

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 12 月 28 日 第 31 卷 第 24 期 (Volume 31 Number 24)



24/2023

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 989 免疫精准化治疗背景下肝癌临床前模型的应用与展望

宋飞, 陈钟

- 1001 肠道微生态与胰腺癌的相关研究进展

秦雨萌, 沙杰

- 1007 MSS型mCRC的免疫治疗策略及中医药研究探索

江雨静, 郭乃婷, 夏雪萍, 季漪, 霍介格

临床实践

- 1014 乙肝病毒感染相关肝细胞癌组织中转化因子- β 1/Smad2信号通路表达及其与临床病理特征、预后相关性

张利, 郭明

文献综述

- 1022 浅析细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用

时艺榕, 郝微微, 张尔馨, 王珠环, 李乐

消 息

- 1000 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
1013 《世界华人消化杂志》栏目设置
1028 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

本刊编委胡良峰, 副主任医师, 副教授, 上海市长海医院消化内科. 致力于开展慢性胰腺炎基础、临床和转化医学研究, 获上海市科技进步一等奖. 主持国家自然科学基金5项和上海市级基金8项, 获国家专利14项, 主编、主译、副主编专著10部, 执笔并参与制定7部全国指南和标准. 以第一/通讯作者(含共同)发表SCI收录论文121篇, 一区43篇, 他引2395次, 单篇最高138次, H指数24, 研究内容写入7部国际指南和10篇顶级期刊年度综述. 2020年入选教育部“青年长江学者”。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 24 December 28, 2023

EDITORIAL

- 989 Preclinical liver cancer models in the context of immunoprecision therapy: Application and perspectives
Song F, Chen Z
- 1001 Progress in understanding of relationship between intestinal microecology and pancreatic cancer
Qin YM, Sha J
- 1007 Immunotherapy strategies and traditional Chinese medicine treatment for microsatellite stable metastatic colorectal cancer
Jiang YJ, Guo NT, Xia XP, Ji Y, Huo JG

CLINICAL PRACTICE

- 1014 Correlation of TGF- β 1 and Smad2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma
Zhang L, Guo M

REVIEW

- 1022 Role of autophagy in pathogenesis of ulcerative colitis
Shi YR, Hao WW, Zhang EX, Wang ZH, Li L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 24 December 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Liang-Hao Hu, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, No. 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. lianghao-hu@hotmail.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 28, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

浅析细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用

时艺榕, 郝微微, 张尔馨, 王珠环, 李乐

时艺榕, 郝微微, 张尔馨, 王珠环, 李乐, 上海中医药大学附属曙光医院 上海市 200120

时艺榕, 2022年上海中医药大学硕士在读, 研究方向为中医药防治脾胃病。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81874450和81403362; 上海市中医优势病种培育建设项目, No. ZY(2018-20200-ZYBZ-03); 上海市中医诊疗模式创新试点建设项目, No. ZY(2018-20200-FWTX-6028)。

作者贡献分布: 细胞自噬与自噬基因相关文献由张尔馨查阅; 细胞自噬与自噬蛋白相关文献由王珠环和李乐查阅; 其余相关文献由时艺榕查阅; 本论文写作由时艺榕和郝微微完成。

通讯作者: 郝微微, 博士, 主任医师, 200120, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院消化内科。hwwwork@163.com

收稿日期: 2023-09-27

修回日期: 2023-11-18

接受日期: 2023-11-27

在线出版日期: 2023-12-28

Role of autophagy in pathogenesis of ulcerative colitis

Yi-Rong Shi, Wei-Wei Hao, Er-Xin Zhang, Zhu-Huan Wang, Le Li

Yi-Rong Shi, Wei-Wei Hao, Er-Xin Zhang, Zhu-Huan Wang, Le Li, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874450 and No. 81403362; Project of Cultivation and Construction of Dominant Diseases of Traditional Chinese Medicine in Shanghai, No. ZY (2018-20200-ZYBZ-03); Shanghai TCM Diagnosis and Treatment Model Innovation Pilot Construction Project, No. ZY (2018-20200-FWTX-6028).

Corresponding author: Wei-Wei Hao, Professor, Doctor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 528 Zhangheng Road, Pudong New area, Shanghai 200120, China. hwwwork@163.com

Received: 2023-09-27

Revised: 2023-11-18

Accepted: 2023-11-27

Published online: 2023-12-28

Abstract

Ulcerative colitis is a chronic idiopathic inflammatory disease involving the colorectal mucosa. It is characterized by recurrent attacks, such as abdominal pain, diarrhea, mucus, and purulent stool. At present, the pathogenesis of ulcerative colitis is not fully understood. Most scholars generally believe that the pathogenesis of ulcerative colitis is affected by genetic susceptibility, environmental factors, immune system disorders, microflora and intestinal microflora disorders, and other factors. In recent years, the concept of autophagy has gradually attracted the attention of the scientific community, and more and more scholars have begun to study the pathogenesis of ulcerative colitis on the basis of autophagy theory. This review will give an overview of cellular autophagy and discuss its role in the pathogenesis of ulcerative colitis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Cell autophagy; Pathogenesis

Citation: Shi YR, Hao WW, Zhang EX, Wang ZH, Li L. Role of autophagy in pathogenesis of ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(24): 1022-1028

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1022.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.1022>

摘要

溃疡性结肠炎是病变累及结直肠黏膜的一种慢性特发性炎症性疾病, 病情特点是反复发作, 主要临床表现为腹痛、腹泻及黏液脓血便等。目前对溃疡性结肠炎的发病机制尚未完全明了, 多数学者普遍认为其发病受遗传易感性、环境因素、免疫系统紊乱、微生物组和肠道菌群失调等因素的影响。近年来, 细胞自噬的概念逐渐受到科学界的关注, 越来越多的学者在

自噬理论的基础上开始研究溃疡性结肠炎的发病机制. 本篇综述将从细胞自噬入手浅析其在溃疡性结肠炎发病机制中的作用.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 细胞自噬; 发病机制

核心提要: 细胞自噬在维持肠道稳态、调节肠道微生物群与机体免疫等方面发挥重要作用, 自噬缺乏可激活一系列信号通路, 促进机体发生免疫应答和炎症反应, 导致溃疡性结肠炎的发生发展, 这可能与参与自噬的蛋白和基因异常有关.

文献来源: 时艺榕, 郝微微, 张尔馨, 王珠环, 李乐. 浅析细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2023; 31(24): 1022-1028

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1022.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i24.1022>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因和发病机制尚不十分明确的反复发作的慢性非特异性炎症性肠病, 以粘膜炎症为特征, 病变主要限于大肠黏膜与黏膜下层, 呈连续性弥漫性分布. 多从直肠开始, 逆行向近端扩展, 可累及全结肠甚至末端回肠. 临床起病多缓慢, 少数急骤偶有暴发. 病程多迁延, 呈发作与缓解期交替, 少数可持续并逐渐加重. 以反复发作的腹泻、腹痛、粘液脓血便等为临床特征^[1,2].

UC的发病机制复杂, 尚未形成统一的共识. 普遍认为疾病的发作是由于扰乱粘膜屏障、改变肠道微生物群的健康平衡和异常刺激肠道免疫反应的事件触发的, 和遗传易感、环境、免疫、微生物组和肠道菌群等密切相关^[3]. 现代科学家不断深入研究, 探索UC的发病机制, 发现细胞自噬功能障碍与肠道异常炎症有关^[4], 还会引起肠上皮细胞损伤, 调控自噬可以改善肠粘膜的功能; 而溃疡性结肠炎便是以粘膜炎症为特征, 因此细胞自噬与溃疡性结肠炎的联系值得研究. 本篇综述旨在浅析细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用, 为进一步阐释UC的发病机制提供新的思路.

1 细胞自噬概述

1.1 细胞自噬概念 自噬是指细胞内成分被输送到溶酶体室进行降解和再循环的复合分子途径. 细胞自噬是细胞组分降解与再利用的重要机制. 自噬有三种形式: 微自噬、伴侣介导的自噬和巨自噬. 微自噬是溶酶体膜延伸内陷细胞内容物的降解过程. 伴侣介导的自噬需要蛋

白质中的KFERQ序列进行降解, 具有这种序列的蛋白质被一种伴侣蛋白HSC70识别, 将它们带到溶酶体膜上, 被膜受体转运到溶酶体中, 并在溶酶体腔内降解^[5]. 巨自噬是一种选择性的大细胞自噬, 需要特殊的结构自噬体以包埋细胞内容物和靶向蛋白质. 自噬体与溶酶体融合, 并将其内容物输送到腔内降解. 其机制通常包括自噬体的生长发育、与溶酶体的融合以及最终的降解等一系列事件^[6]. 在这三种类型中, 巨自噬是细胞清除受损细胞器和其他相关碎片的主要或普遍的途径, 因此细胞自噬通常指的是巨自噬^[7]. 细胞自噬需要自噬(小)体和多种自噬相关的蛋白等参与和介导, 和自噬相关的基因亦有关系.

1.2 细胞自噬对维持肠道正常功能发挥作用 肠道的第一道防线是由单层上皮细胞赋予的, 肠道上皮细胞(intestinal epithelial cells, IEC)和紧密连接复合物是构成肠上皮屏障的主要组成物, IEC还建立了粘膜屏障^[8,9]. 肠上皮屏障是保护肠道微生物群稳态和最小化肠道炎症反应的重要防线^[10], 细胞自噬在保护上皮屏障功能方面起着一定的作用^[11], 其可以通过调节细胞因子来诱导IEC程序性死亡, 限制肠道炎症^[12]; 自噬调节细胞应激和保护细胞免受应激诱导的凋亡是自噬在IEC死亡中发挥作用的另一个方面^[13]. 缺陷的细胞自噬可能导致IEC过度死亡, 而防止细胞死亡对维持功能性的肠上皮屏障是至关重要的^[11]. 肠道对细菌毒素和病原体的防御是由紧密连接蛋白控制的^[14], 自噬介导的调节紧密连接蛋白正常功能有助于维持肠道屏障作用^[13]. 紧密连接蛋白的破坏会导致肠道通透性增加, 有研究表明细胞自噬可通过诱导紧密连接蛋白降解降低肠上皮紧密连接通透性, 从而维持肠道功能^[9].

细胞自噬和肠道菌群之间存在相互作用的关系, 细胞自噬功能失调与肠道菌群失调有关. 自噬通过限制侵入性病原体从肠腔向肠外部位的传播抑制其在肠道微生物群中的持久性^[15]. 有实验发现自噬缺乏的小鼠肠道菌群失调, 微生物群组成改变, 多样性降低, 控制炎症反应的菌群数量减少; 粪便微生物群组成改变, 细菌总数增加, 促炎细菌群富集^[16]. 覆盖在肠道上皮、由高度糖基化蛋白(粘蛋白)组成的粘液层是限制腔内微生物与上皮接触的重要物理屏障^[17], 在维持宿主与肠道微生物的共生关系中起着关键作用^[18]. 粘液通过杯状细胞分泌到肠腔, 而自噬可调节杯状细胞的分泌功能从而维持肠道菌群的稳态. Yeom等^[19]认为: 肠道菌群中的部分有益菌可刺激细胞自噬促进杯状细胞的粘蛋白生成. 自噬和自噬相关蛋白亦可通过调节肠细胞、免疫细胞等释放一些抗菌化合物到肠腔影响肠道微生物群的组成等^[20].

细胞自噬在维持肠道免疫稳态中的作用被广泛研

究. 自噬可调节天然免疫和适应性免疫细胞功能从而影响免疫应答的结果. 其可促进免疫细胞如中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等, 包括非典型免疫细胞, 如上皮细胞、内皮细胞和间充质细胞参与固有免疫应答^[21]. 亦可通过调节CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、调节性T(Treg)细胞、Th17细胞等多种T细胞诱导适应性免疫应答并使之处于平衡, 保护肠道免受侵袭^[13]. 细胞自噬还可通过破坏免疫突触的稳定性负向调节适应性免疫反应^[22]. Sun等^[23]发现细胞自噬具有介导触发和调节先天免疫和适应性免疫应答的关键功能, 如抗原提呈、细胞因子分泌和抗菌肽产生等.

正常状态下, 细胞自噬在维持肠道稳态、调节肠道微生物群与天然免疫和适应性免疫的相互作用以及宿主防御肠道病原体等方面发挥重要作用^[24]. 因此, 细胞自噬功能失调可能会引起肠道稳态的失衡和功能障碍等, 从而导致肠道疾病的发生.

2 细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用

大量研究表明细胞自噬的缺乏与UC的发生发展有着很大的联系, 其可通过诱发肠道功能紊乱和肠道炎症导致UC的发生发展^[25]. 机体氧化应激, 细胞发生自噬, 包括通过激活一系列信号通路, 引起信号转导级联反应, 分泌促炎因子, 发生免疫应答和炎症反应. 因此, 我们发现UC会出现细胞自噬功能的障碍, 与多种蛋白、基因的表达异常, 信号通路激活导致过度的免疫和炎症反应等有关. 但细胞自噬在UC的发病机制中究竟扮演怎样的角色以及发挥怎样的作用仍值得我们不断深入探索和总结.

2.1 UC和自噬体及参与自噬的蛋白之间的关系 细胞自噬离不开很多蛋白的参与和调节, 其最后的过程是自噬体与溶酶体融合后, 溶酶体酶降解并回收包裹的物质^[26]. 其中自噬体的形成以分层的方式涉及一组自噬相关蛋白(autophagy-related proteins, ATG). ATG参与调节自噬的起始以及延伸阶段, 为一类自噬组成蛋白. 自噬相关基因微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)前体分子被蛋白酶ATG4剪去C端的5肽, 裂解形成胞浆型LC3(LC3-I). ATG9和ATG8的募集促进了吞噬细胞膜的扩张^[27], 在泛素激活酶ATG7、泛素结合酶ATG3和泛素连接酶复合物ATG5-ATG12-ATG16L作用下, LC3-I与膜脂磷脂酰乙醇胺结合而被活化^[28], 转变为膜型LC3(LC3-II). 在吞噬细胞中插入LC3-II完成自噬体的伸长和成熟. 因此, LC3参与自噬体形成到成熟的全部过程, 是自噬过程中最重要的蛋白质分子. 同时, ATG12与ATG5的结合对于LC3脂质化和自噬体的形成也是必不可少的. LC3是自噬标志物, 通常以LC3-II/LC3-I的比值来判断自噬水平的高低^[29,30].

邓慧君等发现ATG7在小鼠结肠组织中的表达下降, 与临床UC患者血清中ATG7降低的检测结果一致^[31,32].

此外, 泛素结合蛋白62(sequestosome 1, p62)在自噬体与溶酶体融合后赋予自噬降解的选择性^[33]. p62作为自噬底物可与泛素化蛋白及LC3-II结合, 从而参与自噬体形成, 而p62本身与异常蛋白质结合可进入溶酶体中降解. 因此p62能够反映自噬活性^[34]. 自噬相关因子肌球蛋白样BCL2结合蛋白(myosin-like BCL2 interacting protein, Beclin-1)Beclin-1复合物是自噬途径中最重要的蛋白质复合物之一. ATG14可以通过正调控Beclin-1复合物促进自噬体的产生;该复合体亦可促进自噬小体膜的形成与延伸^[35,36].

研究表明UC以参与自噬的蛋白LC3-II/LC3-I比值、Beclin-1表达增加, p62蛋白的表达减少为特征^[37], 自噬相关蛋白ATG表达以降低为主. 当然, 参与自噬的蛋白不胜枚举, 最具有代表性的就是LC3-II/LC3-I、Beclin-1、p62以及ATG家族. 参与自噬的蛋白表达异常会抑制细胞自噬, 从而引起UC的发生.

2.2 UC和自噬相关基因的关系 micro RNA(mi RNA)是非编码RNA中的一员, 可以从转录后水平影响蛋白的合成. mi RNA在细胞自噬发生过程的不同阶段中起到重要的作用, 可通过对下游靶基因表达的调控, 参与机体慢性炎症反应^[38]. SCHAEFER等先使用寡核苷酸微阵列筛选出具有研究意义的自噬基因, 再通过qRT-PCR等分析发现mi R-21、mi R-31和mi R-142在UC患者的结肠组织、外周血、唾液中升高^[39]. 曹勇等^[40]发现mi R-26a的表达在UC患者组织及血清中明显升高. Xu等^[41]研究表明, miR-29a可直接靶向ATG9A抑制细胞自噬, 并间接影响Beclin-1、ATG5、ATG16L1的表达, 抑制细胞自噬参与UC的调节.

此外, 与自噬相关蛋白相对应的自噬相关基因(autophagy-related genes, ATG)亦可调控细胞自噬, 其在UC结肠组织的表达中有所改变. Beclin-1基因是哺乳动物中第一个被确认的自噬调控基因, 它通过与磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)结合形成复合物, 主要在自噬早期阶段的形成中发挥作用^[42]. 陆嘉伟^[43]从GEO数据库中挖掘490个UC相关结肠标本, 采用加权相关网络分析的方法分析基因与疾病严重性的关系, 利用CIBERSORT免疫浸润分析免疫细胞谱与自噬调节基因的相关性, 结果发现促自噬的关键基因如ATG5、Beclin-1、LC3等与UC严重程度呈负相关, 而且和组织中浸润促炎细胞的浸润呈负相关; 抑制自噬的关键基因如雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、丝氨酸/苏氨酸激酶(protein kinase B, AKT)与UC的进展呈正相关. 邓慧君等^[32]在实验中也发现, 葡聚

糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的UC小鼠结肠组织中自噬相关基因LC3-b、P62以及ATG7均表达下降. 为了确定ATG16L1基因多态性在UC中的作用, Palomino-Morales等^[44]研究了425名UC患者以及相匹配对照组的ATG16L1 G等位基因进行Meta分析, 表明自噬相关基因ATG16L1变异与UC的发病存在相关性.

2.3 UC中细胞自噬和炎症反应的关系 细胞自噬受上游蛋白激酶mTOR的负调控, mTOR是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 由mTOR复合物1和mTOR复合物2组成. 越来越多的证据表明, mTOR复合物1的激活与多种复杂的信号通路有关, 包括下游的炎症反应^[45,46]. 核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路是免疫及炎症反应的经典通路; 研究发现UC的发生与PI3K/AKT/mTOR、NF- κ B等信号通路的过度激活相关^[47,48]. Cosin-Roger等^[45]采用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导BALB/c小鼠、人结肠腺癌细胞株Caco-2和HT-29细胞发生实验性结肠炎和氧化应激, 结果显示上游Toll样受体4(toll-like receptor4, TLR4)信号通路激活mTOR并抑制自噬, 从而使mTOR依赖的自噬下游NF- κ B被激活, 导致抗炎性细胞因子的产生和氧化应激. 此外, 在活动性UC患者的大肠组织中进一步证实发生了mTOR磷酸化和自噬相关蛋白的功能异常, TLR4-MYD88-MAPK信号通路和NF- κ B通路参与了UC的异常调节. 体外和体内研究进一步表明在UC的发病机制中, TLR4-MYD88-MAPK信号转导和NF- κ B通路参与细胞依赖性自噬的调节异常有关^[4,49]. Dong等^[48]通过LPS诱导的UC细胞模型和DSS诱导的UC小鼠模型发现PI3K/Akt/mTOR信号通路被激活, 肠道菌群失调. 同时阻断DSS诱导的急性UC小鼠PI3K/AKT/mTOR信号通路激活, 结果促进细胞自噬, 抑制了炎症细胞因子的分泌, 肠上皮屏障功能修复, 肠道菌群得到调节, 调控了Th17/Treg免疫细胞的平衡^[50]. 腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是自噬调控的重要因子, 亦有实验表明可通过调控AMPK/mTOR信号通路促进UC细胞的自噬, 降低UC结肠粘膜的氧化应激^[51,52]. 因此, 我们有理由认为细胞自噬的异常使mTOR相关的信号通路过度激活, 促进炎症反应, 从而导致UC的发生.

NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体是一个多分子复合体, 激活后启动促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-18的分裂和分泌. IL-1 β 通过直接诱导IL-2表达和招募中性粒细胞来增强炎症级联和释放其他促炎细胞因子和趋化因子: 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和IL-6来加速炎症; 而IL-18则促进干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的释放,

从而促进Th1细胞的增殖, 进一步调节炎症^[53,54]. UC中NLRP3上游启动信号被刺激, 激活NLRP3炎症小体相关通路, 从而发生炎症反应. 主要的信号通路有TLR4/NF- κ B/NLRP3通路、mi RNAs/NLRP3通路等^[55,56]. 同时, 越来越多的证据表明NLRP3炎症小体和细胞自噬途径通过相互调节联系在一起, 自噬途径被抑制可增强NLRP3炎症小体的激活^[57,58]. 正常情况下, 细胞自噬可以去除NLRP3炎症小体激活因子, NLRP3炎症小体可被自噬小体吞噬和降解^[58], NLRP3的降解也是通过自噬进行的^[59]. 而NLRP3可以与Beclin-1相互作用调节细胞自噬; NLRP3炎症小体的信号通路也可以调节细胞自噬的过程^[60]. 在大量证据的基础上推测UC的发生与细胞自噬的抑制作用, 可能与NLRP3炎症小体的信号通路被激活, 导致一系列炎症反应有关.

Slit是在免疫系统中表达的糖蛋白^[61], Slit可以与环形受体Robo结合以激活Slit/Robo信号^[62]. Zhou等^[63]发现Slit2和Robo1特异性地表达于肠隐窝的LGR5+干细胞中, 促进LGR5+干细胞向上皮细胞分化以维持肠道的完整性. Xie研究表明^[64]Slit2/Robo1信号参与调节LGR5+干细胞的自噬过程, 使促炎性细胞因子过量产生, 导致炎症反应, 从而影响UC的发生发展等.

很多信号通路通过调控细胞自噬参与了UC的过程, 发挥着重要作用. 细胞自噬的缺乏会引起一系列信号通路异常, 引发炎症反应, 从而导致UC的发生.

3 结论

UC是胃肠道难治的慢性炎症性疾病. 其特点是复发性和弥漫性黏膜炎症, 从直肠开始, 持续延伸到结肠近端^[65]. 流行病学研究表明, UC的发病率和患病率在西方国家乃至一些亚洲国家都呈上升趋势, 病情迁延难愈^[66]. 临床以腹痛, 腹泻, 粘液脓血便等为主要表现. 现代研究认为遗传易感性、上皮屏障破坏、肠道菌群失调等因素导致的免疫反应紊乱和炎症信号异常等是其发生发展的主要原因, 但对UC的确切病因和发病机制尚不清楚^[67]. 其中, 细胞自噬逐渐进入科学家的视野, 对其研究也越来越多, 细胞自噬或将成为治疗UC新的靶点.

本篇综述介绍了细胞自噬在维持肠道稳态、调节肠道微生物群与天然免疫和适应性免疫、宿主防御肠道病原体等方面发挥重要作用, 自噬缺乏可激活一系列信号通路, 引起信号转导级联反应, 分泌促炎因子, 发生免疫应答和炎症反应, 诱发肠道功能紊乱和肠道炎症导致UC的发生发展, 这与参与自噬的蛋白和基因异常密切相关. 在探讨UC与自噬和炎症反应的关系时, 有大量证据证明UC与炎症有关, 自噬抑制会导致炎症反应, 从而推断三者之间的联系, 但细胞自噬、炎症反应和UC

的确切关系值得更深入的研究证实。此外, Slit2/Robo1等信号通路研究不多, 有待进一步探索和验证。

当然, 细胞自噬只是UC发病机制中的一个因素, 每个个体基因的不同、所处环境的差异、生活习惯的区别等使得UC的发生发展是多个因素共同作用的综合结果。一些研究者在参与自噬的信号通路基础上研究治疗UC药物的作用机制, 比如基于AMPK/mTOR信号通路探讨白头翁汤、黄柏碱、薯蓣皂甙等对UC的治疗效果^[51,52,68], 载卡格列净壳聚糖-透明质酸微球通过调节AMPK NF- κ B/NLRP3轴治疗UC或将成为一个新模式^[69]。未来在细胞自噬的基础上研发治疗UC的新药将成为一个新思路。细胞自噬在其他领域如肿瘤、心血管、神经退行性疾病等已成为研究热点, 其在炎症性肠病发病机制中的作用也逐渐受到重视, 在不影响其他生物过程的情况下严格选择自噬途径或靶点是基于自噬的炎症性肠病治疗策略的关键。未来, 还需进一步验证自噬作为炎症性肠病治疗靶点的适用性, 并确定其有效性和可行性。

4 参考文献

- Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)* 2021; 21: 135-139 [PMID: 33762374 DOI: 10.7861/clinmed.2021-0080]
- 葛均波, 徐永建, 王辰. 《内科学》第九版. 人民卫生出版社 2018; 6
- Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res* 2020; 9 [PMID: 32399194 DOI: 10.12688/f1000research.20805.1]
- Zhou M, Xu W, Wang J, Yan J, Shi Y, Zhang C, Ge W, Wu J, Du P, Chen Y. Boosting mTOR-dependent autophagy via upstream TLR4-MyD88-MAPK signalling and downstream NF- κ B pathway quenches intestinal inflammation and oxidative stress injury. *EBioMedicine* 2018; 35: 345-360 [PMID: 30170968 DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.08.035]
- Gomes LR, Menck CFM, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy prevents cellular transformation by regulating MYC proteasomal degradation. *Autophagy* 2017; 13: 928-940 [PMID: 28410006 DOI: 10.1080/15548627.2017.1293767]
- Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. *Cell Res* 2014; 24: 24-41 [PMID: 24366339 DOI: 10.1038/cr.2013.168]
- Ravanan P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses. *Life Sci* 2017; 188: 53-67 [PMID: 28866100 DOI: 0.1016/j.lfs.2017.08.029]
- Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
- Ganapathy AS, Saha K, Suchanec E, Singh V, Verma A, Yochum G, Koltun W, Nighot M, Ma T, Nighot P. AP2M1 mediates autophagy-induced CLDN2 (claudin 2) degradation through endocytosis and interaction with LC3 and reduces intestinal epithelial tight junction permeability. *Autophagy* 2022; 18: 2086-2103 [PMID: 34964704 DOI: 10.1080]
- Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 19-33 [PMID: 24326621 DOI: 10.1038/nrm3721]
- Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy* 2020; 16: 38-51 [PMID: 31286804 DOI: 10.1080/15548627.2019.1635384]
- Matsuzawa-Ishimoto Y, Shono Y, Gomez LE, Hubbard-Lucey VM, Cammer M, Neil J, Dewan MZ, Lieberman SR, Lazrak A, Marinis JM, Beal A, Harris PA, Bertin J, Liu C, Ding Y, van den Brink MRM, Cadwell K. Autophagy protein ATG16L1 prevents necroptosis in the intestinal epithelium. *J Exp Med* 2017; 214: 3687-3705 [PMID: 29089374 DOI: 10.1084/jem.20170558]
- Foerster EG, Mukherjee T, Cabral-Fernandes L, Rocha JDB, Girardin SE, Philpott DJ. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier. *Autophagy* 2022; 18: 86-103 [PMID: 33906557 DOI: 10.1080/15548627.2021.1909406]
- Nighot PK, Hu CA, Ma TY. Autophagy enhances intestinal epithelial tight junction barrier function by targeting claudin-2 protein degradation. *J Biol Chem* 2015; 290: 7234-7246 [PMID: 25616664 DOI: 10.1074/jbc.M114.597492]
- Bretin A, Carrière J, Dalmasso G, Bergougnoux A, B'chir W, Maurin AC, Müller S, Seibold F, Barnich N, Bruhat A, Darfeuille-Michaud A, Nguyen HT. Activation of the EIF2AK4-EIF2A/eIF2 α -ATF4 pathway triggers autophagy response to Crohn disease-associated adherent-invasive Escherichia coli infection. *Autophagy* 2016; 12: 770-783 [PMID: 26986695 DOI: 10.1080/15548627.2016.1156823]
- Tsuboi K, Nishitani M, Takakura A, Imai Y, Komatsu M, Kawashima H. Autophagy Protects against Colitis by the Maintenance of Normal Gut Microflora and Secretion of Mucus. *J Biol Chem* 2015; 290: 20511-20526 [PMID: 26149685 DOI: 10.1074/jbc.M114.632257]
- Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020; 69: 2232-2243 [PMID: 32917747 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260]
- Wu M, Wu Y, Li J, Bao Y, Guo Y, Yang W. The Dynamic Changes of Gut Microbiota in Muc2 Deficient Mice. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30231491 DOI: 10.3390/ijms19092809]
- Yeom J, Ma S, Lim YH. Oxysresveratrol Induces Autophagy via the ER Stress Signaling Pathway, and Oxysresveratrol-Induced Autophagy Stimulates MUC2 Synthesis in Human Goblet Cells. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 32150901 DOI: 10.3390/antiox9030214]
- Lapaquette P, Bizeau JB, Acar N, Bringer MA. Reciprocal interactions between gut microbiota and autophagy. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 8283-8301 [PMID: 35068870 DOI: 10.3748/wjg.v27.i48.8283]
- Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1556-1565 [PMID: 23598816 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f54e]
- Wildenberg ME, Vos AC, Wolfkamp SC, Duijvestein M, Verhaar AP, Te Velde AA, van den Brink GR, Hommes DW. Autophagy attenuates the adaptive immune response by destabilizing the immunologic synapse. *Gastroenterology* 2012; 142: 1493-503.e6 [PMID: 22370477 DOI: 0.1053/j.gastro]
- Sun M, He C, Cong Y, Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 969-978 [PMID: 26080708 DOI: 10.1038/mi.2015.49]
- Mizushima N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 521-527 [PMID: 29686264 DOI: 10.1038/s41556-018-0092-5]
- Kubota M, Kakimoto K, Nakagawa T, Koubayashi E, Nakazawa K, Tawa H, Hirata Y, Okada T, Kawakami K, Asai A, Hosomi S, Takeuchi T, Fukunishi S, Inoue T, Asahi M, Higuchi K. Autophagy deficiency exacerbates colitis through excessive oxidative stress and MAPK signaling pathway activation. *PLoS One* 2019; 14: e0225066 [PMID: 31703091 DOI: 10.1371/journal.pone.0225066]

- 26 Engedal N, Seglen PO. Autophagy of cytoplasmic bulk cargo does not require LC3. *Autophagy* 2016; 12: 439-441 [PMID: 26237084 DOI: 10.1080/15548627.2015.107660]
- 27 Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 759-774 [PMID: 24201109 DOI: 10.1038/nrm3696]
- 28 Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; 27: 107-132 [PMID: 21801009 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154005]
- 29 郑知强. 氧化苦参碱介导细胞自噬减轻溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜氧化性损伤的作用机制研究. *中国现代应用药学* 2019; 36: 2014-2019 [DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.16.006]
- 30 Ohnstad AE, Delgado JM, North BJ, Nasa I, Kettenbach AN, Schultz SW, Shoemaker CJ. Receptor-mediated clustering of FIP200 bypasses the role of LC3 lipidation in autophagy. *EMBO J* 2020; 39: e104948 [PMID: 33226137 DOI: 10.15252/embj.2020104948]
- 31 Lankarani KB, Sepehrimanesh M, Seghatoleslam SF, Hoseini SE, Ghavami S. Autophagy-related protein 7 level in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 468 [PMID: 27881025 DOI: 10.1080/00365521.2016.1259655]
- 32 邓慧君, 顾取良, 陈佳园, 邹一贺, 王丽京, 李卫东. 自噬相关因子在DSS诱导的溃疡性结肠炎中的作用. *广东药科大学学报* 2018; 34: 233-238 [DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2017120501]
- 33 Rogov V, Dötsch V, Johansen T, Kirkin V. Interactions between autophagy receptors and ubiquitin-like proteins form the molecular basis for selective autophagy. *Mol Cell* 2014; 53: 167-178 [PMID: 24462201 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.12.014]
- 34 Moscat J, Diaz-Meco MT. p62 at the crossroads of autophagy, apoptosis, and cancer. *Cell* 2009; 137: 1001-1004 [PMID: 19524504 DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.023]
- 35 Funderburk SF, Wang QJ, Yue Z. The Beclin 1-VPS34 complex--at the crossroads of autophagy and beyond. *Trends Cell Biol* 2010; 20: 355-362 [PMID: 20356743 DOI: 10.1016/j.tcb.2010.03.002]
- 36 Li X, Yang KB, Chen W, Mai J, Wu XQ, Sun T, Wu RY, Jiao L, Li DD, Ji J, Zhang HL, Yu Y, Chen YH, Feng GK, Deng R, Li JD, Zhu XF. CUL3 (hullin 3)-mediated ubiquitination and degradation of BECN1 (beclin 1) inhibit autophagy and promote tumor progression. *Autophagy* 2021; 17: 4323-4340 [PMID: 33977871 DOI: 10.1080/15548627.2021.1912270]
- 37 Kim KH, Lee MS. Autophagy--a key player in cellular and body metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 322-337 [PMID: 24663220 DOI: 10.1038/nrendo.2014.35]
- 38 Liguori M, Nuzziello N, Licciulli F, Consiglio A, Simone M, Viterbo RG, Creanza TM, Ancona N, Tortorella C, Margari L, Grillo G, Giordano P, Liuni S, Trojano M. Combined microRNA and mRNA expression analysis in pediatric multiple sclerosis: an integrated approach to uncover novel pathogenic mechanisms of the disease. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 66-79 [PMID: 29087462 DOI: 10.1093/hmg/ddx385]
- 39 Schaefer JS, Attumi T, Opekun AR, Abraham B, Hou J, Shelby H, Graham DY, Streckfus C, Klein JR. MicroRNA signatures differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis. *BMC Immunol* 2015; 16: 5 [PMID: 25886994 DOI: 10.1186/s12865-015-0069-0]
- 40 曹勇, 王东旭, 孙妍, 杨俊, 张营, 郑长清. miR-26a在溃疡性结肠炎中的表达及对自噬的影响. *中国医科大学学报* 2018; 47: 807-811 [DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2018.09.009]
- 41 Xu Y, Yang J, Li F, Lian G, Ouyang M. MiR-29a inhibited intestinal epithelial cells autophagy partly by decreasing ATG9A in ulcerative colitis. *Anticancer Drugs* 2018; 29: 652-659 [PMID: 29916896 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000636]
- 42 Ahn CH, Jeong EG, Lee JW, Kim MS, Kim SH, Kim SS, Yoo NJ, Lee SH. Expression of beclin-1, an autophagy-related protein, in gastric and colorectal cancers. *APMIS* 2007; 115: 1344-1349 [PMID: 18184403 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.00858.x]
- 43 陆嘉伟. 自噬相关基因mTOR介导溃疡性结肠炎炎症作用. *浙江大学* 2021; 3 [DOI: 10.27461/d.cnki.gzjdx.2021.003614]
- 44 Palomino-Morales RJ, Oliver J, Gómez-García M, López-Nevot MA, Rodrigo L, Nieto A, Alizadeh BZ, Martín J. Association of ATG16L1 and IRGM genes polymorphisms with inflammatory bowel disease: a meta-analysis approach. *Genes Immun* 2009; 10: 356-364 [PMID: 19491842 DOI: 10.1038/gene.2009.25]
- 45 Cosin-Roger J, Simmen S, Melhem H, Atrott K, Frey-Wagner I, Hausmann M, de Vallière C, Spalinger MR, Spielmann P, Wenger RH, Zeitz J, Vavricka SR, Rogler G, Ruiz PA. Hypoxia ameliorates intestinal inflammation through NLRP3/mTOR downregulation and autophagy activation. *Nat Commun* 2017; 8: 98 [PMID: 28740109 DOI: 10.1038/s41467-017-00213-3]
- 46 Newton PT, Vuppapapati KK, Boudierlique T, Chagin AS. Pharmacological inhibition of lysosomes activates the MtorC1 signaling pathway in chondrocytes in an autophagy-independent manner. *Autophagy* 2015; 11: 1594-1607 [PMID: 26259639 DOI: 10.1080/15548627.2015.1068489]
- 47 赵增强. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中TLRs/NF-κB通路相关因子表达的影响. *中国药房* 2017; 28: 3095-3098 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.19]
- 48 Dong L, Du H, Zhang M, Xu H, Pu X, Chen Q, Luo R, Hu Y, Wang Y, Tu H, Zhang J, Gao F. Anti-inflammatory effect of Rhein on ulcerative colitis via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and regulating gut microbiota. *Phytother Res* 2022; 36: 2081-2094 [PMID: 35229916 DOI: 10.1002/ptr.7429]
- 49 Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol* 2014; 26: 54-74 [PMID: 24552665 DOI: 10.1016/j.smim.2014.01.001]
- 50 He H, Chen Q, Fan H, Leng XY, Zhu F, Gao F, Zhou Q, Dong Y, Yang J. Extracellular vesicles produced by bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing programmed death-ligand 1 ameliorate dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in rats by regulating Th17/Treg cell balance through PTEN/PI3K/AKT/mTOR axis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37: 2243-2254 [PMID: 36044618 DOI: 10.1111/jgh.15987]
- 51 Su S, Wang X, Xi X, Zhu L, Chen Q, Zhang H, Qin Y, Yang B, Che N, Cao H, Zhong W, Wang B. Phellodendrine promotes autophagy by regulating the AMPK/mTOR pathway and treats ulcerative colitis. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 5707-5720 [PMID: 34002930 DOI: 10.1111/jcmm.16587]
- 52 Li H, Pang B, Nie B, Qu S, Zhang K, Xu J, Yang M, Liu J, Li S. Dioscin promotes autophagy by regulating the AMPK-mTOR pathway in ulcerative colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2022; 44: 238-246 [PMID: 35174751 DOI: 10.1080/08923973.2022.2037632]
- 53 Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 148-159 [PMID: 26549800 DOI: 10.1038/cmi.2015.95]
- 54 Drummond RA, Swamydas M, Oikonomou V, Zhai B, Dambuza IM, Schaefer BC, Bohrer AC, Mayer-Barber KD, Lira SA, Iwakura Y, Filler SG, Brown GD, Hube B, Naglik JR, Hohl TM, Lionakis MS. CARD9(+) microglia promote antifungal immunity via IL-1β- and CXCL1-mediated neutrophil recruitment. *Nat Immunol* 2019; 20: 559-570 [PMID: 30996332 DOI: 10.1038/s41590-019-0377-2]
- 55 Luo M, Yan D, Sun Q, Tao J, Xu L, Sun H, Zhao H. Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF-κB/NLRP3 pathway. *J Cell Biochem* 2020; 121: 2994-3004 [PMID: 31709615 DOI: 10.1002/jcb.29556]
- 56 Qu S, Shen Y, Wang M, Wang X, Yang Y. Suppression of miR-21 and miR-155 of macrophage by cinnamaldehyde ameliorates ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol* 2019; 67: 22-34 [PMID: 30530166 DOI: 10.1016/j.intimp.2018.11.045]
- 57 Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science* 2010; 327: 296-300 [PMID: 20075245 DOI: 10.1126/science.1184003]
- 58 Shi CS, Shenderov K, Huang NN, Kabat J, Abu-Asab M, Fitzgerald KA, Sher A, Kehrl JH. Activation of autophagy by

- inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat Immunol* 2012; 13: 255-263 [PMID: 22286270 DOI: 10.1038/ni.2215]
- 59 Kimura T, Jain A, Choi SW, Mandell MA, Schroder K, Johansen T, Deretic V. TRIM-mediated precision autophagy targets cytoplasmic regulators of innate immunity. *J Cell Biol* 2015; 210: 973-989 [PMID: 26347139 DOI: 10.1083/jcb.201503023]
 - 60 Jounai N, Kobiyama K, Shiina M, Ogata K, Ishii KJ, Takeshita F. NLRP4 negatively regulates autophagic processes through an association with beclin1. *J Immunol* 2011; 186: 1646-1655 [PMID: 21209283 DOI: 10.4049/jimmunol.1001654]
 - 61 Dunwell TL, Dickinson RE, Stankovic T, Dallol A, Weston V, Austen B, Catchpole D, Maher ER, Latif F. Frequent epigenetic inactivation of the SLIT2 gene in chronic and acute lymphocytic leukemia. *Epigenetics* 2009; 4: 265-269 [PMID: 19550140 DOI: 10.4161/epi.9137]
 - 62 Tong M, Jun T, Nie Y, Hao J, Fan D. The Role of the Slit/Robo Signaling Pathway. *J Cancer* 2019; 10: 2694-2705 [PMID: 31258778 DOI: 10.7150/jca.31877]
 - 63 Zhou WJ, Geng ZH, Spence JR, Geng JG. Induction of intestinal stem cells by R-spondin 1 and Slit2 augments chemoradioprotection. *Nature* 2013; 501: 107-111 [PMID: 23903657 DOI: 10.1038/nature12416]
 - 64 Xie J, Li L, Deng S, Chen J, Gu Q, Su H, Wen L, Wang S, Lin C, Qi C, Zhang Q, Li J, He X, Li W, Wang L, Zheng L. Slit2/Robo1 Mitigates DSS-induced Ulcerative Colitis by Activating Autophagy in Intestinal Stem Cell. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1876-1887 [PMID: 32398956 DOI: 10.7150/ijbs.42331]
 - 65 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2]
 - 66 Wei SC, Sollano J, Hui YT, Yu W, Santos Estrella PV, Llamado LJQ, Koram N. Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 15: 275-289 [PMID: 33107344 DOI: 10.1080/17474124.2021.1840976]
 - 67 Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 155-165 [PMID: 30611442 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013]
 - 68 Pan SM, Wang CL, Hu ZF, Zhang ML, Pan ZF, Zhou RY, Wang XJ, Huang SW, Li YY, Wang Q, Luo X, Zhou L, Hou JT, Chen B. Baitouweng decoction repairs the intestinal barrier in DSS-induced colitis mice via regulation of AMPK/mTOR-mediated autophagy. *J Ethnopharmacol* 2024; 318: 116888 [PMID: 37437793 DOI: 10.1016/j.jep.2023.116888]
 - 69 Nasr M, Cavalu S, Saber S, Youssef ME, Abdelhamid AM, Elagamy HI, Kamal I, Gaafar AGA, El-Ahwany E, Amin NA, Girgis S, El-Sandarosy R, Mahmoud F, Rizk H, Mansour M, Hasaballah A, El-Rafi AA, El-Azez RA, Essam M, Mohamed D, Essam N, Mohammed OA. Canagliflozin-loaded chitosan-hyaluronic acid microspheres modulate AMPK/NF- κ B/NLRP3 axis: A new paradigm in the rectal therapy of ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother* 2022; 153: 113409 [PMID: 36076534 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113409]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

