

白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的信号通路机制分析

孙巍琪 张旖晴 魏 玮

(中国中医科学院望京医院脾胃病科, 北京 100102)

【摘要】 溃疡性结肠炎 (UC) 是一种反复发作的炎症性肠病。目前研究认为, 其发病与肠道上皮屏障缺陷、肠道菌群失调、免疫应答失调及遗传等因素密切相关。白头翁汤治疗 UC 具有一定的疗效。白头翁汤及其加减方可通过多种信号通路减少促炎细胞因子的表达, 增加机体抗炎因子, 促进肠上皮细胞增殖以加速肠上皮修复, 保护肠道黏液屏障, 减轻肠道炎症反应, 从而减少肠上皮细胞异常增殖, 避免“炎-癌”的发生。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 白头翁汤; IL-6/JAK/STAT3 信号通路; mTORC1-STAT3-COX-2 信号通路; Notch 信号通路

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.09.004

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 属于慢性非特异性炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD), 以反复发作的黏膜炎症为特征, 通常始于直肠, 以连续性的方式向近端延伸^[1]。临床上以持续或反复出现的腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重及不同程度的全身症状为主要表现^[2], 伴有多种并发症。反复发作的 UC 诱发持续的炎症反应, 造成肠上皮通透性增加, 诱导肠上皮组织过度损伤, 影响肠黏膜溃疡愈合, 导致上皮细胞异常增殖, 易并发 UC 相关结直肠癌 (UC-related cancer, UC-CRC)^[3]。UC 反复发作, 难以治愈, 且具有癌变风险, 严重影响患者生活质量, 是公认的消化系统重大疑难病, 也是我国重点攻关疾病^[4], 其全球发病率逐年升高^[5]。西医治疗 UC 的药物包括美沙拉嗪、激素、生物制剂等^[6]。尽管可选择的治疗方案较多, 但仍有 10%~20% 的患者控制不佳, 需要接受直肠、结肠切除术治疗。

UC 与中医学中的“久痢”关系最为密切^[2]。研究^[7]表明, 基于中医整体观和辨证理论, 通过抗炎、抗氧化、调节机体免疫反应等机制的中医药治疗 UC, 具有个性化、不良反应小等优势。白头翁汤由白头翁、黄连、黄柏、秦皮组成, 具有清热解毒、凉血止痢的功效。《溃疡性结肠炎中西

医结合诊疗专家共识》^[8] 中将 UC 分为 8 个证型, 其中热毒炽盛证, 以便下脓血或血便、量多次频、腹痛明显为主症的患者可用白头翁汤治疗^[9]。研究^[10]表明, 白头翁汤具有抑制炎症反应、促进肠上皮黏膜愈合等作用, 具有多靶点、多作用机制等特点, 并可调节 UC 相关信号通路。本文基于相关信号通路探讨白头翁汤治疗 UC 的作用机制, 进一步揭示白头翁汤治疗 UC 的分子机制。

1 白细胞介素-6 (IL-6) /Janus 酪氨酸激酶 (JAK)/转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路

1.1 IL-6/JAK/STAT3 信号通路在 UC 发生发展中的作用

UC 是肠道慢性、复发性炎症性疾病, 主要累及黏膜和黏膜下层。研究^[11]认为, 其发病与遗传、环境和肠道微生物群等多因素密切相关。肠道黏膜被破坏, 触发免疫反应, 诱发促炎细胞因子如白细胞介素 (IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 等大量表达, 刺激免疫细胞进一步聚集, 进而分泌更多的促炎细胞因子。细胞因子通过结合相应受体调节细胞生长、分化, 调控免疫应答, 诱发 UC。IL-6 在黏膜固有层产生, 介导 T 细胞、B 细胞增殖和分化, 产生大量促炎细胞因子, 其过度表达导致 UC 黏膜免疫性损伤^[12]。IL-6 与 IL-6 受

基金项目: 2019 年重大疑难疾病 (溃疡性结肠炎) 中西医临床协作能力建设项目 (国中医药办医政发[2018]3 号); 中医药防治消化道癌前疾病传承与创新团队项目 (ZYYCXTD-C-202210); 中国中医科学院科技创新工程课题项目 (CI2021A03319)

作者简介: 孙巍琪, 女, 25 岁, 硕士研究生。研究方向: 中医防治消化系统疾病。

通信作者: 魏玮, E-mail: sxxy@sina.com

引用格式: 孙巍琪, 张旖晴, 魏玮. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的信号通路机制分析[J]. 北京中医药, 2024, 43(9): 981-985.

体(sIL-6R)结合,形成IL-6/sIL-6R复合物,使细胞内JAK活化,活化的JAK诱导信号转导及STAT3磷酸化(p-STAT3)。p-STAT3是UC病变结肠中的典型炎症因子,UC模型大鼠的肠黏膜中p-STAT3含量明显增加,诱导相关促炎因子释放^[13-14]。p-STAT3促下游抗凋亡因子B-cell lymphoma-2(Bcl-2)、B-cell lymphoma-xL(Bcl-xL)表达,抑制炎症细胞凋亡,进一步导致免疫细胞增殖与聚集,破坏肠道黏膜,导致慢性炎症的发生^[15]。

1.2 白头翁汤对IL-6/JAK2/STAT3信号通路的调节作用

UC患者的肠道黏膜处于持续免疫应激状态。HUANGFU等^[16]用DSS诱导UC细胞模型,发现IL-6、TNF- α 、p-STAT3表达上升,进一步印证UC的发生与IL-6/JAK2/STAT3信号通路活化密切相关;而白头翁汤加减干预可使上述细胞因子及蛋白表达显著下降,抑制该信号通路激活,进而缓解炎症。CHEN等^[17]用DSS诱导UC小鼠模型,并给予白头翁汤灌胃治疗,结果显示,白头翁汤治疗后的小鼠体内炎症细胞浸润减少,促炎因子TNF- α 、IL-6水平降低,肠道黏膜中p-STAT3表达降低,说明白头翁汤具有抗炎作用,对UC起到治疗效果。

综上所述,白头翁汤及其加减方通过抑制炎症细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的产生,抑制IL-6/JAK2/STAT3信号通路激活,降低p-STAT3表达,从而抑制其下游抗凋亡因子bcl-2、bcl-xL的表达,促进炎症细胞凋亡,抑制炎症反应,进而缓解UC的症状。

2 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)/STAT3/诱导型环氧化酶(COX-2)

2.1 mTORC1-STAT3-COX-2信号通路在UC发生发展中的作用

UC以肠道黏膜中出现大量的中性粒细胞和单核细胞为病理特征。炎症细胞募集前,肠上皮细胞作为肠道屏障之一,其内固有信号的激活在UC早期炎症反应中至关重要。研究^[18]表明,UC结肠上皮细胞中mTORC1-STAT3-COX-2信号通路过度活跃。mTORC1是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)复合物之一,其通过感应来自细胞内外的信号以促进物质代谢,参与细胞凋亡和自噬,调控细胞生长、增殖等生理过程。研究^[19]表明,

mTORC1在UC患者及DSS诱导的UC小鼠结肠组织中呈高表达,提示mTORC1在UC的发生、发展过程中发挥作用。

中性粒细胞和单核细胞在肠道黏膜中募集、浸润、破坏肠道黏膜。发生炎症反应后,炎症细胞释放促炎细胞因子,进而导致COX-2表达增加^[20]。炎症损伤刺激单核细胞、巨噬细胞等产生COX-2,同时COX-2也是触发后续炎症反应的关键环节。COX-2可引起炎症部位前列腺素(PG)E₂、前列环素(PGI)₂和PGE₁水平升高,PGE₂在UC大鼠结肠组织中表达升高,进一步导致炎症反应和组织损伤^[21]。LIN等^[18]研究表明,体内给予COX-2抑制剂塞来昔布可引起UC小鼠结肠上皮组织中IL-1、IL-6等促炎细胞因子表达显著下调,结肠组织中Th17浸润减少。MARTÍN等^[22]研究指出,COX-2抑制剂通过减少中性粒细胞浸润、降低IL-1 β 水平改善结肠炎症程度,证实COX-2通过促进结肠组织中中性粒细胞浸润及促炎细胞因子增加,参与UC的发生发展。

STAT3的异常活化是多种疾病发生的诱因。IL-6与其受体结合,诱导STAT3异常活化,从而促进炎症反应^[23]。在mTORC1-STAT3-COX-2信号通路中,STAT3在mTORC1特定位点异常活化(p-STAT3),p-STAT3激活COX-2转录^[24],从而促使IL-6等促炎性细胞因子释放,导致UC的发生。

2.2 白头翁汤对mTORC1-STAT3-COX-2通路的调节作用

何琼姿等^[19]研究表明,UC小鼠结肠组织中p-mTOR、p-STAT3表达升高,经白头翁汤治疗后,p-mTOR、p-STAT3、COX-2mRNA表达均降低,且促炎细胞因子IL-6、TNF- α 的表达也降低。刘欢欢等^[25]研究表明,mTORC1信号通路的下游蛋白还包括4EBP1,其磷酸化水平与肠道炎症程度呈正相关,即UC小鼠肠道中均存在过表达的p-4EBP1,经白头翁汤治疗后,p-4EBP1表达显著下调。由此可见,白头翁汤对mTORC1-STAT3-COX-2信号通路起抑制作用,可减少STAT3的异常活化,降低4EBP1等下游蛋白磷酸化水平,抑制COX-2转录,从而减少炎症细胞及促炎性细胞因子表达,发挥治疗UC的作用^[18-25]。

3 Notch信号通路

3.1 Notch信号通路在UC发生发展中的作用

肠上皮细胞构成了肠道的选择屏障,具有消

化和吸收营养的作用,同时可以阻止微生物等渗透到体内。肠黏膜层包含肠道增殖区——隐窝,肠道干细胞在此处分化为肠上皮的成熟细胞,进而分化为吸收型细胞和分泌型细胞。其中杯状细胞产生并分泌大量黏蛋白(MUC2)及生物活性分子,共同构成了肠道黏液屏障,发挥重要的防御作用^[26]。

FRE等^[27]研究表明,Notch信号通路可促进肠道上皮细胞增殖,并对细胞分化起调节作用。Hes1和Hath1是该通路中重要的靶基因,分别促进吸收型和分泌型细胞的分化,并相互拮抗。Notch信号通路活化后,Hes1在肠道上皮的异位表达对Hath1的正常表达起抑制作用,导致肠上皮细胞向吸收型细胞分化^[28],导致杯状细胞数量减少,进而破坏黏液屏障,导致微生物侵入,诱发炎症反应^[29]。

此外,Notch信号通路还参与T淋巴细胞向Th1或Th2效应淋巴细胞的分化过程^[30]。Notch信号通路过度活跃使Th1、Th2分化异常,导致促炎性因子与抗炎性因子表达失衡,从而共同参与UC的发生发展。

3.2 白头翁汤对Notch信号通路的调节作用

肠道黏膜屏障功能障碍是UC发病的主要原因之一。研究^[10]表明,白头翁汤具有调节肠道免疫环境、保护黏膜屏障等功能。刘伟等^[31]研究显示,DSS诱导的UC小鼠模型结肠组织中Notch1和Hes1蛋白表达水平均明显升高,表示模型组中肠道组织内Notch信号通路过度激活,抑制Hath1发挥作用,导致肠上皮细胞分化失衡,隐窝中杯状细胞减少,下游MUC2蛋白表达水平降低,破坏肠道黏液层。白头翁汤治疗后,Notch1和Hes1蛋白表达水平均明显降低,同时促炎细胞因子TNF- α 、IL- β 及中性粒细胞浸润的标志——髓过氧化物酶(MPO)表达水平显著降低,抗炎细胞因子IL-10明显升高,促使Notch信号通路恢复正常状态,进而发挥其促肠上皮细胞增殖和分化的功能,以重塑受损的肠道黏膜,保护肠道黏液屏障;此外,白头翁汤可以通过抑制Notch信号通路以调节肠道免疫环境,也可以在肠道内环境中发挥抗氧化应激作用,在UC防治中发挥作用^[26-30]。

4 问题与展望

现代医学研究中,UC的发生与肠道上皮屏障缺陷、肠道菌群失调、免疫应答失调及遗传等因

素密切相关。临床上,白头翁汤治疗UC具有一定的疗效。机制上,白头翁汤及其加减方可能通过影响组织中信号通路的转导,减少炎症因子的释放,促使肠上皮细胞恢复正常地增殖、分化与凋亡,维持肠上皮黏液屏障,修复肠黏膜屏障。然而其治疗作用并非简单地通过某单一信号通路发挥效应。与UC发病相关的信号通路众多,形成复杂的、多环节、多通路的信号网络。IL-6/JAK/STAT3信号通路中,IL-6与其受体结合后活化JAK,进而磷酸化其下游转录因子STAT3(p-STAT3),p-STAT3既可以诱导下游抗凋亡因子的产生,加剧炎症反应;同时在mTORC1-STAT3-COX-2信号通路中,p-STAT3可以激活COX-2转录,从而促进IL-6的释放,进一步活化IL-6/JAK/STAT3信号通路。前两者信号通路的激活可诱导炎症反应,破坏肠道黏膜,促炎性细胞因子如TNF- α 在肠道组织中的表达水平升高。TNF- α 促进Notch信号通路过度激活,导致其下游蛋白Hes1、Hath1二者表达失衡,抑制肠上皮细胞向分泌型细胞的分化,破坏肠道黏液屏障,加剧UC;同时Notch信号通路介导Th1、Th2分化,诱导促炎因子与抗炎因子分化失衡,再次活化IL-6/JAK/STAT3信号通路与mTORC1-STAT3-COX-2,进而发生相应效应,增加机体抗炎因子,促进肠上皮细胞增殖以加速肠上皮修复,保护肠道黏液屏障,减轻肠道炎症反应,从而减少肠上皮细胞异常增殖,避免“炎-癌”的发生。

白头翁汤是治疗湿热证型UC的常用方剂^[32],临床上,可依据患者主症与次症辨证论治,实现个体化、精准化治疗。然而对于白头翁汤治疗UC涉及的细胞信号通路及其作用机制的研究尚处于起始期,涉及单一信号通路的研究占大多数,信号通路之间相互作用的研究不多,研究丰度有待完善与补充;病证动物模型构建方式单一^[33],目前主要是用DSS诱导构建UC动物模型,体外细胞模型种类较少。以上均有待日后深入研究加以完善。

参考文献

- [1] DU L, HA C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(4): 643-654.
- [2] ZHANG S, ZHAO L, SHEN H, et al. International clinical practice guideline on the use of traditional Chinese

- medicine for ulcerative colitis by Board of Specialty Committee of Digestive System Disease of World Federation of Chinese Medicine Societies (2023) [J]. *Phytother Res*, 2024,38(2):970-999.
- [3] THANKI KK, JOHNSON P, HIGGINS EJ, et al. Deletion of cystathionine- γ -lyase in bone marrow-derived cells promotes colitis-associated carcinogenesis[J]. *Redox Biol*, 2022,55:102417.
- [4] 张声生,赵鲁卿.中医药治疗溃疡性结肠炎的研究进展述评[J].北京中医药,2022,41(9):944-950.
- [5] ORDAS I, ECKMANN L, TALAMINI M, et al. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2012,380(9853):1606-1619.
- [6] 万健,吴开春.溃疡性结肠炎的治疗:基于欧洲共识和中国共识[J].胃肠病学,2019,24(3):173-175.
- [7] 魏玮,卿香丽,张涛,等.中医药治疗溃疡性结肠炎的思路和临床用药经验[J].北京中医药,2022,41(9):951-953.
- [8] 中国中西医结合学会.溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2023,43(1):5-11.
- [9] 沈洪,刘亚军,储浩然,等.久痢中医诊疗专家共识(2024)[J].中医杂志,2024,65(14):1518-1524.
- [10] 李云从,刘星星.白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J].华中科技大学学报(医学版),2022,51(2):267-271.
- [11] TATIVA AN, CHATUPHONPRASERT W, JARUKAMJORN K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2018, 30(1): 1-10.
- [12] 谢子葳,李鑫,谢碧岑,等.白头翁汤调控细胞因子治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展[J].中成药,2021,43(8):2145-2148.
- [13] EL-GHANNAM MS, SAAD MA, NASSAR NN, et al. Linagliptin ameliorates acetic acid-induced colitis via modulating AMPK/SIRT1/PGC-1 α and JAK2/STAT3 signaling pathway in rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022,438:115906.
- [14] BROMBERG J, WANG TC. Inflammation and cancer: IL-6 and STAT3 complete the link[J]. *Cancer Cell*, 2009,15(2):79-80.
- [15] 董艳,曹永清,陆金根.IL-6/STAT3 信号通路在溃疡性结肠炎发病中的机制及香连丸对其的干预作用[J].上海中医药杂志,2016(6):75-79.
- [16] HUANGFU S, DOU R, ZHONG S, et al. Modified pulsatillae decoction inhibits DSS-induced ulcerative colitis in vitro and in vivo via IL-6/STAT3 pathway[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020,20(1):179.
- [17] CHEN XQ, LV XY, LIU SJ. Baitouweng decoction alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating intestinal microbiota and the IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265:113357.
- [18] LIN X, SUN Q, ZHOU L, et al. Colonic epithelial mTORC1 promotes ulcerative colitis through COX-2-mediated Th17 responses[J]. *Mucosal Immunol*, 2018,11(6):1663-1673.
- [19] 何琼姿,韦鹏,刘欢欢,等.白头翁汤对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠结肠组织mTORC1-STAT3-COX-2信号通路的影响[J].南京中医药大学学报,2023,39(1):50-56.
- [20] SKLYAROV AY, PANASYUK NB, FOMENKO IS. Role of nitric oxide-synthase and cyclooxygenase/lipoxygenase systems in development of experimental ulcerative colitis[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2011, 62(1): 65-73.
- [21] LEDUC LE, SU KC, GUTH E, et al. Effects of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibition on eicosanoids and healing of acetic acid colitis in rats[J]. *Dig Dis Sci*, 1993,38(2):289-294.
- [22] MARTIN AR, VILLEGAS I, ALARCÓN DE LA LASTRA C. The COX-2 inhibitor, rofecoxib, ameliorates dextran sulphate sodium induced colitis in mice[J]. *Inflamm Res*, 2005,54(4):145-151.
- [23] YU H, PARDOLL D, JOVE R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009,9(11):798-809.
- [24] LO HW, CAO X, ZHU H, et al. Cyclooxygenase-2 is a novel transcriptional target of the nuclear EGFR-STAT3 and EGFRvIII-STAT3 signaling axes[J]. *Mol Cancer Res*, 2010,8(2):232-245.
- [25] 刘欢欢.白头翁汤调控BCKDH/mTORC1信号通路治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究[D].南京:南京中医药大学,2022.
- [26] NOAH TK, SHROYER NF. Notch in the intestine: regulation of homeostasis and pathogenesis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2013,75:263-288.
- [27] FRE S, HUYGHE M, MOURIKIS P, et al. Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine[J]. *Nature*, 2005,435(7044):964-968.
- [28] 闫曙光,惠毅,李京涛,等. Notch 信号通路与溃疡性结肠炎的相关研究进展[J].重庆医学,2015(35):5033-5035.
- [29] ZHENG X, TSUCHIYA K, OKAMOTO R, et al. Suppression of *hath1* gene expression directly regulated by *hes1* via notch signaling is associated with goblet cell

- depletion in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2011,17(11):2251-2260.
- [30] 宁杭, 易梦妮, 黄心雨, 等. 基于 Notch1 信号通路的中药干预溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2024,49(7):1741-1748.
- [31] 刘伟, 刘又前, 蒋翠花, 等. 基于 Notch 信号通路研究白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠黏液屏障的保护作用[J]. 中草药, 2023,54(16):5257-5266.
- [32] 刘京京, 马科文, 常苗, 等. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中医药学报, 2024,52(2):101-107.
- [33] 王佳俊, 王建, 李勇, 等. 基于细胞信号通路探讨小檗碱治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021,46(1):33-40.

Mechanism of Baitouweng Decoction in alleviating ulcerative colitis via signaling pathways

SUN Weiqi, ZHANG Yiqing, WEI Wei

(Department of Spleen and Stomach Diseases (Digestion), Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

ABSTRACT Ulcerative colitis (UC) is a recurrent inflammatory bowel disease. Current research suggests that its pathogenesis is closely related to factors such as intestinal epithelial barrier defects, gut microbiota dysbiosis, immune response disorders, and genetics. Baitouweng Decoction has shown certain efficacy in treating UC. Baitouweng Decoction and its modified formulas can reduce the expression of pro-inflammatory cytokines through multiple signaling pathways, increase anti-inflammatory factors, promote the proliferation of intestinal epithelial cells to accelerate epithelial repair, protect the intestinal mucosal barrier, and alleviate intestinal inflammation. In this way, they reduce abnormal proliferation of intestinal epithelial cells and prevent the occurrence of inflammation-induced cancer.

Keywords Ulcerative colitis; Baitouweng Decoction; the IL-6/JAK2/STAT3 pathway, the mTORC1-STAT3-COX-2 pathway, the Notch pathway

(收稿日期: 2024-06-20)

《北京中医药》杂志对论文中使用法定计量单位的要求

计量单位名称与符号一律实行国务院颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并用单位符号表示。使用时可参阅 2001 年中华医学会杂志社主编的《法定计量单位在医学上的应用》(第 3 版,人民军医出版社出版)。根据有关规定,血压计量单位恢复使用毫米汞柱(mm Hg),但在文中首次出现时应注明 mmHg 与千帕斯卡(kPa)的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa)。

(本刊编辑部)