

DOI: 10.13376/j.cblls/2022065

文章编号: 1004-0374(2022)05-0565-08

糖原合酶激酶-3 β : 炎症性肠病的潜在重要调节靶点

马成全, 顿耀艳, 刘雨, 李艳丽, 熊正国, 张长城, 郭煜晖*

(三峡大学医学院, 三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 宜昌 443002)

摘要: 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 具有难治愈、易复发、癌变率高和易引起肠道反复损伤等特点。据报道 IBD 与遗传、环境及自身免疫等因素有关, 但其具体发病机制仍不明确。近年来研究发现, 糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 参与了炎症反应的多条调控途径, 其激活状态可增强炎症反应调控相关信号, 促进肠道炎症反应。该文从细胞因子调控、NF- κ B 信号通路、内质网应激等多个方面综述了 GSK-3 β 在 IBD 发病机制中的潜在作用, 以期为 IBD 的治疗和药物研发提供新思路 and 有益线索。

关键词: 炎症性肠病; 糖原合酶激酶-3 β ; NF- κ B 信号通路; 内质网应激; 细胞因子
中图分类号: R574.62 文献标志码: A

Glycogen synthase kinase-3 β : a potential important regulatory target in inflammatory bowel disease

MA Cheng-Quan, DUN Yao-Yan, LIU Yu, LI Yan-Li, XIONG Zheng-Guo,
ZHANG Chang-Cheng, GUO Yu-Hui*

(Third-grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific inflammatory disorder of the intestine, mainly including ulcerative colitis and Crohn's disease, which is difficult to cure, prone to recurrence, of high cancer rate, and easily causes repeated intestinal damage. It has been reported that IBD is associated with genetic, environmental and autoimmune factors, but the specific pathogenesis of IBD is still unclear. In recent years, glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) has been found to be involved in multiple regulatory pathways of inflammatory reaction, which can enhance the signal related to inflammatory reaction and promote intestinal inflammatory reaction upon activation. In this review, we summarize the potential role of GSK-3 β in the pathogenesis of IBD from the aspects of cytokine regulation, NF- κ B signaling pathway, endoplasmic reticulum stress and so on, to provide new ideas and useful clues for the treatment and drug development of IBD.

Key words: inflammatory bowel disease; glycogen synthase kinase-3 β ; NF- κ B signaling pathway; endoplasmic reticulum stress; cytokine

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组病因尚未完全明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 累及空肠、回肠近端及末端、结肠等处, 主要包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性

结肠炎 (ulcerative colitis, UC), 二者均表现出以缓解与复发交替出现的慢性肠黏膜炎性反应的特征, 临床上常表现为反复发作的腹痛、腹泻和黏液脓血便^[1-3]。近年来, IBD 的发病呈明显年轻化趋势,

收稿日期: 2021-11-04; 修回日期: 2022-02-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873349); 湖北省卫健委中医药科研项目(ZY2021M105)

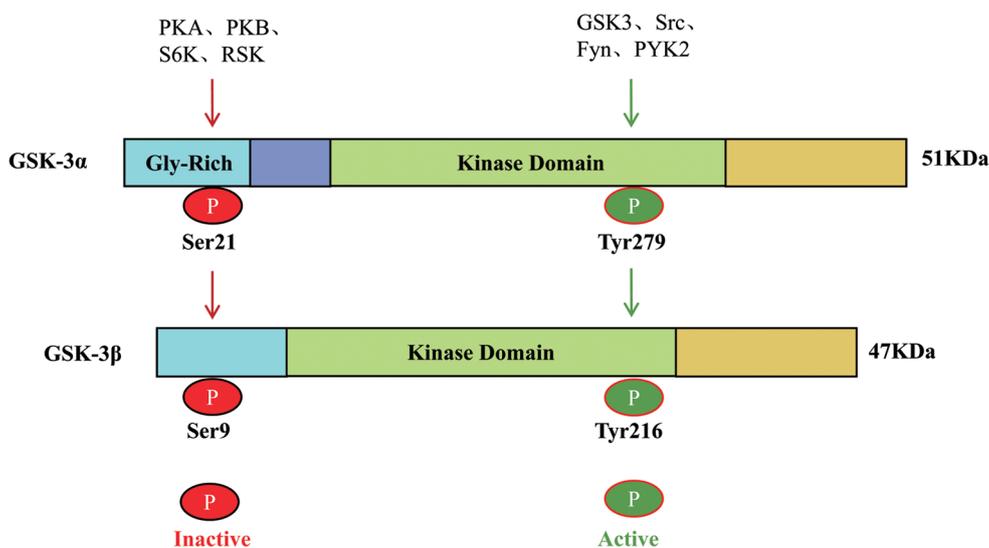
*通信作者: E-mail: 381977017@qq.com; Tel: 15572761298

复发率高达 70%，且治疗药物比较局限，不仅影响患者的生活质量，还增加患肠癌的风险^[4-5]。已知 IBD 的发病与肠道微生物、免疫系统、遗传及环境等因素有关^[3]，但具体病因和发病机制仍不明确，对其相关研究仍是一个重要且紧迫的课题。糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 是一种在组织与器官中广泛表达的多功能丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，与多条信号通路的调控有关，并参与细胞代谢、增殖、分化、运动等过程。近年来，越来越多的研究证明 GSK-3 β 与一些中枢神经系统疾病、糖尿病、高血压以及全身炎症等疾病的病理机制相关联^[6-7]，尤其在肠道相关炎症的发生和持续过程中起到重要的调节作用^[8]，这已被众多 IBD 动物模型实验所证实，提示 GSK-3 β 是 IBD 的潜在重要调节靶点。但目前为止，就 GSK-3 β 在 IBD 发病过程中的潜在作用仍未见系统性的报道。因此，本文通过回顾近年来关于 GSK-3 β 参与炎症反应并发挥炎症调节作用的相关文献，从 NF- κ B 通路、细胞因子、感染等多个方面阐述了 GSK-3 β 在 IBD 发病过程中的潜在作用，以期为 IBD 治疗和药物研发相关研究提供理论参考。

1 GSK-3 β 概述

糖原合酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 是一种多功能丝/苏氨酸磷酸激酶，于 1980 年被鉴定出来，基于其最初确定的参与糖原代谢并能磷酸

化糖原合酶而命名^[9]。GSK-3 分为 GSK-3 α (51 kD) 和 GSK-3 β (47 kD) 两种亚型，尽管这两种亚型具有共同的作用底物，但其表达模式及发挥的细胞功能并不完全相同，目前研究较多的是 GSK-3 β 亚型。GSK-3 的活性主要通过 21 位或 9 位丝氨酸残基 (GSK-3 α 的 Ser21 或 GSK-3 β 的 Ser9) 的磷酸化状态进行调控，当被磷酸化时，其活性被抑制；此外，其活性还可通过亚细胞定位、蛋白质复合物形成、底物引发和蛋白质水解来调节^[10]。与丝氨酸残基磷酸化的作用相反，磷酸化 279 位或 216 位酪氨酸残基 (GSK-3 α 的 Tyr279 或 GSK-3 β 的 Tyr216) 可增强 GSK-3 的活性。目前，9 位丝氨酸残基 (GSK-3 β 的 Ser9) 和 216 位酪氨酸残基 (GSK-3 β 的 Tyr216) 的磷酸化是研究最广泛的“阴阳”调节机制 (图 1)^[11]。GSK-3 β 在组织与器官中广泛表达，能磷酸化多种底物，包括代谢与信号蛋白、细胞结构蛋白和转录因子等^[6,12]。越来越多的研究证明，GSK-3 β 是一种位于细胞信号转导枢纽位置的激酶，是许多细胞功能发挥的关键成分，除了调节糖原合成外，还参与了细胞分裂、分化、代谢、增殖、生长以及凋亡等过程^[7,13]。因此，GSK-3 β 活性的失调会导致多种疾病的发生和发展，包括炎症性疾病 (如炎症性肠病、败血症、关节炎)、哮喘、糖尿病、癌症、阿尔茨海默病和各种精神疾病^[9]。近年来，随着人们对 GSK-3 β 与各种疾病发生发展关系研究的不断深入，靶向 GSK-3 β 治疗各种疾病的研究也成为热点，同时



GSK-3活性受多种上游激酶和磷酸酶的位点特异性磷酸化和去磷酸化调节。PKA、PKB、S6K和RSK对GSK-3 α (在Ser21)和GSK-3 β (在Ser9)的磷酸化导致其失活，而Src、Fyn、PYK2对GSK-3 α (在Tyr279)和GSK-3 β (在Tyr216)的磷酸化导致其活化。

图1 GSK-3 α 与GSK-3 β 示意图

GSK-3 β 抑制剂也随之成为抗炎研究中最具潜能的目标之一^[14]。目前, 研究者们正在不断地探索更加安全、高效的 GSK-3 β 抑制剂, 以达到有效治疗相关疾病的目的。

2 GSK-3 β 对免疫细胞与细胞因子的调控

目前, 医学界将细胞因子视为一种重要的免疫调节剂^[15], 其参与了多种自身免疫性疾病及炎症性疾病的发病过程^[16]。IBD 的发病与免疫细胞及细胞因子的功能紊乱、数量改变或调节异常有关。如 UC 患者的 TNF- α 、IL-6 等表达水平明显升高, 当患者得到有效治疗后则会显著降低^[17]。此外, UC 患者结肠黏膜中 IL-9 mRNA 的表达水平明显升高, 同时 T 细胞分泌的 IL-9 相关转录因子的 mRNA 表达水平也升高, 并且都与炎症严重程度相关^[18]。由 B 淋巴细胞和单核巨噬细胞分泌产生的 IL-23 在加速肠黏膜炎症反应的同时可激活 Th17 细胞, 而由 Th17 细胞分泌产生的 IL-17 也可介导肠黏膜炎性损伤, 加重肠道炎症反应^[18-20]。随着对免疫与炎症相关研究的不断深入, 越来越多的研究表明 GSK-3 β 在免疫细胞的活化与细胞因子的产生过程中发挥关键作用, 正如 GSK-3 β 表达水平的升高可促进 CD4⁺T 细胞向 Th1 细胞和 Th17 细胞的分化, 然而, GSK-3 β 缺陷也可促进 M1 巨噬细胞极化与促炎因子的表达, 进而加重炎症反应^[21-23]。2011 年, Beurel 等^[24]研究发现, 在 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化的过程中, 抑制 GSK3 的活性可阻断 T 细胞向 Th17 细胞的分化, 并导致小鼠肠黏膜中 Th17 细胞的数量减少, 这表明 GSK3 是 Th17 细胞产生的关键介质。活化的 GSK-3 对促炎细胞因子 (例如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-17、IL-18、IL-23、IFN- γ) 的表达起正调节作用, 其对一些抗炎细胞因子 (如 IL-2、IL-10、IL-22、IL-33 和 IL-1 受体拮抗剂) 的表达起到负调节作用^[14]。IL-13 也可诱导 GSK-3 β 磷酸化而使其活性降低, 进而导致 IL-17、IL-23 表达减少及 IL-10 的表达增多, 这有利于小鼠慢性三硝基苯磺酸 (trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) 结肠炎的改善。Mateus 等^[25]在用 GSK-3 β 抑制剂治疗 TNBS 诱导的小鼠结肠炎研究中发现, 小鼠结肠组织中 TNF- α 和 IL-1 β 水平显著降低, 而 IL-10 的表达水平显著升高, 进而降低出血灶的强度和肠细胞的损伤。同样地, Uddin 等^[26]通过体内外实验研究表明, 在葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的结肠炎中, 一氧化碳 (carbon monoxide, CO)

通过抑制 GSK-3 β 和促炎细胞因子来减轻炎症反应。肠道分泌细胞对于维持健康的肠上皮至关重要, 其可分泌黏液物质进而构成一道可抵抗外来有害物质入侵机体的屏障, 发挥组织保护和修复作用, 这些细胞缺陷则会导致屏障功能障碍和炎症。2021 年, Schumacher 等^[27]发现, 肠上皮中的炎症反应蛋白 Sprouty2 的缺失通过 PI3K/Akt 信号通路促使 GSK-3 β -Ser9 磷酸化而失活, 导致上皮 IL-33 表达上升, 分泌型细胞数量增加, 从而通过改善上皮屏障组成来有效减轻结肠炎症。近年来, 众多研究提示 GSK-3 β 与相关免疫细胞的活化及细胞因子表达密切相关, 靶向抑制 GSK-3 β 的活性可以调节相关免疫细胞的活化与炎症因子的表达, 进而调控结肠炎症反应, 提示 GSK-3 β 是一个极具潜力的 IBD 治疗靶点。

3 GSK-3 β 激活与NF- κ B信号通路调控IBD密切相关

核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 是一种主要由核因子 p65 和 p50 组成的促炎转录因子。机体在正常状态下, NF- κ B 在胞质中与核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B- α) 结合形成了三聚体复合物 (p50/p65/I κ B- α) 而失去活性。当 NF- κ B 激活剂如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等信号因子与细胞膜受体结合后, 通过 I κ B 激酶 (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK) 使 I κ B 蛋白磷酸化, 并将 NF- κ B 从三聚体中释放出来。随后 NF- κ B 二聚体暴露出核定位序列, 可以自由地通过核膜与相应 DNA 序列结合而发挥功能。NF- κ B 被错误激活后会诱导炎症、应激反应和免疫异常等的发生^[28]。NF- κ B 作为一种炎症关键因子, 与 IBD 的发病有着密切的联系。临床研究表明, 在 UC 患者的肠黏膜上皮、隐窝上皮细胞和固有层单核细胞中, NF- κ B 同时处于高表达和活化状态, 并且其在细胞核中的表达比细胞质高得多^[29]。近年来, 对 NF- κ B 信号通路的药理学抑制已成为新型 IBD 防治药物研究的热点。越来越多的研究表明, 通过抑制 NF- κ B 活性可以明显减轻 IBD 模型小鼠的肠道炎症反应^[30]。近年来学者们在 GSK-3 β 调控 NF- κ B 信号通路方面进行了大量探索。研究显示, GSK-3 β 在肠隐窝及上皮细胞中高表达^[31], 除了参与调节细胞增殖、凋亡、炎症反应等过程外^[32], 还在 NF- κ B 等信号通路中起到了重要的调节作用^[33]。相关报道显示, 在 GSK-3 β 被敲除的小

鼠成纤维细胞中, TNF- α 诱导的 NF- κ B DNA 结合活性显著降低, 这种效应可以被瞬时转染 GSK-3 β 逆转^[14]。此外, 在胰腺癌细胞中可观察到 p65/p50 异二聚体的 DNA 结合和反式激活活性受到 GSK-3 β 的正向调节, 因为 GSK-3 β 抑制导致 p65 磷酸化、DNA 结合和 NF- κ B 依赖性基因表达减少。当 GSK-3 β 磷酸化失活时, 肽聚糖 (peptidoglycan, PGN) 诱导的 NF- κ B p65 与 NF- κ B 结合位点的结合减少和促炎细胞因子产生减少, 进而对 TNBS 诱导的小鼠结肠炎起到明显的改善作用^[34]。类似地, 抑制 GSK-3 β 的活性可以有效抑制 NF- κ B 的激活, 从而减少下游炎症因子的产生^[35-37]。在巨噬细胞中, NF- κ B 表达的增加通常会引起 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等促炎细胞因子表达的增加, 从而导致上皮损伤。Lohning 等^[8] 在研究日本山葵中的 6-甲基亚磺酰己基异硫氰酸酯 (6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate, 6-MITC) 对 DSS 诱导的小鼠急性和慢性结肠炎的改善作用时发现, 用 LPS 诱导小鼠巨噬细胞系炎症后, 6-MITC 给药治疗可导致 NF- κ B 表达水平显著降低, I κ B 蛋白 (包括 I κ B- α 和 I κ B- β 亚型) 表达水平升高, 同时也观察到 IL-6 表达水平降低。这证明 6-MITC 通过抑制 GSK-3 β 活性进而抑制 NF- κ B 信号及其下游效应, 从而有效缓解小鼠肠道炎症。Saud 等^[37] 在烯丙基二硫 (diallyl disulfide, DADS) 预防结直肠癌研究中发现, DADS 可减少促炎细胞因子的表达, 改善体重减轻、白细胞浸润、上皮侵蚀和细胞发育不良的情况, 使 DSS 诱导的小鼠肠道炎症得到改善。免疫组化研究显示, DADS 治疗使小鼠结肠组织中磷酸化 GSK-3 β 水平显著升高, 而磷酸化 NF- κ B (P65) 的核定位显著减少, 证明 DADS 通过抑制 GSK-3 β 来抑制 NF- κ B 的活化和核定位, 从而有效缓解 DSS 诱导的小鼠结肠炎症, 并可有效预防肿瘤的发生。体外机制进一步证实 NF- κ B 的抑制依赖于 DADS 对 GSK-3 β 直接或间接的抑制, 且 GSK-3 β 是 NF- κ B 的一种正调节因子。GSK-3 β 在 NF- κ B 信号通路的调控中扮演了重要的角色, 其活性的抑制可导致 NF- κ B 活性及其下游信号的减弱, 从而发挥一定的抗炎作用, 这已在许多 IBD 动物模型中得到证实, 提示 GSK-3 β 在 IBD 的发病过程中发挥关键调节作用, 是一种有关 IBD 治疗及药物研究的潜在重要靶点 (图 2)。

4 GSK-3 β 与内质网应激

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 功能紊乱可

能影响蛋白质折叠, 使错误折叠的蛋白质或未折叠的蛋白质发生聚集, 从而导致细胞内稳态失衡, 这一过程称为内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)。ERS 使细胞内功能蛋白质产生减少, 当其持续存在或过于严重时, 则会导致细胞凋亡及炎症反应加重, 已被视为影响 IBD 易感性和肠道内稳态的关键因素^[3]。有研究通过 IL-10/NADPH 氧化酶 1 (NOX1)^{dKO} 小鼠模型实验证明了肠上皮的异常 ERS 在结肠炎发展过程中起着关键作用, 并将 ERS 中缺陷的 eIF2 α 通路确定为 IBD 的关键生理病理学靶标^[38]。本课题组研究发现, 在衰老大鼠结肠炎症反应中, IL-1 β 、TNF- α mRNA 和 COX-2 蛋白表达水平平均升高, 这伴随着 ERS 相关蛋白 GRP78、CHOP、p-eIF2 α 表达水平明显上升; 给予相关药物干预后, 这些蛋白质的表达水平均显著降低^[39]。这证明衰老大鼠肠黏膜屏障功能发生障碍及结肠存在炎症反应时伴随 ERS 的激活, 可通过抑制 ERS 来有效缓解结肠炎症。在 ERS 状态下也可引起未折叠蛋白质反应 (unfolded protein response, UPR) 信号的启动, 这种蛋白反应能引起屏障缺陷, 从而在 IBD 的发病中起到重要作用^[40]。研究发现, 在 IBD 活动期, 患者回肠和结肠上皮细胞中均可检测到 ERS 信号标志, 进一步表明 IBD 与肠内过度的 ERS 密切相关^[41]。GSK-3 β 作为炎症正性调控因子被证明在 ERS 下活性增强, 抑制内质网激活后, 可降低 GSK-3 β 活性, 然后负调节炎症反应中的 NF- κ B 和 MAPK, 从而减少促炎细胞因子的产生^[42]。Kim 等^[43] 研究发现, 在 ERS 情况下, GSK-3 β 通过 IRE1 α 依赖性激活促进 IL-1 β 的选择性转录, 抑制 GSK-3 β 可降低 IL-1 β 的转录。LPS 诱导的 ERS 可以增加 GSK-3 β 的活性并促进肝脏中促炎细胞因子的表达和中性粒细胞的浸润, 最终诱发肝脏炎症, 进一步诱导肝细胞凋亡, 加速急性肝衰竭 (acute hepatic failure, ALF) 的发展, 但通过抑制 GSK-3 β 可以减轻这种反应^[42]。ERS 上调上皮细胞和鳞状细胞中的 miR346 水平, 导致 GSK-3 β mRNA 翻译增强, 从而增加了 GSK-3 β 蛋白水平, 并诱导细胞有丝分裂和自噬, 从而保护细胞、提高细胞活力^[44]。另有研究报道, 自噬可以通过抑制 ERS 来预防结肠炎症并减轻实验性结肠炎的严重程度^[45]。然而, 最近就 GSK-3 β 诱导的自噬参与 ERS 信号并介导 IBD 的报道较少, 确切机制有待进一步的研究。总之, GSK-3 β 作为炎症过程中关键的调节因子, 参与了 ERS 诱导的信号通路与细胞凋亡, 由 GSK-3 β 介导的 ERS 在炎症免疫调节机

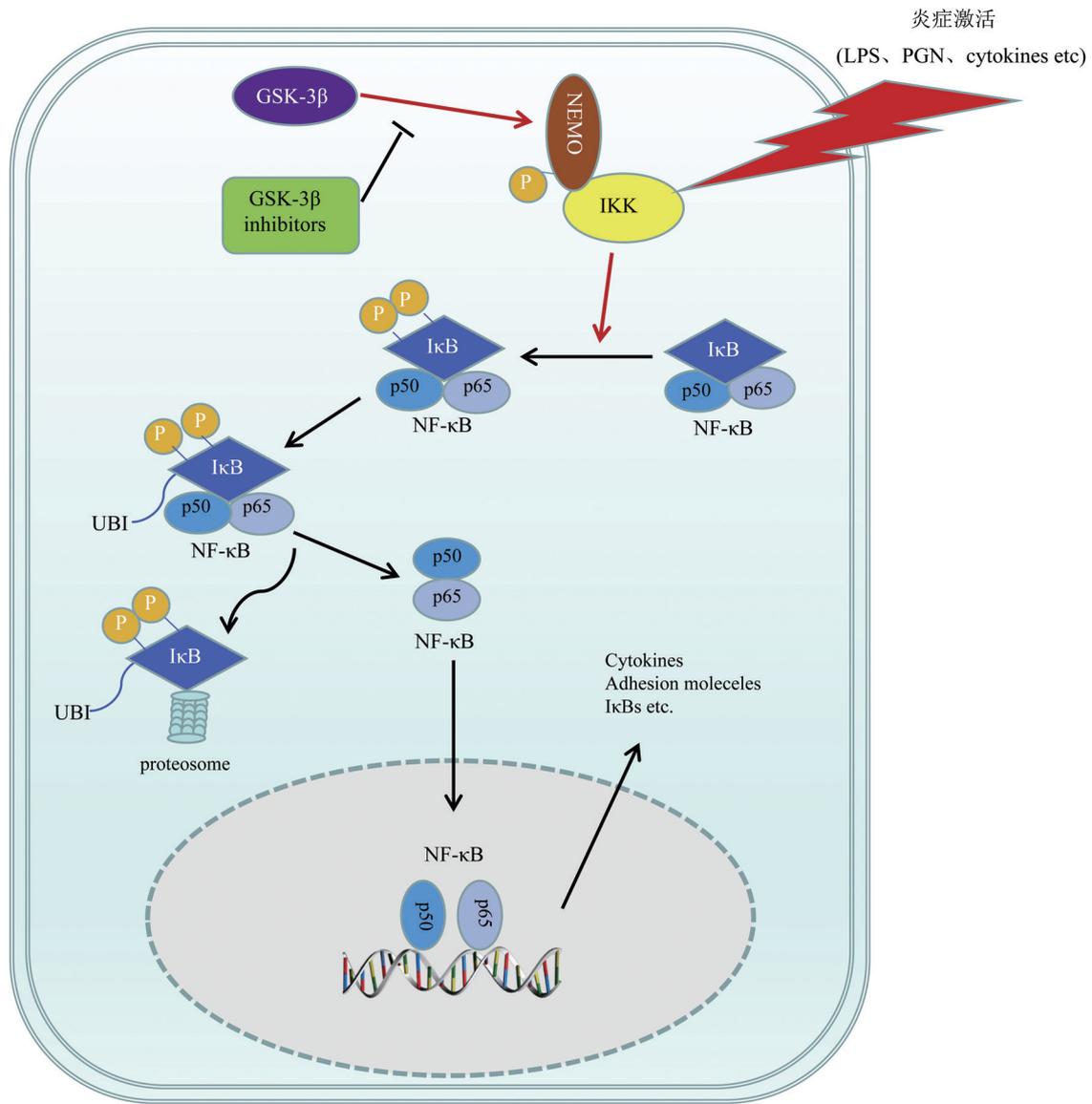


图2 GSK-3 β 诱导NF- κ B信号的激活进而发挥促炎作用及GSK-3 β 抑制剂作用位点示意图

制中起着关键作用,为 IBD 相关研究提供了新线索。

5 GSK-3 β 与感染

细菌、病毒、真菌、寄生虫等病原体侵入人体会引起局部组织和全身性炎症反应。近十余年以来,越来越多的研究证明了 GSK-3 β 在细菌或病毒感染过程中起着重要调节作用。研究表明,应用盐酸麻黄碱 (ephedrine hydrochloride, EH) 处理 PGN 刺激的原代小鼠腹腔巨噬细胞和 RAW 细胞,可引起 GSK-3 β 失活进而导致 IL-10 的增加和 IL-6 的减少^[46]。在 LPS 或杜氏利什曼原虫 (*Leishmania donovani*, LD) 感染的 RAW 细胞中,可检测到 GSK-3 β -Ser9 磷酸化;然而,同时应用 LD 衍生的 TLR4 激动剂可增强

GSK-3 β 活性,导致 CREB 和 IL-10 表达降低,而 NF- κ B-p65 和 AP-1-Jun/Fos 磷酸化增加,并诱导 LD 感染的 RAW 细胞中 IL-12 和 NO 的合成增加^[47]。同样地,在分枝杆菌感染的原代上皮细胞中可观察到 GSK-3 β 活性受到抑制,这促进了抗炎转录因子 CREB 和抗炎细胞因子 IL-10 和 IL-22 的表达,并抑制 NF- κ B 信号的激活^[48]。陈康等^[6]通过细胞实验发现,在感染铜绿假单胞菌后,应用 GSK-3 β 抑制剂治疗也可促进抗炎细胞因子 IL-10 的表达,同时可抑制促炎性细胞因子 IL-6 的表达,在铜绿假单胞菌感染中负调节免疫应答。含有非甲基化的胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸 (CpG) 基序的细菌 DNA 可通过刺激相关受体诱导促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α

的产生而进一步加重小鼠结肠炎症反应, 而抑制 GSK-3 β 活性可显著降低该反应^[49]。另一方面, GSK-3 β 在病毒感染中也扮演着重要的角色, 它已被确定为甲型流感病毒进入所需的宿主因素之一^[50]。在人类免疫缺陷病毒 (HIV)-1 感染的 T 细胞和单核细胞系中, 细胞质和细胞核中的 GSK-3 β 表达均被上调^[51]。此外, 在肠道柯萨奇病毒 B3 感染模型小鼠中, GSK-3 β 水平也被上调^[52]。然而, GSK-3 β 抑制大大减少 HIV-1 病毒在巨噬细胞中的复制^[51]。乙肝病毒的复制也与 GSK-3 β -Ser9 磷酸化增加有关^[53], 这表明 GSK-3 β 失活有利于乙肝病毒的复制。另有报道表明, GSK-3 β 的抗病毒作用可能与它通过顺序磷酸化增强锌指抗病毒蛋白 (某种病毒复制的抑制剂) 的抗病毒能力有关^[54]。

众多研究提示, GSK-3 β 与细菌或病毒感染有着密切的联系, 抑制其活性具有一定的抗炎作用。近年来, 随着对 IBD 研究的不断深入, 很多学者认为 IBD 的发病与细菌或病毒 (例如肠道菌群、幽门螺旋杆菌、乙肝病毒、巨细胞病毒等) 的感染有关^[55]。因此, GSK-3 β 与肠道感染性疾病及病原体引发的炎症反应有着密切联系, 但就 GSK-3 β 通过参与细菌或病毒感染过程调节肠道炎症的确切机制尚需要更加深入和广泛的研究。

6 总结与展望

GSK-3 β 与许多炎症性疾病有着密切关系, 能通过多种方式调节炎症反应, 除了上述内容所提到的几种调控途径外, GSK-3 β 还与炎症过程中 PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin 信号通路及干扰素的调控有关^[14,56], 对炎症性疾病发生的病理生理机制研究有非常重要的启示。近年来对 GSK-3 β 的研究越来越多地聚焦在肠道炎症调控机制上, 其在肠道炎症反应过程中发挥关键调节作用。目前, 一些 GSK-3 β 抑制剂在非消化系统疾病中已有相关药物用于临床。此外, 其有效抗炎作用已被越来越多的研究所证实^[57]。需要指出的是, GSK-3 β 对 IBD 调控的决定性机制尚不是很清楚, 并且 GSK-3 β 可能从多个方面对炎症起到调节作用, 包括酶活性、信号转导、转录和翻译, 以及定位和稳定性。更加深入而全面地研究 GSK-3 β 在 IBD 发病中的调控机制将为 IBD 的治疗和药物研发提供新思路 and 有益线索。

[参 考 文 献]

- [1] 徒文静, 徐桂华. 炎症性肠病患者成人初显期管理的研
- [2] Russo E, Giudici F, Fiorindi C, et al. Immunomodulating activity and therapeutic effects of short chain fatty acids and tryptophan post-biotics in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*, 2019, 10: 2754
- [3] 胡甜, 申月明, 曾亚. 内质网应激在炎症性肠病免疫调节中的作用. *国际消化病杂志*, 2021, 41: 15-8
- [4] Wang H, Fewings I, Bormman L, et al. DOP68 histological remission (NANCY index) is superior to endoscopic mucosal healing in predicting relapse-free survival in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *J Crohns Colitis*, 2019, 131: S71
- [5] Mak J, So J, Tang W, et al. Cancer risk and chemoprevention in Chinese inflammatory bowel disease patients: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55: 279-86
- [6] 陈康, 傅强, 卢建强, 等. 糖原合成激酶3 β 抑制剂通过 p38 负调节感染性炎症反应的研究. *国际检验医学杂志*, 2019, 40: 2564-7
- [7] Golpich M, Amini E, Hemmati F, et al. Glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β) signaling: implications for Parkinson's disease. *Pharmacol Res*, 2015, 97: 16-26
- [8] Lohning A, Kidachi Y, Kamiie K, et al. 6-(methylsulfinyl) hexyl isothiocyanate (6-MITC) from *Wasabia japonica* alleviates inflammatory bowel disease (IBD) by potential inhibition of glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 β). *Eur J Med Chem*, 2021, 216: 113250
- [9] Noori MS, Bhatt PM, Courreges MC, et al. Identification of a novel selective and potent inhibitor of glycogen synthase kinase-3. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317: C1289-303
- [10] Duda P, Wisniewski J, Wojtowicz T, et al. Targeting GSK3 signaling as a potential therapy of neurodegenerative diseases and aging. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22: 833-48
- [11] Tong Y, Park S, Wu D, et al. Modulation of GSK3 β autoinhibition by Thr-7 and Thr-8. *FEBS Lett*, 2018, 592: 537-46
- [12] 刘龚孜, 吕农华, 杨楨, 等. 糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)在不同胃粘膜病变中的表达及意义[C]. 首届浙赣两省肿瘤研究交流会论文汇编, 2012: 1
- [13] Lin J, Song T, Li C, et al. GSK-3 β in DNA repair, apoptosis, and resistance of chemotherapy, radiotherapy of cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867: 118659
- [14] Hoffmeister L, Diekmann M, Brand K, et al. GSK3: a kinase balancing promotion and resolution of inflammation. *Cells*, 2020, 9: 820
- [15] 黄志豪, 许楚丽, 林昱. 美沙拉嗪栓剂治疗溃疡性结肠炎的临床分析. *北方药学*, 2016, 13: 171-2
- [16] 黄小丽, 郭晓云, 姜海行. Th22细胞在炎症免疫性疾病及肿瘤中的研究进展. *世界华人消化杂志*, 2014, 22: 1812-9
- [17] 董力, 王建, 贾晨虹. 美沙拉嗪缓释颗粒治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者TNF- α 、IL-8的影响. *实用临床医药杂志*, 2014, 18: 53-6
- [18] Bank S, Andersen PS, Burisch J, et al. Polymorphisms in the Toll-like receptor and the IL-23/IL-17 pathways were

- associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in a danish cohort. *PLoS One*, 2015, 10: e0145302
- [19] Bastaki S, Al Ahmed MM, Al Zaabi A, et al. Effect of turmeric on colon histology, body weight, ulcer, IL-23, MPO and glutathione in acetic-acid-induced inflammatory bowel disease in rats. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 72
- [20] 何家璇, 薛荣亮, 吕建瑞, 等. 全脑缺血再灌注后Bad蛋白的表达与细胞凋亡的关系及ERK信号转导途径对其的影响. *山西医科大学学报*, 2015, 46: 853-7
- [21] Noori T, Dehpour AR, Sureda A, et al. The role of glycogen synthase kinase 3 β in multiple sclerosis. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110874
- [22] Han D, Medina-Rodriguez EM, Lowell JA, et al. Glycogen synthase kinase-3 promotes T helper type 17 differentiation by promoting interleukin-9 production. *Immunology*, 2020, 160: 357-65
- [23] Patel S, Werstuck G. Characterizing the role of glycogen synthase kinase-3 α/β in macrophage polarization and the regulation of pro-atherogenic pathways in cultured Ldlr (-/-) macrophages. *Front Immunol*, 2021, 12: 676752
- [24] Beurel E, Yeh WI, Michalek SM, et al. Glycogen synthase kinase-3 is an early determinant in the differentiation of pathogenic Th17 cells. *J Immunol*, 2011, 186: 1391-8
- [25] Mateus V, Rocha J, Alves P, et al. Thiadiazolidinone-8 ameliorates inflammation associated with experimental colitis in mice. *Pharmacology*, 2018, 101: 35-42
- [26] Uddin MJ, Jeong SO, Zheng M, et al. Carbon monoxide attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis via inhibition of GSK-3 β signaling. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 210563
- [27] Schumacher MA, Hsieh JJ, Liu CY, et al. Sprouty2 limits intestinal tuft and goblet cell numbers through GSK3 β -mediated restriction of epithelial IL-33. *Nat Commun*, 2021, 12: 836
- [28] 王佳俊, 王建, 李勇, 等. 基于细胞信号通路探讨小檗碱治疗溃疡性结肠炎研究进展. *中国中药杂志*, 2021, 46: 33-40
- [29] Lu PD, Zhao YH. Targeting NF- κ B pathway for treating ulcerative colitis: comprehensive regulatory characteristics of Chinese medicines. *Chin Med*, 2020, 15: 15
- [30] Xie F, Zhang H, Zheng C, et al. Costunolide improved dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis in mice through NF- κ B, STAT1/3, and Akt signaling pathways. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106567
- [31] 李玉婷, 郭煜晖, 程志豪, 等. 桂附地黄丸对衰老大鼠回肠干细胞增殖分化稳态的调节作用. *中成药*, 2018, 40: 2361-7
- [32] Beurel E, Michalek SM, Jope RS. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3). *Trends Immunol*, 2010, 31: 24-31
- [33] Saijo K, Winner B, Carson CT, et al. A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death. *Cell*, 2009, 137: 47-59
- [34] Fichtner-Feigl S, Kesselring R, Martin M, et al. IL-13 orchestrates resolution of chronic intestinal inflammation via phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β . *J Immunol*, 2014, 192: 3969-80
- [35] Sathiya PC, Vidhya R, Kalpana K, et al. Indirubin-3'-monoxime prevents aberrant activation of GSK-3 β /NF- κ B and alleviates high fat-high fructose induced A β -aggregation, gliosis and apoptosis in mice brain. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 396-407
- [36] Su S, Zhang P, Zhang Q, et al. GSK-3 β inhibitor induces expression of the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway to protect against renal ischemia-reperfusion injury during rat kidney transplantation. *Inflammation*, 2019, 42: 2105-18
- [37] Saud SM, Li W, Gray Z, et al. Diallyl disulfide (DADS), a constituent of garlic, inactivates NF- κ B and prevents colitis-induced colorectal cancer by inhibiting GSK-3 β . *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016, 9: 607-15
- [38] Treton X, Pedruzzi E, Guichard C, et al. Combined NADPH oxidase 1 and interleukin 10 deficiency induces chronic endoplasmic reticulum stress and causes ulcerative colitis-like disease in mice. *PLoS One*, 2014, 9: e101669
- [39] 刘敏, 顿耀艳, 彭丹丽, 等. 从内质网应激角度研究竹节参总皂苷对自然衰老大鼠结肠炎症反应的调节作用. *中药材*, 2017, 40: 425-9
- [40] Treton X, Pedruzzi E, Cazals-Hatem D, et al. Altered endoplasmic reticulum stress affects translation in inactive colon tissue from patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2011, 141: 1024-35
- [41] Kaser A, Adolph TE, Blumberg RS. The unfolded protein response and gastrointestinal disease. *Semin Immunopathol*, 2013, 35: 307-19
- [42] Ren F, Zhou L, Zhang X, et al. Endoplasmic reticulum stress-activated glycogen synthase kinase 3 β aggravates liver inflammation and hepatotoxicity in mice with acute liver failure. *Inflammation*, 2015, 38: 1151-65
- [43] Kim S, Joe Y, Kim HJ, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced IRE1 α activation mediates cross-talk of GSK-3 β and XBP-1 to regulate inflammatory cytokine production. *J Immunol*, 2015, 194: 4498-506
- [44] Guo J, Yang Z, Yang X, et al. miR-346 functions as a pro-survival factor under ER stress by activating mitophagy. *Cancer Lett*, 2018, 413: 69-81
- [45] Kokten T, Gibot S, Lepage P, et al. TREM-1 inhibition restores impaired autophagy activity and reduces colitis in mice. *J Crohns Colitis*, 2018, 12: 230-44
- [46] Zheng Y, Yang Y, Li Y, et al. Ephedrine hydrochloride inhibits PGN-induced inflammatory responses by promoting IL-10 production and decreasing proinflammatory cytokine secretion via the PI3K/Akt/GSK3 β pathway. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10: 330-7
- [47] Paul J, Naskar K, Chowdhury S, et al. TLR mediated GSK3 β activation suppresses CREB mediated IL-10 production to induce a protective immune response against murine visceral leishmaniasis. *Biochimie*, 2014, 107 Pt B: 235-46
- [48] Lutay N, Hakansson G, Alaridah N, et al. *Mycobacteria* bypass mucosal NF- κ B signalling to induce an epithelial anti-inflammatory IL-22 and IL-10 response. *PLoS One*,

- 2014, 9: e86466
- [49] Hofmann C, Dunger N, Scholmerich J, et al. Glycogen synthase kinase 3- β : a master regulator of Toll-like receptor-mediated chronic intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1850-8
- [50] Konig R, Stertz S, Zhou Y, et al. Human host factors required for influenza virus replication. *Nature*, 2010, 463: 813-7
- [51] Guendel I, Iordanskiy S, Van Duyne R, et al. Novel neuroprotective GSK-3 β inhibitor restricts Tat-mediated HIV-1 replication. *J Virol*, 2014, 88: 1189-208
- [52] Wang T, Zhang J, Xiao A, et al. Melittin ameliorates CVB3-induced myocarditis via activation of the HDAC2-mediated GSK-3 β /Nrf2/ARE signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480: 126-31
- [53] Piracha ZZ, Kwon H, Saeed U, et al. Sirtuin 2 isoform 1 enhances hepatitis B virus RNA transcription and DNA synthesis through the AKT/GSK-3 β / β -Catenin signaling pathway. *J Virol*, 2018, 92: e00955-18
- [54] Sun L, Lv F, Guo X, et al. Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) modulates antiviral activity of zinc-finger antiviral protein (ZAP). *J Biol Chem*, 2012, 287: 22882-8
- [55] 张瑞芳, 陈朝晖, 刘漪沧, 等. 溃疡性结肠炎的发病机制及其治疗进展. *生命的化学*, 2018, 38: 241-9
- [56] Moparthi L, Koch S. Wnt signaling in intestinal inflammation. *Differentiation*, 2019, 108: 24-32
- [57] Kandari CC, Sen D, Maity A. Anti-inflammatory potential of GSK-3 inhibitors. *Curr Drug Targets*, 2021, 22: 1464-76