

诺丽发酵汁介导肠道菌群缓解小鼠 DSS 结肠炎

曲泰齐¹, 张家超¹, 汪瑞敏¹, 刘四新¹, 任发政², 李从发^{1*}

¹海南大学食品科学与工程学院 海口 570228

²中国农业大学营养与健康系 北京 100193

摘要 溃疡性结肠炎(UC)发病率在全球范围内不断上升,已成为严重的健康问题。诺丽果浆作为新食品原料含有丰富的活性物质,具有多种对人体有益的保健功能,如抗炎、抑菌和降血脂等。将小鼠分为 3 组,分别为空白组(C)、模型组(M)和诺丽发酵汁(FNJ)饲养组(N)。M 组和 N 组给予葡聚糖硫酸钠(DSS)灌胃以诱导结肠炎,1 周后对 N 组小鼠进行 FNJ 灌胃,两周后处死并测量相关指标。结果表明:N 组小鼠疾病活动指数明显降低,结肠组织病理学改变明显减少。同时,FNJ 处理的小鼠血清促炎细胞因子降至对照组水平。与 M 组相比,FNJ 能调控结肠炎小鼠肠道菌群组成,降低厚壁菌门的相对丰度,并增加拟杆菌门的相对丰度,提示 FNJ 能介导肠道菌群缓解小鼠 DSS 结肠炎,研究结果可为开发 FNJ 的营养功能和药用价值提供科学依据,为维持肠道稳态和缓解结肠炎提供新途径。

关键词 诺丽发酵汁; 肠道菌群; 结肠炎; 高通量测序

文章编号 1009-7848(2022)08-0118-09 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.08.013

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是慢性免疫介导性疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC),会引起从直肠到近端结肠不同程度的浅表黏膜炎症^[1]。溃疡性结肠炎患病率逐年增加,已成为新的全球公共卫生问题^[2]。溃疡性结肠炎典型的组织学改变包括隐窝密度降低,隐窝结构被破坏,黏膜表面不规则以及黏膜炎症。

大量研究证实,环境因素、饮食、药物、机体免疫和肠道菌群变化与溃疡性结肠炎的发生、发展密切相关。肠道菌群紊乱引起的免疫反应失调是造成溃疡性结肠炎的主要病因之一^[3]。肠道菌群可通过影响机体消化、代谢和营养素的吸收来维持肠道上皮完整性以及防止有害微生物的入侵和生长来影响人体免疫状态^[4]。肠道作为人体最大的开放系统之一,表面布满大量细菌、真菌和病毒^[5]。一方面,肠道需要抵抗外来有害病原体入侵,另一方面需要耐受肠道中寄生的微生物^[6]。当肠屏障功能受损和肠道菌群失调时,肠道菌群与宿主之间的复杂相互作用可能被破坏,导致溃疡性结肠炎

发生^[7]。溃疡性结肠炎的发生与肠道菌群的变化密切相关。

饮食在肠道菌群群落结构中起着重要作用^[8]。科学饮食可以有效协助治疗 IBD,并被认为是目前可用的除医学和外科疗法之外的治疗手段^[9]。诺丽(*Morinda citrifolia* Linn, noni),又称海巴戟天或海巴戟,主要分布在南太平洋诸岛屿、澳大利亚、东南亚,以及我国海南岛、西沙群岛和台湾等地^[10]。波利尼西亚人将它用作食品、药品已有约 2 000 年历史^[11]。诺丽富含抗炎相关的生物活性物质,如诺丽多糖、表儿茶素和东莨菪亭等^[12]。诺丽果浆是新食品原料,诺丽发酵果汁(Fermented noni juice, FNJ)是将整果在容器中密闭 2~6 个月而成,是诺丽加工的主要产品。研究表明,诺丽果提取物可改善肠道菌群并在体外发挥抗炎作用^[13];诺丽果汁可降低炎症细胞因子的表达^[14];诺丽发酵汁具有调节免疫平衡和皮肤屏障功能^[15]。

在 UC 的发病过程中,肠道炎症与肠道菌群失调之间的因果关系尚不清楚。从肠道菌群的角度看, FNJ 对 UC 的影响未得到充分研究。本文从肠道菌群介导的角度研究 FNJ 对 UC 的免疫调节作用。通过分析组织病理学、血清中细胞因子水平和肠道菌群组成,阐明肠道菌群介导 UC 的潜在机理以及 FNJ 的药用价值和保健作用。

收稿日期: 2021-08-31

基金项目: 国家自然科学基金地区项目(31760456)

作者简介: 曲泰齐(1997—),男,硕士

通信作者: 李从发 E-mail: congfa@hainanu.edu.cn

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性 C57BL/6 小鼠,6 周龄,体质量 18~20 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司。动物实验室恒温(22 ± 2)℃,恒湿[(55 ± 5)%],每 12 h 昼夜交替。所有小鼠自由饮水采食。

1.1.2 试验原料 FNJ,海南方广新农业开发有限公司。

1.1.3 试剂 葡聚糖硫酸钠 (Dextran sulfate sodium, DSS),上海翊圣生物科技有限公司;肿瘤坏死因子(TNF-α)检测试剂盒、小鼠白细胞介素 6 (IL-6)酶联免疫分析(ELISA)试剂盒,上海信裕生物科技有限公司;4%多聚甲醛通用型组织固定液,索莱宝生物科技有限公司。

1.1.4 仪器与设备 Multiskan FC 酶标仪,赛默飞世尔科技有限公司;BX51T-PHD-J11 显微镜、CMOS,日本 Olympus 公司;Image-Pro Plus 多功能真彩色细胞图像分析管理系统,美国 Media Cybernetics 公司;RM2015 切片机,德国莱卡;Ne-

ofuge 15R 高速冷冻离心机,力康发展有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物实验 适应性喂养 7 d 后,将 30 只小鼠随机分为 3 组,分别为空白组(C)、模型组(M)和 FNJ 饲养组(N),每组 10 只。M 组和 N 组连续 7 d 灌胃 3%葡聚糖硫酸钠溶液 10 mL/(kg·d),C 组灌胃生理盐水。N 组小鼠连续 14 d 灌胃 0.2 mL/20 g FNJ,C 组和 M 组灌胃生理盐水。第 15 天收集小鼠的粪便样品,-80℃条件下保存。眼球摘除取血,4℃、3 000 r/m 离心 10 min,分离血清。采血结束后,颈椎脱臼处死小鼠,解剖取结肠组织并测量长度后于-80℃保存。

1.2.2 结肠病理组织学分析 将结肠横切并用 4%多聚甲醛固定后石蜡包埋,4 μm 切片。使用二甲苯脱蜡,经各级乙醇至水洗。使用苏木素和伊红染色。经脱水、透明、封片后对结肠组织进行组织病理学分析,评估溃疡、炎症浸润和隐窝结构异常。

表 1 DSS 诱导结肠炎的疾病活动指数评分系统

Table 1 Disease activity index scoring system of dextran sodium sulfate-induced colitis

分数	体质量减少/%	粪便黏稠度	便血程度
0	0	正常	无便血
1	1~5	-	-
2	6~10	软且黏稠	-
3	11~15	不规则、未成形粪便	轻微出血
4	16~20	腹泻、水样粪便	大量出血

1.2.3 血清细胞促炎因子测定 使用 ELISA 试剂盒检测血清细胞促炎因子 TNF-α 和 IL-6。用 Multiskan FC 酶标仪测定样品在波长 450 nm 处的吸光度值。以标准物的质量浓度为横坐标,吸光度值为纵坐标,绘制标准曲线。根据样品的吸光度值由标准曲线计算出相应的质量浓度,比较不同组间两种血清细胞促炎因子质量浓度差异。

1.2.4 16S rDNA 测序 测序工作由上海派森诺生物科技股份有限公司完成。采用 CTAB 冻融法提取每组粪便样品的总 DNA,采用 Nanodrop 对 DNA 进行定量,并通过 1.2%琼脂糖凝胶电泳试验检测 DNA 质量。然后,通过 PCR 扩增目标片段。采用 Illumina 公司的 TruSeq Nano DNA LT Li-

brary Prep 试剂盒制备测序文库后上机,进行高通量测序。所得测序数据根据序列质量初筛,重测、补测问题样本。通过筛选的原始序列,按照 index 和 barcode 信息进行文库和样本划分,同时去除 barcode 序列。按照 QIIME2 dada2 分析流程去噪、OTU 聚类。在 OTU 层面进行 Alpha 多样性和不同组间的 Beta 多样性差异及差异显著性分析。利用 LEfSe 在物种分类学组成层面衡量不同组间物种丰度组成差异,寻找标志物种。

1.2.5 统计分析 试验数据以平均值±标准误($\bar{x} \pm s$)表示。用 SPSS 22.0 的单因素方差分析和 Duncan 多重检验比较均值。显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。使用 Origin 2019b 和 R 绘制图表。

2 结果

2.1 FNJ 干预对大鼠体质量的影响

从体质量和疾病活动指数两个方面评估 FNJ 对 DSS 诱导的 UC 的缓解效果。通过灌胃 DSS 诱导小鼠溃疡性结肠炎,并每周进行疾病活动指数(Disease activity index, DAI)评分。在实验开始前,3组小鼠的体质量之间没有显著性差异。DSS 灌胃 1 周后,C 组的体质量从(22.44 ± 0.35)g 增到(23.74 ± 0.26)g,而其它两组的体质量有下降趋势($P < 0.001$)。干预 1 周后,N 组小鼠在一定程度上恢复了体重(图 1b 和 1c)。此外,灌胃 DSS 1 周后,小鼠出现明显的腹泻和轻微出血,这在 DAI 中得到反映(图 1a)。两周后,N 组的 DAI 与 C 组没有显著差异,而 M 组的 DAI 高于其它两组(图 1a)。

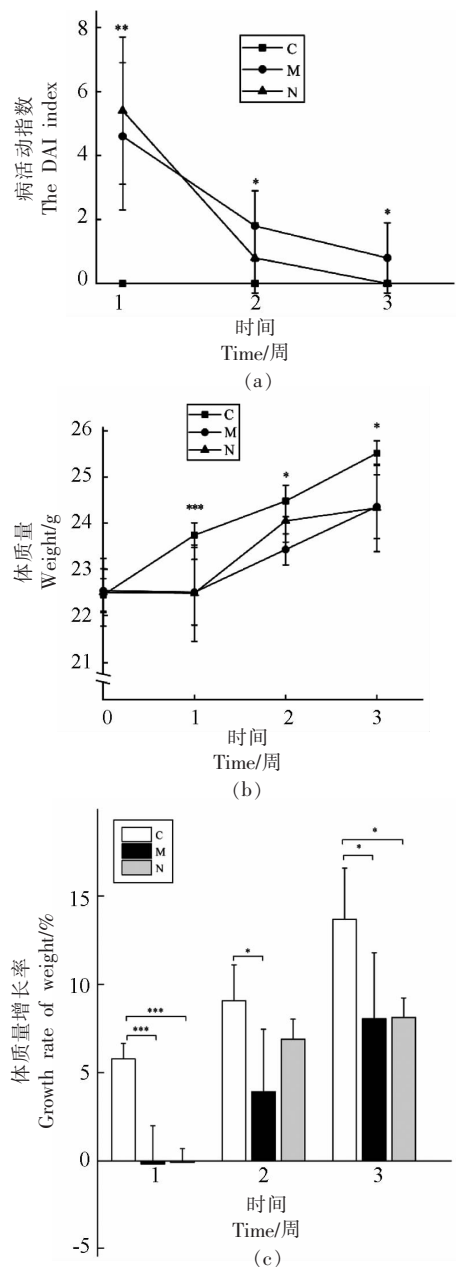
2.2 FNJ 对小鼠组织病理学的影响

DSS 诱发的结肠炎与结肠长度的显著减少有关,它通常被用作 DSS 结肠炎炎症程度的形态学参数^[8]。M 组的结肠长度显著小于 C 组和 N 组,并且 C 组和 N 组之间没有显著性差异,这说明 FNJ 的干预缓解了结肠的损伤(图 2a)。

通过组织病理学进一步观察结肠损伤程度(图 2b)。C 组肠黏膜和隐窝结构完整,无溃疡和破损。与 C 组相比,M 组被观察到结肠组织病变,肠黏膜破损以及肠上皮细胞的死亡和脱落,肌肉层出现炎性水肿和少量炎性细胞浸润。同时, FNJ 的干预使得 N 组的病变减轻。N 组的隐窝深度介于 C 组和 M 组之间, M 组的隐窝深度最小。M 组的肠壁厚度明显更薄,与其它两组相比依次为:C>N>M。

2.3 FNJ 对小鼠血清炎症因子的影响

血清中的 TNF- α 和 IL-6 是两种典型促炎细胞因子。结果如图 3a 所示, M 组的 TNF- α 水平 [(55.20 ± 2.21)pg/mL] 显著高于 C 组 [(28.53 ± 4.78)pg/mL] 和 N 组 [(37.47 ± 8.52)pg/mL, $P < 0.001$]。同时, M 组的 IL-6 水平 [(15.26 ± 1.35)pg/mL] 与 C 组 [(11.02 ± 0.72)pg/mL, $P < 0.001$] 和 N 组 [(10.17 ± 0.43)pg/mL, $P < 0.001$] 有显著差异(图 3b)。综上所述, FNJ 干预显著降低了结肠炎小鼠血清中 TNF- α 和 IL-6 的含量。



注:*表示 $P < 0.05$,具有显著差异;**表示 $P < 0.01$,***表示 $P < 0.001$,具有极显著差异。

图 1 各组小鼠的疾病活动指数得分(a)、体质量变化(b和c)

Fig.1 The DAI index (a) and weight changes (b and c) of mice

2.4 FNJ 对小鼠肠道菌群 α 、 β 多样性的影响

使用 QIIME 分析平台比较肠道菌群的 α 多样性。Chao1 指数用于表征样品中物种的丰度,而 Shannon 指数用于表征微生物多样性。各组的 Chao1 指数和 Shannon 指数没有显著差异(图 4a~

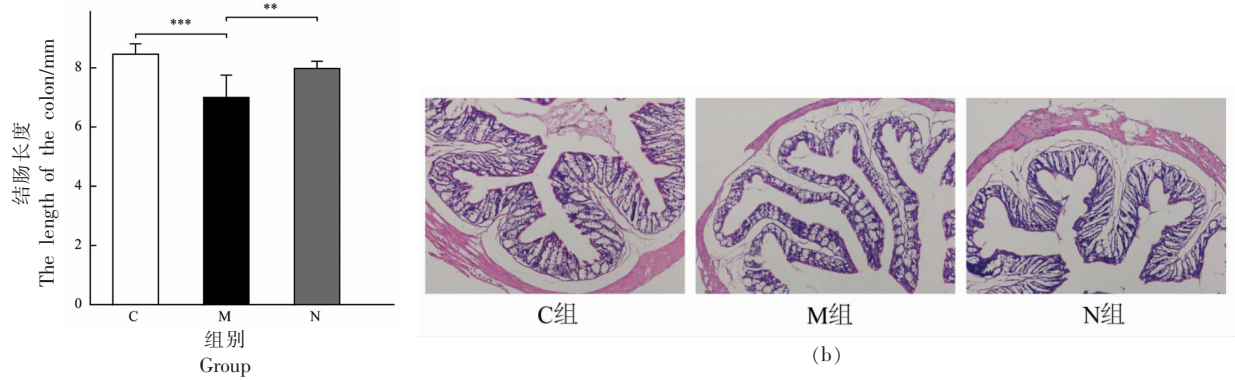


图 2 小鼠结肠长度比较 (a)、小鼠结肠 100x 代表性 HE 染色组织学观察 (b)

Fig.2 Colon length comparison (a) and representative histological observation (b) of HE mice colon at original magnification of 100x

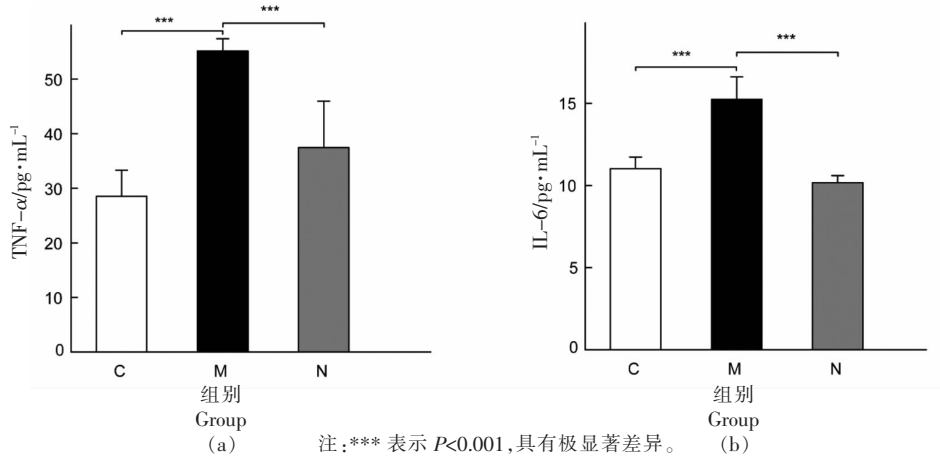
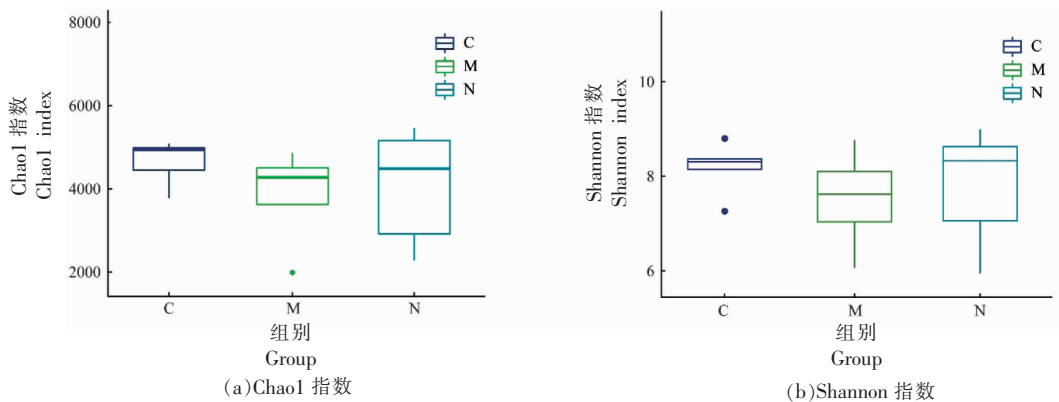


图 3 FNJ 对小鼠血清生化因子的影响

Fig.3 Effects of FNJ on the serum biochemical factor in mice

b)。β 多样性分析是对不同样品、不同组间样品的微生物群落构成进行比较分析。通过主坐标分析图观察到明显的聚类现象。图中的圆圈表示 50% 的置信区间(图 4c)。PCoA 图显示, M 组和 C 组之间的微生物结构具有显著性差异。此外, N 组的微生物组成与 M 组相比也有显著差异, 与对照组更

为相似。图 4d 表示每组样本与 C 组之间的距离, 距离越大菌群差异越大。N 组和 C 组之间的距离较 M 组更短, 这表明 N 组与 C 组肠道菌群的物种组成更为相似。



(a)Chao1 指数

(b)Shannon 指数

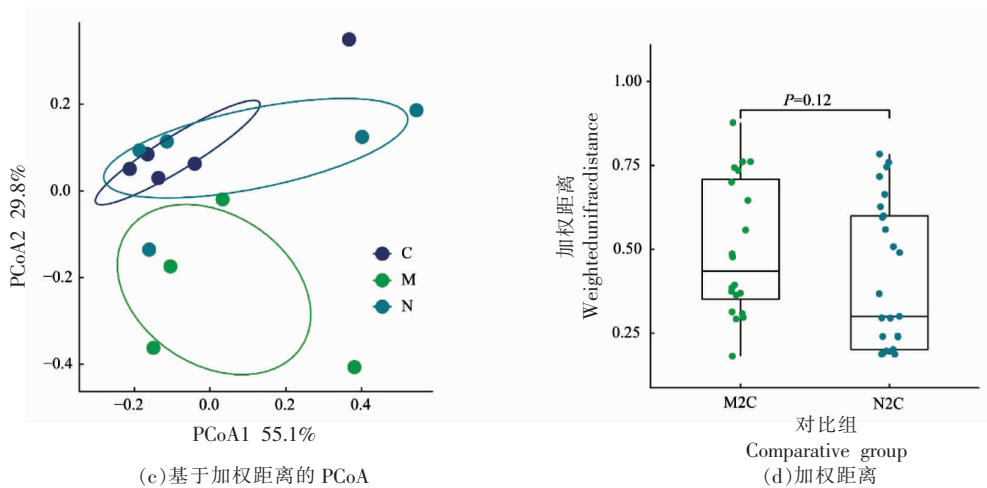
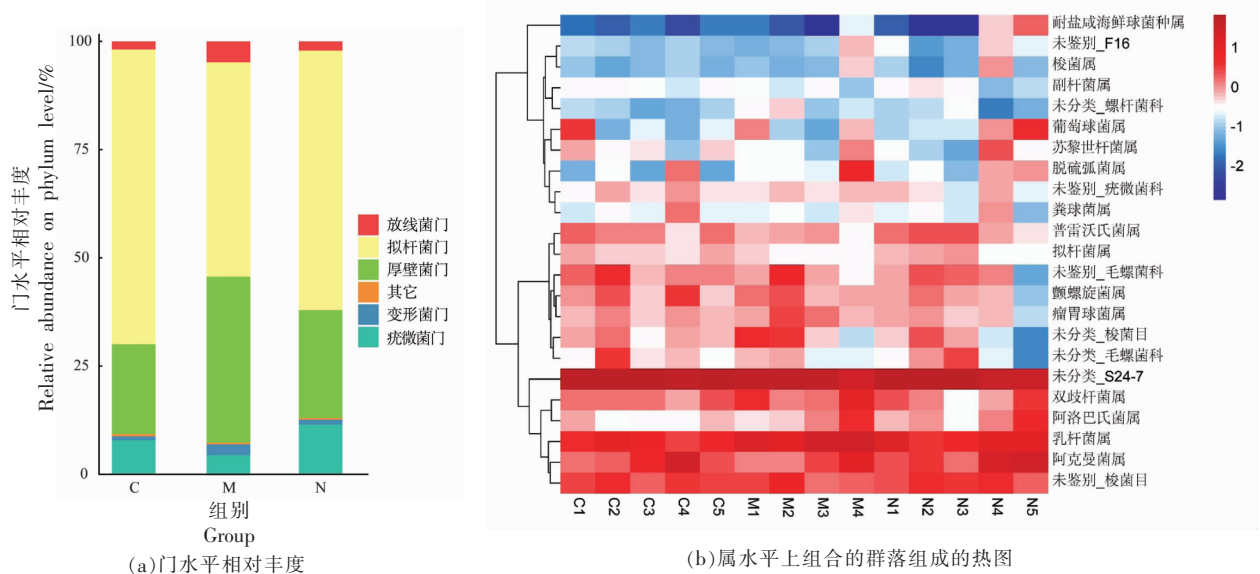


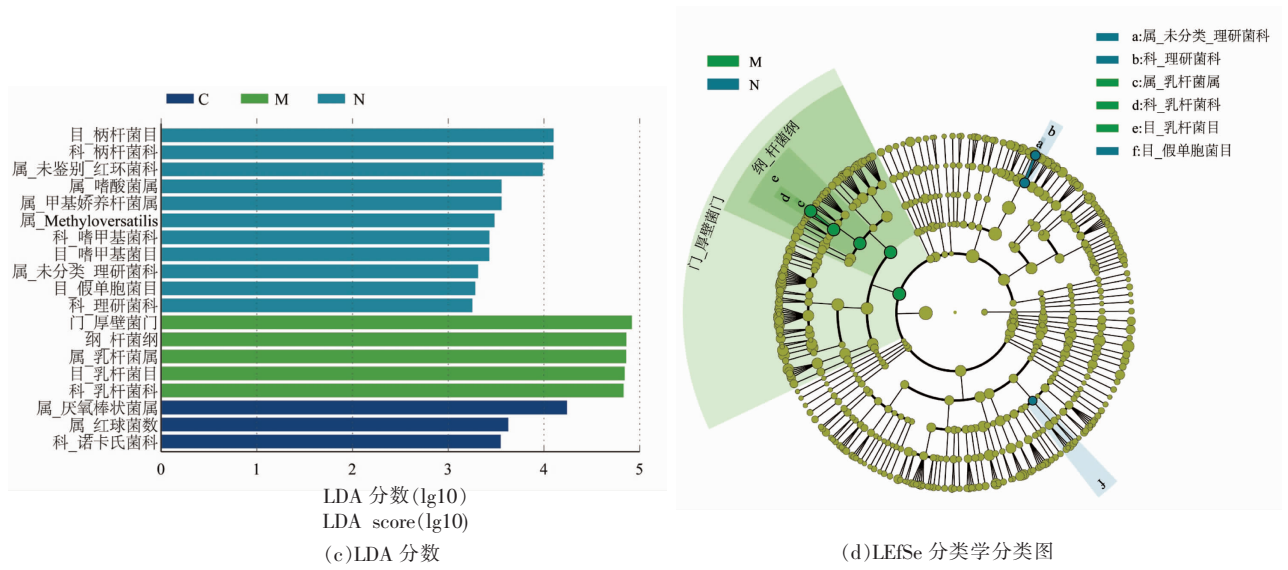
图4 FNJ 对小鼠肠道微生物群 α 和 β 多样性的影响
Fig.4 Effects of FNJ on the α and β diversity of gut microbiota in mice

2.5 FNJ 对小鼠肠道微生物组成的影响

进一步分析每组在门和属水平上的肠道菌群。对相对丰度大于1%以上的物种进行分析,所有相对丰度小于1%的菌群合并为其它。经筛选和优化后,共检测到10个门,20个纲,30个目,51个科和61个属(图5a~b)。在门水平上,与C组相比,M组中厚壁菌门的相对丰度显著增加 ($P < 0.05$),而拟杆菌门的相对丰度降低(图5a)。与对照组相比,FNJ的干预使得N组恢复了厚壁菌门 ($P < 0.05$)和拟杆菌门相对丰度水平。在属水平上(图5b),与C组相比,M组DSS处理上调了双歧

杆菌属和乳杆菌属的相对丰度 ($P < 0.01$)。同时N组瘤胃球菌属相对丰度显著低于模型组 ($P < 0.05$)。采用线性判别效应量分析方法(LEfSe)鉴定生物标志物,找出每组的优势微生物(图5c~d)。C组、M组和N组在不同水平上分别有3,5和11个显著不同的分类单元(LDA得分 >2)。M组中,LDA得分最高的为厚壁菌门,其次为乳杆菌属。N组中柄杆菌目、嗜酸菌属是优势类群。C组是厌氧棒状菌属、红球菌属和诺卡氏菌科为优势类群。M组和N组的分类单元相互独立。





注:(a)图 C 组与 M 组厚壁菌门的相对丰度具有显著差异($P < 0.05$);(b)图红色代表相应样品中丰度较高的属,蓝色代表丰度较低的属;(d)图黄色节点代表分类学单位,没有明显的族间差异,圆的大小与相对丰度呈正相关。

图 5 FNJ 对小鼠肠道微生物组成的影响

Fig.5 Effects of FNJ on the composition of gut microbiota in mice

2.6 血清炎症因子与肠道菌群相关性分析

菌群与血清炎症因子的关联分析结果如图 6 所示。S24-7、普雷沃氏菌和拟杆菌与 IL-6 和 TNF- α 呈负相关,而梭菌、瘤胃球菌、螺杆菌和双

歧杆菌与 IL-6 和 TNF- α 正相关。此外,阿洛巴氏菌属与 TNF- α 正相关,乳杆菌属和 IL-6 呈正相关(图 6)。

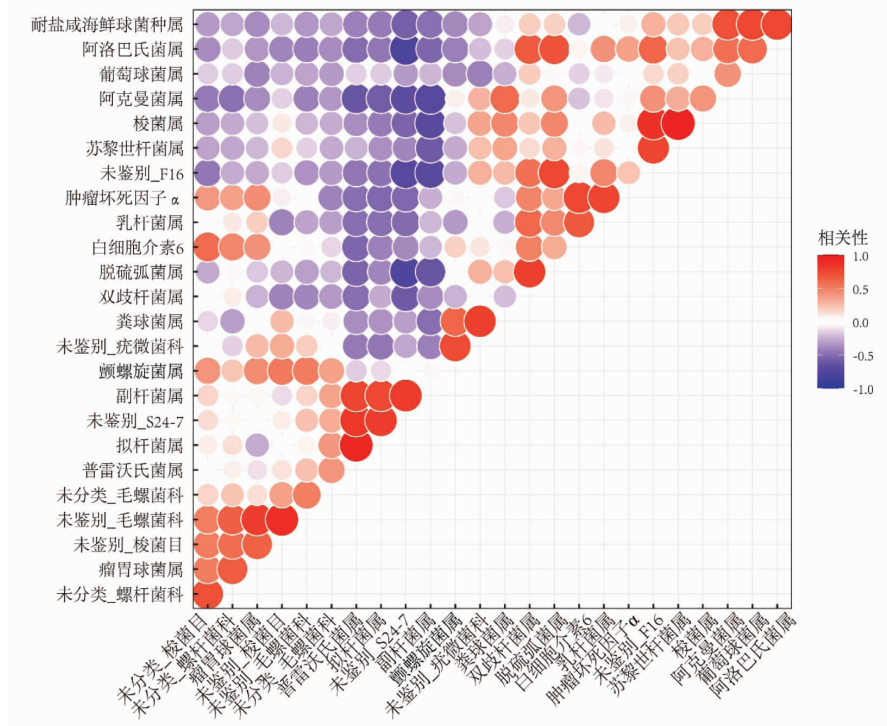


图 6 血清细胞因子与微生物群的相关性分析

Fig.6 Correlation analysis between serum cytokines and microbiota

3 讨论

利用 DSS 诱导的 UC 模型探讨 FNJ 对 UC 的药用价值。研究表明,饲喂 FNJ 可以显著缓解小鼠 UC 的临床表观病理性状,抑制血清中的促炎细胞因子分泌,还可有效减轻由 UC 引起的肠道菌群紊乱现象。

促炎因子 TNF- α 和 IL-6 在肠道炎症的发展中起着至关重要的作用^[16],其增加与 UC 的严重程度有关^[17]。本研究中,FNJ 处理降低了血清促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的产生,这可能是由于 FNJ 中的抗坏血酸和类黄酮苷对 NF- κ B 信号通路起到抑制作用^[18]。研究表明,TNF- α 主要由巨噬细胞响应各种病理过程而产生,并具有与结肠炎有关的多种生物学活性。TNF- α 刺激免疫细胞产生和释放其它细胞因子、趋化因子、炎性脂质前列腺素 E₂ 以及活性氧和氮^[19],而 FNJ 处理后 TNF- α 的减少可能抑制上述下游反应。IL-6 可以通过调节 T 细胞分化,控制促炎 T 细胞亚群(例如 Th1 或 Th17 细胞)与免疫抑制性调节 T 细胞之间的平衡^[20]。M 组中升高的 IL-6 打破了这一平衡,N 组的 FNJ 处理则将 IL-6 下调至与正常组相近的水平,恢复了两种细胞亚群间的平衡关系。

目前,越来越多的证据表明,肠道菌群在 IBD 的发展和治理中起着重要的作用^[21]。通常,肠道菌群与宿主共生并处于动态平衡状态^[22]。肠道菌群本身或其代谢产物(如脂多糖等)可以用作抗原性物质,通过刺激肠道上皮细胞或免疫细胞来促进宿主免疫功能的改善^[23]。当肠道菌群失衡时,肠黏膜屏障将被破坏,导致大量病原微生物的入侵并在肠道内引发强烈的免疫反应,这将进一步加剧肠道菌群紊乱,并最终导致或加剧 UC 的发生^[24-25]。维持肠道菌群的稳态在 UC 中起着不可忽略的作用。本研究中,通过 16S rDNA 基因测序研究了 FNJ 对 DSS 诱导的 UC 小鼠肠道菌群的影响。研究表明,FNJ 的摄入可以调节肠道菌群群落结构至接近对照组水平。根据 PCoA 图,DSS 诱导的 UC 小鼠的细菌群落与治疗组明显不同,这表明 FNJ 可以调节与 UC 相关的肠道菌群的紊乱。在 DSS 诱导的模型组中拟杆菌属的相对丰度降低,双歧杆菌属和乳杆菌属的相对丰度增加,与先前的研究结果一致^[26]。双歧杆菌和乳酸菌作为常

见的益生菌被学者们关注^[27]。Leccese 等^[28]发现双歧杆菌可以通过影响 IL-23/Th17 轴来调节 UC。通常,摄入足够量的益生菌对宿主的健康有益。然而,Mileti 等^[29]发现副干酪乳杆菌可以延迟 UC 的发展并降低疾病的严重性,植物乳杆菌和鼠李糖乳杆菌 GG 却促进了 DSS 诱导的结肠炎的发展。Tsilingiri 等^[30]发现在培养结束时,植物乳杆菌可诱导体外培养的健康组织炎症反应的发生,这与沙门氏菌的诱导反应相似。双歧杆菌和乳杆菌在结肠炎中虽起重要的作用,但其益生和致病作用仍需进一步证实。

本研究中,FNJ 明显减轻了小鼠 DSS 引起的 UC 病理学临床指标,并调节小鼠的肠道菌群紊乱。FNJ 在预防 DAI 升高和治疗结肠组织损伤方面有显著功效。此外,FNJ 通过调节免疫系统相关的血清促炎细胞因子水平,发挥相关抗炎作用。研究结果为维持肠道稳态和 UC 的治疗方法提供新的思路。今后需进一步确定 FNJ 的特定活性成分在调节肠道菌群和炎症相关信号通路中的作用,探讨其药用价值。

参 考 文 献

- [1] CHEN M L, GAO L, CHEN P, et al. Serotonin-exacerbated DSS-induced colitis is associated with increase in MMP-3 and MMP-9 expression in the mouse colon [J]. *Mediat Inflamm*, 2016, 2016: 5359768.
- [2] SHI J L, DU P, XIE Q G, et al. Protective effects of tryptophan-catabolizing *Lactobacillus plantarum* KLDS 1.0386 against dextran sodium sulfate-induced colitis in mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11 (12): 10736-10747.
- [3] GEVERS D, KUGATHASAN S, DENSON L A, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease[J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15 (3): 382-392.
- [4] JIANG Y, FAN L P. The effect of *Poria cocos* ethanol extract on the intestinal barrier function and intestinal microbiota in mice with breast cancer[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 266 (5): 113456.
- [5] MADAN J C, KOESTLER D C, STANTON B A,

- et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: Interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures[J]. *Mbio*, 2012, 3(4): e00251-12.
- [6] KAMEYAMA H, NAGAHASHI M, SHIMADA Y, et al. Genomic characterization of colitis-associated colorectal cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 121.
- [7] QIAN X X, PENG J C, XU A T, et al. Noncoding transcribed ultraconserved region (T-UCR) uc.261 participates in intestinal mucosa barrier damage in Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(12): 2840-2852.
- [8] ZHANG L J, HUANG X J, SHI X D, et al. Protective effect of three glucomannans from different plants against DSS induced colitis in female BALB/c mice[J]. *Food & Function*, 2019, 10(4): 1928-1939.
- [9] DOLAN K T, CHANG E B. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(1): 10.
- [10] AKIHISA T, MATSUMOTO K, TOKUDA H, et al. Anti-inflammatory and potential cancer chemopreventive constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni)[J]. *Journal of Natural Products*, 2007, 70(5): 754-757.
- [11] DUSSOSSOY E, BRAT P, BONY E, et al. Characterization, anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Costa Rican noni juice (*Morinda citrifolia* L.)[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(1): 108-115.
- [12] SOUSA S G, OLIVEIRA L A, MAGALHAES D D, et al. Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharide extracted from *Morinda citrifolia* Linn (Noni)[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 197(1): 515-523.
- [13] HUANG H L, LIU C T, CHOU M C, et al. Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit extracts improve colon microflora and exert anti-inflammatory activities in Caco-2 cells[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2015, 18(6): 663-676.
- [14] COUTINHO D S B, REIS M J, DA S M V, et al. *Morinda citrifolia* (Noni) fruit juice reduces inflammatory cytokines expression and contributes to the maintenance of intestinal mucosal integrity in DSS experimental colitis[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 6567432.
- [15] KIM S H, SEONG G S, CHOUNG S Y. Fermented *Morinda citrifolia* (Noni) alleviates DNCB-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice through modulating immune balance and skin barrier function[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 249.
- [16] WHITING C V, BLAND P W, TARLTON J F. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids reduce disease and colonic proinflammatory cytokines in a mouse model of colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11(4): 340-349.
- [17] JE I G, LEE D G, JEONG D G, et al. The probiotic, ID-JPL934, attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through inhibition of proinflammatory cytokines expression[J]. *J Med Food*, 2018, 21(9): 858-865.
- [18] YOUN U J, PARK E J, KONDRATYUK T P, et al. Anti-inflammatory and quinone reductase inducing compounds from fermented Noni (*Morinda citrifolia*) juice exudates[J]. *Journal of Natural Products*, 2016, 79(6): 1508-1513.
- [19] AMIRSHAHROKHI K. Febuxostat attenuates ulcerative colitis by the inhibition of NF-kappaB, proinflammatory cytokines, and oxidative stress in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105884.
- [20] WALDNER M J, NEURATH M F. Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(1): 75-79.
- [21] SILVESTRI C, PAGANO E, LACROIX S, et al. Fish oil, cannabidiol and the gut microbiota: An investigation in a murine model of colitis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 585096.
- [22] ZHANG X Y, CHEN J, YI K, et al. Phlorizin ameliorates obesity-associated endotoxemia and insulin resistance in high-fat diet-fed mice by targeting the gut microbiota and intestinal barrier integrity[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1-18.
- [23] FENG W W, AO H, PENG C, et al. Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 176-191.
- [24] PORTER R J, KALLA R, HO G T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis[J]. *F1000 Research*, 2020, 9: 294.

- [25] SARVESTANI S K, SIGNS S, HU B, et al. Induced organoids derived from patients with ulcerative colitis recapitulate colitic reactivity[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 262.
- [26] WANG W, CHEN L P, ZHOU R, et al. Increased proportions of *Bifidobacterium* and the *Lactobacillus* group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(2): 398–406.
- [27] DA S J K, BATISTA A G, CAZARIN C B B, et al. Aqueous extract of Brazilian berry (*Myrciaria jateobacca*) peel improves inflammatory parameters and modulates *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in rats with induced colitis[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2276.
- [28] LECCESE G, BIBI A, MAZZA S, et al. Probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains counteract adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) virulence and hamper IL-23/Th17 axis in ulcerative colitis, but not in Crohn's disease[J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1824.
- [29] MILETI E, MATTEOLI G, ILIEV I D, et al. Comparison of the immunomodulatory properties of three probiotic strains of *Lactobacilli* using complex culture systems: Prediction for *in vivo* efficacy[J]. *PLoS One*, 2009, 4(9): e7056.
- [30] TSILINGIRI K, BARBOSA T, PENNA G, et al. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: Comparison on a novel polarised *ex-vivo* organ culture model[J]. *Gut*, 2012, 61(7): 1007–1015.

Fermented Noni Juice Alleviates DSS Colitis in Mice by Mediating Intestinal Microbiota

Qu Taiqi¹, Zhang Jiachao¹, Wang Ruimin¹, Liu Sixin¹, Ren Fazheng², Li Congfa^{1*}

¹College of Food Science and Engineering, Hainan University, Haikou 570228

²Department of Nutrition and Health, China Agricultural University, Beijing 100193

Abstract Ulcerative colitis (UC) incidence is rising globally, and has become a serious health problem in Asia. Noni (*Morinda citrifolia* L.), a kind of medicinal and edible plant, is rich in active substances. Studies have shown that noni fruit has a variety of beneficial health functions such as anti-inflammatory, antibacterial and lowering blood lipids. In this study, mice were divided into three groups: control group (C), model group (M), and naturally fermented noni juice (FNJ) treated group (N). Groups M and N were gavaged with dextran sulfate sodium (DSS) to induce colitis. One week later, mice in group N were gavaged with FNJ. After two weeks, they were killed and related indicators were measured. The results showed that the disease activity index of mice in group N was significantly reduced, and the histopathological changes of colon were alleviated. Meanwhile, serum pro-inflammatory cytokines in FNJ-treated mice were also modulated to normal levels. Compared with the M group, FNJ can also regulate the composition of the intestinal microbiota of mice with colitis, with the relative abundance of *Firmicutes* reducing and that of *Bacteroides* increasing. This research provides a scientific basis for developing the nutritional function and medicinal value of FNJ, and supplies new ideas for the intestinal homeostasis and treatment of colitis.

Keywords fermented noni juice; intestinal microbiota; colitis; high-throughput sequencing