

钱雅静, 黄伊芹, 谭雨箫, 等. 复方救必应对葡聚糖硫酸钠联合大肠杆菌诱导肠道损伤的保护作用 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (11): 121-127.  
QIAN Y J, HUANG Y Q, TAN Y X, et al. Protective effect of compound ilicis rotundae cortex on intestinal injury induced by DSS combined with *Escherichia coli* [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (11): 121-127.

## 复方救必应对葡聚糖硫酸钠联合 大肠杆菌诱导肠道损伤的保护作用

钱雅静, 黄伊芹, 谭雨箫, 邢帅, 马明香, 张笑笑, 张歌音, 徐百昌, 司红彬\*

(广西大学动物科学技术学院/广西畜禽繁育与疾病防控重点实验室/广西牧草工作站, 广西南宁 530004)

**摘要:** 旨在探究复方救必应 (CIRC) 对葡聚糖硫酸钠 (DSS) 联合大肠杆菌诱导肠道屏障损伤的保护作用。将 30 只体重 (20±2) g 昆明雌鼠随机分成 3 个处理组, 每组 10 只, 分为空白组 (CON)、模型组 (DE) 和 CIRC 预防组 (CDE)。CON 组饮用纯净水, DE 组和 CDE 组自由饮水 (含 3% DSS 溶液) 5 d, 第 6 天 DE 组和 CDE 组灌胃 0.5 mL 含菌量 10<sup>8</sup> CFU/mL 的大肠杆菌 O157: H7 菌液, 之后饮用纯净水; 试验期间 CDE 组灌胃 3.64 g/kg CIRC, CON 组和 DE 组灌胃等量生理盐水, 1 次/d, 连续给药 10 d。每天评估小鼠体重变化、疾病活动指数 (DAI); 末次给药 12 h 后, 收集小鼠血液、结肠、肝脏和肾脏, 评估结肠长度, HE 染色观察结肠组织的病理学变化, ELISA 法测定血清中白细胞介素 1β (IL-1β)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10)、白细胞介素 12 (IL-12)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、髓过氧化物酶 (MPO) 和脂多糖 (LPS) 的含量, 实时荧光定量 PCR 法测定闭锁小带蛋白-1 (ZO-1) 和闭合蛋白 (Occludin) 基因表达量, 平板计数检测大肠杆菌 O157: H7 感染后小鼠器官载菌量。结果显示: 与 DE 组相比, CDE 组小鼠体重显著增加 ( $P<0.001$ ), DAI 显著降低 ( $P<0.001$ ), 结肠长度缩短被显著抑制 ( $P<0.001$ ), 血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α、MPO 和 LPS 含量显著降低 ( $P<0.01$ ), ZO-1 和 Occludin 的 mRNA 表达量显著提高 ( $P<0.05$ ), 并且显著抑制了大肠杆菌 O157: H7 从肠道转移至肝脏和肾脏 ( $P<0.001$ )。结果表明: CIRC 对 DSS 联合大肠杆菌诱导小鼠肠道损伤具有较好的保护作用, 其作用机制可能与 CIRC 维持肠道机械屏障, 阻止大肠杆菌 O157: H7 的定殖和转移, 进而抑制全身性炎症反应有关。

**关键词:** 复方救必应; 葡聚糖硫酸钠; 大肠杆菌 O157: H7; 肠道损伤

中图分类号: S853.74

文献标志码: A

文章编号: 0529-5130(2024)11-0121-07

## Protective effect of compound ilicis rotundae cortex on intestinal injury induced by DSS combined with *Escherichia coli*

QIAN Yajing, HUANG Yiqin, TAN Yuxiao, XING Shuai, MA Mingxiang,  
ZHANG Xiaoxiao, ZHANG Geyin, XU Baichang, SI Hongbin\*

(College of Animal Science and Technology, Guangxi University/Guangxi Key Laboratory of Animal Breeding, Disease Control and Prevention/Guangxi Grass Station, Nanning 530004, China)

**Abstract:** The aim of this study was to investigate the protective effect of compound ilicis rotundae cortex (CIRC) on intestinal barrier damage induced by dextran sulfate sodium (DSS) combined with *Escherichia coli*. Thirty female Kunming mice weighing (20±2) g were chosen and randomly divided into 3 treatment groups, with 10 mice in each group. The groups were the control group (CON), the model group (DE), and the CIRC preventive group (CDE). The CON group was given pure water. The DE and CDE groups were given free access to a 3% DSS solution in their drinking water for 5 d. On the 6th day, the DE and CDE groups were orally gavaged with 0.5 mL of *E. coli* O157: H7 bacterial solution at a concentration of 10<sup>8</sup> CFU/mL. The CDE group was orally gavaged 3.64 g/kg of CIRC daily, while the CON and DE groups were orally gavaged with an equal amount of saline. The administration was applied once a day for 10 consecutive days. After 12 hours of the last administration, blood, colon, liver, and spleen samples were collected from the mice. Then, the changes in their body weight, disease activity index (DAI), and colon length were evaluated. The histopathological changes in their colon tissue were observed using Hematoxylin and eosin (HE) staining. The levels of IL-1β, IL-6, TNF-α, MPO, and LPS in their serum were determined using ELISA.

收稿日期: 2023-12-18; 修回日期: 2024-09-03

基金项目: 中央引导地方专项: 桂科计字 (2023) 55 号; 国家自然科学基金联合基金项目 (U22A20523); 南宁市重点研发计划项目 (20232051); 广西大学自科创新倍增计划项目 (2024BZPT020)

第一作者: 钱雅静, 女, 硕士

\* 通信作者: 司红彬, 博士, 教授, 主要从事现代中兽药及药物剂型与中西医结合方面的研究, E-mail: 342162690@qq.com。

The expression levels of tight junction proteins (ZO-1 and Occludin) genes were measured using real-time fluorescent quantitative PCR. The bacterial load in the mouse organs after *E. coli* O157: H7 infection was determined using plate counting. The results showed that, compared with the DE group, the CDE group showed a significant increase in body weight ( $P < 0.001$ ), their DAI significantly decreased ( $P < 0.001$ ), their colon length shortening was significantly inhibited ( $P < 0.001$ ), and the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MPO and LPS in their serum were significantly decreased ( $P < 0.01$ ). The mRNA expression of ZO-1 and Occludin was increased in the mice ( $P < 0.05$ ), and *E. coli* O157: H7 transfer from their intestine to their liver and kidney was significantly inhibited ( $P < 0.001$ ). The above results indicated that the Fudejiubing Tang preparation had a good protective effect on mice with DSS-induced intestinal injury combined with *E. coli* O157: H7, and inhibited systemic inflammatory response in mice.

**Keywords:** CIRC; DSS; *E. coli* O157: H7; intestinal injury

随着集约化养殖不断扩张, 如何保持畜禽肠道健康成了畜禽养殖中的主要问题之一<sup>[1]</sup>。畜禽通常会因为饲养不当引起肠道屏障损伤, 进而继发感染病原菌导致更为严重的肠道问题, 甚至引起全身性感染<sup>[2-3]</sup>。大肠杆菌是其中引起动物细菌性肠炎的主要病原菌之一, 而大肠杆菌 O157: H7 是全球报道的大肠杆菌的常见血清型<sup>[4]</sup>。大肠杆菌感染带来的料重比升高、养殖成本增加, 严重影响经济效益, 是现今大型集约化养殖场遇到的难题。目前临床上用于治疗细菌性肠炎的药物仍以抗生素为主, 长期使用抗生素会使菌株产生耐药性, 导致药物敏感度下降、发病率上升等危害<sup>[5-6]</sup>。农业农村部也公布了《全国兽用抗菌药使用减量化行动方案(2021—2025年)》, 指出到2025年末, 50%以上的规模养殖场实施养殖减抗行动。针对当前人类安全问题、畜禽养殖困境和“减抗禁抗”政策, 因此急需开发出替抗药物。

中药在防治肠道疾病方面疗效显著, 因其毒副作用小、价格低廉等优势受到人们的青睐。通过常见肠道损伤疾病的辨证论治, 当属湿热、瘀毒蕴结于大肠, 气滞血瘀、气血相搏, 致大肠传导失职, 血败肉腐成痂而发病, 主要病机为湿热蕴肠, 气血不调<sup>[7]</sup>。复方救必应(compound *ilicis rotundae cortex*, CIRC)由救必应和醋香附两味药组成, 共达清肠化湿、凉血止痢之效。现有研究表明, CIRC中的丁香酸、齐墩果酸、长梗冬青苷等有效成分具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、保肝、修复肠黏膜等药理功能<sup>[8-14]</sup>, 表明CIRC可能具有保护肠道屏障及抑制病原菌的潜力。因此, 本研究通过模拟前期饲喂不当引起肠道损伤的症状, 先利用葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)破坏肠道屏障, 再攻毒大肠杆菌 O157: H7 建立小鼠肠道损伤模型, 通过评估CIRC对小鼠疾病活动指数(DAI)、肠道形态、炎性因子产生、紧密连接蛋白mRNA表达和细菌迁移的影响来确定其对肠道屏障损伤的保护作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 菌株和主要试剂

大肠杆菌 O157: H7 标准菌株(编号: CICC 21530), 购于中国工业微生物菌种保藏管理中心; DSS 购自 MP Biomedicals Inc. CA (USA); 改良山梨醇麦康凯琼脂添加剂、改良山梨醇麦康凯琼脂固体培养基(用于大肠杆菌 O157 的分离培养), 购自青岛海博生物有限公司。小鼠的白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10)、白细胞介素 12 (IL-12)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、髓过氧化物酶 (MPO)、脂多糖 (LPS) ELISA 试剂盒, 均购自博研科技生物科技有限公司; 甲醛、PBS、异丙醇、无水乙醇, 均购自天津市科密欧化学试剂有限公司; 人尿粪隐血测定试剂盒, 购自南京建成生物工程研究所; TRIGene Reagent 总 RNA 提取试剂、StarScriPt 一管化去基因组反转录试剂盒、2 $\times$ RealStar Fast 染料法 qPCR 预混液, 均购自北京康润诚业生物科技有限公司。

### 1.2 实验动物

3~4 周龄健康清洁级雌性昆明小鼠 30 只, 体重(20 $\pm$ 2) g, 购自长沙市天勤生物技术有限公司。试验设计得到了广西大学伦理委员会的批准(GXU-2023-0014), 在清洁级实验鼠房适应性饲养 1 周, 12 h 昼夜循环, 饮水清洁充足, 每天给予新鲜鼠粮。

### 1.3 药物及菌液制备

中药救必应和醋香附均购自广西太华药业有限公司。由救必应与醋香附按比例制备成生药含量为 200 mg/mL 的药液。用接种环蘸取大肠杆菌 O157: H7 菌液适量, 划线于添加了改良山梨醇麦康凯琼脂添加剂的琼脂平板上, 37  $^{\circ}$ C 培养 18~24 h, 取单菌落接种于 100 mL 营养肉汤中, 37  $^{\circ}$ C 培养 24 h, 平板涂布计数检测含菌量。

### 1.4 DSS 联合大肠杆菌感染小鼠肠道损伤模型建立和试验设计

将 30 只雌性昆明小鼠随机分成 3 个处理组, 每

组 10 只。空白组 (CON) 全程 (10 d) 饮用纯净水; 模型组 (DE) 与 CIRC 预防组 (CDE) 饮用含 3% DSS 溶液 1~5 d, 第 6 天灌胃 1 次 0.5 mL 含菌量  $10^8$  CFU/mL 的大肠杆菌 O157: H7 菌液, 并将含 3% DSS 溶液更换为纯净水直至试验结束。试验期间 CDE 组灌胃 3.64 g/kg CIRC (前期试验已确定 CIRC 给药最佳剂量), CON 组和 DE 组灌胃等量生理盐水, 1 次/d, 连续给药 10 d。

应用人尿粪隐血测定试剂盒对小鼠粪便进行隐血检测, 先将粪便涂于白色滤纸上, 依次滴加试剂, 通过显色速度和深浅判断小鼠粪便隐血情况。各组小鼠于末次给药 12 h 后, 眼球取血并分离血清, 剥离结肠后一部分用福尔马林固定, 另一部分用液氮冻存备用。

### 1.5 体重、DAI 和结肠长度的测定

造模期间 (3~10 d) 每天称重小鼠并监测粪便性状, 使用隐血检测试剂盒检测直肠出血的迹象, 通过结合体重减轻、粪便性状和直肠出血等参数来评估 DAI (表 1)。末次给药 12 h 后, 处死小鼠并测量结肠长度。

表 1 DAI 评估表

体重下降率/%	粪便性状	便血情况	计分
0	正常	正常	0
1~5	松散	隐血阳性	1
>5~10	松散	隐血阳性	2
>10~15	稀便	肉眼血便	3
>15	稀便	肉眼血便	4

注: DAI = (体重下降率评分 + 粪便性状评分 + 便血情况评分) / 3。体重下降率% = 减轻的体重 / 初始体重 × 100。正常粪便: 成形便; 松散大便: 糊状、半成形便, 不黏附于肛门; 稀便: 水样便, 可黏附于肛门。

### 1.6 结肠组织病理学观察

剪取小鼠结肠肠段约 1 cm, 用 PBS 清洗干净, 于 4% 多聚甲醛中固定, 而后对固定的结肠肠段进行分割, 置于烧杯流水过夜, 并在梯度酒精中进行脱水, 包埋, 切片机切割, 60 °C 烘箱中烤片 2 h, 二甲苯中脱蜡, 在梯度酒精中进行复水, 采用 HE 染色, 酒精脱色 1 min, 二甲苯 I、二甲苯 II 中分别透明 2 min, 置于通风箱中风干 30 min, 封片。最后, 正置荧光显微镜下观察结肠的组织病理学变化。

### 1.7 ELISA 检测

取血至离心机按照 3 000 r/min 离 10 min 后, 收集上层血清, 根据 ELISA 试剂盒说明书操作检测血清中的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MPO 和 LPS 含量。

### 1.8 实时荧光定量 PCR 法测定紧密连接蛋白基因表达量

取小鼠结肠组织于 1 mL TRIzol 中充分裂解后, 进行氯仿萃取及异丙醇沉淀, 75% 乙醇洗涤, 溶于 20  $\mu$ L DEPC 水中。测量 RNA 浓度及纯度合格后, 按照逆转录试剂盒说明书进行逆转录, 得到 cDNA, 再以 cDNA 为模板进行扩增目的基因。反应体系为 20  $\mu$ L: DNA 模板 1  $\mu$ L, 上下引物各 0.5  $\mu$ L, 2 × RealStar Fast SYBR qPCR mix 10  $\mu$ L, DEPC 水补足至 20  $\mu$ L。反应条件: 预变性 95 °C, 2 min; 95 °C 15 s, 60 °C 30 s, 循环 40 次。溶解曲线 95 °C 15 s, 60 °C 60 s, 95 °C 10 s。2 种紧密连接蛋白基因和内参基因甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 引物序列如表 2 所示。根据公式  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算各基因的相对表达量。

表 2 基因引物序列

基因	引物序列 (5'→3')	参考文献
闭锁小带蛋白-1 (ZO-1)	F: AGTTCGCCCCTCAGCTACCA	[15]
	R: GCTTAAAGCTGGCAGTGTC	
闭合蛋白 (Occludin)	F: ACAAAGAGCTCTCTCGTCTCG	[15]
	R: CATAGTCTCCCACCATCCTC	
GAPDH	F: CAAGAAGTGGTGAAGCAGGC	[16]
	R: CCAGGAAATGAGCTTGACAAAG	

### 1.9 平板计数检测大肠杆菌 O157: H7 感染后小鼠器官载菌量

各组小鼠于末次给药 12 h 后, 随机选择 CON 组、DE 组和 CDE 组各 8 只小鼠全程在超净台中进行无菌剖检, 收集同等位置和重量的小鼠肝脏和肾脏组

织, 置于预冷无菌 PBS 缓冲液中, 研磨仪充分匀浆。匀浆后立即用预冷无菌 PBS 缓冲液梯度稀释, 涂布于添加了改良山梨醇麦康凯琼脂添加剂的琼脂平板上, 37 °C 培养 18~24 h 检测器官载菌量。

### 1.10 数据统计与分析

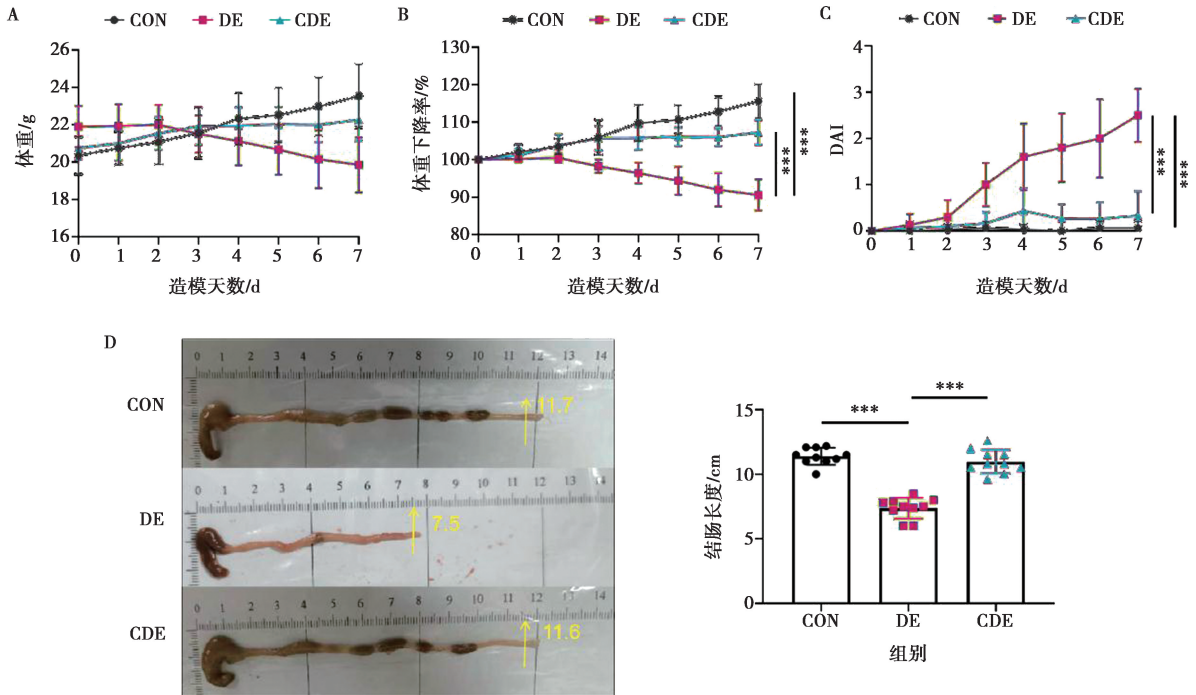
使用 SPSS 22.0 软件进行单因素方差 (One-way ANOVA) 分析, 组间差异通过邓肯法分析比较, 采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行作图,  $P < 0.05$  视为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小鼠体重、DAI 和结肠长度的比较

由图 1A 和图 1B 可知, 与 CON 组相比, DE 组

小鼠体重极显著减轻 ( $P < 0.001$ ); 与 DE 相比, CDE 组体重极显著提升 ( $P < 0.001$ )。由图 1C 可知, 与 CON 组和 CDE 组相比, DE 组小鼠 DAI 极显著升高 ( $P < 0.001$ )。由图 1D 可知, DE 组小鼠结肠长度均缩短 ( $P < 0.001$ ), CDE 组小鼠结肠长度则较 DE 组极显著增长 ( $P < 0.001$ ), CON 组与 CDE 组相比均无显著差异。



\*\*\* 表示  $P < 0.001$ 。下同。

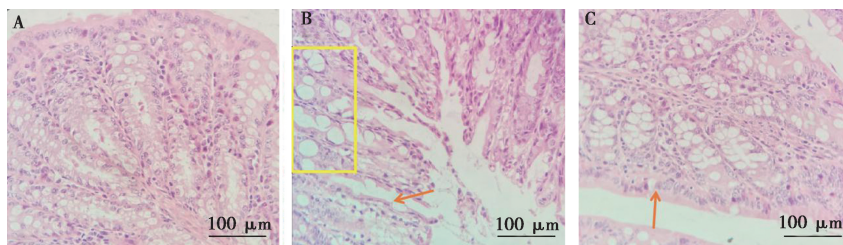
A. 实际体重变化; B. 体重变化百分比; C. DAI; D. 结肠长度

图 1 小鼠体重、DAI 和结肠长度的比较

### 2.2 小鼠结肠组织病理学变化

小鼠结肠组织病理学变化如图 2 所示, CON 组小鼠的结肠各层组织正常, 绒毛形态完整, 肠腺轮廓清晰, 黏膜连续且无炎性细胞浸润; DE 组结肠组织

构造混乱, 绒毛断裂、脱落严重, 肠上皮弥漫性萎缩, 肠腺变性明显; CDE 组结肠组织结构清晰, 绒毛排列相对整齐, 轻微肠上皮弥漫性萎缩, 肠腺变性得到改善。



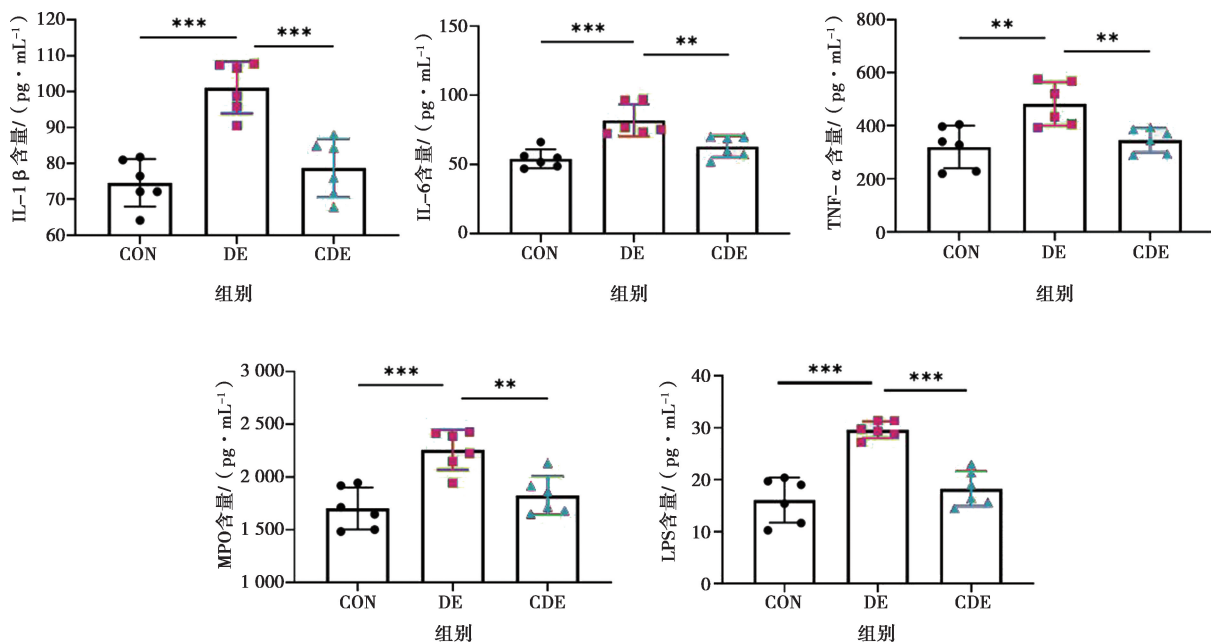
A. CON 组; B. DE 组; C. CDE 组。黄色矩形框指示肠腺变性, 红色箭头指示肠上皮弥漫性萎缩。

图 2 小鼠结肠组织病理学变化 (200×)

### 2.3 小鼠血清中 IL-1β、IL-6、MPO、TNF-α 和 LPS 含量的比较

ELISA 结果显示 (图 3), 与 CON 组相比, DE 组血清中 IL-1β、IL-6、MPO、LPS 和 TNF-α 含量

均极显著升高 ( $P < 0.01$ )。与 DE 组相比, CDE 组血清中 IL-6、MPO、TNF-α、IL-1β 和 LPS 含量均极显著降低 ( $P < 0.01$ ), CON 组与 CDE 组相比均无显著差异。



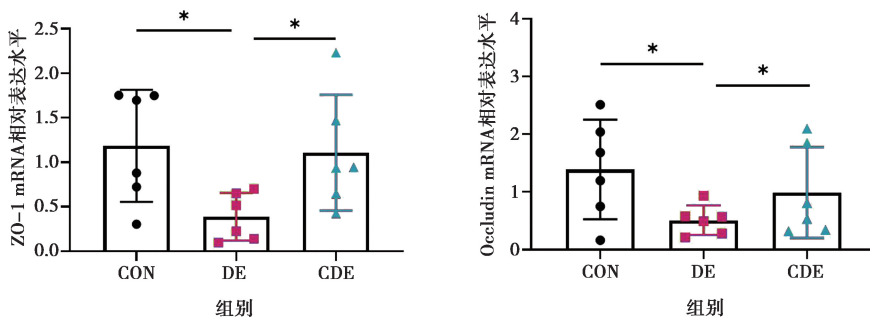
\*\* 表示  $P < 0.01$ 。下同。

图 3 小鼠血清中 IL-1β、IL-6、MPO、TNF-α 和 LPS 含量的影响

### 2.4 小鼠结肠组织中紧密连接蛋白 mRNA 表达的比较

由图 4 可见, 与 CON 组相比, DE 组结肠组织中 ZO-1 和 Occludin 的 mRNA 表达量显著降低 ( $P <$

0.05)。与 DE 组相比, CDE 组结肠组织中 ZO-1 和 Occludin 的 mRNA 表达量显著升高 ( $P < 0.05$ ), CON 组与 CDE 组相比均无显著差异。



\* 表示  $P < 0.05$ 。下同。

图 4 小鼠结肠组织中紧密连接蛋白 mRNA 表达的比较

### 2.5 小鼠肾脏和肝脏载菌量的比较

由图 5 所示, 与 CON 组相比, DE 组肾脏和肝脏的大肠杆菌 O157: H7 载菌量极显著增加 ( $P <$

0.001), CDE 组极显著抑制了大肠杆菌 O157: H7 向肾脏和肝脏的转移 ( $P < 0.001$ ), CON 组与 CDE 组相比无显著差异。

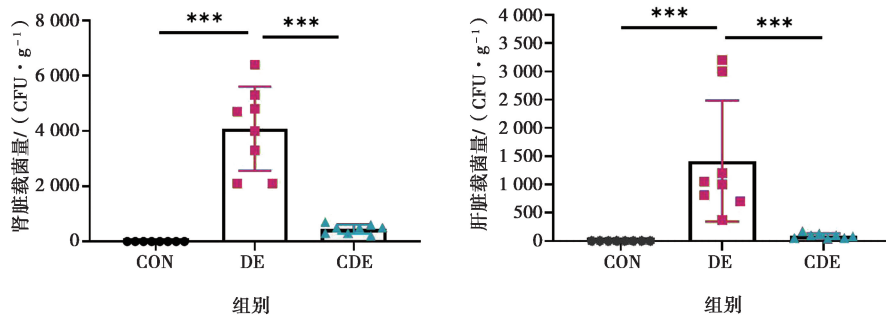


图5 小鼠肾脏和肝脏载菌量的比较

### 3 讨论

畜禽饲养管理不当或环境应激导致肠道损伤后,易于有害菌定殖继发细菌感染。自由饮用3% DSS能够模拟正常环境下肠道损伤模型,根据已有的文献,在DSS和大肠杆菌联合诱导剂量的基础上进行给药时间和剂量的摸索<sup>[17]</sup>。研究表明,当自由饮用3% DSS小鼠肠道出现损伤时,常伴随体重下降、粪便形态改变等表现,而后停止饮用DSS,进行大肠杆菌O157:H7肠道定殖,引起的肠道屏障损伤无法逆转,并且会导致细菌器官迁移<sup>[18]</sup>。紧密连接是肠上皮细胞屏障功能和肠道通透性的最重要组成部分,可保护宿主免受外来病原体的侵害<sup>[19]</sup>。当DSS破坏小鼠的肠道屏障功能后,会导致继发感染的大肠杆菌易于定殖肠道并易位到其他器官。本研究发现,DSS联合大肠杆菌诱导紧密连接蛋白(ZO-1和Occludin)mRNA表达下调,而给药CIRC则能够在面对DSS联合大肠杆菌诱导时维持正常的肠道屏障功能,进而抑制大肠杆菌的生长并缓解小鼠肠道炎症的症状。这些结果表明,给药CIRC能够通过改善肠道屏障功能蛋白的mRNA表达来减少大肠杆菌引起的肠道损伤,说明CIRC可用于改善畜禽的肠道健康。

CIRC中的救必应和醋香附可以减轻炎症反应并调节关键免疫细胞因子的表达,以改善病原体暴露后宿主的肠道健康和生长性能<sup>[20]</sup>。目前的研究表明传统中药在防治炎症反应和抑制病原体中发挥着巨大的作用<sup>[21]</sup>,例如地黄低聚糖对LPS诱导的小鼠肠道炎症具有抑制作用,降低炎症因子IL-6、IL-17、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 产生<sup>[22]</sup>;饲料中添加0.5%的加味枳术散可有效预防幼兔大肠杆菌-魏氏梭菌混合型腹泻,并且增加肠道菌群有益菌水平并降低有害菌水平<sup>[23]</sup>。因此,CIRC保护肠道屏障损伤的作用机制也是多因素的,目前尚未完全表征。可能的机制包括增强肠黏膜屏障功能、促进分泌抗菌肽等抗菌物质、调节机体免疫反应等<sup>[24-26]</sup>。救必应提取物体外能够抑制多重

耐药大肠杆菌的生长<sup>[27]</sup>,体内抑制有害菌的生长从而减少血清内毒素含量。香附作为君药的苍附导痰汤能够减少大鼠肠道中的肠杆菌水平,增加有益菌中的肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌的水平,具有改善机体代谢紊乱和肠道菌群平衡的作用<sup>[28]</sup>。因此,救必应和香附都具有维持肠道菌群平衡,同时抑制条件致病菌的定殖和生长,防止宿主免疫反应失调的功能<sup>[29-30]</sup>。在本研究中,与空白组相比,模型组大肠杆菌O157:H7明显发生器官转移,并且小鼠血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MPO和LPS含量均显著性升高。与模型组相比,CIRC预防组显著逆转了小鼠炎症反应,抑制了大肠杆菌向器官迁移,本次试验结果与其他研究一致。

综上,本研究结果显示CIRC对DSS联合大肠杆菌诱导的细菌性肠炎小鼠具有较好的保护作用,其作用机制可能与CIRC维持肠道屏障,阻止大肠杆菌O157:H7的定殖和转移,进而抑制全身性炎症反应有关。目前关于中药复方维持肠道屏障的作用机制的研究,多集中在几条经典的信号通路,无法证明其多靶点保护肠道功能的机制,在后续的研究中还需进一步探索其有效成分靶向基因和靶标蛋白等方面的研究。

### 参考文献:

- [1] 胡泽琼,王浦卉,朱婷,等. 肠道健康标准和影响家禽肠道健康的因素分析及防控方案[J]. 中国家禽, 2021, 43(3): 89-96.
- [2] 樊政,刘远斌,张翹楚,等. 苯甲酸对球虫和产气荚膜梭菌联合感染肉鸡生长性能、免疫功能及肠道健康的影响[J]. 动物营养学报, 2023, 35(7): 4387-4401.
- [3] 戴玲,邹亲朋,刘向前. 中草药防治畜禽腹泻的研究现状[J]. 湖南畜牧兽医, 2018(1): 41-45.
- [4] WU Z, YANG K, ZHANG A, et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* on the growth performance, immune response, and intestinal barrier function of broiler chickens challenged with *Escherichia coli* O157 [J]. Poultry Sci, 2021, 100(9): 101323.

- [5] DANESE S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside [J]. *Gut*, 2012, 61 (6): 918-932.
- [6] 吴蕾. 减抗背景下中草药在饲料方面的应用及存在问题 [J]. *中国畜牧杂志*, 2020, 56 (10): 190-193.
- [7] 张伯奥. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 156-157.
- [8] 李瑶. 救必应及其主要成分对溃疡性结肠炎的治疗作用及机制研究 [D]. 西安: 西北大学, 2023.
- [9] CHEN G, HAN Y, FENG Y, et al. Extract of *Ilex rotunda* Thunb alleviates experimental colitis-associated cancer via suppressing inflammation-induced miR-31-5p/YAP overexpression [J]. *Phyto-medicine*, 2019, 62: 152941.
- [10] 司红彬, 宋剑武, 王鹏霞, 等. 救必应中药血清与抗菌药联合对产 ESBLs 细菌抑菌效果的研究 [J]. *中国畜牧兽医*, 2015, 42 (4): 1009-1014.
- [11] 扈芷怡, 唐梅, 张谦华, 等. 救必应化学成分和药理作用研究进展 [J]. *长春师范大学学报*, 2018, 37 (4): 69-74.
- [12] 韩建卫, 孙延平, 杨炳友, 等. 香附的化学成分及其体外抗炎活性研究 [J]. *中南药学*, 2024, 22 (2): 322-328.
- [13] 徐秀梅, 刘文建. 香附药理作用及临床应用的进展 [J]. *广东化工*, 2023, 50 (9): 122-123.
- [14] 张艳丽, 黄循伽, 王承党. 小鼠葡聚糖硫酸钠急性溃疡性结肠炎模型的建立和评价 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2006, 15 (2): 130-133.
- [15] LI D, FENG Y, TIAN M, et al. Gut microbiota-derived inosine from dietary barley leaf supplementation attenuates colitis through PPAR $\gamma$  signaling activation [J]. *Microbiome*, 2021, 9 (1): 83.
- [16] WANG H, QIU X, LIN S, et al. Knockdown of IFI27 inhibits cell proliferation and invasion in oral squamous cell carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16 (1): 64.
- [17] 陈清双. 腐植酸钠对小鼠肠道炎症的影响研究 [D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2020.
- [18] BUELL M G, BERIN M C. Neutrophil - independence of the initiation of colonic injury - comparison of results from 3 models of experimental colitis in the rat [J]. *Digest Dis Sci*, 1994, 39: 2575-2588.
- [19] WEI X, ZHANG L, ZHANG R, et al. A novel cecropin-LL37 hybrid peptide protects mice against ehec infection-mediated changes in gut microbiota, intestinal inflammation, and impairment of mucosal barrier functions [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1361.
- [20] 王凤霞, 钱琪, 李葆林, 等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. *中草药*, 2022, 53 (16): 5225-5234.
- [21] 刘宽辉, 田卫军, 高珍珍, 等. 多糖-硒化多糖复方增强鸡免疫功能的比较研究 [J]. *南京农业大学学报*, 2017, 40 (3): 521-528.
- [22] 归荣. 地黄低聚糖对 LPS 诱导小鼠肠道炎症及屏障损伤的保护作用研究 [D]. 郑州: 河南农业大学, 2023.
- [23] 王英杰, 蒋全兴, 刘天强, 等. 加味枳术散对断奶仔兔肠黏膜屏障和抗氧化能力的影响 [J/OL]. *畜牧兽医学报* [2023-12-10]. <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/11.1985.S.20230801.0927.004.html>.
- [24] GRANICA S, VAHJEN W, ZENTEK J, et al. *Lythrum salicaria* ellagitannins stimulate IPEC-J2 cells monolayer formation and inhibit enteropathogenic *Escherichia coli* growth and adhesion [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83 (12): 3614-3622.
- [25] 杨康, 梅华迪, 马现永, 等. 厚朴酚对动物肠道黏膜屏障功能的影响及其调控机制 [J]. *动物营养学报*, 2024, 36 (1): 74-85.
- [26] 李文娟, 陈红跃, 段治辉, 等. 中药免疫增强剂的特点、功能及在畜禽生产中的应用研究进展 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2022 (22): 30-33.
- [27] 宋剑武, 吴永继, 孙燕杰, 等. 救必应水提取物对产 ESBLs 细菌的抑菌机理研究 [J]. *中国畜牧兽医*, 2016, 43 (6): 1536-1543.
- [28] 马思明, 闫颖, 张晗, 等. 苍附导痰汤对多囊卵巢综合征大鼠 oap4a1、代谢紊乱与肠道菌群的影响 [J]. *天津中医药*, 2023, 40 (11): 1451-1456.
- [29] SUN D, BAI R, ZHOU W, et al. Angiogenin maintains gut microbe homeostasis by balancing  $\alpha$ -*Proteobacteria* and *Lachnospiraceae* [J]. *Gut*. 2021 Apr; 70 (4): 666-676.
- [30] HOOPER L V, LITTMAN D R, MACPHERSON A J. Interactions between the microbiota and the immune system [J]. *Science*, 2012, 336 (6086): 1268-1273.