

膳食多酚改善炎症性肠病的作用机制研究进展

Research progress on the mechanism of dietary polyphenols in improving inflammatory bowel disease

林鹏程¹ 曹峻菡¹ 解万翠^{1,2,3,4}

LIN Peng-cheng¹ CAO Jun-han¹ 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. 山东省宏福慧科技有限公司, 山东 临沂 276000;

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. Shandong Searsport Bio-tech Co., Ltd., Linyi,
Shandong 276000, China; 4. Shanghao Science and Technology Co., Ltd., Qingdao, Shandong 266002, China)

摘要:文章概述了膳食多酚通过调节氧化应激、保护肠黏膜屏障、调节肠道菌群及代谢物改善炎症性肠病的作用机制,重点阐述了膳食多酚对炎症性肠病炎症信号通路的调节作用,并展望了膳食多酚在炎症性肠病等疾病营养干预领域的研究方向。

关键词:多酚;炎症性肠病;营养干预;作用机制;信号通路;调节

Abstract: This article summarizes the mechanism by which dietary polyphenols improve inflammatory bowel disease by regulating oxidative stress, protecting the intestinal mucosal barrier, regulating intestinal flora and metabolites, highlights the regulatory effect of dietary polyphenols on inflammatory bowel disease inflammatory signaling pathways, and prospects to the research direction of dietary polyphenols in the nutritional intervention field of inflammatory bowel disease and other diseases.

Keywords: polyphenols; inflammatory bowel disease; nutritional intervention; mechanism of action; signaling pathways; regulation

炎症性肠病(IBD)是以肠道炎症和上皮损伤为病理特征的慢性复发性疾病,包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)两种^[1-2],严重影响人体健康。目前 IBD 的发病机制尚不明确,研究^[2]认为发病机制与遗传、环境、微

生物、肠屏障损伤、机体免疫异常以及饮食营养有关。目前临床所用的类固醇激素类、5-氨基水杨酸类和免疫抑制剂等 IBD 治疗药物无法根治且毒副作用大,因此通过营养干预缓解肠炎已经成为研究热点。

膳食多酚是存在于食物中的酚类化合物的总称,是具有多元酚结构的次生代谢物,广泛分布在蔬菜、水果、谷物、红酒等植物性食品中,对炎症、氧化应激、微生物、肿瘤、糖尿病等具有预防和调控作用^[3]。大部分的多酚(占总多酚摄入量的 90%~95%)并未被小肠吸收,而是到达大肠,在其中作为发酵底物,由肠道微生物群分解、代谢为生物活性更高的小分子化合物^[3-4],因此,多酚被认为是干预肠道疾病的潜在营养物质^[5]。

膳食多酚在 IBD 的预防和改善方面具有良好的应用前景,但是其机制尚不明确。文章拟在查阅文献的基础上,从氧化应激、炎症信号通路、肠黏膜屏障、肠道菌群及代谢物 4 个方面,就膳食多酚对 IBD 的干预作用及机制进行阐述,旨在为利用膳食多酚开发天然营养补充剂提供理论依据。

1 膳食多酚通过调节氧化应激改善 IBD

活性氧和活性氮(ROS/RNS)在 IBD 中起着关键作用。肠道组织中过多的 ROS、RNS 会引起脂质过氧化、DNA 损伤和细胞凋亡,还会导致超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)等酶和非酶抗氧化机制的损害,最终引起结肠损伤^[6-7]。激活的炎症细胞可刺激 NADPH 氧化酶系统和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)分别产生大量的超氧化物和一氧化氮,并释放出大量的髓过氧化物酶(MPO),诱导结肠炎症和病

基金项目:国家重点研发计划项目(编号:2018YFD0901105)

作者简介:林鹏程,女,青岛科技大学在读硕士研究生。

通信作者:解万翠(1969—),女,青岛科技大学教授,博士。

E-mail: xiewancui@163.com

收稿日期:2021-03-23

理变化。多项研究^[8-15]表明,膳食多酚能够通过减少结肠脂质过氧化、促进抗氧化物产生、提高抗氧化酶活性、抑制 iNOS 的表达缓解结肠炎试验模型中发生的氧化应激。

在由 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)、葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的试验性结肠炎模型中,MPO、MDA 活性普遍增加,SOD、GSH 活性减弱。Oz 等^[8]将茶多酚应用于 DSS 诱导的结肠炎模型小鼠中,发现其可抑制 ROS 生成;Bruckner 等^[9]研究发现 EGGE 可通过减少 ROS、MDA 和 MPO 的生成,减轻结肠炎小鼠的肠道损伤;Ogawa 等^[10]将鞣花酸与鞣花酸微球分别作用于结肠炎大鼠中,发现两者均可通过抑制 MPO、ROS 和 MDA 的产生缓解溃疡、减少结肠缩短长度、降低体重减轻幅度;Sanchez 等^[11]认为槲皮素对 TNBS 诱导的大鼠结肠炎的保护作用是通过抑制 MDA、MPO 等氧化相关酶酶活,从而抑制结肠组织中 iNOS 的表达实现的。此外,染料木黄酮^[12]、甘草黄酮^[13]、柚皮素^[14]、小豆蔻素^[15]等膳食多酚在试验性结肠炎中也表现出相似的作用,因此,膳食多酚可以通过调节氧化反应缓解 ROS 和 RNS 对肠道的氧化损伤。

2 膳食多酚通过调节炎症信号通路改善 IBD

在正常机体中,促炎因子和抑炎因子处于平衡状态,但在 IBD 机体中,促炎因子的过量产生使该平衡遭到破坏,就此引发的炎症反应会推动组织损伤和病情发展。促炎因子过量产生等异常炎症反应与炎症信号通路的持续激活、传导有关,因此以信号通路为中心调控炎症因子在 IBD 中发挥着重要作用。既往研究^[16-29]表明,膳食多酚可通过调节 TLR/NF- κ B、JAK/STAT、MAPK 炎症信号通路改善 IBD。

2.1 膳食多酚调节 TLR/NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一种在肠道炎症中发挥重要作用的转录因子,Toll 样受体(TLRs)是人体抵御外来侵袭的第一道屏障,可通过 MyD88 依赖途径激活 NF- κ B 信号通路。正常情况下,NF- κ B 蛋白复合物(p65-p50)与其抑制剂 I κ B 结合成以非活性形式存在的二聚体,受到刺激后,I κ B 蛋白激酶 IKK 复合物活化,I κ B 蛋白会发生磷酸化并释放 NF- κ B,使其进入细胞核调控基因转录,参与大量的炎症因子的表达。多种膳食多酚可以通过抑制 NF- κ B 途径缓解 IBD(图 1)。Rahman 等^[16]发现儿茶素能够调控 TLR4 的表达来阻断 NF- κ B 的活化以及调控其上游 IKK 复合物的表达来阻断 NF- κ B 的活化以及调控其上游 IKK 复合物,从而抑制炎症因子表达;Romier 等^[17]研究发现鞣花酸在人肠道 Caco-2 细胞中可通过抑制 NF- κ B 转录活性,减少 IL-8 分泌改善肠炎;Nunes 等^[18]研究发现富含儿茶素的红酒提取物可抑制 NF- κ B 的激活和 COX-2、iNOS

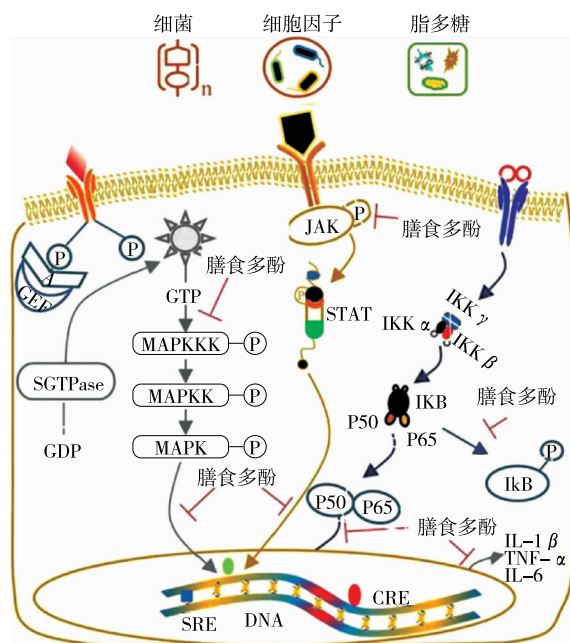


图 1 膳食多酚可通过不同信号途径改善 IBD^[30]

Figure 1 IBD improving by dietany polyphends through different signaling pathways

的产生;Dou 等^[19]发现柚皮苷的摄入抑制了 TLR-4 的表达,降低了 TNF- α 等促炎细胞因子的产生,此外,磷酸-NF- κ B p65 蛋白和磷酸 I κ B α 蛋白浓度也出现显著降低,表明靶向抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路可能是柚皮素抑制试验性结肠炎中的重要机制;Antonia 等^[20]在用 LPS 处理的 Caco-2 细胞中观察到白藜芦醇通过减少 TLR-4 和诱导型 NO 合酶的表达,降低 I κ B α 的磷酸化和降解速率来抑制 NF- κ B 的活化。以上研究表明,NF- κ B 是膳食多酚对 IBD 发挥保护作用的途径之一。

2.2 膳食多酚调节 JAK/STAT 信号通路

Janus 激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)是 UC 发病机制中介导细胞凋亡及炎症信号转导的重要通路,是细胞因子将细胞外信号传递到细胞核内的重要途径,其传递过程为:细胞因子与其受体结合后引起相关受体分子二聚化,使受体偶联的 JAK 以选择性磷酸化的方式活化 STAT,随后 STAT 形成二聚体并发生核易位,与特异 DNA 序列结合,调控基因转录与表达。膳食多酚可通过抑制 JAK/STAT 途径改善 IBD(图 1)。Zhang 等^[21]发现姜黄素可通过 JAK/STAT 通路有效抑制 TNBS 诱导的细胞凋亡和促炎细胞因子的分泌,增强抗炎细胞因子的表达,减轻肠炎症状;Nunes 等^[22]研究发现木犀草素可通过抑制 JAK/STAT 途径调节 HT-29 结肠上皮细胞内炎症信号级联反应;Serra 等^[23]研究发现白藜芦醇在 HT-29 结肠细胞中有效降低了磷酸化 STAT1 的表达,表明 JAK-STAT 信号通路是白藜芦醇发挥抗炎活性

的关键途径;Andújar 等^[24]研究发现富含多酚的可可提取物可通过抑制 STAT1、STAT3 磷酸化缓解 UC, Saadatdoust 等^[25]也得出了类似的结论,发现可可多酚可以通过 IL-6/STAT3 途径抑制肠炎相关的癌症;此外,水飞蓟素^[26]、甘草黄酮^[27]等膳食多酚也可通过 JAK/STAT 在 IBD 中发挥作用。

2.3 膳食多酚调节 MAPK 信号通路

促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路与 IBD 的免疫调节、炎症反应密切相关,可被炎症因子、生长因子、细胞应激等多种刺激激活,通过磷酸化级联反应激活下游的转录因子分泌大量炎症介质,进而参与炎症反应。Sanchez-Fidalgo 等^[28]研究表明膳食中富含多酚的初级特榨橄榄油可通过抑制 MAPK 通路缓解 DSS 诱导的慢性肠炎;Dou 等^[29]研究表明芒果苷可通过降低 MAPK 和 NF- κ B 的活化水平发挥肠炎保护作用。这些研究均表明,膳食多酚可以通过调节 MAPK 信号通路改善 IBD(图 1)。

以上研究表明多酚类物质可以通过调节多种信号通路抑制促炎细胞因子表达,对试验性结肠炎起到预防、缓解作用。

3 膳食多酚通过保护肠黏膜屏障改善 IBD

肠黏膜屏障是肠道与外界环境接触的第一道屏障,它是一个复杂的多层系统,包括机械、化学、生物和免疫四大屏障。这些屏障的交互作用使得肠道能够保持渗透性平衡,这种功能状态被称为肠道通透性(IP)。肠黏膜屏障功能受损、肠道通透性增加被认为是 IBD 发病机制中的关键因素。研究^[31-44]发现,膳食多酚类化合物在肠黏膜屏障具有重要作用。

3.1 机械屏障

IBD 患者肠黏膜机械屏障损伤主要与肠上皮细胞紧密连接(TJ)的结构、功能异常有关。紧密连接主要由闭锁蛋白(Claudin)、咬合蛋白(Occludin)、带状闭合蛋白(ZO)、连接黏附分子(JAM)等紧密连接蛋白所构成。多酚可通过调节紧密连接蛋白的表达,改善肠黏膜屏障功能损伤^[31]。研究表明,可可多酚可改善 Caco-2 单层细胞损伤模型中 ZO-1 的蛋白分布情况和单层细胞旁转运能力^[32];从植物黄芩叶中分离得到的多酚类化合物落新妇苷可提高 Caco-2 单层细胞模型 Claudin-1、ZO-2 mRNA 表达水平及 Occludin、ZO-2 的蛋白表达水平^[33];Shigeshiro 等^[34]用姜黄素、槲皮素、柚皮素和橙皮素饲喂 DSS 诱导的结肠炎小鼠,发现 4 种多酚的摄入均恢复了 TJ 蛋白的表达,其中槲皮素通过恢复 Occludin 的表达对肠屏障产生保护作用;橙皮素和姜黄素通过恢复 JAM-A 和 Claudin 3 的表达抑制了 DSS 诱导的屏障破坏;柚皮素通过恢复 Occludin 和 JAM-A 的表达保护肠屏障。

以上研究证实,植物多酚类化合物可通过调节紧密连接蛋白的表达保护机械屏障。

3.2 化学屏障

由肠黏膜分泌的、附着在肠壁的黏液使丰富多样的肠腔微生物得以存活,同时保护黏膜上皮和免疫系统免受细菌的接触和错误激活。以黏液缺乏为代表的化学屏障的损伤,是 IBD 的发生发展中非常关键的一环。

Martin 等^[35]和 Rosillo 等^[36]报道白藜芦醇和鞣花酸可增加 CD 大鼠模型结肠黏膜杯状细胞的黏液分泌;Georgiades 等^[37]发现天然来源的纯多酚和绿茶、红茶多酚提取物可以作为胃、十二指肠分泌的胃肠黏液的去交联剂,增强黏液层的黏弹性。因此,膳食多酚对肠黏液构成的化学屏障具有保护作用。

3.3 免疫屏障

研究^[38-39]指出,促炎细胞因子可通过激活多种细胞内信号通路导致肠黏膜屏障功能的损伤。Chen 等^[40]在 TNBS 诱导的 UC 模型小鼠中发现紫山药多酚提取物可通过抑制 TNF- α 等促炎因子的生成,促进 Occludin、Claudin-1 等 TJ 蛋白的表达,保护肠黏膜屏障,发挥对肠炎的改善作用。席进等^[41]研究发现,绿茶多酚可降低 CD 模型小鼠肠黏膜 JAK/STAT 的表达水平和 IL-6、TNF- α 的生成量,从而缓解肠炎。上述各项研究表明,植物多酚类化合物可通过调节肠道上皮细胞信号通路和炎症因子的表达保护肠屏障。

3.4 生物屏障

双歧杆菌、乳酸杆菌等肠道微生物可以通过影响紧密连接蛋白直接影响肠道通透性,也可以通过调节炎症因子间接影响肠道通透性,膳食多酚则可以调节上述微生物在菌群中的组成。此外,膳食多酚的菌群代谢物也对屏障有保护作用,如短链脂肪酸(SCFAs)可诱导肠上皮细胞分泌 IL-18、抗菌肽和黏蛋白,加强肠上皮紧密连接,维持肠道黏膜屏障的完整性^[42];SCFAs 家族中的丁酸盐可以抑制巨噬细胞的活化和促炎细胞因子的产生,还可以增加 Claudin-1 的表达,逆转 ZO-1 的异常表达,从而保护肠屏障^[43-44]。因此膳食多酚及其肠道菌群代谢物对生物屏障具有保护作用。

4 膳食多酚对肠道菌群及短链脂肪酸(SCFAs)的调节作用

IBD 患者的肠道菌群失调表现为共生菌与病原菌比例失调、肠道菌群多样性下降。失调的肠道菌群及其代谢产物通过与宿主相互作用,可引起肠道免疫耐受损伤,致使肠道炎症发生。膳食多酚通过提高有益菌相对丰度、减少致病菌、增加 SCFAs 产生菌对肠道菌群及代谢产物 SCFAs 进行调节;此外,多酚在结肠中作为底物,可被微生物分解为活性更高的代谢产物,发挥更好的保护作用。

肠道微生物群的种类和数量是影响 IBD 发展的重要因素之一。在 IBD 肠道菌群失调中,最常观察到的是厚壁菌门、拟杆菌的减少以及变形杆菌的增加,此外,乳酸

杆菌等有益细菌有时也会减少^[45]。Neyrinck 等^[46]研究表明,石榴提取物及其活性代谢物尿石素 A,可提高双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌的丰度,降低大肠杆菌的丰度并抑制其在肠道内的侵袭活动,同时,双歧杆菌提高了石榴多酚的吸收和生物利用度,改善了慢性炎症。Larrosa 等^[47]发现白藜芦醇处理会使 IBD 模型鼠肠道中双歧杆菌和乳酸杆菌增加;Dolara 等^[48]发现大鼠服用红酒多酚后,肠道内梭菌属水平显著降低,类杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌的水平显著升高。因此,多酚可通过调节肠道菌群结构组成改善 IBD。

研究^[49]发现,IBD 患者体内的 SCFAs 产量和 *Roseburia hominis*, *Faecalibacterium prausnitzii* 等 SCFAs 产生菌含量均呈下降现象,推测 SCFAs 与 IBD 发病存在某种关联。其中,丁酸及丁酸制剂能通过抑制促炎因子表达、促进紧密连接蛋白表达缓解溃疡性结肠炎^[43]。红酒多酚、葡萄籽多酚、奇异果多酚可以提高产 SCFA 的菌丰度,增加肠道内丁酸盐产量^[50];Li 等^[51]研究发现麝香葡萄和脱醇的麝香葡萄酒能够通过增加 *Coproccoccus* 的丰度,促进丁酸和乙酸的产生,缓解 IBD。

肠道微生物可将多酚分解为多种具有不同结构的代谢物,多酚也会增加肠道菌群的多样性和微生物代谢产物的水平,多酚对 IBD 缓解的益处来自前体化合物、微生物代谢产物和肠道微生物组的综合活性。但目前研究尚不充分,未来需要进一步研究发现未知的多酚微生物代谢物,并将特定的肠道微生物与微生物代谢产物相关联。

5 展望

膳食多酚因其具有的抗氧化、抗炎等多种生物活性日益成为疾病营养干预及保健食品研发的焦点,将其作为 IBD 的营养补充剂具有广阔前景。膳食多酚主要通过调节氧化应激、炎症通路、保护肠道屏障、调节肠道菌群及代谢物实现对 IBD 的营养保护作用,但以上各机制之间存在的复杂相互作用仍待阐明。目前,膳食多酚对 IBD 的改善作用研究多集中于游离态多酚,结合态多酚的生物活性、构效关系亟待开发;同时也应关注多酚单体、多酚混合物和整个食物在同一种模型中的营养差别,对食物中不同活性物质的协同生物活性进行探究。同时,多酚生物活性会因食品加工方式、胃肠的消化吸收、肠道微生物的分解代谢等发生结构变化,因此在多酚代谢、生物利用度方面需进行更多研究。此外,膳食多酚对 IBD 的改善作用研究多局限于短期动物或细胞试验,需进行更深入、完善的人类临床试验,以获得膳食多酚在 IBD 改善中的确切营养途径。

参考文献

[1] UEDA Y, KAWAKAMI Y, KUNII D, et al. Elevated concentrations of linoleic acid in erythrocyte membrane phospholipids in patients with inflammatory bowel disease[J]. Nutrition Research, 2008, 28

(4): 239-244.

- [2] POLINSKA B, MATOWICKA-KARNA J, KEMONA H. The cytokines in inflammatory bowel disease [J]. Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej, 2009, 63: 389-394.
- [3] CARDONA F, ANDRES-LACUEVA C, TULIPANI S, et al. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2013, 24(8): 1 415-1 422.
- [4] GUO Wei-min, KONG E, MEYDANI M. Dietary polyphenols, inflammation, and cancer[J]. Nutrition and Cancer-an International Journal, 2009, 61(6): 807-810.
- [5] FARZAEI M H, RAHIMI R, ABDOLLAHI M. The role of dietary polyphenols in the management of inflammatory bowel disease[J]. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2015, 16(3): 196-210.
- [6] PIECHOTA-POLANCZYK A, FICHNA J. Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2014, 387(7): 605-620.
- [7] ACHITEI D, CIOBICA A, BALAN G, et al. Different profile of peripheral antioxidant enzymes and lipid peroxidation in active and non-active inflammatory bowel disease patients [J]. Digestive Diseases and Sciences, 2013, 58(5): 1 244-1 249.
- [8] OZ H S, CHEN T S, MCCLAIN C J, et al. Antioxidants as novel therapy in a murine model of colitis[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2005, 16(5): 297-304.
- [9] BRUECKNER M, WESTPHAL S, DOMSCHKE W, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate shows therapeutic antioxidative effects in a murine model of colitis[J]. Journal of Crohns & Colitis, 2012, 6(2): 226-235.
- [10] OGAWA Y, KANATSU K, IINO T, et al. Protection against dextran sulfate sodium-induced colitis by microspheres of ellagic acid in rats[J]. Life Sciences, 2002, 71(7): 827-839.
- [11] SANCHEZ DE MEDINA F, VERA B, GALVEZ J, et al. Effect of quercitrin on the early stages of hapten induced colonic inflammation in the rat[J]. Life Sciences, 2002, 70(26): 3 097-3 108.
- [12] SEIBEL J, MOLZBERGER A F, HERTRAMPF T, et al. Oral treatment with genistein reduces the expression of molecular and biochemical markers of inflammation in a rat model of chronic TNBS-induced colitis[J]. European Journal of Nutrition, 2009, 48 (4): 213-220.
- [13] KWON H S, OH S M, KIM J K. Glabridin, a functional compound of liquorice, attenuates colonic inflammation in mice with dextran sulphate sodium-induced colitis[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2008, 151(1): 165-173.
- [14] AL-REJAIE S S, ABUHASHISH H M, AL-ENAZI M M, et al. Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats[J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19(34): 5 633-5 644.
- [15] REN Gai-yan, SUN A-ning, DENG Chao, et al. The anti-inflammatory effect and potential mechanism of cardamonin in DSS-induced colitis[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal

- and Liver Physiology, 2015, 309(7): G517-G527.
- [16] RAHMAN S U, LI Yu, HUANG Ying-ying, et al. Treatment of inflammatory bowel disease via green tea polyphenols: Possible application and protective approaches [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(2): 319-330.
- [17] ROMIER B, VAN DE WALLE J, DURING A, et al. Modulation of signalling nuclear factor-kappa B activation pathway by polyphenols in human intestinal Caco-2 cells [J]. *British Journal of Nutrition*, 2008, 100(3): 542-551.
- [18] NUNES C, FERREIRA E, FREITAS V, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of red wine extract: Unveiling the mechanisms in colonic epithelial cells [J]. *Food & Function*, 2013, 4(3): 373-383.
- [19] DOU Wei, ZHANG Jing-jing, SUN A-ning, et al. Protective effect of naringenin against experimental colitis via suppression of Toll-like receptor 4/NF- κ B signalling [J]. *British Journal of Nutrition*, 2013, 110(4): 599-608.
- [20] ANTONIA C, ROSA C, PASQUA C, et al. Modulation of NF- κ B activation by resveratrol in LPS treated human intestinal cells results in downregulation of PGE₂ production and COX-2 expression [J]. *Toxicology in Vitro*, 2012, 26(7): 1122-1128.
- [21] ZHANG Xing-xing, WU Jian, YE Bo, et al. Protective effect of curcumin on TNBS-induced intestinal inflammation is mediated through the JAK/STAT pathway [J]. *Bmc Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 16(1): 299.
- [22] NUNES C, ALMEIDA L, BARBOSA R M, et al. Luteolin suppresses the JAK/STAT pathway in a cellular model of intestinal inflammation [J]. *Food & Function*, 2017, 8(1): 387-396.
- [23] SERRA D, RUFINO A T, MENDES A F, et al. Resveratrol modulates cytokine-induced JAK/STAT activation more efficiently than 5-aminosalicylic acid: An in vitro approach [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109048.
- [24] ANDLUJAR I, CARMEN RECIO M, GINER R M, et al. Inhibition of ulcerative colitis in mice after oral administration of a polyphenol-enriched cocoa extract is mediated by the inhibition of STAT1 and STAT3 phosphorylation in colon cells [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59(12): 474-483.
- [25] SAADATDOUST Z, PANDURANGAN A K, SADAGOPAN S K A, et al. Dietary cocoa inhibits colitis associated cancer: A crucial involvement of the IL-6/STAT3 pathway [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2015, 26(12): 1547-1558.
- [26] ZHENG Rong-juan, MA Jia-heng, WANG Dan, et al. Chemopreventive effects of silibinin on colitis-associated tumorigenesis by inhibiting IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. *Mediators of Inflammation*, 2018, 2018: 1-15.
- [27] HUO Xiao-wei, LIU Dong-yu, GAO Li, et al. Flavonoids extracted from licorice prevents colitis-associated carcinogenesis in AOM/DSS mouse model [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(9): 1343.
- [28] SANCHEZ-FIDALGO S, CARDENO A, SANCHEZ-HIDALGO M, et al. Dietary extra virgin olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2013, 24(7): 1401-1413.
- [29] DOU Wei, ZHANG Jing-jing, REN Gai-yan, et al. Mangiferin attenuates the symptoms of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via NF-kappa B and MAPK signaling inactivation [J]. *International Immunopharmacology*, 2014, 23(1): 170-178.
- [30] HUANG Yi-na, XING Ke-yu, QIU Liang, et al. Therapeutic implications of functional tea ingredients for ameliorating inflammatory bowel disease: A focused review [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021(4): 1-15.
- [31] 丛馨, 张艳, 俞光岩, 等. 上皮细胞间紧密连接功能的研究进展 [J]. *生理学报*, 2016, 68(4): 492-504.
- CONG Xin, ZHANG Yan, YU Guang-yan, et al. Research progress on the function of epithelial tight junction [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2016, 68(4): 492-504.
- [32] ERLEJMAN A G, FRAGA C G, OTEIZA P I. Procyanidins protect Caco-2 cells from bile acid- and oxidant-induced damage [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2006, 41(8): 1247-1256.
- [33] NAKAHARA T, NISHITANI Y, NISHIUMI S, et al. Astilbin from *Engelhardtia chrysolepis* enhances intestinal barrier functions in Caco-2 cell monolayers [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 804: 46-51.
- [34] SHIGESHIRO M, TANABE S, SUZUKI T. Dietary polyphenols modulate intestinal barrier defects and inflammation in a murine model of colitis [J]. *Journal of Functional Foods*, 2013, 5(2): 949-955.
- [35] MARTIN A R, VILLEGAS I, LA CASA C, et al. Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2004, 67(7): 1399-1410.
- [36] ROSILLO M A, SANCHEZ-HIDALGO M, CARDENO A, et al. Protective effect of ellagic acid, a natural polyphenolic compound, in a murine model of Crohn's disease [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2011, 82(7): 737-745.
- [37] GEORGIADIS P, PUDNEY P D A, ROGERS S, et al. Tea derived galloylated polyphenols cross-link purified gastrointestinal mucins [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105302.
- [38] GONZALEZ-MARISCAL L, TAPIA R, CHAMORRO D. Crosstalk of tight junction components with signaling pathways [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes*, 2008, 1778(3): 729-756.
- [39] PARK J H, PEYRIN-BIROULET L, EISENHUT M, et al. Inflammatory bowel diseases (IBD) immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2017, 16(4): 416-426.
- [40] CHEN Tao, HU Shi-hui, ZHANG Hai-wen, et al. Anti-inflammatory effects of *Dioscorea alata* L. anthocyanins in a TNBS-induced colitis model [J]. *Food & Function*, 2017, 8(2): 659-669.
- [41] 席进, 葛思堂, 左芦根, 等. 绿茶多酚抑制肠道 JAK2/STAT3 信号通路保护三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎肠黏膜屏障 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(3): 237-241.
- XI Jin, GE Si-tang, ZUO Lu-gen, et al. Protective role of green tea

- polyphenols in intestinal mucosal barrier function of mice with colitis induced by TNBS through inhibiting JAK2 /STAT 3 pathway[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2018, 34(3): 237-241.
- [42] 吴维, 孙明明, 刘占举. 饮食因素对炎症性肠病的影响[J]. 中华炎性肠病杂志, 2019(1): 49-51.
WU Wei, SUN Ming-ming, LIU Zhan-ju. The influence of dietary factors on inflammatory bowel disease[J]. Chinese Journal Inflammatory Bowel Disease, 2019(1): 49-51.
- [43] 钟海平, 郑红斌. 丁酸在溃疡性结肠炎中的作用概述[J]. 中医临床研究, 2011, 3(9): 113-115.
ZHONG Hai-ping, ZHENG Hong-bin. The function overview of butyrate in the ulcerative colitis[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2011, 3(9): 113-115.
- [44] 岳莹雪, 王玉琦, 闫芬芬, 等. 丁酸的生产方法及在肠道中的生理功能研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(15): 339-344.
YUE Ying-xue, WANG Yu-qi, YAN Fen-fen, et al. Research progress on production methods of butyric acid and its physiological functions in intestine tract[J]. Science and Technology of Food Industry, 2019, 40(15): 339-344.
- [45] BHAT M I, KAPILA R. Dietary metabolites derived from gut microbiota: Critical modulators of epigenetic changes in mammals[J]. Nutrition Reviews, 2017, 75(5): 374-389.
- [46] NEYRINCK A M, VAN HEE V F, BINDELS L B, et al. Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut microbiota[J]. British Journal of Nutrition, 2013, 109(5): 802-809.
- [47] LARROSA M, LUCERI C, VIVOLI E, et al. Polyphenol metabolites from colonic microbiota exert anti-inflammatory activity on different inflammation models[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2009, 53(8): 1 044-1 054.
- [48] DOLARA P, LUCERI C, DE FILIPPO C, et al. Red wine polyphenols influence carcinogenesis, intestinal microflora, oxidative damage and gene expression profiles of colonic mucosa in F344 rats[J]. Mutation Research, 2005, 591(1/2): 237-246.
- [49] 魏俊淑. 植物乳杆菌调节小鼠肠道菌群预防 DSS 诱导结肠炎的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2018: 54.
WEI Jun-shu. *Lactobacillus plantarum* prevents DSS-induced colitis by altering gut microbiota in mice[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2018: 54.
- [50] GILL P A, VAN ZELM M C, MUIR J G, et al. short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2018, 48(1): 15-34.
- [51] LI Rui-qi, WANG Gary P, WHITLOCK J A, et al. Muscadine grapes (*Vitis rotundifolia*) and dealcoholized muscadine wine alleviated symptoms of colitis and protected against dysbiosis in mice exposed to dextran sulfate sodium[J]. Journal of Functional Foods, 2020, 65: 103746.
-
- (上接第 172 页)
- [2] 郑彬彬, 张维宇, 罗杨春, 等. 毕赤酵母生物转化制备四氢姜黄素的转化条件优化[J]. 生物加工过程, 2017, 15(2): 30-34.
ZHENG Bin-bin, ZHANG Wei-yu, LUO Yang-chun, et al. Optimization of microbial transformation conditions for tetrahydrocurcumin catalyzed by *Pichia kudriavzevii* ZJPH0802 strain[J]. Chinese Journal of Bioprocess Engineering, 2017, 15(2): 30-34.
- [3] 李杰. 四氢姜黄素衍生物的设计、合成及生物活性研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008: 35-37.
LI Jie. Design and synthesis and biological activities of tetrahydrocurcumin derivatives[D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2008: 35-37.
- [4] 何延森, 张小燕, 赵露露, 等. 带不同侧链的含 L-DOPA 环二肽的合成及其 DPPH 自由基清除活性的测试[J]. 海南大学学报(自然科学版), 2019, 37(4): 322-328.
HE Yan-miao, ZHANG Xiao-yan, ZHAO Lu-lu, et al. Synthesis of L-DOPA-containing cyclodipeptides with versatile side-chains and DPPH radical scavenging activity[J]. Natural Science Journal of Hainan University, 2019, 37(4): 322-328.
- [5] 肖星凝, 徐雯慧, 左丹, 等. 6 种黄酮协同抗氧化作用及构效关系研究[J]. 食品与机械, 2017, 33(2): 17-21.
XIAO Xing-ning, XU Wen-hui, ZUO Dan, et al. The synergistic antioxidant effect and structure-activity relationship of six flavonoids[J]. Food & Machinery, 2017, 33(2): 17-21.
- [6] 谭冬明, 罗星晔, 陈全斌. 广西甜茶水提取物中不同分离部位的抗氧化性研究[J]. 中国食品添加剂, 2016(6): 125-129.
TAN Dong-ming, LUO Xing-ye, CHEN Quan-bin. Study on the antioxidant activity of different separated parts in water extracts from *Rubus savissimus* S. Lee[J]. China Food Additives, 2016(6): 125-129.
- [7] TANG Yao, LI Xi-hong, ZHANG Bing, et al. Characterisation of phenolics, betanins and antioxidant activities in seeds of three *Chenopodium quinoa* Willd. genotypes[J]. Food Chemistry, 2015, 166: 380-388.
- [8] CHUNG Yun-chin, CHANG Cheng-tien, CHAO Wen-wan, et al. Antioxidative activity and safety of the 50% ethanolic extract from red bean fermented by *Bacillus subtilis* IMR-NK1[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2002, 50(8): 2 454-2 458.
- [9] 周刚. 姜黄素衍生物的合成及对朱砂叶螨的生物活性评价[D]. 重庆: 西南大学, 2009: 26.
ZHOU Gang. Synthesis and acaricidal activity evaluation of curcumin derivatives[D]. Chongqing: Southwest University, 2009: 26.
- [10] SHIMODA K, KUBOTA N, HIRANO H, et al. Formation of tetrahydrocurcumin by reduction of curcumin with cultured plant cells of *Marchantia polymorpha* [J]. Natural Product Communications, 2012, 7(4): 529-530.
- [11] 刘俐, 华桦, 张可星, 等. 四氢姜黄素体外抗氧化作用[J]. 中国药理与毒理学杂志, 2019, 33(9): 713.
LIU Li, HUA Hua, ZHANG Ke-xing, et al. Antioxidation of tetrahydrocurcumin in vitro[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2019, 33(9): 713.