

## 谷物及其成分影响炎症性肠病的研究进展

陈博睿, 付永霞, 王 晗, 陈昶宇, 沈 群\*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院 植物蛋白与谷物加工北京市重点实验室  
国家果蔬加工工程技术研究中心 北京 100083)

**摘要** 目前研究表明饮食会对炎症性肠病(IBD)产生影响。谷物是人们日常饮食不可或缺的部分,摄入谷物能够降低炎症性肠病、结直肠癌的风险,这是因为其中的膳食纤维、植物化学物质、氨基酸具有修复黏膜屏障,清除自由基,减少炎症反应,抗肿瘤以及调节肠道菌群等作用。然而,麦类谷物中含有的麦胶蛋白和淀粉酶-胰蛋白酶抑制剂存在加重 IBD 的风险,说明谷物对于炎症性肠病来说可能是一把“双刃剑”。以谷物为对象,综述谷物及其成分对炎症性肠病的影响。

**关键词** 谷物; 炎症性肠病; 肠道微生物; 炎症因子

**文章编号** 1009-7848(2022)12-0389-10 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.12.037

炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD)在 150 年前开始流行,其发病率自 1990 年以来在全世界范围内呈显著上升趋势,尤其是在亚洲、非洲、南美和中东等新兴工业化地区的增长速度较快<sup>[1]</sup>。IBD 是一种病因不明,免疫异常介导的慢性肠道炎症,有终生复发倾向,最常见的有克罗恩病和溃疡性结肠炎两种形式,主要表现为严重的腹泻、腹痛、肠道炎症、溃疡、糜烂、血便等一系列症状。溃疡性结肠炎病变位置始于直肠并延伸到结肠近端段<sup>[2]</sup>,克罗恩病集中于肠黏膜和黏膜下层。

IBD 的发病机制是多因素的,包括遗传易感性、上皮屏障缺陷、免疫反应失调和环境因素等<sup>[2]</sup>。目前 IBD 的常规治疗药物有 5-氨基水杨酸、美沙拉嗪、硫唑嘌呤和甲氨蝶呤等。5-氨基水杨酸是大多数患者的首选,主要通过激活肠道上皮的过氧化物酶体增殖剂激活受体- $\gamma$ (Peroxisome proliferators-activated receptors- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )信号,重塑肠道上皮的低氧环境,进而缓解结肠炎<sup>[3]</sup>。虽然这些药物有一定的疗效,但是费用昂贵以及易在人体内引起耐药性、药物依赖性和严重的副作用等问题不容忽视。

饮食是影响 IBD 的重要因素。典型的西方饮

食、加工精制糖、肉制品会显著增加 IBD 发病率,而食用全谷物与 IBD 的发病率呈显著负相关<sup>[4]</sup>。通过营养干预是缓解 IBD 的一种高效且成本低的治疗手段。谷物是人类能量、淀粉、蛋白质和 B 族维生素的重要来源。本文综述谷物中有益成分——膳食纤维、植物化学物质、氨基酸缓解 IBD 的潜在机制,并分析麦类谷物加重 IBD 的原因,以期对摄入谷物与 IBD 之间的关系有更全面的认识。

### 1 对 IBD 有缓解作用的谷物及其成分

由表 1 可知,糙米、燕麦、高粱、谷子、藜麦等谷物粉对肠炎症状有显著的改善作用。目前有关谷物干预 IBD 的研究主要集中在麸皮部分,这可能是由于谷物活性成分如膳食纤维、植物化学物质等主要集中在麸皮。在动物模型中,各类谷物的加工方式包括热处理、微生物发酵、发芽皆有一定的效果,表现为恢复体重,血便减少,溃疡区域减少,肠道通透性下降,异常隐窝减少,肿瘤数量下降,TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子水平降低,产生短链脂肪酸、色氨酸衍生物等代谢物以及乳杆菌、产丁酸菌等有益菌丰度上升。

#### 1.1 膳食纤维

《柳叶刀》的一项荟萃分析发现,高纤维相较于低纤维消费者罹患结直肠癌的风险更低,每日摄入 25~29 g 膳食纤维,患疾病风险降低幅度最大<sup>[6]</sup>。谷物中的膳食纤维主要有 $\beta$ -葡聚糖、阿拉伯木聚糖、抗性淀粉和抗性糊精,还含有少量的纤维素和甘露聚糖。膳食纤维具有强吸水性,能够湿润

收稿日期: 2021-12-10

基金项目: “十三五”国家重点研发计划项目  
(2016YFD0401103)

第一作者: 陈博睿,男,硕士生

通信作者: 沈群 E-mail: shenqun@cau.edu.cn

表1 各类谷物对肠炎症的缓解作用

Table 1 The alleviating effect of various kinds of cereals on IBD

谷物种类	处理方式	对象	剂量	效果	肠道菌群	来源
水稻	稻壳	DSS 鸡	650 g/kg	MUC2 ↑ 杯状细胞 ↑ 肠道通透性 ↓	-	[5]
糙米	熟粉	DSS C57BL/6 小鼠	530 g/kg	结肠长度 ↑ Treg ↑ iNOS ↓ COX-2 ↓ MPO ↓ IL-6 ↓ IFN-γ ↓	普雷沃氏菌属( <i>Prevotella</i> ) ↑ 瘤胃球菌属( <i>Ruminococcus</i> ) ↑ 多尔氏菌属( <i>Dorea</i> ) 粪球菌属( <i>Coprococcus</i> ) ↑ 拟杆菌属( <i>Bacteroides</i> ) ↓ 肠球菌属( <i>Enterococcus</i> ) ↓	[6]
	麸皮 白曲霉发酵	DSS C57BL/6N 小鼠	100 g/kg	MPO ↓ TNF-α ↓ IL-1β ↓ IL-6 ↓ IL-17 ↓ MUC2 ↑ SCFA ↑ 色氨酸代谢物 ↑	-	[7]
	米曲霉发酵	DSS Wistar 大鼠	100 g/kg	溃疡长度 ↓ MPO ↓	乳酸杆菌属( <i>Lactobacillus</i> ) ↑ 肠杆菌属( <i>Enterobacteriaceae</i> ) ↓	[8]
小米	小米粉	AOM/DSS BALB/c 小鼠	397 g/kg	IL-6 ↓ MCP-1 ↓ IL-17 ↓ MPO ↓ iNOS ↓ TNF-α ↓ COX-2 ↓ PGE2 ↓ SCFA ↓ 色氨酸代谢物 ↑	双歧杆菌( <i>Bifidobacterium</i> ) ↑ 拟杆菌科( <i>Bacteroidales_S24-7</i> ) ↑	[9]
燕麦	发芽粉	AOM/DSS CD-1 小鼠	30 mg/kg	直肠出血 ↓ β-GA ↓ 肿瘤数量 ↓ GSH ↑	-	[10]
	麸皮粉	猪	-	IL-8 ↓ NF-κB ↓ TNF-α ↓	普雷沃氏菌属 ↑ 丁酸菌属( <i>Butyricoccus</i> ) ↑ 链型杆菌( <i>Catenibacterium</i> ) ↑ 粪球菌属( <i>Coprococcus</i> ) ↓ 脱硫弧菌属( <i>Desulfovibrio</i> ) ↓	[11]
	全燕麦粉	DMH/DSS ICR 小鼠 BALB/小鼠	250 g/kg	肿瘤数量 ↓ 异常隐窝 ↓	-	[12]
高粱	麸皮粉	AOM/DSS SD 大鼠	450 g/kg	粪便含水量 ↑ SCFA ↑	-	[13]
藜麦	藜麦粉	DSS C57BL/6	907 g/kg	体重 ↑ 组织损伤 ↓	变形菌门( <i>Proteobacteria</i> ) ↓ 埃希氏菌属( <i>Escherichia</i> ) ↓ 嗜酸乳杆菌属( <i>Peptoclostridium</i> ) ↓	[14]
大麦	发芽粉	41 名中度结肠炎患者	30 g/d	TNF-α ↓ IL-6 ↓ IL-8 ↓	-	[15]

注: DSS: 葡聚糖硫酸钠; AOM: 氧化偶氮甲烷; DMH: 1,2-二甲基肼; TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; MUC2: 黏蛋白; Treg: 调节性 T 细胞; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; COX-2: 环氧合酶 2; MPO: 髓过氧化物酶; IL-6: 白介素-6; IFN-γ: 干扰素-γ; TNF-α: 肿瘤坏死因子; -IL-1β: 白介素-1β; IL-17: 白介素-17; IL-8: 白介素-8; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; SCFA: 短链脂肪酸; PGE2: 前列腺素 2; β-GA: β-葡萄糖醛酸酶活 GSH; 还原型谷胱甘肽; NADPH: 醌氧化还原酶 1; NF-κB: 核因子 κB。

粪便,增加肠道的蠕动性,减缓肠炎病人的便秘。

膳食纤维的营养价值取决于其发酵性、溶解性、黏度、分子量及分子结构<sup>[17]</sup>。 $\beta$ -葡聚糖对结肠炎的治疗效果与分子量有关,低分子量的 $\beta$ -葡聚糖主要在分子水平调节免疫细胞的功能,抑制炎症因子的分泌,而高分子量的 $\beta$ -葡聚糖可以在肠壁上形成保护层,抑制黏膜和黏膜下层淋巴细胞的浸润<sup>[18]</sup>。低分子量的效力更高,这可能是因为分子量低的多糖抗氧化能力更高<sup>[19]</sup>。刘晶等<sup>[20]</sup>发现米糠多糖通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,降低了 DSS 诱导的结肠炎小鼠 IL-1 $\beta$  和 iNOS 的表达。阿拉伯木聚糖水解物能够减少 Caco-2 和 HT-29 结肠癌细胞对促炎症因子 IL-8 的分泌<sup>[21]</sup>。

### 1.2 植物化学物质

植物化学物质是指谷物、水果、蔬菜和其它植物食品中提取的具有生物活性、非营养的植物化合物,包括萜类、多酚类、有机硫化合物、植物甾醇类和生物碱类<sup>[22]</sup>。谷物的植物化学物质主要包括多酚类、生物碱(燕麦酰胺)和甾醇类( $\beta$ -谷甾醇)。有研究表明多酚在临床相关疾病模型中对结肠炎和结肠癌具有保护作用<sup>[23]</sup>。谷物中的多酚类化合物种类较为丰富,分为酚酸和黄酮两大类,酚酸类主要有儿茶酸、阿魏酸、对香豆酸、咖啡酸、芥子酸等;黄酮类主要有牡荆素、槲皮素、花青素、香兰素、柚皮素、芹菜素等<sup>[24]</sup>。燕麦酰胺能够减缓结肠炎小鼠直肠出血、血便和腹泻等症状,显著降低炎症水平,抑制 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶活性,提高了血清谷胱甘肽水平<sup>[25]</sup>。

### 1.3 氨基酸和蛋白质

蛋白质和氨基酸的质量和数量影响肠炎症的缓解和发作。谷物蛋白的补充会增加血清氨基酸的含量,后者可作为能量底物以及活性物质的代谢前体加速肠道上皮组织的修复<sup>[26]</sup>。谷氨酰胺能够减少 DSS 诱导的结肠炎小鼠氧化应激带来的损伤<sup>[27]</sup>,精氨酸可以刺激胶原蛋白的合成而减少 iNOS 表达,降低促炎症因子 IL-17 水平<sup>[28]</sup>。此外,有学者认为动物蛋白会加重结肠炎小鼠症状,这可能是因动物蛋白增加了肠道中硫酸盐还原细菌而改变了肠道菌群结构<sup>[29]</sup>,而谷物蛋白含硫氨基酸含量较低,是 IBD 患者蛋白的优质来源。

然而,蛋白质对 IBD 的影响尚存在争议。麦类谷物中含有麸质和淀粉酶-胰蛋白酶抑制剂(Amylase-trypsin inhibitor, AIT),能够恶化 IBD 病人症状。麸质包括麦胶蛋白和麦谷蛋白,富含脯氨酸和谷氨酰胺,是一种蛋白复合物,小麦中含量较高(80%~85%),其它麦类谷物如燕麦(10%~15%)、大麦、黑麦、荞麦、青稞中也少量存在<sup>[31]</sup>。麸质加重 IBD 可能是产生麦胶蛋白和组织转谷氨酰胺酶抗体,导致肠道屏障功能的降低和免疫功能的破坏<sup>[30]</sup>。此外,麸质过敏会引起乳糜泻和非乳糜泻麸质敏感,这些疾病皆与 IBD 有直接和间接的联系。

淀粉酶-胰蛋白酶抑制剂(Amylase-trypsin inhibitor, ATI)是麦类谷物中一种非麸质蛋白,分子量约为 12~16 ku,有 10 个保守半胱氨酸残基,可抵抗胃肠道蛋白酶的降解<sup>[32]</sup>。研究发现,ATI 造成小鼠肠屏障功能损伤,肠道菌群多样性降低,恶化小鼠结肠炎症状<sup>[33]</sup>,这可能是由于 ATI 激活了 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4, TLR4),促炎症细胞因子上调,从而增加了肠道炎症<sup>[34]</sup>。

## 2 谷物及其成分影响 IBD 的机制

肠黏膜屏障受损、肠道炎症反应、氧化应激和肠道菌群紊乱是 IBD 的主要原因<sup>[42]</sup>。谷物及其活性成分通过修复肠道黏膜屏障,抑制炎症因子的表达以及抑制结肠癌细胞的增殖而缓解 IBD,具体的机制如图 1 所示。

### 2.1 修复肠黏膜屏障

肠黏膜屏障包括化学屏障、机械屏障、免疫屏障和生物屏障<sup>[43]</sup>。肠黏膜屏障受损会导致肠道通透性增加,上皮细胞修复能力减弱,紧密连接蛋白受损,肠上皮杯状细胞和潘氏细胞功能紊乱等。紧密连接蛋白包括 occludin, claudins 和 occludens,是维持上皮屏障完整性的关键<sup>[44]</sup>。谷物麸皮中的维生素 E 能够提高结肠组织中 occludin 的表达<sup>[39]</sup>。Muc2 是杯状细胞分泌产生的黏蛋白,其基因缺失导致小鼠模型的自发性结肠炎<sup>[42]</sup>。研究发现,IBD 患者杯状细胞较少,Muc2 合成和分泌减少<sup>[45]</sup>。水稻稻壳增加了杯状细胞的活性,提高了黏蛋白 MUC2 分泌<sup>[46]</sup>。Jeff 等<sup>[47]</sup>对 110 名受试者进行前瞻性研究,发现肠道通透性与 IBD 症状有显著

表2 谷物活性成分对肠炎症的缓解作用  
Table 2 The alleviating effect of cereal ingredients on IBD

谷物	成分	造模方法	剂量	效果	肠道菌群	来源
谷子	多酚	BALB/c 小鼠	1.0 mg/g	NF- $\kappa$ B-p65 $\downarrow$ miR-149 $\uparrow$	-	[35]
玉米	麦芽	IL-10-/-小鼠	4%	IL-1 $\beta$ $\downarrow$ TNF- $\alpha$ $\downarrow$ IL-23 $\downarrow$	毛螺菌科(Lachnospiraceae) $\uparrow$	[36]
木薯	糊精			IL-6 $\downarrow$ CXCL1 $\downarrow$	瘤胃球菌( <i>Ruminococcaceae</i> ) $\uparrow$ 梭状芽胞杆菌 XIV ( <i>Incertae sedis</i> XIV) $\uparrow$	
玉米	抗性淀粉	C57BL/6J 小鼠/鼠柠檬酸杆菌	125 g/kg			[37]
燕麦	$\beta$ -葡聚糖	SD 大鼠/TNBS	1%	CRP $\downarrow$ IL-6 $\downarrow$ IL-12 $\downarrow$ IL-10 $\downarrow$ COX $\downarrow$ PGE $\downarrow$ TAX2 $\downarrow$ MPO $\downarrow$	-	[18]
米糠	甘露糖阿拉伯糖	ICR 小鼠/DSS	500 mg/kg	TNF- $\alpha$ $\downarrow$ 、IL-1 $\beta$ $\downarrow$ 、COX-2 $\downarrow$ iNOS $\downarrow$	-	[20]
谷子	多酚	C57BL/6J 小鼠 AOM/DSS	75 mg/kg, 150 mg/kg	COX-2 $\downarrow$ EMR1 $\downarrow$ PCNA $\downarrow$ Cleaved Caspase 3 $\uparrow$		
小麦	阿拉伯木聚糖	Caco-2 胞/LPS	500 $\mu$ g/mL	IL-8 $\downarrow$ TNF- $\alpha$ $\downarrow$	-	[38]
-	维生素E	BALB/c 小鼠	0.05%	occludin $\uparrow$ LPS $\downarrow$ IL-6 $\downarrow$ TNF- $\alpha$ $\downarrow$	-	[39]
-	$\beta$ -谷甾醇	C57BL/6J 小鼠/DSS、高脂饲料	0.40%	粪便血红蛋白 $\downarrow$ NF- $\kappa$ B $\downarrow$ COX-2 $\downarrow$ CSF-1 $\downarrow$	-	[40]
-	精氨酸	C57BL/6 小鼠/鼠柠檬酸杆菌	24.6 g/kg	G-CSF $\downarrow$ IL1 $\beta$ $\downarrow$ TNF- $\alpha$ $\downarrow$ IL-6 $\downarrow$	拟杆菌属( <i>Bacteroidetes</i> ) $\uparrow$ 疣微菌门( <i>Verrucomicrobia</i> ) $\downarrow$	[41]

注:TNBS:2,4,6-三硝基苯磺酸;DSS:葡聚糖硫酸钠;AOM:氧化偶氮甲烷;LPS:脂多糖;IL-10:白介素-10;NF- $\kappa$ B:核因子- $\kappa$ B;IL-1 $\beta$ :白介素-1 $\beta$ ;TNF- $\alpha$ :肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;IL-23:白介素-23;IL-6:白介素-6;CRP:C反应蛋白;IL-12:白介素-12;IL-10:白介素-10;COX:环氧合酶;PGE:前列腺素;TAX2:血栓素 A2;MPO:髓过氧化物酶;iNOS:诱导型一氧化氮合酶;occluding:紧密连接蛋白;EMR1:EGF 模块黏蛋白样受体 1;PCNA:增殖细胞核抗原;caspase-3:半胱氨酸蛋白酶-3;CSF-1:集落刺激因子-1;TGF- $\beta$ :转化生长因子- $\beta$ ;CXCL-1:趋化因子配体-1。

相关性。麦芽糊精通过调节血清二胺氧化酶和 D-乳酸的水平,改善上皮结肠组织损伤,降低肠道通透性<sup>[37]</sup>。

## 2.2 抑制炎症因子表达

### 2.2.1 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 是炎症反应的核心调控因子,参与包括 IBD 在内的多种炎症疾病的发病机制,该通路会诱导促炎症细胞因子的

表达,并造成炎症相关组织损伤<sup>[48]</sup>。肠上皮细胞 NF- $\kappa$ B 通路的激活会导致巨噬细胞和树突细胞等炎症细胞浸润,释放 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等促炎症细胞因子,促使肠道炎症的发展、增生甚至癌变。

谷子多酚通过阻断 NF- $\kappa$ B 的核易位,降低促炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 的水平,提高抑炎因子

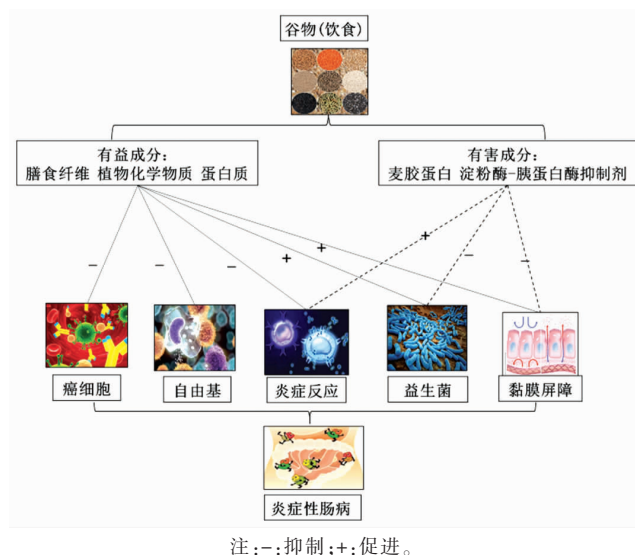


图 1 谷物成分影响炎症性肠病的机制

Fig.1 The mechanism of cereal ingredient to alleviate and aggravate IBD

IL-10 的水平<sup>[49]</sup>。0.4% $\beta$ -谷甾醇能够缓解结肠炎小鼠结肠变短,降低粪便血红蛋白含量,减轻黏膜和黏膜下层的炎症,降低结肠中段和远端的隐窝损伤,抑制 CSF-1、TNF- $\alpha$  的表达<sup>[40]</sup>。大米醇溶蛋白通过抑制 NF- $\kappa$ B 活化,降低了脂多糖诱导的肠上皮细胞和巨噬细胞单核细胞趋化蛋白 MCP-1、IL-6、TNF- $\alpha$  的表达<sup>[50]</sup>。

**2.2.2 清除自由基** 肠道中活性自由基的过量累积会导致氧化与抗氧化的不平衡,引起氧化应激,影响肠道细胞的功能,降低免疫系统、细胞增殖与血管再生的能力。谷物膳食纤维通过激活内源性抗氧化途径增加抗氧化酶的表达,阻断 DPPH 自由基、超氧阴离子自由基和羟基自由基的级联反应;膳食纤维还能降低 iNOS 的水平,从而抑制一氧化氮的产生,减少氧化应激损伤<sup>[19]</sup>。谷物中的生育酚具有抗氧化特性,可以减少炎症细胞浸润和促炎细胞因子的分泌,如  $\alpha$ -生育酚和  $\gamma$ -生育酚能够减弱 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  对 Caco-2 细胞的损伤,改善了结肠炎小鼠腹泻、血便、结肠变短,降低 IL-6 和脂多糖结合蛋白水平<sup>[39]</sup>。

### 2.3 抑制癌细胞的增殖

IBD 病人罹患结肠癌的风险更高,这可能是由于炎症细胞因子和活性氧增加了肠炎患者肠道上皮细胞与肿瘤相关基因的突变所致<sup>[48]</sup>。炎症反

应参与肿瘤细胞转化、存活、增殖、侵袭、血管生成和转移等各个步骤,因此阐明 IBD 演变为结肠癌的机理十分重要。

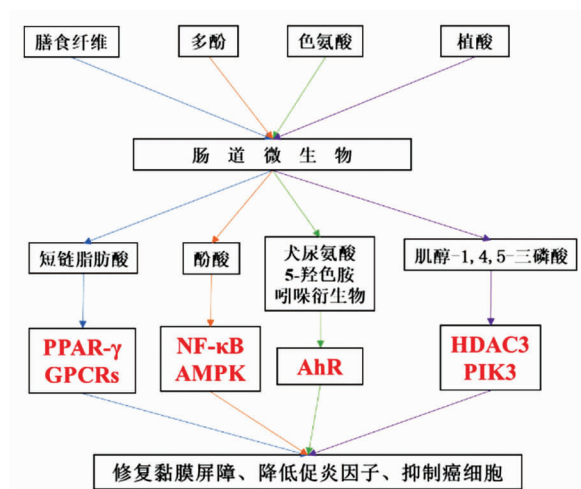
高粱中的 3-脱氧花青素能够抑制结肠癌细胞增殖<sup>[51]</sup>,显著降低结肠癌的发病率。燕麦酰胺通过提高 miR-129-3p 表达,增加抑癌基因 p53 蛋白水平,加速结肠癌细胞衰老<sup>[25]</sup>。环氧酶信号通路与肿瘤发生相关,参与血管舒张,诱导 COX2 表达<sup>[49]</sup>。谷子中的阿魏酸和对香豆酸可减少结肠癌小鼠肿瘤的体积和数量,保护上皮组织免受损害;提高 miR-149 的表达,降低 COX-2、EMR1、PCNA 和 caspase-3 水平<sup>[52]</sup>。

谷物蛋白被证明能够发挥抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡等抑癌基因的功能。有研究从谷子麸皮中提取出 35ku 蛋白,与过氧化物酶高度同源,能够阻断结肠癌细胞 STAT3 信号通路而诱导 G1 期阻滞和 caspase 酶依赖性凋亡<sup>[53]</sup>;降低了磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺关键代谢酶的表达水平,导致甘油磷脂代谢受阻,使 ATP 不足以维持结肠癌细胞的生长;该蛋白还能提高对 5-氟尿嘧啶的耐药性。利用阳离子交换色谱从糜子中提取的蛋白也具有过氧化物酶活性,能够通过调节 TNF- $\alpha$  分泌和 RIPK3 基因去甲基化,诱导 HCT116 和 HT29 细胞凋亡<sup>[54]</sup>。

### 2.4 调节肠道菌群

肠道菌群参与机体自由基清除、炎症反应、黏膜屏障的修复,与营养物质吸收、代谢疾病密切相关。近年来,基因组学和代谢组学的进步帮助人们更清楚地了解肠道菌群和 IBD 之间的联系。临床研究发现,IBD 和结肠癌病人肠道菌群发生紊乱有关,具体表现在多样性降低,双歧杆菌属、粪杆菌属 (*Faecalibacterium*)、梭菌属 (*Clostridium*) 等有益菌减少,有害菌如肠杆菌科丰度增加<sup>[55]</sup>。越来越多研究表明,促进肠道有益菌的定植是缓解 IBD 的有效策略之一。谷物中成分调节肠道菌群,进而缓解 IBD 的具体机制如图 2 所示。

**2.4.1 膳食纤维** 谷物中的膳食纤维难以被胃、小肠中的消化酶分解,进入大肠被肠道微生物发酵,产生短链脂肪酸,后者能够被结肠上皮细胞吸收,从而调节细胞因子和趋化因子的表达<sup>[56]</sup>。临床试验表明,IBD 患者产丁酸菌如粪杆菌 (*Faecal-*



注: PPAR- $\gamma$ : 过氧化物酶体增殖剂激活受体- $\gamma$ ; GPCRs: G 蛋白偶联受体; NF- $\kappa$ B: 核因子- $\kappa$ B; AMPK: 腺苷酸激活蛋白激酶; AhR: 芳香烃受体; HDAC3: 组氨酸脱乙酰蛋白酶; PIK3: 磷脂酰肌醇-3-激酶。

图2 肠道微生物通过代谢谷物成分激活通路而改善炎症性肠病

Fig.2 Gut microbiota improves IBD by activating pathways through metabolizing grain components

*ibacterium prausnitzii*) 下降, 粪便中的短链脂肪酸显著降低<sup>[57]</sup>。丁酸通过激活肠道上皮细胞的 PPAR- $\gamma$  途径, 增加线粒体的  $\beta$ -氧化产生能量, 从而促进 T 细胞的成熟和分化, 加速肠上皮细胞的修复; 丁酸还可以通过突触调节肌动蛋白, 选择性地促进上皮细胞的伤口愈合反应, 降低肠道通透性<sup>[57]</sup>。

阿拉伯木聚糖能够增加双歧杆菌属、拟杆菌属、乳酸杆菌属等产丁酸盐菌, 以及黏蛋白降解菌 (*Akkermansia muciniphila*) 的丰度<sup>[21]</sup>。16SrRNA 测序结果显示, 抗性淀粉能够增加双歧杆菌的丰度, 激活 GPR43 (G Protein-Coupled Receptors, G 蛋白偶联受体 43) 表达。玉米和木薯可溶性糊精增加了产丁酸菌毛螺菌科、瘤胃球菌科的丰度<sup>[36]</sup>。抗性淀粉通过产生短链脂肪酸减少炎症因子 COX-2、NF- $\kappa$ B 和 IL-1 $\beta$ <sup>[58]</sup>, 增加抵抗素样分子  $\beta$  (Resistin-like molecule  $\beta$ , Relm $\beta$ )、胰岛再生蛋白 I-II $\gamma$  (Regenerating islet-derived protein III $\gamma$ , RegIII)、TLR4 的表达; 抗性麦芽糊精通过增加结

肠丁酸含量, 抑制促炎因子 IFN- $\gamma$  表达<sup>[37]</sup>。

2.4.2 多酚 膳食多酚在小肠的吸收率仅为 10% 左右, 摄入的大部分多酚被运送到大肠, 被肠道微生物分解为酚酸。近年来, 多酚类化合物与肠道细菌的之间的联系受到越来越多的关注<sup>[59]</sup>。多酚能够提高肠道中丁酸产生菌、双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度, 并减少致病菌, 减少菌群产生的次级胆汁酸及毒素, 抑制菌群对上皮的侵袭, 保护肠道屏障功能<sup>[60]</sup>。

谷子多酚提高了肠道微生物  $\alpha$ -多样性、瘤胃球菌属、副杆菌属 (*Corprobacillus*) 和狄氏拟杆菌 (*Parabacteroides*) 的丰度, 降低了脱硫弧菌属和普雷沃氏菌属丰度<sup>[61]</sup>。高粱中的 3-脱氧花青素和缩合单宁缓解了厚壁菌门/拟杆菌门比例的失衡, 显著提高结肠炎大鼠肠道菌群多样性以及拟杆菌属、乳酸杆菌属的丰度<sup>[62]</sup>。精氨酸恢复了结肠炎小鼠菌群多样性和拟杆菌属丰度<sup>[41]</sup>, 维生素 E 增加了罗氏菌属 (*Roseburia*) 和毛螺菌 (*Lachnospiraceae* A2) 的丰度<sup>[39]</sup>。

2.4.3 色氨酸 色氨酸是一种必需的芳香族氨基酸, 除了犬尿氨酸和血清素途径, 色氨酸的微生物代谢在体内也十分活跃, 产生吲哚衍生物、5-羟色胺、犬尿氨酸等代谢物, 参与一系列反应<sup>[57]</sup>。色氨酸代谢物是芳香配体的内源性受体, 能够降低炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和趋化因子 Ccl2、Cxc11 和 Cxc12 的表达, 维持肠道上皮组织稳态<sup>[63]</sup>。参与犬尿氨酸途径的游离色氨酸约占 95%, 该途径能够激活 AhR 信号, 促进肠道先天淋巴细胞的增殖。犬尿氨酸还可以促进肠道上皮细胞对抑炎症因子 IL-10 的表达, 加速上皮组织的修复, 维持肠道上皮组织的稳态<sup>[64]</sup>。

2.4.4 植酸 植酸广泛于所有谷物的麸皮中, 可阻断磷脂酰肌醇-3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 通路和  $\beta$ -连环蛋白的活化, 抑制肠道上皮细胞的异常增生。肠道上皮细胞的再生受到多个调节因子介导。肠道微生物介导的植酸代谢能够提高组蛋白脱乙酰酶水平, 令组蛋白去乙酰化, 与带负电荷 DNA 紧密结合, 染色质致密卷曲, 抑制转录, 加快肠道上皮组织修复, 提高结肠炎小鼠存活率<sup>[65]</sup>。

### 3 结论与展望

饮食对 IBD 有着十分重要的作用。目前精准营养逐渐被用于 IBD 患者的饮食干预中。谷物是人类膳食能量、碳水化合物、蛋白质的主要来源,阐明谷物在精准营养中的作用和地位十分重要。未来关于谷物应用于 IBD 的潜在研究方向如下:

1) 谷物缓解 IBD 的有益成分大多集中在麸皮部分,而麸皮常被作为副产物处理。全谷物的推广离不开谷物的精准加工,如何在加工中保留谷物中发挥缓解 IBD 功能的有效成分或从谷物麸皮中提取功能因子值得探索。

2) 谷物中的膳食纤维、多酚、色氨酸和植酸能够被肠道菌群代谢,产生短链脂肪酸、酚酸、色氨酸衍生物等有益代谢物,激活 PPAR- $\gamma$ 、GPCRs 等信号通路,发挥修复黏膜屏障的功能,从而抑制促炎症因子,起到缓解 IBD 的作用。下一步的研究不仅要验证与谷物相关的益生元、益生菌,还要挖掘其有益代谢产物和最终发挥作用的作用途径和信号通路。

3) 麦类谷物中的麸质虽存在加重 IBD 的风险,但其它种类谷物蛋白被水解和发酵后产生的多肽能够调节机体的免疫和代谢,阐明谷物蛋白及与 IBD 之间的结构-效应关系是亟待解决的问题。

### 参 考 文 献

- [1] FRIEDRICH M J. Inflammatory Bowel Disease Goes Global[J]. JAMA, 2018, 319(7): 648.
- [2] UNGARO R, MEHANDRU S, ALLEN P B, et al. Ulcerative colitis [J]. Lancet, 2017, 389 (10080): 1756-1770.
- [3] CEVALLOS S A, LEE J Y, VELAZQUEZ E M, et al. 5-aminosalicylic acid ameliorates colitis and checks dysbiotic *Escherichia coli* expansion by activating PPAR- $\gamma$  signaling in the intestinal epithelium[J]. mBio, 2021, 12(1): e03227-20
- [4] 杨小冰, 金明玉, 吴小禾, 等. 膳食营养素与炎症性肠病关系研究进展[J]. 食品科学, 2019, 40(9): 309-315.  
YANG XB, JIN M Y, WU X H, et al. Progress in understanding the relationship between dietary nutrients and inflammatory bowel disease [J]. Food Science, 2019, 40(9): 309-315.
- [5] MURAI A, KITAHARA K, TERADA H, et al. Ingestion of paddy rice increases intestinal mucin secretion and goblet cell number and prevents dextran sodium sulfate-induced intestinal barrier defect in chickens[J]. Poultry Science, 2018, 97(10): 3577-3586.
- [6] PRAENGAM K, SAHASAKUL Y, KUPRADINUN P, et al. Brown rice and retrograded brown rice alleviate inflammatory response in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis mice [J]. Food & Function, 2017, 8(12): 4630-4643.
- [7] ISLAM J, KOSEKI T, WATANABE K, et al. Dietary supplementation of fermented rice bran effectively alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice[J]. Nutrients, 2017, 9(7): 747.
- [8] KATAOKA K, OGASA S, KUWAHARA T, et al. Inhibitory effects of fermented brown rice on induction of acute colitis by dextran sulfate sodium in rats[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2008, 53(6): 1601-1608.
- [9] ZHANG B, XU Y, LIU S, et al. Dietary supplementation of foxtail millet ameliorates colitis-associated colorectal cancer in mice via activation of gut receptors and suppression of the STAT3 pathway[J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2367.
- [10] DAMAZO-LIMA M, ROSAS-PÉREZ G, REYNOSO-CAMACHO R, et al. Chemopreventive effect of the germinated oat and its phenolic-AVA extract in azoxymethane/dextran sulfate sodium (AOM/DSS) model of colon carcinogenesis in mice [J]. Foods, 2020, 9(2): 169.
- [11] HE B, BAI Y, JIANG L, et al. Effects of oat bran on nutrient digestibility, intestinal microbiota, and inflammatory responses in the hindgut of growing pigs[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(8): 2407.
- [12] WANG H, HUNG C, HSU J, et al. Inhibitory effect of whole oat on aberrant crypt foci formation and colon tumor growth in ICR and BALB/c mice[J]. Journal of Cereal Science, 2011, 53(1): 73-77.
- [13] RITCHIE L E, TADDEO S S, WEEKS B R, et al. Impact of novel sorghum bran diets on DSS-induced colitis[J]. Nutrients, 2017, 9(4): 330.
- [14] LIU W, ZHANG Y, QIU B, et al. Quinoa whole grain diet compromises the changes of gut microbiota and colonic colitis induced by dextran Sulfate

- sodium in C57BL/6 mice [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 14916.
- [15] FAGHFOORI Z, NAVAI L, SHAKERHOSSEINI R, et al. Effects of an oral supplementation of germinated barley foodstuff on serum tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and -8 in patients with ulcerative colitis[J]. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2011, 48(Pt 3): 233-237.
- [16] REYNOLDS A, MANN J, CUMMINGS J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses[J]. *The Lancet (British edition)*, 2019, 393(10170): 434-445.
- [17] KORCZAK R, SLAVIN J L. Definitions, regulations, and new frontiers for dietary fiber and whole grains [J]. *Nutrition Reviews*, 2020, 78 (Supplement\_1): 6-12.
- [18] ŻYŁA E, DZIENDZIKOWSKA K, GAJEWSKA M, et al. Beneficial effects of oat beta-glucan dietary supplementation in colitis depend on its molecular weight[J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2019, 24(19): 3591.
- [19] MU S, YANG W, HUANG G. Antioxidant activities and mechanisms of polysaccharides [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 97(3): 628-632.
- [20] 刘晶, 郭婷, 郭天一, 等. 米糠多糖通过 MAPK 通路抑制 DSS 诱导的小鼠结肠炎症[J]. *食品与机械*, 2019, 35(1): 32-40.
- LIU J, GUO T, GUO T I, et al. Rice bran polysaccharides prevent DSS-induced colitis through MAPK signaling pathway in mice [J]. *Food & Machinery*, 2019, 35(1): 32-40.
- [21] CHEN Z, LI S, FU Y, et al. Arabinoxylan structural characteristics, interaction with gut microbiota and potential health functions[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 54: 536-551.
- [22] SOMANI S J, MODI K P, MAJUMDAR A S, et al. Phytochemicals and their potential usefulness in inflammatory bowel disease [J]. *Phytotherapy Research*, 2015, 29(3): 339-350.
- [23] ZHAO Y, JIANG Q. Roles of the polyphenol-gut microbiota interaction in alleviating colitis and preventing colitis-associated colorectal cancer[J]. *Advances in Nutrition*, 2020, 12(2): 546-565.
- [24] CARCEA M, NARDUCCI V, TURFANI V, et al. Polyphenols in raw and cooked cereals/pseudocereals/legume pasta and couscous[J]. *Foods*, 2017, 6(809): 80.
- [25] FU R, YANG P, SAJID A, et al. Avenanthramide a induces cellular senescence via miR-129-3p/Pirh2/p53 signaling pathway to suppress colon cancer growth [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67 (17): 4808-4816.
- [26] VIDAL-LLETJOS S, BEAUMONT M, TOME D, et al. Dietary protein and amino acid supplementation in inflammatory bowel disease course: What Impact on the colonic mucosa?[J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 310.
- [27] YAN S, HUI Y, LI J, et al. Glutamine relieves oxidative stress through PI3K/Akt signaling pathway in DSS-induced ulcerative colitis mice[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(9): 1124-1129.
- [28] RABELO ANDRADE M E, VIEIRA DE BARROS P A, DOS REIS MENTA P L, et al. Arginine supplementation reduces colonic injury, inflammation and oxidative stress of DSS-induced colitis in mice [J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 52: 360-369.
- [29] KOSTOVCIKOVA K, COUFAL S, GALANOVA N, et al. Diet rich in animal protein promotes pro-inflammatory macrophage response and exacerbates colitis in mice [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 919.
- [30] HOFFMANOVÁ I, SÁNCHEZ D, SZCZEPANKOVÁ A, et al. The pros and cons of using oat in a gluten-free diet for celiac patients [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2345.
- [31] WEAVER K N, HERFARTH H. Gluten-free diet in IBD: Time for a recommendation?[J]. *Molecular nutrition & Food Research*, 2020, 65(5): e1901274.
- [32] SIELAFF M, CURELLA V, NEERUKONDA M, et al. Hybrid qconCAT-based targeted absolute and data-independent acquisition-based label-free quantification enables in-depth proteomic characterization of wheat amylase/trypsin inhibitor extracts[J]. *Journal of Proteome Research*, 2021, 20(3): 1544-1557.
- [33] PICKERT G, WIRTZ S, MATZNER J, et al. Wheat consumption aggravates colitis in mice via amylase trypsin inhibitor-mediated dysbiosis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 257-272.
- [34] ZEVALLOS V F, RAKER V, TENZER S, et al.



- Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 1100-1113.
- [35] SHI J, SHAN S, LI H, et al. Anti-inflammatory effects of millet bran derived-bound polyphenols in LPS-induced HT-29 cell via ROS/miR-149/Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74582-74594.
- [36] VALCHEVA R, HOTTE N, GILLEVET P, et al. Soluble dextrin fibers alter the intestinal microbiota and reduce proinflammatory cytokine secretion in male IL-10-deficient mice[J]. *Journal of Nutrition*, 2015, 145(9): 2060-2066.
- [37] WANG S, ZHANG S, HUANG S, et al. Resistant maltodextrin alleviates dextran sulfate sodium-induced intestinal inflammatory injury by increasing butyric acid to inhibit proinflammatory cytokine levels[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7694734.
- [38] MENDIS M, LECLERC E, SIMSEK S. Arabinoxylan hydrolyzates as immunomodulators in Caco-2 and HT-29 colon cancer cell lines[J]. *Food & Function*, 2017, 8(1): 22-231.
- [39] LIU K Y, NAKATSU C H, JONES-HALL Y, et al. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2021, 163: 180-189.
- [40] FENG S, DAI Z, LIU A, et al.  $\beta$ -Sitosterol and stigmasterol ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis in mice fed a high fat Western-style diet[J]. *Food & Function*, 2017, 8(11): 4179-4186.
- [41] SINGH K, GOBERT A P, COBURN L A, et al. Dietary arginine regulates severity of experimental colitis and affects the colonic microbiome[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, 9: 66.
- [42] RAMOS G P, PAPADAKIS K A. Mechanisms of disease: Inflammatory bowel diseases[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2019, 94(1): 155-165.
- [43] MEHANDRU S, COLOMBEL J F. The intestinal barrier, an arbitrator turned provocateur in IBD[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(2): 83-84.
- [44] CHELAKKOT C, GHIM J, RYU S H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(8): 1-9.
- [45] CAPALDO C T, POWELL D N, KALMAN D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(9): 927-934.
- [46] MURAI A, KITAHARA K, TERADA H, et al. Ingestion of paddy rice increases intestinal mucin secretion and goblet cell number and prevents dextran sodium sulfate-induced intestinal barrier defect in chickens[J]. *Poult Sci*, 2018, 97(10): 3577-3586.
- [47] CHANG J, LEONG R W, WASINGER V C, et al. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(3): 723-731.
- [48] HIRANO T, HIRAYAMA D, WAGATSUMA K, et al. Immunological mechanisms in inflammation-associated colon carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3062.
- [49] SHI J, SHAN S, LI H, et al. Anti-inflammatory effects of millet bran derived-bound polyphenols in LPS-induced HT-29 cell via ROS/miR-149/Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74582-74594.
- [50] CHUNG C Y, PARK Y L, KIM N, et al. Rice prolamin extract ameliorates acute murine colitis by inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B and modulating intestinal apoptosis and cell proliferation[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2014, 178(3): 537-547.
- [51] VANAMALA J, MASSEY A R, PINNAMANENI S R, et al. Grain and sweet sorghum (*Sorghum bicolor* L. Moench) serves as a novel source of bioactive compounds for human health[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(17): 2867-2881.
- [52] YANG R, SHAN S, ZHANG C, et al. Inhibitory effects of bound polyphenol from foxtail millet bran on colitis-associated carcinogenesis by the restoration of gut microbiota in a mice model[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(11): 3506-3517.
- [53] ZHANG X, SHAN S, LI H, et al. Cloning, expression of the truncation of recombinant peroxidase derived from millet bran and its reversal effects on 5-Fu resistance in colorectal cancer[J]. *Int J Biol*

- Macromol, 2019, 132: 871–879.
- [54] CUI X, WANG R, WANG Z. Cationic peroxidase from proso millet induces human colon cancer cell necroptosis by regulating autocrine TNF- $\alpha$  and RIPK3 demethylation[J]. Food Funct, 2018, 9(3): 1878–1888.
- [55] SONG M, CHAN A T, SUN J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 322–340.
- [56] 李瑶, 黄金莉, 黄娟, 等. 肠道菌群与肠道屏障互作在炎症性肠病中的作用研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(1): 10–15.
- LI Y, HUANG J L, HUANG G, et al. Advance in study on interaction between gut microbiota and intestinal barrier in inflammatory bowel disease [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2021, 30(1): 10–15.
- [57] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease[J]. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology, 2020, 17(4): 223–237.
- [58] HU Y, LE LEU R K, CHRISTOPHERSEN C T, et al. Manipulation of the gut microbiota using resistant starch is associated with protection against colitis-associated colorectal cancer in rats[J]. Carcinogenesis, 2016, 37(4): 366–375.
- [59] KAWABATA K, YOSHIOKA Y, TERAOKA J. Role of intestinal microbiota in the bioavailability and physiological functions of dietary polyphenols[J]. Molecules, 2019, 24(2): 370.
- [60] ZHAO Y, JIANG Q. Roles of the polyphenol-gut microbiota interaction in alleviating colitis and preventing colitis-associated colorectal cancer [J]. Adv Nutr, 2021, 12(2): 546–565.
- [61] SHAN S, LU Y, ZHANG X, et al. Inhibitory effect of bound polyphenol from foxtail millet bran on miR-149 methylation increases the chemosensitivity of human colorectal cancer HCT-8/Fu cells[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(2): 513–523.
- [62] RITCHIE L E, STURINO J M, CARROLL R J, et al. Polyphenol-rich sorghum brans alter colon microbiota and impact species diversity and species richness after multiple bouts of dextran sodium sulfate-induced colitis[J]. FEMS Microbiol Ecol, 2015, 91(3).
- [63] ISLAM J, SATO S, WATANABE K, et al. Dietary tryptophan alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis through aryl hydrocarbon receptor in mice[J]. J Nutr Biochem, 2017, 42: 43–50.
- [64] LANIS J M, ALEXEEV E E, CURTIS V F, et al. Tryptophan metabolite activation of the aryl hydrocarbon receptor regulates IL-10 receptor expression on intestinal epithelia[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(5): 1133–1144.
- [65] LI X, LAU H, YU J. Microbiota-mediated phytate metabolism activates HDAC3 to contribute intestinal homeostasis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 211.

### Research Progress on the Effect of Cereals and Their Components on Inflammatory Bowel Disease

Chen Borui, Fu Yongxia, Wang Han, Chen Changyu, Shen Qun\*

(College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University,

Beijing Key Laboratory of Plant Protein and Cereals Processing, National Engineering Research Centre for Fruits and Vegetables Processing, Beijing 100083)

**Abstract** Recent studies have shown that diet could affect the inflammatory bowel disease (IBD) and cereals are an indispensable part of people's daily diet. Intake of grains can reduce the risk of IBD and colorectal cancer. This is because the dietary fiber, phytochemical and amino acids in grains can repair mucosal barriers, remove free radicals, reduce inflammation, fight cancer, and regulate gut microbiota composition. However, the gliadin and amylase-trypsin inhibitor contained in wheat grains the gliadin and amylase-trypsin inhibitors contained in wheat grains also have the risk of aggravating IBD, indicating that the intake of grains is a double-edged sword for IBD. This article focuses on grains and summarizes the effects of grains and their components on IBD.

**Keywords** cereals; inflammatory bowel disease; gut microbiota; inflammatory factors