

· 综 述 ·

PPAR γ 在溃疡性结肠炎中作用机制的研究进展*王 婧[#] 高鸿亮^{*}

新疆医科大学第一附属医院消化病二科(830054)

摘要 溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,其复杂发病机制,尚未完全阐明。近年来,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)在维持肠道稳态中的作用日益受到关注。该核转录因子通过多重机制参与UC进程,在调节肠黏膜屏障功能、抑制肠道炎症、调控免疫反应、抑制病理性纤维化以及维持菌群稳态中发挥重要作用。本文系统阐述PPAR γ 在UC中的多重保护机制,以期UC的临床治疗提供新的理论依据和策略。

关键词 结肠炎,溃疡性; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 黏膜屏障; 炎症反应

Research Progress on Mechanisms of PPAR γ in Ulcerative Colitis WANG Jing, GAO Hongliang. The Second Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi (830054)

Correspondence to: GAO Hongliang, Email: gaohongliang2008@xjmu.edu.cn

Abstract Ulcerative colitis (UC) is a chronic non-specific inflammatory bowel disease, the complex pathogenesis of which has not been fully elucidated. In recent years, the role of peroxisome-proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in maintaining intestinal homeostasis has gained increasing attention. This nuclear transcription factor participates in the progression of UC through multiple mechanisms, playing important roles in regulating intestinal mucosal barrier function, suppressing intestinal inflammation, modulating immune responses, preventing pathological fibrosis, and maintaining microbial homeostasis. This article systematically elaborated the multifaceted protective mechanisms of PPAR γ in UC, aiming to provide new theoretical foundations and therapeutic strategies for the clinical management of UC.

Key words Colitis, Ulcerative; Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor gamma; Mucosal Barrier; Inflammatory Response

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性、非特异性、复发性炎症性疾病,主要累及结直肠的黏膜层和黏膜下层,临床表现为腹痛、腹泻和黏液脓性便^[1]。该病全球发病率和患病率持续攀升,其迁延不愈、反复发作的临床特点严重损害患者的生活质量,现有常规治疗方案疗程漫长,存在疗效不理想、药物不良反应较多等局限性^[2]。因此,深入探索UC的发病机制并寻找新的治疗靶点至关重要。目前认为UC的发病与多种因素相关,其中肠黏膜屏障损伤被认为是UC发病机制的核心^[3]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome-proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)作为一种在结肠上皮高表达的核转录因子,除经典的代谢调控功能外,其在维持肠道稳态中的作用日益受到关注,被称为黏膜屏障的中心协调者^[4]。研究表明,PPAR γ 功能低下与UC的

易感性和严重程度密切相关^[5],且该因子被证实是调控杯状细胞黏液分泌^[4]、上皮细胞能量代谢^[6]、局部炎症反应^[7],以及免疫细胞分化^[8]等的关键枢纽。本文系统阐述PPAR γ 在UC中的保护作用及其分子机制,以期靶向治疗UC提供思路。

一、PPAR γ 概述

1. PPAR γ 的结构和功能: PPAR γ 属于核受体(nuclear receptor)超家族,具有典型的核受体结构,包含一个可变氨基末端结构域、保守的DNA结合域以及羧基末端配体结合域^[9]。其基因位于人类3号染色体(3p25.2),可通过差异启动子激活和选择性剪接过程产生3种PPAR γ 亚型,分别为PPAR γ 1、PPAR γ 2和PPAR γ 3。PPAR γ 1广泛表达于结肠、视网膜、造血细胞等多种组织;PPAR γ 2则主要存在于脂肪组织,对营养状态变化更为敏感,在代谢适应中发挥特殊作用;PPAR γ 3除参与脂肪组织发育和胰岛素敏感性调节外,还表达于免疫细胞(如巨噬细胞、树突细胞和淋巴细胞),并可发挥抗炎作用。PPAR γ 能被合成配体、膳食成分和多酚类物质激活,并可通过抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、激活蛋白-1(activating protein-1, AP-1)、信号转导及转录活化因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)等炎症信号通路调控免疫反应^[10],在维持代谢稳态和

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.11.007

*基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(82460109);新疆维吾尔自治区重点研发计划项目(2024B03036-1);新疆维吾尔自治区“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划中青年骨干医疗人才(TSYC202401B024);新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项(WJWY-202402)

[#]Email: 15022860056@163.com

^{*}本文通信作者, Email: gaohongliang2008@xjmu.edu.cn

炎症平衡中扮演双重角色。此外,这些亚型以组织特异性的方式表达,在代谢调节中发挥多重作用,包括调节炎症、脂质代谢以及细胞分化^[8]。

2. PPAR γ 在结肠中的表达和作用:PPAR γ 主要表达于结肠上皮细胞,在结肠黏膜内巨噬细胞和淋巴细胞中表达较少。其表达具有明显的区域异质性,呈现从近端结肠向远端结肠递减的梯度模式,远端结肠的 PPAR γ 表达显著低于近端结肠,但整体表达水平仍显著高于小肠^[11]。PPAR γ 可通过协调脂质代谢、维持能量稳态、分子运输以及细胞间通讯等多重过程,维持肠上皮细胞的特性和功能完整性。

二、PPAR γ 在 UC 中的作用机制

1. PPAR γ 对肠道屏障的保护作用:作为肠道的第一道防线,紧密连接的破坏可导致肠上皮屏障功能丧失。有研究^[12]发现,在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎模型中,闭合蛋白(occludin)、密封蛋白-1(claudin-1)、闭锁小带蛋白-1(zonula occluden-1, ZO-1)等紧密连接蛋白表达降低,导致肠黏膜屏障功能受损。屏障受损的肠组织中的 PPAR γ 表达亦显著降低,而激活 PPAR γ 可上调上述紧密连接蛋白的表达,从而增强肠道屏障功能。Gao 等^[13]的研究发现,UC 患者通常伴有杯状细胞数量减少和分泌功能抑制,导致黏液层变薄,进一步加剧炎症。因此,修复和维持肠黏膜屏障结构和功能的完整性是 UC 治疗的关键靶点,PPAR γ 在这一过程中发挥核心调控作用^[4]。Zhao 等^[12]发现,激活 PPAR γ 能通过增加黏蛋白 2(mucin 2, Muc2)以及紧密连接蛋白(如 occludin、claudin-1、claudin-4 和 ZO-1)的表达,从而增强肠道屏障功能。此外,PPAR γ 活化后还可调控 NLRP6(NOD-like receptor pyrin domain-containing 6)炎症小体的转录和表达,而 NLRP6 炎症小体激活后可触发钙离子依赖性的 Muc2 胞吐过程,维持肠道黏液屏障功能^[14-15]。若 PPAR γ 功能受损,可能导致 NLRP6 表达不足,进而削弱 Muc2 的胞吐分泌,增加细菌穿透风险,加剧肠道炎症。

2. PPAR γ 对肠道炎症反应的调节作用

①PPAR γ 抑制促炎信号通路:PPAR γ 作为重要的转录调控因子,可通过抑制 NF- κ B、AP-1 等炎症相关信号通路的转录活性,调控多种促炎介质和屏障功能相关蛋白表达,从而发挥抗炎作用。PPAR γ 激活后可广泛下调多种促炎细胞因子和趋化因子表达,包括白细胞介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-2、IL-6、IL-12,以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等^[7,16]。如藁本内酯通过直接结合并激活 PPAR γ 发挥抗炎作用,且对 NF- κ B 和 AP-1 这两条关键炎症信号通路产生协同抑制。在 AP-1 通路中,藁本内酯抑制 c-Jun 和 c-Fos 的磷酸化以及 c-Jun 的核转位,阻断由 c-Jun/c-Fos 异源二聚体介导的炎症信号转导。在 NF- κ B 通路中,藁本内酯抑制 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)激酶(I κ B kinase, IKK) α/β 、I κ B α 和 p65 磷酸化,阻止 p65 进入细胞核,从而抑制 NF- κ B 的转录活性,降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、诱生

型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等促炎介质的表达,有效缓解结肠炎症^[17]。芍药醇也可通过激活 PPAR γ 抑制 NF- κ B 信号通路,减弱促炎细胞因子产生,降低活性氧水平,改善 DSS 诱发的结肠炎。加入 PPAR γ 抑制剂 GW9662 后,芍药醇的上述效应均被阻断^[18]。

②PPAR γ 对免疫细胞表型和功能的调控作用:PPAR γ 可通过调控多种免疫细胞,包括巨噬细胞、T 细胞等的活化和分化,重塑肠道炎症微环境。

PPAR γ 调节巨噬细胞极化:巨噬细胞是高度可塑性的细胞,调整其表型和功能可对肠道内环境平衡以及 UC 进展产生显著影响。巨噬细胞激活后可呈现两种表型,即促炎状态的经典活化巨噬细胞(M1 型)和抗炎状态的替代活化巨噬细胞(M2 型)。M1 型参与早期炎症免疫反应,M2 型则介导抗炎和组织修复^[19]。临床证据表明,UC 患者肠道组织中 M1 型巨噬细胞浸润增加,其浸润程度与 PPAR γ 表达呈负相关,而 M2 型与 PPAR γ 表达呈正相关,提示 PPAR γ 表达水平与炎症状态直接关联^[5]。研究发现,PPAR γ 通过调控巨噬细胞极化在 UC 中发挥抗炎作用^[20]。激活的 PPAR γ 能够抑制巨噬细胞向 M1 促炎表型分化,降低 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子表达;同时驱动向 M2 抗炎表型极化,上调 CD206、IL-10 等抗炎介质^[21]。

PPAR γ 影响辅助性 T 细胞 17(helper T cell 17, Th17)/调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)平衡:Th17/Tregs 平衡对于维持肠道稳态至关重要。积极调节这一平衡可改善肠道炎症微环境,促使肠道免疫平衡重建,该平衡失衡则会导致 UC 患者体内炎症失控^[22]。在病理情况下,异常 Th17 反应和 IL-17A 的产生超过 Treg 细胞的免疫耐受能力时,可诱发严重的组织损伤。PPAR γ 在 Th17/Tregs 平衡中发挥关键作用,可促进 Treg 细胞分化、抑制 Th17 细胞发育,从而减弱促炎反应^[23]。有研究^[24]发现,胶七散可通过丁酸盐介导的 PPAR γ 轴激活促进幼稚 CD4⁺ T 细胞向 Treg 细胞分化,维持 Th17/Tregs 平衡,减轻小鼠结肠炎症反应。Wen 等^[25]的研究显示,豆甾醇可通过增加肠道菌群产生的丁酸盐激活 PPAR γ ,诱导 T 细胞代谢从糖酵解向氧化磷酸化转换,通过代谢重编程促使幼稚 CD4⁺ T 细胞分化为 Treg 细胞,恢复 UC 中的 Tregs/Th17 平衡,缓解结肠炎症。

3. PPAR γ 对肠道纤维化的抑制作用:PPAR γ 除通过上述机制有效控制肠道急性炎症反应外,在抑制炎症引起的病理性纤维化中亦发挥关键作用。如图 1A 所示,肠道纤维化的病理核心在于活化的肌成纤维细胞导致的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积,最终引起肠壁狭窄、梗阻。这些肌成纤维细胞可源自间充质细胞(例如成纤维细胞、平滑肌细胞等),也可经由上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和内皮-间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndoMT)转分化而来^[26]。PPAR γ 通过维持 E-钙黏蛋白表达、阻止 β -连环蛋白异常核转位,并下调锌指 E 盒结合同源框蛋白 1(zinc finger E-box binding

homeobox 1, ZEB1)、Snail等转录因子,维持上皮表型,减少间质细胞标志物(如 α -平滑肌肌动蛋白和I/III型胶原)生成,有效抑制EMT^[27]。TGF- β /Smad3信号通路在纤维化进程中发挥关键驱动作用^[28],而活化的PPAR γ 可直接干预这一纤维化核心通路,抑制Smad3磷酸化及其核转位,阻断其下游促纤维化基因转录。同时,PPAR γ 还能下调结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)表达,抑制TGF- β 的促纤维化效应^[29]。此外,PPAR γ 还可直接下调血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、IL-1、IL-6等其他促纤维化细胞因子表达,并抑制纤连蛋白、胶原等ECM成分沉积^[29]。PPAR γ 激动剂通过抑制炎症、EMT和ECM沉积,在体内外模型中显示出缓解肠道纤维化的潜力。

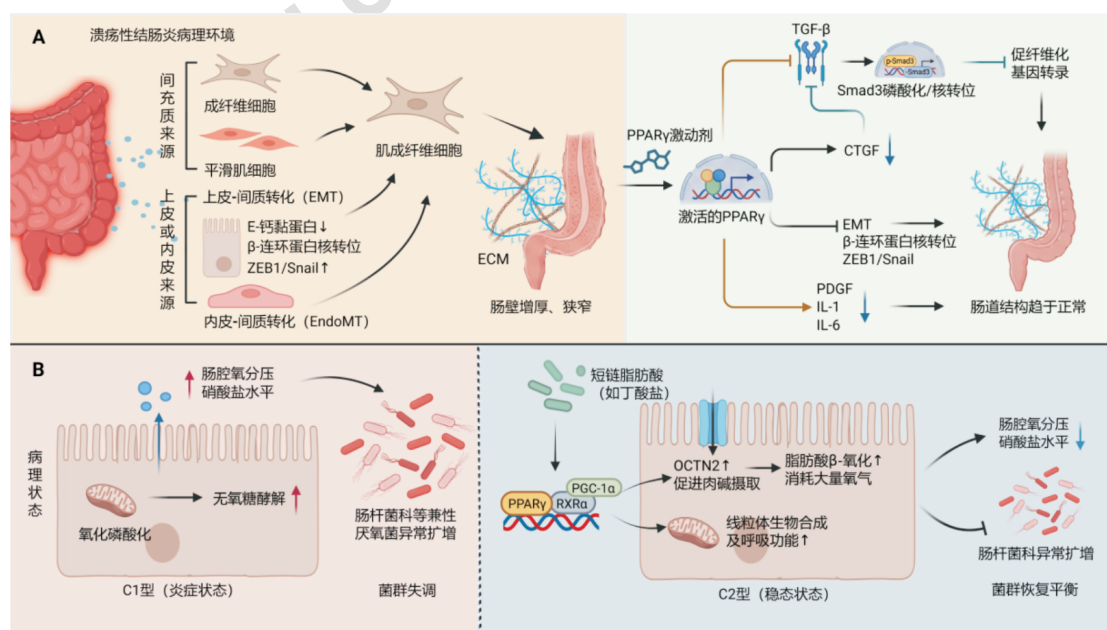
4. PPAR γ 调控代谢重编程维持肠道菌群平衡:在生理状态下,结肠细胞通过脂肪酸 β -氧化和氧化磷酸化在肠隐窝顶部维持生理性缺氧微环境。此种代谢模式限制了氧气从黏膜表面向肠腔扩散,维持肠腔内的厌氧环境,使结肠菌群以专性厌氧菌为主导,抑制潜在致病菌的过度增殖,维持菌群平衡^[30]。

在UC发展过程中,促炎信号驱动结肠细胞代谢向经典炎症相关激活状态(C1型)极化,肠上皮细胞发生代谢重编程,代谢模式从氧化磷酸化转变为以无氧糖酵解为主。如图1B所示,这一转变导致肠腔内氧分压和硝酸盐水平升高,破坏生理性缺氧环境,使肠杆菌科等兼性厌氧菌异常扩增,导致肠道菌群失调^[6]。PPAR γ 激活对这一病理变化发挥关键的修复作用。肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸(如丁酸盐)作为内源性配体激活PPAR γ ,驱动结肠细胞向稳态C2型极

化,并与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome-proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)相互作用,协同促进线粒体生物合成、呼吸功能以及脂肪酸 β -氧化^[30-31],增强细胞有氧产能。这一代谢模式通过高氧消耗维持上皮缺氧,限制肠腔内氧浓度,维持专性厌氧菌的优势,同时抑制兼性厌氧菌扩增,从而维持肠道稳态。此外,PPAR γ 可与视黄醇X受体 α (retinoid X receptor α , RXR α)形成异二聚体,上调新型有机阳离子转运体2(novel organic cation transporter 2, OCTN2)表达,促进肉碱摄取^[32],增强对丁酸盐等短链脂肪酸的摄取。该PPAR γ 依赖性线粒体脂肪酸 β -氧化过程消耗大量氧气,重建上皮细胞的缺氧环境,并显著抑制iNOS表达,减少硝酸盐生成,抑制需氧/兼性厌氧菌(如肠杆菌科)过度增殖,纠正菌群失调^[31]。

三、以PPAR γ 为靶点治疗UC

近年来,PPAR γ 作为治疗UC的潜在靶点备受关注。5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)作为经典的PPAR γ 激动剂,可通过激活PPAR γ 发挥抗炎作用,并能恢复肠上皮缺氧,抑制大肠埃希菌生长,现已成为治疗轻中度UC的一线药物^[33]。作为另一经典的PPAR γ 激动剂,噻唑烷二酮类药物(thiazolidinediones, TZDs)目前被用作2型糖尿病治疗中的胰岛素致敏剂,UC患者和动物模型的研究揭示了PPAR γ 激活在炎症和免疫反应调控中的关键作用^[34]。一项随机安慰剂对照试验显示,罗格列酮灌肠可显著降低活动性远端UC患者的Mayo评分(由8.9分降至4.3分, $P < 0.01$),耐受性良好,疗效与美沙拉嗪相似^[35]。另有研究^[36]表明罗格列酮可诱导结肠黏膜PPAR γ 表达升高,降低UC疾病活动度。



注:PPAR γ 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ;TGF- β 为转化生长因子- β ;EMT为上皮-间质转化;EndoMT为内皮-间质转化;ZEB1为锌指E盒结合同源框蛋白1;ECM为细胞外基质;CTGF为结缔组织生长因子;PDGF为血小板衍生生长因子;ILs为白细胞介素;RXR α 为视黄醇X受体 α ;PGC-1 α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α ;OCTN2为新型有机阳离子转运体2

A:PPAR γ 对肠道纤维化的抑制作用;B:PPAR γ 通过代谢重编程维持肠道菌群平衡

图1 PPAR γ 调控肠道纤维化和菌群稳态的分子机制图(使用BioRender绘制)

Liang 等^[37]的研究显示,5-ASA 和罗格列酮联用对 UC 的治疗效果优于单独使用 5-ASA(临床缓解率 71.4% 对 57.1%, $P < 0.05$)。Li 等^[38]发现,PPAR γ 激动剂吡格列酮可平衡小鼠肠道菌群,缓解结肠炎。此外,降胆固醇药物洛伐他汀可通过 PPAR γ 介导的 NF- κ B 抑制重塑巨噬细胞极化,能够诱导巨噬细胞表型从促炎的 M1 型转化为抗炎的 M2 型,下调 M1 型相关细胞因子、上调 M2 型标志物,缓解结肠炎症^[39]。由此可见,PPAR γ 作为 UC 治疗药物靶点的前景广阔。但以 TZDs 为代表的 PPAR γ 完全激动剂可能引起体液潴留、心力衰竭、肝损伤等诸多不良反应,通常被认为与 PPAR γ 的过度激活有关,使其临床应用受限^[40]。因此,使用选择性 PPAR γ 调节剂、部分激动剂,以及调整给药方式(如局部灌肠)或寻找更安全的天然药物等策略,有望为减轻上述不良反应提供新的方向。Da Silva 等^[41]发现了一种局部作用的 PPAR γ 激动剂 AS002,可在 UC 患者结肠黏膜中触发 PPAR γ 抗炎活性,降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-13 水平。在此基础上,进一步采用 DSS 诱导的小鼠结肠炎模型进行体内验证,无论是在预防性还是治疗性方面,AS002 均能保护小鼠免受组织学损伤,并降低髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-13 水平,预防并逆转小鼠结肠炎。尽管该药物通过局部灌肠给药规避了传统完全激动剂全身 PPAR γ 过度激活所致的不良反应,但其人体安全性、局部长期耐受性和疗效仍需通过设计严谨的随机对照临床试验加以验证。

除上述药物外,多种天然药物也显示出通过 PPAR γ 途径治疗 UC 的潜力。在 UC 发展过程中,多数促炎因子受 NF- κ B 信号通路调控,而激活 PPAR γ 可有效抑制 NF- κ B 通路,发挥抗炎作用。例如,人参皂苷 Rb1^[42]、两面针提取物^[43]、左青颗粒^[44]等天然产物均能通过 PPAR γ 依赖的机制抑制 NF- κ B 活化,减少 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子表达,缓解实验性结肠炎。除直接抗炎作用外,通过 PPAR γ 调节免疫细胞功能也是天然药物发挥疗效的机制之一,如木犀草素^[21]、芍药醇^[18]等药物可通过激活 PPAR γ 信号通路抑制巨噬细胞 M1 极化,促进 M2 极化,改善小鼠结肠炎症。槲皮素可恢复结肠免疫耐受,抑制单核细胞来源的巨噬细胞生成,促进巨噬细胞极化向 M2 表型偏移^[45]。胶七散及其有效成分豆甾醇则是通过激活丁酸盐介导的 PPAR γ 信号通路促进 Treg 细胞分化并增加其比例,抑制 Th17 细胞分化,调节 Tregs/Th17 平衡,改善小鼠结肠炎症^[24]。黄蜀葵花^[46]、白芷多糖^[47]等天然成分也能通过 PPAR γ 调节肠道菌群、增强肠道屏障功能、促进肠黏膜修复。中药复方如芍药汤^[48]、苓榆清肠汤^[49]等亦通过 PPAR γ 相关信号通路调节免疫细胞功能、改善能量代谢,缓解实验性结肠炎。上述研究表明,PPAR γ 作为一个多效性靶点,在 UC 治疗中具有广阔的应用前景,未来需进一步开展临床研究以验证其疗效和安全性。

四、总结和展望

PPAR γ 作为维持肠道稳态的重要调控因子,在 UC 黏膜修复中扮演重要角色。近年来,多项研究已证实,无论是 5-

ASA 等经典合成药物、AS002 等新型局部激动剂,还是天然药物,均可通过靶向 PPAR γ 及其下游信号通路有效缓解结肠炎。然而,以 TZDs 为代表的传统 PPAR γ 完全激动剂因过度激活常伴随体液潴留、心力衰竭等全身不良反应,致使其临床应用受限。而大多数天然药物虽具安全性优势,但大多受限于天然药物的生物利用度低、体内代谢复杂,尚缺乏相关临床试验数据。因此,后续着力于开发具有良好安全性的新型 PPAR γ 调节剂和部分激动剂,并推动其进入临床研究,以规避传统激动剂导致的全身不良反应。此外,需加强天然药物配体的筛选和机制解析,提高天然产物配体的靶向性和生物利用度。立足于调肠道菌群、能量代谢和免疫调节网络的协同,以 PPAR γ 为靶点的治疗策略有望推动 UC 治疗从单纯抗炎向微环境稳态重建转型,为 UC 治疗开辟新的方向。

参考文献

- [1] LE BERRE C, HONAP S, PEYRIN - BIROULET L. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2023, 402 (10401): 571-584.
- [2] VOELKER R. What is ulcerative colitis?[J]. JAMA, 2024, 331 (8): 716.
- [3] VAN DER POST S, JABBAR K S, BIRCHENOUGH G, et al. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis[J]. Gut, 2019, 68 (12): 2142-2151.
- [4] FANG J, WANG H, XUE Z, et al. PPAR γ : the central mucus barrier coordinator in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2021, 27 (5): 732-741.
- [5] LI Y, YAN F, XIANG J, et al. Identification and experimental validation of immune-related gene PPARG is involved in ulcerative colitis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870 (7): 167300.
- [6] MARTÍNEZ - RUIZ M, ROBESON M S, PICCOLO B D. Fueling the fire: colonocyte metabolism and its effect on the colonic epithelia[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2025, 65 (33): 8737-8756.
- [7] SCHULTE R, WOHLLEBER D, UNRAU L, et al. Pioglitazone - mediated peroxisome proliferator - activated receptor γ activation aggravates murine immune-mediated hepatitis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (7): 2523.
- [8] HERNANDEZ - QUILES M, BROEKENA M F, KALKHOVEN E. PPARgamma in metabolism, immunity, and cancer: unified and diverse mechanisms of action[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 624112.
- [9] SINGH A, CHAUDHARY R. Potentials of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α , β/δ , and γ : an in - depth and comprehensive review of their molecular mechanisms, cellular signalling, immune responses and

- therapeutic implications in multiple diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 155: 114616.
- [10] ALTHAGAFY H S, ALI F E M, HASSANEIN E H M, et al. Canagliflozin ameliorates ulcerative colitis via regulation of TLR4/MAPK/NF- κ B and Nrf2/PPAR- γ /SIRT1 signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 960: 176166.
- [11] SU W, BUSH C R, NECELA B M, et al. Differential expression, distribution, and function of PPAR- γ in the proximal and distal colon[J]. *Physiol Genomics*, 2007, 30 (3): 342-353.
- [12] ZHAO J, ZHAO R, CHENG L, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation promotes intestinal barrier function by improving mucus and tight junctions in a mouse colitis model[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50 (11): 1195-1204.
- [13] GAO H, ZHOU H, ZHANG Z, et al. Vitamin D3 alleviates inflammation in ulcerative colitis by activating the VDR-NLRP6 signaling pathway[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1135930.
- [14] ALATSHAN A, BENKŐ S. Nuclear receptors as multiple regulators of NLRP3 inflammasome function[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 630569.
- [15] BIRCHENOUGH G M, NYSTRÖM E E, JOHANSSON M E, et al. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6 - dependent Muc2 secretion[J]. *Science*, 2016, 352 (6293): 1535-1542.
- [16] YANG Y, WEI C, LIU J, et al. Atorvastatin protects against postoperative neurocognitive disorder via a peroxisome proliferator - activated receptor - gamma signaling pathway in mice[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (5): 300060520924251.
- [17] HUANG Y, ZHANG Y, WAN T, et al. Systems pharmacology approach uncovers ligustilide attenuates experimental colitis in mice by inhibiting PPAR γ - mediated inflammation pathways[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37 (1): 113-128.
- [18] CHENG S, CHEN W, GUO Z, et al. Paeonol alleviates ulcerative colitis by modulating PPAR - γ and nuclear factor- κ B activation[J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 18390.
- [19] GARRIDO-TRIGO A, CORRALIZA A M, VENY M, et al. Macrophage and neutrophil heterogeneity at single - cell spatial resolution in human inflammatory bowel disease[J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1): 4506.
- [20] YANG Z, LIN S, FENG W, et al. A potential therapeutic target in traditional Chinese medicine for ulcerative colitis: macrophage polarization[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 999179.
- [21] YANG S, DUAN H, ZENG J, et al. Luteolin modulates macrophage phenotypic switching via the AMPK-PPAR γ pathway to alleviate ulcerative colitis in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339: 119157.
- [22] HUANG C, MEI Q, LOU L, et al. Ulcerative colitis in response to fecal microbiota transplantation via modulation of gut microbiota and Th17/Treg cell balance[J]. *Cells*, 2022, 11 (11): 1851.
- [23] HE N, CHEN K, YU S, et al. Stachyose exerts anticolitis efficacy by re - balancing Treg/Th17 and activating the butyrate - derived PPAR γ signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72 (21): 12171-12183.
- [24] 温淑婷. 基于肠道菌群与Treg/Th17平衡探讨胶七散治疗溃疡性结肠炎的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [25] WEN S, HE L, ZHONG Z, et al. Stigmasterol restores the balance of Treg/Th17 cells by activating the butyrate - PPAR γ axis in colitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 741934.
- [26] LIN S N, WANG J, MUKHERJEE P K, et al. The functional role of the extracellular matrix in inflammatory bowel disease associated gut fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2025, 139: 29-48.
- [27] POMPILI S, VETUSCHI A, LATELLA G, et al. PPAR- γ orchestrates EMT, AGE, and cellular senescence pathways in colonic epithelium and restrains the progression of IBDs[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (10): 8952.
- [28] ANDOH A, NISHIDA A. Molecular basis of intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Intest Dis*, 2022, 7 (3/4): 119-127.
- [29] HAYASHI Y, NAKASE H. The molecular mechanisms of intestinal inflammation and fibrosis in Crohn's disease[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 845078.
- [30] KLEPSCH V, MOSCHEN A R, TILG H, et al. Nuclear receptors regulate intestinal inflammation in the context of IBD[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1070.
- [31] BYNDLOSS M X, OLSAN E E, RIVERA-CHÁVEZ F, et al. Microbiota - activated PPAR - γ signaling inhibits dysbiotic *Enterobacteriaceae* expansion[J]. *Science*, 2017, 357 (6351): 570-575.
- [32] LI P, WANG Y, LUO J, et al. Downregulation of OCTN2 by cytokines plays an important role in the progression of inflammatory bowel disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 178: 114115.
- [33] CEVALLOS S A, LEE J Y, VELAZQUEZ E M, et al. 5-Aminosalicylic acid ameliorates colitis and checks

- dysbiotic *Escherichia coli* expansion by activating PPAR- γ signaling in the intestinal epithelium[J]. mBio, 2021, 12 (1): e03227-20.
- [34] SPECA S, DUBUQUOY L, DESREUMAUX P. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the colon: inflammation and innate antimicrobial immunity[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48 (Suppl 1): S23-S27.
- [35] PEDERSEN G, BRYNSKOV J. Topical rosiglitazone treatment improves ulcerative colitis by restoring peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105 (7): 1595-1603.
- [36] YAMAMOTO-FURUSHO J K, JACINTE-CAZARES M, FURUZAWA - CARBALLEDA J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors family is involved in the response to treatment and mild clinical course in patients with ulcerative colitis[J]. Dis Markers, 2014, 2014: 932530.
- [37] LIANG H L, OUYANG Q. A clinical trial of combined use of rosiglitazone and 5-aminosalicylate for ulcerative colitis [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14 (1): 114-119.
- [38] LI J H, XU J, HU J X, et al. PPAR γ / β / δ agonists can ameliorate dextran sodium sulfate - induced colitis and modulate gut microbiota[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2025, 40 (6): 1536-1547.
- [39] ZHU Q, ZENG C, PENG W, et al. Lovastatin alleviates DSS-induced colitis by modulating macrophage polarization via the PPAR γ -NF- κ B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 161: 115068.
- [40] XI Y, ZHANG Y, ZHU S, et al. PPAR - mediated toxicology and applied pharmacology[J]. Cells, 2020, 9 (2): 352.
- [41] DA SILVA S, KEITA ÅV, MOHLIN S, et al. A novel topical PPAR γ agonist induces PPAR γ activity in ulcerative colitis mucosa and prevents and reverses inflammation in induced colitis models[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24 (4): 792-805.
- [42] ZHOU Y, XIONG X, CHENG Z, et al. Ginsenoside Rb1 alleviates DSS-induced ulcerative colitis by protecting the intestinal barrier through the signal network of VDR, PPAR γ and NF- κ B[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 4825-4838.
- [43] LU Q, WEN X, YANG F, et al. Component characterization of *Zanthoxylum nitidum* extract and its anti-colitis effect through regulating PPAR γ /NF - κ B/iNOS signaling pathway and gut microbiota[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 162: 115165.
- [44] DENG H, LI M, FANG X, et al. Zuoqing granules attenuate ulcerative colitis via macrophage polarization modulation: involvement of the PPAR - γ /NF - κ B/STAT1 signaling axis[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1646545.
- [45] ZHOU H F, YANG C, LI J Y, et al. Quercetin serves as the major component of Xiang - lian Pill to ameliorate ulcerative colitis via tipping the balance of STAT1/PPAR γ and dictating the alternative activation of macrophage[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 313: 116557.
- [46] LI C, WANG Y, ZHANG Q, et al. *Abelmoschus Manihot* flowers inhibit dysbiotic *Enterobacteriaceae* expansion by promoting *Clostridium bolteae*-mediated hypoxia restoration [J]. Microbiome, 2025, 14 (1): 1.
- [47] HU J, XU F, ZHU L, et al. *Angelica dahurica* polysaccharides ameliorate colitis by reducing the restriction of gut microbiota-derived imidazole propionate on PPAR- γ signaling activation[J]. Phytother Res, 2025, 39 (5): 2072-2090.
- [48] WANG S, CAI L, MA Y, et al. Shaoyao decoction alleviates DSS - induced colitis by inhibiting IL - 17a - mediated polarization of M1 macrophages[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337 (Pt 3): 118941.
- [49] XU F, HU J, LI Y, et al. Qin-Yu-Qing-Chang decoction reshapes colonic metabolism by activating PPAR - γ signaling to inhibit facultative anaerobes against DSS - induced colitis[J]. Chin Med, 2024, 19 (1): 130.

(2025-09-28 收稿; 2025-11-22 修回)

(本文编辑: 袁春英)