

• 论著—实验研究 •

清肠温中方对溃疡性结肠炎小鼠 AhR/IL-22
信号通路的影响王木源¹ 李军祥¹ 毛堂友² 袁亚利¹ 孙中美³ 史瑞¹ 王志斌¹ 石磊¹
张文基¹ 王佳丽¹ 陈晓伟¹

【摘要】 目的:研究清肠温中方对葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的溃疡性结肠炎(UC)小鼠 AhR/IL-22 信号通路的影响。**方法:**将 28 只 SPF 级健康雌性 C57BL/6 小鼠随机分为空白组、模型组、清肠温中方低剂量组、清肠温中方中剂量组、清肠温中方高剂量组、美沙拉秦组。空白组小鼠全程自由进食饮水,模型组和清肠温中方低、中、高各剂量组及美沙拉秦组均采用自由饮用 2.5%(w/v)DSS 溶液 7 d 复制 UC 模型,第 8 天开始模型组给予去离子水灌胃,清肠温中方各剂量组给予相应浓度的中药干预 1 周,美沙拉秦组给予美沙拉秦水溶液干预 1 周。期间每日观察小鼠一般情况,测量体重、检测便潜血、记录粪便性状,计算疾病活动指数(DAI)。干预结束后留取结肠组织,Western Blot 检测 AhR、IL-22 蛋白水平,RT-qPCR 测定 AhR、IL-22mRNA 的相对表达量。**结果:**与空白组比较,UC 小鼠呈现明显的肠道炎症,表现出不同程度的便血、腹泻、体重下降等,清肠温中方中剂量组和美沙拉秦组小鼠体重较模型组明显升高($P<0.05$);清肠温中方中剂量组小鼠较模型组 DAI 下降明显($P<0.05$)。清肠温中方组 AhR、IL-22 蛋白表达量较模型组升高明显($P<0.05$);清肠温中方组 AhR、IL-22mRNA 表达量较模型组显著升高($P<0.01$)。**结论:**清肠温中方可能通过激活 UC 小鼠中 AhR/IL-22 信号通路,达到治疗 UC 的目的。

【关键词】 溃疡性结肠炎;清肠温中方;AhR/IL-22 信号通路;肠黏膜修复

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.10.11

【中图分类号】 R574.62 **【文献标志码】** A

The effect of Qingchang Wenzhong Decoction on the AhR/IL-22 signaling
pathway in mice with ulcerative colitisWANG Muyuan¹ LI Junxiang¹ MAO Tangyou² YUAN Yali¹ SUN Zhongmei³ SHI Rui¹
WANG Zhibin¹ SHI Lei¹ ZHANG Wenji¹ WANG Jiali¹ CHEN Xiaowei¹

(¹Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100078, China; ²Center for Experimental Medicine, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; ³Department of Gastroenterology, Tianjin Nankai Hospital)

Corresponding author: CHEN Xiaowei, E-mail: dfyxxhk@163.com

Abstract Objective: To study the effect of Qingchang Wenzhong Decoction(QCWZD) on dextran sodium sulfate(DSS)-induced AhR/IL-22 signaling pathway in mice with ulcerative colitis(UC). **Methods:** Twenty-eight healthy female C57BL/6 mice were randomly divided into control group, DSS group, QCWZD low-dose group, QCWZD medium-dose group, QCWZD high-dose group, Mesalazine group. Mice in control group were fed and watered freely throughout the whole process. DSS group, doses group of QCWZD and Mesalazine group were used to replicate the UC model by freely drinking 2.5%(w/v) DSS solution for 7 days. On day 8, the model group was given deionized water for gavage, and each dose of the QCWZD was given the corresponding concentration of Chinese medicine for 1 week in DSS group, and the Mesalazine solution for 1 week in the Mesalazine group. During this period, the mice were observed daily for general condition, weight measurement, detection of fecal occult blood, recording of fecal properties, and calculation of disease activity index(DAI). At the end of the intervention, colonic tissues were collected and the levels of AhR and IL-22 protein were measured, and the levels of

*基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No:首发 2022-4-4205);国家自然科学基金青年基金(No:81903990);中华中医药学会(2022—2024 年度)青年人才托举工程项目(No:CACM-2022-QNRC2-A02)

¹北京中医药大学东方医院脾胃肝胆科(北京,100078)

²北京中医药大学东方医院实验医学中心

³天津市南开医院消化内科

通信作者:陈晓伟,E-mail:dfyxxhk@163.com

引用本文:王木源,李军祥,毛堂友,等.清肠温中方对溃疡性结肠炎小鼠 AhR/IL-22 信号通路的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(10):788-792,797. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.10.11.

AhR/IL-22mRNA were determined. **Results:** Compared with control group, UC mice showed obvious intestinal inflammation, exhibiting different degrees of blood in stool, diarrhea and weight loss, etc. The body weight of mice in QCWZD medium-dose group and Mesalazine group was significantly higher than that in DSS group ($P < 0.05$); the DAI of mice in the medium-dose group of QCWZD decreased significantly compared with that in DSS group ($P < 0.05$). The expressions of AhR and IL-22 protein in QCWZD group were significantly higher than those in DSS group ($P < 0.05$); the expressions of AhR/IL-22mRNA in QCWZD group were significantly higher than those in DSS group ($P < 0.01$). **Conclusion:** QCWZD maybe used to treat UC by activating the AhR/IL-22 signaling pathway in UC mice.

Key words ulcerative colitis; Qingchang Wenzhong Decoction; AhR/IL-22 signaling pathway; intestinal mucosa repair.

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种以结肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特点的慢性非特异性肠道炎症性疾病,其病变主要限于结肠黏膜和黏膜下层,其病程长,临床症状以持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便、腹痛等表现为主,严重影响患者的生存质量^[1-2]。目前 UC 治疗主要以 5-氨基水杨酸、皮质类固醇激素、免疫抑制剂和生物制剂等为主,但这些药物存在药物不耐受、不良反应明显、疗程长、复发率较高等问题^[3-5]。芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 是一种细胞质转录因子,可对异源或内源性配体产生反应,参与调节免疫反应、维持肠道屏障稳态和微生物共生等多种活动^[6]。白介素-22 (interleukin-22, IL-22) 的表达对于肠上皮的修复至关重要,可使肠道上皮再生、重构,主要由 3 型先天淋巴细胞 (group 3 innate lymphoid cells, ILC3s) 产生,而 ILC3s 主要受 AhR 调节^[7]。因此 AhR/IL-22 信号通路的激活可能是 UC 发生发展的一个重要环节。

中医药的疗效优势在于可缓解 UC 的临床症状、促进黏膜愈合等方面^[8]。清肠温中方是李军祥教授总结其多年经验所创立的临床验方。我们前期研究发现,清肠温中方可有效减轻 UC 患者的临床症状、修复患者肠黏膜损伤^[9-10],改善小鼠肠黏膜损伤^[11],但具体机制尚未阐明。因此,本研究以 AhR/IL-22 信号通路为切入点,构建小鼠结肠炎模型,进一步探讨清肠温中方治疗 UC 小鼠相关的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

6~8 周的 SPF 级健康雌性 C57BL/6 小鼠 28 只,购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司,许可证号:SCXK (京) 2019-0010。12 h 光照/12 h 黑夜循环,温度 (25±2)℃,湿度 (50±10)%,自由摄食饮水,饲养于北京中医药大学东方医院 SPF 级动物房。

1.2 实验用药

清肠温中方配方颗粒由黄连 6 g、炮姜 10 g、青黛 3 g、苦参 9 g、三七 6 g、木香 6 g、地榆炭 15 g、炙甘草 6 g 组成,购自北京中医药大学东方医院配方颗粒药房;美沙拉秦缓释颗粒购自北京中医药大学

东方医院外购药房。

1.3 试剂及仪器

葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium salt, DSS), 平均分子量 36 000~50 000 (购自 MP Bio-medicals 公司,货号 9011-18-1); 便潜血试纸 (珠海贝索生物技术有限公司); 苏木精染液、伊红染液、苏木精分化液、苏木精返蓝液 (武汉赛维尔生物科技有限公司); AhR 抗体、IL-22 抗体 (购自 Omnimabs, 货号 OM270037、OM281925); AhR、IL-22 mRNA 引物 (购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司); DP74 显微镜 (Olympus)、Power Pac 基础电泳仪、Trans-blot 转膜仪 (Bio-Rad)、G: BOX XX9 高性能荧光、化学发光成像系统 (Gene Company Limited)。

1.4 造模及给药方法

将 28 只 SPF 级 C56BL/6 雌性小鼠适应性饲养 7 d,按体重随机分为空白组 5 只、模型组 5 只、清肠温中方低剂量组 (0.36 g/kg) 4 只、清肠温中方中剂量组 (1.8 g/kg) 5 只、清肠温中方高剂量组 (9 g/kg) 4 只、美沙拉秦组 (0.61 g/kg) 5 只。空白组小鼠全程自由进食饮水,模型组、清肠温中方低、中、高剂量组及美沙拉秦组均采用自由饮用 2.5% (w/v) DSS 溶液 7 d 复制 UC 模型^[12],第 8 天开始模型组给予去离子水灌胃,清肠温中方各剂量组给予相应浓度的中药、美沙拉秦组给予美沙拉秦水溶液干预 1 周,体积 0.1 mL/10 g,连续 7 d。期间每日观察小鼠一般情况、症状,测量体重、检测便潜血、记录粪便性状,计算疾病活动指数 (DAI)。

1.5 DAI 评价

DAI = (体重下降指数 + 粪便性状 + 粪便潜血) / 3,具体评价标准见表 1。

1.6 苏木精和伊红染色

将小鼠结肠组织固定在 10% 中性缓冲福尔马林中,固定后取出石蜡包埋,以 5 μm 厚度切片,脱蜡后使用苏木精-伊红染色,脱水封固后观察小鼠结肠组织病理形态。

1.7 Western Blot 测定小鼠结肠组织 AhR、IL-22 蛋白水平

取出一 80℃ 保存的小鼠结肠组织 50 mg,加入

RIPA 缓冲液与蛋白磷酸酶抑制剂、蛋白酶抑制剂混合液混合,充分匀浆,用 BCA 蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度并计算出上样量;取蛋白样品在 120 V,300 mA,80 min 条件下进行电泳;以 110 V,恒流 400 mA,25 min 转膜;转膜后用快速封闭液封闭 30 min。加入一抗,4℃ 孵育过夜;次日用 TBST 10 min 洗膜 3 次,常温二抗孵育 1 h,再用 TBST 10 min 洗膜 3 次;ECL 显影后使用成像系统扫描,以甘油三磷酸酯脱氢酶(GAPDH)作为内参。用 Image J 软件分析蛋白相对表达量。

1.8 RT-qPCR 测定小鼠结肠组织 *AhR*、*IL*-22 mRNA 表达的水平

按照试剂盒说明书步骤使用 Trizol 试剂(Invitrogen)从结肠中提取总 RNA。然后使用 RT-

PCR Kit II (Cat# RR086A, Takara)在 7 300 Real Time PCR 仪(Applied Biosystems)进行扩增反应,在 42℃ 5 min、95℃ 10 s 的条件下反转录,然后在 95℃ 5 s、60℃ 31 s 循环 40 次进行扩增,然后在 95℃ 15 s、60℃ 1 s、95℃ 15 s 的条件下进行熔解曲线分析。通过 GAPDH 对基因的相对表达归一化,根据公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算目的基因表达水平。引物序列见表 2。

1.9 统计学方法

采用 GraphPad prism 9 软件进行数据统计及绘图。计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示。组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 DAI 的评分标准^[13]

评分项目	0	1	2	3	4
体重下降指数	无下降	>1%~5%	>5%~10%	>10%~15%	>15%
粪便性状	正常	/	松散	/	稀便
粪便潜血	无	/	阳性	/	肉眼血便

表 2 本实验所用引物

基因	上游(5'-3')	下游(5'-3')
<i>GAPDH</i>	CTTCCAGCCTTCCTTCCTTGG	AATGCCTGGGTACATGGTGG
<i>AhR</i>	GAGCACAAATCAGAGACTGG	TGGAGGAAGCATAGAAGACC
<i>IL</i> -22	TCCGAGGAGTCAGTGCTAAA	AGAACGTCTTCCAGGGTGAA

2 结果

2.1 各组小鼠一般情况及行为表现

经观察各组小鼠均良好耐受造模及药物干预。空白组小鼠无异常情况,毛发柔顺、光泽,精力充沛,善食好动。相较空白组,经 DSS 诱导的其他各组 UC 小鼠均表现出精神不振、行动迟缓、食欲不佳、毛发暗淡、拱背聚群等现象,并伴有明显的肠道症状,呈不同程度的便血、腹泻、体重下降。其中在给予美沙拉秦和清肠温中方各剂量药物干预后,相较模型组小鼠,经 DSS 诱导的其他各组小鼠可见其精神状态、行动表现、毛发暗淡程度、肠道等症状明显减轻。

2.2 清肠温中方对 UC 小鼠体重的影响

与空白组比较,模型组小鼠体重明显下降($P < 0.01$);相较于模型组,清肠温中方低剂量组和高剂量组小鼠的体重差异无统计学意义,但可见升高的趋势,清肠温中方中剂量组和美沙拉秦组小鼠的体重均明显升高($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 清肠温中方对各组小鼠 DAI 评分的影响

与空白组比较,模型组小鼠 DAI 升高明显($P < 0.05$);与模型组比较,清肠温中方低剂量组、高剂量组和美沙拉秦组小鼠 DAI 差异无统计学意

义,但可见下降的趋势,清肠温中方中剂量组小鼠 DAI 下降明显($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 清肠温中方对各组小鼠体重的影响 $\%, \bar{X} \pm S$

组别	例数	体重变化
空白组	5	106.527±1.539
模型组	5	98.215±2.959 ¹⁾
清肠温中方低剂量组	4	100.599±1.598
清肠温中方中剂量组	5	103.066±2.595 ²⁾
清肠温中方高剂量组	4	101.874±2.208
美沙拉秦组	5	103.139±2.313 ²⁾

与空白组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

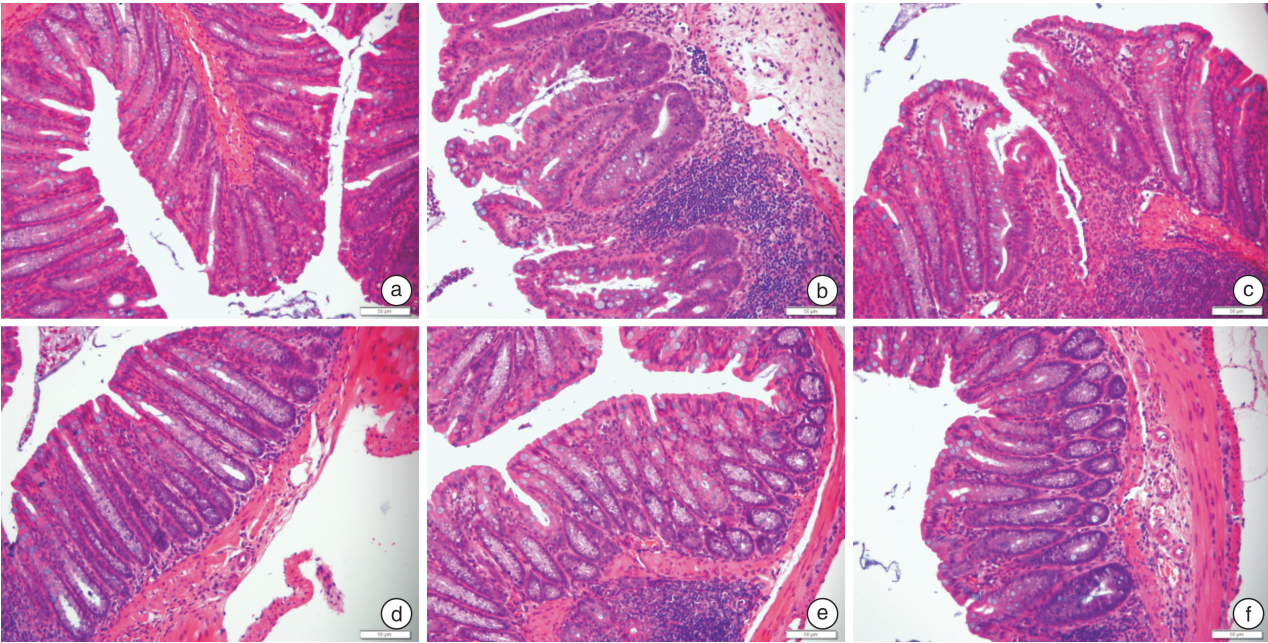
表 4 清肠温中方对各组小鼠 DAI 评分的影响

组别	例数	DAI 评分
空白组	5	0.000±0.000
模型组	5	0.800±0.691 ¹⁾
清肠温中方低剂量组	4	0.333±0.385
清肠温中方中剂量组	5	0.000±0.000 ²⁾
清肠温中方高剂量组	4	0.167±0.333
美沙拉秦组	5	0.133±0.298

与空白组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 清肠温中方对小鼠结肠组织病理形态的影响
经苏木精-伊红染色,可见空白组小鼠结肠组织结构完整,纹理整齐、清晰,结肠黏膜未见明显破坏;与空白组比较,模型组小鼠结肠组织可见黏膜

糜烂,黏膜下隐窝结构改变、大量炎性细胞浸润;与模型组比较,清肠温中方各剂量组和美沙拉秦组小鼠结肠组织隐窝结构恢复、炎性细胞浸润减少。见图 1。



a:空白组;b:模型组;c:清肠温中方低剂量组;d:清肠温中方中剂量组;e:清肠温中方高剂量组;f:美沙拉秦组。
图 1 各组小鼠结肠组织的病理形态(苏木精-伊红染色×200)

2.5 清肠温中方对小鼠结肠组织 AhR、IL-22 蛋白表达的影响

通过上述结果发现,清肠温中方中剂量组的小鼠在一般状况、体重及 DAI 方面,较其他干预组的改善更为明显,因此本实验选用中剂量为清肠温中方的优效剂量,以进一步探讨其作用机制。结果显示:与空白组比较,模型组小鼠结肠组织中 AhR、IL-22 蛋白表达下降($P<0.01$, $P<0.05$);与模型组比较,清肠温中方组 AhR、IL-22 蛋白表达量升高($P<0.05$)。见表 5、图 2。

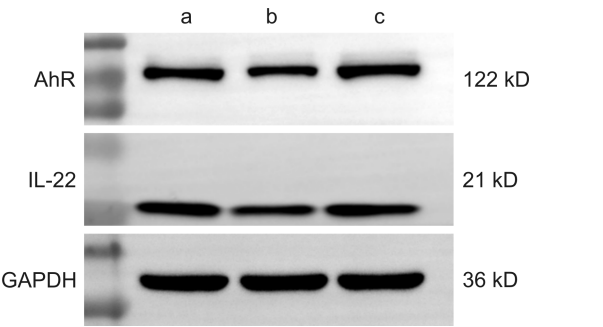
表 5 清肠温中方对小鼠结肠组织 AhR、IL-22 蛋白表达的影响			
		$\bar{X} \pm S$	
组别	例数	AhR	IL-22
空白组	5	0.737 ± 0.031	0.713 ± 0.050
模型组	5	$0.453 \pm 0.067^{1)}$	$0.433 \pm 0.101^{2)}$
清肠温中方组	5	$0.737 \pm 0.040^{3)}$	$0.683 \pm 0.110^{4)}$

与空白组比较,¹⁾ $P<0.01$,²⁾ $P<0.05$;与模型组比较,³⁾ $P<0.01$,⁴⁾ $P<0.05$ 。

2.6 清肠温中方对小鼠结肠组织 AhR、IL-22 mRNA 表达的调控作用

模型组小鼠结肠组织的 AhR、IL-22 mRNA 表达较空白组无明显差异;清肠温中方组 AhR、

IL-22 mRNA 表达量较模型组显著升高($P<0.01$)。见表 6。



a:空白组;b:模型组;c:清肠温中方组。

图 2 清肠温中方对小鼠结肠组织 AhR、IL-22 蛋白表达的影响

表 6 清肠温中方对小鼠结肠组织 AhR、IL-22 mRNA 的影响			
		$\bar{X} \pm S$	
组别	例数	AhR mRNA	IL-22 mRNA
空白组	5	1.006 ± 0.106	1.026 ± 0.251
模型组	5	1.375 ± 0.076	1.000 ± 0.106
清肠温中方组	5	$2.348 \pm 0.369^{1)}$	$1.552 \pm 0.174^{1)}$

与模型组比较,¹⁾ $P<0.01$ 。

3 讨论

UC 病程长,且具有高复发率的特点,是目前的治疗难点之一,其病因和发病机制尚未完全明确。越来越多的研究表明,UC 的发生发展及反复发作,与肠道黏膜屏障的完整性及其功能、免疫密切相关^[14]。

AhR 是一种细胞质转录因子,在上皮屏障中高度表达^[15]。其信号传导被认为是肠道屏障免疫反应的关键组成部分,该信号传导可促使肠黏膜上皮的修复、保证肠黏膜屏障的完整性以及激活肠道部分免疫细胞类型,对肠道稳态至关重要^[16]。有研究发现 AhR 在肠上皮细胞和肠道相关屏障中的免疫细胞 ILC3s 中高度表达,在炎性肠组织的 ILC3s 中表达量减少^[17],而 ILC3s 是肠道组织中 IL-22 的主要来源。IL-22 可以通过促进肠道细胞紧密连接进而加强肠道屏障^[18],还可增加抗菌肽和黏蛋白的表达以加强黏膜防御,并可以加强肠道上皮再生及增殖^[19]。另有研究表明,ILC3s 与 IL-22 之间的相互作用在调节肠道屏障功能和结构中起到重要的作用^[20],而 ILC3s 主要受 AhR 调节。还有研究认为 AhR 的缺乏与 IL-22 水平降低有关^[21],它们互相影响。我们考虑这可能与 UC 肠道屏障受损而导致的肠道易感性有关。因此调控 AhR/IL-22 信号通路,促进肠上皮再生、重构,是恢复 UC 肠道屏障、治疗 UC 的重要环节。

清肠温中方是李军祥教授结合多年治疗 UC 的临床经验所总结创制的有效验方,由黄连、炮姜、青黛、苦参、三七、木香、地榆炭、炙甘草组成。方中以黄连、炮姜为君药以清热燥湿、温脾止泻,以三七、苦参、青黛为臣药以增清热燥湿之功、并兼化瘀止血之效,以木香、地榆炭为佐药以行气导滞、凉血止血,以炙甘草为使药以补益脾气、调和诸药。本团队的前期研究显示清肠温中方治疗 UC 疗效显著^[9-10]、并可以调控肠黏膜免疫^[11],但其具体机制尚未完全明确。本次研究以 AhR/IL-22 信号通路为切入点,探讨清肠温中方治疗 UC 小鼠的相关作用机制。本研究发现,模型组小鼠体重明显下降、DAI 评分升高、病理微观结构破坏,清肠温中方可改善经 DSS 诱导的 UC 小鼠疾病表现、降低 DAI 评分、改善病理微观结果。进一步研究发现,UC 小鼠结肠组织中的 AhR 与 IL-22 的蛋白表达量受到抑制,经清肠温中方干预,AhR、IL-22 蛋白表达量均上升,提示清肠温中方能够激活 AhR、IL-22 的蛋白表达。随后我们检测了 *AhR*、*IL-22* mRNA,结果显示清肠温中方能够显著增加 *AhR*、*IL-22* mRNA 的表达,提示清肠温中方可激活 AhR/IL-22 信号通路,促进 AhR 活化、增加 IL-22 的表达,促使 UC 肠道屏障的修复,进而起到治疗 UC 的作用。

综上所述,本研究发现清肠温中方可通过激活 UC 小鼠中 AhR/IL-22 信号通路,从而对其肠上皮起到保护作用,进而达到治疗 UC 的目的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李军祥,陈詒. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):105-111,120.
- [2] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(6): 649-670.
- [3] Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(1): 2-17.
- [4] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2019, 68(Suppl 3): s1-s106.
- [5] Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2020, 11: 2040622319899297.
- [6] Renga G, Nunzi E, Pariano M, et al. Optimizing therapeutic outcomes of immune checkpoint blockade by a microbial tryptophan metabolite [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(3): e003725.
- [7] Li YY, Wang XJ, Su YL, et al. Baicalein ameliorates ulcerative colitis by improving intestinal epithelial barrier via AhR/IL-22 pathway in ILC3s [J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(6): 1495-1507.
- [8] Yan S, Wang P, Wei H, et al. Treatment of ulcerative colitis with Wu-Mei-Wan by inhibiting intestinal inflammatory response and repairing damaged intestinal mucosa[J]. Phytomedicine, 2022, 105: 154362.
- [9] 毛堂友,程佳伟,魏仕兵,等. 清肠温中方治疗溃疡性结肠炎 84 例[J]. 环球中医药, 2016, 9(4): 479-481.
- [10] 王志斌,陈晨,郭一,等. 清肠温中方治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1): 15-19.
- [11] Sun Z, Li J, Wang W, et al. Qingchang Wenzhong Decoction Accelerates Intestinal Mucosal Healing Through Modulation of Dysregulated Gut Microbiome, Intestinal Barrier and Immune Responses in Mice[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 738152.
- [12] 王木源,李军祥,卢心毓,等. 清肠温中方对溃疡性结肠炎小鼠组织驻留记忆 CD4⁺T 细胞的调控作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(8): 583-588.
- [13] Sun Z, Li J, Dai Y, et al. Indigo Naturalis Alleviates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Rats via Altering Gut Microbiota[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 731.

- by day of the menstrual cycle in healthy adult women taking oral contraceptives: a prospective observational study[J]. *BMC Womens Health*, 2020, 20(1): 136.
- [11] Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance-from biology to clinical implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(9): 613-629.
- [12] Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory Helicobacter pylori Infection: Expert Review[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1831-1841.
- [13] Schubert JP, Warner MS, Rayner CK, et al. Increasing Helicobacter pylori clarithromycin resistance in Australia over 20 years[J]. *Intern Med J*, 2022, 52(9): 1554-1560.
- [14] Bunchorntavakul C, Buranathawornsom A. Randomized clinical trial: 7-day vonoprazan-based versus 14-day omeprazole-based triple therapy for Helicobacter pylori[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(12): 3308-3313.
- [15] 冯亚卿, 陈志清, 杨霞. 益生菌辅助治疗对幽门螺杆菌相关性慢性胃炎患者炎症因子的影响[J]. *当代医学*, 2021, 27(11): 125-127.
- [16] He C, Peng C, Xu X, et al. Probiotics mitigate Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and premalignant lesions in INS-GAS mice with the modulation of gastrointestinal microbiota[J]. *Helicobacter*, 2022, 27(4): e12898.
- [17] Koga Y. Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(47): 6702-6715.
- [18] Alturaiki W, Alhamad A, Alturaiqy M, et al. Assessment of IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, and CCL 5 levels in newly diagnosed Saudi patients with rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2022, 25(9): 1013-1019.
- [19] Whiteside SA, Mohiuddin MM, Shlimon S, et al. In vitro framework to assess the anti-Helicobacter pylori potential of lactic acid bacteria secretions as alternatives to antibiotics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5650.
- [20] Zhang J, Guo J, Li D, et al. The efficacy and safety of Clostridium butyricum and Bacillus coagulans in Helicobacter pylori eradication treatment: An open-label, single-arm pilot study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(45): e22976.
- [21] Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023, 76(2): 232-247.
- [22] 彭卫斌, 叶东雯, 黄晓雯, 等. 联合益生菌根除幽门螺杆菌对胃蛋白酶原、胃泌素-17 的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(12): 1546-1550.
- [23] Isaeva G, Isaeva R. Probiotics in the treatment of Helicobacter pylori infection: reality and perspective[J]. *Minerva Gastroenterol (Torino)*, 2022, 68(3): 277-288.

(收稿日期: 2023-01-05)

(上接第 792 页)

- [14] Hou Q, Ye L, Liu H, et al. Lactobacillus accelerates ISCs regeneration to protect the integrity of intestinal mucosa through activation of STAT3 signaling pathway induced by LPLs secretion of IL-22 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(9): 1657-1670.
- [15] Esser C, Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology [J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67(2): 259-279.
- [16] Meynier M, Baudu E, Rolhion N, et al. AhR/IL-22 pathway as new target for the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome symptoms[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2022997.
- [17] Li J, Doty A, Glover SC. Aryl hydrocarbon receptor signaling involves in the human intestinal ILC3/ILC1 conversion in the inflamed terminal ileum of Crohn's disease patients[J]. *Inflamm Cell Signal*, 2016, 3(3): e1404.
- [18] Geng S, Cheng S, Li Y, et al. Faecal Microbiota Transplantation Reduces Susceptibility to Epithelial Injury and Modulates Tryptophan Metabolism of the Microbial Community in a Piglet Model[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(11): 1359-1374.
- [19] Lindemans CA, Calafiore M, Mertelsmann AM, et al. Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration[J]. *Nature*, 2015, 528(7583): 560-564.
- [20] Monteleone I, Rizzo A, Sarra M, et al. Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract [J]. *Gastroenterology*. 2011, 141(1): 237-248, 248. e1.
- [21] de Araújo EF, Loures FV, Preite NW, et al. AhR Ligands Modulate the Differentiation of Innate Lymphoid Cells and T Helper Cell Subsets That Control the Severity of a Pulmonary Fungal Infection[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 630938.

(收稿日期: 2023-07-05)