

• 综 述 •

靶向溃疡性结肠炎相关通路的药物研究进展*

曹 婧, 季光晔 综述, 潘 扬[△] 审校

(南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023)

[摘要] 溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性的、病因未明的炎症性肠道疾病,目前的治疗药物以氨基水杨酸类、糖皮质激素类非特异性药物为主。通过靶向 UC 相关的信号通路来寻找靶向药物治疗 UC,发展特异性的治疗措施是该病药物研发的必然要求。该文综合阐述了与 UC 相关的信号通路在发病机制中的作用及相关靶向药物的研究进展,以期为 UC 疾病的治疗提供完善的依据。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 信号通路; 靶向药物; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.021

中图法分类号:R574.1

文章编号:1009-5519(2023)04-0629-07

文献标识码:A

Research progress on drugs targeting ulcerative colitis-related pathways*

CAO Jing, JI Guangye, PAN Yang[△]

(School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China)

[Abstract] Ulcerative colitis(UC) is a chronic inflammatory intestinal disease with unknown etiology. At present, the main therapeutic drugs are aminosalicylic acid and glucocorticoids. It is an inevitable requirement for drug research and development to find targeted drugs to treat UC specifically through UC-related signal pathways. This paper comprehensively expounded the role of UC-related signaling pathways on the pathogenesis and the research progress of drugs targeting specific pathways in order to provide a sound basis for the treatment of UC.

[Key words] Ulcerative colitis; Signaling pathways; Targeted drugs; Review

溃疡性结肠炎(UC)是结肠黏膜的一种特发性、慢性、炎症性疾病,始于直肠,通常以连续的方式向近端延伸至部分或整个结肠。UC可引起许多散发症状,包括腹痛、腹泻和黏液脓血便等,病程不可预测,易复发且治疗过程缓慢。近年来,UC的发病率稳步上升,UC患者通常在成年早期开始出现症状,这不仅危害患者的身心健康,导致患者生活质量下降,同时也使社会负担加重。

UC病因尚不明,普遍认为与遗传学、环境、肠道微生物群等多种因素有关。目前临床常用的氨基水杨酸类和糖皮质激素类药物能够直接缓解炎症症状,但不适用于持续长期的治疗。针对UC的相关信号通路研发靶向药物,是UC药物研发关注的热点。因此,本文结合国内外相关文献,阐述了与UC相关的几种信号通路在发病机制中的作用,包括Janus激酶/信号转导及转录激活蛋白(JAK/STAT)、转化生长因子- β (TGF- β)/Smad、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶

B(P13K/Akt)、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)-T细胞特异性转录因子(TCF)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、Notch、核转录因子- κ B(NF- κ B)等通路,同时列举了靶向这些信号通路的治疗药物及药效机制。

1 JAK/STAT信号通路

JAKs在UC的发病机制中起着重要的作用,其介导多种细胞因子的信号转导,这些细胞因子与炎症激活等多种功能有关。JAKs通过刺激T细胞的活性及黏液和抗体的产生,在维持慢性炎症中起着关键作用。JAK的反应底物是信号转导及STAT。UC肠道黏膜的严重程度与T细胞的富集有关^[1],在UC中能够观察到过度的T细胞活化和结肠黏膜浸润,而JAK/STAT途径对T细胞分化的调节具有至关重要的影响,该信号转导途径能够减缓T细胞诱导的肠屏障损伤^[2]。JAK1、JAK2和酪氨酸激酶2(TYK2)能够激活STAT3^[3],STAT3的活化能够促进致病性Th17的增殖分化,在结肠炎症的发生过程中发挥着

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82004039);南京中医药大学自然科学基金青年基金项目(NZY82004039);南京中医药大学大学生创新创业训练项目(103152021120)。

[△] 通信作者, E-mail: ypan@njucm.edu.cn。

重要作用^[4],参与 UC 的发病机制。有研究表明,UC 患者的 STAT3 和磷酸化 STAT3 水平显著增加^[5]。

JAK/STAT 信号通路是一种进化保守的信号通路,其可以将大量的细胞外细胞因子刺激信号转导到细胞核,从而通过靶基因表达适当地调节细胞反应。JAK/STAT 信号通路在细胞的生长增殖分化等过程中起着重要的作用。细胞因子与其相应的跨膜受体结合,诱导其亚单位的受体二聚化,并与 JAK 酪氨酸激酶结合。JAK 蛋白的聚集导致其相关自身磷酸化,激活的 JAK 随后导致细胞内细胞因子受体酪氨酸残基的磷酸化^[6]。细胞因子受体末端的这些磷酸化酪氨酸作为细胞质 STAT 蛋白质 SH2 结构域的结合位点,并导致 JAK 介导的 STAT C 端酪氨酸磷酸化。一旦激活,STAT 蛋白就会与受体分离,并以同源或异源二聚体的形式迅速从细胞质转移到细胞核中,识别并结合目标基因的特定基因调控 DNA 序列,并诱导或抑制基因转录。

JAK 抑制剂如托法替尼(tofacitinib),在 UC 临床治疗中显示出良好的疗效和安全性^[7-8],其能够阻断 JAK-1 和 JAK-3 途径,并且在高浓度下阻断 TYK2 和 JAK-2 途径^[9],从而缓解 UC 症状,达到治疗效果。联合 JAK 抑制剂可以通过阻断多种炎症途径来提高治疗 UC 的疗效,但可能会增加不良反应的风险。选择性 JAK 抑制剂可以使用较低的剂量来减少不良反应^[10]。由此可见,JAK/STAT 信号通路抑制剂是治疗 UC 常见的手段之一。

2 TGF- β /Smad 信号通路

TGF- β 是肠道中调节黏膜细胞群的关键调节肽,有作为黏膜炎症负调节因子的作用,且有研究表明,这种细胞因子的过度产生可导致结肠炎的发生或加重^[11]。TGF- β 在肠上皮细胞、成纤维细胞和 T 细胞中普遍表达,并且受到严格调节。Smads 家族蛋白能够将 TGF- β 信号从细胞表面受体传导到细胞核。TGF- β /Smad 信号通路能够协调肌成纤维细胞的激活,而此通路的过度表达会导致肠道纤维化^[12]。TGF- β 表达与 UC 的炎症程度密切相关。在正常的肠黏膜中,TGF- β 主要在细胞质中弱表达。TGF- β 在活动期的表达显著高于缓解期,活动期 UC 患者的 TGF- β 表达增加。TGF- β 能够与 II 型受体(TGF β R II)和 I 型受体(TGF β R I)结合。配体结合后,TGF β R II 磷酸化并激活 TGF β R I,进而磷酸化并激活 Smad^[13],导致 Smad 分子发生核易位且放大了 TGF- β 信号的基因转录。因此,TGF- β 和 TGF β R II 的组合使疾病进一步发展^[14]。

TGF- β 信号被成熟多肽激活,然后转化为二硫键连接的二聚体,并且充当细胞表面受体的配体,配体

诱导的 TGF β R I 和 TGF β R II 寡聚促进了富含甘氨酸和丝氨酸残基(GS 结构域)的结构域中 TGF β R I 的 TGF β R II 磷酸化,从而激活其激酶^[15]。此外,TGF- β 与细胞表面受体复合物的结合能够激活 Smad 介导的信号通路。TGF- β 或 TGF- β 相关基因激活素整合到各自的受体复合物激活 Smad2 和 Smad3,而骨形态发生蛋白(BMP)诱导 Smad1 和 Smad5 的激活。在被 TGF- β ₁ 激活后,Smad2 和 Smad3 被磷酸化,并通过 Smad 信号转导形成复合物,该复合物由受体介导,受体在网格蛋白包被的凹坑中内化,并进一步激活 TGF- β /Smad 靶基因的转录^[16]。

TGF β R I 激酶抑制剂如伐托色替(vactosertib,即 TEW-7197),能够通过减少 UC 组织中的炎症和纤维化来有效降低结肠炎疾病活动指数(DAI)。该抑制剂减少了黏膜下水肿和炎性细胞浸润,下调了促炎基因和促纤维化基因表达,进而有效地治疗 UC^[17]。此外,还有研究表明,TGF- β /Smads 信号转导途径中,改善或治愈 UC 的药物能够降低 TGF- β 的表达,增加 TGF- β R II、Smad4 和 Smad7 的表达,并且减少了抗炎信号蛋白磷酸化,阻断了炎症信号蛋白表达,最终减轻了炎症反应^[14]。因此,对 TGF- β /Smad 信号通路的研究对 UC 的诊断治疗有着重要意义。

3 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 途径通过协助炎症细胞因子在炎症反应中发挥作用^[18]。NF- κ B 在 UC 患者中被显著激活,提高各种促炎基因表达的能力,如 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)和 IL-8^[19]。NF- κ B 强烈影响肠道黏膜炎症的过程。Toll 样受体(TLR)是跨膜蛋白家族受体,TLR4 是脂多糖(LPS)的受体,是 TLR 系列中的关键元素。在 UC 患者中,TLR4 表达被上调,并通过髓样分化因子 MyD88 依赖性信号通路激活 NF- κ B,从而导致肠黏膜上皮严重异常^[20-21]。TLR4 的激活导致 NF- κ B p65 从细胞质易位到细胞核,然后 NF- κ B p65 与 DNA 结合并参与各种细胞因子的转录,如 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。这些炎症细胞因子的积累被认为是结肠炎发病的关键原因。

一般来说,NF- κ B 蛋白家族由 5 个不同的成员组成,即 p65(RelA)、c-Rel、RelB、p50 和 p52。这些蛋白质的特征是 N 端都具有结构保守的 300 个氨基酸结构域(RHD),该区域包含特定的结构域,允许二聚、核定位和 DNA 结合。在未受刺激的细胞中,大多数 NF- κ B 二聚体通过与称为 I κ B α 、I κ B β 或 I κ B ϵ 的小抑制分子结合而失活,并保留在细胞质中。细胞内存在 2 种通路能够激活 NF- κ B,包括经典通路和非经典通路。NF- κ B 的经典通路可以由不同的刺激物激活,包括细菌细胞壁成分(如 LPS)、促炎性细胞因子(如

TNF- α 或 IL-1)、病毒和 DNA 损伤剂。经典 NF- κ B 途径的一些诱导剂(如 TNF 受体家族成员 CD40)还能够激活非经典 NF- κ B 途径^[22]。这些触发物质能够诱导细胞内信号级联反应, NF- κ B 信号激活后能够进一步激活 I κ B 激酶(IKK)复合物, 进而磷酸化 I κ B, 随后启动 I κ B 的降解, 使 I κ B 失去其对 NF- κ B 的抑制作用, NF- κ B 二聚体被释放并转移入核, 启动下游信号通路。

有研究表明, NF- κ B 抑制剂雷公藤甲素(triptolide)通过对 NF- κ B 通路的抑制作用降低葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导 UC 模型小鼠中的炎症反应^[23]; 而通过使用氧化小檗碱(OBB)也可以抑制 I κ B α 的磷酸化及 NF- κ B p65 从细胞质到细胞核的易位, 从而抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 缓解 UC 的症状^[24]。NF- κ B 信号通路在 UC 的发病机制中起着重要作用。此外, 直接针对促炎性细胞因子 TNF- α 的靶向药, 如英夫利昔(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、戈利木单抗(golimimumab), 在 UC 治疗中也有明显的临床疗效^[8]。因此, 进一步深入研究 NF- κ B 信号通路能够为新药研发治疗 UC 提供理论依据。

4 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号转导途径同样参与促炎性细胞因子(如 TNF- α)的调节和释放, 与 NF- κ B 通路相互联系, 在 UC 的发展和进展中起重要作用^[25], 该通路在 UC 中被异常激活, 导致促炎性细胞因子的表达和分泌增强^[26]。Akt 是 PI3K 的直接下游靶标。在激活 PI3K/Akt 信号转导途径后, 磷酸化的 Akt(p-Akt)可以通过增强 NF- κ B 的抑制蛋白(主要是 I κ B α)的磷酸化并减少 I κ B 的合成来激活 NF- κ B。NF- κ B 的活化促进促炎性细胞因子的表达和分泌, 如 TNF- α 和 IL-1 β , 这导致细胞因子分泌失衡^[27]。从而发生一系列炎症反应和黏膜损伤, 导致 UC 的发展。所以, 阻断 PI3K/Akt 信号转导途径能够抑制 NF- κ B 的激活, 减少细胞因子的释放, 缓解炎症反应并实现 UC 患者的治疗效果。

PI3K 由 8 名成员组成, 被分为 3 类。I 类 PI3K 已被广泛研究, 即 PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 和 PI3K δ 。该 I 类 PI3K 是由 110 \times 10³ 催化亚基(p110 α 、p110 β 、p110 γ 和 p110 δ)和 p85 调节亚基组成的异二聚体^[28]。根据调节亚基的差异, 可以进一步被分为 I A 类和 I B 类酶^[29]。在功能上, I A 类 p85 调节亚基包含 2 个 Src 同源结构域 nSH2 和 cSH2, 其介导与 p110 的结合。一旦磷酸化受体及其受体的下游被激活, 抑制性 nSH2/cSH2 相互作用就会消失, 导致 PI3K 激活, I A p110 β 类也可以通过 G β γ 异二聚体被 GPCR 激活。I B 类仅由 GPCR 下游的 G β γ 亚单位激活。Akt 是

PI3K 下游靶点, PI3K 可以与连接蛋白或一些生长因子相互作用, 从而被激活, 激活的 PI3K 可以与 Akt 结合, 使其构象改变, 最终磷酸化其下游信号分子。

有研究表明, PI3K/Akt 抑制剂白藜芦醇(RSV)通过下调 PI3K/Akt 途径的表达, 来抑制 PI3K/Akt 途径的激活, 进而降低血管内皮生长因子 A(VEGFA)表达, 从而减轻肠道炎症。此外, PI3K/Akt 途径的抑制, 会同时降低 NF- κ B 的磷酸化水平, 进而减少促炎性细胞因子的分泌与表达, 最终改善 UC 的各种症状^[30]。此外, 有研究发现, miRNA 能够通过上调 PI3K/Akt 信号通路引发 UC 中的细胞凋亡和炎症^[31]。由此可知, 选择性探索和挖掘 PI3K/Akt 信号通路抑制剂可作为 UC 治疗的途径之一。

5 Wnt/ β -catenin-TCF 信号通路

Wnt/ β -catenin-TCF 信号通路在 UC 的发展进程中被激活^[32]。黏膜的再生依赖于前体细胞增殖和分化为上皮细胞谱系之间的协调调节, 这一过程主要由 Wnt 信号通路调节。Wnt 信号通路在 UC 患者受损黏膜的上皮细胞中较为活跃, 与未受损黏膜相比, 受损黏膜中 β -catenin 的总蛋白和核蛋白水平均显著增加。该信号通路包括一组能够充当细胞间信号分子的配体, 沿着正常肠上皮中的隐窝调节细胞命运, 并对上皮损伤做出反应。在与受体结合后, 典型 Wnt 配体诱导糖原合成酶激酶-3 β (Gsk-3 β)失活, 并且 β -catenin 累积且发生核位移^[33]。 β -catenin 核定位是经典 Wnt 信号转导的标志, 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的核心成分, β -catenin 在 Wnt 信号转导中起着至关重要的作用, 通过转移到细胞核中与 TCF4 共同激活下游基因[包括 c-myc 和细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)]的转录^[34], 从而加重 UC。在没有 Wnt 激活的情况下, β -catenin 家族稳定在膜上以实现细胞黏附^[35]。

Wnt 蛋白是一种分泌的、脂质修饰的生长因子, 该信号通路在肠上皮增殖和分化中起着重要作用。该蛋白充当细胞间信号^[36]。Wnt 信号转导主要由分泌生长因子的蛋白质家族控制, 这些生长因子控制着各种干细胞和祖细胞的增殖和分化, 其在早期胚胎发育、形态发生和细胞分裂及成体组织稳态, 以及胚胎和成体干细胞维持中起着至关重要的作用。 β -catenin 是经典 Wnt 信号通路中的关键下游效应子, 可作为 TCF 的转录激活剂, 转录因子可诱导主要参与增殖靶基因的表达^[37]。

Wnt 抑制剂如 Wnt 抑制因子-1(WIF-1)是一种分泌的蛋白质, 与 Wnt 蛋白结合并抑制其活性, 阻断 Wnt 信号通路的表达, 从而达到治疗 UC 的效果^[38]。Wnt/ β -catenin 途径也可以被多酚提取物抑制, 其通

过显著降低 β -catenin、c-myc、cyclin D1 和 GSK-3 β 的表达来削弱了 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活,从而有助于缓解 UC^[39]。可见,Wnt/ β -catenin-TCF 通路抑制剂同样为 UC 临床治疗药物的研发提供了思路。

6 MAPKs 信号通路

MAPKs 参与调节炎症反应和肠上皮屏障功能^[40],其成员是调节炎症的关键激酶。MAPKs 信号通路在 UC 的炎症过程中起重要作用,诱导促炎性细胞因子的释放^[41]。在实验性结肠炎或 UC 患者中经常观察到 MAPKs 的增加^[42],细胞外调节激酶(ERK)、c-Jun N 端激酶(JNK)和 p38 被激活,炎性细胞因子和活性氧(ROS)可刺激不同的 MAPK。目前发现存在多种平行信号通路,如 p38-MAPK 通路、ERK1/2 通路和 JNK 通路。p38MAPK 通过调节促炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL- β 10)的产生来影响炎症反应过程及炎症和抗炎细胞因子的平衡。MAPKs 信号通路可将外部刺激转化到细胞质基质和细胞核。MAPK 调节其下游转录因子,随后增强 UC 细胞因子的表达。阻断 MAPK 途径可以抑制促炎性细胞因子的产生,然后减少正常结肠上皮的凋亡,促进受损炎症细胞的凋亡。因此,MAPK 途径也被认为是抗炎的潜在靶标^[43]。

MAPKs 是一组异质酶,负责磷酸化许多蛋白质中的丝氨酸和苏氨酸,参与调节关键细胞过程,如基因诱导,细胞存活和凋亡、增殖、分化^[44],细胞应激和炎症反应。普遍认为,目前有 7 个 MAPK 家族:ERK1/2、ERK3/4、ERK5、ERK7/8、p38 激酶、Nemo 样激酶(NLK)和 JNK 组。MAPK 家族是炎症和凋亡过程中的上游“里程碑”。

经研究发现,通过使用小分子干预抑制 p38 MAPK 信号通路,可以减少 TNF- α 等释放,从而缓解小鼠肠黏膜炎症损伤,达到治疗 UC 的目的^[45]。此外,抑制 MAPK 信号通路的绿原酸,可减少 ERK1/2、p-ERK、p38、p-p38、JNK 和 p-JNK 蛋白表达,从而减少 DSS 诱导的结肠黏膜损伤,抑制结肠炎症、氧化应激和凋亡^[46]。因此,对 MAPK 及其相关信号通路的抑制研究,也可以为 UC 的诊断、治疗及药物的研发提供有力的依据。

7 Notch 信号通路

Notch 信号转导通过调节分泌和吸收细胞谱系的平衡和促进上皮细胞增殖,在维持上皮完整性方面起着关键作用,在结肠炎小鼠模型的发炎黏膜中,激活 Notch 信号通路能够刺激细胞增殖和组织的再生^[47]。隐窝基部柱状细胞(CBC)负责肠组织的再生,结肠 CBC 的再生可以自我更新或产生快速增殖的转

运扩增细胞,分化为 2 种主要的分化细胞类型:吸收性结肠细胞和分泌黏液的杯状细胞。Notch 信号转导控制着 CBC 的命运,并严重影响肠道上皮中的吸收与分泌细胞命运。羟乙基淀粉(HES)是 Notch 对细胞命运决定作用的关键介质,Notch 信号转导的激活增加了 HES1 的表达,同时增加了 CBC 的增殖,抑制了扩展增殖区分泌杯状细胞的分化,而 Notch 信号转导的破坏降低了 HES1 的表达,激活了 Math1 基因的转录,且导致 CBC 增殖和分泌细胞增生的丧失,因此,当 Notch 信号转导被破坏时,肠道的稳态和再生会被废除^[48]。激活 Notch 信号通路有益于 UC 结肠黏膜受损修复,其适度地活化能够平衡吸收细胞系和分泌细胞系,但 Notch-1 的持续过表达可导致肠上皮分泌细胞系减少,不利于治疗 UC。

Notch 信号通路主要由 3 部分组成,分别为 Notch 配体(DSL)蛋白、Notch 受体和 CSL(CBF-1) DNA 结合蛋白。当 Notch 配体和受体结合后,TNF- α 转换酶(TACE)发挥作用后,在细胞膜外,Notch 受体被酶切消化,释放出与 Notch 配体相连的细胞外部分。然后,在 γ 分泌酶的作用下,细胞内结构域被酶切消化形成可溶性 Notch 细胞内结构域(NICD)^[49],NICD 转移到细胞核中,与 Ig- κ J 区(RBP-J)的转录抑制子重组信号结合蛋白结合,形成调节靶基因表达的转录调节复合物,并且影响 HES 的激活。最终,影响细胞分化、增殖、凋亡和其他生物过程。

经研究发现,能够有效治疗 UC 的药物可以通过抑制 Notch 信号来防止 muc-2/杯状细胞的丢失,从而增强黏液屏障,达到治疗 UC 的效果^[50]。通过将适量的维生素 C 与维生素 D 结合,可以调节 Notch-1,进而调节紧密连接蛋白 claudin-2 的表达,缓解肠黏膜屏障的破坏,促进细胞黏膜屏障损伤的修复,达到治疗 UC 的效果^[51]。因此,Notch 信号通路在 UC 的发病机制中扮演着重要的角色,是治疗 UC 的有效手段之一。

8 小 结

UC 病因未明,病程长且缺乏特异性治疗措施,病情易反复且有可能发生结直肠癌变。本文总结了 UC 相关的 7 种信号通路,JAK/STAT 途径通过影响 T 细胞的活性来调节 UC,JAK 激活 STAT,进而促进致病性 Th17 的产生,所以 JAK 抑制剂可以有效治疗 UC。TGF- β /Smad 影响肌成纤维细胞,其过度激活会引起肠道纤维化,从而导致 UC,阻断 TGF- β /Smad 能够下调促炎基因和促纤维化基因的表达,起到治疗 UC 的作用。NF- κ B 信号通路能够被 TLR4 激活导致肠黏膜异常,下调该通路,UC 的症状能够得到有效缓解。PI3K/Akt 信号通路能够与 NF- κ B 信号通路相

互作用,阻断 PI3K/Akt 信号通路可以抑制 NF- κ B 的激活,缓解炎症反应。Wnt/ β -catenin-TCF 信号通路也在 UC 的发展进程中被激活,Wnt 抑制剂是诊断治疗 UC 的有效手段。MAPKs 信号通路在 UC 进程中能够诱导促炎性细胞因子的释放,通过减少 MAPKs 信号通路的表达可使肠黏膜炎症损伤状况得到缓解。Notch 的持续过表达可导致肠上皮分泌细胞系减少,抑制 Notch 信号可以增强黏液屏障,有利于治疗 UC。希望本文对 UC 相关信号通路的探讨能够为 UC 新药的研发提供灵感与依据。

参考文献

- [1] GLOBIG A M, HENNECKE N, MARTIN B, et al. Comprehensive intestinal T helper cell profiling reveals specific accumulation of IFN- γ +IL-17+coproducing CD4⁺ T cells in active inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(12):2321-2329.
- [2] CORDES F, FOELL D, DING J N, et al. Differential regulation of JAK/STAT-signaling in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(28):4055-4075.
- [3] KISSELEVA T, BHATTACHARYA S, BRAUNSTEIN J, et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges[J]. *Gene*, 2002, 285(1/2):1-24.
- [4] LU D, LIU L, JI X, et al. The phosphatase DUSP2 controls the activity of the transcription activator STAT3 and regulates TH17 differentiation[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(12):1263-1273.
- [5] MUDTER J, WEIGMANN B, BARTSCH B, et al. Activation pattern of signal transducers and activators of transcription(STAT) factors in inflammatory bowel diseases[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(1):64-72.
- [6] XIN P, XU X, DENG C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:106210.
- [7] TRONCONE E, MARAFINI I, DEL VECCHIO BLANCO G, et al. Novel therapeutic options for people with ulcerative colitis: An update on recent developments with janus kinase (JAK) inhibitors[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2020, 13:131-139.
- [8] KOBAYASHI T, SIEGMUND B, LE BERRE C, et al. Ulcerative colitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):74.
- [9] D'AMICO F, PARIGI T L, FIORINO G, et al. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: Efficacy and safety from clinical trials to real-world experience[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12:1756284819848631.
- [10] HARRIS C, CUMMINGS J R F. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2021, 60(Supple 2):ii45-ii51.
- [11] SEDDA S, MARAFINI I, DINALLO V, et al. The TGF-beta/Smad system in IBD pathogenesis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(12):2921-2925.
- [12] SPECA S, ROUSSEAU C, DUBUQUOY C, et al. Novel PPAR γ modulator GED-0507-34 levo ameliorates inflammation-driven intestinal fibrosis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(2):279-292.
- [13] TZAVLAKI K, MOUSTAKAS A. TGF-beta signaling[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3):38.
- [14] XU X, XU C, SAUD S M, et al. Effect of kuijie granule on the expression of TGF-beta/Smads signaling pathway in patients with ulcerative colitis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016:2601830.
- [15] HELDIN C H, MOUSTAKAS A. Signaling receptors for TGF-beta family members[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(8):33.
- [16] HU H H, CHEN D Q, WANG Y N, et al. New insights into TGF-beta/Smad signaling in tissue fibrosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292:76-83.
- [17] BINABAJ M M, ASGHARZADEH F, AVAN A, et al. EW-7197 prevents ulcerative colitis-associated fibrosis and inflammation[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7):11654-11661.
- [18] WANG G, XU B, SHI F, et al. Protective effect of methane-rich saline on acetic acid-induced ulcerative colitis via blocking the TLR4/NF- κ pB/MAPK pathway and promoting IL-10/JAK1/STAT3-mediated anti-inflammatory response[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:

7850324.

- [19] TIAN T, ZHOU Y, FENG X, et al. MicroRNA-16 is putatively involved in the NF-kappaB pathway regulation in ulcerative colitis through adenosine A2a receptor(A2aAR) mRNA targeting[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30824.
- [20] BING X, XUELEI L, WANWEI D, et al. EGCG maintains Th1/Th2 balance and mitigates ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium through TLR4/MyD88/NF-kappaB signaling pathway in rats[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2017:3057268.
- [21] ZHAO J, YAN S, ZHU X, et al. PTPRO exaggerates inflammation in ulcerative colitis through TLR4/NF-kappaB pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2):1061-1071.
- [22] ATREYA I, ATREYA R, NEURATH M F. NF-kappaB in inflammatory bowel disease[J]. *J Intern Med*, 2008, 263(6):591-596.
- [23] QIU S, LI P, ZHAO H, et al. Maresin 1 alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating NRF2 and TLR4/NF-kB signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78:106018.
- [24] LI C, AI G, WANG Y, et al. Oxyberberine, a novel gut microbiota-mediated metabolite of berberine, possesses superior anti-colitis effect: Impact on intestinal epithelial barrier, gut microbiota profile and TLR4-MyD88-NF-kappaB pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152:104603.
- [25] FOUAD M R, SALAMA R M, ZAKI H F, et al. Vildagliptin attenuates acetic acid-induced colitis in rats via targeting PI3K/Akt/NFkappaB, Nrf2 and CREB signaling pathways and the expression of lncRNA IFNG-AS1 and miR-146a [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92:107354.
- [26] LI N, SUN W, ZHOU X, et al. Dihydroartemisinin protects against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through inhibiting the PI3K/AKT and NF-kappaB signaling pathways [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:1415809.
- [27] HUANG X L, XU J, ZHANG X H, et al. PI3K/Akt signaling pathway is involved in the pathogenesis of ulcerative colitis[J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(8):727-734.
- [28] O'DONNELL J S, MASSI D, TENG M W L, et al. PI3K-AKT-mTOR inhibition in cancer immunotherapy, redux [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 48:91-103.
- [29] DE SANTIS M C, GULLUNI F, CAMPA C C, et al. Targeting PI3K signaling in cancer: Challenges and advances[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2):361-366.
- [30] ZHU F, ZHENG J, XU F, et al. Resveratrol alleviates dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis in mice by mediating PI3K/Akt/VEGFA pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:693982.
- [31] JIANG W, HAN Y P, HU M, et al. A study on regulatory mechanism of miR-223 in ulcerative colitis through PI3K/Akt-mTOR signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11):4865-4872.
- [32] VAN DEKKEN H, WINK J C, VISSERS K J, et al. Wnt pathway-related gene expression during malignant progression in ulcerative colitis[J]. *Acta Histochem*, 2007, 109(4):266-272.
- [33] COSIN-ROGER J, ORTIZ-MASIA D, CALAT AYUD S, et al. M2 macrophages activate WNT signaling pathway in epithelial cells: Relevance in ulcerative colitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e78128.
- [34] ZENG S, CHEN L, SUN Q, et al. Scutellarin ameliorates colitis-associated colorectal cancer by suppressing Wnt/beta-catenin signaling cascade[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906:174253.
- [35] KINI A T, THANGARAJ K R, SIMON E, et al. Aberrant niche signaling in the etiopathogenesis of ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(11):2549-2561.
- [36] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/beta-catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6):985-999.
- [37] LORZADEH S, KOHAN L, GHAVAMI S, et al. Autophagy and the Wnt signaling pathway: A focus on Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(3):118926.
- [38] TERRY R, CHINTANABOINA J, PATEL D, et al. Role of colonic expression of Wnt inhibi-

- tory factor-1 in ulcerative colitis [J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(2):149-157.
- [39] LI F, YAN H, JIANG L, et al. Cherry polyphenol extract ameliorated dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice by suppressing Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *Foods*, 2021, 11(1):21.
- [40] SHARMA A, TIRPUDE N V, KULURKAR P M, et al. Berberis lycium fruit extract attenuates oxi-inflammatory stress and promotes mucosal healing by mitigating NF-kappaB/c-Jun/MAPKs signalling and augmenting splenic Treg proliferation in a murine model of dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(6):2663-2681.
- [41] ALMEER R S, MAHMOUD S M, AMIN H K, et al. Ziziphus spina-christi fruit extract suppresses oxidative stress and p38 MAPK expression in ulcerative colitis in rats via induction of Nrf2 and HO-1 expression [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 115:49-62.
- [42] YOU B H, CHAE H S, SONG J, et al. α -Mangostin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through inhibition of NF-kappaB and MAPK pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 49:212-221.
- [43] MIAO X P, SUN X N, LI Q S, et al. Pectic polysaccharides extracted from *Rauvolfia verticillata* (Lour.) Baill. var. *hainanensis* Tsiang ameliorate ulcerative colitis via regulating the MAPKs and NF-kappaB pathways in dendritic cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(1):48-55.
- [44] LIANG Y J, YANG W X. Kinesins in MAPK cascade: How kinesin motors are involved in the MAPK pathway? [J]. *Gene*, 2019, 684:1-9.
- [45] 钟刚, 何双艳. 姜黄素对 DSS 诱导的小鼠 UC 的保护作用 [J]. *四川医学*, 2016, 37(4):387-389.
- [46] GAO W, WANG C, YU L, et al. Chlorogenic acid attenuates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice through MAPK/ERK/JNK pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:6769789.
- [47] ROY B C, AHMED I, STUBBS J, et al. DCLK1 isoforms and aberrant notch signaling in the regulation of human and murine colitis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):169.
- [48] ZHAO Y, LUAN H, GAO H, et al. Gegen Qinlian decoction maintains colonic mucosal homeostasis in acute/chronic ulcerative colitis via bidirectionally modulating dysregulated Notch signaling [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68:153182.
- [49] WANG H, ZANG C, LIU X S, et al. The role of Notch receptors in transcriptional regulation [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(5):982-988.
- [50] WU H, CHEN Q Y, WANG W Z, et al. Compound sophorae decoction enhances intestinal barrier function of dextran sodium sulfate induced colitis via regulating notch signaling pathway in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:110937.
- [51] QIU F, ZHANG Z, YANG L, et al. Combined effect of vitamin C and vitamin D3 on intestinal epithelial barrier by regulating Notch signaling pathway [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, 18(1):49.

(收稿日期:2022-07-01 修回日期:2022-10-23)