

海洋源活性物质对炎症性肠病 营养干预作用研究进展

Recent progress in marine natural products intervention in inflammatory bowel disease

李明爽¹杨锡洪^{1,2}车红霞^{1,2}解万翠^{1,2,3,4}LI Ming-shuang¹ YANG Xi-hong^{1,2} CHE Hong-xia^{1,2} XIE Wan-cui^{1,2,3,4}

(1. 青岛科技大学海洋科学与生物工程学院, 山东 青岛 266042; 2. 山东省生物化学工程重点实验室, 山东 青岛 266042; 3. 青岛智科检验检测有限公司, 山东 青岛 266002; 4. 尚好科技有限公司, 山东 青岛 266002)

(1. College of Marine Science and Biological Engineering, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao, Shandong 266042, China; 2. Key Laboratory for Biochemical Engineering of Shandong Province, Qingdao, Shandong 266042, China; 3. Qingdao Zhike Inspection and Testing Co., Ltd., Qingdao, Shandong 266002, China; 4. Shanghao Science and Technology Co., Ltd., Qingdao, Shandong 266002, China)

摘要:文章论述了海洋来源的活性物质在营养干预炎症性肠病的研究进展及其治疗机制,提出了现有试验模型下大分子活性物质的多重作用靶点,探究了脂肪酸、多糖、生物肽等物质作为炎症性肠病治疗辅助剂的可能性和潜在机制。

关键词:炎症性肠病; 海洋来源; 天然活性物质; 营养干预; 治疗机制

Abstract: In this article, the recent research progress and therapeutic mechanism of marine-derived active substance against inflammatory bowel disease are reviewed. The multiple action targets of macromolecular active substances under the existing experimental model are proposed. And the possibility and potential mechanism of fatty acids, polysaccharides, biological peptides and other substances as adjuvant therapy of inflammatory bowel disease are discussed, which will hopefully provide a theoretical basis for the high value utilization of seafood and the development of supplements for inflammatory bowel disease.

Keywords: inflammatory bowel disease; marine source; natural active substance; nutrition intervention; treatment mechanism

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是一种累及回肠、直肠、结肠的免疫性肠道疾病,按临床症状可分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)两种形式^[1]。目前,全球约有6 800万 IBD 患者,且发病率与患病率逐年增加^[2]。IBD 病理特征复杂,现有的临床药物和手术无法完全治愈,复发率高,甚至会伴随终生^[3]。长期服药产生的机会性感染和恶性肿瘤也是 IBD 用药的毒副作用之一^[4]。

食物来源的活性物质毒性较低,大量研究表明生物活性成分对 IBD 具有潜在的治愈作用^[5-6],由于其具有抗炎、抗氧化、免疫调节、益生元等功能特点,对于胃肠疾病可以起到有效的药剂辅助治疗作用^[7]。近年来,海洋源活性物质以其多样性和多功能性而广受关注,并逐渐成为高附加值医疗辅助食品和新药研制的重要研究原料,其抗炎效果和食源低毒性的特点使其成为 IBD 营养干预治疗的潜在手段^[8]。

多种海洋活性物质已在细胞和动物模型中表现出对 IBD 的治疗效果,但具体的分子功能中心和治疗机制尚未明确。文章拟阐述酯类、糖类、生物肽等几种典型的水产来源活性成分营养干预 IBD 的初步成效和机制探究,以期对膳食补充疗法提供更多依据。

1 IBD 致病机制

炎症性肠病的具体病因目前仍是未知的,但可以确定的是 IBD 的发生涉及到遗传易感、环境因素和体内系统之间的相互作用(见图 1)。抗原入侵触发了肠道菌群的异常免疫应答,引起黏膜屏障功能受损和肠道微生态

基金项目:国家重点研发计划项目(编号:2018YFD0901105);国家自然科学基金项目(编号:31671825)

作者简介:李明爽,女,青岛科技大学在读硕士研究生。

通信作者:杨锡洪(1963—),男,青岛科技大学教授,博士。

E-mail: yangxihong63@163.com

解万翠(1969—),女,青岛科技大学教授,博士。

E-mail: xiewancui@163.com

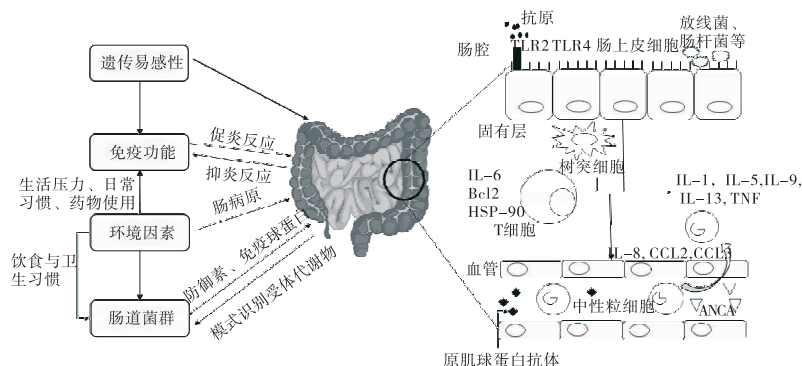
收稿日期:2020-03-16

失衡,从而导致慢性胃肠道炎症与临床相关症状^[9]。当有害抗原接触到肠上皮细胞时,免疫细胞通过模式识别受体来感知损伤,刺激中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞等抗原呈递细胞介导炎症因子的分泌;肠道菌群产生应激反应,促进通透性相关分子、血管生产相关因子的表达;同时影响细胞凋亡通路的表达,产生一系列肠道炎症

反应^[10]。

2 海洋来源活性物质对 IBD 的作用机理

海洋生物种类繁多,生态环境复杂多变,从海洋生物中提取的物质大多具有较强生物活性,在 IBD 应用中其相关分子机制如图 2 所示。



TLR, toll 样受体 IL, 白介素 TNF, 肿瘤坏死因子 BclB, 细胞淋巴瘤 CCL, CC 趋化因子配体 HSP, 热休克蛋白 ANCA, 抗中性粒细胞胞质抗体

图 1 IBD 致病机理图^[10]

Figure 1 Themechanism of inflammatory bowel disease

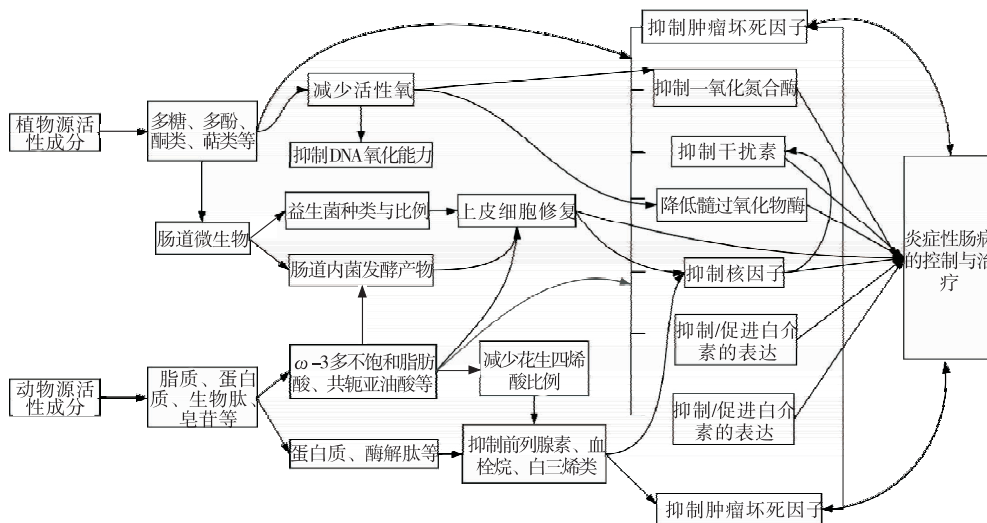


图 2 海洋源活性成分影响 IBD 可能的分子机制

Figure 2 Molecular mechanisms of the effect of marine natural products on IBD

2.1 多不饱和脂肪酸

海洋动物食品大多富含二十二碳六烯酸(DHA)和二十碳五烯酸(EPA),这两种 ω -3 多不饱和脂肪酸(ω -3-PUFA)普遍存在于鱼、虾、贝类等水产品中。在 IBD 临床治疗中,多项试验显示 EPA 和 DHA 对机体有益^[11]。

2.1.1 保持肠上皮细胞的完整性 肠上皮细胞作为肠道机械屏障的重要组成部分,在触发局部免疫反应、维持肠腔和免疫细胞的功能性方面有着重要作用,对 IBD 的改

善意义重大。脂肪酸是磷脂合成的分子原料,摄入后可促进膜磷脂的产生,进而维护肠道细胞机械屏障,确保其在炎症过程中可以充分发挥结构优势和功能作用^[12]。临床试验^[13]发现,脂肪酸可影响 UC 患者肠上皮细胞的紧密连接通透性,通过改变紧密连接膜微区的脂质环境来提高屏障作用。长链脂肪酸在肠道中的吸收和代谢反应对肠上皮细胞的功能也有一定保护作用。UC 患者回肠和结肠中的脂肪酸合酶表达降低,直肠黏液中磷脂酰胆

碱明显减少^[14],说明 UC 患者的脂肪酸合酶表达受损,其直接结果导致了肠细胞敏感性增加。

肠上皮细胞作为机体抵御肠道炎症的第一道防线,其结构和功能的完整性对治疗 IBD 具有积极意义。多不饱和脂肪酸可以借助其结构优势参与到细胞膜构建中,维持上皮细胞的结构完整,为机械屏障的功能完整性提供了结构基础^[15];同时,消化吸收代谢产生的中间产物也会对机体的免疫产生直接或间接的影响^[16],鉴于代谢过程和产物的复杂性仍需借助代谢组学等分析手段进一步探究其具体作用靶点和机理。

2.1.2 平衡促炎—抑炎因子的表达 免疫细胞分泌的炎症因子对 IBD 有直接作用^[17]。在病变的肠黏膜中发现树突状细胞和巨噬细胞负责呈递抗原,产生大量促炎症因子,IBD 患者体内常见促炎因子包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (INF- γ)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 β 、IL-8 等,抑炎因子主要包括 IL-4、IL-10、IL-13 等^[18]。两类细胞因子共同作用,协调 IBD 的发生,因而改善促炎/抗炎细胞因子的失调是 IBD 治疗的潜在策略。

多不饱和脂肪酸可以影响炎症因子的表达。Ibrahim 等^[19]发现长链 ω -3 PUFAs 可以抑制上皮和树突状细胞中的炎症反应,通过 DHA 干预 IL-1 β 炎症诱导的人肠道微血管内皮细胞模型,发现 DHA 可以抑制 IL-6 和 IL-8 等促炎因子的表达,从而实现对炎症反应的抑制作用。类似的,在脂多糖(LPS)刺激的单核 THP-1 细胞炎症模型中,DHA 同样抑制了 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的释放^[20];在 LPS 和前列腺素 E2(PGE2)共同刺激人巨噬细胞和肝细胞的体外炎症模型中发现,经 EPA 处理后,细胞内 TNF- α 和 IL-6 的水平明显下降,同时显著增加了 IL-10 抑炎因子的表达^[21],说明体外模型下 ω -3 PUFAs 不仅对细胞具有直接的消炎作用,还可以通过活化的巨噬细胞间接减轻细胞的炎症。在动物模型中发现,饮食摄入橄榄油和鱼油(富含 EPA 和 DHA)的组合比单一橄榄油干预更有利于改善葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的 IBD 大鼠肠道炎症症状,肠内 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达明显降低^[22]。综上,多不饱和脂肪酸可以激发机体肠道免疫屏障,尤其是通过协调炎症因子的表达,减缓炎症反应的发生。而炎症因子作用于免疫反应的下游环节,其通路表达过程十分复杂,且各个免疫通路间的竞争/协同作用也对其表达产生重要影响,因而信号通路的探究对于研究多不饱和脂肪酸对 IBD 分子作用原理尤为关键,需进一步深入研究。

2.2 海藻多糖

海藻是一类海洋来源数量丰富的水生植物。通常,海藻的多糖含量比陆生植物的高,海藻多糖由多个单糖分子通过不同糖苷键连接,分子结构复杂,其低毒性、抗炎作用和免疫调节功效备受关注^[23]。其中,海藻多糖的

抗炎活性受其分子量、单糖组成、糖苷键类型和硫酸盐含量的影响,对 IBD 的作用机制较为复杂。

2.2.1 调节炎症细胞因子 IBD 患者体内除了有高表达的促炎因子外,黏附分子表达的增加也是该病重要的生理标志^[24],同时,促炎因子如 TNF- α 的高表达会影响血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1)、细胞间黏附内皮细胞中的分子 1 (ICAM-1) 的表达^[25]。海藻多糖可对 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等重要促炎因子的表达产生抑制作用,并进一步影响通路其他信号分子的表达。Sanjeeva 等^[26]从角藻分离出硫酸化富岩藻糖,并应用于 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞损伤模型中,发现 TNF- α 因子表达量减少,在体内斑马鱼胚胎模型中发现多糖对促炎因子起抑制效果,下调核因子- κ B (NF- κ B) 的表达,表现出炎症改善效果。Levy 等^[27]发现从红色微藻紫菜提取的多糖可以通过提高去磷酸化 I κ B 的表达水平,抑制 TNF- α 的产生,同时下调 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达,即多糖通过多途径调节炎症细胞因子显示出抗炎特性。

2.2.2 改善肠道菌群和代谢产物 膳食纤维作为一种潜在的益生元,对人体健康大有益处。海藻含有丰富的膳食纤维,约占湿重的 25%~70%^[28]。海藻多糖可以选择性增强益生菌的活性,改变肠道菌群组成结构,并刺激肠道菌群产生功能性代谢物,抑制肠道内的免疫反应;还可以通过对短链脂肪酸(SCFA)等营养物质的发酵而产生多种对宿主肠道有益的物质^[29]。IBD 病理研究^[30]表明,肠道菌种丰度下降与特殊菌种的改变有关,健康肠道中有大量益生菌如拟杆菌、乳杆菌、双歧杆菌等,患 IBD 后严重减少,同时放线菌和变形杆菌等致病菌随之增加。

海藻多糖利用肠道微生物不同的底物偏好性和竞争力促进有益微生物的生长来影响肠道菌群的组成。Charoensiddhi 等^[31]发现膳食补充褐藻 *Ecklonia* 提取的低分子多糖可以显著增加益生菌尤其是拟杆菌的数量。浒苔中提取的岩藻多糖在体外胃肠模拟模型孵育 48 h 后,可有效地增加乳酸杆菌和双歧杆菌的数量^[32]。Wang 等^[33]研究表明,水溶性多糖显著增加了厚壁菌、*Ruminococcaceae*、杆菌的丰度,同时显著抑制了变形菌、*Alcaligenaceae* 的生长。

此外,菌群改变引起的代谢物的变化也是影响肠道功能的关键因素,会导致乙酸、丙酸和丁酸等 SCFA 的减少,氧化应激和毒素分泌增加等一系列反应^[34]。红藻(龙须菜、紫菜等)^[35-36]、绿藻(扁浒苔、*Acrosiphonia* 等)^[37-38]、褐藻(海带、羊栖菜等)^[32, 37]多糖的代谢可以使肠内 SCFA 升高,降低结肠内的 pH 值,并抑制病原微生物黏附于肠细胞,改变结肠细胞的形态和功能,并通过刺激表皮生长因子受体(EGFR)来维持肠道的动态平衡,抑制促炎细胞因子表达,最后抑制 B 细胞中 NF- κ B 的活化^[39]。综上,海藻多糖对肠道微环境的影响不仅体现在

对菌群组成的改变,还可通过发酵代谢产物对肠道稳态产生一定的作用。目前关于肠道菌群在 IBD 中的作用机理尚未完全清楚,但是海藻多糖作为肠道菌群稳定剂在维持肠道稳态方面具有一定的潜力。

2.3 生物肽

生物肽是蛋白质分解产物,具有良好的细胞扩散效力和低毒性、低副作用等优点^[40]。研究表明,口服蛋白水解物可增强机体的免疫反应,细胞层面也发现生物活性肽可以通过调节局部 T 细胞和 B 细胞免疫反应对食物过敏产生抑制作用^[41],诱导氧化应激反应^[42],抑制凋亡通路蛋白的表达等机制来缓解炎症损伤^[43]。鱼蛋白是抗炎肽的重要来源,美国已批准将太平洋鲑鱼的蛋白水解酵母发酵产物作为针对肠道健康的“非处方”保健食品补充剂出售。

2.3.1 激活抗氧化防御 IBD 患者的肠壁会出现白细胞浸润的情况,导致活性氧增加从而加重肠道组织损伤^[44]。硝酸氧化合酶(NOS)、环氧合酶(COXs)、髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)等与活性氧相关的酶的变化也会导致活性氧过多而进一步加剧 IBD 的情况^[45-46]。海洋来源蛋白水解后释放的肽具有减弱 NO 和 PGE2 的产生、抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 COX-2 的蛋白质表达以及增加肠道紧密连接蛋白表达的效力。研究^[47]发现,鲑鱼蛋白经胃蛋白酶水解得到的活性肽 PAY 干预 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞炎症模型,抑制了 NO 和 PGE2 的产生,从而抑制活性氧 iNOS 和 COX-2 的蛋白质表达,减缓炎症的进程。海洋来源的生物肽是否在 IBD 中有效激活肠道内的抗氧化防御还需进一步研究。

2.3.2 抑制细胞凋亡 细胞凋亡在维持组织稳态和预防癌症发展中具有关键作用,在 IBD 患者中 caspase-3 的高表达会造成严重的细胞凋亡,进一步破坏肠组织。在吡喹酮诱导的 HT29 细胞中发现太平洋鲑鱼水解肽可通过抑制 caspase-3 活性来抑制细胞增殖并减少凋亡,在小鼠结肠损伤模型组中发现其可以减少绒毛损伤,抑制肠内 caspase-3 的表达^[48]。Machado 等^[49]在药物消炎痛诱导的 HT29 细胞模型中,蛋白肽可增加细胞增殖,同时抑制 IL-8 分泌和 ROS 生成,抑制肠 caspase-3 活性的增加。Holen 等^[50]利用 LPS 诱导的鲑鱼肝细胞和头肾细胞模型,在鱼蛋白酶水解物干预下过氧化氢酶表达增加,IL-1 β 转录增加,抑制了 caspase-3 转录。综上,海洋生物肽主要通过抑制 caspase-3 转录、表达以及抑制相关通路的表达来控制 IBD 的发展。然而,肠道屏障细胞凋亡是复杂生化反应,为研究其内在机制,除了对特殊靶点进行研究外,还需对其通路进行详细探究,为揭示细胞凋亡原理、找寻有效作用位点、提高海洋活性肽生物利用度提供更多依据。

3 结语

炎症性肠病正逐渐发展为全球性流行性疾病,带来的社会 and 个人的损失也越来越大。海洋作为丰富的生物资源库提供了活性丰富的天然成分。脂肪酸、多糖、生物肽等物质可通过营养干预的方式在一定程度上达到对 IBD 的治疗效果,其作用机理复杂且存在相互作用。此外,水产来源的活性物质含量低、提取成本高、结构复杂,在开发应用方面尚需进一步探索。目前海洋源活性成分对 IBD 治疗作用研究大多停留在细胞和小鼠试验水平,临床数据相对匮乏,需要大量的研究和临床试验进行验证。随着人们对 IBD 病理和药物机理的深入研究,海洋来源的天然活性物质成为 IBD 的药物补充剂也将成为可能。

参考文献

- [1] 刘晶,郭婷,郭天一,等. 米糠多糖通过 MAPK 通路抑制 DSS 诱导的小鼠结肠炎症[J]. 食品与机械, 2019, 35(1): 32-40.
- [2] ALATAB S, SEPANLOU S G, IKUTA K, et al. 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.
- [3] DIGNASS A, ELIAKIM R, MAGRO F, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis (Spanish version) [J]. Revista De Gastroenterologia De Mexico, 2014, 79(4): 263-289.
- [4] TORUNER M, JR E V L, HARMSSEN W S, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2008, 134(4): 929-936.
- [5] LARUSSA T I M, LUZZA F. Potential role of nutraceutical compounds in inflammatory bowel disease[J]. World Journal of Gastroenterology, 2017(14): 44-53.
- [6] LEE D, ALBENBERG L, COMPTON C, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2015, 148(6): 1 087-1 106.
- [7] 杜振亚, 陈复生, 布冠好. 小麦麸皮及其保健功能研究进展[J]. 食品与机械, 2015, 31(1): 253-256.
- [8] PRAVEEN M A, PARVATHY K R K, BALASUBRAMANIAN P, et al. An overview of extraction and purification techniques of seaweed dietary fibers for immunomodulation on gut microbiota [J]. Trends in Food Science & Technology, 2019, 92: 46-64.
- [9] CHO B O, RYU H W, SO Y, et al. Anti-inflammatory effect of mangostenone F in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages by suppressing NF- κ B and MAPK activation[J]. Biomolecules & Therapeutics, 2014, 22(4):

- 288-294.
- [10] PARK J H, PEYRIN-BIROULET L, EISENHUT M, et al. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2017, 16(4): 416-426.
 - [11] BELLUZZI A. *N*-3 fatty acids for the treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 2002, 61(3): 391-395.
 - [12] MILLER S J. Cellular and physiological effects of short-chain fatty acids[J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004, 4(8): 839-845.
 - [13] USAMI M. Effect of gamma-linolenic acid or docosahexaenoic acid on tight junction permeability in intestinal monolayer cells and their mechanism by protein kinase C activation and/or eicosanoid formation[J]. *Nutrition*, 2003, 19(2): 150-156.
 - [14] EHEHALT R, WAGENBLAST J, ERBEN G, et al. Phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine in intestinal mucus of ulcerative colitis patients. A quantitative approach by nano-electrospray - tandem mass spectrometry [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2004, 39(8): 737-742.
 - [15] ZAYLAA M, IMAD A K, JEANNE A, et al. Probiotics in IBD: Combining in vitro and in vivo models for selecting strains with both anti-inflammatory potential as well as a capacity to restore the gut epithelial barrier[J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 47: 304-315.
 - [16] SUSANNE H, CHRISTOPH M, ALEXANDRA Z, et al. Alterations in intestinal fatty acid metabolism in inflammatory bowel disease [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -Molecular Basis of Disease*, 2006, 1762(3): 341-350.
 - [17] XAVIER R J, PODOLSKY D K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Nature*, 2007, 448(7152): 427-34.
 - [18] NEURATH F M. Cytokines in inflammatory bowel disease[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2014, 14(5): 329-342.
 - [19] IBRAHIM A, MBODJI K, HASSAN A, et al. Anti-inflammatory and anti-angiogenic effect of long chain *n*-3 polyunsaturated fatty acids in intestinal microvascular endothelium[J]. *Clinical Nutrition*, 2011, 30(5): 678-687.
 - [20] ZHAO Gui-xiang, ETHERTON T D, MARTIN K R, et al. Anti-inflammatory effects of polyunsaturated fatty acids in THP-1 cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 336(3): 909-917.
 - [21] HAO Wei, WONG O Y, LIU Xue-lai, et al. ω -3 fatty acids suppress inflammatory cytokine production by macrophages and hepatocytes[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2010, 45(12): 2412-2418.
 - [22] CAMUESCO D, COMALADA M, CONCHA A, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of combined quercitrin and dietary olive oil supplemented with fish oil, rich in EPA and DHA (*n*-3) polyunsaturated fatty acids, in rats with DSS-induced colitis[J]. *Clinical Nutrition*, 2006, 25(3): 466-476.
 - [23] 王群, 陈诗科, 李浩尧, 等. 螺旋藻多糖提取纯化及其抗结肠癌活性评价[J]. *食品与机械*, 2016, 32(6): 151-155.
 - [24] ARIJS I, DE HERTOOGH G, MACHIELS K, et al. Mucosal gene expression of cell adhesion molecules, chemokines, and chemokine receptors in patients with inflammatory bowel disease before and after infliximab treatment[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2011, 106(4): 748-761.
 - [25] RAFA H, SAOULA H, BELKHELFA M, et al. IL-23/IL-17A axis correlates with the nitric oxide pathway in inflammatory bowel disease: Immunomodulatory effect of retinoic acid [J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2013, 33(7): 355-368.
 - [26] SANJEEWA ASANKA K K, FERNANDO I P S, KIM Seo-young, et al. In vitro and in vivo anti-inflammatory activities of high molecular weight sulfated polysaccharide containing fucose separated from *Sargassum horneri*: Short communication[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 107: 803-807.
 - [27] LEVY-ONTMAN O, HULEIHEL M, HAMIAS R, et al. An anti-inflammatory effect of red microalga polysaccharides in coronary artery endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 264: 11-18.
 - [28] MARIA D J R, ALCINA D M, RUI D M. Emergent sources of prebiotics: Seaweeds and microalgae[J]. *Marine Drugs*, 2016, 14(2): 27-53.
 - [29] ZHENG Li-xin, CHEN Xian-qiang, CHEONG K L. Current trends in marine algae polysaccharides: The digestive tract, microbial catabolism, and prebiotic potential[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 151: 344-354.
 - [30] GEVERS D, KUGATHASAN S, DENSON LEE A, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease[J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15(3): 382-392.
 - [31] CHAROENSIDDHI S, CONLON M A, VUARAN M S, et al. Impact of extraction processes on prebiotic potential of the brown seaweed *Ecklonia radiata* by in vitro human gut bacteria fermentation [J]. *Journal of Functional Foods*, 2016, 24: 221-230.
 - [32] KONG Qing, DONG Shi-yuan, GAO Jian, et al. In vitro fermentation of sulfated polysaccharides from *E. proliferans* and *L. japonica* by human fecal microbiota [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 91: 867-871.
 - [33] WANG Yao, ZHANG Nian-feng, KAN Juan, et al. Structural characterization of water-soluble polysaccharide from

- Arctium lappa and its effects on colitis mice[J]. Carbohydrate Polymers, 2019, 213: 89-99.
- [34] CORRÊA-OLIVEIRA R, FACHI J L, VIEIRA A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids[J]. Clinical & Translational Immunology, 2016, 5 (4): e73.
- [35] DI Tong, CHEN Gui-jie, SUN Yi, et al. In vitro digestion by saliva, simulated gastric and small intestinal juices and fermentation by human fecal microbiota of sulfated polysaccharides from Gracilaria rubra [J]. Journal of Functional Foods, 2018, 40: 18-27.
- [36] SEONG H B, BAE J H, SEO J S, et al. Comparative analysis of prebiotic effects of seaweed polysaccharides laminaran, porphyran, and ulvan using in vitro human fecal fermentation[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 57: 408-416.
- [37] PRAVEEN M A, KARTHIKA PARVATHY K R, JAY-ABALAN R, et al. Dietary fiber from Indian edible seaweeds and its in-vitro prebiotic effect on the gut microbiota[J]. Food Hydrocolloids, 2019, 96: 343-353.
- [38] MOLINA-ALCAIDE E, CARRO M D, ROLEDA M Y, et al. In vitro ruminal fermentation and methane production of different seaweed species [J]. Animal Feed Science and Technology, 2017, 228: 1-12.
- [39] DAVID R C, PATRICIA R M, ABELARDO M, et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health [J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 185-193.
- [40] BLANCO-MÍGUEZ A, GUTIÉRREZ-JÁCOME A, PÉREZ-PÉREZ M, et al. From amino acid sequence to bioactivity: The biomedical potential of antitumor peptides[J]. Protein Science, 2016, 25(6): 1 084-1 095.
- [41] KIEWIET M B G, ESCH B C A M V, GARSSSEN J, et al. Partially hydrolyzed whey proteins prevent clinical symptoms in a cow's milk allergy mouse model and enhance regulatory T and B cell frequencies[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2017, 61(11): 1700340.
- [42] SHANDILYA U K, KAPILA R, SINGH S, et al. Induction of immune tolerance to caseins and whey proteins by oral intubation in mouse allergy model[J]. J Anim Physiol Anim Nutr, 2014, 98(3): 467-475.
- [43] MORONTA J, SMALDINI P L, FOSSATI C A, et al. The anti-inflammatory SSEDIKE peptide from Amaranth seeds modulates IgE-mediated food allergy[J]. Journal of Functional Foods, 2016, 25: 579-587.
- [44] FANG Yun-zhong, YANG Sheng, WU Guo-yao. Free radicals, antioxidants, and nutrition[J]. Nutrition, 2002, 18 (10): 872-879.
- [45] KRUIDENIER L, VERSPAGET H W. Review article: Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease: Radicals or ridiculous? [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2002, 16(12): 1 997-2 015.
- [46] SWINDLE E J, METCALFE D D. The role of reactive oxygen species and nitric oxide in mast cell-dependent inflammatory processes & NBSP[J]. Immunological Reviews, 2007, 217(1): 186-205.
- [47] AHN C B, CHO Y S, JE J Y. Purification and anti-inflammatory action of tripeptide from salmon pectoral fin byproduct protein hydrolysate[J]. Food Chemistry, 2015, 168: 151-156.
- [48] MARCHBANK T, ELIA G, PLAYFORD R J. Intestinal protective effect of a commercial fish protein hydrolysate preparation[J]. Regulatory Peptides, 2009, 155 (1/2/3): 105-109.
- [49] MACHADO J F, OYA V, COY C S R, et al. Whey and soy protein supplements changes body composition in patients with Crohn's disease undergoing azathioprine and anti-TNF-alpha therapy [J]. Nutricion Hospitalaria Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Nutricion Parenteral Y Enteral, 2015, 31(4): 1 603-1 610.
- [50] HOLEN E, HE J, ARAUJO P, et al. Hydrolyzed fish proteins modulates both inflammatory and antioxidant gene expression as well as protein expression in a co culture model of liver and head kidney cells isolated from Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. Fish & Shellfish Immunology, 2016, 54: 22-29.

信息窗

欧盟发布 2021—2023 年食品中农药残留抽样计划

据欧盟官方公报消息,2020 年 4 月 27 日,欧盟委员会发布(EU)2020/585 号条例,发布 2021—2023 年食品中农药残留抽样计划。

(1) 拟计划每年抽样植物源性食品 10 类,包括谷类、蔬菜、水果等;拟对植物源性食品中 2,4-D 等 183 种农药残留进行监控。

(2) 拟计划每年抽样动物源性食品 2 类,包括动物脂肪、鸡蛋和牛奶等;拟对动物源性食品中联苯菊酯等 26 种农药残留进行监控。

该条例自 2021 年 1 月 1 日起正式实施。

(来源: <http://news.foodmate.net>)