

熊果酸对动物肠道黏膜屏障功能的 调控作用及可能机制

彭芳^{1,2} 宋泽和^{1,2} 谢谦^{1,2} 贺喜^{1,2*}

(1.湖南农业大学动物科学技术学院,长沙 410128;2.湖南家禽安全生产工程技术研究中心,
湖南畜禽安全生产协同创新中心,长沙 410128)

摘要: 肠道黏膜是机体内环境与外界直接交流的主要界面,是机体抵御肠道抗原的第1道防线。肠道屏障功能完整性对维持肠道稳态乃至机体健康至关重要。熊果酸是一类植物来源的五环三萜类化合物。研究发现,熊果酸可以通过影响肠上皮屏障功能、肠道黏蛋白表达、菌群结构和免疫细胞功能等来维护肠道稳态和机体健康。本文对熊果酸调控动物肠道屏障的作用及可能机制作一简要概述,为其在畜牧生产中的应用提供指导。

关键词: 熊果酸;屏障功能;肠道健康;作用机制

中图分类号:S811.3

文献标识码:A

文章编号:1006-267X(2020)06-2513-08

肠道屏障功能是指肠黏膜能够分隔肠腔内物质,防止致病性抗原侵入机体的功能^[1]。包括肠上皮屏障、化学屏障、微生物屏障以及免疫屏障4个部分^[2],其完整性对维持动物健康至关重要^[3],肠道屏障功能紊乱在生产中易引起断奶仔猪腹泻、禽类坏死性肠炎等严重的问题,给养殖生产造成巨大的经济损失。因此,寻求更有效地改善肠黏膜屏障功能的措施意义重大。

熊果酸(ursolic acid,UA)又名乌索酸,具有抗炎^[4-5]、抗菌^[6-7]、抗癌^[8-10]、抗氧化^[11-13]等多种生物学功能。近年来,部分研究报道,熊果酸在维护肠道健康、缓解肠道疾病等方面具有很好的效果。而随着饲料中抗生素的逐步禁用,绿色、安全的植物活性成分成为了替代抗生素的重要选择。因此,借鉴熊果酸在人体疾病及小鼠等动物模型中的应用效果,本文概述了熊果酸对肠黏膜屏障功能的调控作用及可能机制,以期为其在畜禽生产中更广泛、更好地应用提供科学依据。

1 熊果酸概述

1.1 熊果酸的来源和结构

熊果酸($C_{30}H_{48}O_{30}$)广泛存在于熊果、山楂、乌梅、陆英、山茱萸、女贞子等药用植物中^[14],是由30个碳原子组成的以多氢蒎的五环母核为骨架的五环三萜类化合物,属于 α -香树脂烷型(α -amyrane)。其与齐墩果酸是同分异构体,具有相似的生物学活性^[15]。二者的不同之处在于19、20位上的甲基数不一样(图1)。

1.2 熊果酸的吸收和降解

熊果酸极难溶于水,易溶于二氧六环、吡啶,溶于甲醇、乙醇等有机溶剂。直接口服的生物利用度较低,对其在体内吸收和降解的测定也有一定的难度,对于其在体内的吸收部位、吸收方式、代谢部位和过程等尚未完全阐明。由于熊果酸较难溶于水,可以改变熊果酸的剂型后再对其在体内的吸收和降解进行测定。自微乳化释药系统是将药物油相、乳化剂和助乳化剂三者混合在一起

收稿日期:2019-12-11

基金项目:国家重点研发计划(2018YFE0101700);湖南农业大学“双一流”建设项目(SYL201802015,SYL201802009)

作者简介:彭芳(1998—),女,湖南株洲人,硕士研究生,从事动物营养与饲料研究。E-mail: 421045024@qq.com

*通信作者:贺喜,教授,博士生导师,E-mail: hexi111@126.com

形成的稳定、均一的溶液^[16-17],进入胃肠道后,随着胃肠道的蠕动自发形成粒径<100 nm的微粒,能提高难溶性药物的肠道吸收,从而提高口服药物的生物利用度。钦富华等^[18]测定了100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 熊果酸在大鼠体内的吸收情况,结果表明,肠道不同部位对熊果酸的吸收率差异较大,其中十二指肠2 h的吸收率为18.48%,空肠为28.40%,回肠为14.78%,结肠为12.95%,可见熊果酸在前肠的吸收效率高于后肠,表明其吸收部位可能主要在小肠。而熊果酸混悬液100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 在空肠的2 h吸收率仅为8.20%,明显低于熊果酸自微乳在空肠的吸收率,表明剂型的改变可促进熊果酸在肠道的吸收。李雯等^[19]给小鼠静脉注射熊果酸磷脂纳米注射剂后,采用反相高效液相法检测不同时间段熊果酸在各组织的分布情况,发现熊果酸主要分布在肝脏和肠道组织,而在其他组织中分布较少。同时,程晓华等^[20]利用Caco-2细胞模型对熊果酸的体外吸收进行测定,发现熊果酸的浓度为10~40 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 时,单层Caco-2细胞对其摄取量呈线性增加,且无明显的饱和趋势,并且在这个浓度范围内,熊果酸不会对Caco-2细胞引起毒作

用,表明熊果酸在体内的吸收机制可能为被动扩散;同时,在Caco-2细胞模型中,随着pH由5.5上升到8.0,细胞对熊果酸的摄取量显著下降;而在不同温度下,细胞对熊果酸的摄取量差异不大,表明熊果酸在酸性环境中的吸收要优于碱性环境,而温度对熊果酸的吸收影响不大。这是由于熊果酸属于弱酸性,在碱性环境中不利于药物的电离效应,从而导致游离药量减少,不利于细胞对它的吸收。另外,熊果酸的作用效果还依赖于肠道微生物对其的代谢情况。Zhang等^[21]用长链孢霉(*Alternaria longipes* AS3.2875)对熊果酸(1)进行微生物转化,发现熊果酸和长链孢霉共同孵育5 d后,会产生6种化合物(2~7),它们分别是3-羰基-熊果酸-28-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(2)、熊果酸-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(3)、熊果酸-28-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(4)、2 α ,3 β -二羟基-熊果酸-28-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(5)、3 β ,21 β -二羟基-熊果酸-28-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(6)和3-O-(β -D-吡喃葡萄糖苷)-熊果酸-28-O-(β -D-吡喃葡萄糖苷)(7)(图2)。

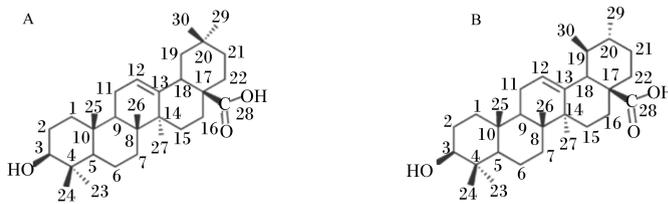


图1 齐墩果酸(A)与熊果酸(B)化学结构式

Fig.1 Chemical structural formula of oleanolic acid (A) and ursolic acid (B)

2 熊果酸对肠道黏膜屏障的调控作用及分子机制

2.1 熊果酸对肠道黏膜屏障的调控作用

研究者们利用体外细胞试验以及动物肠炎模型,研究了熊果酸对动物肠道黏膜屏障功能的改善效果(表1)。研究表明,熊果酸能降低肠道炎症反应、调控肠道菌群、促进抗菌肽分泌等,从而保护肠道黏膜屏障功能。

2.2 熊果酸调控肠黏膜屏障的分子机制

2.2.1 熊果酸对肠上皮屏障的调控作用

肠上皮屏障是由肠黏膜上皮细胞及细胞间的连接等组成的彼此连接完整的肠道上皮屏障结

构^[26],是肠黏膜屏障存在的基础。紧密连接包括闭合蛋白(claudins)、闭锁蛋白(occludin)等^[27],其在相邻的肠细胞间产生密封并阻碍病原体的进入,同时调节水、离子和营养物质的渗透性,维持肠道环境的稳定。目前关于熊果酸直接调控动物肠上皮屏障的研究还较少。Zhang等^[22]和Wan等^[24]研究发现,口服40 mg/kg熊果酸能显著上调大鼠肠道组织中claudin-1和occludin的表达,降低肠道通透性,从而保护肠黏膜屏障的完整性。Zhang等^[22]研究表明,口服40 mg/kg熊果酸可以通过下调大鼠回肠组织烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH oxidase, NOX)的表达减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,从而降

低肠上皮细胞的氧化损伤,提高肠上皮细胞再生能力,以促进上皮修复,保护肠黏膜的完整性。以上研究提示,熊果酸可以通过提高肠上皮细胞间紧密连接蛋白表达、减少上皮细胞凋亡和促进上皮屏障修复,发挥保护肠上皮屏障的作用。Lo等^[28]和Ladurner等^[29]研究发现,熊果酸能够激活CHO-K1细胞中转染的G蛋白偶联胆汁酸受体Gpbar1(TGR5),是一种效果良好的TGR5激动剂。TGR5被报道参与了机体内很多重要的信号转导^[30],在细胞凋亡途径中,TGR5激动剂可通过

增强丝氨酸/苏氨酸激酶的磷酸化从而抑制B淋巴细胞瘤-2((B-cell lymphoma-2,*Bcl-2*)基因的表达,促进细胞存活^[31]。周娟娟等^[32]研究发现,熊果酸可以通过抑制细胞内NOX激活,减少ROS的产生,从而下调肝细胞内CD95(*Fas*)的表达,减少细胞的凋亡。根据以上研究推测,熊果酸可能通过激活TGR5促进抗凋亡蛋白的表达,抑制肠上皮细胞的凋亡;或者通过其抗氧化功能清除细胞内的ROS,从而发挥其保护肠上皮屏障的作用。

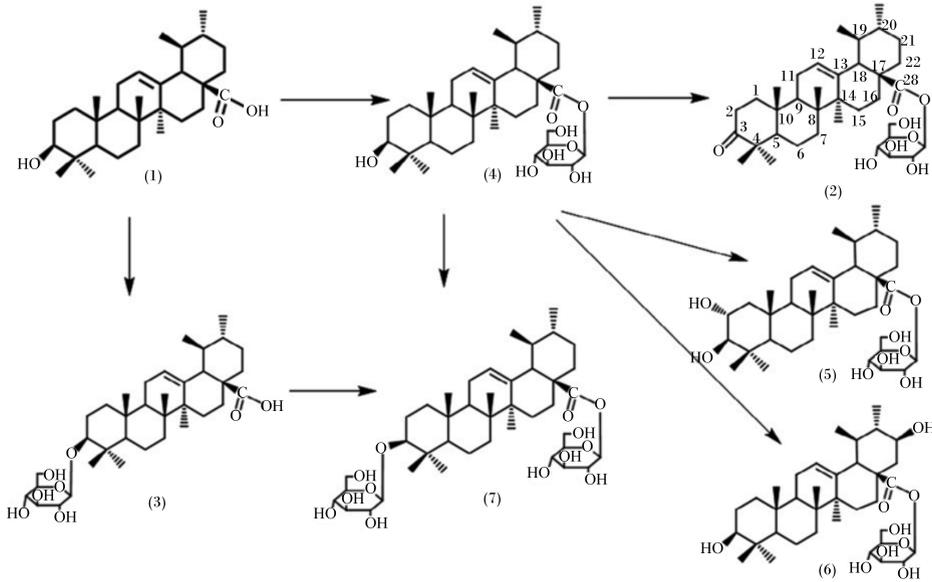


图2 熊果酸可能的生物转化路径

Fig.2 Possible biotransformation pathways of ursolic acid^[21]

表1 熊果酸对动物肠道黏膜屏障功能的改善效果

Table 1 Improvement effects of ursolic acid on intestinal mucosal barrier function of animals

模型 Models	添加形式/剂量 Supplemental form/dose	试验周期 Test cycle	效果 Effects	参考文献 References
肝纤维化雄性 SD 大鼠 Liver fibrosis male SD rat	口服灌胃熊果酸 40 mg/(kg·d)	12 周慢性试验	大鼠肠黏膜上皮细胞脱落现象得到改善,血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量下降,肠道闭合蛋白-1(claudin-1)、闭锁蛋白(occludin) mRNA 表达量上升	Zhang 等 ^[22]
结肠炎雄性 BALB/c 小鼠 Colitis male BALB/c mice	口服灌胃熊果酸 20 mg/(kg·d)	7 d 慢性试验	结肠组织损伤减轻,肠绒毛损伤得到恢复,血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、TNF- α 含量下降	Liu 等 ^[23]
肝纤维化野生型 C57BL/6 小鼠 Liver fibrosis C57BL/6 WT mice	口服灌胃熊果酸 40 mg/(kg·d)	8 周慢性试验	肠道中双歧杆菌的数量增加,肠道损伤和菌群紊乱得到改善,肠道紧密连接蛋白-1(ZO-1)、occludin mRNA 表达量上升,血清脂多糖(LPS)含量显著下降	Wan 等 ^[24]

续表 1

模型 Models	添加形式/剂量 Supplemental form/dose	试验周期 Test cycle	效果 Effects	参考文献 References
小鼠单核巨噬 细胞白血病细胞 RAW 264.7 cell	细胞培养基中分别 加入不同浓度的 熊果酸 (1、5、10 $\mu\text{mol/L}$)	急性试验	静息巨噬细胞中核转录因子- κB (NF- κB)被激活, TNF- α 和一氧化氮 (NO) 含量上升, 刺激肠道免疫屏障功能	You 等 ^[25]

2.2.2 熊果酸对肠道化学屏障的作用

肠道化学屏障是由肠黏膜杯状细胞分泌的黏液、肠道消化液及肠腔内的抑菌物质组成的屏障^[33]。杯状细胞分泌的黏液中含有大量与细菌黏附受体相似的糖脂和糖蛋白, 这样就使得细菌与糖脂或糖蛋白结合后随粪便排出体外, 避免了细菌对肠道的伤害。此外, 消化液中含有大量的胃酸、消化酶和溶菌酶等物质, 能够有效地杀灭细菌, 避免其在肠道的定植。研究发现, 熊果酸可以通过调控胆汁酸合成、碱性磷酸酶活性或者抑菌物质的表达^[34-35], 从而保护肝功能的稳定进而影响肠黏膜稳态。胆汁是重要消化液, 也是肠道化学屏障最重要的组成成分, 胆汁中的重要成分胆汁酸是很好的肠功能促进剂, 能有效降低肠道 pH, 促进有益菌在肠道的定植^[36-37]。熊筱娟等^[38]研究发现, 给予 30 mg/kg 熊果酸能促进正常大鼠和肝损伤大鼠的胆汁流量增加, 其作用机制也许与其促进胆囊收缩、舒张胆道括约肌、加强胆道系统运动有关。Andersson 等^[39]研究发现, 熊果酸可以促进大鼠肠道碱性鞘磷脂酶 (alkaline sphingomyelinase, Alk-SMase) 的活性。而 Alk-SMase 可以水解溶血卵磷脂生成甘油一酯, 使溶血磷脂酸 (lysobisphosphatidic acids, LPA) 的生成受到抑制^[40], 从而降低由 LPA 引起的肠道炎症的风险^[41-42]。上述研究表明, 熊果酸可以通过促进动物肠道杯状细胞分泌黏液素、调控胆汁酸合成与抗菌肽分泌等来完善肠道化学屏障功能。

2.2.3 熊果酸对肠道微生物屏障的作用

肠道微生物屏障是指定居在肠道内的正常共生菌群, 这些菌群与肠道细胞之间形成了良好的共生关系, 能够有效抵抗外来菌株在肠道的定植, 维持着肠道微生态的平衡^[43]。马浩然等^[44]研究发现, 灌胃 150 mg/kg 熊果酸可以改善酒精所致的大鼠肠道菌群结构的紊乱, 降低肠道内大肠杆

菌和粪肠球菌等有害菌的含量以及提高肠道内双歧杆菌和嗜乳酸杆菌等有益菌的含量, 表明熊果酸具有调节肠道菌群紊乱、保持肠道菌群稳态平衡的作用。Rho 家族蛋白 A (ras homolog family member A, RhoA) 是调节细胞骨架的重要因素, 在肠损伤中起重要的作用^[45]。Wan 等^[24]研究表明, RhoA 表达较高的小鼠肠黏膜屏障通透性增高, 菌群结构紊乱, 而熊果酸干预治疗后显著抑制了 RhoA 的表达, 提示熊果酸通过抑制 RhoA 通路改善肠道内菌群结构, 维持肠道菌群稳态平衡。此外, 体外试验发现熊果酸具有较宽的抗菌谱, 能够有效抑制多种病原菌的生长^[46]。Do Nascimento 等^[47]报道, 熊果酸对金黄色葡萄球菌 ATCC 6538、大肠杆菌 ATCC 25922、志贺氏菌 ATCC 12022 的最小抑菌浓度分别为 32、64 和 64 $\mu\text{g/mL}$ 。Kurek 等^[48]和 Park 等^[49]研究发现, 熊果酸可以通过抑制细菌肽聚糖的合成从而达到抗菌的目的。此外, 熊果酸对耐药性的细菌也有良好的抑制作用。Wang 等^[50]发现, 64 $\mu\text{g/mL}$ 熊果酸对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 具有良好的抗菌效果, 其作用方式首先是影响细菌膜的完整性, 其次是抑制蛋白质合成和代谢途径。这些发现均反映了熊果酸在调节肠道微生物上的优良作用和潜在价值, 然而, 目前关于其调节肠道菌群的分子机理尚未明朗, 仍需要进一步的研究。

2.2.4 熊果酸对肠道免疫屏障的作用

肠道免疫屏障主要是由肠道相关淋巴组织及其分泌的一些抗体和细胞因子构成, 此外还包括一些与肠黏膜免疫相关的细胞 (专职抗原递呈细胞、M 细胞、肠上皮细胞)^[51]。熊果酸对机体的免疫系统具有良好的调节作用, 可以增强机体免疫功能, 减少炎症反应。NO 是由诱导型一氧化氮合酶催化合成的气体, 在炎症过程中扮演着重要的

角色,能够介导细胞的免疫反应^[52]。另外,NO参与的非特异性的宿主防御、巨噬细胞介导的杀伤以及抑制微生物和肿瘤细胞在体内外的增殖都已被证实^[53]。有学者发现,一方面,熊果酸可以通过激活静息巨噬细胞中的核转录因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)来促进巨噬细胞产生TNF- α 和NO,从而增强细胞免疫功能^[25]。另一方面,Chun等^[54]研究发现,给予20 mg/kg熊果酸可以抑制肠上皮细胞和巨噬细胞中NF- κ B的激活,从而减弱试验性小鼠结肠炎反应。NF- κ B是炎症性肠炎发病机制中的关键性因子^[55],从炎症性肠炎患者身上分离的巨噬细胞和肠上皮细胞中可以检测出高表达的NF- κ B^[56],其激活程度与肠道炎症的严重程度显著相关^[57],而经熊果酸处理后的肠上皮细胞和巨噬细胞中NF- κ B表达量显著下降,充分表明熊果酸对NF- κ B介导的炎症通路有良好的阻断作用。此外,Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)能诱导NF- κ B的激活^[58],熊果酸能通过作用于TLRs间接实现对NF- κ B的调控。Jang等^[59]研究表明,口服20 mg/kg熊果酸可以通过抑制LPS与肠道免疫细胞上的TLR4结合,从而调节NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路来改善小鼠结肠炎反应。此外,在炎症性肠炎反应中,熊果酸可以抑制细胞外调节蛋白激酶、氨基末端激酶和蛋白激酶p38MAPK磷酸化,起到抗炎作用。体外抗病毒试验表明,熊果酸能够阻碍轮状病毒复制周期的早期阶段从而抑制病毒的复制;同时熊果酸还能影响轮状病毒粒子的成熟,在一定浓度范围内,熊果酸只对病毒有作用而无明显细胞毒性^[60]。由此可见,熊果酸具有良好的抗炎及抗病毒活性,能够有效改善肠道免疫屏障并促进机体免疫机能。但是关于熊果酸调控肠道免疫屏障的具体分子机制仍然有待进一步研究。

3 小结

在畜禽养殖中,由于养殖环境、饲料构成、饲养方式不当等极易损伤肠道黏膜屏障功能,并进一步引起肠道疾病甚至危害动物的机体健康。熊果酸已被发现可以较好地保护肠道黏膜屏障功能且其细胞毒性较小,表明其可能被较好地应用于畜牧生产中。但关于熊果酸在畜禽生产中的应用还有待进一步深入。目前熊果酸的研究主要集中在

在老鼠和细胞试验中,关于其对于猪、禽等畜禽上的应用效果、畜禽的不同阶段的适宜剂量等研究还较少。此外,关于熊果酸的成本及改善工艺也是限制其开发的主要因素。本文借鉴熊果酸在人和其他动物模型上的应用,说明了熊果酸对肠道黏膜屏障的调控作用及可能机制,为其在畜牧业中的应用提供参考。在此基础上,还要加强熊果酸在畜牧生产中的研究,进一步验证熊果酸在动物生产中的作用,确定熊果酸在不同动物中的添加剂量,为动物肠道健康的增强提供新思路。

参考文献:

- [1] SALVO-ROMERO E, ALONSO-COTONER C, PARDO-CAMACHO C, et al. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease [J]. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 2015, 107 (11): 686-696.
- [2] 吴姚平. 肠道微生物对肠道屏障影响的初步探究 [D]. 硕士学位论文. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [3] 王文娟, 孙冬岩, 孙笑非, 等. 动物肠黏膜屏障与机体健康的关系探讨 [J]. *饲料研究*, 2012 (5): 42-43, 50.
- [4] KU C M, LIN J Y. Anti-inflammatory effects of 27 selected terpenoid compounds tested through modulating Th1/Th2 cytokine secretion profiles using murine primary splenocytes [J]. *Food Chemistry*, 2013, 141 (2): 1104-1113.
- [5] ZERIN T, LEE M, JANG W S, et al. Anti-inflammatory potential of ursolic acid in *Mycobacterium tuberculosis*-sensitized and concanavalin A-stimulated cells [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 13 (3): 2736-2744.
- [6] ACEBEY-CASTELLON I L, VOUTQUENNE-NAZ-ABADIOKO L, MAI H D T, et al. Triterpenoid saponins from *Symplocos lancifolia* [J]. *Journal of Natural Products*, 2011, 74 (2): 163-168.
- [7] OLOYEDE H O B, AJIBOYE H O, SALAWU M O, et al. Influence of oxidative stress on the antibacterial activity of betulin, betulinic acid and ursolic acid [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2017, 111: 338-344.
- [8] MU D W, ZHOU G B, LI J Y, et al. Ursolic acid activates the apoptosis of prostate cancer via ROCK/PTEN mediated mitochondrial translocation of cofilin-1 [J]. *Oncology Letters*, 2018, 15 (3): 3202-3206.
- [9] KARAM K, SHIN E A, JUNG J H, et al. Ursolic acid induces apoptosis in colorectal cancer cells partially

- via upregulation of MicroRNA-4500 and inhibition of JAK2/STAT3 phosphorylation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 20(1):114.
- [10] WANG S G, MENG X M, DONG Y Z. Ursolic acid nanoparticles inhibit cervical cancer growth *in vitro* and *in vivo* via apoptosis induction [J]. *International Journal of Oncology*, 2017, 50(4):1330-1340.
- [11] D'ABROSCA B, FIORENTINO A, MONACO P, et al. Radical-scavenging activities of new hydroxylated ursane triterpenes from cv. Annurca apples [J]. *Chemistry & Biodiversity*, 2010, 2(7):953-958.
- [12] LIOBIKAS J, MAJIENE D, TRUMBECKAITE S, et al. Uncoupling and antioxidant effects of ursolic acid in isolated rat heart mitochondria [J]. *Journal of Natural Products*, 2011, 74(7):1640-1644.
- [13] ALI M S, IBRAHIM S A, JALIL S, et al. Ursolic acid; a potent inhibitor of superoxides produced in the cellular system [J]. *Phytotherapy Research*, 2010, 21(6):558-561.
- [14] 王鹏, 张忠义, 吴忠. 熊果酸在药用植物中的分布及药理作用 [J]. *中药材*, 2000(11):717-722.
- [15] 马爱国, 戈娜, 梁惠. 植物萜类化合物研究进展 [C]//中国营养学研究发展报告研讨会论文集. 北京:中国营养学会, 2014.
- [16] 梁劲康, 吴志玲, 吴广辉, 等. 氟苯尼考增溶方法的研究进展 [J]. *中国兽药杂志*, 2018, 52(1):69-76.
- [17] DOKANIA S, JOSHI A K. Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS)-challenges and road ahead [J]. *Drug Delivery*, 2015, 22(6):675-690.
- [18] 钦富华, 林杭娟, 高建青. 熊果酸自微乳的制备及其大鼠在体肠吸收动力学研究 [J]. *中药材*, 2012, 35(12):2000-2003.
- [19] 李雯, 阎昭, 张洁, 等. 熊果酸磷脂纳米注射剂在小鼠体内的分布研究 [J]. *天津医药*, 2008, 36(10):802-804.
- [20] 程晓华, 熊玉卿. Caco-2 细胞单层模型中熊果酸摄取转运机制的研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(12):1935-1939.
- [21] ZHANG C X, MA W J, LIU D L, et al. Biotransformation of ursolic acid by *Alternaria longipes* AS3. 2875 [J]. *Natural Product Research*, 2018, 32(5):536-543.
- [22] ZHANG WANG Z, GAN D K, JIAN J, et al. Protective effect of ursolic acid on the intestinal mucosal barrier in a rat model of liver fibrosis [J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10:956.
- [23] LIU B, PIAO X, GUO L, et al. Ursolic acid protects against ulcerative colitis via anti-inflammatory and antioxidant effects in mice [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 13(6):4779.
- [24] WAN S Z, LIU C, HUANG C K, et al. Ursolic acid improves intestinal damage and bacterial dysbiosis in liver fibrosis mice [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10:1321.
- [25] YOU H J, CHOI C Y, KIM J Y, et al. Ursolic acid enhances nitric oxide and tumor necrosis factor- α production via nuclear factor- κ B activation in the resting macrophages [J]. *FEBS Letters*, 2001, 509(2):156-160.
- [26] VICENTE Y, DA ROCHA C, YU J K, et al. Architecture and function of the gastroesophageal barrier in the piglet [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2001, 46(9):1899-1908.
- [27] RAMANAN D, CADWELL K. Intrinsic defense mechanisms of the intestinal epithelium [J]. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(4):434-441.
- [28] LO S H, LI Y X, CHENG K C, et al. Ursolic acid activates the TGR5 receptor to enhance GLP-1 secretion in type 1-like diabetic rats [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2017, 390(11):1097-1104.
- [29] LADURNER A, ZEHL M, GRIENKE U, et al. Allspice and clove as source of triterpene acids activating the G protein-coupled bile acid receptor TGR5 [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8:468.
- [30] CVIJIC M E, SUM C S S, ALT A, et al. GPCR profiling: from hits to leads and from genotype to phenotype [J]. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2015, 18:30-37.
- [31] KIDA T, TSUBOSAKA Y, HORI M, et al. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2013, 33(7):1663-1669.
- [32] 周娟娟, 何文华, 甘达凯, 等. 熊果酸对 TGF- β 1 诱导肝细胞凋亡的抑制作用及其机制 [J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(5):383-388.
- [33] CAMARA-LEMARROY C R, METZ L, MEDDINGS J B, et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics [J]. *Brain*, 2018, 141(7):1900-1916.
- [34] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗肝脂肪变和纤维化作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(2):270-278.

- [35] 张梦军,孙克峰,李振翻,等.熊果酸口服治疗药物性肝损伤临床效果观察及机制探讨[J].山东医药,2019,59(7):77-79.
- [36] 陆伦根,胡江峰.肠道菌群与胆汁酸的研究进展[J].内科理论与实践,2018,13(6):329-333.
- [37] 张心悦,王怡仲.肠道菌群与胆汁酸关系研究进展[J].国际儿科学杂志,2018,45(9):693-697.
- [38] 熊筱娟,陈蔚云,崔江龙,等.乌索酸对大鼠胆汁的影响[J].中医药学报,2003,31(4):54-55.
- [39] ANDERSSON D, NILSSON A, DUAN R D. Ursolic acid and other pentacyclic triterpenoids stimulate intestinal alkaline sphingomyelinase *in vitro* [J]. European Journal of Lipid Science and Technology, 2006, 108(2):103-108.
- [40] DUAN R D, NILSSON Å. Metabolism of sphingolipids in the gut and its relation to inflammation and cancer development [J]. Progress in Lipid Research, 2009, 48(1):62-72.
- [41] NILSSON Å, DUAN R D. Absorption and lipoprotein transport of sphingomyelin [J]. Journal of Lipid Research, 2006, 47(1):154-171.
- [42] KEUNE W J, HAUSMANN J, BOLIER R, et al. Steroid binding to autotaxin links bile salts and lysophosphatidic acid signalling [J]. Nature Communications, 2016, 7:11248.
- [43] JANDHYALA S M, TALUKDAR R, SUBRAMANYAM C, et al. Role of the normal gut microbiota [J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(29):8787-8803.
- [44] 马浩然,贾海莲,张文龙,等.熊果酸对酒精性肝损伤大鼠肠道菌群的影响[J].食品科学,2018,39(11):146-151.
- [45] TONG J, WANG Y, CHANG B, et al. Evidence for the involvement of rhoa signaling in the ethanol-induced increase in intestinal epithelial barrier permeability [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2013, 14(2):3946-3960.
- [46] WOŹNIAK L, SKAPSKA S, MARSZALEK K. Ursolic acid-a pentacyclic triterpenoid with a wide spectrum of pharmacological activities [J]. Molecules, 2015, 20(11):20614-20641.
- [47] DO NASCIMENTO P, LEMOS T L, BIZERRA A M, et al. Antibacterial and antioxidant activities of ursolic acid and derivatives [J]. Molecules, 2014, 19(1):1317-1327.
- [48] KUREK A, GRUDNIAK A M, SZWED M, et al. Oleanolic acid and ursolic acid affect peptidoglycan metabolism in *Listeria monocytogenes* [J]. Antonie van Leeuwenhoek, 2010, 97(1):61-68.
- [49] PARK S N, AHN S J, KOOK J K. Oleanolic acid and ursolic acid inhibit peptidoglycan biosynthesis in *Streptococcus mutans* UA159 [J]. Brazilian Journal of Microbiology, 2015, 46(2):613-617.
- [50] WANG C M, JHAN Y L, TSAI S J, et al. The pleiotropic antibacterial mechanisms of ursolic acid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. Molecules, 2016, 21(7):884.
- [51] PETERSON L W, ARTIS D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis [J]. Nature Reviews Immunology, 2014, 14(3):141-153.
- [52] NIJKAMP F P, FOLKERTS G. Nitric oxide: initiator and modulator [J]. Clinical & Experimental Allergy, 2010, 27(4):347-350.
- [53] FARIAS-EISNER R, SHERMAN M P, AEBERHARD E, et al. Nitric oxide is an important mediator for tumoricidal activity *in vivo* [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1994, 91(20):9407-9411.
- [54] CHUN J, LEE C, HWANG S W, et al. Ursolic acid inhibits nuclear factor- κ B signaling in intestinal epithelial cells and macrophages, and attenuates experimental colitis in mice [J]. Life Sciences, 2014, 110(1):23-34.
- [55] ATREYA I, ATREYA R, NEURATH M F. NF- κ B in inflammatory bowel disease [J]. Journal of Internal Medicine, 2008, 263(6):591-596.
- [56] NEURATH M F, PETTERSSON S, MEYER Z, et al. Local administration of antisense phosphorothiate oligonucleotides to the p65 subunit of NF- κ B abrogates established experimental colitis in mice [J]. Nature Medicine, 1996, 2(9):998-1004.
- [57] ROGLER G, BRAND K, VOGL D, et al. Nuclear factor κ B is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa [J]. Gastroenterology, 1998, 115(2):357-369.
- [58] 徐胜,黄顺荣.肠黏膜屏障损伤与保护分子机制研究进展[J].中华结直肠疾病电子杂志,2018,7(3):276-280.
- [59] JANG S E, JU J J, HYAM S R, et al. Ursolic acid isolated from the seed of *Cornus officinalis* ameliorates colitis in mice by inhibiting the binding of lipopolysaccharide to Toll-like receptor 4 on macrophages [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62

(40):9711-9721.

tavirus infection *in vitro* [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2019, 54(5):601-609.

[60] TOHMÉ M J, GIMÉNEZ M C, PERALTA A, et al. Ursolic acid; a novel antiviral compound inhibiting ro-

Ursolic Acid: Regulation on Intestinal Mucosal Barrier Function and Possible Mechanisms

PENG Fang^{1,2} SONG Zehe^{1,2} XIE Qian^{1,2} HE Xi^{1,2*}

(1. College of Animal Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China; 2. Hunan Engineering Research Center of Poultry Production Safety, Hunan Co-Innovation Center of Animal Production Safety, Changsha 410128, China)

Abstract: Intestinal mucosa is the main interface between the internal environment and the outside world, and the first line of defense against intestinal antigens. The integrity of intestinal mucosal barrier function plays an important role in animal intestinal health and the normal physiological functions of the body. Ursolic acid is a class of pentacyclic triterpenoids derived from plants. It was found that ursolic acid can maintain intestinal homeostasis and body health by affecting intestinal epithelial barrier function, intestinal mucin expression, bacterial structure and immune cell function. In this paper, the regulation of ursolic acid on intestinal mucosal barrier and its possible mechanism were summarized, which provided theoretical basis for its application in production and clinical practice. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2020, 32(6):2513-2520]

Key words: ursolic acid; gut barrier; intestinal health; mechanism