罗伊氏乳杆菌在裸花紫珠颗粒治疗溃疡性结肠炎中的作用研究

刘 沫[1]，欧阳丹薇[1]，康兴东[2,3]，吴 彤[1]*

（1. 中国医药工业研究总院，上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203；
2. 南京中医药大学中药学院，南京 210023；3. 江西普正制药股份有限公司，江西吉安 343100）

摘要：目的 探讨罗伊氏乳杆菌在裸花紫珠颗粒治疗溃疡性结肠炎中的作用。**方法** 选取 12 只 BALB/c 小鼠，随机分成正常组和裸花紫珠颗粒组。灌胃给药 7 d，末次给药后将小鼠安乐死，通过 16S rDNA 测序技术筛选出经裸花紫珠颗粒干预后在肠道中富集的菌种。选取 40 只小鼠随机分为正常组、模型组、裸花紫珠颗粒组、罗伊氏乳杆菌组以及联用组（裸花紫珠颗粒＋罗伊氏乳杆菌）。提前 5 d 对小鼠灌胃抗生素溶液进行肠道菌群清扫。罗伊氏乳杆菌组和联用组小鼠进行单菌定殖，成功定殖后进行急性溃疡性结肠炎的药效学研究。采用靶向代谢组学和流式细胞术技术分析小鼠体内胆汁酸代谢和免疫细胞平衡。**结果** 与正常组相比，经过裸花紫珠颗粒干预后的小鼠粪便中乳杆菌属的含量明显升高。与模型组相比，裸花紫珠颗粒组和罗伊氏乳杆菌组均对小鼠肠炎症状有所改善，疾病活动指数下降（$P < 0.05$），结肠缩短程度减轻但不显著，病理切片评分下降亦不显著。定殖罗伊氏乳杆菌后，与模型组相比，裸花紫珠颗粒和联用组对小鼠的肠炎症状的改善显著（$P < 0.01$），小鼠的胆汁酸代谢紊乱和免疫细胞失衡情况亦明显改善（$P < 0.01$）。**结论** 罗伊氏乳杆菌可协同促进裸花紫珠颗粒发挥药效作用，为治疗溃疡性结肠炎提供新的策略。

关键词：裸花紫珠颗粒；罗伊氏乳杆菌；药效研究；溃疡性结肠炎；协同作用

中图分类号：R-33 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2026)03-0300-009

引用：刘沫, 欧阳丹薇, 康兴东, 等. 罗伊氏乳杆菌在裸花紫珠颗粒治疗溃疡性结肠炎中的作用研究[J]. 世界临床药物, 2026, 47(3): 300-308. DOI：10.13683/j.wph. 2026.03.011

Study on the role of *Lactobacillus reuteri* in the treatment of ulcerative colitis with Luohuazizhu granules

LIU Mo[1], OUYANG Danwei[1], KANG Xingdong[2,3], WU Tong[1]*

(*1. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China; 2. School of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China; 3. Puzheng Pharmaceutical Co., Ltd., Ji'an 331409, Jiangxi Province, China*)

ABSTRACT: ***Objective*** To investigate the role of *Lactobacillus reuteri* in the treatment of ulcerative colitis with Luohuazizhu Granules. ***Methods*** Twelve BALB/c mice were selected and randomly divided into the normal group and the Luohuazizhu granules group. After intragastric administration for 7 days, the mice were euthanized after the last administration. 16S rDNA sequencing technology was used to screen out the bacterial species that were enriched in the intestines after the intervention with Luohuazizhu granules. Forty mice were randomly divided into the normal group, the model group, the Luohuazizhu granules. group, the *Lactobacillus reuteri* group, and the combined treatment group (Luohuazizhu granules＋*Lactobacillus reuteri*). Mice were administered intragastrically the antibiotic solution 5 days in advance for intestinal flora clearance. The *Lactobacillus reuteri* group and combined group were colonized by single bacteria, and the pharmacodynamics of acute ulcerative colitis was studied after successful colonization. The targeted metabolomics and flow cytometry techniques were employed to analyze the bile acid metabolism and immune cell

收稿日期：2025-06-17

作者简介：刘沫，博士研究生，研究方向：中药物质基础及机制研究。

通信作者：吴彤，研究员，研究方向：天然药物药效物质基础研究及中药、天然药物创新药研发。

balance in mice. ***Results*** Compared with the control group, the content of *Lactobacillus reuteri* in the feces of mice treated with Luohuazizhu granules was showed an increasing trend. Compared to the model group, both Luohuazizhu granules group and *Lactobacillus reuteri* group ameliorated colitis symptoms in mice, with a . decrease in the disease activity index ($P<0.05$), a reduction in the degree of colon shortening and histopathological score, but not significantly. After colonization with *Lactobacillus reuteri,* compared with the model group, both the Luohuazizhu granules and the combined group significantly improved the symptoms of ulcerative colitis in mice ($P<0.01$), and the bile acid metabolism disorder and immune cells imbalance of mice were also significantly ameliorated ($P<0.01$). ***Conclusion*** *Lactobacillus reuteri* synergistically promotes the therapeutic effect of Luohuazizhu granules, providing a novel strategy for the treatment of ulcerative colitis.

Key Words: Luohuazizhu granules; *Lactobacillus reuteri*; pharmacological efficacy research; ulcerative colitis; synergistic effect

溃疡性结肠炎是以结直肠黏膜及黏膜下层慢性非特异性炎症为特征的消化系统疾病[1]。其发病原因是遗传易感性、肠道菌群紊乱、免疫调节异常及环境因素等[2]。某些菌源性代谢物可动态调节肠道稳态[3]，这一研究为微生物组靶向治疗提供了理论基础。裸花紫珠具有消炎、解毒、收敛以及止血等功效[4]。其多糖和黄酮提取物可改善溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群失调状态、促进短链脂肪酸生成等对结肠黏膜的保护作用[5-6]。前期研究[7]发现肠道菌群的调节是中药治疗炎症性肠炎的关键环节。但单一特定菌属的丰度与中药疗效的关系未见报道。故本研究采用 16S 核糖体脱氧核糖核酸（ribosomal deoxyribonucleic acid，rDNA）测序筛选出经裸花紫珠颗粒给药后呈现显著上调趋势菌属，再伪无菌小鼠中定殖代表菌种，然后应用溃疡性结肠炎模型考察裸花紫珠颗粒的药效与代表菌种的关系及其相互作用，以期阐明裸花紫珠颗粒治疗溃疡性结肠炎与单一特定菌种的关系及其相互作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

雄性 BALB/c 小鼠共 52 只，体质量（20±2）g，购于浙江维通利华实验动物有限公司，生产许可证号：SCXK（浙）2019-0027，使用许可证：SYXK（沪）2021-0006。小鼠饲养于上海医药工业研究院药理评价中心，室温（25±1）℃，相对湿度 50% ～ 70%，12 h 昼夜交替，自由饮食饮水，动物试验经上海医药工业研究院伦理委员会批准（2022ZY083）。

裸花紫珠颗粒（211107）购自江西普正制药股份有限公司提供。葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium salt，DSS）购自美国 MP 公司。硫酸新霉素（J0622A）、硫酸链霉素（J0611A）、氨苄青霉素钠（M0517C）以及盐酸万古霉素（M0512C）均购自中国大连美伦生物生化有限公司。胆酸（cholic acid，CA，P1312297）、脱氧胆酸（deoxycholic acid，DCA，P2000513）以及石胆酸（lithocholic acid，LCA，P2042738）均购自于 Adamas 公司。3- 氧代石胆酸（3-oxolithocholic acid，3-oxo-LCA，N2911323384）购自上海源叶生物科技有限公司。CA-d5（PR-2687）购自于 CIL 公司。上述所有参考标准品的纯度均不低于 98.0%。

小鼠调节性 T 细胞染色试剂盒（KTR201-100）和辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17 染色试剂盒（KTH217-100）均购于杭州联科生物技术有限公司。肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α（BY-EM220467）、白介素（interleukin，IL）-1β（BY-EM220174）和黏液蛋白（mucin，MUC）-2（BY-EM228112）酶联免疫吸附试验（enzyme linked

immunosorbent assay，ELISA）试剂盒购自上海博研生物科技有限公司。DNA 提取试剂盒（DP302）购自于北京天根生化科技有限公司。罗伊氏乳杆菌购自上海一贝生物有限公司。DeMan-Rogosa-Sharpe（MRS）培养基（HB0384-1）购于上海康幸生物科技有限公司。水为超纯水，乙腈，甲酸为 LCMS 级购自 Adamas 公司；磷酸盐缓冲溶液（PBS，G4202）和组织固定液（G1101）购自于武汉赛维尔生物科技有限公司；组织保存液（5240101367）购自于上海美天旎生物技术有限公司；便隐血检测试剂（胶体金法，20220212）购自上海生工生物工程有限公司。

Exion LC 高效液相色谱仪购自日本岛津公司；三重四级杆质谱仪（AB Q-TRAP 4500）购自美国 ABsciex 公司；Varioskan flash 全波长多功能酶标仪购自美国 Thermo Fisher 公司；电子分析天平（MS105）购自瑞士梅特勒 - 托利多仪器有限公司；超纯水仪购自默克化工技术有限公司；HT165 高速台式离心机购自湘潭湘仪仪器有限公司；−80 ℃超低温冰箱购自美国赛默飞公司；厌氧工作站（Bactron EZ-2）购自美国 SHELLAB 公司；全自动样品快速研磨仪（JXFSTPRP-32L）购自上海净信实业有限公司。

1.2 方法

1.2.1 裸花紫珠颗粒对小鼠肠道菌群影响

随机选取 12 只 BABL/c 雄鼠适应性饲养 1 周，称体质量后分组、编号，并随机平均分为正常对照组和裸花组。裸花组按照人临床剂量换算以 416 mg/kg 的剂量灌胃给药 7 d，正常对照组每天灌胃给予等量蒸馏水，末次给药后将小鼠安乐死，取小鼠盲肠内容物委托北京诺禾致源生物科技有限公司进行测序。利用高通量方法确定小鼠肠道细菌中 16S rDNA 的 V3 和 V4 序列。对测序数据进行拼接、质检和同源性对比，以确保结果更准确和可靠。借助 OmicStudio 工具，确定每个操作分类单元的代表性序列并对物种进行注释。

1.2.2 罗伊氏乳杆菌灌胃菌液的制备

罗伊氏乳杆菌在 MRS 培养基中 37 ℃厌氧培养过夜，直至对数生长阶段。收集细菌，3 000×*g*，离心 5 min，在无菌生理盐水中重悬至最终试验浓度 1×10^9 CFU/mL。

1.2.3 分组及定殖

余 40 只小鼠适应性饲养 1 周后，称体质量后分组编号，随机分为正常组、模型组、裸花紫珠颗粒组（416 mg/kg）、罗伊氏乳杆菌组（罗伊氏乳杆菌液 0.2 mL/ 支）及联用组（裸花紫珠颗粒 416 mg/kg ＋罗伊氏乳杆菌液 0.2 mL/ 只），每组 8 只（D0）。所有小鼠均先以抗生素喂养 5 d（D1 ～ 5）。抗生素配置为盐酸万古霉素 50 mg/kg、硫酸新霉素 100 mg/kg、氨苄青霉素钠 100 mg/kg、硫酸链霉素 100 mg/kg，每天灌胃给药以消耗肠道菌群。停药 3 d 后（D6 ～ 8），预先以罗伊氏乳杆菌菌液 0.2 mL/ 支对罗伊氏乳杆菌组和联用组进行单菌定殖 7 d（D9 ～ 15），以确保罗伊氏乳杆菌的定殖，随机收集未经定殖和定殖的小鼠的粪便样品。

1.2.4 实时荧光定量聚合酶链反应（real time quantitative polymerase chain reaction，RT-qPCR）

采用 RT-qPCR 对罗伊氏乳杆菌进行定量。先根据细菌基因组 DNA 提取试剂盒说明书操作提取细菌基因组并进行纯度检测。按 RT-qPCR 试剂盒说明书操作，配置 20 μL 反应体系。反应程序：95 ℃预变性 30 s；95 ℃变性 5 s，60 ℃退火 20 s，72 ℃延伸 30 s，40 个循环；最后延伸 72 ℃，5 min。基于罗伊氏乳杆菌基因组设计基因的引物，委托上海睿勉公司生物科技有限公司合成，正向引物：5'-GTGCTTGCACCTGTGGACG-3'。反向引物：5'-CCATTGTGGCCGATCAGTCT-3'。

1.2.5 造模及给药

RT-qPCR 确认小鼠成功定殖后，除正常组外，其余小鼠自由饮用含 3.5% DSS 纯净水，造模期间按照“**1.2.3**”中对应药物及剂量灌胃给药，正

常组和模型组灌服等体积无菌水，持续干预 7 d（D16 ～ 22）。于 D22 取各组小鼠粪便采用“**1.3**”节所述的 RT-qPCR 方法对罗伊氏乳杆菌的丰度再次进行定量。

1.2.6 疾病活动指数和结肠长度

每天观察小鼠精神状态、活动状态、毛发光泽、摄食与饮水情况等一般情况，并记录小鼠体质量变化及粪便性状，根据表 1 分别对小鼠 D16 和 D22 的体质量下降分数、腹泻等级分数以及便血分数进行独立打分，并计算疾病活动指数（disease activity index，DAI）总和。于 D 22 末次给药后处死小鼠并收集结肠样本，仔细测量肛门至回盲段的距离。

DAI 评分标准参考已有文献[8-9]：①体质量下降、粪便性状、隐血或血便均正常：0 分。②体质量下降 1%-5%、粪便轻度松软 、隐血阳性：1 分。③体质量下降 5%-10%、粪便松软、隐血阳性：2 分。④体质量下降 10%-15%、稀便 、隐血阳性：3 分。⑤体质量下降大于 15%、水样便、血便：4 分。

表 1 疾病活动指数评分标准

Table 1 Disease activity index scoring criteria

DAI/分	体质量下降/%	大便性状	便血情况
0	0＜x≤1	正常	隐血（－）
1	1＜x≤5	轻度松软	隐血检测（＋）
2	5＜x≤10	松软	隐血检测（＋＋）
3	10＜x≤15	稀便	隐血检测（＋＋＋）
4	＞15	水样便	肉眼血便

1.2.7 结肠病理组织学研究

D22 处死小鼠后，各组小鼠随机选取 6 只，每只小鼠取靠近肛门端结肠 1 cm，将小鼠肠道内容物清洗干净后，固定于 10% 组织固定液中。固定 1 周的结肠组织样本经清水冲洗，随后通过梯度乙醇进行脱水处理，再经石蜡包埋、切片、烤片、脱蜡、水化处理后，用苏木精对切片进行染色，1% 盐酸乙醇分化及流水返蓝后，用 0.5% 伊红进行染色，中性树胶封片，制备完成的玻片置于光学显微镜下进行组织形态学观察。

1.2.8 肠道炎症和肠屏障相关因子的检测

其余结肠组织提前用预冷的 PBS 冲洗干净，剪取合适重量，按 1 ： 9 液比加入 PBS，以频率 60 Hz，时长 120 s 于研磨仪中进行充分研磨后离心 10 min，取上清液。ELISA 操作过程按照试剂盒说明书严格进行。

1.2.9 粪便中胆汁酸的检测

收集处死后小鼠结肠中的粪便样品，将每份粪便样品以 1 ： 50 液比的预冷甲醇混合，然后在冰水中进行 30 s 的超声处理（功率 250 W，频率 40 kHz），4 ℃离心 10 min。每 100 μL 上清液中加入 10 μL CA-d5（1 μg/mL）作为内标。对样本中胆汁酸的含量进行了检测，方法参考课题组之前的研究[10]。

1.2.10 流式细胞术分析

采用 100 μm 细胞过滤器制备脾脏单细胞悬液。Th17 染色包括计数细胞，PMA/iononomycin（250×）和 BFA/Monensin（250×）活化细胞，Anti-Mouse CD3ε，FITC 和 Anti-Mouse CD4，PerCP-Cy5.5 染色 15 min，Anti-Mouse IL-17A，PE 孵育 15 min。Treg 染色用 PE-CD25 和 FITC-CD4 孵育细胞 15 min。然后用 Anti-Mouse CD16/CD32 阻断细胞，通透后纯化 15 min，随后用 Anti-Mouse Foxp3，PE 染色 15 min。 使 用 Cytoflex（Beckman Coulter，Brea，USA）进行检测，使用 CytExpert 2.4 进行分析。

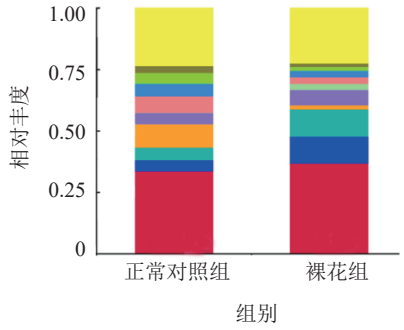
1.3 统计学方法

采用 GraphPad Prism 9.5.1 软件进行统计分析。本研究首先对计量资料进行 Shapiro-Wilk 正态性检验，符合正态分布的计量资料，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示。两组间比较采用独立样本 t 检验分析，多组间比较采用单因素方差分析，进行 Tukey 事后检验，进行多重比较校正以调整检验水准。$P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 裸花紫珠颗粒给药后的小鼠粪便中乳杆菌属的含量升高

如图 1 所示，经过裸花紫珠颗粒干预后的小鼠粪便中乳杆菌属的含量明显升高。



其他；鼠肠杆菌属；异普雷沃菌属；普雷沃氏菌科UCG-011属；梭菌属UCG-014；螺杆菌属；拟杆菌属；普雷沃氏菌科NK3B31群；乳杆菌属；毛螺菌科NK4A136群；鼠杆菌科未分类属。

图 1 裸花紫珠颗粒对小鼠盲肠内容物构成的影响
Figure 1 Effect of Luohuazizhu granules on microbiota composition in mice at the genus level

2.2 小鼠结肠中罗伊氏乳杆菌的丰度

通过 7 d 的口服给药，罗伊氏乳杆菌能成功定殖在小鼠肠道中。治疗前，未定殖较定殖组的罗伊氏乳杆菌丰度降低，见表 2。治疗后，模型组较正常组罗伊氏乳杆菌丰度降低（$P < 0.001$）；与模型组相比，裸花紫珠颗粒、罗伊氏乳杆菌及联用组的罗伊氏乳杆菌丰度升高（$P < 0.001$），见表 3。

表 2 治疗前小鼠结肠中罗伊氏乳杆菌的丰度（$\bar{x}\pm s$）
Table 2 Abundance of *Lactobacillus reuteri* in the colon of mice before treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	丰度
未定殖组（$n=6$）	2.12±0.38
定殖组（$n=6$）	5.68±0.42$^{###}$

注：与未定殖组相比，$^{###}P<0.001$。
Note: vs. the non-colonized group, $^{###}P<0.001$.

表 3 治疗后小鼠结肠中罗伊氏乳杆菌的丰度（$\bar{x}\pm s$）
Table 3 *Lactobacillus reuteri* abundance in the colon of mice after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	丰度
正常组（$n=6$）	3.92±0.55
模型组（$n=6$）	1.41±0.24$^{###}$
裸花紫珠颗粒组（$n=6$）	3.99±0.86***
罗伊氏乳杆菌组（$n=6$）	5.45±0.41***
联用组（$n=6$）	6.88±0.50***

注：与正常组相比，$^{###}P<0.001$；与模型组比，$^{***}P<0.001$。
Note: vs. the NC group, $^{###}P<0.001$; vs. the model group, $^{***}P<0.001$.

2.3 小鼠疾病活动指数和结肠长度的影响

模型组 DAI 评分显著高于正常组（$P < 0.001$），小鼠后期出现体质量减轻、腹泻和便血。罗伊氏乳杆菌、裸花紫珠颗粒组中有观察到一定的改善作用（$P < 0.05$）；罗伊氏乳杆菌组评分最高（$P < 0.05$）。

模型组结肠长度与正常组相比显著变短（$P < 0.001$）。罗伊氏乳杆菌、裸花紫珠颗粒组较模型组无显著性差异，联用组对减轻小鼠结肠长度缩短的效果较为显著（$P < 0.01$）。如表 5 所示。

表 4 各组小鼠 DAI 评分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）
Table 4 Comparison of DAI scores of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

组别	干预后
正常组（$n=8$）	0.13±0.35
模型组（$n=8$）	6.75±1.39$^{###}$
裸花紫珠颗粒组（$n=8$）	4.75±0.71**
罗伊氏乳杆菌组（$n=8$）	5.00±0.93*
联用组（$n=8$）	2.50±0.76***

注：与正常组比，$^{###}P<0.001$；与模型组比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。
Note: vs. the NC group, $^{###}P<0.001$; vs. the Model group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.

2.4 对结肠组织病理的影响

图 2 显示，模型组小鼠的结肠切片中可观察到明显的炎症病理变化，包括在黏膜及黏膜下层可见

表 5 各组小鼠结肠长度的比较（$\bar{x}\pm s$，单位：cm）
Table 5 Comparison of colonic length in each group ($\bar{x}\pm s$, unit: cm)

组别	长度
正常组	9.49±0.50
模型组	5.58±0.85$^{\#\#\#}$
裸花紫珠颗粒组	6.24±0.28
罗伊氏乳杆菌组	5.81±0.46
联用组	6.81±0.40**

注：与正常组相比，$^{\#\#\#}P<0.001$；与模型组相比，$^{**}P<0.01$。
Note: vs. the NC group: $^{\#\#\#}P<0.001$; vs. the Model group: $^{**}P<0.01$.

大量炎症细胞浸润。罗伊氏乳杆菌和裸花紫珠颗粒组小鼠结肠黏膜损伤虽具有一定的改善效果，但联合组小鼠结肠黏膜损伤表现出疗效显著，体现在炎症细胞的浸润程度明显减轻，结肠的黏膜结构也更为完整，见表 6。

表 6 各组结肠切片病理评分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）
Table 6 Comparison of pathological scores of colon sections in each group ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

组别	评分
正常组（n=6）	0.00±0.00
模型组（n=6）	5.50±0.31$^{\#\#\#}$
裸花紫珠颗粒组（n=6）	3.75±0.91**
罗伊氏乳杆菌组（n=6）	5.02±0.68
联用组（n=6）	1.67±0.75***

注：与正常组相比，$^{\#\#\#}P<0.001$；与模型组相比，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。
Note: vs. the NC group, $^{\#\#\#}P<0.001$; vs. the model group, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.

2.5 对炎症和肠屏障相关因子的影响

结果如表 7 所示，与正常组相比，模型组 IL-10、MUC-2 表达显著下降（$P<0.001$）。与模型组相比，罗伊氏乳杆菌、裸花紫珠颗粒和联用组 IL-10、MUC-2 含量升高，联用组最为显著（$P<0.001$）。模型组相较于正常组 IL-1β 表达显著上升（$P<0.001$）。与模型组相比，罗伊氏乳杆菌、裸花紫珠颗粒组 IL-1β 异常升高，联用组的 IL-1β 升高幅度最少（$P<0.001$）。

表 7 各组小鼠结肠组织中 IL-10、IL-1β 和 MUC-2 水平比较（$\bar{x}\pm s$）
Table 7 Comparison of IL-10, IL-1β and MUC-2 levels in colon tissues of mice in each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-10/pg·mL^{-1}	IL-1β/pg·mL^{-1}	MUC-2/ng·mL^{-1}
正常组（n=6）	48.49±3.79	14.69±2.23	11.23±1.00
模型组（n=6）	18.48±1.18$^{\#\#\#}$	43.83±5.50$^{\#\#\#}$	8.41±0.72$^{\#\#\#}$
裸花紫珠颗粒组（n=6）	21.93±1.66**	36.78±3.88*	9.51±0.27**
罗伊氏乳杆菌组（n=6）	23.03±1.92**	31.64±3.31**	9.57±1.14**
联用组（n=6）	36.12±1.61***	22.12±2.91***	11.07±0.82***

注：与正常组比，$^{\#\#\#}P<0.001$；与模型组比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。
Note: vs. the NC group, $^{\#\#\#}P<0.001$; vs. the model group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.

2.6 对粪便中胆汁酸的影响

与正常组相比，模型组中 CA、DCA 及 LCA 的水平显著升高（$P<0.05$），而 3-oxo-LCA 则显著降低（$P<0.01$）。与模型组相比，裸花紫珠颗粒、

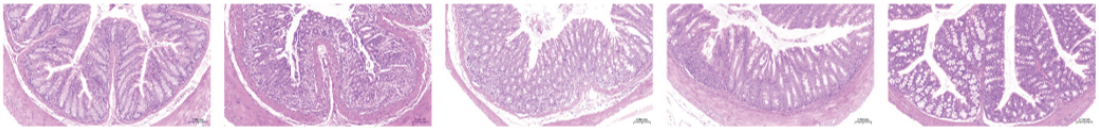


图 2 对 UC 小鼠结肠病理变化的影响（HE 染色，×15）
Figure 2 The effects on the pathological changes of the colon (HE staining, ×15)

罗伊氏乳杆菌及联用组 CA、DCA 及 LCA 的水平均降低（$P<0.05$），3-oxo-LCA 水平升高（$P<0.05$），联用组效果更显著，见表 8。

2.7 对小鼠 Th17/Tregs 平衡的影响

结果如图 3 和表 9 所示，裸花紫珠颗粒组和罗伊氏乳杆菌组的小鼠脾脏中 Th17 细胞和 Tregs 细胞比例较模型组变化并不明显，而联用组脾脏 Th17 细胞占比显著降低（$P<0.001$），Tregs 细胞占比显著升高（$P<0.001$）。

3 讨论

目前，大部分研究只专注于中药治疗可改善肠道菌群紊乱，较少关注单一菌种在中药治疗炎症性肠病过程中的作用。本研究通过 16S rDNA 测序发现经裸花紫珠颗粒干预后，小鼠肠道中乳杆菌的丰度明显升高，乳酸杆菌是一种在全球各种食品中被应用最为广泛的益生菌，其中罗伊氏乳杆菌是最具代表性的物种[11]。研究证实口服灌胃给予罗伊氏乳杆菌 7 天可显著缓解由葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎[12]，因此选用罗伊氏乳杆菌在抗生素干预的伪无菌小鼠体内进行定殖以探究罗伊氏乳杆菌在裸花紫珠颗粒治疗溃疡性结肠炎过程中发挥的作用。

本研究结果表明，裸花紫珠颗粒和罗伊氏乳杆菌单独干预均能降低 DAI 评分（$P<0.001$）、组织病理学评分（$P<0.001$），同时伴随 IL-10 表达水平上调及 IL-1β 和黏蛋白 MUC-2 表达下调。而在定殖了罗伊氏乳杆菌后再进行裸花紫珠颗粒干预发现，罗伊氏乳杆菌的存在使得裸花紫珠颗粒对结肠的保护作用更为显著。值得注意的是，在罗伊氏乳杆菌定植基础上联合应用裸花紫珠颗粒时，其结肠保护作用呈现协同增强效应。通过靶向代谢组学分析发现，定殖后予以裸花紫珠颗粒干预显著改善胆汁酸代谢紊乱（$P<0.01$）。流式细胞术分析进一步证实，联用组对 Th17/Treg 细胞平衡的调节作用较单药治疗组更为显著（$P<0.001$）。研究[13]证实，罗伊氏乳杆菌具有将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸的能力。而次级胆汁酸如 DCA 和 LCA 与结肠炎症和癌症的发生密切相关[14]。次级胆汁酸可进一步通过激活免疫细胞而表现出免疫调节特性，LCA 和 3-oxo-LCA 可通过维生素 D 受体调节 RORγt$^+$ Treg 细胞[14]。而 3-oxo-LCA 可通过与 RORγt 结合并抑制其推动肠炎进程的同时进一步抑制 Th17 细胞的分化[16-17]。Tregs 功能失调和 Th17 细胞过度活化是溃疡性结肠炎发病机制的关键特征，对于维持黏膜完整性和减轻炎症至关重要[18-19]。这些研究发现为我们的发现提供了重要依据，表明罗伊氏乳杆菌可能通过调节肠道微生态，增强裸花紫珠颗粒对结肠炎的治疗效果，其机制可能与改善胆汁酸代谢和恢复免疫平衡密切相关。目前临床上已有针对乳杆菌的单一或复合益生菌制剂，但专门针对溃疡性结肠炎的乳杆菌单一菌种制剂仍较少，且菌株选择、剂量和适配人群尚需更多临床验证。

抗生素清扫肠道菌群构建的伪无菌小鼠模型虽

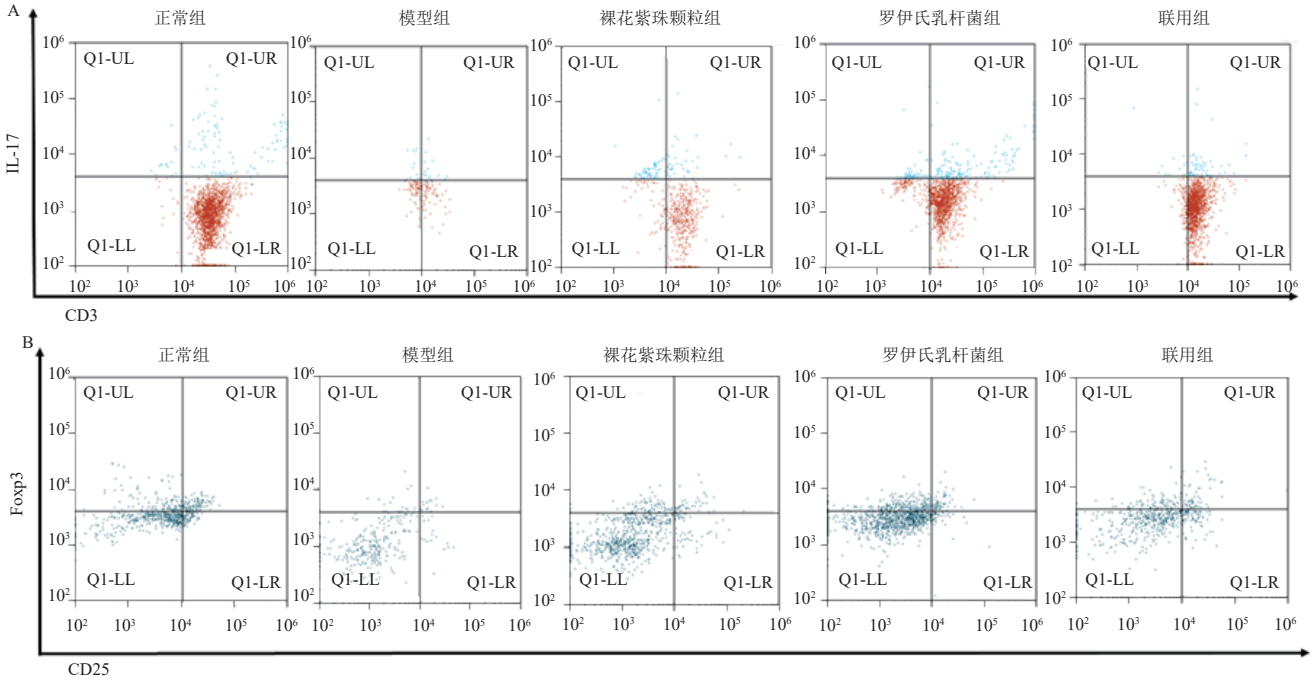
表 8 各组小鼠胆汁酸变化比较（$\bar{x}\pm s$，单位：μmol/g）

Table 8 Comparison of bile acid changes in each group of mice（$\bar{x}\pm s$, unit: μmol/g）

组别	CA	DCA	LCA	3-oxo-LCA
正常组（$n=6$）	76.02±5.32	1 023.13±83.49	161.02±11.32	59.71±1.44
模型组（$n=6$）	160.36±39.44$^{\#\#\#}$	1 678.38±118.65$^{\#\#\#}$	269.80±37.13$^{\#\#\#}$	43.40±6.41$^{\#\#\#}$
裸花紫珠颗粒组（$n=6$）	119.28±14.66	1 550.91±85.29	224.31±22.33*	59.14±6.24*
罗伊氏乳杆菌组（$n=6$）	104.03±10.45*	1 479.80±101.58*	208.57±23.16*	55.99±4.04*
联用组（$n=6$）	90.67±8.30**	1 480.04±56.39**	172.59±8.47***	50.88±2.69**

注：与正常组比，$^{\#\#\#}P<0.001$；与模型组比，$^*P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

Note: vs. the NC group, $^{\#\#\#}P<0.001$; vs. the Model group, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.



注：A 为 Th17 流式细胞图；B 为 Treg 流式细胞图

Note: A is the flow cytometry diagram of Th17; B is the Treg flow cytometry graph

图 3　各组小鼠脾脏中 Th17、Treg 流式细胞图

Figure 3　Flow cytometry plots of Th17 and Treg in the spleens of mice in each group

表 9　各组小鼠 Th17、Treg 含量比较（$\bar{x}\pm s$，单位：%）

Table 9　Comparison of Th17 and Treg cell proportions in the spleen of mice ($\bar{x}\pm s$, unit: %)

组别	Th17	Treg
正常组（n=6）	2.64±0.68	10.81±2.30
模型组（n=6）	6.87±0.84$^{\#\#\#}$	4.07±1.22$^{\#\#\#}$
裸花紫珠颗粒组（n=6）	5.15±0.81*	4.51±1.59
罗伊氏乳杆菌组（n=6）	6.19±1.44	4.42±0.82
联用组（n=6）	3.71±0.48***	10.13±1.61***

注：与正常组比，$^{\#\#\#}P$<0.001；与模型组比，*P<0.05，***P<0.001。

Note: vs. the NC group, $^{\#\#\#}P$<0.001; vs. the Model group, *P<0.05, ***P<0.001.

然在研究宿主 - 菌群互作中具有重要价值，目前被广泛应用于考察肠道菌群和药物的作用关系，但仍存在局限性：例如无法完全清除肠道菌群，某些耐药菌持续存在干扰试验结果。抗生素可能直接干扰代谢水平或者抑制免疫细胞分化从而混淆菌群依赖的效应[20-21]。后续将在无菌小鼠中复现关键结论，以确认菌群依赖性。尽管如此，本研究发现罗伊氏乳杆菌在裸花紫珠颗粒抗溃疡性结肠炎过程中发挥重要作用，提示开发罗伊氏乳杆菌菌株制剂与裸花紫珠颗粒联合应用或能提升溃疡性结肠炎治疗的靶向性。

4　结论

综上所述，罗伊氏乳杆菌在裸花紫珠颗粒缓解溃疡性结肠炎过程中的重要作用，明确罗伊氏乳杆菌是裸花紫珠颗粒治疗溃疡性结肠炎小鼠的关键益生菌。研究结果为临床上中药和益生菌联用协同治疗溃疡性结肠炎提供数据和可借鉴治疗方案。

参考文献：

[1]　吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.

[2]　李玥, 李景南, 李骥, 等. 肠道微生态与炎症性肠病专家共

识(2024)[J]. 北京医学, 2025, 47(1): 1-8.

[3] 贾雪梅, 郭榆西, 马虹宇, 等. 基于浊毒理论探讨代谢失稳态在溃疡性结肠炎发病中的作用机制[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(1): 75-80.

[4] 李玉锋, 王垂杰, 蔡敏, 等. 消化性溃疡中医诊疗专家共识(2023)[J].中医杂志, 2024, 65(10): 1086-1092.

[5] NONG K, QIN X, LIU Z, *et al*. Potential effects and mechanism of flavonoids extract of *Callicarpa nudiflora* Hook on DSS-induced colitis in mice[J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155523.

[6] QIN X, NONG K, LIU Z, *et al*. Regulation of the intestinal flora using polysaccharides from *Callicarpa nudiflora* Hook to alleviate ulcerative colitis and the molecular mechanisms involved[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 258(Pt 1): 128887.

[7] ZHANG L, XIONG S, JIN F, *et al.* Global trends in intestinal flora and ulcerative colitis research during the past 10 years: A bibliometric analysis[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1003905.

[8] YAN YX, SHAO MJ, QI Q, *et al.* Artemisinin analogue SM934 ameliorates DSS-induced mouse ulcerative colitis via suppressing neutrophils and macrophages[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(10): 1633-1644.

[9] LI Q, CUI Y, XU B, *et al*. Main active components of Jiawei Gegen Qinlian decoction protects against ulcerative colitis under different dietary environments in a gut microbiota-dependent manner[J]. Pharmacol Res, 2021, 170: 105694.

[10] HUANG L, LIU M, SHEN L, *et al*. Polysaccharides from Yupingfeng granules ameliorated cyclophosphamide-induced immune injury by protecting intestinal barrier[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 146: 113866.

[11] MU Q, TAVELLA VJ, LUO XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 757.

[12] DICKSVED J, SCHREIBER O, WILLING B, *et al*. *Lactobacillus reuteri* maintains a functional mucosal barrier during DSS treatment despite mucus layer dysfunction[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e46399.

[13] XING JH, NIU TM, ZOU BS, *et al*. Gut microbiota-derived LCA mediates the protective effect of PEDV infection in piglets[J]. Microbiome, 2024, 12(1): 20.

[14] ZENG H, UMAR S, RUST B, *et al*. Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: a focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1214.

[15] HANG S, PAIK D, YAO L, *et al*. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation[J]. Nature, 2019, 576(7785): 143-148.

[16] WU H, MU C, XU L, *et al*. Host-microbiota interaction in intestinal stem cell homeostasis[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2353399.

[17] FIORILLO B, ROSELLI R, FINAMORE C, *et al*. Discovery of a novel class of dual GPBAR1 agonists-RORγt inverse agonists for the treatment of IL-17-mediated disorders[J]. ACS omega, 2023, 8(6): 5983-5994.

[18] ZHANG Y, GAO X, GAO S, *et al*. Effect of gut flora mediated-bile acid metabolism on intestinal immune microenvironment[J]. Immunology, 2023, 170(3): 301-318.

[19] ZHANG S, ZHONG R, TANG S, *et al*. Metabolic regulation of the Th17/Treg balance in inflammatory bowel disease[J]. Pharmacol Res, 2024, 203: 107184.

[20] ZHANG X, BORBET T, FALLEGGER A, *et al.* An antibiotic-impacted microbiota compromises the development of colonic regulatory T cells and predisposes to dysregulated immune responses[J]. mBio, 2021, 12(1): e03335-20.

[21] ZHANG Y, LIMAYE PB, RENAUD HJ, *et al*. Effect of various antibiotics on modulation of intestinal microbiota and bile acid profile in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 277(2): 138-145.

（编辑：沈佳婕）