

• 综述 •

白藜芦醇治疗溃疡性结肠炎的药理作用和临床研究进展

陈 诺^{1,2}, 易飞扬¹, 李振宇², 张 乐², 吴至久¹, 唐学贵^{3*}

1. 川北医学院附属医院, 四川 南充 637000

2. 四川大学华西医院金堂医院, 四川 成都 610400

3. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610040

摘 要: 溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性炎症性疾病, 药物治疗主要以达到临床缓解、改善患者生存质量为主, 但这类药物的长期使用可能会引起耐药性和不良反应的问题。白藜芦醇是一种多酚类化合物, 可以通过调节免疫细胞平衡、调节炎症信号通路、抑制肠道氧化应激、调节肠道微生物、保护肠黏膜屏障多种途径缓解溃疡性结肠炎的进展, 且临床试验表明补充白藜芦醇可以缓解溃疡性结肠炎患者的症状。总结了白藜芦醇抗溃疡性结肠炎的药理作用和临床研究的研究进展, 以期对白藜芦醇治疗溃疡性结肠炎提供理论依据。

关键词: 白藜芦醇; 溃疡性结肠炎; 免疫细胞; 信号通路; 氧化应激; 肠道微生物; 肠黏膜屏障; 临床研究

中图分类号: R965; R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)05-1303-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.034

Advances in pharmacological effects and clinical research of resveratrol in treatment of ulcerative colitis

CHEN Nuo^{1,2}, YI Feiyang¹, LI Zhenyu², ZHANG Le², WU Zhijiu¹, TANG Xuegui³

1. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

2. Jintang Hospital of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610400, China

3. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610040, China

Abstract: Ulcerative colitis is a chronic non-specific inflammatory disease, and drug treatment is mainly aimed at achieving clinical remission and improving patients' quality of life. However, long-term use of drugs may cause drug resistance and adverse reactions. Resveratrol is a polyphenolic compound that can alleviate the progression of ulcerative colitis by regulating immune cell balance, modulating inflammatory signaling pathways, inhibiting intestinal oxidative stress, regulating intestinal microbiota, and protecting the intestinal mucosal barrier. Clinical trials have shown that supplementing with resveratrol can alleviate symptoms in patients with ulcerative colitis. This article summarizes the pharmacological effects and clinical research progress of resveratrol in treatment of ulcerative colitis, in order to provide theoretical basis for the treatment of ulcerative colitis with resveratrol.

Key words: resveratrol; ulcerative colitis; immune cell; signaling pathway; oxidative stress; intestinal microbiota; intestinal mucosal barrier; clinical study

溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性炎症性疾病, 以直肠、结肠黏膜和黏膜下炎症病变为特征, 主要临床表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便^[1]。溃疡性结肠炎发病机制尚不明确, 但与环境因素、遗传

因素、免疫耐受、肠道微生物失调等密切相关^[2]。溃疡性结肠炎的药物治疗主要以达到临床缓解、改善患者生存质量为主。氨基水杨酸类药物是治疗溃疡性结肠炎的基础性药物, 其他还包括免疫抑制

收稿日期: 2025-02-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573990); 四川省中医药管理局项目 (2020LC0099); 四川省科技厅项目 (24RKX0181)

作者简介: 陈 诺 (1997—), 男, 硕士研究生, 从事肛肠疾病的中西医结合防治。E-mail: 13183900880@163.com

*通信作者: 唐学贵 (1966—), 男, 教授, 博士, 博士生导师, 从事肛肠疾病的中西医结合防治。E-mail: txg668nc@sohu.com

剂、类固醇类药物、生物制剂等,但这类药物的长期使用可能会引起耐药性和不良反应的问题^[3]。因此,亟需更安全有效的治疗方式。日常食物中存在着多种天然化合物,如 β -胡萝卜素、花青素等,过去的研究表明这些天然膳食化合物可以延缓溃疡性结肠炎的进展^[4-5],因此通过补充这些膳食化合物或可作为防治溃疡性结肠炎的一种行之有效的策略。白藜芦醇是一种多酚类化合物,广泛存在于葡萄、花生、山楂、桑葚、虎杖中。目前的临床前研究表明,膳食化合物白藜芦醇可以通过调节免疫细胞平衡、调节炎症信号通路、抑制肠道氧化应激、调节肠道微生物、保护肠黏膜屏障多种途径缓解溃疡性结肠炎的进展,且临床试验表明补充白藜芦醇可以缓解溃疡性结肠炎患者的症状。因此,本文总结了白藜芦醇抗溃疡性结肠炎的药理作用和临床研究的研究进展,以期白藜芦醇治疗溃疡性结肠炎提供理论依据。

1 药理作用

白藜芦醇作为一种多酚类膳食化合物,其抗炎、抗氧化等药理学活性已被证实^[6]。通过在葡聚糖硫酸钠(DSS)小鼠的饮食中添加白藜芦醇,可以降低炎症因子的表达,减轻小鼠的体质量减轻、腹泻、直肠出血等临床症状^[7],表明白藜芦醇可作为一种膳食化合物抑制溃疡性结肠炎的进展。

1.1 调节免疫细胞平衡

在溃疡性结肠炎的进展中,常常伴随着促炎性Th17和Th1细胞的过度积累和Treg细胞的不足,引起了肠道先天免疫细胞对外界刺激的持续超敏反应,导致肠道的过度持续免疫反应,因此通过调节肠道中的炎症细胞可以减轻肠道炎症反应,缓解溃疡性结肠炎的进展^[8-9]。Alrafas等^[10]发现白藜芦醇可以降低结肠炎小鼠模型和溃疡性结肠炎患者群体中的miR-31水平,通过抑制miR-31靶向叉头框蛋白P3(FOXP3)介导的T细胞分化,减少Th17和Th1细胞的诱导,同时增加CD4⁺FOXP3⁺调节性T细胞(Tregs)和产生IL-10的CD4⁺T细胞,减轻肠道炎症反应。Yao等^[11]使用50、100 mg/kg白藜芦醇处理DSS小鼠,结果白藜芦醇50 mg/kg可以降低Th17细胞数量,而100 mg/kg在降低Th17细胞数量的同时提高了Treg细胞的数量,从而调节Treg/Th17平衡,降低人转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、白细胞介素(IL)-6和IL-17水平,提高IL-10的水平,缓解肠道炎症;进一步研究发现,白藜

芦醇的调节Treg/Th17平衡通过抑制缺氧哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)-低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)-Th17、IL-6-信号转导和转录激活因子3(STAT3)-HIF-1 α -Th17途径实现。

1.2 调节炎症信号通路

核因子红细胞2相关因子2(Nrf2)是溃疡性结肠炎发展中重要的转录因子,通过调节肠道氧化应激、保护肠道黏膜、调节肠道免疫等方式限制溃疡性结肠炎的进展^[12]。Yu等^[13]通过网络药理学发现Nrf2是白藜芦醇缓解溃疡性结肠炎炎症反应和氧化损伤的关键靶点,白藜芦醇可以提高DSS小鼠体内的Nrf2和血红素加氧酶-1(HO-1)水平,激活Nrf2/HO-1信号通路,减轻DSS小鼠的肠道症状,降低炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6的表达,并通过提高紧密连接蛋白occludin、ZO-1的表达恢复肠黏膜的完整性。沉默信息调节因子1(Sirt1)作为一种去乙酰化酶,可以直接乙酰化Nrf2,从而调节细胞氧化应激反应^[14]。宁佳佳等^[15]发现白藜芦醇可靶向溃疡性结肠炎中的Sirt1/Nrf2信号通路,使用白藜芦醇干预HT-29细胞,并检测其氧化应激(MDA、GSH)、炎症因子(TNF- α 、IL-6)、铁死亡相关指标(细胞总铁离子、GPX4、ACSL4)和Sirt1、Nrf2表达,结果表明白藜芦醇可激活Sirt1/Nrf2信号通路,进而抑制HT-29细胞铁死亡和减轻炎症反应。此外,Sirt1还可以通过激活mTOR通路,调节细胞自噬,参与细胞增殖、衰老和凋亡等生物学过程^[16]。在何昭璇等^[17]研究中,白藜芦醇可以提高DSS小鼠中Sirt1蛋白的表达,激活Sirt1/mTOR信号通路,从而抑制小鼠结肠组织的自噬,减少炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的表达,减轻结肠黏膜损伤。类似的,在Zhang等^[18]也发现白藜芦醇(80 mg/kg)可降低结肠组织中Atg12、Beclin-1和LC3II的表达,并促进mTOR和Sirt1的磷酸化,通过减少自噬和促进Sirt1/mTOR信号传导降低DSS小鼠促炎细胞因子TNF- α 、IL-6表达,缓解其临床症状^[18]。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)作为一种脂质激酶,通过激活下游蛋白激酶B(Akt)参与溃疡性结肠炎的发病^[19]。Zhu等^[20]利用TCMSP数据库、STRING网站、Cytoscape软件分析发现白藜芦醇可能通过调节PI3K/Akt/VEGFA通路影响溃疡性结肠炎,在随后的DSS小鼠模型中,发现白藜芦醇可以抑制PI3K/Akt通路的激活,并降低了VEGFA基因的表

达,从而降低 IL-6、IL-8、IL-1 β 和 TNF- α ,提高 IL-10 等炎症因子的表达,并改善小鼠肠道菌群的结构,缓解其疾病活动度和肠道病理改变。

Wnt/ β -catenin 信号通路作为调控细胞生长发育、增殖和组织修复的关键通路,可通过调节肠上皮细胞增殖、维持肠道免疫干预溃疡性结肠炎的进展^[21]。刘鑫等^[22]发现白藜芦醇可显著降低 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白的表达,而在 HT-116 细胞中,白藜芦醇在抑制 β -catenin 和 Cyclin D1 表达的同时下调其下游信号 LRP-6、FZD3 和 c-Myc 的表达,通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来减轻炎症引起的肠道症状和结肠病理损伤。

Toll 样受体 (TLR) 家族是一类模式识别受体,通过激活下游包括 NF- κ B 在内的多种信号,调节炎症因子的基因转录^[23]。刘景鸿等^[24]发现白藜芦醇可降低 TNBS 小鼠 TLR4、NF- κ B 的表达,抑制 TLR4/NF- κ B 信号转导,降低促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达,缓解小鼠的肠道炎症表现。这与何昭璇等^[17]研究一致。

1.3 抑制肠道氧化应激

当肠道内活性氧 (ROS) 过度积累,会诱导脂质过氧化导致丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO) 等氧化物过表达,同时内源性抗氧化物如谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 等抗氧化物活性降低,由此引起肠道过度的氧化应激损伤和炎症反应^[25]。Yao 等^[26]发现白藜芦醇可以降低 DSS 小鼠中髓过氧化物酶 (MPO)、MDA 水平,增加抗氧化物 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的水平,减轻肠道氧化损伤。马升高等^[27]也发现 50~100 mg/kg 白藜芦醇可以剂量相关上调结肠黏膜 GSH、SOD 水平,下调 MDA、ROS 水平,从而降低黏膜氧化应激。结果表明白藜芦醇可抑制肠道氧化应激缓解溃疡性结肠炎的进展,但具体机制尚不清楚。

1.4 调节肠道微生物

人体含有成千上万的肠道微生物群,它们构成的肠黏膜生物屏障可以抵抗外来刺激的损害,对于肠道内稳态的维持具有重要意义^[28]。某些肠道有益微生物及其代谢产物可以通过调节肠道炎症限制溃疡性结肠炎的进展^[29],而一些肠道微生物如肠球菌在一定的条件下会导致疾病的进展^[30]。随着溃疡性结肠炎的发病,宿主肠道内环境的改变,肠道微生物组发生定性和定量的变化,有益菌减少,有害菌增多^[31]。因此,需要通过调节肠道微生物的平衡

来治疗溃疡性结肠炎。Yu 等^[32]使用白藜芦醇干预 DSS 小鼠,发现白藜芦醇组小鼠的 Shannon 和 Chao1 指数均高于对照组,肠道菌群稀释曲线更平坦,表明白藜芦醇可以增加小鼠肠道菌群的多样性、同质性和相对丰度,从而抑制小鼠肠道炎症。

1.5 保护肠黏膜屏障

溃疡性结肠炎进程中的一个关键病理事件是肠黏膜屏障的破坏,肠黏膜屏障由细胞和细胞外成分组成,其中由上皮细胞、上皮细胞间紧密连接蛋白构成的肠黏膜机械屏障可以抵御外界刺激,避免黏膜的过度免疫反应^[33],白藜芦醇可通过几种机制促进肠道紧密连接蛋白的表达,保护肠黏膜屏障。Pan 等^[34]进行了相关研究,发现白藜芦醇通过提高 LC3B 和 Beclin-1 水平以及自噬体数量增强肠上皮细胞的自噬,从而增加紧密连接蛋白 occludin 和 ZO-1 表达,降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达,缓解 DSS 小鼠的肠道黏膜损伤。Luo 等^[35]也进行了类似的研究,发现白藜芦醇可以增加脂多糖诱导的 HT-29 细胞中紧密连接蛋白 occludin、ZO-1 和 claudin-1 的表达,降低炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 的表达,这种作用通过减弱 Notch1 通路的信号转导而实现。此外,韦镔倩等^[36]使用白藜芦醇和 5-氨基水杨酸联合干预 HT-29 细胞,发现它们也通过抑制 Notch1 通路活性提高 HT-29 细胞内 occludin、ZO-1 和 claudin-1 的表达,恢复细胞间的紧密连接。

2 临床研究

多项临床试验表明,补充白藜芦醇可以缓解溃疡性结肠炎患者症状,改善患者的生活质量。Doğan 等^[37]进行了 1 项多中心随机对照试验,共纳入了 48 例患者,分为地中海饮食 (MD) 组、MD+姜黄素 (1 600 mg) 组、MD+白藜芦醇 (500 mg) 组,经过为期 8 周的干预,结果显示,3 组患者的腰围、臀围、肠道蠕动得到明显改善,血沉、C 反应蛋白、中性粒细胞等相关实验室指标明显下降,临床症状和生活质量得到改善。在 1 项随机双盲对照试验中,56 名活动性轻至中度溃疡性结肠炎患者随机接受了白藜芦醇 (500 mg/d) 和安慰剂,经过 6 周的干预,接受白藜芦醇处理患者的 SOD 和总抗氧化能力提升,血清 MDA 下降,而简单临床结肠炎活动指数问卷 (SCCAIQ)、炎症性肠病问卷-9 (IBDQ-9) 结果提示患者的疾病活动度和生活质量得到改善^[38]。同样,在另 1 项临床试验中,50 名溃疡性结肠炎患者接受了白藜芦醇 (500 mg/d) 和安慰剂处

理, 经过 6 周的干预, 接受白藜芦醇处理患者的血浆 TNF- α 和血清 C 反应蛋白水平明显下降, 外周血单个核细胞 (PBMC) 中的 NF- κ B p65 水平通过缓解肠道炎症改善溃疡性结肠炎患者的疾病活动度和生活质量^[39]。此外, 李明志等^[40]对 112 例接受单纯美沙拉嗪或白藜芦醇联合美沙拉嗪治疗的患者进行了回顾性分析, 发现白藜芦醇补充可以显著提高美沙拉嗪的总有效率, 降低改良 Mayo 评分、Baron 内镜评分和 DAI 评分, 改善患者的生活质量, 并降低患者血清 TNF- α 、IL-6、C 反应蛋白、红细胞沉降率。这些证据表明白藜芦醇对于溃疡性结肠炎患者具有确切的临床疗效。

3 结语和展望

膳食化合物白藜芦醇作为一种天然产物, 可以通过调节肠道 Treg/Th17 细胞平衡, 激活 Nrf2/HO-1、Sirt1/Nrf2、Sirt1/mTOR, 抑制 PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin、TLR4/NF- κ B 信号通路等方式减轻肠道炎症, 通过维持肠道氧化物和抗氧化物的平衡调节肠道氧化应激, 通过增加肠道菌群的多样性、同质性和相对丰度调节肠道微生物平衡, 并通过提高 occludin、ZO-1 和 claudin-1 等紧密连接蛋白的表达保护肠黏膜屏障, 从而缓解溃疡性结肠炎的进展。此外, 现有的临床研究表明, 补充白藜芦醇对溃疡性结肠炎患者具有明显的治疗效果。然而, 将白藜芦醇作为防治溃疡性结肠炎的潜在候选药物仍面临若干挑战。首先, 作为一种膳食化合物, 白藜芦醇在日常饮食中的含量相对较低, 尚不明确通过常规食物摄入的白藜芦醇是否能够达到治疗溃疡性结肠炎所需的有效剂量; 其次, 目前的相关临床研究样本量普遍较小, 缺乏大规模、系统性的证据, 且未能明确白藜芦醇治疗溃疡性结肠炎的有效剂量, 同时对其安全性也未进行充分评估。因此, 未来需要对白藜芦醇在溃疡性结肠炎患者体内的药动学、毒理学进行大样本、系统性的深入研究, 以确定其有效剂量, 从而推动将这一膳食化合物开发为治疗溃疡性结肠炎的潜在药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ungaro R, Mehandru S, Allen P B, *et al.* Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [2] Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(4): 643-654.

- [3] Burri E, Maillard M H, Schoepfer A M, *et al.* Treatment algorithm for mild and moderate-to-severe ulcerative colitis: An update [J]. *Digestion*, 2020, 101(Suppl 1): 2-15.
- [4] Zhu L, Song Y, Liu H, *et al.* Gut microbiota regulation and anti-inflammatory effect of β -carotene in dextran sulfate sodium-stimulated ulcerative colitis in rats [J]. *J Food Sci*, 2021, 86(5): 2118-2130.
- [5] Li S, Wu B, Fu W, *et al.* The anti-inflammatory effects of dietary anthocyanins against ulcerative colitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2588.
- [6] Zhang L X, Li C X, Kakar M U, *et al.* Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112164.
- [7] Sánchez-Fidalgo S, Cárdeno A, Villegas I, *et al.* Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 633(1-3): 78-84.
- [8] Saez A, Gomez-Bris R, Herrero-Fernandez B, *et al.* Innate lymphoid cells in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7618.
- [9] Gomez-Bris R, Saez A, Herrero-Fernandez B, *et al.* CD4 T-cell subsets and the pathophysiology of inflammatory bowel disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2696.
- [10] Alrafas H R, Busbee P B, Nagarkatti M, *et al.* Resveratrol downregulates miR-31 to promote T regulatory cells during prevention of TNBS-induced colitis [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(1): e1900633.
- [11] Yao J, Wei C, Wang J Y, *et al.* Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(21): 6572-6581.
- [12] 彭帅, 沈磊, 王文娟, 等. Nrf2 在溃疡性结肠炎中的研究进展 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2024, 33(7): 901-906.
- [13] Yu X, Li X, Xu Y, *et al.* Resveratrol ameliorates ulcerative colitis by upregulating Nrf2/HO-1 pathway activity: Integrating animal experiments and network pharmacology [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(5): 77.
- [14] 和斌, 胡嘉音, 诸充, 等. Sirtuin 家族与氧化应激损伤 [J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2023, 63(5): 75-80.
- [15] 宁佳佳, 赵培庄, 覃景茜, 等. 白藜芦醇通过活化 Sirt1/Nrf2 通路抑制 LPS 诱导的 HT-29 细胞铁死亡 [J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(4): 548-557.
- [16] Chen C, Zhou M, Ge Y, *et al.* SIRT1 and aging related signaling pathways [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 187: 111215.
- [17] 何昭璇, 熊静, 王福民, 等. 电针对慢传输型便秘大鼠结肠 Cajal 间质细胞自噬相关蛋白表达的影响研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2021, 23(8): 2928-2933.

- [18] Zhang L, Xue H, Zhao G, *et al.* Curcumin and resveratrol suppress dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 3053-3060.
- [19] 朱永丽, 仇正英, 何晓蓓, 等. 基于 PI3K/Akt 途径探讨溃疡性结肠炎发病机制及中药干预作用研究进展 [J]. *中医药学报*, 2024, 52(8): 102-109.
- [20] Zhu F, Zheng J, Xu F, *et al.* Resveratrol alleviates dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis in mice by mediating PI3K/Akt/VEGFA pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 693982.
- [21] 陈苗, 董雪, 张静, 等. Wnt/ β -连环蛋白信号通路炎症性肠病关系的研究进展 [J]. *山东医药*, 2022, 62(28): 101-104.
- [22] 刘鑫, 吴亚俐, 刘凯丽, 等. 白藜芦醇对小鼠溃疡性结肠炎的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35(5): 447-453.
- [23] Kawai T, Akira S. Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1143: 1-20.
- [24] 刘景鸿, 万云, 刘晓龙, 等. 白藜芦醇调控 TLR4/NF- κ B 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠炎症反应的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(24): 6078-6082.
- [25] 陈博, 孙夕童, 董新茜, 等. 氧化应激在溃疡性结肠炎中的作用及中医药防治研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(16): 264-273.
- [26] Yao J, Wang J Y, Liu L, *et al.* Anti-oxidant effects of resveratrol on mice with DSS-induced ulcerative colitis [J]. *Arch Med Res*, 2010, 41(4): 288-294.
- [27] 马升高, 孙倩, 郭保华. 白藜芦醇对溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜氧化应激水平及 SIRT3 表达的影响 [J]. *解剖学研究*, 2019, 41(1): 35-38.
- [28] Guo X Y, Liu X J, Hao J Y. Gut microbiota in ulcerative colitis: Insights on pathogenesis and treatment [J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(3): 147-159.
- [29] Wang Q, McLoughlin R M, Cobb B A, *et al.* A bacterial carbohydrate links innate and adaptive responses through Toll-like receptor 2 [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(13): 2853-2863.
- [30] Hornef M. Pathogens, Commensal symbionts, and pathobionts: Discovery and functional effects on the host [J]. *ILAR J*, 2015, 56(2): 159-162.
- [31] Shen Z H, Zhu C X, Quan Y S, *et al.* Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 5-14.
- [32] Yu B, Wang Y, Tan Z, *et al.* Resveratrol ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by acting on mouse gut microbiota [J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(3): 2023-2033.
- [33] Shen L, Su L, Turner J R. Mechanisms and functional implications of intestinal barrier defects [J]. *Dig Dis*, 2009, 27(4): 443-449.
- [34] Pan H H, Zhou X X, Ma Y Y, *et al.* Resveratrol alleviates intestinal mucosal barrier dysfunction in dextran sulfate sodium-induced colitis mice by enhancing autophagy [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(33): 4945-4959.
- [35] Luo Y, Yu X, Zhao P, *et al.* Effects of resveratrol on tight junction proteins and the Notch1 pathway in an HT-29 cell model of inflammation induced by lipopolysaccharide [J]. *Inflammation*, 2022, 45(6): 2449-2464.
- [36] 韦镇倩, 赵培庄, 王珍, 等. 白藜芦醇联合 5-氨基水杨酸对脂多糖诱导的 HT-29 细胞损伤模型紧密连接蛋白表达的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(3): 357-361.
- [37] Doğan Ö E, Çelik K E K, Baş M, *et al.* Effects of mediterranean diet, curcumin, and resveratrol on mild-to-moderate active ulcerative colitis: A multicenter randomized clinical trial [J]. *Nutrients*, 2024, 16(10): 1504.
- [38] Samsamikor M, Daryani N E, Asl P R, *et al.* Resveratrol supplementation and oxidative/anti-oxidative status in patients with ulcerative colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study [J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(4): 304-309.
- [39] Samsami-Kor M, Daryani N E, Asl P R, *et al.* Anti-inflammatory effects of resveratrol in patients with ulcerative colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study [J]. *Arch Med Res*, 2015, 46(4): 280-285.
- [40] 李明志, 刘铁梅. 白藜芦醇补充对溃疡性结肠炎疗效的临床观察 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2022, 9(5): 639-644.