润燥止痒胶囊对湿疹大鼠肠道菌群及短链脂肪酸的影响Δ

胡银霞[1*]，陈梓钊[2]，刘昌顺[3#]，郝　勇[1]（1.中国人民解放军南部战区总医院消化内科，广州　510010；2.广东药科大学临床医学院，广州　510006；3.南方医科大学中医药学院，广州　510515）

中图分类号　R965；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）19-2372-06

DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.19.09

摘　要　目的　研究润燥止痒胶囊（RZZY）对湿疹大鼠肠道菌群及其代谢物短链脂肪酸（SCFA）的影响，以揭示RZZY对湿疹的改善作用及可能机制。**方法**　将大鼠分为正常组、模型组、地氯雷他定组（1.5 mg/kg）和RZZY低、高剂量组（0.6、1.2 g/kg）。除正常组外，其余各组大鼠采用2，4-二硝基氯苯溶液涂抹脱毛区域致敏以构建湿疹模型，并灌胃相应药物，每天1次，连续2周。给药完成后，检测大鼠皮肤厚度，并进行湿疹面积及严重度指数（EASI）评分和病理评分；基于16S rDNA测序分析大鼠肠道菌群结构；采用气相色谱-质谱联用仪检测大鼠粪便中SCFA（乙酸、丙酸和丁酸）含量；检测大鼠结肠和皮肤组织中信号转导及转录激活因子3（STAT3）的表达水平。**结果**　RZZY可明显减轻湿疹大鼠皮肤红肿、溃烂症状，显著减小/降低大鼠EASI、皮肤厚度、病理评分（$P<0.05$）；显著升高湿疹大鼠肠道菌群ACE、Sobs和Shannon指数（$P<0.05$），促进大鼠肠道菌群向正常结构回调；提高湿疹大鼠肠道厚壁菌门和毛螺菌属、乳杆菌属、另枝菌属丰度，降低拟杆菌门/属丰度；显著升高湿疹大鼠粪便中丙酸、丁酸含量（$P<0.05$）；显著下调结肠和皮肤组织中STAT3蛋白表达（$P<0.05$）。**结论**　RZZY可通过调节肠道菌群提高SCFA水平来抑制STAT3表达，从而发挥抗炎作用，进而改善湿疹大鼠的皮肤炎症。

关键词　润燥止痒胶囊；湿疹；肠道菌群；短链脂肪酸

Effect of Runzao zhiyang capsule on gut microbiota and short-chain fatty acids in eczema rats

HU Yinxia[1], CHEN Zizhao[2], LIU Changshun[3], HAO Yong[1]（1. Dept. of Gastroenterology, PLA General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China; 2. Clinical Medical College of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 3. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the effect of Runzao zhiyang capsule (RZZY) on gut microbiota and its metabolites short-chain fatty acids (SCFA) in eczema rats, in order to reveal the improvement effect and possible mechanism of RZZY on eczema. **METHODS** The rats were divided into normal group, model group, desloratadine group (1.5 mg/kg), and RZZY low-dose and high-dose groups (0.6, 1.2 g/kg). Except for the normal group, the eczema model was established in other groups by applying the 2,4-dinitrochlorobenzene solution to the hair removal area to sensitize it; they were given relevant drugs intragastrically, once a day, for consecutive 2 weeks. After medication, the skin thickness of rats was measured, and the eczema area and severity index (EASI) scoring and pathology scoring were performed; the structure of gut microbiota was analyzed by 16S rDNA sequencing. The contents of SCFA (including acetic acid, propionic acid, and butyric acid) in feces were determined by gas phase-mass spectrometry. The expressions of signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3) in the colon and skin were detected. **RESULTS** RZZY significantly alleviated skin swelling and ulceration and reduced EASI, skin thickness and pathological score in eczema rats ($P<0.05$). RZZY significantly increased ACE, Sobs and Shannon indexes ($P<0.05$) and promoted the microbiota of eczema rats to return to normal structure. RZZY increased the abundance of Firmicutes and *Lachnospira*, *Lactobacillus* and *Alistipes*, while decreased the abundance of Bacteroidetes and *Bacteroides*. RZZY significantly increased the contents of propionic acid and butyric acid in the feces of eczema rats ($P<0.05$), while significantly down-regulated the expressions of STAT3 protein in the colon and skin ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** RZZY can improve SCFA levels by regulating gut microbiota, thereby inhibiting STAT3 expression, playing an anti-

Δ **基金项目**　广东省基础与应用基础研究基金项目（No. 2019A1515110600）

＊**第一作者**　主治医师，硕士。研究方向：中药对肠道微生态的影响。E-mail：15017560826@163.com

＃**通信作者**　讲师，博士。研究方向：复方中药作用机制。E-mail：lcshun1225@163.com

inflammatory role, and improving skin inflammation in eczema rats.

KEYWORDS Runzao zhiyang capsule; eczema; gut microbiota; short-chain fatty acid

润燥止痒胶囊（Runzao zhiyang capsule，RZZY）具有养血滋阴、祛风止痒、润肠通便的功效，是治疗皮肤病常用药物，对慢性湿疹等皮肤瘙痒症有良好治疗效果[1—2]，但具体作用机制尚不清楚。近年来研究发现，湿疹与肠道菌群失调相关[3]，如特应性湿疹婴儿的肠道富集大肠杆菌和肺炎克雷伯菌，且粪便相关毒力因子基因表达增强[4]；短链脂肪酸（short-chain fatty acid，SCFA）作为肠道菌群的重要代谢物[5]，在湿疹患者体内含量显著降低[6]，可见肠道菌群失调是湿疹发生发展的重要环节。信号转导及转录激活因子3（signal transduction and activator of transcription 3，STAT3）是湿疹致病信号通路Janus激酶（Janus kinase，JAK）/STAT中的关键靶点[7]，且STAT3的激活与肠道菌群失调相关[8]，这提示调整肠道菌群可能有助于下调STAT3表达，从而改善湿疹症状。基于此，本研究拟构建湿疹大鼠模型，采用16S rDNA测序探讨RZZY对大鼠肠道菌群及SCFA的影响，并基于湿疹靶点STAT3初步研究RZZY的作用机制，以期为该药的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有TRACE1300-ISQ型气相色谱-质谱联用仪（美国Thermo Fisher Scientific公司）、Leica RM2125 RTS型石蜡切片机（上海徕卡仪器有限公司）、HC-3018R型高速冷冻离心机（安徽中科中佳科学仪器有限公司）、BP211D型十万分之一天平（德国Sartorius公司）等。

1.2 主要药品与试剂

RZZY（批号210601，规格0.5g/粒）购自国药集团同济堂（贵州）制药有限公司；地氯雷他定片（批号B220822，规格5 mg/片）购自深圳信立泰药业股份有限公司；兔源STAT3抗体（批号S28221020703）和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗（批号AC2407181）购自武汉赛维尔生物科技有限公司；2-乙基丁酸（批号2630538）购自上海麦克林生化科技股份有限公司；2，4-二硝基氯苯（2，4-dinitrochlorobenzene，DNCB）、丙酮均购自上海吉至生化科技有限公司。

1.3 实验动物

本研究所用动物为SPF级SD大鼠，体重（200±20）g，购自南方医科大学实验动物中心，动物生产许可证号为SCXK（粤）2021-0041。大鼠饲养于温度为25 ℃的标准笼中，循环照明12 h，自由饮水摄食。本实验经南方医科大学实验动物伦理委员会审查批准（决议编号为L2021189）。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

取30只SD大鼠随机分为正常组（NC组）、模型组（MC组）、地氯雷他定组（DEXA组，阳性对照，1.5 mg/kg，剂量根据临床等效剂量换算而得）和RZZY低剂量组（RZZY-L组，0.6 g/kg，剂量根据临床等效剂量换算而得）、高剂量组（RZZY-H组，1.2 g/kg），每组6只。各组大鼠选取背部2 cm×2 cm皮肤脱毛后，NC组涂抹基质溶液（将丙酮和橄榄油按体积比4∶1配制而成），其余组在第1、2、3天用200 μL 1%DNCB溶液（用基质溶液配制）涂抹致敏，每天1次。第4天DEXA组、RZZY-L组和RZZY-H组大鼠开始灌胃给药，MC组和NC组大鼠灌胃等体积生理盐水，每天1次，连续2周（即给药至第18天）。其间，在第7、10、13、16天加用100 μL 0.5%DNCB溶液涂抹脱毛区皮肤，促进造模，当皮肤出现红斑、水肿等症状时，提示湿疹模型构建成功[1，9]。

2.2 样品收集

给药完成后，参考湿疹面积及严重度指数（eczema area and severity index，EASI）评分法[10—11]，对干预前后的皮肤厚度和症状进行评价。收集各组大鼠粪便进行肠道菌群及其代谢物SCFA分析，然后处死大鼠收集结肠和皮肤组织，取一部分进行苏木精-伊红（HE）染色，以观察皮肤病理学形态变化并进行评分[9]。

2.3 大鼠肠道菌群组成分析

鉴于高剂量的RZZY对湿疹具有良好药效，因此笔者进一步通过肠道菌群探讨其改善湿疹的作用机制。采用338F/806R（5′-ACTCCTACGGGAGGCAGCA-3′和5′-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3′）引物提取大鼠粪便样本总DNA，然后提取、纯化和定量扩增子。使用Illumina MiSeq2500测序平台进行测序反应，在97%截断点处将干净序列划分为多个操作分类单位（operational taxonomic units，OTUs），用于生物信息学分析，通过韦恩图、ACE指数、Sobs指数和Shannon指数进行肠

道菌群α多样性分析，通过主成分分析（principal component analysis，PCA）和主坐标分析（principal co-ordinates analysis，PCoA）进行肠道菌群β多样性分析，同时对肠道菌群门属水平进行分析。

2.4 大鼠粪便中SCFA含量测定

精密称取各组大鼠粪便样品1 g，加入1 mL水混匀，常温超声10 min，然后于4 ℃下以15 000 r/min离心10 min；取1 mL上清液，加入100 μg/mL 2-乙基丁酸甲醇溶液（内标）10 μL、50%硫酸溶液10 μL、无水硫酸钠0.5 g、乙醚2 mL，于4 ℃下以5 000 r/min离心10 min。取适量上清液，采用气相色谱-质谱联用仪检测样品中乙酸、丙酸和丁酸的含量[12−13]，具体分析条件如下：色谱柱为DB-FFAP122-3232型气相毛细管柱（30 m×0.25 mm×0.25 μm），载气为氮气，流速为1.2 mL/min，进样量为1 μL；升温程序从80 ℃开始，保留1 min后以10 ℃/min升至170 ℃，再以20 ℃/min升至200 ℃并保留2 min；检测器和进样口温度分别为230、200 ℃，氢气、空气、氮气流速分别为30、300、30 mL/min。

2.5 大鼠结肠、皮肤组织中STAT3蛋白表达水平检测

取剩余的结肠、皮肤组织适量，用4%多聚甲醛固定，制备石蜡切片。将石蜡切片置于68 ℃烤箱中烘烤20 min，用二甲苯脱蜡和梯度乙醇脱水，然后置于3% H_2O_2溶液中于37 ℃条件下孵育10 min以修复抗原；加入STAT3一抗（稀释度为1∶100），于4 ℃条件下孵育12 h，再加入相应二抗（稀释度为1∶2 000），于37 ℃条件下孵育30 min；用水充分洗涤后，进行苏木精复染、常规脱水、封片；采用Image J软件分析STAT3蛋白阳性表达区域（棕色）的平均光密度，以评价该蛋白的表达水平。

2.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析，对EASI、皮肤厚度等正态分布数据（以$\bar{x}\pm s$表示）采用单因素方差分析；对16S rDNA测序中PCA和PCoA分析等非正态分布数据采用非参数多元方差分析进行组间差异比较。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 RZZY对湿疹大鼠皮肤病理状态的影响

给药完成后，NC组大鼠脱毛区皮肤未出现红斑、红肿，且无炎症细胞浸润。与NC组比较，MC组大鼠脱毛区皮肤出现严重的红斑、红肿、溃烂现象，存在大量炎症细胞浸润，且EASI、皮肤厚度、病理评分均显著升高/增加（$P<0.05$）。与MC组比较，各给药组大鼠上述病理状态明显减轻，皮肤损伤得到不同程度修复，上述EASI、皮肤厚度、病理评分均显著降低/减小（$P<0.05$）。结果见表1、图1。

表1 各组大鼠EASI、皮肤厚度、病理评分的比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

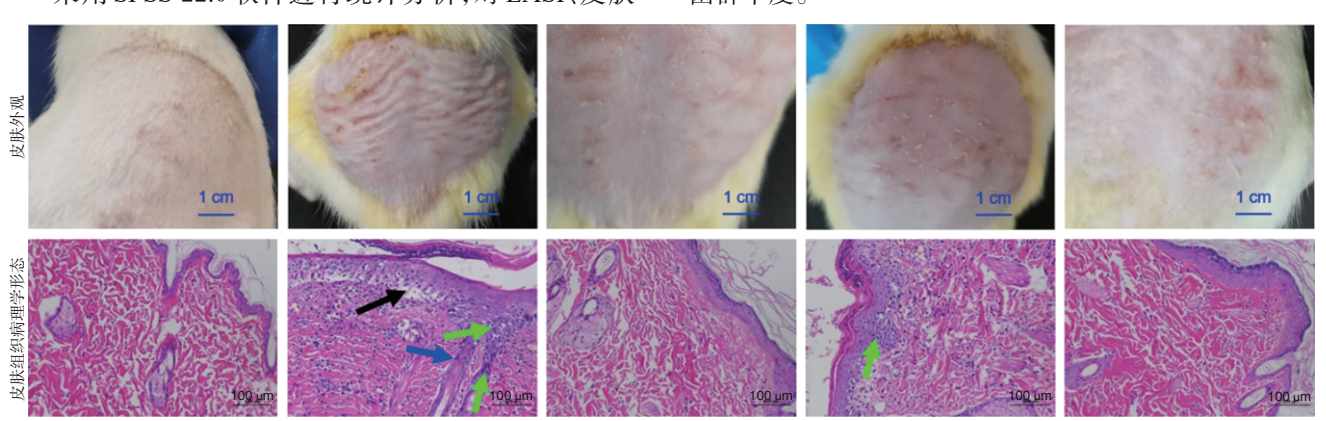
组别	EASI	皮肤厚度/mm	病理评分/分
NC组	0	0.74±0.07	0
MC组	6.67±0.82[a]	1.62±0.08[a]	15.83±1.94[a]
DEXA组	3.00±0.63[b]	0.84±0.04[b]	6.67±1.03[b]
RZZY-L组	4.17±0.75[b]	1.21±0.11[b]	10.83±1.60[b]
RZZY-H组	3.50±0.55[b]	0.93±0.0[b]	8.33±0.82[b]

a：与NC组比较，$P<0.05$；b：与MC组比较，$P<0.05$。

3.2 RZZY对湿疹大鼠肠道菌群的影响

由韦恩图（图2）可知，RZZY-H组与NC组大鼠相同的肠道菌群数量多于MC组与NC组相同者，表明给药后肠道菌群物种向正常结构回调。

α多样性分析结果（图3）显示，与NC组比较，MC组大鼠肠道菌群ACE、Sobs和Shannon指数均显著降低（$P<0.05$）；与MC组比较，RZZY-H组大鼠上述指数均显著升高（$P<0.05$），这表明RZZY可改善湿疹大鼠肠道菌群丰度。



注：黑色箭头代表角质层，蓝色箭头代表棘层，绿色箭头代表炎症细胞。

图1 各组大鼠皮肤外观和病理学形态观察结果

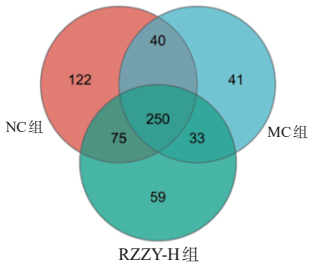
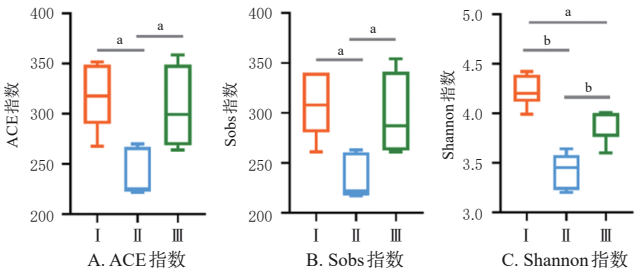


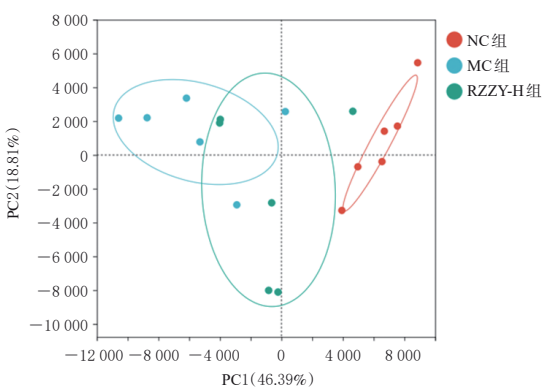
图2　韦恩图



Ⅰ:NC组;Ⅱ:MC组;Ⅲ:RZZY-H组;a:$P<0.05$;b:$P<0.01$。

图3　肠道菌群α多样性分析结果

PCA和PCoA结果(图4)均显示,NC组与MC组大鼠肠道菌群距离较远,RZZY-H组大鼠肠道菌群向NC组方向靠近,这表明RZZY可改善湿疹大鼠肠道菌群结构。



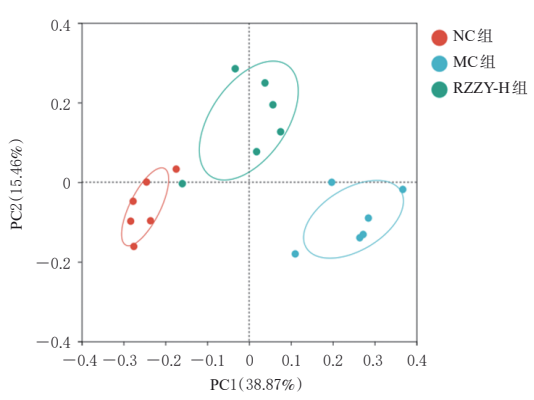
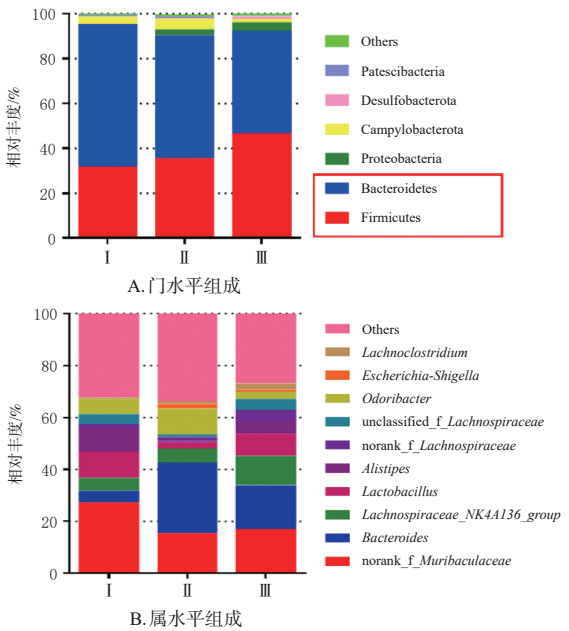


图4　肠道菌群β多样性的PCA和PCoA结果

门水平分析(图5A)结果显示,RZZY可提高肠道厚壁菌门Firmicutes的丰度,降低拟杆菌门Bacteroidetes的丰度。属水平分析(图5B)结果显示,RZZY可提高毛螺菌属*Lachnospiraceae_NK4A136_group*、乳杆菌属*Lactobacillus*和另枝菌属*Alistipes*的丰度,降低拟杆菌属*Bacteroides*的丰度。



Ⅰ:NC组;Ⅱ:MC组;Ⅲ:RZZY-H组。

图5　肠道菌群门属水平分析结果

3.3　RZZY对湿疹大鼠粪便中SCFA含量的影响

与NC组比较,MC组大鼠粪便中丙酸、丁酸含量均显著降低($P<0.05$);乙酸含量也有所降低,但差异无统计学意义。与MC组比较,RZZY-H组大鼠粪便中丙酸、丁酸含量均显著升高($P<0.05$);乙酸含量也有所升高,但差异无统计学意义。结果见表2。

表2　各组大鼠粪便中乙酸、丙酸和丁酸含量的比较($\bar{x}\pm s$,$n=6$,mmol/g)

组别	乙酸	丙酸	丁酸
NC组	11.04±2.63	5.68±1.87	4.84±0.40
MC组	9.23±2.74	3.26±0.83[a]	2.15±0.59[a]
RZZY-H组	9.83±1.02	5.02±0.89[b]	3.94±0.41[b]

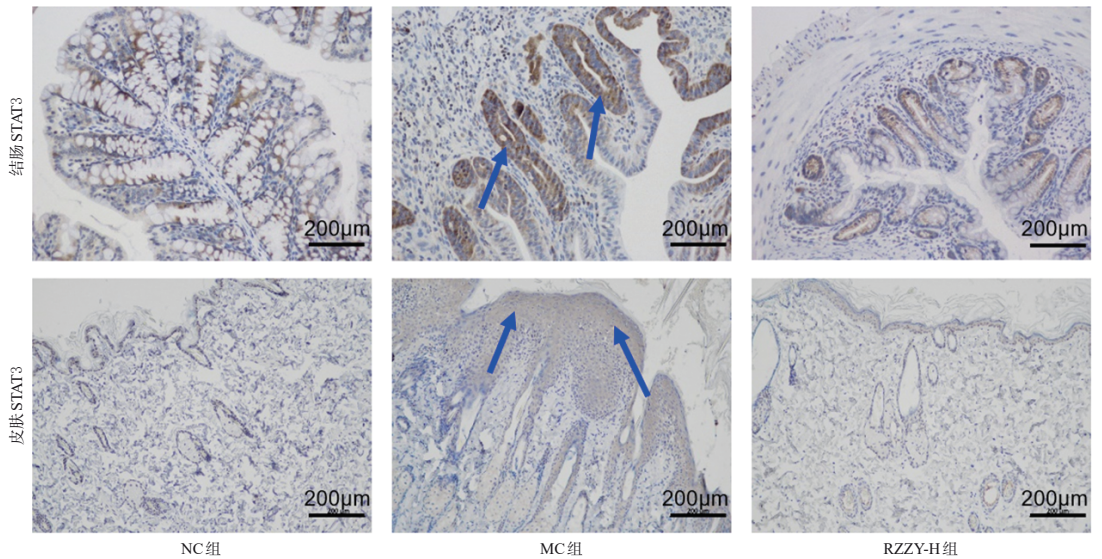
a:与NC组比较,$P<0.05$;b:与MC组比较,$P<0.05$。

3.4　RZZY对湿疹大鼠皮肤和结肠组织中STAT3蛋白表达的影响

与NC组比较,MC组大鼠皮肤和结肠组织中STAT3蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$)。与MC组比较,RZZY-H组大鼠皮肤和结肠组织中STAT3蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。结果见图6、表3。

4　讨论

RZZY在临床上主要用于治疗阴虚血燥证所致的皮肤病患。本研究通过构建湿疹大鼠模型后发现,RZZY可明显减轻模型大鼠皮肤肿胀和溃疡症状,对湿疹具有良好的改善效果。研究发现,皮肤病与肠道菌群存在关



注：箭头所指为阳性表达。

图6　各组大鼠皮肤和结肠组织中STAT3蛋白表达的免疫组化图

表3　各组大鼠皮肤和结肠组织中STAT3蛋白表达水平的比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	皮肤组织	结肠组织
NC组	0.017±0.002	0.011±0.002
MC组	0.039±0.008[a]	0.035±0.008[a]
RZZY-H组	0.023±0.003[b]	0.020±0.004[b]

a：与NC组比较，$P<0.05$；b：与MC组比较，$P<0.05$。

联，如银屑病血燥证患者的肠道菌群较健康人群发生了紊乱[14]，特应性湿疹婴儿发生肠道菌群失调[4]等。本研究也发现，湿疹大鼠的肠道菌群与正常大鼠存在差异，经RZZY干预后，其肠道菌群明显回调；进一步进行的门水平和属水平分析发现，RZZY可提高厚壁菌门丰度，上调乳杆菌属、毛螺菌属和另枝菌属的丰度，其中乳杆菌属和毛螺菌属是具有抗炎、调节肠黏膜免疫的常见益生菌[15]。这提示RZZY可能通过上调益生菌的丰度而发挥改善湿疹的作用。

SCFA是厌氧菌通过发酵将单糖降解的磷酸烯醇丙酮酸转化而来，主要成分有乙酸、丙酸和丁酸等，当肠道菌群失调时，其水平显著降低[13]。本研究结果显示，经RZZY干预后，大鼠粪便中丙酸和丁酸含量显著升高。研究发现，乳杆菌属和毛螺菌属均具有抗炎和产生SCFA的作用[15]。RZZY方中何首乌、地黄等药材具有上调乳杆菌属和毛螺菌属等SCFA生产菌的功能，其中地黄主要活性成分水苏糖可作为乳杆菌属的主要碳源，通过上调细菌磷酸转移酶、能量耦合因子转运蛋白等的表达水平，促进细菌生长[16-17]。这表明RZZY改善湿疹的作用可能与调节肠道菌群促进SCFA产生相关。

JAK/STAT信号通路是湿疹治疗的重要途径[7]，其中STAT3是该信号通路的关键靶点：抑制STAT3活性，可降低Th17细胞分化活性，从而减轻湿疹引起的皮肤炎症[18]。本研究结果显示，RZZY能够显著下调湿疹大鼠皮肤组织和结肠组织中STAT3的表达。研究发现，丁酸可与STAT3结合，从而抑制STAT3信号通路活性，进而发挥抗炎作用[19]。此外，SCFA可被吸收入血[12]，这也提示SCFA可能通过循环系统到达皮肤病灶部位发挥对STAT3的调控作用，从而协同减轻皮肤炎症。

综上所述，RZZY可通过调节肠道菌群提高SCFA水平来抑制STAT3表达，从而发挥抗炎作用，进而改善湿疹大鼠的皮肤炎症。

参考文献

[1] 胡辉莹，胡银霞，刘昌顺，等. 网络药理学联合动物实验探讨润燥止痒胶囊治疗湿疹的作用机制[J]. 中国临床解剖学杂志，2023，41(5)：572-577.
HU H Y，HU Y X，LIU C S，et al. Network pharmacology combined with animal experiment to explore the mechanism of action of Runzao zhiyang capsule in treating eczema[J]. Chin J Clin Anat，2023，41(5)：572-577.

[2] HUANG D，CHEN K，ZHANG F R，et al. Efficacy and safety of Runzao zhiyang capsule on chronic eczema：a multiple-center，randomized，double-blind，placebo-controlled clinical study[J]. J Dermatolog Treat，2019，30(7)：677-684.

[3] MARRS T，FLOHR C. The role of skin and gut microbiota in the development of atopic eczema[J]. Br J Dermatol，2016，175(Suppl. 2)：13-18.

[4] TA L D H，CHAN J C Y，YAP G C，et al. A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome

and metabolome in atopic eczema[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1-22.

[5] 黎豫川, 张远哲, 杨元凤, 等. 白术-木香药对对脾虚腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群与短链脂肪酸代谢的调节作用[J]. 中国药房, 2024, 35(3): 304-310.
LI Y C, ZHANG Y Z, YANG Y F, et al. Regulatory effects of couplet medicinals of *Atractylodes macrocephala-Aucklandia lappa* on gut microbiota and short-chain fatty acid metabolism in the irritable bowel syndrome rat with spleen deficiency and diarrhea[J]. China Pharm, 2024, 35(3): 304-310.

[6] KIM H K, RUTTEN N B, BESSELING-VAN DER VAART I, et al. Probiotic supplementation influences faecal short chain fatty acids in infants at high risk for eczema [J]. Benef Microbes, 2015, 6(6): 783-790.

[7] HUANG I H, CHUNG W H, WU P C, et al. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: an updated review[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1068260.

[8] ZHONG W B, WU K H, LONG Z N, et al. Gut dysbiosis promotes prostate cancer progression and docetaxel resistance via activating NF-κB-IL6-STAT3 axis[J]. Microbiome, 2022, 10(1): 94.

[9] XIA T, LIANG X, LIU C S, et al. Network pharmacology integrated with transcriptomics analysis reveals Ermiao wan alleviates atopic dermatitis via suppressing MAPK and activating the EGFR/AKT signaling[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 4325-4341.

[10] 赵辨. 湿疹面积及严重度指数评分法[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(1): 3-4.
ZHAO B. Eczema area and severity index scoring method [J]. Chin J Dermatol, 2004, 37(1): 3-4.

[11] 景明夷. 文氏马齿苋汤治疗急性湿疹(湿热蕴肤证)临床观察及机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
JING M Y. Clinical observation on Wen's machixian decoction in treating acute eczema with the syndrome of damp heat accumulating skin and its mechanism[D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2023.

[12] 刘昌顺, 夏婷, 魏小涵, 等. 基于对药动学及血清SCFA的影响研究葛根芩连汤对腹泻小型猪的作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(3): 678-685.
LIU C S, XIA T, WEI X H, et al. Effect of Gegen qinlian decoction on diarrheal miniature pigs was studied basing on the change of pharmacokinetics and serum SCFA[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(3): 678-685.

[13] LIU C S, LIANG X, WEI X H, et al. Gegen qinlian decoction treats diarrhea in piglets by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 825.

[14] 刘欣, 张广中, 肖士菊, 等. 银屑病血热证与血燥证肠道菌群特征研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(7): 2480-2486.
LIU X, ZHANG G Z, XIAO S J, et al. Study on characteristics of gut microbiota in blood-hest syndrome and blood-dryness syndrome of psoriasis[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(7): 2480-2486.

[15] CHEUNG M K, YUE G G L, LAUW S, et al. Alterations in gut microbiota of esophageal squamous cell carcinoma patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(10): 1919-1927.

[16] NEYRINCK A M, RODRIGUEZ J, TAMINIAU B, et al. Constipation mitigation by rhubarb extract in middle-aged adults is linked to gut microbiome modulation: a double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 14685.

[17] ZHONG X F, ZHANG Y B, HUANG G D, et al. Proteomic analysis of stachyose contribution to the growth of *Lactobacillus acidophilus* CICC22162[J]. Food Funct, 2018, 9(5): 2979-2988.

[18] SZALUS K, TRZECIAK M, NOWICKI R J. JAK-STAT inhibitors in atopic dermatitis from pathogenesis to clinical trials results[J]. Microorganisms, 2020, 8(11): 1743.

[19] TIAN L R, LI C, XIANG L M, et al. T52 attenuates oncogenic STAT3 signaling and suppresses osteosarcoma[J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154799.

(收稿日期:2024-04-09 修回日期:2024-08-21)
(编辑:唐晓莲)