

类胡萝卜素在炎症性肠病中的潜在作用

丁国熙¹, 范瑞¹, 王婷¹, 周涵朝¹, 刘畅¹, 康玉强¹, 马铭阳¹, 温小鹏², 王珂^{1,2*}

¹ 西安交通大学医学部 陕西西安

² 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（IBD），包括克罗恩病和溃疡性结肠炎，是一种慢性免疫介导的消化道炎症性疾病。研究表明，其发病机制与遗传易感性、黏膜屏障功能障碍、肠道微生物群失调、免疫反应异常、环境因素及生活方式等因素密切相关。尽管对揭示 IBD 的病因有深入研究，但现有的治疗方法仍然有限，且有时伴随严重的后果。因此，迫切需要探索替代治疗方案。本综述评估了当前的药物治疗，包括氨基水杨酸盐、免疫调节剂、皮质类固醇和抗生素等，分析了它们的局限性，并基于临床前和临床研究提出了使用类胡萝卜素的建议。类胡萝卜素是一种具有显著治疗潜力的天然植物，展现出抗氧化、抗癌和抗炎的特性。这些综合作用有助于其在控制和缓解 IBD 症状方面的治疗潜力。本研究旨在促进未来的研究努力，加速将基于类胡萝卜素的干预措施转化为临床实践，将其作为一种有价值的辅助疗法或传统治疗的潜在替代方案，提高包括 IBD 在内的炎症性疾病患者的生活质量。

【关键词】类胡萝卜素；炎症性肠病；炎症；消化道

【基金项目】国家自然科学基金面上项目资助（32171336）；云南特色植物提取实验室开放研究项目资助（YKKF2023004）

【收稿日期】2024 年 8 月 30 日

【出刊日期】2025 年 5 月 27 日

【DOI】10.12208/j.jmbr.20250001

Potential role of carotenoids in inflammatory bowel disease

Guoxi Ding¹, Rui Fan¹, Ting Wang¹, Hanchao Zhou¹, Chang Liu¹, Yuqiang Kang¹, Mingyang Ma¹, Xiaopeng Wen², Ke Wang^{1,2*}

¹Medical Department of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi

²Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi

【Abstract】Inflammatory bowel disease (IBD), which encompasses Crohn's disease and ulcerative colitis, is a chronic immune-mediated inflammatory disorder of the digestive tract. Research has demonstrated that the pathogenesis of IBD is closely linked to several factors, including genetic predisposition, mucosal barrier dysfunction, dysbiosis of the intestinal microbiota, abnormal immune responses, environmental influences, and lifestyle choices. Despite extensive investigations aimed at elucidating the etiology of IBD, available treatments remain limited and can sometimes lead to serious side effects. Consequently, there is an urgent need to explore alternative therapeutic options. This review evaluates current pharmacological treatments, such as aminosalicylates, immunomodulators, corticosteroids, and antibiotics, analyzes their limitations, and offers recommendations for the use of carotenoids based on preclinical and clinical studies. Carotenoids are natural compounds found in plants that possess significant therapeutic potential, exhibiting antioxidant, anticancer, and anti-inflammatory properties. These combined effects enhance their therapeutic potential in managing and alleviating the symptoms of IBD. The aim of this study is to promote future research efforts to expedite the translation of carotenoid-based interventions into clinical practice, positioning them as valuable adjunctive therapies or potential alternatives to conventional treatments, ultimately

*通讯作者：王珂

improving the quality of life for patients with inflammatory diseases, including IBD.

【Keywords】 Carotenoids; Inflammatory bowel disease; Inflammation; Alimentary canal

1 绪论

炎症性肠病(IBD)是一种慢性炎症性肠道疾病,依据是炎症的部位和性质主要分为溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。UC主要影响结肠黏膜,而CD则可以影响胃肠道的任何部分。近年来,IBD的流行病学发生了显著变化。目前,中国的IBD发病率约为每10万人中有1.74例^[1]。作为一种全球性疾病,IBD不仅对人类健康构成严重威胁,还给个人、家庭和社会带来了沉重的经济负担。

炎症性肠病(IBD)的确切病因尚不明确,但普遍认为其成因是多方面的,涉及遗传易感性、黏膜屏障功能障碍、肠道微生物群失调、免疫反应异常、环境因素以及生活方式等^[2]。目前,通常采用类固醇或免疫调节剂来^[3]减轻IBD引发的炎症和免疫反应,以缓解症状。然而,这些药物的长期使用可能导致严重的副作用和并发症。针对IBD的新疗法为疾病的治愈带来了新的希望,但也面临患者反应不一和治疗成本高等挑战,因此,具有高安全性的新型活性化合物逐渐受到关注。在中医中,植物草药被认为能够有效治疗多种慢性疾病,并且副作用较小,因而许多研究开始关注天然化合物在IBD治疗和预防中的作用。

已有研究表明,类胡萝卜素在炎症性肠病(IBD)治疗中具有潜在的应用价值。这是因为类胡萝卜素具备抗炎和抗氧化的特性,能够有效减少炎症和氧化应激,而这两者是IBD发病机制中的关键因素。早期研究显示,类胡萝卜素可以作为现有IBD治疗的天然、经济的替代品或补充疗法。动物实验的结果也表明,类胡萝卜素在疗效和安全性方面表现良好,并已被证实能够缓解症状、改善肠道健康。

本综述文章旨在总结不同类胡萝卜素的特性及其在IBD治疗中的作用机制。作为一种安全且副作用较小的物质,类胡萝卜素结合最新的合成工艺研究,具有广泛的推广应用前景。最后,我们对当前IBD临床用药的现状与局限性进行了比较,并提出了将类胡萝卜素作为IBD辅助疗法的建议。

2 类胡萝卜素

类胡萝卜素是一种四萜类化合物,通常由八个异戊二烯单元组成^[3]。随着共轭双键数量的增加,类胡萝卜素的颜色逐渐变为深红色。作为一种重要的

天然色素,类胡萝卜素广泛存在于动物、植物、真菌和藻类中^[4]。早在19世纪,科学家们就已在辣椒粉、藏红花、胭脂树红和胡萝卜中识别出类胡萝卜素,并对其化学结构进行了详细的描述,同时也建立了相应的化学合成方法^[3]。

截至目前,已发现超过700种天然类胡萝卜素。除了 β -胡萝卜素、番茄红素和虾青素在市场上最为常见并广泛应用于多个领域外,随着分离和分析技术的不断进步,其他类胡萝卜素也逐渐受到研究和应用的关注^[3,5,6]。根据化学结构,类胡萝卜素主要分为两大类:纯烃类胡萝卜素(如番茄红素、 α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素和 β -隐黄质)以及含氧功能基团的类胡萝卜素(如叶黄素和玉米黄质)。在生物合成过程中,某些前体物质(如番茄红素)也被归类为类胡萝卜素^[7]。

类胡萝卜素因含有多个共轭和不饱和双键,展现出抗氧化、抗癌和抗炎的特性^[8]。它们是人体维生素A的重要来源,同时也作为抗氧化剂,有助于降低多种疾病的风险^[9]。番茄红素、 β -胡萝卜素、虾青素和叶黄素是四种典型的类胡萝卜素,呈现红色或深红色,广泛存在于自然界中。这些类胡萝卜素不溶于水,但可溶于多种有机溶剂,如二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯和苯。它们的稳定性容易受到光照、热量和氧气的影响^[10]。番茄红素主要存在于西红柿、番石榴、粉红葡萄柚和西瓜等水果中,也是人体血清中主要的类胡萝卜素^[11]。虾青素是一种脂溶性的类胡萝卜素,主要存在于藻类、酵母、鲑鱼、虾和磷虾中,常见的来源包括绿藻雨生红球菌和红酵母^[12]。 β -胡萝卜素在番茄、红西瓜、番石榴、葡萄柚、芒果、木瓜、黄辣椒、菠萝、南瓜和香蕉中含量丰富^[4]。叶黄素则具有抗氧化和抗炎作用,主要存在于蛋黄和深绿色蔬菜中^[13]。

2.1 番茄红素

番茄红素($C_{40}H_{56}$),又称C-胡萝卜素,是一种红色类胡萝卜素。它于1876年由Millardet首次在番茄中发现,随后被Schunck命名为“番茄红素”^[14]。

番茄红素含有11个共轭双键和2个非共轭双键,呈全反式结构^[15]。它能够有效淬灭单线态氧,展现出抗氧化和抗炎特性,因而在炎症性肠病(IBD)的治

疗中具有潜在的应用价值^[16]。研究表明, 番茄红素可能通过下调促炎细胞因子如 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的表达, 减少诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧合酶 2 (COX-2) 的活性, 从而发挥抗炎作用。此外, 番茄红素还能够降低 NF- κ B 的表达, 抑制巨噬细胞中的细胞外信号调节激酶 (ERK) 和 p38 丝裂原活化蛋白 (MAP) 激酶的活性, 从而进一步减少炎症反应^[17]。

番茄红素在炎症性肠病 (IBD) 的治疗中展现出潜在的抗氧化作用。多项研究表明, 番茄红素能够调节活性氧 (ROS) 水平, 与 ROS 发生化学反应, 并防止 ROS 引起的细胞损伤。此外, 番茄红素还可以上调抗氧化酶的表达, 如超氧化物歧化酶 (SOD1) 和过氧化氢酶 (CAT)^[18]。相关文献广泛探讨了番茄红素的抗氧化特性, Siems 和 Sthal 在其综述中将其称为天然类胡萝卜素中最有效的单线态氧淬灭剂, 具有较高的淬灭速率常数^[19]。此外, 番茄红素还显示出清除超氧阴离子和羟基自由基的能力, 尤其对羟基自由基的清除效果更为显著^[20]。

2.2 β -胡萝卜素

β -胡萝卜素 ($C_{40}H_{56}$) 是自然界中最稳定的色素之一, 广泛存在于许多植物、真菌和藻类中, 是人类饮食中类胡萝卜素的主要成分, 也是维生素 A 的重要来源。作为一种重要的抗氧化剂, β -胡萝卜素能够

有效抑制单线态氧, 并清除过氧自由基。

β -胡萝卜素可能通过改善炎症信号通路和调节肠道菌群来治疗 IBD。研究表明, β -胡萝卜素能够通过调节 NF- κ B、COX-2 和 IL-17 等靶点, 缓解 UC 的症状。此外, β -胡萝卜素还通过增加紧密连接蛋白 occludin 的表达, 维护肠道的完整性, 并显著降低与 UC 相关的血浆脂多糖水平、全身炎症和遗传毒性^[34]。UC 与肠道粘膜的损伤密切相关, 而肠道粘膜的破坏为肠道细菌向其他器官的迁移创造了有利条件, 从而导致肠外器官的损伤^[35]。 β -胡萝卜素通过调节肠道微生物群的组成和代谢活动, 改善肠道屏障功能, 维持免疫系统的正常运作, 减少细菌向其他器官的迁移, 从而改善与 UC 相关的局部和全身损伤。

此外, β -胡萝卜素作为维生素 A 的重要来源, 对于肠道上皮细胞的再生、维持肠道的完整性以及体内的平衡具有重要意义^[36]。研究表明, 高剂量的 β -胡萝卜素能够显著提高肠道菌群的多样性, 降低某些有害菌的相对丰度, 同时增加有益菌的相对丰度^[37,38]。此外, 研究还发现, β -胡萝卜素干预显著提高了 DSS 诱导的溃疡性结肠炎 (UC) 大鼠中粪杆菌的相对丰度, 并且粪杆菌的水平与炎性细胞因子的水平呈负相关^[39]。以上研究提示, 采用 β -胡萝卜素进行干预可能对 IBD 的治疗产生积极影响。

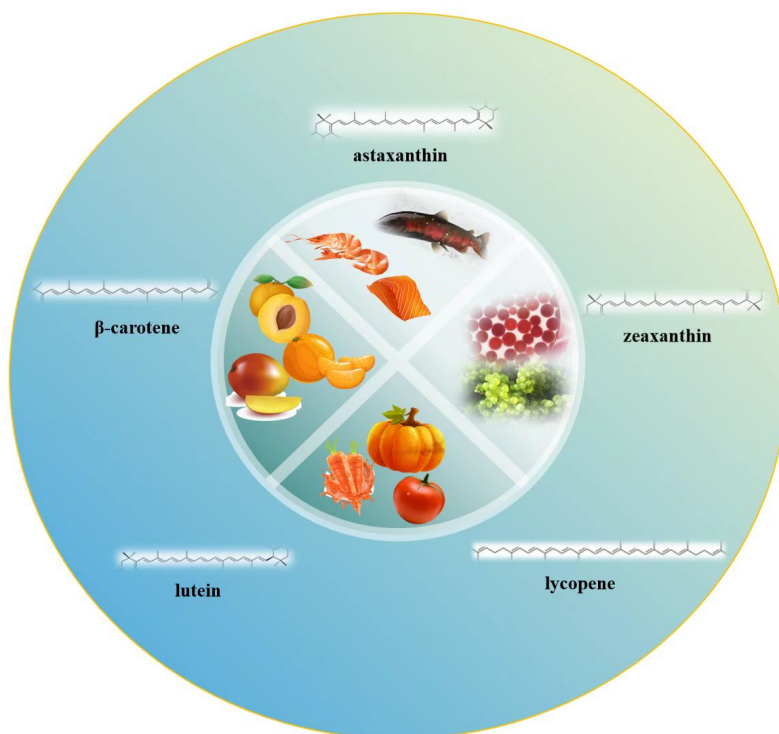


图 1 类胡萝卜素的天然来源

表 1 番茄红素对不同刺激处理的组织细胞的作用及机制

分类	取样的组织/细胞	治疗	刺激	主要功效	参考文献
细胞	红细胞、心脏和大脑 <大鼠>	10mg/kg<5 周>	氯化钠	ROS: 减少 MDA、总硝酸盐/亚硝酸盐和谷胱甘肽	[21]
	肾组织<大鼠>	40mg/kg<单剂量>	氯化汞	ROS: 将 ROS 水平降低 16%。降低 MDA 和 GSH。增加 GPx 和 SOD	[21]
	血清<大鼠>	1-4mg/kg<10 周>	链脲佐菌素	NF-κB 相关: 减少 TNF-α 的产生	[22]
	血清<大鼠>	10、15 和 20mg/kg<12 周>		NF-κB 相关: 减少 VCAM-1、MCP-1、IL-8	[23]
	血浆和肝脏<大鼠>	1.1 或 3.3mg/kg<11 周>	酒精	NF-κB 相关: 诱导 CYP2E1 蛋白和 TNF-α mRNA	[24]
	肾细胞<大鼠>	6mg/kg<单次注射>	顺铂	ROS: SOD、GPx 和 CAT 水平升高。	[25]
动物	RAW264.7 (鼠巨噬细胞)	0.5; 1; 2μM	LPS (1 纳克/毫升)	NF-κB 相关: IL-6 和 IL-1β mRNA 表达减少 30%-40%	[26]
				MAPK 相关: JNK 磷酸化降低 (对 p38 和 ERK1/2 磷酸化没有影响)	
	RAW264.7 (鼠巨噬细胞)	1-10μM	LPS (1 微克/毫升)	NF-κB 相关: NO 和 IL-6 的 mRNA 减少。抑制 NO 和 IL-6。抑制 IκB 和磷酸化和降解以及 NF-κB 易位	[27]
				MAPK 相关: p38 和 ERK 磷酸化降低, 但对 JNK 磷酸化无影响	
	THP-1 (人单核细胞系)	2μM	7-酮胆固醇 (25μM)	ROS: 通过减少 NOX-4 和 NAD(P)H 氧化酶来减少 ROS 的产生。	[28]
				MAPK 相关: p38、ERK 和 JNK 磷酸化减少	
临床	<73286 名女性>	水果和蔬菜<12 年>		富含 α 和 β 胡萝卜素的食物: 降低心血管疾病死亡率。其他类胡萝卜素: 无效果	[29]
	外周淋巴细胞 <23 名男性>	番茄汁 (330mL/d, 3-4 周) / 胡萝卜汁 (330mL/d, 5-6 周) / 牛奶/水中的干菠菜 (10 克/天, 7-8 周) <8 周>		减少淋巴细胞 DNA 中的链断裂。通过 COMET 测定通过胡萝卜汁测量的氧化碱基损伤减少	[30]
	尿液<12 名女性>	番茄制品<3 周>		番茄制品的摄入可显著减少 8-iso-PGF2α	[31]
	血浆 <57 名糖尿病患者>	番茄汁 (500mL/d) <4 周>		食用番茄汁增加了低密度脂蛋白对氧化的抵抗力	[32]
	外周血单个核细胞 <53 人>	番茄汁 (330mL/d, 47.1mg 番茄红素) <8 周>		番茄汁减少 IL-2 和 IL-4 的分泌	[33]

2.3 虾青素

虾青素 (C₄₀H₅₂O₄) 是一种脂溶性类胡萝卜素, 广泛存在于藻类、酵母、鲑鱼、虾及磷虾等天然来源中。其常见来源包括绿藻雨生红球菌和红酵母^[40]。研究表明, 虾青素在胃肠道中通过减少细菌负荷、调节免疫应答以及抑制癌细胞增殖等机制发挥保护作用。这些有益效果主要归因于其显著的抗氧化和抗炎活性, 甚至超过了其他类胡萝卜素, 如叶黄素和玉米黄质^[41]。

虾青素具有独特的极性-非极性-极性疏水结构, 使其能够在细胞中发挥多功能抗氧化剂的作用。其末端的极性部分包含羟基和酮基, 能够与磷脂的极性基团形成分子间氢键, 而中间的非极性区域则与细胞膜的内部非极性部分相对齐^[42]。因此, 虾青素的末端环既可以位于膜的内部, 也可以位于膜的表面, 跨膜的对齐方式使虾青素在清除 ROS 和脂质过氧自由基方面具有优势。此外, 虾青素通过其抗氧化

和抗炎作用展现出抗溃疡活性。它能够增强多种抗氧化酶的活性, 如谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶, 从而降低 ROS 的水平, 并减少脂质过氧化物及 8-羟基-2'-脱氧鸟苷的含量。活性氧 (ROS) 能够激活核因子-κB (NF-κB), 进而诱导炎症细胞因子的表达, 包括白细胞介素-8。这些细胞因子的释放导致黏膜组织中酸分泌失调、黏膜损伤以及中性粒细胞的募集。虾青素能够抑制这些由 ROS 介导的变化及黏膜损伤。

此外, 虾青素还激活过氧化物酶体增殖物激活受体-γ (PPAR-γ), 从而诱导 SOD2 和过氧化氢酶的表达, 降低肠上皮细胞内的 ROS 水平。在免疫细胞中, 虾青素通过将促炎的 T 辅助性 1 型 (Th1) 反应转变为抗炎的 Th2 反应, 展现出其抗菌活性。它能够刺激丝裂原诱导的淋巴细胞增殖, 并增加 T 细胞和 B 细胞亚群的数量。因此, 虾青素对肠道溃疡的发展具有抑制作用^[43]。

表 2 虾青素对不同刺激处理的组织细胞的作用及机制

研究水平	取样的组织/细胞	治疗方式	刺激	主要功效	参考文献
细胞	HPKs	8 μ M	UVB 照射 (80mJ/cm ²)	NF- κ B 相关: COX-2 和 IL-8 基因表达降低, PGE-2 和 IL-8 分泌减少。对 NF- κ B 易位到细胞核没有影响	[44]
	PC-12 (嗜铬细胞瘤细胞系)	10 μ M	MPP (N-甲基-4-苯基吡啶; 500 μ M)	Nrf2 相关: NOX-2 的 mRNA 表达降低 24%。HO-1 的 mRNA 表达增加 117%。Nrf2 蛋白增加 100%	[45]
	PPAR- γ (胃上皮细胞)	1 或 5 μ M; 3 小时	幽门螺杆菌	AST 抑制细胞内和线粒体 ROS 的产生, 以及 ROS 介导的 NF- κ B 激活和 IL-8 表达。AST 通过其在胃上皮细胞中的抗氧化能力阻止了幽门螺杆菌诱导的线粒体功能障碍和三磷酸腺苷 (ATP) 耗竭。	[46]
动物	胃粘膜细胞 <C57BL/6 小鼠>	5mg/kgBW; 7 周	幽门螺杆菌	通过减少幽门螺杆菌诱导的脂质过氧化物 (LPO) 产生、髓过氧化物酶 (MPO) 活性、炎性细胞因子 IFN- γ 的表达以及 c-myc 和细胞周期蛋白 D1 等致癌基因的增加, 显著减轻了对胃粘膜细胞的氧化损伤	[47]
	结肠 (C57BL/6J 小鼠)	与正常啮齿动物饮食 (0.02 或 0.04%) 混合	4%w/vDSS	通过直接抑制 NF- κ B、AP-1 和 MAPK 活化, 预防了 DSS 诱导的结肠炎的发生。	[48]
	免疫缺陷小鼠	30-120mg/kgBW; 30 天	环磷酰胺	显著提高了 SOD、GSH 和 GPX 水平, 降低了 MDA 水平	[49]
	空肠和回肠 (断奶小鼠)	富含虾青素的酵母补充 啮齿动物饲料 7、14 或 21 天		添加富含虾青素的酵母可增强处理 14d 和 21d 后空肠和 14d 处理后回肠中 IgAC 区的 mRNA 表达。	[50]

2.4 叶黄素

叶黄素 (C₄₀H₅₆O₂) 是一种叶黄素类胡萝卜素, 在人视网膜黄斑中含量很高, 具有显著的抗氧化和抗炎特性^[51]。叶黄素改善炎症性肠病 (IBD) 的机制主要包括调节促炎细胞因子的分泌、减轻氧化应激以及与肠道微生物生态系统的相互作用^[52]。由于人类无法合成叶黄素, 因此必须通过饮食摄取。体外研究表明, 叶黄素能够减少肠道紧密连接的破坏和屏障损伤^[53]。群体研究显示, 儿童血液中的叶黄素水平与肠道屏障功能障碍存在相关性^[54]。补充高剂量叶黄素可上调 Claudin-1 和 Occludin 的表达, 从而缓解肠道屏障损伤, 并促进有益菌群的丰富。高剂量叶黄素干预能够改善酒精诱导的肠道屏障损伤, 降低肠道通透性, 并增加有益菌的相对丰度^[55]。

叶黄素水凝胶作为一种新型递送方式, 能够增强

叶黄素在不同 pH 条件下的稳定性, 提高其生物利用率。研究表明, 叶黄素的摄入显著降低了结肠炎小鼠的症状, 而叶黄素赋形剂的摄入则缓解了结肠损伤。叶黄素水凝胶通过增强关键蛋白咬合蛋白 (occludin)、闭合蛋白-1 (claudin-1)、带状闭合蛋白-1 (ZO-1) 的表达, 维持肠道屏障的完整性, 抑制 NF- κ B 信号通路, 减少 TNF- α 、iNOS、NLRP3 和 IL-1 β 等炎症因子的表达, 从而缓解 DSS 诱导的结肠炎。叶黄素水凝胶还通过调节脱硫弧菌科、理研菌科、韦荣球菌科的相对丰度, 改善肠道微生物群的生态失衡^[56]。

在西方传统医学中, 万寿菊花常被用于治疗胃肠道疾病。研究表明, 富含叶黄素的万寿菊醇提取物能够有效缓解小鼠溃疡性结肠炎的症状^[57]。此外, 岩藻黄质作为叶黄素的结构类似物, 也被认为在 IBD 的治疗和预防方面具有潜在的应用价值^[58]。

表 3 叶黄素对不同刺激处理的组织细胞的作用及机制

分类	取样的组织/细胞	治疗	刺激	主要功效	参考文献
细胞	AGS (人胃上皮细胞)	20 μ M	H ₂ O ₂ (100 μ M)	ROS: β -胡萝卜素减少 10% 的 ROS, 叶黄素减少 20%	[59]
	房水<大鼠>	1-100mg/kg<单次注射>	链脲佐菌素	NF- κ B 相关: 抑制 NF- κ B 活化。降低 NO、PGE ₂ 、IL-6、TNF- α 、CCL2 和 CXCL2	[60]
动物	房水<大鼠>	0.1、1 或 10mg/kg<单次注射>		NF- κ B 相关: 降低 PGE ₂ 、NO、TNF- α 水平	[61]
	房水和虹膜睫状体 <小鼠>	1、10 和 100mg/kg<单次给药>		NF- κ B 相关: NO、TNF- α 、IL-6、PGE ₂ 浓度的剂量依赖性降低; NF- κ B 活化	[62]
	视网膜<小鼠>	饮食中 0.1%<1 个月>	链脲佐菌素	ROS: 减少 ROS 的产生	[63]

3 类胡萝卜素治疗 IBD 的潜在机制

3.1 类胡萝卜素的抗氧化特性

类胡萝卜素的基本结构特征在于其共轭双键系统, 该特征赋予了类胡萝卜素显著的异构性和色素特性, 使其颜色范围从黄色到红色^[64]。由于其富含电子的结构, 类胡萝卜素易受到亲电物质的攻击。它们通过多种机制发挥抗氧化活性, 包括电子转移、氢原子提取、自由基加成、金属螯合、分子氧的淬灭以及清除反应性物质(如活性氧和氮物质), 或防止脂质过氧化^[65]。这种抗氧化活性受到类胡萝卜素的化学结构、与生物膜的相互作用以及与辅助抗氧化剂(如维生素 E 和 C)的相互作用等多种因素的影响^[66]。

研究表明, 类胡萝卜素是一种有效的天然单线态氧清除剂, 其淬灭速率约为 $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 。由于其官能团的存在以及共轭双键的数量和排列方式, 每种类胡萝卜素展现出不同的抗氧化特性。许多临床和流行病学研究已评估类胡萝卜素在预防多种由 ROS 诱导的疾病(如神经退行性疾病、视网膜变性、炎症及癌症)方面的潜力。

Siems 及其同事在其综述中指出^[67], 番茄红素对单线态氧($^1\text{O}_2$)具有显著的淬灭活性, 并能够有效清除超氧阴离子($\text{O}_2^{\bullet-}$)和羟基自由基($\text{HO}^{\bullet}$)。虾

青素的抗氧化效力优于其他类胡萝卜素, 其对单线态氧的淬灭能力是维生素 E 的 500 倍, 能够有效预防生物膜中的脂质过氧化^[68]。 β -胡萝卜素是研究最为广泛的类胡萝卜素之一, 具备清除非生理性自由基的能力, 其抗氧化特性受到其在生物膜中位置和取向的影响。 β -胡萝卜素对单线态氧、过氧亚硝酸和二氧化氮展现出抗氧化活性, 但不与一氧化氮自由基发生反应^[69]。叶黄素的抗氧化和抗炎特性, 与其在生物膜中排列方式有关, 它能够清除 DPPH、 $\text{NO}^{\bullet}$ 、 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 和 $\text{HO}^{\bullet}$, 并抑制脂质过氧化^[70]。玉米黄质是一种叶黄素类胡萝卜素, 展现出抗氧化特性, 能够调节谷胱甘肽(GSH)的合成和水平, 改善氧化应激状态下的细胞内氧化还原平衡, 并降低 H_2O_2 诱导的细胞死亡的易感性。此外, 玉米黄质还表现出清除 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 的能力, 并能够淬灭单线态氧, 清除超氧阴离子和羟基自由基^[71]。

除了抗氧化特性外, 类胡萝卜素还通过降低 DNA 损伤水平和激活内源性抗氧化酶的功能, 为细胞提供保护, 抵御由多种应激源引发的氧化应激(OS)^[72]。如藏红花素作为一种低分子量的类胡萝卜素, 能够通过提高谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶(SOD)在去甲肾上腺素诱导的大鼠心脏肥大中的水平, 展现其心脏保护特性^[73]。

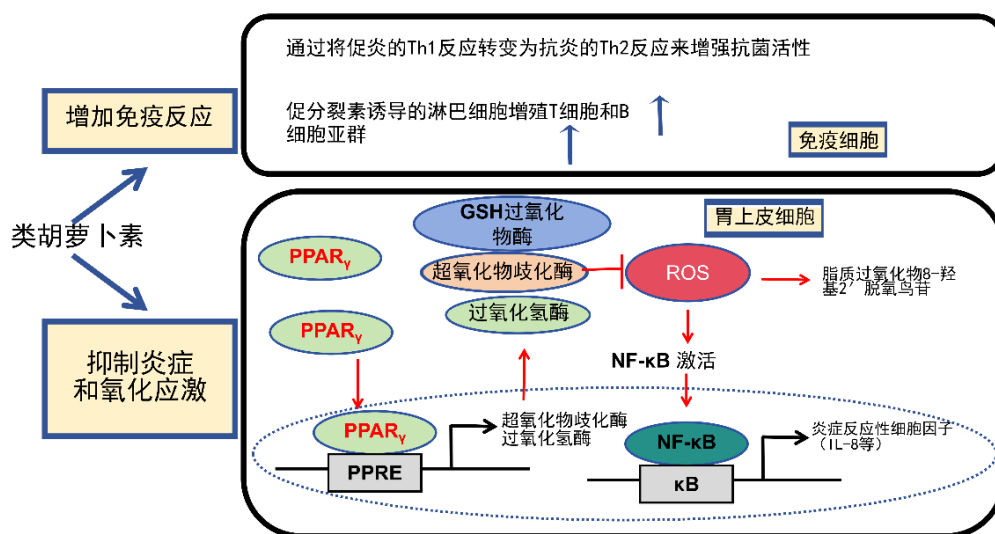


图2 类胡萝卜素抗炎抗氧化与增加免疫的机制

3.2 类胡萝卜素通过调节肠道菌群对 IBD 的治疗作用

炎症性肠病 (IBD) 与肠道微生物群之间存在复

杂的相互关系。研究表明, 肠道微生物群在调节肠道通透性、宿主免疫反应以及对入侵病原体的防御中发挥着关键作用。近年来, 随着多组学研究和大型微

生物项目的发展, 关于肠道微生物群失调在炎症性肠病发生与发展中的机制已获得更为深入的理解^[74]。

维生素 A 缺乏症 (VAD) 与炎症性肠病 (IBD) 的发生存在关联^[75]。维生素 A 不仅在调节肠道形态和维持上皮屏障的完整性方面发挥重要作用, 还对肠道免疫功能产生影响, 并有助于减少炎症反应。因此, VAD 通常与胃肠道的病理状态以及肠道微生物组的特定分类和功能变化密切相关^[76,77]。研究表明, 在维持肠道健康的条件下, β -胡萝卜素补充剂不会显著改变粪便微生物群的整体组成, 但会选择性地影响某些微生物分类群的丰度, 从而改善 VAD 所导致的生态失调^[78]。此外, 多糖和类胡萝卜素可能通过塑造肠道菌群, 使其向共生细菌群体转变, 从而促进肠道健康。乌尔凡和虾青素也可能通过调节肠道微生物的结构和组成, 在维持肠道稳态方面发挥重要作用。在人体研究领域, 一项人类关联研究表明^[79], 血清类胡萝卜素浓度与厚壁菌门的丰度呈负相关, 而与拟杆菌门的丰度则呈正相关。类胡萝卜素及其富含类胡萝卜素的提取物与转基因微生物特征之间存在关联, 而转基因微生物特征与积极的健康属性更为密切。

3.3 类胡萝卜素通过改善肠道免疫功能治疗炎症性肠病 (IBD)

肠道健康的重要因素之一是宿主的免疫系统。维生素 A 原类胡萝卜素的代谢产物能够通过与其 RAR/RXR 核受体的相互作用引发免疫系统反应^[80]。免疫球蛋白 A (IgA) 是最丰富的抗体同种型, 主要在黏膜和肠道中表达。分泌型 IgA (SIgA) 是 IgA 的分泌形式, 由浆细胞与内皮细胞的协同作用形成。这一过程导致分泌的 IgA 及其游离分泌成分 (SC) 通过转胞饮作用释放到结肠中^[81]。

研究表明, SIgA 能够抵御肠道病原体和毒素^[82], 而 IgA 则能够与特定微生物群体结合, 从而有助于维持肠道的稳态^[83]。SC 能够保护免疫球蛋白免受蛋白酶的水解降解。此外, SC 还促进 SIgA 和可溶性 IgM (SIgM) 的识别功能, 从而帮助结合和去除细菌^[84]。研究发现, IgA 功能障碍会干扰肠道稳态, 导致双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度降低, 同时伽马杆菌的丰度增加。肠道 IgA 表达的失调也与多种过敏反应相关。研究表明, 在断奶小鼠中, β -胡萝卜素 (50 mg/kg 饲料) 能够显著增加 IgA 抗体分泌细胞 (ASC) 的数量, 这一效应主要归因于全反式维甲酸的作用

^[50]。Lyu 等人对类胡萝卜素、GM 和 IgA 之间的相互作用进行了综述^[84]。研究表明, 虾青素和视黄酸能够增强 IgA 的产生, 并防止肠道菌群失调, 这可能是通过识别和包裹致病菌, 从而阻止其穿透上皮屏障, 但其具体机制尚不明确。例如, 在断奶小鼠的研究中^[50], 富含虾青素的酵母 (120 mg/(kg·d) 饲料) 在 7 天后显著增加了 IgA 的浆细胞 (ASC) 数量, 并在 14 天后增强了小肠 IgA mRNA 的表达 (对结肠的影响尚未研究)。另一项研究中, 使用虾青素 (200 mg/(kg·d)) 喂养小鼠 10 天, 或不喂食类胡萝卜素, 结果显示与对照组相比, 虾青素组小鼠胃中幽门螺杆菌的细菌负荷减少, 黏膜炎症减轻, T 淋巴细胞反应发生变化^[85]。这一结果支持了虾青素在调节 IgA 方面的潜在作用, 尽管该研究并未测量 IgA 的水平。在最近一项针对年轻足球运动员的人体研究中, 与安慰剂组相比, 补充虾青素 (4 mg/d, 持续 90 天) 显著降低了血液中的 C 反应蛋白 (CRP) 和中性粒细胞水平。同时, 唾液中的分泌型 IgA (SIgA) 浓度和分泌率也显著增加, 约提高了 20%^[86]。综上所述, 维甲酸和虾青素的摄入有助于调节 IgA 和 SIgA 的表达, 改善肠道免疫功能, 维持肠道健康。

3.4 类胡萝卜素通过保护肠道屏障治疗 IBD

类胡萝卜素的另一个显著特性是其对肠道屏障功能的影响, 特别是在维持肠道黏膜的完整性和紧密连接功能方面。Stevens 等研究者对仔猪进行了为期 23 天的饲喂实验, 使用了产类胡萝卜素的印度芽孢杆菌^[37]。尸检结果显示, 小肠远端的紧密连接蛋白 (如 Tjp1 和 occludin) 的表达显著增强, 结肠的上皮电阻也有所改善, 而隐窝深度和绒毛高度则未受到影响。

早期研究表明, 使用 β -胡萝卜素和番茄红素的小鼠在肠道屏障功能方面表现出积极的影响。其中一项研究中^[87], 瑞士白化小鼠在高脂肪饮食下, 分别接受了有或没有番茄红素 (5 或 10 mg/(kg·d)) 的处理, 持续 12 周, 并与益生元 (异麦芽低聚糖, IMO) 联合使用或不使用。结果显示, 单独使用番茄红素能够改善回肠和结肠的健康状况。这一改善通过组织病理学的测量得以确认, 表现为肠杆菌科丰度的降低、乳酸杆菌丰度的增加以及总短链脂肪酸 (SCFA) 浓度的上升, 同时全身氧化应激 (OS) 和炎症的标志物也得到了改善 (例如, 超氧化物歧化酶等酶浓度的增加和细胞因子水平的降低)。在添加番

茄红素与 IMO 的组合时, 观察到了加性效应。

在 Trivedi 和 Jena 的另一项研究中^[34], 给予患有诱导性溃疡性结肠炎 (UC) 的小鼠不同剂量的 β -胡萝卜素 (0、5、10、20 mg/(kg·d)), 持续 21 天。与对照组相比, β -胡萝卜素显著降低了全身氧化应激和炎症的标志物, 并增加了结肠中紧密连接蛋白 occludin 的表达。此外, 血浆脂多糖浓度的降低也表明肠道屏障的完整性得到了改善。在 Wang 等人的研究中^[88], 小鼠在高脂肪饮食下接受了为期 10 周的 0.03% 番茄红素补充。研究结果表明, 番茄红素能够改善肠道屏障特性, 具体表现为空肠中 occludin 和 claudin-1 的水平提高 (结肠未进行测量), 同时与对照组相比, 血浆脂多糖水平也显著降低。

早期研究表明^[89,90], 低膳食纤维摄入可能导致肠道细菌减少肠道粘膜内层的形成, 因为这些糖蛋白可作为替代能量来源。此外, 细菌群落的变化可能会影响维持粘液层的重要物种, 具体取决于粘蛋白降解酶的丰度和活性。粘液层厚度的减少与变应原摄入风险的增加以及结肠炎和感染的发生密切相关。受损的胃肠道粘液层通过改变微生物的附着和定植方式, 进而影响微生物群落的组成。Djuric 等人在一项人体研究中发现^[91], 血浆中的类胡萝卜素与 11 个操作分类单位相关, 其中包括与拟杆菌门的正相关和与厚壁菌门的负相关。总之, 几种类胡萝卜素可能通过增加闭合素和 claudin-1 的表达、促进粘液产生、改变微生物群落以及发挥潜在的抗氧化和抗炎作用, 从而改善肠道屏障功能。

综上所述, 越来越多的证据表明, 类胡萝卜素对结肠健康具有促进作用。由于小肠对类胡萝卜素的吸收能力有限, 大部分类胡萝卜素会被转运至结肠, 在此可能通过多种机制发挥作用。

4 结论

4.1 现有治疗方法及局限性

目前尚无治愈炎症性肠病 (IBD) 的方法, 治疗主要集中在控制症状和预防并发症, 效果受疾病类型和严重程度影响^[92]。现有的 IBD 治疗方法包括氨基水杨酸盐、皮质类固醇、免疫调节剂、生物制剂、手术及生活方式调整^[93]。

以下是用于治疗 IBD 的药物和非药物干预措施:

A. 氨基水杨酸盐 (ASA, 或称 5-ASA) 被广泛视为炎症性肠病 (IBD) 的温和治疗选择。副作用可能包括恶心、呕吐、腹泻、头痛、腹痛和头晕, 极少数

情况下可能出现过敏反应、肝损伤和肾损伤^[94]。需要注意的是, ASA 对严重疾病的疗效有限, 通常需与皮质类固醇、免疫抑制剂或生物制剂联合使用^[95]。

B. 皮质类固醇 (如泼尼松、布地奈德、氢化可的松和地塞米松) 主要用于急性发作的短期管理, 不建议长期使用^[96]。这些药物通过抑制炎症分子的活性来减轻 IBD 的症状。副作用包括食欲增加、体重增加、情绪波动、睡眠障碍、感染风险增加、高血压和高血糖。

C. 免疫抑制剂如硫唑嘌呤、巯嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素和他克莫司在 IBD 的长期管理中发挥重要作用, 主要通过抑制免疫系统以减少肠道炎症。然而, 这些药物的副作用包括恶心、呕吐、腹泻、肝毒性、感染风险增加、宫颈高度异型增生、淋巴组织增生性疾病及皮肤癌风险^[97]。

D. 生物制剂通过靶向特定蛋白质减轻炎症性肠病 (IBD) 症状, 主要包括抗肿瘤坏死因子 (TNF) 药物、整合素抑制剂、白细胞介素-12/23 抑制剂、白细胞介素-17 抑制剂和 JAK 抑制剂。这些药物的副作用可能包括输注反应、感染风险增加、败血症、注射部位反应、头痛、疲劳、腹痛和恶心^[98,99]。

类胡萝卜素以及其他植物提取物因其疗效和安全性, 作为 IBD 的替代或补充疗法具有重要意义。这些提取物通常含有天然成分, 副作用较少, 且具备多靶点作用机制。例如, 姜黄素、绿茶提取物和芦荟在减轻肠道炎症和促进粘膜愈合方面展现出良好潜力^[100]。此外, 类胡萝卜素等植物提取物可与传统药物联合使用, 以增强疗效并降低副作用。尽管已有丰富的应用经验, 但仍需更多临床研究以验证其疗效和安全性, 确立其在 IBD 中的有效性和预防作用。

4.2 类胡萝卜素治疗 IBD 的应用展望

类胡萝卜素通过调节氧化应激、内质网应激、免疫反应及肠道菌群等机制发挥治疗效果。然而, 其合成工艺复杂、稳定性不足及体内快速清除等问题仍需解决。因此, 改进类胡萝卜素的递送方式以提高其生物利用度, 有助于其作为人类炎症性肠病 (IBD) 潜在治疗方法的研究。类胡萝卜素广泛存在于水果和蔬菜中, 成为相对安全的药物选择。然而, 临床试验需确认其在治疗肠道炎症性疾病方面的实际效果和安全性, 因此需要更多研究验证类胡萝卜素对 IBD 的疗效和安全性。类胡萝卜素这一治疗策略有望成为未来 IBD 临床治疗的重要辅助手段。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Ocansey, D.K.W., et al., Exosome-mediated effects and applications in inflammatory bowel disease. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2020. 95(5): p. 1287-1307.
- [3] Maoka, T., Carotenoids as natural functional pigments. *J Nat Med*, 2020. 74(1): p. 1-16.
- [4] Wang, L., et al., Biotechnology advances in β -carotene production by microorganisms. *Trends in Food Science & Technology*, 2021. 111: p. 322-332.
- [5] Jing, Y., et al., Advances in the synthesis of three typical tetraterpenoids including β -carotene, lycopene and astaxanthin. *Biotechnology Advances*, 2022. 61: p. 108033.
- [6] Li, S., et al., An improved method for the separation of carotenoids and carotenoid isomers by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Sep Sci*, 2021. 44(2): p. 539-548.
- [7] Terao, J., Revisiting carotenoids as dietary antioxidants for human health and disease prevention. *Food Funct*, 2023. 14(17): p. 7799-7824.
- [8] Jing, Y., et al., Recent Advances on Biological Synthesis of Lycopene by Using Industrial Yeast. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2021. 60(9): p. 3485-3494.
- [9] Liu, C., et al., Carotenoids from fungi and microalgae: A review on their recent production, extraction, and developments. *Bioresource Technology*, 2021. 337: p. 125398.
- [10] Hernández-Almanza, A., et al., Lycopene: Progress in microbial production. *Trends in Food Science & Technology*, 2016. 56: p. 142-148.
- [11] Borel, P., et al., Lycopene bioavailability is associated with a combination of genetic variants. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015. 83: p. 238-244.
- [12] Muhammad, A., et al., Production of plant natural products through engineered *Yarrowia lipolytica*. *Biotechnology Advances*, 2020. 43: p. 107555.
- [13] Mitra, S., et al., Potential health benefits of carotenoid lutein: An updated review. *Food Chem Toxicol*, 2021. 154: p. 112328.
- [14] Kong, K.-W., et al. Revealing the Power of the Natural Red Pigment Lycopene. *Molecules*, 2010. 15, 959-987 DOI: 10.3390/molecules15020959.
- [15] Müller, L., et al., Lycopene and Its Antioxidant Role in the Prevention of Cardiovascular Diseases-A Critical Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016. 56(11): p. 1868-79.
- [16] Di Mascio, P., S. Kaiser, and H. Sies, Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys*, 1989. 274(2): p. 532-8.
- [17] Laurindo, L.F., et al., Phytochemicals and Regulation of NF- κ B in Inflammatory Bowel Diseases: An Overview of In Vitro and In Vivo Effects. *Metabolites*, 2023. 13(1).
- [18] Huang, M.T., G. Ghai, and C.T. Ho, Inflammatory Process and Molecular Targets for Antiinflammatory Nutraceuticals. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2004. 3(4): p. 127-139.
- [19] Sies, H. and W. Stahl, Lycopene: antioxidant and biological effects and its bioavailability in the human. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998. 218(2): p. 121-4.
- [20] Eleutherio, E.C.A., et al., SOD1, more than just an antioxidant. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2021. 697: p. 108701.
- [21] Yang, H., et al., The protective role of procyanidins and lycopene against mercuric chloride renal damage in rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2011. 24(5): p. 550-559.
- [22] Kuhad, A., R. Sethi, and K. Chopra, Lycopene attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats. *Life Sciences*, 2008. 83(3): p. 128-134.
- [23] Liu, X., et al. Effect of lycopene on the vascular endothelial function and expression of inflammatory agents in hyperhomocysteinemic rats. in *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2007.
- [24] Veeramachaneni, S., et al., High Dose Lycopene Supplementation Increases Hepatic Cytochrome P4502E1

- Protein and Inflammation in Alcohol-Fed Rats. *The Journal of Nutrition*, 2008. 138(7): p. 1329-1335.
- [25] Sahin, K., et al., Nrf2/HO-1 signaling pathway may be the prime target for chemoprevention of cisplatin-induced nephrotoxicity by lycopene. *Food and Chemical Toxicology*, 2010. 48(10): p. 2670-2674.
- [26] Marcotorchino, J., et al., Lycopene attenuates LPS-induced TNF- α secretion in macrophages and inflammatory markers in adipocytes exposed to macrophage-conditioned media. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2012. 56(5): p. 725-732.
- [27] Feng, D., W.H. Ling, and R.D. Duan, Lycopene suppresses LPS-induced NO and IL-6 production by inhibiting the activation of ERK, p38MAPK, and NF- κ B in macrophages. *Inflammation Research*, 2010. 59(2): p. 115-121.
- [28] Palozza, P., et al., Lycopene prevents 7-ketocholesterol-induced oxidative stress, cell cycle arrest and apoptosis in human macrophages. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2010. 21(1): p. 34-46.
- [29] Buijsse, B., et al., Both alpha- and beta-carotene, but not tocopherols and vitamin C, are inversely related to 15-year cardiovascular mortality in Dutch elderly men. *J Nutr*, 2008. 138(2): p. 344-50.
- [30] Pool-Zobel, B.L., et al., Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis*, 1997. 18(9): p. 1847-50.
- [31] Visioli, F., et al., Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *Eur J Nutr*, 2003. 42(4): p. 201-6.
- [32] Upritchard, J.E., W.H. Sutherland, and J.I. Mann, Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000. 23(6): p. 733-8.
- [33] Watzl, B., et al., Prolonged tomato juice consumption has no effect on cell-mediated immunity of well-nourished elderly men and women. *J Nutr*, 2000. 130(7): p. 1719-23.
- [34] Trivedi, P.P. and G.B. Jena, Mechanistic insight into beta-carotene-mediated protection against ulcerative colitis-associated local and systemic damage in mice. *Eur J Nutr*, 2015. 54(4): p. 639-52.
- [35] Chen, H., et al., Nrf2 deficiency impairs the barrier function of mouse oesophageal epithelium. *Gut*, 2014. 63(5): p. 711-9.
- [36] Li, X.Y., et al., Regulation of gut microbiota by vitamin C, vitamin E and β -carotene. *Food Res Int*, 2023. 169: p. 112749.
- [37] Stevens, Y., et al., Effect of a carotenoid-producing *Bacillus* strain on intestinal barrier integrity and systemic delivery of carotenoids: A randomised trial in animals and humans. *Journal of Functional Foods*, 2021. 80: p. 104445.
- [38] Wu, T., et al., Capsanthin extract prevents obesity, reduces serum TMAO levels and modulates the gut microbiota composition in high-fat-diet induced obese C57BL/6J mice. *Food Research International*, 2020. 128: p. 108774.
- [39] Trivedi, P.P. and G.B. Jena, Mechanistic insight into beta-carotene-mediated protection against ulcerative colitis-associated local and systemic damage in mice. *European Journal of Nutrition*, 2015. 54(4): p. 639-652.
- [40] Ushakumari, U.N. and R. Ramanujan, Isolation of astaxanthin from marine yeast and study of its pharmacological activity. *International Current Pharmaceutical Journal*, 2013. 2: p. 67-69.
- [41] Naguib, Y.M., Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids. *J Agric Food Chem*, 2000. 48(4): p. 1150-4.
- [42] Goto, S., et al., Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin. *Biochim Biophys Acta*, 2001. 1512(2): p. 251-8.
- [43] Pereira, C.P.M., et al., Antioxidant and anti-inflammatory mechanisms of action of astaxanthin in cardiovascular diseases (Review). *Int J Mol Med*, 2021. 47(1): p. 37-48.
- [44] Terazawa, S., et al., Astaxanthin attenuates the UVB-induced secretion of prostaglandin E2 and interleukin-8 in human keratinocytes by interrupting MSK1 phosphorylation in a ROS depletion-independent manner.

- Exp Dermatol, 2012. 21 Suppl 1: p. 11-7.
- [45] Sztretye, M., et al., Astaxanthin: A Potential Mitochondrial-Targeted Antioxidant Treatment in Diseases and with Aging. *Oxid Med Cell Longev*, 2019. 2019: p. 3849692.
- [46] Kim, S.H., J.W. Lim, and H. Kim, Astaxanthin Inhibits Mitochondrial Dysfunction and Interleukin-8 Expression in *Helicobacter pylori*-Infected Gastric Epithelial Cells. *Nutrients*, 2018. 10(9).
- [47] Han, H., J.W. Lim, and H. Kim, Astaxanthin Inhibits *Helicobacter pylori*-induced Inflammatory and Oncogenic Responses in Gastric Mucosal Tissues of Mice. *J Cancer Prev*, 2020. 25(4): p. 244-251.
- [48] Sakai, S., et al., Astaxanthin, a xanthophyll carotenoid, prevents development of dextran sulphate sodium-induced murine colitis. *J Clin Biochem Nutr*, 2019. 64(1): p. 66-72.
- [49] Zhang, L., et al., Astaxanthin (ATX) enhances the intestinal mucosal functions in immunodeficient mice. *Food Funct*, 2020. 11(4): p. 3371-3381.
- [50] Nagayama, T., et al., Effects of astaxanthin-enriched yeast on mucosal IgA induction in the jejunum and ileum of weanling mice. *Anim Sci J*, 2014. 85(4): p. 449-53.
- [51] Ahn, Y.J. and H. Kim, Lutein as a Modulator of Oxidative Stress-Mediated Inflammatory Diseases. *Antioxidants (Basel)*, 2021. 10(9).
- [52] Nagira, M., et al., Ischemia/reperfusion injury in the monolayers of human intestinal epithelial cell line caco-2 and its recovery by antioxidants. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2006. 21(3): p. 230-7.
- [53] Sindhu, E.R., et al., Carotenoid lutein protects rats from paracetamol-, carbon tetrachloride- and ethanol-induced hepatic damage. *J Pharm Pharmacol*, 2010. 62(8): p. 1054-60.
- [54] Vieira, M.M., et al., Carotenoids, retinol, and intestinal barrier function in children from northeastern Brazil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008. 47(5): p. 652-9.
- [55] March, D.S., et al., Intestinal fatty acid-binding protein and gut permeability responses to exercise. *Eur J Appl Physiol*, 2017. 117(5): p. 931-941.
- [56] Zhang, Y., et al., Lignin reinforced hydrogels with multi-functional sensing and moist-electric generating applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021. 193: p. 941-947.
- [57] Prabhu Venkatesh, D., et al., In Vitro Evaluation of Antioxidant and Anti-inflammatory Potentials of Herbal Formulation Containing Marigold Flower (*Calendula officinalis* L.) Tea. *Cureus*, 2023. 15(8): p. e43308.
- [58] Abidov, M., et al., The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes Obes Metab*, 2010. 12(1): p. 72-81.
- [59] Kim, Y.-I., et al., GaN powders from ammonolysis: Preparation, structure, morphology, and optical properties. *Solid State Sciences*, 2011. 13(1): p. 216-223.
- [60] Kijlstra, A., et al., Lutein: More than just a filter for blue light. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2012. 31(4): p. 303-315.
- [61] Shiratori, K., et al., Effects of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Experimental Eye Research*, 2005. 81(4): p. 422-428.
- [62] Jin, X.H., et al., Inhibitory effects of lutein on endotoxin-induced uveitis in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. 47(6): p. 2562-8.
- [63] Sasaki, M., et al., Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia*, 2010. 53(5): p. 971-9.
- [64] Milani, A., et al., Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol*, 2017. 174(11): p. 1290-1324.
- [65] Pérez-Gálvez, A., I. Viera, and M. Roca, Carotenoids and Chlorophylls as Antioxidants. *Antioxidants (Basel)*, 2020. 9(6).
- [66] Gammone, M.A., et al., Marine Carotenoids against Oxidative Stress: Effects on Human Health. *Marine Drugs*, 2015. 13(10): p. 6226-6246.
- [67] Siems, W., et al., β -Carotene breakdown products may impair mitochondrial functions — potential side effects of high-dose β -carotene supplementation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2005. 16(7): p. 385-397.
- [68] Gammone, M.A., G. Riccioni, and N. Orazio Marine

- Carotenoids against Oxidative Stress: Effects on Human Health. *Marine Drugs*, 2015. 13, 6226-6246
- [69] Raposo, M.F., A.M. de Moraes, and R.M. de Moraes, Carotenoids from Marine Microalgae: A Valuable Natural Source for the Prevention of Chronic Diseases. *Mar Drugs*, 2015. 13(8): p. 5128-55.
- [70] Kim, E.-A., et al. Antioxidant, Antiviral, and Anti-Inflammatory Activities of Lutein-Enriched Extract of *Tetraselmis* Species. *Marine Drugs*, 2023. 21.
- [71] Murillo, A.G., S. Hu, and M.L. Fernandez, Zeaxanthin: Metabolism, Properties, and Antioxidant Protection of Eyes, Heart, Liver, and Skin. *Antioxidants (Basel)*, 2019. 8(9).
- [72] Crupi, P., et al. Overview of the Potential Beneficial Effects of Carotenoids on Consumer Health and Well-Being. *Antioxidants*, 2023. 12.
- [73] Rashid, M., et al., Saffron as a Promising Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 2024. 16(14).
- [74] Wang, Y., et al., Nuciferine modulates the gut microbiota and prevents obesity in high-fat diet-fed rats. *Experimental & Molecular Medicine*, 2020. 52(12): p. 1959-1975.
- [75] de Medeiros, P., et al., Modulation of Intestinal Immune and Barrier Functions by Vitamin A: Implications for Current Understanding of Malnutrition and Enteric Infections in Children. *Nutrients*, 2018. 10(9).
- [76] Ruan, X., et al., Intramolecular heterostructured carbon nitride with heptazine-triazine for enhanced photocatalytic hydrogen evolution. *Chemical Engineering Journal*, 2022. 428: p. 132579.
- [77] Jin, Y., et al., In vivo retinoid metabolic and visual cycle pathways assessment of carotenoid-rich refined red palm-pressed mesocarp olein. *Journal of Functional Foods*, 2024. 116: p. 106140.
- [78] González-Prendes, R., et al., Modulatory Effect of Protein and Carotene Dietary Levels on Pig gut Microbiota. *Sci Rep*, 2019. 9(1): p. 14582.
- [79] Djuric, Z., et al., Colonic Mucosal Bacteria Are Associated with Inter-Individual Variability in Serum Carotenoid Concentrations. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2018. 118 4: p. 606-616.e3.
- [80] Bohn, T., et al., Mechanistic aspects of carotenoid health benefits - where are we now? *Nutr Res Rev*, 2021. 34(2): p. 276-302.
- [81] Pabst, O. and E. Slack, IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific. *Mucosal Immunol*, 2020. 13(1): p. 12-21.
- [82] Mantis, N.J. and S.J. Forbes, Secretory IgA: arresting microbial pathogens at epithelial borders. *Immunol Invest*, 2010. 39(4-5): p. 383-406.
- [83] Huus, K.E., et al., Commensal Bacteria Modulate Immunoglobulin A Binding in Response to Host Nutrition. *Cell Host Microbe*, 2020. 27(6): p. 909-921.e5.
- [84] Stadtmueller, B.M., et al., The structure and dynamics of secretory component and its interactions with polymeric immunoglobulins. *Elife*, 2016. 5.
- [85] Bennedsen, M., et al., Treatment of *H. pylori* infected mice with antioxidant astaxanthin reduces gastric inflammation, bacterial load and modulates cytokine release by splenocytes. *Immunol Lett*, 1999. 70(3): p. 185-9.
- [86] Baralic, I., et al., Effect of Astaxanthin Supplementation on Salivary IgA, Oxidative Stress, and Inflammation in Young Soccer Players. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015. 2015: p. 783761.
- [87] Singh, D.P., et al., A novel probiotic-based preventive approach against high-fat diet-induced adiposity, nonalcoholic fatty liver and gut derangement in mice. *Int J Obes (Lond)*, 2016. 40(3): p. 487-96.
- [88] Wang, J., et al., Lycopene attenuates western-diet-induced cognitive deficits via improving glycolipid metabolism dysfunction and inflammatory responses in gut-liver-brain axis. *International Journal of Obesity*, 2019. 43(9): p. 1735-1746.
- [89] Schreiber, O., et al., iNOS-dependent increase in colonic mucus thickness in DSS-colitic rats. *PLoS One*, 2013. 8(8): p. e71843.
- [90] Wang, J.L., et al., Differential analysis of intestinal microbiota and metabolites in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis. *World J Gastroenterol*, 2022. 28(43): p. 6109-6130.

- [91] Djuric, Z., et al., Colonic Mucosal Bacteria Are Associated with Inter-Individual Variability in Serum Carotenoid Concentrations. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2018. 118(4): p. 606-616.e3.
- [92] Singh, N. and C.N. Bernstein, Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*, 2022. 10(10): p. 1047-1053.
- [93] Cai, Z., S. Wang, and J. Li, Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med (Lausanne)*, 2021. 8: p. 765474.
- [94] Mehta, R.S., et al., Gut microbial metabolism of 5-ASA diminishes its clinical efficacy in inflammatory bowel disease. *Nat Med*, 2023. 29(3): p. 700-709.
- [95] Simpson, J.B., et al., Diverse but desolate landscape of gut microbial azoreductases: A rationale for idiopathic IBD drug response. *Gut Microbes*, 2023. 15(1): p. 2203963.
- [96] Prantera, C. and S. Marconi, Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease and approaches to minimizing systemic activity. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013. 6(2): p. 137-56.
- [97] Ali, S., et al., Glucocorticoids-Induced Neuropsychiatric Disorders in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Cureus*, 2022. 14(9): p. e28981.
- [98] Papamichael, K., et al., Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019. 15(8): p. 837-848.
- [99] Wu, N., et al., Cost of biologics per treated patient across immune-mediated inflammatory disease indications in a pharmacy benefit management setting: a retrospective cohort study. *Clin Ther*, 2014. 36(8): p. 1231-41, 1241.e1-3.
- [100] Karthikeyan, A., et al., Curcumin and Its Modified Formulations on Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Story So Far and Future Outlook. *Pharmaceutics*, 2021. 13(4).
- 版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**