DOI:10.16016/j.2097-0927.202210111

芳香烃受体活化对全肠外营养小鼠肠屏障损伤的保护作用研究

刘星宇[1],肖卫东[2],陈弈辉[2],韩 奔[1],王 维[1],王 建[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院:营养科[1],普外科[2]

[**摘要**] **目的** 探讨6-甲酰基吲哚并[3,2-B]咔唑(6-ForMylindolo[3,2-b]carbazole, FICZ)活化芳香烃受体(AhR)对全肠外营养(total parenteral nutrition,TPN)小鼠肠屏障损伤的保护作用及相关机制。**方法** 将18只小鼠经颈外静脉置管输液后随机分为3组:对照组、TPN组、TPN+FICZ(1 μg/d)组;TPN和TPN+FICZ组禁食输注等量营养液,对照组正常进食并输注等量生理盐水;7 d后比较置管前后小鼠体质量变化,取外周血检测肠屏障标志物,处死小鼠观察完整小肠长度和肠黏膜的形态学改变,取末端回肠组织检测肠屏障相关蛋白和mRNA表达。**结果** 与对照组比较,TPN组小鼠体质量下降明显,小肠长度明显缩短($P<0.05$),病理显示TPN组小鼠的小肠黏膜损伤明显,Chiu评分升高;血清肠屏障功能指标FITC、iFABP和肠组织炎症因子TNF-α、IL-1β水平高明显升高($P<0.05$),肠道AhR活化指标CYP1A1,肠屏障紧密连接蛋白Zo-1、Occludin和肠组织抗炎因子IL-10水平明显降低($P<0.05$)。与TPN组比较,FICZ干预后小鼠体质量下降和小肠缩短程度明显降低($P<0.05$),小肠黏膜损伤改善,Chiu评分降低($P<0.05$);血清FITC、iFABP和肠组织TNF-α、IL-1β水平明显降低($P<0.05$),肠组织CYP1A1、Zo-1、Occludin和IL-10水平明显升高($P<0.05$)。**结论** FICZ可通过AhR活化缓解肠黏膜炎症、调控紧密连接蛋白表达来减轻TPN引起的小鼠肠屏障损伤。

[**关键词**] 全肠外营养;芳香烃受体;肠屏障

[**中图法分类号**] R322.45; R459.3; R914.4 [**文献标志码**] A

Protective effects of aryl hydrocarbon receptor activation on intestinal barrier damage in a mouse model of total parenteral nutrition

LIU Xingyu[1], XIAO Weidong[2], CHEN Yihui[2], HAN Ben[1], WANG Wei[1], WANG Jian[1] [1]Department of Nutrition, [2]Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the protective effects of aryl hydrocarbon receptor (AhR) activation of 6-formylindolo [3, 2-B] carbazole (FICZ) on intestinal barrier damage and its potential mechanism in a mouse model of total parenteral nutrition (TPN). **Methods** TPN model was established in 18 mice with fluid infusion *via* external jugular vein, and then the mice randomly divided into control, TPN and TPN+FICZ (1 μg/d) groups. The mice of the TPN group and the TPN+FICZ group were infused with TPN solution and FICZ, those in the control group were treated with same amount of normal saline, and the mice of control group were allowed to eat freely. Their body weight were observed before and in 7 d after catheterization, and peripheral blood sample were harvested to detect intestinal barrier markers. All mice were sacrificed on day 7, and the terminal tissue of ileum was retained to detect protein and RNA expression of relevant molecules and observe the morphological changes of intestinal mucosa. **Results** After 7 d, when

[**基金项目**] 国家自然基金面上项目(82270585);军事医学高新技术培育项目(CX2019JS212)

[**通信作者**] 王 建,E-mail:wangjian_1996@aliyun.com

2097-0927/Copyright © 2023, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

compared with the mice of the control group, the mice in the TPN group showed significantly decreased body weight, shorter length of small intestine ($P<0.05$), obvious mucosal damages in the intestine, higher Chiu score, increased serum levels of FITC and iFABP (intestinal barrier function indicators), and enhanced expression levels of TNF-α and IL-1β ($P<0.05$), but obviously decreased level of CYP1A1 (an indicator of intestinal AhR activation), and the levels of intestinal barrier tight junction proteins Zo-1 and Occludin and anti-inflammatory factor IL-10 in intestinal tissue ($P<0.05$). While, FICZ intervention attenuated above changes in body weight and intestinal length ($P<0.05$), improved mucosal damage, reduced Chiu score ($P<0.05$), declined serum levels of FITC and iFABP and the levels of TNF-α and IL-1β in intestinal tissue ($P<0.05$), and up-regulated the expression levels of CYP1A1, Zo-1, Occludin and IL-10 ($P<0.05$). **Conclusion** FICZ attenuates TPN-induced intestinal barrier damage in mice through AhR activation to relieve inflammation of intestinal mucosa and regulate expression of tight junction proteins.

[**Key words**] total parenteral nutrition; aryl hydrocarbon receptor; intestinal barrier

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82270585) and the High-Tech Incubation Project of Military Medicine (CX2019JS212). Corresponding author: WANG Jian, E-mail: wangjian_1996@aliyun.com

肠外营养是指对肠内喂养不能满足营养需求或不能耐受肠内喂养的患者通过静脉提供氨基酸、碳水化合物和脂肪以及必需的维生素、矿物质和微量元素进行营养的过程,当营养需求完全通过这种方法获得时,称为全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)[1]。尽管目前大量研究已充分显示当胃肠道有消化吸收功能时应优先选择肠内营养(enteral nutrition, EN),但TPN对于无法经口或肠内途径充分摄取营养的患者,包括患有胃肠道疾病(如短肠综合征、慢性肠道辐射损伤或严重炎症性肠病)、新生儿、重大手术围手术期等患者来说仍是一种至关重要的治疗手段。然而,长期接受TPN的患者可能会遭受严重的并发症,包括导管相关性感染、代谢性并发症以及肠道远隔脏器(肝、肺、肾脏、骨骼等)损伤,有时甚至是致命的肝损伤和肠功能衰竭[2]。但目前在临床上仍缺乏有效的方法来治疗或预防TPN相关的并发症,而对于重度患者来说,多脏器移植是唯一可行的选择。长期TPN与感染性并发症的发生率增加有关,这可能归因于肠道屏障的破坏[3]。同时,TPN相关的肠道再生不良和上皮细胞损伤与肠道屏障功能障碍和细菌移位增加密切相关[4],肠道损伤在介导TPN相关肝损伤中发挥着重要作用[5]。因此,聚焦于肠屏障损伤对预防和治疗TPN相关并发症是一个重要的突破口。然而,目前对TPN相关的肠道炎症和肠屏障损伤的潜在机制仍然知之甚少。芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)属于受特异性配体活化的核转录因子,是细胞信号通路中的重要调节因子,可参与机体内包括细胞增殖、细胞凋亡、炎症及免疫反应等重要病理生理过程,AhR活化可能通过对肠黏膜上皮屏障和肠道免疫屏障功能的维护来缓解肠道损伤[6-8],因此,通过活化AhR可能对TPN支持引起的肠屏障损伤发挥保护作用。本研究通过建立TPN小鼠模型,观察AhR内源性配体FICZ的作用并探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 试剂与器材

小鼠代谢笼(TSE Metabolic phenoCage 德国TSE公司),数字注射泵(BIOTAOR),外科显微镜(Leica),异硫氰酸荧光素葡聚糖(FITC-D)、FICZ(Sigma公司),CYP1A1一抗(Proteintech公司)、Zo-1一抗(Abcam公司),肠脂肪酸结合蛋白(iFABP)检测ELISA试剂盒(Boster公司),IL-1β、IL-10、TNF-α检测ELISA试剂盒(碧云天公司),逆转录试剂盒、RT-PCR试剂盒(TaKaRa公司)。

1.2 实验动物

8~10周的健康雄性C57小鼠18只,体质量为21~25 g,实验进行前,在标准环境下适应性喂养7 d,自由进水进食,早晚12 h间断照明。所有实验按照陆军军医大学动物保护与使用委员会批准的程序进行。

1.3 建立动物TPN模型

小鼠通过腹腔注射戊巴比妥钠麻醉,在耳后和右侧颈部备皮,于手术板上固定头部和四肢,使用碘伏消毒耳后和右侧颈部皮肤,在外科显微镜下行右侧颈部皮肤直切口,分离右颈外静脉,结扎远心端,用血管夹夹闭近心端。在颈外静脉行V字切口后,插入肝素化的自制硅胶管,打结固定,再经耳后皮下引出,通过弹

簧转换接头固定在代谢笼上,使小鼠相对固定而不影响其日常自由活动,硅胶管通过三通接头与数字注射泵相连,并输注生理盐水,从而建立小鼠 TPN 输液模型。

1.4 肠外营养液的配置

实验所用 TPN 液为新桥医院营养科静脉配液中心在无菌条件下配制,每天更换。热量为 1 340.4 kcal/L,渗透压为 1 288.8 mOsm/L H_2O,非蛋白质热氮比约为 284.1∶1,主要成分见表 1。

表 1 肠外营养液成分及输注量

配方成分	输注量/mL·24 h^{-1}
8.5%氨基酸	2.2
中长链脂肪乳	2
50%葡萄糖	2.4
等渗盐水	0.5
多种维生素	0.03
脂溶性维生素	0.015
水溶性维生素	0.015

1.5 实验分组

小鼠颈静脉置管后于代谢笼中单独饲养,数字注射泵持续 2 d 输注生理盐水(0.167 mL/h),使小鼠从手术中恢复并适应静脉输液。2 d 后,将 18 只小鼠随机分为 TPN 组、TPN+FICZ 组(FICZ 通过静脉给药 1 μg 每只,每日 1 次)和对照组。TPN 组和 TPN+FICZ 组保持禁食并持续输注肠外营养液,第 1 天速度为 0.183 mL/h,第 2 天速度为 0.321 mL/h,第 3~5 天速度为 0.458 mL/h;对照组小鼠不禁食且以相同速度输注生理盐水。

1.6 观察指标和方法

1.6.1 体质量和小肠长度 整个实验周期为 7 d,于造模前和实验结束后分别对小鼠称量,并记录各组小鼠体质量。实验周期结束后处死小鼠,完整取出小肠,测量各组小鼠的小肠长度。

1.6.2 小鼠小肠病理学改变 取回肠末端组织大约 1 cm,预冷 PBS 溶液冲洗干净后置于 4%多聚甲醛中,固定 12 h 后石蜡包埋,行苏木精-伊红(HE)染色,在显微镜(奥林巴斯)下观察各组小鼠回肠形态学变化。依据 Chiu's 评分标准对小肠组织进行肠黏膜损伤评分[9],总分 0~5 分,分数越高表明肠黏膜损伤越严重。

1.6.3 肠道通透性检测 TPN 造模结束后,异硫氰酸荧光素葡聚糖(FITC-D)稀释灌胃,4 h 后内眦取血,4 ℃,2 000 r/min 离心 10 min,取上清; PBS 缓冲液稀释后检测小鼠血清中 FITC-D 含量。

1.6.4 小鼠血清肠黏膜损伤标志物 iFABP 检测 采用内眦取血法采集每组小鼠的外周血,8 000×g 离心 10 min,取上清,按照 ELISA 试剂盒说明检测小鼠血浆 iFABP 含量。

1.6.5 肠 AhR、Zo-1、Occludin 蛋白表达检测 取回肠末端组织置入蛋白裂解液中,匀浆组织,4 ℃充分裂解 2 h 后离心提取蛋白质。采用 Western bolt 分别检测 AhR、Zo-1、Occludin 蛋白表达,用电化学发光法显影,显影后用 Image J 软件计算灰度值并进行统计分析。

1.6.6 肠 CYP1A1 和炎症相关因子的 mRNA 表达检测 采用 RT-PCR 检测 CYP1A1 及其内参 β-actin mRNA 的表达。首先,取约 1 cm 回肠末端组织研磨后提取组织总 RNA,用反转录试剂盒进行反转录合成 cDNA。然后,根据 SYBR Green 试剂盒说明书采用 BioRad PCR 仪进行 qRT-PCR,采用比较周期阈值(CT)($2^{-\Delta\Delta Ct}$)计算目标基因的相对表达量。基因引物序列:β-actin:正向 5′-CTTCTTTGCAGCTCCTTCGTT-3′,反向 5′-AGGAGTCCTTCTGACCCATTC-3′;CYP1A1:正向:5′-CAATGAGTTTGGGGAGGTTACTG-3′,反向:5′-CCCTTCTC-AAATGTCCTGTAGTG-3′。

1.6.7 小肠组织中 IL-1β、IL-10、TNF-α 的含量检测 取回肠末端组织置预冷 PBS 中研磨后,5 000×g 离心 5 min,取上清;样品稀释液稀释后按照 ELISA 试剂盒说明检测上清 IL-1β、IL-10、TNF-α 含量。

1.7 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析(ANOVA)进行多组间比较,然后进行 Tukey 事后检验。所有的统计分析使用 SPSS 20.0 进行,$P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 体质量和小肠长度变化

实验造模前各组小鼠的体质量差异无统计学意义,干预结束后各组小鼠体质量均较造模前下降,其中 TPN 组小鼠体质量下降程度明显高于对照组($P<0.05$),FICZ 干预后 TPN 小鼠体质量下降程度较 TPN 组明显降低($P<0.05$);与对照组相比,TPN 组小鼠的小肠长度明显缩短($P<0.05$),FICZ 干预后小鼠小肠缩短程度较 TPN 组明显减少($P<0.05$),见图 1。

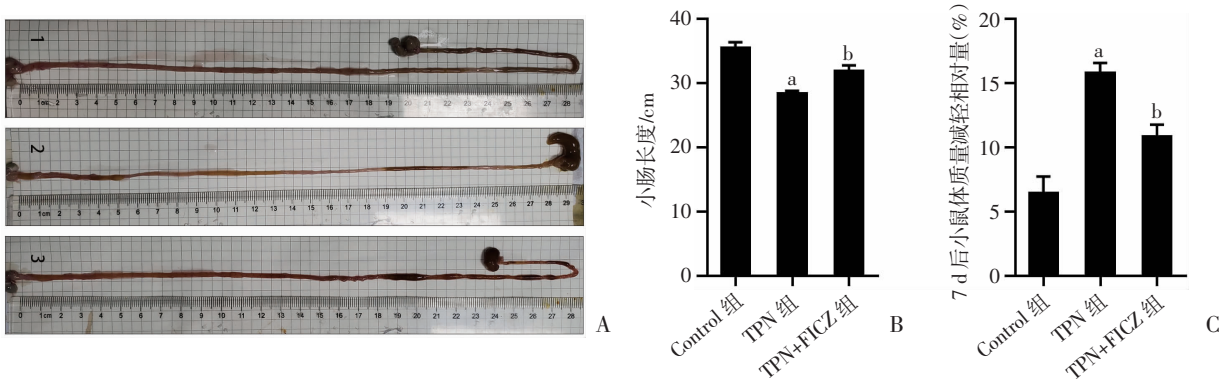
2.2 小肠组织形态学变化

小肠组织 HE 染色可见:对照组小鼠肠黏膜未显示明显损伤改变,TPN 组小鼠肠黏膜萎缩,肠绒毛变形缩短、数量减少、间距变宽,上皮层与固有层间隙增宽,Chiu 评分升高,肠黏膜损伤明显;FICZ 干预后 TPN

小鼠 Chiu 评分较 TPN 组小鼠明显降低($P<0.05$),肠黏膜损伤改善,见图 2。

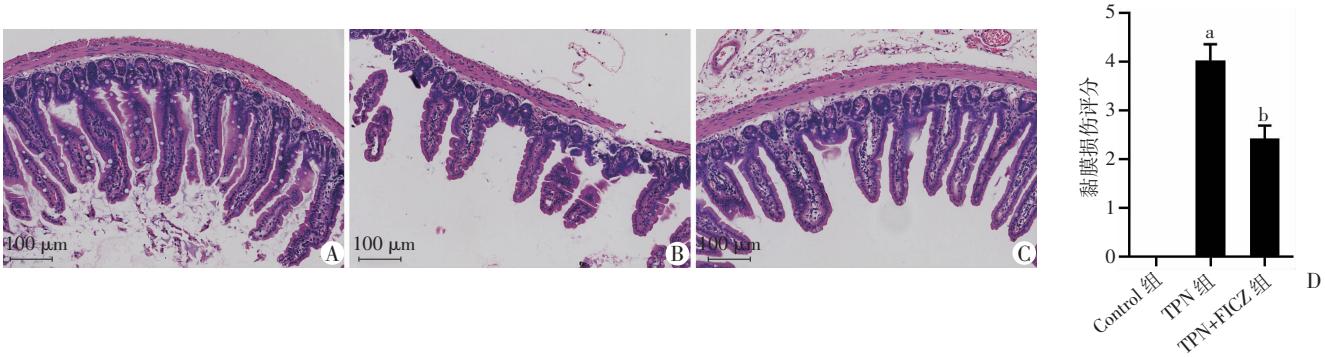
2.3　AhR 活化情况

与对照组相比,TPN 组 CYP1A1 蛋白和 mRNA 水平明显降低($P<0.05$);与 TPN 组相比,FICZ 干预后 TPN 小鼠 CYP1A1 蛋白和 mRNA 水平较 TPN 组明显升高($P<0.05$),见图 3。



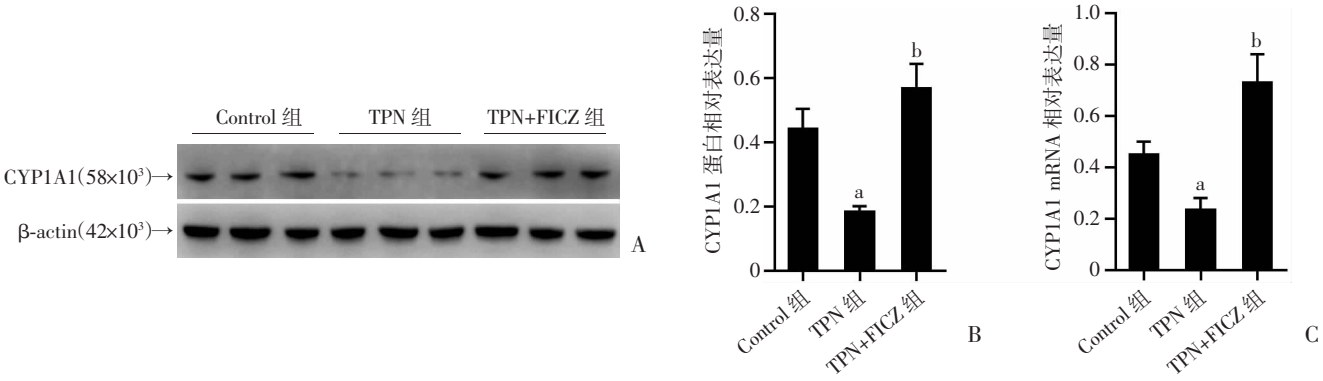
A:完整小肠实体图　1: Control 组;2:TPN 组;3:TPN+FICZ 组;B:小肠长度　a:$P<0.05$,与对照组比较; b:$P<0.05$,与 TPN 组比较;C:小鼠体质量变化　a:$P<0.05$,与对照组比较; b:$P<0.05$,与 TPN 组比较

图 1　3 组小鼠小肠长度和体质量变化比较



A:Control 组;B:TPN 组;C:TPN+FICZ 组; D:黏膜损伤评分　a:$P<0.05$,与对照组比较; b:$P<0.05$,与 TPN 组比较

图 2　3 组小鼠小肠黏膜组织学变化　(HE ×200)

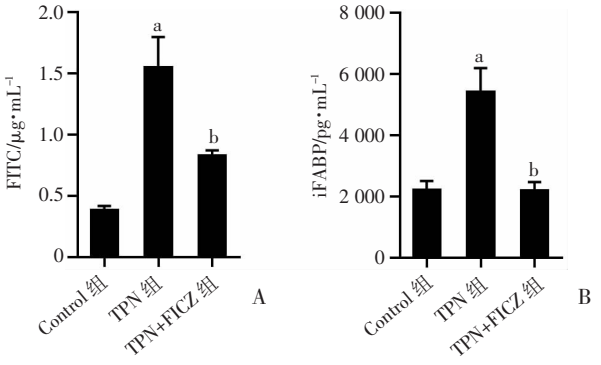


A: Western blot 检测蛋白表达;B:蛋白相对表达量分析　a:$P<0.05$,与对照组比较; b:$P<0.05$,与 TPN 组比较;C:CYP1A1 mRNA 相对表达量　a:$P<0.05$,与对照组比较; b:$P<0.05$,与 TPN 组比较

图 3　3 组小鼠 AhR 活化的比较

2.4 肠黏膜屏障功能变化

与对照组相比,TPN 组小鼠血清 FITC 和肠黏膜损伤标志物 iFABP 升高($P<0.05$),提示肠黏膜屏障功能受损;与 TPN 组相比,FICZ 干预后 TPN 小鼠血清 FITC 水平和肠黏膜损伤标志物 iFABP 水平明显降低($P<0.05$),见图 4。



a:$P<0.05$,与对照组比较; b:$P<0.05$,与 TPN 组比较
A:FITC 水平;B:iFABP 水平

图 4 3 组小鼠肠屏障功能比较

2.5 肠屏障紧密连接蛋白 Zo-1 和 Occludin 蛋白表达水平

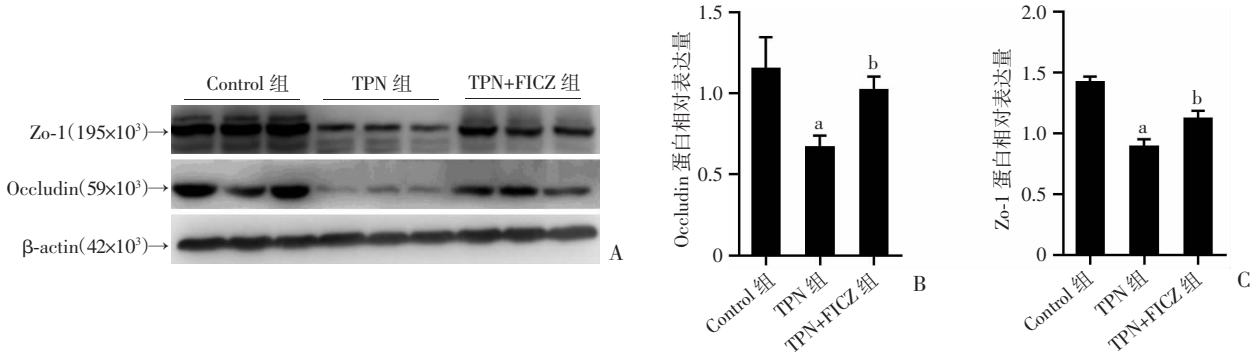
与对照组相比,TPN 组小肠组织中紧密连接蛋白 Zo-1 和 Occludin 表达明显降低($P<0.05$);与 TPN 组相比,FICZ 干预后 TPN 小鼠 Zo-1 和 Occludin 表达明显升高($P<0.05$),见图 5。

2.6 肠黏膜炎症相关因子变化

与对照组相比,TPN 组小肠组织促炎因子 TNFα 和 IL-1β 水平明显升高,抗炎因子 IL-10 的水平明显降低($P<0.05$);与 TPN 组相比,FICZ 干预后 TPN 小鼠小肠组织 TNFα 和 IL-1β 水平明显降低,IL-10 的水平明显升高($P<0.05$),见图 6。

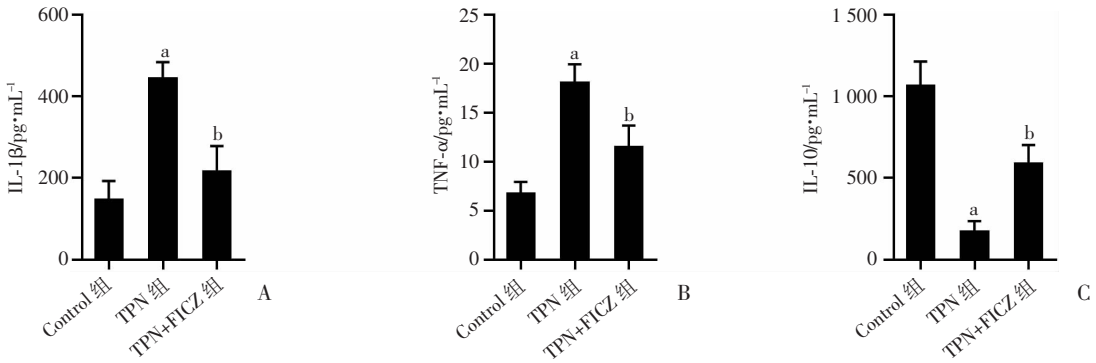
3 讨论

目前,国内外有关 TPN 的实验动物较多选用猪、兔和大鼠等体型较大的动物。大动物饲养要求高,成本大,不易广泛采用。其次,大鼠肠道免疫 IgA 完全是由胆汁内分泌,大鼠胆囊缺失与我们人类差异较大,也不是研究 TPN 相关肠屏障损伤和并发症的最佳选择,



a:$P<0.05$,与对照组比较; b:$P<0.05$,与 TPN 组比较
A:Western blot 检测蛋白表达;B:Occludin 蛋白相对表达量分析;C:Zo-1 蛋白相对表达量

图 5 3 组小鼠肠组织中紧密连接蛋白表达的比较



a:$P<0.05$,与对照组比较; b:$P<0.05$,与 TPN 组比较
A:IL-1β;B: TNFα;C:IL-10

图 6 3 组小鼠肠组织中炎症相关因子水平比较

且在对患病机制和基因相关研究中小鼠模型更有优势。但小鼠体型较小,颈外静脉细,插管难度较大,TPN 模型的维持也更为困难,国内关于小鼠 TPN 模型的报道较少见。本课题组通过反复练习,较为成功地建立了小鼠 TPN 模型。

从现有的研究来看,TPN 对肠道的损伤主要包括肠黏膜萎缩、肠上皮机械屏障破坏、肠黏膜免疫屏障损伤、促进氧化应激、促进肠道炎症发生等。当前,在动物实验中,已有部分研究通过外源性补充谷氨酸、GLP-2、肠神经肽、蛙皮素等预防和改善 TPN 引起的肠黏膜萎缩和肠道免疫功能损伤[10-12]。但是,目前并无有效的外源性添加物能够明确改善 TPN 带来的肠道损伤。研究发现,补充谷氨酸虽然能一定程度上缓解肠道黏膜萎缩,却会导致肠屏障功能进一步损害,FITC-葡聚糖通透性显著增加[13]。因此,找寻新的机制和靶点来缓解 TPN 相关的肠道损伤十分有意义。

AhR 以未活化的方式广泛表达于多种细胞的胞浆中,一旦被特异性的配体激活,AhR 便进入细胞核并与 AhR 核转位子(AhR nuclear translocator, ARNT)结合形成二聚体,启动一系列下游目的基因的表达[13]。AhR 包括内源性和外源性两类配体。较常见的外源性配体有苯并芘、四氯二苯并-p-二噁英(TCDD)、部分食物等,而内源性配体则包括 FICZ、吲哚、各种色氨酸代谢物等。近期的一项研究中发现,TPN 期间发生了色氨酸代谢异常,色氨酸代谢产物犬尿酸和吲哚衍生物产生减少,其为芳香烃受体(AhR)的重要配体[14]。另有一项研究表明,由于 CARD9 基因突变而导致的肠道菌群改变影响了肠腔内的色氨酸代谢,降低了 AhR 配体水平和 AhR 活性,从而延缓了右旋糖酐硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎的愈合[15]。因此,本研究设想 TPN 会导致肠道 AhR 活性降低,促进 TPN 相关肠道损伤的发生发展,通过 FICZ 活化 AhR 可以一定程度上缓解 TPN 相关的肠道损伤。

CYP1A1 是 AhR 下游的直接靶基因,配体活化的 AhR 通过一系列下游的级联反应来诱导 CYP1A1 的表达是经典的 AhR 活化信号通路。因此,可以用 CYP1A1 的表达水平的来判定 AhR 活化情况[16]。本研究结果显示,CYP1A1 mRNA 及蛋白表达水平在 TPN 造模后下降,经过 FICZ 干预后,CYP1A1 mRNA 及蛋白表达水平明显上升,提示 FICZ 通过激活 AhR 对 TPN 小鼠发挥生物学效应。TPN 相关性肠黏膜萎缩的主要原因是肠上皮细胞增殖减少和凋亡增加,主要表现为隐窝/绒毛大小减小,并最终导致肠道长度缩短[17]。本研究结果显示,TPN 组小鼠的小肠长度缩短,小肠黏膜萎缩明显,肠绒毛变矮,隐窝变浅;经 FICZ 干预后小鼠的小肠长度缩短减少,肠黏膜损伤程度明显减轻,提示 FICZ 在一定的程度上保护了 TPN 所致的小鼠肠道损伤。

众所周知,接受 TPN 会促进肠黏膜的炎症发生,肠道上皮炎症因子明显升高[18]。本研究的 ELISA 结果显示,TPN 会增加小肠组织中炎症因子 IL-1β 和 TNFα 的表达,促进小肠黏膜炎症发展,进而损伤肠屏障。经 FICZ 处理后,炎症因子 IL-1β 和 TNFα 的水平均有所降低,有助于缓解 TPN 所致的肠屏障炎症损伤。在一项炎症性肠病的研究中,腹腔注射 FICZ 可通过上调 MIK2/p-MK2/TTP 信号通路,明显减轻 DSS 诱导的小鼠结肠炎,并显著下调炎性细胞因子 IFN-γ、TNF-α、IL-1β、IL-6 的表达水平[19],与本研究 AhR 活化可缓解肠屏障炎症损伤的结果相一致。前人研究表明,在接受 TPN 的小鼠中,IEL 来源的 IL-10 显著减少,并伴随着上皮屏障功能下降[20],通过给予外源性 IL-10,TPN 引起的肠屏障功能下降得到缓解。本研究的 RT-PCR 和 ELISA 结果表明,经 FICZ 处理后,TPN 小鼠的抗炎因子 IL-10 水平明显提高。同时,本研究通过取眼球静脉血检测肠屏障损伤指标,TPN 造模后外周血的 FITC 和 iFABP 水平明显升高,证实 TPN 确有损伤肠屏障功能,经 FICZ 处理后可降低 FITC 和 iFABP 水平,提示 FICZ 可缓解 TPN 引起的小鼠肠屏障功能损伤。紧密连接是肠黏膜屏障的结构基础,各种炎性因子引起的肠黏膜屏障损伤通常与紧密连接相关蛋白的表达降低和重新分布密切相关[21]。既往研究证实,AhR 活化可以调节 MLCK-pMLC 信号通路,减少炎症因子导致的肠上皮中紧密连接蛋白 Zo-1、Claudin-1、Occludin 表达的下降及定位的改变,从而保护肠黏膜屏障功能[22]。本研究 Western bolt 结果显示,经 FICZ 处理可提高 TPN 小鼠肠屏障紧密连接蛋白 Zo-1 和 Occludin 表达水平。提示我们,通过 FICZ 激活 AhR 可能参与紧密连接蛋白的表达调控,改善 TPN 所致的肠屏障通透性,保护肠屏障功能。

综上所述,FICZ 可通过活化 AhR 改善 TPN 相关的小鼠肠屏障损伤。其机制可能是通过缓解肠黏膜炎症和参与调控紧密连接蛋白的表达。

参考文献:

[1] JAIN A K, WEN J X, ARORA S, *et al*. Validating hyperbilirubinemia and gut mucosal atrophy with a novel ultramobile ambulatory total parenteral nutrition piglet model [J]. Nutr Res, 2015, 35(2): 169-174. DOI: 10.1016/j.nutres.2014.12.004.

[2] DENTON C, PRICE A, FRIEND J, *et al*. Role of the gut-liver axis in driving parenteral nutrition-associated injury[J]. Children, 2018, 5(10): 136. DOI: 10.3390/children5100136.

[3] DREESEN M, FOULON V, SPRIET I, *et al*. Epidemiology of catheter-related infections in adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review[J]. Clin Nutr, 2013, 32(1): 16-26. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.004.

[4] ALVERDY J C, AOYS E, MOSS G S. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut[J]. Surgery, 1988, 104(2): 185-190.

[5] MADNAWAT H, WELU A L, GILBERT E J, *et al*. Mechanisms of parenteral nutrition-associated liver and gut injury[J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35(1): 63-71. DOI: 10.1002/ncp.10461.

[6] MOURA-ALVES P, FAÉ K, HOUTHUYS E, *et al*. AhR sensing of bacterial pigments regulates antibacterial defence[J]. Nature, 2014, 512(7515): 387-392. DOI: 10.1038/nature13684.

[7] SUN M G, MA N, HE T, *et al*. Tryptophan (Trp) modulates gut homeostasis *via* aryl hydrocarbon receptor (AhR)[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(10): 1760-1768. DOI: 10.1080/10408398.2019.1598334.

[8] WANG H, WEI Y B, YU D. Control of lymphocyte homeostasis and effector function by the aryl hydrocarbon receptor[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(2): 818-824. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.03.046.

[9] GENEROSO S V, VIANA M L, SANTOS R G, *et al*. Protection against increased intestinal permeability and bacterial translocation induced by intestinal obstruction in mice treated with viable and heat-killed Saccharomyces boulardii[J]. Eur J Nutr, 2011, 50(4): 261-269. DOI: 10.1007/s00394-010-0134-7.

[10] XIAO W D, FENG Y J, HOLST J J, *et al*. Glutamate prevents intestinal atrophy *via* luminal nutrient sensing in a mouse model of total parenteral nutrition[J]. FASEB J, 2014, 28(5): 2073-2087. DOI: 10.1096/fj.13-238311.

[11] DENG G F, LEI Q C, GAO X J, *et al*. Glucagon-like peptide-2 modulates enteric paneth cells immune response and alleviates gut inflammation during intravenous fluid infusion in mice with a central catheter[J]. Front Nutr, 2021, 8: 688715. DOI: 10.3389/fnut.2021.688715.

[12] BUSCH R A, HENEGHAN A F, PIERRE J F, *et al*. The enteric nervous system neuropeptide, bombesin, reverses innate immune impairments during parenteral nutrition[J]. Ann Surg, 2014, 260(3): 432-443; discussion 443-444. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000871.

[13] CHEN L M, BAO C H, WU Y, *et al*. Tryptophan-kynurenine metabolism: a link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease[J]. J Neuroinflam, 2021, 18(1): 135. DOI: 10.1186/s12974-021-02175-2.

[14] WANG J W, TIAN F, WANG P, *et al*. Gut microbiota as a modulator of paneth cells during parenteral nutrition in mice[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2018, 42(8): 1280-1287. DOI: 10.1002/jpen.1162.

[15] LAMAS B, RICHARD M L, LEDUCQ V, *et al*. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands[J]. Nat Med, 2016, 22(6): 598-605. DOI: 10.1038/nm.4102.

[16] APETOH L, QUINTANA F J, POT C, *et al*. The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27[J]. Nat Immunol, 2010, 11(9): 854-861. DOI: 10.1038/ni.1912.

[17] EKELUND M, KRISTENSSON E, EKELUND M, *et al*. Total parenteral nutrition causes circumferential intestinal atrophy, remodeling of the intestinal wall, and redistribution of eosinophils in the rat gastrointestinal tract[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(8): 1833-1839. DOI: 10.1007/s10620-006-9678-z.

[18] FREEMAN J J, FENG Y, BROWNER P J, *et al*. TPN-associated intestinal epithelial cell atrophy is modulated by TLR4/EGF signaling pathways[J]. J Surg Res, 2014, 186(2): 621. DOI: 10.1016/j.jss.2013.11.617.

[19] WANG Q M, YANG K Q, HAN B, *et al*. Aryl hydrocarbon receptor inhibits inflammation in DSS-induced colitis *via* the MK2/p-MK2/TTP pathway[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2): 868-876. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3262.

[20] FENG Y J, SUN X Y, YANG H, *et al*. Dissociation of E-cadherin and beta-catenin in a mouse model of total parenteral nutrition: a mechanism for the loss of epithelial cell proliferation and villus atrophy[J]. J Physiol, 2009, 587(3): 641-654. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.162719.

[21] GONG S Y, ZHENG J C, ZHANG J J, *et al*. Taxifolin ameliorates lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial barrier dysfunction *via* attenuating NF-kappa B/MLCK pathway in a Caco-2 cell monolayer model[J]. Food Res Int, 2022, 158: 111502. DOI: 10.1016/j.foodres.2022.111502.

[22] HAN B, SHENG B F, ZHANG Z C, *et al*. Aryl hydrocarbon receptor activation in intestinal obstruction ameliorates intestinal barrier dysfunction *via* suppression of MLCK-MLC phosphorylation pathway[J]. Shock, 2016, 46(3): 319-328. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000594.

(**收稿**:2022-10-14;**修回**:2023-01-02)

(编辑 邓强庭)