

HMGCS2通过调节PPAR γ 参与溃疡性结肠炎的发生发展

闫静¹, 李康¹, 杜超^{2*}

¹锦州医科大学研究生培养基地临沂市人民医院, 山东 临沂

²临沂市人民医院消化内科, 山东 临沂

收稿日期: 2024年4月16日; 录用日期: 2024年5月13日; 发布日期: 2024年5月20日

摘要

目的: 探讨3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合酶2 (HMGCS2)通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)对溃疡性结肠炎(UC)发生发展的影响。方法: 免疫组织化学染色检测HMGCS2蛋白在正常和UC肠道组织的表达。体外培养Caco2和HT29细胞, 构建HMGCS2敲低慢病毒载体, 分别转染两株细胞后得到sh-NC组、sh-HMGCS2-1组、sh-HMGCS2-2组和sh-HMGCS2-3组。通过Western Blot检测各组细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、信号转导和转录激活因子1 (STAT1)、信号转导和转录激活因子3 (STAT3)的蛋白表达。实时荧光定量PCR检测肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6 (IL-6) mRNA的表达。结果: 与正常肠道组织相比, UC肠道组织中HMGCS2表达水平显著降低($P < 0.05$)。与sh-NC相比, sh-HMGCS2组中炎症细胞因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的mRNA表达水平明显升高($P < 0.05$); PPAR γ 蛋白表达水平降低($P < 0.05$); STAT1、STAT3蛋白表达水平无统计学差异($P > 0.05$)。结论: HMGCS2可能通过调控PPAR γ 减弱肠上皮细胞炎症反应, 参与UC的发生发展。

关键词

溃疡性结肠炎, HMGCS2, PPAR γ , 肠上皮细胞, 炎症细胞因子

HMGCS2 Is Involved in the Development of Ulcerative Colitis by Regulating PPAR γ

Jing Yan¹, Kang Li¹, Chao Du^{2*}

¹Postgraduate Training Base of Jinzhou Medical University, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

²Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

Received: Apr. 16th, 2024; accepted: May 13th, 2024; published: May 20th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 闫静, 李康, 杜超. HMGCS2 通过调节 PPAR γ 参与溃疡性结肠炎的发生发展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1115-1124. DOI: 10.12677/acm.2024.1451533

Abstract

Objective: To investigate the effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthetase 2 (HMGCS2) on the progression of ulcerative colitis (UC) by regulating peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). **Methods:** The expression of HMGCS2 protein in normal and UC intestinal tissues was detected by immunohistochemical staining. Caco2 and HT29 cells were cultured, and HMGCS2 knockdown lentiviral vectors were constructed to obtain sh-NC group, sh-HMGCS2-1 group, sh-HMGCS2-2 group, and sh-HMGCS2-3 group of the two strains of cells respectively. Western Blot was used to detect the protein expression of PPAR γ , signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in each group. The mRNA expressions of tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. **Results:** Compared with normal intestinal tissues, the expression level of HMGCS2 in UC intestinal tissues was significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with sh-NC, the mRNA expression levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α were significantly higher in the sh-HMGCS2 groups ($P < 0.05$); the expression level of PPAR γ protein was reduced ($P < 0.05$), while the differences in the expression levels of STAT1 and STAT3 proteins were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** HMGCS2 may attenuate the inflammatory response of intestinal epithelial cells by regulating PPAR γ , and participate in the occurrence and development of UC.

Keywords

Ulcerative Colitis, HMGCS2, PPAR γ , Intestinal Epithelial Cells, Inflammatory Cytokines

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作的, 主要侵及结肠黏膜的慢性非特异性炎性疾病, 发病率呈逐年增高趋势[1] [2]。许多细胞因子通过其促炎作用在 UC 中发挥关键作用, 包括 IL-1、IL-6、TNF- α [3]。研究表明, 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 2 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthetase 2, HMGCS2) 可作为一种内源性保护机制, 减弱 TNF α 诱导的肠上皮细胞炎症反应[4] [5]。Zhao 等通过生信分析发现 HMGCS2 是 UC 发病的核心基因之一, 并通过构建小鼠模型验证 HMGCS2 在 UC 中表达显著降低[6]。然而, 目前尚无 HMGCS2 在 UC 中的进一步机制研究。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)属于核激素受体超家族[7], 在结肠上皮细胞、巨噬细胞等均有表达, 主要参与炎症细胞因子的表达调节[8] [9] [10]; 此外, 信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路的持续激活参与许多炎症性疾病(包括 UC)的发生发展[11] [12]。然而, HMGCS2 是否通过调控 PPAR γ /STAT 减弱肠上皮细胞炎症反应参与 UC 的发生发展, 尚无研究报道。本研究通过免疫组化检测 UC 患者 HMGCS2 表达和细胞系体外实验, 探究 HMGCS2 参与 UC 炎症发生发展的机制。

2. 资料与方法

2.1. 材料

1) 标本来源: 收集 2019 年 6 月至 2023 年 6 月临沂市人民医院经结肠镜检查联合病理学活检证实的

溃疡性结肠炎组织标本 51 例, 其中男 33 例, 女 18 例, 年龄 18~75 岁, 平均(48.6 ± 17.0)岁。诊断参照 2018 年中华医学会消化病学分会诊断标准[13]。另收集同期 32 例正常肠道组织标本为对照组, 男 22 例, 女 10 例, 年龄 18~75 岁, 平均(49.7 ± 14.0)岁。上述 2 组组织均用 10%福尔马林固定, 石蜡包埋、切片。本研究通过临沂市人民医院医学伦理委员会批准(审批号: YX200563)。

2) 主要试剂与仪器: 结直肠癌细胞系 Caco2、HT29 购自武汉普诺赛生命科技有限公司; 胎牛血清(FBS) 购自澳大利亚 Invigentech 公司; Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)培养基、青链霉素、嘌呤霉素、BCA 蛋白浓度测定试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司; McCoy's 5A 培养基购自武汉普诺赛生命科技有限公司; 蛋白提取试剂盒、Western 一抗稀释液、二抗稀释液购自中国碧云天公司; HMGCS2 敲低慢病毒载体购自上海吉凯基因公司; HMGCS2 抗体购自英国 Abcam 公司; GAPDH、STAT1、STAT3 一抗和山羊抗兔 IgG 二抗、山羊抗鼠 IgG 二抗购自杭州华安生物技术有限公司; PPAR γ 抗体购自武汉 Proteintech 公司; TRIzol 试剂购自 Invitrogen 公司; 反转录试剂盒和 qPCR 试剂盒购自湖南艾科瑞生物公司; TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 引物购自上海捷瑞生物公司。生物安全柜购自香港 Heal Force 公司; 荧光倒置显微镜购自日本 Nikon 公司; 高速低温离心机购自美国 Thermo 公司; 多功能酶标仪购自美国 Thermo 公司; 超声波破碎仪购自美国 Millipor 公司; 显影仪购自美国 Bio-Rad 公司; PCR 扩增仪购自美国 Bio-Rad 公司; 7500 Real-time PCR 仪购自美国 ABI 公司。

2.2. 方法

1) 免疫组织化学染色检测 HMGCS2 蛋白的表达: 取石蜡包埋的肠道组织, 4 μ m 厚度切片, 70 $^{\circ}$ C 烘烤 60 min, 依次放入二甲苯和梯度乙醇进行水化。切片用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次以修复抗原, 然后用 3%过氧化氢室温孵育 25 min, 阻断内源性过氧化物酶。5%牛血清白蛋白(BSA)室温下封闭 30 分钟。将切片与 HMGCS2 (1:200 稀释, Abcam)在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。PBS 洗涤 3 次, 与二抗室温孵育 30 min。用 DAB 显色后, 苏木精复染细胞核, 乙醇脱水, 清除二甲苯, 光学显微镜下观察及拍片。根据染色强度(阴性 = 0 分, 弱 = 1 分, 中等 = 2 分, 强 = 3 分)和阳性染色面积比例(0%~10% = 0 分, 11%~50% = 1 分, 51%~75% = 2 分, 76%~100% = 3 分)对 HMGCS2 反应进行评分。HMGCS2 表达评分为染色强度评分乘以染色阳性面积百分比评分。0~2 分为低表达, 3~9 分为高表达。

2) 细胞培养: Caco2 和 HT29 细胞分别在添加 10%胎牛血清和 1%青链霉素混合液的 DMEM 和 McCoy's 5A 中进行培养。细胞在 37 $^{\circ}$ C 含有 5% CO $_2$ 加湿培养箱中继续培养。待细胞融合率达 70%~80% 时, 使用胰蛋白酶按照 1:2 的比例进行细胞传代, 细胞培养至第 3~8 代用于后续实验。

3) 细胞转染和处理: 收集对数生长期的 Caco2 和 HT29 细胞, 分别用完全培养基制备密度为 2×10^5 个/ml 细胞悬液, 转移至 6 孔板中, 接种体积为 2 ml, 之后将 6 孔板放入细胞培养箱中培养 16~24 h, 至细胞汇合度为 20%~30%。将 6 孔板中旧液弃掉, 加入 1 ml 新鲜的完全培养基。然后依次加入慢病毒(一组对照和三组 HMGCS2 敲低)和相应的病毒感染增强液, “8”字摇匀, 放入培养箱中继续培养。感染后 16 h 用完全培养基进行换液。感染后约 72 h 后, 镜下观察感染效率, 分别更换含有 5 μ g/ml and 8 μ g/ml 嘌呤霉素的完全培养基继续培养。待第七天, 将 6 孔板中细胞转移至细胞培养瓶中。分别得到了 sh-NC 组、sh-HMGCS2-1 组、sh-HMGCS2-2 组和 sh-HMGCS2-3 组细胞。

4) Western Blot 检测目的蛋白表达: 收集对数生长期的 sh-NC 组、sh-HMGCS2-1 组、sh-HMGCS2-2 组、sh-HMGCS2-3 组细胞, 弃培养基, 用预冷的 PBS 洗涤细胞 3 次, 加入细胞裂解液(含有 1 ml 冷裂解液、10 μ l 蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂和 PMSF)。收集细胞悬液, 吹打混匀, 低温震荡裂解 20~30 min, 然后 4 $^{\circ}$ C 离心机 12,000 rpm 离心 30 min。将上清液移入新的 EP 管中, BCA 法检测蛋白浓度。所有样品中的蛋白质量归一化为 30 μ g。样品通过 SDS-PAGE 电泳后转移至 PVDF 膜上, 将膜用 5%脱脂牛奶室温封

闭 1.5 h, 然后用不同的一抗(兔源 GAPDH 1:5000; 兔源 HMGCS2 1:1000; 鼠源 PPAR γ 1:5000; 兔源 STAT1 1:1000; 兔源 STAT3 1:2000)在 4℃ 下孵育过夜。TBST 洗涤后, 二抗(山羊抗兔 IgG 二抗 1:5000; 山羊抗鼠 IgG 二抗 1:5000)室温下孵育 1.5 h。TBST 洗膜 3 次后, 使用增强化学发光(ECL)检测试剂对条带进行可视化。重复 3 次, 使用 ImageJ 软件对图像进行量化。

5) 实时荧光定量 PCR (qPCR)检测目的基因 mRNA 表达: 收集对数生长期的 sh-NC 组、sh-HMGCS2-1 组、sh-HMGCS2-2 组、sh-HMGCS2-3 组细胞, 弃培养基, 用预冷的 PBS 洗涤细胞 3 次后置于冰上, 用 Trizol 试剂提取总 RNA。使用反转录试剂盒合成 cDNA。反应体系(20 μ l): 5 \times Evo M-MLVRT Master Mix 4 μ l, Total RNA 1000/RNA 测定浓度, RNase free water Up to 20 μ l。反应条件: 95℃ 预变性 30 s, 95℃ 变性 5 s, 60℃ 退火 30 s, 一共 40 个循环。使用 qPCR 试剂盒进行实时荧光定量 PCR。以 GAPDH 为内参, 重复实验 3 次, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 mRNA 相对表达。引物序列见表 1。

Table 1. Primer sequences

表 1. 引物序列

基因名称	引物序列(5'-3')	产物大小(bp)
HMGCS2	上游: GACTCCAGTGAAGCGCATTCT 下游: CTGGGAAGTAGACCTCCAGG	179
Il-1 β	上游: TTCGACACATGGGATAACGAGG 下游: TTTTGTCTGTGAGTCCCGGAG	84
Il-6	上游: ACTCACCTCTTCAGAACGAATTG 下游: CCATCTTTGGAAGGTTTCAGGTTG	149
TNF- α	上游: GAGGCCAAGCCCTGGTATG 下游: CGGGCCGATTGATCTCAGC	91
GAPDH	上游: GCACCGTCAAGGCTGAGAAC 下游: TGGTGAAGACGCCAGTGGA	138

6) 统计学方法: 所有统计分析均采用 GraphPad Prism 6.0 软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计学比较采用单因素方差分析来检验多组数据之间的差异性, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

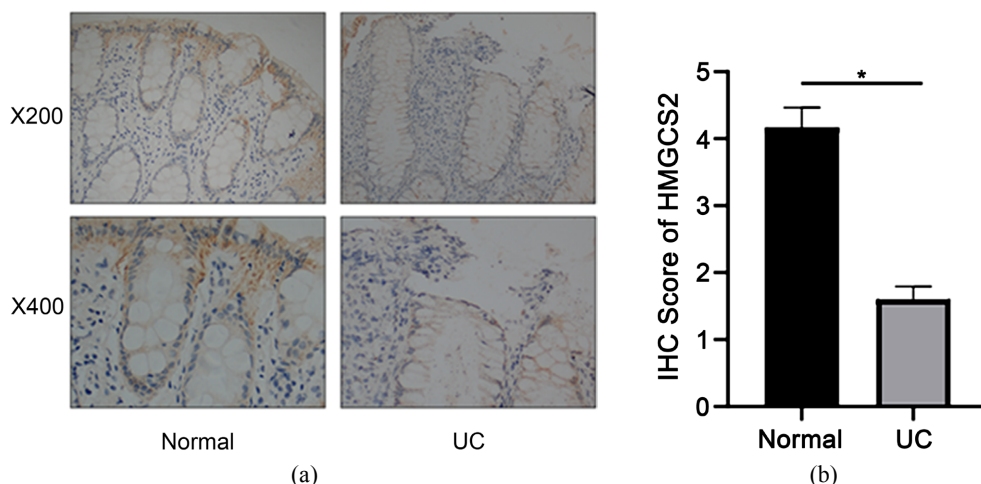
3. 结果

3.1. HMGCS2 在溃疡性结肠炎组织中表达情况

免疫组化染色结果显示正常肠上皮呈强烈的 HMGCS2 染色, 而溃疡性结肠炎患者结肠黏膜显示阴性或相对轻微的染色($P < 0.001$), 见图 1。

3.2. HMGCS2 稳定敲低细胞系的建立

Western blotting 结果显示, 在 Caco2 和 HT29 细胞中, 与 NC 组相比, sh-HMGCS2-1 组、sh-HMGCS2-2 组和 sh-HMGCS2-3 组中 HMGCS2 蛋白表达水平降低($P < 0.05$), 见图 4。qPCR 结果显示, 在 Caco2 和 HT29 细胞中, 与 NC 组相比, sh-HMGCS2-1 组、sh-HMGCS2-2 组和 sh-HMGCS2-3 组 HMGCS2 的 mRNA 表达水平降低($P < 0.05$)见图 2。这些数据表明成功建立了 HMGCS2 敲低细胞系。



(a): 正常和 UC 组织(200 倍和 400 倍)中 HMGCS2 表达的免疫组织化学(IHC)染色; (b): IHC 评分: 根据阳性染色面积比例与染色强度相乘计算

Figure 1. The expression of HMGCS2 in normal and UC tissues was detected by IHC

图 1. IHC 检测正常和 UC 组织中 HMGCS2 的表达

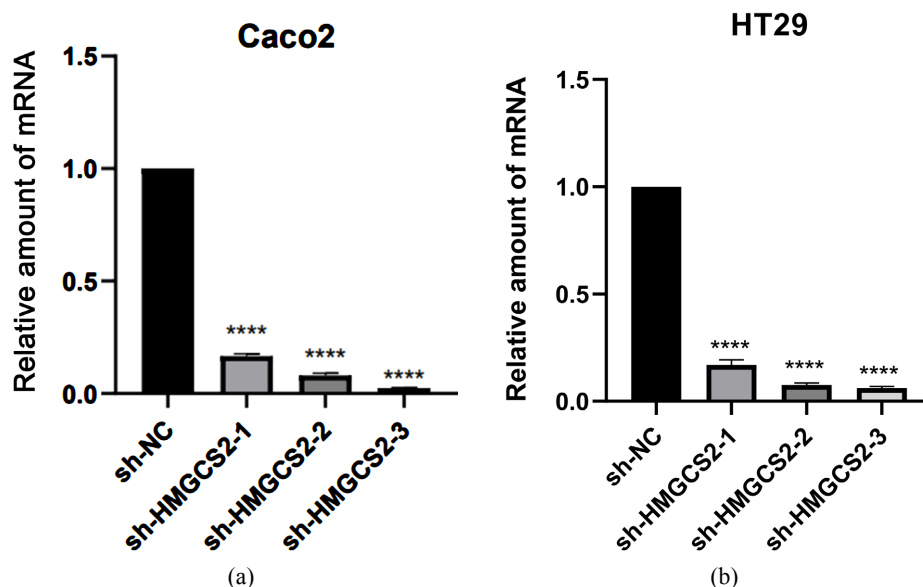


Figure 2. HMGCS2 mRNA expression levels in the sh-NC, sh-HMGCS2-1, sh-HMGCS2-2, and sh-HMGCS2-3 groups in Caco2 and HT29 cells

图 2. Caco2 和 HT29 细胞中 sh-NC 组、sh-HMGCS2-1 组、sh-HMGCS2-2 组和 sh-HMGCS2-3 组 HMGCS2 mRNA 表达水平

3.3. HMGCS2 表达下调对 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的影响

qPCR 结果显示,在 Caco2 和 HT29 细胞中,与 NC 组相比,下调 HMGCS2 表达后炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 表达水平明显升高($P < 0.05$), 见图 3。

3.4. HMGCS2 表达下调对 PPAR γ 、STAT1 和 STAT3 的影响

Western blot 结果显示,在 Caco2 和 HT29 细胞中,与 NC 组相比,下调 HMGCS2 表达后 PPAR γ 蛋白表达水平降低($P < 0.05$); STAT1、STAT3 蛋白表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 见图 4。

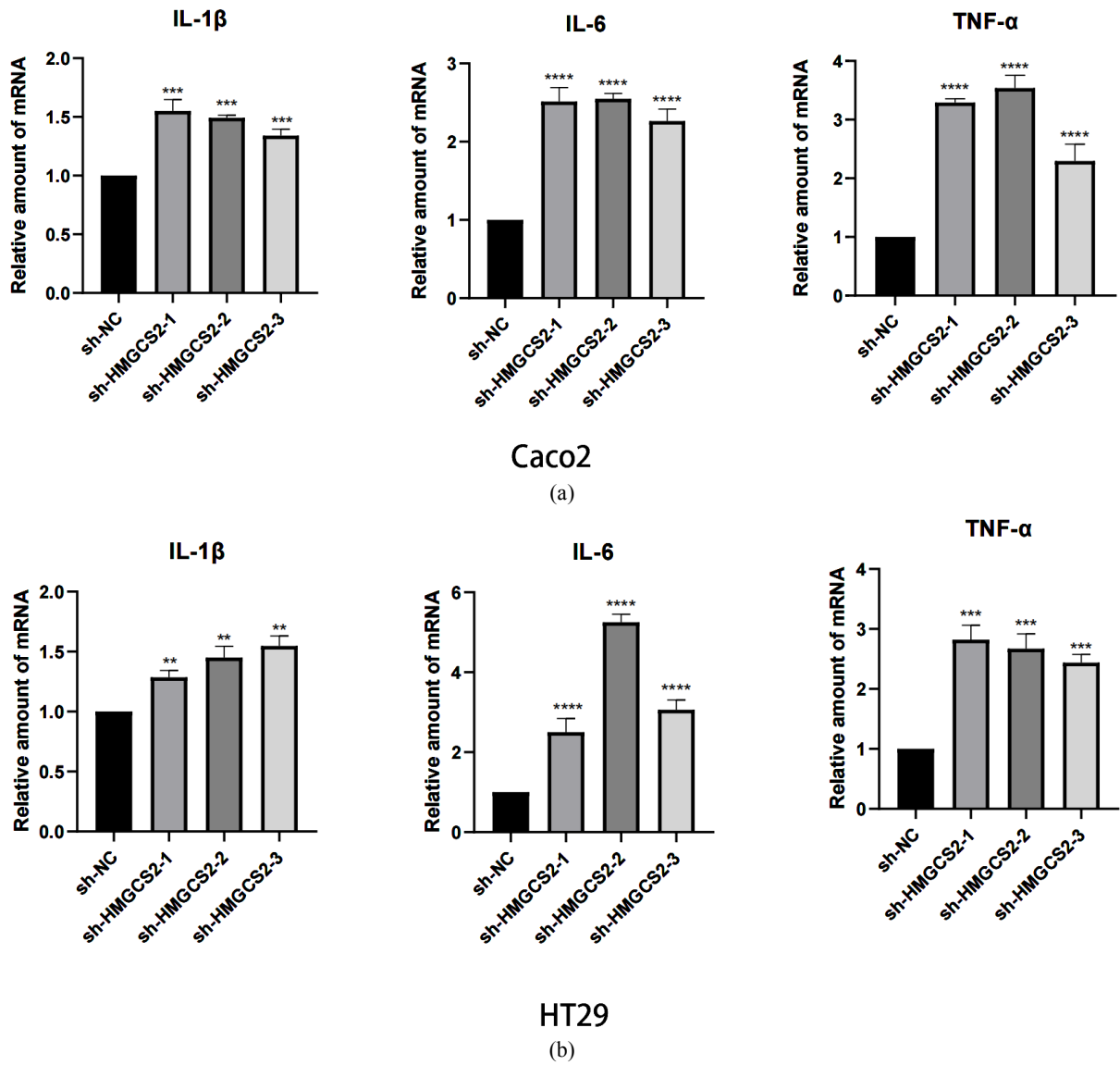
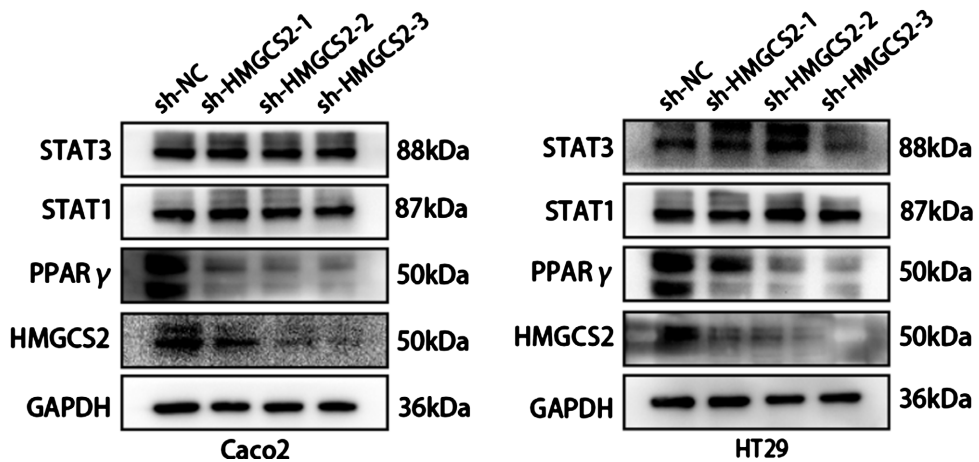


Figure 3. Effect of HMGCS2 knockdown on inflammatory cytokines
图 3. 敲低 HMGCS2 对炎症细胞因子的影响



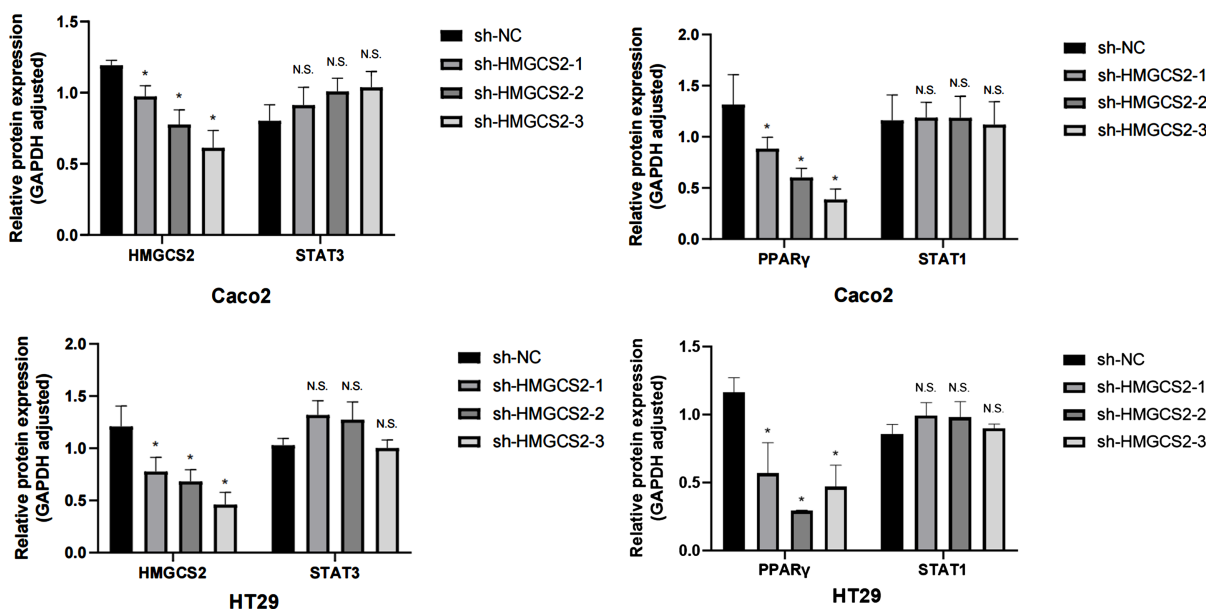


Figure 4. Western blot detection of HMGCS2, PPAR γ , STAT1, STAT3 protein expression and quantitative analysis in Caco2 and HT29 cells

图 4. Western blot 检测 Caco2 和 HT29 细胞中 HMGCS2、PPAR γ 、STAT1 和 STAT3 蛋白表达及定量分析

4. 讨论

溃疡性结肠炎是一种病因不明的慢性肠道炎症性疾病，病程较长，病情易反复[14]。主要表现为肠道内稳态失衡，其特征是黏膜免疫系统不受控制的炎症和异常激活。UC 的治疗以控制肠道炎症反应为策略，主要治疗目标诱导并保持缓解，避免疾病的活动和复发[15]。目前，UC 的治疗药物主要包括氨基水杨酸类、激素、免疫抑制剂和生物制剂等，可部分患者在临床治疗中仍然存在病情难以缓解，反复复发，迁延不愈[16] [17]。近年来，人们对寻找在 UC 的发生和发展中起关键作用的新基因越来越感兴趣。HMGCS2 属于 HMG-CoA 合成酶家族，主要在胃肠道和肝脏中表达，特别是在顶端结肠细胞中，肠道中 HMGCS2 有助于维持肠道稳态[18]。本研究结果显示，HMGCS2 在溃疡性结肠炎组织中显著降低，在 Caco2 和 HT29 细胞中敲低 HMGCS2，可引起 PPAR γ 蛋白表达下调，炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 表达水平升高，这些结果表明 HMGCS2 可能通过调节 PPAR γ 参与溃疡性结肠炎的发生发展。

有研究表明，HMGCS2 在 UC 进展中起到重要作用，它与单核细胞和巨噬细胞均有不同程度的相关性[6]。单核细胞和巨噬细胞的激活，经过一系列级联反应可以释放 IL-6 和 TNF- α 等炎症细胞因子，进一步引起各种趋化因子以及细胞毒性氧化剂的释放[19]。TNF- α 主要与内皮细胞通透性增加、白细胞生成和前列腺素水平升高相关。另有研究显示 UC 患者的血液、粪便样本和黏膜中 TNF- α 均有升高[20]。这些发现证实了 TNF- α 在 UC 发病机制中的重要性。此外 Beatriz [21]等研究发现在内质网应激的存在下，HMGCS2 的下调可使肠上皮细胞(Intestinal epithelial cells, IECs)的炎症反应被显著放大。IECs 的损伤及功能失衡可增加肠道通透性，导致 IECs 与固有层中免疫细胞之间的相互作用异常，并干扰肠道免疫稳态[22] [23]，所有这些都与 UC 的临床病程有关。本研究结果显示 HMGCS2 在溃疡性结肠炎患者结肠黏膜中显著下调，在 Caco2 和 HT29 细胞中稳定敲低 HMGCS2，可以促进炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的释放，与上述研究一致。这些结果均表明 UC 是一种不断恶化的炎症性疾病，其特征是肠黏膜免疫系统失衡，包括免疫反应失调和炎症细胞因子释放失衡。因此，本研究继续探讨了 HMGCS2 和这些炎症细胞因子之间的相关通路机制。

PPAR γ 是脂质和糖代谢的关键调节因子,也可以作为一种免疫调节剂,抑制炎症因子,在巨噬细胞和淋巴细胞中已经得到证实[24] [25]。也有研究表明,对 PPAR γ 的抑制可以导致许多病理状况,比如炎症,此外,PPAR γ 激动剂可诱导抗炎反应[26] [27]。为进一步探究 HMGCS2 介导的炎症通路相关机制,本研究通过 Western Blot 分析发现稳定敲低 HMGCS2 后,PPAR γ 蛋白在肠细胞中的表达下调。因此,HMGCS2 可能通过调控 PPAR γ 抑制肠上皮细胞炎性细胞因子的释放,达到抑炎的作用。这与 Kim 等[5] 研究一致,下调 PPAR γ 可以促进 TNF- α 诱导的肠上皮细胞炎症反应。

STAT 是由细胞因子调节的主要信号通路,对于启动先天免疫、协调适应性免疫机制以及最终抑制炎症和免疫反应至关重要。有数据报导称炎症性肠病患者中 STAT1 的表达和激活都增加,总 STAT1 水平高于对照组[28]。此外在一项动物研究中发现,STAT1 也加剧了野生型小鼠 DSS 诱导的结肠炎[29]。与 STAT1 相似,一些研究也报道了磷酸化的 STAT3 在炎症性肠病患者中表达增加[30] [31]。此外,在结肠炎模型小鼠中也支持 STAT3 的致病作用[31]。为了探究 STAT1 和 STAT3 是否与 HMGCS2 介导的炎症通路相关,本研究通过 Western Blot 分析发现稳定敲低 HMGCS2 后,STAT1、STAT3 蛋白表达水平差异无统计学意义。因此,HMGCS2 可能通过调控 PPAR γ 而非 STAT1 和 STAT3 信号通路而抑制肠上皮细胞炎症,参与 UC 的发生发展。

5. 结论

综上所述,HMGCS2 表达下调可诱导溃疡性结肠炎的发生发展,其作为 PPAR γ 的上游调节剂,可以激活 PPAR γ 抑制 UC 的炎症反应,且 STAT1、STAT3 与此过程无直接联系。但是本研究仅仅通过体外细胞实验研究,未经过动物实验验证。后续将继续通过建立结肠炎模型小鼠深入探究 HMGCS2 在 UC 发病机制中的作用,为 UC 的靶向治疗提供新的方向。

基金项目

山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH183)。

参考文献

- [1] Gros, B. and Kaplan, G.G. (2023) Ulcerative Colitis in Adults: A Review. *JAMA*, **330**, 951-965. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.15389>
- [2] Low, E.N.D., Mokhtar, N.M., Wong, Z., et al. (2019) Colonic Mucosal Transcriptomic Changes in Patients with Long-Duration Ulcerative Colitis Revealed Colitis-Associated Cancer Pathways. *Journal of Crohn's and Colitis*, **13**, 755-763. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijz002>
- [3] Xin, P., Xu, X., Deng, C., et al. (2020) The Role of JAK/STAT Signaling Pathway and Its Inhibitors in Diseases. *International Immunopharmacology*, **80**, Article ID: 106210. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>
- [4] Pedersen, J., Coskun, M., Soendergaard, C., et al. (2014) Inflammatory Pathways of Importance for Management of Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 64-77. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.64>
- [5] Kim, J.T., Napier, D.L., Kim, J., et al. (2021) Ketogenesis Alleviates TNF α -Induced Apoptosis and Inflammatory Responses in Intestinal Cells. *Free Radical Biology and Medicine*, **172**, 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.032>
- [6] Zhao, D., Qin, D., Yin, L., et al. (2023) Integrated Bioinformatics Analysis and Experimental Verification of Immune Cell Infiltration and the Related Core Genes in Ulcerative Colitis. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **16**, 629-643. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S406644>
- [7] Tontonoz, P. and Spiegelman, B.M. (2008) Fat and Beyond: The Diverse Biology of PPAR γ . *Annual Review of Biochemistry*, **77**, 289-312. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829>
- [8] Ricote, M., Huang, J., Fajas, L., et al. (1998) Expression of The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR- γ) in Human Atherosclerosis and Regulation in Macrophages by Colony Stimulating Factors and Oxidized Low Density Lipoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 7614-7619. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.13.7614>

- [9] Lefebvre, M., Paulweber, B., Fajas, L., *et al.* (1999) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Is Induced During Differentiation of Colon Epithelium Cells. *Journal of Endocrinology*, **162**, 331-340. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1620331>
- [10] Clark, R.B., Bishop-Bailey, D., Estrada-Hernandez, T., *et al.* (2000) The Nuclear Receptor PPAR γ and Immunoregulation: PPAR γ Mediates Inhibition of Helper T Cell Responses. *The Journal of Immunology*, **164**, 1364-1371. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.3.1364>
- [11] Cordes, F., Foell, D., Ding, J.N., *et al.* (2020) Differential Regulation of JAK/STAT-Signaling in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 4055-4075. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i28.4055>
- [12] Caiazzo, G., Caiazzo, A., Napolitano, M., *et al.* (2023) The Use of JAK/STAT Inhibitors in Chronic Inflammatory Disorders. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 2865. <https://doi.org/10.3390/jcm12082865>
- [13] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796813.
- [14] Le Berre, C., Honap, S. and Peyrin-Biroulet, L. (2023) Ulcerative Colitis. *Lancet*, **402**, 571-584. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2)
- [15] Ungaro, R., Colombel, J.F., Lissos, T., *et al.* (2019) A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *The American Journal of Gastroenterology*, **114**, 874-883. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000183>
- [16] Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., *et al.* (2012) Ulcerative Colitis. *Lancet*, **380**, 1606-1619. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
- [17] Leikin, J.B. (2019) A Comprehensive Review and Update on Ulcerative Colitis Foreword. *Disease-a-Month*, **65**, Article ID: 100852. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.005>
- [18] Kim, J.T., Li, C., Weiss, H.L., *et al.* (2019) Regulation of Ketogenic Enzyme HMGCS2 by Wnt/ β -Catenin/PPAR γ Pathway in Intestinal Cells. *Cells*, **8**, Article 1106. <https://doi.org/10.3390/cells8091106>
- [19] Fournier, B.M. and Parkos, C.A. (2012) The Role of Neutrophils during Intestinal Inflammation. *Mucosal Immunology*, **5**, 354-366. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.24>
- [20] Souza, R.F., Caetano, M.A. F., Magalhães, H.I. R., *et al.* (2023) Study of Tumor Necrosis Factor Receptor in the Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 2733-2746. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i18.2733>
- [21] Martín-Adrados, B., Wculek, S.K., Fernández-Bravo, S., *et al.* (2023) Expression of HMGCS2 in Intestinal Epithelial Cells Is Downregulated in Inflammatory Bowel Disease Associated with Endoplasmic Reticulum Stress. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1185517. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1185517>
- [22] Kaur, A. and Goggolidou, P. (2020) Ulcerative Colitis: Understanding Its Cellular Pathology Could Provide Insights Into Novel Therapies. *Journal of Inflammation*, **17**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00246-4>
- [23] Haberman, Y., Karns, R., Dexheimer, P.J., *et al.* (2019) Ulcerative Colitis Mucosal Transcriptomes Reveal Mitochondriopathy and Personalized Mechanisms Underlying Disease Severity and Treatment Response. *Nature Communications*, **10**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07841-3>
- [24] Welch, J.S., Ricote, M., Akiyama, T.E., *et al.* (2003) PPAR γ and PPAR δ Negatively Regulate Specific Subsets of Lipopolysaccharide and IFN- γ Target Genes in Macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 6712-6717. <https://doi.org/10.1073/pnas.1031789100>
- [25] Jiang, C., Ting, A.T. and Seed, B. (1998) PPAR- γ Agonists Inhibit Production of Monocyte Inflammatory Cytokines. *Nature*, **391**, 82-86. <https://doi.org/10.1038/34184>
- [26] Vetusch, A., Pompili, S., Gaudio, E., *et al.* (2018) PPAR- γ with Its Anti-Inflammatory and Anti-Fibrotic Action Could Be an Effective Therapeutic Target in IBD. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 8839-8848.
- [27] Decara, J., Rivera, P., López-Gamero, A.J., *et al.* (2020) Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Experimental Targeting for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 730. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00730>
- [28] Mudter, J., Weigmann, B., Bartsch, B., *et al.* (2005) Activation Pattern of Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) Factors in Inflammatory Bowel Diseases. *American Journal of Gastroenterology*, **100**, 64-72. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40615.x>
- [29] Bandyopadhyay, S.K., De La Motte, C.A., Kessler, S.P., *et al.* (2008) Hyaluronan-Mediated Leukocyte Adhesion and Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis Are Attenuated in the Absence of Signal Transducer and Activator of Transcription 1. *The American Journal of Pathology*, **173**, 1361-1368. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080444>
- [30] Wu, F., Dassopoulos, T., Cope, L., *et al.* (2007) Genome-Wide Gene Expression Differences in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis from Endoscopic Pinch Biopsies: Insights into Distinctive Pathogenesis. *Inflammatory Bowel Dis-*

eases, **13**, 807-821. <https://doi.org/10.1002/ibd.20110>

- [31] Suzuki, A., Hanada, T., Mitsuyama, K., *et al.* (2001) CIS3/SOCS3/SSI3 Plays a Negative Regulatory Role in STAT3 Activation and Intestinal Inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, **193**, 471-481. <https://doi.org/10.1084/jem.193.4.471>