

# 丁酸钠对高尿酸血症模型小鼠肠道屏障的保护作用

李宇鹏<sup>1</sup> 刘欣<sup>1</sup> 王荣<sup>2</sup> 沈茜<sup>1</sup> 丁雪丽<sup>1</sup> 田宇彬<sup>1</sup>

(1 青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛 266003; 2 潍坊医学院整形外科医院)

**[摘要]** **目的** 探讨丁酸钠对高尿酸血症小鼠肠道屏障的保护作用。**方法** 雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组、丁酸钠组。模型组小鼠每天腹腔注射氧嗪酸钾 250 mg/kg, 自由取食高酵母饲料, 丁酸钠组小鼠在模型组基础上每天灌胃丁酸钠 200 mg/kg, 对照组小鼠每天腹腔注射和灌胃等剂量生理盐水, 共干预 21 d。采用蛋白免疫印记法 (Western blot)、实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 和免疫组化染色法检测各组小鼠小肠组织中 ZO-1、Occludin 蛋白和 mRNA 的表达水平, 采用苏木素-伊红染色 (HE) 观察各组小肠组织的病理形态, 采用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 检测小肠组织中炎症因子的含量。**结果** 3 组小鼠体质量比较差异具有显著意义 ( $F=4.70, P<0.05$ ), 其中模型组与对照组相比体质量显著降低 ( $t=3.03, P<0.05$ ), 丁酸钠组与模型组相比体质量显著升高 ( $t=2.90, P<0.05$ )。Western blot、RT-qPCR 和免疫组化染色结果显示, 模型组与对照组、丁酸钠组相比小肠组织 ZO-1 和 Occludin 蛋白和 mRNA 表达量比较差异均有显著性 ( $t=2.55\sim 11.04, P<0.05$ )。HE 染色结果显示, 模型组小鼠小肠绒毛大量减少、断裂, 丁酸钠组小肠绒毛相对完整。模型组与对照组、丁酸钠组相比小肠组织 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平比较差异均有显著性 ( $t=5.74\sim 9.79, P<0.05$ )。**结论** 高尿酸血症模型小鼠存在肠道屏障损伤, 灌胃补充丁酸钠可以保护高尿酸血症模型小鼠的肠道屏障。

**[关键词]** 高尿酸血症; 肠; 渗透; 酪酸; 紧密连接蛋白质类; 疾病模型, 动物; 小鼠

**[中图分类号]** R589.7; R589.9

**[文献标志码]** A

**PROTECTIVE EFFECT OF SODIUM BUTYRATE ON INTESTINAL BARRIER IN HYPERURICEMIA MOUSE MODEL** LI Yukun, LIU Xin, WANG Rong, SHEN Xi, DING Xueli, TIAN Zibin (Department of Digestive Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the protective effect of sodium butyrate on intestinal barrier in mice with hyperuricemia. **Methods** Male C57BL/6 mice were randomly divided into control group, model group, and sodium butyrate group. Mice in the model group were intraperitoneally injected with potassium oxonate (250 mg/kg) every day, and fed with high yeast diet freely. Mice in the sodium butyrate group were given 200 mg/kg sodium butyrate by gavage every day on the basis of the treatment in the model group. Mice in the control group were intraperitoneally injected and intragastrically administered with the same dose of normal saline every day. The intervention lasted for 21 d. The expression levels of ZO-1 and Occludin protein and mRNA in small intestine tissues of mice in each group were measured by Western blot, real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), and immunohistochemical staining. The pathological morphology of small intestine tissues in each group was observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. The content of inflammatory factors in small intestine tissues was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** There was a significant difference in body mass among the three groups ( $F=4.70, P<0.05$ ). The body mass of the model group was significantly lower than that of the control group ( $t=3.03, P<0.05$ ), and the body mass of the sodium butyrate group was significantly higher than that of the model group ( $t=2.90, P<0.05$ ). The results of Western blot, RT-qPCR, and immunohistochemical staining showed that there were significant differences in the expression of ZO-1 and Occludin protein and mRNA in the small intestine between the model group and the control group, the model group and the sodium butyrate group ( $t=2.55\sim 11.04, P<0.05$ ). The results of HE staining showed that the small intestinal villi of the model group were significantly reduced and broken, and the small intestinal villi of the sodium butyrate group were relatively complete. ELISA results showed that there were significant differences in the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in the small intestine between the model group and the control group, the model group and the sodium butyrate group ( $t=5.74\sim 9.79, P<0.05$ ). **Conclusion** Hyperuricemia mouse models have intestinal barrier injury, and intragastric administration of sodium butyrate can protect the intestinal barrier of hyperuricemia model mice.

**[KEY WORDS]** Hyperuricemia; Intestines; Osmosis; Butyric acid; Tight junction proteins; Disease models, animal; Mice

高尿酸血症是一种常见代谢性疾病, 由嘌呤代谢失调引起<sup>[1]</sup>。在大多数哺乳动物中, 尿酸通过尿

酸氧化酶转化为更容易溶解的尿酸排出体外。然而尿酸氧化酶基因在人类和类人猿的进化过程中发生了沉默突变, 因此人类易患高尿酸血症<sup>[2]</sup>。

人体尿酸主要通过肾脏途径和肠道等肾外途径进行排泄, 其中肾脏排泄约占 70%, 肠道排泄约占

[收稿日期] 2022-11-19; [修订日期] 2023-01-18

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81970461)

[通讯作者] 田宇彬, Email: tianzbsun@163.com

30%<sup>[3-4]</sup>。尿酸的肠道排泄依赖于完整的肠道屏障及其维持的肠道稳态。本课题组前期研究发现,高尿酸血症模型小鼠粪便中短链脂肪酸(SCFAs)的含量明显降低,可能存在有肠道黏膜屏障的损伤<sup>[5-6]</sup>。SCFAs是由特定的厌氧菌发酵膳食纤维和抗性淀粉等产生,在调节能量代谢、免疫、肠道发育方面有重要作用<sup>[7]</sup>。SCFAs主要为乙酸、丙酸和丁酸,其中丁酸是结肠上皮细胞最主要的能量来源,直接影响肠细胞生长和分化,对维持肠黏膜的健康和完整有重要意义<sup>[8]</sup>。研究表明丁酸钠能够调节脂肪性肝炎小鼠的肠道菌群,保护肠道屏障,从而减轻小鼠的脂肪性肝炎<sup>[9]</sup>。本研究旨在探讨丁酸钠对高尿酸血症模型小鼠肠黏膜屏障的保护作用及机制。现将结果报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物和试剂

SPF级6周龄雄性C57BL/6小鼠24只,体重18~23 g,来自山东省痛风实验室。氧嗪酸钾(美国Sigma公司);丁酸钠(上海源叶生物科技有限公司);BCA蛋白浓度试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司);ZO-1兔单克隆抗体(英国Abcam公司);Occludin兔单克隆抗体(Servicebio);GAPDH、Tublin鼠单克隆抗体(上海爱必信生物科技股份有限公司);ELISA试剂盒、超敏化学发光(ECL)底物液(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 动物分组和处理** C57BL/6小鼠于24℃、湿度50%、标准12-12 h昼夜节律环境下适应性喂养7 d。随机分为对照组、模型组、丁酸钠组,每组8只。模型组每天腹腔注射氧嗪酸钾250 mg/kg,并自由取食高酵母饲料,制备高尿酸血症模型<sup>[10]</sup>,丁酸钠组小鼠在模型组饲养基础上每天灌胃丁酸钠200 mg/kg,对照组每天腹腔注射和灌胃等剂量生理盐水,共干预21 d。

**1.2.2 样本采集和制作** 在干预的第7天,所有小鼠腹腔均注射氧嗪酸钾1 h以后,于内眦静脉取血0.5 mL,检测血尿酸水平,以判断高尿酸血症小鼠模型是否成功。第21天时,记录所有小鼠体质量,并收集小鼠新鲜粪便,用于后续实验。然后CO<sub>2</sub>法处死,处死12 h前禁食,取所有小鼠小肠组织,置于液氮中,-80℃冰箱保存备用。取各组小鼠小肠组织0.5 cm,以40 g/L多聚甲醛固定后,经脱水、包埋、透明、切片等步骤,制作成4 μm厚的病理切片。

HE染色显微镜下观察小肠组织病理改变。

**1.2.3 Western blot方法检测各组小鼠肠组织中ZO-1和Occludin蛋白表达** 提取所有小鼠小肠组织总蛋白,BCA法测定蛋白浓度。制备10%分离胶,5%浓缩胶,将玻璃板固定在电泳槽上,先80 V后120 V恒压电泳,290 mA恒流湿转法转膜。完成以后,用抗体稀释液按说明书稀释一抗(ZO-1、Occludin 1:1 000稀释,Tublin、GAPDH 1:5 000稀释),将一抗完全浸润PVDF膜后置于4℃摇床孵育过夜,使用与一抗相对应的稀释过的二抗(1:15 000稀释)室温孵育PVDF膜1.5 h,ECL化学显影,暗室曝光。实验重复3次,用Image J软件分析条带灰度值,目的蛋白的相对表达量以目的蛋白灰度值/内参蛋白灰度值计算。

**1.2.4 免疫组化检测小肠组织中ZO-1和Occludin蛋白的表达** 取所有小鼠小肠组织切片,烘烤2 h后二甲苯脱蜡,复水;用TRIS-EDTA修复抗原3 min;用体积分数0.03的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-甲醇溶液在暗匣中避光室温孵育10 min,阻断内源性过氧化物酶活性;以体积分数0.10的羊血清37℃下孵育30 min,封闭非特异性抗原;滴加一抗(ZO-1 1:100稀释,Occludin 1:500稀释),湿盒内4℃下孵育过夜;滴加二抗,37℃下孵育30 min,DAB显色5~10 min;苏木素复染,乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。荧光显微镜下随机选取不重叠的视野5个,采用Image Pro-Plus 6.0进行免疫组化染色结果分析,免疫组化ZO-1和Occludin蛋白染色阳性结果呈现棕黄色,分离色彩后选取黄色部分,测定阳性颗粒积分吸光度和阳性表达面积。

**1.2.5 RT-qPCR方法检测小鼠肠组织中ZO-1和Occludin mRNA表达** 根据试剂盒说明书使用RNAiso Plus从所有小鼠小肠组织中提取总RNA。用Evo M-MLV反转录预混型试剂盒,去除gDNA,将其反转录为cDNA,以β-actin作为内参照,进行RT-qPCR。每个样品分别设置3个复孔,实验重复3次。RT-qPCR扩增条件为,94℃预变性5 min;然后95℃变性3 s,60℃退火/延伸30 s,共进行40个循环。采用2<sup>-△△CT</sup>的方法计算目的基因的相对表达量,引物名称及序列见表1。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析,定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

表 1 引物名称及其序列

引物名称	引物序列	引物长度 (bp)
ZO-1	F:5'-CCACCTCTGTCCAGCTCTTC-3'	20
	R:5'-CACC GGAGTGATGGTTTCT-3'	20
Occludin	F:5'-CCTCCAATGGCAAAGTGAAT-3'	20
	R:5'-CTCCCCACCTGTCGTGTAGT-3'	20
β-actin	F:5'-CTCCCTGGAGAAGAGCTATGA-3'	21
	R:5'-GGCATAGAGGTCTTTACGGATG-3'	22

## 2 结 果

### 2.1 模型组小鼠血清尿酸和粪便丁酸含量水平

当灌胃至第 7 天时,对照组和模型组小鼠的血清中尿酸水平分别为(110.35±18.33)、(353.18±57.32)μmol/L,两组差异有显著意义( $t=9.95, P<0.05$ ),提示高尿酸血症小鼠模型建立成功。灌胃第 21 天时,对照组和模型组小鼠粪便中丁酸含量分别为(217.90±78.15)、(29.75±9.24)μg/g,两组小鼠比较差异显著( $t=4.78, P<0.05$ ),表明高尿酸血症小鼠粪便丁酸含量降低,小鼠可以用于后续实验。

### 2.2 各组小鼠体质量变化

干预期间 3 组小鼠均毛色黑亮,精神状态、行动力正常,整体状态良好。干预结束时,对照组、模型组和丁酸钠组小鼠的体质量分别为(21.56±0.83)、(20.33±0.36)、(21.66±0.95)g,3 组小鼠体质量比较差异有显著性( $F=4.70, P<0.05$ ),其中模型组比对照组体质量显著降低( $t=3.03, P<0.05$ ),丁酸钠组与模型组相比体质量显著升高( $t=2.90, P<0.05$ )。

### 2.3 各组小鼠小肠组织中 ZO-1 和 Occludin 蛋白和 mRNA 表达水平

3 组小鼠小肠组织中 ZO-1、Occludin 蛋白表达量比较差异均具有显著意义( $F=13.65, 51.42, P<0.05$ ),其中模型组与对照组、丁酸钠组 2 种 mRNA 表达量比较差异均具有显著意义( $t=2.55\sim 11.04, P<0.05$ ),见图 1。

3 组小鼠小肠组织中 ZO-1、Occludin mRNA 表达量比较差异均有显著性( $F=6.07, 10.63, P<0.05$ ),其中模型组与对照组、丁酸钠组 2 种 mRNA 表达量比较差异均具有显著性( $t=3.72\sim 5.12, P<0.05$ ),见表 2。

免疫组化染色结果显示,与对照组小鼠相比,模型组小鼠小肠组织 ZO-1 以及 Occludin 蛋白阳性染色面积和强度降低,丁酸钠组小鼠小肠组织 ZO-1 和 Occludin 蛋白阳性染色面积和强度均高于模型

组,见图 2。

### 2.4 各组小鼠小肠组织病理改变比较

显微镜下观察显示,对照组小鼠小肠上皮结构完整,未见明显病理损伤;模型组小鼠小肠局部上皮脱落、绒毛大量减少、断裂;丁酸钠组小肠上皮相对完整,绒毛轻度断裂,见图 3。

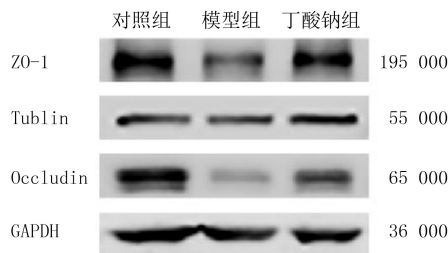


图 1 各组小鼠小肠组织中 ZO-1 和 Occludin 蛋白表达情况

表 2 各组小鼠的小肠组织中 ZO-1 和 Occludin 的蛋白和 mRNA 表达情况( $x\pm s$ )

组别	ZO-1 蛋白	Occludin 蛋白	ZO-1 mRNA	Occludin mRNA
对照组	0.77±0.16	0.92±0.09	1.10±0.57	1.00±0.12
模型组	0.52±0.08	0.18±0.12	0.37±0.20	0.51±0.18
丁酸钠组	0.66±0.03	0.54±0.12	1.00±0.24	1.27±0.41

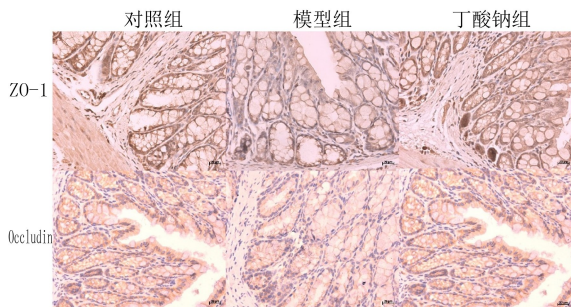


图 2 各组小鼠小肠组织中 ZO-1 和 Occludin 的表达情况(免疫组织化学染色,400 倍)



图 3 各组小鼠小肠组织病理改变(HE 染色,400 倍)

### 2.5 各组小鼠小肠组织中 TNF-α、IL-6 水平比较

对照组、模型组、丁酸钠组小鼠的小肠组织当中 TNF-α 的水平分别为(62.40±13.33)、(190.56±53.02)、(57.40±9.88)ng/L,小肠组织当中 IL-6 的水平分别为(309.80±40.03)、(801.39±113.88)、(310.54±45.92)ng/L。3 组小鼠小肠组织 TNF-α、IL-6 水平比较差异均有显著意义( $F=80.15, 26.29, P<0.05$ ),其中模型组与对照组、丁酸钠组,小鼠小肠组织中 2 种炎症因子水平比较差异均具有显著意



义( $t=5.74\sim 9.79, P<0.05$ )。

### 3 讨 论

高尿酸血症可以促进糖尿病、代谢综合征、高血压、动脉粥样硬化和慢性肾脏病等疾病的发生和发展<sup>[11]</sup>。流行病学调查显示,高尿酸血症患病率逐年上升,如爱尔兰男性高尿酸血症发病率为 19.7%~25.0%,女性发病率为 20.5%~24.1%<sup>[12]</sup>;中国女性高尿酸血症的发病率为 7.9%,男性为 19.4%,高尿酸血症已经成为全球公共卫生问题<sup>[13-14]</sup>。而高尿酸血症患者是否存在肠道屏障损伤,目前还缺少明确研究报道,仅有少量研究表明高尿酸血症可能会引起肠道炎症和肠道生态失衡,从而影响肠道屏障的功能<sup>[15]</sup>。人体中的尿酸约有 30%是通过肠道排泄的,肠道对尿酸的排泄发挥着重要作用,近年来尿酸的肠道排泄与肠道菌群的关系成为研究热点之一。促进尿酸的肠道排泄,可减轻高尿酸血症患者肾脏排泄负担,防止和减缓因高尿酸血症导致的慢性肾功能不全。肠道屏障由肠上皮与细胞间的紧密连接构成<sup>[16-18]</sup>,ZO-1 和 Occludin 是 2 种重要的紧密连接蛋白,对于维持肠道屏障的完整性发挥着重要的作用<sup>[16,19]</sup>。本研究结果显示,模型组小鼠小肠组织存在小肠绒毛断裂、稀疏和肠上皮损伤,小肠组织中 ZO-1 和 Occludin 蛋白和 mRNA 表达明显低于对照组小鼠,同时模型组小鼠小肠炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平明显高于对照组,提示高尿酸血症诱导的炎症反应可能与肠道屏障功能受损有关,高尿酸可增加肠道炎症反应及诱发肠道屏障功能损伤。

SCFAs 是小肠内难以消化的碳水化合物经肠道微生物发酵的最终产物,丁酸是结肠上皮细胞的能量的底物,可促进肠道紧密连接蛋白表达,从而起到维护肠道屏障完整性的作用<sup>[20]</sup>。SCFAs 可能通过促进肠上皮细胞的生长,加强肠道紧密连接,调节肠道菌群,维持肠道屏障功能发挥有益影响<sup>[20-21]</sup>。同时 SCFAs 对肠道微生物群具有调节和改善作用,可抑制有害菌增殖并增加有益菌的数量<sup>[22]</sup>。肠道绒毛的高度是衡量小肠结构完整性的重要指标之一。本研究显示模型组小鼠粪便中丁酸含量显著降低,给予丁酸钠干预后,丁酸钠组小鼠小肠病理损伤较模型组明显减轻,提示丁酸钠可保护小肠上皮的完整性及维护肠道屏障。有研究表明肠黏膜上皮细胞紧密连接蛋白在肠黏膜屏障完整性中发挥着至关重要的作用,当紧密连接蛋白出现表达异常,会导致肠道通透性的增强,进而导致多种疾病发生<sup>[23-24]</sup>。

本研究显示丁酸钠组小鼠小肠组织中的 ZO-1 以及 Occludin 的蛋白和 mRNA 表达水平均明显高于模型组小鼠,免疫组化结果显示丁酸钠组小鼠小肠组织中 ZO-1 和 Occludin 的阳性染色面积和强度均高于模型组小鼠,提示丁酸钠可能通过增加肠上皮紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 的表达保护高尿酸血症引起的肠道屏障损害。

炎症因子增加可导致上皮功能及肠道屏障损伤,细胞因子及炎性介质的产生会导致肠黏膜通透性增强、免疫功能障碍以及菌群失调,引起肠屏障功能障碍<sup>[25-26]</sup>。有研究显示高尿酸血症患者的炎症细胞因子水平升高<sup>[27]</sup>。本研究结果显示,丁酸钠组小鼠小肠组织中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平明显低于模型组小鼠,提示炎症因子水平与肠上皮紧密连接功能障碍相关,丁酸钠可能通过抑制肠道的炎症反应来维护肠道屏障。

综上所述,通过腹腔注射氧嗪酸钾联合高酵母饲料可成功构建小鼠高尿酸血症模型,且高尿酸血症模型小鼠小肠存在肠道屏障损伤;丁酸钠灌胃治疗可以上调小鼠小肠紧密连接蛋白表达,减轻肠道炎症,从而发挥对肠道屏障的保护作用。本研究为丁酸钠治疗高尿酸血症及痛风提供了理论依据,但具体机制还有待进一步研究。

**伦理批准和动物权利声明:**本研究涉及的所有动物实验均已通过青岛大学附属医院实验动物福利与伦理委员会批准(文件号 AH-QU-MAL20210430)。所有实验过程均遵照《实验动物管理条例》进行。  
**作者声明:**田宇彬、李宇鹏、刘欣、王荣参与了研究设计;李宇鹏、沈茜、丁雪丽参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

- [1] MANDAL A K, MOUNT D B. The molecular physiology of uric acid homeostasis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2015,77:323-345.
- [2] ÁLVAREZ-LARIO B, MACARRÓN-VICENTE J. Uric acid and evolution[J]. *Rheumatology*, 2010,49(11):2010-2015.
- [3] YUN Y, YIN H, GAO Z Y, et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats[J]. *PLoS One*, 2017,12(12):e0190194.
- [4] XU X X, LI C H, ZHOU P, et al. Uric acid transporters hiding in the intestine[J]. *Pharm Biol*, 2016,54(12):3151-3155.
- [5] GUO Y J, LI H L, LIU Z, et al. Impaired intestinal barrier function in a mouse model of hyperuricemia[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4):3292-3300.
- [6] GUO Y J, YU Y N, LI H L, et al. Inulin supplementation ameliorates hyperuricemia and modulates gut microbiota in Uox-knockout mice[J]. *Eur J Nutr*, 2021,60(4):2217-2230.

- [7] MARTIN-GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOT-TIÈRE H M, et al. SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut[J]. Proc Nutr Soc, 2021,80(1):37-49.
- [8] LIU H, WANG J, HE T, et al. Butyrate: A double-edged sword for health? [J]. Adv Nutr, 2018,9(1):21-29.
- [9] ZHOU D, PAN Q, XIN F Z, et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier[J]. World J Gastroenterol, 2017,23(1):60-75.
- [10] 曾金祥,魏娟,毕莹,等. 车前子醇提取物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013,19(9):173-177.
- [11] JOHNSON R J, BAKRIS G L, BORGHI C, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: Report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation[J]. Am J Kidney Dis, 2018,71(6):851-865.
- [12] KUMAR A U A, BROWNE L D, LI X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study[J]. PLoS One, 2018,13(5):e0198197.
- [13] LIU R, HAN C, WU D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:762820.
- [14] TRIFIRÒ G, MORABITO P, CAVAGNA L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: A nationwide population-based study [J]. Ann Rheum Dis, 2013,72(5):694-700.
- [15] ZHAO H Y, LU Z X, LU Y J. The potential of probiotics in the amelioration of hyperuricemia[J]. Food Funct, 2022,13(5):2394-2414.
- [16] 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.
- [17] RUAN Z, LIU S Q, ZHOU Y, et al. Chlorogenic acid decreases intestinal permeability and increases expression of intestinal tight junction proteins in weaned rats challenged with LPS [J]. PLoS One, 2014,9(6):e97815.
- [18] XU R, LEI Y H, SHI J, et al. Effects of lactadherin on plasma D-lactic acid and small intestinal MUC2 and claudin-1 expression levels in rats with rotavirus-induced diarrhea[J]. Exp Ther Med, 2016,11(3):943-950.
- [19] KUO W T, ODENWALD M A, TURNER J R, et al. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival[J]. Ann N Y Acad Sci, 2022,1514(1):21-33.
- [20] PARADA VENEGAS D, DE LA FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. Front Immunol, 2019,10:277.
- [21] MICHIELAN A, DINCÀ R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: Pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015:628157.
- [22] BALTAZAR-DÍAZ T A, GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ L A, ALDANA-LEDESMA J M, et al. Escherichia/Shigella, SCFAs, and metabolic pathways-the triad that orchestrates intestinal dysbiosis in patients with decompensated alcoholic cirrhosis from western Mexico[J]. Microorganisms, 2022,10(6):1231.
- [23] ALLAM-NDOUL B, CASTONGUAY-PARADIS S, VEILLEUX A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17):6402.
- [24] SALVO ROMERO E, ALONSO COTONER C, PARDO CAMACHO C, et al. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2015, 108:686-696.
- [25] SHEN L. Tight junctions on the move: Molecular mechanisms for epithelial barrier regulation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1258:9-18.
- [26] SHI N, LI N, DUAN X W, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system [J]. Military Med Res, 2017,4(1):14.
- [27] ZHOU Y, ZHAO M C, PU Z Y, et al. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia: Analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia[J]. Medicine, 2018,97(49):e13108.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 258 页)

- [15] PIANO V, ALEX A, STEGE P, et al. CDC20 assists its catalytic incorporation in the mitotic checkpoint complex [J]. Science, 2021,371(6524):67-71.
- [16] PAO P C, PATNAIK D, WATSON L A, et al. HDAC1 modulates OGG1-initiated oxidative DNA damage repair in the aging brain and Alzheimer's disease[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):2484.
- [17] GRABOWSKA A, SAS-NOWOSIELSKA H, WOJTAS B, et al. Activation-induced chromatin reorganization in neurons depends on HDAC1 activity[J]. Cell Rep, 2022,38(7):110352.
- [18] MORGAN E L, SCARTH J A, PATTERSON M R, et al. E6-mediated activation of JNK drives EGFR signalling to promote proliferation and viral oncoprotein expression in cervical cancer[J]. Cell Death Differ, 2021,28(5):1669-1687.
- [19] WAUDBY C A, ALVAREZ-TEIJEIRO S, JOSUE RUIZ E, et al. An intrinsic temporal order of c-JUN N-terminal phosphorylation regulates its activity by orchestrating co-factor recruitment[J]. Nat Commun, 2022,13(1):6133.
- [20] VELASCO-AVILES S, PATEL N, CASILLAS-BAJO A, et al. A genetic compensatory mechanism regulated by *Jun* and *Mef2d* modulates the expression of distinct class II *Hdacs* to ensure peripheral nerve myelination and repair[J]. Elife, 2022,11:e72917.

(本文编辑 耿波 厉建强)