

DOI:10.13350/j.cjpb.260204

• 论著 •

基于 Wnt/ β -catenin 通路探讨葛根芩连汤对重症急性胰腺炎大鼠肠道菌群、黏膜屏障功能的影响

王樱蓓, 徐奕琳*

(中国医科大学附属盛京医院急诊科, 辽宁沈阳 110000)

【摘要】 **目的** 探讨葛根芩连汤(GQD)调节 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路对重症急性胰腺炎(SAP)大鼠肠道菌群、黏膜屏障功能的影响。 **方法** 构建 SAP 模型大鼠,将建模成功的大鼠分为 SAP 组、L-GQD、M-GQD、H-GQD 组(灌胃 1.65、4.96、14.86 g/kg 的 GQD),GQD+XAV-939 组(灌胃 14.86 g/kg 的 GQD+皮下注射 Wnt/ β -catenin 通路抑制剂 1 g/L XAV-939),每组 12 只,另选择 12 只大鼠为 sham 组,sham 组和 SAP 组灌胃和皮下注射等量生理盐水,每日 1 次,连续 5 d。SAP 大鼠血清中胰腺功能、黏膜屏障功能指标和促炎因子的检测;qRT-PCR 检测 SAP 大鼠肠内菌群;HE 染色检测 SAP 大鼠胰腺和回肠组织病理形态;Western blot 检测回肠组织中 Wnt/ β -catenin 通路蛋白的表达。 **结果** SAP 组淀粉酶、脂肪酶、DAO、D-LA、ET、TNF- α 、IL-1 β 、大肠埃希菌高于 sham 组,乳酸杆菌、双歧杆菌、Wnt3a、 β -catenin 低于 sham 组($P < 0.05$);L-GQD、M-GQD、H-GQD 组淀粉酶、脂肪酶、DAO、D-LA、ET、TNF- α 、IL-1 β 、大肠埃希菌低于 SAP 组,乳酸杆菌、双歧杆菌、Wnt3a、 β -catenin 高于 SAP 组($P < 0.05$);GQD+XAV-939 组淀粉酶、脂肪酶、DAO、D-LA、ET、TNF- α 、IL-1 β 、大肠埃希菌高于 H-GQD 组,乳酸杆菌、双歧杆菌、Wnt3a、 β -catenin 低于 H-GQD 组($P < 0.05$)。 **结论** GQD 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 通路改善 SAP 大鼠的肠道菌群、黏膜屏障功能。

【关键词】 葛根芩连汤;Wnt/ β -连环蛋白;重症急性胰腺炎;肠道菌群;黏膜屏障

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2026)02-0159-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2026 Feb. ;21(02):159-163.]

Exploring the effects of Gegen Qinlian Tang on gut microbiota and mucosal barrier function in rats with severe acute pancreatitis based on Wnt/ β -catenin pathway

WANG Yingbei, XU Yilin (*Emergency Department of Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110000, China*)*

【Abstract】 **Objective** To discuss the effects of Gegen Qinlian Tang (GQD) on gut microbiota and mucosal barrier function in rats with severe acute pancreatitis (SAP) by regulating the Wnt/ β -catenin pathway. **Methods** SAP model rats were constructed and successfully assigned into SAP group, L-GQD, M-GQD, H-GQD groups (gavage of 1.65, 4.96, 14.86 g/kg GQD), and GQD+XAV-939 group (gavage of 14.86 g/kg GQD+subcutaneous injection of Wnt/ β -catenin pathway inhibitor 1 g/L XAV-939), each with 12 rats. Another 12 rats were considered as the sham group. The sham group and SAP group were given equal amounts of physiological saline by gavage and subcutaneous injection, once a day for 5 consecutive days. Pancreatic function, mucosal barrier function indicators, and pro-inflammatory factors were detected in serum of SAP rats. QRT-PCR was used to measure the gut microbiota of SAP rats. HE staining was performed to measure the pathological morphology of pancreatic and ileal tissues in SAP rats. Western blot was performed to measure the Wnt/ β -catenin pathway proteins in ileal tissue. **Results** The levels of amylase, lipase, DAO, D-LA, ET, TNF- α , IL-1 β , and *E. coli* in the SAP group were higher than those in the sham group, while the levels of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, Wnt3a, and β -catenin were lower than those in the sham group ($P < 0.05$). The levels of amylase, lipase, DAO, D-LA, ET, TNF- α , IL-1 β , and *E. coli* in the L-GQD, M-GQD, and H-GQD groups were lower than those in the SAP group, while the levels of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, Wnt3a, and β -catenin were higher than those in the SAP group ($P < 0.05$). The levels of amylase, lipase, DAO, D-LA, ET, TNF- α , IL-1 β , and *E. coli* in the GQD+XAV-939 group were higher than those in the H-GQD group, while the levels of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, Wnt3a, and β -catenin were lower than those in the H-GQD group ($P < 0.05$). **Conclusion** GQD may improve the gut microbiota and mucosal barrier function of SAP rats by activating Wnt/ β -catenin pathway.

【Keywords】 Gegen Qinlian Tang; Wnt/ β -catenin; severe acute pancreatitis; gut microbiota; mucosal barrier

* **【通信作者】** 徐奕琳, E-mail: 478368913@qq.com

【作者简介】 王樱蓓(1995-),女,辽宁抚顺人,本科,护师,从事急诊医学方面工作研究。E-mail: wangyingbei0931@126.com

急性胰腺炎(Acute pancreatitis, AP)是全球胃肠道疾病住院的主要原因,其发病率在世界范围内呈持续上升趋势,约20%的AP患者发展为中度或重症AP(Severe acute pancreatitis, SAP),伴有器官衰竭或胰腺周围或胰腺组织坏死,或两者兼而有之,死亡率高达20%~40%^[1]。胰腺外分泌功能受损引起肠道微生物群失衡,导致细菌易位增加和肠黏膜屏障功能障碍,是AP患者病情加重甚至危及生命的关键因素^[2]。过去的10年里,SAP的治疗方法有了长足的进步,然而目前还没有特定的药物治疗可以改变SAP的病程^[3]。因此,探讨SAP肠道菌群、黏膜屏障功能相关的分子机制,并寻找相关治疗药物,对提高SAP的治疗效能具有重要意义。研究表明,Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路是肠道干细胞更新和上皮分化的主要驱动力,Wnt信号的失调导致肠道分泌细胞的缺乏,导致粘液屏障受损,从而导致肠道屏障的破坏^[4]。葛根苓连汤(Gegen Qinlian Tang, GQD)是由葛根素、黄芩、黄连、甘草、黄芩四种中药以8:3:3:2组成,传统上和临床上用于治疗发烧、腹泻的“内外证”,可有效降低肠道氧化应激,抑制肠道炎症,修复肠道粘膜损伤^[5]。相关研究显示,GQD可以抑制炎症反应,提高免疫功能,促进胃肠功能的恢复,进而改善SAP患者的临床症状及营养状况^[6]。然而,GQD对SAP的作用机制,尚不清晰。因此,本研究旨在通过构建SAP大鼠探讨GQD对SAP肠道菌群、黏膜屏障功能的影响及其作用机制,以提高SAP的临床治疗效能。

材料与方 法

1 材 料

1.1 实验动物 从赛业(固安)生物科技有限公司购买SPF级雄性SD大鼠(250±20 g),生产许可证号:SCXK(冀)2021-003,置于无病原体条件下(常规12/12 h明暗循环,温度22±2 °C,相对湿度40%~70%)饲养。经本院动物委员会批准。

1.2 主要试剂与仪器 葛根、黄芩、黄连、炙甘草均购于北京同仁堂;Wnt/ β -catenin通路抑制剂XAV-939(货号:13596,上海本瑞公司);二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-LA)、TNF- α 、IL-1 β ELISA试剂盒(货号:HPBIO-Elisa2182、HP-E38756、HP-E21174、HP-E20958,上海赫澎公司);内毒素(ET)ELISA试剂盒(货号:JKSJ-2572,上海晶抗公司);HE染色试剂盒(货号:J-SG1120-100,上海研谨公司); β -actin、Wnt3a、 β -catenin、HRP(货号:ab179467、ab219412、ab224803、ab97051,英国Abcam公司);全自动生化分析仪(型号:2902,北京华泰和合商贸公司);倒置显微镜(型号:CIM,上海净信实业发展公司)。

2 方 法

2.1 SAP动物建模、分组和给药 选择部分大鼠,腹腔注射2%戊巴比妥钠(45 mg/kg)麻醉后,通过胰管逆行输注5%牛磺胆酸钠溶液(1 mL/kg)输注后停留5 min,观察可见胰腺出现充血、水肿表明SAP模型构建成功^[7],肠管复位,关腹。另选择12只大鼠为sham组,sham组鼠不注射牛磺胆酸钠,其余操作同造模组。

将建模成功的大鼠分为SAP组、L-GQD、M-GQD、H-GQD(灌胃1.65、4.96、14.86 g/kg的GQD^[8]),GQD+XAV-939组(灌胃14.86 g/kg的GQD+皮下注射Wnt/ β -catenin通路抑制剂1 g/L XAV-939^[9])。每组12只,sham组和SAP组灌胃和皮下注射等量生理盐水,每日1次,连续5 d。

2.2 SAP大鼠血清中胰腺功能、黏膜屏障功能指标和促炎因子的检测 麻醉大鼠采集腹主动脉血离心取上清,采用全自动生化分析仪检测血清脂肪酶、淀粉酶水平;分别采用DAO、D-LA、ET、TNF- α 、IL-1 β ELISA试剂盒,按其说明书操作在酶标仪450 nm处测定吸光度。

2.3 qRT-PCR检测SAP大鼠肠内菌群 麻醉处死大鼠,无菌条件下剖腹取盲肠中新鲜内容物0.2 g,使用经粪便DNA试剂盒提取总DNA,扩增16S rDNA片段,采用qRT-PCR检测乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠埃希菌含量。

2.4 HE染色检测SAP大鼠胰腺和回肠组织病理形态 取SAP大鼠新鲜胰腺和回肠组织,立即固定在4%多聚甲醛溶液中,脱水并包埋在石蜡中,用HE染色液对包埋样品进行染色,在光镜下观察。

2.5 Western blot检测回肠组织中Wnt/ β -catenin通路蛋白的表达 用高效RIPA裂解大鼠回肠组织,分离的蛋白采用BCA检测法定量,每孔载50 μ g蛋白进行7.5% SDS-PAGE凝胶电泳,转移到PVDF膜上,将膜在5%脱脂牛奶中室温封闭2 h,并与指定的Wnt3a(1:1 000)、 β -catenin(1:400)一抗在4 °C下孵育过夜,以 β -actin(1:5 000)作为内参,将膜与酶标二抗(1:2 000)在室温下孵育1 h,使用高灵敏度ECL检测试剂盒开发信号,在显微镜下捕获图像,使用Image J软件分析条带及灰度值。

3 统计与分析

采用SPSS 26.0软件对数据分析,计量资料以(\bar{x} ±s)表示,组间比较用单因素方差分析,SNK-q检验用于两组间的比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 GQD对SAP大鼠胰腺功能的影响

ELISA结果显示,SAP组淀粉酶、脂肪酶高于

sham 组 ($P < 0.05$), L-GQD、M-GQD、H-GQD 组淀粉酶、脂肪酶低于 SAP 组 ($P < 0.05$); GQD+XAV-939 组淀粉酶、脂肪酶高于 H-GQD 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血清中淀粉酶、脂肪酶的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of amylase and lipase in serum

分组	淀粉酶(U/L)	脂肪酶(U/L)
sham 组	348.76±74.23	18.59±4.21
SAP 组	1243.52±126.08 ^a	97.34±9.89 ^a
L-GQD 组	917.53±102.31 ^b	69.13±7.13 ^b
M-GQD 组	654.28±92.17 ^{bc}	47.24±6.32 ^{bc}
H-GQD 组	427.39±85.24 ^{bcd}	24.17±5.15 ^{bcd}
GQD+XAV-939 组	1103.24±118.74 ^e	82.46±8.74 ^e

注:^a与 sham 组比较,^b与 SAP 组比较,^c与 L-GQD 组比较,^d与 M-GQD 组比较,^e与 H-GQD 组比较, $P < 0.05$ 。

2 GQD 对 SAP 大鼠黏膜屏障功能的影响

ELISA 结果显示,SAP 组 DAO、D-LA、ET 高于 sham 组 ($P < 0.05$), L-GQD、M-GQD、H-GQD 组 DAO、D-LA、ET 低于 SAP 组 ($P < 0.05$); GQD+XAV-939 组 DAO、D-LA、ET 高于 H-GQD 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清中 DAO、D-LA、ET 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of DAO, D-LA and ET in serum

分组	DAO(mg/mL)	D-LA(mg/L)	ET(mg/mL)
sham 组	0.83±0.19	5.48±0.76	34.16±8.09
SAP 组	7.29±0.91 ^a	18.27±2.13 ^a	125.37±13.26 ^a
L-GQD 组	5.15±0.69 ^b	14.13±1.48 ^b	96.44±11.37 ^b
M-GQD 组	3.32±0.54 ^{bc}	9.54±1.03 ^{bc}	65.57±10.28 ^{bc}
H-GQD 组	1.27±0.25 ^{bcd}	6.59±0.87 ^{bcd}	41.28±9.47 ^{bcd}
GQD+XAV-939 组	6.41±0.78 ^e	16.01±1.89 ^e	108.43±12.19 ^e

注:^a与 sham 组比较,^b与 SAP 组比较,^c与 L-GQD 组比较,^d与 M-GQD 组比较,^e与 H-GQD 组比较, $P < 0.05$ 。

3 GQD 对 SAP 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 表达的影响

ELISA 结果显示,SAP 组 TNF- α 、IL-1 β 高于 sham 组 ($P < 0.05$), L-GQD、M-GQD、H-GQD 组 TNF- α 、IL-1 β 低于 SAP 组 ($P < 0.05$); GQD+XAV-939 组 TNF- α 、IL-1 β 高于 H-GQD 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清中 TNF- α 、IL-1 β 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of TNF- α and IL-1 β expression in serum

分组	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)
sham 组	5.36±1.43	27.19±5.29
SAP 组	31.47±3.49 ^a	96.58±11.34 ^a
L-GQD 组	23.34±2.87 ^b	73.26±9.32 ^b
M-GQD 组	15.49±2.04 ^{bc}	57.32±8.47 ^{bc}
H-GQD 组	7.08±1.85 ^{bcd}	32.08±6.38 ^{bcd}
GQD+XAV-939 组	27.16±3.16 ^e	87.46±10.17 ^e

注:^a与 sham 组比较,^b与 SAP 组比较,^c与 L-GQD 组比较,^d与 M-GQD 组比较,^e与 H-GQD 组比较, $P < 0.05$ 。

4 GQD 对 SAP 大鼠肠内菌群的影响

qRT-PCR 结果显示,SAP 组乳酸杆菌、双歧杆菌

低于 sham 组,大肠埃希菌高于 sham 组 ($P < 0.05$), L-GQD、M-GQD、H-GQD 组乳酸杆菌、双歧杆菌高于 SAP 组,大肠埃希菌低于 SAP 组 ($P < 0.05$); GQD+XAV-939 组乳酸杆菌、双歧杆菌低于 H-GQD 组,大肠埃希菌高于 H-GQD 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠埃希菌比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of Lactobacillus, Bifidobacterium and E. coli

分组	乳酸杆菌 (lgCFU/g)	双歧杆菌 (lgCFU/g)	大肠埃希菌 (lgCFU/g)
sham 组	8.72±1.46	9.84±1.87	4.83±0.98
SAP 组	4.26±0.84 ^a	5.02±0.82 ^a	9.17±1.63 ^a
L-GQD 组	5.59±1.06 ^b	6.61±1.08 ^b	7.89±1.47 ^b
M-GQD 组	6.78±1.18 ^{bc}	7.83±1.35 ^{bc}	6.52±1.29 ^{bc}
H-GQD 组	8.05±1.38 ^{bcd}	9.27±1.46 ^{bcd}	5.07±1.05 ^{bcd}
GQD+XAV-939 组	4.93±0.91 ^e	5.74±0.93 ^e	8.79±1.59 ^e

注:^a与 sham 组比较,^b与 SAP 组比较,^c与 L-GQD 组比较,^d与 M-GQD 组比较,^e与 H-GQD 组比较, $P < 0.05$ 。

5 GQD 对 SAP 大鼠胰腺和回肠组织病理变化影响

HE 染色结果显示,sham 组胰腺和回肠组织结构和形态正常;SAP 组胰腺组织肿大,可见出血灶、大量胰腺腺泡细胞坏死和炎性细胞浸润,回肠组织肠上皮细胞结构紊乱,黏膜炎症细胞浸润明显增多;L-GQD、M-GQD、H-GQD 组胰腺腺泡结构和形态逐渐恢复,水肿、出血灶、胰腺腺泡细胞坏死和炎性细胞浸润依次减少,回肠组织结构逐渐恢复,黏膜炎症细胞浸润依次减少;GQD+XAV-939 组胰腺腺泡结构和形态进一步紊乱,水肿、出血灶、胰腺腺泡细胞坏死和炎性细胞浸润进一步增加,回肠组织结构进一步紊乱,黏膜炎症细胞浸润进一步增加。见图 1。

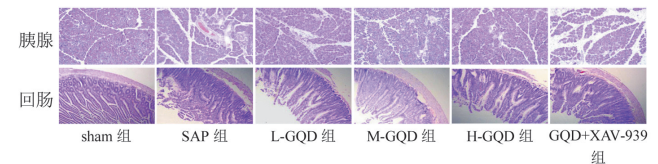


图 1 HE 染色检测大鼠胰腺和回肠组织病理变化 (100 \times)

Fig. 1 HE staining detection of pathological changes in rat pancreas and ileum tissues

6 GQD 对 SAP 大鼠回肠组织中 Wnt/ β -catenin 蛋白表达的影响

Western blot 结果显示,SAP 组 Wnt3a、 β -catenin 表达低于 sham 组 ($P < 0.05$); L-GQD、M-GQD、H-GQD 组 Wnt3a、 β -catenin 表达高于 SAP 组 ($P < 0.05$); GQD+XAV-939 组 Wnt3a、 β -catenin 表达低于 H-GQD 组 ($P < 0.05$)。见图 2、表 5。

讨论

SAP 是临床上最常见的腹部急症之一,病理过程的特点是具有高度侵袭性,可能累及一个或多个器官,

表 5 GQD 对 SAP 大鼠回肠组织中 Wnt3a、β-catenin 蛋白表达的影响(x±s)

Table 5 Effects of GQD on the protein expression of Wnt3a and β-catenin in the ileal tissue of SAP rats

分组	Wnt3a	β-catenin
sham 组	1.25±0.15	0.98±0.12
SAP 组	0.48±0.09 ^a	0.23±0.06 ^a
L-GQD 组	0.74±0.11 ^b	0.45±0.08 ^b
M-GQD 组	0.93±0.13 ^{bc}	0.62±0.10 ^{bc}
H-GQD 组	1.12±0.14 ^{bcd}	0.88±0.11 ^{bcd}
GQD+XAV-939 组	0.61±0.10 ^e	0.31±0.07 ^e

注：^a与 sham 组比较，^b与 SAP 组比较，^c与 L-GQD 组比较，^d与 M-GQD 组比较，^e与 H-GQD 组比较，P<0.05。

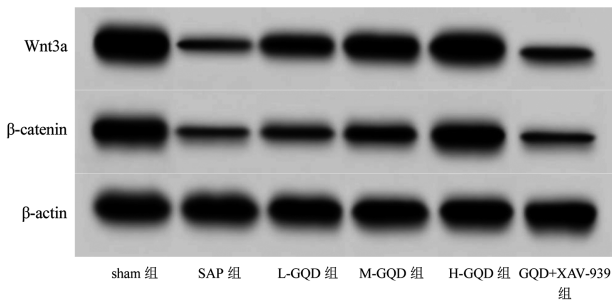


图 2 Western blot 检测回肠组织蛋白表达

Fig. 2 Western blot detection of protein expression in ileal tissue

常伴有持续时间超过 48 h 的器官衰竭，严重威胁患者的生命健康^[10]。肠道缺血缺氧敏感，在 SAP 的早期阶段受到损伤，导致肠黏膜屏障功能障碍和肠道菌群紊乱^[11]。因此，探讨 SAP 肠黏膜屏障功能障碍和肠道菌群紊乱的相关机制，具有重要意义。

SAP 主要原因是胰腺腺泡细胞和胆管细胞被破坏，导致胰腺组织胰蛋白酶被激活，并进一步释放到血清中，淀粉酶和脂肪酶可作为 SAP 反映胰腺损伤程度的血清标志物^[12]。研究表明，SAP 的发展会导致 TNF-α、IL-1β 的释放，从而引起细菌感染，破坏肠道屏障^[13]。本研究通过构建 SAP 大鼠模型，发现 SAP 大鼠胰腺组织肿大，可见出血灶、大量胰腺腺泡细胞坏死和炎性细胞浸润，血清中淀粉酶、脂肪酶和促炎因子 (TNF-α、IL-1β) 高表达，提示 SAP 发生明显的胰腺损伤和炎症反应。细菌是人类肠道中的主要宿主，肠道菌群参与营养物质的吸收、肠道通透性的调节和肠道屏障的构建，在人体免疫系统和肠道稳态中起着关键作用^[14]。DAO、D-LA 是反映肠屏障功能的两个具体指标，D-LA 是胃肠道固有细菌的代谢产物，DAO 是一种细胞内酶，当 SAP 发生时肠道屏障功能损伤，肠道细菌产生的大量 DAO、D-LA 通过受损的肠黏膜进入血液循环，导致血液 D-LA 水平升高^[15]。ET 是由革兰阴性菌产生的一种有毒细菌成分，黏膜屏障功能障碍会导致细菌和 ET 易位。ET 在 SAP 中的过度释放，不仅会导致胰腺及全身血管收缩，还可促进炎症因

子释放 (TNF-α、IL-1β)，形成恶性循环，进一步加重 SAP 的恶性进展^[14]。本研究进一步发现 SAP 大鼠回肠组织肠上皮细胞结构紊乱，黏膜炎症细胞浸润明显增多，革兰阳性益生菌乳酸杆菌、双歧杆菌减少，革兰阴性大肠埃希菌升高，血清中 DAO、D-LA、ET 高表达，提示 SAP 炎症的进一步发展导致肠道菌群失衡，引起黏膜屏障功能，而黏膜屏障功能障碍进一步加剧炎症反应和肠道菌群失衡，形成恶性循环，导致 SAP 的疾病进展。

典型的 Wnt/β-catenin 通路是胰腺器官发生的重要参与者，调节胰腺上皮的特化、区室化和扩张^[16]。研究显示，在 AP 患者和 caerulein 诱导的 AP 细胞中 Wnt/β-catenin 通路失活，激活 Wnt/β-catenin 通路可降低 TNF-α、IL-1β 等促炎因子的表达，抑制 AP 细胞凋亡，进而抑制 AP 的疾病进展^[17]。在肠道中，Wnt/β-catenin 信号通路在上皮干细胞的识别和维持中占据主导地位，其激活对于维持上皮稳态至关重要，此外 Wnt/β-catenin 信号通路的激活可以抑制炎症信号通路，并影响上皮稳态和组织再生^[18]。Ding 等^[19]的研究表明，罗伊氏乳杆菌通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路刺激肠道干细胞扩增和肠上皮细胞的更新，减轻脂多糖诱导的肉仔鸡肠道炎症和肠黏膜损伤。相关研究表明，小檗碱通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路，调节细菌的丰度和成分，恢复 DSS 诱导的结肠炎症，维持肠黏膜屏障的结构和功能，调节肠黏膜免疫稳态，可作为预防和治疗溃疡性结肠炎的潜在肠道微生物群调节剂和黏膜屏障保护剂^[20]。本研究发现在 SAP 大鼠回肠组织中 Wnt3a、β-catenin 低表达，提示 Wnt/β-catenin 通路失活可能介导炎症反应引起胰腺损伤，进一步发展导致肠道菌群丰度降低，肠道炎症，黏膜屏障功能障碍，可能作为 SAP 疾病的潜在治疗靶点。

迄今为止，除了对症治疗外，没有特殊的方法或特异性药物治疗 SAP，中医治疗因其疗效好、副作用小而在临床实践中得到广泛认可。GQD 是一种经典的中药处方，常用于治疗急性肠炎、细菌性痢疾、肠性伤寒、胃肠性感冒等肠道疾病^[21]。研究表明，GQD 可降低 TNF-α 等炎症因子的表达，促进胃肠功能恢复，有效改善 SAP 的临床症状^[6]。进一步研究发现，GQD 可能通过调节 Th2/Th1 和 Tregs/Th17 细胞平衡，抑制 IL-1β 等促炎因子的表达，抑制条件致病性肠道细菌的过度生长，增加益生菌肠道菌群的丰度，改善三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎^[22]。此外，GQD 可通过调节肠道菌群相关色氨酸代谢和恢复吲哚衍生物的生成，从而修复溃疡性结肠炎小鼠受损的肠道屏障^[23]。本研究发现 GQD 处理 SAP 大鼠可改善胰腺、回肠组织损伤，降低促炎因子 TNF-α、IL-1β 的表达，

改善肠道菌群失衡和黏膜屏障功能障碍,提示 GQD 可能通过抑制炎症反应,改善肠道菌群失衡和黏膜屏障功能障碍,抑制 SAP 的疾病进展。然而,GQD 对 SAP 肠道作用的机制,尚不清晰。Li 等^[24]采用网络药理学与 RNA-seq 相结合的策略,发现 GQD 对 Wnt 信号通路的靶点具有协同作用。本研究发现,GQD 处理可以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,而 Wnt/ β -catenin 信号通路激活剂则可以逆转 GQD 的作用,提示 GQD 对 SAP 肠道菌群失衡和黏膜屏障功能的作用可能是通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路实现的。

综上所述,GQD 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 通路改善 SAP 大鼠的肠道菌群、黏膜屏障功能。然而,本研究 GQD 对 SAP 的作用局限于 Wnt/ β -catenin 通路,后续会关注更多信号通路,深入研究。

【参考文献】

- [1] Wu WB, Jiang XF, Chen MQ. microRNA-1-3p and T-synthase mRNA have high diagnostic efficacy on intestinal mucosal barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39(7):732-739.
- [2] Liu LW, Xie Y, Li GQ, et al. Gut microbiota-derived nicotinamide mononucleotide alleviates acute pancreatitis by activating pancreatic SIRT3 signalling[J]. Br J Pharmacol, 2023, 180(5): 647-666.
- [3] Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute pancreatitis: Diagnosis and treatment[J]. Drugs, 2022, 82(12): 1251-1276.
- [4] Yu ZL, Gao RY, Lv C, et al. Notoginsenoside R1 promotes Lgr5 + stem cell and epithelium renovation in colitis mice via activating Wnt/ β -Catenin signaling [J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(7):1451-1465.
- [5] Lu JZ, Ye D, Ma BL. Constituents, pharmacokinetics, and pharmacology of gegen-qinlian decoction[J]. Front Pharmacol, 2021, 12(1):668418-668435.
- [6] 徐幸,蔡静雯,蒋雪瑾. 葛根苓连汤联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎临床观察[J]. 中国中医急症, 2024, 33(12): 2177-2180.
- [7] 李慧,李德文,姚春,等. 清解化攻方调节 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对重症急性胰腺炎大鼠肠道炎症反应的影响[J/OL]. 中药材, 2024, (10):2584-2590.
- [8] 张文彤,姜丽,房文洁,等. 葛根苓连汤对胰岛素抵抗大鼠肝脏能量代谢及游离脂肪酸的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(5):615-622.
- [9] 李东方,李浩亮,李光辉,等. 芒果苷通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对大鼠髌骨骨折愈合的作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(4):956-962.
- [10] Li F, Wang Z, Cao Y, et al. Intestinal mucosal immune barrier: A powerful firewall against severe acute pancreatitis-associated acute lung injury via the gut-lung axis[J]. J Inflamm Res, 2024, 17(1):2173-2193.
- [11] Jiao J, Liu J, Li Q, et al. Gut microbiota-derived diamino pimelic acid promotes the NOD1/RIP2 signaling pathway and plays a key role in the progression of severe acute pancreatitis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12(1):838340-838354.
- [12] Ibrahim H, Jumani A, Elhassan K, et al. Acute pancreatitis with normal amylase and lipase: A diagnostic dilemma[J]. Cureus, 2024, 16(6):62374-62381.
- [13] Li J, Han J, Lv J, et al. Saikosaponin a-induced gut microbiota changes attenuate severe acute pancreatitis through the activation of Keap1/Nrf2-ARE antioxidant signaling[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 1(1):9217219-9217237.
- [14] Zhang X, Zeng X, Guo W, et al. Chaihuang qingyi huoxue granule ameliorates severe acute pancreatitis by modulating gut microbiota and repairing the intestinal mucosal barrier[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15(1):1514201-1514216.
- [15] Liu X, Yuan L, Tang Y, et al. Da-Cheng-Qi decoction improves severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by interfering with intestinal lymphatic pathway and reducing HMGB1-induced inflammatory response in rats[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1):144-154.
- [16] Napolitano T, Silvano S, Ayachi C, et al. Wnt pathway in pancreatic development and pathophysiology[J]. Cells, 2023, 12(4):565-577.
- [17] Huang H, Chen W, Lu J, et al. Circ_0000284 promoted acute pancreatitis progression through the regulation of miR-10a-5p/Wnt/ β -Catenin pathway [J]. Chem Biodivers, 2022, 19(6): 202101006.
- [18] Wu H, Xie S, Miao J, et al. *Lactobacillus reuteri* maintains intestinal epithelial regeneration and repairs damaged intestinal mucosa[J]. Gut Microbes, 2020, 11(4):997-1014.
- [19] Ding X, Tang R, Zhao J, et al. *Lactobacillus reuteri* alleviates LPS-induced intestinal mucosal damage by stimulating the expansion of intestinal stem cells via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in broilers[J]. Poult Sci, 2024, 103(10):104072.
- [20] Dong Y, Fan H, Zhang Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ β -catenin pathway [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(4):1381-1397.
- [21] Lin C, Zhou Z, Zhang L, et al. Gegen qinlian decoction relieves ulcerative colitis via adjusting dysregulated Nrf2/ARE signaling [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 1(1): 2934552-2934563.
- [22] Hu Y, Tang J, Xie Y, et al. Gegen Qinlian decoction ameliorates TNBS-induced ulcerative colitis by regulating Th2/Th1 and Tregs/Th17 cells balance, inhibiting NLRP3 inflammasome activation and reshaping gut microbiota[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328(1):117956.
- [23] Wang X, Huang S, Zhang M, et al. Gegen qinlian decoction activates AhR/IL-22 to repair intestinal barrier by modulating gut microbiota-related tryptophan metabolism in ulcerative colitis mice[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 302(1):115919.
- [24] Li Y, Gong Y, Zhang X, et al. Exploring the synergistic mechanism of gegen qinlian decoction on the Wnt signaling pathway using an integrated strategy of network pharmacology and RNA-seq[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 278(1):114283.