

黄酮类天然产物调控肠道微生物改善炎症性肠病的研究进展

李明, 卢慧, 徐振江*

南昌大学食品科学与技术国家重点实验室, 江西 南昌 330047

摘要: 炎症性肠病(IBD) 是一种肠道的慢性炎症病变, 主要表现为肠道炎症性细胞的浸润和肠黏膜的受损, 并且在亚洲国家的发病率逐渐升高。IBD 的常规治疗包括抗生素和免疫抑制剂等, 但是毒副作用大, 会产生超级致病菌, 甚至会对免疫系统造成一定的损伤。黄酮类化合物是一类具有可变酚结构的天然物质, 具有抗氧化、抗炎等特性。黄酮类天然产物广泛存在于自然界中, 已被证明可以预防和治疗肠道炎症, 但具体的作用机制仍不清楚。综述了肠道菌群与炎症性肠病发病机制的相互关系, 以及黄酮类天然产物如何通过调节肠道菌群减轻 IBD 患者中普遍的菌群失衡和促炎因子的增加进而改善 IBD 患者的严重程度。以期以调节肠道菌群为切入点, 通过深入了解黄酮类天然产物的抑菌和免疫调节作用, 探讨其改善炎症性肠病的机理, 进一步为黄酮类化合物在改善炎症性肠病中的运用和探究其作用的机制提供一定的理论指导。

关键词: 黄酮类天然产物; 肠道微生物; 炎症性肠病

中图分类号: TS201.3

文献标志码: A

文章编号: 1673-2383(2020)03-0118-12

DOI: 10.16433/j.1673-2383.2020.03.020

Research progress on inflammatory bowel disease alleviation by flavonoids natural products through regulating intestinal microbiota

LI Ming, LU Hui, XU Zhenjiang*

State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease of the intestine, mainly manifested by the infiltration of inflammatory cells in the intestine and damage of the intestinal mucosa. This incidence is gradually increasing in Asian countries. Conventional treatments for IBD include antibiotics and immunosuppressants, which are highly toxic, could induce super pathogens, and even cause some damage to the immune system. Flavonoids, a class of natural substances with variable phenol structure, have anti-oxidation and anti-inflammatory properties. Moreover, natural products of flavonoids are widely found in nature and have been proven to prevent and treat intestinal inflammation, but the specific mechanism of action remains unclear. This review discussed the interrelationship between intestinal microbiota and the pathogenesis of inflammatory bowel disease, and how flavonoids reduced the general intestinal microbiota imbalance and the increase of pro-inflammatory factors in IBD patients by regulating intestinal microbiota so as to relieve symptoms. It was aimed to explore the mechanism of flavonoids in improving inflammatory bowel disease by studying the bacteriostatic and immunomodulatory effects of natural flavonoids. This review will provide some theoretical guidance for the application of flavonoids in the improvement of inflammatory bowel disease and the exploration of its mechanism.

收稿日期: 2019-12-06

基金项目: 江西省高水平大学建设基金(9166-27040002)

作者简介: 李明(1996—), 男, 山东临沂人, 硕士研究生, 研究方向为微生物组学和肠道菌。

* 通信作者: 徐振江, 教授, 博导, E-mail: 470116623@qq.com

Key words: natural products of flavonoids; intestinal microbiota; inflammatory bowel disease

炎症性肠病(IBD)是以肠道炎症和肠道上皮损伤为特征的复发性慢性炎症疾病,主要包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC),两种疾病的发病特征为溃疡、腹泻、出血等^[1]。IBD 的发病机制涉及遗传因素和环境因素:遗传因素包括宿主易感基因影响宿主先天免疫功能;环境因素包括饮食等引起的肠道微生物的失调等。传统的 IBD 治疗药物包括氨基水杨酸盐、皮质类固醇、免疫抑制剂和抗生素,前三者表现出有限的功效和各种不良反应,例如对免疫系统的损害^[2]。抗生素的使用会降低肠道菌群的多样性^[3],可能产生超级致病菌。至今为止,尚没有针对炎症性肠病成熟有效且安全的防治办法。

黄酮类化合物是植物成分中含有丰富的羟基多酚的分子大家族,在蔬菜、水果、葡萄酒和茶中含量丰富。近年来食源性天然产物备受推崇,黄酮类天然产物具有抗氧化活性、调节肠道生态平衡、增强免疫等多种生物活性,受到了广泛的关注。黄酮类天然产物有益于肠道健康,可以做到药食同源。首先,综述了不同种类黄酮类天然产物对不同类群的肠道微生物的调控。其次,描述了 IBD 患者肠道菌群的变化来阐述部分特定菌群与炎症性肠病的关系。例如,大肠杆菌、耶尔森氏菌和艰难梭状芽孢杆菌是导致 IBD 的关键因素^[4-5]。黄酮类天然产物通过抑制细菌生物膜的形成等机制,抑制 IBD 患者中肠杆菌属等有害菌的同时增加双歧杆菌、梭状芽孢杆菌等部分有益菌的丰度,调节肠道菌群失衡进而改善炎症性肠病。

1 黄酮类天然产物

天然植物提取物来源于植物的根、茎、叶,植物提取物的活性成分十分繁多和复杂。总的来说,植物提取物的活性成分主要有生物碱^[6]、苷类、有机酸^[7]、糖类^[8](包括淀粉、菊淀粉、树胶和黏液质等)、树脂(包括树脂酸、树脂醇和树脂炔类)、鞣质、植物色素^[9](包括叶绿素、胡萝卜素、黄酮类^[10]、甜菜红碱类和醌类等)、油脂、蜡和无机成分。其中黄酮类化合物具有多样的生物活性,较早期的研究表明,它们在抗炎和抗氧化方面有显著作用^[11],可以抑制促炎因子的表达,被认为是炎症的天然抑制剂^[12]。近几年,利用微生

物基因组高通量测序和生物信息学技术,研究表明黄酮类化合物还会影响肠道菌群的组成,促进双歧杆菌和乳杆菌等有益菌在肠道的定植^[13]。了解黄酮类化合物抗炎抗氧化活性与其改善肠道微生物组成关系,以及不同结构种类黄酮类化合物调节肠道微生态功能的差异,对研究其作用机制,拓展其在疾病如炎症性肠病中的运用具有重要意义。

1.1 黄酮醇

黄酮醇是黄酮类化合物中研究较多的亚类之一,黄酮醇类是指含有 2-苯基-3-羟基(或含氧取代)苯骈 γ -吡喃酮(2-苯基-3-羟基-色原酮)类结构的化合物,是黄酮类化合物中数量最多、分布最广泛的一类,代表物有槲皮素、芦丁、山柰酚等,具有抗真菌、抗癌等生物活性^[14]。

1.2 异黄酮

异黄酮也是黄酮类化合物的主要亚类之一,主要存在于大豆、坚果中。异黄酮是植物苯丙氨酸代谢过程中,由肉桂酰辅酶 A 侧链延长后环化形成的酚类化合物,其 3-苯基衍生物即为异黄酮,属植物次生代谢产物,主要的代表物有大豆异黄酮、金雀异黄酮、染料木黄酮等。异黄酮能够降低患心血管疾病和骨质疏松症的风险,还具有抗菌、抗炎、抗氧化活性^[15]。

1.3 黄烷酮

黄烷酮母体分子中含有 2-苯基-2H-1-苯并吡喃,是一个较为复杂的 C6-C3-C6 基本骨架。黄烷酮在自然界尚未发现,但其羟基衍生物和甲氧基衍生物总称为黄烷酮类。黄烷酮在柑橘水果中最为常见^[16],代表物有柚皮苷、橙皮素等。已有证据表明柚皮苷、橙皮素等对癌症、炎症有显著的改善作用^[17]。

1.4 花色苷

花色苷是花色素与糖以糖苷键结合而成的一类化合物,广泛存在于植物的花、果实、茎、叶和根器官的细胞液中,是黄酮类化合物中能呈现红色的一族化合物,代表物有花青素。研究表明这类化合物具有抗癌、抗炎、预防肥胖等作用^[18]。

1.5 黄酮

黄酮是黄酮类化合物的重要亚类,具有苯基色烯-4-酮的骨架。黄酮主要以 7-O-糖苷的形式存在于草药和谷物中,代表物有芹菜素、木犀

草素等,具有抗炎、抑菌、调节免疫等作用^[19]。

2 黄酮类化合物参与调节肠道微生物健康

2.1 黄酮类天然产物调节肠道菌群

研究表明,黄酮类天然产物通过抑制细菌生物膜的形成、抑制细菌的能量代谢等机制,抑制或杀死某些共生菌和病原体,使细菌产生的毒素如硫化氢和脂多糖减少,进而改善肠道的生态平衡^[20]。不同种类黄酮类植物提取物对不同类型的菌群的抑制效果大不相同。Dastidar等^[21]的研究结果表明,在苦参和山豆根的异黄酮提取物中,有两种异黄酮在体内和体外都表现出对细菌的抑制作用,这两种异黄酮对金黄色葡萄球菌的抑制作用最强,对霍乱弧菌、沙门氏菌、志贺氏菌、克雷伯氏菌和假单胞菌属的抑制作用依次减弱。黄酮醇类,如槲皮素能够抑制瘤胃球菌属、杆菌属的生长^[22]。黄烷酮缺乏杂环双键,环外苯环几乎垂直于分子的其余部分而不是平面结构,因而黄酮相比较黄烷酮表现出更强的抗菌活性。

黄烷酮等物质虽然对革兰氏阳性菌表现较低的活性,但对革兰氏阴性菌却表现出较高的抗菌活性^[23]。Kaakoush等^[24]研究表明,黄酮类化合物不仅有一定的抑菌作用,也会特异性地促进一些特定细菌的增殖。在Tzounis等^[25]的研究中,对结肠炎患者每周喂食4次的黄烷醇饮料,结果发现黄烷醇的摄入显著影响了人体内肠道菌群的组成,在降低梭菌属的同时显著促进了乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌的生长,改善体内的肠道稳态失衡。表1列出了其他黄酮类天然产物对肠道菌群的调控作用。黄酮类天然产物还停留在粗提物的阶段,不能确定抑菌物质的化学结构及性质。并且黄酮类天然产物的抑菌研究停留在初级阶段,大多是以菌体细胞壁组分变化、菌体形态变化等为切入点研究其对细菌、真菌以及霉菌的抑制作用,而深层次的分子机理有待进一步探究。应进一步优化天然产物的纯化等步骤,确定调控肠道微生物组成的物质结构及性质,将特定种类的肠道细菌与疾病相关表型和提取物中的特定结构的物质联系起来,有利于黄酮类化合物在改善肠源性疾病中的运用。

表1 部分黄酮类天然产物的肠道微生物调控作用

Table 1 Regulation of some flavonoids natural products on intestinal microbiota

活性成分	植物提取物	调控肠道微生物	时间	参考文献
黄酮醇	褐藻提取物	单核细胞增生李斯特菌↓、铜绿假单胞菌↓	2012	[26]
	杨梅提取物	副伤寒沙门氏菌↓、无害李斯特菌↓、单核细胞增生李斯特菌↓、铜绿假单胞菌↓	2018	[27]
	蔓越莓提取物	阿克曼氏菌↑	2015	[28]
	绿茶提取物	阿克曼氏菌↑	2012	[29]
异黄酮	大豆异黄酮	单核细胞增生李斯特菌↓、大肠杆菌↓、铜绿假单胞菌↓	2018	[30]
	芒柄花素	耐万古霉素肠球菌↓、金黄色葡萄球菌↓	2014	[31]
	甘草酮	耐万古霉素肠球菌↓、金黄色葡萄球菌↓	2016	[32]
黄烷酮	C-甲基黄烷酮	金黄色葡萄球菌↓、铜绿假单胞菌↓	2014	[33]
	柚皮苷	‘革兰氏阳性’枯草芽孢杆菌↓	2013	[34]
	橙皮苷	革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌↓	2019	[35]
	法尔杜鹃素	大肠杆菌↓、铜绿假单胞菌↓、白色念珠菌↓(真菌)	2016	[36]
花色苷	蓝莓提取物(花青素)	单核细胞增生李斯特菌↓、金黄色葡萄球菌↓、肠炎沙门氏菌↓、副溶血性弧菌↓	2018	[37]
	低丛蓝莓提取物	肠炎沙门氏菌↓、大肠杆菌↓	2016	[38]
	紫甘薯花青素	双歧杆菌↑、乳酸杆菌/肠球菌↑、拟杆菌-普氏菌↓、溶组织梭菌↓	2016	[39]
	Murta提取物	大肠杆菌↓、伤寒沙门氏菌↓	2015	[40]
黄酮	铁皮石斛花青素	大肠杆菌↓、金黄色葡萄球菌↓、枯草芽孢杆菌↓	2017	[41]
	黄芩素	金黄色葡萄球菌↓	2016	[42]
	木犀草素	革兰氏阳性菌↓、枯草芽孢杆菌↓	2014	[43]
	地奥司明	分歧结核杆菌↓	2019	[44]

注:↑表示菌群丰度上升;↓表示菌群丰度下降。

2.2 黄酮类天然产物对肠道免疫系统的作用

肠道免疫系统是由肠道黏膜屏障、非特异性免疫细胞和特异性免疫共同组成^[45],在抵抗致病菌的侵入、调控肠道通透性、调节炎症和免疫因

子表达、维持肠道正常生理功能中起着至关重要的作用。一旦肠道屏障遭到破坏,肠道稳态失调就会导致病原体的入侵和疾病的发生。目前发现的黄酮类天然产物对肠道免疫的调控机制包

括:(1)维持肠道黏膜的完整性,激活肠上皮细胞肠黏膜屏障的相关信号通路,阻止病原体的入侵^[46]。在 Jo^[47]等的研究中,白藜芦醇(多酚黄酮类化合物)可以激活蛋白激酶 C(PKC)并增加丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)的表达水平,白藜芦醇的喂食还增加了小鼠转录因子 Cdx-2 和紧密连接蛋白的表达水平,增强肠道屏障的完整性;(2)中断活性氧的炎症循环,刺激抗氧化酶(超氧化物歧化酶、谷胱甘肽等)的产生进而减轻氧化应激,减轻嗜中性细胞浸润^[48]。研究表明,槲皮素和 EGCG 增加结肠中谷胱甘肽(GSH)的产生,而柚皮苷则可降低组织丙二醛(MDA)的水平,同样的,光甘草定和槲皮素也抑制了 iNOS 蛋白和 mRNA 表达以及 NO 的产生,进而减轻氧化应激和组织损伤^[49-52]。(3)维持肠道的特异性免疫能力,提高肠道特异性免疫应答的敏感度,抑制相关炎症信号通路(NF-κB、MAPKS 等)从而减

少促炎因子的产生,保护肠上皮细胞^[53]。在 Zhang^[54]的研究中,芹菜素抑制巨噬细胞中 LPS 诱导的 ERK1 / 2 和 NF-κB 活化,从而降低促炎因子 IL-1β 和 IL-6 的水平,促进趋化因子 CCL-5 和细胞黏附因子(ICAM-1)和血管细胞黏附因子(VCAM-1)增加,表明了芹菜素可以通过多个机制来调控 LPS 诱导的炎症。

总而言之,黄酮类的天然产物能够维持和修复肠道黏膜的完整性,发挥抗氧化作用减少氧化应激,抑制 NF-κB、MAPK、花生四烯酸等各种信号通路的活化,调节炎性细胞因子的平衡来改善炎症性肠病。随着分子生物学、基因组学、蛋白质组学和分子营养学的发展,黄酮类化合物免疫功能涉及的结构-活性关系研究应该进一步发展,探究多个因素对免疫活性的综合影响。表 2 列出了其他不同类别的黄酮类天然产物对肠道免疫的调节作用。

表 2 部分黄酮类天然产物的免疫调节作用

Table 2 Immunomodulatory effects of some flavonoids natural products

活性成分	天然产物提取物	与免疫相关作用	时间	参考文献
黄酮醇	异鼠李素	通过孕烷 X 受体(PXR)介导的异生素代谢的上调和 NF-κB 信号传导的下调改善 IBD 症状	2014	[55]
	仙人掌榕属提取物(异鼠李素)	抑制 IκB 蛋白的降解	2014	[56]
	槲皮素	下调 claudin-2 的表达	2012	[57]
异黄酮	葛根素	上调 ZO-1 蛋白的表达	2013	[58]
	金雀异黄素	抑制 ZO-1 酪氨酸磷酸化	2002	[59]
	大豆异黄酮	减轻 LPS 诱导的肠道屏障的损伤,改善断奶仔猪的肠屏障功能,抑制 LPS 诱导的 p38 和 TLR4 依赖性信号通路的激活	2015	[60]
花色苷	红酒提取物(花青素)	抑制 IκB 蛋白的降解、COX-2 和 iNOS 产生和 IL-8 过量产生	2012	[61]
	红甘蓝提取物(花青素)	有效逆转肠道屏障的损伤,增强了跨上皮电阻(TER)和 ZO-1 的表达	2017	[62]
	蔓越莓花青素	增强黏膜层杯状细胞(GC)的功能,增加 GC 大小和数量,以及 MUC2 和回肠 IL-4 和 IL-13 水平,逆转肠屏障功能受损	2013	[63]
黄烷酮	橙皮苷	上调 Nr1 抗氧化途径,增加 HO-1、NQO1 和紧密连接蛋白的表达,改善肠道通透性	2019	[64]
	柚皮素	通过保护肠道黏膜屏障改善 DSS 诱导的结肠炎,减弱疾病活动指数和结肠的缩短,抑制促炎因子表达的增加	2013	[65]
黄酮	白杨素	减少 IL-6 和 IL-8 的分泌和 COX-2 的活性	2013	[66]
	表没食子儿茶素没食子酸酯	保护肠黏膜屏障	2013	[67]
	芹黄素	调控炎症因子的表达,降低 MPO 和碱性磷酸酶活性	2015	[68]

2.3 黄酮类天然产物与炎症性肠病

炎症性肠病主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,在全世界的患病率逐步增加,在北美和欧洲分别有超过 150 万、200 万人的 IBD 患者^[69]。CD 和 UC 患者的菌群结构异于健康人群,CD 患者的菌群紊乱程度更甚于 UC 患者。类杆菌、厚壁菌门和

变形杆菌是区别患者与健康人群的主要细菌^[70]。溃疡性结肠炎一般只影响直肠和乙状结肠,涉及黏膜层和固有层,一般会形成连续性的炎症斑块。克罗恩病是肠黏膜上皮细胞对微生物抗原的异常免疫反应引起的慢性肠道炎症,会损伤整个肠壁,形成溃疡、穿孔等。在 Gevers^[71]的调查研究中,克罗

患病者显示肠杆菌科、巴斯德杆菌科、拟杆菌科等肠道细菌的丰度显著降低。类似地在 Chassaing^[72] 研究中,也显示克罗恩病患者拟杆菌门细菌丰度降低,致病菌比如大肠杆菌、分歧杆菌等丰度显著增加。研究表明,持续的慢性肠道炎症会随着时间的推移引起组织损伤,进而引发威胁到生命的急性结肠炎。

虽然 IBD 的致病因素和发病机制尚不完全明确,但是现普遍认为 IBD 涉及遗传、免疫系统紊乱和肠道微生物失调等多个方面因素^[73]。研究表明,一些生理功能的破坏比如肠屏障功能受损、葡萄糖代谢受损都会促进肠道菌群生态失调,进而导致炎症性肠病的发生^[74]。Imhann^[75] 通过 633 例炎症性肠病的分析发现 NOD2、CARD9 基因突变与肠道部分共生菌群(拟杆菌纲、拟杆菌科、罗氏菌属以及厚壁菌门等)具有一定的关联,这些基因突变增加 IBD 患病风险的机制,部分是通过调节肠道菌群的作用来实现的,证实了肠道菌群在 IBD 发病机制中确实存在作用,它们介导了易感基因诱发 IBD 的发病过程。肠道微生物与炎症性肠病的关系大体可以分为:(1)肠道菌群失调导致具有黏附肠上皮细胞能力的病原菌的数量增加,破坏肠道的通透性,改变肠道微生物群组成,同时通过诱导炎症反应促进炎症因子的表达^[76]。(2)肠道微生物组成遭到破坏后,其相关的代谢产物变化,这与 IBD 的发病机理有关。例如,产生丁酸盐的细菌数量的减少,使得短链脂肪酸(SCFA)的产生减少,进而影响 Treg 细胞的分化和扩增以及上皮细胞的生长,影响肠道稳态^[77]。SCFAs 可以抑制组蛋白脱乙酰基酶,降低 NF- κ B 活性,并抑制从嗜中性粒细胞和巨噬细胞释放的 IL-8 和 TNF- α ,从而减少肠道的炎症反应。部分梭菌属中的细菌可以改善膳食纤维被代谢成短链脂肪酸的酶促过程增加 Treg 细胞的数量,其中梭状芽孢杆菌也可以直接诱导 Treg 细胞的数量和活性。(3)在 IBD 易患者中硫酸盐等还原细菌的增多会导致氢硫酸盐等有毒物质的产生,损害肠上皮细胞,并诱导黏膜炎症^[78]。失衡的肠道生态系统增加了肠道通透性,使脂多糖(LPS)进入肠肝循环。血液中低浓度的 LPS 结合 TLR4 和 CD14 信号传导以激活巨噬细胞和 T 辅助 1 型细胞释放 TNF- α 和促炎细胞因子(例如,IL-1 和 IL-6),导致慢性炎症并最终导致代谢紊乱^[79]。炎症性肠病通常伴随着肠道微生物群的异常组成和肠道微生物生态

系统多样性的降低^[80]。同时代谢性疾病如肥胖、糖尿病等总是会伴随着慢性炎症(IL-1 和 IL-6 的增加)和肠道屏障的损伤。

天然黄酮类的植物提取物可以改善肠道微生物群落的组成,调节肠道免疫,降低促炎因子的产生,减轻炎症性肠病引起的各种肠道微生态的失衡。天然植物提取物发挥作用主要有这几种方式:(1)调节肠道内失衡的微生物菌群,在抑制金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等有害菌的同时促进双歧杆菌、拟杆菌门的生长;例如,厚壁菌门/拟杆菌门的比率广泛的被认为是代表肠道稳态的标志之一,在肠道炎症中该比率升高,通过天然植物提取物的治疗,比率显著降低,甚至达到正常水平。在 Wang 等^[81]的研究中,艾灸(活性成分为黄酮类和挥发油)显著提高了溃疡性结肠炎小鼠的双歧杆菌和乳酸杆菌的含量,降低厚壁菌门的数量,并且抑制了溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中的 TNF- α 和 IL-12 的表达。姜黄素可以直接上调梭状芽孢杆菌的相对丰度,促进膳食纤维被代谢成短链脂肪酸,上调 Treg 细胞的数量和活性,降低促炎介质的生成和艰难梭菌感染的结肠炎^[82]。(2)天然植物提取物不仅通过抑菌来改善 IBD 症状,而且通过抑制炎症信号通路的活化,减少促炎因子表达来改善炎症性肠病。在 Nunes^[83]的研究中,白藜芦醇(多酚类化合物)可降低促炎细胞因子、细胞黏附因子与血管细胞黏附因子的比例(ICAM/VCAM)的表达,减少中性粒细胞浸润和氧化应激反应,抑制 TLR4/NF- κ B 通路,上调组蛋白去乙酰化酶(SIRT1)的表达,增强抗氧化作用。(3)一些天然植物提取物的摄入会减少一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)等诱导性促炎酶的产生,减少 NO 的含量,减轻肠道黏膜、肠道屏障的损伤。在 Han^[84]的研究中,CPS(茵陈色原酮,一种植物黄酮)剂量依赖性地抑制 LPS 诱导的 iNOS 和 COX-2 基因和蛋白的表达,证明 CPS 可能通过抑制 ERK、JNK 和 NF- κ Bp65 活化来降低炎症相关的生物标志物含量,它可能是治疗炎症性疾病的潜在治疗候选物。Nunes^[85]等观察到用富含儿茶素、低聚原花青素和花青素的红葡萄酒提取物进行预处理,可抑制 COX-2 和 iNOS 细胞因子的表达,抑制 HT-29 细胞中 IL-8 的过量产生。除了上述物质调控肠道微生态改善 IBD 外,表 3 还总结了其他黄酮类天然产物通过各种机制改善 IBD 的状况。

黄酮类天然产物通过调节菌群和调节免疫系统改善 IBD,两者之间也是相互联系的。黄酮类天然产物可以调节肠道微生物发酵膳食纤维为短链脂肪酸来影响免疫细胞的分泌,增加 Treg 的数量及活性,并抑制中性粒细胞、巨噬细胞、树突细胞、效应 T 细胞的活性。但是一些天然产物的抗 IBD 作用的确切机制仍不清楚。因此,需要

进行额外的体内研究,以确定其效果并找出哪些特定因子参与改善 IBD。研发可调控特定菌种数量和相关免疫的黄酮类天然产物,有望开发成临床上治疗营养-菌群-免疫相关疾病的营养调节剂。同时利用天然植物提取物改善 IBD 患者失衡肠道菌群和适应性免疫,特别是上皮屏障功能,这会是治疗或预防 IBD 的关键。

表 3 部分黄酮类天然产物调控炎症性肠病

Table 3 Regulation of some flavonoids natural products on intestinal inflammatory bowel disease

黄酮类化合物	天然产物	活性成分	调控肠道炎症性肠病	时间	参考文献
黄酮醇	槲皮素	槲皮素	重新平衡肠道巨噬细胞的促炎、抗炎和杀菌功能,恢复肠道-微生物之间的合适关系以改善结肠炎	2018	[86]
	山柰提取物	山柰酚	降低促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平,降低 iNOS 和 COX-2 的 mRNA 表达水平,从而降低 DSS 诱导的结肠炎	2012	[87]
	葡萄籽提取物	黄酮醇	减少孔形成紧密连接蛋白 claudin2 的表达,并增加乳酸杆菌和拟杆菌的水平	2013	[88]
异黄酮	染料木黄酮	金雀异黄酮	抑制巨噬细胞中 TNF- α 和 IL-6 过量产生,抑制 AMPK 磷酸化后的 NF- κ B 活化	2012	[89]
	大豆提取物	大豆异黄酮	增强了小鼠抗氧化功能,抑制了与 TLR4/Myd88 相关的信号通路	2017	[90]
	金雀异黄素	金雀异黄素	降低了结肠中 COX-2 的 mRNA 和蛋白质表达水平,降低前列腺素水平,降低 MPO 活性	2009	[91]
黄烷酮	柚皮提取物	柚皮苷	降低结肠炎大鼠的 MDA、MPO 等氧化介质的产生,减轻 DNA 损伤	2014	[92]
	橙皮提取物	橙皮素	降低 TNBS 诱导的结肠炎模型中肿瘤坏死因子(TNF- α)、蛋白酪氨酸磷酸酶、受体 C 型(CD45)、caspase-3 和 Bax 表达的水平	2018	[93]
花色苷	葡萄籽提取物	花青素	降低 TNF- α 和 iNOS 的水平以及 COX-2 酶活性。它可以减少结肠炎中外周血的遗传毒性和细胞损伤的形态学迹象	2014	[94]
	越橘提取物	越橘花青素	降低 TNF- α 、IL-6 和 IFN- γ 的分泌,减轻肠道炎症和回肠黏膜损伤	2013	[95]
	紫色胡萝卜提取物	胡萝卜花青素	下调 IL-1 β 和 COX-2 等炎症介质 mRNA 的表达,有助于保护肠道屏障	2016	[96]
黄酮	木犀草素	木犀草素	改善了结肠中 IFN- γ mRNA 的表达,抑制 TNF- α 的产生和 NF- κ B 的活化,降低 IL-8 表达水平	2013	[97]
	洋甘菊提取物	芹菜素	显示肠道抗炎活性,可以抑制 NF- κ B 调节的抗凋亡 COX-2 和 cFLIP 的表达	2015	[98]
	黄酮苷	枳壳提取物	抑制 NF- κ B 的活化,抑制环氧合酶和一氧化氮合酶的表达	2018	[99]

3 结论与展望

一系列的细胞和动物实验表明,不同类别的黄酮类化合物由于结构差异调节的菌群不尽相同,它们共同作用调节 IBD 患者的肠道菌群改善肠道微生态平衡,抑制病原菌的同时增加有益菌及其代谢产物(比如短链脂肪酸)的产生。此外,黄酮类天然产物能够维持肠道黏膜完整性,减轻氧化应激,抑制信号通路的活化(比如 NF- κ B, MAPK,花生四烯酸途径)等免疫调节来减轻促炎介质,一氧化氮合酶等诱导酶的产生改善 IBD。

黄酮类天然产物改善肠道菌群以提升宿主的健康水平逐步受到认可,但是对于其在体内如何发挥作用,肠道微生物在其中扮演怎样的角色,仍需要进一步的研究。首先要明确摄入人体

的黄酮类天然产物是如何在肠道微生物的作用下转化和代谢的,对不同类的黄酮类天然产物,是哪一类结构的菌群主导参与了转化代谢过程,肠道菌群产生的代谢衍生物反过来又对肠道菌群和宿主产生什么样作用。其次,肠道微生物并不是通过某一个体来发挥调控作用,而是通过微生物群落之间的相互作用、协调作用来完成一系列的复杂代谢过程,应该明确黄酮类天然产物与肠道微生物之间的相互作用机理。最后,应该着重地研究黄酮类天然产物在肠道菌群和免疫调节之间的代谢通路,探究其机制,明确关键因子的调控作用。随着宏基因组学、代谢组学、高通量测序技术、生物信息等工具的飞速发展,有助于查找黄酮类天然产物在生物转化过程中的关键细菌群落,肠道微生物群落与代谢之间的相互关系。进一步研究黄酮类天然产物到底在多大

程度上调节肠道菌群进而影响宿主健康,对于深入了解黄酮类天然产物多成分、多靶点的作用机制、黄酮类天然产物在疾病治疗中的开发和运用具有重大意义。

参考文献:

- [1] NIKOLAUS S, SCHREIBER S. Treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Clinical Pediatrics*, 2013, 138(5):205-208.
- [2] STALLMACH A, HAGEL S, BRUNS T. Adverse effects of biologics used for treating IBD [J]. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2010, 24(2):167-182.
- [3] DETHLEFSEN L, HUSE S, SOGIN M L, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by Deep 16S rRNA sequencing[J]. *PLoS Biology*, 2008, 6(11):2383-2400.
- [4] ANANTHAKRISHNAN A N, ISSA M, BINION D G. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease [J]. *Medical Clinics of North America*, 2010, 94:135-153.
- [5] ROIHION N, DARFEUILLE-MICHAOD A. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007, 13(10):1277-1283.
- [6] GUL R, JAN S U, FARIDULLAH S, et al. Preliminary phytochemical screening, quantitative analysis of alkaloids, and antioxidant activity of crude plant extracts from *Ephedra intermedia* indigenous to balochistan[J]. *The Scientific World Journal*, 2017, 2017(3):1-7.
- [7] ERGEZER H, SERDAROĞ LU M. Antioxidant potential of artichoke (*Cynara scolymus* L.) byproducts extracts in raw beef patties during refrigerated storage [J]. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 2017, 12(2):1-10.
- [8] ZHU Y Y, CONG W J, SHEN L, et al. Fecal metabonomic study of a polysaccharide, MDG-1 from *Ophiopogon japonicus* on diabetic mice based on gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry (GC TOF/MS) [J]. *Molecular Biosystems*, 2014, 10(2):304-312.
- [9] GANDÍA-HERRERO F, ESCRIBANO J, GARCÍA-CARMONA F. Biological activities of plant pigments betalains [J]. *Food Science and Nutrition*, 2016, 56(6):937-945.
- [10] VILLALOBOS-DELGADO L H, GONZÁLEZ-MONDRAGÓN E G, SALAZAR GOVEA A Y, et al. Potential application of epazote (*Chenopodium ambrosioides* L.) as natural antioxidant in raw ground pork [J]. *LWT - Food Science and Technology*, 2017, 84:306-313.
- [11] SALARITABAR A, DARVISHI B, HADJIA-KHOONDI F, et al. Therapeutic potential of flavonoids in inflammatory bowel disease: A comprehensive review [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(28):5097-5114.
- [12] CALIXTO J B, CAMPOS M M, OTUKI M F, et al. Anti-inflammatory compounds of plant origin. Part II. Modulation of pro-inflammatory cytokines, chemokines and adhesion molecules [J]. *Planta Medica*, 2004, 70(2):93-103.
- [13] DUDA-CHODAK A, TARKO T, SATORA P, et al. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review [J]. *European Journal of Nutrition*, 2015, 54(3):325-341.
- [14] AHERNE S A, O'BRIEN N M. Dietary flavonols: Chemistry, food content, and metabolism [J]. *Nutrition*, 2002, 18(1):75-81.
- [15] KO K P. Isoflavones: Chemistry, analysis, functions and effects on health and cancer [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15(17):7001-7010.
- [16] LI C, SCHLUESENER H. Health-promoting effects of the citrus flavanone hesperidin [J]. *Food Science and Nutrition*, 2015, 57(3):613-631.
- [17] CHEN R, QI Q L, WANG M T, et al. Therapeutic potential of naringin: an overview [J]. *Pharmaceutical Biology*, 2016, 54(12):1-8.
- [18] SMERIGLIO A, BARRECA D, BELLOCCO

- E, et al. Chemistry, pharmacology and health benefits of anthocyanins [J]. *Phytotherapy Research*, 2016,30(8):1265–1286.
- [19] DAVID A V A, ARULMOLI R, PARASURAMAN S. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid[J]. *Pharmacognosy Reviews*, 2016, 10 (20): 84–89.
- [20] VEZZA T, RODRÍGUEZ-NOGALES A, ALGIERI F, et al. Flavonoids in inflammatory bowel disease: A review [J]. *Nutrients*, 2016,8(4):211–233.
- [21] DASTIDAR S G, MANNA A, KUMAR K A, et al. Studies on the antibacterial potentiality of isoflavones [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2004,23(1):99–102.
- [22] DUDA-CHODAK A. The inhibitory effect of polyphenols on human gut microbiota [J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012,63(5):497–503.
- [23] JAVIER E, JULIA O, LEONORA M, et al. Structure-activity and lipophilicity relationships of selected antibacterial natural flavones and flavanones of chilean flora [J]. *Molecules*, 2017,22(4):608–613.
- [24] KAAKOUSH N O, MORRIS M J. More flavor for flavonoid-based interventions? [J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2017,23(4):293–295.
- [25] TZOUNIS X, RODRIGUEZ-MATEOS A, VULEVIC J, et al. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2011,93(1):62–72.
- [26] GUPTA S, COX S, RAJAURIA G, et al. Growth inhibition of common food spoilage and pathogenic microorganisms in the presence of brown seaweed extracts[J]. *Food & Bioprocess Technology*, 2012,5(5):1907–1916.
- [27] JU J, YAO W, SUN S, et al. Assessment of the antibacterial activity and the main bacteriostatic components from bayberry fruit extract [J]. *International Journal of Food Properties*, 2018,21(1):1043–1051.
- [28] ANHÊ F F, ROY D, PILON G, et al. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice [J]. *Gut*, 2015,64(6):872–883.
- [29] AXLING U, OLSSON C, XU J, et al. Green tea powder and *Lactobacillus plantarum* affect gut microbiota, lipid metabolism and inflammation in high-fat fed C57BL/6J mice [J]. *Nutrition & Metabolism*, 2012,9(1):105–123.
- [30] PINA-PÉREZ M C, PÉREZ M A F. Antimicrobial potential of legume extracts against foodborne pathogens: A review[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2018,72:114–124.
- [31] EERDUNBAYAER, ORABI M A A, AOYAMA H, et al. Structures of two new flavonoids and effects of licorice phenolics on vancomycin-resistant *Enterococcus* species [J]. *Molecules*, 2014,19(4):3883–3897.
- [32] ROHINISHREE Y S, NEGI P S. Effect of licorice extract on cell viability, biofilm formation and exotoxin production by *Staphylococcus aureus* [J]. *Journal of Food Science & Technology*, 2016,53(2):1092–1100.
- [33] MASSARO C F, KATOULI M, GRKOVIC T, et al. Anti-staphylococcal activity of C-methyl flavanones from propolis of Australian stingless bees (*Tetragonula carbonaria*) and fruit resins of *Corymbia torelliana* (Myrtaceae) [J]. *Fitoterapia*, 2014,95(2):247–257.
- [34] DAS R, DUTTA A, BHATTACHARJEE C. Assessment on the antibacterial potential of phytochemical naringin— an *in vitro* evaluation [J]. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 2013,3(9):353–357.
- [35] OWOSENI-FAGBENRO K A, SAIFULLAH S, IMRAN M, et al. Egg proteins stabilized green silver nanoparticles as delivery system

- for hesperidin enhanced bactericidal potential against resistant *S. aureus* [J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2019,50:347-354.
- [36] PAGNING A L N, TAMOKOU J, KHAN M L, et al. Antimicrobial, antioxidant and butyrylcholinesterase inhibition activities of extracts and isolated compounds from *Scadoxus pseudocaulus* and semi-synthetic farrerol derivatives[J]. South African Journal of Botany, 2016,102:166-174.
- [37] SUN X H, ZHOU T T, WEI C H, et al. Antibacterial effect and mechanism of anthocyanin rich Chinese wild blueberry extract on various foodborne pathogens[J]. Food Control, 2018,94:155-161.
- [38] PERTUZATTI P B, BARCIA M T, REBELLO L P G, et al. Antimicrobial activity and differentiation of anthocyanin profiles of rabbiteye and highbush blueberries using HPLC-DAD-ESI-MSⁿ and multivariate analysis[J]. Journal of Functional Foods, 2016,26:506-516.
- [39] ZHANG X, YANG Y, WU Z F, et al. The modulatory effect of anthocyanins from purple sweet potato on human intestinal microbiota in vitro [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016,64(12):6b-586b.
- [40] JUNQUEIRA-GONÇALVES M P, YÁÑEZ L, MORALES C, et al. Isolation and characterization of phenolic compounds and anthocyanins from Murta (*Ugni molinae* Turcz.) fruits. Assessment of antioxidant and antibacterial activity[J]. Molecules, 2015,20(4):5698-5713.
- [41] 李晓娇, 晏爱芬, 杨丽华, 等. 龙陵铁皮石斛花色苷的提取工艺及抑菌活性研究[J]. 中国农业科技导报, 2017,19(4):119-127.
- [42] CHEN Y, LIU T J, WANG K, et al. Baicalin Inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and the quorum sensing system *in vitro* [J]. PLoS One, 2016,11(4):e153468.
- [43] SHAFAGHAT A, PIRFARSHI F, SHAFAGHATLONBAR M. Luteolin derivatives and antimicrobial activity of *Achillea tenuifolia* Lam. methanol extract [J]. Industrial Crops and Products, 2014,62:533-536.
- [44] PUSHKARAN A C, VINOD V, VANUOPADATH M, et al. Combination of repurposed drug diosmin with amoxicillin-clavulanic acid causes synergistic inhibition of mycobacterial growth [J]. Scientific Reports, 2019,9(1):6800-6814.
- [45] NAGLER-ANDERSON C. Man the barrier! Strategic defences in the intestinal mucosa [J]. Nature Reviews Immunology, 2001,1(1):59-67.
- [46] CHEN J, ZHANG R, WANG J, et al. Protective effects of baicalin on LPS-induced injury in intestinal epithelial cells and intercellular tight junctions [J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2015,93(4):233-237.
- [47] JO H, HWANG D, KIM J K, et al. Oxyresveratrol improves tight junction integrity through the PKC and MAPK signaling pathways in Caco-2 cells [J]. Food and Chemical Toxicology, 2017,108(Pt A):203-213.
- [48] YAHFOUFI N, ALSADI N, JAMBI M, et al. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols [J]. Nutrients, 2018,10(11):1618-1641.
- [49] OZ H S, CHEN T S, VILLIERS W J S D. Tu1644 green tea polyphenols and sulfasalazine have parallel anti-inflammatory properties in colitis models [J]. Frontiers in Immunology, 2013,4(5):132.
- [50] KWON H S, OH S M, KIM J K. Glabridin, a functional compound of licorice, attenuates colonic inflammation in mice with dextran sulphate sodium-induced colitis [J]. Clinical and Experimental Immunology, 2007,151(1):165-173.
- [51] KWON K H, MURAKAMI A, TANAKA T, et al. Dietary rutin, but not its aglycone quercetin, ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice: attenuation of pro-inflammatory gene expression [J]. Biochemical Pharmacology, 2005,69(3):395

- 406.
- [52] AZUMA T, SHIGESHIRO M, KODAMA M, et al. Supplemental naringenin prevents intestinal barrier defects and inflammation in colitic mice[J]. *The Journal of Nutrition*, 2013, 143(6):827-834.
- [53] 王丽雪, 解玉怀, 张桂国. 植物源性抗氧化剂的应用及其作用机制[J]. *动物营养学报*, 2017, 29(5): 1481-1488.
- [54] ZHANG X X, WANG G J, GURLEY E C, et al. Flavonoid apigenin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through multiple mechanisms in macrophages [J]. *PLoS One*, 2014,9(9):e107072.
- [55] DOU W, ZHANG J J, LI H, et al. Plant flavonol isorhamnetin attenuates chemically induced inflammatory bowel disease via a PXR-dependent pathway[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2014,25(9):923-933.
- [56] MATIAS A, NUNES S L, POEJO J, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activity of a flavonoid-rich concentrate recovered from *Opuntia ficus-indica* juice[J]. *Food & Function*, 2014,5(12):3269-3280.
- [57] AMASHEH M, LUETTIG J, AMASHEH S, et al. Effects of quercetin studied in colonic HT-29/B6 cells and rat intestine *in vitro* [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2012,1258(1):100-107.
- [58] PENG J H, CUI T, HUANG F, et al. Puerarin ameliorates experimental alcoholic liver injury by inhibition of endotoxin gut leakage, kupffer cell activation, and endotoxin receptors expression [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2013, 344(3):646-654.
- [59] RAO R K, BASUROY S, RAO V U, et al. Tyrosine phosphorylation and dissociation of occludin-ZO-1 and E-cadherin- β -catenin complexes from the cytoskeleton by oxidative stress [J]. *Biochemical Journal*, 2002, 368: 471-481.
- [60] ZHU C, WU Y P, JIANG Z Y, et al. Dietary soy isoflavone attenuated growth performance and intestinal barrier functions in weaned piglets challenged with lipopolysaccharide [J]. *International Immunopharmacology*, 2015,28(1):288-294.
- [61] 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*, 2012,4(3):373-383.
- [62] TONG T, NIU Y, YUE Y, et al. Beneficial effects of anthocyanins from red cabbage (*Brassica oleracea* L. var. *capitata* L.) administration to prevent irinotecan-induced mucositis [J]. *Journal of Functional Foods*, 2017,32:9-17.
- [63] PIERRE J F, HENEGHAN A F, FELICIANO R P, et al. Cranberry proanthocyanidins improve the gut mucous layer morphology and function in mice receiving elemental enteral nutrition [J]. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2013, 37(3): 401-409.
- [64] GUO K, REN J N, GU G S, et al. Hesperidin protects against intestinal inflammation by restoring intestinal barrier function and up-regulating treg cells [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2019,63(11):1800975.
- [65] 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.
- [66] DURING A, LARONDELLE Y. The O-methylation of chrysin markedly improves its intestinal anti-inflammatory properties: Structure-activity relationships of flavones [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2013,86(12):1739-1746.
- [67] CARRASCO-POZO C, MORALES P, GOTTELAND M. Polyphenols protect the epithelial barrier function of Caco-2 cells exposed to indomethacin through the modulation of occludin and zonula Occludens-1 expression [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013,61(22):5291-5297.
- [68] MASCARAQUE C, GONZÁLEZ R, SUÁREZ

- M D, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of apigenin K in two rat colitis models induced by trinitrobenzenesulfonic acid and dextran sulphate sodium [J]. *British Journal of Nutrition*, 2015, 113(4):618-626.
- [69] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2017, 390(10114):2769-2778.
- [70] YILMAZ B, JUILLERAT P, ØYÅS O, et al. Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(2):323-334.
- [71] GEVERS D, KUGATHASAN S, DENSON L A, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease[J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15(3):382-392.
- [72] CHASSAING B, DARFEUILLE-MICHAUD A. The Commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6):1720-1728.
- [73] 陈玉霞, 詹学. 肠道菌群与炎症性肠病 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(8):132-136.
- [74] WINER D A, LUCK H, TSAI S, et al. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(3):413-426.
- [75] IMHANN F, VILA A V, BONDER M J, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2018, 67(1):108-119.
- [76] AHMED I, ROY B C, KHAN S A, et al. Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease [J]. *Microorganisms*, 2016, 4(2):20-39.
- [77] ATARASHI K, TANOUE T, OSHIMA K, et al. T_{reg} induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota [J]. *Nature*, 2013, 500(3):232-236.
- [78] LOUBINOX J, BRONOWICKI J P, PEREIRA I A C, et al. Sulfate-reducing bacteria in human feces and their association with inflammatory bowel diseases [J]. *FEMS Microbiology Ecology*, 2002, 40(2):107-112.
- [79] PUSSINEN P J, HAVULINNA A S, LEHTO M, et al. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2):392-397.
- [80] MANICHANH C, BORRUEL N, CASELLAS F, et al. The gut microbiota in IBD [J]. *Gastroenterology Hepatology*, 2012, 9(10):599-608.
- [81] WANG X M, LU Y, WU L Y, et al. Moxibustion inhibits interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha and modulates intestinal flora in rat with ulcerative colitis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(46):6819-6828.
- [82] GAN Z D, WEI W Y, LI Y, et al. Curcumin and resveratrol regulate intestinal bacteria and alleviate intestinal inflammation in weaned piglets [J]. *Molecules*, 2019, 24(7):1220-1234.
- [83] NUNES S, DANESI F, DEL RIO D, et al. Resveratrol and inflammatory bowel disease: the evidence so far [J]. *Nutrition Research Reviews*, 2017, 31(1):85-97.
- [84] HAN S, LEE J H, KIM C, et al. Capillarasin inhibits iNOS, COX-2 expression, and proinflammatory cytokines in LPS-induced RAW 264.7 macrophages via the suppression of ERK, JNK, and NF- κ B activation [J]. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2013, 35(1):34-42.
- [85] 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.
- [86] JU S W, GE Y, LI P, et al. Dietary quercetin ameliorates experimental colitis in mouse by remodeling the function of colonic macrophages via a heme oxygenase-1-dependent

- pathway[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(1):53–63.
- [87] PARK M Y, JI G E, SUNG M. Dietary kaempferol suppresses inflammation of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2012, 57(2):355–363.
- [88] WANG H, XUE S, ZHANG H Y, et al. Dietary grape seed extract ameliorates symptoms of inflammatory bowel disease in interleukin-10 deficient mice[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2013, 57(12):2253–2257.
- [89] JI G Y, ZHANG Y P, YANG Q H, et al. Genistein suppresses LPS-induced inflammatory response through inhibiting NF- κ B following AMP kinase activation in RAW 264.7 macrophages[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e53101.
- [90] WANG B, WU C. Dietary soy isoflavones alleviate dextran sulfate sodium-induced inflammation and oxidative stress in mice[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(1):276–282.
- [91] 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.
- [92] KUMAR V S, RAJMANE A R, ADIL M, et al. Naringin ameliorates acetic acid induced colitis through modulation of endogenous oxido-nitrosative balance and DNA damage in rats [J]. *The Journal of Biomedical Research*, 2014, 28(2):132–145.
- [93] POLAT F R, KARABOĞA İ. Immunohistochemical examination of anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of hesperetin on trinitrobenzene sulfonic acid induced colitis in rats[J]. *Biotechnic & Histochemistry*, 2019, 94(3):151–158.
- [94] MARCHI P, PAIOTTI A P R, NETO R A, et al. Concentrated grape juice (G8000™) reduces immunoexpression of iNOS, TNF- α , COX-2 and DNA damage on 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced-colitis [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2014, 37(2):819–827.
- [95] JAKESEVIC M, XU J, AABY K, et al. Effects of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) in combination with lactic acid bacteria on intestinal oxidative stress induced by ischemia-reperfusion in mouse[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(14):3468–3478.
- [96] OLEJNIK A, KOWALSKA K, MARCIN K, et al. Purple carrot anthocyanins suppress lipopolysaccharide-induced inflammation in the co-culture of intestinal Caco-2 and macrophage RAW264.7 cells [J]. *Food & Function*, 2016, 7(1):557–564.
- [97] NISHITANI Y, YAMAMOTO K, YOSHIDA M, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of luteolin: Role of the aglycone in NF- κ B inactivation in macrophages co-cultured with intestinal epithelial cells [J]. *Biofactors*, 2013, 39(5):522–533.
- [98] MASCARAQUE C, GONZÁLEZ R, SUÁREZ M D, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of apigenin K in two rat colitis models induced by trinitrobenzenesulfonic acid and dextran sulphate sodium [J]. *British Journal of Nutrition*, 2015, 113(4):618–626.
- [99] HE W, LI Y, LIU M, et al. *Citrus aurantium* L. and its flavonoids regulate TNBS-induced inflammatory bowel disease through anti-inflammation and suppressing isolated jejunum contraction [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(10):3057–3071.