专家述评·“肠道疾病新视界”重点号

# “菌群-屏障-免疫-信号”交互网络:溃疡性结肠炎的发病机制新论与精准干预新策

魏艳玲,王 尧 陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院消化内科,重庆

[摘要] 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一种以结肠黏膜连续性炎症损伤为特征的慢性非特异性肠道炎症性疾病,病程迁延、反复发作,全球疾病负担持续加重,我国发病率亦呈上升趋势,已成为消化系统重要的公共卫生问题。新近研究提出了UC发病的四大核心机制:①肠道菌群失衡通过“菌群结构改变-代谢功能紊乱-屏障损伤-免疫异常激活”多环节参与疾病进程,产短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs)菌群减少削弱抗炎代谢物生成,条件致病菌增多促进炎症刺激;②肠道屏障功能障碍作为连接微生态与免疫的关键枢纽,紧密连接蛋白表达下调、黏液层变薄等改变使肠腔抗原更易进入黏膜固有层,触发免疫级联;③固有免疫与适应性免疫双重失衡构成炎症持续放大的基础,巨噬细胞M1型极化、中性粒细胞胞外陷阱形成、Th17/Treg平衡失调等共同推动慢性炎症;④Toll样受体(Toll-like receptors,TLRs)/NF-κB、JAK/STAT及自噬等多条信号通路异常激活并相互串扰,形成“炎症-损伤-再炎症”的病理循环。目前,UC的治疗策略正从传统5-氨基水杨酸、糖皮质激素向精准靶向干预转变:生物制剂与小分子药物[抗TNF-α制剂、抗整合素制剂、JAK抑制剂、鞘氨醇-1-磷酸受体(sphingosine-1-phosphate receptor,S1PR)调节剂等]通过阻断关键炎症因子或调控免疫细胞迁移实现精准免疫调控;微生态干预(肠菌移植、噬菌体疗法)为菌群重塑提供新路径;中药(白头翁汤、葛根芩连汤等)通过多靶点调控作为补充策略;外科治疗仍是药物难治性UC的重要保障。未来,对于UC防治的研究应从单一靶点干预转向系统解析“菌群-屏障-免疫-信号”交互网络的核心调控节点,并依托内科、外科、营养及心理等多学科协作模式,推动诊疗策略从症状控制向精准免疫调节、微生态重塑、屏障修复及全病程管理的纵深转型,从而为提升UC治疗的个体化水平与长期获益奠定坚实的理论与实践基础。

[关键词] 溃疡性结肠炎;发病机制;肠道菌群;免疫调控;炎症

[中图法分类号] R363.21;R574.62 [文献标志码] A

# The “microbiota-barrier-immunity-signaling” interaction network: novel insights into the pathogenesis of ulcerative colitis and strategies for precision intervention

WEI Yanling, WANG Yao Department of Gastroenterology, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

[Abstract] Ulcerative colitis (UC) is a chronic, nonspecific inflammatory bowel disease characterized

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82370539);重庆市科卫联合医学科研项目(2024ZDXM010);重庆市教育委员会科学技术研究计划项目(KJZD-K202512807)

[通信作者] 魏艳玲,博士,陆军军医大学陆军特色医学中心消化内科副主任,博士研究生导师,重庆市英才创新创业领军人才(医学领域),重庆市学术技术带头人,美国霍普金斯大学医学院访问学者。主要从事肠道微生态与消化系统疾病(炎症性肠病、肠易激综合征、代谢综合征等)的基础与临床转化研究。陆军军医大学重点人才扶植对象。获得全国医学高等院校青年教师教学基本功大赛一等奖,陆军“教坛之星”教学比赛一等奖,全军“联战胜战”教学比赛二等奖,“陆军基础教学名师”,陆军军医大学“红医医疗名师”。兼任中华医学会消化病学分会全国IBD学组委员、中华医学会消化病学分会全国肠道微生态学组委员、中华医学会肠外肠内营养学会分会肠道微生态协作组委员、中西医结合内镜专委会全国肠道微生态分委会副主任委员、重庆市消化病学会肠道微生态学组组长、重庆市消化病学专委会IBD学组副组长等学术职务。主持国家自然科学基金面上项目、青年基金等各层级科研课题20余项,以第一/通信作者发表SCI论文50余篇,获国家发明专利4项,重庆市科技进步二等奖1项,学校临床新技术一级乙等和二级甲等各1项。E-mail:lingzi016@126.com

2097-0927/Copyright © 2026, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:魏艳玲,王尧.“菌群-屏障-免疫-信号”交互网络:溃疡性结肠炎的发病机制新论与精准干预新策[J].陆军军医大学学报,2026,48(13):1809-1817. DOI:10.16016/j.2097-0927.202605057.

Citation: WEI Y L, WANG Y. The “microbiota-barrier-immunity-signaling” interaction network: novel insights into the pathogenesis of ulcerative colitis and strategies for precision intervention[J]. J Army Med Univ, 2026, 48(13): 1809-1817. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202605057.

by continuous mucosal inflammation of the colon, with a protracted course and recurrent episodes. The global disease burden continues to increase, and its incidence in China has also shown an upward trend, making it a significant public health concern in gastroenterology. Recent studies have proposed 4 core mechanisms underlying the pathogenesis of UC: ① Gut microbiota dysbiosis participates in disease progression through multiple steps of "structural alteration of microbiota-metabolic dysfunction-barrier impairment-aberrant immune activation". Reduced short-chain fatty acids (SCFAs)-producing bacteria weaken the production of anti-inflammatory metabolites, and expansion of opportunistic pathogens promotes inflammatory stimulation; ② Intestinal barrier dysfunction serves as critical hub connecting the microbiota and the immune system. Downregulation of tight junction proteins and thinning of the mucus layer allow luminal antigens to more easily penetrate into the lamina propria, triggering an immune cascade; ③ Dual imbalance of innate and adaptive immunity constitutes the foundation for sustained amplification of inflammation. Macrophage M1 polarization, neutrophil extracellular trap (NET) formation, and Th17/Treg imbalance collectively drive chronic inflammation; ④ Aberrant activation and cross-talk among multiple signaling pathways, including TLR/NF-κB, JAK/STAT, and autophagy, create a pathological cycle of "initial inflammation-tissue injury-secondary inflammation". Currently, the therapeutic strategy for UC is shifting from traditional 5-aminosalicylates and corticosteroids toward precision-targeted interventions: biologics and small-molecule drugs [*e. g.*, anti-TNF-α preparation, anti-integrin preparation, JAK inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor (S1PR) modulators] achieve precise immune regulation by blocking key inflammatory cytokines or modulating immune cell migration. Microecological interventions (fecal microbiota transplantation, phage therapy) provide new approaches for microbiota remodeling. Traditional Chinese medicine (*e. g.*, Baitouweng Decoction, Gegen Qinlian Decoction) serves as a complementary strategy through multi-target regulation. Surgical treatment remains an important backup for medically refractory UC. In the future, research on UC prevention and treatment should shift from single-target intervention toward systematic dissection of the core regulatory nodes within the "microbiota-barrier-immunity-signaling" interaction network. Moreover, relying on a multidisciplinary team (MDT) model encompassing internal medicine, surgery, nutrition, and psychology, diagnostic and therapeutic strategies should be advanced from symptom control to precision immunomodulation, microbiota remodeling, barrier repair, and whole-disease-course management, thereby laying a solid theoretical and practical foundation for improving individualized treatment and long-term benefits for UC patients.

[**Key words**] ulcerative colitis; pathogenesis; gut microbiota; immunoregulation; inflammation

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82370539), the Chongqing Medical Scientific Research Project (Joint project of Chongqing Health Commission and Science and Technology Bureau) (2024ZDXM010), and the Scientific and Technological Research Program of Chongqing Municipal Education Commission (KJZD-K202512807). Corresponding author: WEI Yanling, E-mail: lingzi016@126.com

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一种以结肠黏膜及黏膜下层连续性炎症损伤为主要特征的慢性非特异性肠道炎症性疾病,病变多自直肠起始并向近端连续扩展,临床常表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重及体质量下降等,具有病程迁延、反复发作、难以根治等特点,严重影响患者生活质量和社会功能[1-2]。近年来,随着饮食结构改变、生活方式西方化、环境暴露增加及肠道微生态变化,UC在全球范围内的疾病负担持续上升,在我国亦呈现发病率增高、患者年轻化及慢病管理需求增加的趋势,已成为消化系统疾病领域的重要公共卫生问题和研究热点[3]。

目前普遍认为,UC并非单一炎症通路异常所致,而是在遗传易感性背景下,由肠道菌群失衡、黏膜屏障破坏、固有免疫与适应性免疫失衡、环境暴露及代谢紊乱等因素共同驱动的复杂疾病[4-5]。近年来,随着多组学、单细胞测序和肠道微生态研究的发展,UC发病机制的研究逐步深入到分子机制与肠道微生态层面。然而,其核心调控网络及不同致病环节之间的因果关系仍未完全明确,限制了新型治疗靶点的发现和干预策略的建立。

目前,UC的治疗已从传统的氨基水杨酸类药物、糖皮质激素和免疫抑制剂,逐步发展至抗TNF-α制

剂、肠道选择性抗整合素制剂、抗IL-12/23及靶向IL-23单克隆抗体等生物制剂和小分子靶向药物[6]。这些治疗手段显著改善了部分患者的临床结局,推动UC治疗目标由单纯症状控制转向临床缓解、内镜黏膜愈合乃至组织学缓解。然而,在真实世界临床实践中,仍有相当比例患者存在原发无应答、继发失应答、复发率高、药物不良反应、长期治疗负担重及个体化疗效预测不足等问题。因此,如何从疾病机制出发,开发安全有效的新型干预策略,仍是UC研究和临床转化亟待解决的核心问题。

本述评将围绕UC发病机制与治疗研究态势展开,重点阐述肠黏膜屏障、肠道菌群、免疫调控、分子信号机制等方面的研究进展,并进一步探讨当前UC的治疗方法发展趋势,以期为深化UC的发病机制认识、发现潜在治疗靶点及优化临床管理策略提供参考。

## 1 UC发病机制的多因素协同特征及研究启示

### 1.1 肠道菌群失衡参与UC进程

肠道菌群失衡与微生态紊乱是UC发病机制研究中的核心方向之一,也是近年来关注度较高的研究领域。肠道菌群及其所构成的微生态系统与宿主之间长期处于动态平衡状态,在维持肠道屏障完整性、调节黏膜免疫反应、参与营养物质代谢以及抑制病原微生物定植等方面发挥重要作用[7]。正常情况下,肠道共生菌可通过产生代谢产物、调控上皮细胞功能及诱导免疫耐受等方式维持肠道稳态;而当菌群组成和功能发生紊乱时,则可能打破宿主与微生物之间的平衡,诱发或加重肠道炎症反应[8]。研究发现,肠道菌群失调参与UC发生发展的机制主要包括以下2个方面。

首先,UC患者常表现为肠道菌群多样性下降、有益共生菌减少及条件致病菌增多。其中,部分产短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs)菌群减少,可能导致抗炎代谢产物生成不足[9];而肠杆菌科等潜在致炎菌或条件致病菌增加,则可能促进肠腔内炎症刺激增强。这种菌群结构失衡可削弱肠黏液层保护作用和上皮细胞紧密连接功能,导致肠黏膜通透性增加,使细菌成分、毒素及相关抗原更易穿过上皮屏障进入黏膜固有层。随后,肠道固有免疫细胞被异常激活,促进巨噬细胞、树突状细胞及中性粒细胞等炎症细胞浸润,并诱导TNF-α、IL-1β和IL-6等促炎因子释放,形成持续性黏膜炎症反应[10]。

其次,肠道菌群失调还可引起肠道代谢功能紊乱。正常肠道菌群能够发酵膳食纤维产生SCFAs,如乙酸、丙酸和丁酸,并参与胆汁酸、色氨酸等多种物质代谢过程。这些代谢产物不仅是结肠上皮细胞的重要能量来源,还可通过调节紧密连接蛋白表达、促进黏液分泌、增强上皮修复能力以及诱导调节性T细胞分化等方式维持肠黏膜屏障和免疫耐受[11]。当菌群失衡导致短链脂肪酸生成减少、胆汁酸代谢异常及色氨酸代谢产物改变时,肠上皮能量供应不足、黏液层稳定性下降及免疫调节能力减弱,进而加重黏膜屏障破坏和炎症反应。此外,菌群代谢异常还可能影响芳香烃受体(aromatic hydrocarbon receptor,AhR)、G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors,GPCRs)及核受体等相关信号通路,进一步参与黏膜免疫失衡和炎症持续过程[12]。由此可见,肠道菌群失调通过"菌群结构改变-代谢功能紊乱-屏障损伤-免疫异常激活"等多环节参与UC的发生和持续进展。

### 1.2 免疫稳态破坏导致UC炎症持续放大

免疫失衡是UC患者肠道炎症持续放大的核心驱动因素。正常肠黏膜免疫系统具有高度精细的调控能力,一方面可识别并清除入侵病原体,另一方面又能够维持对共生菌、食物抗原及自身组织成分的免疫耐受,从而保证肠道局部免疫稳态[13]。然而,在UC发生发展过程中,肠黏膜屏障受损使肠腔内细菌成分、毒素及相关抗原更易进入黏膜固有层,打破原有免疫耐受状态。此时,Toll样受体(Toll-like receptors,TLRs)等模式识别受体被肠道菌群及其代谢产物异常激活,并进一步通过NF-κB、MAPK等炎症信号通路启动促炎程序,诱导多种炎症介质持续释放[14-15]。

在固有免疫层面,巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞等免疫细胞的异常活化是UC黏膜炎症反应的重要基础。受炎症微环境刺激,巨噬细胞可向促炎M1型极化,分泌TNF-α、IL-1β、IL-6等促炎因子,加重局部炎症反应;树突状细胞异常抗原递呈能力增强,可进一步促进T细胞异常活化[16];中性粒细胞大量募集至肠黏膜后,不仅释放活性氧、蛋白酶等炎症损伤因子,还可形成中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps,NETs),加剧上皮细胞损伤和黏膜屏障破坏[17]。因此,固有免疫过度活化不仅是UC早期炎症启动的重要环节,也是促使炎症反应持续放大的关键因素。

同时,适应性免疫异常也深度参与UC的进展。在正常情况下,调节性T细胞可通过分泌IL-10、TGF-β等抗炎因子抑制过度免疫反应,维持肠黏膜免疫耐受;而UC患者中调节性T细胞功能缺陷或数量减少,导致其对炎症反应的负向调控能力下降。与此同时,初始

T细胞在异常细胞因子环境中更易向Th1、Th17等促炎亚型分化,释放TNF-α、IFN-γ、IL-6等炎症因子,形成持续性促炎网络[18]。其中,Th17/Treg平衡失调被认为是UC免疫异常的重要表现之一,其不仅促进炎症细胞浸润,还可影响上皮细胞修复和黏膜屏障重建。

此外,趋化因子信号与黏附分子表达上调进一步促进循环免疫细胞向肠黏膜炎症部位迁移和聚集,使局部炎症反应不断增强。大量炎症细胞浸润后,可通过释放细胞因子、趋化因子、氧化应激产物及组织降解酶等方式损伤肠上皮细胞,诱导上皮细胞凋亡,破坏紧密连接结构和黏液层完整性。屏障破坏又会导致更多肠腔抗原进入黏膜固有层,进一步激活固有免疫和适应性免疫反应[3]。

由此可见,固有免疫与适应性免疫的双重失衡共同构成UC慢性炎症持续进展的重要免疫学基础。阐明肠道免疫稳态失衡的调控机制,不仅能够完善UC的发病理论体系,更可为筛选特异性免疫诊断标志物、开发新型靶向免疫调控药物、构建个体化免疫干预策略提供关键的理论依据与科研方向。

### 1.3 肠道屏障损伤是UC的根本诱因

肠道屏障功能障碍是UC发生发展的关键环节,也是连接肠道菌群和免疫调控功能的重要枢纽。正常肠道并非单纯的消化吸收器官,而是一个高度复杂的黏膜防御系统。其屏障功能主要依赖肠上皮细胞(intestinal epithelial cells,IECs)、细胞间连接结构、黏液层、抗菌肽(antimicrobial peptides,AMPs)、分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A,sIgA)以及黏膜固有层免疫细胞等多种成分共同维持。完整的肠道屏障既能够允许水分、电解质和营养物质选择性通过,又能够有效阻止肠腔内细菌、毒素及异常抗原进入黏膜深层组织[19]。因此,肠道屏障稳态的维持是肠道免疫耐受和微生态平衡的重要基础。

在UC发生过程中,肠道屏障破坏往往并非单一结构受损,而是IECs完整性、紧密连接功能、黏液层保护作用以及上皮修复能力等方面同时出现异常。UC患者常表现为肠道通透性增加、肠上皮细胞凋亡增多、紧密连接蛋白表达下调、杯状细胞减少、黏液层变薄以及黏膜损伤修复延迟等改变[20]。其中,紧密连接蛋白(tight junction proteins,TJPs),如闭合蛋白(occludin)、密封蛋白(claudin)和闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1,ZO-1),是维持肠上皮细胞间屏障功能的重要分子,其表达减少或分布异常可导致细胞旁通路开放,使肠腔内抗原、细菌成分及毒素更易穿过上皮屏障进入黏膜固有层。与此同时,黏液层作为肠腔微生物与上皮细胞之间的物理隔离带,一旦变薄或结构异常,将增加细菌与上皮细胞直接接触的机会,进一步促进炎症启动和屏障损伤[21]。

肠道菌群失衡是诱发和加重屏障功能障碍的重要因素。在菌群稳态被破坏后,有益共生菌减少,条件致病菌和促炎菌群增多,其代谢产物及微生物相关分子模式,如脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)、肽聚糖和鞭毛蛋白等,可直接作用于肠上皮细胞和黏膜免疫细胞。一方面,这些刺激因素可诱导上皮细胞氧化应激和线粒体功能损伤,促进细胞凋亡和坏死,削弱上皮连续性;另一方面,它们还可抑制紧密连接蛋白的合成、定位和装配,使细胞间连接结构松散,导致肠道通透性进一步升高[22]。随着屏障功能下降,肠腔内未被完全降解的食物抗原、致病菌及毒素更容易跨越上皮屏障进入黏膜固有层,从而激活巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells,DCs)、中性粒细胞等免疫细胞,诱导促炎因子、趋化因子和组织损伤介质释放,推动黏膜炎症不断放大[23]。

综上所述,肠道屏障作为维系肠道微生态稳定与免疫平衡的关键桥梁,其结构与功能损伤可影响肠道稳态,是导致UC慢性迁延、反复复发的根本诱因。该机制的明确也为后续靶向修复肠道屏障、重塑微生态稳态、阻断炎症级联反应的新型防治策略提供了重要的理论依据。

### 1.4 多信号通路异常激活共同驱动UC进展

研究表明,UC的发生发展是多个信号通路持续激活、相互串扰并共同作用的结果[24]。其中,TLR/NF-κB通路是连接肠道菌群异常识别与炎症级联放大的经典轴线。在肠道屏障受损和菌群失衡背景下,LPS、鞭毛蛋白、细菌DNA等微生物相关分子模式更易进入黏膜固有层,并被模式识别受体(pattern recognition receptors,PRRs)识别。随后,下游髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88,MyD88)等接头蛋白被募集,进一步激活NF-κB和MAPK等炎症信号通路,促进TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8等促炎因子的转录和释放[25]。这些炎症介质不仅可直接放大局部免疫反应,还可促进中性粒细胞、巨噬细胞及T细胞等炎症细胞募集,形成炎症因子持续释放和组织损伤不断加重的病理循环。

此外,JAK/STAT信号通路也是UC免疫炎症调控的重要信号轴。该通路可介导IL-6、IL-12、IL-23、IFN-γ等多种细胞因子信号转导,促进T细胞分化、巨噬细胞

活化和炎症因子释放。在UC炎症微环境中,JAK/STAT信号持续激活可诱导STAT1、STAT3等转录因子磷酸化,推动炎症相关基因表达,并通过IL-6/JAK/STAT3和IL-23/JAK/STAT3轴促进Th17细胞分化,参与肠黏膜炎症放大和屏障损伤[26-27]。因此,该通路不仅是UC慢性炎症持续的重要机制,也是JAK抑制剂等靶向治疗的重要分子基础。

除炎症通路外,自噬(autophagy)及细胞应激相关信号也在UC发病中发挥重要作用[28]。自噬是维持细胞稳态的重要机制,参与受损细胞器清除、胞内病原体降解、抗原递呈调控及肠上皮细胞修复等过程。正常情况下,自噬有助于限制过度炎症反应并维持肠上皮屏障稳定;而当自噬通路发生异常时,受损线粒体、活性氧(reactive oxygen species,ROS)及胞内病原体不能被及时清除,可诱导上皮细胞损伤和炎症信号持续激活[29]。此外,内质网应激、氧化应激和线粒体功能障碍也可与自噬异常相互影响,进一步促进上皮细胞凋亡、紧密连接破坏和黏膜修复延迟。

总之,UC的发病机制体现出多因素协同作用的特征。肠道菌群失衡、屏障功能障碍、免疫稳态破坏及信号通路异常激活等因素相互影响,共同推动UC的持续进展(图1)。系统认识这些机制之间的内在联系,有助于明确UC关键病理环节,并为治疗靶点筛选和个体化干预策略优化提供依据。

## 2 UC治疗策略由传统手段向精准综合干预转变

### 2.1 传统药物是UC治疗基础但存在局限

目前,UC治疗目标已由单纯控制临床症状逐步转向诱导并维持缓解、促进内镜下黏膜愈合、降低复发风险及改善长期预后[30]。传统治疗仍包括5-氨基水杨酸类药物(5-aminosalicylic acid,5-ASA)、糖皮质激素、免疫抑制剂等。其中,5-ASA仍是轻中度UC诱导和维持缓解的重要基础药物,糖皮质激素常用于中重度活动期患者的短期诱导缓解,而免疫抑制剂则多用于维持治疗或激素依赖患者[31]。然而,在中重度、复发性或难治性UC患者中,传统治疗仍存在疗效持久性不足、部分患者应答不佳、长期安全性风险及个体化适用性有限等问题,难以完全满足疾病长期管理需求。

### 2.2 生物制剂和小分子药物推动UC治疗进入靶向调控阶段

近年来,生物制剂与口服小分子药物已成为UC治疗研究的重要方向,推动治疗策略由传统广谱抗炎逐步向精准免疫调控转变。生物制剂主要包括抗TNF-α制剂、抗整合素制剂、抗IL-12/23及抗IL-23单克隆抗体等。此类药物可通过阻断关键炎症因子、抑制免疫细胞向肠黏膜迁移或调节异常免疫反应等方式,减轻肠道炎症损伤,促进临床缓解和内镜下黏膜愈合[32]。

与生物制剂相比,口服小分子药物具有给药方便、起效相对较快及作用机制明确等特点,近年来受到广泛关注。代表性药物包括JAK抑制剂和鞘氨醇-1-磷酸受体(sphingosine-1-phosphate receptor,S1PR)调节剂。JAK抑制剂可通过阻断多种细胞因子依赖的JAK/STAT信号转导,抑制炎症因子释放和免疫细胞活化;S1PR调节剂则可影响淋巴细胞从淋巴组织向外周循环迁移,从而减少炎症细胞向肠黏膜浸润。这些药物为中重度、复发性和难治性UC患者提供了新的

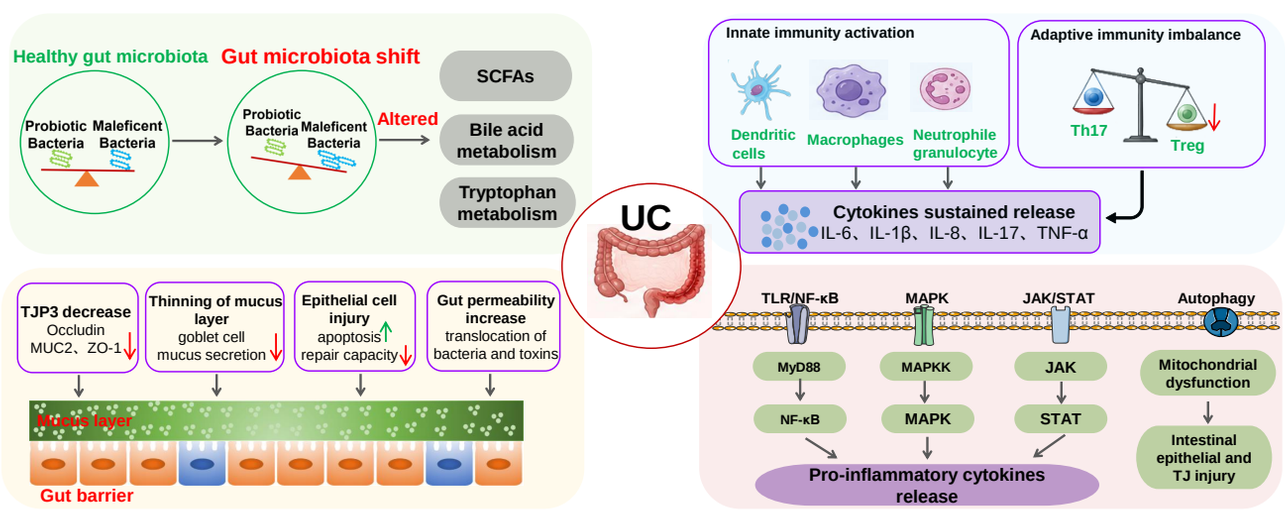



图1 UC的发病机制图示

**Figure 1 Schematic diagram of the pathogenesis of ulcerative colitis (UC)**

治疗选择[33]。

此外,目前仍有多款候选药物正开展临床试验,TNF样配体1A(TNF-like cytokine 1A,TL1A)单抗等新型生物制剂处于Ⅱ/Ⅲ期研发阶段,酪氨酸激酶2(tyrosine kinase 2,TYK2)抑制剂、磷酸二酯酶4(phosphodiesterase-4,PDE4)抑制剂等小分子药物也已推进至Ⅲ期临床试验。上述新药的持续开发,为UC治疗体系的完善提供了重要支撑。

### 2.3 微生态干预为UC治疗提供菌群重塑新路径

随着肠道菌群在UC发生发展中作用不断被认识,微生态干预逐渐成为近年来UC治疗研究的重要方向,其中肠菌移植(fecal microbiota transplantation,FMT)和噬菌体疗法最具代表性。

FMT是目前UC微生态治疗的重要研究热点。FMT可通过重建肠道菌群结构、改善短链脂肪酸和胆汁酸等菌群代谢功能、修复肠黏膜屏障并调节免疫炎症反应,从而发挥潜在治疗作用[34-35]。现有随机对照研究和Meta分析表明,FMT可在一定程度上促进UC患者临床缓解和内镜缓解[36]。然而,FMT疗效受供体特征、受体菌群状态、移植途径、剂量及治疗频次等多种因素影响,其标准化流程和长期安全性仍有待完善。因此,未来仍需开展大样本、多中心随机对照研究和长期随访,以进一步明确FMT在UC治疗中疗效稳定性及安全性。

噬菌体疗法是近年来UC微生态治疗领域的新兴研究方向。与传统抗生素或FMT相比,噬菌体具有高度宿主特异性,可靶向清除与肠道炎症相关的条件致病菌,减少致炎菌负荷和细菌抗原刺激,从而改善肠道菌群失衡并保护肠黏膜屏障[37]。已有研究显示,针对IBD相关致病菌的噬菌体组合在动物模型中可降低致炎菌负荷并缓解肠道炎症,表明其具有一定治疗潜力[38-39]。然而,噬菌体疗法仍面临靶菌筛选困难、个体菌群差异大、肠道递送效率不足及长期安全性评价有限等问题,仍需进一步研究以完善其治疗方案并推动临床转化。

### 2.4 中药干预是UC综合调控的补充策略

此外,中药干预也是目前UC治疗研究的重要补充方向。研究表明,中药可能通过调节肠道菌群结构、改善短链脂肪酸等菌群代谢产物水平、抑制NF-κB、NLRP3、JAK/STAT等炎症相关信号通路、减少促炎因子释放、调节氧化应激反应以及促进肠黏膜屏障修复等途径发挥干预作用[40-41]。目前临床与基础研究聚焦多个古代经典经方,代表方剂包括《伤寒论》白头翁汤、《素问病机气宜保命集》芍药汤、《太平惠民和剂局方》参苓白术散及《伤寒论》葛根芩连汤等。白头翁汤由白头翁、黄连、黄柏、秦皮组方,研究证实其可重塑UC小鼠肠道菌群丰度,提升短链脂肪酸含量,修复结肠黏膜屏障等[42]。葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连、炙甘草配伍而成,是湿热泄泻型溃疡性结肠炎代表经方。现代研究表明,葛根芩连汤可通过p53/MAPK信号通路来缓解小鼠实验性UC的肠道炎症,同时重塑小鼠肠道菌群结构[43]。此外,部分临床研究显示,中药联合美沙拉嗪在改善UC患者临床症状和降低炎症指标等方面显示出一定应用潜力[44]。

然而,目前中药治疗UC仍存在若干亟待解决的问题,包括成分复杂、机制不明、药效不稳定及临床证据缺乏等,因此,未来应结合网络药理学和多组学技术等,进一步阐明中药干预UC的物质基础、作用机制及适用人群,从而推动其在UC综合治疗中的规范化和循证化应用。

### 2.5 外科治疗在难治性UC中仍具有重要地位

除药物治疗与新型干预手段外,外科治疗也是UC综合治疗体系中不可或缺的组成部分。随着生物制剂及口服小分子药物的普及,多数患者可实现临床缓解与黏膜愈合,但仍有15%~30%的患者最终需接受外科手术。手术主要应用于急性重症、药物难治性UC,以及激素、生物制剂治疗无效者;合并中毒性巨结肠、结肠穿孔、难治性大出血、结直肠癌变或高级别上皮内瘤变的患者,同样具备手术指征[45]。外科干预既可快速控制致命性急性并发症,也能改善患者远期生活质量、降低癌变风险,同时规避长期免疫抑制治疗带来的不良反应。

临床主流术式包括全结直肠切除术、回肠造口术、回肠储袋肛管吻合术等,术式选择需结合病情严重程度、患者身体状态、生育诉求、生活质量预期及围术期风险进行综合研判[46]。由此可见,未来UC的诊疗需进一步强化内科、外科、营养、心理等多学科协作模式,推动疾病走向个体化、分层化与全程化管理。

## 3 展望

随着生活方式西化、饮食结构改变及环境因素影响,UC发病率与患病率在全球范围内持续升高,预计2030年全球UC患病人数将达到1 200万例,疾病负担日益严峻。本文围绕UC发病机制和治疗手段的研究进展进行梳理,认为UC并非由单一因素驱动,而是肠道菌群失衡、黏膜屏障损伤、免疫炎症异常激活以及

多条信号通路交互作用的结果。本文从“菌群-屏障-免疫-信号”整体网络角度归纳UC发病机制,并进一步将传统药物、生物制剂与小分子药物、微生态干预、中药干预及外科治疗纳入统一治疗体系中进行讨论,揭示了UC当前的发展趋势。

尽管近年来UC研究取得较大进展,但仍存在若干争议焦点和尚未解决的关键科学问题。例如,肠道菌群失衡在UC发生中的因果关系仍不完全明确,菌群改变究竟是疾病发生的始动因素,还是慢性炎症后的继发结果,仍需进一步验证。此外,UC患者在免疫状态、菌群结构和药物应答等方面存在显著异质性,导致现有治疗方案疗效差异较大。同时,FMT、噬菌体疗法和中药干预等新型治疗方式虽显示出一定潜力,但仍面临疗效稳定性不足、标准化流程不完善、作用机制不清晰等问题。

因此,未来研究应首先需要加强宏基因组学、蛋白质组学、代谢组学及单细胞测序等多组学整合研究,深入揭示UC发生发展的核心调控网络。其次,应建立能够预测疾病进展、复发风险和药物疗效的生物标志物体系,为精准分层治疗提供依据。同时,开展更多大样本、多中心、随机对照研究和真实世界研究,验证FMT、噬菌体疗法及中药干预的临床价值。最后,应重视内科、外科、营养、心理和护理等多学科协作,构建覆盖多方面的UC管理模式。通过上述研究方向的推进,有望进一步提高UC治疗的精准性、安全性和长期获益,为临床防治提供更加系统和可靠的理论依据。

**利益冲突** 本文所有作者声明不存在利益冲突

**参考文献:**

[1] MASSIMINO L, PALMIERI O, FACOETTI A, *et al*. Gut virome-colonising *Orthohepadnavirus genus* is associated with ulcerative colitis pathogenesis and induces intestinal inflammation *in vivo*[J]. Gut, 2023, 72(10): 1838-1847. DOI:10.1136/gutjnl-2022-328375.

[2] LI Y C, RAMÍREZ-SUÁSTEGUI C, HARRIS R, *et al*. Stem-like T cells are associated with the pathogenesis of ulcerative colitis in humans[J]. Nat Immunol, 2024, 25(7): 1231-1244. DOI:10.1038/s41590-024-01860-7.

[3] NAKASE H, SATO N, MIZUNO N, *et al*. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(3): 103017. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.103017.

[4] CHEN J, RUAN X X, SUN Y H, *et al*. Multi-omic insight into the molecular networks of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. eBioMedicine, 2024, 99: 104934. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104934.

[5] JANGI S, HSIA K, ZHAO N S, *et al*. Dynamics of the gut mycobiome in patients with ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(4): 821-830.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.09.023.

[6] PARK J, CHEON J H. Updates on conventional therapies for inflammatory bowel diseases: 5-aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators, and anti-TNF-α[J]. Korean J Intern Med, 2022, 37(5): 895-905. DOI:10.3904/kjim.2022.132.

[7] YANG Y F, WANG Y, ZHAO L, *et al*. Chinese herbal medicines for treating ulcerative colitis *via* regulating gut microbiota-intestinal immunity axis[J]. Chin Herb Med, 2023, 15(2): 181-200. DOI:10.1016/j.chmed.2023.03.003.

[8] HANEISHI Y, FURUYA Y, HASEGAWA M, *et al*. Inflammatory bowel diseases and gut microbiota[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3817. DOI:10.3390/ijms24043817.

[9] LIANG Y Q, LI Y, LEE C, *et al*. Ulcerative colitis: molecular insights and intervention therapy[J]. Mol Biomed, 2024, 5(1): 42. DOI:10.1186/s43556-024-00207-w.

[10] BU F, CHEN K Y, CHEN S C, *et al*. Gut microbiota and intestinal immunity interaction in ulcerative colitis and its application in treatment[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1565082. DOI:10.3389/fcimb.2025.1565082.

[11] FUSCO W, LORENZO M B, CINTONI M, *et al*. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: key components of the human gut microbiota[J]. Nutrients, 2023, 15(9): 2211. DOI:10.3390/nu15092211.

[12] YANG C C, DU Y, LI Q M, *et al*. Fructo-oligosaccharides alleviated ulcerative colitis *via* gut microbiota-dependent tryptophan metabolism in association with aromatic hydrocarbon receptor activation in mice[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(50): 27912-27922. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c07248.

[13] CALZADILLA N, QAZI A, SHARMA A, *et al*. Mucosal metabolomic signatures in chronic colitis: novel insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease[J]. Metabolites, 2023, 13(7): 873. DOI: 10.3390/metabo13070873.

[14] MORRISON H A, TRUSIANO B, ROWE A J, *et al*. Negative regulatory NLRs mitigate inflammation *via* NF-κB pathway signaling in inflammatory bowel disease[J]. Biomed J, 2023, 46(5): 100616. DOI: 10.1016/j.bj.2023.100616.

[15] YUAN S N, WANG M X, HAN J L, *et al*. Improved colonic inflammation by nervonic acid *via* inhibition of NF-κB

signaling pathway of DSS-induced colitis mice [J]. Phytomedicine, 2023, 112: 154702. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154702.

[16] SAEZ A, HERRERO-FERNANDEZ B, GOMEZ-BRIS R, *et al*. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: innate immune system [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1526. DOI:10.3390/ijms24021526.

[17] LONG D, MAO C, XU Y, ZHU Y, *et al*. The emerging role of neutrophil extracellular traps in ulcerative colitis [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1425251. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1425251.

[18] KAŁUŻNA A, OLCZYK P, KOMOSIŃSKA-VASSEV K. The role of innate and adaptive immune cells in the pathogenesis and development of the inflammatory response in ulcerative colitis [J]. J Clin Med, 2022, 11(2): 400. DOI:10.3390/jcm11020400.

[19] YE M, LIU Y, TANG L, *et al*. Research progress of intestinal barrier and gut microbiota in ulcerative colitis [J]. Microbiol China, 2024, 51(9):3384-3397. DOI:10.13344/j.microbiol.china.231019.

[20] FANG J, WANG H, ZHOU Y P, *et al*. Slimy partners: the mucus barrier and gut microbiome in ulcerative colitis [J]. Exp Mol Med, 2021, 53(5): 772-787. DOI: 10.1038/s12276-021-00617-8.

[21] NEURATH M F. Cytokines in inflammatory bowel disease [J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(5): 329-342. DOI: 10.1038/nri3661.

[22] GAO F, WU S H, ZHANG K, *et al*. Goat milk exosomes ameliorate ulcerative colitis in mice through modulation of the intestinal barrier, gut microbiota, and metabolites [J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(42): 23196-23210. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c03212.

[23] WANG M, FU R J, XU D Q, *et al*. Traditional Chinese medicine: a promising strategy to regulate the imbalance of bacterial flora, impaired intestinal barrier and immune function attributed to ulcerative colitis through intestinal microecology [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318: 116879. DOI:10.1016/j.jep.2023.116879.

[24] ŚWIRKOSZ G, SZCZYGIEŁ A, LOGOŃ K, *et al*. The role of the microbiome in the pathogenesis and treatment of ulcerative colitis: a literature review [J]. Biomedicines, 2023, 11(12): 3144. DOI:10.3390/biomedicines11123144.

[25] HAN L, TANG K, FANG X L, *et al*. Kuicolong-yu *Enema* decoction retains traditional Chinese medicine *Enema* attenuates inflammatory response ulcerative colitis through TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. World J Gastrointest Surg, 2024, 16(4): 1149-1154. DOI: 10.4240/wjgs.v16.i4.1149.

[26] LONG D, MAO C, ZHANG W, *et al*. Natural products for the treatment of ulcerative colitis: focus on the JAK/STAT pathway [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1538302. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1538302.

[27] YU Y, BA X L, LI T, *et al*. PTPN22 and the pathogenesis of ulcerative colitis: insights into T cell differentiation and the JAK/STAT signaling pathway [J]. Cell Signal, 2025, 127: 111551. DOI:10.1016/j.cellsig.2024.111551.

[28] ZHANG W, ZOU M L, FU J, *et al*. Autophagy: a potential target for natural products in the treatment of ulcerative colitis [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 176: 116891. DOI:10.1016/j.biopha.2024.116891.

[29] SUBRAMANIAN A, J A, T T, *et al*. Exploring the connections: autophagy, gut microbiota, and inflammatory bowel disease pathogenesis [J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 10453-10470. DOI:10.2147/JIR.S483958.

[30] RUBIN D T, ANANTHAKRISHNAN A N, SIEGEL C A, *et al*. ACG clinical guideline update: ulcerative colitis in adults [J]. Am J Gastroenterol, 2025, 120(6): 1187-1224. DOI:10.14309/ajg.0000000000003463.

[31] RAINE T, BONOVAS S, BURISCH J, *et al*. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment [J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(1): 2-17. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.

[32] SHEHAB M, ALRASHED F, ALSAYEGH A, *et al*. Comparative efficacy of biologics and small molecule in ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2025, 23(2): 250-262. DOI:10.1016/j.cgh.2024.07.033.

[33] SOLITANO V, VUYYURU S K, MACDONALD J K, *et al*. Efficacy and safety of advanced oral small molecules for inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis [J]. J Crohns Colitis, 2023, 17(11): 1800-1816. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad100.

[34] BÉNARD M V, DE GOFFAU M C, BLONK J, *et al*. Gut microbiota features in relation to fecal microbiota transplantation outcome in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2025, 23(10): 1719-1736. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.10.001.

[35] LIU H X, LI J, YUAN J X, *et al*. Fecal microbiota transplantation as a therapy for treating ulcerative colitis: an overview of systematic reviews [J]. BMC Microbiol, 2023, 23(1): 371. DOI:10.1186/s12866-023-03107-1.

[36] EL HAGE CHEHADE N, GHONEIM S, SHAH S, *et al*. Efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials [J].

Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(5): 808-817. DOI:10.1093/ibd/izac135.

[37] LI Y, LI X M, DUAN H Y, *et al*. Advances and optimization strategies in bacteriophage therapy for treating inflammatory bowel disease[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1398652. DOI:10.3389/fimmu.2024.1398652.

[38] TITÉCAT M, ROUSSEAUX C, DUBUQUOY C, *et al*. Safety and efficacy of an AIEC-targeted bacteriophage cocktail in a mice colitis model[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(10): 1617-1627. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjac064.

[39] NISHIO J, NEGISHI H, YASUI-KATO M, *et al*. Identification and characterization of a novel *Enterococcus* bacteriophage with potential to ameliorate murine colitis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20231. DOI:10.1038/s41598-021-99602-4.

[40] ZHENG Y Y, WANG X, SI J T. Randomized clinical trials of traditional Chinese medicines for treating ulcerative colitis: a scoping review[J]. World J Tradit Chin Med, 2021, 7: 326-331. DOI:10.4103/wjtcm.wjtcm_22_21.

[41] KE F, YADAV P K, JU L Z. Herbal medicine in the treatment of ulcerative colitis[J]. Saudi J Gastroenterol, 2012, 18(1): 3-10. DOI:10.4103/1319-3767.91726.

[42] PAN S M, WANG C L, HU Z F, *et al*. Baitouweng decoction repairs the intestinal barrier in DSS-induced colitis mice via regulation of AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116888. DOI:10.1016/j.jep.2023.116888.

[43] WANG Y, YAN R, YE L, *et al*. Gegen Qinlian Decoction ameliorated DSS-induced colitis by attenuating inflammation, restoring intestinal mucosal barrier and modulating gut microbiota[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 8065-8084. DOI: 10.2147/JIR.S505423.

[44] HUANG B, AN H L, CHEN L M, *et al*. Comparative efficacy and safety of mesalazine-based regimens with traditional Chinese medicines in mild-to-moderate ulcerative colitis[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1691460. DOI: 10.3389/fphar.2025.1691460.

[45] KOBAYASHI T, SIEGMUND B, LE BERRE C, *et al*. Ulcerative colitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6: 74. DOI:10.1038/s41572-020-0205-x.

[46] MORAN G W, GORDON M, SINOPOLOU V, *et al*. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025[J]. Gut, 2025, 74(Suppl 2): s1-s101. DOI:10.1136/gutjnl-2024-334395.

(收稿:2026-05-20;修回:2026-06-05)

(编辑 栾 嘉)