

综述

NF- κ B参与克罗恩病发生发展的机制陈威威¹, 陈菲菲¹, 柏文霞^{1,2*}¹南京医科大学附属江宁医院, 南京 211100; ²上海市养志康复医院(上海市阳光康复中心), 上海 201619

摘要: 克罗恩病的发病率近年来有增高的趋势。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)参与免疫反应的调控、炎症反应的发生和肠道稳态的维持, 其异常激活是诱发或加重克罗恩病的重要危险因素。异常激活的NF- κ B改变免疫细胞和肠道上皮细胞的功能状态, 进而诱发慢性持续性肠道炎症和导致肠黏膜屏障受损。了解NF- κ B和克罗恩病之间的关系可以为克罗恩病的预防及治疗提供有价值的思路。本文就NF- κ B及其激活途径, NF- κ B通过调节肠上皮细胞的功能、T辅助细胞分化、巨噬细胞极化、中性粒细胞凋亡和树突状细胞的成熟诱导克罗恩病的机制以及NF- κ B在溃疡性结肠炎中的作用展开综述。

关键词: 克罗恩病; 核因子- κ B; 肠道上皮细胞; T辅助细胞; 巨噬细胞

Mechanism of NF- κ B participating in the occurrence and development of Crohn's disease

CHEN Weiwei¹, CHEN Feifei¹, BAI Wenxia^{1,2*}¹The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China;²Shanghai YangZhi Rehabilitation Hospital (Shanghai Sunshine Rehabilitation Center),

School of Medicine, Tongji University, Shanghai 201619, China

Abstract: The incidence rate of Crohn's disease is increasing in recent years. Nuclear factor- κ B (NF- κ B) is involved in regulating immunity, inflammatory response and intestinal homeostasis. Its abnormal activation is an important risk factor for inducing or aggravating Crohn's disease. Abnormal activated NF- κ B changes the functional status of immune cells and intestinal epithelial cells, and then induces chronic persistent intestinal inflammation and damages the intestinal mucosal barrier. Understand the relationship between NF- κ B and Crohn's disease can provide valuable ideas for the prevention and treatment of Crohn's disease. This paper reviews NF- κ B, activation pathway of NF- κ B, the mechanism that NF- κ B induces Crohn's disease by regulating the function of intestinal epithelial cells, T helper cell differentiation, macrophage polarization, neutrophil apoptosis and dendritic cell maturation, and the role of NF- κ B in ulcerative colitis.

Key Words: Crohn's disease; nuclear factor- κ B; intestinal epithelial cell; T helper cell; macrophage

克罗恩病是一种消化道慢性炎症肉芽肿性疾病, 是炎症性肠病的一种。其病损可以发生在消化道的任何部位, 尤以末端回肠和相邻结肠受累

风险最高。克罗恩病好发于青年人群, 中国的发病率近年来有增高的趋势^[1]。该病难以根治, 常常给患者及其家庭带来严重的情感负担及经济压

收稿日期: 2023-03-17

基金项目: 南京市卫生科技发展一般性课题项目(YKK20196)

第一作者: E-mail: 13270709133@163.com

*通信作者: E-mail: baiwenxia0213@126.com

力。克罗恩病的发病机制十分复杂,涉及免疫、遗传、肠道菌群、环境、饮食等多个因素^[2-5]。慢性持续性的肠道炎症反应和肠黏膜完整性受损是克罗恩病最直观的表现。

转录因子核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)家族是免疫发育、免疫反应、炎症和癌症的关键调控因子。研究表明, NF- κ B在克罗恩病患者的病变肠道组织中显著激活^[6,7]。异常激活的NF- κ B通过调节免疫细胞及肠道上皮细胞的功能状态来影响肠道炎症和免疫反应的平衡,从而破坏肠黏膜屏障,进而诱发或加重克罗恩病。本文将探讨NF- κ B如何通过调节免疫细胞和肠道上皮细胞的功能来影响克罗恩病的发生发展。

1 NF- κ B和NF- κ B激活途径

NF- κ B是一组真核细胞转录因子,是由Rel蛋白质家族[RelB、p65(RelA)、c-Rel、p52、p50]的不同亚单位组成的同源或者异二聚体。NF- κ B是NF- κ B信号通路的最终效应分子,是NF- κ B信号通路的功能执行者。Rel蛋白质家族可以分成两组,一组是p50和p52,分别由前体蛋白p105和p100裂解产生;另一组是RelB、RelA和c-Rel,无前体蛋白。一般所说的NF- κ B由p50或p52分别与其他Rel蛋白质家族成员结合构成。NF- κ B参与细胞对各种刺激的反应,如微生物、辐射、应激等,通过作用于特定靶基因调节细胞因子、趋化因子、免疫受体和细胞黏附分子的表达,诱导免疫细胞的分化和激活以及炎症和免疫反应的发生发展。

NF- κ B的激活包括两条主流的途径,即经典激活途径和非经典激活途径。经典的NF- κ B激活途径可以对多种信号来源做出反应,包括细胞因子受体、Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)、模式识别受体、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体超家族和T细胞、B细胞受体等。经典NF- κ B激活途径中,上游的各种刺激成分(如细胞因子、微生物成分等)所触发的各种信号最终汇集至核因子- κ B抑制蛋白(inhibitor of nuclear factor κ B, I κ B)激酶(I κ B kinase, IKK)复合物。IKK复合物的结构部件包括两个同源的催化亚基(IKK α 和IKK β)和一个调节亚基(IKK γ),目前认为催化亚基IKK β 对经典途径中NF- κ B的活化起重要作用^[8]。

活化的IKK β 磷酸化I κ B而启动其后续的泛素依赖性降解,最终导致NF- κ B二聚体释放及其受抑制状态的解除。激活的NF- κ B二聚体暴露其核定位序列并迅速从细胞质转移至细胞核中,与核内DNA上的特异序列相结合,促进相关基因的转录。经典的NF- κ B二聚体主要是p50/RelA,参与机体几乎所有的免疫反应。

非经典NF- κ B激活途径以B细胞活化因子和淋巴毒素 β 等肿瘤坏死因子家族的子集为信号来源并且不依赖于I κ B的降解。来自上游的信号首先激活NF- κ B诱导激酶,后者激活IKK α 并与之协调共同介导p52的前体蛋白p100的磷酸化、泛素化及分子加工,最终推动非经典NK- κ B复合物p52/RelB的形成及其从细胞质中转移到细胞核中发挥效应的过程。非经典途径激活的NF- κ B主要参与淋巴器官发育、B细胞存活与成熟、T淋巴细胞发育等免疫调节过程^[9,10]。

2 NF- κ B通过调节肠道上皮细胞和免疫细胞参与克罗恩病

克罗恩病以慢性持续性的免疫、炎症反应和肠黏膜破坏为特征,因此,其发生和发展变化情况与肠道上皮细胞及免疫细胞的功能状态有关。肠道上皮细胞凭借细胞结构和分泌功能构建肠黏膜屏障,其结构及功能的异常会影响肠黏膜屏障的完整性,导致外界抗原大量侵入内环境,进而引发肠黏膜受损和过度的炎症反应。免疫细胞通过调节免疫或炎症反应清除病原体。正常情况下,机体通过调节促炎和抗炎反应的平衡维持内环境稳态。在克罗恩病的病程中,肠道局部免疫细胞的分化、凋亡及功能出现异常,从而产生不受控的免疫或炎症反应。克罗恩病患者病变组织中活化的NF- κ B增加。NF- κ B通过调节肠道上皮细胞的功能、T辅助(T helper cell, Th)细胞的分化、巨噬细胞的极化以及中性粒细胞和树突状细胞的功能参与克罗恩病的发生发展。

2.1 NF- κ B通过调节肠道上皮细胞的功能参与克罗恩病

肠道上皮细胞是肠黏膜屏障的主要组成部分,其中上皮细胞本身及相互之间的紧密连接等结构构成了物理性肠黏膜屏障,而潘氏细胞等分泌的

抗菌素参与化学性肠黏膜屏障的维持。因此, 肠道上皮细胞的功能状态决定肠黏膜屏障的完整程度。肠黏膜屏障是维持肠道稳态最基础的结构。病理状态下, 肠道上皮细胞结构破坏或功能受损, 肠黏膜屏障通透性增高, 腔内抗原向黏膜免疫系统的递送异常增加, 从而导致黏膜炎性细胞异常浸润、宿主防御反应持续存在, 最终引起克罗恩病的发病^[11]。对于克罗恩病患者而言, 肠黏膜屏障功能的增强与长期的临床缓解有关, 肠黏膜屏障受损则是疾病复发的重要危险因素^[12,13]。

异常激活的NF- κ B通过促进肠道上皮细胞高表达肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)来调节紧密连接的功能而使肠黏膜屏障受损和肠黏膜屏障通透性增高^[14]。紧密连接是维护肠黏膜屏障完整性的关键细胞结构, 确保了肠道屏障的对外隔绝作用, 避免了共生菌群和致病物质的易位。紧密连接由occludin、claudins、junctional adhesion molecule等跨膜蛋白组成结构骨架, 通过zonula occludens蛋白与肠道上皮细胞骨架相连, 形成具有选择性渗透封闭作用的复合体。MLCK-肌球蛋白轻链(myosin light-chain, MLC)信号通路对于紧密连接的功能具有十分重要的影响。MLCK是一种Ca²⁺-钙调蛋白激活的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 通过磷酸化MLC发挥调控紧密连接的功能。MLCK的表达受NF- κ B的正向调节。肠道上皮细胞胞质内的NF- κ B的持续性异常激活和核转位促使肠道上皮细胞大量表达MLCK, MLCK被Ca²⁺-钙调蛋白激活, 活化的MLCK在MLC的丝氨酸18和(或)苏氨酸19处磷酸化MLC, 磷酸化的MLC引起紧密连接周围肌动蛋白环收缩, 牵引与之相连的紧密连接蛋白而致紧密连接开放, 肠黏膜屏障通透性增高^[15]。根据Shi等^[16]对小鼠克罗恩病模型的研究, 下调NF- κ B-MLCK通路的异常激活可以保护肠上皮紧密连接并修复克罗恩病对肠上皮屏障造成的损伤。

NF- κ B还可能通过影响肠道上皮细胞的凋亡来参与克罗恩病的致病过程。Nenci等^[17]使用敲除小鼠肠上皮细胞中IKK γ 的编码基因*Ikkbg*的方法抑制转录因子NF- κ B的激活, 并观察到小鼠肠上皮细胞的凋亡异常增加, 由此导致小鼠肠道黏膜屏障功能障碍并最终诱发了慢性持续性结肠炎。然而, 在

另一项研究中, Mikuda等^[18]通过特异性敲除IkB α 的编码基因*Nfkbia*发现, NF- κ B的过度活化促进了肠道上皮细胞的凋亡。据Vlantis等^[19]报道, IKK γ 可以抑制受体相互作用蛋白激酶1介导的肠道上皮细胞死亡。因此, Nenci等^[17]的模型可能并不能明确证明NF- κ B具有抗肠道上皮细胞凋亡的功能。

值得注意的是, NF- κ B对于肠黏膜化学屏障的建立与稳定具有积极的影响。 α 防御素是肠黏膜化学屏障的重要组成成分, 其功能为控制、调节和隔离肠道菌群。 α 防御素主要由潘氏细胞分泌。相关研究表明, NF- κ B可以促进干细胞发育分化为潘氏细胞, 并且潘氏细胞中的核苷酸结合寡聚化结构域2通过激活NF- κ B家族促进 α 防御素的表达, 这对于克罗恩病的预防具有一定程度的有利作用^[18,20]。

作为一种自身免疫性疾病, 克罗恩病和免疫、炎症之间的关系已被广泛研究, 但炎症以外的机制对于克罗恩病的疾病过程同样具有重要影响。肠道表面组织的损伤是克罗恩病最直观的表现, 因此, 肠上皮细胞和肠黏膜屏障的功能异常是克罗恩病的重要致病因素。NF- κ B通过MLCK和MLC等影响紧密连接和肠黏膜屏障的完整性, 肠上皮细胞中NF- κ B-MLCK-MLC调控轴的异常激活对于克罗恩病发展变化的影响值得进一步关注。靶向抑制肠道上皮细胞中的NF- κ B来逆转肠黏膜屏障的损伤可以作为克罗恩病的治疗策略。有关NF- κ B对于肠上皮细胞凋亡的影响目前存在争议, 有观点认为NF- κ B抑制肠上皮细胞凋亡, 也有观点认为NF- κ B促进肠上皮细胞凋亡^[17,18]。由于NF- κ B的激活涉及一系列级联反应, 肠上皮细胞的凋亡与存活可能会受衍生调控途径的影响, 因此需要更加严谨的研究以进一步明确NF- κ B的作用。此外, NF- κ B的激活一定程度上有利于肠黏膜化学屏障的建立与维持, 但总体上过度活化的NF- κ B对于肠黏膜屏障的影响仍以损伤为主。

2.2 NF- κ B通过调节T辅助细胞的分化参与克罗恩病

Th细胞是后天性免疫的重要组成部分。Th细胞被激活后在不同信号的刺激下分化为具有不同功能的平行效应谱系, 目前认为主要包括Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞、滤泡辅助性T细胞、Th9细胞及调节性T细胞等亚群。

Th细胞对于肠道正常免疫功能的维持具有重要意义,其数量及功能异常会引起肠道稳态失调。目前认为,Th1和Th17细胞与克罗恩病的关系最为密切^[21,22]。Th1细胞和Th17细胞是促炎细胞,其功能的亢进会导致白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、干扰素 γ (interferon γ , IFN γ)、TNF- β 、IL-17和IL-22等促炎细胞因子表达增加,破坏肠道局部细胞因子网络的平衡与协调,从而导致异常的肠道炎症及免疫反应。研究表明,克罗恩病患者肠道局部的Th1和Th17细胞活跃度增加,并且与疾病活动度正相关,抑制Th1和Th17细胞的增殖则有利于克罗恩病的缓解^[23,24]。

NF- κ B的活化通过调节抗原呈递细胞中细胞因子的产生及T细胞内在机制来推动Th细胞向Th1/Th17方向分化。Th1细胞的分化依赖于抗原呈递细胞分泌的IL-12的诱导,而NF- κ B的激活及核转位是驱动抗原呈递细胞表达IL-12的关键因素^[25,26]。此外,正常的抗原呈递细胞无法使NF- κ B表达缺陷或者功能状态受抑制的Th细胞分化为Th1细胞^[27]。NF- κ B同样影响Th17细胞的激活和分化。NF- κ B通过诱导树突状细胞和巨噬细胞中的促炎细胞因子(如IL-6和IL-23等)的表达来调节Th17反应^[28,29]。T细胞内在的NF- κ B则通过诱导类视黄醇相关孤儿受体 γ T的表达推动Th17细胞的产生^[30]。Liu等^[31]利用2,4,6-三硝基苯磺酸诱导小鼠结肠炎模型,组织分析发现CD4⁺ T细胞中NF- κ B核转位的病理性增加促进了Th1和Th17细胞的增殖和活化,从而推动了小鼠结肠炎的进程。该研究使用冬凌草甲素衍生物抑制异常活化的NF- κ B,观察到小鼠Th1和Th17细胞频率减少和结肠炎好转,揭示了NF- κ B、Th1细胞、Th17细胞和克罗恩病之间的内在联系。

炎症性肠病的病理学特征在于促炎和抗炎细胞的不平衡,其中T细胞功能紊乱是十分重要的环节。Th1和Th17细胞的过度激活和比例上升促进了克罗恩病的疾病进程。因此,靶向Th1和Th17细胞可能是克罗恩病的可行治疗策略。活化的NF- κ B促进Th细胞向Th1/Th17方向分化,通过抑制NF- κ B而减少致病性Th1和Th17细胞的产生可以为克罗恩病的治疗及研究提供有价值的思路。

2.3 NF- κ B通过调节巨噬细胞的极化参与克罗恩病

巨噬细胞是人体先天性免疫的重要组成部分,

具有识别、吞噬、加工并呈递抗原,调控免疫及炎症反应等功能。组织中浸润的巨噬细胞主要包括两种表型:M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。M1型是促炎巨噬细胞亚型,M2型是抗炎巨噬细胞亚型。

肠道是人体内最大的巨噬细胞储存库。正常情况下,肠道内的M1和M2型巨噬细胞相互协调共同维持肠道组织稳态;巨噬细胞过度向M1型极化将诱导肠道炎症,导致肠黏膜损伤,从而诱发或加重克罗恩病^[32]。M1型巨噬细胞上调自身表面主要组织相容性复合体II(major histocompatibility complex II, MHC II),与共刺激信号协同激活Th细胞,并分泌IL-12、IL-23等细胞因子驱动诱导Th0细胞分化为Th1和Th17细胞。M1型巨噬细胞还可表达趋化因子配体[chemokine (C-X-C motif) ligand, CXCL]如CXCL9、CXCL10、CXCL11等招募Th1细胞、自然杀伤细胞等,从而加重克罗恩病患者肠道局部炎症的效应细胞^[33]。M1型巨噬细胞分泌促炎细胞因子如IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ 。研究表明,除了直接调节免疫或炎症反应,TNF- α 和IL-1 β 还可以提高肠道上皮紧密连接的通透性、诱导上皮细胞凋亡,从而导致肠黏膜屏障功能破坏和肠道炎症^[34]。相比之下,M2型巨噬细胞分泌抗炎细胞因子如IL-10、转化生长因子 β 等,并且招募调节性T细胞抑制免疫反应,从而促进肠道炎症消退和受损肠道组织修复^[35,36]。相关证据显示,克罗恩病患者肠道组织中M1/M2比值增加,而抑制M1型极化、促进M2型极化可以改善肠道炎症^[34,37]。

NF- κ B是巨噬细胞向M1表型极化的关键效应转录因子之一。研究表明,伴随巨噬细胞向M1表型极化的过程,TLR信号,尤其是TLR4/髓样分化因子88信号通过经典途径上调NF- κ B的激活程度^[38,39]。NF- κ B决定M1型巨噬细胞的功能完整性。NF- κ B与靶基因结合促进TNF- α 、IL-1、抗微生物蛋白、IFN-1、IL-6、IL-12等大量炎性细胞因子的表达,这些细胞因子是M1型巨噬细胞发挥功能的基础。NF- κ B是MHC II合成过程中的关键参与者,并且具有促进CD80、CD86等M1型巨噬细胞标志物表达的功能^[40,41]。此外,NF- κ B参与趋化因子5、CXCL9和CXCL10等由M1型而非M2型巨噬细胞表达的趋化因子的转录调控^[42]。NF- κ B具有潜

在的直接或间接抑制M2型巨噬细胞的作用, 阻断NF- κ B的激活可以促进巨噬细胞向M2抗炎表型极化。异常情况下, 过度激活的NF- κ B打破M1型和M2型巨噬细胞之间的平衡, 促使巨噬细胞向M1型极化方向偏移, 从而导致肠道免疫紊乱并增加克罗恩病的患病风险。动物实验表明, 通过抑制NF- κ B的过度活化以改善M1和M2型巨噬细胞之间的比例可以使克罗恩病获得一定程度的缓解^[40]。

总之, 克罗恩病组织中存在过度激活的NF- κ B, 后者导致肠道巨噬细胞异常极化, 从而在产生促炎、调节和抗炎细胞因子方面表现出失衡, 进而引发不受控的炎症。将M1巨噬细胞转换为M2巨噬细胞可以减少结肠炎, 表明巨噬细胞极化的调节可以作为治疗克罗恩病的新兴方向。结合NF- κ B和巨噬细胞表型之间的联系, 直接靶向NF- κ B来调节巨噬细胞极化或许有利于缓解克罗恩病患者的病情。目前, 相关研究主要建立在动物模型上, 仍需进一步的研究以明确NF- κ B和巨噬细胞极化在临床应用中的价值。

2.4 NF- κ B通过调节中性粒细胞的功能参与克罗恩病

中性粒细胞具有吞噬病原体及分泌炎症相关细胞因子的功能。作为先天性免疫系统的重要组成部分, 中性粒细胞的存在对于肠道稳态及肠黏膜完整性具有重要意义。在炎症性肠病初期, 中性粒细胞进入受炎症影响的肠黏膜, 发挥吞噬病原微生物、促进肠道修复及炎症消退的作用^[43]。然而, 大量中性粒细胞浸润发炎的黏膜并在上皮中积聚, 导致促炎细胞因子及趋化因子、活性氧等物质产生增加, 从而破坏肠黏膜结构和上皮屏障, 此时中性粒细胞的浸润程度与克罗恩病的严重程度呈正相关^[44]。

NF- κ B具有维持中性粒细胞的存活及促进中性粒细胞分泌炎症介质的功能。中性粒细胞的自发凋亡是控制局部中性粒细胞数量和炎症程度的重要调节机制, 而NF- κ B参与中性粒细胞抗凋亡信号的诱导, 抑制中性粒细胞的凋亡, 因此异常激活的NF- κ B会促进局部组织中有活性的中性粒细胞的积累^[45]。中性粒细胞中NF- κ B的激活促进IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等促炎细胞因子的表达^[46,47]。如前所述, 这些细胞因子通过调节T辅助细胞分化和破坏

肠黏膜屏障等方式参与克罗恩病病程。因此, 异常活化的NF- κ B可以促进消化道组织中局部中性粒细胞的浸润和炎症介质的表达, 从而诱导或加重克罗恩病。然而, 有关NF- κ B、中性粒细胞和克罗恩病的研究目前并不充分, 能否通过靶向NF- κ B和中性粒细胞来使克罗恩病患者受益尚不能肯定。中性粒细胞在急性肺损伤中发挥关键性作用。动物实验表明, 抑制NF- κ B以促进中性粒细胞的凋亡有利于缓解急性肺损伤的严重程度^[45], 这或许可以为包括克罗恩病在内的肠道炎症的诊疗提供一定程度的指导意义。

2.5 NF- κ B通过调节树突状细胞的功能参与克罗恩病

树突状细胞是机体功能最强大的抗原呈递细胞, 是联系先天性免疫与适应性免疫的重要桥梁之一。树突状细胞的功能状态取决于细胞本身的成熟程度。树突状细胞包括成熟和未成熟两种基本状态。未成熟的树突状细胞擅长吞噬和加工处理抗原, 而成熟的树突状细胞高表达促炎细胞因子并且具有强大的抗原呈递能力^[48]。在克罗恩病的发生发展中, 肠道树突状细胞是激活克罗恩病相关致病性T细胞(如Th1和Th17细胞)的关键角色之一。现有证据表明, 炎症性肠病患者肠道组织中成熟的树突状细胞数量增加且具有更加活跃的功能^[49]。NF- κ B对于树突状细胞的发育成熟至关重要。NF- κ B上调树突状细胞中IL-6、IFN- γ 、IL-12以及TNF- α 等细胞因子和CD80、CD86、CD40及MHC II等细胞表面分子的表达, 从而诱导其功能状态的成熟^[50]。因此, 树突状细胞中NF- κ B活化状态的异常将影响树突状细胞的功能, 从而导致免疫失调从而诱发克罗恩病。

3 NF- κ B参与溃疡性结肠炎发生发展的机制

溃疡性结肠炎和克罗恩病同属炎症性肠病, 二者的发病机制十分相似。实际上, 持续性的肠道感染、肠黏膜屏障缺陷、肠道免疫及炎症反应失调、遗传和环境因素等都参与了溃疡性结肠炎的疾病发展过程。溃疡性结肠炎患者病变组织中NF- κ B显著激活^[51]。在细胞机制上, M1型巨噬细胞、成熟树突状细胞和中性粒细胞大量浸润溃疡性结肠炎的病变组织, 从而推动病情的进展^[52,53]。此

外, 溃疡性结肠炎组织中MLCK和磷酸化MLC的表达量增加, 表明异常激活的NF- κ B可以通过调节肠道上皮细胞功能直接破坏肠黏膜屏障^[54]。Th细胞是溃疡性结肠炎的关键致病因素。然而, 不同于克罗恩病的Th1和Th17反应, Th2反应在溃疡性结肠炎中起主要作用。相比克罗恩病, 溃疡性结肠炎中Th2细胞的比例明显升高^[55]。Th2细胞分泌IL-13, 后者通过增加claudin-2的表达、诱导肠上皮细胞凋亡和抑制上皮再生来破坏肠屏障的完整性。有关NF- κ B和Th2细胞的研究目前比较缺乏, 两者之间的关系仍需进一步研究。

目前, 针对克罗恩病、溃疡性结肠炎和NF- κ B的实验验证主要建立在鼠类模型上。由于克罗恩病和溃疡性结肠炎的相似性, 相关研究往往并不严格区分二者之间的差异, 因此此类研究存在严谨性不足的问题。传统的诱导炎症性肠病模型的试剂包括右旋糖苷硫酸钠、2,4,6-三硝基苯磺酸和恶唑酮等。右旋糖苷硫酸钠主要通过破坏紧密连接、损害肠黏膜屏障、诱导先天性免疫反应等来诱导慢性肠道炎症。2,4,6-三硝基苯磺酸诱导Th1反应, 而恶唑酮诱导Th2反应。2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的模型可能更加接近克罗恩病。鉴于克罗恩病和溃疡性结肠炎是两种不同的疾病, 其在基因及蛋白质的表达上存在差异。如能根据特征性基因构建基因修饰诱导的克罗恩病模型, 那么建立在此模型之上的研究所得出的结论将更具严谨性和科学性。目前, 基因测序、基因芯片等技术已经广泛应用, 基因组学、转录组学、蛋白质组学等概念深入人心。通过测序数据找到克罗恩病的特征基因并通过基因编辑技术构建更接近克罗恩病的动物模型具有可行性和广阔的应用前景。

4 小结

综上所述, NF- κ B依靠调节肠道上皮细胞的功能、Th细胞分化、巨噬细胞极化及中性粒细胞、树突状细胞等的功能状态参与克罗恩病的发生发展。活化和核转位异常增加的NF- κ B上调了Th1细胞、Th17细胞、M1型巨噬细胞、中性粒细胞和成熟树突状细胞的数量和比例, 从而诱发慢性持续性肠道炎症及自身免疫反应, 同时通过推动肠道上皮细胞高表达MLCK破坏肠黏膜屏障的完整性、

加重局部炎症。根据NF- κ B的激活机制调节其功能状态可以作为克罗恩病的治疗思路。临床上用于治疗克罗恩病的氨基水杨酸制剂和糖皮质激素等药物的作用机制便涉及对于过度激活的NF- κ B的抑制^[56,57]。但是, 这些药物并不是专门针对NF- κ B的。Fichtner-Feigl^[58]采用诱饵寡脱氧核苷酸抑制NF- κ B的转录活性, 以局部给药的方式治疗2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎, 发现局部组织中CD4⁺ T细胞凋亡增加, 结肠炎明显改善, 并且未影响肠外器官组织中的NF- κ B。因此, 开发NF- κ B选择性抑制剂有望给克罗恩病患者提供更加有效的治疗措施。根据NF- κ B的激活原理和作用机制, 除了抑制转录活性, 促进I κ B的表达、抑制IKK的功能以及减少NF- κ B的核转位等同样是可选方式。当然, 这需要更多的实验验证与探索。

参考文献

- [1] Qiu Y, Ren W, Liu Y, et al. Disease burden of inflammatory bowel disease in China from 1990 to 2017: findings from the global burden of diseases 2017. *EClinicalMedicine*, 2020, 27: 100544
- [2] Alexander M, Ang QY, Nayak RR, et al. Human gut bacterial metabolism drives Th17 activation and colitis. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(1): 17-30.e9
- [3] Horowitz JE, Warner N, Staples J, et al. Mutation spectrum of NOD2 reveals recessive inheritance as a main driver of early onset Crohn's disease. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5595
- [4] Lewis JD, Sandler RS, Brotherton C, et al. A randomized trial comparing the specific carbohydrate diet to a mediterranean diet in adults with Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 2021, 161(3): 837-852.e9
- [5] Djouina M, Waxin C, Leprêtre F, et al. Gene/environment interaction in the susceptibility of Crohn's disease patients to aluminum. *Sci Total Environ*, 2022, 850: 158017
- [6] Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1998, 42(4): 477-484
- [7] Rogler G, Brand K, Vogl D, et al. Nuclear factor κ B is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa. *Gastroenterology*, 1998, 115(2): 357-369
- [8] Chen J, Qiao K, Zhang C, et al. VRK2 activates TNF α /NF- κ B signaling by phosphorylating IKK β in pancreatic cancer. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(3): 1288-1302
- [9] Shen H, Ji Y, Xiong Y, et al. Medullary thymic epithelial

- NF- κ B-inducing kinase (NIK)/IKK α pathway shapes autoimmunity and liver and lung homeostasis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(38): 19090-19097
- [10] Li Y, Xie X, Jie Z, et al. DYRK1a mediates BAFF-induced noncanonical NF- κ B activation to promote autoimmunity and B-cell leukemogenesis. *Blood*, 2021, 138(23): 2360-2371
- [11] Zhuang X, Chen B, Huang S, et al. Hypermethylation of miR-145 promoter-mediated SOX9-CLDN8 pathway regulates intestinal mucosal barrier in Crohn's disease. *eBioMedicine*, 2022, 76: 103846
- [12] D'Inca R, Di Leo V, Corrao G, et al. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(10): 2956-2960
- [13] Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W, et al. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet*, 1993, 341(8858): 1437-1439
- [14] Al-Sadi R, Engers J, Haque M, et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) induced disruption of intestinal epithelial tight junction barrier is mediated by NF- κ B activation. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0249544
- [15] Wang J, Zhao H, Lv K, et al. Pterostilbene Ameliorates DSS-Induced intestinal epithelial barrier loss in mice via suppression of the NF- κ B-mediated MLCK-MLC signaling pathway. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(13): 3871-3878
- [16] Shi Y, Guo Y, Zhou J, et al. Herbs-partitioned moxibustion improves intestinal epithelial tight junctions by upregulating A20 expression in a mouse model of Crohn's disease. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109149
- [17] Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature*, 2007, 446(7135): 557-561
- [18] Mikuda N, Schmidt-Ullrich R, Kärger E, et al. Deficiency in I κ B α in the intestinal epithelium leads to spontaneous inflammation and mediates apoptosis in the gut. *J Pathol*, 2020, 251(2): 160-174
- [19] Vlantis K, Wullaert A, Polykratis A, et al. NEMO prevents RIP kinase 1-mediated epithelial cell death and chronic intestinal inflammation by NF- κ B-dependent and -independent functions. *Immunity*, 2016, 44(3): 553-567
- [20] Tan G, Zeng B, Zhi FC. Regulation of human enteric α -defensins by NOD2 in the Paneth cell lineage. *Eur J Cell Biol*, 2015, 94(1): 60-66
- [21] Savić Mlakar A, Hojsak I, Jergović M, et al. Pediatric Crohn disease is characterized by Th1 in the terminal ileum and Th1/Th17 immune response in the colon. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(4): 611-616
- [22] Shi Y, Dai S, Qiu C, et al. MicroRNA-219a-5p suppresses intestinal inflammation through inhibiting Th1/Th17-mediated immune responses in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(2): 303-312
- [23] Zorzi F, Monteleone I, Sarra M, et al. Distinct profiles of effector cytokines mark the different phases of Crohn's disease. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54562
- [24] Lin R, Ma C, Fang L, et al. TOB1 Blocks Intestinal Mucosal Inflammation Through Inducing ID2-Mediated Suppression of Th1/Th17 Cell Immune Responses in IBD. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(4): 1201-1221
- [25] Ashour D, Arampatzis P, Pavlovic V, et al. IL-12 from endogenous cDC1, and not vaccine DC, is required for Th1 induction. *JCI Insight*, 2020, 5(10): e135143
- [26] Chen Y, Sharma S, Assis PA, et al. CNBP controls IL-12 gene transcription and Th1 immunity. *J Exp Med*, 2018, 215(12): 3136-3150
- [27] Aronica MA, Mora AL, Mitchell DB, et al. Preferential role for NF- κ B/Rel signaling in the type 1 but not type 2 T cell-dependent immune response *in vivo*. *J Immunol*, 1999, 163(9): 5116-5124
- [28] Jie Z, Yang JY, Gu M, et al. NIK signaling axis regulates dendritic cell function in intestinal immunity and homeostasis. *Nat Immunol*, 2018, 19(11): 1224-1235
- [29] Fan T, Zhong F, Liu R, et al. siRNA-mediated c-Rel knockdown ameliorates collagen-induced arthritis in mice. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 9-17
- [30] Sun D, Luo F, Xing JC, et al. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ inhibited Th17 cells differentiation via regulating the NF- κ B activity and expression of IL - 17. *Cell Prolif*, 2018, 51(5): e12461
- [31] Liu QQ, Wang HL, Chen K, et al. Oridonin derivative ameliorates experimental colitis by inhibiting activated T-cells and translocation of nuclear factor- κ B. *J Dig Dis*, 2016, 17(2): 104-112
- [32] Ge S, Yang Y, Zuo L, et al. Sotetsuflavone ameliorates Crohn's disease-like colitis by inhibiting M1 macrophage-induced intestinal barrier damage via JNK and MAPK signalling. *Eur J Pharmacol*, 2023, 940: 175464
- [33] Zhu X, Zhu Y, Ding C, et al. LncRNA H19 regulates macrophage polarization and promotes Freund's complete adjuvant-induced arthritis by upregulating KDM6A. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93: 107402
- [34] Lissner D, Schumann M, Batra A, et al. Monocyte and M1 macrophage-induced barrier defect contributes to chronic intestinal inflammation in IBD. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(6): 1297-1305
- [35] Zhu W, Yu J, Nie Y, et al. Disequilibrium of M1 and M2 macrophages correlates with the development of experimental inflammatory bowel diseases. *Immunol Invest*, 2014, 43(7): 638-652
- [36] Huang C, Wang J, Liu H, et al. Ketone body β -

- hydroxybutyrate ameliorates colitis by promoting M2 macrophage polarization through the STAT6-dependent signaling pathway. *BMC Med*, 2022, 20(1): 148
- [37] Zhu Y, Li X, Chen J, et al. The pentacyclic triterpene Lupeol switches M1 macrophages to M2 and ameliorates experimental inflammatory bowel disease. *Int Immunopharmacol*, 2016, 30: 74-84
- [38] Qian S, Han X, Sha X, et al. Aqueous extract of cimicifuga dahurica reprogramming macrophage polarization by activating TLR4-NF- κ B signaling pathway. *J Inflamm Res*, 2022, Volume 15: 1027-1046
- [39] Ye Y, Wang Y, Yang Y, et al. Aloperine suppresses LPS-induced macrophage activation through inhibiting the TLR4/NF- κ B pathway. *Inflamm Res*, 2020, 69(4): 375-383
- [40] Zhang H, Cao N, Yang Z, et al. Bilobalide alleviated dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by inhibiting M1 macrophage polarization through the NF- κ B Signaling Pathway. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 718
- [41] Jang HM, Park KT, Noh HD, et al. Kakkalide and irisolidone alleviate 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in mice by inhibiting lipopolysaccharide binding to toll-like receptor-4 and proteobacteria population. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 246-253
- [42] Sun M, Gu P, Yang Y, et al. Mesoporous silica nanoparticles inflame tumors to overcome anti-PD-1 resistance through TLR4-NF κ B axis. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002508
- [43] Danne C, Michaudel C, Skerniskyte J, et al. CARD9 in neutrophils protects from colitis and controls mitochondrial metabolism and cell survival. *Gut*, 2023, 72(6): 1081-1092
- [44] Therrien A, Chapuy L, Bsai M, et al. Recruitment of activated neutrophils correlates with disease severity in adult Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*, 2019, 195(2): 251-264
- [45] Su VY, Lin CS, Hung SC, et al. Mesenchymal stem cell-conditioned medium induces neutrophil apoptosis associated with inhibition of the NF- κ B pathway in endotoxin-induced acute lung injury. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2208
- [46] Mihaila AC, Ciortan L, Macarie RD, et al. Transcriptional profiling and functional analysis of N1/N2 neutrophils reveal an immunomodulatory effect of S100A9-blockade on the pro-inflammatory N1 subpopulation. *Front Immunol*, 2021, 12: 708770
- [47] Chen B, Han J, Chen S, et al. MicroLet-7b regulates neutrophil function and dampens neutrophilic inflammation by suppressing the canonical TLR4/NF- κ B pathway. *Front Immunol*, 2021, 12: 653344
- [48] Rees WD, Stahl M, Jacobson K, et al. Enteroids derived from inflammatory bowel disease patients display dysregulated endoplasmic reticulum stress pathways, leading to differential inflammatory responses and dendritic cell maturation. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(7): 948-961
- [49] Liu H, Dasgupta S, Fu Y, et al. Subsets of mononuclear phagocytes are enriched in the inflamed colons of patients with IBD. *BMC Immunol*, 2019, 20(1): 42
- [50] Qu Z, Guo Y, Li M, et al. Recombinant ferritin nanoparticles can induce dendritic cell maturation through TLR4/NF- κ B pathway. *Biotechnol Lett*, 2020, 42(12): 2489-2500
- [51] Gan HT, Chen YQ, Ouyang Q. Sulfasalazine inhibits activation of nuclear factor- κ B in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(7): 1016-1024
- [52] Xu M, Kong Y, Chen N, et al. Identification of Immune-Related Gene Signature and Prediction of CeRNA Network in Active Ulcerative Colitis. *Front Immunol*, 2022, 13: 855645
- [53] Pavlidis P, Tsakmaki A, Pantazi E, et al. Interleukin-22 regulates neutrophil recruitment in ulcerative colitis and is associated with resistance to ustekinumab therapy. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5820
- [54] Yi Z, Fan H, Liu X, et al. Adrenomedullin improves intestinal epithelial barrier function by downregulating myosin light chain phosphorylation in ulcerative colitis rats. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 3615-3620
- [55] Li J, Ueno A, Fort Gasia M, et al. Profiles of lamina propria T helper cell subsets discriminate between ulcerative colitis and Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1779-1792
- [56] Liu L, Liu Z, Zhang T, et al. Combined therapy with rheum tanguticum polysaccharide and low-dose 5-ASA ameliorates TNBS-induced colitis in rats by suppression of NF- κ B. *Planta Med*, 2015, 81(9): 705-712
- [57] Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, et al. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. *Science*, 1995, 270(5234): 286-290
- [58] Fichtner-Feigl S. Treatment of murine Th1- and Th2-mediated inflammatory bowel disease with NF-kappa B decoy oligonucleotides. *J Clin Invest*, 2005, 115(11): 3057-3071