

沙棘醋饮理化特性、抗氧化活性及其对肠上皮细胞基因表达调控的转录组学分析

胡佳彤¹, 余成美², 吴紫宣², 潘煜蕾², 路娟³, 王秀⁴, 郭杨昇⁵, 张迹^{1,2*}, 吴海峰^{3*}

(1. 新疆农业大学食品科学与药学院, 新疆乌鲁木齐 830052) (2. 淮阴师范学院生命科学 学院, 江苏淮安 223300) (3. 中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100193) (4. 现代发酵技术研究院 (山西) 有限公司, 山西晋中 030600) (5. 山西农业大学食品科学与工程学院, 山西晋中 030800)

摘要: 沙棘醋饮作为一种新型发酵饮品, 在促进肠道健康上具有突出功效, 但其具体的作用机制尚未完全明确, 仍有待进一步深入研究。本文在明确沙棘醋饮基本理化特性和抗氧化活性的基础上, 基于转录组测序分析进一步深入研究了其对肠道上皮细胞基因表达水平的调控作用。结果表明, 沙棘醋饮 pH 值为 3.75、总酸含量 1.02 g/100 mL、总酚 88.97 mg/100 mL、总黄酮 237.14 mg/100 mL、离心沉淀率为 3.64%, 具有较强的 ABTS⁺与 DPPH·清除能力。在 Caco-2 细胞模型上, 沙棘醋饮可调控 AQP3、AQP4 及 MUC2 等基因的 mRNA 表达水平, 蛋白免疫印迹初步结果显示, *Claudin-1* 和 *Occludin* 蛋白表达呈升高趋势。转录组测序分析结果表明, 沙棘醋饮调控 Caco-2 细胞中 2818 个基因差异表达, 差异表达基因富集于 Notch、Hippo 和 MAPK 等信号通路。上述结果揭示了沙棘醋饮能通过调控肠道上皮细胞中水通道蛋白、黏蛋白等相关基因表达, 在调节肠道水分转运及维护肠道屏障功能方面具有一定潜力, 可作为功能性食品在肠道健康领域的应用提供初步理论依据。

关键词: 沙棘醋饮; 水通道蛋白; 肠道屏障; 转录组测序

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2027.5.0371

Physicochemical Properties and Antioxidant Activity of Sea Buckthorn Vinegar Drink and Transcriptomic Analysis of Its Regulation on Gene Expression in Intestinal Epithelial Cells

HU Jiatong¹, YU Chengmei², WU Zixuan², PAN Yulei², LU Juan³, WANG Xiu⁴, GUO Yangbian⁵, ZHANG Ji^{1,2*}, WU Haifeng^{3*}

(1.College of Food Science and Pharmacology, Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830052, China) (2.School of Life Sciences, Huaiyin Normal University, Huaian 223300, China) (3.Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China) (4.Modern Fermentation Technology Research Institute (Shanxi) Co. Ltd., Jinzhong 030600, China) (5.College of Food Science and Engineering, Shanxi Agricultural University, Jinzhong 030800, China)

Abstract: As a novel fermented beverage, seabuckthorn vinegar drink (SVD) has demonstrated promising efficacy in promoting intestinal health. However, its specific mechanism of action remains unclear and requires further investigation. Based on the characterization of basic physicochemical properties and antioxidant activity of SVD, this study further explored its regulatory effects on gene expression in intestinal epithelial cells using transcriptome sequencing analysis. The results showed that SVD had a pH of 3.75, total acid content of 1.02 g/100 mL, total phenolics of 88.97 mg/100 mL, total flavonoids of 237.14 mg/100 mL, and a centrifugal sedimentation rate of 3.64%, exhibiting strong ABTS⁺ and DPPH· scavenging activities. In the Caco-2 cell model, SVD regulated the mRNA expression levels of AQP3, AQP4 and MUC2 genes. Preliminary western blotting results suggested an increasing trend in the protein expression of *Claudin-1* and *Occludin*. Transcriptome

收稿日期: 2026-03-10; 修回日期: 2026-05-21; 接受日期: 2026-05-22

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (L252129); 江苏省高等学校基础科学 (自然科学) 研究重大项目 (23KJA550001)

作者简介: 胡佳彤 (2001-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品营养学, E-mail: 1635440947@qq.com

通讯作者: 张迹 (1982-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 食品营养学, E-mail: zhangji@hytc.edu.cn; 共同通讯作者: 吴海峰 (1979-), 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 中药药效物质基础研究, E-mail: hfwu@implad.ac.cn

sequencing analysis revealed that SVD regulated the differential expression of 2 818 genes in Caco-2 cells, with differently expressed genes enriched in signaling pathways such as Notch, Hippo, and MAPK. These findings preliminarily suggest that SVD has the potential to regulate intestinal water transport and maintain intestinal barrier function by modulating the expression of genes related to aquaporins and mucins in intestinal epithelial cells. This study provides a preliminary theoretical basis for the application of SVD as a functional food in the field of intestinal health.

Key words: seabuckthorn vinegar drink; aquaporin; gut barrier; RNA-seq

沙棘作为食药同源植物,是蒙古族、藏族常用的药材,更是藏药四大金刚之首,素有“西域圣果”的美名,具有悠久的药用历史。沙棘果呈类球形或扁球形,于秋、冬两季果实成熟或冻硬时采收,主产于我国内蒙古、新疆、山西等地。沙棘果中具有多种活性成分,如黄酮、多酚、有机酸、维生素以及各种微量元素等^[1]。这些成分赋予沙棘果抗炎、抗氧化、免疫调节、保护心血管,改善消化等多种生理功能特性。近年来,人们经过现代发酵工艺酿造而成的沙棘醋饮保留了沙棘果中原有的营养成分,且在发酵过程中产生了多种有机酸及生物活性物质,深受广大消费者喜爱。沙棘果酿造成果醋后多肽、乙酸、乳酸、氨基酸含量明显提升,增强了对人体的有益作用^[2]。

抗氧化是众多天然产物的重要生理功能。沙棘的抗氧化作用主要来源于黄酮、多糖、多酚等药效物质,通过清除体内自由基、抑制氧化应激反应,在延缓细胞衰老、减轻炎症损伤等方面发挥关键作用^[3]。肠道是人体重要的消化器官,肠上皮细胞构成的物理屏障是肠道防御体系的核心,肠上皮细胞间的紧密连接(Tight Junction, TJ)、黏膜层中的黏蛋白以及细胞膜上的水通道蛋白共同调控肠屏障功能的完整性、通透性以及体液和电解质转运的平衡。

已有研究表明沙棘原浆及其提取物具有广泛的生物活性,对于沙棘醋饮,现有的研究多集中于酿造工艺优化和基本的成分分析,而关于其进入人体后,对肠上皮细胞有何影响以及具体的调控靶点和机制尚未深入解析。本文在对沙棘醋饮的理化特性及抗氧化能力进行初步分析的基础上,利用经典的人结肠癌 Caco-2 细胞系作为体外细胞模型,采用 RT-qPCR、蛋白免疫印迹及转录组测序等方法,系统探究了沙棘醋饮对肠上皮细胞关键基因表达及信号通路的调控作用,可为沙棘醋饮在肠道健康领域的应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

原力 π 沙棘醋饮(Seabuckthorn Vinegar Drink, SVD),产自山西新醋科技有限公司(货号:6972130350079);Trizol 和台盼蓝,购自 Sigma 公司;胎牛血清(FBS)、MEM 培养基、磷酸盐缓冲液(PBS)等细胞培养相关试剂,由 Gibco 提供;青霉素-链霉素(AB)和胰蛋白酶,来自 Cytiva 公司;TEMED、甘氨酸、Tween-20,购自阿拉丁公司;甲氮甲唑蓝(MTT)购自 BioFRox;芦丁标准品、没食子酸标准品、2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐(ABTS)、二苯基苦味酰基苯肼(DPPH),购于 Sigma 公司;ALDRYCH 细胞裂解液和超敏二辛可宁酸(Bicinchoninic Acid, BCA)蛋白定量试剂盒,购自碧云天公司;eECL 化学发光试剂盒,由 Thermo Fisher 提供;反转录试剂盒及 SYBR@Realtime PCR 试剂盒,购自宝日医生物技术有限公司(Takara);牛血清白蛋白(BSA),购自 AMRESCO;PVDF 膜, Bio-Rad;免疫印迹用抗体, Occludin 购自 CST, GAPDH、Claudin-1 抗体购自 HUABIO;无水乙醇、异丙醇、十二烷基硫酸钠(SDS)、氯化钠、三羟甲基氨基甲烷(Tris)、过硫酸铵、甲醇等基础化学试剂均为分析纯试剂,购自国药集团。

1.2 主要仪器设备

HERACELL 150i 二氧化碳培养箱设备, Thermo Fisher 公司; IX71 倒置生物显微镜设备, Olympus 公司; 5810R 台式冷冻高速离心机设备, Eppendorf 公司; Tanon-5200 Multi 荧光及化学发光成像系统设备, 天能公司; Tecan Infinite M200 Pro 酶标仪设备, Tecan 公司; Power PacTMHC 实时荧光定量 PCR 仪设备、HY-31DN 电泳槽设备、Gel XP System 凝胶成像系统设备, Bio-Rad 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 沙棘醋饮理化指标测定

1.3.1.1 pH 值测定

使用 pH 计测定沙棘醋饮样品 pH 值。

1.3.1.2 总酸含量测定

根据 GB12456-2021《食品安全国家标准食品中总酸的测定》^[4]的酸碱指示剂滴定法测定沙棘醋饮样品中的总酸含量。

1.3.1.3 总酚含量测定

使用福林-酚法对沙棘醋饮中总酚含量进行测定。利用没食子酸作为标准品,在 765 nm 处测吸光度,以没食子酸的质量浓度为横坐标(X 轴),吸光度值为纵坐标(Y 轴),绘制标准曲线。得到回归方程 $Y=0.004\ 2X+0.046\ 3$, $R^2=0.998\ 6$ 。利用此标准曲线计算沙棘醋饮样品中总酚含量,并将其换算为 mg/100 mL 没食子酸当量(GAE)。

1.3.1.4 总黄酮含量测定

为定量分析沙棘醋饮中总黄酮含量,本文采用硝酸铝显色法进行测定,以芦丁作为参照标准,在 510 nm 的波长下测定系列芦丁标准液的吸光度,芦丁的质量浓度作为 X 轴,吸光度为 Y 轴,绘制标准曲线。得到的回归方程 $Y=0.341\ 1X+0.037\ 4$, $R^2=0.998\ 4$ 。利用此标准曲线计算样品总黄酮含量,最终结果以 mg/100 mL 芦丁当量(RE)表示。

1.3.1.5 离心沉淀率的测定

取 10 g 沙棘醋饮置于离心管内,在 4 000 rpm 的转速下离心 15 min 后,弃上清,精确称重,平行试验 3 次取平均值,按公式(1)计算离心沉淀率。

$$D = \frac{m_1}{m_0} \times 100\% \quad (1)$$

式中:

D ——离心沉淀率, %;

m_1 ——样品溶液离心后沉淀物的质量;

m_0 ——样品溶液离心前的质量。

1.3.2 抗氧化活性测定

1.3.2.1 ABTS⁺清除率测定

精准称量 ABTS 和过硫酸钾样品,制备 7 mmol L⁻¹的 ABTS 溶液,并将其与相同体积的 2.45 mmol L⁻¹过硫酸钾溶液均匀混合。将混合物在 37 °C 避光条件下放置 30 min,以确保充分反应,使用 PBS 将混合物稀释至吸光度(730 nm)在 0.72~0.74 之间。将不同体积分数的沙棘醋饮溶液(0%~2.8%)与 ABTS⁺溶液等体积混合,以 Vc(50 mmol L⁻¹)溶液为阳性对照,37 °C 恒温环境下避光反应 30 min,于 730 nm 处测吸光度值。每组设 3 个复孔,独立重复 3 次,并按公式(2)计算 ABTS⁺清除率:

$$C = \frac{A-B}{A} \times 100\% \quad (2)$$

式中:

C ——ABTS⁺清除率, %;

A ——蒸馏水代替样品的无样品组吸光值;

B ——沙棘醋饮样品组吸光值。

1.3.2.2 DPPH 清除率测定

配制 3 mmol L⁻¹ DPPH 甲醇溶液避光保存备用。将不同体积分数的沙棘醋饮溶液(0%~2.8%)与 0.1 mmol L⁻¹ DPPH 工作液等比例混合,37 °C 避光反应 30 min 后,于 517 nm 波长下测定吸光度。以 Vc(50 mmol L⁻¹)溶液作为阳性对照,每组设 3 个复孔,独立重复 3 次,并按公式(3)计算 DPPH 清除率:

$$C = \frac{A-B}{A} \times 100\% \quad (3)$$

式中:

C——DPPH 清除率, %;

A——蒸馏水代替样品的无样品组吸光值;

B——沙棘醋饮样品组吸光值。

1.3.3 细胞复苏与继代培养

本文所用人结肠癌细胞系 Caco-2 由中国典型培养物保藏中心 (CCTCC) 提供。将冻存于液氮中的 Caco-2 细胞取出, 于 37 ℃ 水浴中快速解冻 (时间不超过 1 min), 冻存管经表面消毒后迅速转移细胞至 MEM 培养基中进行复苏与培养。定期观察细胞的生长状态, 新复苏的细胞连续培养 3 代后进行实验。

1.3.4 细胞存活率测定

本文采用 MTT 法检测细胞存活率。在 96 孔板中接种密度为每毫升 6×10^5 cells 的 Caco-2 细胞悬液, 每孔 100 μL , 过夜培养。给予体积分数为 0%、0.19%、0.39%、0.78%、1.56%、3.13%、6.25%、12.5%、25% 的沙棘醋饮处理细胞, 另设未经沙棘醋饮处理的对照组和未接种细胞的空白组, 各组均设置 5 个复孔, 于湿度适宜, 温度为 37 ℃、 CO_2 体积分数 5% 的细胞培养箱中培养 24 h。弃去培养液, 每孔加入 100 μL 的 0.5 mg mL^{-1} MTT 工作液, 继续培养 4 h 后每孔立即加入 100 μL 的终止液, 在培养箱中温育 16~20 h 后, 用酶标仪在 570 nm 处测量吸光值, 独立重复 3 次, 并按公式 (4) 计算细胞存活率:

$$C = \frac{A_1 - B}{A_2 - B} \times 100\% \tag{4}$$

式中:

C——细胞存活率, %;

A_1 ——实验组吸光值;

A_2 ——对照组吸光值;

B——空白组吸光值。

1.3.5 基因 mRNA 表达水平的 RT-qPCR 检测

结合 MTT 实验结果, 选取体积分数分别为 0%、0.05%、0.1%、0.2% 的沙棘醋饮进行后续实验。取对数生长期的 Caco-2 细胞, 以每孔 5×10^5 cells 的密度接种于 6 孔培养板中, 置于培养箱中培养使其贴壁。沙棘醋饮处理细胞 24 h 后吸去培养基, 加 PBS 浸洗 2 遍, 加入 1 mL Trizol 收集并裂解细胞, 用 Trizol 法提取细胞总 RNA, 将获得的 RNA 沉淀用 75% 乙醇洗涤后置于通风橱中晾干, 再加入 30 μL DEPC 水溶解 RNA。以 RNA 为模板, 使用反转录试剂盒进行逆转录合成得到 cDNA, 再以 GAPDH 为内参基因, 使用目标基因对应的特异性引物进行荧光定量 PCR 检测, 每组独立重复 3 次, 计算分析各基因 mRNA 的相对表达量。引物合成自上海生工生物工程股份有限公司, 具体序列如表 1 所示。

表 1 本文所用 RT-qPCR 引物

Table 1 Primers used in the present study

基因名称	上游引物序列 (5'-3')	下游引物序列 (5'-3')
AQP3	GGGGAGATGCTCCACATCC	AAAGGCCAGGTTGATGGTGAG
AQP4	CAGCCTGGGATCCACCATC	GTCAGTGCAGGGTTGATGT
MUC2	TGCAAAGACCTGCCCTGC	TCGCCCAGGAGAGCGTAG
HES1	TGTTTGGAGGCTTCCAGGTG	TGGAAGGTGACACTGCGTTG
MAP2K2	CGAGATGTGAAGCCCTCCAA	TTAGGAGGTGGAGCCATGTAG
TEAD4	TGGACAAGCCCATCGACAAT	TCAGCTCGTTCCGACCATAC
GNG12	CCCTTAGAGACCGAGTCCCG	GCTTGCTGTTTTGCTGGACA
GAPDH	GCACCGTCAAGGCTGAGAAC	ATGGTGGTGAAGACGCCAGT

1.3.6 肠屏障相关蛋白表达水平免疫印迹检测

为评估不同浓度沙棘醋饮对肠上皮 Caco-2 细胞中肠屏障相关蛋白表达水平的调控作用, 采用免疫印记法检测 Caco-2 细胞中肠屏障相关蛋白的表达水平。同上述方法培养细胞至贴壁后, 给予体积分数为 0%、0.05%、0.1%、0.15%、0.2%、0.4% 的沙棘醋饮处理 24 h, 收集细胞于 1.5 mL 离心管中, 离心去除上清, 沉淀中加 RIPA 细胞裂

解液 250 μL (含磷酸酶抑制剂和蛋白酶抑制剂各 2.5 μL), 冰浴条件下使用细胞超声破碎仪破碎细胞, 离心 (4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 rpm) 10 min 收集上清, BCA 试剂盒检测样品总蛋白质量浓度, SDS-PAGE 电泳分离后, 将蛋白条带转移至 PVDF 膜。室温封闭 1 h, 经 TBST 洗膜后, 加入按照 1:1 000 比例稀释的一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 静置过夜。再经 TBST 洗膜后, 加入按照 1:2 500 比例稀释的二抗, 室温孵育 1.5 h。TBST 洗膜三次后, 加入发光液, 使用化学发光系统进行曝光成像。使用 Image J 软件分析蛋白免疫印记条带灰度值, 以 GAPDH 条带为参照对蛋白的表达水平进行初步定量。

1.3.7 RNA 提取、转录组文库构建和测序

用 Trizol 法从经沙棘醋饮处理后的细胞样本中提取总 RNA, 富集并片段化 mRNA 后反转成 cDNA, 连接 adapter, 对连接 adapter 后的产物进行纯化和片段分选, 然后进行 PCR 扩增, 得到最终的测序文库。采用 Novaseq X Plus 平台进行高通量测序并获得原始测序数据。原始数据经质控后进行后续的生物信息学分析。该部分转录组测序相关工作委托上海美吉生物医药科技有限公司完成。

1.3.8 测序数据生物信息学分析

以同一基因的表达差异倍数 (Fold Change, FC) ≥ 1.2 、错误发现率 (False Discovery Rate, FDR) ≤ 0.05 为筛选条件, 使用 DESeq2 软件统计样本间差异表达基因 (Differently expressed genes, DEGs)。利用美吉生物云平台 (<https://www.majorbio.com>) 对 DEGs 进行 GO 富集以及 KEGG 通路富集等生信分析。

1.3.9 数据处理及统计分析

该文部分图片使用 GraphPad Prism 10.1.2 软件进行统计分析, 采用 Shapiro-Wilk 检验评估数据正态性, Brown-Forsythe 检验评估方差齐性。两组间比较采用独立样本 t 检验; 三组及以上比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 并用 Dunnett 多重比较检验进行组间比较, $P < 0.05$ 表示数据间具有显著性差异。

2 结果与讨论

2.1 沙棘醋饮理化指标

为探究沙棘醋饮的基础理化特性, 本文对沙棘醋饮的各项指标进行了检测, 并与沙棘原浆^[5]及苹果醋^[6]进行了对比分析。结果如表 2 所示, 沙棘醋饮的 pH 值为 3.75, 总酸以乙酸计算, 含量为 1.02 (g/100 mL), 较沙棘原浆 pH 值 2.80 上升约 33.92%。在活性成分方面, 沙棘醋饮总酚含量为 88.97 (mg/100 mL), 较沙棘原浆 60.00 (mg/100 mL) 提升约 48.28%, 是苹果醋 24.00 (mg/100 mL) 的 3.7 倍。沙棘果汁及原浆由于各地品种及加工方式不同, 总黄酮含量在 20.95~450.00 (mg/100 mL) 区间。沙棘醋饮黄酮含量为 237.14 (mg/100 mL), 基本保留甚至高于各类沙棘原浆类产品的平均值, 是苹果醋总黄酮含量 21.07 (mg/100 mL) 的 10 倍以上。上述结果表明, 发酵不仅改善了沙棘果本身的酸度, 还显著提升了总酚、总黄酮含量, 两者均为天然的抗氧化活性物质, 具有清除体内自由基, 抗炎, 延缓细胞老化等积极作用^[7]。此外, 沙棘醋饮的离心沉淀率为 3.64%, 表明体系稳定性良好。

表 2 沙棘醋饮的理化指标

Table 2 Physical and chemical indicators of SVD

理化指标	测定结果
pH 值	3.75 $\pm$ 0.01
离心沉淀率/%	3.64 $\pm$ 0.50
总酸/(g/100 mL)	1.02 $\pm$ 0.01
总酚/(mg/100 mL)	88.97 $\pm$ 3.13
总黄酮/(mg/100 mL)	237.14 $\pm$ 4.16

2.2 沙棘醋饮的抗氧化能力

ABTS 与过硫酸钾发生反应被氧化, 生成的 ABTS⁺在溶液中呈蓝绿色, 该自由基在 730 nm 处有最大吸收峰, 当抗氧化剂与 ABTS⁺反应后, 会使其褪色, 导致 730 nm 处的吸光值降低。因此, 以 730 nm 处吸光值的变化作为指标, 可以评价抗氧化剂的抗氧化能力。如图 1a 所示, 沙棘醋饮具有显著的 ABTS⁺清除效果, IC₅₀ 值为 0.36%,

且呈现浓度依赖性。当体积分数在 1.2% 以上时, 沙棘醋饮对 ABTS^+ 的清除率逾 95%, 与 $50 \text{ mmol L}^{-1} \text{Vc}$ 的清除效果相当。与同类发酵饮品相比, 沙棘醋饮的 ABTS^+ 清除能力显著优于苹果醋 ($\text{IC}_{50}=35.11\%$) 和黑枸杞发酵液 ($\text{IC}_{50}=1.08\%$)^[8]。

DPPH 是一种以氮为中心, 性质稳定的自由基, 其甲醇溶液呈紫色。当体系中存在抗氧化剂时, DPPH 自由基由紫色还原为黄色的非自由基 DPPH-H 形式, 在 517 nm 处的吸光度发生变化, 吸光度的下降程度与自由基清除能力呈线性关系。如图 1b 所示结果可见, 沙棘醋饮对 DPPH 的清除作用显著, IC_{50} 值为 0.92%, 且清除率呈浓度依赖性上升。沙棘醋饮体积分数 2.8% 时对 DPPH 的清除率达到 80.29%, 与 $50 \text{ mmol L}^{-1} \text{Vc}$ 清除率大致相当。就 DPPH 清除能力而言, 沙棘醋饮也优于苹果醋 ($\text{IC}_{50}=1.27\%$) 和黑枸杞发酵液 ($\text{IC}_{50}=8.15\%$)^[8], ABTS 与 DPPH 两种自由基清除实验结果均表明沙棘醋饮具有一定的抗氧化活性。

沙棘果中富含的沙棘黄酮包括异鼠李素、槲皮素及其糖苷等衍生物, 不仅可以直接清除自由基, 还能通过激活核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件 (Nrf2/ARE) 信号通路, 上调超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 等内源性抗氧化酶的表达。沙棘多酚主要包括酚酸、原花青素、鞣花单宁等, 具有抗氧化和抗炎能力, 能够直接清除自由基, 减轻氧化应激对机体组织的损伤^[9]。本文检测结果显示沙棘果经酿造成沙棘醋饮后, 其总酚和总黄酮的含量均明显提高, 这为沙棘醋饮的抗氧化活性提供了物质基础。

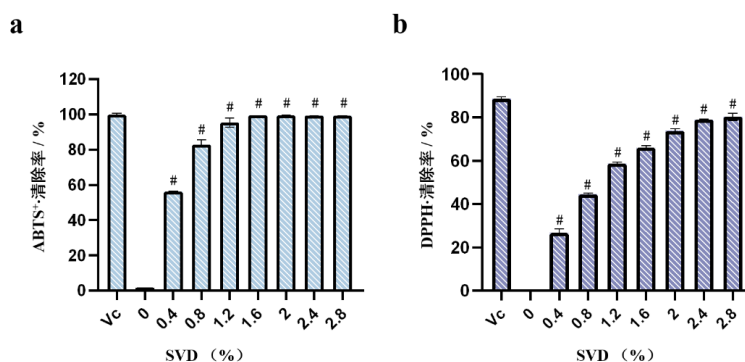


图1 沙棘醋饮的抗氧化活性

Fig.1 The antioxidant activity of SVD

注: (a): ABTS^+ 清除能力; (b): DPPH 清除能力; 与对照组相比, #表示 $P<0.0001$, $n=3$ 。

2.3 沙棘醋饮对 Caco-2 细胞活力的影响

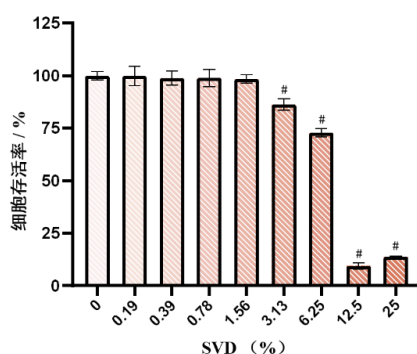


图2 沙棘醋饮对 Caco-2 细胞活力的影响

Fig.2 Effect of SVD on the viability of Caco-2 cells

注: 与对照组相比, #表示 $P<0.0001$, $n=3$ 。

为研究沙棘醋饮对 Caco-2 细胞活力的影响, 使用不同体积分数的沙棘醋饮处理细胞 24 h 后, 采用 MTT 法检测细胞活力。结果如图 2 所示, 在较低体积分数范围内, 细胞存活率与对照组无显著差异, 表明沙棘醋饮体积分数在 1.56% 以内对 Caco-2 细胞无明显毒性。但随着沙棘醋饮体积分数的升高, 细胞存活率呈现急剧下降的趋势,

经拟合计算, IC_{50} 值为 7.75% (体积分数)。当沙棘醋饮体积分数在 3.13% 时, 细胞存活率下降至 86.18%, 说明此时出现一定程度的细胞抑制效应; 当体积分数达到 6.25% 时, 细胞存活率下降至 72% 左右; 当达到 12.5% 甚至更高时, 细胞存活率急剧下降至 25% 以下, 表现出强烈的细胞毒性。这一现象可能与沙棘醋饮较低 pH 值和酸性程度有关, 高体积分数的沙棘醋饮导致培养基的 pH 值显著下降, 超出了细胞的耐受范围, 从而引起了细胞膜损伤、酶活性抑制及代谢功能障碍等, 最终导致细胞存活率大幅度下降。该实验结果表明, 沙棘醋饮在适宜体积分数范围内对 Caco-2 细胞安全无毒。在本文后续研究中均基于该结果在安全体积分数范围内开展实验。

2.4 沙棘醋饮对水通道蛋白、黏蛋白编码基因 mRNA 表达水平的影响

水通道蛋白 (Aquaporins, AQP) 是一类可以作为水分跨细胞转运的蛋白质介质, 位于细胞膜上。有研究表明^[10], 当小鼠肠道内 AQP 的表达量过高时会导致水分过度吸收, 肠道内黏液类物质减少分泌, 从而引起便秘的发生。Cao 等^[11]发现黄茶水提物通过抑制肠道内 AQP3 和 AQP4 mRNA 的基因表达, 增强肠道保水能力, 提高小鼠粪便含水量, 从而缓解便秘。人肠黏膜上的黏液可以抵御外界刺激和病原, 而 MUC2 正是这些粘液的主要大分子成分。许多肠道疾病与 MUC2 的生产失调有关, 适当的产生有助于肠道屏障功能和稳态^[12]。

图 3 结果显示, 经沙棘醋饮处理后, 细胞中 AQP3、AQP4 的 mRNA 表达水平相比于对照组呈现下降趋势, MUC2 的 mRNA 表达呈上升趋势。水通道蛋白表达降低则肠道对水分的重吸收能力会减弱, 使更多的水分留在肠腔内。沙棘醋饮给药后黏蛋白水平的升高会使肠道内形成一层厚厚的、粘稠的凝胶状保护层, 极大的增强了肠道屏障的防御功能, 这一分子机制与体内相关实验结果相互呼应: 动物实验验证沙棘米醋可显著促进小肠蠕动^[13], 临床研究也表明沙棘果实提取物能有效改善慢性便秘患者的排便频率及粪便性状^[14], 提示沙棘醋饮可能通过多重途径调节肠道功能。

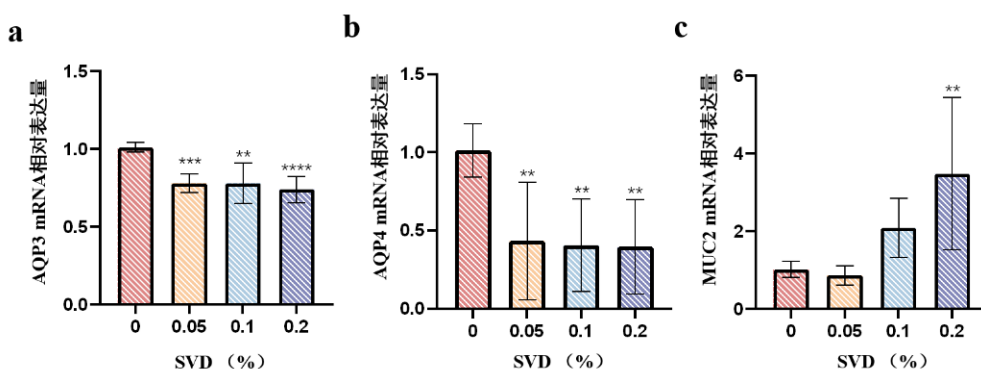


图 3 沙棘醋饮对 Caco-2 细胞中相关基因表达量的影响

Fig.3 Effects of SVD on the expression level of related genes in Caco-2 cells

注: (a): AQP3 的表达量; (b): AQP4 的表达量; (c): MUC2 的表达量; 与对照组比较, **表示 $P < 0.01$ 、***表示 $P < 0.001$ 、****表示 $P < 0.0001$, $n=3$ 。

2.5 沙棘醋饮对 Caco-2 细胞中紧密连接蛋白表达的影响

肠上皮细胞在肠道黏膜与肠腔之间形成一个严密的物理屏障。这一屏障可作为过滤层筛选溶质、水分和养分的通过, 另一方面也可以防止有害物质如抗原、病原体和毒素进入机体。肠上皮细胞之间的空隙通过紧密连接来封闭, 可以维持肠道屏障的功能, 任何病原体对紧密连接的损害都会导致肠上皮屏障通透性增加^[15]。如图 4 所示, 经不同体积分数沙棘醋饮处理后, Caco-2 细胞中肠道屏障相关蛋白 *Claudin-1* 和 *Occludin* 的表达水平呈现一定程度的升高趋势, 提示沙棘醋饮具有一定的增强肠黏膜屏障功能的潜力, 但该作用仍需通过后续的动物实验进一步验证。

沙棘作为食药同源植物, 以沙棘果酿制的沙棘醋饮含有多种黄酮、多酚、多糖等生物活性物质。研究表明, 沙棘多糖的预处理能够有效减少结肠炎相关的炎症、氧化应激和肠道屏障损伤^[16]。沙棘黄酮能够在脂多糖诱导的鸡肠道损伤模型中, 显著上调 *Occludin* 和 *ZO-1* 的 mRNA 表达^[17]。沙棘多酚被证实能够通过调节肠道菌群, 减轻肠道屏障功能障碍^[18]。该类生物活性物质具有调控 NF- κ B/MAPKs/Wnt 等相关信号通路, 从而起到保护肠道屏障

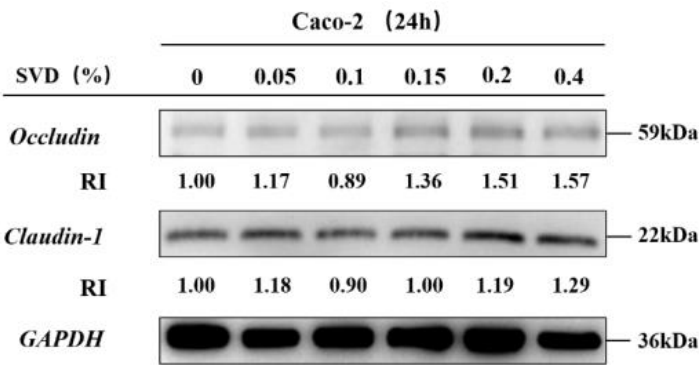


图 4 沙棘醋饮对 Caco-2 细胞紧密连接蛋白表达量影响

Fig.4 Effects of SVD on expression level of tight junction (TJ) protein in Caco-2 cells

2.6 沙棘醋饮在转录组水平上对 Caco-2 细胞基因表达的影响

2.6.1 转录组测序数据统计及质量控制

本文对未给予沙棘醋饮处理的细胞（C 组）和给予体积分数 0.2%沙棘醋饮处理组（L 组）进行了 RNA-Seq 分析。如表 3 所列，所有样本的 Q30 值均在 95%以上，GC 含量占比均在 50%左右，测序碱基的平均错误率在 0.012% 左右。上述质控数据表明该转录组测序结果准确度高，碱基分布均衡，质量可靠，可进行后续的生物信息学分析。

表 3 测序数据质量分析

Table 3 Sequence data quality analysis				
Sample	Clean reads	Q30/%	GC/%	Error rate/%
C1	37 398 068	95.73	50.58	0.012 1
C2	42 351 872	95.62	50.91	0.012 1
C3	37 964 518	95.80	50.75	0.012
L1	39 365 336	95.86	49.49	0.012
L2	36 151 122	95.92	49.04	0.012
L3	37 379 744	96.03	49.05	0.011 9

2.6.2 差异表达基因筛选与统计

以 FC≥1.2、FDR<0.05 为阈值，共筛选得到 2 818 个差异表达基因，其中上调基因 940 个，下调基因 1 878 个（图 5a）。所有基因的分布特征以火山图（图 5b）的形式展示，红色、蓝色、灰色的点分别代表上调、下调和无差异基因。对差异基因进行了聚类分析，结果显示（图 5c），两个处理组内上下调基因基本聚类成簇，表明组内样本间具有良好的重复性，其中红色代表该基因在样本中表达量上调，蓝色代表表达量下调。

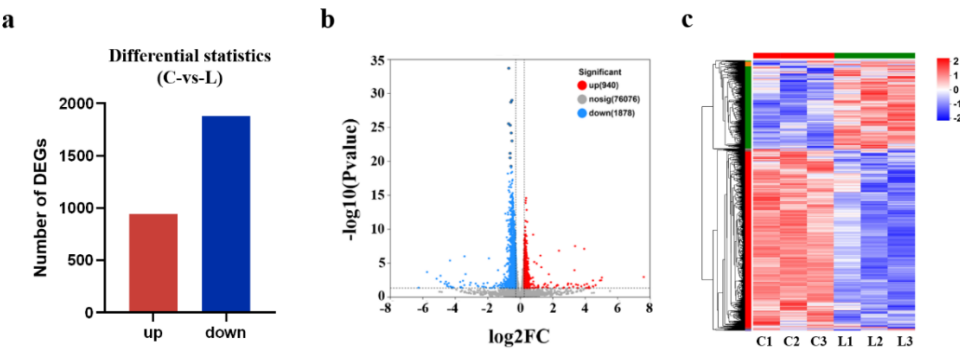


图 5 细胞中响应沙棘醋饮处理的差异表达基因 DEGs 统计分析

Fig.5 Statistical analysis of DEGs in cells response to SVD

注：(a)：DEGs 的数量统计柱状图；(b)：DEGs 火山图；(c)：DEGs 聚类热图。

2.6.3 GO 富集分析

为进一步从基因功能上探究沙棘醋饮对 Caco-2 细胞基因表达的调控作用，对差异表达基因进行了 GO 功能富集分析，图 6a 展示了差异表达基因在三大功能类别的富集分布情况。如图 6a 所示，在生物学过程中，上下调的基因主要富集在细胞生理过程、生物学调控、细胞定位等。细胞组分上富集于蛋白质复合物、细胞膜结构等，在分子功能上富集于结合功能、催化活性和转录调控活性等方面。图 6b 进一步以气泡图形式按 P 值大小排序，展示了前 20 条显著富集的 GO 条目。从图 6b 所富集的 GO 条目来看，在细胞组分方面，差异基因显著富集于膜结合细胞器、细胞解剖结构、细胞质等条目。前文验证的水通道蛋白、紧密连接蛋白均位于细胞膜及膜结合细胞器，与上述富集条目一致，提示沙棘醋饮可能影响细胞内膜相关蛋白的表达来调控肠道上皮细胞的水分转运及屏障功能。在生物学过程方面，显著富集于生物调控、细胞过程调控、信号调控、初级代谢过程调控、发育过程，以及正负向调控等，表明沙棘醋饮可能广泛参与信号传导、代谢适应、细胞分化及应激响应等生理过程的调节。在分子功能方面，显著富集于蛋白质结合，前文已验证的紧密连接、黏蛋白均参与蛋白质间的相互作用，提示沙棘醋饮可能影响细胞内蛋白互作网络，进而调控细胞连接、信号传递及酶活性等功能。

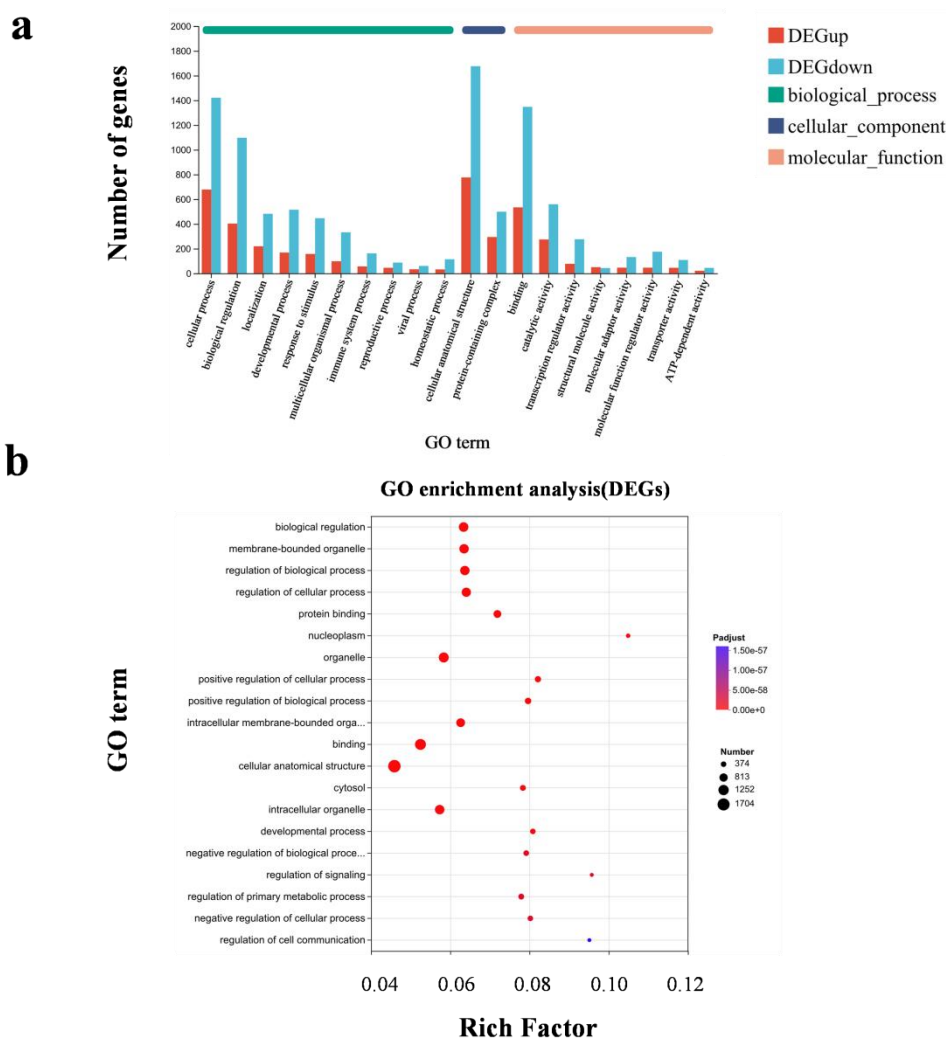


图 6 差异表达基因 GO 功能富集

Fig.6 GO functional enrichment analysis

注：(a)：GO 功能注释分析；(b)：GO 富集分析气泡图。

2.6.4 KEGG 通路富集分析

为进一步深入分析沙棘醋饮在调控肠上皮细胞过程中所涉及的信号通路，本文对响应沙棘醋饮处理的 DEGs 进行了 KEGG 通路富集分析。KEGG 通路数目统计显示，DEGs 显著富集于代谢，遗传信息处理，环境信息处理，

细胞过程, 生物体系统, 人类疾病这六类中。其中人类疾病部分包括癌症、心血管疾病、内分泌代谢障碍、神经退行性疾病、细菌和病毒感染病等(图 7a)。以 $P \leq 0.05$ 作为筛选条件, 按 P 值大小排序, 取上下调基因所富集的显著性水平前 20 条的通路作气泡图。结果显示(图 7b), 差异基因显著富集于产热、多物种长寿调节通路、Notch 信号通路、甲状腺激素信号通路、非酒精性脂肪肝、Hippo 信号通路、MAPK 信号通路等多个通路, 其中 Notch、Hippo 和 MAPK 信号通路已被证实参与调控肠上皮细胞的增殖、分化、炎症反应及肠屏障功能。

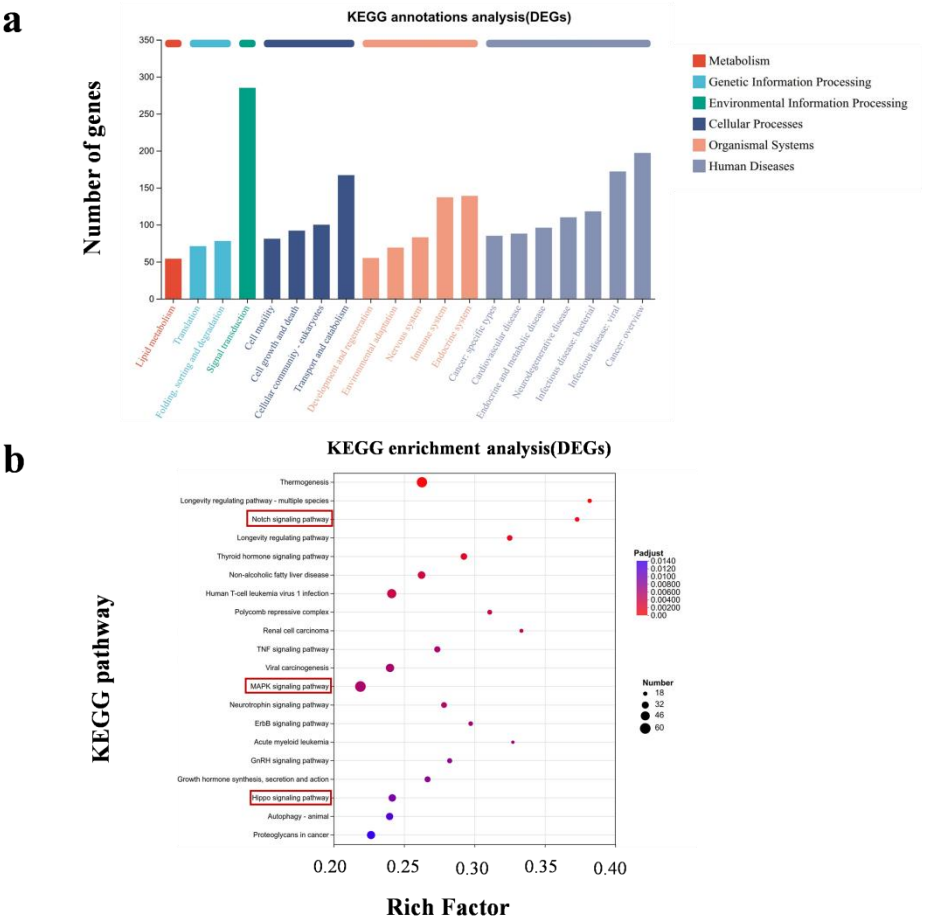


图 7 差异表达基因 DEGs 的 KEGG 通路富集分析

Fig.7 KEGG pathway enrichment analysis of DEGs between C and L groups

注: (a): KEGG 通路注释与分类; (b): 差异基因通路富集气泡图。

Notch 信号通路核心功能在于调控目标细胞的增殖、分化以及凋亡等过程, 参与肠道黏膜屏障中肠道上皮细胞的分化。主要分布在肠道内, 与其下游基因 *Hes-1* 特异性表达于肠道隐窝^[20]。在 UC 小鼠结肠组织中 *Notch-1* 基因存在过表达, 其下游靶基因 *Hes-1* 激活可消耗产生黏液的杯状细胞 (Goblet cell, GCs), 从而损伤肠道黏膜屏障, 促进 UC 疾病进展^[21]。Notch 信号通路还参与多种癌症的发生发展过程, 以肺癌为例, 香烟的烟雾可以激活肺癌中 *Notch-1* 信号, 进而导致其下游靶基因 *Hes-1* 表达异常, 最终加速肺癌发展^[22]。

Hippo 信号通路是多细胞生物的中枢生长控制机制。通过整合不同的机械、生化和应激线索, 协调细胞的增殖、生存、分化和力学, 进而调节器官发育、稳态和再生。*TEAD4* 可与 *YAP/TAZ* 形成复合物, 进而诱导参与细胞周期调控的靶基因表达, 最终导致细胞癌变, 沉默转录因子 *TEAD4* 可抑制炎症细胞因子的表达, 从而发挥抗肠道炎症和促进结肠炎黏膜愈合的作用^[23]。

经典的丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路是由 *p38*、*c-Jun* 氨基末端激酶 1/2/3[c-Jun amino (N) -terminal kinases, *JUK1/2/3*]、细胞外信号调节激酶 1/2 (Extracellular signal-regulated kinases 1/2, *ERK1/2*) 等蛋白组成的激酶级联系统, 它协调细胞生长和应激反应等关键生理过程, 同时在致病性炎症中发挥关键作用。MAPK 信号通路的活化可诱导多种炎症因子如 *IL-1 β* 、*IL-6*、*TNF- α* 等的释放, 抑制紧密连接蛋白如 *Occludin*、封闭蛋白 1 (*Claudin-1*)、*ZO-1* 等的表达, 导致黏膜屏障受损^[24]。因上述三条显著富集的信号通路均与

肠道炎症及其他疾病密切相关，可能为沙棘醋饮调控肠道上皮细胞重要的潜在靶点，本文详细统计了富集于这三条通路的差异表达基因（表 4）。

表 4 Notch、Hippo、MAPK 信号通路差异表达基因
Table 4 Notch、Hippo、MAPK pathway-related DEGs

通路名称	上调基因	下调基因
Notch	HDAC2、RBPJ	DVL2、CREBBP、NOTCH3、DTX2、NUMBL、LFNG、DVL1、KAT2A、
		DTX4、HES1、TLE3、NOTCH1、CTBP1、MAML1、DVL3、RFNG、JAG2、NCOR2、MAML3、DLL1
Hippo	FZD3、TGFBRI、BIRC2、MOB1A、MOB1B	DVL2、TEAD3、PRKCZ、LLGL2、TCF7、BMP7、SMAD7、AXIN1、AMH、TGFB1、PPP2R1A、DVL1、APC2、LLGL1、WNT10A、MYC、NKD1、CSNK1D、WTIP、LIMD1、NKD2、DLG5、FZD7、DVL3、FZD2、SCRIB、SOX2、ACTG1、TEAD4、CSNK1E
		MAPK8IP3、MAP2K7、ECSIT、MAPK7、HSPA1A、HSPA1B、RELA、MAP3K10、IGF2、RPS6KA4、VEGFB、TAOK2、JUND、MAP3K14、RPS6KA1、DUSP9、ARAF、IRAK1、EFNA2、ERBB2、MKNK2、FGFR4、FGFR3、CACNB3、TGFB1、MAPK3、EPHA2、MAP4K2、MYC、TAB1、NR4A1、MAP2K3、DUSP2、CACNG4、MAP3K6、AKT2、MAP3K11、MAP2K2、MAP3K3、CDC25B、SRF、FLNA、NFKB2、DUSP1、ARRB1
MAPK	RAP1B、GNG12、PPP3CA、CASP3、ATF2、CDC42、TGFBRI、RPS6KA6、NRAS、RASA2、DDIT3、KRAS、EREG、PPP3CB、MAPK8	

Nauman 等^[25]指出 Notch 信号通路是决定肠道干细胞分化的核心调控枢纽，其过度激活促进干细胞向吸收谱系分化而抑制分泌谱系（如杯状细胞），反之则促进杯状细胞分化。沙棘醋饮处理 Caco-2 细胞后 Notch 信号通路中多个关键基因的表达显著下调，包括受体 *Notch-1/3*、配体 *DLL1/JAG2*、下游效应因子 *HES-1*。协同降低了 Notch 信号强度，这一现象合理解释了杯状细胞标志物（*MUC2*）表达升高，以及紧密连接蛋白表达上调的现象。此外，文献指出 O-糖基化修饰是调节 Notch 信号强度的关键因子，本研究中 *LFNG*（O-岩藻糖基转移酶）的差异表达提示沙棘醋饮可能参与更上游的糖基化调控环节，具体机制有待进一步深入研究。综上，沙棘醋饮通过多靶点协同抑制 Notch 信号通路，促进杯状细胞分化并增强肠道屏障功能。

经沙棘醋饮处理后，Hippo 通路上差异表达的关键基因包括：共激活因子 *TEAD4*、下游靶基因 *MYC*，以及 *DVL2*、*DVL3* 等调控因子。已有研究表明，Hippo 通路在多种癌症类型中呈现多基因共改变特征，且 *YAP/TAZ-TEAD* 转录复合物的异常激活与多种癌症相关^[26]。本研究中多个 Hippo 通路相关基因同时出现差异表达，与上述特征相符。*TEAD4* 是 Hippo 通路的关键效应器，其与 *YAP/TAZ* 形成的复合物过度活化可促进细胞增殖、抑制凋亡。沙棘醋饮处理后 *TEAD4* 表达下调，同时其下游靶基因 *MYC* 也呈下调趋势，提示沙棘醋饮可能通过抑制 *YAP/TAZ-TEAD* 转录活性发挥作用。Hippo 通路在维持肠道稳态中居首要地位，且与肠道隐窝内多个关键信号网络交汇，如 *DVL2/3* 是 Hippo 与 Wnt 通路的信号交汇点，其下调可能提示两条通路协同受到抑制。因此沙棘醋饮可以通过下调 Hippo 通路上多个关键基因表达，抑制肠道细胞癌变、维持肠道屏障稳态。

沙棘醋饮干预后，MAPK 通路上游激酶 *MAP2K2*、*MAP2K7*，炎症信号中枢 *RELA*（*NF-κB p65*），受体酪氨酸激酶 *ERBB2*、*FGFR3/4*，以及负反馈调节因子 *DUSP1*、*DUSP2* 均下调。Kim 等^[27]发现石榴饮料下调 *MAP2K2* 和 *MAPK1* 从而减轻肠道炎症。Onesimo 等^[28]指出 *MAP2K1* 和 *MAP2K2* 基因突变与严重胃肠动力障碍密切相关。*RELA* 作为炎症中枢转录因子，参与调控多种基因表达的核转录，诱导炎症细胞因子的释放^[29]。本研究中 *DUSP1* 和 *DUSP2* 下调，与 Lang 等^[30]报道的 *DUSP* 家族负反馈抑制 MAPK 的功能相似，其下调可能反映了通路整体活性降低后负反馈需求的下降。综合分析，沙棘醋饮能够通过抑制 MAPK 信号通路上多个关键基因，协同发挥抗炎，维护肠道屏障完整性作用。

2.6.5 转录组测序数据 RT-qPCR 验证

为验证 RNA-seq 结果的准确性，以及基于该结果进行的生物信息学分析结果的可信度，本文选择了 4 个 Notch-Hippo-MAPK 通路上的关键基因（*HES1*、*MAP2K2*、*TEAD4*、*GNG12*），以 *GAPDH* 为内参基因，用 RT-qPCR 检测了相关基因 mRNA 的相对表达量，并分别对比了各基因 mRNA 相对表达量在本验证实验中以及转录组测序

数据中的组间变化趋势。如图 8 所示,被检基因表达水平的 RT-qPCR 结果与转录组测序结果在处理组间的变化趋势一致,证实了转录组数据的可靠性,同时也表明基于该测序结果展开的生物信息学分析所获结果也具有较高的可信度。

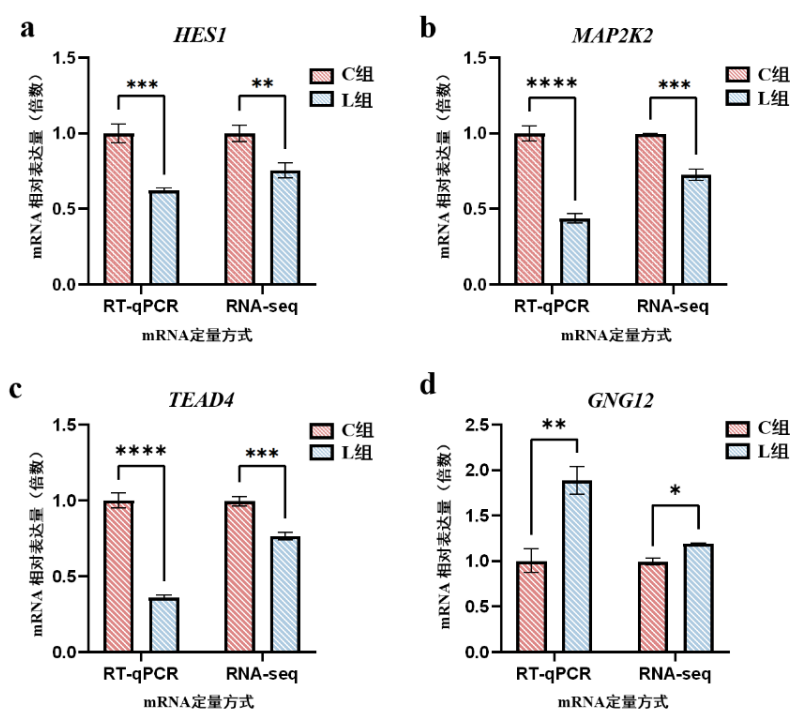


图 8 差异表达基因 RT-qPCR 验证

Fig.8 RT-qPCR validation of DEGs

注: (a): *HES1*; (b): *MAP2K2*; (c): *TEAD4*; (d): *GNG12*; 与对照组比较, *表示 $P<0.05$ 、**表示 $P<0.01$ 、***表示 $P<0.001$ 、****表示 $P<0.0001$, $n=3$ 。

3 结论

沙棘醋饮基础理化指标检测表明其 pH 值为 3.75, 总酸含量为 1.02 g/100 mL, 总酚含量为 88.97 mg/100 mL, 总黄酮含量为 237.14 mg/100 mL, 离心沉淀率为 3.64%。当体积分数达到 1.2% 时, 沙棘醋饮对 ABTS⁺ 的清除率达到了 95.35%, 2.8% 对 DPPH 的清除率达到 80.29%, 表明沙棘醋饮具有一定的抗氧化活性。在 Caco-2 细胞模型上的实验结果表明, 沙棘醋饮能够调控水通道蛋白 *AQP3*、*AQP4*, 以及黏蛋白 *MUC2* 等基因 mRNA 的表达水平, 蛋白印迹结果显示其具有上调 *Claudin-1* 和 *Occludin* 表达的趋势。转录组测序结果表明沙棘醋饮调控了 Caco-2 细胞中 2 818 个基因的表达。GO 和 KEGG 富集分析表明差异表达基因涉及了细胞过程、生物调控、定位、发展过程、对刺激的反应等多种功能, 以及 Notch、Hippo、MAPK 等多条信号通路, 揭示了沙棘醋饮能够调控肠道上皮细胞中与水通道蛋白、黏蛋白相关的基因表达, 具有调节肠道水分转运及维护肠道屏障功能的潜力。本研究为沙棘醋饮作为功能性食品在肠道健康领域的应用提供了理论依据。

参考文献

- [1] ZHU P, REN Y, WEI C, et al. Compounds from sea buckthorn and their application in food: a review [J]. Food Chemistry, 2025, 476: 143428.
- [2] 周浩楠, 胡娜, 董琦, 等. 沙棘化学成分及药理作用的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2020, 35(2): 211-217.
- [3] 史雨晴, 孙红艳. 沙棘的种类、活性成分及药理作用研究进展[J]. 特产研究, 2025, 47(4): 204-209+220.
- [4] GB 12456-2021. 食品中总酸的测定[S].
- [5] 李颜博. 沙棘原浆加工工艺优化及贮藏特性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆农业大学, 2025.
- [6] 连文绮, 冯雅蓉. 响应面法结合主成分分析优化苹果醋制作工艺[J]. 中国调味品, 2025, 50(7): 159-164.

- [7] CHEN Y, CAI Y, WANG K, et al. Bioactive compounds in sea buckthorn and their efficacy in preventing and treating metabolic syndrome [J]. Foods, 2023, 12(10): 1985.
- [8] 赵丹,王昌涛,李萌,等.黑枸杞发酵液的抗衰老功效与安全性探究[J].日用化学工业,2021,51(8):761-767.
- [9] 翁雨凤,周蔓,谷英,等.沙棘及其副产物调控动物胃肠道健康的作用机制与养殖应用的研究进展[J].饲料研究,2026,49(7):146-150
- [10] LOGIN F H, NEJSUM L N. Aquaporin water channels: roles beyond renal water handling [J]. Nature Reviews Nephrology, 2023, 19(9): 604-618.
- [11] CAO P Q, LI X P, OU-YANG J, et al. The protective effects of yellow tea extract against loperamide-induced constipation in mice [J]. Food & Function, 2021, 12(12): 5621-5636.
- [12] ROEHIEN N, ROCA A, EL SAGHIRE H, et al. Tight junction proteins and the biology of hepatobiliary disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(3): 825.
- [13] 张天泽.沙棘米醋对小白鼠小肠运动功能的影响实验[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(62):12084-12085.
- [14] MORONE M V, SPADARELLA G, DI MINNO A, et al. *Hippophae rhamnoides* L. fruit extract relieves chronic idiopathic constipation and improves bowel function: a monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial [J]. Nutrients, 2026, 18(5): 806.
- [15] 谢念佳,吴东升,曹晖,等.芍药汤介导 RhoA/ROCK 信号通路改善 Caco-2 细胞炎症模型紧密连接蛋白损伤的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(13):70-77.
- [16] OUYANG Q, LI X, LIANG Y, et al. Sea buckthorn polysaccharide ameliorates colitis [J]. Nutrients, 2024, 16(9): 1280.
- [17] ZHI K, GONG F, CHEN L, et al. Effects of sea buckthorn flavonoids on growth performance, serum inflammation, intestinal barrier and microbiota in LPS-challenged broilers [J]. Animals, 2024, 14(14): 2073.
- [18] YUAN H, HUANG H, DU Y, et al. Sea buckthorn polyphenols on gastrointestinal health and the interactions with gut microbiota [J]. Food Chemistry, 2025, 469: 142591.
- [19] 杨婷,冯敏,殷辉,等.中药活性成分多轴干预溃疡性结肠炎作用机制研究进展[J].中成药,2026,48(1):153-160.
- [20] 张立宏,常雄飞,谭海成.基于 Notch 信号通路探讨芍药汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J].北京中医药,2025,44(5):575-583.
- [21] NASSER S, ABDALLAH DM, AHMED KA, et al. The novel anti-colitic effect of β -adrenergic receptors via modulation of PS1/BACE-1/A β axis and NOTCH signaling in an ulcerative colitis model [J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 1008085.
- [22] CHIAPPAR G, DI V S, SANGIORGI C, et al. Cigarette smoke upregulates Notch-1 signaling pathway and promotes lung adenocarcinoma progression [J]. Toxicology Letters, 2022, 355: 31-40.
- [23] 王苏.YAP/TEAD4 转录复合物通过调控 C/EBP β 促进巨噬细胞 M2 极化缓解 DSS 肠炎的机制研究[D].长沙:中南大学,2024.
- [24] LIU X, LI Y, YUAN C, et al. Sophocarpine suppresses MAPK-mediated inflammation by restoring gut microbiota in colorectal cancer [J]. Phytomedicine, 2025, 143: 156833.
- [25] NAUMAN M, STANLEY P. Glycans that regulate Notch signaling in the intestine [J]. Biochemical Society Transactions, 2022, 50(2): 689-701.
- [26] CHEN SM, GUO BJ, FENG AQ, et al. Pathways regulating intestinal stem cells and potential therapeutic targets for radiation enteropathy [J]. Molecular Biomedicine, 2024, 5(1): 46.
- [27] KIM H, BANERJEE N, IVANOV I, et al. Comparison of anti-inflammatory mechanisms of mango (*Mangifera Indica* L.) and pomegranate (*Punica Granatum* L.) in a preclinical model of colitis [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2016, 60(9): 1912-1923.
- [28] ONESIMO R, GIORGIO V, VISCOGLIOSI G, et al. Management of nutritional and gastrointestinal issues in RASopathies: A narrative review [J]. American Journal of Medical Genetics. 2022, 190(4): 478-493.
- [29] 陈银泽,花威,徐刚.黄芪多糖通过 miR-146a 介导 STAT3/RelA 通路改善溃疡性结肠炎的研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(24): 3606-3610.
- [30] LANG R, HAMMER M, MAGES J. DUSP meet immunology: dual specificity MAPK phosphatases in control of the inflammatory response [J]. Journal of Immunology, 2006, 177(11): 7497-7504.