

本文引文格式:周华,余鑫.水溶性蜂胶对应激-复发溃疡性结肠炎的影响[J].
右江民族医学院学报,2026,48(2):193-200,203.

【论著与临床报道】

水溶性蜂胶对应激-复发溃疡性结肠炎的影响

周华,余鑫

(安徽第二医学院基础医学院,安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探讨水溶性蜂胶(water-soluble propolis, WSP)对应激-复发溃疡性结肠炎的影响。方法 采用反复束缚应激(repeated restraint stress, RRS)+饮用葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)溶液制备应激-复发溃疡性结肠炎模型。将64只雄性SD大鼠随机分为CON组、RRS组、UC组、RRS+UC组、RRS+UC+L-WSP组、RRS+UC+M-WSP组、RRS+UC+H-WSP组、RRS+UC+Sulfa组,每组8只。通过监测各组大鼠体质量变化、疾病活动指数、结肠组织病理学变化,以确认应激-复发溃疡性结肠炎模型建立成功。应用结肠动力测定各组结肠收缩;应用ELISA测量各组结肠组织细胞因子IL-6、IL-10及TNF- α 水平。结果 与CON组比较,UC组和RRS+UC组大鼠体质量变化百分比显著降低、疾病活动指数显著升高、结肠长度显著缩短、结肠组织病理学评分显著升高(P 均 <0.01);同时,结肠动力(ACh诱导的收缩反应)显著增强,结肠组织促炎细胞因子IL-6、TNF- α 水平显著升高,抗炎细胞因子IL-10水平显著降低(P 均 <0.01)。与RRS+UC组比较,中、高浓度WSP组及柳氮磺胺吡啶组大鼠体质量变化百分比显著升高、疾病活动指数显著降低、结肠长度显著延长、组织病理学评分显著降低、结肠动力显著减弱(P 均 <0.01);同时,结肠组织IL-6、TNF- α 水平显著降低,IL-10水平显著升高(P 均 <0.01)。低浓度WSP组上述指标未见明显改善。结论 WSP可能通过恢复长期慢性应激引起的HPA轴异常激活,降低机体高浓度应激激素水平,抑制促炎信号通路,恢复炎性细胞因子谱的水平,改善结肠动力,缓解应激-复发溃疡性结肠炎。

关键词:水溶性蜂胶;结肠炎,溃疡性;应激;细胞因子;结肠动力

中图分类号:R574.62

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2026)02-0193-09

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.02.007

Effects of water-soluble propolis on stress-relapsed ulcerative colitis

ZHOU Hua, YU Xin

(School of Basic Medicine, Anhui Institute of Medicine, Hefei 230601, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of water-soluble propolis (WSP) on stress-relapsed ulcerative colitis (UC). **Methods** A stress-relapsed UC model was established using repeated restraint stress (RRS) combined with dextran sodium sulfate (DSS) administration. A total of 64 male SD rats were randomly divided into the following groups: CON, RRS, UC, RRS+UC, RRS+UC+L-WSP, RRS+UC+M-WSP, RRS+UC+H-WSP, and RRS+UC+Sulfa, with 8 rats in each group. The successful establishment of the stress-relapsed ulcerative colitis model was confirmed by monitoring the rats' changes in body weight, disease activity index, and histopathological alterations in the colonic tissue across different groups. Colonic motility was assessed by measuring colonic contractions in each group, while the levels of cytokines IL-6, IL-10 and TNF- α in colonic tissues of each group were measured by ELISA. **Results** Compared with the CON group, the percentage of body mass change was significantly decreased, the disease activity index was significantly increased, the colonic length was significantly shortened, and the histopathological score of the colon was signifi-

基金项目:安徽省高等学校自然科学研究重点项目(2023AH052599;2024AH050860)

第一作者:周华,副教授,研究方向:消化生理和药理,E-mail:zhouhua@ahyz.edu.cn

cantly elevated in the UC group and the RRS+UC group (all $P < 0.01$). Meanwhile, colonic motility (ACh-induced contractile response) was significantly enhanced, and the levels of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α in colonic tissue were significantly increased, while the level of anti-inflammatory cytokine IL-10 was significantly decreased (all $P < 0.01$). Compared with the RRS+UC group, the percentage of body mass change was significantly increased, the disease activity index was significantly decreased, the colonic length was significantly prolonged, the histopathological score was significantly reduced, and colonic motility was significantly weakened in the medium-and high-concentration WSP groups and the sulfasalazine group (all $P < 0.01$). Meanwhile, the levels of IL-6 and TNF- α in colonic tissue were significantly decreased, and the level of IL-10 was significantly increased (all $P < 0.01$). No significant improvements were observed in the above-mentioned indicators in the low-concentration WSP group. **Conclusion** WSP may alleviate stress-relapsed UC by attenuating the abnormal activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis induced by long-term chronic stress, reducing high levels of stress hormones in the body, inhibiting pro-inflammatory signaling pathways, restoring the levels of inflammatory cytokine profiles, and improving colonic motility.

Key words: water-soluble propolis; colitis, ulcerative; stress; cytokine; colonic motility

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种影响结肠的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),呈慢性、复发性、器官特异性的黏膜炎症状态,特征是无症状缓解和活性性疾病发作的不断循环,严重影响患者的健康和生活质量^[1]。UC的发病机制与多种因素有关,包括遗传易感性、环境危险因素和免疫系统状态。其中,免疫系统的紊乱被认为是一个重要的因素^[2]。研究表明,UC的疾病活动性与应激有关,长期应激会导致免疫失调状态,增加机体对感染性疾病和慢性炎症的易感性^[3]。

应激是对机体稳态维持的威胁,是现代生活中无处不在的因素。随着经济的不断发展,人类生存及社会压力迅速增加,形成人们所谓的“内卷”,特别是社会压力,已被认为有助于IBD的发展^[4]。流行病学研究表明,大约30%的IBD患者有焦虑/抑郁症状,这些患者在病情上有更严重的进展和对治疗药物的反应较差^[5]。实验数据也表明应激可降低肠道免疫力,增加肠黏膜通透性,对胃肠道功能产生负面影响^[6]。固定应激(immobilization stress, IS)会引发焦虑、胃肠道炎症以及包括大肠杆菌在内的变形菌门在小鼠体内过度增殖^[7];对诱导的结肠炎小鼠进行4h的急性应激会改变小鼠的免疫反应^[8];对结肠炎小鼠模型制备同时,给予束缚性应激,通过损害肠道微生物群和破坏黏液层加速结肠炎^[9]。

UC治疗旨在减轻肠道炎症,缓解疾病相关症状,提高患者生活质量。而现在的治疗药物包括5-氨基水杨酸、免疫抑制剂以及生物制剂等,均具有较多的不良反应,故迫切需要开发UC新治疗策略。许多天然产物因其多样的生物化学成分在慢性疾病治疗领域具有广阔前景^[10]。其中,蜂胶(propolis)因其诸多有益功效已被认为是一种极具前景的替代品。蜂胶是蜜蜂

从植物的各个部位(如花朵、叶芽、渗出物、树脂、树胶和黏液)采集树脂和蜂蜡,围绕蜂巢,然后用富含 β -葡萄糖苷酶的唾液对其进行加工而形成。每种蜂胶的成分都极为多样,且含有多种化学物质,蜂箱周围几公里范围内的植物对蜂胶的组成和理化特性有着重要影响^[11]。有研究已证明^[12-13],水溶性蜂胶(water-soluble propolis, WSP),其主要成分是黄酮,可以缓解大鼠溃疡性结肠炎,但对WSP是否缓解应激-复发溃疡性结肠炎尚未可知,因此,本课题组参照罗涵青等^[14]的方法,通过反复束缚应激(repeated restraint stress, RRS)+饮用葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)溶液制备应激-复发溃疡性结肠炎大鼠模型,观察反复束缚应激对UC大鼠结肠动力及结肠组织炎症细胞因子影响,确立WSP对应激-复发溃疡性结肠炎的影响,并进行机制的初探。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 雄性SD大鼠[许可证号:SYXK(皖)2023-004],64只,体质量(180 \pm 20)g,来自合肥市大健康研究院。试验前笼养于可控照明(12h明/暗周期)环境中,给予自由饮水和饮食,实验室通风正常,室内温度控制在20 $^{\circ}$ C,相对湿度为70%。

1.1.2 药物和试剂 水溶性蜂胶(黑色固体,纯度 $>$ 98%,黄酮18.6g/100g),购自广州市杰禾蜂业有限公司;葡聚糖硫酸钠(CAS9011-18-1)购自加拿大MP Biomedicals公司;柳氮磺胺吡啶(H31020557)购自上海信谊天平药业有限公司;乙酰胆碱(CAS60-31-1)、白细胞介素6(GD-VN9439)、白细胞介素10(CB017593074)、肿瘤坏死因子(hz7516)、Elisa试剂盒均购自合肥博美生物公司;苏木素染色液、伊红染色液均购自北京兰杰柯科技有限公司。

1.1.3 各种受试物溶液的配制 称取 5 g DSS 溶解并定容于 100 mL 蒸馏水中,制成 5% DSS 溶液备用。称取 WSP 1 g,溶解并定容至 100 mL 蒸馏水中,制成高剂量组 WSP 溶液(H-WSP)、中剂量组(M-WSP)、低剂量组(L-WSP)按等比例稀释配制,灌胃剂量 0.2 mL/10 g,即 L-WSP 组、M-WSP 组、H-WSP 组剂量分别为 50 mg/kg、100 mg/kg 和 200 mg/kg 体重^[12-13]。柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine, Sulfa)溶于生理盐水溶液中,按 100 mg/kg 浓度配制。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组与给药 64 只雄性 SD 大鼠,经适应性喂养后,进行分组:对照组(CON 组)、反复束缚应激组(RRS 组)、溃疡性结肠炎组(UC 组)、反复束缚应激+溃疡性结肠炎组(RRS+UC 组)、反复束缚应激+溃疡性结肠炎+低剂量 WSP 组(RRS+UC+L-WSP 组)、反复束缚应激+溃疡性结肠炎+中剂量 WSP 组(RRS+UC+M-WSP 组)、反复束缚应激+溃疡性结肠炎+高剂量 WSP 组(RRS+UC+H-WSP 组)、反复束缚应激+溃疡性结肠炎+柳氮磺吡啶组(RRS+UC+Sulfa 组)。每组 8 只,样本量设计基于前期研究确定^[12-13]。

1.2.2 应激-复发溃疡性结肠炎模型制备 UC 是一种有复发期和缓解期相互交替的慢性疾病,为了模拟 UC 复发和缓解的不同阶段,对各组大鼠采取如图 1 所示的给药方式:UC 组大鼠于第 1~5 天,自由饮用 DSS 替代的蒸馏水,模拟急性期;第 6~15 天,饮用蒸馏水,模拟恢复期;第 16~20 天,继续饮用 DSS 替代的蒸馏水,模拟慢性期。RRS+UC 组、RRS+UC+WSP 组和 RRS+UC+Sulfa 组的大鼠在进行上述步骤的同时,采取限制活动应激。根据大鼠喜夜间活动的特点,每天在固定时间段(8:00 pm~10:pm)将大鼠移至矿泉水瓶中,使大鼠的头部对着瓶口,保证呼吸自由;瓶底部剪一小孔,使其尾巴从孔中伸出,让大鼠仅能够前后小幅移动,但无法左右转向,使其活动空间受限,行为受到约束,持续 20 d。CON 组和 RRS 组的大鼠,第 1~20 天自由饮用蒸馏水;同时,RRS 组的大鼠也采取限制活动应激,方法同上,持续 20 d。在整个实验过程中,CON 组、UC 组、RRS 组、RRS+UC 组均经口灌胃等量蒸馏水;而 RRS+UC+L-WSP 组、RRS+UC+M-WSP 组、RRS+UC+H-WSP 组、RRS+UC+Sulfa 组分别经口灌胃 L-WSP、M-WSP、H-WSP 和 Sulfa 0.2 mL/10 g。

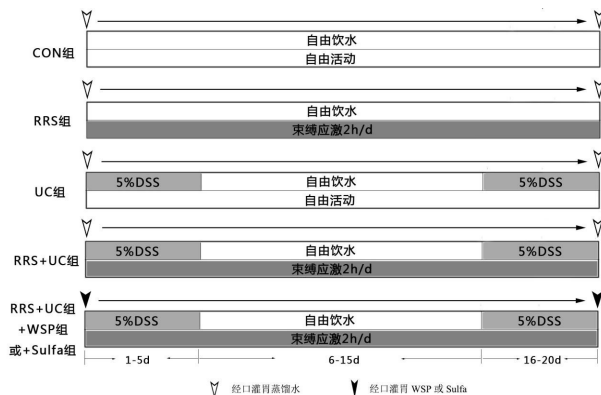


图 1 模型建立示意图

1.2.3 体质量变化百分比和疾病活动指数测定 体质量变化百分比 = $[(\text{第 20 天体质量} - \text{第 1 天体质量}) / \text{第 1 天体质量} + 1] \times 100\%$ ^[11]。疾病活动指数是根据大鼠的 3 个关键症状进行评估:体重减轻、粪便性状和血便情况,疾病活动指数 = (体质量下降评分 + 粪便性状评分 + 便血评分) / 3,评分标准见文献^[13]。

1.2.4 结肠长度测定 各组大鼠处死后,随即解剖将大鼠肛门 2 cm 以上的结肠肠段完整的从腹腔中取出。结肠肠段铺平测量结肠长度。

1.2.5 标本收集 取溃疡或充血区附近的结肠组织。分为 3 个部分:第一部分结肠肠管内容物用 Krebs 液冲洗干净,用于记录肠管平滑肌收缩性;第二部分结肠组织用福尔马林固定,石蜡包埋,苏木精和伊红染色,以进行后续组织学检查;第三部分结肠组织置于 -80 °C 冰箱中保存,用于炎症细胞因子测定。

1.2.5.1 结肠动力监测 在盛有 Krebs 液的培养皿中漂洗,去除周围组织及肠内容物,并用浸有 Krebs 液的棉签擦拭肠管腔内表面去除内皮细胞。将肠管的一端固定于浴槽底部的挂钩,另一端通过连线与张力换能器相连。向浴槽持续通 O₂,维持在 37 °C,每个标本稳定在 1 g 基线张力水平,1 h 后加入 ACh 5 μM 诱导结肠收缩。

1.2.5.2 结肠组织形态学观察 将固定后的结肠组织流水冲洗过夜,梯度酒精脱水、二甲苯透明、石蜡包埋,制成 5 μM 厚切片,常规苏木精-伊红(HE)染色,在光学显微镜下观察并进行结肠组织学评分,评分标准见文献^[12-13]。

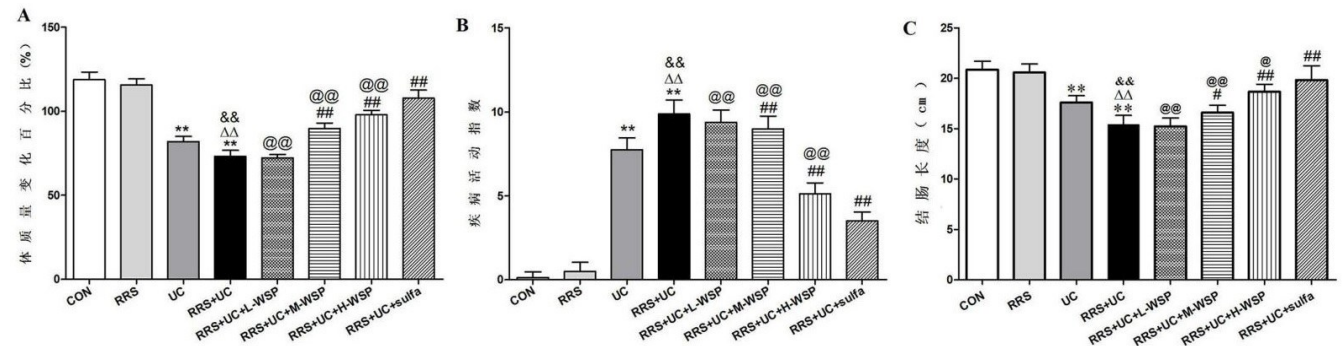
1.2.5.3 结肠组织细胞因子 IL-6、IL-10 及 TNF-α 的测定 将各组结肠组织从 -80 °C 冰箱中取出,称取 100 mg 放入冰盒内,用冰生理盐水将组织制成 10% 的组织匀浆,然后取出 1/4 稀释成体积分数 1% 的组织匀浆,置于 4 °C 离心机中 14 000 r/min,离心 15 min,取上清液,按照试剂盒说明书所描述的方法,测定 IL-6、IL-10、TNF-α 含量。

1.3 统计学方法 计量数据符合正态分布,所有数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 SPSS 25.0 进行统计学分析,多组间数据比较采用单因素 ANOVA 方法检验,多组间两两比较,方差齐采用 LSD/SNK 法;方差不齐采用 Tamhane's T2 法检验;绘图使用 Graphpad Prism 5;使用 LabChart 软件记录平滑肌张力; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 WSP 对应激-复发溃疡性结肠炎大鼠结肠炎症的影响 采用临床评分及测量结肠长度,评估结肠炎症情况。第 20 天与 CON 组大鼠比较,UC 组和 RRS+UC 组大鼠体质量变化百分比明显降低($P < 0.01$),而 UC 组和 RRS+UC 组大鼠疾病活动指数明显升高($P < 0.01$);RRS+UC 组大鼠体质量变化百分比相较于 UC 组及 RRS 组明显降低($P < 0.01$),而

疾病活动指数均增高($P < 0.01$);与 RRS+UC 组大鼠比较,RRS+UC+M-WSP 组、RRS+UC+H-WSP 组及 RRS+UC+Sulfa 组大鼠体质量变化百分比明显升高($P < 0.01$),而疾病活动指数均明显降低($P < 0.01$),见图 2A、图 2B。与 CON 组大鼠结肠长度比较,UC 组大鼠和 RRS+UC 组长度明显缩短($P < 0.01$);RRS+UC 组相较于 UC 组及 RRS 组明显缩短($P < 0.01$)。与 RRS+UC 组相比,RRS+UC+M-WSP 组、RRS+UC+H-WSP 组及 RRS+UC+Sulfa 组明显延长($P < 0.01$),见图 2C。与 RRS+UC+Sulfa 组相比,RRS+UC+L-WSP、RRS+UC+M-WSP 及 RRS+UC+H-WSP 各组中体质量变化百分比、疾病活动指数及结肠长度均具有明显差异($P < 0.01$)。



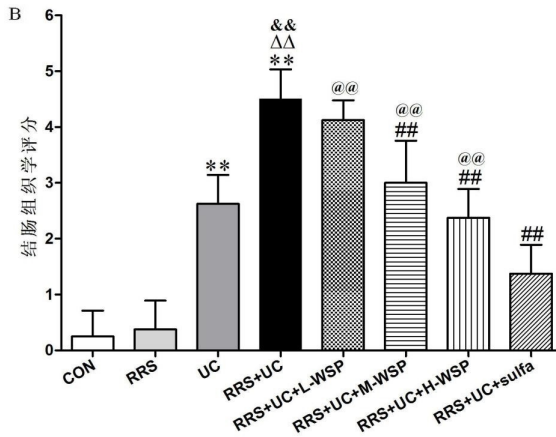
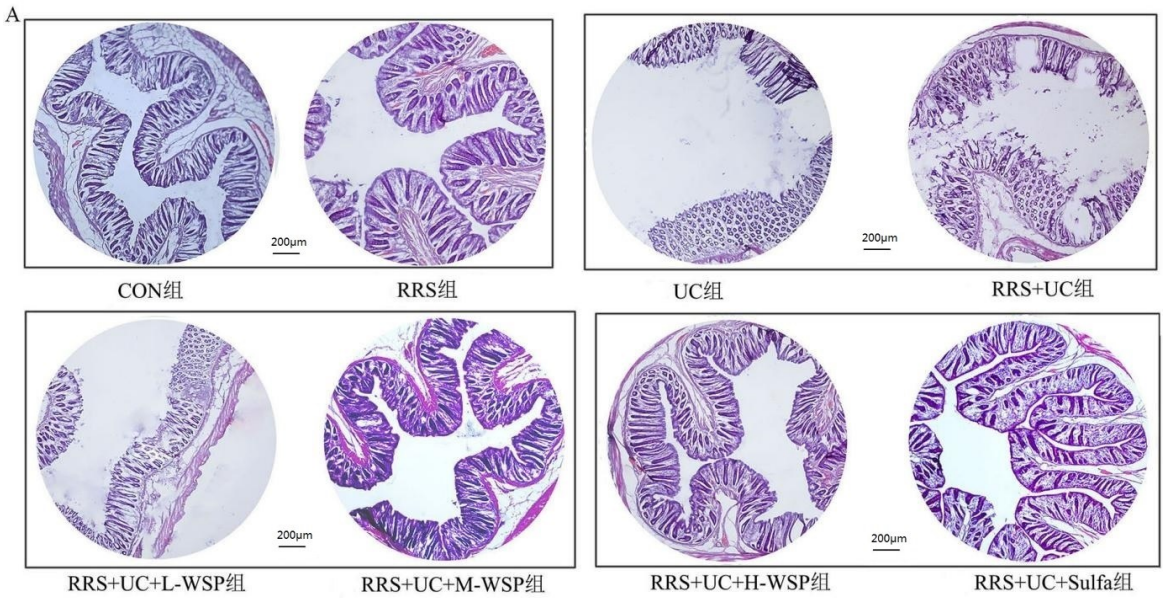
注:A、B为临床评分检测体质量变化百分比和疾病活动指数;C为大鼠结肠长度测量。* $P < 0.01$ vs. CON组;
 $\Delta\Delta P < 0.01$ vs. UC组; $\&\& P < 0.01$ vs. RRS组; $\#\# P < 0.01$ vs. RRS+UC组; $@@ P < 0.01$ vs. RRS+UC+Sulfa组。

图2 WSP对应激-复发溃疡性结肠炎大鼠结肠病理变化的影响

2.2 WSP对应激-复发溃疡性结肠炎大鼠结肠病理变化的影响 采用HE染色技术检测各组大鼠结肠组织学结构的变化。镜下可见CON组和RRS组大鼠结肠黏膜结构完整,隐窝结构完整,UC组和RRS+UC组大鼠镜下可见黏膜明显溃疡,隐窝丢失,并伴有大量炎性细胞浸润。统计学结果显示,与CON组比较,UC组和RRS+UC组大鼠组织学评分明显升高($P < 0.01$)。RRS+UC组相较于UC组及RRS组均明显升高($P < 0.01$)。镜下可见RRS+UC+L-WSP组仍见明显黏膜溃疡,伴大量炎性细胞浸润,隐窝结构未见,RRS+UC+M-WSP组、RRS+UC+H-WSP组和RRS+UC+Sulfa组镜下可见,黏膜溃疡程度明显减轻,炎性细胞浸润减少,隐窝结构可见。统计学结果显示,与RRS+UC组组织学评分比较,RRS+UC+M-WSP组、RRS+UC+H-WSP组和RRS+UC+Sulfa组均明显降低($P < 0.01$)。与RRS+UC+Sulfa组

相比,RRS+UC+L-WSP组、RRS+UC+M-WSP组和RRS+UC+H-WSP组均有显著性差异($P < 0.01$),见图3。

2.3 WSP对应激-复发溃疡性结肠炎大鼠结肠动力的影响 经监测各组大鼠体质量变化、疾病活动指数、结肠组织病理学变化确认应激-复发溃疡性结肠炎模型建立成功。采用结肠收缩张力测定检测各组结肠动力的变化。与CON组相比,UC组和RRS+UC组大鼠中ACh诱导的结肠收缩明显增加($P < 0.01$)。RRS+UC组大鼠相较于UC组及RRS组均明显增加($P < 0.01$)。与RRS+UC组相比,RRS+UC+M-WSP组、RRS+UC+H-WSP组及RRS+UC+Sulfa组均显著降低($P < 0.01$)。与RRS+UC+Sulfa组相比,RRS+UC+L-WSP组、RRS+UC+M-WSP组均具有明显差异($P < 0.01$),RRS+UC+H-WSP组无差异($P > 0.05$),见图4。



注:A 为 HE 染色法检测各组大鼠结肠组织形态学变化(HE 染色,×40);B 为结肠组织学评分。

** $P < 0.01$ vs. CON 组; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs. UC 组; && $P < 0.01$ vs. RRS 组;

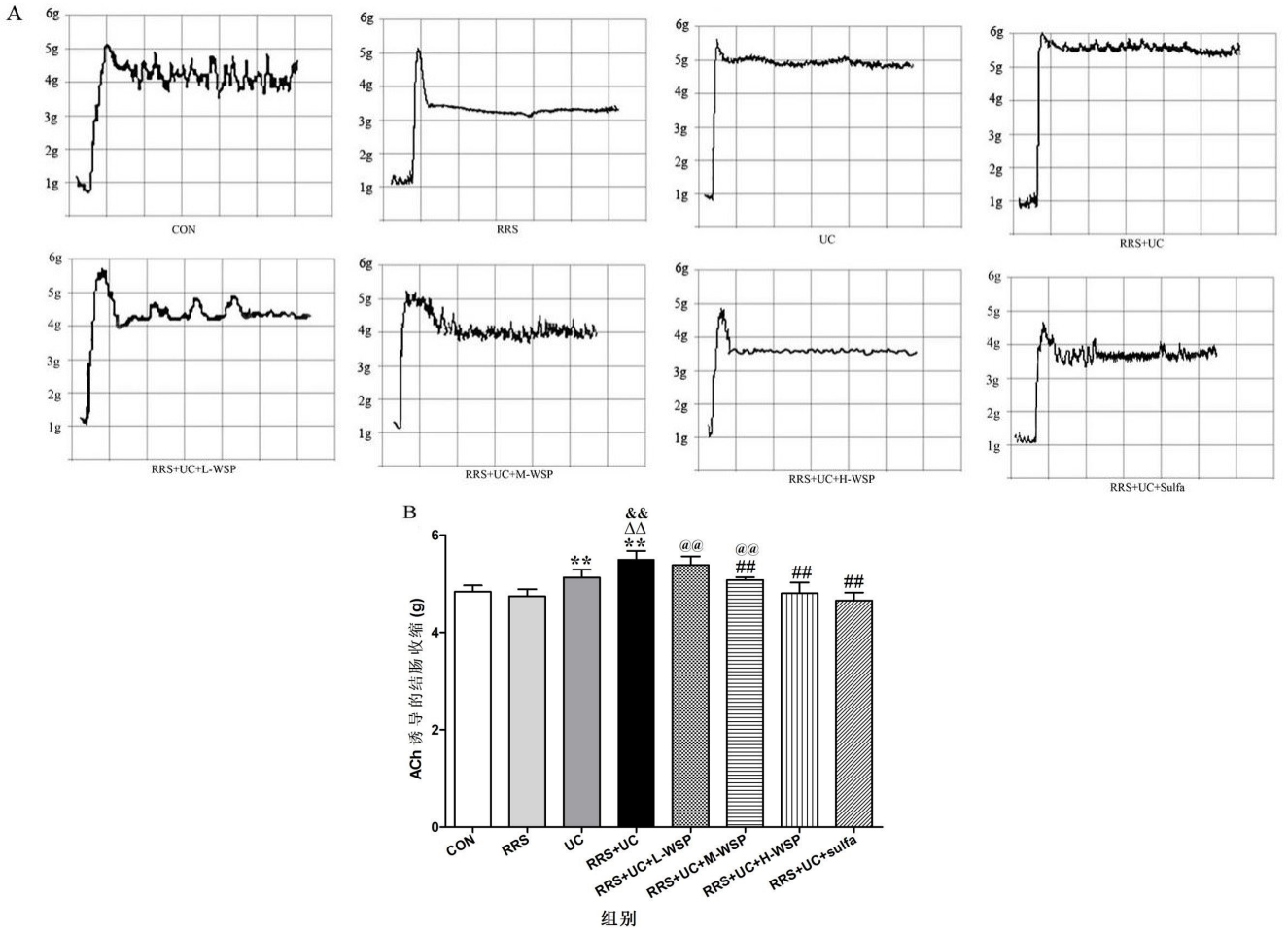
$P < 0.01$ vs. RRS+UC 组; @@ $P < 0.01$ vs. RRS+UC+Sulfa 组。

图 3 WSP 对应激-复发溃疡性结肠炎大鼠结肠病理变化的影响

2.4 WSP 对应激-复发溃疡性结肠炎大鼠结肠组织匀浆中炎性细胞因子(IL-6、TNF- α 、IL-10)的影响

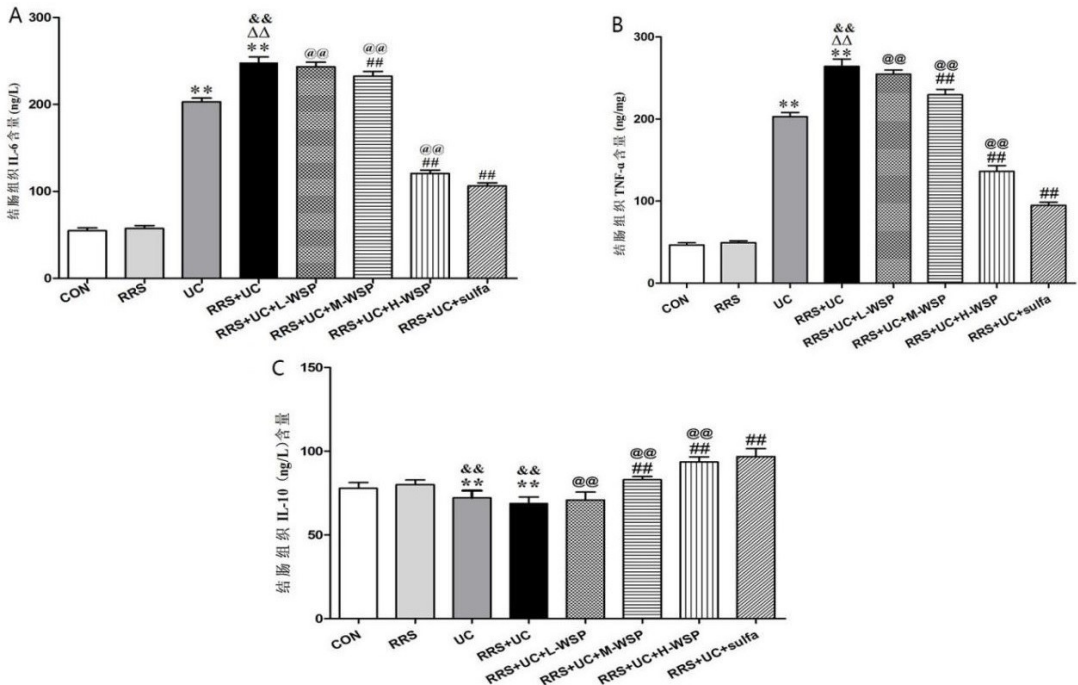
ELISA 检测各组大鼠结肠组织中 IL-6、TNF- α 的含量;与 CON 组结肠组织匀浆中 IL-6 及 TNF- α 含量比较,UC 组和 RRS+UC 组明显上升($P < 0.01$)。与 RRS 组及 UC 组比较,RRS+UC 组明显上升($P < 0.01$)。与 RRS+UC 组比较,RRS+UC+M-WSP 组、RRS+UC+H-WSP 组及 RRS+UC+Sulfa 组均明显降低($P < 0.01$)。与 RRS+UC+Sulfa 组比较,RRS+UC+L-WSP 组、RRS+UC+M-WSP 组及 RRS+UC+H-WSP 组有明显差异($P < 0.01$),见图

5A、图 5B。ELISA 检测各组大鼠结肠组织中 IL-10 的含量;与 CON 组结肠组织 IL-10 含量相比,RRS 组上升,但无差异($P > 0.05$),UC 组和 RRS+UC 组均明显下降($P < 0.01$)。与 RRS 组比较,UC 组和 RRS+UC 组均明显降低($P < 0.01$);与 UC 组比较,RRS+UC 组降低,但无差异($P > 0.05$)。与 RRS+UC 组比较,RRS+UC+M-WSP 组、RRS+UC+H-WSP 组及 RRS+UC+Sulfa 组明显升高($P < 0.01$)。与 RRS+UC+Sulfa 组比较,RRS+UC+L-WSP 组、RRS+UC+M-WSP 组、RRS+UC+H-WSP 组均有明显差异($P < 0.01$),见图 5C。



注:A、B为张力测定检测各组大鼠结肠动力。* $P < 0.01$ vs. CON组; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs. UC组; $\&\& P < 0.01$ vs. RRS组; $\#\# P < 0.01$ vs. RRS+UC组; $\textcircled{\text{a}}\textcircled{\text{a}} P < 0.01$ vs. RRS+UC+Sulfa组。

图4 WSP对应激-复发溃疡性结肠炎大鼠结肠动力的影响



注:A、B、C为ELISA法检测各组大鼠结肠组织IL-6、TNF- α 、IL-10的含量。* $P < 0.01$ vs. CON组; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs. UC组; $\&\& P < 0.01$ vs. RRS组; $\#\# P < 0.01$ vs. RRS+UC组; $\textcircled{\text{a}}\textcircled{\text{a}} P < 0.01$ vs. RRS+UC+Sulfa组。

图5 WSP对应激-复发溃疡性结肠炎大鼠结肠炎性细胞因子水平的影响

3 讨论

机体对应激的反应主要通过下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴的激活来介导,在内源性或外源性的应激刺激下,下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素,进而促进垂体前叶释放促肾上腺皮质激素,然后,促肾上腺皮质激素刺激肾上腺皮质分泌糖皮质激素。这些应激激素的释放在短期内具有益处,通过增加心输出量、调动能量储备和调节免疫反应,激活机体的“战斗或逃跑”反应机制,可对感知到的威胁作出即时反应,即急性应激增加了对感染的抵抗力,有利于先天免疫的激活。但长期慢性应激,HPA 轴过度激活,使机体长期暴露于高浓度的应激激素,反而抑制了适应性免疫,从而使身体易受炎症、肿瘤和自身免疫性疾病的影响^[15]。长期慢性应激通过下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴异常激活,改变肠道功能,如肠道运动、肠道黏膜上皮屏障和局部免疫功能等,而这些改变参与了慢性肠道疾病的发病和病理生理学,如 IBD。而结肠中改变的免疫微环境可通过加速血管生成、细胞增殖和肿瘤细胞的侵袭诱导肿瘤的起始和进展^[16]。目前,许多实验方法已经被用于诱导动物应激模型,其中 RRS 具有较大优势^[17]。本实验中,通过 RRS+饮用 DSS 溶液制备应激—复发溃疡性结肠炎大鼠模型,观察 RRS 对 UC 大鼠结肠动力及结肠组织炎症细胞因子影响,探究 WSP 对应激—复发溃疡性结肠炎的作用。

3.1 WSP 对应激—复发溃疡性结肠炎的缓解 本研究中,与 CON 组大鼠相比,UC 组大鼠饮食差、活动减少、体重减轻、大便带血,疾病活动指数明显增加,结肠长度降低,HE 染色结果显示,结肠黏膜中有大量炎症细胞浸润、伴有溃疡形成,组织学评分明显增高,数据表明 UC 模型造模成功。与 UC 组大鼠相比,RRS+UC 组大鼠,疾病活动指数评分增加,结肠长度进一步降低,HE 染色结果显示结肠黏膜损伤严重,组织学评分进一步增高,这些结果均表明,应激是 UC 的一个重要的致病因素,可诱导 UC 复发,加重结肠黏膜损伤。SÖDERHOLM J D 等^[18]指出持续的心理应激会影响肠道疾病的临床病程,并在实验性结肠炎的动物模型中重新激活或加剧炎症反应。与 RRS+UC 组大鼠相比,灌胃给予中、高浓度 WSP 的大鼠,体质量变化百分比、结肠长度均增加,疾病活动指数评分、组织学评分均降低,差异具有统计学意义。说明摄入一定浓度的 WSP 可以缓解应激—复发溃疡性结肠炎。

3.2 WSP 缓解应激—复发溃疡性结肠炎的作用机制

3.2.1 WSP 缓解应激—复发溃疡性结肠炎大鼠结肠过度收缩 结肠的炎症与运动障碍有关。UC 患者很少出现便秘,主要的临床问题是腹泻。有研究报道,在正常大鼠中,当 ACh 作用于毒蕈碱型受体(M 受体),

引起平滑肌兴奋收缩,但当 ACh 作用于肠肌神经节烟碱型受体(N 受体)时,会引起对平滑肌输入的抑制,而 UC 患者中对 ACh 的较高反应是由于 N 受体介导的平滑肌抑制的丧失,而不是 M 受体活性的增加^[19]。本研究中,也证实结肠炎症引起了平滑肌胆碱能反应的改变,与 CON 组相比,UC 组中 ACh 诱导的结肠收缩明显增加。UC 患者的疾病活动性与应激有关,生活应激事件可增加 UC 患者缓解期复发的风险,心理痛苦水平与不活动性 IBD 患者的复发总数显著相关。本研究结果显示,与 UC 组相比,RRS+UC 组中 ACh 诱导的结肠收缩进一步增加,有显著统计学意义,表明 RRS 加重 UC 大鼠结肠炎症。BARITAKI S 等^[20]认为,应激情况下,下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴过度激活,促肾上腺皮质激素释放激素增多,促进大鼠的推进性结肠运动,结肠运动性的改变可能导致 UC 患者排便频率和紧迫性的增加。LIU Z H 等^[21]认为,在急性应激状态下,下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴持续激活,伴随皮质醇分泌延长及自主神经系统反应增强,这种过度激活可能引发慢性内脏疼痛,胃肠道运动功能改变和炎症反应,从而将慢性应激与胃肠道功能紊乱联系起来。UC 的特征是无症状缓解和活动性疾病发作不断循环,故对其临床治疗特别具有挑战性。目前使用抗炎药、免疫抑制剂和生物制剂可以诱导和维持缓解,但它们往往伴随着严重的副作用。而天然产物具有广泛的生物活性,能够通过调节多个靶点和通路增强其治疗潜力。蜂胶在治疗胃肠道疾病方面已被探索和强调。已有研究表明,蜂胶可减轻结肠损伤,抑制结肠炎症^[12-13,22]。通过实验进一步观察了 WSP 对反复应激的 UC 大鼠的影响,发现摄入一定浓度的 WSP 能有效减少 UC+RRS 组大鼠中 ACh 诱导的结肠收缩,表明 RRS+UC 组大鼠疾病活动指数评分升高与结肠过度收缩有关,而一定浓度的 WSP 可通过降低结肠过度收缩反应缓解应激—复发溃疡性结肠炎。

3.2.2 WSP 缓解应激—复发溃疡性结肠炎大鼠免疫失调 先天免疫反应作为第一道防线,提供即时但非特异性的保护,适应性免疫反应则能够提供持久的免疫力。维持免疫稳态对于免疫系统发挥最佳功能至关重要,它能确保病原体的反应恰当调节,同时避免引发过度炎症或自身免疫反应。但长期慢性应激会破坏这种微妙的平衡,导致免疫失调状态^[23]。有资料表明,长期慢性应激通过下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴异常激活导致 GCs 的过量释放诱导免疫抑制,免疫抑制除导致结肠黏膜屏障功能减弱外,还导致对外界的刺激的抵抗力降低和 UC 的严重程度加重^[24]。临床研究也表明,慢性应激引发的下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴失调导致皮质醇水平升高,激活促炎信号通路,增加

罹患自身免疫性疾病(如 IBD)的风险。

本研究中使用的应激-复发性溃疡结肠炎模型显示,结肠组织中促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 表达水平显著升高;而与 UC 组相比,RRS+UC 组大鼠结肠组织中 IL-6、TNF- α 表达水平进一步升高,有显著统计学差异。本研究还表明,在 UC 大鼠模型中,结肠组织抗炎细胞因子 IL-10 水平显著降低;而与 UC 组相比,RRS+UC 组大鼠结肠组织中 IL-10 轻微降低。RENNER V 等^[25]认为,长期慢性应激,下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴异常激活,导致 GCs 浓度升高,而 GCs 增加抗炎因子如 IL-10 的产生,是通过 T 细胞实现的,IL-10 的升高通过抑制诸如 IL-6 等促炎细胞因子的生成来减少炎症过程,从而保护个体免受促炎状态加剧所带来的负面躯体后果。长期慢性应激对细胞因子水平具有双重影响^[22],会同时增加促炎和抗炎细胞因子的分泌,会导致免疫抑制并增加患病易感性。虽然抗炎细胞因子水平升高看似有益,但长期应激会破坏促炎反应与抗炎反应之间的平衡,证据表明,这两类细胞因子的长期升高可能导致免疫失调,升高的抗炎细胞因子可能不足以抵消持续促炎细胞因子的影响,从而导致免疫抑制或诱发自身免疫性疾病。随着时间的推移,免疫细胞对皮质醇的反应性逐渐减弱,导致皮质醇受体的表达减少,这种下降导致皮质醇的抗炎作用减弱,从而助长慢性炎症状态的形成。与 RRS+UC 组相比,口服灌胃一定浓度的 WSP,结肠组织中的 IL-6、TNF- α 表达水平明显降低,IL-10 表达水平明显升高,表明 WSP 可通过恢复机体免疫稳态,减少 UC 易感性。推测慢性应激与 HPA 轴功能失调通过神经内分泌-免疫相互作用加剧肠道炎症,这种相互作用会加剧黏膜免疫激活和病疾发作,提示应激通路调节可作为 UC 治疗靶点。

本实验研究结果显示,摄入一定量 WSP 可以缓解应激-复发溃疡性结肠炎,其机制可能是通过抑制长期慢性应激引起的 HPA 轴异常活化,降低机体高浓度应激激素水平,抑制促炎信号通路,恢复促炎/抗炎细胞因子谱的水平,改善结肠动力,从而在一定程度上缓解结肠炎症。这一发现不仅为揭示应激-复发溃疡性结肠炎复杂病理生理过程提供初步依据,也为临床治疗 UC 复发提供理论依据,展示了蜂胶作为天然产物在治疗人类慢性疾病中的巨大潜力。

本研究不足之处:①样本数小;②本研究中未观察在应激-复发性溃疡性结肠炎模型中,WSP 对肠道黏膜紧密连接蛋白的影响。

参考文献:

[1] 胡然,张薇,许涛. Neo4j 视域下中药口服与灌肠协同治疗

溃疡性结肠炎经验分析[J]. 右江民族医学院学报, 2025, 47(5):856-863.

- [2] DRURY B, HARDISTY G, GRAY R D, et al. Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel disease: pathogenic mechanisms and clinical translation[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 12(1): 321-333.
- [3] SGAMBATO D, MIRANDA A, RANALDO R, et al. The role of stress in inflammatory bowel diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(27): 3997-4002.
- [4] LABANSKI A, LANGHORST J, ENGLER H, et al. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: a transdisciplinary challenge [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 111: 104501.
- [5] GE L, LIU S M, LI S, et al. Psychological stress in inflammatory bowel disease: psychoneuroimmunological insights into bidirectional gut-brain communications[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1016578.
- [6] ZHANG Y, WU S W, LIU Y M, et al. Acute cold water-immersion restraint stress induces intestinal injury and reduces the diversity of gut microbiota in mice[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 706849.
- [7] SHIN Y J, LEE D Y, KIM J Y, et al. Effect of fermented red ginseng on gut microbiota dysbiosis- or immobilization stress-induced anxiety, depression, and colitis in mice[J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(2): 255-264.
- [8] GONG Y X, NIU W, TANG Y P, et al. Aggravated mucosal and immune damage in a mouse model of ulcerative colitis with stress[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 2341-2348.
- [9] KONTUREK P C, KONTUREK K, BRZOZOWSKI T, et al. Participation of the intestinal microbiota in the mechanism of beneficial effect of treatment with synbiotic Syn-gut on experimental colitis under stress conditions[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2020, 71(3): 10.
- [10] HASSAN S S U, ABDEL-DAIM M M, BEHL T, et al. Natural products for chronic diseases: a ray of hope[J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5573.
- [11] ZULLKIFLEE N, TAHA H, USMAN A. Propolis: its role and efficacy in human health and diseases[J]. *Molecules*, 2022, 27(18): 6120.
- [12] 周华,张敏. 水溶性蜂胶缓解大鼠溃疡性结肠炎作用机制研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2020, 32(6): 625-630.
- [13] ZHOU H, HUI L I, WANG H H. Potential protective effects of the water-soluble Chinese Propolis on experimental ulcerative colitis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(5): 925-933.
- [14] 罗涵青. 应激和应对对炎症性肠病的影响及其作用机制的相关研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2015.

(下转第 230 页)

- [22] HOLLEY C L, SCHRODER K. The rOX-stars of inflammation: links between the inflammasome and mitochondrial meltdown[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(2): e01109.
- [23] GALOZZI P, BINDOLI S, DORIA A, et al. Autoinflammatory features in gouty arthritis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1880.
- [24] MENG Q L, SONG C Y, MA J F, et al. Quercetin prevents hyperuricemia associated with gouty arthritis by inactivating the NLRP3/NF- κ B signaling pathway[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2025, 105(4): e70103.
- [25] 沈瑞明, 马丽辉, 郑颜萍. 木犀草素通过 TLR/MyD88/NF- κ B 通路参与急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2020, 45(2): 115-122.
- [26] 林雨晴. 螞蟥菊内酯抑制 NLRP3 炎症小体活化和细胞焦亡发挥抗炎作用的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [27] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560-575.
- [28] WANG J, ZHANG Y, CAO J, et al. The role of autophagy in bone metabolism and clinical significance[J]. *Autophagy*, 2023, 19(9): 2409-2427.
- [29] YUAN W, LIU T, WANG Y Y, et al. Autophagy induced by PP121 alleviates MSU crystal-induced acute gouty arthritis via inhibition of the NLRP3 inflammasome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110756.
- [30] TAKAHAMA M, AKIRA S, SAITOH T. Autophagy limits activation of the inflammasomes[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 62-73.
- [31] ZHANG C, SONG Y Y, CHEN L, et al. Urolithin A attenuates hyperuricemic nephropathy in fructose-fed mice by impairing STING-NLRP3 axis-mediated inflammatory response via restoration of parkin-dependent mitophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 907209.
- [32] ZHOU J B, WANG C X, ZHANG X M, et al. Shizhifang ameliorates pyroptosis of renal tubular epithelial cells in hyperuricemia through inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116777.
- [33] YOU Z Y, JIANG W X, QIN L Y, et al. Requirement for p62 acetylation in the aggregation of ubiquitinated proteins under nutrient stress[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5792.
- [34] XIAO S, YU Y P, LIAO M, et al. Post-translational modification of p62: roles and regulations in autophagy[J]. *Cells*, 2025, 14(13): 1016.

收稿日期: 2025-10-30; 修回日期: 2025-12-08

(本文编辑 钟琳)

(上接第 200 页)

- [15] OBEAGU E I. Stress, neutrophils, and immunity: a dynamic interplay[J]. *Ann Med Surg*, 2025, 87(6): 3573-3585.
- [16] STRAUB R H, HERFARTH H, FALK W, et al. Uncoupling of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in inflammatory bowel disease? [J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 126(1/2): 116-125.
- [17] NALEPA I F, NIELSEN V, WOLF T E, et al. Sex differences in the murine HPA axis after acute and repeated restraint stress [J]. *Stress*, 2025, 28(1): 2447079.
- [18] SÖDERHOLM J D, YANG P C, CEPONIS P, et al. Chronic stress induces mast cell-dependent bacterial adherence and initiates mucosal inflammation in rat intestine[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(4): 1099-1108.
- [19] MOSTAFA A F, ELALFY M M, SHATA A, et al. Prophylactic effect of aquatic extract of Stevia on acetic acid induced-ulcerative colitis in male rats: a possible role of Nrf2 and PPAR γ [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2020, 32(6): 1093-1104.
- [20] BARITAKI S, DE BREE E, CHATZAKI E, et al. Chronic stress, inflammation, and colon cancer: a CRH system-driven molecular crosstalk[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1669.
- [21] LIU Z H, CHEN S, YU J H, et al. "Golden Cicada-escape" style colon-targeted pellets for ulcerative colitis by balancing oxidative stress and repairing colonic barrier [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 35: 102608.
- [22] FRANCHIN M, SALIBA ASMC, DOS SANTOS RAMOS A, et al. Alginate-based microcapsules loaded with Brazilian green propolis decrease reactive oxygen species production, reduce inflammatory cytokines, and mitigate intestinal inflammation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 310(Pt 4): 143357.
- [23] ALOTIBY A. Immunology of stress: a review article [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(21): 6394.
- [24] FENG B C, LIN L, LI L X, et al. Glucocorticoid induced group 2 innate lymphoid cell overactivation exacerbates experimental colitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 863034.
- [25] RENNER V, SCHELLONG J, BORNSTEIN S, et al. Stress-induced pro- and anti-inflammatory cytokine concentrations in female PTSD and depressive patients[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 158.

收稿日期: 2025-11-15; 修回日期: 2026-01-10

(本文编辑 钟琳)