

海藻膳食纤维改善炎症性肠病(IBD)的作用机制研究进展

Research progress on the mechanism of seaweed dietary fiber in improving inflammatory bowel disease (IBD)

曹峻菡^{1,2}林鹏程¹王艳峰^{1,2}缪锦来^{1,2}解万翠^{1,3,4,5}CAO Jun-han^{1,2} LIN Peng-cheng¹ WANG Yan-feng^{1,2} MIAO Jin-lai^{1,2} XIE Wan-cui^{1,3,4,5}

(1. 青岛科技大学海洋科学与生物工程学院, 山东 青岛 266042; 2. 自然资源部第一海洋研究所海洋生态环境科学与技术重点实验室, 山东 青岛 266061; 3. 山东省生物化学工程重点实验室, 山东 青岛 266042; 4. 青岛智科检验检测有限公司, 山东 青岛 266002; 5. 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 and Technology, Qingdao, Shandong 266042, China; 2. Key Laboratory of Marine Eco-Environmental Science and Technology, First Institute of Oceanography, Ministry of Natural Resource, Qingdao, Shandong 266061, China; 3. Key Laboratory for Biochemical Engineering of Shandong Province, Qingdao, Shandong 266042, China; 4. Qingdao Zhike Inspection and Testing Co., Ltd., Qingdao, Shandong 266002, China; 5. Shanghao Science and Technology Co., Ltd., Qingdao, Shandong 266002, China)

摘要:基于海藻膳食纤维的炎症性肠病(IBD)试验模型,概述了其在保护肠道黏膜屏障和宿主免疫系统方面的作用,并强调了其抑制免疫细胞浸润、调节氧化应激水平、保护抗氧化防御系统、调控肠道紧密连接蛋白及平衡炎症因子水平直接作用机制,重点探讨了肠道菌群介导的短链脂肪酸靶向保护 IBD 的间接作用机制,提出了海藻膳食纤维在 IBD 等肠道疾病改善机制中的研究方向。

关键词:海藻膳食纤维;炎症性肠病;营养干预;作用机制

Abstract: Based on the inflammatory bowel disease (IBD) experimental model in dietary fiber in seaweed, we summarized its function in protecting intestinal mucosal barrier and host immune system, and emphasized its direct mechanism of inhibiting immune cell infiltration, regulating oxidative stress level, protecting antioxidant defense system, regulating intestinal tight junction protein and balancing inflammatory factors level. The indirect mechanism of intestinal microbiota mediated Short chain fatty acids (SCFA) targeting IBD protection was also discussed, and the research direction of dietary fiber in seaweed in the improvement mechanism of IBD and other intestinal diseases was proposed.

Keywords: seaweed dietary fiber; inflammatory bowel disease; nutritional interventions; mechanism of action

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是一组以慢性炎症和肠道菌群失调为特征的胃肠道疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC),其中 CD 主要影响小肠和/或大肠、口腔、食道、胃和肛门,UC 主要影响结肠黏膜^[1-2]。研究^[3]表明,遗传、环境、微生物因素、免疫反应以及饮食因素参与了 IBD 的发病机制。流行病学研究^[4-5]表明,饮食结构不合理、膳食成分缺乏是导致 IBD 的主要危险因素。目前,IBD 在全球范围内的发病率明显增高^[6],炎症药物、免疫抑制剂、生物药物均可用于 IBD 的治疗,但其具有较大的副作用。因此,采用营养干预辅助治疗 IBD 已成为安全有效的手段之一^[7]。

膳食纤维作为一种益生元,能调节菌群丰度,介导多

基金项目:国家重点研发计划(编号:2018YFD0901103);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(编号:2020Q02);山东省自然科学基金(编号:ZR2019BD023)

作者简介:曹峻菡,女,青岛科技大学在读硕士研究生。

通信作者:缪锦来(1968—),男,自然资源部第一海洋研究所研究员,博士。E-mail: miaojinlai@fio.org.cn

解万翠(1969—),女,青岛科技大学教授,博士。

E-mail: xiewancui@163.com

收稿日期:2021-01-31

个肠内代谢信号发挥抗炎、抗氧化等作用^[8],常被作为肠道疾病的辅助治疗剂。近年来,海藻膳食纤维因其独特的结构组成及生物活性而备受关注。海藻中含有大量多糖,其含量远远超过陆生植物,但由于胃肠道中缺乏必需的酶,大部分多糖无法被人体消化,被视为膳食纤维(DF)^[9],包括褐藻胶、卡拉胶等可溶性膳食纤维(SDF)和纤维素、半纤维素等不溶性膳食纤维(IDF),其主要来自红藻门、褐藻门、绿藻门 3 类大型底栖藻类。由于大型海藻几乎不含有木质素,使得纤维素具有更高的活性和可得性^[10]。大多数食用海藻的 SDF 含量高于 IDF,且总膳食纤维含量通常为 33~50 g/100 g 干物质,远高于其他陆生植物^[11]。这些特性使得海藻 DF 的物理化学性质异于陆地植物,赋予了海藻 DF 更独特的生理功能,使其逐渐成为基于饮食干预预防和缓解 IBD 保健食品的重要原料。

现有试验模型^[12-13]显示,海藻 DF 在防治 IBD 方面具有成为肠内营养剂的应用前景,但其在 IBD 中的作用机制尚不完全清楚。文章拟就目前海藻 DF 干预 IBD 的作用及相关分子机制进行阐述,旨在为进一步探究海藻 DF 对 IBD 的功能机制提供依据。

1 基于肠黏膜屏障的保护作用改善 IBD

肠黏膜屏障由一定数量的肠道微生物群、肠上皮细胞(IECs)及其分泌物以及免疫细胞组成,各层相互作用,使黏膜不被细菌侵蚀,共同维持肠道通透性的稳定^[14]。研究^[15]表明,IECs 的破坏、肠道紧密连接蛋白(TJs)的异常和细胞旁通透性的增加会使机体产生过度的抗原应激和氧化应激,使肠道出现免疫介导的炎症反应,最终导致 IBD。

1.1 调节氧化应激水平

氧化应激是指由于机体内活性氧(ROS)/活性氮(RNS)的产生,促氧化剂与抗氧化剂之间的失调^[16],是肠道屏障功能障碍的激活因子,会引发免疫失衡和炎症^[17],ROS 包括超氧阴离子自由基($O_2^- \cdot$)、过氧化氢(H_2O_2)和羟自由基($OH \cdot$),可使机体出现蛋白质损伤、脂质过氧化和 DNA 损伤。丙二醛(MDA)是自由基和脂质过氧化作用下生物膜的代谢产物,其含量可直接反映组织的过氧化程度,间接反映氧自由基对细胞的损伤程度。RNS 则是由一氧化氮合酶(NOS)产生的自由基,包括一氧化氮(NO)、二氧化氮(NO_2)、过氧亚硝酸盐($ONOO^-$)和三氧化二氮(N_2O_3),在肠黏膜下层和黏膜区表达。ROS 与 RNS 通常存在于同一反应过程中,引起炎症反应。

Brito 等^[18]基于三硝基苯磺酸(TNBS)大鼠结肠炎模型发现,经 *H. musci formis* 多糖处理后,结肠黏膜组织中 MDA 含量显著下降,机体脂质过氧化水平降低,活性氮

自由基 NO_3^-/NO_2^- 的水平减轻,说明这种多糖抑制 NOS 在免疫细胞中的过表达,减少自由基的损伤衍生物,防止机体内发生氧化损伤。Li 等^[19]将江蓠属 *G. coronopifolia* 与益生菌开发成益生元干预小肠细胞(Caco-2),发现其能有效抑制 H_2O_2 和 $TNF-\alpha$ 诱导下产生的 ROS 减轻氧化应激对细胞的损伤。Dutra 等^[20]从江蓠属 *Gracilariacaudata* 提取硫酸多糖(PLS)用于治疗醋酸诱发的结肠炎,经 PLS 治疗降低了 UC 过程中的宏观和微观评分,减轻了结肠湿重,明显降低了 NO_3^-/NO_2^- 水平和 iNOS 的表达。此外,机体 MPO 酶活性、GSH 消耗降低,MDA 和促炎细胞因子(IL-1 β 和 $TNF-\alpha$)浓度也有所降低。因此,抑制自由基的形成和抑制氧化应激可能是使肠上皮损伤强度降低的重要因素之一。

1.2 增强机体抗氧化防御系统

当机体出现氧化应激时,体内抗氧化防御系统可以抑制过量 ROS 的产生使 ROS/RNS 维持在适当水平并减轻氧化应激程度。内源性抗氧化系统主要为胞内酶抗氧化剂,包括超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和过氧化氢酶(CAT),细胞内非酶抗氧化剂包括还原型谷胱甘肽(GSH)和细胞外抗氧化剂,如维生素、矿物质和血浆铜蓝蛋白^[21]。酶和非酶抗氧化细胞防御系统通过控制自由基和代谢物的产生,在保护机体免受 ROS、RNS 侵害方面发挥关键作用^[22]。海藻 DF 可以通过诱导这些抗氧化剂的分泌保护肠道抗氧化系统。

Rezaei 等^[23]发现通过螺旋藻治疗醋酸(AA)诱导的大鼠溃疡性结肠炎,GPx、GSH、SOD 及总抗氧化能力(TAC)呈上调趋势,表明螺旋藻能促进体内抗氧化酶的分泌,增强机体抗氧化性能。此外,NADPH 氧化酶(NOX)、葡萄糖氧化酶、环氧化酶(COXs)、黄嘌呤氧化酶(XO)、脂氧合酶(LOXs)等多种酶通过催化化学反应参与内源性 ROS 和 RNS 的生成,其中,黏膜 NOXs,如 NOX2 复合体、NOX1 和双氧化酶 2(DUOX2)被报道为新的 IBD 危险因素^[24],海藻 DF 是否以抑制这些酶的活性为靶点预防和治疗 IBD 有待进一步研究。

1.3 抑制免疫细胞浸润

IECs 由干细胞和免疫细胞组成,是肠功能屏障的重要组成部分。在外界刺激下,IECs 会分泌趋化因子,这些趋化因子既可以积聚免疫细胞,也可以直接诱导炎症细胞因子的分泌,从而增强和延长炎症反应^[25]。存在于肠道中性粒细胞或单核/巨噬细胞中的髓过氧化物酶(MPO)在炎症患者的肠道黏膜中高度活跃,暗示肠道出现免疫细胞浸^[26-27]。因此,在 IBD 活跃期间增强和延长炎症反应的免疫细胞浸润是免疫治疗的潜在靶点。

海藻 DF 能够抑制免疫细胞在结肠黏膜中的积聚,降低 MPO 等相应标志物的活性,保护 IECs 完整性,减轻肠道炎症和损伤。Zhu 等^[28]发现急性结肠炎小鼠补充石莼

(*Ulva lactuca*)多糖—硒纳米颗粒(ULP-SeNPs)后,结肠组织中 CD68 蛋白、MPO 水平有所降低,巨噬细胞浸润情况得到改善,同时小鼠血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、环氧合酶-2(COX-2)和诱导性一氧化氮合酶(iNOS)水平降低,即 ULP-SeNPs 具有低毒和高抗炎活性。Lean 等^[29]发现岩藻多糖—多酚复合物和脱氢岩藻多糖能减少结肠上皮隐窝结构和杯状细胞数量,同时减轻免疫细胞浸润和水肿,对 IECs 具有保护作用。Song 等^[30]分别用葡聚糖硫酸钠(DSS)处理的肠上皮细胞(IPECJ2 细胞)和 DSS 诱导的结肠炎小鼠进行体外和体内试验,研究绿藻(*Blidingia minima*)多糖(BMP)对 UC 的作用,发现 BMP 对 DSS 处理的细胞具有抗炎作用。此外,BMP 还能修复肠道部分绒毛丢失和线粒体水肿,降低结肠组织中 MPO 浓度。嗜酸粒细胞过氧化酶(EPO)是存在于嗜酸性粒细胞的强碱性蛋白,可引起结肠组织损伤^[31];内皮细胞可通过释放内皮素(ET-1)引发微循环障碍,参与 IBD 炎症^[32];存在于肠黏膜绒毛细胞中的二胺氧化酶(DAO)也是衡量肠道屏障功能的重要指标^[33]。体内试验显示 BMP 可降低 EPO 含量以及血清中 ET-1 含量,增强 DAO 活性减轻炎症程度。综上,海藻膳食多糖及其复合物能调节免疫细胞活性并抑制其在肠道中大量积聚,进而降低相关炎症标志物的分泌,维持 IECs 通透性的稳定。

1.4 上调肠道紧密连接蛋白(TJs)的表达

TJs 是建立上皮屏障和维持上皮通透性的关键细胞间连接,主要包括膜蛋白 claudin 家族、TJ 相关的 MARVEL 结构域包含蛋白(TAMPs: Occludin, Tricellulin, MarvelD3)和免疫球蛋白超家族中的连接黏附分子(JAMs)等膜蛋白。TJs 表达和分布的改变可导致肠上皮损伤,为 IBD 的典型特征^[34-35]。研究^[36]发现,肠道 TJs 屏障缺陷会增加肠道的通透性致使肠腔内的有害物质,如细菌、细菌毒素内漏,引发许多炎症疾病,如 IBD、腹腔疾病、坏死性小肠结肠炎(NEC)和一系列感染性腹泻综合症。因此,可通过调节肠道 TJs 的表达靶向治疗 IBD 等肠道疾病。

Iraha 等^[37]在 Caco-2 细胞模型中发现褐藻多糖以剂量依赖性的方式阻止 H_2O_2 诱导的肠上皮屏障功能的破坏,显著增加了跨皮阻力,防止破坏细胞通透性,同时褐藻多糖上调了 claudin-1 水平,提示褐藻多糖干预可能是治疗 IBD 的一种有效方法。同一模型中,Hwang 等^[38]采用跨上皮细胞耐药(TER)试验、细胞因子分泌试验、紧密连接蛋白 mRNA 表达试验等方法探讨了低分子量褐藻多糖和高稳定性岩藻黄质抗炎性能,其均能显著提高肠上皮屏障和细胞的免疫功能。

综上,海藻 DF 能够防止 TJs 水平的抑制,降低 IECs 的通透性,调节氧化应激水平并抑制免疫细胞在肠道中

大量积聚,进而降低相关炎症标志物的分泌,缓解炎症反应。但肠黏膜屏障涉及肠黏膜上皮、肠黏液、肠道菌群等因素,这些因素之间构成一个巨大而复杂的保护系统,因此,需进一步借助蛋白组学、免疫组学、代谢组学等手段研究其复杂的作用机制。

2 基于宿主免疫系统的保护作用改善 IBD

肠道内抑炎因子和促炎因子的动态表达已被认为是导致 IBD 潜在病理学的重要原因^[39]。炎症细胞因子不仅导致肠道炎症和腹泻,还可导致其他肠道外疾病和全身效应。IBD 临床表现和动物模型已明确炎症因子是治疗肠道炎症的潜在新靶点^[40]。因此,调控抑炎因子、促炎因子的动态表达,协调下游信号通路可治疗肠道炎症。

2.1 抑制促炎因子表达

肠屏障功能受损时,脂多糖(LPS)等细菌产物会从肠腔渗入固有层,激活巨噬细胞增殖并释放促炎细胞因子,通过炎性信号通路 P38/MAPK、JNK/MAPK、PI3K/Akt、NF- κ B 进行调节,这些信号通路的激活通过 p-65, I κ B 和 ERK 的磷酸化参与 IBD 的发展^[41],并进一步导致下游通路中促炎因子、趋化因子、细胞周期调节因子、抗凋亡因子和黏附分子的释放。细胞因子的失调加剧了肠道炎症,最终通过刺激 MPO 和 iNOS 等 ROS/RNS 诱导炎性细胞浸润和氧化应激,诱发结肠炎症反应^[42-43]。

从海藻中分离出的 DF 可诱导免疫激活,可介导 NF- κ B 信号在炎症中发挥有益作用。Azuma 等^[44]将羊栖菜和薏苡中的 DF 制备成纤维素纳米颗粒,其能抑制 NF- κ B 转录激活,间接抑制白细胞等炎性细胞中 MPO 的活性,防止中性粒细胞和巨噬细胞的浸润,实现对肠道的保护。促炎细胞因子在 IBD 的急性期反应中起关键作用并诱导各种其他细胞因子的产生。报告^[45-46]显示,UC 患者的 IL-1 β 水平升高,CD 患者的 IL-6 水平升高。Sudirma 等^[47]发现接受麒麟菜(*Eucheuma cottonii*)多糖的结肠炎小鼠血清中的促炎因子 TNF α 、IL-1 β 和 IL-6 以及结肠组织中的 IL-1 β 的水平均低于对照组,且增加抑炎因子 IL-10 水平,阻断炎症因子过表达引起的免疫系统失调。CD4+T 细胞即辅助 T 细胞(Th)与 IBD 的严重程度密切相关,其中,Th1/Th2 和 Th17/Treg 失衡被认为是 IBD 的重要原因^[48]。Ryan 等^[49]从海带 *Laminaria hyperborea* 和 *Laminaria digitata* 以及酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 中提取 β -葡聚糖应用于猪结肠,发现其在不改变调节性 T 细胞(Treg)相关靶点的情况下经 JAK-STAT 途径对淋巴细胞(Th17)相关细胞因子(IL-17a、IL-17F 和 IL-22)以及受体 IL23R 和 IL-6 的表达均有免疫抑制作用,并进一步影响其他因子的表达,减轻试验性 IBD。但 O'Shea 等^[50]在同样的模型中指出,上述 β -葡聚糖虽能改善体重减轻、腹泻等症状,但未能改善

DSS 诱导的猪近端结肠相关的病理学情况。说明海藻膳食成分是治疗和预防 IBD 较好的来源,但不同来源、结构的 DF 作用于肠道部位及信号通路不尽相同,需进一步了解其作用靶点及机制。

2.2 促进抗炎因子表达

白介素如 IL-10 和转化生长因子(TGF)- β 是抗炎或免疫抑制细胞因子。IL-10 是免疫系统中多种细胞类型表达的多效细胞因子,通过 CD4+T 辅助细胞直接抑制 Th1/Th17 免疫反应及通过抗原呈递细胞抑制趋化因子的表达^[48]。研究^[51]显示,IL-10 缺乏的小鼠在正常环境中饲养时会在 3~4 月大时自发结肠炎,说明 IL-10 在肠黏膜稳态的维持方面至关重要。

Matsumoto 等^[52]通过脂多糖(LPS)刺激的鼠结肠上皮细胞系 CMT-93 体外模型及 DSS 体内模型研究了岩藻多糖对 IBD 的预防作用。来自 *Cladosiphonokamuranus Tokida* 和 *Kjellmaniellacrassifolia* 的岩藻多糖能抑制 CMT-93 细胞中 IL-6 的产生,下调 NF- κ B 核易位,且伴随 MPO 活性的降低。*Cladosiphon* 中的岩藻多糖使小鼠结肠固有层中干扰素(IFN)- γ 和 IL-6 的合成减少,IL-10 和 TGF- β 的合成增加,表明岩藻多糖通过调节炎症因子的合成改善小鼠结肠炎,可作为炎症性肠病患者的膳食物质。

3 基于肠道菌群及短链脂肪酸(SCFA)的调节改善 IBD

肠道菌群参与 IBD 炎症反应。非产毒素脆弱拟杆菌可以向免疫细胞传递免疫调节分子多糖 A,刺激 CD4+T 细胞分泌 IL-10,发挥免疫保护作用;阿克曼菌可以与 IECs 相应受体结合,进而影响下游的免疫调节反应,改善炎症;活泼瘤胃球菌可降低肠道黏蛋白,产生炎症性多糖,刺激树突状细胞,引起 TNF- α 升高,诱导 IBD 的发生^[53]。IBD 典型的特征为微生物组成以及微生物群与黏膜免疫应答之间平衡的扰乱,并表现为厚壁菌门比例减少,变形菌门和放线菌门比例增加^[54],这种生态失调对免疫系统和肠道屏障功能有深远影响;其由不同的机制启动,涉及 SCFA 的改变,而 SCFA 对结肠稳态维持、上皮完整性、免疫细胞功能、迁移和凋亡有重要意义^[54-55]。DF 作为一种益生元,是肠道微生物的重要能量来源,摄入过少会导致有益菌的多样性降低和短链脂肪酸(SCFA)减少,引起肠道疾病^[56]。同样,Desai 等^[57]也指出饮食中缺乏 DF 会使黏蛋白降解菌的数量增加并表达黏蛋白降解酶,进而侵蚀结肠黏液层的黏蛋白,破坏肠道黏膜,引起免疫激活和组织损伤。

近年来,利用海藻 DF 作为益生元靶向调节肠道微生物治疗 IBD 备受关注,其可降低肠道微环境的 pH、抑制一些致病菌(如拟杆菌 *Bacteroides* sp.)的生长,能通过交

叉喂养效应诱导一些有益细菌的生长,防止炎症引起的肠道微环境破坏^[58]。O'shea 等^[59]报道岩藻多糖和昆布多糖可减少猪结肠消化液中肠杆菌的丰度,介导 IL-6 基因的表达进而缓解 DSS 猪型肠炎发病,通过调节微生物菌群与宿主免疫反应减弱 IBD 易感性。Kim 等^[59]通过 16S rRNA 高通量测序发现干燥的海带 DF(DLJ)、热处理海带 DF(HLJ)与添加低聚果糖的海带 DF(FHLJ)能降低肥胖相关细菌属(*Allobaculum*、*Turicibacter*、*Coproccillus*、*Mollicute*、*Oscilibacter*)的相对丰度,降低致病菌属(*Mollicute*、*Bacteroides*、*Clostridium*、*Escherichia*、*Prevotella*)相对丰度,而乳酸细菌属(*Ubdoligranulum*、*Streptococcus*、*Lactobacillus*、*Enterococcus*、*Bifidobacterium*)丰度增加,但只有在 FHLJ 组中,发现了丁酸产生菌属(*Subdoligranulum*、*Roseburia*、*Eubacterium*、*Butyrivibrio*、*Anaerotruncus*)数量显著性增加。

DF 可在肠道微生物的作用下转化为 SCFA(主要是丁酸、乙酸和丙酸),然后进入肠腔调节保护性免疫,减少组织炎症^[61-62]。Dewille 等^[63]在体外发酵模型及大鼠肠道中发现海带多糖可影响黏液组成和肠道 pH 值。这主要归因于 SCFA(特别是丁酸)的产生导致 pH 值下降,从而诱导黏液分泌,影响细菌在黏膜的粘附和易位,防止炎症感染。目前,SCFA 对肠道免疫的调节作用主要有以下途径(图 1):① 诱导 IECs 分泌 IL-18、抗菌肽、黏蛋白和上调 TJs 的表达来保护肠道屏障的完整性。G 蛋白偶联受体由先天免疫细胞表达,能调节肠道系统黏液蛋白、抗菌肽、趋化因子和细胞因子的分泌^[64-65]。SCFA 可通过 GPR 途径激活 NALP6 蛋白,促进肠道黏膜中杯状细胞分泌黏液,使细菌和 IECs 分离,防止细菌毒素入血引起过度免疫反应。② 诱导中性粒细胞迁移至炎症部位,增强其吞噬功能。研究^[66]发现,丁酸盐可调节中性粒细胞、巨噬细胞等的聚集和促炎活性,增加 IL-10、TGF- β 的表达和活性,诱导 Treg 细胞活化,参与机体免疫调节。在动物模型中,丁酸盐还可以通过上调防御素和抗菌肽来增强先天免疫^[67]。③ 抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)活性,调节 T 细胞功能。丁酸盐可通过抑制 HDAC 的活性直接调节 T 细胞分化^[68],并通过 HDAC 途径抑制肠道巨噬细胞产生炎症因子,诱导 B 细胞产生 IgA,增强肠道免疫系统的功能。此外,丁酸盐能激活炎症小体(NLRP3)-IL-18 轴的下游信号,维持黏膜完整性^[69]。综上,DF 影响肠道菌群的组成及其代谢产物,进而参与 IBD 病理过程。

4 结论与展望

海藻膳食纤维作为一种天然活性成分对炎症性肠病具有营养保护功能,涉及的具体机制主要包括抑制免疫细胞浸润、调节氧化应激水平、增强机体抗氧化防御系

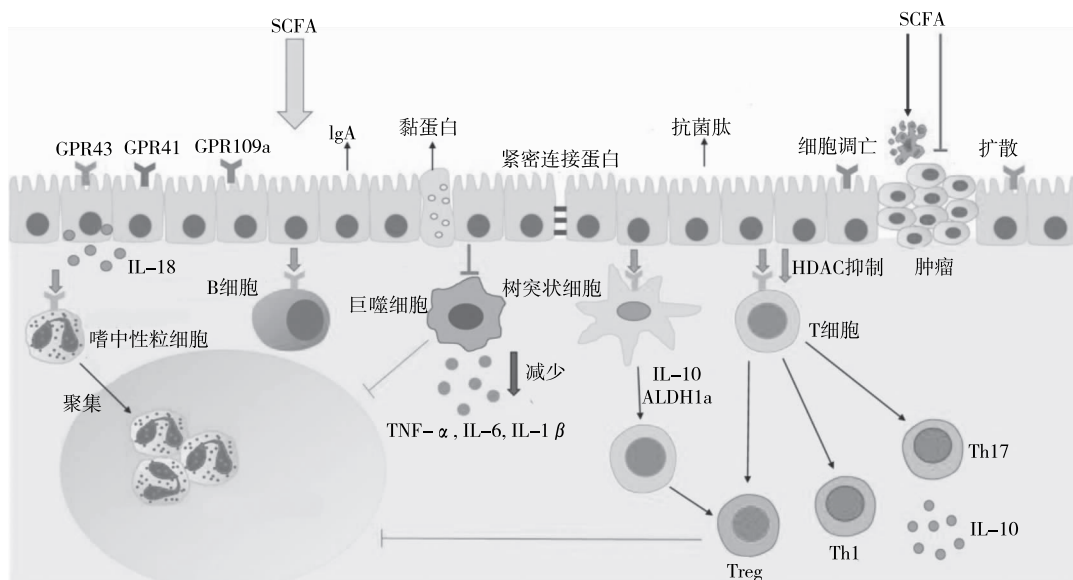
图1 SCFA对肠道免疫的调节^[60]

Figure 1 Regulation of intestinal immunity by SCFA

统、上调肠道紧密连接蛋白的表达、平衡炎症因子水平、调节肠道菌群产生短链脂肪酸,但各种机制之间复杂的相互作用需进一步阐明。目前关于海藻膳食纤维对炎症性肠病的干预试验多集中于多糖等可溶性膳食纤维,而海藻不溶性膳食纤维对炎症性肠病是否也发挥有益作用,其中涉及的复杂作用机制也需继续探索。此外,海藻膳食纤维的结构和来源影响其生理功能和生物学特性,后续将进一步研究不同来源、结构的海藻膳食纤维与肠道菌群、代谢通路的联系,有助于诠释炎症性肠病的功能机制和开发安全可行的炎症性肠病药物替代产物及功能性食品。

参考文献

- [1] 李明爽, 杨锡洪, 车红霞, 等. 海洋源活性物质对炎症性肠病营养干预作用研究进展[J]. 食品与机械, 2020, 36(5): 1-6.
- [2] CELESTINE W, PHILIP H, LYNNETTE F. Potential benefits of dietary fibre intervention in inflammatory bowel disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(6): 919.
- [3] IMHANN F, VAN DER VELDE K J, BARBIERI R, et al. The 1000IBD project: Multi-omics data of 1000 inflammatory bowel disease patients; Data release 1[J]. BMC Gastroenterology, 2019, 19(1): 5.
- [4] CHAPMAN-KIDDELL C A, DAVIES P S W, GILLEN L, et al. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2010, 16(1): 137-151.
- [5] ALEKSANDROVE K, ROMERO-MOSQUERA B, HERANDEZ V. Diet, gut microbiome and epigenetics: Emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 962.
- [6] BENCHIMOL E I, MACK D R, GUTTMANN A, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: A population-based cohort study[J]. American Journal of Gastroenterology, 2015, 110(4): 553-563.
- [7] MOORE J, GAINES C. Dietary interventions for induction and maintenance of remission of inflammatory bowel disease[J]. International Journal of Nursing Practice, 2020, 26(4): 2.
- [8] YOU Li-jun, GONG Yu-feng, LI Lai-hao. Beneficial effects of three brown seaweed polysaccharides on gut microbiota and their structural characteristics: An overview[J]. International Journal of Food Science & Technology, 2020, 55(3): 1 199-1 206.
- [9] JIMÉNEZ-ESCRIG A, SÁNCHEZ-MUNIZ F J. Dietary fibre from edible seaweeds: Chemical structure, physicochemical properties and effects on cholesterol metabolism[J]. Nutrition Research, 2000, 20(4): 585-598.
- [10] 周志刚, 毕燕会. 大型海藻能源化利用的研究与思考[J]. 海洋经济, 2011(4): 23-28.
- [11] ANDERSON J W, BRIDGES S R. Dietary fiber content of selected foods[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 1988, 47(3): 440-447.
- [12] HAN Y R, ALI M Y, WOO M H, et al. Anti-diabetic and anti-inflammatory potential of the edible brown Alga *Hizikia fusiformis*[J]. Journal of Food Biochemistry, 2015, 39(4): 417-428.
- [13] DUTRA N L S, BRITO T V D, MAGALHES D D A, et al. Sulfated polysaccharide extracted from seaweed *Gracilariacaudata* attenuates acetic acid-induced ulcerative colitis[J]. Food Hydrocolloids, 2020, 111(3): 106221.
- [14] SCALDAFERRI F, LOPETUSO L R, PIZZOFERRATO M, et al. The gut barrier: New acquisitions and therapeutic approaches[J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(9): 12-17.

- [15] HERING N A, FROMM M, SCHULZKE J D. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics[J]. *The Journal of Physiology*, 2012, 590(5): 1 035-1 044.
- [16] 李兴太, 张春英, 仲伟利, 等. 活性氧的生成与健康 and 疾病关系研究进展[J]. *食品科学*, 2016, 37(13): 257-270.
- [17] YANG Ying, ZAHNG Lu-lu, JIANG Guo-yong, et al. Evaluation of the protective effects of *Ganoderma atrum* polysaccharide on acrylamide-induced injury in small intestine tissue of rats[J]. *Food & Function*, 2019, 10(9): 5 863-5 872.
- [18] BRITO T V, BARROS F C N, SILVA R O, et al. Sulfated polysaccharide from the marine algae *Hypnea musciformis* inhibits TNBS-induced intestinal damage in rats [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 151: 957-964.
- [19] LI Po-Hsien, LU Wen-Chien, CHAN Yung-Jia, et al. Feasibility of using seaweed (*Gracilaria coronopifolia*) synbiotic as a bioactive material for intestinal health[J]. *Foods*, 2019, 8(12): 623.
- [20] DUTRA N L S, BRITO T V D, MAGALHES D D A, et al. Sulfated polysaccharide extracted from seaweed *Gracilariacaudata* attenuates acetic acid-induced ulcerative colitis[J]. *Food Hydrocolloids*, 2020, 111: 106221.
- [21] CIRCU M L, AW T Y. Redox biology of the intestine[J]. *Free Radic Res*, 2011, 45(11): 1 245-1 266.
- [22] DEPONTE M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 2013, 1 830(5): 3 217-3 266.
- [23] REZAEI N, EFTEKHARI M H, TANIDEH N, et al. Protective effects of honey and spirulina platensis on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats[J]. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2018, 20(4): e62517.
- [24] ONEILL S, BRAULT J, STASIA M J, et al. Genetic disorders coupled to ROS deficiency[J]. *Redox Biology*, 2015, 6: 135-156.
- [25] ELISABET S A, DAHL S T, BEELEN G A V, et al. Intestinal epithelial cells express immunomodulatory ISG15 during active ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Journal of Crohns and Colitis*, 2020, 14(7): 920-934.
- [26] HARRIS J A, JAIN S, REN Q, et al. CD163 versus CD68 in tumor associated macrophages of classical hodgkin lymphoma[J]. *Diagnostic Pathology*, 2012, 7(1): 12.
- [27] MARIN M, GIMENO C, GINER R M, et al. Influence of dimerization of apocynin on its effects in experimental colitis[J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2017, 65(20): 4 083-4 091.
- [28] ZHU Cheng-hui, ZHANG Shui-mei, SONG Cheng-wei, et al. Selenium nanoparticles decorated with *Ulva lactuca* polysaccharide potentially attenuate colitis by inhibiting NF- κ B mediated hyper inflammation[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 20-35.
- [29] YING L Q, ERI R D, HELEN F J, et al. Fucoidan extracts ameliorate acute colitis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128453.
- [30] SONG Wei, LI Yan, ZHANG Xue-lei, et al. Potent anti-inflammatory activity of polysaccharides extracted from *Blidingia minima* and their effect in a mouse model of inflammatory bowel disease[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 61: 103494.
- [31] 刘顺爱, 杨贵贞. 嗜酸性粒细胞与组织免疫损伤[J]. *国外医学 (免疫学分册)*, 1995, 16(5): 235-239.
- [32] 安博然, 祝斌. 内皮素-1 在炎症性肠病发病中作用的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2016, 21(5): 304-306.
- [33] 吴霞龙. 自拟愈溃汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效及对肠道黏膜屏障功能、氧化应激指标和血管内皮细胞功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(10): 1 078-1 081.
- [34] OTANI T, FURUSE M. Tight junction structure and function revisited[J]. *Trends in Cell Biology*, 2020, 30(10): 805-817.
- [35] ZEISSIG S, BURGEL N, GUNZEL D, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease[J]. *Gut*, 2007, 56(1): 61-72.
- [36] AL-SADI R, ENGERS J, ABDULQADIR R. Talk about micro-managing! Role of microRNAs in intestinal barrier function[J]. *AJP Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2020, 319(2): 170-174.
- [37] IRAHA A, HIROSHI C, HOKAMA A, et al. Fucoidan enhances intestinal barrier function by upregulating the expression of claudin-1 [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(33): 5 500-5 507.
- [38] HWANG Pai-an, PHAN N N, LU Wen-jung, et al. Low-molecular-weight fucoidan and high-stability fucoxanthin from brown seaweed exert prebiotics and anti-inflammatory activities in Caco-2 cells[J]. *Food & Nutrition Research*, 2016, 2(60): 32033.
- [39] HOON L S, EUN K J, MILA C. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Intestinal Research*, 2018, 16(1): 26-42.
- [40] ERI R, MCGUCKIN M A, WADLEY R. T cell transfer model of colitis: a great tool to assess the contribution of T cells in chronic intestinal inflammation[J]. *Leucocytes*, 2012, 844: 261-275.
- [41] WEI Jia, FENG Jie-xiong. Signaling pathways associated with inflammatory bowel disease[J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2010, 4(2): 105-117.
- [42] ARYA V S, KANTHLAL S K, LINDA G. The role of dietary polyphenols in inflammatory bowel disease: A possible clue on the molecular mechanisms involved in the prevention of immune and inflammatory reactions[J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(11): 17.
- [43] SAMOILA I, DINESCU S, COSTACHE M. Interplay between cellular and molecular mechanisms underlying inflammatory bowel diseases development: A focus on ulcerative colitis[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1 647.
- [44] AZUMA K, OSAKI T, IFUKU S, et al. Suppressive effects of cellulose nanofibers—made from adlay and seaweed—on colon inflammation in an inflammatory bowel-disease model[J]. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 2013, 2(1): 65-72.
- [45] SHENG Kang-liang, ZHANG Guang-hui, SUN Ming, et al. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through intestinal barrier improvement, oxidative

- stress reduction, and inflammatory cytokines and gut microbiota modulation[J]. *Food & Function*, 2020, 11(9): 7 817-7 829.
- [46] 林述洲, 蔡文. 血清 IL-2、IL-6 和 IL-8 在克罗恩病早期诊断中的意义[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(16): 55-56.
- [47] SUDIRMAN S, HSU Yuan-hua, HE Jia-ling, et al. Dietary polysaccharide-rich extract from *Eucheuma cottonii* modulates the inflammatory response and suppresses colonic injury on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205252.
- [48] TIAN Jie, ZHU Qiu-gang, ZHANG Yi-dan, et al. Olfactory ectomesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate experimental colitis via modulating Th1/Th17 and treg cell responses [J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 598322.
- [49] RYAN M T, O'SHEA C J, COLLINS C B, et al. Effects of dietary supplementation with *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, and *Saccharomyces cerevisiae* on the IL-17 pathway in the porcine colon[J]. *Journal of Animal Science*, 2012, 90(4): 263-265.
- [50] O'SHEA C J, O'DOHERTY J V, CALLANAN J J, et al. The effect of algal polysaccharides laminarin and fucoidan on colonic pathology, cytokine gene expression and Enterobacteriaceae in a dextran sodium sulfate-challenged porcine model[J]. *Journal of Nutritional Science*, 2016, 5: 15-24.
- [51] ALHOUAYEK M, AMERAOUI H, MUCCIOLI G G. Bioactive lipids in inflammatory bowel diseases: From pathophysiological alterations to therapeutic opportunities [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2021, 1 866(2): 158854.
- [52] MATSUMOTO S, NAGAOKA M, HARA T, et al. Fucoidan derived from *Cladosiphonokamuranus* Tokida ameliorates murine chronic colitis through the down-regulation of interleukin-6 production on colonic epithelial cells[J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2010, 136(3): 432-439.
- [53] LIU Sheng, ZHAO Wen-jing, LAN Ping, et al. The microbiome in inflammatory bowel diseases: From pathogenesis to therapy[J]. *Protein Cell*, 2020, 13: 1-15.
- [54] KOSTIC A D, XAVIER R J, GEVERS D. The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1 489-1 499.
- [55] METWALY A, HALLER D. Multi-omics in IBD biomarker discovery: The missing links[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 6(10): 587-588.
- [56] MAKKI K, DEEHANE C, WALTER J, et al. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 23(6): 705-715.
- [57] DESAI M, SEEKATZ A, KOROPATKIN N, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility [J]. *Cell*, 2016, 167(5): 1 339-1 353.
- [58] GALVEZ J, RODRÍGUEZ-CABEZAS M E, ZARZUELO A. Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2005, 49(6): 601-608.
- [59] KIM J Y, KWON Y M, KIM I S, et al. Effects of the brown seaweed *Laminaria japonica* supplementation on serum concentrations of IgG, triglycerides, and cholesterol, and intestinal microbiota composition in rats[J]. *Front Nutr*, 2018, 5: 23.
- [60] SUN Ming-ming, WU Wei, LIU Zhan-ju, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2017, 52(1): 1-8.
- [61] FURUSAWA Y, OBATA Y, FUKUDA S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. *Nature*, 2014, 504(7 480): 446-450.
- [62] KOH A, VADDER DE F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1 332-1 345.
- [63] DEVILLE C, GHARBI M, DANDRIFOSSE G, et al. Study on the effects of laminarin, a polysaccharide from seaweed, on gut characteristics[J]. *Journal of the Science of Food & Agriculture*, 2010, 87(9): 1 717-1 725.
- [64] KIM M H, KANG S G, PARK J H, et al. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2): 396-406.
- [65] MASLOWSKI K M, VIEIRA A T, NG A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J]. *Nature*, 2009, 461(7 268): 1 282-1 286.
- [66] LIU Hu, WANG Ji, HE Ting, et al. Butyrate: A double-edged sword for health? [J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(1): 21-29.
- [67] LEVINE A, SIGALLBONEH R, WINE E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1 726-1 738.
- [68] RUSSO E, GIUDICI F, FIORINDI C, et al. Immunomodulating activity and therapeutic effects of short chain fatty acids and tryptophan post-biotics in inflammatory bowel disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2 754-2 754.
- [69] QIAO Chen-meng, SUN Meng-fei, JIA Xue-bing, et al. Sodium butyrate exacerbates Parkinson's disease by aggravating neuroinflammation and colonic inflammation in MPTP-induced mice model[J]. *Neurochemical Research*, 2020, 45(9): 2 128-2 142.