茶粕多糖抑制小鼠结肠炎的作用研究

席毓灵[1,2]，何良梅[3,4]，王小银[5]，刘志平[3]

（1. 赣南医科大学基础医学院，江西 赣州 341000；2. 抚州市疾病预防控制中心 抚州市卫生健康综合监督执法局，江西 抚州 344000；3. 江西省教育厅天然免疫与慢性炎症性疾病研究重点实验室；4. 赣南医科大学第一附属医院消化内科；5. 赣南医科大学公共卫生与健康管理学院，江西 赣州 341000）

摘 要：目的：探讨茶粕多糖（Polysaccharide from the seed cakes of *Camellia oleifera* Abel，COCP）对于小鼠结肠炎的防治作用。**方法：**将C57BL/6小鼠随机分为5组：阴性对照组、结肠炎模型组、COCP低（25 mg/kg）、中（50 mg/kg）、高（100 mg/kg）剂量干预组。采用3%葡聚糖硫酸钠（Dextran sulfate sodium，DSS）诱导实验性结肠炎模型；COCP于造模前7天预防性给药，直至造模后7天，连续灌胃14天；计算小鼠疾病活动指数（Disease activity index，DAI）评分，检测结肠组织炎症细胞因子、紧密连接分子基因和蛋白及粪便菌群变化；取C57BL/6小鼠骨髓来源巨噬细胞（Bone marrow-derived macrophage，BMDM）进行体外培养，将细胞分为5组：阴性对照组、炎症模型组及COCP低（3.9 μg/mL）、中（7.8 μg/mL）、高（15.6 μg/mL）浓度干预组。采用脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）刺激BMDM建立体外炎症模型，各浓度COCP干预组加入相应浓度COCP，观察COCP对BMDM炎症模型的影响；采用转录组测序分析COCP的分子机制。**结果：**与结肠炎模型组相比，COCP干预后小鼠体重下降程度明显减缓，DAI评分显著降低，结肠长度增加，结肠组织病理学损伤减轻。此外，COCP还能下调结肠组织中炎症相关细胞因子（*Il6*、*Tnf*和*Ccl2*）的mRNA表达水平，并抑制NF-κB p65的磷酸化；在LPS诱导的BMDM炎症模型中，与炎症模型组相比，COCP可抑制*Tnf*和*Ccl2*基因表达水平。机制上，COCP可增加结肠组织杯状细胞数量，上调E-cadherin、Occludin等紧密连接分子的基因及蛋白表达水平；调节肠道菌群结构，提高Tannerellaceae、Akkermansiaceae等有益菌丰度。转录组测序显示，COCP可显著上调*Gm42031*、*Rps3a2*、*Grm4*等基因表达，下调*Saa1*、*Gm21887*、*Cyp2d26*等基因表达。**结论：**COCP抑制小鼠结肠炎，可能是通过抑制炎症水平、增强屏障功能、调节菌群生态和提高DNA修复能力来发挥抑制作用。

关键词：茶粕多糖；结肠炎；紧密连接蛋白；胃肠道微生物组；DNA修复

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**2097-7174（2026）09-0805-12

DOI：10.3969/j.issn.2097-7174.2026.09.003

The role of polysaccharide from the seed cakes of *Camellia oleifera* Abel in inhibiting the development of murine colitis

XI Yuling[1,2], HE Liangmei[3,4], WANG Xiaoyin[5], LIU Zhiping[3]

（1. School of Basic Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000; 2. Fuzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention/Municipal Health and Wellness Comprehensive Supervision and Enforcement Bureau, Fuzhou, Jiangxi 344000; 3. Key Laboratory of Innate Immunity and Chronic Inflammatory Diseases of Jiangxi Provincial Department of Education; 4. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University; 5. School of Public Health and Health Management, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000）

Abstract: Objective: To investigate the preventive and therapeutic effects of polysaccharides from the seed cakes of *Camellia oleifera* Abel (COCP) on colitis in mice. **Methods:** C57BL/6 mice were randomly divided into five groups: a

基金项目：国家自然科学基金项目（31960163，32260191）；江西省林业局油茶研究专项项目（YCYJZX2023312）；井冈学者科研启动金项目（QD202205）；赣南医学院第一附属医院院级科技计划项目（YJZD202007）

作者简介：席毓灵，女，硕士，研究方向：免疫学。E-mail：329498521@qq.com

通信作者：刘志平，男，博士，教授，博士生导师，研究方向：炎症与癌症的免疫学机制。E-mail：Zhiping.Liu@gmu.edu.cn

negative control group, a colitis model group, and COCP intervention groups receiving low (25 mg/kg), medium (50 mg/kg) and high (100 mg/kg) doses. An experimental colitis model was induced using 3% sodium dextran sulphate (DSS); COCP was administered prophylactically for 14 consecutive days via gastric lavage, starting from 7 days prior to model induction and continuing until 7 days after induction; the disease activity index (DAI) scores were calculated, and changes in inflammatory cytokines, tight junction molecules (both gene expression and protein levels) in colonic tissue, and faecal microbiota were assessed; bone marrow-derived macrophages (BMDMs) were isolated from C57BL/6 mice and cultured in vitro. The cells were divided into five groups: a negative control group, an inflammatory model group, and COCP intervention groups at low (3.9 μg/mL), medium (7.8 μg/mL) and high (15.6 μg/mL) concentrations. An in vitro inflammatory model was established by stimulating BMDMs with lipopolysaccharide (LPS); the COCP intervention groups at each concentration were treated with the corresponding concentration of COCP, and the effects of COCP on the BMDM inflammatory model were observed; transcriptomic sequencing was used to analyse the molecular mechanisms of COCP. **Results**: Compared with the colitis model group, following COCP intervention, the rate of weight loss in mice was markedly slowed, the DAI was significantly reduced, colon length increased, and histopathological damage to the colon was alleviated. Furthermore, COCP downregulated the mRNA expression levels of inflammation-related cytokines (*Il6*, *Tnf* and *Ccl2*) in colonic tissue and inhibited the phosphorylation of NF-κB p65; In an LPS-induced BMDM inflammation model, compared with the inflammation control group, COCP suppressed the gene expression levels of *Tnf* and *Ccl2*. Mechanistically, COCP increased the number of goblet cells in colonic tissue and upregulated the gene and protein expression levels of tight junction molecules such as E-cadherin and Occludin; it also modulated the gut microbiota composition, increasing the abundance of beneficial bacteria such as Tannerellaceae and Akkermansiaceae. Transcriptomic sequencing revealed that COCP significantly upregulates the expression of genes such as *Gm42031*, *Rps3a2* and *Grm4*, whilst downregulating the expression of genes such as *Saa1*, *Gm21887* and *Cyp2d26*. **Conclusion**: COCP inhibits colitis in mice, probably exerting its inhibitory effect by suppressing the inflammation level, enhancing the barrier function, regulating the ecology of the flora, and improving the DNA repair ability.

Key words: Polysaccharide from the seed cakes of *Camellia oleifera* Abel; Colitis; Tight junction protein; Gastrointestinal microbiome; DNA repair

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease,IBD)是一组原因未明的非特异性慢性胃肠道炎症性疾病,主要包括克罗恩病(Crohn's disease,CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis,UC)[1-2]。CD可侵犯整个消化道,最常累及末端回肠,病变呈节段性分布。UC主要累及结肠及直肠,镜下为非特异性炎症,多局限于黏膜层及黏膜下层[3]。传统上,人们认为IBD主要影响西方国家。欧洲的UC和CD年发病率最高,相比之下,亚洲和中东地区的UC和CD发病率最低[4]。虽然IBD在西方国家的发病率保持不变或略有上升,但在亚洲国家却出现了大幅上升[5]。目前IBD发病率有年轻化趋势,多数患者症状持续时间较长,且无法治愈,因此IBD也被称为绿色癌症[6-8]。IBD的具体病因尚未明确,但普遍认为其机制可能为:微生物群落失调与肠道通透性增加,促进炎症反应[9]。目前IBD的治疗方案主要集中在缓解症状上,并没有解决黏膜上皮修复以及屏障稳态问题[10]。

油茶(*Camellia oleifera* Abel)为山茶科山茶属常绿灌木或乔木,在我国赣南地区广泛种植。油茶是特有的油料树种且资源丰富,其产物具有高度的营养价值和医药价值[11]。茶粕是油茶籽经榨油后剩余的废料,既往多作为动物饲料或者燃料,其生物价值未得到充分利用,有时甚至造成严重的环境污染问题[12]。从茶粕中分离出来的油茶皂苷、黄酮类、单宁已被证明具有肠道保护作用[13-15],说明进一步研究茶粕其他成分在肠道中的医药价值具有重要的现实意义[16]。茶粕多糖(Polysaccharide from the seed cakes of *Camellia oleifera* Abel,COCP)是从茶粕中提取的多糖复合物,被鉴定为一种酸性糖蛋白,主要由鼠李糖、阿拉伯糖和半乳糖等组成[17]。既往研究显示多糖具有抗炎、抗氧化、抗菌、调节免疫等作用[18-19]。

本研究采用造模前预防性给药联合造模期间持续给药的复合干预策略,系统观察小鼠结肠组织病理形态学改变及杯状细胞数量变化,检测结肠组织中炎症细胞因子水平、肠道屏障功能相关指标及肠道菌群结构特征,旨在探讨COCP对结肠炎模型小鼠的预防性保护作用及病理损伤改善效应的双重药效;同时,在细胞水平验证COCP的抗炎活性。

通过体内外实验综合评价COCP对结肠炎的抑制作用及其潜在分子机制，为COCP的临床转化应用提供实验依据与理论支撑。

1　材料与方法

1.1　实验材料

1.1.1　茶粕多糖（COCP）　COCP由赣南医科大学王小银老师提供，通过热水浸提法从油茶籽饼中提取获得。COCP溶解于完全培养基中，充分混匀后使用0.22 μm的针头式无菌细胞过滤器过滤，即COCP溶液。

1.1.2　实验动物　雄性C57BL/6小鼠购自江苏华创信诺生物公司，SPF级，20 g左右，8～10周龄，在赣南医科大学实验动物中心的无特定病原体（SPF）环境中饲养，采用以下条件：温度（22～26 ℃），湿度（50±5%），光照、黑暗时间各为12 h。本研究开展的所有动物实验已获得赣南医科大学生物医学伦理委员会批准。

1.1.3　细胞　C57BL/6小鼠股骨在无菌条件下取出后，用1 mL注射器反复冲洗骨髓。将骨髓来源巨噬细胞（Bone marrow-derived macrophage，BMDM）置于含90%改良杜尔贝科培养基、10%胎牛血清、1%非必需氨基酸溶液、1%青霉素/链霉素混合液及0.2‰巨噬细胞集落刺激因子的培养基中，培养6天。

1.2　方法

1.2.1　模型制备与分组　将实验小鼠随机分为5组，即阴性对照组、结肠炎模型组、COCP低、中、高剂量干预组（分别为25、50、100 mg/kg），每组5只。具体给药方案如下：结肠炎模型组及COCP各剂量组均给予含有3%葡聚糖硫酸钠（Dextran sulfate sodium，DSS）的饮用水，连续7天，用于建立结肠炎模型；阴性对照组给予正常饮用水。造模当天记为M0，COCP各剂量组于造模前7天（时间记为Pre M7）开始相应剂量COCP灌胃给药，每天一次，连续给药至造模结束（Aft M7），总干预周期为14天；其间，结肠炎模型组用蒸馏水等体积灌胃。

1.2.2　动物处理及样本采集　Aft M7，小鼠经1%戊巴比妥钠麻醉处死，迅速分离结直肠组织。取部分组织采用“瑞士卷”法固定于4%多聚甲醛溶液中，用于苏木精-伊红（HE）染色及阿尔辛蓝-过碘酸雪夫（AB-PAS）染色；其余组织经液氮速冻后，保存于−80 ℃，用于后续RNA及蛋白质提取。

1.2.3　BMDM体外炎症模型与分组　取C57BL/6小鼠的BMDM进行体外培养。培养6天后将细胞分为5组，即阴性对照组、炎症模型组、COCP低、中、高浓度干预组（分别为3.9、7.8、15.6 μg/mL）。具体给药方案如下：除阴性对照组常规培养外，其余各组细胞加入1 μg/mL脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS），置于37 ℃、5% CO_2恒温培养箱中孵育3 h，构建巨噬细胞炎症模型[20]。模型构建成功后，COCP各浓度干预组分别加入对应浓度的COCP溶液，继续孵育24 h，完成细胞干预处理。

1.3　指标测定

1.3.1　疾病活动指数评分　在DSS造模期间，对所有小鼠的精神状态、饮食、体重、粪便质地及粪便带血情况进行了每日观察和记录（M0～Aft M7）。根据体重下降程度、大便状态及粪便隐血情况各项得分，计算小鼠DAI评分[21]，见表1。

表1　疾病活动指数评分/分

评分	体重下降（%）	大便状态	粪便隐血/肉眼血便
0	0	正常	（−）
1	<5	大便松散	（+）
2	5～10	大便松散	（++）
3	10～15	稀便	（+++）
4	>15	稀便	肉眼血便

1.3.2　HE染色　小鼠结直肠在4%多聚甲醛溶液中固定至少24 h后，经梯度乙醇脱水、二甲苯透明后，包埋于石蜡中。随后，结直肠石蜡切片被切成薄片，用二甲苯脱蜡，再用梯度浓度的乙醇（100%～75%）进行复水，并用苏木精和伊红进行染色，最后在光学显微镜下进行观察。组织病理学评分根据炎症、溃疡、黏膜增生和病变范围进行计算[22]，见表2。

1.3.3　实时荧光定量PCR（RT-qPCR）　酚-氯仿法提总RNA，NanoDrop检质控；500 ng RNA经gDNA Eraser去基因组后逆转录，cDNA 5倍稀释；取1 μL作模板，SYBR Green 10 μL体系qPCR（95 ℃ 5 min变性后，在95 ℃条件下退火30 s，共进行40个循环；随后于60 ℃条件下延伸1 min，同样进行40个循环），最后熔解曲线验特异，以*Actb*作为内参，计算目标基因的相对表达量。引物序列见表3。

1.3.4　蛋白免疫印迹（Western blot）　采用双缩脲法测定蛋白浓度。取10 μL蛋白样品进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（Sodium

表2 结直肠HE染色炎症评分标准/分

评分	炎症	溃疡	黏膜增生	病变范围
0	正常	正常	正常	无
1	仅限固有层	1～2处溃疡,少于20个隐窝	厚度增加2～3倍	0～30%
2	涉及黏膜下层	1～4处溃疡,或20～40个隐窝	厚度增加2～3倍/上皮染色异常/杯状细胞减少/腺体分支异常	31%～70%
3	全层	多于4处溃疡,或40个隐窝	厚度增加4倍/上皮染色异常/杯状细胞/核分裂/腺体分支异常	超过71%

表3 引物序列

基因(鼠)	正向序列(5′→3′)	反向序列(5′→3′)
Actb	GTGACGTTGACATCCGTAAAGA	GCCGGACTCATCGTACTCC
Il6	ATGGATGCTACCAAACTGGAT	TGAAGGACTCTGGCTTTGTCT
Tnf	TGCCTCAGCCTCTTCTCATT	GCTTGGTGGTTTGCTACGAC
Ccl2	TGAGCTGCGCTGTCAGTGCCT	AGAAGCCAGCGTTCACCAGA
Muc2	GCTGACGAGTGGTTGGTGAATG	GATGAGGTGGCAGACAGGAGAC
Occludin	TTGAAAGTCCACCTCCTTACAGA	CCGGATAAAAAGAGTACGCTGG
Tjp1	GCCGCTAAGAGAGCACAGCAA	TCCCCACTCTGAAAATGAGGA
E-cadherin	CAGGTCTCCTCATGGCTTTGC	CTTCCGAAAAGAAGGCTGTCC

dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE),以湿转法将蛋白转至聚偏二氟乙烯(Polyvinylidene fluoride,PVDF)膜。转膜完成后,以5%脱脂奶粉于室温封闭1 h。依次加入相应一抗于4 ℃孵育过夜及辣根过氧化物酶标记的二抗于室温孵育1 h,每次孵育后均以TBST洗涤3次,每次10 min,以去除未结合抗体。最后采用增强化学发光法(Enhanced chemiluminescence,ECL)显色,以Image Lab和Image J软件对条带进行灰度值分析,计算目的蛋白与内参蛋白的相对表达量。抗体信息见表4。

表4 抗体信息

抗体名称	公司	货号	稀释比例
E-cadherin	Cell Signaling Technology	3195S	1∶1000
Occludin	Cell Signaling Technology	91131S	1∶1000
Muc2	Abcam	272692	1∶1000
ZO-1	Proteintech	21773-1-AP	1∶1000
p-NF-κB-p65	Cell Signaling Technology	3033S	1∶1000
NF-κB-p65	Cell Signaling Technology	8242T	1∶1000
β-actin	Proteintech	66009-1	1∶5000
HRP-Conjugated AffiniPure Goat Anti-rabbit IgG(H+L)	Boster	BA1054	1∶5000
HRP-Conjugated AffiniPure Goat Anti-mouse IgG(H+L)	Boster	BA1050	1∶5000

1.3.5 屏障功能检测 各组小鼠结肠组织的石蜡切片经AB-PAS染色,Image J计数20个隐窝内蓝色杯状细胞,计算每个隐窝内的杯状细胞数。同时通过RT-qPCR和Western-blot检测小鼠结肠组织屏障相关分子(E-cadherin、Occludin、Muc2和ZO-1)的表达水平。

1.3.6 CCK8实验 将细胞接种于96孔板中,待细胞贴壁后,加入不同浓度(0.98、1.95、3.9、7.8、15.6、31.2、62.5、125 μg/mL)的COCP干预24 h。弃去上清,每孔加入含10% CCK8溶液的基础培养基,于37 ℃、避光条件下孵育2 h,轻轻混匀后,采用酶标仪检测520 nm波长处的吸光度值,计算细胞活力。细胞活力(%)=[A(给药组)-A(空白组)]/[A(对照组)-A(空白组)]×100%。

1.3.7 16S rRNA实验 采用试剂盒法提取粪便样本DNA,经细胞裂解、磁珠结合、蛋白去除及漂洗

后，用TB缓冲液洗脱。DNA浓度检测合格后，PCR扩增16S rRNA基因V4区，产物经琼脂糖凝胶电泳验证，利用Illumina NovaSeq PE250平台进行高通量测序。原始数据使用QIIME2流程处理，通过DADA2进行序列降噪并生成ASVs，基于Silva数据库进行物种注释。采用PCoA分析样本间微生物群落结构差异，并通过LEfSe分析鉴定组间差异优势物种。

1.3.8　高通量全转录组测序（RNA-seq）分析　结肠组织经液氮速冻后送至诺禾公司进行转录组测序。RNA样本使用Agilent 2100 Bioanalyzer检测，确保完整性。通过质量控制后，基于文库浓度及数据量需求，采用Illumina NovaSeq 6000平台进行RNA-seq。原始数据经CASAVA软件转化为reads，后续分析均基于高质量clean data。利用EdgeR分析DSS模型组与COCP给药组的差异表达基因，筛选标准为 FDR<0.05 且 $|\log_2 FC| > 2.0$。采用R语言ClusterProfiler包进行GO功能富集分析，显著性阈值设为p.adj<0.05。

1.4　统计学处理

数据使用GraphPad Prism 10.0进行分析。计量资料以均数±标准差表示，多组间差异采用单因素方差分析，2组间差异采用非配对t检验。检验水准α=0.05。

2　结果

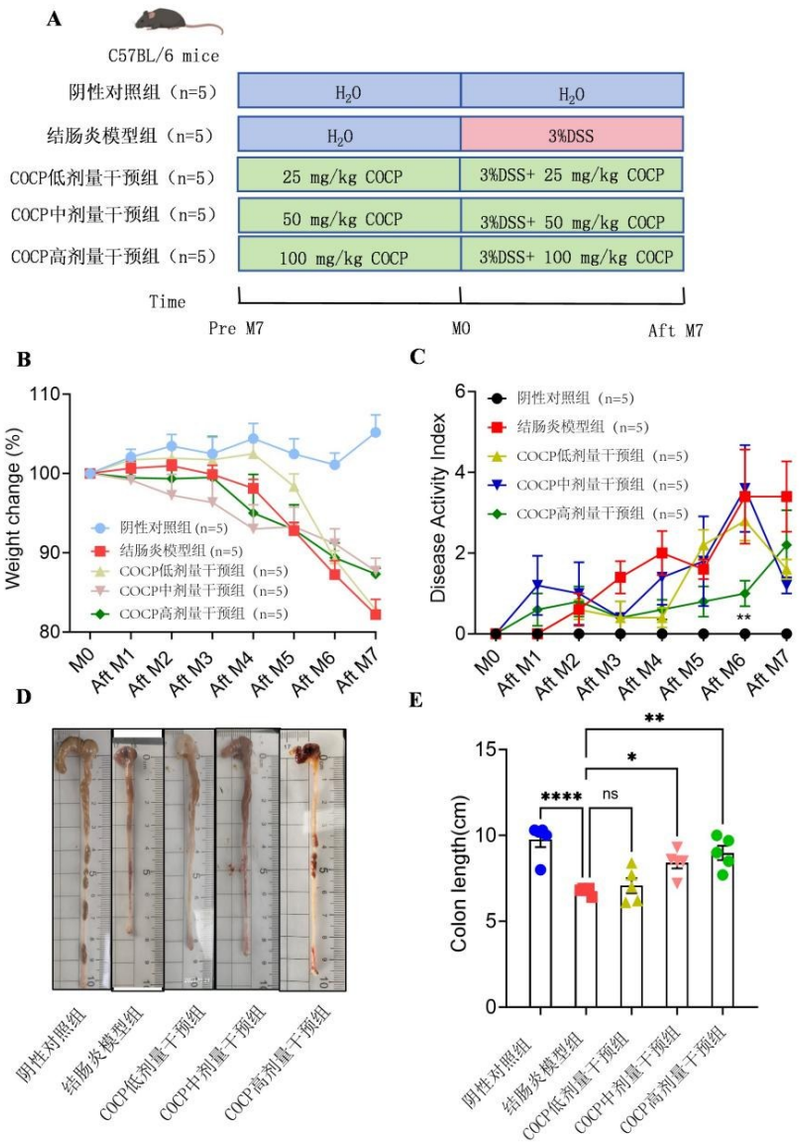
2.1　COCP改善DSS引起小鼠结肠缩短的症状

为探究COCP在结肠炎小鼠中的作用，我们通过DSS溶液诱导建立小鼠结肠炎模型（图1A）。结果表明，与阴性对照组相比，结肠炎模型组的体重显著下降、DAI评分明显升高、结肠长度显著缩短，提示小鼠结肠炎模型建立成功（图1B～1E）。与结肠炎模型组相比，COCP高剂量干预组小鼠体重下降幅度显著减小（图1B）。同时，该组小鼠在Aft M6时DAI评分亦显著降低（图1C）。在Aft M7处死小鼠后，与结肠炎模型组相比，COCP高剂量干预组小鼠的结肠长度显著增加（图1D~1E）。

2.2　COCP减轻DSS诱导的结肠炎小鼠结肠组织炎性细胞浸润　炎症性肠病的发生发展过程中，结肠组织的结构会出现损伤[23]。为准确评估各组小鼠结肠组织的损伤程度，本研究采用HE染色法，重点观察结肠组织内的炎性细胞浸润情况及隐窝结构完整性。结果显示，DSS诱导的结肠炎模型小鼠结肠组织中炎性细胞浸润明显，且结肠隐窝结构出现显著改变，部分区域隐窝结构甚至完全消失。而经COCP干预处理后，上述病理改变显著改善（图2A～2E）。进一步通过病理评分分析HE染色结果发现，与阴性对照组相比，结肠炎模型组小鼠病理评分显著升高；与结肠炎模型组相比，COCP低剂量、中剂量和高剂量干预组小鼠结肠组织的病理评分均有所降低（图2F）。综上所述，COCP在体内具有显著的抗炎作用，且COCP高剂量干预效果最佳。因此，在后续实验中，我们选用100 mg/kg作为COCP的实验浓度。

2.3　COCP减少结肠炎小鼠结肠组织炎症细胞因子分泌　为明确COCP对炎症细胞因子的调节作用，采用RT-qPCR检测小鼠结肠组织中*Il6*、*Tnf*和*Ccl2*炎症细胞因子的基因表达水平，结果显示，与阴性对照组相比，结肠炎模型组小鼠*Il6*、*Tnf*和*Ccl2* mRNA表达水平均显著升高。与结肠炎模型组相比，COCP高剂量干预组小鼠可显著下调*Il6*、*Tnf*和*Ccl2* mRNA表达水平（图3A～3C）。进一步采用Western-blot检测经典炎症信号通路（NF-κB信号通路）关键蛋白p65和p-p65的表达水平。结果显示，与阴性对照组相比，结肠炎模型组小鼠p-p65/p65比值显著升高；与结肠炎模型组相比，COCP高剂量干预组小鼠结肠组织中p-p65/p65比值显著降低（图3D～3E）。上述结果提示，COCP可通过下调炎症细胞因子表达及抑制NF-κB信号通路活化，发挥抗炎作用，进而缓解结肠炎小鼠的炎症反应。

2.4　COCP降低LPS诱导的BMDM细胞炎症反应　为进一步探讨COCP在体外的作用机制，本研究选择巨噬细胞作为研究对象。巨噬细胞在维持免疫稳态中发挥关键作用，是炎症反应的核心效应细胞，亦是炎症细胞因子的主要产生来源[24]。首先采用CCK8法检测COCP对巨噬细胞活力的影响，以确定后续实验的适宜药物浓度。结果显示，COCP在3.9 μg/mL及以上浓度时对细胞活力产生显著影响，故选取3.9 μg/mL、7.8 μg/mL和15.6 μg/mL三个浓度用于后续细胞实验（图4A）。采用LPS刺激BMDM建立体外炎症模型，结果显示，与阴性对照组相比，炎症模型组*Il6*、*Tnf*和*Ccl2*基因表达水平均显著升高，提示炎症模型构建成功。进一步分析表明，与炎症模型组相比，COCP各浓度干预组*Tnf*和*Ccl2* mRNA表达水平均显著下调（图4B~4D）。上述结果提示，COCP可显著降低LPS诱导的



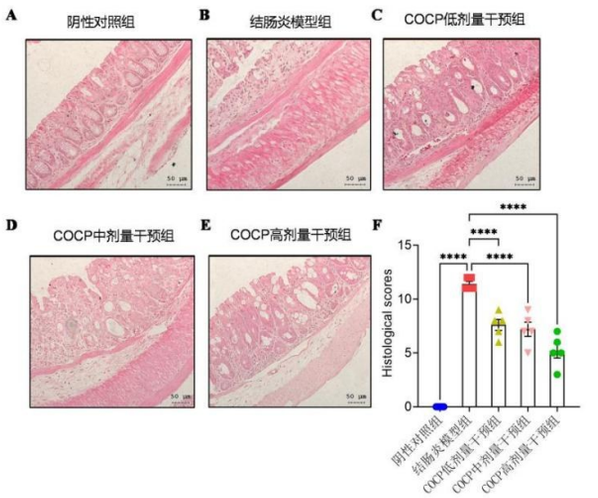
A:结肠炎模型造模示意图;B:各组小鼠造模期间M0至Aft M7的体重变化;C:各组小鼠DAI评分;D:各组小鼠的结肠长度代表图;E:各组小鼠的结肠长度统计图。*P<0.05,**P<0.01,****P<0.000 1;ns:差异无统计学意义。

图1 COCP改善DSS引起小鼠结肠缩短的症状

BMDM细胞的炎症水平,在体外发挥抗炎作用。

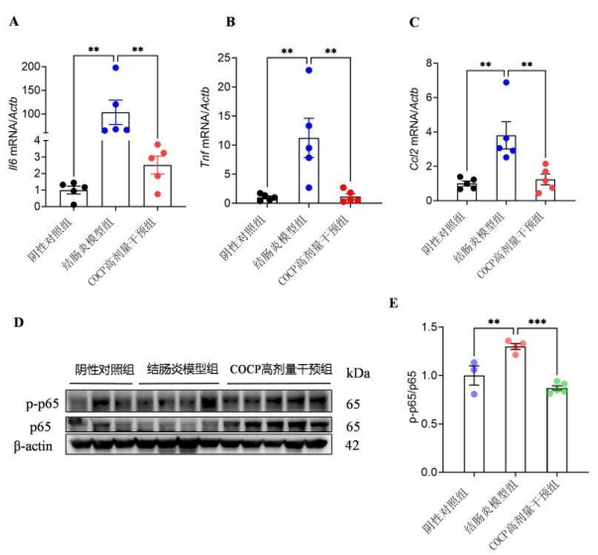
2.5 COCP增加结肠炎小鼠结肠组织杯状细胞数量 杯状细胞数量及黏液分泌情况是反映肠道屏障功能的重要指标[25]。采用AB-PAS染色观察各组小鼠结肠组织杯状细胞数量及黏液分泌情况,结果显示,与阴性对照组相比,结肠炎模型组小鼠杯状细胞数量减少,黏液分泌显著降低;与结肠炎模型组相比,COCP高剂量干预组小鼠杯状细胞数量增多,黏液分泌显著增加(图5A~5B)。上述结果提示,COCP可通过保护杯状细胞、促进黏液分泌,增强肠道屏障功能。

2.6 COCP增强结肠炎小鼠结肠组织紧密连接分子表达 为进一步评估COCP对肠道屏障功能的影响,采用RT-qPCR和Western blot检测结肠组织中紧密连接分子的表达水平。RT-qPCR结果显示,与阴性对照组相比,结肠炎模型组小鼠结肠组织中*E-cadherin*、*Occludin*和*Muc2* mRNA表达水平均显著降低,*Tjp1* mRNA表达水平无明显变化;与结肠炎模型组相比,COCP高剂量干预组*E-cadherin*和*Occludin* mRNA表达水平显著升高,*Muc2*和*Tjp1* mRNA表达水平无明显变化(图6A~6D)。Western blot结果显示,与阴性对照组相比,结肠炎模型组小



A–E：各组小鼠结肠的HE染色代表图；F：各组小鼠结肠的组织学评分统计图。****P<0.000 1。

图2　COCP减轻DSS诱导的结肠炎小鼠结肠组织炎性细胞浸润

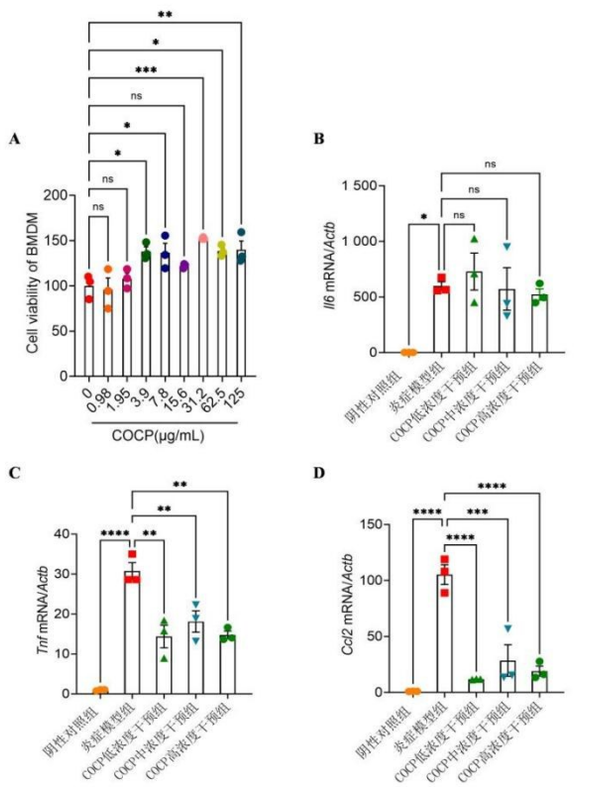


A–C：各组小鼠结肠中*Il6*、*Tnf*和*Ccl2* mRNA表达水平；D–E：各组小鼠结肠中p65和p-p65蛋白水平。**P<0.01，***P<0.001。

图3　COCP减少结肠炎小鼠结肠组织炎症细胞因子分泌

鼠结肠组织中E-cadherin和Occludin蛋白表达水平均显著降低；与结肠炎模型组相比，COCP高剂量干预组E-cadherin和Occludin蛋白表达水平显著升高（图6E～6I）。上述结果提示，COCP可通过上调E-cadherin和Occludin的表达，增强肠道上皮屏障功能，进而减轻肠道炎症反应。

2.7　COCP调节结肠炎小鼠的肠道菌群生态　肠道微生物群在维持肠道稳态和调节免疫功能中发挥重要作用[26]。采用16S rRNA基因测序分析各组

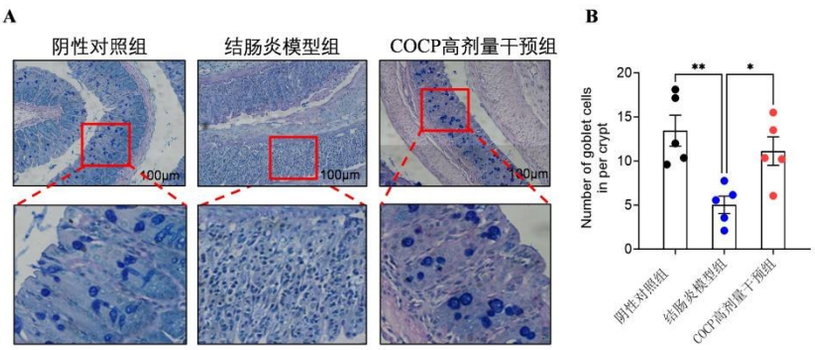


A：BMDM予以COCP预处理后，采用CCK8法检测细胞活性；B–D：各组*Il6*、*Tnf*和*Ccl2* mRNA表达水平。*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001，****P<0.000 1；ns：差异无统计学意义。

图4　COCP降低LPS诱导的BMDM细胞炎症反应

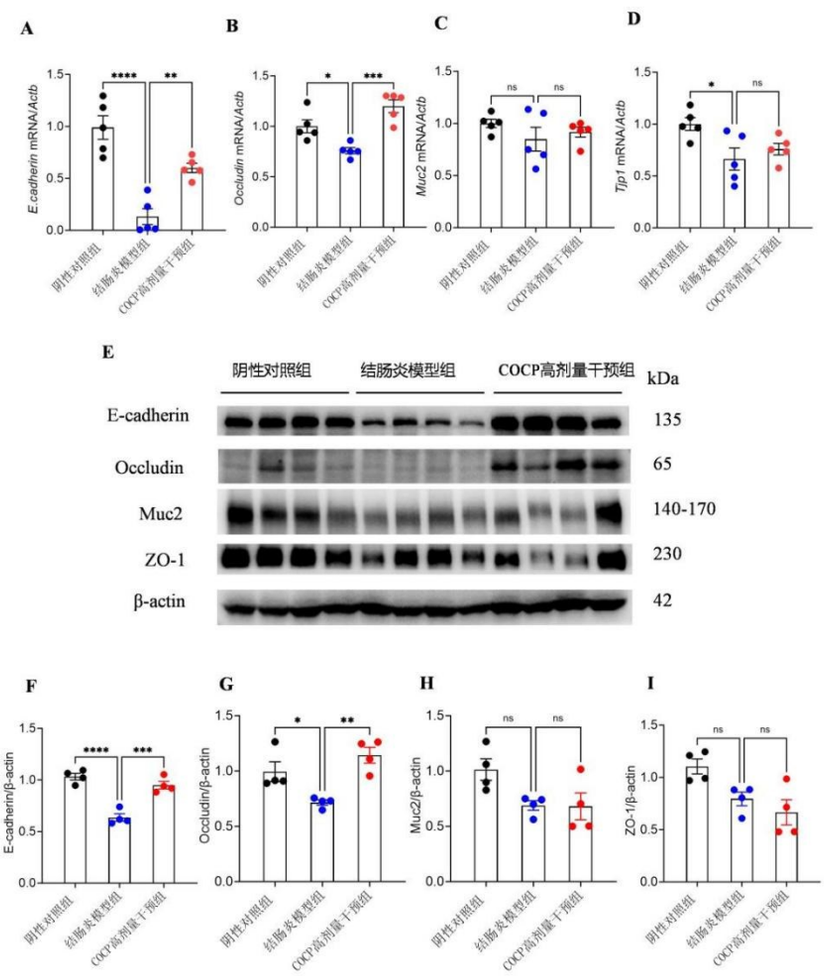
小鼠肠道菌群结构，主坐标分析（PCoA）结果显示，Aft M7，与阴性对照组相比，结肠炎模型组菌群组成明显分离，提示DSS诱导后肠道菌群结构发生改变；COCP高剂量干预组菌群总体特征趋向于阴性对照组（图7A）。进一步采用线性判别分析（LEfSe）筛选组间差异菌群，结果显示，与阴性对照组相比，结肠炎模型组优势菌群为Marinifilaceae、Enterobacteriaceae和Enterobacterales；与结肠炎模型组相比，COCP高剂量干预组优势菌群为Tannerellaceae、Akker-mansiaceae、Verrucomicrobiales和Verrucomicrobiae（图7B）。上述结果提示，COCP具有调节肠道菌群结构的作用。

2.8　COCP上调结肠炎小鼠结肠组织中的DNA修复相关基因表达水平　为探究COCP在结肠炎中的作用机制，对小鼠结肠组织进行转录组测序分析。火山图显示，与结肠炎模型组相比，COCP高剂量干预组显著上调的基因包括*Gm42031*、*Rps3a2*、*Grm4*、*Tpm3-rs7*和*2210407C18Rik*，显著下调的基因包括*Saa1*、*Gm21887*、*Ighv1-76*、*Gm47283*和*Cyp2d26*



A:各组小鼠结肠组织的AB-PAS染色代表图;B:各组小鼠结肠组织隐窝中杯状细胞的数目。*P<0.05,**P<0.01。

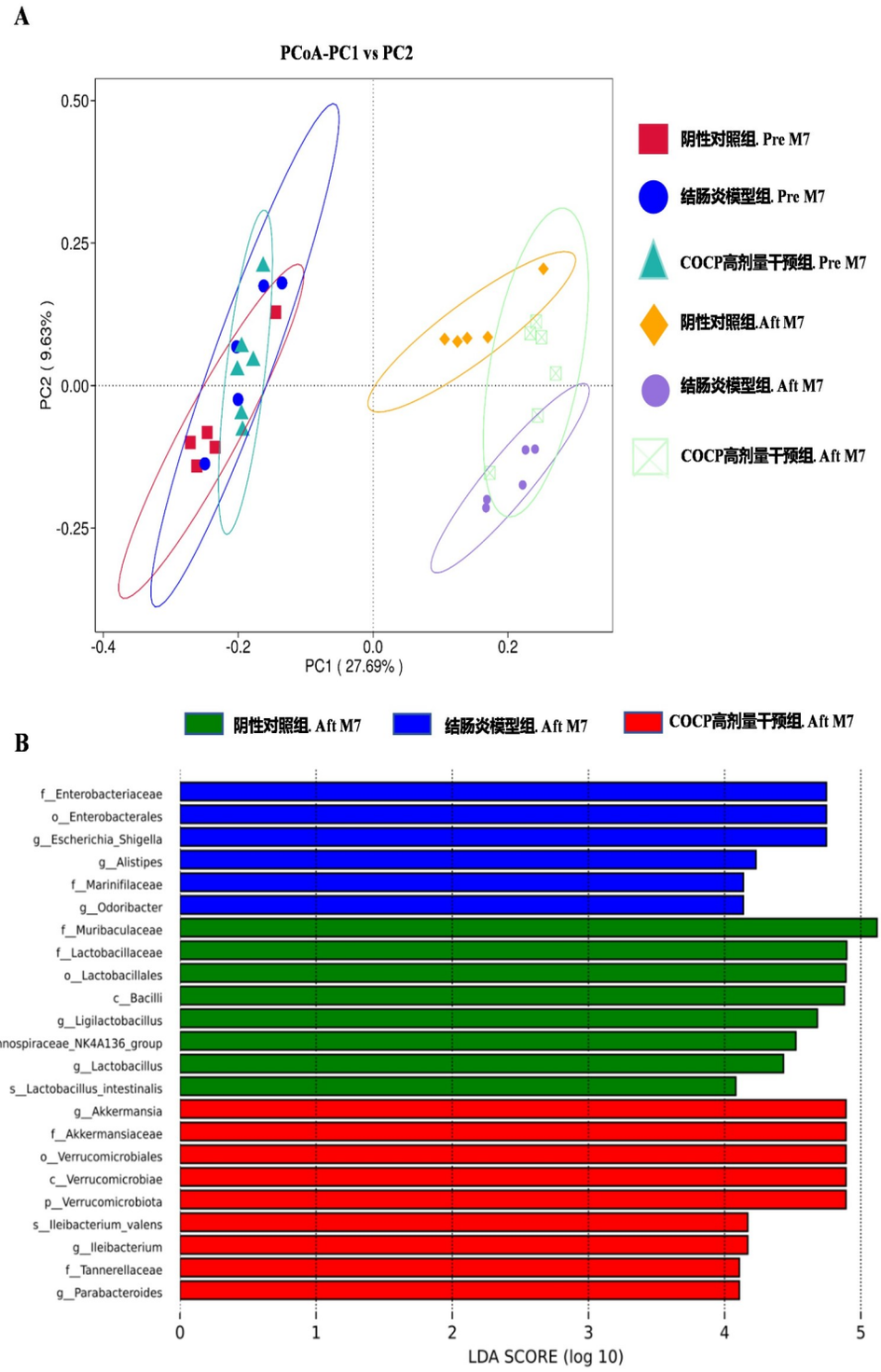
图5 COCP增加结肠炎小鼠结肠组织杯状细胞数量



A-D:各组小鼠结肠组织中屏障相关基因*E-cadherin*、*Occludin*、*Muc2*和*Tjp1* mRNA表达水平;E-I:各组小鼠结肠中E-cadherin、Occludin、Muc2和ZO-1蛋白表达水平。*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001,****P<0.0001;ns:差异无统计学意义。

图6 COCP增强结肠炎小鼠结肠组织紧密连接分子表达

(图8A)。进一步对差异表达基因进行基因本体论(GO)功能富集分析,结果显示,与结肠炎模型组相比,COCP高剂量干预组差异基因主要富集于DNA修复等生物学过程(图8B)。上述结果提示,COCP可能通过促进DNA修复,减轻炎症反应所致组织损伤,进而发挥抗结肠炎作用。

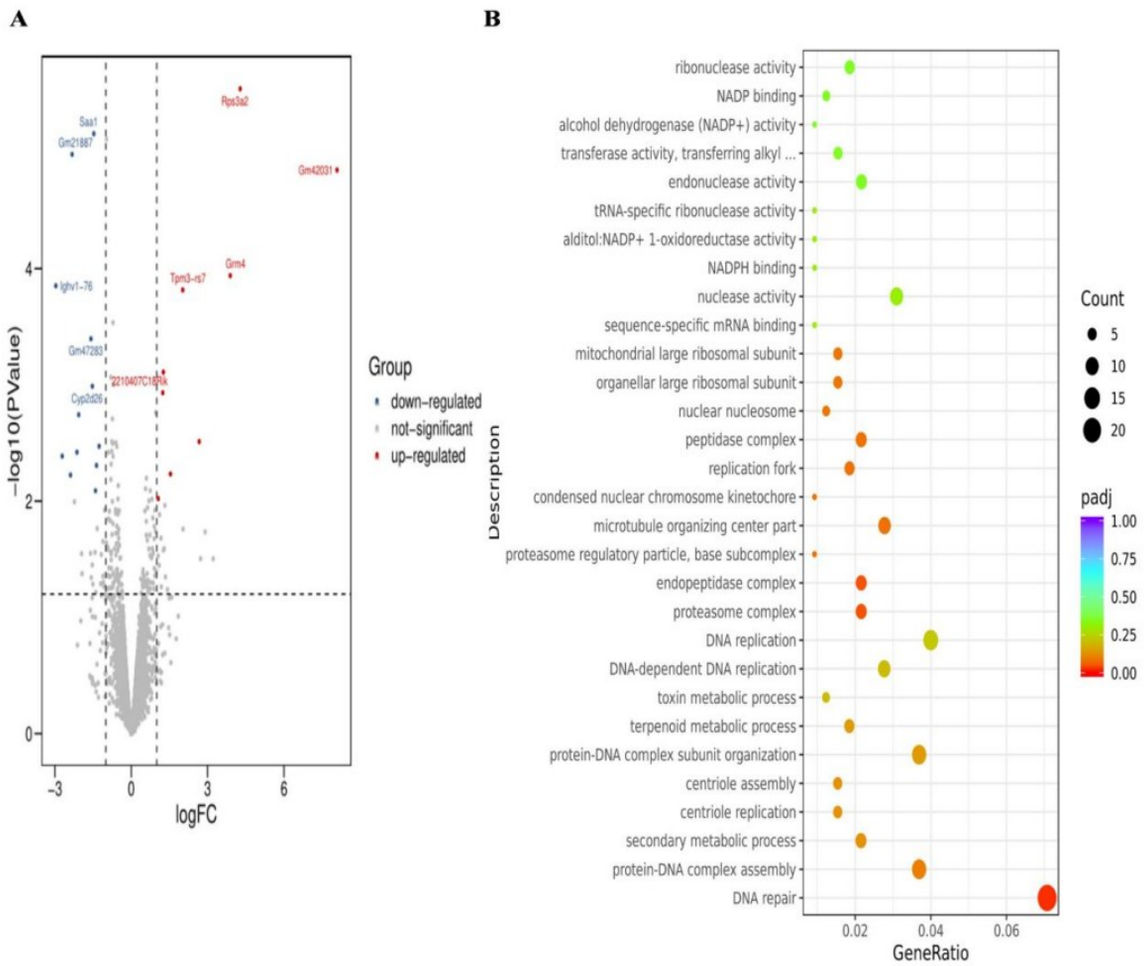


A：D-7和D7各组小鼠粪便测序的主坐标分析（PCoA）；B：LEfSe分析D7各组小鼠粪便的优势菌。

图7　COCP调节结肠炎小鼠的肠道菌群生态

3　讨论

炎症性肠病（IBD）发病率逐年上升且呈年轻化趋势，预后较差。目前其病因及发病机制尚未完全阐明，传统药物如5-氨基水杨酸盐、糖皮质激素及免疫抑制剂等存在较多不良反应[27]。因此，寻找疗效确切且安全性高的治疗方法具有重要意义。多糖因疗效确切、不良反应小、来源广泛及价格低廉等优势，逐渐成为IBD治疗研究的热点[28-29]。茶粕为油茶籽榨油后的副产物。Wei M等[17]从中分离出



A：火山图；B：GO功能分析图。

图8 COCP上调结肠炎小鼠结肠组织中的DNA修复相关基因表达水平

具有抗炎及抗氧化活性的茶粕多糖（COCP），但其在肠道中的调控作用及机制尚不明确。

本研究采用造模前预防性给药、造模期间持续给药的复合干预方案，同步考察COCP预防发病与改善结肠炎模型病理损伤的双重药效。结果显示，与结肠炎模型组相比，COCP高剂量干预组小鼠体重下降减缓，结肠长度增加，炎性细胞浸润减少，隐窝结构趋于完整。结肠炎模型组小鼠结肠组织炎症细胞因子（*Il6*、*Tnf*和*Ccl2*）表达水平显著高于阴性对照组，而COCP干预后其表达显著降低，且可降低p-p65/p65比值，提示其可能通过抑制NF-κB信号通路活化发挥抗炎作用。

肠道屏障的完整性依赖于肠上皮细胞、黏液层及紧密连接蛋白的协同作用[30-31]。本研究发现，COCP可改善DSS诱导的杯状细胞数量减少，上调紧密连接蛋白（E-cadherin、Occludin）的基因及蛋白表达，表明其可能通过增强肠道屏障功能缓解结肠炎。

肠道菌群对于维持肠道内环境稳态及调控宿主免疫应答具有重要作用[26]。本研究通过16S rRNA测序发现，与结肠炎模型组相比，COCP干预后菌群整体结构趋向阴性对照组。结肠炎模型组优势菌群为Enterobacteriaceae科及Enterobacterales目，其过度增殖与IBD密切相关[32]；COCP干预后优势菌群转变为Tannerellaceae科、Akkermansiaceae科及Verrucomicrobiales目。其中，Akkermansiaceae科代表菌种嗜黏蛋白阿克曼菌（Akkermansia muciniphila）可通过调节免疫反应减轻结肠炎症[33]；Verrucomicrobiales目成员可产生短链脂肪酸，对肠道健康及免疫调节具有重要作用[34-35]。

转录组测序结果显示，COCP可上调*Gm42031*、*Rps3a2*、*Grm4*等基因表达。GO功能富集分析进一步显示，COCP可上调DNA修复相关基因表达。DNA损伤与炎症反应存在双向调控关系，DNA修复

机制异常可加重IBD炎症反应并破坏肠道屏障功能[36-38]，同时可能影响肠道菌群的定植及代谢[39]。

综上所述，COCP可能通过抑制炎症反应、增强肠道屏障功能、调节肠道菌群结构及促进DNA修复等多途径发挥抗结肠炎作用，兼具预防发病与改善病理损伤的双重效应。本研究存在以下局限性：(1)未设置美沙拉嗪等阳性药物对照；(2)COCP发挥保护作用的具体分子机制(如关键靶点及信号通路)尚待深入阐明，未来研究将聚焦于COCP的作用通路，为其在IBD治疗中的应用提供更为充分的理论依据。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献：

[1] Chauhan G, Rieder F. The pathogenesis of inflammatory bowel diseases[J]. Surg Clin N Am, 2025, 105(2): 201-215.

[2] Calvez V, Puca P, Di Vincenzo F, et al. Novel insights into the pathogenesis of inflammatory bowel diseases[J]. Biomedicines, 2025, 13(2): 305.

[3] North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, Nutrition, et al. Differentiating ulcerative colitis from crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the crohn's and colitis foundation of america[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007, 44(5): 653-674.

[4] Mokhtar N M, Nawawi K N M, Verasingam J, et al. A four-decade analysis of the incidence trends, sociodemographic and clinical characteristics of inflammatory bowel disease patients at single tertiary centre, Kuala Lumpur, Malaysia [J]. BMC Public Health, 2019, 19 (Suppl 4): 550.

[5] Chen X, Xiang X, Xia W, et al. Evolving trends and burden of inflammatory bowel disease in Asia, 1990-2019: a comprehensive analysis based on the global burden of disease study[J]. J Epidemiol Glob Health, 2023, 13(4): 725-739.

[6] Kamm M A. Rapid changes in epidemiology of inflammatory bowel disease [J]. Lancet, 2017, 390 (10114): 2741-2742.

[7] Yu Q, Zhu C, Feng S, et al. Economic burden and health care access for patients with inflammatory bowel diseases in China: web-based survey study[J]. J Med Internet Res, 2021, 23(1): e20629.

[8] GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(1): 17-30.

[9] Abraham C, Cho J H. Inflammatory bowel disease[J]. N Engl J Med, 2009, 361(21): 2066-2078.

[10] Kotla N G, Rochev Y. IBD disease-modifying therapies: insights from emerging therapeutics [J]. Trends Mol Med, 2023, 29(3): 241-253.

[11] Vieira E F, Pinho O, Ferreira I M P L V O, et al. Chayote (*Sechium* edule): a review of nutritional composition, bioactivities and potential applications [J]. Food Chem, 2019, 275: 557-568.

[12] Zhu G, Liu H, Xie Y, et al. Postharvest processing and storage methods for *Camellia oleifera* seeds [J]. Food Rev Int, 2020, 36(4): 319-339.

[13] He Q, Guo K, Wang L, et al. Tannins amount determines whether tannase-containing bacteria are probiotic or pathogenic in IBD [J]. Life Sci Alliance, 2023, 6(5): e202201702.

[14] Luo S Y, Le Z, Lv X H, et al. Study on effect of total flavonoids of Oldenlendia difflusa on ulcerative colitis and its immunological mechanism[J]. Zhongguo zhongyao zazhi, 2014, 39(5): 896-900.

[15] 皮柔，何良梅，陈亚运，等. 茶油和油茶皂苷对肠道菌群的影响[J]. 赣南医学院学报，2017, 37(6): 839-843.

[16] Zhu W F, Wang C L, Ye F, et al. Chemical constituents of the seed cake of *Camellia oleifera* and their antioxidant and antimelanogenic activities [J]. Chem Biodivers, 2018, 15(7): e1800137.

[17] Wei M, Hu Y, Zou W, et al. Physicochemical property and antioxidant activity of polysaccharide from the seed cakes of *Camellia oleifera* Abel [J]. Food Sci Nutr, 2022, 10(5): 1667-1682.

[18] Jin R, Guo Y, Xu B, et al. Physicochemical properties of polysaccharides separated from *Camellia oleifera* Abel seed cake and its hypoglycemic activity on streptozotocin-induced diabetic mice [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 125: 1075-1083.

[19] Li J, Niu D, Zhang Y, et al. Physicochemical properties, antioxidant and antiproliferative activities of polysaccharides from *Morinda citrifolia* L. (Noni) based on different extraction methods [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 150: 114-121.

[20] Rogers L M, Firestone K, Chinni R, et al. Folate receptor beta drives NLRP3 inflammasome activation and pyrop-

tosis in macrophages independent of folate binding[J]. J Immunol,2026,215(4):vkag051.

[21] Cooper H S, Murthy S N, Shah R S, et al. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis[J]. Lab Invest,1993,69(2):238-249.

[22] Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis[J]. Gut,2000,47(3):404-409.

[23] Schiavone S C, Biancone L, Fiorillo M, et al. Colitis-associated dysplasia in inflammatory bowel disease: features and endoscopic management[J]. Cancers,2025,17(5):784.

[24] Djuric N, Lafeber G C M, Vleggeert-Lankamp C L A. The contradictory effect of macrophage-related cytokine expression in lumbar disc herniations: a systematic review[J]. Eur Spine J,2020,29(7):1649-1659.

[25] Turner J R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9 (11): 799-809.

[26] Deng Z H, Li X, Liu L, et al. Role of gut microbiota and Helicobacter pylori in inflammatory bowel disease through immune-mediated synergistic actions[J]. World J Gastroenterol,2024,30(47):5097-5103.

[27] Lee D, Albenberg L, Compher C, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases [J]. Gastroenterology, 2015, 148 (6): 1087-1106.

[28] Lv J, Zhang Y, Tian Z, et al. *Astragalus* polysaccharides protect against dextran sulfate sodium-induced colitis by inhibiting NF-κB activation [J]. Int J Biol Macromol, 2017,98:723-729.

[29] Wu M, Wang Q, Li X, et al. Gut microbiota-derived 5-hydroxyindoleacetic acid from pumpkin polysaccharides supplementation alleviates colitis via MAPKs-PPARγ/NF-κB inhibition[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 264 (Pt 1):130385.

[30] Meng E X, Verne G N, Zhou Q. Macrophages and gut barrier function: guardians of gastrointestinal health in post-inflammatory and post-infection responses[J]. Int J Mol Sci, 2024,25(17):9422.

[31] Capaldo C T, Powell D N, Kalman D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier[J]. J Mol Med, 2017,95(9):927-934.

[32] Yin Q, da Silva A C, Zorrilla F, et al. Ecological dynamics of Enterobacteriaceae in the human gut microbiome across global populations[J]. Nat Microbiol, 2025, 10 (2):541-553.

[33] Zhang L, Wang J, Xu Y, et al. *Akkermansia muciniphila* relieves inflammatory response in DSS-induced ulcerative colitis in mice through regulating macrophage polarization *via* SCFAs-SLC52A2/FFAR2 pathway [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025,398(7):8695-8711.

[34] Sun L, Jiang J, Zeng Y, et al. Polysaccharide NAP-3 synergistically enhances the efficiency of metformin in type 2 diabetes *via* bile acid/GLP-1 axis through gut microbiota remodeling[J]. J Agric Food Chem, 2024,72 (38):21077-21088.

[35] Schlesner H, Jenkins C, Staley J T. The Phylum verrucomicrobia: a phylogenetically heterogeneous bacterial group[M]//The Prokaryotes. New York, NY: Springer, 2006:881-896.

[36] Pezone A, Olivieri F, Napoli M V, et al. Inflammation and DNA damage: cause, effect or both[J]. Nat Rev Rheumatol, 2023,19(4):200-211.

[37] Akanyibah F A, Zhu Y, Wan A, et al. Effects of DNA methylation and its application in inflammatory bowel disease (Review)[J]. Int J Mol Med, 2024,53(6):55.

[38] Chen J, Potlapalli R, Quan H, et al. Exploring DNA damage and repair mechanisms: a review with computational insights[J]. BioTech (Basel), 2024,13(1):3.

[39] Guedj A, Volman Y, Geiger-Maor A, et al. Gut microbiota shape 'inflamm-ageing' cytokines and account for age-dependent decline in DNA damage repair[J]. Gut, 2020,69(6):1064-1075.

(收稿:2025-07-20)(修回:2025-11-21)
(责任编辑:肖载宇)