

• 综述 •

鞣花酸治疗溃疡性结肠炎的药理作用研究进展

冯小丽¹, 王雨薇¹, 王爽¹, 唐宏尧¹, 仲丽丽^{2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150001

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 溃疡性结肠炎是一种复杂的免疫介导的慢性炎症性病变, 主要影响结肠部位。鞣花酸是一种天然多酚化合物, 可通过降低炎症损伤、抗氧化应激、修复肠道屏障功能、调节肠道菌群平衡、免疫调节发挥其治疗溃疡性结肠炎的作用。总结了鞣花酸治疗溃疡性结肠炎的药理作用研究进展, 为鞣花酸的临床应用提供支持。

关键词: 鞣花酸; 溃疡性结肠炎; 炎症损伤; 氧化应激; 肠道屏障功能; 肠道菌群平衡; 免疫调节

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)12-3200-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.038

Research progress on pharmacological effects of ellagic acid in treatment of ulcerative colitis

FENG Xiaoli¹, WANG Yuwei¹, WANG Shuang¹, TANG Hongyao¹, ZHONG Lili²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Abstract: Ulcerative colitis is a complex immune-mediated chronic inflammatory condition primarily affecting the colon. Ellagic acid is a natural polyphenolic compound that exerts its therapeutic effects on ulcerative colitis by reducing inflammatory damage, anti-oxidative stress, repairing intestinal barrier function, modulating gut microbiota balance, and regulating immunity. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of ellagic acid in treatment of ulcerative colitis, providing support for the clinical application of ellagic acid.

Key words: ellagic acid; ulcerative colitis; inflammatory damage; oxidative stress; intestinal barrier function; gut microbiota balance; immunity

溃疡性结肠炎是一种复杂的免疫介导的慢性炎症性病变, 主要影响结肠部位。溃疡性结肠炎可侵袭任何年龄段的人群, 但以 20~40 岁的人群中最普遍^[1]。2023 年, 全球溃疡性结肠炎的患病率估计为 500 万例, 并且全球发病率正在增加。溃疡性结肠炎患者在确诊后的 20 年里的结肠癌发病率大约为 4.5%, 比普通人群的发病率高出 1.7 倍^[2]。溃疡性结肠炎按病情严重程度分为轻度、中度和重

度, 临床治疗轻度溃疡性结肠炎的药物包括氨基水杨酸类药物、免疫抑制剂等, 治疗中重度溃疡性结肠炎的药物包括糖皮质激素、生物制剂等^[3-4]。鞣花酸是一种天然多酚化合物, 为鞣花鞣质的水解产物, 广泛存在于多种植物中, 尤其在水果、浆果和坚果中含量丰富。鞣花酸具有抗炎、抗氧化、抗衰老、抗菌、抗肿瘤、免疫调节等多种药理活性, 临幊上常用于治疗炎症性肠病、肝病、癌症、代谢性

收稿日期: 2025-07-03

基金项目: 黑龙江省自然科学基金联合引导项目 (LH2022H068); 中国博士后科学基金资助课题 (2015M581496); 黑龙江省卫生健康委科研课题立项 (20220202080996); 黑龙江省中医药科研课题项目 (ZHY2025-180); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目立项基金 (2022jyscx012, 2019jyscx011)

作者简介: 冯小丽 (2000—), 女, 湖北恩施人, 硕士研究生。E-mail: 2507526909@qq.com

*通信作者: 仲丽丽 (1979—), 女, 黑龙江哈尔滨人, 教授, 博士。E-mail: zhll1979@126.com

疾病、心血管疾病、神经退行性疾病等^[5-7]。鞣花酸可通过降低炎症损伤、抗氧化应激、修复肠道屏障功能、调节肠道菌群平衡、免疫调节发挥其治疗溃疡性结肠炎的作用。本文总结了鞣花酸治疗溃疡性结肠炎的药理作用研究进展,为鞣花酸的临床应用提供支持。

1 降低炎症损伤

1.1 阻断核转录因子-κB (NF-κB) 通路

NF-κB 通路是调控炎症反应的关键信号通路之一,在溃疡性结肠炎的发生、发展中起着重要作用。当肠道遭受损伤或感染时, NF-κB 信号通路会被激活,导致炎症因子如肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-1β 等的大量表达和释放,从而引发和加剧肠道炎症^[8]。Kim 等^[9]通过使用 60 mg/kg 鞣花酸干预葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的小鼠急性结肠炎模型,通过组织学和生化分析发现,促炎因子 TNF-α 和 IL-1β 的水平显著降低,表明鞣花酸通过阻断 NF-κB 信号通路显著减轻 DSS 诱导的肠道屏障功能障碍。Umesalma 等^[10]给予大鼠 60 mg/kg 鞣花酸,在 1,2-二甲基肼诱发的结肠炎模型中,观察到 NF-κB、环氧化酶-2 (COX-2)、诱导型 NO 合成酶 (iNOS)、TNF-α 和 IL-6 水平均有所下降。通过免疫组织化学、免疫印迹和免疫荧光技术分析发现鞣花酸能够通过抑制 NF-κB 下调 iNOS、COX-2、TNF-α 和 IL-6,表现出抗炎特性,以阻止溃疡性结肠炎的发生、发展。Balkrishna 等^[11]发现主要成分为鞣花酸的 Cologrit 片能够在模拟胃肠道消化模型中促进植物化学物质在小肠 pH 7.0 环境下的释放。此外, Cologrit 片被证实能够调节 NF-κB 活性、抑制 IL-6 的产生,并影响 NF-κB、IL-1β、IL-8、CXCL5 mRNA 表达水平,从而减少由脂多糖诱导的转化 THP-1 巨噬细胞和 TNF-α 刺激的人结直肠 (HT-29) 细胞的炎症反应,有效减轻溃疡性结肠炎样炎症。

1.2 阻断磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 通路

PI3K/Akt/mTOR 通路在细胞生长、增殖、分化和存活过程中发挥重要作用,同时参与炎症反应的调控。在溃疡性结肠炎中,PI3K/Akt/mTOR 通路的过度激活与肠道炎症的发生、发展密切相关^[12]。刘伟等^[13]将人正常结肠上皮细胞 FHC 分为对照组、DSS 溃疡性结肠炎模型组和 2.0、4.0、8.0 μg/mL 鞣花酸组,结果表明,与 DSS 模型组相比,8.0 μg/mL

鞣花酸组中, p-PI3K 和 p-Akt 的蛋白相对表达水平显著降低,说明鞣花酸能够抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活,减少 TNF-α 等炎症因子的产生,并降低细胞凋亡率,提示鞣花酸作为一种天然的多酚化合物在缓解溃疡性结肠炎方面显示出显著的积极效果。

1.3 阻断丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路

MAPK 通路包括细胞外信号调节激酶 (ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 和 p38 MAPK 等亚型,在细胞对各种应激刺激和炎症信号的响应中起关键作用。在慢性溃疡性结肠炎模型中,Marín 等^[14]用 DSS 诱导的雌性 C57BL/6 小鼠接受 0.5% 鞣花酸,发现鞣花酸可以通过 p38 MAPK 信号通路下调炎症介质 COX-2 和 iNOS 显著抑制疾病进展。而在急性溃疡性结肠炎模型中,5% DSS 诱导的雌性 Balb/C 小鼠接受 2% 鞣花酸膳食补充,发现鞣花酸对炎症介质 IL-6、TNF-α 和 γ-干扰素 (IFN-γ) 的水平有影响,说明鞣花酸在饮食预防肠道炎症和相关癌症发展方面具有应用价值。乌里盼乌里盼·托乎达阿里等^[15]发现,5~50 μmol/L 鞣花酸能显著抑制由脂多糖诱导产生的 NO 和前列腺素 E₂ (PGE₂),并降低 TNF-α、IL-1β、IL-6 的水平。此外,鞣花酸还能降低 iNOS、COX-2 蛋白表达水平,显著抑制 Toll 样受体 (TLR) 4 蛋白的表达和 SRC、P38、JNK、p65、核因子-κB 抑制因子 α (IκBα) 蛋白的磷酸化水平。鞣花酸还能够通过调控 MAPK 信号通路抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症反应。

1.4 阻断 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT) 通路

JAK/STAT 通路在免疫细胞的激活和炎症因子信号传导过程中扮演着关键角色。在溃疡性结肠炎患者的肠道黏膜中,JAK2/STAT3 通路通常处于过度激活状态,这促进了诸如 IL-6、IL-12 等促炎因子的表达。Baars 等^[16]研究揭示,20 μmol/L 鞣花酸能够显著抑制 TNF-α 刺激下的人结肠上皮细胞 HT-29 中 JAK2 和 STAT3 的磷酸化,减少 IL-6 的分泌,并下调 STAT3 靶基因 (如 *Bcl-xL*、*c-Myc*) 的表达。在二硝基苯磺酸诱导的小鼠模型中,鞣花酸的干预能够降低结肠组织中 p-STAT3 的水平,减轻肠道炎症评分和组织损伤,表明鞣花酸通过阻断 JAK/STAT 通路发挥其抗炎作用。最近抑制 JAK/STAT 通路 (JAK 抑制剂) 或阻止淋巴细胞运输 (鞘氨醇-1-磷酸调节剂) 的小分子已被批准或正在研究中,这

些小分子药物通过精准靶向免疫细胞的信号转导过程,有效调控肠道炎症反应。鞣花酸作为一种天然来源的小分子化合物,不仅展现出对 JAK/STAT 通路的显著抑制活性,还具备优异的安全性和生物利用度,表明其在炎症性肠病的治疗中具有潜在的应用价值^[17]。

2 抗氧化应激

氧化应激是溃疡性结肠炎的重要发病机制之一,主要表现为体内氧化产物如活性氧(ROS)和活性氮(RNS)的产生增加,抗氧化防御系统功能减弱,导致肠道组织细胞损伤。Xiong 等^[18]采用 3% DSS 诱导 C57BL/6 小鼠溃疡性结肠炎模型,鞣花酸 50、100 mg/kg 连续干预 7 d 可降低结肠组织中 ROS 水平,抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体激活,减少半胱天冬酶 (Caspase) -1 切割和促炎因子 IL-1 β 、IL-6 释放,同时下调 TLR4/髓分化因子 88 (MyD88) 通路相关蛋白表达,阻断炎症信号传导,说明鞣花酸可通过抑制 ROS/NLRP3 炎症通路有效减少氧化应激的生成,改善 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎。Zahouani 等^[19]发现鞣花酸可以降低蛋白质的脂质过氧化和羰基化,提高巯基 (SH) 基团水平和抗氧化酶活性(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽-S-过氧化物酶和谷胱甘肽转移酶)以及炎性细胞因子、IL-6 的减少,说明鞣花酸可以减少氧化应激来改善乙酸诱导的溃疡性结肠炎的发展。Arunachalam 等^[20]通过管饲法以 3、30、300 mg/kg 鞣花酸连续 ig 3 d,进行组织学检查和生化检查评价,发现它增加了超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH) 和过氧化氢酶 (CAT) 活性,同时降低了丙二醛 (MDA),并且抑制 HT-29 细胞的活力。此外分子对接研究发现鞣花酸与 3w31 (TLR8) 和 3ds6 (MAPK14) 复合物形成稳定的相互作用。以上说明鞣花酸在溃疡性结肠炎发挥的治疗效果。

3 修复肠道屏障功能

3.1 上调紧密连接蛋白

Peng 等^[21]采用三硝基苯磺酸灌肠法建立大鼠溃疡性结肠炎模型,鞣花酸 50、100、200 mg/kg 连续干预 7 d,发现 200 mg/kg 鞣花酸组黏液层厚度较模型组增加 40%,说明鞣花酸干预显著降低结肠黏膜损伤评分,减轻上皮细胞脱落、隐窝破坏和炎症细胞浸润。同时鞣花酸通过上调 MUC2 表达增强黏液层物理屏障,通过维持 ZO-1、occludin 的表达和定位,减少肠道通透性,显著改善三硝基苯磺酸诱

导的大鼠肠道屏障功能障碍,说明鞣花酸促进短链脂肪酸,特别是乙酸的产生,减轻炎症对肠道上皮细胞的损害,并间接促进肠道屏障功能的修复。

3.2 促进上皮细胞增殖和凋亡

鞣花酸可通过多靶点调节细胞周期和凋亡信号,重构上皮细胞动态平衡。Yousef 等^[22-23]通过细胞增殖、形态和细胞周期分析等方法评估了 HCT-116 和 Caco-2 两种结肠炎细胞系,结果表明,鞣花酸具有抗增殖和剂量相关促凋亡作用。还观察到细胞抑制和细胞毒性作用, p-Akt (在 Thr308 和 Ser473) 被下调。此外,发现鞣花酸处理可降低 K-Ras 蛋白表达,同时在用 siRNA 转染并与鞣花酸共同处理的细胞中,检测到明显的抗增殖作用以及 p-Akt (在 Thr308 处) 的耗竭。说明鞣花酸具有多途径促细胞凋亡抗增殖方法,抑制 Akt 磷酸化,诱导细胞周期停滞,从而抑制炎症。此外在 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎模型中,鞣花酸 (100 mg/kg) 可显著激活结肠上皮细胞中的 AMPK 磷酸化,抑制 mTOR 复合物 1(mTORC1) 的活性,从而解除 mTOR 对细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 的抑制,促进肠上皮细胞从 G₁ 期向 S 期转化。体外实验显示,鞣花酸 (8.0 μ g/mL) 处理人结肠上皮细胞 FHC 后, S 期细胞比例增加 28%, Cyclin D1 和 CDK4 的蛋白表达上调 1.8 倍,而 p27 (细胞周期抑制剂) 表达降低 40%^[13, 24]。以上说明鞣花酸可以激活 AMPK/mTOR 通路促进细胞增殖和抑制 p53 介导的细胞凋亡来修复肠道功能,达到改善溃疡性结肠炎。

4 调节肠道菌群平衡

鞣花酸可以与肠道菌群相互作用,从而增强肠道屏障功能。在 DSS 诱导的小鼠结肠炎模型中,鞣花酸 (60 mg/kg) 干预 7 d 后发现盲肠内容物菌群的 Shannon 多样性指数较模型组升高 22%,厚壁菌门/拟杆菌门比值从 0.8 恢复至 1.2(接近正常水平),鞣花酸可以显著增加阿克曼菌丰度(上调 1.8 倍)、乳杆菌属(上调 1.5 倍)和罗斯氏菌属(上调 2.3 倍),同时减少大肠杆菌等促炎菌的定植(下调 40%)^[9, 19, 25]。Qin 等^[26]在断奶仔猪模型中证实,鞣花酸 (400 mg/kg) 可显著增加罗斯氏菌属和粪杆菌属丰度,使盲肠丁酸浓度升高 60%,这与 DSS 小鼠模型中的菌群调节趋势一致。该研究在大型哺乳动物中验证了鞣花酸通过“菌群-短链脂肪酸-屏障修复”轴减轻肠道损伤的机制,为鞣花酸在人类溃疡性结肠炎中的应用提供了跨物种证据支持。Yin

等^[27]揭示鞣花酸和转基因之间的相互作用,描述了鞣花酸的生物活性化合物显著影响肠道菌群,同时肠道菌群将鞣花酸等酚类物质生物转化为尿石素。发现摄入鞣花酸可促进基因改造中的有益细菌(如乳酸杆菌、双歧杆菌),同时减少有害细菌(如脆弱拟杆菌、梭状芽孢杆菌)的生长,并且尿石素有助于增强肠道屏障和减少炎症过程,从而改善溃疡性结肠炎的进程。值得注意的是,由于鞣花酸生物利用率低,Yang 等^[28]进行体外实验表明口服补充剂尿路结石杆菌可以显著增强局部肠道微生物群、鞣花酸到尿石素转化和生物利用度。此外,Ávila-Gálvez 等^[29]发现鞣花酸还可以通过调节肠道菌群的代谢产物,如短链脂肪酸的产生,发挥抗炎和保护肠道屏障的作用。短链脂肪酸可以为肠道上皮细胞提供能量,促进肠道上皮细胞的生长和修复,同时还可以抑制炎症因子的产生,调节免疫功能。以上均说明鞣花酸可以通过多种通路调节肠道菌群的组成和结构,增加有益菌的数量,减少有害菌的比例,恢复肠道微生态的平衡,从而发挥防治溃疡性结肠炎的作用。

5 免疫调节

5.1 调控 T 细胞亚群

鞣花酸可抑制 T 细胞过度活化。Čolić 等^[30-31]用植物血凝素刺激来自健康供体的人外周血单核细胞(PBMC),并用不同质量浓度的鞣花酸(1.0、2.5 μg/mL)处理,发现鞣花酸刺激 IL-10(一种 Treg 细胞因子)的产生,同时抑制溃疡性结肠炎中 Th1/Th17 细胞过度活化,而调节性 T 细胞(Treg)功能减弱。鞣花酸可促进 T 细胞向 Treg 分化,并抑制 Th17 细胞分泌 IL-17,从而平衡免疫反应。陈培林等^[32]发现可通过激活 Nrf2/ARE 通路增强肠道抗氧化能力,调节 Th17/Treg 平衡减轻炎症反应。同时刺激的巨噬细胞、TNF-α 诱导的结肠上皮细胞具有保护作用,可抑制炎症因子分泌,促进上皮细胞修复^[33]。

5.2 调控巨噬细胞极化

鞣花酸能够调节巨噬细胞极化状态。霍仕霞^[34]利用 HEK293T 细胞进行 NLRP3 转染实验,并通过蛋白泛素化检测揭示了鞣花酸与 IL-1β、ASC、Caspase-1、TLR4、LC3-II 和 NLRP3 蛋白受体的结合能力均较高。这一发现表明鞣花酸能够调控巨噬细胞向促炎型 M1 表型极化,从而实现治疗溃疡性结肠炎的目标。Han 等^[33]在 DSS 诱导的动物模型中

施用 100 mg/kg 鞣花酸后,通过组织学、血清学和免疫学的测量评估了结肠炎的严重程度。研究发现,鞣花酸能够减少 M1 型巨噬细胞的极化,下调 M1 型标志物 iNOS 和 IL-12p40,上调 M2 型标志物 Arg-1 和 IL-10,并通过增强中性粒细胞相关的方式改善肠道屏障功能,从而缓解结肠炎。

6 结语

鞣花酸通过减少炎症损伤、对抗氧化应激、修复肠道屏障、调节肠道菌群平衡、参与免疫调节多重机制和靶点发挥其抗溃疡性结肠炎的作用。目前,关于鞣花酸治疗溃疡性结肠炎的研究主要集中在动物实验和体外实验,而临床试验相对较少。缺乏大规模、多中心、双盲对照的临床研究数据,意味着其在人体内的药理作用仍需通过人体试验来验证。值得注意的是,某些体外实验显示,口服补充剂尿路结石杆菌能显著增强肠道微生物群的局部作用,并提高鞣花酸的生物利用度,这为其临床治疗提供了新的思路。

总体来说,鞣花酸在治疗溃疡性结肠炎方面展现出良好的潜力,但临床研究还需开发新型药物递送系统,以改善其药动学特性,并提升其利用率。此外,深入研究鞣花酸与肠道菌群之间的相互作用机制,以及其对宿主代谢的影响,将有助于揭示其治疗溃疡性结肠炎的潜在靶点和新的作用机制,为基于鞣花酸的新型治疗策略的开发提供理论支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1] Voelker R. What is ulcerative colitis? [J]. *JAMA*, 2024, 331(8): 716.
- 2] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571-584.
- 3] Moroi R, Kakuta Y, Nagai H, et al. Clinical utilization of generic drugs and biosimilars for ulcerative colitis treatment: Insights from a nationwide database study in Japan [J]. *Inflamm Intest Dis*, 2024, 9(1): 29-39.
- 4] Hirten R P, Sands B E. New therapeutics for ulcerative colitis [J]. *Ann Rev Med*, 2021, 72(1): 199-213.
- 5] Zhang M, Cui S, Mao B, et al. Ellagic acid and intestinal microflora metabolite urolithin A: A review on its sources, metabolic distribution, health benefits, and biotransformation [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(24): 6900-6922.
- 6] Senavirathna T, Shafaei A, Lareu R, et al. Unlocking the therapeutic potential of ellagic acid for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Antioxidants*,

- 2024, 13(4): 485.
- [7] Zhu H, Yan Y, Jiang Y, et al. Ellagic acid and its anti-aging effects on central nervous system [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10937.
- [8] Wang B, Shen J. NF-κB inducing kinase regulates intestinal immunity and homeostasis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 895636.
- [9] Kim D, Kim J S, Kwon J H, et al. Ellagic acid prevented dextran-sodium-sulfate-induced colitis, liver, and brain injury through gut microbiome changes [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(10): 1886.
- [10] Umesalma S, Sudhandiran G. Differential inhibitory effects of the polyphenol ellagic acid on inflammatory mediators NF-κB, iNOS, COX-2, TNF-α, and IL-6 in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 107(2): 650-655.
- [11] Balkrishna A, Singh R, Gohel V, et al. Enteric-coated Cologrit Tablet exhibit robust anti-inflammatory response in ulcerative colitis-like *in-vitro* models by attuning NFκB-centric signaling axis [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 16(1): 63.
- [12] Zhang M, Cui S, Mao B, et al. Ellagic acid and intestinal microflora metabolite urolithin A: A review on its sources, metabolic distribution, health benefits, and biotransformation [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(24): 6900-6922.
- [13] 刘伟, 马丽亚, 王钟辉. 鞣花酸缓解溃疡性结肠炎肠道上皮细胞功能障碍及机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(22): 3296-3300.
- [14] Marín M, Giner R M, Ríos J L, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of ellagic acid in the acute and chronic dextrane sulfate sodium models of mice colitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3): 925-934.
- [15] 乌里盼·托乎达阿里, 丁宛婷, 孙媛, 等. 鞣花酸通过 TLR4-SRC/MAPK/NF-κB 途径抑制脂多糖诱导 RAW 264.7 巨噬细胞的炎症反应 [J]. 中南药学, 2024, 22(4): 943-949.
- [16] Baars M J D, Floor E, Sinha N, et al. Multiplex spatial omics reveals changes in immune-epithelial crosstalk during inflammation and dysplasia development in chronic IBD patients [J]. *iScience*, 2024, 27(8): 110550.
- [17] Schreiner P, Neurath M F, Ng S C, et al. Mechanism-based treatment strategies for IBD: Cytokines, cell adhesion molecules, JAK inhibitors, gut flora, and more [J]. *Inflamm Intest Dis*, 2019, 4(3): 79-96.
- [18] Xiong Y, Cheng Z, Zhang Y, et al. Ellagic acid alleviates DSS-induced ulcerative colitis by inhibiting ROS/NLRP3 pathway activation and modulating gut microbiota in mice [J]. *Eur J Nutr*, 2025, 64(1): 1-17.
- [19] Zahouani Y, Ben Rhouma K, Kacem K, et al. Aqueous leaf extract of *Pistacia lentiscus* improves acute acetic acid-induced colitis in rats by reducing inflammation and oxidative stress [J]. *J Med Food*, 2021, 24(7): 697-708.
- [20] Arunachalam K, Matchado M S, Damazo A S, et al. *Casearia sylvestris* var. *lingua* (Càmbess.) Eichler leaves aqueous extract improves colon inflammation through mucogenic, antioxidant and anti-inflammatory actions in TNBS-induced IBD rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118393.
- [21] Peng B, Xue L, Yu Q, et al. Ellagic acid alleviates TNBS-induced intestinal barrier dysfunction by regulating mucin secretion and maintaining tight junction integrity in rats [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2023, 74(4): 476-486.
- [22] Yousef A I, El-Masry O S, Abdel Mohsen M A. Impact of cellular genetic make-up on colorectal cancer cell lines response to ellagic acid: Implications of small interfering RNA [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(2): 743-748.
- [23] Chauhan A, Yadav M, Chauhan R, et al. Exploring the potential of ellagic acid in gastrointestinal cancer prevention: Recent advances and future directions [J]. *Oncol Ther*, 2024, 12(4): 685-699.
- [24] Yakobov S, Dhingra R, Margulets V, et al. Ellagic acid inhibits mitochondrial fission protein Drp-1 and cell proliferation in cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(9): 2029-2040.
- [25] Leng P, Wang Y, Xie M. Ellagic acid and gut microbiota: Interactions, and implications for health [J]. *Food Sci Nutr*, 2025, 13(4): e70133.
- [26] Qin W, Xu B, Chen Y, et al. Dietary ellagic acid supplementation attenuates intestinal damage and oxidative stress by regulating gut microbiota in weanling piglets [J]. *Anim Nutr*, 2022, 11: 322-333.
- [27] Yin Y, Martínez R, Zhang W, et al. Crosstalk between dietary pomegranate and gut microbiota: Evidence of health benefits [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(27): 10009-10035.
- [28] Yang Y, Lee P K, Wong H C, et al. Oral supplementation of *Gordonibacter urolithinfaciens* promotes ellagic acid metabolism and urolithin bioavailability in mice [J]. *Food Chem*, 2024, 437 (Pt 2): 137953.
- [29] Ávila-Gálvez M Á, Romo-Vaquero M, Mazario-Gárgoles C, et al. Oral delivery of ellagic acid Encapsulated in milk exosomes: Sex-based differences in bioavailability, urolithin production, and gut microbiota modulation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2025, 69(15): e70104.
- [30] Čolić M, Mihajlović D, Bekić M, et al. Immunomodulatory activity of punicalagin, punicalin, and ellagic acid differs

- from the effect of pomegranate peel extract [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7871.
- [31] 邓蓓蕾, 冯文雅, 王丽新, 等. 从 Stat3/NF- κ B 信号轴调控 Th1/Treg 分化探究葛根芩连汤对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜屏障的保护效应机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(20): 12-21.
- [32] 陈垿林, 张援, 杨卓. 黄芩及其相关经典方剂治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J/OL]. 中华中医药学刊 [2025-07-01].<https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20250630.1837.005>.
- [33] Han D, Wu Y, Lu D, et al. Polyphenol-rich diet mediates interplay between macrophage-neutrophil and gut microbiota to alleviate intestinal inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 656
- [34] 霍仕霞. 卡比孜胶囊抗溃疡性结肠炎作用及机制研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.

【责任编辑 解学星】