

萆铃胃痛颗粒在非甾体抗炎药所致的小肠 黏膜损伤中的保护作用*

韩涛涛^{1,2} 李可敏³ 靳蕊¹ 王静¹ 李景南¹

[摘要] 目的:研究萆铃胃痛颗粒在非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs)相关小鼠小肠损伤中的作用及对小肠真菌组成及结构的影响。方法:将 15 只 C57/BL6 雄性小鼠随机分为对照组、模型组及萆铃胃痛颗粒干预组,每组各 5 只,采用 10 mg/kg 吲哚美辛诱导小鼠小肠黏膜损伤。对照组和模型组小鼠均予 0.5% 羧甲基纤维素钠灌胃,萆铃胃痛颗粒干预组予灌胃萆铃胃痛颗粒,连续 3 d。第 3 天时,模型组和萆铃胃痛颗粒干预组采用吲哚美辛灌胃制备 NSAIDs 相关小鼠小肠损伤模型。取小鼠小肠组织,大体观察并进行苏木精-伊红染色,采用 Reuter 评分及 Chiu 氏 6 级评分方法进行小肠炎症损伤程度评分。采用 18S rDNA 测序技术检测各组小鼠小肠真菌组成及结构改变。结果:吲哚美辛诱导小鼠小肠黏膜明显损伤,Reuter 评分及组织学评分升高($P < 0.05$),肠道真菌 α 多样性和 β 多样性下降,而给予萆铃胃痛颗粒干预后小鼠黏膜损伤有所恢复,Reuter 评分及组织学评分下降,真菌 α 多样性和 β 多样性升高($P < 0.05$)。FunGuide 功能分析显示模型组中动物病原菌、未定义腐生真菌及木质腐生真菌等比例明显减少,而萆铃胃痛颗粒干预后上述功能菌属有所恢复。结论:萆铃胃痛颗粒能够缓解 NSAIDs 相关的小鼠小肠损伤,并影响肠道真菌组成及结构。

[关键词] 非甾体类抗炎药;小肠损伤;萆铃胃痛颗粒;肠道真菌

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.12.05

[中图分类号] R574.5;R914 [文献标志码] A

The protective effect of Biling Weitong Granules on NSAIDs-induced small intestine injury

HAN Taotao^{1,2} LI Kemin³ JIN Rui¹ WANG Jing¹ LI Jingnan¹

(¹Department of Gastroenterology, Key Laboratory of Gut Microbiota Translational Medicine Research, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China; ²Biomedical Engineering Facility of National Infrastructures for Translational Medicine, Peking Union Medical College Hospital; ³Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital)

Corresponding author: LI Jingnan, E-mail: lijn@pumch.cn

Abstract Objective: To explore the protective effect of Biling Weitong Granules (BLWTGs) on the nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related small intestine injury in mice and its regulatory effect on the composition of small intestine fungi. **Methods:** Fifteen C57/BL6 male mice were randomly divided into the control group, model group and BLWTGs-treated group (5 animals/group). 10 mg/kg indomethacin was used to induce intestinal mucosal injury in mice. The control and model groups were gavaged with 0.5% sodium carboxymethylcellulose, and the BLWTGs-treated group were gavaged with BLWTGs for 3 consecutive days. On the 3rd day, the model group and BLWTGs-treated groups were administrated with indomethacin to induce NSAIDs-related small intestinal injury in mice. The small intestinal tissues of mice observed grossly and stained with H&E, and the degree of small intestinal injury was scored using Reuter score and Chiu's 6-grade scoring method, respectively. 18S rDNA technology was performed to examine the composition of small intestine fungi in mice. **Results:** Mice in the model group showed small intestinal mucosal rupture, elevated gross index and histologic scores ($P < 0.05$), and the composition of intestine fungi showed decreased intestinal fungal α -diversity and β -diversity. Whereas BLWTGs significantly attenuated indomethacin-induced small intestine injury, with downregulated of gross index and histo-

*基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(No:2020-I2M-2-013);中国医学科学院临床与转化医学研究专项项目(No:2021-I2M-C&T-A-001)

¹中国医学科学院北京协和医院消化内科 中国医学科学院肠道微生态临床疾病转化研究重点实验室(北京,100730)

²中国医学科学院北京协和医院临床医学研究所细胞组织和生物医学工程平台

³中日友好医院消化科

通信作者:李景南,E-mail:lijn@pumch.cn

logic score($P < 0.05$). Additionally, the α -diversity and β -diversity of small intestine fungi were increased. Fun-
Guide analysis revealed that the proportions of animal pathogens, undefined saprophytic fungi and xylideous sapro-
phytic fungi in the model group were significantly reduced, while the above-mentioned functional bacteria were re-
stored after the intervention of Biling Weitong Granules. **Conclusion:** Biling Weitong Granules alleviated NSAIDs-
related small intestinal injury in mice and affect intestinal fungal composition and structure.

Key words nonsteroidal anti-inflammatory drugs; small intestine injury; Biling Weitong Granules; small in-
testinal fungi

非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflamma-
tory drugs, NSAIDs)包括阿司匹林、吲哚美辛、双
氯芬酸钠等,由于其具有抗炎、抗风湿、缓解疼痛、
降温等作用而被广泛用于心血管疾病、自身免疫性
疾病、肿瘤等疾病,是临床常用药物之一^[1]。然而,
NSAIDs 药物引起的胃肠不良反应大大限制了其
使用,其发生率达 57.8%^[2]。对于 NSAIDs 相关
的上消化道损伤,目前认为胃黏膜保护剂及质子泵
抑制剂有显著疗效^[3],但随着胶囊内镜和小肠镜等
新型诊断方法的引入,NSAIDs 相关小肠损伤受到
了广泛关注^[4]。目前,NSAIDs 相关小肠黏膜损伤
临床上尚无有效的治疗药物,因此寻求有效的防御
策略至关重要。

萆铃胃痛颗粒是一种新型的中成药,诸多研究
表明萆铃胃痛颗粒在治疗慢性胃炎、消化性溃疡、
消化不良等方面疗效显著^[5],可能与其抑酸、修复
胃黏膜、镇痛和解痉的作用密切相关^[6-7],但能否缓
解 NSAIDs 导致的小肠黏膜损伤笔者尚未见相关
研究报道。肠道菌群参与多种疾病的发生发展,大
量研究认为 NSAIDs 相关的胃肠道损伤与菌群失
调密切相关,有研究发现 NSAIDs 诱导的小鼠小肠
内容物中肠道菌群多样性下降,菌群组成发生明显
改变^[8-9]。近年来,研究主要集中于肠道细菌方面,
对于肠道真菌的研究相对匮乏。学者们发现肠道
真菌结构紊乱也可引起宿主免疫功能失调从而
诱发疾病^[10],但肠道真菌是否参与 NSAIDs 相
关小肠损伤的发生发展过程笔者尚未见相关报道。
因此,本研究拟通过 NSAIDs 诱导的小鼠小肠损伤
模型,探究萆铃胃痛颗粒在 NSAIDs 诱导的小肠损
伤中的作用及其对肠道真菌组成及结构的影响,旨
在为 NSAIDs 相关小肠黏膜损伤的临床防治提供理
论依据。

1 材料与方

1.1 实验动物

6~8 周龄,雄性 C57/BL6 小鼠,无特定病原体
级动物,体重(21.57±0.63)g,购自北京维通利华
有限公司。在动物接收时,兽医或其他有相关资质
的人员将对动物进行体检。实验前,所有实验小鼠
适应性饲养 1 周。动物房实行温湿度监控和控制。
相对湿度的目标平均值为(50±5)%,温度的目标
平均值为(23±2)℃。房间内实行 12 h 明暗光照
循环。任何干扰都将被记录。为动物提供氯化消

毒的反渗透纯化水,动物可自由饮用。本研究通过
中国医学科学院北京协和医院动物伦理委员会审
核批准。

1.2 吲哚美辛诱导的急性小肠黏膜损伤

选取 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液,按照
10 mg/kg 的浓度配置吲哚美辛混悬液,对小鼠进行
灌胃造模,24 h 后处死小鼠,观察小鼠小肠损伤
情况^[11]。

1.3 小鼠分组及干预

选取 15 只小鼠,采用随机数字法将所有小鼠
随机分为对照组、模型组和萆铃胃痛颗粒干预组,
每组 5 只。所有小鼠适应性饲养 7 d 后,萆铃胃痛
颗粒干预组采用 100 μ L 0.5% 羧甲基纤维素钠作
为溶剂,按照 2.3 g·kg⁻¹·d⁻¹ 浓度配置萆铃胃
痛颗粒混悬液,灌胃 1 次/d,连续灌胃 3 d。对照
组和模型组灌胃 0.5% 羧甲基纤维素钠 100 μ L,
1 次/d,连续 3 d。在第 3 天,模型组与萆铃胃痛
颗粒干预组小鼠分别灌胃 100 μ L 的 0.5% 羧甲
基纤维素钠和 100 μ L 萆铃胃痛颗粒(2.3 g·kg⁻¹·
d⁻¹)1 h 后,再予以 10 mg/kg 吲哚美辛(溶于
0.5% 羧甲基纤维素钠)灌胃 1 次;对照组则予以
100 μ L 0.5% 羧甲基纤维素钠灌胃 1 次,24 h 后
处死小鼠。实验过程中,每日测量小鼠体重,并在
最后一天处死小鼠时收集小鼠小肠内容物。

1.4 小肠黏膜损伤评估

于实验结束当天,戊巴比妥钠腹腔注射麻醉小
鼠后处死,取小肠组织,将小肠组织纵向剖开,沿肠
系膜对侧剪开小肠,黏膜面朝上,铺展于滤纸上,拍
照,采用 Reuter 评分^[12]对小鼠小肠黏膜损伤情况
进行大体评分。采用 4% 多聚甲醛固定小鼠小肠
组织,进行苏木精-伊红染色。根据苏木精-伊红染
色病理结果,通过 Chiu 氏 6 级评分方法^[13]对小鼠
小肠黏膜的损伤程度进行组织学评分。

1.5 18S rDNA 测序

18S rDNA 是编码真核生物核糖体小亚基
rRNA(18S rRNA)的 DNA 序列,通过 18S rDNA
测序技术研究小鼠小肠中肠道真菌组成及结构的
改变情况。选取 15 只小鼠小肠内容物送检 18S
rDNA 测序,分析吲哚美辛及萆铃胃痛颗粒干
预对小鼠肠道真菌的物种组成及结构的影响,包
括以下方面:① α 多样性分析:通过 Shannon 指数、
Simpson 指数分析小鼠小肠菌群中的可操作分类

单元(operational taxonomic units, OTUs)数目,进行菌群丰度和多样性分析;②主坐标分析(principal co-ordinates analysis, PCoA):采用 R 软件的 ggplot2 包进行 PCoA 分析,若组间差异大于组内差异,Anosim 检验 $P < 0.05$,表示 2 组菌属组成差异有统计学意义;③分类学分析:采用 metastats 检验,将菌属丰度 $> 1\%$ 、 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义的菌属;④功能分析:采用 FunGuide 预测小鼠肠道中真菌功能并进行分类。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

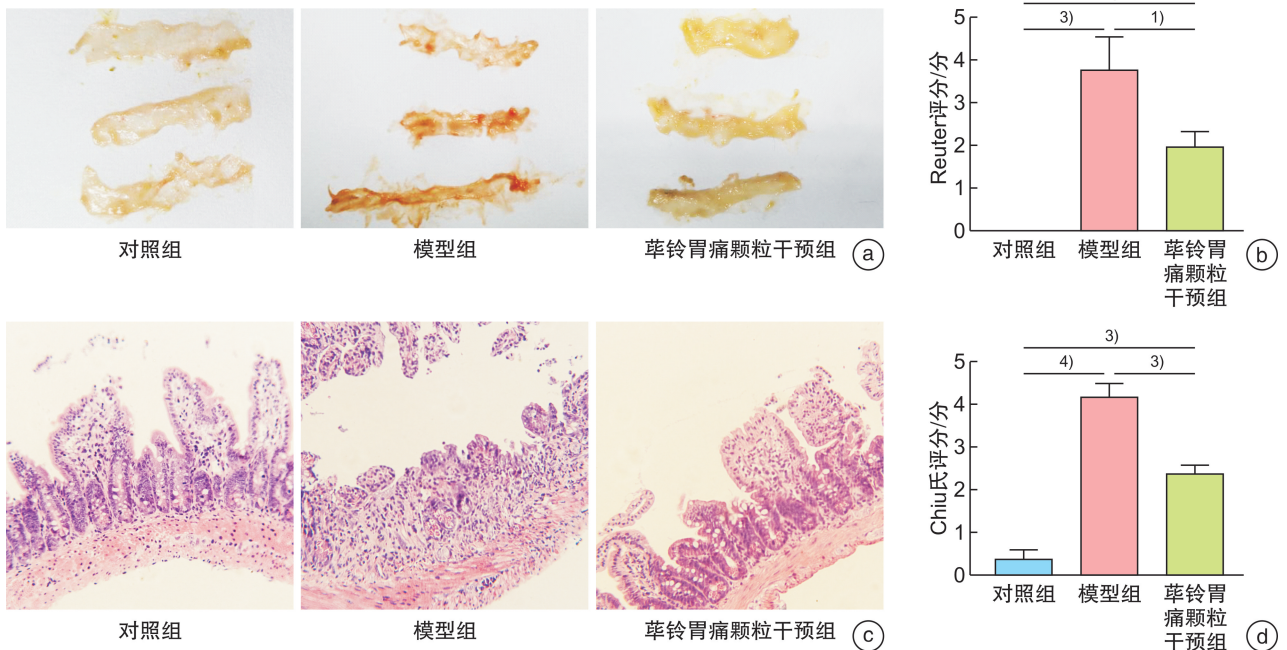
2.1 萆铃胃痛颗粒减轻吡啶美辛诱导的小鼠小肠黏膜损伤

本研究发现,吡啶美辛灌胃导致小肠黏膜破裂,如充血、水肿、肠壁增厚、糜烂和溃疡(图 1a)。与对照组比较,模型组的小肠黏膜 Reuter 评分显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,萆铃胃痛颗粒干预组小鼠小肠黏膜 Reuter 评分显著下降($P < 0.05$)(图 1b)。3 组苏木精-伊红染色结果显示,模型组小鼠小肠苏木精-伊红染色表现为绒毛及隐窝消失、炎性细胞浸润,萆铃胃痛颗粒干预组小鼠小肠黏膜损伤有恢复趋势(图 1c)。萆铃胃痛颗粒干预组的 Chiu 氏评分显著低于模型组($P < 0.05$,图 1d)。

2.2 萆铃胃痛颗粒改变小鼠小肠的真菌组成

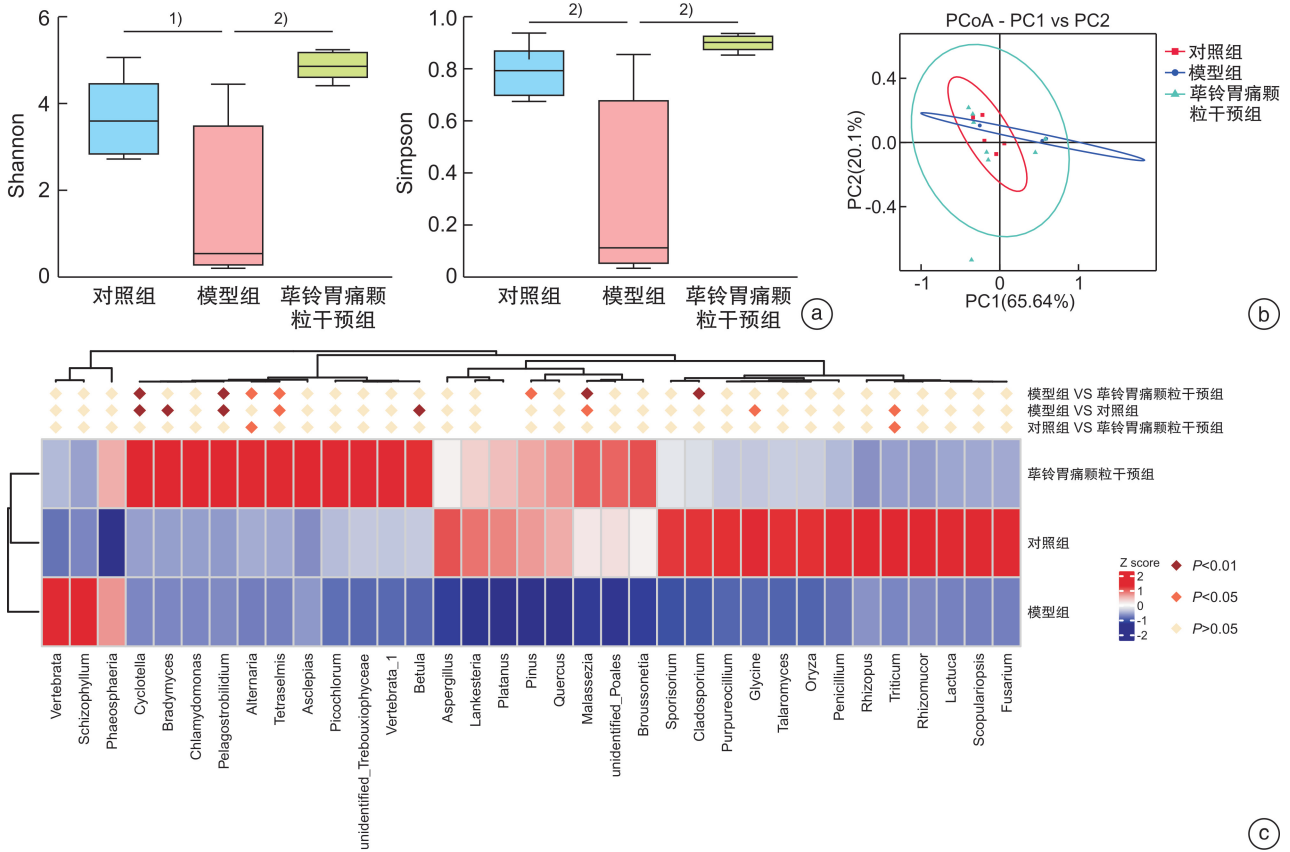
为了进一步探究萆铃胃痛颗粒减轻 NSAIDs 诱导的小肠黏膜损伤是否与萆铃胃痛颗粒改变了小鼠小肠真菌菌群组成有关,我们对 3 组小鼠的小肠内容物进行了 18S rDNA 检测。 α 多样性方面,模型组肠道真菌的 Shannon 指数和 Simpson 指数较对照组明显下降,萆铃胃痛颗粒干预组 α 多样性显著上升($P < 0.05$,图 2a)。PCoA 分析发现,模型组的菌群组成与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而萆铃胃痛颗粒治疗后菌群组成与对照组菌群组成相似(图 2b)。进一步,Metastats 热图分析(图 2c)显示,在属水平,模型组小肠真菌组成与对照组比较差异有统计学意义,其中模型组小麦属(*Triticum*)、大豆属(*Glycine*)、马拉色菌属(*Malassezia*)、桦木属(*Betula*)、四线藻(*Tetraselmis*)、绒毛藻(*Pelagostrobilidium*)、缓霉菌(*Bradymyces*)及小环藻属(*Cyclotella*)等显著下调。与模型组比较,萆铃胃痛颗粒干预组小肠中马拉色菌属、*Pinus*、*Tetraselmis*、链格孢属(*Alternaria*)、*Pelagostrobilidium*、*Cyclotella* 显著上调,枝孢属(*Cladosporium*)显著下调($P < 0.05$)。

本研究采用 FunGuide 软件进行功能分析发现,模型组中动物病原菌、未定义腐生真菌及木质腐生真菌等比例明显减少,而萆铃胃痛颗粒干预组治疗后上述菌属有所恢复(图 3a)。相关性分析显示,真菌毒素、枝孢属及曲霉属等之间存在相互作用(图 3b)。



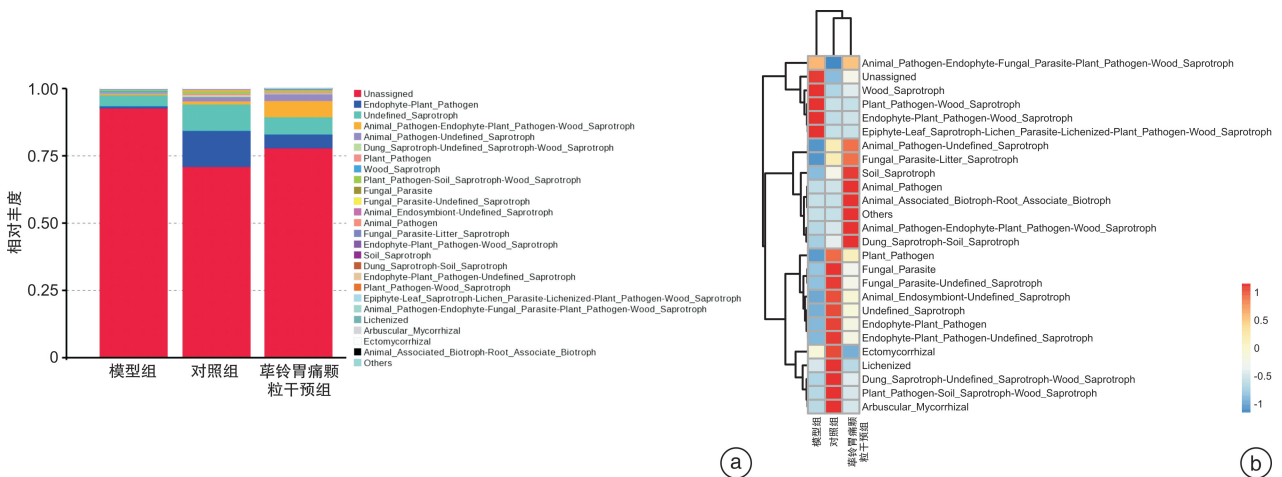
a:各组小鼠小肠黏膜大体形态;b:各组小鼠 Reuter 评分;c:各组小鼠苏木精-伊红染色结果;d:各组小鼠 Chiu 氏评分。¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.001$,⁴⁾ $P < 0.0001$ 。

图 1 萆铃胃痛颗粒灌胃对 NSAIDs 诱导的小鼠小肠黏膜损伤的影响



a:Shannon 及 Simpson 指数分析;b:PcoA 分析;c:各组小鼠真菌组成分析。¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01。

图 2 各组小鼠真菌组成结构分析



a:FunGuide 预测各组小鼠肠道真菌功能结构改变;b:相关性分析差异真菌之间的相互作用。

图 3 真菌功能及相互作用预测

3 讨论

NSAIDs 类药物在临床中的应用十分广泛,据报道,在美国 NSAIDs 药物的处方量每年达 111 400 000,耗费近 4.8 亿美元。然而 NSAIDs 相关肠病,尤其是小肠黏膜损伤的不良反应严重限制了其临床使用。NSAIDs 相关胃肠道损伤包括浅表黏膜改变、胃溃疡以及溃疡并发症,如消化道出血、穿孔、梗阻等^[14]。目前研究认为 NSAIDs 相关小

肠损伤发病可能与屏障受损、线粒体损伤、肠道菌群失衡等有关。研究发现,关节炎患者服用 NSAIDs 类药物 3 个月,小肠黏膜损伤发生率高达 71%^[15];健康志愿者服用 NSAIDs 2 周,小肠黏膜损伤发生率为 68%~75%^[16]。即使 NSAIDs 联合 PPI 治疗 2 周,仍有高达 55% 的患者出现小肠黏膜损伤^[15]。因此,如何有效缓解 NSAIDs 相关的肠道损伤是临床中亟待解决的问题。

萆铃胃痛颗粒作为一种新型的中成药,主要包括萆澄茄、川楝子、醋延胡索、酒大黄、黄连、吴茱萸、醋香附、香橼、佛手、海螵蛸和煅瓦楞子等成分。临床研究发现萆铃胃痛颗粒可通过调节炎症反应、减少药物不良反应,进而对难治性 Hp 感染患者有较高的根除率和较低的复发率^[17]。动物实验发现,萆铃胃痛颗粒可通过抑制炎症因子分泌、缓解机体氧化应激、保护胃黏膜等方式发挥对胃溃疡模型大鼠的保护作用^[6]。但目前笔者尚未见关于萆铃胃痛颗粒在小肠黏膜损伤中的相关研究。因此,本研究旨在探究萆铃胃痛颗粒能否在 NSAIDs 相关的小肠黏膜损伤中发挥保护作用。

为探究萆铃胃痛颗粒在 NSAIDs 相关小肠损伤中发挥的作用,我们结合既往文献,采用 10 mg/kg 吡哌美辛灌胃小鼠 1 次以构建 NSAIDs 相关急性小肠黏膜损伤模型。本研究发现,吡哌美辛灌胃导致小鼠小肠黏膜损伤严重,具体表现为肉眼可见小肠黏膜水肿、充血、溃疡及肠壁粘连,高倍镜下显示小肠腺体结构和绒毛、上皮隐窝结构部分或全部破坏。萆铃胃痛颗粒干预组小鼠小肠黏膜部分水肿,但未见明显充血及溃疡表现,小鼠小肠黏膜上皮结构基本完整,而 Reuter 评分和 Chiu 氏评分均明显低于模型组小鼠,可见萆铃胃痛颗粒在 NSAIDs 相关的小肠黏膜损伤中发挥保护作用。

为进一步探究萆铃胃痛颗粒对小鼠肠道真菌组成的影响,我们对小鼠小肠内容物进行了 18S rDNA 测序,进一步明确了小肠真菌的组成及结构。结果显示,模型组小肠真菌的多样性明显下降。与模型组比较,萆铃胃痛颗粒干预组多样性显著升高,真菌组成及结构发生显著变化。具体表现为萆铃胃痛颗粒干预组小鼠小肠中马拉色菌属、Pinus、Tetraselmis、Alternaria、Pelagostrobilidium、Cyclotella 显著上调,Cladosporium 显著下调。模型组小鼠肠道内真菌多样性的下调可能意味着抵御外界的能力下降,这与在炎症性肠病患者粪便中观察到的真菌多样性下降的结果一致^[18]。近年来,有研究显示马拉色菌在老年人中富集^[19],与克罗恩病相关并加重结肠炎炎症程度^[20],可能与马拉色菌能够促进 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)活化相关^[21]。而本研究发现萆铃胃痛颗粒治疗后马拉色菌属丰度上调,与既往研究不一致的原因一方面可能与疾病模型不同有关,另一方面可能与适度的 NLRP3 的激活可发挥保护作用有关,需要扩大样本量及进一步研究来明确。此外,肠道真菌作为肠道微生物组成的重要组成部分,通过多种方式参与对肠道菌群平衡的调控作用。一方面,肠道真菌通过与肠道细菌相互作用调控肠道菌群的组成。既往研究显示,摄

入病原真菌卷枝毛霉菌的小鼠肠道内拟杆菌属丰度增加,而嗜黏蛋白阿克曼菌丰度减少^[22],这提示萆铃胃痛颗粒干预组小鼠肠道内特殊真菌丰度的显著变化可能也引起了肠道内相关细菌的丰度变化,进而发挥对 NSAIDs 相关的小肠黏膜损伤的保护作用。另一方面,肠道内真菌失调,引起包括 Toll 样受体、NOD 样受体、C 型凝集素受体等在内的多种模式识别受体辨别相应地病原体相关分子模式(PAMPs),进而直接或间接启动先天性或获得性免疫反应,参与 NSAIDs 相关小肠损伤的发生发展^[23]。在获得性免疫方面,有研究发现,Th17 免疫细胞可在白色念珠菌和马拉色菌再次感染时大量扩增,进而清除该类病原菌,提示肠道真菌可通过影响免疫应答从而发挥其功能。

本研究首次探究了萆铃胃痛颗粒在 NSAIDs 相关的小肠黏膜损伤的作用,并首次探究了 NSAIDs 相关小肠黏膜损伤的肠道真菌组成的变化,为 NSAIDs 相关的小肠黏膜损伤的临床防治提出了可能的治疗方法。但本研究并未进行更深入的机制探讨,各组小鼠数量相对有限,且缺乏临床数据的支持。因此,我们将在今后的研究中深入探讨萆铃胃痛颗粒调控肠道菌群的保护作用机制。

综上所述,本研究通过吡哌美辛诱导的小鼠小肠损伤模型,发现萆铃胃痛颗粒在 NSAIDs 相关的小肠黏膜损伤中发挥保护作用,并参与调控肠道真菌组成,为 NSAIDs 相关的小肠黏膜损伤的临床治疗策略提出了新的治疗方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(3):594-606.
- [2] 施文,王永铭,李端,等. 非甾体类抗炎药不良反应 43 年间的国内文献源分析[J]. *复旦学报(医学版)*, 2004, 31(5):527-531.
- [3] 袁耀宗. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016 年,西安)[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(8):508-513.
- [4] Ishihara M, Ohmiya N, Nakamura M, et al. Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(5):538-547.
- [5] 卢小芳,张声生. 中医药治疗功能性消化不良研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(6):405-410.
- [6] 樊继法,曾海松,刘吉华. 萆铃胃痛颗粒抗实验性胃溃疡作用研究[J]. *现代药物与临床*, 2022, 45(2):259-265.
- [7] 苏卫仙,刘倩,杜丙杰,等. 萆铃胃痛颗粒联合艾司奥美拉唑四联疗法治疗 Hp 相关性慢性胃炎的疗效及对外周血 T 淋巴细胞亚群和血清炎症相关细胞因子水平的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30

- (6):419-423.
- [8] Li K, Cheng X, Jin R, et al. The influence of different proton pump inhibitors and potassium-competitive acid blockers on indomethacin-induced small intestinal injury[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (10): 1935-1945.
- [9] Watanabe T, Fujiwara Y, Chan F. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(5):481-495.
- [10] Findley K, Oh J, Yang J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin [J]. *Nature*, 2013, 498(7454):367-370.
- [11] Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (1): e0245995.
- [12] Chao G, Zhang S. Therapeutic effects of muscovite to non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal disease[J]. *Int J Pharm*, 2012, 436 (1-2): 154-160.
- [13] Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, et al. Antioxidant treatment attenuates intestinal mucosal damage and gut barrier dysfunction after major hepatectomy. Study in a porcine model [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(5):809-817.
- [14] 吕宾. 非甾体抗炎药相关胃肠黏膜损害及防治[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(3):208-310.
- [15] Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(2):133-141.
- [16] Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(5):1172-1178.
- [17] Chen YL, Li ZS, Zhang HQ, et al. Clinical Effects of Biling Weitong Granules in Combination with Quadruple Therapy on Refractory Helicobacter pylori Infection [J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29 (5): 274-277.
- [18] Lam S, Zuo T, Ho M, et al. Review article: fungal alterations in inflammatory bowel diseases [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(11-12):1159-1171.
- [19] Shuai M, Fu Y, Zhong HL, et al. Mapping the human gut mycobiome in middle-aged and elderly adults: multiomics insights and implications for host metabolic health [J]. *Gut*, 2022, 71(9):1812-1820.
- [20] Limon JJ, Tang J, Li D, et al. Malassezia Is Associated with Crohn's Disease and Exacerbates Colitis in Mouse Models [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25 (3): 377-388. e6.
- [21] Wolf AJ, Limon JJ, Nguyen C, et al. Malassezia spp. induce inflammatory cytokines and activate NLRP3 inflammasomes in phagocytes [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(1):161-172.
- [22] Mueller KD, Zhang H, Serrano CR, et al. Gastrointestinal microbiota alteration induced by *Mucor circinelloides* in a murine model [J]. *J Microbiol*, 2019, 57 (6):509-520.
- [23] Speakman EA, Dambuza IM, Salazar F, et al. T Cell Antifungal Immunity and the Role of C-Type Lectin Receptors [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(1):61-76.

(收稿日期:2023-10-23)