

DOI: 10.13376/j.cblls/2024083

文章编号: 1004-0374(2024)06-0807-11

# LncRNA在炎症性肠病中的作用及 植物化学物干预的研究进展

陈梦圆, 蒋晓欣, 任静宜, 田志超, 何灿霞\*

(宁波大学医学部公共卫生学院, 宁波 315211)

**摘要:** 炎症性肠病 (inflammatory bowel diseases, IBD) 是一种慢性、复发性胃肠道疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 两种类型。研究表明, 以长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 为代表的表观遗传因素在 IBD 发病中具有重要作用。植物化学物是从天然植物中分离提取的非传统营养素成分, 具有易得、低毒等特点。多种植物化学物已被证实在炎症性肠病中具有保护作用。该文就 IBD 发病机制及 lncRNA 参与调控 IBD 的研究进展进行系统论述, 并探讨植物化学物抑制 IBD 的可能机制, 以期植物化学物靶向 lncRNA 改善 IBD 提供理论依据。

**关键词:** 炎症性肠病; lncRNA; 植物化学物

中图分类号: Q522; R574 文献标志码: A

## The research progress of lncRNA in inflammatory bowel disease and phytochemical intervention

CHEN Meng-Yuan, JIANG Xiao-Xin, REN Jing-Yi, TIAN Zhi-Chao, HE Can-Xia\*

(School of Public Health, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

**Abstract:** Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic, relapsing disorders of the gastrointestinal tract, which are represented mainly by ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Studies have shown that epigenetic factors represented by long non-coding RNA (lncRNA) play an important role in the pathogenesis of IBD. Phytochemicals are non-traditional nutrient components isolated and extracted from natural plants, characterized by easy availability and low toxicity. Some phytochemicals have been identified to have a protective role in IBD. In this paper, we systematically discuss the pathogenesis of IBD and the progress of research on the role of lncRNA in the regulation of IBD, and explore the possible mechanisms of phytochemicals inhibiting IBD, and thus providing theoretical basis for phytochemicals in the improvement of IBD by targeting lncRNA.

**Key words:** inflammatory bowel diseases; long non-coding RNA; phytochemicals

## 1 炎症性肠病概述

### 1.1 疾病特征

炎症性肠病 (inflammatory bowel diseases, IBD) 是一种慢性、非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 两种类型。UC 和 CD 均表现为持续性肠道炎症反应, 但二者的发病部位及临床表现略有不同。UC 主要累及结肠和直肠, 通常由直肠开始

向近端扩张, 造成持续浅表炎症, 并伴有溃疡形成, 炎症程度较轻; 临床表现有腹泻、腹痛、黏液脓血便、消瘦、疲乏等。CD 可累及胃肠道的任何部分, 一

收稿日期: 2023-11-06; 修回日期: 2024-03-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(82103819); 宁波市自然科学基金项目(2022J237)

\*通信作者: E-mail: hecanxia@nbu.edu.cn; Tel: 17816941900

一般在回肠和结肠较为常见,且炎症呈不连续性,即病变肠黏膜间夹杂着正常组织,程度较重<sup>[1]</sup>。CD除具有上述UC各临床表现外,还可能形成溃疡、瘘管、肠梗阻等病理改变。肠道内持续慢性炎性刺激将大大增加IBD患者发生结肠炎相关结直肠癌的风险<sup>[2]</sup>。

## 1.2 流行病学特征与疾病负担

研究显示,IBD发病率和患病率在世界范围内呈逐年上升趋势,起初常见于西方欧美国家,在亚洲人群中并不多见。但近20年来,因饮食结构的逐渐西化,亚洲和南美洲等新兴工业化国家IBD发病率快速上升<sup>[3]</sup>。自1990年至2019年,我国男性IBD年龄标准化发病率从1.72/10万(1.44~2.05)跃升至3.35/10万(2.88~3.88),女性则从1.20/10万(1.02~1.42)跃升至2.65/10万(2.29~3.08)<sup>[4]</sup>。作为一种慢性疾病,IBD反复发作的特性给患者和社会均造成极大负担,导致患者生活质量下降,大大增加旷工旷课的风险以及导致医疗费用骤升<sup>[5]</sup>。2018—2019年间,我国每位IBD患者一年中直接医疗成本高达80 743.73元<sup>[6]</sup>。

## 1.3 发病机制

截至目前,关于IBD的确切病因尚不清楚,可能与遗传、肠道菌群失调、免疫功能紊乱及环境等因素密切相关<sup>[7]</sup>。

### 1.3.1 遗传因素

已发现约有240个基因座与IBD易感性和发病有关,其中30个是UC、CD共有的直接相关基因座<sup>[8]</sup>。其中,遗传风险最强的*NOD2*基因突变将导致潘氏细胞缺陷,大大增加CD发病风险。除了*NOD2*外,*ATG16L1*、*T300A*、*CARD9*等基因突变或缺失也与IBD发病显示出较强相关性<sup>[9]</sup>。IBD病例中高达12%为家庭聚集性病例<sup>[10]</sup>。

### 1.3.2 肠道微生态

与健康人相比,IBD患者体内肠道微生物群的变化包括变形杆菌(如大肠杆菌)的增加和细菌(如乳杆菌)及微生物区系物种多样性的减少。丁酸是一种能调节肠道平衡及减轻炎症的短链脂肪酸,在IBD患者中,丁酸盐种类明显减少<sup>[11]</sup>。

### 1.3.3 免疫调节

在CD中,炎症由CD4<sup>+</sup>T细胞分化的辅助性T细胞1(T helper 1 cell, Th1)和Th17反应触发,导致白介素17(interleukin-17, IL-17)、干扰素- $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )分泌,造成持续性炎症。在UC中,炎症反

应由Th2介导,促进促炎因子IL-5和IL-13分泌,激活B细胞和自然杀伤性T细胞,加快上皮细胞凋亡和紧密连接改变,造成肠道黏膜屏障损坏<sup>[12]</sup>。

## 1.3.4 环境因素

流行病学研究显示,以高糖高脂为特点的西方膳食模式可增加机体对结肠炎的易感性<sup>[13]</sup>。在涉及全球21个国家的前瞻性队列研究中发现,超加工食品摄入量与患IBD的风险呈正相关<sup>[14]</sup>。此外,抑郁、睡眠受损、低维生素D水平以及暴露于污染环境都将导致IBD患病及不良预后风险增加<sup>[15]</sup>。

## 1.4 临床治疗困境

目前IBD患者临床首选治疗措施主要为内科治疗,对内科治疗无效患者则采取手术治疗。轻度患者使用5-氨基水杨酸治疗,而对中到重度慢性病患者则使用皮质类固醇、抗生素或免疫抑制药物缓解症状。但随着时间推移,许多患者对药物产生耐药性,还伴随恶心、呕吐、胃灼热、腹泻和头痛等副作用,药物长期使用甚至会导致肾损伤、肝肿大等并发症<sup>[16]</sup>。

## 2 长链非编码RNA

### 2.1 概述

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是指一类长度超过200个核苷酸的非编码转录本,主要分布于细胞核内,细胞质乃至细胞外也有分布。由于缺乏完整的开放阅读框,不具备蛋白质编码功能或只能编码一些多肽,lncRNA也被认为是基因组转录过程中的“暗物质”,不具备任何生物学功能。近年来,由于高通量测序技术的进步与推广,大量研究揭示lncRNA与DNA、染色质、蛋白质和其他RNA(包括mRNA、miRNA)及其他lncRNA相互作用,参与多种细胞或生物进程<sup>[17]</sup>。

### 2.2 生物功能及作用机制

#### 2.2.1 信号作用

lncRNA作为基因调控等生物过程在时空上发生的标志物,向转录事件发出信号。例如,基因间长链非编码RNAp21(long intergenic non-coding RNA-p21, lincRNA-p21)与不均一核糖核蛋白K相互作用并调节其定位,成为肿瘤抑制基因*p53*信号通路中的重要抑制剂,诱导DNA损伤后的细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

#### 2.2.2 诱饵作用

通过结合蛋白质或RNA靶标,从而抑制效应蛋白执行其功能。例如,lncRNA-GAS5经形成RNA基序,竞争结合糖皮质激素受体的DNA结合域,

充当分子诱饵, 有效阻止糖皮质激素受体与染色体的相互作用<sup>[19]</sup>。

### 2.2.3 向导作用

作为分子向导, lncRNA 结合蛋白质, 将核糖核蛋白复合物定位到特定靶标。例如, lincRNA-HOTTIP 直接与 WD40 含重复域蛋白 5 (WD40 repeat-containing protein 5, WDR5) 结合, 再将 WDR5 复合物与同源盒基因 *HOXA* 结合, 促进 *HOXA* 簇的组蛋白 H3 赖氨酸 4 位点甲基化的基因转录<sup>[20]</sup>。

### 2.2.4 支架作用

LncRNA 利用其独特的蛋白结合结构域, 结合多个效应元件, 使之形成复杂的蛋白质网络结构, 共同调节基因转录。例如, lincRNA-HOTAIR 的 5' 结构域及 3' 结构域可分别与不同复合物结合, 为特定的组蛋白修饰酶充当支架<sup>[21]</sup>。

### 2.2.5 海绵作用

LncRNA 作为竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 或 microRNA 海绵, 通过竞争与共享 microRNA 相互调节。例如, lncRNA-CDC6 如同海绵般竞争吸附 miR-215, 阻止 miR-215 与其靶基因 mRNA 结合, 促进乳腺癌细胞增殖和转移<sup>[22]</sup>。

## 3 LncRNA参与调控IBD的研究进展

研究证明, lncRNA 异常表达与多种疾病的发生发展密切相关, 如癌症、炎症、神经退行性疾病等。在 IBD 中, 患者与健康人群、疾病活动期与非活动期患者体内的 lncRNA 水平均存在显著差异。一项病例对照研究数据指出, 与正常人群相比, IBD 患者有 390 个 lncRNA 表达上调和 310 个 lncRNA 下调<sup>[23]</sup>。全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 表明 IBD 可由大量单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 引发。McGovern 等<sup>[24]</sup> 发现 200 多个与 IBD 风险相关的遗传位点, 其中部分为 CD 和 UC 特异性位点, 多数位点共存于两者之间, 这些 SNPs 大多位于基因组非编码区域, 提示 lncRNA 可能参与 IBD 的调控过程。因 CD 和 UC 的发病机制及疾病特征不同, 本文将 lncRNA 在二者中的作用分别论述。

### 3.1 LncRNA参与调控UC的机制研究进展

#### 3.1.1 自噬及凋亡作用

LncRNA-H19 在出生后仅在骨骼肌和心脏表达, Li 等<sup>[25]</sup> 研究发现 UC 小鼠结肠中 lncRNA-H19 高表达, 并作为诱饵与 miR-331-3p 结合抑制其表达,

以促进肿瘤坏死因子受体相关因子 4 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 4, TRAF4) 转录, 诱导细胞凋亡。Xu 等<sup>[26]</sup> 研究指出人脐带间充质干细胞衍生外泌体过表达 lnc78583, 经海绵作用介导 miR-3202/HOXB13 途径缓解脂多糖诱导的人结肠上皮细胞炎症反应, 这可能与抑制细胞自噬有关。LncRNA-PMS2L2 过表达促进 miR-24 甲基化, 间接抑制 miR-24 在 UC 细胞凋亡中的不利影响<sup>[27]</sup>。LncRNA-TUG1 作为海绵调节 RNA 结合蛋白 HUR (human antigen R) 和 miR-29b-3p 的平衡以抑制结肠炎肠上皮细胞凋亡<sup>[28]</sup>。LncRNA-SNHG5 可充当支架调控 miR-375/JAK 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 轴促进成年小鼠结肠细胞增殖, 抑制细胞凋亡<sup>[29]</sup>。

#### 3.1.2 调节肠黏膜屏障作用

下调 lncRNA-CDKN2B-AS1 将引起 claudin-2 缺失, 后者过表达可致肠屏障缺损, 因此, 降低 lncRNA-CDKN2B-AS1 水平有助于维持结肠屏障完整性<sup>[30]</sup>。此外, 下调 lncRNA-CDKN2B-AS1 可促进 miR-195-5p/miR-16-5p 表达, 改善 UC 症状<sup>[31]</sup>。UC 患者肠上皮细胞中 lncRNA-NEAT1 显著上调, 抑制 lncRNA-NEAT1 表达可降低 miR-410-3p 水平, 维持葡萄糖代谢稳态, 缓解上皮细胞功能障碍<sup>[32]</sup>; 同时, 降低 lncRNA-NEAT1 水平可增强肠上皮屏障完整性, 抑制巨噬细胞极化<sup>[33]</sup>。LncRNA-GAS5 作为向导可间接降低基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 活性, 缓解肠黏膜损伤<sup>[34]</sup>。

#### 3.1.3 免疫调节作用

LncRNA-MEG3 作为海绵抑制 miR-98-5p, 促进抗炎因子 IL-10 产生, 改善炎症<sup>[35]</sup>。LncRNA-PINT 充当转录激活因子 P65 和果蝇 zeste 基因增强子人类同源物 2 (enhancer of Zeste homolog 2, EZH2) 的分子支架正向调控促炎因子 TNF- $\alpha$  释放, 表明抑制 PINT 表达可改善 UC<sup>[36]</sup>。Zhu 等<sup>[37]</sup> 发现维生素 D 代谢产物骨化三醇可抑制 lncRNA-OIP5-AS1 的表达, 间接上调 OIP5-AS1 靶基因 miR-26a-5p 水平, 抑制免疫细胞 Th17 分泌促炎因子 IL-6, 缓解 UC 小鼠炎症。Qu 等<sup>[38]</sup> 使用肉桂醛处理 UC 小鼠后, 信号分子 lncRNA-H19 表达下降, 经抑制 Th17 激活分化, 改善小鼠结肠炎症状。LncRNA-TUG1 海绵作用于 miR-142-5p 下调其表达, 抑制 TNF- $\alpha$  诱导的细胞损伤及炎症因子产生, 延缓 UC 发展<sup>[39]</sup>。降低 lncRNA-ANRIL 水平可间接调控核因子 - $\kappa$ B (nuclear factor - $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路, 抑制炎症因子表达, 缓解炎症反应<sup>[40]</sup>, 而 lncRNA-MALAT1



可经上调 ANRIL 加重炎症<sup>[41]</sup>。

此外, lncRNA 还可以通过其他方式作用于 UC。如, 携带 lncRNA-MEG3 的 M2 巨噬细胞源性细胞外囊泡可经 miR-20b-5p-cAMP 反应元件结合蛋白 1 (cyclic-AMP response binding protein 1, CREB1) 轴增强细胞活力, 减轻机体炎症反应<sup>[42]</sup>。

## 3.2 LncRNA参与调控CD的机制研究进展

### 3.2.1 免疫调节作用

LncRNA-ANRIL 表达水平与儿童 IBD 患者体内 TNF- $\alpha$ 、IL-17 水平呈负相关<sup>[43]</sup>。在成人患者中也发现了这一现象, 即 CD 风险越高的人群 ANRIL 表达水平越低<sup>[44]</sup>, 表明 lncRNA-ANRIL 可能经某些关键信号通路调控炎症因子表达。CD 患者外周血中 lncRNA-THRIL 与 miR-125b 表达水平呈负相关<sup>[45]</sup>, 这与 Liu 等<sup>[46]</sup> 在小鼠软骨祖细胞中的发现一致, 证实 lncRNA-THRIL 可作为 miR-125b 海绵, 激活信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和 NF- $\kappa$ B 通路促进促炎因子过度产生, 加重脂多糖诱导的炎性损伤。在 CD 患者中, lncRNA-DQ786243 过表达, 且表达量与 CD 严重程度呈正相关。DQ786243 可增加 CREB 和叉头样转录因子 3 (forkhead box protein 3, Foxp3) 表达, 激活调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 发挥抗炎功能<sup>[47]</sup>。这提示 DQ786243 参与调节机体免疫平衡。

### 3.2.2 调节肠黏膜屏障作用

基因芯片分析发现 CD 患者和健康对照人群的回肠末端黏膜中存在 8 种差异表达的 lncRNA, 其中有 50 个共表达 mRNA 具有正向或负向调控作用, 大部分 mRNA 参与细胞间信号通路, lncRNA 可能通过顺/反式调控机制, 经 lncRNA-mRNA 遗传网络参与调节肠黏膜功能<sup>[48]</sup>。Li 等<sup>[49]</sup> 研究发现 CD 患者和结肠炎小鼠肠上皮中 lncRNA-MALAT1 显著降低, 且 MALAT1 敲除小鼠对实验性结肠炎更加易感。研究证实 MALAT1 可经海绵作用于 miR-146b-5p, 正向调控紧密连接蛋白 claudin-11 表达, 维持肠黏膜屏障完整, 恢复肠道稳态。

CD 患者中 lincRNA-01272 表达水平上升, lincRNA-01272 作为支架经 miR-153-5p 轴激活转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 诱导的上皮细胞-间充质转化 (EMT), 增强上皮细胞迁移及抗凋亡活性, 促进肠黏膜修复<sup>[50]</sup>。CD 患者回肠 lncRNA-GATA6-AS1 水平表达降低, 沉默 GATA6-AS1 可诱导产生谷氨酰胺转移酶 2 (transglutaminase 2, TGM2), TGM2 影响上皮细

胞线粒体功能, 导致线粒体膜电位下降、呼吸减弱, 进而损害肠道上皮完整性和肠道生理功能<sup>[51]</sup>。Haberman 等<sup>[52]</sup> 在小儿新发 CD 患者回肠中发现 lncRNA-HNF4A-AS1 的下调与上皮代谢信号和黏膜溃疡之间存在显著相关。

### 3.2.3 细胞凋亡作用

Li 等<sup>[53]</sup> 研究指出 CD 患者肠黏膜组织中 lncRNA-CNN3-206 显著上调, CNN3-206 可经海绵作用于 miR-212 提高蛋白酶 caspase-10 表达, 促进细胞凋亡和侵袭。降低 lncRNA-CNN3-206 表达可有效缓解 CD 小鼠炎症反应。

### 3.2.4 单核苷酸多态性

近年来, 许多研究者致力于探讨 lncRNA 单核苷酸多态性与 CD 的相关性。如 Xu 等<sup>[54]</sup> 研究发现 CDKN2B-AS1 基因上 rs10757274、rs2383207、rs10757278 和 rs1333048 构建的单倍型中, 携带单倍型 AGAC 可能降低 CD 发病风险, 但会增加肠道狭窄或肠壁穿透的可能性, 而携带单倍型 GGAC 可能增加 CD 发病风险。LncRNA-MEG3/miR-181b 通路与 CD 等多种疾病的发病有关, 在 CD 患者外周血中发现 miR-181b 中的 rs322931 (C>T) 和 MEG3 中的 rs7158663 (G>A) 显著促进炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 C 反应蛋白表达, 这两种 SNP 经 lncRNA-MEG3/miR-181b/TNF- $\alpha$  信号通路加重 CD 患者肛脓肿反应<sup>[55]</sup>。

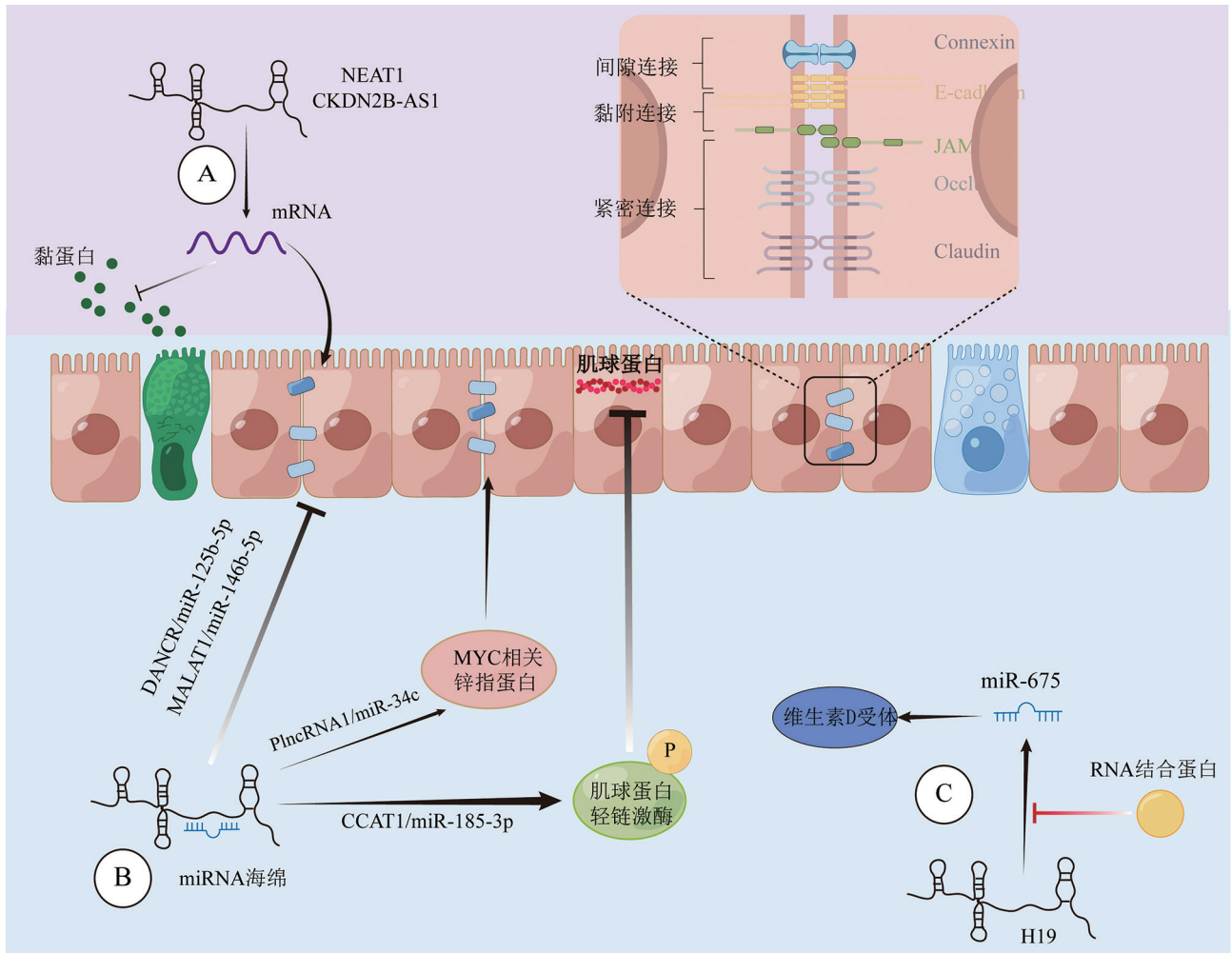
LncRNA 在肠黏膜及免疫调节和上皮细胞修复中的作用机制如图 1 和图 2 所示。LncRNA 参与调节 UC 和 CD 的进展总结见表 1。

## 4 植物化学物抑制IBD的研究进展

植物化学物是从各种蔬菜、水果及其他绿色植物中提取的非传统营养素成分, 具有抗炎、抗癌和抗氧化等诸多生物学活性。根据其化学结构, 将植物化学物分为酚类 (如黄酮类、槲皮素、姜黄素、白藜芦醇)、含氮生物碱 (如小檗碱)、萜类 (如白桦醇) 和有机硫化物 (如莱菔硫烷) 等。现有研究已证实植物化学物在炎症性肠病中具有保护作用。

### 4.1 有机硫化物

莱菔硫烷 (sulforaphane, SFN) 是来源于十字花科蔬菜的一种生物活性成分, SFN 可以减轻肠道微生物紊乱和结肠水肿, 维持肠道屏障完整, 降低促炎因子水平, 使肠道菌群正常化<sup>[57]</sup>。本课题组研究发现, SFN 处理能有效缓解急性 UC 小鼠体重减轻、结肠缩短、疾病活动指数评分增加等肠炎症状, 改



A: LncRNA直接靶向mRNA并调节其剪接、编辑、亚细胞分布及稳定性; B: LncRNA 和 mRNA 形成竞争性的内源性RNA (ceRNA)网络, 通过共享的 miRNA 反应元件发生串扰; C: LncRNA作为miRNA前体、RNA结合蛋白及miRNA支架

图1 LncRNA在肠黏膜屏障中的调节机制<sup>[56]</sup>

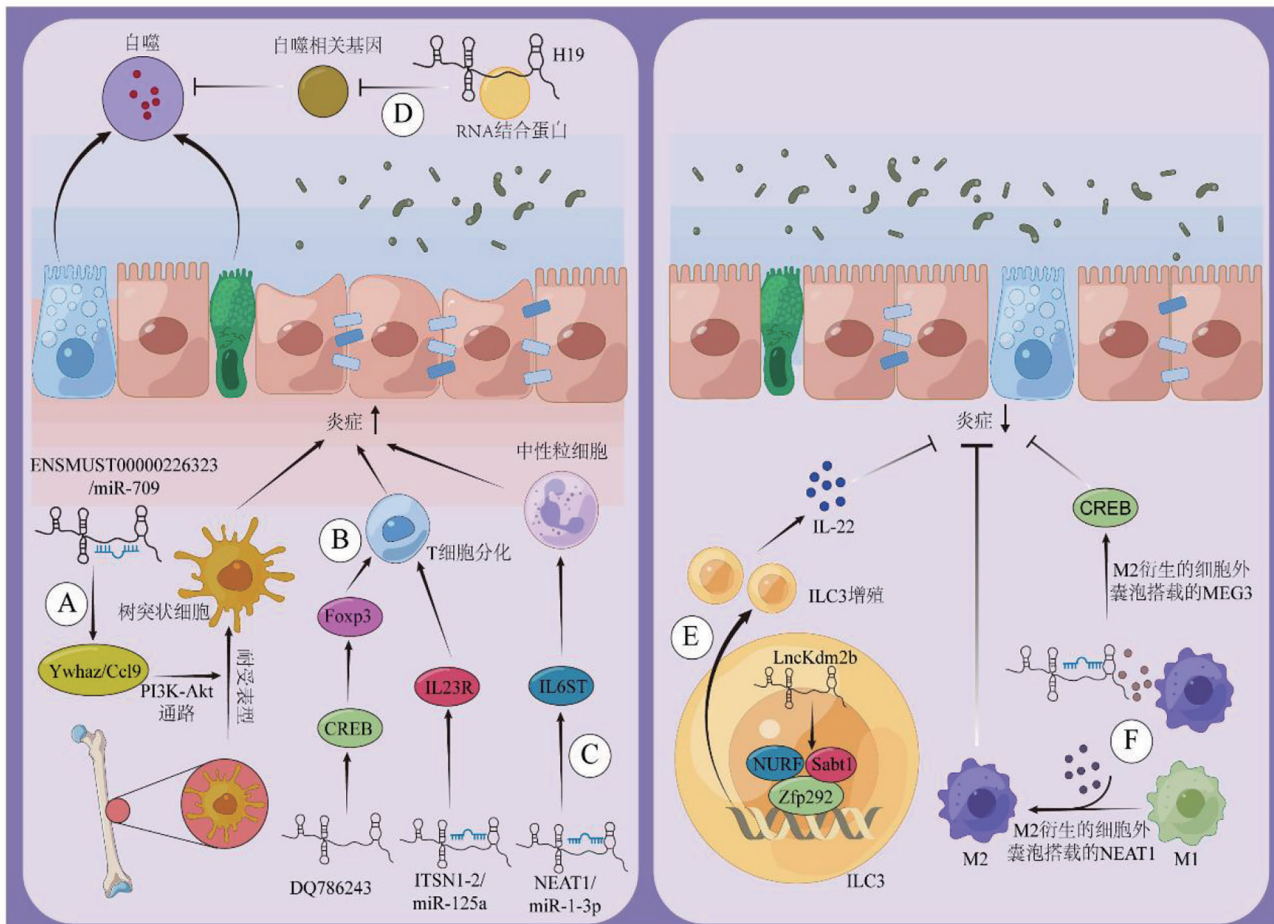
善肠道菌群丰度, 明显增加狭义梭状芽孢杆菌和嗜黏蛋白阿克曼氏菌等有益菌丰度, 降低类杆菌丰度, 逆转结肠炎小鼠体内丁酸含量的下降<sup>[58]</sup>。

正常状态下, NF-κB 和 STAT 成分在胞浆及细胞质中不活跃, 当机体受到外源刺激后, 二者表达升高, 上皮细胞和巨噬细胞释放促炎因子 TNF-α、IL-6、IL-1β 等, 有机硫化物可有效降低 NF-κB 及 STAT 转录活性以改善炎症反应<sup>[59]</sup>。如, 蒜氨酸是存在于大蒜中的有机硫化物, 可通过抑制 NF-κB/激活蛋白-1/STAT-1 通路激活, 改善脂多糖诱导的细胞炎症反应<sup>[60]</sup>。陈蒜提取物中富含大蒜素, 在醋酸诱导结肠炎大鼠中, 采用大蒜素处理可增强宿主免疫, 减少促炎因子产生<sup>[61]</sup>。

#### 4.2 酚类

酚类是植物化学物中含量最多的类别之一。在

啮齿动物结肠炎模型中, 绿茶多酚、姜黄素和白藜芦醇是研究最为广泛的多酚类物质, 其作用机制主要与抗炎、抗氧化应激以及调控肠道菌群作用有关。绿茶多酚主要通过下调 NF-κB 及促炎因子, 如 TNF-α、炎症标志物等减轻肠道炎症反应<sup>[62]</sup>。姜黄素和白藜芦醇等酚类物质能够有效改善肠道菌群失调和肝脏代谢紊乱, 上调抗氧化应激的核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 表达, 抑制促炎因子分泌<sup>[63-64]</sup>。此外, 多酚通过其羟基与细菌脂质双层结合, 影响肠道正常细菌的功能。例如, 儿茶素能够降低回肠黏蛋白含量, 抑制微生物的黏附和定植。研究表明, 儿茶素有利于球状芽孢杆菌和大肠杆菌的生长, 对组织溶梭菌生长有抑制作用, 而有益菌如双歧杆菌和乳杆菌的生长则不受影响<sup>[65]</sup>。



A: LncRNA影响小鼠骨髓来源树突状细胞向免疫耐受表型转化; B: LncRNA 调节 Th 细胞分化以平衡炎性细胞因子的产生; C: LncRNA参与中性粒细胞浸润, 促进IBD发生发展; D: LncRNA参与调节自噬, 调节肠道稳态; E: LncRNA促进细胞增殖, 以维持3型天然淋巴细胞的功能; F: LncRNA参与外泌体介导的巨噬细胞极化

图2 LncRNA对机体免疫和肠上皮细胞的作用<sup>[56]</sup>

### 4.3 生物碱类

尼古丁是一种来自于茄科植物的生物碱, 在DSS诱导的UC小鼠模型中, 经饮水给予尼古丁可抑制结肠微血管内皮细胞中黏膜血管黏附分子-1表达, 并抑制白细胞募集, 缓解炎症<sup>[66]</sup>。小檗碱, 亦称黄连素, 是从黄连中分离的一种季铵生物碱, 可逆转猫结肠炎模型中炎症因子的增加并抑制JAK2/STAT3信号通路激活, 改善猫的结肠炎症状<sup>[67]</sup>。同时, 小檗碱还可通过恢复肠道微生物色氨酸代谢产物水平抑制大鼠结肠炎, 改善大鼠肠道菌群失调和屏障功能受损, 在mRNA水平上调节多种免疫因子表达<sup>[68]</sup>。

### 4.4 萜类

萜类包括单萜、倍半萜、二萜、三萜、四萜类。维生素A是单环二萜类的代表性物质, 在啮齿动物IBD模型中, 缺乏维生素A将导致炎症加剧, 补充

维生素A则会缓解疾病症状, 这可能与维生素A减少机体氧化应激有关<sup>[69]</sup>。进一步研究发现, 维A中间代谢产物维甲酸能有效降低UC患者细胞中促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-17表达<sup>[70]</sup>。维生素K可减轻肠道炎症和氧化, 促进上皮细胞发育<sup>[71]</sup>。类胡萝卜素属四萜类化合物, 在结肠炎中具有改善肠道菌群丰度, 缓解炎症的功效<sup>[72]</sup>。五环三萜类化合物白桦脂酸的衍生物白桦酸异羟肟酸酯对UC和CD模型小鼠均有抗纤维化作用<sup>[73]</sup>。

## 5 小结

目前虽有诸如美沙拉嗪、氢化可的松等多种药物用于IBD临床治疗, 但长期使用上述药物将导致副作用和耐药性。因此, 寻求更高效安全的治疗措施对于IBD的治疗至关重要。自古以来, 人们就食用从水果、蔬菜和药用植物中提取的植物化学物质,



表1 LncRNA参与UC和CD的作用及机制

疾病类型	研究对象	lncRNA	作用靶点	作用机制
UC	C57BL/6小鼠, UC患者; BALB/c小鼠	H19升高	miR-331-3p、TRAF4、miR-34a、let-7、miR-139、miR-141、Th17	H19与miR-331-3p结合促进TRAF4转录, 加重炎症 <sup>[25]</sup> ; 降低H19表达经抑制Th17细胞激活分化改善炎症 <sup>[38]</sup>
UC	IBD患者, FHC细胞	Lnc78583降低	miR-3202/HOXB13	Lnc78583过表达可抑制miR-3202, 上调HOXB13缓解炎症 <sup>[26]</sup>
UC	UC患者	PMS <sub>2</sub> L <sub>2</sub> 降低	miR-24	PMS <sub>2</sub> L <sub>2</sub> 过表达可下调 miR-24, 抑制细胞凋亡 <sup>[27]</sup>
UC	C57BL/6小鼠与幼年小鼠结肠上皮细胞; UC患者, HT-29细胞	TUG1升高	HUR、miR-29b-3p、miR-142-5p	TUG1调节HUR和miR-29b-3p的平衡抑制肠上皮细胞凋亡 <sup>[28]</sup> ; 下调miR-142-5p间接抑制促炎因子TNF- $\alpha$ 表达 <sup>[39]</sup>
UC	UC患者, 小鼠结肠上皮细胞	SNHG5升高	miR-375/IAK2	下调SNHG5诱导 miR-375过表达, 降低JAK2, 促进结肠细胞增殖 <sup>[29]</sup>
UC	UC患者, IEC细胞; RAW264.7、HT-29、NCM460细胞, C57BL/6小鼠	NEAT1升高	miR-410-3p	抑制NEAT1可上调miR-410-3p维持葡萄糖代谢稳态, 缓解UC肠上皮细胞功能障碍 <sup>[32]</sup> ; 降低NEAT1水平经巨噬细胞极化抑制炎症反应 <sup>[33]</sup>
UC	UC患者; Caco 2、HT29细胞	CDKN2B-AS1降低	claudin-2、miR-195-5p/miR-16-5p	下调CDKN2B-AS1导致Claudin-2缺失, 维持结肠屏障完整性 <sup>[30]</sup> ; 作为分子海绵, 抑制CDKN2B-AS1可促进miR-195-5p/miR-16-5p表达, 改善UC <sup>[31]</sup>
UC	UC患者, C57BL/6小鼠	OIP5-AS1升高	miR-26a-5p	抑制OIP5-AS1间接上调其靶基因miR-26a-5p, 抑制促炎因子IL-6分泌 <sup>[37]</sup>
UC	U937、SW480、HEK293T、RAW264.7细胞, UC患者, C57BL/6J小鼠	PINT升高	P65、EZH2	PINT充当转录激活因子P65和EZH2的分子支架正向调控TNF- $\alpha$ 的分泌 <sup>[36]</sup>
UC	IBD患者, THP1人单核细胞系	GASS降低	MMPs	GASS作为分子向导通过降低基质金属蛋白酶MMPs活性缓解肠黏膜损伤 <sup>[34]</sup>
UC	UC患者, FHC细胞; CD患者	ANRIL降低	NF- $\kappa$ B; TNF- $\alpha$ 、IL-17、IL-6	ANRIL间接调控NF- $\kappa$ B通路抑制UC炎性细胞因子的产生 <sup>[40]</sup> ; ANRIL的表达与炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-17)水平和CD活动指数呈负相关 <sup>[44]</sup>
UC	UC患者, FHC细胞; CD患者, C57BL/6、BALB/c小鼠, Caco 2、293T、NCM460细胞	UC; MALAT1升高; CD: MALAT1降低	ANRIL miR-146b-5p claudin-11	MALAT1上调ANRIL加重炎症反应 <sup>[41]</sup> ; MALAT1经miR-146b-5p正向调控claudin-11的表达, 维持肠黏膜屏障完整性 <sup>[49]</sup>
UC	Caco-2细胞, SD大鼠; C57BL/6小鼠及其	UC; MEG3降低;	miR-98-5p	MEG3升高可作为分子海绵抑制miR-98-5p表达, 促进抗炎因子IL-10产生 <sup>[35]</sup> ;
CD	M2巨噬细胞, YAMC细胞; CD患者, THP-1细胞	CD: MEG3升高	miR-20b-5p/CREB1; miR-181b	携带MEG3的巨噬细胞源性细胞外囊泡经miR-20b-5p/CREB1轴增强细胞活力, 减轻炎症反应 <sup>[42]</sup> ; MEG3经miR-181b促进TNF- $\alpha$ 表达, 加重CD患者的肛脓肿反应 <sup>[55]</sup>
CD	CD患者, Jurkat细胞	DQ786243升高	CREB、Foxp3	DQ786243增加了cAMP反应元件结合蛋白CREB和Foxp3表达, 降低Treg功能 <sup>[47]</sup>
CD	UC、CD患者; ATDC5细胞	THRIL升高	miR-125b、STAT3、NF- $\kappa$ B	THRIL下调miR-125b表达, 激活STAT3和NF- $\kappa$ B通路使促炎因子过度产生 <sup>[45-46]</sup>

表1 LncRNA参与UC和CD的作用及机制(续表)

疾病类型	研究对象	lncRNA	作用靶点	作用机制
CD	CD患者, Caco-2及HT29细胞	GATA6-AS1降低	TGM2	沉默GATA6-AS1诱导TGM2, 导致线粒体膜电位下降、呼吸减弱, 影响肠道上皮完整性 <sup>[51]</sup>
CD	CD患者, IEC-6细胞, BALB/c小鼠	LincRNA-01272升高	miR-153-5p	LincRNA-01272经miR-153-5p轴激活转化生长因子 $\beta$ 1诱导的EMT, 增加上皮细胞迁移及抗细胞凋亡活性, 促进肠黏膜修复 <sup>[50]</sup>
CD	Caco-2细胞, CD患者	HNF4A-AS1升高	S100A8	HNF4A-AS1下调使S100A8水平升高, 影响上皮细胞代谢 <sup>[52]</sup>
CD	Caco-2和HT-29细胞, CD患者	CNN3-206升高	miR-212	CNN3-206上调可作为miR-212的分子海绵提高蛋白酶Caspase-10的表达, 促进细胞凋亡和侵袭 <sup>[53]</sup>
CD	CD患者	CDKN2B-AS1	rs10757274、rs2383207、rs10757278、rs1333048	携带单倍型AGAC降低CD发病风险, 而携带单倍型GGAC增加CD发病风险 <sup>[54]</sup>

这些物质的安全性已得到充分证明。LncRNA 表现出的细胞/组织/肿瘤特异性表达使它们成为炎症治疗的潜在目标, 植物化学物可能以 lncRNA 为靶标, 上调或下调特定 lncRNA 表达改善 IBD。但当前研究局限于植物化学物靶向 lncRNA 在结肠癌等癌症中的作用, 尚未有关于植物化学物调节 lncRNA 改善 IBD 的研究报道。在其他炎症性疾病如类风湿性关节炎及皮肤炎症中已发现类黄酮和生物碱可经调控 lncRNA 表达发挥抗炎活性<sup>[74-75]</sup>。总之, lncRNA 的异常表达为治疗炎症性肠病开辟了新的途径, 也为植物化学物的多效性提供了新的分子基础。然而, 植物化学物调控 lncRNA 的深入机制尚不清楚。需要结合临床实例进行进一步的研究, 以证实植物化学物靶向 lncRNA 在治疗 IBD 中的有益效果。

## [参 考 文 献]

- [1] Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. *Surg Clin North Am*, 2019, 99: 1051-62
- [2] Bamias G, Arseneau KO, Cominelli F. Mouse models of inflammatory bowel disease for investigating mucosal immunity in the intestine. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33: 411-6
- [3] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2017, 390: 2769-78
- [4] Shao B, Yang W, Cao Q. Landscape and predictions of inflammatory bowel disease in China: China will enter the compounding prevalence stage around 2030. *Front Public Health*, 2022, 10: 1032679
- [5] Jairath V, Feagan BG. Global burden of inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5: 2-3
- [6] Yu Q, Zhu C, Feng S, et al. Economic burden and health care access for patients with inflammatory bowel diseases in China: web-based survey study. *J Med Internet Res*, 2021, 23: e20629
- [7] Davis J, Kellerman R. Gastrointestinal conditions: inflammatory bowel disease. *FP Essent*, 2022, 516: 23-30
- [8] Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 7247238
- [9] Negroni A, Pierdomenico M, Cucchiara S, et al. NOD2 and inflammation: current insights. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 49-60
- [10] Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110: 564-71
- [11] Mentella MC, Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, et al. Nutrition, IBD and gut microbiota: a review. *Nutrients*, 2020, 12: 944
- [12] Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease:



- inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94: 155-65
- [13] Adolph TE, Meyer M, Schwärzler J, et al. The metabolic nature of inflammatory bowel diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19: 753-67
- [14] Narula N, Wong ECL, Dehghan M, et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *BMJ*, 2021, 374: n1554
- [15] Chen J, Dan L, Sun Y, et al. Ambient air pollution and risk of enterotomy, gastrointestinal cancer, and all-cause mortality among 4,708 individuals with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect*, 2023, 131: 77010
- [16] Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*, 2019, 12: 113-22
- [17] Robinson EK, Covarrubias S, Carpenter S. The how and why of lncRNA function: an innate immune perspective. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863: 194419
- [18] Huarte M, Guttman M, Feldser D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell*, 2010, 142: 409-19
- [19] Wang Y, Xue M, Xia F, et al. Long non-coding RNA GAS5 in age-related diseases. *Curr Med Chem*, 2022, 29: 2863-77
- [20] Feng H, Zhao F, Luo J, et al. Long non-coding RNA HOTTIP exerts an oncogenic function by regulating HOXA13 in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Biol Rep*, 2023, 50: 6807-18
- [21] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, 329: 689-93
- [22] Kong X, Duan Y, Sang Y, et al. LncRNA-CDC6 promotes breast cancer progression and function as ceRNA to target CDC6 by sponging microRNA-215. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 9105-17
- [23] Nie J, Zhao Q. Lnc-ITSN1-2, derived from RNA sequencing, correlates with increased disease risk, activity and promotes CD4<sup>+</sup> T cell activation, proliferation and Th1/Th17 cell differentiation by serving as a ceRNA for IL-23R via sponging miR-125a in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*, 2020, 11: 852
- [24] McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2015, 149: 1163-76.e2
- [25] Li Y, Yan J, Chen W. Mechanism of lncRNA-H19 in intestinal injury of mice with ulcerative colitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183: 985-96
- [26] Xu Y, Zhang L, Ocansey DKW, et al. HucMSC-Ex alleviates inflammatory bowel disease via the lnc78583-mediated miR3202/HOXB13 pathway. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23: 423-31
- [27] Yu T, Meng F, Xie M, et al. Long noncoding RNA PMS2L2 downregulates miR-24 through methylation to suppress cell apoptosis in ulcerative colitis. *Dig Dis*, 2021, 39: 467-76
- [28] Tian Y, Wang Y, Li F, et al. LncRNA TUG1 regulates the balance of HuR and miR-29b-3p and inhibits intestinal epithelial cell apoptosis in a mouse model of ulcerative colitis. *Hum Cell*, 2021, 34: 37-48
- [29] Li H, Xuan J, Zhang W, et al. Long non-coding RNA SNHG5 regulates ulcerative colitis via microRNA-375/Janus kinase-2 axis. *Bioengineered*, 2021, 12: 4150-8
- [30] Rankin CR, Lokhandwala ZA, Huang R, et al. Linear and circular CDKN2B-AS1 expression is associated with inflammatory bowel disease and participates in intestinal barrier formation. *Life Sci*, 2019, 231: 116571
- [31] Tian Y, Cui L, Lin C, et al. LncRNA CDKN2B-AS1 relieved inflammation of ulcerative colitis via sponging miR-16 and miR-195. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106970
- [32] Ni S, Liu Y, Zhong J, et al. Inhibition of LncRNA-NEAT1 alleviates intestinal epithelial cells (IECs) dysfunction in ulcerative colitis by maintaining the homeostasis of the glucose metabolism through the miR-410-3p-LDHA axis. *Bioengineered*, 2022, 13: 8961-71
- [33] Liu R, Tang A, Wang X, et al. Inhibition of lncRNA NEAT1 suppresses the inflammatory response in IBD by modulating the intestinal epithelial barrier and by exosome-mediated polarization of macrophages. *Int J Mol Med*, 2018, 42: 2903-13
- [34] Lucafò M, Pugnetti L, Bramuzzo M, et al. Long non-coding RNA GAS5 and intestinal MMP2 and MMP9 expression: a translational study in pediatric patients with IBD. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 5820
- [35] Wang Y, Wang N, Cui L, et al. Long non-coding RNA MEG3 alleviated ulcerative colitis through upregulating miR-98-5p-sponged IL-10. *Inflammation*, 2021, 44: 1049-59
- [36] Ye M, Wang C, Zhu J, et al. An NF- $\kappa$ B-responsive long noncoding RNA, PINT, regulates TNF- $\alpha$  gene transcription by scaffolding p65 and EZH2. *FASEB J*, 2021, 35: e21667
- [37] Zhu C, Fan M, Zhu J, et al. Vitamin D reduces the helper T cells 17 (Th17) differentiation in patients with ulcerative colitis by targeting long non-coding RNA (lncRNA) OIP5-AS1/miR-26a-5p/IL-6 axis. *Iran J Immunol*, 2022, 19: 150-60
- [38] Qu SL, Chen L, Wen XS, et al. Suppression of Th17 cell differentiation via sphingosine-1-phosphate receptor 2 by cinnamaldehyde can ameliorate ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111116
- [39] Han J, Li Y, Zhang B, et al. LncRNA TUG1 regulates ulcerative colitis through miR-142-5p/SOCS1 axis. *Microb Pathog*, 2020, 143: 104139
- [40] Qiao C, Yang L, Wan J, et al. Long noncoding RNA ANRIL contributes to the development of ulcerative colitis by miR-323b-5p/TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508: 217-24
- [41] Zhu M, Xie J. LncRNA MALAT1 promotes ulcerative colitis by upregulating lncRNA ANRIL. *Dig Dis Sci*, 2020, 65: 3191-6
- [42] Wang YX, Lin C, Cui LJ, et al. Mechanism of M2

- macrophage-derived extracellular vesicles carrying lncRNA MEG3 in inflammatory responses in ulcerative colitis. *Bioengineered*, 2021, 12: 12722-39
- [43] Xia H, Li S, He Y, et al. Long non-coding RNA ANRIL serves as a potential marker of disease risk, inflammation, and disease activity of pediatric inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46: 101895
- [44] Ge Q, Dong Y, Lin G, et al. Long noncoding RNA antisense noncoding RNA in the INK4 locus correlates with risk, severity, inflammation and infliximab efficacy in Crohn's disease. *Am J Med Sci*, 2019, 357: 134-42
- [45] Elamir A, Shaker O, Kamal M, et al. Expression profile of serum lncRNA THRIL and miR-125b in inflammatory bowel disease. *PLoS One*, 2022, 17: e0275267
- [46] Liu G, Wang Y, Zhang M, et al. Long non-coding RNA THRIL promotes LPS-induced inflammatory injury by down-regulating microRNA-125b in ATDC5 cells. *Int Immunopharmacol*, 2019, 66: 354-61
- [47] Qiao YQ, Huang ML, Xu AT, et al. LncRNA DQ786243 affects Treg related CREB and Foxp3 expression in Crohn's disease. *J Biomed Sci*, 2013, 20: 87
- [48] Li N, Shi R. Expression alteration of long non-coding RNAs and their target genes in the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *Clin Chim Acta*, 2019, 494: 14-21
- [49] Li Y, Zhu L, Chen P, et al. MALAT1 maintains the intestinal mucosal homeostasis in Crohn's disease via the miR-146b-5p-CLDN11/NUMB pathway. *J Crohns Colitis*, 2021, 15: 1542-57
- [50] Fang L, Hu M, Xia F, et al. LINC01272 activates epithelial-mesenchymal transition through miR-153-5p in Crohn's disease. *Am J Transl Res*, 2022, 14: 2331-42
- [51] Sosnovski KE, Braun T, Amir A, et al. GATA6-AS1 regulates intestinal epithelial mitochondrial functions, and its reduced expression is linked to intestinal inflammation and less favorable disease course in ulcerative colitis (UC). *J Crohns Colitis*, 2023, 17: 960-71
- [52] Haberman Y, BenShoshan M, Di Segni A, et al. Long ncRNA landscape in the ileum of treatment-naive early-onset Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24: 346-60
- [53] Li N, Shi RH. lncRNACNN3-206 activates intestinal epithelial cell apoptosis and invasion by sponging miR-212, an implication for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 2020, 26: 478-98
- [54] Xu Y, Shao XX, Hu DY, et al. [The associations of cyclin-dependent kinase inhibitor 2B antisense RNA 1 gene polymorphisms with the risk of Crohn's disease in Chinese patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2022, 102: 2513-22
- [55] Zhong C, Yao Q, Han J, et al. SNP rs322931 (C>T) in miR-181b and rs7158663 (G>A) in MEG3 aggravate the inflammatory response of anal abscess in patients with Crohn's disease. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14: 3313-24
- [56] Jiang F, Wu M, Li R. The significance of long non-coding RNAs in the pathogenesis, diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Precis Clin Med*, 2023, 6: pbad031
- [57] Alattar A, Alshaman R, Al-Gayyar MMH. Therapeutic effects of sulforaphane in ulcerative colitis: effect on antioxidant activity, mitochondrial biogenesis and DNA polymerization. *Redox Rep*, 2022, 27: 128-38
- [58] He C, Gao M, Zhang X, et al. The protective effect of sulforaphane on dextran sulfate sodium-induced colitis depends on gut microbial and Nrf2-related mechanism. *Front Nutr*, 2022, 9: 893344
- [59] Wu S, Liao X, Zhu Z, et al. Antioxidant and anti-inflammation effects of dietary phytochemicals: the Nrf2/NF- $\kappa$ B signalling pathway and upstream factors of Nrf2. *Phytochemistry*, 2022, 204: 113429
- [60] Shi L, Lin Q, Li X, et al. Alliin, a garlic organosulfur compound, ameliorates gut inflammation through MAPK-NF- $\kappa$ B/AP-1/STAT-1 inactivation and PPAR- $\gamma$  activation. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61: 1601013
- [61] Zugaro S, Benedetti E, Caioni G. Garlic (*Allium sativum* L.) as an ally in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45: 685-98
- [62] Rahman SU, Li Y, Huang Y, et al. Treatment of inflammatory bowel disease via green tea polyphenols: possible application and protective approaches. *Inflammopharmacology*, 2018, 26: 319-30
- [63] Zhou F, Mai T, Wang Z, et al. The improvement of intestinal dysbiosis and hepatic metabolic dysfunction in dextran sulfate sodium-induced colitis mice: effects of curcumin. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38: 1333-45
- [64] Huang J, Wu T, Zhong Y, et al. Effect of curcumin on regulatory B cells in chronic colitis mice involving TLR/MyD88 signaling pathway. *Phytother Res*, 2023, 37: 731-42
- [65] Lee HC, Jenner AM, Low CS, et al. Effect of tea phenolics and their aromatic fecal bacterial metabolites on intestinal microbiota. *Res Microbiol*, 2006, 157: 876-84
- [66] Maruta K, Watanabe C, Hozumi H, et al. Nicotine treatment ameliorates DSS-induced colitis by suppressing MAdCAM-1 expression and leukocyte recruitment. *J Leukoc Biol*, 2018, 104: 1013-22
- [67] Li X, Xu S, Zhang Y, et al. Berberine depresses inflammation and adjusts smooth muscle to ameliorate ulcerative colitis of cats by regulating gut microbiota. *Microbiol Spectr*, 2022, 10: e0320722
- [68] Dong Y, Fan H, Zhang Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 1381-97
- [69] Okayasu I, Hana K, Nemoto N, et al. Vitamin A inhibits development of dextran sulfate sodium-induced colitis and colon cancer in a mouse model. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 4874809
- [70] Bai A, Lu N, Guo Y, et al. All-trans retinoic acid down-regulates inflammatory responses by shifting the Treg/Th17 profile in human ulcerative and murine colitis. *J Leukoc Biol*, 2009, 86: 959-69
- [71] Lai Y, Masatoshi H, Ma Y, et al. Role of vitamin K in intestinal health. *Front Immunol*, 2021, 12: 791565
- [72] Dai Z, Li Z, Shi E, et al. Study on the interaction between four typical carotenoids and human gut microflora using

- an *in vitro* fermentation model. *J Agric Food Chem*, 2022, 70: 13592-601
- [73] Prados ME, García-Martín A, Unciti-Broceta JD, et al. Betulinic acid hydroxamate prevents colonic inflammation and fibrosis in murine models of inflammatory bowel disease. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42: 1124-38
- [74] Naselli F, Bellavia D, Costa V, et al. Osteoarthritis in the elderly population: preclinical evidence of nutrigenomic activities of flavonoids. *Nutrients*, 2023, 16: 112
- [75] Liu Y, Zhao C, Ma Q, et al. Sinomenine retards LPS-elicited inflammation via down-regulating CCAT1 in HaCaT cells. *Life Sci*, 2019, 233: 116703