

黄酮类化合物在炎症性肠病中的潜在作用

张雨晨, 刘开来, 温金鹏, 胡大涛, 卜轶卓, 郑云鹤, 何江川, 黄宇, 王珂*

西安交通大学药学院 陕西西安
西安交通大学第一附属医院胸外科 陕西西安

【摘要】炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD) 是一种目前为止病因不明的胃肠道慢性炎症疾病, 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。近年来, IBD 的发病率急剧上升, 临床上使用的传统的治疗药物包括氨基水杨酸盐、免疫调节剂、皮质类固醇和抗生素等, 虽然这些药物对于 IBD 有一定的治疗效果, 但是各自仍然表现出不同的不良反应以及预后不佳等特点。统计表明, 近 40% 的 IBD 患者在传统治疗药物的基础上采用补充或替代疗法。黄酮类化合物是一种低分子量化合物, 广泛存在于包括蔬菜和水果在内的多种植物中。近年来, 由于具有抗炎、抗病毒、抗癌和神经保护作用等多种优点, 黄酮类化合物越来越受到人们的关注, 许多研究表明, 一些黄酮类化合物, 比如芹菜素、槲皮素、姜黄素等具有预防或者治疗 IBD 的能力。本综述主要聚焦于黄酮类化合物在 IBD 中的潜在应用机制。

【关键词】黄酮类药物; 炎症性肠病; 炎症; 消化道

【收稿日期】2023 年 7 月 4 日 **【出刊日期】**2023 年 8 月 22 日 **【DOI】**10.12208/j.jmbr.20230003

Potential Role of Flavonoids in inflammatory bowel disease

Yuchen Zhang, Kailai Liu, Jinpeng Wen, Datao Hu, Yizhuo Bu, Yunhe Zheng, Jiangchuan He, Yu Huang, Ke Wang*

School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi
Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi

【Abstract】Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract of unknown etiology, including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). In recent years, the incidence of IBD has increased dramatically, and the traditional therapeutic drugs used in clinical practice include aminosaliclates, immunomodulators, corticosteroids, and antibiotics, etc. Despite the therapeutic effects of these drugs on IBD, each of them still exhibits different adverse effects and poor prognosis. The statistics show that nearly 40% of IBD patients use complementary or alternative therapies to traditional therapeutic drugs. Flavonoids are low molecular weight compounds widely found in various plants including vegetables and fruits. In recent years, flavonoids have received increasing attention due to a variety of benefits such as anti-inflammatory, antiviral, anticancer, and neuroprotective effects, and the results of many studies have shown that some flavonoids, such as apigenin, quercetin, and curcumin, can prevent or treat IBD. This review mainly focuses on the potential mechanisms of flavonoids in IBD.

【Keywords】Flavonoids; Inflammatory Bowel Disease; Inflammation; Digestive Tract

1 绪论

炎症性肠病 (IBD) 是一种累及回肠、直肠和结肠的特发性肠道炎症性疾病, 主要分为两大类: 溃

疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD)^[1]。溃疡性结肠炎是一种常见的肠道疾病, 也是一种难治性疾病, 其临床表现为腹痛、腹泻、体重减轻和便血等。IBD

*通讯作者: 王珂

发病机制非常复杂, 目前认为是引起宿主反应的外源性物质、肠道屏障、过度遗传和免疫影响四个因素相互作用的结果^[2] (图 1)。

研究表明, 环境因素会影响 IBD 的发生^[3]。吸烟、过多地食用富含饱和脂肪酸和加工肉类会增加 IBD 的风险。与此相反, 膳食纤维被证实是一种可以降低 CD 风险的饮食方式, 是因为膳食纤维可以被肠道菌群分解代谢成为具有抗炎特性的轻链脂肪酸。此外, 心理应激、分娩方式、接触宠物、母乳喂养等生活事件也是与 IBD 发生有关的环境因素^[4]。第二点, 肠道屏障在 IBD 易感性中的重要性得到了 CD 患者及其一些一级亲属肠道通透性异常的发现的支持^[5]。此外, 紧密连接蛋白 E-cadherin、上皮再生的转录因子 HNF4A 和 NKX2-3 等都与 IBD 的发生显示出了密切的关联^[6]。第三点, IBD 的家族遗传性早已被证实, 并且研究发现 CD 相较于 UC 表现出更强的遗传效应。与未患病的个体相比较, IBD 患者的一级亲属患病的相对风险高达 5 倍^[7]。对于 IBD 过程中相关的基因和基因位点的研究表明, 内质网应激和与细胞止血相关的代谢途径、固有免疫调节、适应性免疫调节、上皮修复、微生物防御等过程对于维持肠道稳定性有着至关重要的作用^[8]。最后, 肠道免疫系统失调会导致 IBD, 免疫系统包括先天免疫系统和适应性免疫系统。胃肠道的先天免疫包括胃酸、肠黏膜、抗菌蛋白和免疫细胞等, 适应性免疫系统主要涉及 T 细胞和 B 细胞, 它们可以触发有效的免疫反应, 从而清除入侵的病原体^[9]。

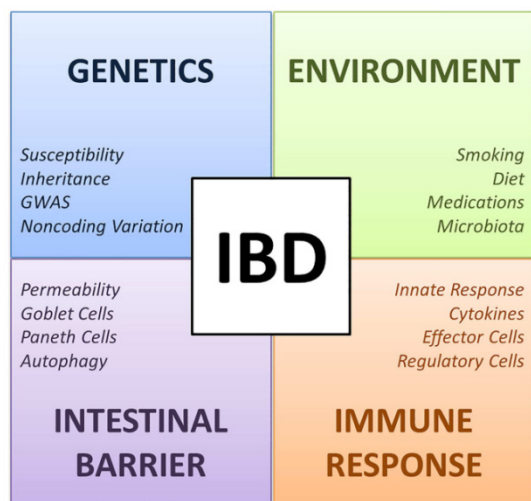


图 1 炎症性肠病的发病机制^[2]

黄酮类化合物是一类大量存在于蔬菜和水果中的天然活性物质, 具有特定的分子结构^[10] (图 2)。黄酮类化合物被证明在减少炎症作用、抑制氧化反应和降低慢性疾病风险方面有着较大的潜力^[11], 近年来, 许多研究结果表明, 一些黄酮类化合物, 比如芹菜素、槲皮素、姜黄素等具有预防或者治疗 IBD 的能力^[12, 13], 这与他们的抗炎抗氧化活性有着密不可分的联系, 因此, 黄酮类化合物被认为是 IBD 治疗中可能的补充疗法或潜在药物。本篇综述的目的是总结黄酮类化合物在各种实验模型的 IBD 治疗中的应用以及涉及有用作用的机制, 并且对于该治疗方式可能存在的问题和挑战进行了讨论。

2 黄酮类化合物的肠道抗炎作用

黄酮类化合物具有多种生物活性, 包括抗炎、抗氧化、酶活性抑制作用等多种生物活性使得其在 IBD 的治疗中发挥着重要的作用。根据结构差异, 黄酮类化合物主要分为七个亚群, 研究表明, 这些黄酮类化合物分别在不同类型的啮齿动物结肠炎模型中发挥着重要的治疗作用, 即黄酮醇 (芦丁、槲皮素等)、二氢黄酮 (橙皮素等)、异黄酮 (大豆异黄酮、金雀异黄酮等)、花青素 (花青素-3-葡萄糖苷 (C3G) 等)、黄烷醇 (儿茶素、没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 等)、黄酮 (芹菜素、黄芩素、木犀草素等) 和查耳酮 (豆蔻素等)^[14]。并且, 关于这些黄酮类化合物表现出的有益的治疗效果相关的作用机制已经有部分被阐明, 包括通过清除活性氧 (ROS)、调节免疫活性、恢复肠黏膜屏障、调节肠内分泌系统, 影响肠道微生物等。

2.1 黄酮类化合物的抗氧化特性

ROS 活性氧 (ROS) 来源于分子氧, 通过氧化还原反应或电子激发形成, 是一系列分子氧衍生物的总称, 主要含有过氧化氢 (H_2O_2)、超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$)、一氧化氮 (NO)、烷氧基自由基 ($RO\cdot$)、过氧自由基 ($ROO\cdot$) 和羟基自由基 ($\cdot OH$) 等^[15]。它通过激活几种转录因子和调节细胞信号转导, 在细胞信号转导、体内平衡和病理改变中起关键作用。生物体内正常水平的 ROS 在维持体内平衡和细胞信号传导中具有不可或缺的作用, 然而, 在一定的外界条件刺激下, ROS 的急剧增加会导致细胞关键结构的损坏和各级氧化应激的产生, 最终导致细胞死亡^[16]。而体内对抗 ROS 的抗氧化体系分为酶系和非

酶系, 酶系包括各种抗氧化酶, 如超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (Gpx)、过氧化氢酶 (CAT) 等, 非酶体系主要包括维生素 C/E、还原型谷胱甘肽等^[17]。除此以外, 采用其他抗氧化化合物进行干预也能调节细胞内 ROS 的水平, 比如维生素

(维生素 C、维生素 E)、多酚 (黄酮类化合物、酚酸等)、金属或者金属离子 (锌、硒等)、以及新型纳米酶比如二维纳米片 MXene 等, 在清除 ROS 方面也显示出明显的效果。

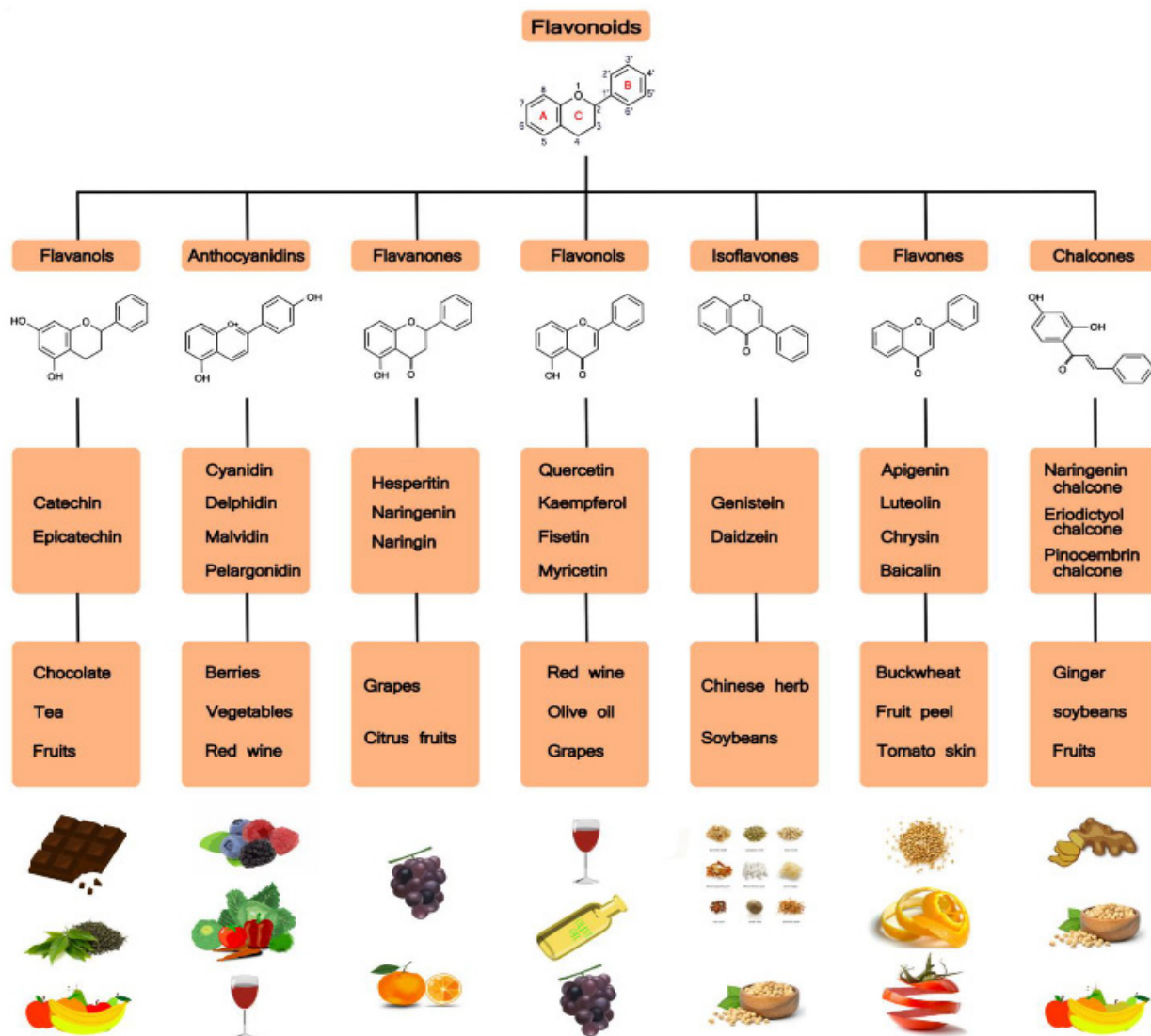


图 2 黄酮类化合物的化学结构和亚型^[10]

研究表明, IBD 进程与 ROS 的增加密切相关。IBD 相关的动物模型验证表明, 模型小鼠体内的过氧化氢、超氧化物、次氯酸等 ROS 的产生大大增加^[18]。与此同时, 内源性的 SOD 酶、CAT 酶、Gpx 酶等抗氧化酶活性下降。此外, 过量产生的 ROS 会进一步导致细胞或分子损伤, 从而导致炎症的维持和加剧, 有研究认为, 这种损伤还会增加肠道屏障通透性, 从而诱导新的免疫反应, 加重 IBD 的进程

^[19]。由于 β 环中存在羟基和双键, 黄酮类化合物对超氧化物、羟基自由基、过氧亚硝酸盐等具有抗氧化能力^[20], 黄酮类化合物主要通过螯合金属离子、增加抗氧化酶含量、捕捉活性氧来发挥 ROS 清除能力。事实上, 大多数的黄酮类化合物在 DSS 诱导的结肠炎模型中表现出改善抗氧化标志物水平、增加抗氧化酶含量以及显著降低结肠髓过氧化物酶 (MPO) 的能力, 显著缓解实验模型中的氧化应激。

Lv 等人提出的芹菜素-Mn(II) 负载的透明质酸钠纳米颗粒(API-Mn@HA), 可以有效增加 DSS 诱导的结肠炎模型中的细胞内抗氧化酶含量, 修复肠道屏障, 调节肠道免疫反应^[12]。此外, 在 DSS 和 TNBS 诱导的 IBD 中, EGCG、白杨素、槲皮素、芦丁、柚皮素等能够增加抗氧化酶如 SOD 和 CAT 的水平, 从而改善结肠损伤^[21-24]。

2.2 黄酮类化合物的免疫调节特性

肠道免疫功能由先天性免疫和适应性免疫共同作用。先天免疫是人体的第一道防线, 在识别病原体和维持肠道环境平衡方面起着至关重要的作用^[25]。在肠道炎症发生的早期, 介导固有免疫的巨噬细胞、中性粒细胞等细胞形态转变, 中性粒细胞浸润结肠粘膜和上皮, 结肠粘膜 T 辅助细胞(Th)反应异常, 从而损伤上皮细胞和结肠黏膜, 破坏组织结构。细胞内促炎因子大量释放导致炎症反应进一步加强^[26]。适应性免疫可以与先天免疫的分子和细胞触发有效的免疫反应, 从而消除侵袭的病原体^[25]。研究表明, IBD 的免疫失调主要与适应性免疫系统有关, 发病期间 CD4+T 细胞的异常激活是导致肠黏膜免疫反应的重要机制, 同时, 适应性免疫期间炎症因子大量表达, 促炎因子和抗炎因子的平衡对于维持肠道稳态至关重要。研究表明, 先天性免疫和适应性免疫疾病都可能导致 IBD 的发生。在 DSS 诱导的急性慢性小鼠结肠炎模型中, 促炎因子的表达水平相对于正常小鼠显著增加, 包括 TNF- α 、IFN- γ , IL-6, IL-1 β , IL-17A 等, 而对小鼠口服使用黄酮类药物, 如芹菜素、槲皮素、EGCG、芦丁、白杨素等可以有效降低小鼠体内促炎因子水平。目前巨噬细胞在炎症中的作用已引发了广泛关注, 在 IBD 小鼠内炎症黏膜中表现为加重的巨噬细胞浸润, DSS 诱导的小鼠结肠炎实验表明黄酮类化合物二氢杨梅素可以通过减少巨噬细胞浸润和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6 和 IL-23 等炎症因子水平来发挥治疗效果^[27], 在 Camuesco 等人的研究中, 槲皮素的治疗也减少了发炎组织中的巨噬细胞和中性粒细胞浸润^[21]。巨噬细胞是 IBD 中炎症因子释放的主要来源包括 TNF- α 、IL-1 β 和 NO 等, 从而调控免疫反应。一些体外研究表明, 黄酮类化合物如木犀草素具有抑制巨噬细胞(RAW264.7)中相关细胞因子 iNOS、IL-1 β 、IL-6 产生的能力, 这一结论表明木犀草素可能通过下调

p-STAT3 抑制 RAW264.7 细胞致炎因子的表达, 从而发挥抗炎作用^[28]。此外, 未经黄酮类化合物处理的受刺激细胞相比, LPS 活化的巨噬细胞、RAW 264.7 与槲皮素或黄芩素孵育可降低 IL-1 β 和 TNF α 水平^[29,30]。

最后, 如上所述, 白细胞分化抗原 4 阳性辅助 T 细胞(CD4+T)是在 IBD 中发挥主要作用的免疫细胞。在不同条件的诱导下, CD4+T 细胞可以分化为几个辅助细胞(Th)细胞子集, 其中就包括辅助性 T 细胞 17(Th17)和调节性 T 细胞(Treg)。研究表明, Th17/Treg 相互限制以维持免疫系统的平衡, 可以对 IBD 进行免疫调节^[31]。Th17 细胞参与 IBD 和自身免疫性疾病的发生和发展, 是 IBD 的主要参与者。Treg 细胞是维持免疫耐受的免疫调节细胞, 可以抑制肠道炎症^[32]。Th17/Treg 平衡的改变会导致 IBD 的发生和进展, 通过调节 Th17/Treg 两者之间的平衡可以调控 IBD, 该平衡又通过调控与之相关的各种细胞因子和转录因子组成的信号通路形成免疫调节网络^[31], 从而改善肠道炎症反应, 重建肠道免疫平衡^[33]。在 DSS 诱导的 UC 小鼠(自发糖尿病)模型中, 与未经治疗的患有结肠炎的 DB 小鼠相比, 姜黄素抑制了小鼠的 Th17 细胞反应, 促进了 Treg 反应, 总之, 姜黄素通过恢复 Th17/Treg 的稳态有效减轻了小鼠的结肠炎症状^[14]。

2.3 黄酮类化合物通过影响肠道菌群治疗 IBD

IBD 和肠道微生物群之间有着错综复杂的相互关系。研究表明, 肠道微生物群在调节肠道通透性, 调节宿主免疫反应, 和宿主对入侵病原体的保护有着不可或缺的重要地位。近年来, 随着多组学和各种大型微生物项目的发展, 肠道微生物群失调导致肠道紊乱, 最终导致 IBD 的发生发展, 这一过程中肠道菌群起到的重要作用和机制也在逐渐被明确^[34]。有研究报道, 由于黄酮类化合物优秀的抗氧化和抗菌能力, 可以作为 IBD 的补充疗法。一些研究同时证明了黄酮类化合物通过调节肠道微生物群对 IBD 的有益作用, 并表明肠道微生物群的多样性和丰度与黄酮类化合物的消耗有关^[35]。在 DSS 诱导的复发型结肠炎模型中, 姜黄素的治疗可以有效调控与 TLR2、TLR5 有关的肠道菌群, 通过调节肠道菌群平衡并抑制 TLR/MyD88 信号通路调控调节性 B 细胞活化实现小鼠结肠炎的治疗^[36]。Dong 等人的研究

表明, 二氢杨梅素可以通过恢复失调的肠道微生物群和胆汁酸代谢来缓解 DSS 诱导的小鼠结肠炎, 从而改善肠道屏障功能和结肠炎症^[37]。在一项研究中分别采用了三种黄酮类化合物, 包括槲皮素、儿茶素和葛根素, 以了解它们对体外肠道微生物群的调节作用。实验结果表明, 三种黄酮类化合物分别表现出不同的肠道菌群调控活性; 此外类黄酮苷元, 但不包括其糖苷, 可能会抑制某些肠道细菌的生长^[38]。

3 结论

IBD 是一种目前为止病因不明的胃肠道慢性炎症疾病, 临床上使用的传统的治疗药物包括氨基水杨酸盐、免疫调节剂、皮质类固醇和抗生素等, 虽然这些药物对于 IBD 有一定的治疗效果, 但是各自仍然表现出不同的不良反应以及预后不佳等特点。黄酮类化合物因为其优良的抗炎抗氧化效应逐渐走入人们视野, 虽然有研究表明黄酮类化合物可以通过多种作用机制如调节氧化应激和内质网应激、调节免疫反应和肠道菌群等来发挥一定的治疗效果, 但是仍然存在水溶性差, 稳定性不佳, 体内快速清除等问题, 对于黄酮类化合物进行改性包封等以提高其体内生物利用度将有利于支持它们作为人类 IBD 潜在治疗方法的考虑。同时, 虽然黄酮类化合物在水果和蔬菜中的食用使它们成为一种较为安全的药物选择, 然而, 临床试验有明确的要求以确认它们在治疗肠道炎症性疾病方面的实际作用和安全性。因此, 更多的研究应该致力于黄酮类化合物的临床转化, 并且明确不同黄酮类化合物对于 IBD 的疗效和安全性, 这一治疗策略很可能成为未来临床治疗 IBD 的成功选择。

参考文献

- [1] S A, SH P, EV L. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease [J]. Gastroenterology clinics of North America, 2017, 46(3): 463-80.
- [2] GP R, KA P. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases [J]. Mayo Clinic proceedings, 2019, 94(1): 155-65.
- [3] SC N, HY S, N H, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [J]. Lancet (London, England), 2017, 390(10114): 2769-78.
- [4] DS S, PA R. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review [J]. JAMA pediatrics, 2017, 171(10): 999-1005.
- [5] JD S, G O, KH P, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease [J]. Gut, 2002, 50(3): 307-13.
- [6] DG B, P R, KS R, et al. Deficient iNOS in inflammatory bowel disease intestinal microvascular endothelial cells results in increased leukocyte adhesion [J]. Free radical biology & medicine, 2000, 29(9): 881-8.
- [7] ME S, AZ B, J B, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study [J]. Inflammatory bowel diseases, 2008, 14(7): 968-76.
- [8] B K, A G, RJ X. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. Nature, 2011, 474(7351): 307-17.
- [9] MN I, DE E. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease [J]. The Surgical clinics of North America, 2007, 87(3): 681-96.
- [10] M L, Y L, B W. Biodegradable Polymeric Nanoparticles Loaded with Flavonoids: A Promising Therapy for Inflammatory Bowel Disease [J]. International journal of molecular sciences, 2023, 24(5).
- [11] Y S, EV R, C G, et al. The Intestinal Fate of Citrus Flavanones and Their Effects on Gastrointestinal Health [J]. Nutrients, 2019, 11(7).
- [12] F L, Y Z, Q P, et al. Apigenin-Mn(II) loaded hyaluronic acid nanoparticles for ulcerative colitis therapy in mice [J]. Frontiers in chemistry, 2022, 10: 969962.
- [13] YL L, HF Z, J Y, et al. Biological Activities Underlying the Therapeutic Effect of Quercetin on Inflammatory Bowel Disease [J]. Mediators of inflammation, 2022, 2022: 5665778.

- [14] T V, A R-N, F A, et al. Flavonoids in Inflammatory Bowel Disease: A Review [J]. *Nutrients*, 2016, 8(4): 211.
- [15] H S, DP J. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2020, 21(7): 363-83.
- [16] Y C, M S, Q Y, et al. Wielding the double-edged sword: Redox drug delivery systems for inflammatory bowel disease [J]. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 2023, 358: 510-40.
- [17] DB Z, M J, SJ S. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiological reviews*, 2014, 94(3): 909-50.
- [18] S J-C, K F, R F. Antioxidants as Protection against Reactive Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease [J]. *Metabolites*, 2023, 13(4).
- [19] T T, Z W, J Z. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies [J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 2017: 4535194.
- [20] H S, H M, N W, et al. Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms [J]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2022, 146: 112442.
- [21] D C, M C, ME R-C, et al. The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression [J]. *British journal of pharmacology*, 2004, 143(7): 908-18.
- [22] HS K, SM O, JK 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): 165-73.
- [23] HS O, T C, WJ D V. Green Tea Polyphenols and Sulfasalazine have Parallel Anti-Inflammatory Properties in Colitis Models [J]. *Frontiers in immunology*, 2013, 4: 132.
- [24] M B, S W, W D, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate shows therapeutic antioxidative effects in a murine model of colitis [J]. *Journal of Crohn's & colitis*, 2012, 6(2): 226-35.
- [25] Z L, Y J, T Y, et al. A Review on the Immunomodulatory Mechanism of Acupuncture in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease [J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2022, 2022: 8528938.
- [26] 李禹墨. 氧化苦参碱通过调控 SIRT1 介导的细胞焦亡改善溃疡性结肠炎的作用机制研究 [D]; 长春中医药大学, 2022.
- [27] 张露丹. 二氢杨梅素调节巨噬细胞极化改善小鼠葡聚糖硫酸钠结肠炎 [D]; 兰州大学, 2022.
- [28] 王书侠, 张家明, 姚孝明, et al. 木犀草素对活化的 RAW264.7 巨噬细胞分泌炎症因子的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(01): 31-5.
- [29] L C, L F, ZH Z, et al. The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF- κ B pathway activation [J]. *International immunopharmacology*, 2014, 23(1): 294-303.
- [30] M C, D C, S S, et al. In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kappaB pathway [J]. *European journal of immunology*, 2005, 35(2): 584-92.
- [31] 余曼荣, 贺建华, 肖定福. 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡调控炎症性肠病及其在动物生产上的应用 [J]. *动物营养学报*, 2021, 33(04): 1925-35.
- [32] JD L. Promises and paradoxes of regulatory T cells in inflammatory bowel disease [J]. *World journal of gastroenterology*, 2015, 21(40): 11236-45.
- [33] YJ L, B T, FC W, et al. Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner [J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5225-41.
- [34] L W, M G, G K, et al. The Potential Role of Phytonutrients Flavonoids Influencing Gut Microbiota in the Prophylaxis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease [J]. *Frontiers in nutrition*, 2021, 8: 798038.
- [35] JC E, A G-S, FA T-B. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly)phenols [J]. *Biochemical pharmacology*, 2017, 139: 82-93.

- [36] 吴甜甜. 姜黄素干预 TLR/MyD88 信号调节复发型结肠炎小鼠 Breg 细胞水平的作用机制研究 [D]; 江西中医药大学, 2021.
- [37] S D, M Z, K W, et al. Dihydromyricetin improves DSS-induced colitis in mice via modulation of fecal-bacteria-related bile acid metabolism [J]. Pharmacological research, 2021, 171: 105767.
- [38] J H, L C, B X, et al. Different Flavonoids Can Shape Unique Gut Microbiota Profile In Vitro [J]. Journal of food science, 2016, 81(9): H2273-9.