DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.07.023

基于TLR5/NF－κB信号通路及肠道菌群探讨香连丸治疗幽门螺杆菌胃炎的作用机制

张孟维[1,2],黄超群[3,4],萧闵[3,5],张念[2],周盾[2],张霖[6],胡运莲[3,4,7]
[1.湖北中医药大学中医学院,湖北 武汉 430065;2.武汉市中西医结合医院,湖北 武汉 430033;
3.湖北时珍实验室,湖北 武汉 430060;4.湖北中医药大学附属医院(湖北省中医院),湖北 武汉 430073;
5.湖北中医药大学实验动物中心,湖北 武汉 430065;6.襄阳市中医医院(襄阳市中医药研究所),湖北 襄阳 441000;
7.湖北中医药大学第一临床学院,湖北 武汉 430061]

摘要:目的 基于Toll样受体5(Toll－like receptor 5,TLR5)/核因子κB(nuclear factor－kappa B,NF－κB)信号通路和肠道菌群,探讨不同剂量香连丸对幽门螺杆菌胃炎(helicobacter pylori－associated gastritis,HPAG)脾胃湿热证大鼠的作用机制。方法 将60只SPF级健康雄性Wistar大鼠适应性喂养1周,采用随机数字表法分为空白组($n=10$)和干预组($n=50$),干预组采用复合因素造模构建HPAG脾胃湿热证大鼠模型,造模成功后,将干预组分为模型组、香连丸低剂量组(0.54 g·kg^{-1})、香连丸中剂量组(1.08 g·kg^{-1})、香连丸高剂量组(2.16 g·kg^{-1})及西药组,每组10只,空白组、模型组给予等体积蒸馏水灌胃,连续21 d。观察期内,每周测量大鼠体质量;给药结束后,采集大鼠新鲜粪便,采用16S rRNA测序技术,研究各组肠道菌群的差异和变化;采用苏木素－伊红(hematoxylin－eosin,HE)染色观察大鼠胃黏膜组织病理学改变;采用吉姆萨(Giemsa)染色观察大鼠胃黏膜幽门螺杆菌情况;采用酶联免疫吸附测定法(enzyme－linked immunosorbent assay,ELISA)检测大鼠血清肿瘤坏死因子－α(tumor necrosis factor－α,TNF－α)、白细胞介素－6(interleukin－6,IL－6)的水平;采用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠TLR5、TNF受体相关因子6(TNF receptor－related factor 6,TRAF6)、转化生长因子β活化激酶1(transforming growth factor β－activated kinase 1,TAK1)、核因子κB抑制物激酶α(nuclear factor κB inhibitor kinase α,IKKα)、NF－κB、髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88,MyD88)、核因子κB p50蛋白、核因子κB p65蛋白表达水平。结果 与空白组相比,模型组大鼠平均体质量下降($P<0.01$),湿热症状明显($P<0.01$);胃黏膜上皮细胞排列紊乱,部分胃腺体呈萎缩或异型性,黏膜下可见大量炎细胞浸润;可见大量的呈弯曲状或短杆状紫蓝色成簇的幽门螺杆菌;血清TNF－α、IL－6含量显著升高($P<0.01$);TLR5、TRAF6、TAK1、IKKα、NF－κB、MyD88、p50、p65蛋白表达增加($P<0.05$);肠道菌群紊乱($P<0.05$)。与模型组相比,香连丸低、中、高剂量组平均体质量及湿热证候改善($P<0.05$),大鼠胃黏膜上皮细胞排列相对整齐,腺体萎缩及异型性减少,黏膜下炎细胞浸润明显减少;血清TNF－α、IL－6水平明显下调($P<0.01$);TLR5、TRAF6、TAK1、IKKα、NF－κB、MyD88、p50、p65蛋白表达减少($P<0.05$);肠道有益菌增加($P<0.05$)。结论 香连丸可以显著改善HPAG脾胃湿热证大鼠胃黏膜损伤,其具体机制可能与调节TLR5/NF－κB信号通路和肠道菌群有关。

关键词:幽门螺杆菌胃炎;脾胃湿热证;香连丸;肠道菌群;Toll样受体5;核因子－κB
中图分类号:R289.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-7717(2026)07-0124-11

Mechanism of Xianglian Pills(香连丸) in Treating Helicobacter pylori－Associated Gastritis Based on TLR5/NF－κB Signaling Pathway and Gut Microbiota

ZHANG Mengwei[1,2],HUANG Chaoqun[3,4],XIAO Min[3,5],ZHANG Nian[2],ZHOU Dun[2],ZHANG Lin[6],HU Yunlian[3,4,7]
[1. College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei, China;
2. Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430033, Hubei, China;
3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430060, Hubei, China;
4. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430073, Hubei, China;
5. Laboratory Animal Center, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei, China;
6. Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine(Xiangyang Institute of TCM), Xiangyang 441000, Hubei, China;
7. First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei, China]

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82374205);湖北省科学技术厅自然科学基金创新发展联合基金项目(2022CFD116);湖北省时珍人才工程科研项目(鄂卫函〔2024〕256号);武汉市中医药科研项目(WZ24A35)
作者简介:张孟维(1990－),女,湖北仙桃人,博士在读,研究方向:中西医结合治疗消化疾病。
通讯作者:张霖(1981－),男,湖北潜江人,副主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合治疗消化疾病。E-mail:zhanglin_011@163.com。
胡运莲(1964－),女,湖北宜昌人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合治疗消化疾病。E-mail:843214365@qq.com。

Abstract: *Objective* Based on Toll-like receptor 5 (TLR5)/nuclear factor-kappa B (NF-κB) signaling pathway and gut microbiota, the mechanism of different doses of Xianglian Pills (香连丸) on Helicobacter pylori-associated gastritis (HPAG) rats with damp-heat in spleen-stomach syndrome was explored. *Methods* Sixty SPF healthy male Wistar rats were fed adaptively for one week and divided into blank group (10 rats) and intervention group (50 rats) by random number table method. The intervention group utilized a multi-factor modeling approach to construct a rat model of HPAG with damp-heat in spleen-stomach syndrome. After successful modeling, the intervention group was further divided into model group, Xianglian Pills low-dose group (0.54 g·kg^{-1}), Xianglian Pills medium-dose group (1.08 g·kg^{-1}), Xianglian Pills high-dose group (2.16 g·kg^{-1}) and western medicine group, with 10 rats in each group. Blank group and model group were given the equal volume of distilled water for 21 consecutive days. During the observation period, the body weight of the rats was measured weekly. After the administration, the fresh feces of the rats were collected and 16S rRNA sequencing technology was used to investigate the differences and changes in gut microbiota among the groups. Hematoxylin-eosin (HE) staining was employed to examine the histopathological changes of gastric mucosa in the rats. Giemsa staining was used to detect Helicobacter pylori in gastric mucosa of the rats. The serum levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) in the rats were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Western blot was performed to determine the protein levels of TLR5, TNF receptor-related factor 6 (TRAF6), transforming growth factor β-activated kinase 1 (TAK1), nuclear factor κB inhibitor kinase α (IKKα), NF-κB, myeloid differentiation factor 88 (MyD88), NF-κB p50 protein and NF-κB p65 protein in the rats. *Results* Compared with those in the blank group, the average body weight of the rats in the model group decreased significantly ($P<0.01$), and the symptoms of damp-heat in spleen-stomach syndrome were obvious ($P<0.01$). The gastric mucosal epithelial cells exhibited disordered arrangement, with partial gastric glands showing atrophy or atypia. A large number of inflammatory cells were infiltrated the submucosa. Additionally, a significant number of curved or short rod-shaped, purple-blue clusters of Helicobacter pylori were visible. The serum levels of TNF-α and IL-6 were significantly increased ($P<0.01$). The protein expression levels of TLR5, TRAF6, TAK1, IKKα, NF-κB, MyD88, NF-κB p50 protein and NF-κB p65 protein were elevated ($P<0.05$). Furthermore, the gut microbiota dysbiosis was observed ($P<0.05$). Compared with those of the model group, the average body weight and damp-heat syndrome of the low, medium and high groups of Xianglian Pills were improved ($P<0.05$). The gastric mucosal epithelial cells were arranged in a relatively orderly way, with reduced glandular atrophy and atypia, as well as a significant decrease in inflammatory cell infiltration in the submucosa. The serum levels of TNF-α and IL-6 were significantly down-regulated ($P<0.01$). The protein expression levels of TLR5, TRAF6, TAK1, IKKα, NF-κB, MyD88, NF-κB p50 protein and NF-κB p65 protein were reduced ($P<0.05$). Additionally, the abundance of beneficial gut bacteria increased ($P<0.05$). *Conclusion* Xianglian Pills can significantly improve gastric mucosal injury in HPAG rats with damp-heat in spleen-stomach syndrome, and its specific mechanism may be related to the regulation of TLR5/NF-κB signaling pathway and gut microbiota.

Keywords: Helicobacter pylori-associated gastritis; damp-heat in spleen-stomach syndrome; Xianglian Pills (香连丸); gut microbiota; Toll-like receptor 5; nuclear factor-kappa B

2022年《中国慢性胃炎诊治指南》中指出幽门螺杆菌(helicobacter pylori,Hp)胃炎为感染性疾病,高达99.4%的慢性活动性胃炎患者感染Hp,即Hp相关性胃炎(helicobacter pylori-associated gastritis,HPAG)[1]。根据Correa级联反应模式,根除Hp能阻止胃黏膜萎缩、肠化生,降低胃癌发生风险[2]。常规根除Hp的铋剂四联方案经常失败,抗生素耐药引起的抗菌药物多重耐药细菌[3]和患者因药物不良反应事件导致治疗的不依从性[4],因此,寻找有效和安全的Hp治疗方案已成为重中之重。

Hp感染属于中医学"邪气"的范畴,HPAG的发病特点及临床表现以脾胃湿热证占比最多[5],香连丸是基于中医清热燥湿理论广泛用于治疗胃肠疾病的常用古代名方。已有报道显示,香连丸在HPAG治疗中疗效确切,但其潜在作用机制尚不清楚[6]。国内外文献资料表明,HPAG的发病机制与炎症信号通路密切相关[7-8],Toll样受体5(Toll-like receptor 5,TLR5)已确定为控制Hp感染的主要参与者[9],参与HPAG的发生和进展[10]。香连丸方中黄连[11]、木香[12]及吴茱萸[13]已被证实可有效抑制TLR通路及调节肠道菌群[14],发挥抗炎作用。因此,本研究拟采用复合因素造模构建HPAG脾胃湿热证大鼠的模型,对肠道菌群的特征和差异进行分析,观察香连丸对大鼠TLR5介导的信号通路及下游炎症因子的影响。

1 材料

1.1 动物与菌株

SPF级健康雄性Wistar大鼠,体质量为(180±20)g,共60只,饲养于湖北中医药大学实验动物中心SPF级动物房,环境温度(23±1)℃,湿度56%±2%,光照黑暗12 h交替,购买于湖北省实验动物研究中心,许可证号SCXK(鄂)2020-0018,自由饮食与饮水。本实验方案由湖北中医药大学动物伦理委员会批准(编号:HUCMS 00312257)。

CagA+、VacA+Hp菌株购买于武汉锐志魔方生物科技有限公司,接种于BHI脱纤维羊血培养基,培养温度为37 ℃,气体条件为6% O_2、7% CO_2、7% H_2、80% N_2,肉眼观察菌落生长一致,无杂菌,16s测序判定为阳性。

1.2 药品及主要试剂

香连丸(湖北香连药业有限责任公司,批准文号:国药准字Z42020882);雷贝拉唑钠肠溶片(江苏豪森股份有限公司,批准文号:国药准字H20020330);阿莫西林胶囊(珠海联邦制药股份有限公司,批准文号:国药准字H44021351);克拉霉素片(杭州中美华东制药有限公司,批准文号:国药准字H10970216);枸橼酸铋钾片(丽珠集团丽珠制药厂,批准文号:

国药准字 H10900084)；苏木素、伊红 Y(北京索莱宝科技有限公司，货号分别为 H8070、G1100)；吉姆萨(Giemsa)染液(上海碧云天生物技术有限公司，货号 C0133)；血清肿瘤坏死因子 - α(tumor necrosis factor - α，TNF - α)、白细胞介素 - 6(interleukin - 6，IL - 6)试剂盒(武汉爱博泰克生物科技有限公司，货号分别为 A22227、A26791)；BCA 蛋白定量检测试剂盒、PBS 溶液(武汉阿斯本生物技术有限公司，货号分别为 AS1086、AS1044)；TLR5、TNF 受体相关因子 6(TNF receptor - related factor 6，TRAF6)、转化生长因子 β 活化激酶 1(transforming growth factor β - activated kinase 1，TAK1)、核因子 κB 抑制物激酶 α(nuclear factor κB inhibitor kinase α，IKKα)、核因子 κB(nuclear factor - kappa B，NF - κB)、髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88，MyD88)、核因子 κB p65 蛋白检测试剂盒(武汉爱博泰克生物科技有限公司，货号分别为 A8765、A23385、A19077、A19694、A14754、A21905、AP1528)；核因子 κB p50 蛋白检测试剂盒(上海艾博抗公司，货号 ab32360)。

1.3 仪器

LRH 型人工气候箱(韶关市泰宏医疗器械有限公司)；HH - W - 600 水浴锅(金坛市江南仪器厂)；IMS - 20 制冰机(常熟市雪科电器有限公司)；TGL - 16c 台式离心机(上海安亭科学仪器厂)；JT - 12K 脱水机(武汉俊杰电子有限公司)；JB - P5 型包埋机(武汉俊杰电子有限公司)；RM2016 型病理切片机(上海徕卡仪器有限公司)；JK - 5 型组织摊片机(武汉俊杰电子有限公司)；DR - 200Bs 型酶标仪(Diatek 公司)；TGL - 16 型冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器)；WD - 9405A 型脱色摇床(北京市六一仪器厂)；MP4 型电泳槽(Bio - Rad)；Centrifuge 5424 型高速离心机(Eppendorf)；Enspire 型酶标仪(PerkinElmer)；Chemidoc XRS + 型化学发光成像仪(Bio - Rad)。

2 方法

2.1 动物造模

本研究采用复合因素(饮食因素 + 环境因素 + 生物因素)构建 HPAG 脾胃湿热证的大鼠模型[15]。大鼠适应性饲养 7 d 后开始饮食因素造模，每日给予高脂饲料喂养，自由饮用 30% 的蜂蜜水。从第 15 天开始，每天早上给予 56° 乙醇灌胃(10 mL·kg^{-1})，并每日放入湿热环境[温度(32 ± 1) ℃，湿度 92% ±2%]的人工气候箱中，8 h 刺激后取出，连续 7 d。从第 22 天开始，选择 CagA + 、VacA + 的 Hp 标准菌株，菌液密度为 1×10^{9} cfu·mL^{-1}，给予大鼠菌液灌胃(1.5 mL/只)进行生物因素造模，隔日 1 次，灌胃前，禁食不禁水 24 h，灌胃后禁食、禁水 2 h，共灌胃 3 次。

2.2 分组及给药

将 60 只大鼠随机平均分为 6 组，即：空白组(KB)、模型组(MX)、香连丸低剂量组(D)、香连丸中剂量组(Z)、香连丸高剂量组(G)、西药组(X)。造模完成后，香连丸低、中、高剂量组分别按照 0.54、1.08、2.16 g·kg^{-1}的剂量灌胃；西药组给予雷贝拉唑(0.001 8 g·kg^{-1}) + 阿莫西林(0.18 g·kg^{-1}) + 克拉霉素(0.09 g·kg^{-1}) + 枸橼酸铋钾(0.108 g·kg^{-1})进行灌胃，2 次/d，连续给药 21 d，空白组和造模组分别给予等体积的蒸馏水灌胃。

2.3 标本采集

末次给药后，所有大鼠禁食、禁水 24 h，麻醉后打开腹腔，暴露出腹主动脉，用止血钳夹住腹主动脉上端后，用采血针采血，然后以 3000 r/min 离心 10 min 分离血清备用；采血结束后取出全胃，沿大弯切开，暴露胃黏膜，取胃黏膜组织 4 块，用冰生理盐水冲洗干净后，1 块放入 4% 多聚甲醛中固定后包埋、切片，其余 3 块胃黏膜组织迅速投入液氮，保存备用。

2.4 Giemsa 染色

将取出的胃黏膜组织制作石蜡封片，进行常规脱蜡、冲洗、切片，玻片组织四周的水滴擦净，将配好的 Giemsa 染液滴加在切片组织上，覆盖染色 1 h 后，冲洗 2 次，晾干，中性树胶封片。高倍镜(400 ×)下找 Hp 拍片，镜下见小的短杆状、稍弯曲紫蓝色者诊断为 Hp 阳性。

2.5 HE 染色

取各组大鼠的胃黏膜组织，经 4% 的多聚甲醛固定，依次梯度乙醇脱水，石蜡包埋、切片(厚度 4 μm)，将脱水后的组织切片浸入苏木精染色，后用 0.6% 氨水反蓝，入伊红染色后脱水封片，高倍镜(400 ×)下进行大鼠胃黏膜组织的观察，并采集各组病理学图像。

2.6 ELISA 检测血清炎症相关指标

大鼠腹主动脉采血后，进行血清分离，取上清，采用酶标仪检测大鼠血清 TNF - α、IL - 6 表达情况，严格按照 ELISA 试剂盒的具体说明进行操作检测。

2.7 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测相关蛋白的表达量

将冻存胃组织充分匀浆、裂解、离心，收集上清液，使用 BCA 试剂盒进行蛋白浓度定量，蛋白依次经过电泳、转膜、封闭、TBST 洗膜，加入对应一抗(TLR5、TRAF6、TAK1、IKKα、NF - κB、MyD88、p50、p65，均 1∶1000 稀释)，4 ℃孵育过夜，洗膜 5 次，每次 5 min，加入 HRP 标记的二抗(1∶3000 稀释)，室温孵育 1 h，TBST 再洗膜 5 次，每次 5 min。滴加新鲜配制的 ECL 混合溶液，暗室中曝光，根据不同的光强度调整曝光条件，显影并定影。Image J 软件分析目标条带的光密度值。

2.8 肠道菌群检测分析

大鼠禁食过夜后脱颈处死，用干燥无菌离心管收集大鼠结肠粪便，将样本送至百易汇能医学检验实验室进行 16S rDNA 基因测序分析，对各样本组进行 DNA 提取、目标片段 PCR 扩增、扩增产物磁珠纯化回收、扩增产物荧光定量、测序文库制备、上机进行高通量测序分析。将具有 97% 相似性的有效数据进行聚类，得到操作分类单元(operational taxonomic units，OTU)，采用 α 多样性分析(Chao1、Faith_pd、Observed_species 指数)评估生境下的物种的丰富度和多样性，即生境内多样性；采用 β 多样性分析(PCoA 分析和 NMDS 分析)比较不同物种组成的相异性，即生境间多样性。

2.9 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件包对实验数据进行分析，计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。若数据符合正态分布且满足方差齐性，多组间比较采用单因素方差分析(analysis of variance，ANOVA)比较组间差异，组间两两比较采用最小显著性差异法(least significant difference，LSD)检验；对不符合正态分布的数据，采用非参数检验，如 Kruskal - Wallis 法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 香连丸对大鼠一般情况的影响

空白组大鼠精神状态佳，背毛有光泽，目光有神，饮食良好，反应灵活，二便正常；造模后，大鼠精神不振，倦怠嗜睡，目光无神，背毛无光泽，进食量下降，活动减少，呈群体扎堆，体质

表 1 香连丸对大鼠平均体质量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度/($g \cdot kg^{-1}$)	给药第 0 周	给药第 1 周	给药第 2 周	给药第 3 周
空白组	10	–	347.50 ± 32.06	374.50 ± 38.84	437.30 ± 33.12	499.40 ± 35.16
模型组	10	–	248.90 ± 24.16[2)]	259.90 ± 22.77[2)]	266.60 ± 37.31[2)]	273.70 ± 32.45[2)]
香连丸低剂量组	10	0.54	250.50 ± 20.35	276.60 ± 25.06	312.60 ± 33.84[3)]	373.20 ± 38.96[4)]
香连丸中剂量组	10	1.08	256.67 ± 21.63	289.89 ± 16.48	333.33 ± 30.78[4)]	387.70 ± 24.42[4)]
香连丸高剂量组	10	2.16	249.33 ± 23.13	281.67 ± 24.60	347.44 ± 31.80[4)]	390.60 ± 38.64[4)]
西药组	10	–	247.30 ± 24.86	292.80 ± 34.21	363.90 ± 24.56[4)]	442.80 ± 33.01[4)]

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

量增长缓慢,小便色黄,大便黏腻不成形,肛周污浊,气味臭秽;治疗后,香连丸组大鼠精神状态良好,活动增加,反应渐灵活,进食增多,二便较前改善,肛周清洁,湿热症状明显好转,且存在一定的剂量依赖性,西药组在对湿热症状的改善方面欠佳。

3.2 香连丸对大鼠平均体质量的影响

给药第 0 周,与空白组比较,模型组平均体质量下降显著($P < 0.01$);第 2 周开始,与模型组比较,香连丸中、高剂量组及西药组平均体质量增长明显($P < 0.01$),香连丸低剂量组平均体质量增长相对较缓($P < 0.05$)。见表 1。

3.3 香连丸对大鼠症状积分的影响

将人与动物的湿热证的相关症状进行转化并积分[16-17],与空白组相比,模型组症状积分增加,湿热症状明显($P < 0.01$);治疗后,与模型组相比,香连丸中、高剂量组症状积分明显减少($P < 0.01$),西药组症状积分也减少($P < 0.05$),但对湿热症状的缓解明显不及香连丸组。见表 2。

表 2 香连丸对各组大鼠症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度/($g \cdot kg^{-1}$)	造模后	治疗后
空白组	10	–	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
模型组	10	–	15.10 ± 1.81[2)]	15.40 ± 1.62[2)]
香连丸低剂量组	10	0.54	15.80 ± 1.60	11.60 ± 1.50[3)]
香连丸中剂量组	10	1.08	15.60 ± 1.62	10.90 ± 1.22[4)]
香连丸高剂量组	10	2.16	16.20 ± 1.33	8.70 ± 1.55[4)]
西药组	10	–	15.90 ± 1.30	11.80 ± 1.60[3)]

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

3.4 香连丸对大鼠胃组织病理形态的影响

HE 染色结果显示:与空白组相比,模型组大鼠胃黏膜上皮细胞排列紊乱,腺体呈不同程度的萎缩或异型性,黏膜下可见大量炎细胞浸润;与模型组相比,低、中剂量组可见胃上皮细胞排列欠整齐,腺体萎缩或异型性稍减少,黏膜下炎细胞减少,而高剂量组、西药组可见胃黏膜上皮细胞排列相对整齐,腺体萎缩或异型性减少,黏膜下炎细胞明显减少。见插页 XXⅦ图 1。

3.5 香连丸对大鼠 Hp 定植及根除的影响

Giemsa 结果显示:空白组大鼠胃黏膜上未见 Hp 定植;模型组大鼠可见大量弯曲的、呈短杆状稍弯曲的紫蓝色 Hp;低、中、高剂量组可见少量散在 Hp 聚集;而西药组仅可见零星的 Hp。见插页 XXⅧ图 2。低剂量组行快速尿素酶(RUT)检测 3 只为阴性,根除率为 30%;中剂量组检测 4 只为阴性,根除率为 40%;高剂量组检测 5 只为阴性,根除率为 50%;西药组检测 7 只为阴性,根除率为 70%。各组间采用 Fisher 确切概率法比较,差异无统计学意义。见表 3。

3.6 香连丸对大鼠血清 IL-6、TNF-α 的影响

与空白组相比,模型组大鼠血清 IL-6、TNF-α 水平升高($P < 0.01$),予以药物干预后,中、高剂量香连丸组及西药组血清 IL-6、TNF-α 水平均低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.01$),存在一定的剂量依赖性。见表 4。

表 3 香连丸对大鼠 Hp 根除的影响

组别	n	浓度/($g \cdot kg^{-1}$)	阴性数	阳性数	根除率/(%)
空白组	10	–	10/10	0/10	–
模型组	10	–	0/10	10/10	–
香连丸低剂量组	10	0.54	3/10	7/10	30
香连丸中剂量组	10	1.08	4/10	6/10	40
香连丸高剂量组	10	2.16	5/10	5/10	50
西药组	10	–	7/10	3/10	70

表 4 香连丸对大鼠血清 IL-6、TNF-α 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

单位:pg/mL

组别	n	浓度/($g \cdot kg^{-1}$)	IL-6	TNF-α
空白组	10	–	0.29 ± 0.01	28.43 ± 3.48
模型组	10	–	0.49 ± 0.04[2)]	216.79 ± 3.25[2)]
香连丸低剂量组	10	0.54	0.32 ± 0.01[4)]	201.76 ± 28.73
香连丸中剂量组	10	1.08	0.29 ± 0.01[4)]	59.20 ± 2.02[4)]
香连丸高剂量组	10	2.16	0.29 ± 0.02[4)]	48.75 ± 7.43[4)]
西药组	10	–	0.32 ± 0.01[4)]	119.81 ± 5.73[4)]

注:2)与空白组比较,$P < 0.01$;4)与模型组比较,$P < 0.01$。

3.7 香连丸对大鼠 TLR5/NF-κB 信号通路蛋白表达的影响

与空白组相比,模型组中 TLR5、MyD88、NF-κB、IKKα、TAK1、TRAF6、NF-κB p50、NF-κB p65 蛋白表达强度升高($P < 0.05$);和模型组相比,香连丸低、中、高剂量及西药组 TLR5、MyD88、NF-κB、IKKα、TAK1、TRAF6、NF-κB p50、NF-κB p65 蛋白表达下降($P < 0.05$),呈一定剂量依赖性。见表 5、图 3。

3.8 香连丸对大鼠肠道菌群的影响

3.8.1 香连丸对大鼠肠道菌群 α 多样性比较 Chao1 指数在生态学中作为度量物种丰富度的指标,Faith_pd 指数用来衡量不同物种之间存在的生物学多样性,而 Observed_species 指数反映样本中物种种类的丰富度,指数值越高代表群落物种越丰富。与空白组相比,模型组大鼠 Chao1 指数、Faith_pd、Observed_species 指数明显升高;治疗后,香连丸低、中、高剂量组 Chao1、Faith_pd、Observed_species 指数下降,西药组显著下降($P < 0.01$),提示西药组大鼠肠道菌群生物丰富度及生物多样性最低。见插页 XXⅨ图 4。

3.8.2 香连丸对大鼠肠道菌群 β 多样性比较 β 多样性是反映样本间差异的一个维度,即样本间群落差异。通过 PCoA 分析和 NMDS 分析发现,香连丸低、中、高剂量组与模型组的微生物群落部分重叠,西药组与其他组别距离较远(Stress =

表 5 香连丸对大鼠组织 TLR5、MyD88、NF－κB、IKKα、TAK1、TRAF6、p50、p65 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度/($g \cdot kg^{-1}$)	TLR5/β－actin	MyD88/β－actin	NF－κB/β－actin	IKKα/β－actin	TAK1/β－actin	TRAF6/β－actin	p65/β－actin	p50/β－actin
空白组	10	－	0.23±0.03	0.38±0.03	0.37±0.02	0.23±0.02	0.41±0.02	0.31±0.02	0.24±0.03	0.40±0.03
模型组	10	－	0.56±0.01[1)]	0.73±0.06[2)]	0.58±0.03[2)]	0.52±0.02[2)]	0.65±0.05[1)]	0.59±0.05[2)]	0.55±0.04[2)]	0.89±0.02[2)]
香连丸低剂量组	10	0.54	0.44±0.11[3)]	0.57±0.02[3)]	0.51±0.03[4)]	0.38±0.03[4)]	0.51±0.03[3)]	0.34±0.03[4)]	0.38±0.05[4)]	0.67±0.06[4)]
香连丸中剂量组	10	1.08	0.35±0.04[3)]	0.41±0.05[4)]	0.45±0.03[4)]	0.33±0.03[4)]	0.54±0.03[3)]	0.33±0.02[4)]	0.39±0.06[4)]	0.53±0.03[4)]
香连丸高剂量组	10	2.16	0.33±0.06[4)]	0.37±0.02[4)]	0.42±0.02[4)]	0.38±0.02[4)]	0.43±0.02[4)]	0.39±0.02[4)]	0.38±0.03[4)]	0.55±0.09[4)]
西药组	10	－	0.22±0.02[3)]	0.38±0.02[4)]	0.41±0.02[4)]	0.34±0.03[4)]	0.46±0.03[4)]	0.32±0.03[4)]	0.30±0.04[4)]	0.51±0.05[4)]

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

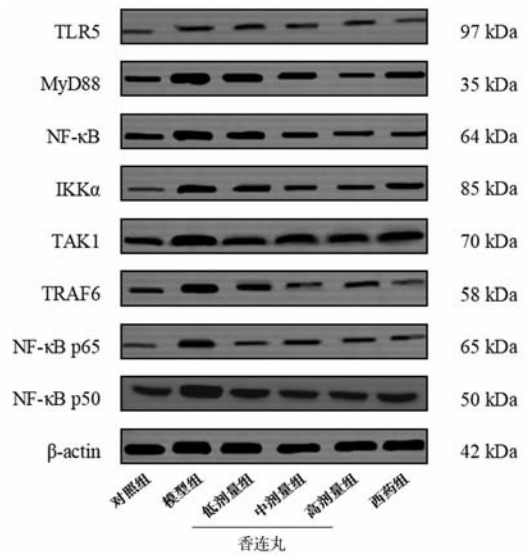


图 3 香连丸对大鼠 TLR5/NF－κB 信号通路蛋白表达的影响

0.472），表明 6 组之间存在差异，提示香连丸、西药组能够通过影响微生物群落进一步治疗湿热型 Hp 胃炎，且二者对肠道菌群的影响存在差异。见插页XXIX图 5。

3.8.3 香连丸对大鼠菌群生物结构差异的影响 我们对不同组别的大鼠生物丰度进行门水平上的比较，排名前 10 的分别为厚壁菌门（p－Firmicutes）、拟杆菌门（p－Bacteroidota）、放线菌门（p－Actinobacteriota）、变形菌门（p－Proteobacteria）、p－Desulfobacterota_I 门、弯曲菌门（p－Campylobacterota）和疣微菌门（p－Verrucomicrobiota）。见插页XXIX图 6A。在门水平上，与空白组相比，模型组厚壁菌门占明显优势；与模型组相比，香连丸低、中、高剂量组及西药组拟杆菌门相对丰度增加（$P<0.05$），厚壁菌门相对丰度下降（$P<0.05$），拟杆菌门/厚壁菌门（B/F）升高，B/F 值分别为 0.66、0.64、0.79、0.55。见表 6。

同时在属水平上，排名前 10 的分别为副鼠杆菌属（g－Paramuribaculum）、考拉杆菌属（g－Phascolarctobacterium_A）、邓肯氏菌属（g－Duncaniella）、g－UBA7173 属、经黏液真杆菌属（g－Blautia_A_141781）、双歧杆菌属（g－Bifidobacterium_388775）、乳酸杆菌属（g－Lactobacillus）、拟杆菌属（g－Bacteroides_H）、杜氏乳杆菌属（g－Dubosiella）。见插页XXIX图 6B。与空白组相比，模型组副鼠杆菌属丰度减少（$P<0.01$），考拉杆菌属、邓肯氏菌属、黏液真杆菌属、双歧杆菌属丰度增加，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。与模型组相比，香连丸中、高剂量组能增加考拉杆菌属、邓肯氏菌属、黏液真杆菌属、双歧杆菌属水平，且高剂量组还能增加副鼠杆菌属水平，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 7。

3.8.4 香连丸对大鼠菌群的 LEfSe 分析 通过线性判别分析（linear discriminant analysis，LDA）和多级别物种判别分析（linear discriminant analysis effect，LEfSe）（LDA＞2，$P<0.05$），结果显示 5 门和 27 属在 6 组中表现出显著性差异，与空白组相比，模型组在 2 个门、2 个属上有显著变化，分别为厚壁菌门（p－Firmicutes）、p－Desulfobacterota_I 门、异杆菌属（g－Allobaculum）、乳杆菌属（g－Lactobacillus）。与模型组相比，香连丸低、中、高剂量组在 4 个门和 13 个属上有显著变化，分别为变形菌门（p－Proteobacteria）、放线菌门（p－Actinobacteriota）、拟杆菌门（p－Bacteroidota）、厚壁菌门（p－Firmicutes）、经黏液真杆菌属（g－Blautia_A_141781）、g－UBA7173 属、复萨特氏菌属（g－Parasutterella）、g－Oliverpabstia、g－Enterocloster、梭菌属（g－Clostridium）、双歧杆菌属（g－Bifidobacterium）、杜氏乳杆菌属（g－Dubosiella）、优杆菌属（g－Eubacterium）、g－14_2、粪样单胞菌属（g－Faecalimonas）、邓肯氏菌属（g－Duncaniella）、考拉杆菌属（g－Phascolarctobacterium_A）。与模型组相比，西药组在 1 个门和 7 个属上有显著变化，分别为厚壁菌门（p－Firmicutes）、拟普雷沃菌属（g－Alloprevotella）、劳森杆菌属（g－Lawsonibacter）、g－Faecousia、福卡伊科拉属（g－Phocaeicola）、g－Enterococcus、吉米菌属（g－Gemmiger_A）、瘤胃球菌属（g－Ruminococcus）。见插页XXX图 7。

表 6 香连丸对大鼠肠道菌群门水平相对丰度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度/($g \cdot kg^{-1}$)	厚壁菌门（p－Firmicutes）	拟杆菌门（p－Bacteroidota）	拟杆菌门/厚壁菌门（B/F）
空白组	6	－	67.59±3.29	25.12±8.46	0.37
模型组	6	－	73.31±7.76	10.88±8.36	0.15
香连丸低剂量组	6	0.54	51.84±3.59[4)]	33.97±7.53[4)]	0.66
香连丸中剂量组	6	1.08	56.93±10.34[3)]	36.38±11.29[4)]	0.64
香连丸高剂量组	6	2.16	50.14±3.95[4)]	39.82±8.35[4)]	0.79
西药组	6	－	54.19±10.80[4)]	29.86±11.82[3)]	0.55

注：3）与模型组比较，$P<0.05$；4）与模型组比较，$P<0.01$。

4 讨论

《中国慢性胃炎诊治指南》[1]中指出 HPAG 均属感染性疾病，认为无论有无症状和并发症，均应进行 Hp 根除治疗。根据我国 2022 年 Hp 感染治疗指南[18]，推荐 HPAG 的治疗采用铋剂四联方案和高剂量双联方案，该方案虽能够高效地根除治疗 Hp 感染，但对胃黏膜出现的萎缩、化生和异型增生仍缺乏有效的手段，且抗生素不合理使用、抗生素耐药、西药不良反应的问题日益突出，因此，深化 HPAG 致病机制的研究，探索 HPAG 治疗新路径是当前研究的热点和难点。

中医学认为 Hp 为外来之毒邪，以脾胃湿热证多见[19]，治疗上宜清热燥湿。香连丸由黄连（吴茱萸制）、木香组成，出自《太平惠民和剂局方》，具有清热燥湿、行气止痛之功效，方中

表 7 香连丸对大鼠肠道菌群属水平相对丰度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度/($g \cdot kg^{-1}$)	副鼠杆菌属(g - Paramuribaculum)	考拉杆菌属(g - Phascolarctobacterium_A)	邓肯氏菌属(g - Duncaniella)	经黏液真杆菌属(g - Blautia_A_141781)	双歧杆菌属(g - Bifidobacterium_388775)
空白组	6	-	13.53 ± 4.60	0.11 ± 0.23	0.55 ± 0.28	1.00 ± 1.16	0.01 ± 0.02
模型组	6	-	3.63 ± 1.97[2)]	2.10 ± 2.24	0.60 ± 0.31	3.21 ± 1.99	3.97 ± 3.07
香连丸低剂量组	6	0.54	7.20 ± 2.18	10.37 ± 0.89[4)]	9.04 ± 1.93[3)]	9.63 ± 2.71[4)]	7.26 ± 3.35
香连丸中剂量组	6	1.08	5.50 ± 1.92	10.37 ± 2.02[4)]	9.49 ± 4.55[4)]	9.05 ± 1.86[3)]	11.17 ± 2.97[4)]
香连丸高剂量组	6	2.16	9.84 ± 3.62[3)]	12.40 ± 6.02[4)]	11.90 ± 7.22[4)]	8.81 ± 1.87[3)]	10.71 ± 3.61[4)]
西药组	6	-	9.67 ± 2.54[3)]	9.34 ± 5.15[3)]	5.71 ± 1.94	7.74 ± 4.71	2.44 ± 2.13

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

黄连清热燥湿，泻火解毒；吴茱萸制后寒热配伍，促进黄连药性的发挥，且吴茱萸能散寒止痛、降逆止呕；木香辛行苦降，与黄连相伍能增强行气止痛之功。现代药理学研究表明，香连丸中主要有效成分包括黄连的小檗碱、阿魏酸等具有抑制 Hp、抗病原微生物、抗炎等作用[20]，木香的木香烃内酯、2 -（2 - 苯乙基）色酮类化合物具有抑制 Hp 活性、抗肿瘤活性等作用[21]，吴茱萸中的吴茱萸碱、吴茱萸次碱具有抗菌、抗炎、镇痛等作用[22]。因此，香连丸可用来治疗脾胃湿热型 HPAG。研究表明，香连方能缓解脾胃湿热症状，改善炎症相关指标，促进黏膜组织修复[7,23]。本研究结果显示，香连丸组能明显改善脾胃湿热的症状，促进大鼠平均体质量的增加，能抑制 Hp 作用，与既往研究相符[24-25]。

炎症反应是 HPAG 导致胃黏膜损伤的主要机制，IL - 6 是炎症反应的标志性因子，与炎症的严重程度有关，可作为胃炎进展的生物标志物[26]，TNF - α 与肿瘤生长和血管生成相关，推动慢性炎症发展为癌症[27]。既往研究已证实，加减香连方能参与细胞增殖及炎症反应，降低慢性萎缩性胃炎（chronic atrophic gastritis，CAG）大鼠血清中 IL - 6、TNF - α 水平，改善 CAG 胃黏膜损伤[28]。本研究显示，模型组大鼠胃黏膜 HE 染色见上皮细胞排列紊乱，炎细胞浸润，血清 TNF - α、IL - 6 水平明显高于空白组，经香连丸治疗后血清 TNF - α、IL - 6 水平下降，上皮细胞排列相对整齐，炎细胞明显减少，提示香连丸可降低 TNF - α、IL - 6 水平，减轻胃黏膜损伤。TLR 是病原体识别受体（pathogen recognition receptor，PRR）的重要家族，既往研究认为，Hp 鞭毛蛋白具有逃避 TLR5 识别的特定特性[9]。最新研究发现，TLR5 已确定为控制 Hp 感染的主要参与者[9]，当 T4SS - pilus 蛋白 CagY 和 CagL 表达时，特异性激活了 TLR5，进而通过 α - 激酶 1（alpha - kinase 1，ALPK1）和 TRAF6 相互作用蛋白与叉头相关结构域（TRAF - interacting protein with forkhead - associated domain，TIFA）信号转导激活 MyD88 依赖性信号转导，ALPK1/TIFA/TRAF6/NF - κB 信号通路的活化是细胞产生炎症细胞因子的关键通路[29]，当细胞膜上相应的受体蛋白被激活，TIFA 通过 TRAF6 寡聚化和泛素化来激活 NF - κB 信号通路上的 κB 抑制因子激酶，诱导 IκB 磷酸化和泛素化，IκB 蛋白降解后释放出 p50/p65 复合物，p50/p65 从细胞质进入细胞核，与靶基因特异性位点结合调控转录[30]，从而促进炎症因子 TNF - α、IL - 6 的激活和分泌，且 IL - 6 和 TNF - α 可协同激活 NF - κB[31]。本研究结果显示，模型组组织 TLR5、TRAF6、TAK1、IKKα、NF - κB、MyD88、p50、p65 蛋白表达均高于空白组，炎症反应明显，提示 HPAG 感染可能通过激活 TLR5/ALPK1/TIFA/TRAF6/NF - κB 信号通路，经香连丸治疗后 TLR5、TRAF6、TAK1、IKKα、NF - κB、MyD88、p50、p65 蛋白表达降低，炎症明显改善，提示香连丸可减轻胃黏膜损伤，其机制可能是通过抑制 TLR5/NF - κB 信号通路，这与 DINCĂ A L 等[32]研究结果相符。

肠道菌群在人体消化、感染、免疫及对药物治疗反应方面发挥着重要的作用[33]，在使用四联疗法根除 Hp 的过程中必然会导致肠道正常菌群的变化[34]，B/F 比值是拟杆菌门与厚壁菌门的比值，是反映肠道菌群紊乱的重要参数，比值越低，提示肠道菌群紊乱情况加重。本研究结果显示，与模型组相比，四联西药治疗后，生物多样性和丰富度明显下降，而香连丸干预治疗后，低、中、高剂量组生物丰富度及多样性有所改善，B/F 比值较模型组升高，分别为 0.66、0.64、0.79。可见，香连丸能提高生物多样性和丰富度，提示香连丸能在门水平上调节肠道菌群，这与彭明蔚等[14]的研究结果一致。

湿热外邪是导致肠道菌群紊乱的关键因素[36]，HPAG 脾胃湿热证大鼠表现为菌群失衡，香连丸治疗后能增加副鼠杆菌属、考拉杆菌属、邓肯氏菌属、经黏液真杆菌属、双歧杆菌属水平，其中，副鼠杆菌属来自拟杆菌门，在维持宿主肠道健康、免疫调节和疾病预防中可能具有潜在作用[35]；考拉杆菌属属于肠道菌群中数量最庞大的厚壁菌门，能抑制 NF - κB 信号通路，减轻黏膜炎症反应[15]；来自拟杆菌门的邓肯氏菌属可保护宿主肠道，是预防肠道屏障相关疾病所必需[36]；经黏液真杆菌属是厚壁菌门的分类属，为肠道菌群的优势属，在代谢性疾病、炎症性疾病和生物转化中起一定的作用[37]；放线菌门的益生菌双歧杆菌属能通过 TNF - α/NF - κB 炎症通路上调 mRNA 标志物表达，具有促稳态和抗炎免疫调节特性[38]。香连丸干预后能在属水平上增加有益菌副拟杆菌属、考拉杆菌属、邓肯氏菌属、经黏液真杆菌属、双歧杆菌属的丰度，我们可推断香连丸通过改变肠道生物组门、属水平生物丰度来治疗 HPAG 脾胃湿热证大鼠。这一结果与胡莹莹等[39]对 Hp 感染与肠道菌群的研究结果基本一致。

综上所述，我们推测香连丸可能通过影响 TLR5/NF - κB 信号通路激活，减少 TNF - α、IL - 6 的生成，调节肠道菌群，促进有益菌增殖，改善胃黏膜炎症，从而发挥胃黏膜保护作用，本实验为临床治疗 HPAG 提供实验证据。但是否还存在其他作用机制，这些问题还需深入探索与研究。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会，中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组，房静远. 中国慢性胃炎诊治指南（2022 年，上海）[J]. 胃肠病学，2023，28(3)：149 - 180.

[2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告（非根除治疗部分）[J]. 胃肠病学，2022，27(5)：289 - 304.

[3] HONG T C，EL - OMAR E M，KUO Y T，et al. Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori in the Asia - Pacific region between

1990 and 2022: an updated systematic review and meta - analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(1): 56 - 67.
[4] LIU L G, NAHATA M C. Newer therapies for refractory helicobacter pylori infection in adults: a systematic review [J]. Antibiotics, 2024, 13(10): 965.
[5] 张阳阳, 齐子熠, 陈菁菁, 等. 全国172773例幽门螺杆菌感染患者中医证候分布的文献研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(4): 315 - 320, 334.
[6] 黄林, 杨洪伟, 邓树忠, 等. 香连片治疗脾胃湿热型慢性非萎缩性胃炎的临床疗效及作用机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(5): 988 - 991.
[7] LIU M Q, HU Z Z, WANG C K, et al. The TLR/MyD88 signalling cascade in inflammation and gastric cancer: the immune regulatory network of Helicobacter pylori [J]. J Mol Med, 2023, 101(7): 767 - 781.
[8] PACHATHUNDIKANDI S K, TEGTMEYER N, BACKERT S. Masking of typical TLR4 and TLR5 ligands modulates inflammation and resolution by Helicobacter pylori [J]. Trends Microbiol, 2023, 31(9): 903 - 915.
[9] TEGTMEYER N, NEDDERMANN M, LIND J, et al. Toll - like receptor 5 activation by the CagY repeat domains of helicobacter pylori [J]. Cell Rep, 2020, 32(11): 108159.
[10] MARTINELLI G, FUMAGALLI M, PIAZZA S, et al. Investigating the molecular mechanisms underlying early response to inflammation and helicobacter pylori infection in human gastric epithelial cells [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15147.
[11] 纪凌云, 吴俏兰, 陈泽涛, 等. 黄芩 - 黄连通过抑制TLR4/MyD88/NF - κB信号通路稳定动脉粥样硬化的易损斑块[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(13): 28 - 36.
[12] 宋洁, 郭瑞芳, 聂虹, 等. 木香烃内酯对溃疡性结肠炎小鼠肠道免疫炎症的影响及其机制[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(12): 2300 - 2305.
[13] 王嫣, 杨卫平, 彭芳, 等. 吴茱萸碱通过TLR4/NF - κB通路抑制脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(12): 1088 - 1093.
[14] 彭明蔚, 赵华鑫, 舒福, 等. 基于网络药理学和肠道菌群探讨香连丸改善高脂饮食诱导肥胖小鼠脂代谢紊乱的机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 6442 - 6456.
[15] 卢必超, 刘雪峰, 毛宁峰, 等. 连朴饮对Hp相关性胃炎大鼠胃黏膜炎性小体及炎症因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 814 - 817.
[16] 李威莹, 吴威, 孟岩, 等. 湿热证动物模型造模方法及评价研究[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2021, 23(12): 4441 - 4451.
[17] 王郁金, 伽雨龙, 姜华, 等. 基于TGR5/GLP - 1信号通路和肠道菌群探讨黄连温胆汤对湿热型糖尿病肠病大鼠的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(15): 10 - 18.
[18] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(11): 745 - 756.
[19] 王萍, 卞立群, 杨倩, 等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 5904 - 5911.
[20] 张伟, 康梦娇, 苟筱雯, 等. 重构本草——黄连[J]. 吉林中医药, 2024, 44(4): 467 - 470.
[21] 陈小宇, 李俊甫, 李颖硕, 等. 白木香茎皮的化学成分及其抗幽门螺旋杆菌活性研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(15): 4100 - 4110.
[22] 谭朝丹, 楼冰, 顾伟鹰, 等. 不同比例黄连 - 吴茱萸配方颗粒/单/合煎对比分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(21): 2238 - 2242, 2250.
[23] 杨乐, 徐梦婷, 蔡琳玲, 等. UHPLC - TOF - MS结合网络药理学与实验验证探讨香连丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(12): 1084 - 1092.
[24] 韩莹, 蔡庆宇, 张岩. 香连丸对急性溃疡性结肠炎小鼠氧化应激介导的细胞自噬的影响研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(5): 851 - 853, 862.
[25] 苏景阳, 傅越, 王梦蕾, 等. 加味香连丸对急性放射性肠炎大鼠NF - κB信号通路的影响[J]. 中国中医急症, 2022, 31(7): 1153 - 1156.
[26] WANG X P, ZHAO G, SHAO S H, et al. Helicobacter pylori triggers inflammation and oncogenic transformation by perturbing the immune microenvironment [J]. Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer, 2024, 1879(5): 189139.
[27] YANG X T, NIU P Q, LI X F, et al. Differential cytokine expression in gastric tissues highlights helicobacter pylori's role in gastritis [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 7683.
[28] 王杰, 高云霄, 马虹宇, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨香连化浊方对慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 161 - 168.
[29] 张前勇, 赵采芹, 石海英, 等. 鸡TIFA和TRAF6蛋白的分子特征及其基因在免疫器官中的表达特性[J]. 西南农业学报, 2023, 36(12): 2802 - 2813.
[30] 李慧敏, 高锦明. NF - κB在幽门螺杆菌诱导胃癌发展及治疗中的作用研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(23): 4476 - 4480.
[31] 张雅迪, 杜方兵, 唐思慧, 等. TLRs/NF - κB信号通路及T淋巴细胞与重症肺炎患者预后的关系[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(1): 75 - 80.
[32] DINCĂ A L, MELIŢ L E, MĂRGINEAN C O. Old and new aspects of H. pylori - associated inflammation and gastric cancer [J]. Children, 2022, 9(7): 1083.
[33] 苏聃, 张莉, 潘冬宁. HP根除治疗对儿童肠道菌群结构的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2024, 21(2): 73 - 77, 92.
[34] 王义江, 李祥. 幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡患儿幽门螺杆菌根除前后肠道菌群变化特征及临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(12): 939 - 943.
[35] LIN J, ZHANG R Y, LIU H E, et al. Multi - omics analysis of the biological mechanism of the pathogenesis of non - alcoholic fatty liver disease [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1379064.
[36] CHANG C S, LIAO Y C, HUANG C T, et al. Identification of a gut microbiota member that ameliorates DSS - induced colitis in intestinal barrier enhanced Dusp6 - deficient mice [J]. Cell Rep, 2021, 37(8): 110016.
[37] LIU X M, MAO B Y, GU J Y, et al. Blautia - a new functional genus with potential probiotic properties [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1875796.
[38] WU Y, YANG Y J, WANG L, et al. Effect of Bifidobacterium on osteoclasts: TNF - α/NF - κB inflammatory signal pathway - mediated mechanism [J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1109296.
[39] 胡莹莹, 林雪娟, 李星慧, 等. 幽门螺杆菌感染对慢性胃炎中医证素与肠道菌群的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(8): 147 - 154.

基于 TLR5/NF－κB 信号通路及肠道菌群探讨香连丸治疗幽门螺杆菌胃炎的作用机制

（正文见 124－130 页）

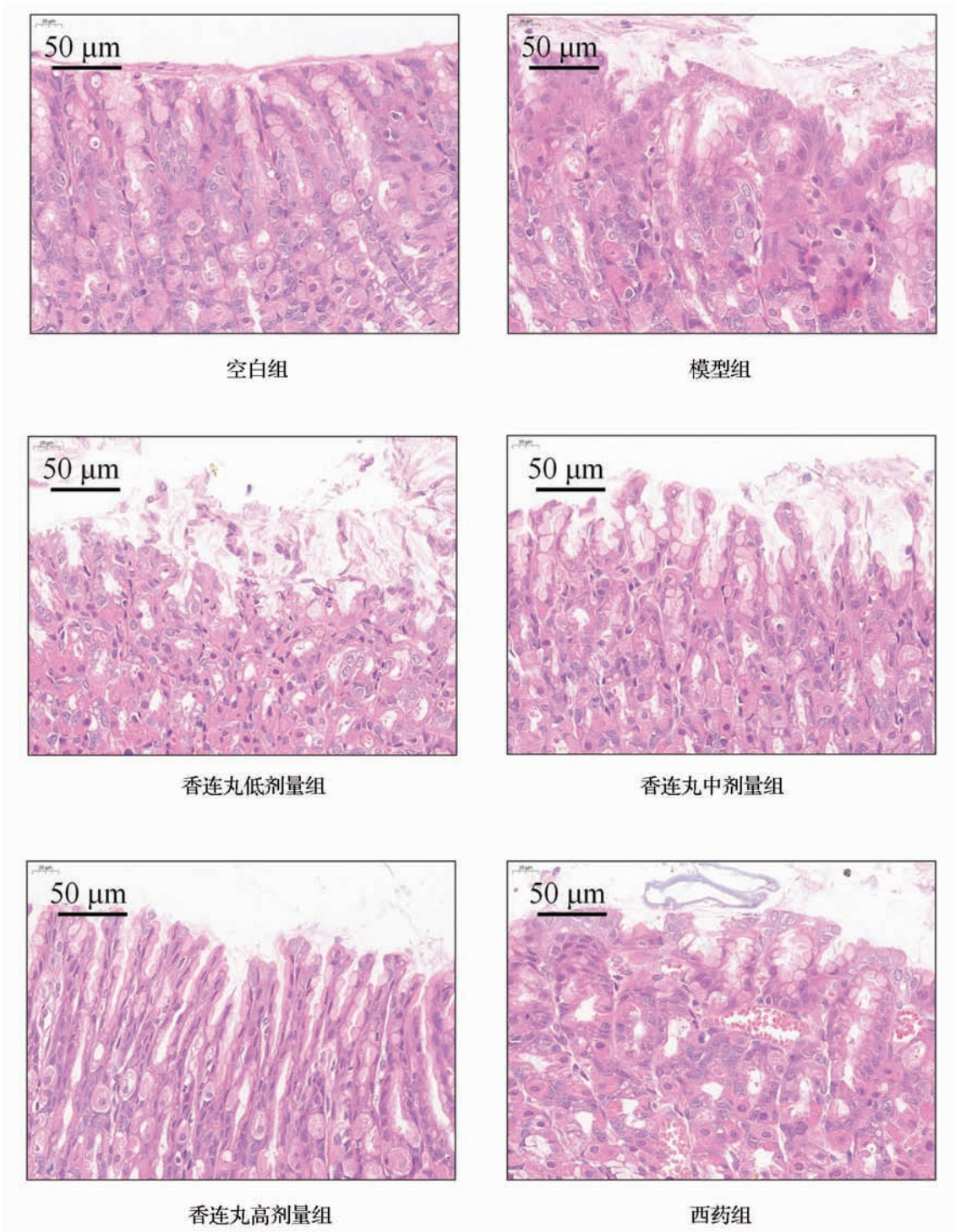


图 1　香连丸对大鼠胃黏膜组织病理形态的影响（HE，×400）

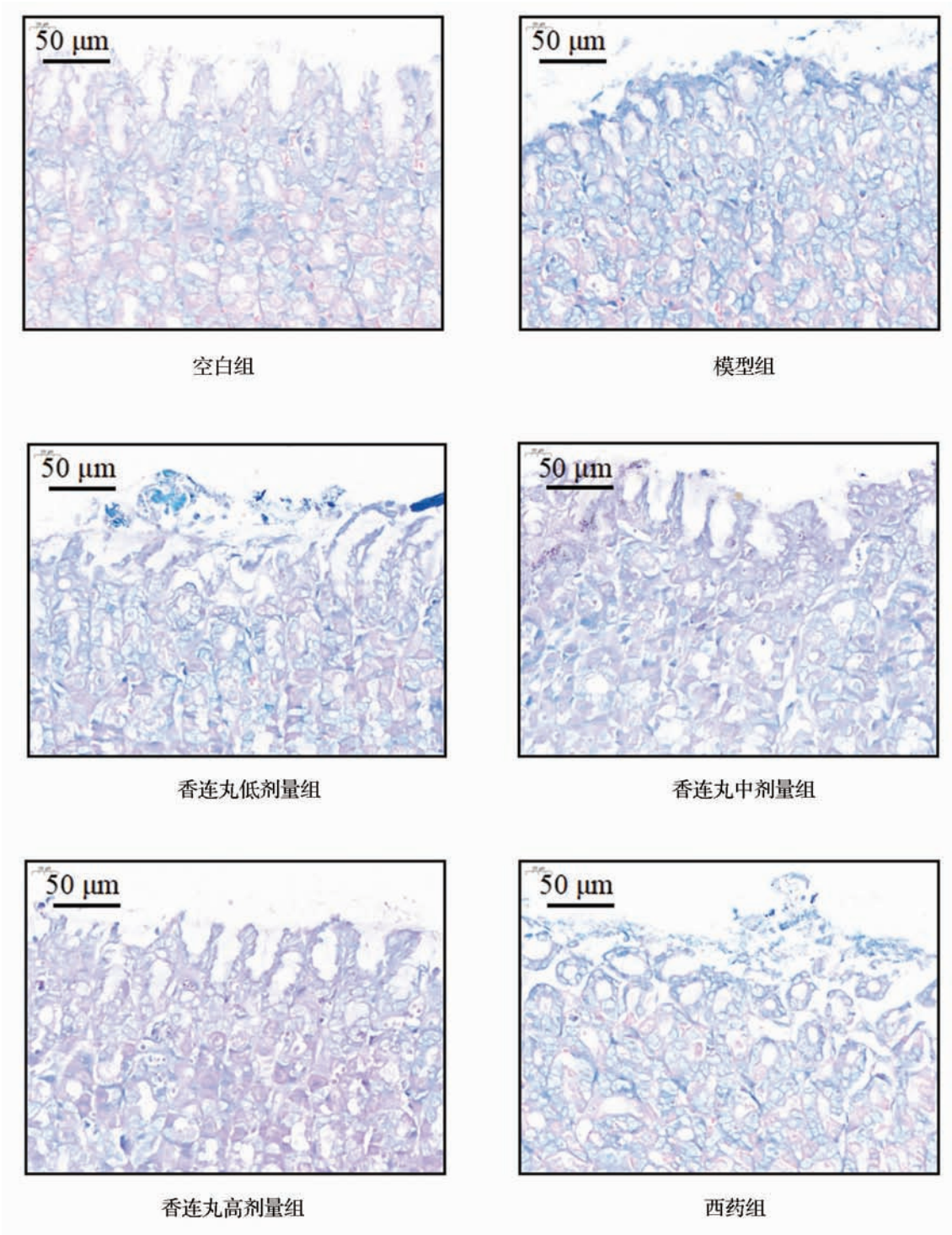
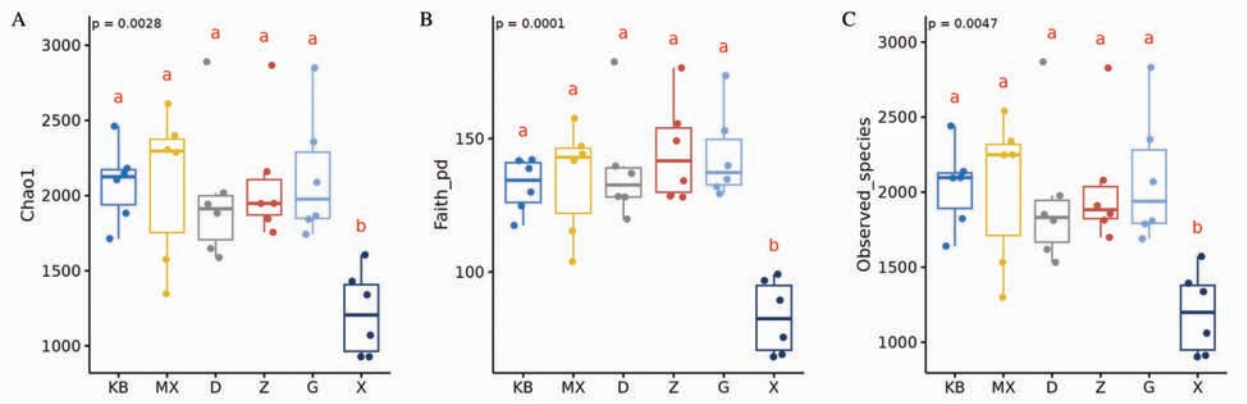
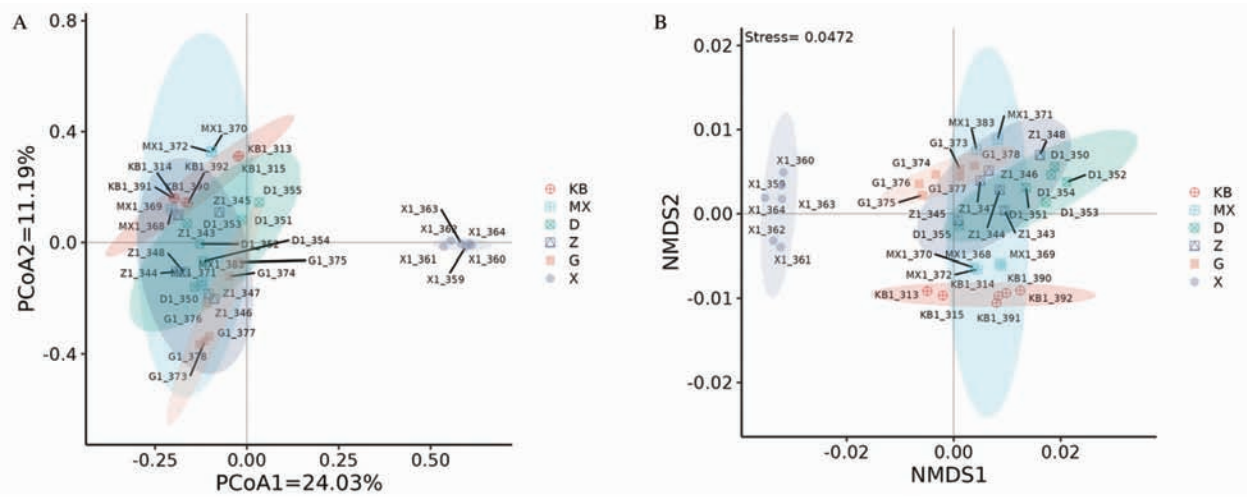


图2 香连丸对大鼠胃黏膜Hp定植的影响(吉姆萨染色,×400)



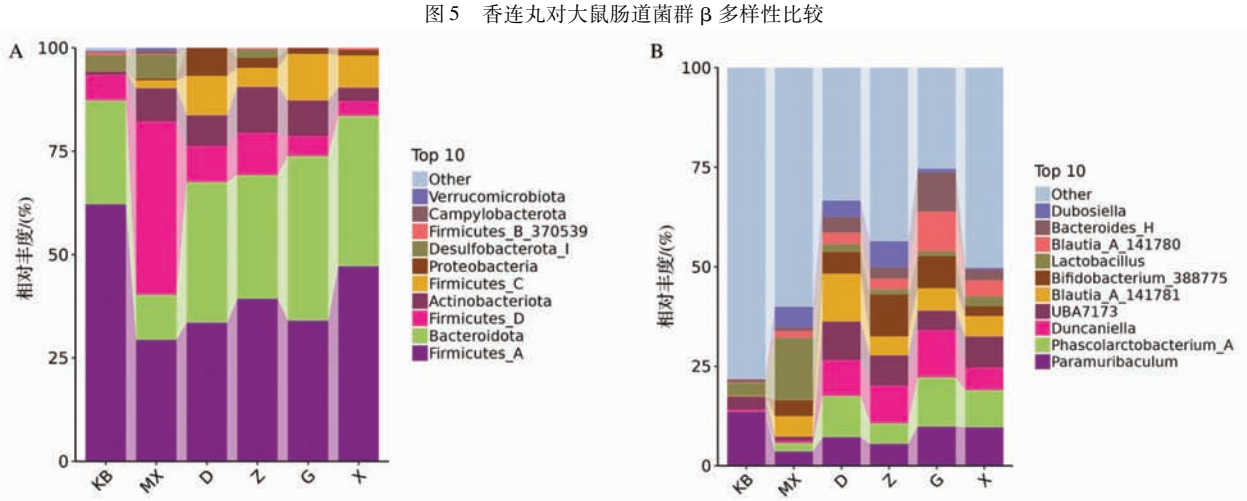
注：A 为 Chao1 指数箱线图；B 为 Faith_pd 指数箱线图；C 为 Observed_species 指数箱线图。KB. 空白组、MX. 造模组、D. 香连丸低剂量组、Z. 香连丸中剂量组、G. 香连丸高剂量组、X. 西药组。a、b 为组间差异显著性标记，标记不同字母表示差异性显著，相同字母表示差异性不显著。

图 4 香连丸对大鼠肠道菌群 α 多样性比较



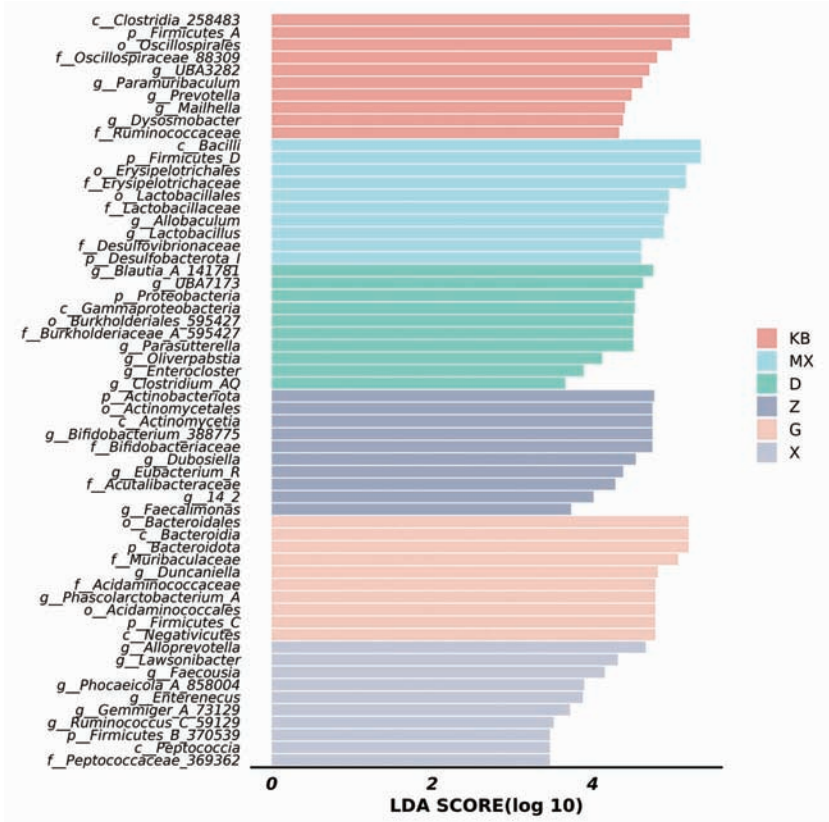
注：A 为 PCoA 分析比较图；B 为 NMDS 分析比较图。KB. 空白组、MX. 造模组、D. 香连丸低剂量组、Z. 香连丸中剂量组、G. 香连丸高剂量组、X. 西药组。

图 5 香连丸对大鼠肠道菌群 β 多样性比较



注：A 为大鼠门水平生物丰度的比较；B 为大鼠属水平生物丰度的比较。KB. 空白组、MX. 造模组、D. 香连丸低剂量组、Z. 香连丸中剂量组、G. 香连丸高剂量组、X. 西药组。

图 6 香连丸对大鼠肠道菌群门、属水平的影响



注：KB. 空白组、MX. 造模组、D. 香连丸低剂量组、Z. 香连丸中剂量组、G. 香连丸高剂量组、X. 西药组。

图 7　不同给药组对大鼠肠道菌群的 LEfSe 分析

经典名方五味消毒饮化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物(Q－Marker)预测分析

(正文见 160－169 页)

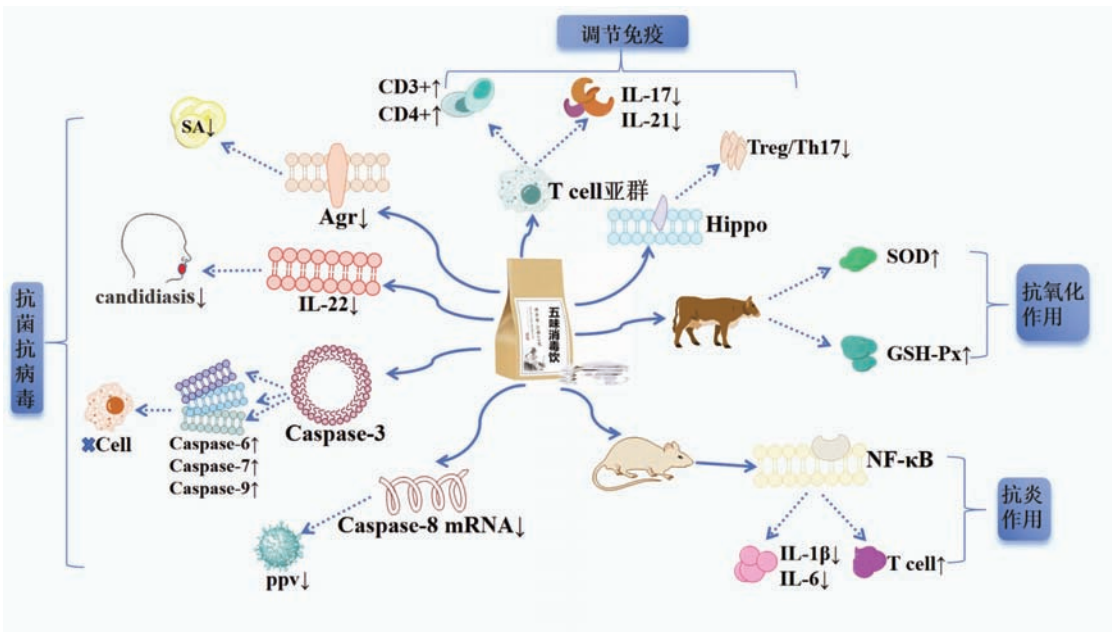


图 1　五味消毒饮药理机制研究