

基于NF-κB信号通路治疗溃疡性结肠炎的研究进展

郭百晟¹, 康怀浩¹, 孙 奕¹, 阮文慧¹, 梁永鑫¹, 王建皓², 李 会^{3*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁

³济宁医学院基础医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2025年12月13日; 录用日期: 2026年1月7日; 发布日期: 2026年1月19日

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发生在结肠、直肠以及黏膜下层的非特异性慢性炎症性肠病。该病易复发, 其发生与遗传、肠道微生态失调、免疫反应异常及环境因素等多因素有关。本文综合阐述UC的NF-κB信号通路机制, 探讨以此通路为靶点的治疗策略, 为UC的精准医疗提供理论依据和新的思路。

关键词

NF-κB信号通路, 治疗, 溃疡性结肠炎

Research Progress on the Treatment of Ulcerative Colitis Targeting the NF-κB Signaling Pathway

Baisheng Guo¹, Huaihao Kang¹, Yi Sun¹, Wenhui Ruan¹, Yongxin Liang¹, Jianhao Wang², Hui Li^{3*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²School of Mental Health, Jining Medical University, Jining Shandong

³School of Basic Medical Sciences, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: December 13, 2025; accepted: January 7, 2026; published: January 19, 2026

*通讯作者。

文章引用: 郭百晟, 康怀浩, 孙奕, 阮文慧, 梁永鑫, 王建皓, 李会. 基于 NF-κB 信号通路治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 1445-1453. DOI: [10.12677/acm.2026.161186](https://doi.org/10.12677/acm.2026.161186)

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a non-specific chronic inflammatory bowel disease that affects the colon and rectum, primarily involving the mucosa and submucosa. The disease is characterized by a high relapse rate and is associated with multiple factors, including genetic predisposition, gut microbiota dysbiosis, abnormal immune responses, and environmental elements. This article comprehensively elaborates on the role of the NF- κ B signaling pathway in UC and discusses therapeutic strategies targeting this pathway, aiming to provide a theoretical foundation and novel insights for precision medicine in UC treatment.

Keywords

NF- κ B Signaling Pathway, Treatment, Ulcerative Colitis (UC)

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是一种病因未明的慢性非特异性肠道炎症性疾病，其典型临床表现为血性腹泻、里急后重和腹痛，其病程迁延不愈，且有癌变风险，严重损害患者的生活质量[1]。目前，UC 的全球疾病负担正持续加重，其发病率呈显著上升趋势，已成为一个重要的公共卫生问题。该病的溃疡性结肠炎的现代医学治疗主要依赖氨基水杨酸类制剂、皮质类固醇、免疫抑制剂及新型生物制剂等，旨在控制炎症反应，但存在应答率不一、副作用明显及易于复发等局限性[2]。突破这一治疗瓶颈的关键，在于从根本上阐明 UC 的分子病理机制。在复杂的免疫炎症网络中，核因子 κ B 信号通路因其广泛参与免疫调节、细胞存活与增殖、炎症介质产生等关键生物学过程，而被视为 UC 发病机制中的“核心节点”，在 UC 的启动、放大和慢性化过程中扮演着关键角色[3]。NF- κ B 的持续异常活化是驱动 UC 肠道慢性炎症和组织损伤的关键。因此，深入理解 NF- κ B 通路的调控机制，并以此为基础开发特异性干预策略，对于 UC 的治疗具有至关重要的理论与临床意义。

2. NF- κ B 信号通路

2.1. NF- κ B 通路概述

核因子 κ B(NF- κ B)是一种关键的转录因子，广泛参与免疫和炎症反应的调控，具有多方面生物学功能。在静息状态下，NF- κ B 与 κ B 抑制蛋白(I κ B)家族成员(如 I κ B α 、I κ B β 、I κ B ϵ 、I κ B γ 及 Bcl-3 等)结合，形成复合体并被滞留于细胞质中，此时该复合体处于失活状态，NF- κ B 无法启动基因转录[4]。当细胞受到促炎细胞因子、细菌或病毒成分、氧化应激、凋亡信号以及多种化学刺激等因素作用时，I κ B α 蛋白在其锚蛋白重复序列的 Ser 32 和 Ser 36 残基处发生磷酸化，促使 NF- κ B 从复合体中解离并转移至细胞核[5]。在核内，NF- κ B 结合至靶基因启动子区域的特定序列，增强相关基因的转录水平，进而促进参与免疫和炎症反应的蛋白表达，放大相应生物学效应。

2.2. NF-κB 信号通路的激活途径

2.2.1. NF-κB 信号通路激活的经典途径

经典途径是最常见的激活方式，即在多种细胞表面受体与配体结合的刺激下，激活 I_KB 激酶(IKK)复合物。该复合物能够磷酸化 I_KB 蛋白的重复序列 Ser 32 和 Ser 36 残基，导致蛋白酶体快速多泛素化和降解。随后 NF-κB 从复合体中被释放，在 I_KB 降解后易位到细胞核，并与 DNA 结合并激活下游基因转录 [6]。在这一途径中，NF-κB 信号通路存在自反馈回路，即 NF-κB 激活后优先转录 I_KB α 基因，新合成的 I_KB α 能够抑制 NF-κB 信号通路的经典途径[7]。经典途径在许多重要的生物学过程中发挥着至关重要的作用，如调节免疫调节和抗凋亡基因表达[8]。

2.2.2. NF-κB 信号通路激活的非经典途径

非经典途径又称替代途径，可被 TNF 受体超家族部分成员激活。在这个途径中，受体与配体的特异性结合，激活 NF-κB 诱导激酶(NIK)，导致 NIK 的释放和积累。NIK 特异性磷酸化并激活 IKK α 同源二聚体，使 IKK α 磷酸化并诱导 NF-κB2 (p100)前体的多泛素化和蛋白酶体降解为活性形式 p52。新形成的 RelB/p52 异二聚体随后被转运到细胞核，从而启动靶基因的转录。与经典途径相比，非经典途径的激活需要 NIK 的合成和积累，而经典途径不需要经过蛋白质合成，因此非经典途径激活 NF-κB 的速度相较于经典途径要慢得多。非经典 NF-κB 通路在淋巴组织器官发生和淋巴细胞发育等多种生物学功能中发挥着重要作用[9]。

3. NF-κB 信号通路在 UC 发病中的核心作用

溃疡性结肠炎作为一种慢性、复发性肠道炎症性疾病，其发病机制涉及遗传、环境、免疫及肠道微生态等多因素间的复杂相互作用。其中，核因子 κB 信号通路被证实是连接这些因素、驱动肠道炎症发生与持续的核心枢纽。

3.1. NF-κB 通路的激活与炎症启动

有大量研究证明，在一系列疾病和动物模型中，NF-κB 的激活与炎症有着密不可分的联系。NF-κB 负责编码许多促炎细胞因子和趋化因子的基因的转录，能够通过调节多种炎症细胞的活性和炎症病变的驻留细胞的生存能力，在炎症性疾病中发挥重要作用[10]。在 UC 患者中，由于肠道上皮屏障功能受损，肠道内的共生菌、致病菌及其产物(如 LPS)极易穿过黏液层，与黏膜固有层免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞)表面的模式识别受体结合。其中，Toll 样受体 4 识别 LPS 后，能高效启动经典的 NF-κB 信号通路[11]。

3.2. 促炎因子风暴与正反馈循环

活化的 NF-κB 驱动了初始炎症反应的爆发，其关键效应是诱导产生大量肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 、IL-6、IL-8 等强效促炎细胞因子与趋化因子，形成“炎症风暴”。这些介质一方面招募并激活中性粒细胞、单核/巨噬细胞等炎症细胞向肠组织浸润，直接导致组织损伤、隐窝破坏及临床典型的脓血便症状；另一方面，释放至细胞外的促炎因子(尤其为 TNF- α 与 IL-1 β)可进一步以自分泌或旁分泌方式，再度激活周边及自身细胞内的 NF-κB 通路[12]。由此，形成了一个关键的自我放大正反馈循环，致使炎症信号被不断强化与维持。这一恶性循环的存在，构成了 UC 即便在初始刺激减弱后，炎症反应仍能自我延续并导致疾病慢性化与反复发作的重要分子基础。

3.3. 实验证据与致病轴线

Li Y 等人[13]在 DSS 诱导的小鼠 UC 模型中的研究为此提供了直接实验证据。该研究显示，与对照

组相比，模型小鼠的结肠组织中磷酸化-I κ B α 和核内 p65 蛋白水平显著升高，同时 TNF- α 、IL-1 β 等 mRNA 和蛋白水平也急剧上调。组织学分析进一步揭示了严重的炎症细胞浸润、隐窝结构破坏及广泛的上皮缺损。这一系列变化清晰地勾勒出“NF- κ B 通路激活→促炎因子释放→组织损伤”的明确致病轴线。

4. 基于 NF- κ B 信号通路的 UC 治疗

NF- κ B 信号通路是溃疡性结肠炎(UC)慢性、失控性炎症反应的核心枢纽。在 UC 患者肠黏膜中，持续活化的 NF- κ B(主要是 p50/p65 异源二聚体)驱动了 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、COX-2 等大量促炎介质和趋化因子的转录，形成自我放大的炎症环路，并抑制上皮细胞凋亡与修复。因此，干预 NF- κ B 通路的异常激活，从上游遏制炎症风暴，是 UC 治疗的根本策略之一。现有疗法与前沿研究均围绕该通路的不同环节展开，从间接干预到直接靶向，展现了多样的药理作用层次。

4.1. 传统药物的 NF- κ B 抑制机制

5-氨基水杨酸类制剂(5-ASA)的疗效不仅源于其局部抗氧化和调节前列腺素合成的作用，其对 NF- κ B 通路的抑制是关键机制。早在 1999 年，Wahl C 等人[14]研究磺胺嘧啶时，明确指出其活性代谢产物 5-ASA 是其发挥抑制 NF- κ B 作用的关键成分。该研究在巨噬细胞系中证明，5-ASA 能阻止 I κ B α (NF- κ B 的抑制蛋白)的降解，从而抑制 NF- κ B 的核转位和 DNA 结合活性，最终下调了肿瘤坏死因子- α 和白介素-1 β 等炎症因子的产生。这篇论文是最早直接、系统地阐述 5-ASA 类药物抑制 NF- κ B 通路的研究之一，具有里程碑意义。Egan LJ 等人[15]利用人类结肠上皮细胞，发现美沙拉秦(5-ASA)能特异性抑制 IL-1 β 刺激引起的 NF- κ B 亚基 RelA/p65 的磷酸化(这是其激活的关键步骤)，从而抑制其转录活性。这为 5-ASA 在肠道靶细胞本身中的作用提供了直接证据。

糖皮质激素(GCs)的作用机制更为复杂多元，而其快速抗炎效应部分归功于对 NF- κ B 的直接抑制。Ray A 等人[16]在 1994 年就发现转录因子 NF- κ B 的 p65 亚单位与糖皮质激素受体之间的物理联系和功能拮抗作用，这是阐明 GR 通过直接蛋白-蛋白接触抑制 NF- κ B 活性的开创性研究之一。Auphan N 等人[17]揭示了糖皮质激素通过诱导 I κ B α 的合成来抑制 NF- κ B。被激活的 GR 进入细胞核后，能直接促进 I κ B α 基因的转录，新合成的 I κ B α 蛋白进入细胞质，结合并捕获 NF- κ B，使其滞留在细胞质中，从而阻止其激活炎症基因。这是 GR 抑制 NF- κ B 的“间接”但极为重要的途径。

尽管 5-氨基水杨酸类制剂与糖皮质激素均能通过抑制 NF- κ B 通路发挥抗炎作用，为溃疡性结肠炎的治疗提供了关键药理基础，但其临床应用仍存在显著的局限性与挑战。5-ASA 作用机制相对单一，主要抑制 NF- κ B 经典途径，难以应对涉及多通路的复杂炎症网络，对中重度患者疗效有限，且存在剂量与局部浓度依赖。而糖皮质激素虽然能强效抑制 NF- κ B，但作用非选择性，导致感染、代谢紊乱等全身性副作用，且部分患者出现激素抵抗。二者主要干预 NF- κ B “下游”效应，都未能精准调控导致其持续活化的上游免疫失衡核心。未来方向需聚焦于靶向 NF- κ B 活化的特异性上游节点，或开发协同抑制多通路的新型疗法，以提升疗效与安全性。

4.2. 生物制剂的间接调控与通路阻断

抗 TNF- α 单克隆抗体(如英夫利西单抗、阿达木单抗、戈利木单抗等)治疗溃疡性结肠炎(UC)的卓越疗效，其根本在于对疾病核心驱动通路——NF- κ B 信号通路进行了多维度、立体化的精准干预。

NF- κ B 通路在 UC 中的核心特征，是形成了“TNF- α 产生→NF- κ B 激活→更多 TNF- α 产生”的自我放大环路。TNF- α 是激活经典 NF- κ B 通路的最强刺激之一，同时又是该通路的核心输出产物。抗 TNF- α 疗法通过以下机制直接切入并瓦解这一环路。抗 TNF- α 治疗创造了一个负反馈“断路”，通过结合膜结合型 TNF- α (反向信号诱导)和可溶性 TNF- α ，不仅清除了炎症效应分子，更关键的是打断了这一致病正

反馈循环，使炎症级联反应得以从源头衰减[18]。可溶性 TNF- α 是激活细胞膜上 TNF 受体(TNFR1/2)，进而触发 IKK 复合体磷酸化、I κ B 降解和 NF- κ B 核转位的最强刺激之一。抗 TNF- α 抗体通过高亲和力结合并中和可溶性 TNF- α ，直接剥夺了 NF- κ B 通路最关键的上游激活信号，使其激活强度骤降[19]。Van 等人[20]从克罗恩病患者肠道炎症部位分离的 Lamina Propria T 淋巴细胞中发现，只有英夫利西单抗能有效诱导这些活化的、表达膜结合型 TNF- α (mTNF- α)的 T 细胞发生凋亡，而依那西普不能。该研究为“抗 TNF- α 单抗通过结合 mTNF 传递促凋亡反向信号”提供了最直接、最相关的临床前证据，常被引用于解释此类药物在炎症性肠病中的深层作用机制。膜结合型 TNF- α (mTNF- α)通常作为“配体”出现在活化的免疫细胞表面。抗 TNF- α 抗体与之结合后，可向表达 mTNF- α 的细胞(如活化的巨噬细胞、T 细胞)传递“反向信号”。该信号可诱导细胞功能改变(如抑制细胞因子分泌)或直接通过 caspase-8 等途径启动凋亡程序。这相当于从“生产端”直接关闭或摧毁了 TNF- α 及下游炎症因子的“工厂”，从根本上减少了 NF- κ B 的持续激活来源。

尽管抗 TNF- α 单抗通过多维机制有效抑制了 UC 中的 NF- κ B 核心炎症环路，展现了变革性的疗效，但其临床应用仍面临一系列深刻的局限性与科学挑战，凸显了疾病机制的复杂性远超单一靶点的调控能力。此治疗方法存在原发无应答或继发失效，诱导表达 mTNF- α 的免疫细胞凋亡可能同时损害具有修复功能的细胞亚群，影响黏膜稳态，并增加感染及淋巴瘤风险。该疗法仅拦截下游炎症效应，未能纠正导致 TNF- α 异常产生的上游免疫失调(如菌群紊乱、固有免疫异常)，需终身维持治疗且停药复发率高。未来方向需聚焦开发预测性生物标志物以实现精准治疗并探索与作用机制互补药物(如 JAK 抑制剂、IL-23 抑制剂)的联合策略以及研究针对上游驱动因素的根治性疗法。

4.3. 天然产物作为多靶点 NF- κ B 抑制剂的潜力

与靶向单一分子的生物制剂和小分子药物相比，许多天然产物通过其多组分、多靶点的作用特性，能够对 NF- κ B 信号通路进行多层次的协同调控，为溃疡性结肠炎(UC)的辅助或替代治疗提供了颇具前景的策略。

Yuan SN 等人[21]研究发现神经酸(NA)抑制了 TLR4 的表达水平，并激活了 NF- κ B 诱导的编码自抑制性抑制因子 I κ B α 的基因转录。新合成的 I κ B α 显著进入细胞核，使 NF- κ B 二聚体从 DNA 上解离，后被释放出细胞核。NA 通过抑制体内 NF- κ B 通路的活化，从而对抗 DSS 诱导的结肠炎。此外，神经酸治疗减少了脂多糖(LPS)体外刺激的巨噬细胞中 NF- κ B-p65 的核转位。这些结果明确表明，NF- κ B 在 NA 的抗炎作用和对溃疡性结肠炎(UC)的保护效应中发挥了重要作用。

姜黄素是目前研究最广泛的天然 NF- κ B 抑制剂之一，其作用机制具有多效性。Gupta SC 等人[22]系统总结了姜黄素的“多靶点”特性，其中 NF- κ B 通路抑制是其核心抗炎机制。Shishodia S 等人[23]研究发现姜黄素能抑制 IKK(I κ B 激酶)的活性，从而阻止 I κ B α 的磷酸化和降解，这是其阻断 NF- κ B 核转位的经典机制之一，被后续研究广泛验证。He Y 等人[24]详细阐释了姜黄素抗炎的“多靶点”特性，明确指出了其通过激活 Keap1-Nrf2 抗氧化通路，上调抗氧化酶的表达，从而清除活性氧(ROS)，间接抑制由氧化应激触发的 NF- κ B 活化，构成了其抗炎网络的重要一环。多项随机对照试验(RCTs)数据表明[25]，姜黄素作为辅助治疗能显著提高临床缓解率和黏膜愈合率，验证了其 NF- κ B 抑制机制与临床终点的关联性。这为姜黄素在 UC 治疗中的临床价值提供了最高级别的循证医学证据。

此外，白芍总苷、没食子酸、黄芪、槲皮素等，均在临床前模型中通过靶向 NF- κ B 通路的不同节点，显示出抗结肠炎活性[26]。

尽管天然产物通过多靶点协同调控 NF- κ B 通路展现出治疗 UC 的独特前景，但其临床转化与应用仍面临若干关键局限与挑战。多数天然产物为多组分混合物，其活性成分、具体分子靶点及相互作用网络

尚未完全阐明。许多天然 NF-κB 抑制剂(如姜黄素、神经酸)存在口服吸收差、代谢迅速、组织分布有限等问题。多数天然产物的临床研究仍处于小样本、单中心阶段，缺乏多中心、大样本的长期疗效与安全性数据。天然产物的多靶点特性可能干扰常规药物(如免疫抑制剂、生物制剂)的代谢或药效。未来需要运用系统生物学与网络药理学方法，阐明天然产物“多组分 - 多靶点 - 多通路”的作用全景，同时开发基于肠道靶向递送的新型制剂，以提升局部疗效并减少全身暴露，并建立其与常规药物联用的安全性数据库。

4.4. 新型小分子抑制剂精准靶向

在 UC 患者的炎症肠道组织中，NF-κB 通路被持续激活。促炎信号(如 TNF- α 、IL-1 β 、LPS 等)通过 IKK 复合物(尤其是 IKK β 亚基)磷酸化并降解 I κ B 蛋白，导致 NF-κB 二聚体(如 p50/p65)入核，启动大量促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等)、趋化因子及粘附分子的转录。这种炎症级联反应的放大与持续，直接导致了肠道上皮屏障损伤、免疫细胞浸润和组织破坏。因此，抑制 NF-κB 过度激活是中断 UC 炎症循环的逻辑靶点。为了追求更高的抑制效力和选择性，针对 NF-κB 通路关键节点的合成小分子抑制剂是药物化学的研究热点。

IKK β 特异性抑制剂(如 TPCA-1, IMD-0354, IKK-16)在体外和动物模型中表现出强大的抗炎效果。Podolin PL 等人[27]使用了 LPS 刺激的人外周血单核细胞作为关键的体外炎症模型研究发现，TPCA-1 在该模型中能浓度依赖性地(即剂量依赖性地)显著抑制多种促炎细胞因子如 IL-6 和 TNF- α 的产生，通过检测 I κ B α 的降解和 p65 NF-κB 的核转位等实验，证实了 TPCA-1 的作用机制正是通过抑制 IKK β 的激酶活性，从而阻断 NF-κB 信号通路的活化。Tanaka A 等人[28]通过研究首次鉴定并命名了 IMD-0354，通过激酶活性实验等，证明它是一种能特异性抑制 IKK β (而非 IKK α)的小分子化合物。文章明确证实，IMD-0354 通过抑制 IKK β 活性，阻止 I κ B α 的磷酸化和降解，从而阻断 NF-κB 的核转位和转录活性。Waelchli R 等人[29]通过定量 PCR 等方法证实，IKK-16 治疗能显著抑制结肠组织中多种促炎细胞因子(如 TNF- α , IL-1 β 等)的 mRNA 表达水平，从而阐明了作用机制。IKK-16 对 IKK/NF-κB 信号通路的有效抑制，通过在动物组织中检测 NF-κB 下游靶基因的表达或通路激活状态来提供证据。

全身性应用强效 IKK 抑制剂面临着根本性的转化障碍。NF-κB 是细胞存活、增殖和固有免疫防御的核心调节因子。全身性强力抑制 IKK/NF-κB 信号，在动物实验中已观察到导致免疫抑制、肝毒性、肠道上皮损伤加剧甚至增加肿瘤发生风险的严重副作用，这极大地限制了其系统性临床应用前景。

靶向 NF-κB 信号通路的小分子抑制剂，特别是 IKK β 抑制剂，在临床前研究中已证实其强大的抗炎潜力，为 UC 治疗提供了新的作用机制。然而，由于 NF-κB 通路在维持机体稳态中的核心地位，全身性强效抑制所带来的安全性问题构成了其临床转化的主要瓶颈。未来的成功很可能取决于精准靶向技术(局部递送)和更智能的药物设计(选择性变构调节) 的结合，以期在有效控制肠道炎症与维持全身生理功能之间取得关键平衡。

5. NF-κB 通路与其他重要炎症通路的相互作用

在溃疡性结肠炎的病理进程中，NF-κB 通路并非孤立进行，而是与 JAK/STAT、MAPK 等重要炎症信号网络共同驱动肠道免疫失衡与组织损伤。

Grivennikov SI 等人[30]早在 2010 年发现 NF-κB 与 JAK/STAT 通路在癌症和慢性炎症中构成一个“正反馈循环”，即 NF-κB 诱导的细胞因子(如 IL-6)激活 JAK/STAT3 通路，而活化的 STAT3 又反过来增强 NF-κB 的活性，形成一个自我放大的信号环路。这一机制在溃疡性结肠炎的病理环境下得到了进一步验证和延伸。多项研究显示[31] [32]活化的 STAT3 与 NF-κB p65 亚基存在显著的核内共定位及蛋白质

相互作用，且两者在基因启动子区的协同结合，共同驱动了如 CXCL1、CXCL8 等趋化因子及基质金属蛋白酶(MMP-9)的高表达，从而放大了中性粒细胞浸润与组织破坏效应。Arthur JS 等人[33]系统阐述 p38 MAPK 作为固有免疫信号枢纽，整合上游信号并调控 NF-κB、AP-1 等多条下游通路。MAPK 通路(特别是 p38 MAPK)作为上游调节器，既能磷酸化 IKK 复合体促进 NF-κB 活化，也能调节 STAT3 的转录活性，从而将两条核心通路整合到一个更广泛的炎症信号网络中。这种多层次、多细胞类型的信号串扰，不仅解释了溃疡性结肠炎炎症的自我维持特性，也为理解为何单一通路抑制剂在部分患者中疗效有限提供了分子基础。

基于上述 NF-κB、JAK/STAT 及 MAPK 通路之间形成的紧密信号网络与正反馈循环，单一通路抑制在临床治疗中常面临疗效不足或耐药问题。因此，联合靶向多条关键炎症通路，从理论层面具备产生协同增效作用的显著潜力。

6. 展望

NF-κB 信号通路作为溃疡性结肠炎(UC)的核心治疗靶点，未来的治疗策略将不再局限于广泛抑制，而是朝着精准化、局部化和个体化方向发展。具体而言，精准化治疗将依赖于对 NF-κB 通路异质性的深刻理解，未来可开发细胞类型特异性 NF-κB 调节剂，例如设计仅靶向巨噬细胞中 MyD88 依赖性 NF-κB 信号的小分子药物，或开发能够选择性沉默肠上皮细胞中过度活化 NF-κB 的 siRNA 递送系统。同时，识别并验证反映通路激活程度与模式的生物标志物(如磷酸化 p65 的组织水平、特定 NF-κB 依赖基因的表达谱)，实现更具针对性的治疗。局部化治疗的关键在于实现药物的结肠特异性富集，即开发基于 pH/时间/酶解机制的口服结肠靶向递送系统，也可利用响应炎症微环境的智能纳米材料，实现病灶按需释药。同时，优化直肠给药系统，提升远端结肠炎的治疗便捷性与疗效。个体化治疗的核心是构建“患者 - 通路 - 药物”精准匹配体系。通过对患者进行 NF-κB 通路分型(经典/非经典途径、上游驱动信号)，结合多组学数据建立预测模型，指导靶向药物选择。对难治性患者，应根据通路代偿特征，设计 NF-κB 抑制剂与其他通路抑制剂(如 JAK 抑制剂)的联合治疗方案。这不仅有望显著提升疗效与安全性，更可能使部分患者获得深度缓解甚至停药后长期无复发的治疗目标。这一转型的实现，亟需基础研究、药物研发与临床实践三者更紧密的交叉与融合。

基金项目

济宁医学院 2024 年大学生创新创业训练计划项目(cx2024217z)。

参考文献

- [1] 李会, 许昊, 胡天宇, 等. 蜂胶的药理作用及其治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2024, 36(2): 74-77.
- [2] 沈照峰. 基于真实世界的中医药治疗溃疡性结肠炎的临床应用研究和网状 meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2020.
- [3] 黄墩煌, 王天相, 程思杰, 等. 基于 NLRP3/NF-κB 信号通路探讨燮理汤对溃疡性结肠炎的治疗作用[J]. 中医药通报, 2025, 24(6): 39-46.
- [4] 陈颖, 邹扶旻, 徐洪涛, 等. 中医药调控 NF-κB 信号通路治疗糖尿病心肌病的研究进展[J]. 中国中医急症, 2025, 34(11): 1804-1807.
- [5] Mitchell, S., Vargas, J. and Hoffmann, A. (2016) Signaling via the NF-κB System. *WIREs Systems Biology and Medicine*, 8, 227-241. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1331>
- [6] Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2011) NF-κB in Immunobiology. *Cell Research*, 21, 223-244. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.13>
- [7] Mincheva-Tasheva, S. and Soler, R.M. (2012) NF-κB Signaling Pathways: Role in Nervous System Physiology and

- Pathology. *The Neuroscientist*, **19**, 175-194. <https://doi.org/10.1177/1073858412444007>
- [8] Pasparakis, M. (2009) Regulation of Tissue Homeostasis by NF- κ B Signalling: Implications for Inflammatory Diseases. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 778-788. <https://doi.org/10.1038/nri2655>
- [9] Siomek, A. (2012) NF- κ B Signaling Pathway and Free Radical Impact. *Acta Biochimica Polonica*, **59**, 323-331. https://doi.org/10.18388/abp.2012_2116
- [10] Chen, Z.J. (2005) Ubiquitin Signalling in the NF- κ B Pathway. *Nature Cell Biology*, **7**, 758-765. <https://doi.org/10.1038/ncb0805-758>
- [11] Atreya, I., Atreya, R. and Neurath, M.F. (2008) NF- κ B in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Internal Medicine*, **263**, 591-596. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x>
- [12] Neurath, M.F. (2019) Targeting Immune Cell Circuits and Trafficking in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Immunology*, **20**, 970-979. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0415-0>
- [13] Li, Y., Liu, Q., Tang, J.H., et al. (2019) Regulatory Mechanism of Mesalazine on TLR4/MyD88-Dependent Pathway in Mouse Ulcerative Colitis Model. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 6637-6644.
- [14] Wahl, C., Liptay, S., Adler, G. and Schmid, R.M. (1998) Sulfasalazine: A Potent and Specific Inhibitor of Nuclear Factor κ B. *Journal of Clinical Investigation*, **101**, 1163-1174. <https://doi.org/10.1172/jci992>
- [15] Egan, L.J., Mays, D.C., Huntoon, C.J., Bell, M.P., Pike, M.G., Sandborn, W.J., et al. (1999) Inhibition of Interleukin-1-Stimulated NF- κ B RelA/p65 Phosphorylation by Mesalamine Is Accompanied by Decreased Transcriptional Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 26448-26453. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.37.26448>
- [16] Ray, A. and Prefontaine, K.E. (1994) Physical Association and Functional Antagonism between the P65 Subunit of Transcription Factor NF- κ B and the Glucocorticoid Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **91**, 752-756. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.2.752>
- [17] Auphan, N., DiDonato, J.A., Rosette, C., Helmberg, A. and Karin, M. (1995) Immunosuppression by Glucocorticoids: Inhibition of NF- κ B Activity through Induction of I κ B Synthesis. *Science*, **270**, 286-290. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.286>
- [18] Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2014) Regulation of NF- κ B by TNF Family Cytokines. *Seminars in Immunology*, **26**, 253-266. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.05.004>
- [19] Kalliliolas, G.D. and Ivashkiv, L.B. (2015) TNF Biology, Pathogenic Mechanisms and Emerging Therapeutic Strategies. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**, 49-62. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.169>
- [20] Van den Brande, J.M.H., Braat, H., van den Brink, G.R., Versteeg, H.H., Bauer, C.A., Hoedemaeker, I., et al. (2003) Infliximab but Not Etanercept Induces Apoptosis in Lamina Propria T-Lymphocytes from Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*, **124**, 1774-1785. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00382-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00382-2)
- [21] Yuan, S., Wang, M., Han, J., Feng, C., Wang, M., Wang, M., et al. (2023) Improved Colonic Inflammation by Nervonic Acid via Inhibition of NF- κ B Signaling Pathway of DSS-Induced Colitis Mice. *Phytomedicine*, **112**, Article ID: 154702. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154702>
- [22] Gupta, S.C., Prasad, S., Kim, J.H., Patchva, S., Webb, L.J., Priyadarsini, I.K., et al. (2011) Multitargeting by Curcumin as Revealed by Molecular Interaction Studies. *Natural Product Reports*, **28**, 1937-1955. <https://doi.org/10.1039/c1np00051a>
- [23] Shishodia, S., Amin, H.M., Lai, R. and Aggarwal, B.B. (2005) Curcumin (Diferuloylmethane) Inhibits Constitutive NF- κ B Activation, Induces G1/S Arrest, Suppresses Proliferation, and Induces Apoptosis in Mantle Cell Lymphoma. *Biochemical Pharmacology*, **70**, 700-713. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.04.043>
- [24] He, Y., Yue, Y., Zheng, X., Zhang, K., Chen, S. and Du, Z. (2015) Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How Are They Linked? *Molecules*, **20**, 9183-9213. <https://doi.org/10.3390/molecules20059183>
- [25] Grammatikopoulou, M.G., Gkiouras, K., Theodoridis, X., Asteriou, E., Forbes, A. and Bogdano, D.P. (2018) Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, **10**, Article 1737. <https://doi.org/10.3390/nu10111737>
- [26] 温瑞瑞, 李思琦, 朱静, 等. 中药调控NF- κ B信号通路改善溃疡性结肠炎的研究进展[J/OL]. 实用中医内科杂志: 1-9. <https://link.cnki.net/urlid/21.1187.R.20251016.1405.008>, 2025-12-15.
- [27] Podolin, P.L., Callahan, J.F., Bolognese, B.J., Li, Y.H., Carlson, K., Davis, T.G., et al. (2005) Attenuation of Murine Collagen-Induced Arthritis by a Novel, Potent, Selective Small Molecule Inhibitor of I κ B Kinase 2, TPCA-1 (2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-Fluorophenyl)-3-Thiophene carboxamide), Occurs via Reduction of Proinflammatory Cytokines and Antigen-Induced T Cell Proliferation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **312**, 373-381. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.074484>
- [28] Tanaka, A. (2005) A Novel NF- B Inhibitor, IMD-0354, Suppresses Neoplastic Proliferation of Human Mast Cells with Constitutively Activated C-Kit Receptors. *Blood*, **105**, 2324-2331. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3247>

-
- [29] Waelchli, R., Bollbuck, B., Bruns, C., Buhl, T., Eder, J., Feifel, R., *et al.* (2006) Design and Preparation of 2-Benzamido-Pyrimidines as Inhibitors of IKK. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 108-112. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.09.035>
 - [30] Grivennikov, S.I. and Karin, M. (2010) Dangerous Liaisons: STAT3 and NF- κ B Collaboration and Crosstalk in Cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **21**, 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.11.005>
 - [31] Zou, F., Mao, R., Yang, L., Lin, S., Lei, K., Zheng, Y., *et al.* (2016) Targeted Deletion of miR-139-5p Activates MAPK, NF- κ B and stat3 Signaling and Promotes Intestinal Inflammation and Colorectal Cancer. *The FEBS Journal*, **283**, 1438-1452. <https://doi.org/10.1111/febs.13678>
 - [32] Karin, M. and Clevers, H. (2016) Reparative Inflammation Takes Charge of Tissue Regeneration. *Nature*, **529**, 307-315. <https://doi.org/10.1038/nature17039>
 - [33] Arthur, J.S.C. and Ley, S.C. (2013) Mitogen-Activated Protein Kinases in Innate Immunity. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 679-692. <https://doi.org/10.1038/nri3495>