

基于葡聚糖硫酸钠多因素肠道损伤模型与吲哚美辛诱导的非甾体抗炎药相关肠病模型探讨发酵松花粉对小鼠肠道的保护作用

潘立涛¹, 杨长军², 尹 雷², 仲米存², 车凯如¹, 王莉涵¹, 牟旺辉¹, 张加余^{1*}

1. 滨州医学院 中医学院, 山东 烟台 264003

2. 烟台新时代健康产业有限公司, 山东 烟台 264003

摘要: 目的 研究发酵松花粉对肠道损伤的治疗作用。方法 分别构建葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠肠道损伤模型和吲哚美辛诱导的小鼠肠道损伤模型,造模后 24 h 均以 ig 方式给予 1.5、3.0 g·kg⁻¹ 的松花粉(PM)和发酵松花粉(FPM) 14 d,以 0.6 g·kg⁻¹ 柳氮磺吡啶肠溶片为阳性药。分别记录 2 种不同造模方式小鼠体质量变化,计算肝和脾的脏器指数;测定结肠长度;采用苏木精-伊红(HE)染色法和马松染色(Masson)对小鼠肠道进行组织病理学观察;酶联免疫吸附法测定血浆和肠组织中细胞因子的水平变化。结果 在 DSS 和吲哚美辛诱导的 2 种小鼠肠道损伤模型中,肠道组织炎症浸润严重,其细胞排列混乱;与对照组相比,模型组小鼠体质量显著减轻,结肠组织病理评分显著增加,结肠长度显著降低,肝脏指数和脾脏指数显著增加,小鼠血浆中超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平显著降低,结肠组织细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-12、免疫球蛋白 A(IgA)的含量显著增加,IL-10 的含量显著降低,差异均显著($P < 0.01$)。与模型组相比,PM 高剂量和 FPM 低、高剂量组小鼠肠道损伤状况减轻,病理评分显著降低,体质量变化率增加,肝脏肿大减轻,结肠长度增加,小鼠血浆中 SOD 和 GSH-Px 的含量升高,细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-12 及 IgA 的含量降低,IL-10 的含量升高;FPM 高剂量组脾脏肿大减轻,差异均显著($P < 0.05$ 、0.01)。与等剂量的 PM 比较,FPM 组在体质量变化率、病理评分、脏器指数方面均作用更显著($P < 0.05$ 、0.01)。结论 PM 和 FPM 可改善小鼠的肠道损伤状况,且经发酵后的 PM 效果优于未发酵的 PM。

关键词: 发酵松花粉;肠道损伤;葡聚糖硫酸钠;吲哚美辛;炎症

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)11-3109-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.006

Protective effect of fermented *Pinus massoniana* on intestinal tract of mice explored based on dextran sulfate sodium-induced multifactorial intestinal injury model and indomethacin-induced non-steroidal anti-inflammatory drug-related enteropathy model

PAN Litao¹, YANG Changjun², YIN Lei², ZHONG Micun², CHE Kairu¹, WANG Lihan³, MU Wanghui¹, ZHANG Jiayu¹

1. School of Traditional Chinese Medicine, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

2. Yantai New Era Health Industry, Yantai 264003, China

Abstract: Objective To investigate the protective and therapeutic effects of fermented *Pinus massoniana* (FPM) on intestinal injury. **Methods** Dextran sulfate sodium (DSS)-induced and indomethacin-induced mouse models of intestinal injury were established. After 24 h of modeling, 1.5 and 3.0 g·kg⁻¹ of pine pollen (PM) and fermented pine pollen (FPM) were administered ig for 14 days, with 0.6 g·kg⁻¹ sulfasalazine enteric-coated tablets as the positive drug. The changes in body weight of mice in the two different models were recorded, and the organ indices of the liver and spleen were measured. The colon length was measured. The intestinal tissues of

收稿日期: 2025-07-02

基金项目: 中医药科技计划重点课题资助项目(Z-2022085);泰山学者青年专家资助项目(tsqn202103110);烟台市高层次资助项目(10073801);中小企业创新资助项目(2023TSGC0912)

作者简介: 潘立涛(1998—),男,硕士研究生,研究方向为中药分析。E-mail: 873788229@qq.com

*通信作者: 张加余(1981—),男,教授,博士,主要从事中药复杂成分解析研究。E-mail: zhangjiayu0615@163.com

mice were observed histopathologically by hematoxylin-eosin staining (HE) and Masson staining. The levels of cytokines in plasma and intestinal tissues were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** In the two mouse models of intestinal injury induced by DSS and indomethacin, the intestinal tissue showed severe inflammatory infiltration and disordered cell arrangement. Compared with the control group, the model group showed significant weight loss, significantly increased colonic histopathological scores, significantly reduced colon length, significantly increased liver and spleen coefficients, significantly decreased levels of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in plasma, and significantly increased levels of cytokines TNF- α , IL-6, IL-12, and IgA in colonic tissues, and significantly decreased levels of IL-10, with significant differences ($P < 0.01$). Compared with the model group, the high-dose PM and low- and high-dose FPM groups showed alleviated intestinal injury, significantly reduced histopathological scores, increased body weight change rates, reduced liver enlargement, increased colon length, increased levels of SOD and GSH-Px in plasma, decreased levels of cytokines TNF- α , IL-6, IL-12, and IgA, and increased levels of IL-10; the high-dose FPM group showed reduced spleen enlargement, with significant differences ($P < 0.05, 0.01$). Compared with the same dose of PM, the FPM group showed more significant effects in body weight change rate, histopathological score, and organ coefficient ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** PM and FPM can improve intestinal injury in mice with colitis, and FPM exhibits better efficacy than unfermented PM.

Key words: fermented *Pinus massoniana*; intestinal damage; sodium dextran sulfate; indomethacin; inflammation

肠道黏膜屏障是机体屏障系统的重要组成部分之一,主要由机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障 4 部分组成^[1-2]。研究证实,肠道黏膜屏障的完整性与机体稳态存在紧密联系^[3]。在正常条件下,病原体和毒素等“致病抗原”可被肠道黏膜吸附,或被其分泌的免疫应答因子免疫球蛋白 A(IgA)俘获,避免其造成肠道损伤而进入机体内,引发“免疫瀑布”效应^[4]。抗生素滥用、高盐高油饮食和非常规病理因子均可导致肠道黏膜损伤,造成致病抗原的泄漏,进而导致机体炎症疾病的发生。更有甚者,会加重患者自身基础性疾病症状而危及生命。

在现代医学领域,针对肠道损伤的治疗,通常会采用抗生素、生物制剂、干细胞治疗、粪菌移植、微生物组靶向治疗、纳米药物递送以及手术等多种方式^[5-6]。对于肠道损伤伴有感染风险或已发生感染的患者,抗生素发挥着重要作用,其主要通过抑制或杀灭肠道内的病原菌,阻止感染的扩散和加重,在预防和治疗肠道损伤相关感染方面,抗生素具有显著疗效。长期或不合理使用抗生素容易导致肠道菌群失调,破坏肠道内正常的微生物生态平衡,这可能引发一系列不良后果,如二重感染,使原本被抑制的条件致病菌大量繁殖,导致更难治疗的感染^[7]。英夫利昔单抗作为抗肿瘤坏死因子(TNF)- α 单克隆抗体疗效良好,但是部分患者出现严重感染和输液反应,长期治疗来看,治疗依从性和医疗成本高^[8]。间充质干细胞(MSCs)通过降低白细胞介素(IL)-6、IL-17、TNF- α 等促炎细胞因子水平,同时促进抗炎细胞因子 IL-10 的表

达,减轻肠道炎症,造血干细胞(HSCs)治疗存在较高感染风险,需严格护理与药物管理;MSCs 治疗会引发发热、头痛等轻微不良反应^[9]。

从中医角度来看,肠道损伤是指因饮食不节、情志失调、外邪侵袭、久病体虚等因素作用下,出现肠道脉络损伤和肠道功能异常的现象。中医治疗肠道损伤注重整体观念和辨证论治,通过调整人体阴阳平衡、气血运行和脏腑功能,到达治疗肠道损伤的目的。中医常采用健脾益气、温中散寒、疏肝理气、清热解毒、补益脾肾、活血化瘀等方法治疗肠道损伤^[10]。

松花粉(PM)是一种天然的营养品,具有多种药用价值和健康益处。PM 主要来源于马尾松 *Pinus massoniana* Lamb.和油松 *Pinus tabulaeformis* Carr.等植物的干燥花粉,它在春季开花时采摘并晒干,以去除杂质。PM 味甘,性温,归肝、脾经,具有收敛止血、燥湿敛疮的效果,常用于外伤出血、湿疹、黄水疮、皮肤糜烂、脓水淋漓等。PM 的药理作用包括调节内分泌、增强免疫力、抗衰老、抗疲劳、抗感冒等^[11-13]。现代研究表明,PM 含有黄酮类、甾醇类、多糖类、氨基酸类、矿物质和微量元素,被誉为“天然营养宝库”和“花粉之王”,具有较高的药用价值和营养食用价值^[14-21]。何小平团队针对各类 PM 开展了主要成分测定工作,研究结果表明,不同品种 PM 的蛋白质质量分数处于 10.75%~16.69%,多糖为 10.61%~14.04%,总黄酮平均质量分数为 16.6 g·kg⁻¹,胆碱平均质量分数则为 2 299.8 mg·kg⁻¹,此外,PM 富含多种植物

甾醇, 其中 β -谷甾醇含量最为丰富, 约占所有甾醇的 78%^[22]。李振祥等^[23]发现 PM 多糖及其硫酸化衍生物具有多靶点治疗潜力, 其能够降低促炎因子 (IL-6、IL-18、IL-1 β 、TNF- α) 与炎症酶 [环氧化酶 (COX)-2、诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS)] 表达, 提升抗炎因子 IL-10 水平, 通过上调紧密连接蛋白 [闭合小带 (ZO)-1、紧密连接蛋白 (Occludin)、密封蛋白 (Claudin)-1] 修复肠道屏障完整性, 同时抑制受体相互作用丝氨酸/苏氨酸激酶 3 (RIPK3) 依赖性坏死性凋亡通路, 减少 RIPK1、RIPK3、混合系激酶区域样蛋白 (MLKL) 磷酸化并激活天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶 (Caspase)-8 表达, 从而显著缓解葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的溃疡性结肠炎小鼠体重质量下降、结肠缩短及组织病理损伤。

本研究通过构建 DSS 诱导的多因素肠道损伤模型^[24-25]与吡哌美辛诱导的非甾体抗炎药 (NSAIDs) 相关肠病模型^[26], 系统评估发酵 PM 对复杂病因及长期药物暴露所致肠道损伤的治疗效果。

1 材料

1.1 药物与主要试剂

PM 和发酵松花粉 (FPM), 由烟台新时代健康产业有限公司提供, 经滨州医学院林莺副教授鉴定为松科植物马尾松 *Pinus massoniana* Lamb. 干燥花粉。

PM 为正式上市产品, 通过低温高速气流对干燥花粉进行破壁得到, 总黄酮和总酚质量分数分别为 1.32、2.20 mg·g⁻¹。

FPM 的制备: 取破壁后的 PM 5.0 g, 分散于 120 mL 去离子水中, 接着投入 10 mg 的纤维素酶和 7.5 mg 的蛋白酶, 采用 0.25 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾以及柠檬酸调整 pH 值为 3.0, 在 65 °C 的温度下酶解 5 h, 得到酶解液后将其离心除去液体, 收集沉淀从而获得 PM 酶解物。

取 5.0 g PM 酶解物, 加入 125 mL 去离子水中, 再加入 2.5 g 葡萄糖, 采用同样方法调节 pH 值为 3.0, 搅拌均匀后得到 PM 培养基。

取 10 g PM 培养基灭菌处理后, 加入 100 mL 浓度为 1×10⁶ CFU·mL⁻¹ 的乳酸乳球菌 (*Lactococcus lactis* NZ9000), 在温度为 25 °C 的条件下发酵 8 d, 得到 FPM, 总黄酮和总酚的质量分数分别为 0.61、3.36 mg·g⁻¹。

葡聚糖硫酸钠 (安倍医疗器械贸易有限公司, 批号 02160110-CF); 吡哌美辛 (上海西格玛奥德里

奇贸易有限公司, 批号 24896136); 柳氮磺吡啶肠溶片 (SSZ, 上海信谊天平药业有限公司, 批号 09230714); 总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 测定试剂盒 (批号 20230705)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 测定试剂盒 (批号 20230703), 南京建成生物工程研究所有限公司; Mouse IL-6 ELISA Kit 检测试剂盒 (批号 A20630416)、Mouse IgA ELISA Kit 检测试剂盒 (批号 A27430423)、Mouse TNF- α ELISA Kit 检测试剂盒 (批号 A28230544)、Mouse IL-10 ELISA Kit 检测试剂盒 (批号 A21030541)、Mouse IL-12/IL-23p40 ELISA Kit 检测试剂盒 (批号 A218330524), 杭州联科生物技术股份有限公司; 总黄酮试剂盒 (批号 G18250822)、总酚试剂盒 (批号 G18250822), 苏州格锐思生物科技有限公司; BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, 批号 060623230823); 磷酸盐缓冲液 (PBS) (武汉赛维尔生物科技有限公司, 批号 GA23090162533)。

1.2 主要仪器与设备

TGL16M 医用离心机 (湖南凯达科学仪器有限公司); HH-6 数显恒温水浴锅 (常州德科仪器有限公司); XPE105DR 型电子分析天平 (梅特勒-托利多, 瑞士); 超声波清洗器 (昆山超声仪器有限公司 KQ-500V); BK6000 生物显微镜 (奥特光学仪器有限公司); M2e 酶标仪 (上海木森生物科技有限公司); JXFSTPRP-48L 全自动样品快速研磨机 (上海净信实业发展有限公司)。

1.3 动物

雄性 SPF 级昆明种小鼠, 4~6 周龄, 体质量 18~20 g, 购自于济南朋悦实验动物繁育有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (鲁) 2023002。所有动物试验均经滨州医学院伦理委员会批准, 动物伦理证明号: 动研批第 2024-L050。实验正式开始前, 所有动物饲养在同一环境下, 环境温度为 (24.0±1.0) °C, 相对湿度维持在 55%~65%, 实验期间, 动物自由饮食, 明暗循环饲养。

2 方法

2.1 造模与分组

阳性药配制: 将 SSZ 刮去包衣后, 研磨, 临用前用 0.5% CMC-Na 溶液配制。PM 和 FPM 的配制: 临用前用 0.5% CMC-Na 溶液配制。

2.1.1 DSS 诱导小鼠肠道损伤模型建立与给药 小鼠适应性饲养 7 d 后, 每组 10 只, 随机分为 7 组,

分别是对照组, 模型组, SSZ (阳性药, $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组, PM 低、高剂量 (1.5 、 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组, FPM 低、高剂量 (1.5 、 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组。除对照组外, 其余组给予 3% DSS 水溶液自由饮用^[27], 持续 7 d。造模 24 h 后进行药物干预, ig 给药, 每天 1 次, 持续 14 d。

2.1.2 吡啶美辛诱导小鼠肠道损伤模型建立与给药 分组方式同“2.1.1”项, 除对照组外, 其余组小鼠 ig 给予吡啶美辛^[28] ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 建立小鼠肠道损伤模型, 每天 1 次, 连续 7 d。造模 24 h 后进行药物干预, ig 给药, 每天 1 次, 持续 14 d。

2.2 小鼠体质量变化率

从造模前一天起, 用电子天平每天记录小鼠体质量。

2.3 生物样本获取与测定

末次给药后, 禁食 12 h, 各组小鼠于眼眶处取血 0.5 mL, 以 $12\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 收集血浆。取肝脏、脾脏称质量, 计算肝脏、脾脏指数。

肝脏指数 = 肝脏质量/体质量

脾脏指数 = 脾脏质量/体质量

取结肠并测量其长度, 将结肠组织分为 2 部分, 一部分置于多聚甲醛溶液中固定, 另一部分置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保存。将固定在多聚甲醛溶液中的结肠组织, 进行 HE 和 Masson 染色, 染色后用于观察结肠组织病理学形态, 对各组结肠损伤情况进行比较分析。由 3 名未参与实验的人员对结肠 HE 染色切片开展组织病理学评分工作, 病理评分的依据为黏膜损伤情况。具体评分细则见表 1^[27]。

表 1 组织评分标准

Table 1 Organizational evaluation criteria

得分	黏膜损伤程度	黏膜损伤范围
1	正常黏膜	正常黏膜
2	隐窝腺体丢失 1/3	局部黏膜损伤
3	隐窝腺体丢失 2/3	损伤累及 1/3 肠道
4	隐窝腺体全部丢失	损伤累及 2/3 肠道
5	黏膜上皮有明显炎症浸润	损伤累及整个肠道

根据 ELISA 试剂盒, 测定小鼠血浆 SOD、GSH-Px 的水平变化及结肠组织 IL-6、IL-10、IL-12、IgA 和 TNF- α 的含量变化, 评价小鼠肠道损伤和恢复情况。

2.4 统计学分析

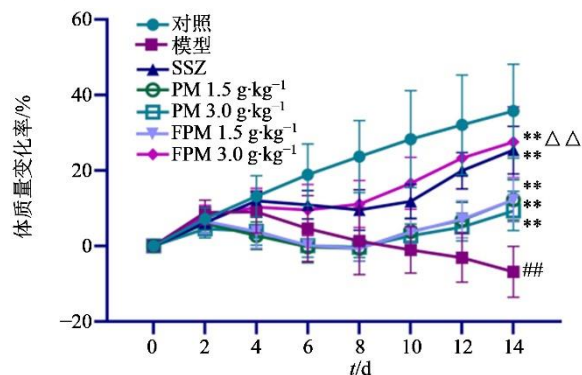
所有实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, 并采用 SPSS 17.0 和 Graphpad 软件进行计算和统计。组间

两两比较根据方差是否齐性选择 Dunnett- t 检验或 Dunnett's T3 检验。

3 结果

3.1 DSS 诱导小鼠肠道损伤结果与分析

3.1.1 小鼠体质量变化率结果 肠道受损出现炎症时, 会导致患者进食量减少, 营养物质吸收困难, 进而导致肠道损伤患者出现体质量减轻, 营养不良等症状。一般会改变患者的饮食习惯, 摄入更多易消化易吸收的食物^[29]。在实验过程中, 对照组小鼠精神、体质量、进食量无异常; 与对照组相比, 模型组小鼠出现精神不振、进食量减少的现象, 至实验第 14 天, 模型组小鼠体质量变化率下降了 42.57%, 具有显著性差异 ($P < 0.01$); 与模型组相比, SSZ 组体质量变化率提高了 32.22% ($P < 0.01$), PM 低、高剂量组体质量变化率分别提高了 15.08% ($P < 0.01$) 和 16.10% ($P < 0.01$), FPM 低、高剂量组分别提高了 19.06% ($P < 0.01$) 和 34.37% ($P < 0.01$); 与 SSZ 组比较, PM 低、高剂量组体质量变化率分别减少了 17.14% 和 16.12%, FPM 低剂量组减少了 13.16%, 而 FPM 高剂量组提高了 2.14%。与高剂量 PM 组比较, 高剂量 FPM 体质量变化率显著增加 ($P < 0.01$)。总体来看, PM 可以缓解由 DSS 引起的肠道损伤带来的体质量减轻的现象, 而经发酵后的 PM, 其营养成分发生变化, 为小鼠提供更好吸收的营养成分, 使得改善小鼠体质量下降较 SSZ 效果更好。



与对照组比较: ### $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.01$; 与等剂量的 PM 比较: $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

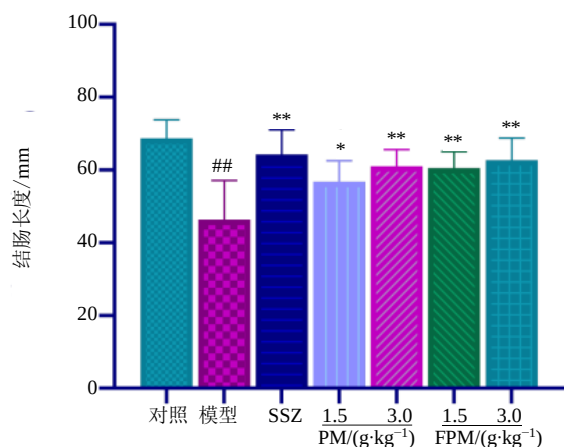
$P < 0.01$ vs control group; ** $P < 0.01$ vs model group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs equal doses of PM.

图 1 PM 及 FPM 对小鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig. 1 Effects of PM and FPM on body weight of mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

3.1.2 小鼠结肠长度变化结果 如图 2 所示, 对各组小鼠结肠长度进行统计分析, 与对照组小鼠相比, 模型组小鼠结肠长度显著缩短 ($P < 0.01$); 与

模型组相比, SSZ 组小鼠结肠长度显著增加 ($P < 0.01$), PM 低、高剂量组小鼠结肠长度分别增加了 22.49% ($P < 0.05$)、31.06% ($P < 0.01$), FPM 低、高剂量组小鼠结肠长度分别增加了 30.50% ($P < 0.01$)、35.18% ($P < 0.01$); 与 SSZ 组相比, PM 低、高剂量组小鼠结肠长度分别缩短了 9.62%、5.04%, FPM 低、高剂量组小鼠结肠长度分别缩短了 3.16%、2.5%。实验结果表明, DSS 诱导的肠道损伤显著缩短了小鼠结肠长度, 直观地体现出肠道组织受到严重损害, 而 SSZ、PM、FPM 均展现出积极的干预效果, FPM 高剂量组结肠长度增加幅度接近 SSZ

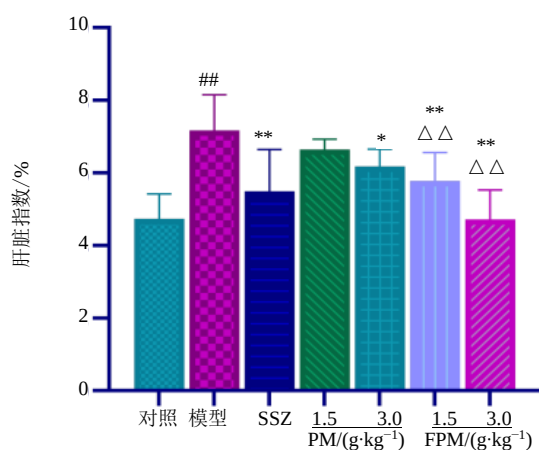


与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

图 2 PM 及 FPM 对小鼠结肠长度的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig. 2 Effects of PM and FPM on colon length in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)



与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与等剂量的 PM 比较: $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

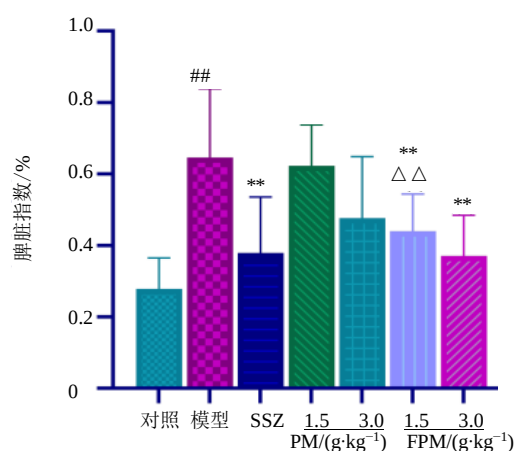
$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs equal doses of PM.

图 3 PM 及 FPM 对小鼠肝脏、脾脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig. 3 Effects of PM and FPM on liver and spleen coefficients in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组, 表明 PM 及其发酵产物在改善肠道损伤引发的结肠病变方面具有确切功效。相较于 SSZ 组, PM 及 FPM 组结肠长度虽有一定差距, 但均处于相对较小范围, 显示出其作为天然产物在促进结肠修复上具有巨大潜力。

3.1.3 小鼠脾脏、肝脏指数变化结果 在肠道损伤相关研究中, 关注小鼠脾脏和肝脏指数变化具有重要意义, 脾脏和肝脏指数能反映身体炎症状况^[30]。如图 3 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠肝脏指数增加了 51.17% ($P < 0.01$), 脾脏指数增加了 132.37% ($P < 0.01$); 与模型组相比, SSZ 组小鼠肝脏指数降低了 23.31% ($P < 0.01$), 脾脏指数降低了 40.24% ($P < 0.01$); PM 低、高剂量组小鼠肝脏指数分别降低了 4.46%、13.82%, 高剂量组差异显著 ($P < 0.05$), 脾脏指数分别降低了 0.77%、26.31%; FPM 低、高剂量组小鼠肝脏指数分别降低了 19.33% ($P < 0.01$)、34.17% ($P < 0.01$), 脾脏指数降低了 31.88% ($P < 0.01$)、42.56% ($P < 0.01$); 与 SSZ 组相比, PM 低、高剂量组小鼠肝脏指数分别增加了 24.58%、12.37%, 脾脏指数增加了 68.60%、25.59%, FPM 低、高剂量组小鼠肝脏指数分别降低了 5.18%、14.15%, 脾脏指数降低了 16.09%、0.89%。与等剂量的 PM 组比较, FPM 低、高剂量组肝脏指数显著降低 ($P < 0.01$), 低剂量组的脾脏指数显著降低 ($P < 0.01$)。实验结果表明, DSS 诱导的肠道损伤致使小鼠肝脏和脾脏指数显著升高, 充分证实肠道损伤引发了机体强烈的免疫反应以及肝脏功能的明显改变^[31]。



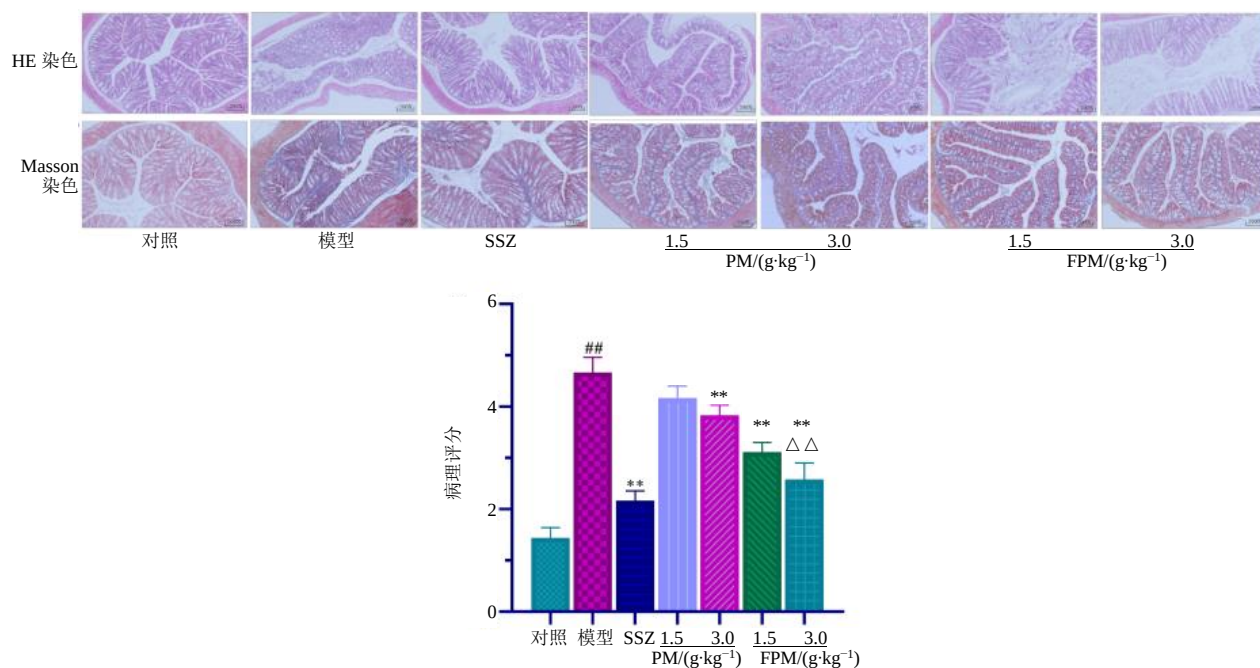
SSZ 组能够显著降低升高的肝脏和脾脏指数, 显示出其对肠道损伤相关机体异常的有效干预作用。PM 低、高剂量组以及 FPM 低、高剂量组同样展现出降低肝脏和脾脏指数的效果, 尤其 FPM 在调节脏器指数方面效果更为突出, 接近甚至在部分剂量组优于 SSZ 组。这表明 PM 及其发酵产物在改善因肠道损伤导致的肝脏和脾脏异常变化上具有确切功效。

3.1.4 组织病理学结果分析 结果如图 4 所示, 对照组小鼠的结肠组织呈现出清晰的纹理, 形态完整, 无充血, 黏膜肠上皮细胞排列有序。与对照组相比, DSS 模型组结肠组织出现明显的上皮细胞损伤, 包括细胞空泡化严重和大量炎症细胞浸润至固有层, 黏膜层附近出现大量蓝染的胶原纤维; 与 DSS 模型组相比, PM 和 FPM 对小鼠结肠组织损伤有不同程度的改善, 结肠组织上皮细胞损伤和细胞空泡化程度减轻, 炎症细胞浸润明显减少, 蓝染胶

原所占比显著减少。

评分结果显示: 与对照组相比, DSS 模型组病理评分显著升高 ($P<0.01$); 与模型组相比, SSZ 组病理评分显著降低 ($P<0.01$), PM 低、高剂量组病理评分分别降低了 10.71%、17.84%, 高剂量组差异显著 ($P<0.01$), FPM 低、高剂量组病理评分分别降低了 33.34% ($P<0.01$)、44.63% ($P<0.01$); 与 SSZ 组相比, PM 低、高剂量组病理评分分别升高了 92.29%、76.92%, FPM 低、高剂量组病理评分分别升高了 43.58%、19.22%。与等剂量的 PM 组比较, FPM 高剂量组病理评分显著降低 ($P<0.01$)。

结果表明, PM 和 FPM 组病理评分均下降, 其中 FPM 效果较为显著, 与 SSZ 组相比, FPM 高剂量组病理评分仅升高 19.22%, 在减轻上皮细胞损伤、抑制炎症细胞浸润及减少蓝染胶原纤维沉积等方面表现优异, 虽病理评分仍高于 SSZ, 但在改善结肠组织微观结构损伤层面, 其作用效果已接近阳性药。



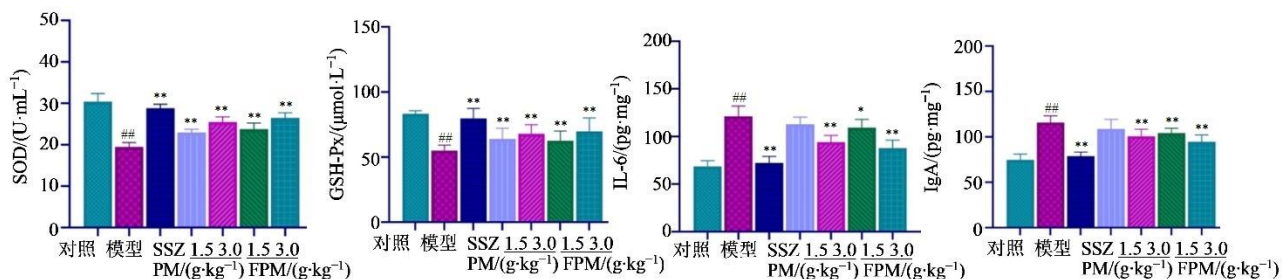
与对照组比较: ## $P<0.01$; 与模型组比较: ** $P<0.01$; 与等剂量的 PM 比较: ΔΔ $P<0.01$ 。
$P<0.01$ vs control group; ** $P<0.01$ vs model group; ΔΔ $P<0.01$ vs equal doses of PM.

图 4 PM 及 FPM 对小鼠结肠组织染色及病理评分的影响 ($\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 4 Effects of PM and FPM on colon tissue staining and pathological scoring in mice ($\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3.1.5 细胞因子测定结果分析 结果如图 5 所示, 与对照组相比, DSS 模型组小鼠中的 SOD 和 GSH-Px 水平显著降低 ($P<0.01$)、IL-6 和 IgA 含量显著增加 ($P<0.01$); 与 DSS 模型组相比, SSZ、PM 低、高剂量组和 FPM 低、高剂量组的 SOD 和 GSH-Px

水平显著升高 ($P<0.01$); SSZ、PM 高剂量组和 FPM 低、高剂量组 IL-6 和 IgA 含量显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01)。研究结果表明, DSS 诱导的小鼠模型存在氧化应激和炎症免疫失衡, 阳性药具有显著改善作用, PM 及 FPM 虽效果弱于阳性药但也能在一定程



与对照组比较: $##P < 0.01$; 与模型组比较: $*P < 0.05$ $**P < 0.01$.

$##P < 0.01$ vs control group; $*P < 0.05$ $**P < 0.01$ vs model group.

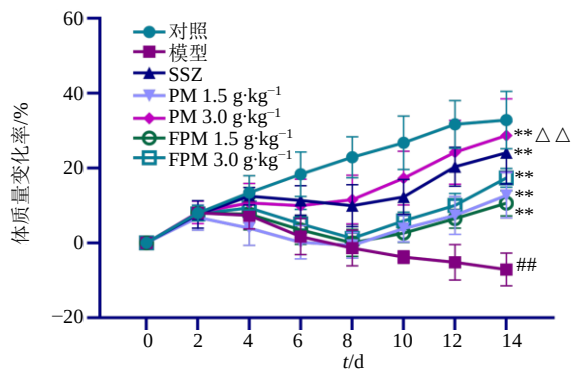
图 5 PM 及 FPM 对小鼠相关细胞因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 5 Effects of PM and FPM on cytokines in mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

度上调节小鼠体内的抗氧化及炎症免疫相关指标。

3.2 吡啶美辛诱导小鼠肠道损伤结果与分析

3.2.1 小鼠体质量变化率结果 实验到第 14 天, 与对照组比较, 模型组小鼠体质量变化率下降了 32.66%, 具有显著性差异 ($P < 0.01$); 与模型组相比, SSZ 组体质量变化率提高了 36.05% ($P < 0.01$), PM 低、高剂量组体质量变化率分别提高了 23.39% ($P < 0.01$) 和 30.97% ($P < 0.01$), FPM 低、高剂量组分别提高了 22.35% ($P < 0.01$) 和 39.68% ($P < 0.01$); 与 SSZ 组比, PM 低、高剂量组体质量变化率分别减少了 9.29% 和 3.73%, FPM 低剂量组减少了 10.06%, 而 FPM 高剂量组提高了 2.60%。与高剂量 PM 组比较, 高剂量 FPM 组体质量变化率显著增加 ($P < 0.01$)。实验结果表明: PM 及 FPM 能够缓解吡啶美辛引起小鼠体质量的下降, FPM 高剂量组可显著改善模型小鼠体质量下降, 其效果优于 SSZ 组。



与对照组比较: $##P < 0.01$; 与模型组比较: $**P < 0.01$; 与等剂量的 PM 比较: $\Delta\Delta P < 0.01$.

$##P < 0.01$ vs control group; $**P < 0.01$ vs model group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs equal doses of PM.

图 6 PM 及 FPM 对小鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

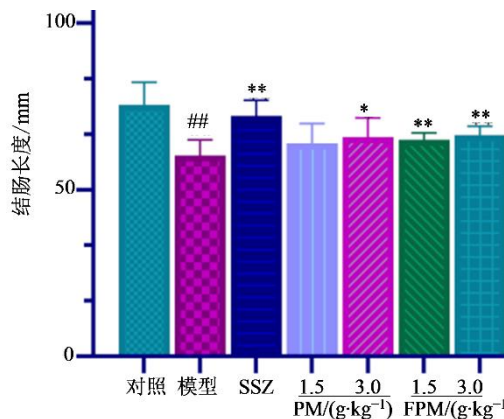
Fig. 6 Effects of PM and FPM on body weight in mice

($\bar{x} \pm s, n=10$)

3.2.2 小鼠结肠长度变化结果 如图 7 所示, 对各组小鼠结肠长度进行统计分析, 与对照组小鼠相比, 模型组小鼠结肠长度缩短了 20.14% ($P < 0.01$); 与模型组相比, SSZ 组小鼠结肠长度增加了 19.69% ($P < 0.01$), PM 低、高剂量组小鼠结肠长度分别增加了 5.99%、9.14%, 高剂量组差异显著 ($P < 0.05$), FPM 低、高剂量组小鼠结肠长度分别增加了 7.74% ($P < 0.01$)、10.08% ($P < 0.01$); 与 SSZ 组相比, PM 低、高剂量组小鼠结肠长度分别缩短了 11.45%、8.81%, FPM 低、高剂量组小鼠结肠长度分别缩短了 9.98%、8.02%。

实验结果表明, 吡啶美辛构建的肠道损伤模型会使小鼠结肠长度显著缩短, 而 SSZ、PM、FPM 均可不同程度增加结肠长度, 其中 SSZ 效果最佳, FPM 高剂量组的改善效果在各给药组中相对突出。

3.2.3 小鼠脾脏、肝脏指数变化结果 如图 8 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠肝脏指数增加了 50.6%



与对照组比较: $##P < 0.01$; 与模型组比较: $*P < 0.05$ $**P < 0.01$.

$##P < 0.01$ vs control group; $*P < 0.05$ $**P < 0.01$ vs model group.

图 7 PM 及 FPM 对小鼠结肠长度的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

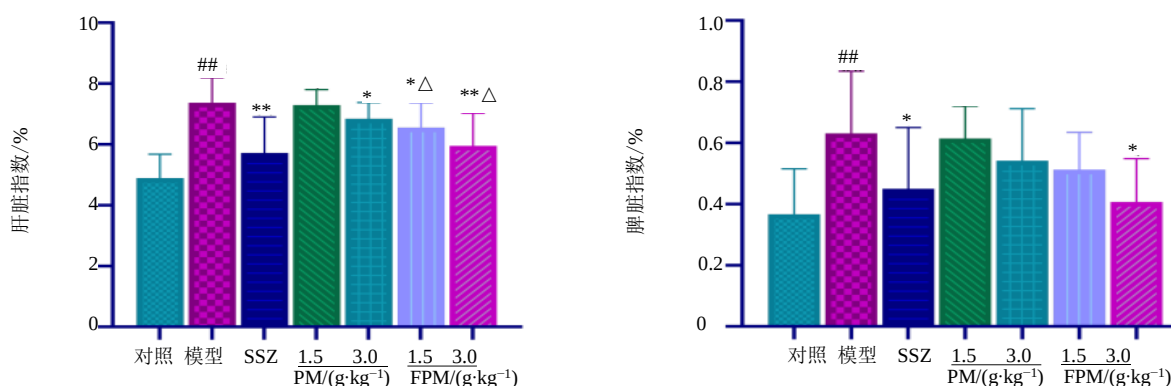
Fig. 7 Effects of PM and FPM on colon length in mice

($\bar{x} \pm s, n=10$)

($P < 0.01$), 脾脏指数增加了 71.93% ($P < 0.01$); 与模型组相比, SSZ 组小鼠肝脏指数降低了 22.4% ($P < 0.01$), 脾脏指数降低了 28.68% ($P < 0.05$); PM 低、高剂量组小鼠肝脏器系数分别降低了 1.04%、7.15%, 高剂量组差异显著 ($P < 0.05$), 脾脏指数分别降低了 2.53%、14.1%; FPM 低、高剂量组小鼠肝脏器系数分别降低了 11.05% ($P < 0.05$)、19.16% ($P < 0.01$), 脾脏指数降低了 17.43%、35.5%, 高剂量组差异显著 ($P < 0.05$); 与 SSZ 相比, PM 低、高剂量组小鼠脏器指数分别增加了

27.53%、19.66%, 脾脏指数增加了 36.67%、20.44%, FPM 低、高剂量组小鼠肝脏器指数分别增加了 14.65%、4.18%, 脾脏指数增加了 16.44%、17.23%。与等剂量的 PM 组比较, FPM 低、高剂量组肝脏指数显著降低 ($P < 0.05$)。

结果表明, 与对照组相比, 模型组小鼠肝脏指数和脾脏指数均显著增加, 说明造模对小鼠的肝脏和脾脏产生了明显影响。从整体来看, FPM 在调节小鼠脏器系数方面具有较好的作用, 而 PM 组的调节效果相对较弱。



与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与等剂量的 PM 比较: Δ $P < 0.05$ 。
$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; Δ $P < 0.05$ vs equal doses of PM.

图 8 PM 及 FPM 对小鼠肝脏、脾脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig. 8 Effects of PM and FPM on liver and spleen coefficients in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

3.2.4 组织病理学结果分析 结果如图 9 所示, 对照组小鼠的结肠组织呈现出清晰的纹理, 形态完整, 无充血, 黏膜肠上皮细胞排列有序; 与对照组相比, 吡啶美辛模型组小鼠的结肠组织出现明显的上皮细胞损伤, 包括细胞空泡化严重和大量炎症细胞浸润至固有层, 黏膜层附近出现大量蓝染的胶原纤维; 与吡啶美辛模型组相比, FPM 对小鼠结肠组织损伤有不同程度的改善, 结肠组织上皮细胞损伤和细胞空泡化程度减轻, 炎症细胞浸润明显减少, 蓝染胶原所占比例显著减少。

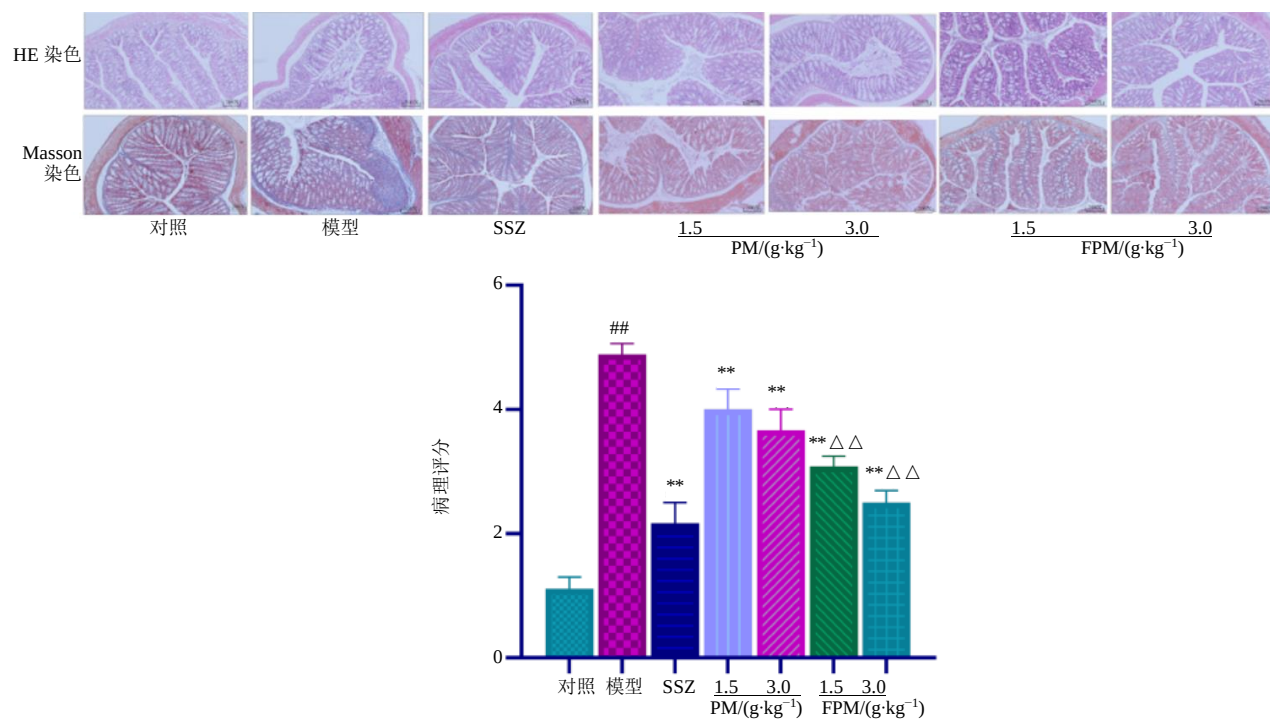
评分结果显示: 与对照组相比, 吡啶美辛模型组病理评分显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, SSZ 病理评分显著降低 ($P < 0.01$), FPM 低、高剂量组和 PM 低、高剂量组病理评分显著降低 ($P < 0.01$); 与 SSZ 组相比, PM 低、高剂量组病理评分分别升高了 84.58%、69.22%, FPM 低、高剂量组病理评分分别升高了 42.30%、15.36%。与等剂量的 PM 组比较, FPM 低、高剂量组病理评分显著降低 ($P < 0.01$)。

实验结果表明, 模型构建使小鼠结肠组织出现明显病理改变。而 SSZ、PM、FPM 均能改善这些结肠组织损伤情况。其中, FPM 对小鼠结肠组织损伤的改善程度优于 PM。

3.2.5 细胞因子测定结果分析 结果如图 10 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠中的 SOD 和 GSH-Px 水平显著降低 ($P < 0.01$), IL-10 含量显著降低 ($P < 0.01$), IL-12 和 TNF- α 含量显著增加 ($P < 0.01$); 与模型组相比, SSZ、PM 高剂量组和 FPM 低、高剂量组的 SOD 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01), IL-12 和 TNF- α 含量显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01); 各给药组 GSH-Px、IL-10 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01), IL-10 含量显著增加 ($P < 0.01$)。

4 讨论

肠道损伤会引起炎症反应。IL-12 和 IL-6 是参与炎症反应的细胞因子, 在机体发生炎症反应时会大量分泌, IL-6 和 IL-12 过度表达能够加重肠道的炎症反应。研究发现处于肠道损伤疾病活动期的患者, 体内 IL-6 和 IL-12 的含量明显增加, 经治疗后,

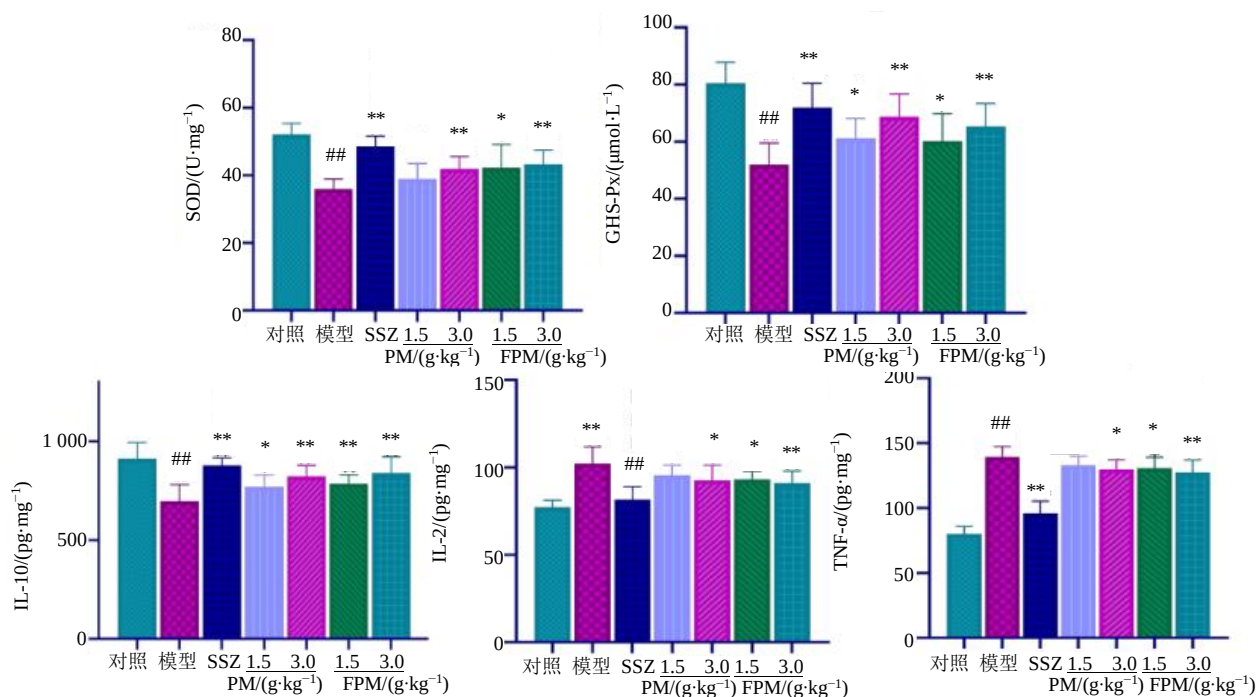


与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$; 与等剂量的 PM 比较: ^{△△} $P < 0.01$.

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group; ^{△△} $P < 0.01$ vs equal doses of PM.

图 9 PM 及 FPM 对小鼠结肠组织染色及病理评分的影响 ($\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 9 Effects of PM and FPM on colon tissue staining and pathological scoring in mice ($\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)



与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$.

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

图 10 PM 及 FPM 对小鼠相关细胞因子的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig. 10 Effects of PM and FPM on cytokines in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

其含量出现降低的趋势,但仍超过正常范围^[31]。TNF- α 可刺激血小板活化因子的释放,从而生成白三烯和自由基,并诱导合成一氧化氮,加剧肠黏膜的损伤,诱导肠道上皮细胞凋亡^[32]。IL-10 是炎症细胞因子,其含量的减少会使促炎细胞因子对肠道黏膜的损害加剧,进而引起肠道功能失衡而发生炎症反应^[33]。在肠道损伤疾病中,肠道黏膜炎症导致抗原和细菌进入人体血液循环,这引起血浆中 IgA 的含量升高^[34]。

本研究利用 DSS 和吡啶美辛诱导小鼠肠道损伤,通过评估小鼠体质量、结肠长度、脏器指数,细胞因子水平等判断小鼠肠道损伤的发生。结果显示,DSS 诱导小鼠肠道损伤比吡啶美辛诱导的肠道损伤程度更深。DSS 的损伤先以“化学毒性破坏屏障”为起点,再通过“菌群入侵激活炎症”放大损伤,最后以“炎症抑制修复和诱导纤维化”延长损伤,损伤累及多组织层次、破坏再生基础,因此损伤更深、更难修复。吡啶美辛的损伤是仅通过环氧化酶(COX)抑制导致上皮细胞急性坏死,损伤局限于上皮表层,修复能力保留,因此损伤浅。在给予 PM 和 FPM 后,两种方式诱导的肠道损伤均有一定程度的缓解,减少促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-12 及 IgA 的含量,增加抗炎细胞因子 IL-10 的含量。PM 经发酵后总黄酮含量显著降低、总酚含量增加,推测发酵过程中总黄酮发生裂解,转化为更低相对分子质量的酚类成分,发酵可能通过改变 PM 的活性成分组成,优化其生物利用效率。PM 可通过抑制肠道炎症缓解肠道损伤,而经发酵的 PM 抗氧化能力显著优于未发酵样品。肠道损伤的发生与炎症反应加剧、氧化应激失衡密切相关,二者常形成恶性循环:炎症会促进活性氧生成,加重氧化损伤;而氧化应激又会进一步激活炎症通路。由此可见,FPM 的优势在于,既保留了原花粉抑制肠道炎症的核心作用,又通过成分转化强化了抗氧化能力。

本研究揭示了发酵工艺提升 PM 应用价值的内在逻辑,为 PM 在肠道健康相关领域的产品开发开辟了新路径,也为天然产物通过微生物发酵优化功效的研究提供了具体案例与可靠理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Mowat A M. Anatomical basis of tolerance and immunity

to intestinal antigens [J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(4): 331-341.

[2] 黎介寿. 肠衰竭: 概念、营养支持与肠粘膜屏障维护 [J]. 中国临床营养杂志, 2004, 12(3): 155-158.

Li J S. Gut failure-concept, nutrition support and the maintenance of gut barrier [J]. Chin J Clin Nutr, 2004, 12(3): 155-158.

[3] 尉秀清, 姚集鲁, 文卓夫. 肠道粘膜屏障功能及其临床检测 [J]. 国外医学(内科学分册), 2004(10): 415-418.

Yu X Q, Yao J L, Wen Z F. Intestinal mucosal barrier function and its clinical detection [J]. Foreign Med Sci Sect Intern Med, 2004(10): 415-418.

[4] Mantis N J, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut [J]. Mucosal Immunol, 2011, 4(6): 603-611.

[5] Wang B, Song H Y, Yang J R. Progress in the treatment of intestinal barrier dysfunction [J]. World Chin J Dig, 2011, 19(21): 2251.

[6] Zhang J, Gan H L, Duan X Y, et al. Targeting the intestinal microbiota: A novel direction in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. Biomedicines, 2024, 12(10): 2340.

[7] Feng Y, Li Y W, Zhou D, et al. Glycyrrhetic acid reverses antibiotic-induced intestinal epithelial injury through RNA-binding protein human antigen R (HuR) [J]. Phytomedicine, 2022, 94: 153836.

[8] Hanauer S B, Feagan B G, Lichtenstein G R, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial [J]. Lancet, 2002, 359(9317): 1541-1549.

[9] Wang R, Yao Q G, Chen W Y, et al. Stem cell therapy for Crohn's disease: Systematic review and Meta-analysis of preclinical and clinical studies [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 463.

[10] 朱佳源, 肖嫩群, 谭周进, 等. 中药对肠道黏膜损伤的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(9): 449-454.

Zhu J Y, Xiao N Q, Tan Z J, et al. Research progress on intestinal mucosal injury caused by traditional Chinese medicine [J]. World Chin J Dig, 2021, 29(9): 449-454.

[11] 中国药典 [S]. 一部. 2025.

Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2025.

[12] 南京中医药大学. 中草药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018: 1568-1570.

Nanjing University of Chinese Medicine. Chinese Herbal Medicine Dictionary [M]. Shanghai: Shanghai Scientific

- and Technical Publishers, 2018: 1568-1570.
- [13] 秦玉琴, 李羽晗, 张旭, 等. 马尾松花粉的化学成分研究 [J]. 华西药理学杂志, 2018, 33(1): 13-16.
Qin Y Q, Li Y H, Zhang X, et al. Study on the chemical components of the pollen of *Pinus massoniana* [J]. West China J Pharm Sci, 2018, 33(1): 13-16.
- [14] 张瑞婷, 夏伟, 张述仁, 等. 松花粉活性成分研究进展 [J]. 现代农业科技, 2018(16): 235-236, 244.
Zhang R T, Xia W, Zhang S R, et al. Research progress on active components of pine pollen [J]. Mod Agric Sci Technol, 2018(16): 235-236, 244.
- [15] 李丽. 马尾松花粉的化学成分及其对胃粘膜的保护作用 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2010.
Li L. The chemical constituents of *Pinus massoniana* pollen and its protective effect on gastric mucosa [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2010.
- [16] 唐雨, 张瑜, 袁久志, 等. 松花粉化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(6): 429-432.
Tang Y, Zhang Y, et al. Isolation and identification of chemical constituents from pine pollen [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2011, 28(6): 429-432.
- [17] Su J W, Zeng J P, Qin X W, et al. Effect of needle damage on the release rate of *Masson pine* (*Pinus massoniana*) volatiles [J]. J Plant Res, 2009, 122(2): 193-200.
- [18] 何晓燕, 孙雪圆, 于智洋. 松花粉的有效成分及药理作用 [J]. 东北林业大学学报, 2007, 35(9): 78-80.
He X Y, Sun X Y, Yu Z Y. Effective components and pharmacological function of pine pollen [J]. J Northeast For Univ, 2007, 35(9): 78-80.
- [19] 王敏. 松花粉的成分及药理作用研究进展 [J]. 安徽医药, 2008, 12(4): 357-359.
Wang M. Research progress on components and pharmacological effects of pine pollen [J]. Anhui Med Pharm J, 2008, 12(4): 357-359.
- [20] 朱巧莎, 侯占群, 段盛林, 等. 松花粉的主要活性成分及其功能的研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2019, 40(9): 194-198.
Zhu Q S, Hou Z Q, Duan S L, et al. Research progress of main active components and functions of pine pollen [J]. Food Res Dev, 2019, 40(9): 194-198.
- [21] Hei Y R, Peng X J, Yang X J. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of pine pollen [J]. Farm Prod Process, 2019(17): 95-96, 99.
- [22] 何小平, 戴承恩, 李海龙, 等. 松花粉功能成分及马尾松花粉抗氧化性 [J]. 食品工业, 2022, 43(5): 151-154.
He X P, Dai C E, Li H L, et al. The functional components of pine pollen of different varieties and the antioxidation of *Masson pine* pollen [J]. Food Ind, 2022, 43(5): 151-154.
- [23] Li Z X, Wang H Y, Wang Z J, et al. Pine pollen polysaccharides' and sulfated polysaccharides' effects on UC mice through modulation of cell tight junctions and RIPK3-dependent necroptosis pathways [J]. Molecules, 2022, 27(22): 7682.
- [24] 陈靖, 罗福娣, 梁少杰, 等. 不同成分的饲料对葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎小鼠模型的影响 [J]. 广东医科大学学报, 2024, 42(5): 456-463.
Chen J, Luo F D, Liang S J, et al. Effect of different feeds on dextran sodium-induced ulcerative colitis in mice [J]. J Guangdong Med Univ, 2024, 42(5): 456-463.
- [25] 来茂德. 重视葡聚糖硫酸钠诱导结肠炎模型的病理学评价 [J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(17): 1553-1557.
Lai M D. Emphasis is placed on pathological evaluation of dextran sulfate sodium-induced colitis model [J]. Chin Pharm J, 2024, 59(17): 1553-1557.
- [26] 叶颖. 非甾体抗炎药物对上消化道出血的影响 [J]. 世界临床药物, 2022, 43(9): 1224.
Ye Y. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on upper gastrointestinal bleeding [J]. World Clin Drug, 2022, 43(9): 1224.
- [27] 王艺婷, 董静怡, 杨丽美, 等. 海洋多肽与铁皮石斛、巴戟天多糖联用对小鼠溃疡性结肠炎的改善作用 [J]. 现代食品科技, 2025, 41(6): 42-51.
Wang Y T, Dong J Y, Yang L M, et al. Ameliorative effects of marine peptides in combination with polysaccharides from *Dendrobium officinale* and *Morinda officinalis* on ulcerative colitis in mice [J]. Mod Food Sci Technol, 2025, 41(6): 42-51.
- [28] Hoang N, Brooks K, Edwards K. Sex-specific colonic mitochondrial dysfunction in the indomethacin-induced rat model of inflammatory bowel disease [J]. Front Physiol, 2024, 15: 1341742.
- [29] 李楠, 冯振中, 赵艳, 等. 松花粉对糖尿病肾病小鼠肾脏损伤的保护作用 [J]. 科技导报, 2014, 32(S1): 95-99.
Li N, Feng Z Z, Zhao Y, et al. Protective effect of pine pollen on renal injury in diabetic nephropathy mice [J]. Sci Technol Rev, 2014, 32(S1): 95-99.
- [30] 牛祥云. 松花粉多糖对小鼠肠道微环境及溃疡性结肠炎的作用研究 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2021.
Niu X Y. Study on the effects of pine pollen polysaccharides on the intestinal microenvironment and ulcerative colitis in mice [D]. Taian: Shandong Agricultural University, 2021.
- [31] 徐文芳. 溃疡性结肠炎患者饮食行为现状及影响因素分析 [D]. 苏州: 苏州大学, 2022.

- Xu W F. Analysis of the current dietary behaviour and influencing factors of patients with ulcerative colitis [D]. Suzhou: Soochow University, 2022.
- [32] 张靖伟, 姜旋, 朱升龙, 等. *N*-3 多不饱和脂肪酸加重 FFAR4 基因缺失小鼠结肠炎进程 [J]. 食品与生物技术学报, 2024, 43(1): 13-19.
- Zhang J W, Jiang X, Zhu S L, et al. *N*-3 polyunsaturated fatty acids exacerbate colitis progress in FFAR4 knockout mice [J]. J Food Sci Biotechnol, 2024, 43(1): 13-19.
- [33] 戚曼, 王文萱, 付向磊, 等. 红花籽粕对小鼠的急性毒性及抗溃疡性结肠炎作用研究 [J]. 中草药, 2024, 55(8): 2601-2610.
- Qi M, Wang W X, Fu X L, et al. Acute toxicity and anti-ulcerative colitis effect of safflower seed meal in mice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(8): 2601-2610.
- [34] 易蕊, 常娟, 刘晓艳, 等. TNF- α 、IL-6 及 IL-8 在不同程度溃疡性结肠炎患者血清中的表达及意义 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(14): 2641-2644.
- Yi R, Chang J, Liu X Y, et al. Expressions and significance of TNF- α , IL-6 and IL-8 in patients with ulcerative colitis at different degrees [J]. Prog Mod Biomed, 2015, 15(14): 2641-2644.

[责任编辑 兰新新]