DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20250417.002
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.r.20250417.1021.004

不同视角下探讨溃疡性结肠炎最新发病机制的研究进展

李 晨[1,2],周可丽[1,2],支芸芸[2],黄雪青[2],梅蒙玉[2],牛海艳[1]✉,任守忠[2]✉
(1.海南医科大学第一附属医院病理科暨海南医科大学基础医学与生命科学学院病理教研室,海南 海口 571199;2.海南医科大学药学院,海南 海口 570102)

[摘要]溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一种慢性非特异性肠道炎症疾病,特点为直肠黏膜的连续性、弥漫性炎症改变。近年来随着人民群众生活方式以及生活各种因素的改变,UC在全球范围内的发病率逐渐上升,且发病高峰年龄群体呈现年轻化趋势。UC发病机制复杂且尚未完全明确,但与遗传因素、环境因素、肠道菌群失调、免疫系统紊乱、信号通路传导异常等因素密切相关,这些因素的相互作用可能导致肠道黏膜的持续炎症,从而引发UC的一系列症状。尽管已有大量研究探讨了遗传、环境、肠道菌群、免疫系统紊乱及信号通路异常等因素在UC中的作用,但多集中于单一因素的独立影响,缺乏对多因素交互作用的系统性分析。本文创新性地从多维度视角出发,首次整合了遗传易感基因、肠道菌群动态平衡、信号通路异常活化及免疫系统的相互作用,揭示了这些因素如何协同作用导致肠道黏膜持续炎症的机制。通过这种多因素交互作用的系统性分析,不仅为UC的病因机制研究提供了新的视角,还为开发个性化治疗方案和改善患者生活质量带来了新的希望。

[关键词]溃疡性结肠炎;肠道菌群;基因编辑;多因素交互作用;信号通路
[中图分类号]R574.62 [文献标志码]A [文章编号]2097-5953(2025)13-1022-10

Exploring the latest pathogenesis of ulcerative colitis from different perspectives

LI Chen[1,2], ZHOU Keli[1,2], ZHI Yunyun[2], HUANG Xueqing[2], MEI Mengyu[2], NIU Haiyan[1]✉, REN Shouzhong[2]✉
(1. *Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University and Pathology Teaching and Research Section of Hainan Medical University, School of Basic Medicine and Life Science, Haikou* 571199, *China*; 2. *School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou* 570102, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the Hainan Provincial Health Science and Technology Innovation Joint General Project* (*WSJK*2025*MS*184)

[*Author*]: *LI Chen, E-mail*: *L*742047061@163.*com*; *ZHOU Keli, E-mail*: 18289764776@163.*com*.
[*Correspondence to*]: *REN Shouzhong, Professor, Ph.D., E-mail*: *hy*0207054@*muhn.edu.cn*; *NIU Haiyan, Professor, Ph.D., E-mail*: *hy*0206065@*muhn.edu.cn*

Received: 2024-12-11 *Revised*: 2025-04-02 *JHMU*, 2025;31(13):1022-1031

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Ulcerative colitis (UC) is a chronic and non-specific intestinal inflammatory disease, characterized by the continuous and diffuse inflammatory changes of the rectal mucosa. In recent years, with the change of people's life style and various life factors, the incidence of UC has gradually increased worldwide, and the peak age of incidence groups shows a trend of younger age. The pathogenesis of UC is complex and not fully defined, but it is closely related to genetic factors, environmental factors, intestinal flora dysregulation, immune system disorders, abnormal signal pathway conduction and other factors. The interaction of these factors may lead to continuous inflammation of intestinal mucosa, thus causing a series of symptoms of UC. Although a large number of studies have explored the role of genetic, environment, intestinal flora, immune system disorders and signaling pathway abnormalities in UC, they mostly focus on the independent influence of a single factor and lack a systematic analysis of multifactor interaction. From an innovative multi-dimensional perspective, this paper integrates for the first time the interaction of genetic sus-

[基金项目]海南省卫生健康科技创新联合面上项目(WSJK2025MS184)
[作者简介]李晨,E-mail:L742047061@163.com;周可丽,E-mail:18289764776@163.com。
[通讯作者]任守忠,教授,博士,E-mail:hy0207054@muhn.edu.cn;牛海艳,教授,博士,E-mail: hy0206065@muhn.edu.cn。
[收稿日期]2024-12-11 [修回日期]2025-04-02 网络出版时间:2025-04-17 14:10:38

ceptibility genes, dynamic balance of intestinal flora, abnormal activation of signaling pathway and the immune system, and reveals the mechanism of how these factors act together to lead to persistent inflammation of intestinal mucosa. This systematic analysis of multifactorial interaction not only provides new perspectives on the etiological mechanism of UC, but also brings new hope for the development of personalized treatment programs and improving the quality of life of patients.

[Key words] Ulcerative colitis; Intestinal microbiota; Gene editing; Multifactorial interaction effects; Signal channel

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症疾病,病程长且难以治愈,临床上将UC可分为初发型、慢性复发型、慢性持续型和急性爆发型,其中慢性复发型最为常见[1]。全球范围内,UC的发病率逐年上升[2],特别是在亚洲、欧洲和北美洲,发病率分别为24.3/10万、6.3/10万和19.2/10万[3],尽管中国的发病率相对较低(1.18/10万),但由于人口基数庞大,预计到2025年,中国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者总数将达到150万,UC已成为一个重要的公共卫生问题。

UC的病因病机复杂,涉及遗传因素、环境因素、肠道菌群失调、免疫系统紊乱以及信号通路传导异常等多个方面。遗传因素通过全基因组关联研究(Genome-wide Association Study, GWAS)[4]揭示了与UC相关的易感基因位点,这些位点涉及免疫反应和细胞信号传导等生物学过程;而环境因素[5]中吸烟与饮食习惯为公认的IBD相关因素;人体的肠道又是一个复杂的生态系统,肠道菌群[6]在维持肠道黏膜屏障和免疫调控中起关键作用,其不平衡而导致益生菌受抑,致病菌生长;UC又是一种免疫介导[7]的疾病,肠道黏膜下的免疫细胞异常活化和功能失调导致持续的炎症反应。

其次,信号通路如Nrf2[8]、NLRP3[9]、JAK-STAT[10]和TLR4/NF-κB[11]的紊乱在UC的发病机制中起重要作用。其中Nrf2信号通路的紊乱可能导致抗氧化反应减弱和炎症反应增强导致IL-1β和IL-18的过度分泌,从而加剧炎症;NLRP3炎症体的异常激活涉及K^+外流、Ca^{2+}信号、活性氧和线粒体功能障碍,这些信号事件的紊乱可能导致NLRP3炎症体的异常激活从而促进炎症反应;JAK-STAT信号通路的紊乱可能导致免疫细胞异常活化和炎症因子过度产生;TLR4是天然免疫中识别病原相关分子模式(Pathogen Associated Molecular Pattern, PAMPs)的重要受体,其信号通路紊乱可能导致NF-κB的异常激活,进而促进炎症相关基因的表达。

综上所述,UC的病因病机并非是各因素的孤立作用,而是遗传、环境、肠道菌群、免疫系统、信号通路传导等多因素相互交织、协同影响的复杂过程。且过往的研究模式存在一定局限性,此前多数研究往往仅着眼于单一因素,分别探讨遗传、环境、肠道菌群、免疫系统紊乱以及信号通路异常等因素各自对UC产生的影响,却未能深入探究这些因素之间复杂的交互作用,缺乏系统性的综合分析。

而此独辟蹊径,从多维度视角展开创新性探索。通过整合遗传易感基因、肠道菌群动态平衡、信号通路异常活化以及免疫系统之间的相互关系,全面深入地挖掘这些因素协同引发肠道黏膜持续炎症的内在机制。这一创新性的研究方式,突破了传统研究的局限,为UC病因机制的探究开辟了全新的方向。

1 基于遗传因素探讨UC的病因病机

遗传因素在UC发病中起关键作用,尤其是在UC的易感性方面。流行病学[12]表明,UC发病率在不同地区和种族间存在差异,亚非国家低于欧美国家,家族史是UC发病的重要风险因素,8%~14%的UC患者有IBD家族史,犹太人中IBD发病率是其他白种人的4倍,一级亲属患病风险是无家族史者的4倍[13]。随着对IBD遗传学研究的深入,GWAS发现240多个IBD易感基因位点,涉及免疫调节、细胞信号传导和肠道屏障功能等过程,影响UC易感性、表型和严重程度[5]。其关键基因包括*NOD2*、*ATG16L1*、*CARD9*、*CLEC7A*、*IL23R*、*IL-10*和*TNFSF15*等,它们在免疫反应、自噬、细胞因子调节和肠道微生物群反应中发挥重要作用。

核苷酸结合寡聚化结构域2[14](Nucleotide-binding Oligomerization Domain, NOD2)是一种细胞内模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR),主要在肠道上皮细胞和免疫细胞中表达,它通过识别细菌细胞壁中的肽聚糖成分(如胞壁酸二肽)激活免疫反应[15],其突变(如R702W、G908R和L1007fs等)与IBD风险显著相关[16],会直接影响潘氏细胞分泌抗菌肽(如α-防御素),削弱肠道上皮的防御功能,降低其对病原体的识别和清除能力,这也就表明遗传因素与肠道菌群、免疫系统之间存在紧密联系,进而增加IBD发病风险。

自噬相关蛋白16同源物1[17](Autophagy Related 16 Like 1, ATG16L1)基因在细胞自噬中起关键作用,通过清除受损线粒体、蛋白质聚集体等维持

细胞内环境稳定。但*ATG16L1*基因存在某些遗传变异可能性[18]，尤其是T300A多态性，其多态性与UC风险增加相关，可能导致蛋白功能受损，影响自噬过程和病原体反应，进而干扰潘氏细胞分泌抗菌肽，削弱肠道上皮防御功能，引发肠道菌群失衡和慢性炎症，肠道菌群失衡又会进一步影响肠道屏障功能，使信号通路异常活化，如激活NF-κB等信号通路，加剧炎症反应，也体现了遗传、肠道菌群、信号通路之间的相互作用。

半胱天冬酶募集结构域家族成员9[19]（Caspase Recruitment Domain Family Member 9，CARD9）是一种重要的免疫信号接头蛋白。研究表明[20]，其包含位于蛋白N端的CARD结构域、位于蛋白中间部分的Coiled-coil结构域和位于蛋白C端的BIR结构域，都具有调节蛋白质稳定性以及相互性的功能，而*CARD9*基因的某些变异[21]（如rs10781499）与IBD易感性有关，*CARD9*基因参与调节肠道微生物群的组成，当*CARD9*缺失或功能出现障碍时，可能会导致肠道微生物群失衡、病原体清除能力下降、和过度炎症反应，从而增加IBD风险。

C型凝集素结构域家族7成员A[22]（C-Type Lectin Domain Family 7 Member A，CLEC7A）是一种C型凝集素受体（Type C Lectin Receptor，CLR），主要表达于巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞。研究表明，其通过C型凝集素结构域识别病原体（如真菌细胞壁中的β-葡聚糖），并结合下游信号分子（如SYK激酶），激活NF-κB等转录因子，促进炎症细胞因子的产生，从而调节免疫应答。其遗传变异[23]（如rs2078178和rs16910631位点）可能影响其功能，它通过与Dectin-1等其他CLR相互作用[24]，参与调节炎症反应，在识别病原体后，CLEC7A能够激活NF-κB和其他转录因子，促进炎症细胞因子的产生进而影响肠道微生物群的平衡，以及免疫失调，从而增加感染IBD的风险。

白细胞介素23受体[25]（Interleukin 23 Receptor，IL23R）基因，其通过与IL-23结合激活JAK2/STAT3信号通路，促进Th17细胞分化，调节免疫反应。研究表明[26]，此基因突变（如rs11209026）与IBD易感性相关，可能导致肠道微生物失衡和炎症反应异常，增加感染UC的风险。此外，白细胞介素10[27]（Interleukin 10，IL-10）基因的单核苷酸多态性和肿瘤坏死因子超家族成员15[28]（Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 15，TNFSF15）基因变异（如rs3810936、rs6478108、rs6478109）也与UC易感性增加有关，这些变异可能破坏免疫调节平衡，影响肠道黏膜免疫反应，进而增加感染UC的风险。

2 基于环境因素探讨UC的病因病机

除遗传因素之外，环境因素也是引起UC病因的重要因素。研究表明[29]，随着发展中国家的卫生条件改善导致肠道感染减少，可能使肠道免疫系统不平衡，有益菌[30]减少，其代谢产物短链脂肪酸[31]（Short-Chain Fatty Acid，SCFAs）含量下降，影响肠上皮细胞功能。同时，致病菌丰度升高触发过度炎症反应，导致肠损伤，增加UC发病风险。除此之外，吸烟以及过量摄入高能量加工食品[33]也会导致肠道菌群紊乱，破坏其多样性和功能，是引起UC的重要因素[32]。

3 基于肠道微生物探讨UC的病因病机

研究表明[34]，在UC患者中，肠道菌群结构与健康人相比有显著差异，主要表现在肠道菌群稳态失衡，益生菌[35]参与构成黏膜屏障，保护机体免受病原体侵害。当宿主UC发展时，肠腔内氧气含量增加，抗炎细菌减少，促炎细菌增多，使黏膜屏障受损。这种失调与其他致病因素相互交织，如乳酸杆菌，作为重要的益生菌，数量减少时，其产生芳烃受体配体、促进黏膜免疫平衡和维持肠道稳态的功能大幅减弱，这不仅导致肠道屏障功能受损，使病原体更易入侵，还打破了免疫系统的平衡，而免疫系统的失衡，又会致使免疫细胞异常激活，T细胞亚群失衡，Th1和Th17细胞过度激活，Treg细胞功能受损，这种肠道菌群、免疫系统的一系列交织作用最终加重炎症反应。

3.1 肠道屏障功能受损

肠道屏障主要由肠道上皮细胞和黏液层构成，其完整性对于防止病原体和有害物质侵入至关重要[36]。在正常状态下，肠道菌群与肠道屏障和谐共存，但这种平衡一旦被打破，致病菌可能引发炎症，加速UC的发展。肠道菌群主要包括厚壁菌门、变形菌门、放线菌门和拟杆菌门等[37]，其代谢产物如短链脂肪酸（SCFA）[38]对肠道健康至关重要，SCFA中的丁酸盐是结肠上皮细胞的主要能量来源，具有抗炎和增强肠道屏障功能的作用。

然而，在UC患者中，SCFA的产生减少，无法有效激活Nrf2信号通路，其信号通路受阻后导致肠道屏障进一步受损，炎症因子（TNF-α、IL-1β和IL-6等）迅速发展，自由基和活性氧（ROS）会直接损伤上皮细胞和黏液层，这种屏障功能受损会增加肠道通透性，导致屏障功能障碍，使细菌及其产物更容易穿过肠道上皮进入血液循环（见图1），引发系统性炎症反应。这一过程充分展示了肠道菌群与免

疫系统、信号通路之间的密切交互影响。

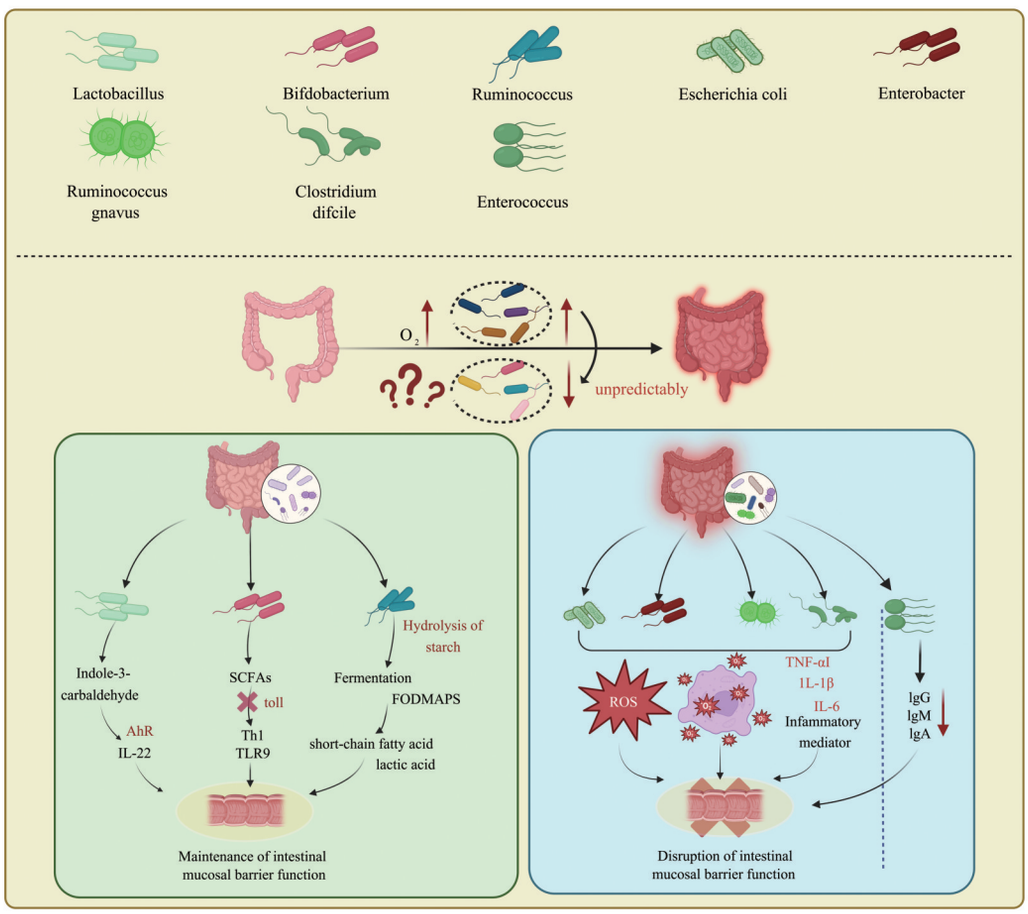

图 1　肠道菌群与屏障功能动态平衡图

Fig 1　Dynamic equilibrium map of gut microbiota and barrier function

3.2　肠道微生物群紊乱

肠道微生物群是复杂生态系统[39]，由数以万亿计的微生物组成。健康人群消化系统中有500多种微生物，占人体内环境微生物种类的1.67%～2%，其中拟杆菌门和厚壁菌门约占消化道微生物群的90%，尽管个体间存在差异，但大多数健康成人肠道中存在共同的核心菌群，包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门等[40]。

研究表明，厚壁菌门的紊乱与UC病因有直接关联，尤其是产SCFA和具有免疫调节作用的成员（如产丁酸[42]的乳酸杆菌）[41]。乳酸杆菌可产生芳基烃受体（AhR）配体吲哚-3-甲醛，激活AhR依赖性IL-22转录，促进黏膜免疫平衡[43]。瘤胃球菌[44]通过水解淀粉等产生丁酸盐和其它SCFAs，这些细菌近端结肠中FODMAP的快速发酵导致SCFA[45]和乳酸的大量生成，进而影响黏膜屏障增强肠道屏障功能，维持肠道稳态。在UC患者中，丁酸生成减少[46]，削弱肠道屏障保护作用，导致多样性失衡，最终加大感染UC的风险。

双歧杆菌属放线菌门，堪称肠道的忠诚卫士[47]。它一方面促进黏液分泌，合成紧密连接蛋白，加固肠道黏膜屏障，维持其完整性与机械屏障功能；另一方面，双歧杆菌能制造SCFAs[48]，通过toll样受体2抑制Th1细胞分化，减少活性氧自由基，调节细胞因子，还能激活toll样受体9，锁住NF-κB这个“炎症开关”，抑制促炎细胞因子生成，减轻炎症。但双歧杆菌数量减少，肠道微生物会紊乱，肠道炎症随之而来，增加感染UC的风险。

与一些益生菌形成鲜明对比的是肠杆菌，多数肠杆菌为致病菌，如大肠埃希菌，UC是肠道上皮屏障功能受损的慢性炎症病，早期黏液屏障遭破坏。黏蛋白2（Muc2）[49]对维持肠道屏障功能极为关键，它主要存在于大肠黏液层，能保护肠道上皮细胞。经O-糖基化[50]，其涉及在蛋白质上添加糖链（寡糖），Muc2蛋白增加分子量与黏性，形成保护性黏液凝胶层。但大肠埃希菌增多时，即便Muc2蛋白

含量不变，O-糖基化却减少，这改变了Muc2蛋白物理特性，降低黏性与稳定性，减弱保护肠道上皮能力，致使肠道微生物群组成与功能受影响，引发炎症，最终上升感染UC的风险UC。

肠球菌在机体免疫下降时可成为致病菌，其分泌因子、表面成分及应激蛋白增强致病力，攻击局部黏膜引发炎症[51]。UC患者体内肠球菌、肠杆菌等致病菌增多，它们与IgG、IgM、IgA等血清免疫球蛋白水平呈负相关，致使免疫球蛋白水平下降，反映机体免疫功能受抑制或损害；与HMGB1、IL-6、TNF-α等炎症因子水平正相关[52]。HMGB1是晚期致炎因子，可激活单核巨噬细胞释放促炎因子，IL-6和TNF-α也是关键炎症因子，因此这些致病菌增加会提高炎症因子打破肠道菌群平衡制度，从而加大诱发UC的感染风险。

活泼瘤胃球菌善于分解肠道黏液，靠消耗黏液层黏蛋白糖分子里的唾液酸获取能量，同时产生丙酸和丙醇[53]。这一特性会削弱肠道保护性黏膜屏障，提升肠道对细菌的通透性。另外，其还能激活免疫系统[54]，产生含鼠李糖和葡萄糖的复杂糖分子，该糖分子通过依赖TLR4的途径激活树突状细胞，促使其释放更多促炎信号，进而加剧炎症反应，产生肿瘤坏死因子α（TNF-α）等多种炎症因子。

综上所述，有益菌减少或功能异常，潜在致病菌数量增加（见表1），均与UC发展密切相关。因此，肠道微生物群失衡会破坏肠道屏障功能，引发或加重炎症，诱发UC形成。

表1 肠道菌群与UC的关联

Tab 1 Association of the intestinal microbiota with UC

细菌名称	所属菌门	作用机制	与UC病机的关联
乳酸杆菌[43]	厚壁菌门	产生芳烃受体配体，助AhR依赖的IL-22转录，促进黏膜免疫平衡；通过代谢产生丁酸盐和其他SCFAs，影响黏膜屏障功能，维持肠道稳态。	数量减少或功能异常增加UC风险
瘤胃球菌[44]	厚壁菌门	产生短链脂肪酸，增加肠道屏障完整性；调节肠道pH值，抑制有害菌生长；促进肠道蠕动，减少肠道炎症。	数量降低使屏障减弱，病原体易入侵，诱发UC炎症
双歧杆菌[47]	放线菌门	制造SCFAs，通过toll样受体2抑制Th1细胞分化，减少活性氧自由基，调节细胞因子	其减少导致屏障功能受损，免疫调节失衡，提升UC易感性
大肠埃希菌[49]	变形菌门	通过O-糖基化改变Muc2，削弱黏膜屏障；产生毒素，引发炎症反应；过度增殖破坏黏膜保护，推动UC进程。	过度增殖破坏黏液层保护，引发炎症，推动UC进程
肠球菌[51]	厚壁菌门	使免疫球蛋白水平下降，炎症因子增多，打破菌群平衡；可能产生有害代谢产物，加剧肠道炎症。	破坏肠道微生态，引发炎症反应，增加UC风险
活泼瘤胃球菌[53]	厚壁菌门	分解肠道黏液，激活免疫系统产生炎症因子；可能产生有害代谢产物，破坏肠道防御。	破坏肠道防御，加剧炎症，促使UC发生

4 基于信号通路探讨UC的病因病机

研究表明[55]，信号通路的异常活化与UC疾病进展紧密相连。当黏膜受感染或损伤，细胞被激活增殖，触发肠道内信号转导分子，促使炎性细胞因子水平上升。导致加剧肠上皮细胞凋亡；肠黏膜炎症损伤，引发UC的黏膜病变。

4.1 NF-κB信号通路的异常活化

NF-κB（核因子κB）信号通路在炎症调控中起核心作用[56]。常态下NF-κB与抑制蛋白1κB结合，在细胞质中呈非活化态。当TLR4识别脂多糖等病原相关分子模式被激活，触发信号传导，激活1κB激酶复合体，使1κB蛋白磷酸化后被蛋白酶体降解，释放NF-κB，之后其转移至细胞核，激活TNF-α、白IL-1β、IL-6等炎症相关因子[57]，加剧肠道炎症。此外，NF-κB参与调控肠道上皮紧密连接蛋白、上皮细胞凋亡与增殖、黏液蛋白表达，其异常活化致蛋白表达失调，破坏肠道屏障，而促进炎症加剧，因此会增加感染UC风险。

4.2 JAK-STAT信号通路异常活化

Janus激酶（JAK）-信号转导[58]和转录激活因子（STAT）信号通路是细胞内信号传导的关键途径，这个信号通路涉及从细胞膜到细胞核的信号传导，调控细胞的增殖、生长和凋亡[59]。其由酪氨酸激酶相关受体、JAKs（JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2）和STATs（STAT1-6）组成[60]，JAK1和JAK2在多种组织中表达，JAK3主要存在于造血和淋巴组织，Tyk2则广泛分布于免疫和非免疫细胞。研究表明，其信号通路与UC病因病机密切相关[61]，

JAK-STAT信号通路主要通过细胞因子(如白细胞介素)与细胞表面受体结合[62],促使受体二聚化并激活与之相连的JAK酶,激活的JAK酶进一步磷酸化受体和STAT蛋白,使STAT蛋白发生构象变化并形成二聚体,STAT二聚体随后进入细胞核,作为转录因子激活或抑制特定基因的表达,从而调节细胞的生长、分化和凋亡。若JAK-STAT信号通路紊乱,会导致肠黏膜屏障功能受损、Th17/Treg细胞比例失衡、免疫系统过度活化和炎症反应加剧,最终加重炎症并增加UC发病风险。

4.3 Nrf2信号通路异常活化

研究表明,氧化应激是人体常见生理现象,它涉及活性氧(ROS)的产生[63]。正常情况下,人体中ROS被抗氧化系统平衡,但失衡时会损害肠道黏膜,增加肠道内炎症因子表达。此时,Nrf2(核因子E2)通路[64]至关重要,其为抗氧化防御的核心转录因子,平时被Keap1[65](作为一个E3泛素连接酶促进Nrf2的泛素化和随后的蛋白酶体)束缚并标记降解,当细胞遭遇氧化应激或电亲和压力时,Keap1结构改变,Keap1上的某些半胱氨酸残基会遭受氧化或电亲和修饰,阻止了Nrf2的降解,Nrf2积累并进入细胞核,与Maf蛋白结合,形成复合体,这个复合体能够识别并结合到DNA上的特定序列,激活抗氧化应激元件[66](ARE),激活抗氧化和抗炎基因(如谷胱甘肽S-转移酶、过氧化物酶和超氧化物歧化酶),中和ROS,抑制炎症。若Nrf2通路受损,肠道抗氧化防御减弱,炎症因子就会过度产生,抗氧化基因表达也会受阻,从而增加UC感染风险。

5 基于免疫系统异常激活探讨UC的病因病机

5.1 T细胞的迁移

研究表明,人体免疫细胞的异常激活是推动UC病程发展的重要因素之一,尤其是免疫系统中的T细胞[67],T细胞异常激活会上升感染UC的风险,其迁移过程包括栓系与滚动、激活、黏附和外渗。在栓系与滚动阶段,T细胞通过选择素与内皮细胞糖蛋白相互作用;随后在激活阶段,T细胞通过整合素接收信号;到了黏附阶段,整合素与配体结合实现牢固黏附;最后为外渗阶段,T细胞通过细胞间缝隙迁移到炎症部位[68]。这一过程中,涉及多种整合素(如α4β7、α4β1、B2整合素)、选择素、趋化因子及其配体或受体。其在T细胞迁移到小肠和结肠中起关键作用,这些分子通过与内皮细胞表面的配体结合,促进T细胞在炎症部位的聚集,从而加剧肠道炎症反应,最后上升感染UC的风险。

5.2 T细胞亚群失衡

研究得出UC患者体内,辅助性T细胞(Th细胞)[69]亚群的平衡被打破,特别是Th1和Th17细胞的异常激活,以及调节性T细胞(Treg细胞)的调节功能受损,这些因素共同推动了炎症反应的失控。Th1细胞通过分泌IFN-γ(增强巨噬细胞活性、促进细胞毒性T细胞增殖)、IL-2(推动T细胞增殖分化)和TNF-α(促进炎症和细胞死亡)加剧炎症反应,导致肠道组织损伤。Th17细胞[70]是一类在炎症和自身免疫疾病中重要的辅助性T细胞,主要分泌IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22等细胞因子,在UC患者中,Th17细胞过度激活与肠道炎症持续加剧密切相关。其中,IL-17A[71]和IL-17F可促进炎症和组织损伤,IL-21促进T细胞增殖分化,而IL-22[72]虽具肠道保护作用,但过度激活会增加肠道对病原体的易感性,进一步加重炎症。

调节性T细胞(Treg细胞)[73]在维持免疫耐受和抑制过度的免疫反应中发挥着至关重要的作用,它们通过分泌包括IL-10和TGF-B(转化生长因子-B)在内的抗炎细胞因子来抑制炎症。IL-10具有广泛的抗炎作用,包括抑制炎症细胞的活化和增殖,而TGF-B则促进免疫耐受,抑制炎症反应。在UC患者中,可能表现为Treg细胞数量减少或功能的减弱,导致它们无法有效地抑制Th1和Th17细胞的过度激活,这种功能缺陷使得炎症反应得不到适当的控制,从而进一步加剧肠道炎症,导致UC患者的症状恶化和疾病进展。

综上所述,UC发病机制极为复杂,是遗传、环境、肠道菌群、信号通路以及免疫紊乱等多因素相互交织的结果,本文创新性地整合多维度视角,深入剖析各因素间的交互关系,为UC研究带来全新突破。在遗传因素中,*NOD2*、*ATG16L1*、*CARD9*、*CLEC7A*、*IL23R*、*IL-10*和*TNFSF15*等基因变异,这些变异并非孤立影响UC,而是通过干扰免疫调节、细胞信号传导以及肠道屏障功能,与其他因素协同增加UC易感性;生活方式、饮食结构以及吸烟等行为,通过影响肠道免疫发育、改变肠道菌群生态,成为UC发病的重要诱因。卫生条件改善虽降低了肠道感染几率,但却可能导致肠道免疫发育不完善,增加患病风险;UC患者肠道菌群失调,抗炎菌减少、促炎菌增多,与肠道屏障功能受损相互作用,加剧炎症;NF-κB、JAK-STAT和Nrf2等信号通路异常活化,引发肠道黏膜持续炎症;免疫系统中,T细胞异常激活、亚群失衡和细胞因子紊乱推动炎症反应,Th1/Th17过度激活及Treg功能受损使炎

症失控。

尽管UC病因复杂且尚未完全明确，但在不同视角下探讨UC病因，为新疗法提供了新思路。未来可以在这些视角进行更深度的探索：利用基因编辑技术（如CRISPR-Cas9）修复或调控易感基因（如NOD2），从根本上改变发病机制；改善生活方式、均衡饮食、戒烟限酒、增加膳食纤维摄入，以促进有益菌生长、改善肠道菌群结构，预防UC发生；补充益生菌、粪菌移植、益生元等方法调节肠道菌群，恢复肠道屏障功能，减轻炎症；抑制NF-κB、JAK-STAT和Nrf2等信号通路的异常活化，减少炎症基因表达；调节T细胞亚群和细胞因子网络，特别是Th17/Treg比例，恢复免疫平衡。这些研究方向不仅为UC治疗提供了新思路，也为改善患者生活质量带来希望。

作者贡献度说明：

李晨：文章设计与论文撰写；周可丽：补充文章内容；支芸芸、黄雪青、梅蒙玉：资料收集与修改论文格式；牛海燕、任守忠：指导论文攥写、修改与文章审核。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 黄水兰，张磊昌，高强强，等. 中医药防治溃疡性结肠炎机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志，2024，51(7)：206-212.
Huang SL，Zhang LC，Gao QQ，et al. Progress in the mechanism of ulcerative colitis[J]. Liaoning J Tradit Chin Med，2024，51(7)：206-212.

2 魏娟，汪芳裕. 美国炎症性肠病新近共识和指南述要[J]. 中国中西医结合消化杂志，2024，32(8)：683-688.
Wei J，Wang FY. Recent consensus and guidelines for inflammatory bowel disease in the United States[J]. Chin J Int Chin West Med，2024，32(8)：683-688.

3 Li X，Song P，Li J，et al. The disease burden and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in the Chinese population：A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Environ Res Public Health，2017，14(3)：238-238.

4 Sara J，Magdalena Z，Aneta S，et al. Genetic and epigenetic etiology of inflammatory bowel disease：An update[J]. Genes，2022，13(12)：2388-2388.

5 伍晓涵，刘占举. 溃疡性结肠炎最新发病机制的认识[J]. 中国中西医结合消化杂志，2023，31(4)：237-242.
Wu XH，Liu ZJ. Knowledge of the latest pathogenesis of ulcerative colitis[J]. Chin J Int Chin Western Med，2023，31(4)：237-242.

6 张玉洁，刘兴山. 溃疡性结肠炎的发病机制及中医药干预进展[J]. 实用中医内科杂志，2024，38(6)：136-138.
Zhang YJ，Liu XS. Pathogenesis of ulcerative colitis and progress of TCM intervention[J]. J Pract Tradit Chin Med，2024，38(6)：136-138.

7 Greif V，Schulz-Kuhnt A，Weghorn J，et al. Mo1880 - ulcerative colitis patients are characterized by a decreased frequency of systemic Gpr15+ innate lymphoid cells[J]. Gastroenterology，2019，156(6S1)：S-873-S-873.

8 Li B，Wang Y，Jiang X，et al. Natural products targeting Nrf2/ARE signaling pathway in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Biomed Pharmacother，2023(164)：114950-114950.

9 蔡碧莲，崔锦珠，覃小华，等. NLRP3炎症小体及相关通路与溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 广东医学，2024，45(9)：1211-1215.
Cai BL，Cui JZ，Qin XH，et al. NLRP3 inflammasome and related pathways and ulcerative colitis[J]. Guangdong Med，2024，45(9)：1211-1215.

10 Chen Z，Jiang P，Su D，et al. Therapeutic inhibition of the JAK-STAT pathway in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev，2024(79)：1-15.

11 迟笑倩，柴常伟，张海婧，等. 黄连碱衍生物Q3通过调节TLR4/NF-kB信号通路和肠道微生物改善葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎研究[J]. 中国药学杂志，2024，59(17)：1581-1589.
Chi XQ，Chai CW，Zhang HJ，et al. Bonecine derivative Q3 improved dextran sulfate-inducedulcerative colitis in mice by modulation of TLR4/NF-kB signaling and gut microbiota study[J]. Chin J Pharm，2024，59(17)：1581-1589.

12 Windsor JW，Kaplan GG. Evolving epidemiology of IBD[J]. Curr Gastroenterol Rep，2019，21(8)：40.

13 Yan WM，Mirabella Z，Chien SN，et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease：East meets west[J]. J Gastroenterol Hepatol，2020，35(3)：380-389.

14 Foerster EG，Tapas M，Liliane C，et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier[J]. Autophagy，2021，18(1)：11-18.

15 夏宇，李健，高鸿亮. TLR2、TLR4和NOD2/CARD15基因多态性与溃疡性结肠炎相关性的meta分析[J]. 胃肠病学，2021，26(2)：82-90.
Xia Y，Li J，Gao HL. A meta-analysis of the association of TLR2，TLR4，and NOD2/CARD15 gene polymorphisms with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology，2021，26(2)：82-90.

16 Nayar S，Morrison JK，Giri M，et al. A myeloid - stromal niche and gp130 rescue in NOD2-driven Crohn's disease[J]. Nature，2021，593(7858)：275-281.

17 Noboru M. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(5): 521-527.

18 Kim S, Eun SH, Jo E. Roles of autophagy-related genes in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Cells, 2019, 8(1): 77-77.

19 WU Kaichun, YIN Yue, WAN Jian, et al. New perspectives on ulcerative colitis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2023, 31(3): 163-167.

20 Holliday JM, Witt Az , Gama RA, et al. Structures of autoinhibited and polymerized forms of CARD9 reveal mechanisms of CARD9 and CARD11 activation[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1-17.

21 Liu X, Jiang B, Hao H,et al. CARD9 signaling, inflammation, and diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13(1): 880879.

22 Yazhou W, Madeleine S, Gregory CD, et al. Deletion of both Dectin-1 and Dectin-2affects the bacterial but not fungal gut microbiota and susceptibility to colitis in mice[J]. Microbiome, 2022, 10(1): 91-91.

23 Tao Z, Xiao-Juan L, Yu Z, et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis[J]. Gut, 2019, 68(7): 1169-1179.

24 Legaki E, Koutouratsas T, Theocharopoulos C, et al. Polymorphisms in CLEC5A andCLEC7A genes modify risk for inflammatory bowel disease[J]. Annal Gastroenterol, 2024, 37(1): 64-70.

25 Miyake Y, Tanaka K, Nagata C, et al. Case-control study of IL23R rs76418789 polymorphism, smoking, and ulcerative colitis in Japan[J]. Cytokine, 2024, 183(1): 156743.

26 Rui S, Matija H, Clara A. IL23 induces IL23R recycling and amplifies innate receptor-induced signalling and cytokines in human macrophages, and the IBD-protective IL23R R381Q variant modulates these outcomes[J].Gut,2020, 69(2): 264-273.

27 Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: Implications for the understanding of inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2013, 62(12): 1795-1805.

28 Vassilis V, George K, Giorgos B. TL1A (TNFSF15) and DR3 (TNFRSF25): A co-stimulatory system of cytokines with diverse functions in gut mucosal immunity[J]. Front Immunol, 2019, 10(1): 583.

29 余玲.溃疡性结肠炎主要发病机制研究进展综述[J].科技视界, 2023, 21(7): 65-68.
Yu L. Review of progress in the main pathogenesis of ulcerative colitis[J]. Technol Vision, 2023, 21(7): 65-68.

30 彭衡英, 刘吉华.肠道菌群在炎症性肠病发病机制与治疗中的作用研究进展[J].药学进展, 2021, 45(8): 627-636.
Peng HY, Liu JH. Progress in studying the role of intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease[J]. Prog Pharm, 2021, 45(8): 627-636.

31 侯龙龙, 李仲荣.肠黏膜屏障及短链脂肪酸对其影响的研究进展[J].临床小儿外科杂志, 2015(4): 331-334.
Hou LL, Li ZR. Progress in investigating the effects of intestinal mucosal barrier and short-chain fatty acids[J]. J Clin Pediatric Surg, 2015(4): 331-334.

32 Liu ZX, Wang LS , Chen M. Glycan utilization and metabolism by gut microbiota[J]. Acta Microbiol Sin, 2021, 61(7): 1816-1828.

33 Dong C, Mahamat-Saleh Y, Racine A, et al. OP17 Protein intakes and risk of inflammatory bowel disease in the European prospe ctive investigation into cancer and nutrition cohort (EPIC-IBD)[J]. J Crohn′s Colitis, 2020, 14(S1): S015-S015.

34 Świrkosz G, Szczygieł A, Logoń K, et al. The role of the microbiome in the pathogenesis and treatment of ulcerative colitis-A literature review[J]. Biomedicines, 2023, 11(12): 3144.

35 Jayshree M, Madyson S, Longxiang K, et al. Inflammatory bowel disease therapeutics: A focus on probiotic engineering[J]. Med Inflammat, 2022, (2022): 9621668-9621668.

36 Brody H. The gut microbiome[J]. Nature, 2020, 577(7792): S5.

37 Alexandre A, Stephen N, Miguel B, et al. A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome[J]. Nat Biotechnol, 2020, 39(1): 105-114.

38 Ye Mengling, Liu Yang, Tang Leilei, et al. Research progress of intestinal barrier and gut microbiota in ulcerative colitis[J]. Microbiol Chin, 2024, 51(9): 3384-3397.

39 陈美, 于艳丽, 张秀静.肠道粪菌移植在溃疡性结肠炎治疗中的应用进展[J].华北理工大学学报(医学版), 2024,26(5): 408-411.
Chen M, Yu YL, Zhang XJ. Progress in the application of intestinal fecal bacteria transplantation in the treatment of ulcerative colitis[J]. J North Chin Univ Sci Technol (Med Ed), 2024, 26(5): 408-411.

40 Brenda M, Sergio S, Juan R, et al. Gut dysbiosis and clinical phases of pancolitis inpatients with ulcerative colitis[J]. Microbiol Open, 2021, 10(2): e1181-e1181.

41 Gasaly N, Hermoso MA, Gotteland M. Butyrate and the fine-tuning of colonic homeostasis: Implication for in-

flammatory bowel diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3061-3061.

42 仇振明, 王文学. 肠道菌群及其代谢物与溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2023, 51(3): 89-95.
Qiu ZM, Wang WX. Of intestinal microflora and its metabolites and ulcerative colitis[J]. Prog Microbiol Immunol, 2023, 51(3): 89-95.

43 杨丽萍, 马臻棋, 王学红, 等. 肠道菌群与人体健康的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(5): 2221-2227.
Yang LP, Ma ZQ, Wang XH, et al. Progress in gut microbiota and human health[J]. Prog Clin Med, 2021, 11(5): 2221-2227.

44 Biddle A, Stewart L, Blanchard J, et al. Untangling the genetic basis of fibrolytic specialization by lachno spiraceae and ruminococcaceae in diverse gut communities[J]. Diversity, 2013, 5(3): 627-640.

45 Štofilová J, Kvaková Mo, Kamlárová A, et al. Probiotic-based intervention in the treatment of ulcerative colitis: Conventional and new approaches[J]. Biomedicines, 2022, 10(9): 2236-2236.

46 Jian F, Hui W, Yuping Z, et al. Slimy partners: The mucus barrier and gut microbiome in ulcerative colitis[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(5): 772-787.

47 Cuilan H, Wujuan H, Xuyang W, et al. Probiotics for the treatment of ulcerative colitis: A review of experimental research from 2018 to 2022[J]. Front Microbiol, 2023, 14(1): 1211271.

48 Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(1): 5-14.

49 Juan W, Chunyan C, Jing F, et al. Muc2 mucin o-glycosylation interacts with enteropathogenic *Escherichia coli* to influence the development of ulcerative colitis based on the NF-kB signaling pathway[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 793-793.

50 Kudelka MR, Stowell SR, Cummings RD, et al. Intestinal epithelial glycosylation in homeostasis and gut microbiota interactions in IBD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(10): 597-617.

51 纪海静, 刘海燕, 潘颖, 等. 不同疾病活动度溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化及其与体液免疫和炎症反应的相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(7): 821-827.
Ji HJ, Liu HY, Pan Y, et al. Changes in gut microbiota and their correlation with humoral immunity and inflammatory responses in patients with ulcerative colitis with different disease activity[J]. Chin J Microecol, 2024, 36(7): 821-827.

52 高磊, 张英剑, 刘晓敏, 等. 不同发病状态的溃疡性结肠炎患者血清炎症因子和免疫球蛋白变化及与肠道菌群变化的相关性[J]. 广东医学, 2021, 42(11): 1342-1346.
Gao L, Zhang YJ, Liu XM, et al. Changes in serum inflammatory factors and immunoglobulins and correlation with changes in intestinal bacterial flora in patients with different onset states[J]. Guangdong Med, 2021, 42(11): 1342-1346.

53 羽思, 李玥, 徐蕙, 等. 炎症性肠病合并艰难梭菌感染患者的肠道菌群研究[J]. 中华炎性肠病杂志, 2023, 07(1):48-54.
Yu S, Li Y, Xu H, et al. Study of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel diseasecomplicated with C. difficile infection[J]. Chin J Inflamm Bowel Dis, 2023, 07(1): 48-54.

54 Yu S, Balasubramanian I, Laubitz D, et al. Paneth cell-derived lysozyme defines the composition of mucolytic microbiota and the inflammatory tone of the intestine[J]. Immunity, 2020, 53(2): 398-416.

55 杨红娟, 李彦龙, 田旭东, 等. 中医药治疗溃疡性结肠炎的信号通路研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2025,36(2): 299-306.
Yang HJ, Li YL, Tian XD, et al. Progress in signaling pathway of ulcerative colitis[J]. New Drugs Clin Pharmacol Tradit Chin Med, 2025, 36(2): 299-306.

56 邱爱珠, 徐晔青, 欧阳翌国, 等. 基于TLR4/NF-κB信号通路探讨荆芥连翘汤对溃疡性结肠炎大鼠的作用及机制[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(6): 168-174.
Qiu AZ, Xu YQ, Ouyang YG, et al. Exploring the effect and mechanism of polyforsythia soup in rats with ulcerative colitis based on TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2024, 40(6): 168-174.

57 Mukherjee T, Kumar N, Chawla M, et al. The NF-κB signaling system in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Sci Signal, 2024, 17(818): 1641.

58 Giuseppina C, Anna C, Maddalena N, et al. The use of JAK/STAT inhibitors in chronic inflammatory disorders[J]. J Clin Med, 2023, 12(8): 2865.

59 Chen Z, Jiang P, Su D, et al. Therapeutic inhibition of the JAK-STAT pathway in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2024, 79(1): 1-15.

60 Alexey S, Evgenii G, Maria K, et al. JAK-STAT signaling in inflammation and stress-related diseases: Implications for therapeutic interventions[J]. Mol Biomed,

2023, 4(1): 40.

61 陆超凡, 冷晓梅. Janus激酶/信号转导及转录激活蛋白信号通路及其靶向药物在皮肤与免疫疾病中的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(7): 827-831.
Lu CF, Leng XM. Janus kinase/signal transduction and transcriptional activation protein signaling pathway and its targeted drugs in skin and immune diseases[J]. Chin J Int Med, 2022, 61(7): 827-831.

62 Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(6): 323-337.

63 陈丽霏, 张世倡, 肖林, 等. 炎症性肠病中活性氧及抗氧化的研究进展[J]. 中国当代医药, 2020, 27(9): 24-27.
Chen LF, Zhang SC, Xiao L, et al. Progress on reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory bowel disease[J]. Contemp Med Chin, 2020, 27(9): 24-27.

64 Marta P, Mikolaj S, Jakub F, et al. The Nrf2 in the pathophysiology of the intestine: Molecular mechanisms and therapeutic implications for inflammatory bowel diseases[J]. Pharmacol Res, 2020, 163(1): 105243.

65 冯志强, 王腾飞, 赵善江, 等. Nrf2/Keap1-ARE通路的生物学功能及其信号调控[J]. 中国畜牧兽医, 2022, 49(1): 81-90.
Feng ZQ, Wang TF, Zhao SJ, et al. Biological function of the Nrf2/Keap1-ARE pathway and its signaling regulation[J]. Anim Husb Vet Med Chin, 2022, 49(1): 81-90.

66 Peng S, Shen L, Yu X, et al. The role of Nrf2 in the pathogenesis and treatment ofulcerative colitis[J]. Front Immunol, 2023, 14(1): 1200111.

67 甄建华, 黄光瑞. 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(4): 245-251.
Zhen JH, Huang GR. Progress in modern medical research on the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. World Chin Digestion J, 2019, 27(4): 245-251.

68 Chen Z, Lin F, Gao Y, et al. FOXP3 and RORγt: Transcriptional regulation of Treg and Th17[J]. Int Immunopharmacol, 2010, 11(5): 536-542.

69 Zhang S, Zhong R, Tang S, et al. Metabolic regulation of the Th17/Treg balance in inflammatory bowel disease[J]. Pharm Res, 2024, 20(3): 107184-107184.

70 Bin JY, Min ML, Yun ZC, et al. The function and role of the Th17/Treg cell balance in inflammatory bowel disease[J]. J Immunol Res, 2020, (2020): 8813558.

71 Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2003, 52(1): 65-70.

72 Gross V, Andus T, Leser HG, et al. Inflammatory mediators in chronic inflammatory bowel diseases[J]. Klin Wochenschr, 1991, 69(21-23): 981-987.

73 Quan L, MeiFeng Y, YuJie L, et al. Immunology of inflammatory bowel disease: Molecular mechanisms and therapeutics[J]. J Inflammat Res, 2022, 15(1): 1825-1844.

[**本文编辑**] 宋睿璞 邹 洲 朱 昊