀，增强了 ISC 干性、致瘤性。故以“脂毒”说与 ISC 视角下可为肠道疾病提供新的防治思路：首当防先于治，遵循“淡食”观念；其次治疗上一则健脾以调节肠道微生态，改善 ISC 代谢环境；二当恢复肝之疏泄改善胆汁酸代谢，维持 ISC 内质网稳态；三应祛痰逐瘀，降低 ISC 致瘤性。从“脂毒”说与 ISC 视角论治肠道疾病，为其诊疗提供了新的思路和方法，但还有待临床进一步研究验证。

参考文献

- [1] Kurashima Y, Goto Y, Kiyono H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation [J]. *European journal of immunology*, 2013, 43 (12): 3108-3115.
- [2] Takeda N, Jain R, LeBoeuf MR, *et al.* Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches [J]. *Science*, 2011, 334 (6061): 1420-1424.
- [3] Alonso S, YilmazÖH. Nutritional Regulation of Intestinal Stem Cells [J]. *Annu Rev Nutr*, 2018, 38 (1): 273-301.
- [4] 王瑞昕, 刘玥芸. 基于李东垣“脾胃盛衰论”探讨饮食不节所致脾胃不调的病机与调摄 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34 (07): 2939-2941.
- [5] 张丽菊, 张易从, 刘绍能. 李东垣《脾胃论·脾胃虚实传变论》刍议 [J]. *江苏中医药*, 2022, 54 (03): 66-68.
- [6] 白建英, 康立英, 张秀芬, 等. 探讨《脾胃论》中李东垣的“脾胃观” [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33 (04): 1478-1480.
- [7] Mc Garry J D. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51 (1): 7-18.
- [8] 依秋霞, 生生, 李敬林, 等. 从脂毒及毒损肾络探讨糖尿病肾病病理机制 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16 (03): 58-59.
- [9] 王红霞, 王威, 冀建斌, 等. 从“浊毒-微生态”理论探讨溃疡性结肠炎的病机及治疗 [J]. *天津中医药*, 2022, 39 (06): 734-737.
- [10] 郑雪冰, 代春燕, 孔欣, 等. 韩捷从浊毒论治溃疡性结肠炎及肠外表现经验 [J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49 (07): 45-47.
- [11] Schulz MD, Atay C, Heringer J, *et al.* High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity [J]. *Nature*, 2014, 514 (7523): 508-512.
- [12] Bleau C, Karelis AD, St-Pierre DH, *et al.* Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31 (6): 545-561.
- [13] Münch NS, Fang HY, Ingermann J, *et al.* High-Fat Diet Accelerates Carcinogenesis in a Mouse Model of Barrett's Esophagus via Interleukin 8 and Alterations to the Gut Microbiome [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (2): 492-506+2.
- [14] Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, *et al.* Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor [J]. *Science*, 2013, 339 (6116): 211-214.
- [15] von Frieling J, Faisal MN, Sporn F, *et al.* A high-fat diet induces a microbiota-dependent increase in stem cell activity in the Drosophila intestine [J]. *PLoS Genet*, 2020, 16 (5): e1008789.
- [16] 王佳林. 朱西杰运用浊毒—微生态理论治疗溃疡性结肠炎的思路及方法 [J]. *河北中医*, 2018, 40 (11): 1605-1608.
- [17] 周慧, 罗声政, 钱月琴, 等. 高脂饮食诱导高胆汁酸通过下调干细胞功能损伤肠黏膜 [J]. *胃肠病学*, 2016, 21 (10): 610-614.
- [18] Huang D, Xiong M, Xu X, *et al.* Bile acids elevated by high-fat feeding induce endoplasmic reticulum stress in intestinal stem cells and contribute to mucosal barrier damage [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529 (2): 289-295.
- [19] Kaser A, Blumberg RS. Endoplasmic reticulum stress in the intestinal epithelium and inflammatory bowel disease [J]. *Semin Immunol*, 2009, 21 (3): 156-163.
- [20] 王红霞, 王威, 冀建斌, 等. 从“浊毒-微生态”理论探讨溃疡性结肠炎的病机及治疗 [J]. *天津中医药*, 2022, 39 (06): 734-737.
- [21] 张鸽, 于永铎, 陈萌. “以痢论治”在溃疡性结肠炎中的临床应用概况 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25 (2): 153-157.
- [22] 顾佳麟, 唐琳, 张金枝, 等. 霍介格从痰瘀论治结肠癌经验 [J]. *江西中医药*, 2021, 52 (09): 26-28.
- [23] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 基于肠道菌群的结肠癌防治及与癌毒病机理论的关系 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34 (12): 5796-5800.
- [24] Beyaz S, Mana MD, Roper J, *et al.* High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors [J]. *Nature*, 2016; 531 (7592): 53-58.
- [25] Xie Y, Ding F, Di W, *et al.* Impact of a highfat diet on intestinal stem cells and epithelial barrier function in middleaged female mice [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21 (3): 1133-1144.

● 实验研究 ●

三宝护童羹对变应性鼻炎幼鼠 Th17/Treg 细胞免疫失衡的影响*

冯乔芳¹, 陈利², 阳成琳¹, 冉志玲^{3,△}

(1. 西南医科大学中西医结合学院, 四川 泸州 646000; 2. 长宁县中医医院, 四川 长宁 644300;
3. 西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000)

摘要: 目的: 研究三宝护童羹对变应性鼻炎幼鼠 Th17/Treg 细胞免疫失衡的影响。方法: 将 32 只 SD 雌性大鼠随机分为空白组、模型组、三宝护童羹组、地氯雷他定组, 每组 8 只。除空白组外, 其他组均以烟熏+大黄苦寒泻下法建立肺脾气虚证幼鼠模型, 并运用腹腔注射卵清蛋白 (OVA) 和氢氧化铝 Al (OH) 3 法进行基础致敏, 再用 OVA 滴鼻法局部致敏, 建立变应性鼻炎幼鼠模型。造模成功后, 空白组、模型组、三宝护童羹组、地氯雷他定组分别予以生理盐水、生理盐水、三宝护童羹中药汤剂、地氯雷他定干混悬剂灌胃 14 天。观察幼鼠基础行为学改变, 进行鼻部症状评分, HE 染色观察鼻黏膜组织病理变化, 采用 ELISA 法检测血清中白介素-17 (IL-17)、转化生长因子 β (TGF- β) 水平, Western blot 法检测脾脏中 ROR γ t 蛋白表达水平。结果: 与空白组比较, 模型组鼻黏膜上皮结构破坏, 纤毛杂乱, 上皮水肿, 杯状细胞及嗜酸性粒细胞浸润; 与模型组相比较, 三宝护童羹组和地氯雷他定组给药后鼻部症状评分减少 ($P<0.05$), 鼻黏膜组织上皮纤毛较为整齐, 上皮水肿减轻, 杯状细胞及嗜酸性粒细胞浸润减少; 与模型组相比较, 三宝护童羹组和地氯雷他定组 IL-17 水平、脾脏 ROR γ t 蛋白表达量降低 ($P<0.05$), TGF- β 水平升高 ($P<0.05$)。结论: 三宝护童羹可改善变应性鼻炎肺脾气虚证幼鼠鼻部症状, 减少炎性细胞浸润, 其机制可能与调节 Th17/Treg 细胞免疫失衡和相关蛋白表达有关。

关键词: 三宝护童羹; 变应性鼻炎; Th17/Treg 细胞; 肺脾气虚证

* 基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (编号: 2023MS464)。第一作者: 冯乔芳, 硕士研究生在读, 研究方向: 中西医结合治疗儿科呼吸、消化系统疾病, E-mail: 1440124995@qq.com。△ 通讯作者: 冉志玲, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合治疗儿科呼吸、消化系统疾病, E-mail: rzl2282410@163.com。

- [26] 钱文文, 辛宝, 马诚, 等. 孙思邈“淡食”养生观与老年传统食养 [J]. 西部中医药, 2021, 34 (07): 80-81.
- [27] 牛文民, 刘智斌, 郭靖辉, 等. 孙思邈饮食养生之概观 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21 (03): 28-30.
- [28] Akagi K, Wilson KA, Katewa SD, *et al.* Dietary restriction improves intestinal cellular fitness to enhance gut barrier function and lifespan in *D. melanogaster* [J]. PLoS Genet, 2018, 14 (11): e1007777.
- [29] Bruens L, Ellenbroek SIJ, Suijkerbuijk SJE, *et al.* Calorie Restriction Increases the Number of Competing Stem Cells and Decreases Mutation Retention in the Intestine [J]. Cell Rep, 2020, 32 (3): 107937.
- [30] 王晶, 王晓晖, 马欢欢, 等. 基于肠道菌群探讨从脾论治 2 型糖尿病并骨质疏松症 [J]. 中医药临床杂志, 2022, 34 (09): 1592-1595.
- [31] 张洪源, 任广振, 黄建政, 等. 健脾类中药多糖对脾虚相关病症肠道菌群影响研究现状 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29 (02): 147-151.
- [32] 朱妍锦, 肖庆, 黄雅婷, 等. 太子参水煎液对脾虚型大鼠肠道菌群的影响 [J]. 人参研究, 2022, 34 (01): 20-24.
- [33] 胡静, 杨旭东, 夏清平, 等. 中药“神曲”对脾虚小鼠肠道菌群的调整及肠保护作用研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2004 (04): 19-20+22.
- [34] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (11): 8-15.
- [35] 张卫平, 冯晟楠. 二术止泻汤对脾虚泄泻小鼠肠道菌群数量的影响 [J]. 中医学报, 2015, 30 (11): 1639-1641.
- [36] 严海艺. 基于肠道菌群-胆汁酸交互探索四逆泻心合方干预 MAFLD 的作用机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [37] 徐路. 基于 FXR/FGF15/FGFR4 通路研究黄连吴茱萸配伍调控胆汁酸代谢发挥降脂效应的作用机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [38] 胡静怡. 基于胆汁酸菌群宿主共代谢研究清肠化湿方治疗溃疡性结肠炎作用机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [39] 谭展飞. 痰瘀互结证的肠道菌群临床特征及复方 SSXL 对粪菌移植小鼠的干预作用 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [40] 苏继源. 痰瘀同治方药抑制人结肠腺癌 Caco-2 细胞胆汁酸吸收的机制研究 [D]. 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [41] 李奇恒. 痰瘀同治方药调节胆汁酸肠肝循环的机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2017.

(收稿日期 2023-10-24)