

锌剂通过 NF- κ B 信号通路修复肠黏膜屏障损伤的研究进展

王永才, 单庆文

广西医科大学第一附属医院儿科, 广西南宁 530021

摘要: 肠黏膜屏障是机体抵御肠腔内有害抗原的第一道防线, 缺血缺氧、理化免疫、肠道菌群变化、氧自由基等多种因素的参与可导致肠黏膜屏障损伤。锌是一种至关重要的微量元素, 可通过减少肠道损伤、抗炎和肠道微生物群重建机制来调节黏膜完整性。锌可通过调节 NF- κ B 信号通路来减少肠道损伤、对抗炎症、重构肠道微生物群来调节黏膜完整性, 以达到修复肠道黏膜损伤的目的。这为研究锌剂修复肠黏膜屏障损伤的机制提供了参考。

关键词: 肠黏膜屏障; 肠上皮细胞; 锌; 紧密连接; NF- κ B 通路

中图分类号: R245

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2024)04-0430-05

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2024.016

引用本文: 王永才, 单庆文. 锌剂通过 NF- κ B 信号通路修复肠黏膜屏障损伤的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2024, 45 (4): 430-434.

Research advances in repair of intestinal mucosal barrier damage by zinc agents via NF- κ B signaling pathway

WANG Yongcai, SHAN Qingwen

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: SHAN Qingwen. Email: shanqw333@163.com

Abstract: The intestinal mucosal barrier is the body's first line of defense against harmful antigens in the intestinal lumen. Damage to the intestinal mucosal barrier can result from various factors such as ischemia, hypoxia, physical and chemical immunity, changes in intestinal flora, and oxygen-free radicals. Zinc is a crucial trace element that regulates mucosal integrity by reducing intestinal damage, exerting anti-inflammatory effects, and rebuilding the intestinal microbiota. By modulating the NF- κ B signaling pathway, zinc can reduce intestinal damage, counter inflammation, and reconstruct the intestinal microbiota to regulate mucosal integrity, thereby repairing intestinal mucosal damage, which provides reference for the study of the mechanisms of zinc agents in repairing intestinal mucosal barrier damage.

Keywords: intestinal mucosa barrier; intestinal epithelium; zinc; tight junctions; NF- κ B pathway

Cited as: Wang YC, Shan QW. Research advances in repair of intestinal mucosal barrier damage by zinc agents via NF- κ B signaling pathway [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2024, 45 (4): 430-434.

肠道是锌吸收和排泄的主要场所。锌和锌的稳态对肠黏膜屏障的结构和功能有重要意义^[1]。锌过量、缺乏或稳态失衡可能引发肠道疾病, 如炎症性肠病、肠易激综合征和结直肠癌等, 这些疾病会导致肠黏膜受损^[2-3]。肠黏膜损伤的机制极其复杂, 尚不十分清楚。本文将对锌在肠黏膜屏障中的作用与胃肠道疾病的相关性展开综述, 梳理锌在肠黏膜损伤修复中的潜在作用机制, 弥补该领域研究的不足, 为肠黏膜损伤机制研究提供一定的理论研究基础。

收稿日期: 2023-08-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060101)

作者简介: 王永才, 男, 硕士, 主治医师。研究方向: 儿童营养、保健, 儿童消化及感染性疾病。Email: wangsir8306@163.com

通信作者: 单庆文, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: shanqw333@163.com

1 锌

锌是人体中第 2 常见的基础微量元素, 是所有生物体都必不可少的。许多大分子的结构和功能中, 锌扮演着至关重要的角色, 其中包括调节酶在细胞过程和细胞信号传递途径中的作用^[4]。锌可调节免疫反应, 在细胞内发挥抗氧化活性, 对炎症反应也有重要的调节作用。锌通过两种急性机制发挥抗氧化作用: (1) 稳定蛋白质巯基对抗氧化; (2) 拮抗过渡金属催化反应。锌对于生长发育、免疫功能、智力发育、生殖系统功能和物质代谢等都起着重要作用。锌稳态受损可引起多种病理结果, 如生长迟缓、食欲缺乏、免疫力受损、氧化应激增强以及炎性细胞因子生成增加^[5]。在严重感染的情况下, 锌缺乏会激发 NF- κ B 的激活系统性增加。体外研究表明, 锌可降低 NF- κ B

的活化及其靶基因(如 TNF- α 和 IL-1 β) 的表达, 同时增加细胞内两种具有抗炎特性的锌指蛋白 A20 和 PPAR- α 的表达^[6]; 此外, 另一种抑制 NF- κ B 的机制是抑制环核苷酸磷酸二酯酶的启动, 抑制 I κ B 激酶的表达^[7]。

2 肠黏膜屏障结构功能及损伤修复作用

2.1 肠黏膜结构及功能

肠黏膜细胞呈柱状, 表面有许多紧密排列的微绒毛, 被糖萼和厚厚的黏液层覆盖。微绒毛由肌动蛋白丝束组成, 并通过连接复合体与邻近的细胞连接。连接复合体由紧密连接、黏附连接和桥粒组成, 起到细胞间连接和锚定的作用。此外, 肠细胞之间还通过细胞黏附分子、缝隙连接和交错作用相互作用, 促进细胞间的通讯(图 1)^[8-9]。糖萼是一层由碳水化合物组成的黏液层, 位于微绒毛表面上方, 含有各种酶和非酶蛋白, 包括双糖酶、肽酶、受体和转运蛋白, 这些酶和蛋白质对于消化和吸收营养物质至关重要。肠黏膜中的滑面内质网和线粒体在细胞顶端比基底部丰富, 这有助于维持肠细胞的特征性极性。基底侧膜含有丰富的 Na⁺、K⁺-ATP 酶和腺苷酸环化酶, 起到调节钠离子运动的作用。肠细胞通过刷状缘膜与其他矿物质和营养物质进行交换^[10]。

肠黏膜的功能不仅是消化和吸收营养物质, 还包括抵御致病菌的定植和维护肠道健康。胰液、胆汁、黏液、糖萼、肠运动和常驻微生物群落相互作用, 限制了肠道致病菌的繁殖。肠上皮细胞的更新提供了保护屏障, 防止有害病原体侵入。当肠黏膜受损时, 黏液和其他分泌物以及肠动力的作用将清洗病变区域, 并通过细胞迁移进行修复。一些介质, 如 P 物质、生长抑素和胆囊收缩素对黏蛋白和 IgA 的产生以及肠细胞屏障功能具有调节作用^[11]。

2.2 肠黏膜屏障损伤

肠黏膜屏障位于肠道细胞上皮的顶端区域, 由单层柱状上皮和紧密连接组成, 起着阻止病原微生物侵入黏膜的作用, 并确保上皮层受损时的快速修复^[12]。肠黏膜屏障的损伤机制非常复杂, 涉及缺血、缺氧、理化免疫因素、肠道菌群变化、氧自由基等炎症介质。当肠道上皮细胞暴露在有害物质中时, 会发生细胞损伤, 使得基底膜暴露, 从而允许感染因子穿透机体, 而不再主动吸收营养(图 2)^[13]。缺乏氧气和营养引起的肠道血流中断会导致上皮细胞受损。肠上皮细胞由于其

高代谢率而特别容易缺血。在缺血性损伤期间, 上皮细胞从绒毛尖端开始丧失, 逐渐延伸至隐窝区域, 导致黏膜损伤程度加重^[14]。在正常血液循环下, 绒毛尖端的氧气供应是较低的, 当损伤发生时, 绒毛尖端的细胞首先受到影响。此时, 血流中的氧气通过逆流交换机制被分流到小静脉, 导致绒毛尖端的氧气供应不足。此外, 绒毛尖端附近的细胞高度分化, 代谢率最高, 因此对缺血最敏感^[15]。过去的研究表明, 在肠黏膜屏障受损时, 炎症因子和氧化应激产物明显增加, 抗氧化治疗可在一定程度上减轻损伤^[16]。然而, 关于氧自由基如何破坏肠黏膜屏障仍需进一步研究。

2.3 肠黏膜屏障损伤修复

肠黏膜屏障的损伤修复是一个复杂的过程, 涉及多种细胞和信号通路。近年来, 人们广泛研究肠黏膜屏障的损伤修复机制, 并逐渐认识到以下新机制。(1) 肠上皮干细胞参与黏膜屏障的修复: 最新研究表明, 肠上皮干细胞在肠道黏膜屏障受损后发挥关键作用。这些干细胞会被激活,

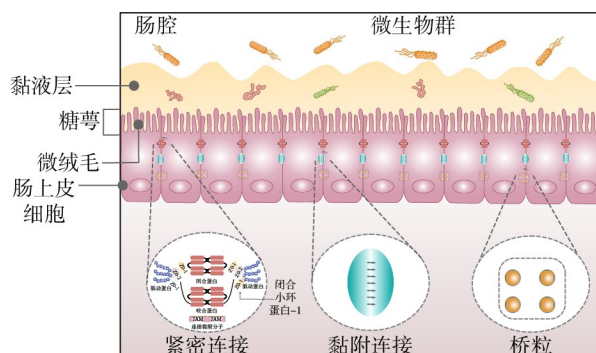


图 1 肠黏膜上皮细胞间结构示意图

Fig.1 Schematic diagram of the intercellular structure of the intestinal mucosa epithelium

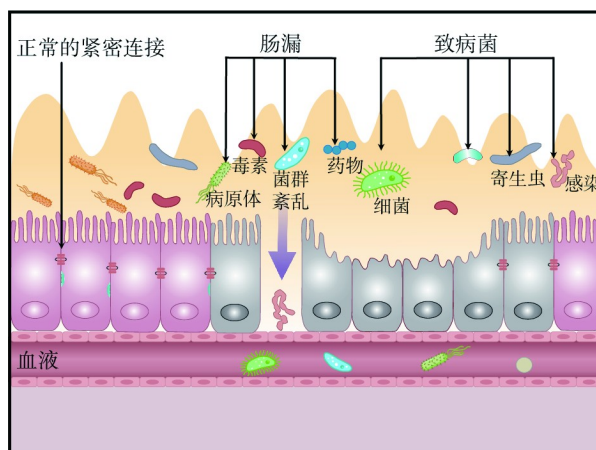


图 2 肠黏膜上皮结构破坏示意图

Fig.2 Schematic diagram of the disruption of the epithelial structure of the intestinal mucosa

并通过增殖、分化等方式修复受损的黏膜屏障。这一过程包括肠上皮干细胞向外分化生成成熟的上皮细胞,以及自我更新以确保肠道黏膜的持续修复^[17-18]。(2)肠道微生物调控黏膜屏障修复:肠道微生物在黏膜屏障修复中起关键作用。最新研究表明,肠道微生物可通过多种途径参与并调控黏膜屏障的修复。如可以促进上皮细胞增殖和分化,产生有益代谢产物(例如短链脂肪酸)以提供能量和信号分子,并调节免疫反应来维持肠道健康^[19-20]。(3)肠道免疫调节黏膜屏障修复:肠道免疫系统对于维护肠道健康和对抗病原微生物起着重要作用。最新研究表明,肠道免疫系统可以通过免疫细胞、细胞因子以及其他免疫相关分子,影响上皮细胞的生长、分化和黏附,从而促进黏膜屏障的修复^[21-22]。(4)细胞间紧密连接:紧密连接是重建屏障完整性的最后一步,通过招募紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin,并关闭细胞旁空间来实现^[23]。这些研究进展为修复肠黏膜屏障提供了新的治疗策略方向。未来的研究将进一步揭示这些机制的细节,并为发展针对肠道疾病的治疗方法提供理论基础。

3 NF- κ B 信号通路与炎症反应

NF- κ B 信号通路是主要的炎症途径之一,可以通过调节多种基因来调控细胞黏附、细胞凋亡、增殖、组织重塑、先天和适应性免疫反应、炎症过程和细胞应激反应等。NF- κ B 能够影响促炎细胞因子(如 IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 和 MCP-1)、趋化因子、急性期蛋白(如 CRP 和纤维蛋白原)、基质金属蛋白酶、黏附分子、生长因子和参与炎症反应的其他因子(如 Cox2 和 NOS)的表达^[24]。

文献报道 NF- κ B 信号通路参与多种炎症性疾病的发病机制。调节 NF- κ B 家族转录因子的激活对于正常发育、免疫细胞功能和炎症反应至关重要。NF- κ B 途径的激活受到 I κ B 的调节。在正常生理条件下, NF- κ B 和 I κ B 形成复合物,在细胞质中以无活性形式存在。当细胞受到外界炎性细胞因子或微生物感染的刺激后, I κ B 激酶 (IKK) 复合物(包括 IKK α 、IKK β 和 IKK γ) 活化,使 I κ B 磷酸化,触发 I κ B 与 NF- κ B 的解离和泛素化,然后通过蛋白酶体降解,使得 NF- κ B 被激活并暴露核定位位点。游离的 NF- κ B 迅速移位到细胞核,与特异性 κ B 序列结合,诱导相关基因转录^[25]。

NF- κ B 活化诱导的促炎细胞因子和趋化因子

的转录能够放大免疫应答程序并刺激炎症细胞的募集。研究表明,锌可以通过抑制 LPS 诱导的 I κ B α 磷酸化来抑制 NF- κ B p65 的核易位,从而减少 NF- κ B 活化,减少 NF- κ B 与靶基因的结合,使 LPS 诱导小胶质细胞释放的促炎性因子和促炎介质下降^[26]。

4 锌通过 NF- κ B 信号通路在肠道炎症损伤调节中的重要机制

锌在维持肠道黏膜完整性方面发挥着重要的作用。肠道黏膜是肠道内部与外部环境之间的重要屏障,起着防止有害物质进入体内的作用。黏膜完整性的破坏与多种疾病的发生和发展密切相关,如炎症性肠病、肠道感染和肠道肿瘤等。锌通过调节炎症反应、减少肠道损伤和调节肠道微生物群重建等机制来维护黏膜完整性。

4.1 锌参与 NF- κ B 调节炎症反应

NF- κ B 是一个重要的转录因子,参与调控炎症反应和免疫应答。锌与单核/巨噬细胞炎症信号之间的联系主要依赖于 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 信号,而脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和肽聚糖 (peptidoglycan, PGN) 分别可刺激 TLR4 和 TLR2 受体,进而 NF- κ B 信号通路从而触发炎症反应(图 3)。研究表明,锌可以抑制 NF- κ B 的活化,从而减少炎症因子的产生。此外,锌还可以调节其他炎症相关信号通路,如 MAPK 和 JAK-STAT 等^[27]。

研究发现, LPS 可以被巨噬细胞的 TLR4 识别,从而激活炎症信号通路,并释放促炎因子(如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β),进而导致肠上皮细胞中 Caspase-3 的激活,从而抑制脂肪酸的吸收^[28]。然而,锌剂可以抑制 LPS 诱导的人单核细胞中 IKK β

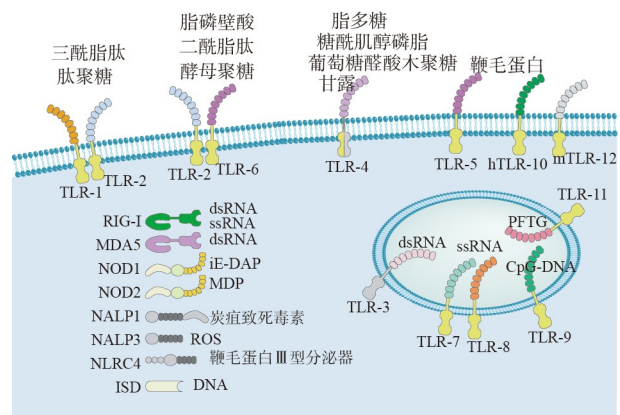


图 3 模式识别受体及其同源配体^[32]

Fig.3 Pattern recognition receptors and their cognate ligands

和 NF- κ B 的激活,降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-17 的表达而改善 DSS 诱发的实验性小鼠结肠炎的肠道病理组织学破坏^[29]。本课题组前期研究也发现,通过药物锌抑制肠道 NF- κ B 的活化,可以降低细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的水平,从而保护 LPS 诱发的幼鼠肠黏膜屏障损伤^[30]。最近的证据表明,NF- κ B 也具有调节炎症小体激活的作用,NF- κ B 活化失调是慢性炎症性疾病的标志^[31]。因此,更好地理解 NF- κ B 活化和促炎功能的基础机制,对炎症性疾病治疗策略具有重要意义。

4.2 锌通过 NF- κ B 减少肠道损伤

肠道炎症加重在很大程度上是由 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活所驱动,靶向 TLR4/NF- κ B 信号通路是缓解肠道炎症的有效策略。TLR4 在活动期结直肠癌患者肠上皮中高水平表达,参与结直肠癌的进展调节。NF- κ B 是 TLR4 信号通路的最终转录因子,可通过调节炎症介质的转录和翻译,在促进肠道疾病的发展中发挥关键作用^[32-33]。

锌可以减少肠道损伤。体内外研究表明,补锌可增加肠道闭锁蛋白-1(zonula occludens, ZO-1)的表达来降低肠黏膜屏障的通透性,而锌缺乏会加重实验性大鼠结肠炎的严重程度^[34]。本课题组前期研究也表明加用锌剂治疗可明显降低血浆 DAO 活性和 D-LA 水平,从而修复 AAD 患儿受损的肠黏膜屏障^[35]。此外,锌还可以促进肠道上皮细胞的增殖和修复,加速肠道损伤的修复过程。

4.3 锌重建肠道微生物群

肠道微生物群是肠道黏膜的重要组成部分,与黏膜屏障的完整性密切相关。锌可以影响肠道微生物群的组成和功能,增加有益菌的数量,减少有害菌的生长。研究发现,锌可以增加乳酸菌和双歧杆菌等有益菌的数量,减少肠道致病菌的生长,从而通过肠道微生物群重建来调节黏膜完整性^[36]。

研究表明,锌可减少肠杆菌和梭菌簇 X IV,并增加乙酸盐和丁酸盐水平,锌还可以减少大肠菌群和大肠埃希菌在结肠内的丰度,尤其是抑制大肠埃希菌致病菌株,从而降低 α -溶血素表达,减轻 α -溶血素诱导的屏障功能障碍和随之而来的“肠漏”^[37-38](图 2)。研究显示,缺锌会导致肠毒素大肠埃希菌腹泻患儿的单核细胞吞噬能力下降,而补锌可提升这种能力^[39]。另外,补充锌可调节小鼠肠道微生物群,改善肠黏膜屏障功能,并增加肠道短链脂肪酸的浓度以调节免疫反应^[40]。

最新一些研究,锌可以通过调节 NF- κ B 通路影响肠道内的炎症水平,进而对肠道微生物群产

生影响。具体来说,锌可以通过调节炎症因子的表达调节肠道内的免疫和炎症反应,从而影响肠道微生物的组成和稳定状态。补充或调节锌的摄入有助于减少肠道炎症,并促进有益菌的生长,从而改善肠道微生态平衡^[37]。然而,虽然一些研究支持锌通过 NF- κ B 通路重建肠道微生物群的假设,但仍需要进一步的研究来验证这一机制,并探索其在不同人群和疾病状态下的影响。

5 结语

肠黏膜在限制潜在有害物质进入的同时允许营养物质选择性通过。因此,完整的肠黏膜屏障对于保持宿主的完整性和预防疾病的发展至关重要。正常肠道主要通过十二指肠和近端空肠吸收锌,从而参与肠黏膜正常生理功能修复调节。然而,一些外界不利因素引起肠黏膜损伤后,锌是否通过 NF- κ B/I κ B 通路发挥作用尚不明确,目前仍缺乏临床研究证实锌对肠道屏障功能的改善是否能缓解和治疗相关肠道疾病。

在今后的研究中,仍需要更多的基础研究立足于锌调控肠道疾病的分子机制、锌在信号通路转运蛋白的运载能力,通过足够详实的基础研究揭示锌剂在肠黏膜损伤中的作用机制,推动疾病的治疗进展。

作者贡献 王永才:提出论文撰写思路,文献检索、整理及总结,论文起草、撰写及修改,绘制图表;单庆文:指导写作,审阅文章内容,最终修订。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 Wan Y, Zhang B. The impact of zinc and zinc homeostasis on the intestinal mucosal barrier and intestinal diseases [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (7): 900.
- 2 Yin BL, Luo X, Gao PY, et al. Copper and zinc co-doped titanium dioxide nanotubes arrays on controlling nitric oxide releasing and regulating the inflammatory responses for cardiovascular biomaterials [J]. *Recent Pat Nanotechnol*, 2023, 17 (2): 165-172.
- 3 Scarpellini E, Balsiger LM, Maurizi V, et al. Zinc and gut microbiota in health and gastrointestinal disease under the COVID-19 suggestion [J]. *BioFactors*, 2022, 48 (2): 294-306.
- 4 Nakayama S, Sugano SS, Hirokawa H, et al. Manganese treatment alleviates zinc deficiency symptoms in Arabidopsis seedlings [J]. *Plant Cell Physiol*, 2020, 61 (10): 1711-1723.
- 5 李东丹, 闫洁, 杨艳玲. 锌在儿童疾病防治中的价值 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38 (10): 745-750.
- 6 Cui SB, Wang TX, Liu ZW, et al. Zinc finger protein A20 regulates the development and progression of osteoarthritis by affecting the activity of NF- κ B p65 [J]. *Immunopharmacol*

- Immunotoxicol*, 2021, 43 (6): 713-723.
- 7 Wang H, Liu Y, Huan C, et al. NF- κ B-interacting long noncoding RNA regulates HIV-1 replication and latency by repressing NF- κ B signaling [J]. *J Virol*, 2020, 94 (17): e01057-e01020.
 - 8 Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? [J]. *Gut*, 2020, 69 (12): 2232-2243.
 - 9 Xian CX, Zhang JX, Zhao SQ, et al. Gut-on-a-chip for disease models [J]. *J Tissue Eng*, 2023, 14: 20417314221149882.
 - 10 Kaminsky LW, Al-Sadi R, Ma TY. IL-1 β and the intestinal epithelial tight junction barrier [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 767456.
 - 11 Sasatani M, Shimura T, Doi K, et al. Morphology dynamics in intestinal crypt during postnatal development affect age-dependent susceptibility to radiation-induced intestinal tumorigenesis in ApcMin/+ mice: possible mechanisms of radiation tumorigenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2023, 44 (1): 105-118.
 - 12 Kurashima Y, Kigoshi T, Murasaki S, et al. Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 1067.
 - 13 Sadeghpour Heravi F, Hu HH. Bifidobacterium: host-microbiome interaction and mechanism of action in preventing common gut-microbiota-associated complications in preterm infants: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (3): 709.
 - 14 Bian YF, Dong YY, Sun JJ, et al. Protective effect of kaempferol on LPS-induced inflammation and barrier dysfunction in a coculture model of intestinal epithelial cells and intestinal microvascular endothelial cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68 (1): 160-167.
 - 15 Sun SL, Duan ZH, Wang XY, et al. Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier functions in sepsis by regulating TLR9-mediated endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (6): 606.
 - 16 Jiang Y, Zhang C, Wang T. bFGF ameliorates intestinal mucosal permeability and barrier function through tight junction proteins in burn injury rats [J]. *Burns*, 2021, 47 (5): 1129-1136.
 - 17 Li YC, Rao XX, Tang PY, et al. Bach2 deficiency promotes intestinal epithelial regeneration by accelerating DNA repair in intestinal stem cells [J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16 (1): 120-133.
 - 18 Stewart AS, Schaaf CR, Luff JA, et al. HOPX + injury-resistant intestinal stem cells drive epithelial recovery after severe intestinal ischemia [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 321 (5): G588-G602.
 - 19 Fu YF, Lyu J, Wang SS. The role of intestinal microbes on intestinal barrier function and host immunity from a metabolite perspective [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1277102.
 - 20 杜文琪, 闫馨, 马燕, 等. 高原低氧环境对肠道菌群影响的研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2023, 44 (8): 933-937.
 - 21 Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 23-48.
 - 22 Li MH, Wang ZH, Jiang W, et al. The role of group 3 innate lymphoid cell in intestinal disease [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1171826.
 - 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 Park GL, Park M, Min JK, et al. Anisomycin protects against sepsis by attenuating I κ B kinase-dependent NF- κ B activation and inflammatory gene expression [J]. *BMB Rep*, 2021, 54 (11): 545-550.
 - 25 Han R, Wang JL, Chen HP, et al. I κ B kinase α -1 and -2 regulate cytokine expression in the orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2020, 101: 291-301.
 - 26 Xu RQ, Ma L, Chen T, et al. Sophorolipid suppresses LPS-induced inflammation in RAW264.7 cells through the NF- κ B signaling pathway [J]. *Molecules*, 2022, 27 (15): 5037.
 - 27 Samuelson DR, Haq S, Knoell DL. Divalent metal uptake and the role of ZIP8 in host defense against pathogens [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 924820.
 - 28 张婷婷, 向小琴, 钟江姗, 等. 丙酸钠对脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠氧化应激和炎症的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43 (3): 334-339.
 - 29 von Bülow V, Dubben S, Engelhardt G, et al. Zinc-dependent suppression of TNF- α production is mediated by protein kinase A-induced inhibition of Raf-1, I kappa B kinase beta, and NF-kappa B [J]. *J Immunol*, 2007, 179 (6): 4180-4186.
 - 30 Lee SH, Lee HR, Kwon JY, et al. A20 ameliorates inflammatory bowel disease in mice via inhibiting NF- κ B and STAT3 activation [J]. *Immunol Lett*, 2018, 198: 44-51.
 - 31 Dughbaj MA, Jayne JG, Park AYJ, et al. Anti-inflammatory effects of RTD-1 in a murine model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection: inhibition of NF- κ B, inflammasome gene expression, and pro-IL-1 β biosynthesis [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10 (9): 1043.
 - 32 Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B in immunobiology [J]. *Cell Res*, 2011, 21 (2): 223-244.
 - 33 Yang LN, Lin Q, Han L, et al. Soy hull dietary fiber alleviates inflammation in BALB/C mice by modulating the gut microbiota and suppressing the TLR-4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2020, 11 (7): 5965-5975.
 - 34 Ohashi W, Fukada T. Contribution of zinc and zinc transporters in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2019/8396878>.
 - 35 Xiang R, Tang Q, Chen XQ, et al. Effects of zinc combined with probiotics on antibiotic-associated diarrhea secondary to childhood pneumonia [J]. *J Trop Pediatr*, 2019, 65 (5): 421-426.
 - 36 Juste Contin Gomes M, Stampini Duarte Martino H, Tako E. Effects of iron and zinc biofortified foods on gut microbiota in vivo (*Gallus gallus*): a systematic review [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (1): 189.
 - 37 Islam T, Albracht-Schulte K, Ramalingam L, et al. Anti-inflammatory mechanisms of polyphenols in adipose tissue: role of gut microbiota, intestinal barrier integrity and zinc homeostasis [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 115: 109242.
 - 38 Bücker R, Zakrzewski SS, Wiegand S, et al. Zinc prevents intestinal epithelial barrier dysfunction induced by alpha-hemolysin-producing *Escherichia coli* 536 infection in porcine colon [J]. *Vet Microbiol*, 2020, 243: 108632.
 - 39 Chen QQ, Wang P, Wang JR, et al. Zinc laurate protects against intestinal barrier dysfunction and inflammation induced by ETEC in a mice model [J]. *Nutrients*, 2022, 15 (1): 54.
 - 40 Wang ZC, Yu HM, Xie JJ, et al. Effect of pectin oligosaccharides and zinc chelate on growth performance, zinc status, antioxidant ability, intestinal morphology and short-chain fatty acids in broilers [J]. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 2019, 103 (3): 935-946.