

n-3 多不饱和脂肪酸加重 *FFAR4* 基因缺失小鼠结肠炎进程

张靖伟¹, 姜旋¹, 朱升龙², 陈永泉^{*1,2}

(1. 江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214122; 2. 江南大学 无锡医学院, 江苏 无锡 214122)

摘要: 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性肠道疾病, 额外营养支持有助于缓解 IBD 患者病情。研究表明膳食中 *n*-3 多不饱和脂肪酸具有良好的抗炎作用, 而人群研究表明部分 IBD 患者额外补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸无益于其疾病缓解。大规模测序发现 *n*-3 多不饱和脂肪酸受体基因 *FFAR4* 存在突变, *n*-3 多不饱和脂肪酸在 IBD 治疗中的不确定结果是否与 *FFAR4* 基因的缺失有关, 目前尚不清晰。通过对野生型 (WT) 小鼠和 *FFAR4* 基因缺失 (*FFAR4*KO) 小鼠进行结肠炎造模, 并同时两组小鼠额外补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸, 实验结果表明, 在同时补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸的情况下, 相较于 WT 小鼠, *FFAR4*KO 小鼠的结肠炎更加严重, 表现为更多的体质量丢失、更高的疾病活动指数 (disease activity index, DAI)、更高的结肠髓过氧化物酶 (MPO) 活性以及更高的结肠炎症因子转录水平。该研究为 IBD 患者得到精确营养干预提供了理论依据。

关键词: 炎症性肠病; 游离脂肪酸受体 4; *n*-3 多不饱和脂肪酸

中图分类号: R 574.1 文章编号: 1673-1689(2024)01-0013-07 DOI: 10.12441/spyswjs.20211110001

n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Exacerbate Colitis Progress in *FFAR4* Knockout Mice

ZHANG Jingwei¹, JIANG Xuan¹, ZHU Shenglong², CHEN Yongquan^{*1,2}

(1. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic intestinal inflammatory disease, and additional nutritional support contributes to alleviate IBD symptoms. Studies have shown that dietary *n*-3 polyunsaturated fatty acids possess anti-inflammatory activity, while clinical trials have reported that additional supplementation with *n*-3 polyunsaturated fatty acids does not alleviate the disease symptoms in some IBD patients. Large-scale sequencing has revealed mutations in the *n*-3 polyunsaturated fatty acids receptor gene free fatty acid receptor 4 (*FFAR4*). It remains unclear whether the variable effects of *n*-3 polyunsaturated fatty acids in IBD treatment are associated with the absence of the *FFAR4* gene. In this study, the wild type (WT) and *FFAR4* knockout (*FFAR4*KO) mice were used to establish the colitis models, concurrently supplemented with *n*-3 polyunsaturated

收稿日期: 2021-11-10

修回日期: 2021-11-24

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31771539, 82000808); 无锡市卫生健康委面上基金项目 (M202004)。

* 通信作者: 陈永泉 (1961—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事食品营养、肿瘤代谢等研究。E-mail: yqc_lab@126.com

fatty acids. The results showed that compared to those WT mice, the *FFAR4*KO mice exhibited more severe colitis under simultaneous *n*-3 polyunsaturated fatty acids supplementation, characterized by greater weight loss, higher disease activity index (DAI), increased colonic myeloperoxidase (MPO) activity, and higher mRNA levels of colonic inflammatory factors. This study provides a theoretical basis for precise nutritional intervention in IBD patients.

Keywords: inflammatory bowel disease, free fatty acid receptor 4, *n*-3 polyunsaturated fatty acids

炎症性肠病 (IBD) 是一种慢性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)^[1]。目前除通过全结肠切除术外, IBD 还无法被治愈^[2]。IBD 的显著特征是病情反复, 经治疗缓解后, 仍需进行长期维持治疗^[3]。在这期间, 除了利用常规药物进行缓解外, 额外营养支持有利于改善患者营养状况, 提高患者治疗效果^[4]。

研究表明, 一些营养素如可溶性膳食纤维、维生素 D、锌, 可以有效缓解结肠炎的症状, 并且显著降低疾病复发的风险^[5]。然而, 另外一些营养素如脂肪酸, 特别是 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 IBD 的作用尚不明确^[6]。在一项为期两年的前瞻性研究中, 接受了 *n*-3 多不饱和脂肪酸补充的 IBD 患者在研究起始的 2~3 个月内出现了疾病的缓解, 但随后的观察结果表明 *n*-3 多不饱和脂肪酸的补充并没有持续性地发挥缓解疾病的作用^[7]。在另一项人群研究中, IBD 患者接受由 3 种 *n*-3 多不饱和脂肪酸混合的补充剂, 之后的研究结果却显示接受混合补充剂的患者疾病复发率显著高于对照组患者^[8]。此外, 欧洲 ESPEN 炎症性肠病临床营养指南中也指出, 不推荐处在疾病缓解期的 IBD 患者额外补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸^[9]。

n-3 多不饱和脂肪酸可以通过结合细胞膜表面受体来充当信号分子在体内发挥调控生理功能的作用^[10]。游离脂肪酸受体 4 (free fatty acid receptor 4, *FFAR4*) 是一种 *n*-3 多不饱和脂肪酸受体, 它高表达于肠道, 参与体内多种生理功能的调控, 如促进胰岛素分泌、降血糖、促进肠道激素分泌和脂肪细胞分化、调节食欲和调节炎症等^[11]。大量研究表明 *FFAR4* 介导了 *n*-3 多不饱和脂肪酸的炎症调控作用^[12]。然而人类遗传学分析发现, 部分人群携带 *FFAR4* 基因 R270H 突变, 这种突变使 *FFAR4* 对 *n*-3 多不饱和脂肪酸的响应出现显著下降^[13]。这些研究表明 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 IBD 作用的不确定性, 可能是部分患者携带 *FFAR4* 基因的失活突变所致。

因此, 为了探明 *n*-3 多不饱和脂肪酸在 IBD 治疗中不确定结果是否与 *FFAR4* 基因的缺失有关, 分别对野生型 (WT) 小鼠和 *FFAR4* 基因缺失 (*FFAR4*KO) 小鼠进行 8 周的富含 *n*-3 多不饱和脂肪酸的鱼油灌胃, 然后再进行结肠炎造模。实验结果表明, 在同时补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸的情况下, 相较于 WT 小鼠, *FFAR4*KO 小鼠的结肠炎更加严重。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

鱼油 (含质量分数 70% EPA、质量分数 10% DHA); 四川德阳华太生物医药有限责任公司; 肠炎级葡聚糖硫酸钠 (DSS): MP Biomedicals 公司; 粪便隐血试剂盒、MPO 活性检测试剂盒: 南京建成生物工程研究所有限公司; 苏木精-伊红染色液: 南昌雨露实验器材有限公司; 阿利新蓝-核固红染色液: 生工生物工程 (上海) 股份有限公司; RNA 提取试剂盒、SYBR Green mix: 翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司; 反转录试剂盒: 南京诺唯赞生物科技股份有限公司。

WT 与 *FFAR4*KO 健康雄性 SPF 级别 C57BL/6J 小鼠在江南大学无锡医学院实验动物中心进行繁育 (动物实验伦理审查编号为 JN No. 20171030c0110506)。饲养温度 20~26 °C, 相对湿度 40%~70%; 光照早上 8 点开启, 晚上 8 点关闭; 常规分笼饲养, 自由饮水进食。

1.2 实验设备

徕卡病理切片机: 徕卡显微系统 (上海) 贸易有限公司; 赛默飞 Multiskan Go 酶标仪: 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司; eppendorf 低温高速离心机: 艾本德 (上海) 国际贸易有限公司; PCR 仪: 伯乐生命医学产品 (上海) 有限公司; 实时定量 PCR (qPCR) 仪: 罗氏诊断产品 (上海) 有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及造模 实验采用 10 周龄小鼠,分别将 8 只 WT 小鼠和 *FFAR4*KO 小鼠分笼,每 4 只一笼。对每只小鼠进行每 2 d 一次的鱼油灌胃,每只灌胃量为 200 μ L,持续 8 周。待灌胃结束,用小鼠饮用水将 DSS 配制成质量浓度为 2.5 g/dL 的溶液,让小鼠自由饮用。造模第 1 天,记录小鼠各项数据,并进行 DSS 造模,每 2 d 进行 DSS 溶液更换,持续造模至第 7 天,第 8 天进行小鼠各项数据记录。同时在 DSS 造模期间,继续对小鼠进行鱼油灌胃。

1.3.2 数据记录和组织样本制备 在 DSS 造模期间,每日记录小鼠体质量、小鼠便血情况和粪便性状。用疾病活动指数(DAI)对小鼠结肠炎症疾病程度进行评分,评分参照 Murthy 等的评分系统^[14],DAI

为小鼠体质量变化分数、便血分数和大便性状分数之和。待造模结束,乙醚麻醉小鼠后用断颈法处死小鼠,取出小鼠结肠和脾脏,量取结肠长度,称取脾脏质量。将远端结肠分为 3 份,分别用于检测 MPO 活性、炎症因子 mRNA 水平和病理切片。

1.3.3 结肠 MPO 活性检测 结肠 MPO 活性检测按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 炎症因子 mRNA 的检测 按照 RNA 提取试剂盒说明书进行小鼠结肠 RNA 提取,再根据反转录试剂盒说明书进行 mRNA 反转录获得 cDNA。采用实时定量 PCR (qPCR) 检测小鼠结肠炎症因子 mRNA 水平,PCR 程序如下:95 $^{\circ}$ C 变性 5 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,59 $^{\circ}$ C 退火 30 s,30 s 的变性和退火进行 40 个循环。引物序列如表 1 所示。

表 1 引物序列

Table 1 Sequence of primers

基因	上游引物(5'—3')	下游引物(5'—3')
<i>IL-1β</i>	CTGAACCTCAACTGTGAAATGC	TGATGTGCTGCTGCCAGA
<i>IL-6</i>	CTCTGCAAGAGACTTCCATCCAGT	GAAGTAGGGAAGGCCGTGG
<i>IL-10</i>	CCCTTTGCTATGCTGTCCTT	TGGTTTCTCTTCCCAAGACC
<i>TNF-α</i>	AGGGTCTGGGCCATAGAACT	CCACCACGCTCTTCTGTCTAC
<i>ICAM-1</i>	CTTCAGAGGCAGGAAACAGG	AGATCACATTACCGGTGCTG
<i>β-actin</i>	TGTTACCAACTGGGACGACA	CTGGGTCATCTTTTCACGGT

1.3.5 结肠组织病理切片观察和 HE 染色 将小鼠结肠浸入质量分数 4%多聚甲醛溶液中 36~48 h 进行固定。然后,将结肠组织依次经体积分数 70%、80%、90%乙醇溶液脱水(各 30 min),再依次放入体积分数 95%、100%乙醇溶液中脱水 2 次,每次 20 min。脱水结束后,将结肠组织浸入二甲苯中 2 次,每次 15 min。透明结束后,将结肠组织浸入 60 $^{\circ}$ C 石蜡中 2 次,每次 60 min。浸蜡结束后,用徕卡病理切片机进行组织切片。HE 染色前,将切片于 60 $^{\circ}$ C 烘烤 30 min。待烤片结束,切片经 2 次二甲苯脱蜡(各 5 min),然后依次放入体积分数 100%、95%、90%、80%、70%乙醇溶液中(各 3~5 min),再放入水中 3 min。切片脱蜡复水结束,将切片放入苏木精染色液中 20 s,后放入自来水中返蓝 30 min。待返蓝结束,将切片放入体积分数 1%盐酸乙醇溶液中分化 5 s,洗去过多的颜色,将切片用自来水返蓝 30 min,然后将切片依次快速浸入伊红染色液、体积分数 95%乙醇 I 和 II、体积分数 70%乙醇中,并快速拿出,然后浸入体积分数 80%乙醇中 50 s、无水乙醇

中 2 min。最后将切片浸入二甲苯中 2 次(各 3 min),进行封片。阿利新蓝染色步骤根据试剂说明书进行操作。将 HE 染色切片放于显微镜下进行观察组织损伤程度,采用 Dieleman 等的评分系统^[15]对结肠组织切片进行组织损伤评分。

1.3.6 统计分析 数据采用 SPSS 22.0 统计软件处理,结果采用平均值 \pm 标准方差表示,组间比较采用 LSD 法 *T* 检验(*为 $P<0.05$,**为 $P<0.01$,***为 $P<0.001$)。

2 结果与分析

2.1 *n-3* 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠体质量的影响

由于肠道存在炎症等情况,活动期结肠炎小鼠的体质量会逐步减轻。小鼠接受 DSS 饮水后,膳食中添加 *n-3* 多不饱和脂肪酸并每日对小鼠体质量进行记录。如图 1 所示,观察到造模的前 7 d 中,WT 小鼠和 *FFAR4*KO 小鼠的体质量之间并未出现显著差异,但该段时间内,相比 WT 小鼠,*FFAR4*KO 小

鼠的平均丢失体质量更大。在造模的第 7 天, *FFAR4*KO 小鼠体质量相较于造模第 1 天, 出现了明显下降。在造模的第 8 天, 两组小鼠体质量间出现了显著的差异, *FFAR4*KO 小鼠体质量显著低于 WT 小鼠。

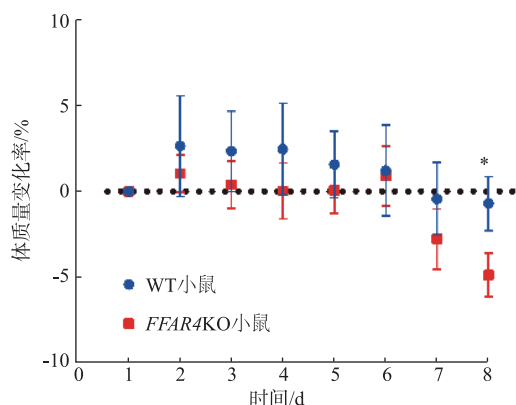


图 1 膳食中 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠体质量变化的影响

Fig. 1 Effects of dietary *n*-3 polyunsaturated fatty acids on body weight of *FFAR4*KO mice

2.2 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠 DAI 的影响

在活动期结肠炎期间, 小鼠出现体质量减轻、便秘、便血等表现, 通过 DAI 综合上述指标, 评估小鼠在结肠炎造模期间疾病程度, DAI 越大, 小鼠疾病程度越厉害。观察到在造模的第 5 天, *FFAR4*KO 小鼠普遍出现了肉眼可见血便, 并在随后的几天内, 迅速出现稀便。而同时时间的 WT 小鼠在第 5 天偶有肉眼可见血便, 且在随后的几天内病情发展缓慢。如图 2 所示, 造模的第 6 天, 两组小鼠 DAI 出现了显著的差异, *FFAR4*KO 小鼠的 DAI 开始迅速上升。此结果从疾病症状方面表明, 在同时补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸的情况下, 相较 WT 小鼠, *FFAR4*KO 小鼠在结肠炎期间表现为更严重的疾病程度。

2.3 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠结肠长度的影响

小鼠肠道经 DSS 造模以后会出现溃疡等肠道损伤现象, 严重时会造成小鼠结肠长度的缩短。*FFAR4*KO 小鼠在同时接受 DSS 刺激和 *n*-3 多不饱和脂肪酸灌胃后, 其肠道长度在 5.0~6.3 cm, 相较 WT 小鼠, 出现了结肠长度显著的缩短 (见图 3)。此结果表明, 在同时补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸的情况

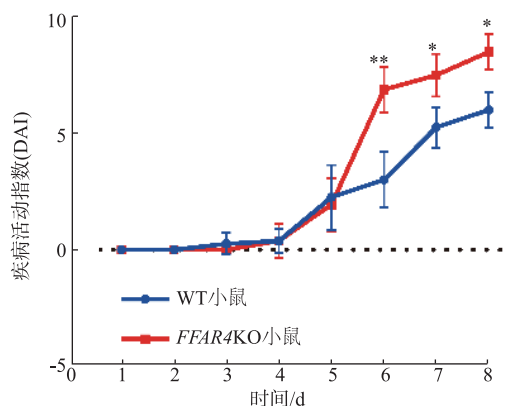


图 2 膳食中 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠 DAI 的影响

Fig. 2 Effects of dietary *n*-3 polyunsaturated fatty acids on DAI of *FFAR4*KO mice

下, 相较 WT 小鼠, *FFAR4*KO 小鼠在结肠炎期间肠道存在更严重的损伤。

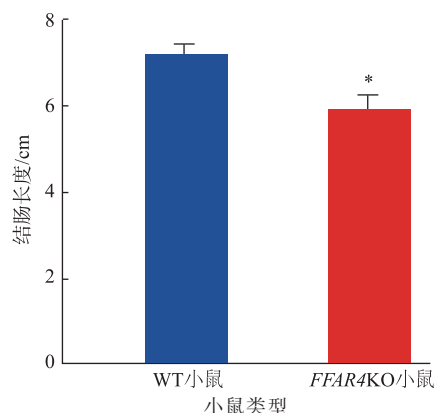


图 3 膳食中 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠结肠长度的影响

Fig. 3 Effects of dietary *n*-3 polyunsaturated fatty acids on colon length of *FFAR4*KO mice

2.4 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠脾脏质量的影响

结肠炎诱发体内免疫反应, 由此造成的一种肠外表现为脾脏质量增大。*FFAR4*KO 小鼠在同时接受 DSS 刺激和 *n*-3 多不饱和脂肪酸灌胃后, 其脾脏质量在 0.19~0.25 g, 与 WT 小鼠相比, 质量显著增加 (见图 4)。此结果表明, 在同时补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸的情况下, 相较 WT 小鼠, *FFAR4*KO 小鼠在结肠炎期间, 体内存在更严重的免疫反应。

2.5 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠结肠 MPO 活性的影响

MPO 富含于中性粒细胞中, 炎症过程中, 粒细胞进入炎症部位并且聚集。肠道 MPO 活性可以表

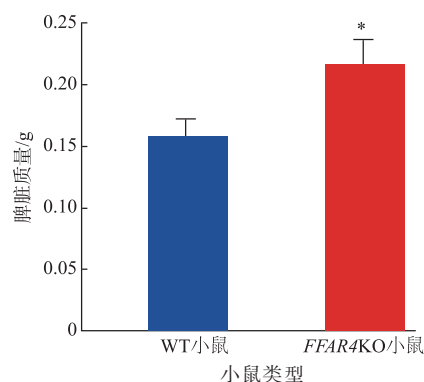


图4 膳食中 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠脾脏质量的影响

Fig. 4 Effects of dietary *n*-3 polyunsaturated fatty acids on spleen weight of *FFAR4*KO mice

征炎症的疾病程度。如图5所示, *FFAR4*KO 小鼠结肠 MPO 活性出现了显著上升。此结果表明,在同时补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸的情况下, 相较 WT 小鼠, *FFAR4*KO 小鼠在结肠炎期间,其肠道内存在更严重的免疫反应。

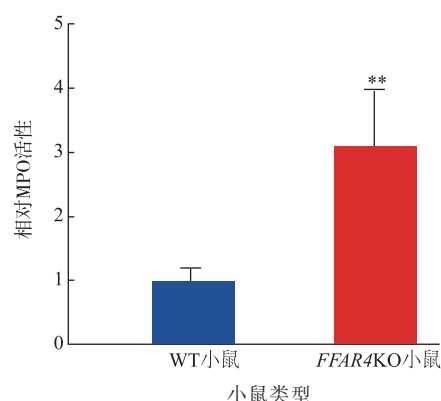


图5 膳食中 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠结肠 MPO 活性的影响

Fig. 5 Effects of dietary *n*-3 polyunsaturated fatty acids on the colonic MPO activity of *FFAR4*KO mice

2.6 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠结肠炎症因子 mRNA 水平的影响

结肠炎病程中产生的许多细胞因子可以作为炎症程度的评判指标。如图6所示,经 qPCR 检测, *FFAR4*KO 小鼠结肠中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 ICAM-1 的基因表达水平出现了显著上升,而两组间 IL-10 的基因表达水平并未有显著差异。此结果从分子水平上表明,在同时补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸的情况下, 相较 WT 小鼠, *FFAR4*KO 小鼠在结肠炎期间,其肠道内存在更严重的免疫反应。

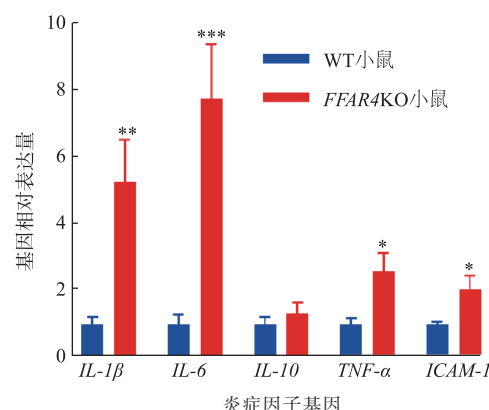


图6 膳食中 *n*-3 多不饱和脂肪酸对 *FFAR4*KO 小鼠结肠炎症因子 mRNA 水平的影响

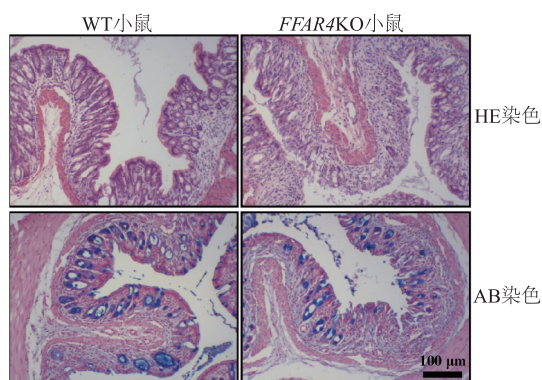
Fig. 6 Effects of dietary *n*-3 polyunsaturated fatty acids on mRNA levels of colonic inflammatory factors of *FFAR4*KO mice

2.7 小鼠肠道病理切片观察及评分

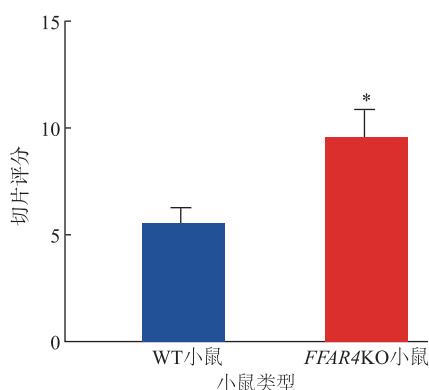
如图7所示, HE 染色切片可以看出, WT 小鼠结肠黏膜层出现了部分炎症细胞浸润的情况, 隐窝和腺体结构的完整性和排列较为正常。而 *FFAR4*KO 小鼠的肠道黏膜层破坏较为严重, 具体表现为隐窝和腺体结构破坏严重, 取而代之的是大量炎症细胞浸润。AB 染色(阿利新蓝-核固红染色)可以将肠道腺体细胞中的黏液染成蓝色, 其余细胞和细胞质染成红色。在 AB 染色下可以更清楚地观察到, 相较 WT 小鼠, *FFAR4*KO 小鼠的肠道腺体结构破坏更严重。对 HE 染色切片进行评分, 根据结果可以看出 *FFAR4*KO 小鼠的结肠切片评分更高。此结果表明, 在同时补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸的情况下, 相较 WT 小鼠, *FFAR4*KO 小鼠在结肠炎期间, 其肠道内存在更严重的黏膜损伤和炎症细胞浸润现象。

3 结语

大量临床研究表明, *n*-3 多不饱和脂肪酸具有出色的抗炎作用, 在代谢性疾病、心血管类疾病的辅助治疗中得到了合理的应用^[16]。营养干预是 IBD 治疗过程中的一个重要环节, 但目前临床中, 并不推荐 IBD 患者额外补充 *n*-3 多不饱和脂肪酸^[9], 其原因并未见报道。本文中, 作者利用 WT 小鼠和 *FFAR4*KO 小鼠初步研究了在 *FFAR4* 基因存在与否的情况下 *n*-3 多不饱和脂肪酸补充对结肠炎进程的影响。实验结果表明, 相较于 WT 小鼠, 在结肠



(a) 小鼠结肠组织病理切片



(b) 小鼠结肠组织病理切片评分

图7 小鼠结肠组织病理切片和评分

Fig. 7 Histopathological sections and scores of mice colon

炎造模的同时,应用富含 *n-3* 多不饱和脂肪酸的鱼油灌胃 *FFAR4KO* 小鼠,会造成更为严重的结肠炎。经过 *n-3* 多不饱和脂肪酸干预的 *FFAR4KO* 小鼠表现出更早的体质量丢失,更高的 DAI。此外 *FFAR4KO* 小鼠的结肠长度显著小于 WT 小鼠,脾脏质量显著大于 WT 小鼠。小鼠结肠生化指标和分子指标检测结果也表明 *FFAR4KO* 小鼠结肠表现出更为严重的炎症。观察小鼠结肠组织病理切片可以

发现, *FFAR4KO* 小鼠结肠黏膜中出现更多的炎症细胞浸润,隐窝和腺体结构完整更差,破坏更为严重,具有更高的切片评分。

FFAR4 是一种长链多不饱和脂肪酸受体,属于 G 蛋白偶联受体家族成员,它在肠道高表达^[17]。大量的研究表明, *FFAR4* 在体内具有维持代谢稳态和抑制炎症的作用^[18]。Oh 等首先发现 *FFAR4* 可以作为一种 *n-3* 多不饱和脂肪酸受体来调控体内代谢稳态和炎症^[4]。当用 *n-3* 多不饱和脂肪酸或者 *FFAR4* 的合成激动剂刺激小鼠巨噬细胞 RAW264.7 后,细胞会表现出抗炎的 M2 表型,但将 *FFAR4* 基因沉默后, *n-3* 多不饱和脂肪酸或 *FFAR4* 的激动剂就不能表现出抗炎的表型。Ichimura 等进一步发现,相较于 WT 小鼠, *FFAR4KO* 小鼠更容易表现出肥胖和高血糖的表型,当用高脂饮食饲喂小鼠时,这种差异更加明显, *FFAR4KO* 小鼠极易发展出肥胖和 I 型糖尿病的表型^[13]。更重要的是,研究者还发现在肥胖人群中存在着 *FFAR4* 基因的 R270H 突变,此突变大大增加了这类人群的肥胖发生风险。鉴于此,作者猜测部分 IBD 患者人群中可能同样存在 *FFAR4* 的突变,补充 *n-3* 多不饱和脂肪酸无益于这类患者的疾病缓解。在此实验中,作者证明了相较于 WT 小鼠,额外补充 *n-3* 多不饱和脂肪酸的 *FFAR4KO* 小鼠会发展成为更严重的结肠炎。同时此结果也表明, *n-3* 多不饱和脂肪酸可以通过 *FFAR4* 起到缓解结肠炎的作用。然而, *n-3* 多不饱和脂肪酸介入 *FFAR4KO* 小鼠结肠炎的具体机制仍需进一步探究。

综上所述,相较 WT 小鼠,额外补充 *n-3* 多不饱和脂肪酸会加重 *FFAR4KO* 小鼠结肠炎。此结果对 *n-3* 多不饱和脂肪酸施用在临床试验当中的结果给出了一种可能的解释,并且此结果对未来 IBD 精细化营养干预提供了一定的参考依据。

参考文献:

- [1] MA C X, VASU R, ZHANG H. The role of long-chain fatty acids in inflammatory bowel disease[J]. *Mediators of Inflammation*, 2019, 2019: 8495913.
- [2] KOZUCH P L, HANAUER S B. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2008, 14(3): 354-377.
- [3] PARKES M, JEWELL D. Ulcerative colitis and Crohn's disease: molecular genetics and clinical implications[J]. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2001, 2001: 1-18.
- [4] OH D Y, TALUKDAR S, BAE E J, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects[J]. *Cell*, 2010, 142(5): 687-698.
- [5] ANANTHAKRISHNAN A N. Epidemiology and risk factors for IBD[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*,

2015,12(4):205-217.

- [6] MARION-LETELLIER R, SAVOYE G, BECK P L, et al. Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: a reappraisal of effects and therapeutic approaches[J]. **Inflammatory Bowel Diseases**, 2013, 19(3):650-661.
- [7] LOESCHKE K, UEBERSCHAER B, PIETSCH A, et al. *n*-3 Fatty acids only delay early relapse of ulcerative colitis in remission[J]. **Digestive Diseases and Sciences**, 1996, 41(10):2087-2094.
- [8] MIDDLETON S J, NAYLOR S, WOOLNER J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in the maintenance of remission of ulcerative colitis[J]. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, 2002, 16(6):1131-1135.
- [9] FORBES A, ESCHER J, HÉBUTERNE X, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease[J]. **Clinical Nutrition**, 2017, 36(2):321-347.
- [10] HIRASAWA A, TSUMAYA K, AWAJI T, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120[J]. **Nature Medicine**, 2005, 11(1):90-94.
- [11] KIMURA I, ICHIMURA A, OHUE-KITANO R, et al. Free fatty acid receptors in health and disease[J]. **Physiological Reviews**, 2020, 100(1):171-210.
- [12] OH D Y, VALENTA E. Omega-3 fatty acids and *FFAR4*[J]. **Frontiers in Endocrinology**, 2014, 5:115.
- [13] ICHIMURA A, HIRASAWA A, POULAIN-GODEFROY O, et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human[J]. **Nature**, 2012, 483(7389):350-354.
- [14] MURTHY S N, COOPER H S, SHIM H, et al. Treatment of dextran sulfate sodium-induced murine colitis by intracolonic cyclosporin[J]. **Digestive Diseases and Sciences**, 1993, 38(9):1722-1734.
- [15] DIELEMAN L A, PALMEN M J, AKOL H, et al. Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium (DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines[J]. **Clinical and Experimental Immunology**, 1998, 114(3):385-391.
- [16] CALDER P C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance[J]. **Biochimica et Biophysica Acta**, 2015, 1851(4):469-484.
- [17] KARAKUŁA-JUCHNOWICZ H, RÓG J, JUCHNOWICZ D, et al. GPR120: mechanism of action, role and potential for medical applications[J]. **Advances in Hygiene and Experimental Medicine**, 2017, 71:942-953.
- [18] ALVAREZ-CURTO E, MILLIGAN G. Metabolism meets immunity: the role of free fatty acid receptors in the immune system[J]. **Biochemical Pharmacology**, 2016, 114:3-13.