

# 基于非靶向代谢组学与靶向短链脂肪酸代谢组学探究白鲜皮诱发肠道损伤的作用机制

徐晓敏, 于栋华, 王宇, 陈平平, 沃佳美雪, 贾素霞, 胡文凯, 卢芳\*, 刘树民\*  
(黑龙江中医药大学 中医药研究院, 哈尔滨 150040)

**[摘要]** **目的:** 本研究旨在整合非靶向代谢组学与靶向短链脂肪酸(SCFAs)代谢组学探究白鲜皮对大鼠肠道损伤的影响及其机制。**方法:** 将大鼠随机分为空白组、白鲜皮高剂量组( $8.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、中剂量组( $2.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、低剂量组( $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。除空白组外,白鲜皮各给药组灌胃不同剂量白鲜皮提取物,连续8周;苏木素-伊红(HE)染色观察回肠组织病理变化,酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测大鼠回肠组织中细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )水平,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测大鼠回肠组织中紧密连接蛋白闭锁小带蛋白-1(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)和密封蛋白-1(Claudin-1) mRNA 表达水平,初步探究白鲜皮对肠道损伤的作用。选取毒性表型最为显著的剂量采用非靶向代谢组学联合靶向短链脂肪酸代谢组学技术进一步揭示白鲜皮对大鼠回肠组织代谢轮廓的影响。**结果:** 与空白组比较,白鲜皮各剂量组均可诱发不同程度的回肠病理损伤,升高回肠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL- $1\beta$  水平( $P < 0.01$ ),降低回肠组织中 ZO-1( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )、Occludin( $P < 0.01$ )和 Claudin-1( $P < 0.05$ ) mRNA 表达水平,其中以高剂量组毒性表型最为显著;整合非靶向代谢组学与靶向短链脂肪酸代谢组学技术进一步探究白鲜皮高剂量组对回肠组织的损伤机制:非靶向代谢结果显示,空白组与白鲜皮高剂量组共同鉴定出 21 个差异代谢物,其中与空白组比较,白鲜皮干预后可显著升高回肠内容物中 14 个代谢物水平( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),显著降低回肠内容物中 7 个代谢物水平( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),以上代谢物共同作用于甘油磷脂、初级胆汁酸生物合成等 10 条相关代谢途径;靶向 SCFAs 代谢组学定量数据结果显示,白鲜皮干预后可扰乱大鼠回肠内容物样本中丙酸、丁酸、乙酸、己酸、异丁酸、异戊酸、戊酸及异己酸水平,与空白组比较,白鲜皮干预后大鼠回肠内容物中异丁酸、异戊酸、戊酸水平显著升高( $P < 0.01$ ),丙酸、丁酸、乙酸水平明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论:** 白鲜皮可诱发肠道损伤,具体机制为通过调控甘油磷脂代谢、初级胆汁酸生物合成代谢及 SCFAs 代谢途径进而诱发肠道损伤。

**[关键词]** 白鲜皮; 肠屏障功能; 非靶向代谢组学; 靶向短链脂肪酸代谢组学

**[中图分类号]** R282;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2025)20-0040-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251203

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250723.1746.007>

**[网络出版日期]** 2025-07-24 09:35:36 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Effect of Dictamni Cortex on Intestinal Barrier Damage by Untargeted Metabolomics and Targeted Metabolomics for Short-chain Fatty Acids

XU Xiaomin, YU Donghua, WANG Yu, CHEN Pingping, WO Jiameixue,  
JIA Suxia, HU Wenkai, LU Fang\*, LIU Shumin\*

(College of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine,  
Harbin 150040, China)

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to investigate the effect of Dictamni Cortex on intestinal barrier damage in rats and

**[收稿日期]** 2025-04-08

**[基金项目]** 国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项(2022YFC3502100)

**[第一作者]** 徐晓敏,在读博士,从事中药药性理论及功效药效成分研究,E-mail:2381236162@qq.com

**[通信作者]** \* 卢芳,博士,研究员,从事中药药性理论及功效药效成分研究,E-mail:lufang\_1004@163.com;

\* 刘树民,博士,教授,从事中药药性理论及功效药效成分研究,E-mail:keji-liu@163.com

its mechanism by untargeted metabolomics and targeted metabolomics for short-chain fatty acids (SCFAs). **Methods:** Rats were randomly divided into a control group, a high-dose group of Dictamni Cortex ( $8.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), a medium-dose group ( $2.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), and a low-dose group ( $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). Except for the control group, the other groups were administered different doses of *Dictamni Cortex* by gavage for eight consecutive weeks. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes in the ileal tissue. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed to detect the level of cytokines, including tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), in the ileal tissue of rats. Quantitative real-time fluorescence polymerase chain reaction (Real-time PCR) technology was used to detect the expression level of tight junction proteins, including zonula occludens-1 (ZO-1), Occludin, and Claudin-1 mRNAs, in the ileal tissue of rats to preliminarily explore the effects of Dictamni Cortex on intestinal damage. The dose with the most significant toxic phenotype was selected to further reveal the effects of Dictamni Cortex on the metabolic profile of ileal tissue in rats by non-targeted metabolomics combined with targeted metabolomics for SCFAs. **Results:** Compared with the control group, all doses of Dictamni Cortex induced varying degrees of pathological damage in the ileum, increased TNF- $\alpha$  ( $P < 0.01$ ), IL-6 ( $P < 0.01$ ), and IL-1 $\beta$  ( $P < 0.01$ ) levels in the ileal tissue, and decreased the expression level of ZO-1 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), Occludin ( $P < 0.01$ ), and Claudin-1 ( $P < 0.05$ ) in the ileal tissue, with the high-dose group showing the most significant toxic phenotypes. The damage mechanisms of the high-dose group of Dictamni Cortex on the ileal tissue were further explored by integrating non-targeted metabolomics and targeted metabolomics for SCFAs. The non-targeted metabolomics results showed that 21 differential metabolites were identified in the control group and the high-dose group. Compared with that in the control group, after Dictamni Cortex intervention, the level of 14 metabolites was significantly increased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and the level of seven metabolites was significantly decreased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) in the ileal contents. These metabolites collectively acted on 10 related metabolic pathways, including glycerophospholipids and primary bile acid biosynthesis. The quantitative data of targeted metabolomics for SCFAs showed that Dictamni Cortex intervention disrupted the level of propionic acid, butyric acid, acetic acid, caproic acid, isobutyric acid, isovaleric acid, valeric acid, and isocaproic acid in the ileal contents of rats. Compared with those in the control group, the level of isobutyric acid, isovaleric acid, and valeric acid were significantly increased, while the level of propionic acid, butyric acid, and acetic acid were significantly decreased in the ileal contents of rats after Dictamni Cortex intervention ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Dictamni Cortex can induce intestinal damage by regulating glycerophospholipid metabolism, primary bile acid biosynthesis, and metabolic pathways for SCFAs.

**[Keywords]** Dictamni Cortex; intestinal barrier function; untargeted metabolomics; targeted metabolomics for short-chain fatty acid

白鲜皮为芸香科植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* 的干燥根皮<sup>[1]</sup>, 味苦, 性寒, 归脾、胃、膀胱经, 具有清热燥湿, 祛风解毒, 止痒的功效<sup>[2]</sup>, 常用于湿热疮毒<sup>[3]</sup>、黄水淋漓<sup>[4]</sup>、湿疹疥癣<sup>[5]</sup>、黄疸及湿热引起的痹痛<sup>[6]</sup>等证。近期研究显示, 其具有抗炎<sup>[7-8]</sup>、抗菌<sup>[6]</sup>及免疫调节<sup>[9-10]</sup>的特性。随着其在临床中的广泛应用, 白鲜皮及其复方制剂在临床应用中的不良反应案例频发<sup>[11-12]</sup>, 值得注意的是这些不良反应报告主要集中在肝损伤上<sup>[13-16]</sup>, 对于其他脏器的损伤尚未报道。本课题组在前期研究中发现白鲜皮可降低回肠微生物群的多样性, 减少有益菌 *Christensenellaceae* 的丰度, 增加厚壁菌门/拟杆菌门 (F/B 比) 值, 进而影响大鼠肠道功能。由此注意到, 白鲜皮可引发一定程度的肠道损伤, 但白鲜皮对肠道损伤的影响及其潜在机制仍需深入探究。

相关研究显示肠道微生物群产生的小分子代谢物被认为是影响肠道损伤的关键因素<sup>[17]</sup>, 非靶向代谢组学技术通过系统性分析生物体内小分子代谢物的动态变化, 能够全面揭示病理过程中的代谢网络失衡, 在回肠损伤机制研究中展现出独特优势<sup>[18-19]</sup>。与此同时, 短链脂肪酸 (SCFAs) 作为肠道

菌群产生的最为丰富的代谢物, 可以连接肠道菌群和宿主, 发挥关键的生理作用; 他们可以充当信使, 改变肠道微生物群, 从而影响宿主的生理和病理状态<sup>[20]</sup>。因此本研究采用非靶向代谢组学和靶向短链脂肪酸代谢组学相结合的方法, 进一步揭示白鲜皮对肠道损伤的机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 40 只 SPF 级雄性 SD 大鼠 ( $200 \pm 20$ ) g, 购自长生生物技术有限公司 (中国辽宁), 合格证号 SCXK (辽) 2020-0001。实验前大鼠饲养于黑龙江中医药大学动物实验中心, 标准实验室条件 [温度 ( $22 \pm 2$ ) °C, 湿度 ( $50 \pm 10$ )%, 12 h/12 h 光/暗周期] 中饲养 7 d, 自由摄食和饮水, 以适应环境。本研究通过黑龙江中医药大学动物实验伦理委员会的批准, 所有动物均符合国家规定的实验动物质量标准 (批准号 2023072001)。

**1.2 药物** 实验所用中药饮片白鲜皮购自河北全泰药业有限公司 (批号 Y057-23-05-001), 经黑龙江中医药大学药学院药用植物学教研室南洋副教授鉴定为白鲜皮芸香科植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* 的干燥根皮, 称取白鲜皮 300 g, 加入 8 倍蒸馏水, 浸泡

30 min, 回流提取 30 min, 过滤药液; 再加 6 倍蒸馏水, 回流提取 30 min, 合并 2 次药液, 旋转蒸发器浓缩后冻干得到 89 g 冻干粉, 冻干粉得率为 29.67%。

**1.3 试剂** 4% 多聚甲醛组织固定液(上海碧云天生物技术有限公司, 批号 P0099); 苏木素-伊红(HE)染色液(珠海贝索生物技术有限公司, 批号 BA4025); 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)去基因组与逆转录预混液、通用型快速抗体染料法 Real-time PCR 预混液(莫纳生物科技有限公司, 批号分别为 MR05101M、M910701S); PCR 引物合成(黑龙江箭速基因科技有限公司); 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、IL-6 酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(晶美生物科技有限公司, 批号分别为 JM-01587R1、JM-01454R1、JM-01597R2); 甲醇(色谱级)、乙腈(色谱级)(北京迪科马科技有限公司, 批号分别为 50101、50102); 乙酸(色谱纯)(CNW 公司, 批号 C10015500); 丙酸(色谱纯)(Anpel 公司, CDAA-251003A); 丁酸(色谱纯)(美国 Sigma 公司, B103500); 异丁酸(色谱纯)、2-甲基丁酸(色谱纯)、异戊酸(色谱纯)(德国 Dr. Ehrenstorfer 公司, 批号分别为 14395500、CDCT-C15084820、CDCT-C14479470); 戊酸(色谱纯)(CNW 公司, 4534013); 4-甲基戊酸(色谱纯)(日本 TCI 公司, M0750); 正己酸(色谱纯)[罗恩科技(北京)有限公司, R050951]; 5-甲基己酸(色谱纯)(北京曼哈格生物科技有限公司, MU-6026)。

**1.4 仪器** Eclipse Ci-L 型光学显微镜(日本 Nikon 公司); ASP6025S 型脱水机、R139 型病理切片机[徕卡显微系统(上海)贸易有限公司]; ZMN-7803 型包埋机(武汉俊杰电子有限公司); M2000Pro 型酶标分析仪(赛默飞世尔科技有限公司); Quantstudio3 型 Real-time PCR 仪(沃特世科技有限公司); Waters XEVO G2-XS Q-TOF 型液质联用仪(美国 Waters 公司); 8890-7000D 型 GC-MS/MS(美国 Agilent 公司); 5424R 型离心机(德国 Eppendorf 公司); AS 60/220.R2 型电子天平(波兰 Radwag 公司); MM400 型球磨仪(Retsch 公司); CentriVap 型离心浓缩仪(Labconco 公司); MIX-200 型多管涡旋振荡器(上海净信实业发展有限公司); KQ5200E 型超声清洗仪(昆山市超声仪器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 分组及给药** 40 只大鼠随机分为 4 组( $n=10$ ): 空白组、白鲜皮高剂量组( $8.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )、白鲜皮中剂量组( $2.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )、白鲜皮低剂量组( $0.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )<sup>[21]</sup>, 各组

剂量分别相当于临床等效量的 9、3、1 倍。每天给予相应剂量的药物, 空白组给予等量蒸馏水, 每天灌胃 1 次, 连续 8 周。

**2.2 样本采集** 最后 1 次给药结束后, 3% 戊巴比妥麻醉大鼠, 收集大鼠回肠内容物样本, 一部分采用 4% 的多聚甲醛溶液固定用于病理学形态检测, 余下回肠组织置于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱保存, 用于后续实验。

**2.3 HE 染色观察** 各组大鼠回肠组织形态 用 4% 的多聚甲醛溶液对大鼠回肠组织进行固定, 石蜡包埋, 切片( $5 \mu\text{m}$ ), 经 HE 染色, 中性树胶封片, 正置显微镜下观察大鼠回肠组织病理学变化。

**2.4 ELISA 检测回肠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$ 、IL-6 水平** 取大鼠回肠组织, 加入 9 倍量体积冷冻的甲醇研磨, 涡旋混匀 3 min, 离心( $12\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 15 min,  $4^\circ\text{C}$ , 离心半径 10 cm, 下同)2 次, 取上清采用 ELISA 检测大鼠回肠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$ 、IL-6 指标水平。

**2.5 Real-time PCR 检测回肠组织中闭锁小带蛋白-1(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)和密封蛋白-1(Claudin-1) mRNA 表达** 制备检测所需要的大鼠回肠组织总 RNA, 测定其浓度和纯度后, 将提取后的总 RNA 通过逆转录合成 cDNA, 再以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参基因, 每个目的基因待测样本做 3 个重复。反应条件为  $95^\circ\text{C}$  预变性 30 s,  $95^\circ\text{C}$  变性 5 s,  $60^\circ\text{C}$  退火 31 s, 40 个循环,  $95^\circ\text{C}$  扩增 15 s, 采用  $2^{-\Delta\Delta\text{C}_t}$  法进行数据统计, 引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer Sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
ZO-1	上游 ATTCAGGTCGCTCGCATGAC	150
	下游 ACTGCGTGGAATGAT CGGAG	
Occludin	上游 CTCGGTACAGCAGCAATGGT	117
	下游 TCATAGTGGTCAGGGTCCGT	
Claudin-1	上游 AACCCGAGCCTTGATGGTAA	110
	下游 CAGGACCTCATGCACTTCA	
GAPDH	上游 CAACTCCCTCAAGATTGTCAGCAA	156
	下游 GGCATGGACTGTGGTCATGA	

## 2.6 非靶向代谢组学检测及分析

**2.6.1 UPLC-MS 检测条件** ACQUITY UPLC BEH  $\text{C}_{18}$  色谱柱( $2.1 \text{ mm}\times 100 \text{ mm}$ ,  $1.7 \mu\text{m}$ ), 柱温为  $40^\circ\text{C}$ ; 流动相为 0.1% 甲酸水溶液(A)和乙腈(B), 梯度洗脱(0~0.5 min, 99%~80%A; 0.5~2.5 min, 80%~40%A; 2.5~4 min, 40%~34%A; 4~5 min, 34%~

20%A; 5~7.5 min, 20%~14%A; 7.5~8 min, 14%~1%A; 8~9 min, 1%A)。进样量 4  $\mu\text{L}$ , 流速 0.4  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。质谱条件:电喷雾离子源(ESI),分别在正负离子模式下检测,正离子毛细管喷雾电压 2 kV,负离子毛细管喷雾电压 1.5 kV;正离子锥孔电压 60 V,负离子锥孔电压 70 V;离子源温度 120  $^{\circ}\text{C}$ ;脱溶剂气温度 500  $^{\circ}\text{C}$ ;脱溶剂气流速 1 000  $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ ;锥孔气流速 50  $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ ;碰撞能 15~45 V。

**2.6.2 数据处理** 利用 QI 软件,通过对大鼠回肠内容物样本数据进行无监督主成分分析(PCA)及监督正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)筛选潜在的生物标志物,检验标准为变量重要性投影(VIP)值>1 作为投射筛选条件,找出贡献值较大的生物标志物,同时联合人类代谢组学数据库(HMDB)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)数据库进行相关代谢通路分析。

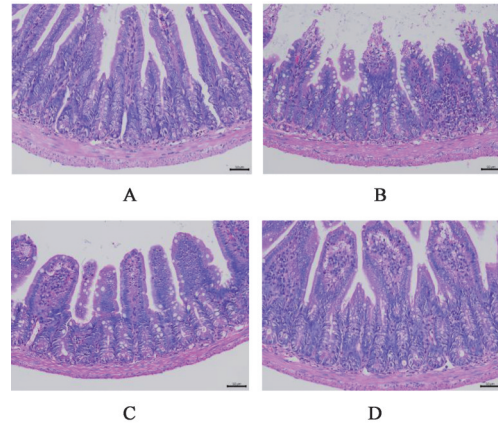
**2.7 靶向 SCFAs 代谢组学检测及分析** 取回肠内容物样本 20 mg,加入一粒钢珠,加入磷酸溶液 1 000  $\mu\text{L}$  (0.5%, v/v), 30 Hz 球磨仪研磨 1 min, 2 500  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  涡旋 10 min, 4  $^{\circ}\text{C}$  超声 5 min, 4  $^{\circ}\text{C}$ 、12 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min;取上清加入含内标的甲基叔丁基醚(MTBE)提取剂 500  $\mu\text{L}$ , 2 500  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  涡旋 3 min, 4  $^{\circ}\text{C}$  超声 5 min, 4  $^{\circ}\text{C}$ 、12 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min;吸取上清 200  $\mu\text{L}$  至进样瓶内衬管中, GC-MS/MS 检测回肠内容物中 SCFAs 含量。SCFAs 分析采用 Agilent 7890B 气相色谱仪,色谱柱为 DB-FFAP(0.25 mm $\times$ 30 m, 0.25  $\mu\text{m}$ ),载气氮气,流速 1.2  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,采用分流模式进样,分流比为 5:1,进样量为 1  $\mu\text{L}$ ,柱箱温度 50  $^{\circ}\text{C}$ ,保持 1 min,以 18  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  的速率升温至 220  $^{\circ}\text{C}$ ,保持 5 min,所有样品均采用多反应检测模式进行分析。进样口和传输线温度分别为 250  $^{\circ}\text{C}$  和 230  $^{\circ}\text{C}$ 。

**2.8 统计学分析** 使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,数据以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两组间比较采用独立样本 *t* 检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 白鲜皮对大鼠回肠组织病理损伤的影响** 与空白组比较,白鲜皮各剂量组大鼠回肠组织结构被破坏,具体表现为黏膜绒毛变粗变钝变短、隐窝深度降低及基底层失去完整性,其中以白鲜皮高剂量损伤最为严重,呈现剂量依赖性。见图 1。

**3.2 白鲜皮对大鼠回肠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平的影响** 与空白组比较,白鲜皮各剂量组大鼠



注:A.空白组;B.白鲜皮高剂量组;C.白鲜皮中剂量组;D.白鲜皮低剂量组

图 1 白鲜皮对大鼠回肠组织形态变化的影响(HE,  $\times 200$ )

Fig. 1 Effect of Dictamni Cortex on morphological changes of rat ileum tissue (HE,  $\times 200$ )

回肠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平显著升高 ( $P<0.01$ ),其中以白鲜皮高剂量组最为显著,提示白鲜皮可诱导肠道炎症。见表 2。

表 2 白鲜皮对大鼠回肠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 2 Effect of Dictamni Cortex on levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 in rat ileum tissue ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6
空白组		67.01 $\pm$ 5.25	30.73 $\pm$ 3.11	22.81 $\pm$ 4.74
白鲜皮高剂量组	8.1	133.35 $\pm$ 10.34 <sup>1)</sup>	68.51 $\pm$ 7.85 <sup>1)</sup>	75.23 $\pm$ 6.52 <sup>1)</sup>
白鲜皮中剂量组	2.7	127.45 $\pm$ 7.20 <sup>1)</sup>	62.90 $\pm$ 6.25 <sup>1)</sup>	71.45 $\pm$ 5.33 <sup>1)</sup>
白鲜皮低剂量组	0.9	118.17 $\pm$ 5.47 <sup>1)</sup>	59.35 $\pm$ 7.06 <sup>1)</sup>	70.04 $\pm$ 4.58 <sup>1)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$

**3.3 白鲜皮对大鼠回肠组织中 ZO-1、Occludin 和 Claudin-1 mRNA 表达的影响** 与空白组比较,白鲜皮各剂量组均可明显降低大鼠回肠组织中 ZO-1、Occludin 和 Claudin-1 mRNA 水平 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),提示肠道屏障功能受损。见表 3。

表 3 白鲜皮对大鼠回肠组织中 ZO-1、Occludin 和 Claudin-1 mRNA 表达的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 3 Effect of Dictamni Cortex on mRNA expression of ZO-1, Occludin, and Claudin-1 in rat ileum tissue ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	ZO-1	Occludin	Claudin-1
空白组		1.00 $\pm$ 0.03	1.00 $\pm$ 0.03	1.00 $\pm$ 0.05
白鲜皮高剂量组	8.1	0.52 $\pm$ 0.15 <sup>2)</sup>	0.48 $\pm$ 0.07 <sup>2)</sup>	0.63 $\pm$ 0.20 <sup>1)</sup>
白鲜皮中剂量组	2.7	0.57 $\pm$ 0.19 <sup>2)</sup>	0.55 $\pm$ 0.12 <sup>2)</sup>	0.70 $\pm$ 0.13 <sup>1)</sup>
白鲜皮低剂量组	0.9	0.67 $\pm$ 0.09 <sup>1)</sup>	0.62 $\pm$ 0.20 <sup>2)</sup>	0.72 $\pm$ 0.10 <sup>1)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ (表 4 和表 6 同)

### 3.4 白鲜皮对大鼠回肠内容物代谢轮廓的影响

采用PCA来衡量不同组的聚类情况,空白组与白鲜皮给药组在PCA评分图中明显分开,显示白鲜皮导致大鼠回肠内容物代谢水平发生显著改变;为了探讨两组间代谢物差异,建立OPLS-DA模型进行分析,OPLS-DA得分图模型进行200次随机置换检验,正离子模式下模型参数 $R^2Y=0.999$ , $Q^2=0.998$ ,负离子模式下模型参数 $R^2Y=0.994$ , $Q^2=0.983$ , $R^2Y$ 、 $Q^2$ 均接近1,表明模型具有较高的解释率及预测率,且 $R^2Y$ 均 $>Q^2$ ,表明未发生过拟合,模型可靠。观察S-plot图可知,大多数代谢产物离子在原点周围聚集,偏离原点的离子占少数,这些偏离圆点的离子说明两组之间存在差异。见增强出版附加材料。

### 3.5 白鲜皮对大鼠回肠内容物内源性潜在生物标志物的影响

通过对大鼠回肠内容物样本代谢产物变化的预测,寻找符合VIP $>1$ ,fold change $>1.2$ 或 $<0.8$ 及Q-value $<0.05$ 的代谢产物,空白组与白鲜皮给药组经比较发现21个差异代谢产物,经过离子强度的比较分析,与空白组比较,白鲜皮导致14个生物标志物显著性上调,7个生物标志物显著性下调。见增强出版附加材料。

### 3.6 白鲜皮对大鼠回肠内容物中代谢通路的影响

将大鼠回肠内容物样本中筛选出的潜在生物标志物进行富集分析,以临界值应 $>0.10$ 为条件筛选,结果显示出共涉及10条代谢通路,其中 $P<0.05$ 且影响值 $>0$ 的关键代谢途径主要为甘油磷脂代谢、初级胆汁酸生物合成等。见增强出版附加材料、表4。

表4 白鲜皮对大鼠回肠内容物中代谢通路的影响

Table 4 Effect of Dictamnini Cortex on metabolic pathways in rat ileum content

通路名称	序号	化合物总数	预期值	匹配个数	原始P值	-lg值	Holm法校正	错误发现率	影响值
甘油磷脂代谢	1	36	0.20	2	0.01	1.79	1	0.75	0.11
初级胆汁酸生物合成	2	46	0.26	2	0.02	1.59	1	0.75	0.01
亚油酸代谢	3	5	0.03	1	0.02	1.55	1	0.75	0.00
苯丙氨酸代谢	4	8	0.05	1	0.04	1.35	1	0.89	0.14
$\alpha$ -亚麻酸代谢	5	13	0.07	1	0.07	1.15	1	1.00	0.00
醚脂代谢	6	20	0.11	1	0.11	0.97	1	1.00	0.04
谷胱甘肽代谢	7	28	0.16	1	0.15	0.83	1	1.00	0.03
不饱和脂肪酸生物合成	8	36	0.20	1	0.19	0.73	1	1.00	0.00
精氨酸与脯氨酸代谢	9	36	0.20	1	0.19	0.73	1	1.00	0.02
花生四烯酸代谢	10	44	0.25	1	0.22	0.65	1	1.00	0.00

### 3.7 白鲜皮对大鼠回肠内容物中SCFAs的影响

采用靶向SCFAs代谢组学的方法对空白组、白鲜皮给药组大鼠回肠内容物中的SCFAs水平进行研究,将鉴定出来的8种SCFAs进行PCA;结果显示空白组与白鲜皮给药组之间有明显的聚类和分离趋势。随后将测定出来的8种SCFAs按照空白组和白鲜皮给药组进行OPLS-DA,见增强出版附加材料;可见建立的数据分析模型具有良好的数据解释能力和预测能力。进一步设置VIP值 $\geq 1$ 和t检验( $P<$

0.05)进行差异代谢物的筛选,筛选出两组的8种差异SCFAs,结果见增强出版附加材料;与空白组比较,白鲜皮可降低大鼠回肠内容物中丙酸、丁酸、乙酸及己酸水平;升高异丁酸、异戊酸、戊酸及异己酸水平。统计学分析结果显示,与空白组比较,白鲜皮对于其中6种SCFAs的影响具有统计学意义,其中丙酸( $P<0.05$ )、异丁酸( $P<0.01$ )、丁酸( $P<0.01$ )、乙酸( $P<0.01$ )、异戊酸( $P<0.01$ )、戊酸( $P<0.01$ )。见表5。

表5 白鲜皮对大鼠SCFAs水平的影响( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 5 Effect of Dictamnini Cortex on SCFAs levels in rats ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	戊酸/mg·g <sup>-1</sup>	异丁酸	异戊酸	乙酸	丁酸	丙酸
空白组		0.045 $\pm$ 0.007	0.024 $\pm$ 0.004	0.012 $\pm$ 0.002	2.24 $\pm$ 0.18	1.61 $\pm$ 0.26	0.77 $\pm$ 0.18
白鲜皮高剂量组	8.1	0.076 $\pm$ 0.006 <sup>2)</sup>	0.057 $\pm$ 0.008 <sup>2)</sup>	0.035 $\pm$ 0.008 <sup>2)</sup>	1.30 $\pm$ 0.32 <sup>2)</sup>	0.79 $\pm$ 0.33 <sup>2)</sup>	0.57 $\pm$ 0.11 <sup>1)</sup>

#### 4 结论

本研究以不同剂量白鲜皮干预的大鼠为研究对象,系统探讨白鲜皮对大鼠回肠组织损伤的影响及其作用机制。研究结果显示,白鲜皮高剂量组(8.1 g·kg<sup>-1</sup>, 9倍成人临床等效量)、中剂量(2.7 g·kg<sup>-1</sup>, 3倍成人临床等效量)和低剂量组(0.9 g·kg<sup>-1</sup>, 1倍成人临床等效量)干预8周均可诱导回肠组织病理学的异常改变,升高回肠组织中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平及降低ZO-1、Occludin和Claudin-1 mRNA水平,且呈现剂量依赖,证实了白鲜皮对回肠组织的损伤作用。基于此,笔者选取毒性表型最为显著的高剂量组,采用非靶向代谢组学及靶向SCFAs代谢组学技术详细分析白鲜皮处理后大鼠回肠内容物样本中代谢谱的变化情况,深入阐明白鲜皮对大鼠回肠组织损伤的影响。非靶向代谢组学结果显示,白鲜皮可显著升高回肠内容物中14个生物标志物,下调回肠内容物中7个生物标志物,进而调控甘油磷脂代谢、初级胆汁酸生物合成等代谢途径;靶向SCFAs代谢组学结果显示,白鲜皮显著升高大鼠回肠内容物中异丁酸、异戊酸、戊酸及异己酸水平,降低大鼠回肠内容物中丙酸、丁酸、乙酸及己酸水平。这提示上述代谢途径及所涉及的代谢物可能为白鲜皮诱发回肠损伤的潜在生化化学机制。

**甘油磷脂代谢途径:**甘油磷脂为脂质的主要类别之一,是细胞膜的主要成分,直接维持细胞的生理功能,磷酸胆碱(PC)是细胞膜中主要的甘油磷脂,被磷脂酶水解后产生溶血磷脂酰胆碱(LPC)。饱和的LPC能促进炎症因子的释放并加剧炎症<sup>[22-23]</sup>。且相关研究显示,在结直肠癌患者中,甘油磷脂代谢稳态被破坏,导致炎症,促进肿瘤微环境<sup>[24]</sup>。本研究结果显示,白鲜皮处理后可显著升高大鼠回肠内容物样本中LysoPC(16:0/0:0)、LysoPC[16:1(9Z)/0:0]、PC(18:1(9Z)e/2:0)、LysoPC17:0/0:0及PC(18:1(11Z)/18:0)水平,提示白鲜皮通过扰乱LysoPC(16:0/0:0)等代谢物水平进而打破甘油磷脂代谢途径稳态进而诱发回肠损伤。

**初级胆汁酸生物合成:**初级胆汁酸的生物合成及其代谢产物对肠屏障功能具有重要影响,具体表现为初级胆汁酸水平的异常会直接损伤肠屏障功能。胆汁酸(BAs)是胆汁的主要脂质成分,由肝脏中的胆固醇合成。在经典途径中,胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶(CYP7A1)将胆固醇转化为7 $\alpha$ -羟基胆固醇,然后通过涉及细胞色素P450酶的多步途径形成PBA、

CA和CDCA中的任何一种<sup>[25]</sup>。在替代途径中,甾醇-27-羟化酶(CYP27A1)开始将胆固醇转化为27-羟基胆固醇,主要形成CDCA,在BAs肠-肝循环过程中,95%的结合型BAs在回肠末端通过主动转运被重吸收<sup>[26-27]</sup>。当BAs过度积累于回肠组织中时,肠损伤发生。本研究结果显示,白鲜皮处理后大鼠回肠内容物中牛磺鹅去氧胆酸、牛磺熊去氧胆酸水平显著降低,胆酸、牛磺猪去氧胆酸及熊胆酸水平显著升高,提示,胆汁酸生物合成途径被扰乱,肠屏障功能被破坏。

SCFAs是肠道微生物重要的代谢产物之一,作为信号分子对宿主的一系列活动产生影响,主要包括乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸和异己酸等。其中,乙酸、丙酸和丁酸占总量的90%~95%。这些脂肪酸在肠道屏障功能中发挥重要作用,其水平的变化可能对肠屏障损伤产生影响<sup>[28-29]</sup>。相关研究显示<sup>[30-33]</sup>,丁酸是肠黏膜细胞必需的SCFAs,其可通过激活AMPK信号通路,促进紧密连接蛋白(如ZO-1、Occludin和Claudin-1)的表达及抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活,减少促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 的释放,进而增强肠屏障功能;丙酸通过激活G蛋白偶联受体(GPR43),抑制促炎细胞因子IL-12的产生,抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症体的激活及激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )信号通路,增强肠道上皮细胞的紧密连接蛋白表达,从而减轻肠道炎症,增强肠屏障功能<sup>[34]</sup>。乙酸可以通过上调紧密连接蛋白(如Claudin-1和ZO-1)的表达,激活G蛋白偶联受体(如GPR43),抑制促炎细胞因子(如IL-6和TNF- $\alpha$ )的产生,增强肠上皮细胞之间的紧密连接,从而减少肠道通透性,抑制促炎细胞因子(如IL-6和TNF- $\alpha$ )的产生,进而保护肠屏障<sup>[35-36]</sup>。本研究结果显示,白鲜皮可降低大鼠回肠内容物中丙酸、丁酸、乙酸的水平,提示白鲜皮可以诱导肠屏障功能损伤。与此同时,发现白鲜皮干预后可显著降低己酸的水平,升高异丁酸、异戊酸、戊酸及异己酸水平。且相关研究也表明,在结肠炎小鼠中己酸水平降低,异丁酸、异戊酸、戊酸及异己酸水平升高。进一步提示,白鲜皮可通过扰乱丙酸、丁酸、乙酸等SCFAs水平进而诱发肠屏障损伤<sup>[29]</sup>。且相关研究显示,胆汁酸可以通过激活FXR和TGR5等受体,调节宿主的脂质代谢、能量代谢和免疫功能,而SCFAs可通过调节肠道微生物群落,间接影响胆汁酸的合成和代谢<sup>[37]</sup>。因此推测,白鲜皮诱发肠损伤的进一步机制为通过扰乱SCFAs稳态

调节肠道微生物群落多样性,间接调控胆汁酸的合成和代谢,进而诱发脂毒性。因此,后续将整合16s RNA、靶向胆汁酸代谢组学及脂质代谢组学数据进一步阐明白鲜皮对大鼠肠损伤的机制。综上,本研究进一步阐明了白鲜皮诱发肠损伤的作用机制,为白鲜皮的安全性评估及其合理开发利用提供了科学依据和数据支持。此外,本研究不仅为中药毒性评价提供了的全新视角,还为代谢组学在毒理学研究中的应用提供了重要支持。

**[利益冲突]** 刘树民为本刊编委,未参与本文的审校环节,本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 胡文凯,徐晓敏,蒋鑫,等. 基于网络药理学和体内实验探究白鲜皮致急性肝损伤的机制[J]. 中国药师,2024,27(7):1089-1098.  
HU W K, XU X M, JIANG X, et al. Exploring the mechanism of acute liver injury induced by Cortex Dictamni based on network pharmacology and *in vivo* experiments [J]. China Pharm, 2024, 27(7):1089-1098.
- [2] 沃佳美雪,徐晓敏,贾素霞,等. 整合16S rRNA测序技术和代谢组学探究白鲜皮对斑马鱼幼鱼的肝毒性机制[J]. 中草药,2025,56(1):177-190.  
WO J M X, XU X X, JIA S X, et al. Integrated 16S rRNA sequencing technology and metabolomics to explore mechanism of hepatotoxicity of Dictamni Cortex on larvae zebrafish[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(1):177-190.
- [3] 胡文凯,徐晓敏,蒋鑫,等. 白鲜皮化学成分、药理作用及毒性研究进展[J]. 药学前沿,2024,28(10):252-267.  
HU W K, XU X M, JIANG X, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and toxicity of Dictamni Cortex [J]. Front Pharm Sci, 2024, 28(10):252-267.
- [4] XU X, LU F, YU D, et al. Dictamni Cortex induces retinitis pigmentosa in zebrafish by inhibiting pde6a post-transcriptional activity via mmu-mir-6240-p3\_2 [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 340:119282.
- [5] 卢懿,吴伟,杨扬,等. 基于体内实验和网络药理学探讨白鲜皮治疗湿疹的作用机制[J]. 上海中医药大学学报,2024,38(5):62-70.  
LU Y, WU W, YANG Y, et al. Mechanism of Dictamni Cortex in treatment of eczema based on *in vivo* experiments and network pharmacology[J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2024, 38(5):62-70.
- [6] WANG L, LI Z, LI L, et al. Acute and sub-chronic oral toxicity profiles of the aqueous extract of Cortex Dictamni in mice and rats [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 158 (Pt A):207-215.
- [7] CHEN Y, RUAN J, SUN F, et al. Anti-inflammatory limonoids from Cortex Dictamni [J]. Front Chem, 2020, 8:73.
- [8] 高丽娜,李睿超,周长征,等. 白鲜皮化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2022,47(14):3723-3737.  
GAO L N, LI R C, ZHOU C Z, et al. Chemical constituents and pharmacological effects of Dictamni Cortex: A review [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(14):3723-3737.
- [9] MITROPOULOU G, FITSIOU E, STAVROPOULOU E, et al. Composition, antimicrobial, antioxidant, and antiproliferative activity of *Origanum dictamnus* (dittany) essential oil[J]. Microb Ecol Health Dis, 2015, 26:26543.
- [10] LIU R, HU S, DING Y, et al. Dictamnine is an effective anti-anaphylactoid compound acting via the MrgX2 receptor located on mast cells[J]. Phytother Res, 2021, 35(6):3181-3193.
- [11] WANG L, HU Z, YANG W, et al. Anti-atopic dermatitis effect of a modified Huang-Lian-Jie-Du decoction and its active fraction on 2, 4-dinitrobenzene and MC903-induced mouse models[J]. Phytomedicine, 2022, 104:154346.
- [12] 范琼尹,赵保胜,张晶璇,等. 痔血胶囊肝毒性药物因素分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(1):150-157.  
FAN Q Y, ZHAO B S, ZHANG J X, et al. Analysis on drug factors for hepatotoxicity of Zhixue capsule [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(1):150-157.
- [13] HUANG L, LI Y, PAN H, et al. Cortex dictamni-induced liver injury in mice: The role of P450-mediated metabolic activation of furanoids[J]. Toxicol Lett, 2020, 330:41-52.
- [14] PAN J, WU C, TAN R, et al. Difference in hepatotoxicity of furan-containing components in Cortex Dictamni correlates the efficiency of their metabolic activation [J]. Phytomedicine, 2023, 114:154778.
- [15] WANG S, BAO J, LI J, et al. Fraxinellone induces hepatotoxicity in zebrafish through oxidative stress and the transporters pathway[J]. Molecules, 2022, 27(9):2647.
- [16] QIN S, TIAN J, ZHAO Y, et al. Gardenia extract protects against intrahepatic cholestasis by regulating bile acid enterohepatic circulation [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319 (Pt 1):117083.
- [17] VICH VILA A, ZHANG J, LIU M, et al. Untargeted faecal metabolomics for the discovery of biomarkers and treatment targets for inflammatory bowel diseases [J]. Gut, 2024, 73(11):1909-1920.
- [18] ADEOLA H A, PAPAGERAKIS S, PAPAGERAKIS P. Systems biology approaches and precision oral health: A circadian clock perspective [J]. Front Physiol, 2019, 16(10):399.
- [19] SCHRIMPE-RUTLEDGE A C, CODREANU S G, SHERROD S D, et al. Untargeted metabolomics strategies-challenges and emerging directions [J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2016, 27(12):1897-1905.
- [20] LI Y, ZHANG Y, WEI K, et al. Review: Effect of gut microbiota and its metabolite SCFAs on radiation-induced intestinal injury [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:

- 577236.
- [21] XU X, LU F, YU D, et al. Cortex Dictamni induces cholestatic liver injury via the bile acid-gut-liver axis mediated by FXR signaling pathway in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 351: 120019.
- [22] 范安琪, 侯宝龙, 朱洁, 等. 基于代谢组学研究中药固肠止泻丸治疗小鼠溃疡性结肠炎的机制[J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(11): 1144-1154.
- FAN A Q, HOU B L, ZHU J, et al. Metabolomics-based study on the mechanism of treatment of ulcerative colitis by the traditional Chinese medicine Guchang Zhixie Wan in mice [J]. *Chin J New Drugs*, 2024, 33(11): 1144-1154.
- [23] ZHANG Y, LI M, PU Z, et al. Multi-omics data reveals the disturbance of glycerophospholipid metabolism and linoleic acid metabolism caused by disordered gut microbiota in PM<sub>2.5</sub> gastrointestinal exposed rats [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 262: 115182.
- [24] LI J, CHEN Z, WANG Q, et al. Microbial and metabolic profiles unveil mutualistic microbe-microbe interaction in obesity-related colorectal cancer [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(3): 101429.
- [25] THOMAS J P, MODOS D, RUSHBROOK S M, et al. The emerging role of bile acids in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 829525.
- [26] CHIANG J Y. Bile acid metabolism and signaling [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3): 1191-1212.
- [27] THOMAS C, PELLICCIARI R, PRUZANSKI M, et al. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(8): 678-693.
- [28] LI T, CHIANG J Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 948-983.
- [29] 厉启芳, 靳雪梅, 刘媛, 等. 基于靶向代谢组学分析染料木素对葡聚糖硫酸钠诱导结肠炎小鼠肠道短链脂肪酸的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(23): 2712-2717.
- LI Q F, JIN X M, LIU Y, et al. Effects of genistein on intestinal short-chain fatty acids in dextran sulfate sodium salt-induced ulcerative colitis mice based on targeted metabolomic analysis [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2024, 44(23): 2712-2717.
- [30] 张亚军, 涂传涛. 肠道短链脂肪酸在非酒精性脂肪性肝病形成与进展中的作用 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2025, 34(1): 111-113.
- ZHANG Y J, TU C T. Role of intestinal short-chain fatty acids in the formation and progression of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2025, 34(1): 111-113.
- [31] 刘路琼, 陈通, 张永进, 等. 丁酸对 TNF- $\alpha$  所致肠上皮屏障损伤的保护作用 [J]. *昆明医科大学学报*, 2023, 44(10): 10-17.
- LIU L Q, CHEN T, ZHANG Y J, et al. Butyric acid protects intestinal epithelial barrier from injury induced by TNF- $\alpha$  [J]. *J Kunming Med Univ*, 2023, 44(10): 10-17.
- [32] HORVATH T D, IHEKWEAZU F D, HAIDACHER S J, et al. *Bacteroides ovatus* colonization influences the abundance of intestinal short chain fatty acids and neurotransmitters [J]. *iScience*, 2022, 25(5): 104158.
- [33] PENG K, XIAO S, XIA S, et al. Butyrate inhibits the HDAC8/NF- $\kappa$ B pathway to enhance Slc26a3 expression and improve the intestinal epithelial barrier to relieve colitis [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(44): 24400-24416.
- [34] MANN E R, LAM Y K, UHLIG H H. Short-chain fatty acids: Linking diet, the microbiome and immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(8): 577-595.
- [35] FELLOWS R, DENIZOT J, STELLATO C, et al. Microbiota derived short chain fatty acids promote histone crotonylation in the colon through histone deacetylases [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 105.
- [36] WU W, SUN M, CHEN F, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43 [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(4): 946-956.
- [37] DONG Z, YANG S, TANG C, et al. New insights into microbial bile salt hydrolases: From physiological roles to potential applications [J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1513541.

[责任编辑 周冰冰]