

免疫反应与IBD的发展

贾溟旻, 乔凡瑜, 陈 瑶, 张志云*

云南中医药大学第三附属医院肛肠科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月15日

摘 要

炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)是一种涉及肠道免疫失调、炎性细胞浸润、肠粘膜屏障破坏、肠腔内炎症细胞及细胞因子聚集等复杂病理过程的疾病。近年来在全球范围内发病率显著增加, 并造成巨大的疾病负担。免疫反应包括先天性免疫应答及适应性免疫应答, 在调节人类健康和疾病中起着至关重要的作用, 同样, 在IBD的发病过程中, 其炎症细胞和细胞因子也发挥了极其重要的调控作用。本文对近年来IBD免疫反应及调控机制方面的研究进展进行综述, 以期对IBD的研究及治疗提供新的思路 and 策略。

关键词

IBD, 免疫反应, 综述

Immune Response and the Development of IBD

Mingmin Jia, Fanyu Qiao, Yao Chen, Zhiyun Zhang*

Department of Proctology, The Third Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 15th, 2025

Abstract

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a disease involving complex pathological processes such as intestinal immune disorders, inflammatory cell infiltration, intestinal mucosal barrier destruction, intestinal inflammatory cells and cytokine aggregation. In recent years, the incidence rate has increased significantly worldwide and caused a huge burden of disease. Immune response, including congenital immune response and adaptive immune response, plays a vital role in regulating human

*通讯作者。

文章引用: 贾溟旻, 乔凡瑜, 陈瑶, 张志云. 免疫反应与 IBD 的发展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 1122-1131.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.42284

health and disease. Similarly, in the onset of IBD, its inflammatory cells and cytokines also play an extremely important regulatory role. This article reviews the research progress of IBD immune response and regulatory mechanism in recent years, with a view to providing new ideas and strategies for the research and treatment of IBD.

Keywords

IBD, Immune Response, Overview

Copyright © 2025 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

炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)是一种胃肠道慢性炎症性疾病。在世界范围内,包括欧洲、北美和一些发展中国家,IBD 的患病率正在上升,最高预计到 2025 年,全球患病人数将影响多达 3000 万人[1]。并且自 21 世纪开始,IBD 被认为是最流行的胃肠道疾病之一[2],在发达国家的患病率较高(>0.3%),自 1990 年,IBD 在西方国家的发病率显示稳定或开始下降,但在亚洲、非洲和南美洲的新兴工业化国家的发病率迅速增加(年百分比变化 +14.9%) [2] [3]。中国的 IBD 发病率也在逐年上升中,尽管中国的总发病率现在低于全球平均水平,但如果不加以控制,中国有望成为 IBD 患者人数最多的国家。在我国,IBD 在男性中比在女性中更普遍,且年轻人的发病率更高[4]。

炎症性肠病临床上包括克罗恩病、溃疡性结肠炎等,克罗恩病通常累及末端回肠、盲肠、肛周区域和结肠,但它可以不连续的模式影响大肠的任何区域。相比之下,溃疡性结肠炎累及直肠,可以连续影响部分结肠或整个结肠。克罗恩病的组织学表现为粘膜下层增厚、透壁性炎症、裂隙性溃疡和肉芽肿,而溃疡性结肠炎的炎症仅限于粘膜和粘膜下层,伴有隐窝炎和隐窝扩张[5]。目前,IBD 的确切病因和发病机制仍不明确,但已证实与宿主的遗传易感性、肠道微生物群、其他环境因素和自身免疫反应以及免疫系统紊乱有关。近年来,炎症反应在 IBD 发病机制中的作用备受关注,大量研究表明 IBD 是一种炎症反应性疾病,其基本病理过程为慢性持续性粘膜炎症。从炎症反应的角度来看,免疫系统在溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)发病机制中起重要作用。这篇综述将探讨免疫反应与 IBD 发展之间的联系。

2. 免疫反应

2.1. 先天性免疫应答

先天性免疫应答又称非特异性免疫应答,是指动物体内的非特异性免疫因素介导的对所有病原微生物和外来抗原物质的免疫反应[6]。包括先天免疫细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞等)、先天性细胞因子和分子(IL-1、TNF 和防御素)、肠粘膜的屏障功能、抗菌蛋白等。其中中性粒细胞被称为“第一反应”细胞,是人体循环中数量最多的免疫细胞,并可迅速被招募到感染或炎症部位[7],形成免疫反应的第一道防线。巨噬细胞具有变形运动、吞噬、杀伤、清除病原体等能力,主要功能包括杀伤靶细胞、参与炎症反应、加工提呈抗原、杀伤清除病原体,通过氧依赖性和非依赖性杀菌系统进行杀伤。树突状细胞通过呈递抗原并激活 T 细胞来连接先天性和适应性免疫系统,识别肠道细菌组分后发挥致耐受性作用。IL-1 家族细胞因子通过 IL-1 受体触发先天炎症,在先天免疫中占主导地位[8]。TNF、IL-18 和 IL-1 β 等先天性细胞因子激活中性粒细胞和巨噬细胞吞噬入侵的病原体,释放有毒的氧和氮自由基。肠粘膜屏障

(Intestinal Mucosal Barrier, IMB)是将肠腔内物质与机体内环境相隔离,维持机体内环境稳定的结构与功能的统一体,由机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障,与肠蠕动共同构成[9]。肠粘膜的屏障防御体系也在免疫应答起了重大的作用,其可有效的阻挡肠道内 500 多种,浓度高达约 10^{11} 个/毫升的肠道内寄生菌及其毒素向肠腔外组织、器官移位,防止机体受内源性微生物及其毒素的侵害。抗菌蛋白具有广泛的杀菌活性,在肠道菌群组成中也发挥重要作用[10]。

2.2. 适应性免疫应答

适应性免疫应答又称特异性免疫应答,是抗原性物质进入机体后激发免疫细胞活化、增殖、分化和发挥效应的过程。包括 B 细胞介导的体液免疫和 T 细胞介导的细胞免疫。参与 IBD 发展过程的细胞免疫主要包括 Th1、Th2 以及 Th17 应答[11],其中 Th1 应答主要发生在 CD,而 Th2 应答主要发生在 UC。浆细胞(效应 B 细胞)介导的体液免疫也在维持宿主和肠道微生物群之间稳态平衡发挥着重要作用。

3. 免疫反应与 IBD 的发展

3.1. 起始阶段

这一阶段主要是免疫系统对 IBD 的病原体进行识别和清除。正常情况下,肠道微生物组对于免疫系统的刺激是受限的,从而避免对健康肠壁的免疫攻击。当肠道微生物组失衡或受到其他因素影响时,会导致肠道黏膜的炎症反应,从而引发 IBD [12]。

中性粒细胞和巨噬细胞在 IBD 的起始阶段中起作用,胃肠道中性粒细胞和巨噬细胞通过对肠道微生物刺激的不当反应、对宿主组织中微生物的低效清除以及从促炎反应向抗炎反应的转变受损,参与 IBD 的发展[13]。

(1) 中性粒细胞

中性粒细胞为免疫反应的第一道防线,一方面,中性粒细胞由细胞因子(IL-1 β , IL-6, TNF- α)、趋化因子(CCL 8, CXCL 10, MIP-2)以及生长因子(GM-CSF, G-CSF)呈梯度募集[14],并通过吞噬作用、脱粒及活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的产生参与微生物的消除。

IBD 病变过程中,中性粒细胞主要通过吞噬作用杀死微生物,并从炎症部位清除细胞碎片。另一方面,除了杀死微生物外,中性粒细胞还通过释放血管内皮生长因子和有益的脂质介质(如保护素 D1 和消退素 E1)来阻止微生物的传播、刺激损伤后肠粘膜愈合、帮助维持肠上皮的稳定性。中性粒细胞作用的介质还通过 IL-23-IL-17A-G-CSF 轴促进炎症反应[15],为 IBD 中中性粒细胞的持续再生提供了可能的解释。除了吞噬作用和趋化作用等基本效应机制外,中性粒细胞还可以形成细胞外陷阱(NETs),该陷阱由网状结构组成,其中包含染色质(DNA + 组蛋白)以及颗粒和酶,如髓过氧化物酶(MPO)和中性粒细胞弹性酶(NE),可导致细胞外病原体死亡和促进组织损伤[16]。

Fan FY 等人[17]于 2017 年证实了儿茶素调节中性粒细胞、结肠上皮细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫相关细胞的浸润和增殖,有助于减轻炎症关系,对 IBD 有益。因此,中性粒细胞所产生的细胞因子等在 IBD 的初始阶段可减轻炎症反应,放缓 IBD 进展过程。

(2) 巨噬细胞

巨噬细胞具有促炎分子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的增强表达。IBD 中招募的 Ly-6C high 单核细胞上调 TLR2 和 NOD2,可增加对细菌的敏感性并触发其分化为促炎效应细胞。肠巨噬细胞中 IL-10Ra 的缺乏可促进 IL-23 的产生,IL-23 进而诱导 Th17 和 ILC3 细胞分泌 IL-22。IL-22 激活 IEC 表达抗菌肽,诱导中性粒细胞募集,促进 IBD。此外,巨噬细胞产生的 TGF- β 1、结缔组织生长因子(CTGF)和成纤维细胞活化蛋白(FAP)促进肌成纤维细胞介导的纤维化,导致肠道黏膜的损伤和修复

循环往复[18]。

Spalinger MR 等人[19]证实 JAK 抑制剂 Tofacitinib 通过正常的紧密连接蛋白表达来纠正巨噬细胞和/或 IEC 中 PTPN2 丢失时受损的屏障功能、STAT3 信号过度及 IL-6 和 IL-22 分泌,可减少结肠促炎巨噬细胞,纠正潜在的通透性缺陷,并降低硫酸钠葡聚糖(Dextran Sulfate Sodium Salt, DSS)结肠炎易感性,通过肠上皮细胞-巨噬细胞的相互作用,增加上皮屏障的完整性。Liu X 等人[20]在 2023 年证实中药红景天苷可抑制炎症结肠中 TREM1 和焦亡相关蛋白的高表达,以抑制 LPS/atp 诱导的骨髓源性巨噬细胞(bmdm)焦亡,从而通过扭曲巨噬细胞凋亡和 Th17/Treg 平衡来保护溃疡性结肠炎。因此,巨噬细胞及其细胞因子在 IBD 进展过程中既可导致黏膜损伤,也可促进粘膜修复,故中药的双向调节功能也许可成为缓解 IBD 进程及症状的新靶点。

3.2. 持续阶段

在 IBD 的持续阶段,肠道黏膜的炎症反应会不断加重,导致肠道黏膜的损伤和修复循环往复。这一阶段的触发因素可能包括遗传因素、环境因素和免疫反应异常[21]等。

(1) 遗传因素

免疫介导的疾病与遗传多效性有相当大的关联。NOD2 基因的产物具有许多防御功能。通过激活巨噬过程,可消除上皮层的细胞内病原体;通过刺激潘氏细胞产生抗菌肽,可减少从肠腔穿透的细菌的侵袭性;且通过刺激树突状细胞,可触发特异性免疫系统应答。此外,IBD 与脊柱关节病(SpA)的易感性位点比任何其他性状“共享”更多,IBD 和 SpA 之间绝大多数共享易感基因座是一致的。这与其他性状形成对比,包括银屑病,其中约四分之一的共享基因座显示不一致。Wolfgang H 等人[22]在 2012 年的观察表明,抗 TNF 药物可导致 IBD 患者的银屑病样变,这种现象可能与 IL-23R 变体有关,并对抗 IL-12/IL-23 抗体治疗有反应。因此,抗 IL-17A 治疗在银屑病中如此成功,为将来研究遗传因素影响 IBD 发病及发展提供了新的可行性。

(2) 环境因素

许多环境因素与 IBD 的发展相关。目前认为婴儿出生、母乳喂养和接触抗生素等生命早期事件以及儿童后期事件是 IBD 的潜在危险因素。另一个 IBD 相关因素是空气污染,因为颗粒物或其他成分可以改变宿主的肠道粘膜防御并触发免疫反应,肠道菌群的改变或失调与 IBD 的起始或进展密切关联。作为 IBD 发作的一个潜在触发器,与高海拔相关的缺氧也是一个调查因素[23]。环境因素增加了对炎症性肠病发病机制的理解的复杂性。

(3) 免疫反应异常

树突状细胞(DC)表达的抗炎因子 CD103 + cDC2 能够产生 FoxP3 + Treg 细胞发育所需的视黄酸(RA)。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白激酶(mTOR)通过增强 cDC2 中 IL-10 的产生来干预肠道稳态的调节。如果丧失 mTOR 信号传导,则会阻断 cDC2 产生 IL-10,导致对 DSS 诱导的结肠炎敏感性增加,故肠粘膜的炎症反应会不断加重。另有研究表明,CD 患者的炎症和非炎症肠组织中 DC 表达的一些抗炎因子如 CD103 + CD11b + cDC 的丰度显著降低[24]。此外,DC 表达的 CD40 释放更多的促炎因子 IL-6 和 IL-12,患有活动性疾病的 IBD 患者的循环中含有迁移至次级淋巴器官的 pDC,其产生 Th1 细胞因子(IL-6、IL-8 和 TNF- α),从而使疾病持续存在。在这种情况下,肠道 DC 可以释放炎症细胞因子如 IL-12、IL-6 和 IL-18,并在触发时介导 Th1 应答,IBD 的发病机制可通过巨噬细胞和 DC 对微生物群的不当反应而增强[25]。此外,DC 不仅已被证明在 IBD 的发展中起关键作用,还显示出克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)患者的分布、表型和功能的差异。

Efferth T 等人[26]在 2021 年证实青蒿素可通过抑制上游通路或直接与 NF- κ B 结合来抑制 NF- κ B。青

蒿素及其衍生物可下调 NF- κ B 调控的下游基因,如细胞因子、趋化因子和免疫受体,调控免疫细胞分化、凋亡基因、增殖调控基因、信号转导器和参与抗氧化应激反应的基因,以缓解 IBD 以及其他炎症和自身免疫疾病。Yuan SN 等人[27]在 2023 年证实了神经酸(NA)通过抑制 NF- κ B 信号通路改善炎症因子的分泌,恢复肠屏障功能,保护结肠组织的完整性,从而在 UC 的防治中发挥新的作用。Shimizu M 等人[28]在 2017 年发现多酚如绿原酸和异黄酮通过激活转录因子 Foxp-3 来分化调节性 T 细胞可抑制肠道细胞的炎症,具有抗炎作用。Li Z 等人[29]在 2018 年证明蚕豆可增加草鱼肠道中革兰氏阴性菌和鞭毛菌的相对丰度,通过改变肠道微生物群增加肠壁中巨噬细胞分泌 TNF- α 的浓度,从而导致上皮细胞损伤和肠道炎症,其抑制剂可以有效缓解病理反应。因此,树突状细胞(DC)在免疫调节预防中发挥重要作用,其具有抗炎特性,可降低炎症反应,抑制炎症相关关键信号通路,改善 UC 临床症状及病程进展。且中药青蒿素等也许可能成为治疗及缓解 IBD 药物的新研究方向。

3.3. 缓解阶段

在某些情况下,IBD 的症状可能会自行缓解或通过治疗得到缓解。这一阶段的机制可能涉及免疫系统的自我调节、肠道微生物组的恢复以及黏膜损伤的修复。

(1) 免疫系统的自我调节

单核细胞参与免疫反应,在吞噬抗原后将所携带的抗原决定簇转交给淋巴细胞,诱导淋巴细胞的特异性免疫反应。CD8⁺、IL17⁺ T 细胞和微折叠样(M)细胞以及周围新型网络枢纽促进肠道粘膜愈合,在 UC 中诱导 IL-17A/F、IL-23R 和细胞毒性、共刺激和共抑制程序。乙酰胆碱通过 nAChR/ERK 途径促进单核粒细胞来源的 IL-10 的分泌从而改善结肠炎。抗 TNF 治疗以 Fc γ R 依赖的方式增加了巨噬细胞 IL-10 的产生,导致巨噬细胞在体外分化为更具调节性的 CD206⁺表型。IL-10 信号的药理阻断阻止了 CD206⁺调节巨噬细胞的诱导,并降低了 IBD 中 CD4⁺CD45Rb⁺高 T 细胞转移模型中抗 TNF 治疗的治疗效果。可得出结论为抗 TNF 在治疗肠道炎症方面的疗效主要取决于巨噬细胞中的 IL-10 信号传导。相反,肠道巨噬细胞可通过促进肌成纤维细胞衰老、降解 ECM 和清除促纤维化成分来限制肠道纤维化。树突状细胞可通过调节树突状细胞的免疫功能减轻结肠炎[30]。

Yao X 等人[31]在 2014 年证实 IL-6 抗体西妥昔单抗可阻断 IL-6 与其他信号通路相结合,无论是作为单一制剂还是与其他化疗药物联合使用,能够进一步改善 IL-6 靶向免疫治疗,在治疗炎症性自身免疫性疾病如 IBD 中可有效促使免疫系统进行自我修复和调节。李兴杰等人[32]在 2023 年证实刺梨果实提取物可保护肠道机械屏障,减轻炎症和氧化损伤,调节肠道菌群和 IL-17 信号通路,减轻 UC。因此,单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞等及其细胞因子、趋化因子等通过参与免疫系统的自我调节缓解肠道炎症,减轻 IBD 的症状及延缓进展。

(2) 肠道微生物组的恢复

IBD 发展进程中,肠道微生物组与免疫系统相互作用,影响免疫反应与疾病进程。肠道内稳态依赖于宿主和不同肠道菌群之间的共生关系,这种共生关系受到高度共进化的免疫-菌群相互作用的影响。肠道上皮细胞表达模式识别受体(PRRs),如 TLRs 能识别微生物病原体相关分子模式(PAMPs),触发免疫反应信号通路,诱导适度免疫应答,维持肠道稳态。例如,共生菌刺激肠道上皮细胞产生抗菌肽,增强肠道屏障[33]。但 IBD 患者肠道微生物组改变,多样性降低,有益菌减少,条件致病菌增加。像变形菌门在 IBD 患者肠道内丰度上升,其携带的脂多糖(LPS)被 TLR4 识别,过度激活 TLR4 信号通路,释放 TNF- α 、IL-6 等炎症因子,引发过度免疫反应,破坏肠道稳态,推动 IBD 发展。肠道微生物群及其微生物胆汁酸(Microbial Bile Acid, BA)代谢产物与宿主相互作用,并通过不同的 BA 受体和细胞信号传导途径帮助维持肠道稳态。肠道微生物群及其微生物胆汁酸(Microbial Bile Acid, BA)代谢产物与宿主相互作用,并通过

不同的 BA 受体和细胞信号传导途径帮助维持肠道稳态。肠道微生物组与免疫系统失衡形成恶性循环,推动 IBD 进展。深入研究这一机制,有助于开发调节肠道微生物组、纠正免疫失衡等新治疗策略。

(3) 黏膜损伤的修复

肠上皮细胞(Intestinal Epithelial Cell, IEC)紧密连接,可防御肠道内细菌和病原体相关的分子模式,包括脂多糖(LPS)等。有研究表明,在结肠上皮基底外侧,TLR5 可特异性识别鞭毛蛋白并激活核因子(NF)- κ B,诱导 IEC 分泌趋化因子 IL-8 和巨噬细胞炎性蛋白 3 (MIP3) [34], T 细胞将其转移至结肠炎局部以及 CD 患者血清中。在 IEC 中功能性 TLR3 的表达在病毒介导的肠道固有免疫应答中起着至关重要的作用。总之,TLR (Toll-like receptors, TLR)以多种方式参与免疫介导的 IBD 发病。IEC 屏障功能受损和先天免疫失衡之间的相互作用增加了 IBD 易感性。因此,IEC 衍生的细胞因子能增强和延长炎症反应,这是一个潜在的免疫治疗靶点。

3.4. 慢性阶段

对于一些患者,IBD 可能会进入慢性阶段,这一阶段的特点是肠道黏膜的持续炎症和损伤,以及肠道功能的逐渐丧失。这一阶段的触发因素可能包括疾病持续时间的延长、并发症的出现以及治疗不当等。

(1) 细胞免疫反应

在细胞免疫反应中,UC 与高 IL-4、IL-5 和 IL-13 的 Th2 应答相关,Th2 淋巴细胞通过产生 IL-4、5、13 来感染起保护作用[35]。而 CD 则具有更主要的 Th1 应答,Th1 淋巴细胞的稳态作用是通过形成干扰素 γ (IFN- γ)和 IL-2 来控制与病原体的相互作用。

多种免疫细胞亚群对 IBD 发生发展影响重大。树突状细胞(DCs)作为抗原呈递细胞,在 IBD 中,肠道 DCs 摄取微生物抗原后呈递给 T 淋巴细胞,启动免疫反应。若 DCs 功能异常,会错误呈递自身抗原,激活自身反应性 T 细胞,引发过度免疫反应,其分泌的 IL-12 等还能促进 Th1 和 Th17 细胞分化,加剧炎症。

T 细胞方面,Th1 细胞分泌 IFN- γ ,激活巨噬细胞,破坏肠道组织,IBD 患者肠道内 Th1 细胞增多,IFN- γ 促进免疫细胞浸润,加剧炎症。Th17 细胞分泌 IL-17 等,招募中性粒细胞,引发肠道损伤,其数量和 IL-17 水平与疾病严重程度相关。Treg 细胞可抑制免疫反应,但 IBD 患者体内 Treg 细胞数量减少或功能受损,无法抑制 Th1 和 Th17 细胞,致使免疫失衡、炎症加剧。细胞毒性 T 细胞(CTL)在 IBD 中可能错误识别肠道上皮细胞,损伤肠道屏障,其分泌的穿孔素等还会引发局部炎症[36]。

B 细胞产生的抗体作用有两面性。抗酿酒酵母抗体(ASCA)、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)等自身抗体在 IBD 患者体内增多,它们形成免疫复合物,激活补体系统,参与发病。B 细胞分化出的调节性 B 细胞(Breg)能分泌 IL-10 等抗炎因子,可抑制过度免疫反应,不过 IBD 患者中 Breg 细胞功能受抑制,抗炎作用减弱。

巨噬细胞在 IBD 中有促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型。IBD 患者肠道内 M1 型巨噬细胞大量聚集,分泌 TNF- α 等促炎因子,放大炎症,且吞噬功能异常,持续激活免疫反应。M2 型巨噬细胞分泌 IL-10 促进组织修复,但在 IBD 中功能不足,难以对抗 M1 型巨噬细胞的促炎作用,导致炎症持续。

JAKSTAT 通路的细胞因子介导的信号传递最终激活 Th17 细胞,Th17 细胞抵御细胞外和细胞内细菌。L-23 活化后抑制 Th17 淋巴细胞的活性,IL-23R 刺激 Th17 淋巴细胞产生 IL-17 (激活 ECM 重塑)。IL-25 诱导的间充质干细胞通过抑制 Th17 免疫反应,诱导 T 调节细胞表型,对结肠炎有较好的治疗作用。CD8⁺、IL17 T 细胞在 UC 中诱导 IL-17A/F、IL-23R、细胞毒性、共刺激和共抑制程序。调节性 T 细胞(FoxP3-Tr1 细胞和 Fox3 + Treg 细胞)是肠道内稳态的关键调节因子。其主要通过产生 IL-10 来维持肠黏膜稳态,在肠道内分泌抑制性细胞因子 IL-10 和 TGF- β 以及 FoxP3 来维持肠黏膜稳态。有研究表明, T

细胞转移诱导的小鼠结肠炎模型中 Treg 细胞过继转移可抑制体内自身反应性 T 细胞反应, 预防肠道炎症。与对照组相比, FoxP3 水平在活动性 CD 患者 Treg 细胞中明显减少, 抗 TNF- α 治疗后 CD 患者粘膜 TNF- α 和 IFN- γ 的生成减少。因此, TNF- α 可能在活动性 CD 患者中抑制 Treg 细胞功能, 而在活动性 UC 患者中 Treg 细胞表达增加, 这与抑制效应 T 细胞增殖和细胞因子的产生有关[37]。

M. Ala 等人[38]在 2022 年证实吡啶代谢物和犬嘌呤与芳香烃受体(AHR)相互作用, 诱导 T 调节细胞分化, 抑制 Th17 和 Th1 反应, 产生抗炎介质, 减轻结肠炎和保护结直肠癌, 降低肿瘤浸润性 CD8⁺细胞, 并介导肿瘤细胞免疫逃逸。Wu J 等人[39]在 2020 年证实大尿酸通过间接改变嘌呤代谢, 调节 Th1/Th2 明显减轻慢性结肠炎。Fu Yd 等人[40]在 2020 年证实间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)具有免疫抑制功能, 表达 CX3CR1 和 IL-25 的双功能化骨髓间充质干细胞对炎症性肠病的治疗效果增强, 在 IBD 的治疗中显示出很大的潜力。Liu YJ 等人[41]在 2020 年证明小白菊内酯(PTL)下调结肠组织中促炎细胞因子(包括 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IL-17A)的水平以及 Th17 细胞的比例, 改善 Treg/Th17 平衡并上调免疫抑制细胞因子 IL-10, 以维持肠内稳态, 可显著减轻结肠炎症。Xia X 等人[42]在 2023 年的研究结果表明, 甘草苷通过抑制促炎细胞因子的表达以及修正失衡的 Treg/Th17 分化可改善结肠炎小鼠的一般状态及其伴随的抑郁行为。因此, Treg 细胞在维持肠道稳态中起着至关重要的作用, 是 IBD 免疫治疗的重要治疗靶点, 代表了一种有前途的治疗方法, 在 IBD 治疗中具有极高价值。

(2) 体液免疫反应

在 B 淋巴细胞产生的体液免疫反应中, 浆细胞(效应 B 细胞)释放免疫球蛋白(IG) A, 抑制病原微生物的浸润并帮助维持宿主和肠道微生物群之间的稳态平衡。

4. IBD 遗传易感性位点及免疫治疗靶点研究进展

全基因组关联研究已鉴定超过 200 个 IBD 相关遗传易感性位点, 涉及免疫调节等过程。在免疫调节方面, IL-23/Th17 细胞通路基因与 IBD 易感性紧密相关。研究表明, UC 患者该通路中 IL-12p40 和 TL1A 的 mRNA 及血清水平上升, UC 和 CD 患者的 JAK2 和 IL-23R 的 mRNA 与蛋白表达也均增加。国内外研究均关注此通路相关基因多态性与 IBD 易感性的联系。

PTGER4 基因同样影响 IBD 易感性, 其编码的 EP4 亚基与 PGE 结合, 影响胃肠道稳态与炎症。已报道多个相关多态性位点, 但不同地区研究结论不一。有研究认为其突变与 CD 易感性独立相关, 与其他基因突变存在异位显性关系。对中国广西壮族人群研究发现, ATG16L1 基因特定 SNP 位点与 IBD 易感性无统计学关联, 但不同人群和位点仍需深入研究。

在免疫治疗靶点上, miR-301a 在 IBD 免疫调节中发挥作用。IBD 患者外周血与肠黏膜组织中其表达升高, 刺激 Th1 和 Th17 细胞应答。体外及动物实验表明, 其有望成为治疗靶点。Tim-1 和 Tim-3 信号通路是调节 Th 免疫反应关键环节, 与 Toll 样受体信号通路相关。研究显示, Tim-3 抗体减轻小鼠实验性结肠炎, Tim-1 抗体则相反, 为以该通路为靶点治疗 IBD 提供依据[43]。未来需在不同人群验证易感性位点, 研究其与环境因素的互作机制, 并开展更多针对新靶点的临床研究, 开发有效治疗方案。

5. 总结与展望

炎症性肠病(IBD)是一种复杂的慢性肠道炎症性疾病, 近年来发病率不断上升。其发病机制复杂, 涉及多个系统、多个器官以及多个因素, 包括遗传、环境、感染、免疫调节等。目前认为 IBD 的发生、发展与免疫系统密切相关, 包括先天性免疫应答和适应性免疫应答两个方面。先天免疫通过肠道屏障、趋化因子和细胞因子的分泌及受体信号传递等多种机制参与 IBD 的发病; 适应性免疫通过分泌免疫球蛋白、补体成分以及细胞毒性 T 淋巴细胞参与 IBD 的发生发展。目前主要采用免疫学方法, 研究 IBD 的免疫学

特征及发病机制,但是仍然存在一些问题:如缺乏特异性标志物及动物模型;对药物作用的作用机制和规律仍不明确等。随着免疫组学技术的发展,从分子水平揭示 IBD 的发病机制及药物治疗靶点成为可能。其中 Treg 介导的免疫耐受及 Treg 与 Th1 和 Th2 细胞分化过程间的平衡在 IBD 发病机制中发挥了重要作用。随着研究的深入,人们发现了更多 IBD 免疫系统的新功能。近年来,我们发现通过红景天苷、青蒿素、大黄酸、甘草苷等中药靶向干预 Treg、Th1 及 Th2 细胞功能可改善 IBD 患者肠道炎症,这为研发以调节肠道免疫功能为靶点的 IBD 治疗方法提供了新思路。IBD 的发展涉及复杂的免疫反应和肠道微生物组之间的相互作用,未来的研究将需要更深入地了解肠道微生物组在 IBD 中的作用,以及如何利用这些研究进展来开发新的治疗方法。今后应加强对 IBD 的免疫学研究,建立适合临床应用的标准化诊疗方案;同时应加强对 IBD 的发病机制及药物作用机制的研究,尤其是具有清热解毒燥湿等功效的中草药[44],为临床应用有效治疗药物提供理论依据。

参考文献

- [1] Kaplan, G.G. (2015) The Global Burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 720-727. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.150>
- [2] Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., et al. (2017) The Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21st Century: A Systematic Review of Population-Based Studies: Digestive Disease Week. *Gastroenterology*, **152**, S970-S971. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(17\)33292-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(17)33292-4)
- [3] Jones, G., Lyons, M., Plevris, N., Jenkinson, P.W., Bisset, C., Burgess, C., et al. (2019) IBD Prevalence in Lothian, Scotland, Derived by Capture-Recapture Methodology. *Gut*, **68**, 1953-1960. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318936>
- [4] Zhang, H., Zhang, M., Chen, X., Guo, M., Zhou, R., Lv, H., et al. (2022) Risk of Malignancy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study from China. *International Journal of Cancer*, **150**, 1770-1778. <https://doi.org/10.1002/ijc.33932>
- [5] Guan, Q. (2019) A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 7247238. <https://doi.org/10.1155/2019/7247238>
- [6] Pandian, N. and Kanneganti, T. (2022) Panoptosis: A Unique Innate Immune Inflammatory Cell Death Modality. *The Journal of Immunology*, **209**, 1625-1633. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200508>
- [7] Zhou, G., Yu, L., Fang, L., Yang, W., Yu, T., Miao, Y., et al. (2017) CD177⁺ Neutrophils as Functionally Activated Neutrophils Negatively Regulate IBD. *Gut*, **67**, 1052-1063. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313535>
- [8] Friedrich, M., Pohin, M., Jackson, M.A., Korsunsky, I., Bullers, S.J., Rue-Albrecht, K., et al. (2021) IL-1-Driven Stromal-Neutrophil Interactions Define a Subset of Patients with Inflammatory Bowel Disease That Does Not Respond to Therapies. *Nature Medicine*, **27**, 1970-1981. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01520-5>
- [9] Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Van Meerveld, B.G. and Verne, G.N. (2012) Intestinal Barrier Function in Health and Gastrointestinal Disease. *Neurogastroenterology & Motility*, **24**, 503-512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x>
- [10] Foerster, E.G., Mukherjee, T., Cabral-Fernandes, L., Rocha, J.D.B., Girardin, S.E. and Philpott, D.J. (2021) How Autophagy Controls the Intestinal Epithelial Barrier. *Autophagy*, **18**, 86-103. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1909406>
- [11] Wardle, E. (2010) Th-17 Lymphocytes. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, **21**, 954-956.
- [12] Nissilä, E., Korpela, K., Lokki, A.I., Paakkanen, R., Jokiranta, S., de Vos, W.M., et al. (2017) C4B Gene Influences Intestinal Microbiota through Complement Activation in Patients with Paediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Clinical and Experimental Immunology*, **190**, 394-405. <https://doi.org/10.1111/cei.13040>
- [13] Steinbach, E.C. and Plevy, S.E. (2014) The Role of Macrophages and Dendritic Cells in the Initiation of Inflammation in IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*, **20**, 166-175. <https://doi.org/10.1097/mib.0b013e3182a69dca>
- [14] Mateer, S.W., Mathe, A., Bruce, J., Liu, G., Maltby, S., Fricker, M., et al. (2018) IL-6 Drives Neutrophil-Mediated Pulmonary Inflammation Associated with Bacteremia in Murine Models of Colitis. *The American Journal of Pathology*, **188**, 1625-1639. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.03.016>
- [15] Stark, M.A., Huo, Y., Burcin, T.L., Morris, M.A., Olson, T.S. and Ley, K. (2005) Phagocytosis of Apoptotic Neutrophils Regulates Granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*, **22**, 285-294. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.01.011>
- [16] dos Santos Ramos, A., Viana, G.C.S., de Macedo Brigido, M. and Almeida, J.F. (2021) Neutrophil Extracellular Traps

- in Inflammatory Bowel Diseases: Implications in Pathogenesis and Therapeutic Targets. *Pharmacological Research*, **171**, Article ID: 105779. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105779>
- [17] Fan, F.Y., Sang, L.X., *et al.* (2017) Catechins and Their Therapeutic Benefits to Inflammatory Bowel Disease. *Molecules*, **22**, Article 484.
- [18] Yao, H. and Tang, G. (2022) Macrophages in Intestinal Fibrosis and Regression. *Cellular Immunology*, **381**, Article ID: 104614. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2022.104614>
- [19] Spalinger, M.R., Sayoc-Becerra, A., Ordookhanian, C., Canale, V., Santos, A.N., King, S.J., *et al.* (2020) The JAK Inhibitor Tofacitinib Rescues Intestinal Barrier Defects Caused by Disrupted Epithelial-Macrophage Interactions. *Journal of Crohn's and Colitis*, **15**, 471-484. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa182>
- [20] Liu, X., Zhou, M., Dai, Z., Luo, S., Shi, Y., He, Z., *et al.* (2022) Salidroside Alleviates Ulcerative Colitis via Inhibiting Macrophage Pyroptosis and Repairing the Dysbacteriosis-Associated Th17/Treg Imbalance. *Phytotherapy Research*, **37**, 367-382. <https://doi.org/10.1002/ptr.7636>
- [21] Kalischuk, L.D. and Buret, A.G. (2010) A Role for Campylobacter Jejuni-Induced Enteritis in Inflammatory Bowel Disease? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **298**, G1-G9. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00193.2009>
- [22] Wolfgang, H., Bruce, E.S., Steve, L., *et al.* (2012) Secukinumab, a Human Anti-IL-17A Monoclonal Antibody, for Moderate to Severe Crohn's Disease: Unexpected Results of a Randomised, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Gut*, **61**, 1693-1700.
- [23] Ananthakrishnan, A.N., Bernstein, C.N., Iliopoulos, D., Macpherson, A., Neurath, M.F., Ali, R.A.R., *et al.* (2017) Environmental Triggers in IBD: A Review of Progress and Evidence. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 39-49. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.136>
- [24] Faleiro, R., Liu, J., Karunarathne, D., Edmundson, A., Winterford, C., Nguyen, T.H., *et al.* (2019) Crohn's Disease Is Facilitated by a Disturbance of Programmed Death-1 Ligand 2 on Blood Dendritic Cells. *Clinical & Translational Immunology*, **8**, e1071. <https://doi.org/10.1002/cti2.1071>
- [25] Xavier, R.J. and Podolsky, D.K. (2007) Unravelling the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Nature*, **448**, 427-434. <https://doi.org/10.1038/nature06005>
- [26] Efferth, T. and Oesch, F. (2021) The Immunosuppressive Activity of Artemisinin-Type Drugs Towards Inflammatory and Autoimmune Diseases. *Medicinal Research Reviews*, **41**, 3023-3061. <https://doi.org/10.1002/med.21842>
- [27] 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>
- [28] Shimizu, M. (2017) Multifunctions of Dietary Polyphenols in the Regulation of Intestinal Inflammation. *Journal of Food and Drug Analysis*, **25**, 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.12.003>
- [29] Li, Z., Yu, E., Wang, G., Yu, D., Zhang, K., Gong, W., *et al.* (2018) Broad Bean (*Vicia faba* L.) Induces Intestinal Inflammation in Grass Carp (*Ctenopharyngodon idellus* C. et V) by Increasing Relative Abundances of Intestinal Gram-Negative and Flagellated Bacteria. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 1913. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01913>
- [30] Wei, W., Mu, S., Han, Y., Chen, Y., Kuang, Z., Wu, X., *et al.* (2022) Gpr174 Knockout Alleviates DSS-Induced Colitis via Regulating the Immune Function of Dendritic Cells. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 841254. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.841254>
- [31] Yao, X., Huang, J., Zhong, H., Shen, N., Faggioni, R., Fung, M., *et al.* (2014) Targeting Interleukin-6 in Inflammatory Autoimmune Diseases and Cancers. *Pharmacology & Therapeutics*, **141**, 125-139. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.09.004>
- [32] Li, X., Ling, Y., Huang, X., Zhou, T., Wu, S., Zhang, S., *et al.* (2023) *Rosa roxburghii* Tratt Fruit Extract Prevents DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice by Modulating the Gut Microbiota and the IL-17 Signaling Pathway. *Nutrients*, **15**, Article 4560. <https://doi.org/10.3390/nu15214560>
- [33] Segers, A. and de Vos, W.M. (2023) Mode of Action of *Akkermansia muciniphila* in the Intestinal Dialogue: Role of Extracellular Proteins, Metabolites and Cell Envelope Components. *Microbiome Research Reports*, **2**, Article 6. <https://doi.org/10.20517/mrr.2023.05>
- [34] Hershberg, R.M. (2002) V. Polarized Compartmentalization of Antigen Processing and Toll-Like Receptor Signaling in Intestinal Epithelial Cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **283**, G833-G839. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00208.2002>
- [35] Heller, F., Florian, P., Bojarski, C., Richter, J., Christ, M., Hillenbrand, B., *et al.* (2005) Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology*, **129**, 550-564. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.002>
- [36] Danese, S. (2011) Immune and Nonimmune Components Orchestrate the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease.

- American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **300**, G716-G722. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00472.2010>
- [37] Ricciardelli, I., Lindley, K.J., Londei, M. and Quarantino, S. (2008) Anti Tumour Necrosis- α Therapy Increases the Number of FOXP3⁺ Regulatory T Cells in Children Affected by Crohn's Disease. *Immunology*, **125**, 178-183. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02839.x>
- [38] Ala, M. (2021) Tryptophan Metabolites Modulate Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer by Affecting Immune System. *International Reviews of Immunology*, **41**, 326-345. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1954638>
- [39] Wu, J., Wei, Z., Cheng, P., Qian, C., Xu, F., Yang, Y., *et al.* (2020) Rhein Modulates Host Purine Metabolism in Intestine through Gut Microbiota and Ameliorates Experimental Colitis. *Theranostics*, **10**, 10665-10679. <https://doi.org/10.7150/thno.43528>
- [40] Fu, Y., Ni, J., Chen, J., Ma, G., Zhao, M., Zhu, S., *et al.* (2020) Dual-Functionalized MSCs That Express CX3CR1 and IL-25 Exhibit Enhanced Therapeutic Effects on Inflammatory Bowel Disease. *Molecular Therapy*, **28**, 1214-1228. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.01.020>
- [41] Liu, Y., Tang, B., Wang, F., Tang, L., Lei, Y., Luo, Y., *et al.* (2020) Parthenolide Ameliorates Colon Inflammation through Regulating Treg/Th17 Balance in a Gut Microbiota-Dependent Manner. *Theranostics*, **10**, 5225-5241. <https://doi.org/10.7150/thno.43716>
- [42] Xia, X., Zhang, Y., Zhu, L., Ying, Y., Hao, W., Wang, L., *et al.* (2023) Liquiritin Apioside Alleviates Colonic Inflammation and Accompanying Depression-Like Symptoms in Colitis by Gut Metabolites and the Balance of Th17/Treg. *Phytomedicine*, **120**, Article ID: 155039. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155039>
- [43] 徐小芳, 吕小平. PTGER4 基因与炎症性肠病关系的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(8): 100-103.
- [44] Yu, L., Zhou, B., Zhu, Y., Li, L., Zhong, Y., Zhu, L., *et al.* (2023) HSF1 Promotes CD69⁺ Treg Differentiation to Inhibit Colitis Progression. *Theranostics*, **13**, 1892-1905. <https://doi.org/10.7150/thno.78078>