

番茄红素对创伤性脑损伤小鼠炎症因子及肠黏膜屏障功能的影响

张洪玲, 李才辉, 黄鸣恋, 廖艳军, 林天来*

福建医科大学附属泉州第一医院重症医学科, 福建泉州 362000

[中图分类号] R651.15 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1365.2023.0101

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张洪玲, 李才辉, 黄鸣恋, 等. 番茄红素对创伤性脑损伤小鼠炎症因子及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(9): 1011-1016.

[收稿日期] 2022-06-19 [录用日期] 2022-09-20 [上线日期] 2023-01-01

[摘要] **目的** 探讨番茄红素(Lyc)对创伤性脑损伤(TBI)小鼠炎症因子及肠黏膜屏障功能的影响。**方法** SPF级成年雄性BALB/c小鼠45只, 采用随机数字表法分为假手术组、TBI组与TBI+Lyc组, 每组15只。采用改良压缩损伤模型的方法制备TBI小鼠模型, 假手术组不给予打击。各组按建模后1 d、2 d、3 d、7 d及14 d分为5个亚组, 每亚组3只。假手术组及TBI组给予葵花油, TBI+Lyc组给予葵花油溶解的Lyc(浓度为1 mg/ml), 剂量均为10 mg/(kg·d), 每日固定时间灌胃, 持续14 d。取各亚组小鼠下腔静脉血及回肠组织, 采用ELISA法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、二胺氧化酶(DAO)水平, 比色法检测血清D-乳酸(D-LA)水平, 终点显色法检测血清内毒素水平。Pearson相关检验分析炎症因子与肠黏膜屏障功能指标的相关性。HE染色观察回肠组织病理学变化, 并测量回肠绒毛高度及隐窝深度。**结果** TBI组、TBI+Lyc组小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、I-FABP、D-LA、DAO、内毒素水平随时间延长逐渐降低, 但在各时间点均明显高于假手术组($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$); TBI+Lyc组小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、I-FABP、D-LA、DAO、内毒素水平在各时间点均明显低于TBI组($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。血清TNF- α 、IL-1 β 分别与I-FABP、D-LA、DAO、内毒素水平呈明显正相关关系($P < 0.01$)。假手术组回肠绒毛基本正常, TBI组回肠绒毛结构明显破坏, TBI+Lyc组回肠绒毛结构基本整齐。TBI组小鼠回肠绒毛高度和隐窝深度在各时间点均低于假手术组($P < 0.05$), TBI+Lyc组小鼠回肠绒毛高度和隐窝深度在各时间点均明显高于TBI组($P < 0.05$)。**结论** Lyc可降低TBI小鼠各个时期炎症因子水平, 并可能通过抑制炎症反应来改善肠黏膜屏障功能。

[关键词] 番茄红素; 创伤性颅脑损伤; 炎症因子; 肠黏膜屏障功能

Effect of lycopene on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function in mice with traumatic brain injury

Zhang Hong-Ling, Li Cai-Hui, Huang Ming-Lian, Liao Yan-Jun, Lin Tian-Lai*

Department of Critical Care Medicine, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

*Corresponding author, E-mail: ltl688@163.com

This work was supported by the Li Jieshou Intestinal Barrier Research Special Fund of China International Medical Foundation (LJS-2020C2)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of lycopene (Lyc) on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function in mice with traumatic brain injury (TBI). **Methods** Forty-five SPF level of adult male BALB/c mice were randomly divided into sham group, TBI group and TBI+Lyc group, with 15 mice in each group. The TBI model was prepared by modified compression injury model, and the mice in sham group underwent an identical process without mechanical trauma. Each group was

[基金项目] 中华国际医学交流基金会黎介寿肠道屏障研究专项基金(LJS-2020C2)

[作者简介] 张洪玲, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事消化系统重症方面的研究

[通信作者] 林天来, E-mail: ltl688@163.com

further divided into 5 subgroups at 1 d, 2 d, 3 d, 7 d and 14 d after modelling ($n=3$ /subgroup). Mice in sham group and TBI group were treated with 10 mg/kg sunflower oil, and in TBI+Lyc group were treated with 10 mg/kg sunflower oil-dissolved Lyc (concentration 1 mg/ml), daily gavage at a fixed time for 14 d. The inferior vena cava blood and ileum tissue of mice in each subgroup were collected. The serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) and diamine oxidase (DAO) were detected by ELISA, and the serum levels of D-lactic acid (D-LA) and endotoxin were detected by colorimetric method and endpoint chromogenic assay, respectively. Pearson correlation test was used to analyze the correlation between inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function indicators. The pathological changes of ileum tissues were observed by HE staining, and the villus height and crypt depth of ileum were measured. **Results** The serum levels of TNF- α , IL-1 β , I-FABP, D-LA, DAO and endotoxin of mice in TBI group and TBI+Lyc group gradually decreased with time, but were obviously higher than those in sham group at different time points ($P<0.01$ or $P<0.001$); the serum levels of TNF- α , IL-1 β , I-FABP, D-LA, DAO and endotoxin of mice in TBI+Lyc group were significantly lower than those in TBI group at different time points ($P<0.01$ or $P<0.001$). Serum TNF- α and IL-1 β were significantly positively correlated with I-FABP, D-LA, DAO and endotoxin, respectively ($P<0.01$). The sham group showed basically normal ileal villi, the structure of ileal villi in TBI group was obviously damaged, and the structure of ileal villi in TBI+Lyc group was basically neat. The ileal villus height and crypt depth of mice in TBI group were lower than those in sham group at each time points ($P<0.05$), and the ileal villus height and crypt depth of mice in TBI+Lyc group were significantly higher than those in TBI group at different time points ($P<0.05$). **Conclusion** Lyc can reduce the levels of inflammatory factors in various stages of TBI mice and may improve the intestinal mucosal barrier function by inhibiting inflammatory response.

[Key words] lycopene; traumatic brain injury; inflammatory factor; intestinal mucosal barrier function

创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)是由于外部机械力导致的脑组织、认知功能及意识状态的暂时或永久性损伤,其高致残率、高致死率给家庭和公共医疗卫生造成了沉重负担^[1-2]。TBI后机体的脑-肠轴可通过炎症反应途径影响肠黏膜屏障功能,而肠黏膜屏障功能障碍不仅是引起全身炎症反应和多器官功能障碍的始动因素,也是导致“二次脑损伤”的重要原因,早期改善肠黏膜屏障功能可有效改善TBI患者的预后^[3-4]。番茄红素(lycopene, Lyc)因具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗肿瘤、肾保护、肝保护和神经保护等广泛的生物学特性以及较高的安全性而备受关注,被认为是最有效的抗炎、抗氧化天然植物化学物质之一^[5-7]。目前,有关Lyc对胃肠道损伤的影响,以及对TBI后肠黏膜屏障功能影响的报道较少。本研究探讨Lyc对TBI小鼠炎症因子及肠黏膜屏障功能的影响,以期为TBI的临床诊疗提出可能的干预措施及新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器 Lyc(HY-N0287, 美国 MedChemExpress 公司); 无水乙醇、戊巴比妥钠、二甲苯、多聚甲醛、石蜡、盐酸、氨水(上海国药集团化学试剂有限公司); 苏木精(美国 Sigma 公司); 伊红染液(成都西亚化工股份有限公司); 中性树胶(北京索莱宝科技有限公司); 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)、二胺氧

化酶(diamine oxidase, DAO)检测试剂盒(科鹿武汉生物科技有限责任公司); D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、内毒素检测试剂盒(南京建成科技有限公司)。脑立体定向仪(美国 Stoelting 公司); 酶标仪(无锡华卫德朗仪器有限公司); 冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器); 台式离心机(上海安亭科学仪器厂); 水浴锅(金坛市江南仪器厂); 制冰机(常熟市雪科电器有限公司); 恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司); 脱水机、包埋机、摊片机(武汉俊杰电子有限公司); 烘箱(上海一恒科学仪器有限公司); 病理切片机(上海徠卡仪器有限公司); 成像系统(加拿大 QImaging 公司); 普通光学显微镜、正置白光拍照显微镜(日本奥林巴斯公司)。

1.2 实验动物 SPF 级健康成年雄性 BALB/c 小鼠 45 只, 8~10 周龄, 体重(24 \pm 2) g, 购自湖北省实验动物研究中心[实验动物许可证号: SCXX(鄂)2020-0018], 饲养于 SPF 级动物房内, 室温 20~22 $^{\circ}$ C, 相对湿度 45%~65%, 光照明暗各 12 h 交替, 无菌水及饲料喂养, 自由饮水进食, 禁食含 Lyc 的饲料。本研究通过泉州医学高等专科学校实验动物伦理委员会审批[泉医高专动物伦理审字(2022013)号], 实验过程符合国家有关单位有关实验动物的管理和使用规定。

1.3 实验分组及 TBI 小鼠模型制备 适应性喂养 1 周后, 采用随机数字表法将小鼠分为假手术组、TBI 组与 TBI+Lyc 组, 每组 15 只。采用改良压缩损伤模型的方法^[8]制备 TBI 小鼠模型: 造模前 12 h 禁食, 自由饮水。小鼠经 3% 戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔注射麻醉后俯卧固定于鼠板上, 剔除头部手术区毛发,

皮肤严格消毒,沿中线切开头皮,分离骨膜,暴露颅顶骨。在左侧顶骨用牙科电钻轻轻磨薄一直径约为4 mm的骨窗,保留少量薄层颅骨(20~30 μm)及硬脑膜。将小鼠固定于脑立体定位仪上,脑立体定位仪纵轴连接一定制的钝端直径为3 mm的消毒手术器械,以前囟后1.8 mm、中线旁开2 mm为中心,缓慢旋转脑立体定位仪纵轴,使骨面与手术器械钝端接触后向下按压1.3 mm,导致颅骨向内塌陷压缩脑组织。打击结束后用骨蜡封闭骨窗,逐层缝合头皮,放回鼠笼。假手术组不给予打击,其余步骤一致。造模结束后对每组小鼠进行灌胃处理,假手术组及TBI组给予葵花油, TBI+Lyc组给予葵花油溶解的Lyc(磁力搅拌器搅拌1 h,终浓度为1 mg/ml,避光,现配现用),剂量均为10 mg/(kg·d),每日固定时间灌胃,持续14 d。各组按建模后1 d、2 d、3 d、7 d及14 d时间点分为5个亚组,每亚组3只。

1.4 取材 于建模后1、2、3、7、14 d时间点分别采集各亚组小鼠下腔静脉血和回肠组织标本。麻醉,备皮,消毒,铺无菌洞巾,取上腹正中切口约4 cm。(1)下腔静脉血:于下腔静脉取血2~3 ml,4℃静置15 min后,3500 r/min离心5 min,取上清并分装于EP管中,置于-80℃低温冰箱储存。(2)回肠组织:取血完成后,提起肠管,找到回盲部,在距离回盲部约3 cm处向近端依次切取末端回肠,清除肠内容物,然后用生理盐水洗净回肠组织,装于冻存管后置于-80℃低温冰箱储存。

1.5 炎症因子及肠黏膜屏障功能指标检测 采用ELISA法检测血清TNF-α、IL-1β、I-FABP、DAO水平,比色法检测血清D-LA水平,终点显色法检测血

清内毒素水平。均严格按照试剂盒说明书步骤操作。

1.6 炎症因子与各肠黏膜屏障功能指标的相关性分析 采用Pearson相关检验分析炎症因子与各肠黏膜屏障功能指标的相关性。

1.7 HE染色观察回肠组织的病理学变化 取回肠组织,用4%多聚甲醛溶液固定,24 h后常规脱水,石蜡包埋,连续切片(厚度3 μm),行HE染色。于普通光学显微镜下观察回肠组织的病理学改变,正置白光拍照显微镜下拍片。

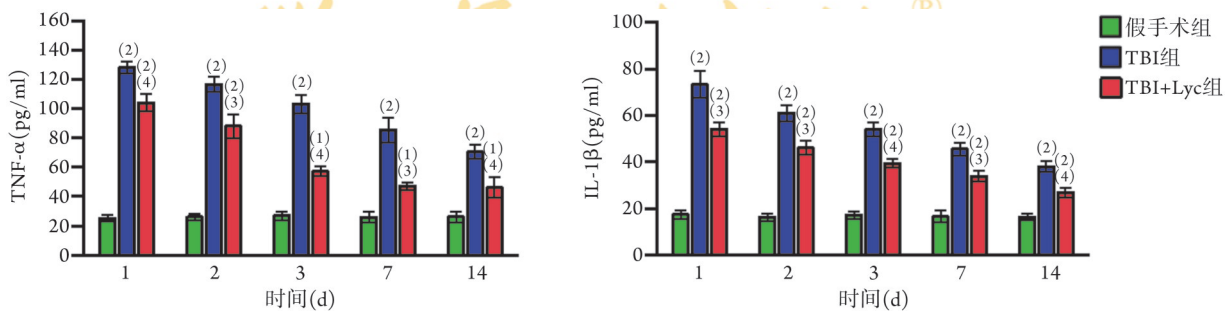
1.8 回肠绒毛高度及隐窝深度测量 采用双盲法测量回肠绒毛高度及隐窝深度。回肠绒毛高度为回肠绒毛上皮尖端至绒毛基底部的垂直距离,回肠隐窝深度为回肠腺基底底部至两绒毛之间基底开口处的垂直距离。每张切片连续取10个100倍视野,测量后取平均值。

1.9 统计学处理 采用SPSS 24.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。双变量计量资料的相关性分析采用Pearson相关检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠血清炎症因子水平比较 ELISA法检测结果显示, TBI组、TBI+Lyc组小鼠血清TNF-α、IL-1β水平随时间延长逐渐降低,但在各时间点均明显高于假手术组($P<0.01$ 或 $P<0.001$); TBI+Lyc组小鼠血清TNF-α、IL-1β水平在各时间点均明显低于TBI组($P<0.01$ 或 $P<0.001$,图1)。

2.2 各组小鼠血清肠黏膜屏障功能指标比较 TBI



TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; IL-1β. 白细胞介素-1β; TBI. 创伤性脑损伤; Lyc. 番茄红素; 与假手术组比较, (1) $P<0.01$, (2) $P<0.001$; 与TBI组比较, (3) $P<0.01$, (4) $P<0.001$

图1 各组小鼠不同时间点血清TNF-α、IL-1β水平比较($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Fig.1 Comparison of serum TNF-α and IL-1β levels of mice in each group at different time points ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组、TBI+Lyc组小鼠血清I-FABP、D-LA、DAO、内毒素水平随时间延长逐渐降低,但在各时间点均明显高于假手术组($P<0.01$); TBI+Lyc组小鼠血清I-FABP、D-LA、DAO、内毒素水平在各时间点均明显低于TBI组($P<0.01$,图2)。

2.3 炎症因子与各肠黏膜屏障功能指标的相关性 Pearson相关分析结果显示,血清TNF-α、IL-1β分别与I-FABP、D-LA、DAO、内毒素呈明显正相关关系($P<0.01$,表1)。

2.4 各组小鼠回肠组织病理学变化 HE染色结果

表1 炎症因子与各肠黏膜屏障功能指标的相关性

Tab.1 Correlation between inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function indexes

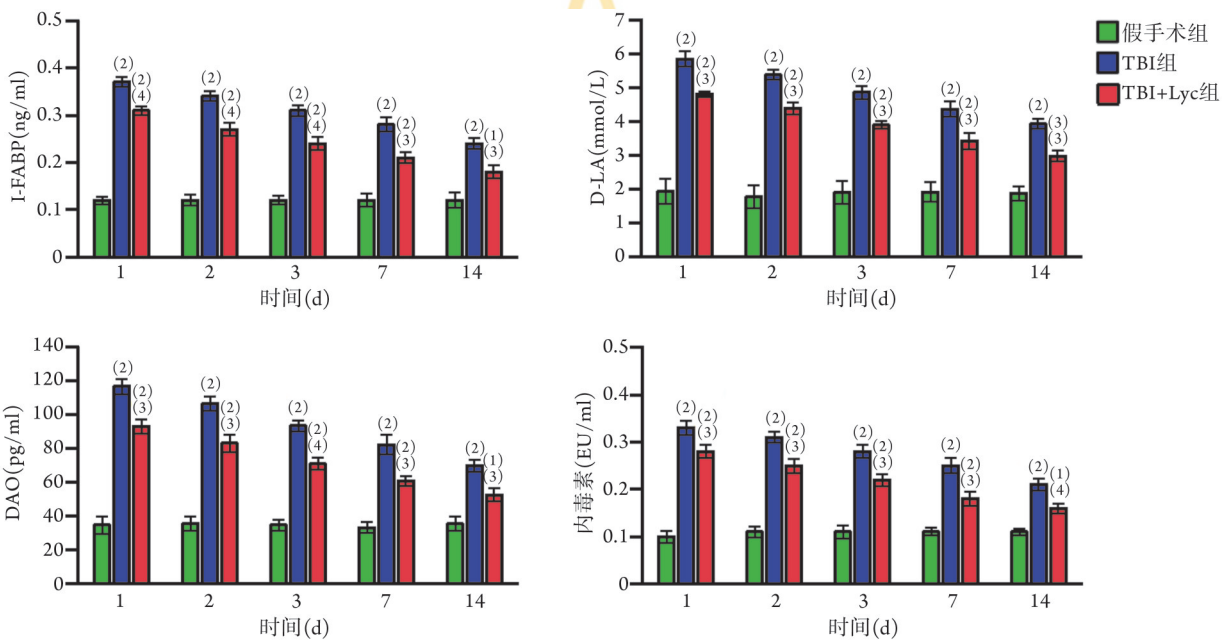
指标	TNF- α		IL-1 β	
	r	P	r	P
I-FABP	0.970	<0.01	0.981	<0.01
D-LA	0.960	<0.01	0.980	<0.01
DAO	0.965	<0.01	0.982	<0.01
内毒素	0.961	<0.01	0.979	<0.01

TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; IL-1 β . 白细胞介素-1 β ; I-FABP. 肠型脂肪酸结合蛋白; D-LA. D-乳酸; DAO. 二胺氧化酶

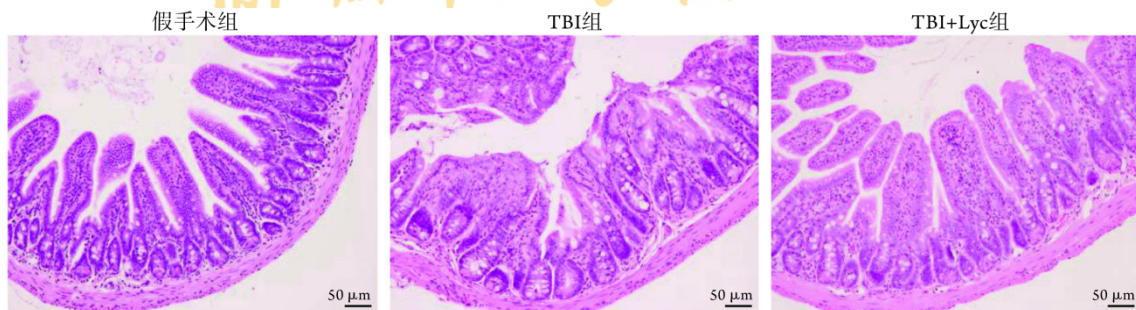
显示, 假手术组小鼠回肠绒毛基本正常; TBI组小

鼠回肠绒毛结构明显破坏, 绒毛变钝、排列紊乱, 黏膜充血明显, 黏膜表面可见少许炎性渗出物, 上皮间隙明显扩张, 间质水肿明显, 较多炎性细胞浸润, 毛细血管扩张、充血, 固有层暴露, 部分出现溃疡, 部分肌层增生, 腺体明显水肿; TBI+Lyc组小鼠回肠绒毛结构基本整齐, 绒毛轻度水肿, 上皮间隙轻微扩张, 毛细血管轻度扩张、充血, 黏膜下层可见少量炎性细胞浸润, 腺体轻度水肿(图3)。

2.5 各组小鼠回肠绒毛高度及隐窝深度比较 TBI组小鼠回肠绒毛高度和隐窝深度在各时间点均低于假手术组($P<0.05$), TBI+Lyc组小鼠回肠绒毛高度和隐窝深度在各时间点均明显高于TBI组($P<0.05$)(图4)。



I-FABP. 肠型脂肪酸结合蛋白; D-LA. D-乳酸; DAO. 二胺氧化酶; TBI. 创伤性脑损伤; Lyc. 番茄红素; 与假手术组比较, (1) $P<0.01$, (2) $P<0.001$; 与TBI组比较, (3) $P<0.01$, (4) $P<0.001$

图2 各组小鼠不同时间点血清肠黏膜屏障功能指标比较($\bar{x}\pm s$, $n=3$)Fig.2 Comparison of serum intestinal mucosal barrier function indexes of mice in each group at different time points ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

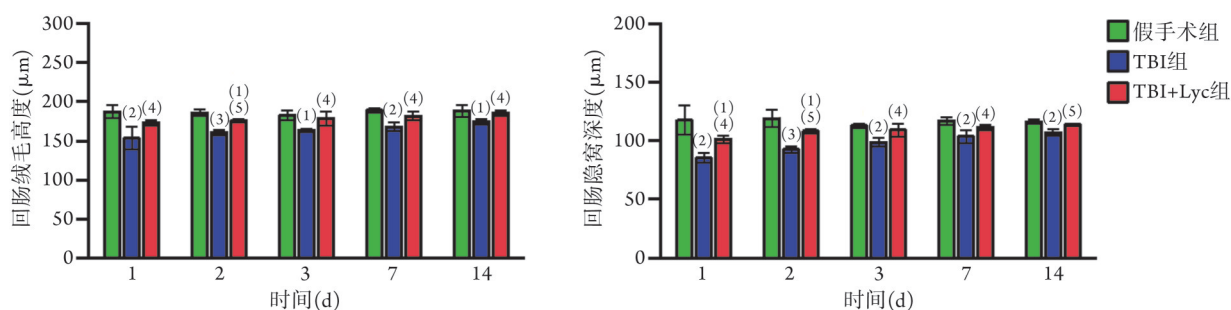
TBI. 创伤性脑损伤; Lyc. 番茄红素

图3 各组小鼠回肠组织病理学变化(HE $\times 200$)Fig.3 Pathological changes in the ileum tissue of mice in each group (HE $\times 200$)

3 讨论

TBI可导致中枢神经系统组织损伤和强烈而快

速的持续性炎症反应, 这种炎症反应并不局限于大脑, 还可发生于心血管、肺脏、肾脏、胃肠道和内分泌系统等外周器官^[9]。此外, TBI患者往往处于强



TBI. 创伤性脑损伤; Lyc. 番茄红素; 与假手术组比较, (1) $P < 0.05$, (2) $P < 0.01$, (3) $P < 0.001$; 与TBI组比较, (4) $P < 0.05$, (5) $P < 0.01$

图4 各组小鼠不同时间点回肠绒毛高度及隐窝深度比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig.4 Comparison of ileal villus height and crypt depth of mice in each group at different time points ($\bar{x} \pm s, n=3$)

烈的应激状态, 肠道的氧化应激、缺血缺氧、缺血再灌注等可导致肠黏膜屏障功能障碍, 使内源性致病物质渗透到循环系统中, 触发或加剧包括神经系统在内的恶性炎症级联反应^[10-11]。大脑与肠道之间的这种连接被称为脑-肠轴, 将肠道作为治疗靶器官能够减轻继发性脑损伤并改善TBI患者的预后^[3]。Lyc是一种脂溶性膳食类胡萝卜素, 在西红柿、西瓜、葡萄柚和番石榴等红色水果中含量极其丰富, 具有较强的抗氧化、抗炎和猝灭单线态氧作用^[12]。

既往研究证实, TNF- α 和IL-1 β 与继发性脑损伤相关^[13], 此外有研究发现, Lyc可抑制TNF- α 、IL-1 β 、一氧化氮等炎症因子的产生^[14]。本研究结果显示, TBI组小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 水平最高, 而Lyc在各时间点均可显著降低TBI小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 水平, 且TBI与炎症因子水平升高相关, 表明Lyc可抑制TBI后的炎症反应。此外, 有研究发现, Lyc能够通过抑制大鼠肾组织内质网应激通路诱导NF- κ B表达下调, 减少单核细胞、巨噬细胞的合成, 抑制C反应蛋白、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子释放, 从而发挥肾保护作用^[15]。内质网应激是炎症反应和细胞凋亡的重要信号通路, Lyc可能通过抑制内质网应激、减轻TBI后机体的炎症级联反应而发挥保护脑及肠道功能的作用。

肠黏膜损伤主要通过检测肠黏膜屏障功能进行评估, 可及时发现隐匿的肠黏膜屏障功能障碍。临床中常用的肠黏膜屏障功能检测指标主要有I-FABP、D-LA、DAO、内毒素等, 正常情况下这些物质在血清中浓度非常低, 当肠黏膜屏障功能损伤、肠黏膜通透性增加时, 上述物质可进入循环系统, 检测其血清水平即可反映肠黏膜通透性变化和肠黏膜损伤程度^[16-19]。本研究发现, TBI小鼠血清I-FABP、D-LA、DAO、内毒素水平最高并随着时间延长逐渐降低, 同时血清TNF- α 、IL-1 β 分别与I-FABP、D-LA、DAO、内毒素呈明显正相关关系, 表明TBI小鼠早期即发生了明显的肠黏膜屏障功能障碍, 而

机体的炎症因子水平与肠黏膜屏障功能障碍呈正相关关系, 随着炎症因子释放的减少, 肠黏膜开始逐渐修复, 通透性逐渐改善, 结合既往研究结果, 提示TBI后过度的炎症反应可能影响肠黏膜屏障功能^[3-4]。此外本研究发现, Lyc在各时间点均可显著降低TBI小鼠血清I-FABP、D-LA、DAO及内毒素水平, 表明Lyc能够减轻小鼠TBI后各个时期的肠黏膜屏障功能障碍。秦娜等^[4]研究发现, 炎症反应与肠黏膜屏障功能障碍密切相关, 虎杖苷可通过减少促炎因子的释放减轻TBI对大鼠肠黏膜的损伤, 与本研究结果一致。另有研究表明, Lyc可通过抗炎、抗氧化及激活细胞自噬对心脑缺血再灌注损伤起到保护作用^[20]。自噬是组织细胞在缺血再灌注和应激过程中的一种自我保护机制, 当发生TBI时, 机体血液重新分布, 肠道发生缺血再灌注损伤, Lyc可能通过激活自噬来发挥肠细胞保护作用, 从而减轻肠黏膜损伤, 改善肠黏膜屏障功能。

绒毛上皮细胞在肠黏膜中起到吸收营养物质的作用, 其数量决定了小肠绒毛的高度, 而隐窝深度则反映了绒毛上皮细胞的生成率, 所以肠道的结构和功能状态可通过小肠绒毛高度及隐窝深度来体现^[21]。本研究中, TBI组小鼠回肠绒毛结构明显破坏, 绒毛高度和隐窝深度降低, 结合肠黏膜屏障功能指标结果, 提示TBI可导致肠黏膜结构和屏障功能损伤。而应用Lyc治疗后TBI小鼠的回肠绒毛结构得到明显改善, 且回肠绒毛高度和隐窝深度在各时间点均明显升高, 表明Lyc可改善TBI小鼠回肠组织的病理损伤。这与既往研究中Lyc可减轻甲氨蝶呤大鼠小肠组织病理损伤的结果一致, 其机制可能为Lyc能够减轻肠黏膜细胞的脂质过氧化和氧化性DNA损伤, 同时还可加速肠黏膜细胞的增殖^[22-23]。

综上所述, 本研究结果表明, Lyc可降低TBI小鼠各个时期炎症因子水平并可能通过抑制炎症反应来改善肠黏膜屏障功能, 提示Lyc对防治TBI后肠黏膜屏障功能障碍可能具有良好的应用前景, 但其具

体机制有待进一步探索。此外, 后续研究可在动物模型中探究 Lyc 起到治疗效果的血药浓度, 以为 Lyc 在 TBI 临床治疗中的应用提供理论依据。

【参考文献】

- [1] Kong LZ, Zhang RL, Hu SH, *et al.* Military traumatic brain injury: a challenge straddling neurology and psychiatry[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 18.
- [2] Dewan MC, Rattani A, Gupta S, *et al.* Estimating the global incidence of traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2019, 130(4): 1080-1097.
- [3] Pan P, Song Y, Du X, *et al.* Intestinal barrier dysfunction following traumatic brain injury[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(6): 1105-1110.
- [4] Qin N, Huang L, Dong R, *et al.* Polydatin improves intestinal barrier injury after traumatic brain injury in rats by reducing oxidative stress and inflammatory response *via* activating SIRT1-mediated deacetylation of SOD2 and HMGB1[J]. *J South Med Univ*, 2022, 42(1): 93-100. [秦娜, 黄林, 董瑞, 等. 虎杖苷减轻大鼠创伤性颅脑损伤后的肠损伤: 基于激活 Sirt1 介导的 SOD2 和 HMGB1 去乙酰化抑制氧化应激和炎症反应[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(1): 93-100.]
- [5] Ugbaja RN, James AS, Ugwor EI, *et al.* Lycopene suppresses palmitic acid-induced brain oxidative stress, hyperactivity of some neuro-signalling enzymes, and inflammation in female Wistar rat[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15038.
- [6] Song X, Luo Y, Ma L, *et al.* Recent trends and advances in the epidemiology, synergism, and delivery system of lycopene as an anti-cancer agent[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 73: 331-346.
- [7] Saini RK, Rengasamy KRR, Mahomoodally FM, *et al.* Protective effects of lycopene in cancer, cardiovascular, and neurodegenerative diseases: An update on epidemiological and mechanistic perspectives[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104730.
- [8] Lin GQ, Guo Y, Liang FY, *et al.* Construction and evaluation of a simple and stable mouse model of traumatic brain injury[J]. *Chin J Neuromed*, 2018, 17(5): 469-474. [林桂清, 郭阳, 梁凤银, 等. 一种稳定易行的创伤性颅脑损伤模型的构建和评估[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(5): 469-474.]
- [9] Kumar A, Kumar S. Inhibition of extracellular vesicle pathway using neutral sphingomyelinase inhibitors as a neuroprotective treatment for brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(12): 2349-2352.
- [10] Wang Z, Zhou F, Dou Y, *et al.* Melatonin alleviates intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury in rats *via* suppressing apoptosis, inflammation, oxidative stress, DNA damage, and mitochondria injury[J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(1): 74-91.
- [11] Fu G, Wang H, Cai Y, *et al.* Theaflavin alleviates inflammatory response and brain injury induced by cerebral hemorrhage *via* inhibiting the nuclear transcription factor kappa β -related pathway in rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1609-1619.
- [12] Varas Condori MA, Pascual Chagman GJ, Barriga-Sanchez M, *et al.* Effect of tomato (*Solanum lycopersicum L.*) lycopene-rich extract on the kinetics of rancidity and shelf-life of linseed (*Linum usitatissimum L.*) oil[J]. *Food Chem*, 2020, 302: 125327.
- [13] Kaur P, Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(8): 1224-1238.
- [14] Wang J, Wang Z, Li B, *et al.* Lycopene attenuates western-diet-induced cognitive deficits *via* improving glycolipid metabolism dysfunction and inflammatory responses in gut-liver-brain axis[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(9): 1735-1746.
- [15] Liu YF, Duan LP, Guo YM, *et al.* Effect of lycopene on endoplasmic reticulum stress in rats with diabetic nephropathy[J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 27(9): 36-40. [刘艳峰, 段丽萍, 郭艳敏, 等. 番茄红素对糖尿病肾病大鼠内质网应激的影响[J]. *中医药导报*, 2021, 27(9): 36-40.]
- [16] Camara-Lemarrooy CR, Escobedo-Zúñiga N, Guzmán-de la Garza FJ, *et al.* D-lactate and intestinal fatty acid-binding protein are elevated in serum in patients with acute ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(1): 87-93.
- [17] Schink M, Konturek PC, Tietz E, *et al.* Microbial patterns in patients with histamine intolerance[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(4): 579-593.
- [18] Ding CL, Wang YH, Yang LK, *et al.* Clinical roles of plasma D-lactate, endotoxin and diamineoxidase in assessment of intestinal mucosal barrier function post traumatic brain injury[J]. *Chin J Neurosurg*, 2019, 35(12): 1258-1261. [丁春龙, 王玉海, 杨理坤, 等. 血清 D-乳酸、细菌内毒素及二胺氧化酶在创伤性颅脑损伤后肠道黏膜屏障功能评估中的作用[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(12): 1258-1261.]
- [19] Habes QLM, van Ede L, Gerretsen J, *et al.* Norepinephrine contributes to enterocyte damage in septic shock patients: a prospective cohort study[J]. *Shock*, 2018, 49(2): 137-143.
- [20] Li T, Zhang Y, Qi Y, *et al.* Lycopene prevents oxygen-glucose deprivation-induced autophagic death in SH-SY5Y cells *via* inhibition of the oxidative stress-activated AMPK/mTOR pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2): 594.
- [21] Kan AQ, Sun YM, Zhang J. Construction of aspirin-related small intestinal mucosal injury model in rats[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 112-115. [阚安琪, 孙亚梅, 张杰. 阿司匹林相关小肠黏膜损伤大鼠模型的构建[J]. *中国医药*, 2022, 17(1): 112-115.]
- [22] Yucel Y, Tabur S, Gozeneli O, *et al.* The effects of lycopene on intestinal injury due to methotrexate in rats[J]. *Redox Rep*, 2016, 21(3): 113-118.
- [23] Rajput SA, Liang SJ, Wang XQ, *et al.* Lycopene protects intestinal epithelium from deoxynivalenol-induced oxidative damage *via* regulating Keap1/Nrf2 signaling[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9): 1493.

(责任编辑: 纪方方)