

脾虚湿阻型溃疡性结肠炎病证结合模型的 构建现状与评价思考

黄旭铭^{1,2}, 张磊昌², 吴娜², 尚广彬¹, 张洁¹, 陈嘉琪¹, 严小军^{1,2*}

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004;

2. 江西中医药大学附属医院, 南昌 330006)

[摘要] 脾虚湿阻型溃疡性结肠炎(SDDP-UC)病证结合模型是中医药防治溃疡性结肠炎(UC)研究的重要实验载体,其构建与评价质量直接影响相关研究结论的科学性与转化价值。然而,目前该领域尚缺乏方法学归纳与标准化共识。该文在系统梳理既往文献的基础上,从能量代谢、免疫稳态、黏膜屏障和肠道微生态4个层面总结了脾虚湿阻证与UC的同构线索,主要涉及线粒体供能障碍与糖代谢重编程、固有免疫促炎阈值降低与适应性免疫调控不足、上皮屏障门控破坏与修复能力下降,以及肠腔低氧屏障削弱与毒性代谢物蓄积,并从整体观视角阐释了局部“形损”与整体“气衰”相互促发的病理机制。建模策略方面,现有研究多以大鼠为主要载体,通过饮食失节、外湿暴露、劳倦失调等复合干预形成脾虚湿阻证候背景,随后叠加化学刺激诱导UC样结肠损伤,总造模周期多为3~4周。评价体系方面,概括了证候评价、组织病理、机制指标及药效反证相结合的多维框架。在此基础上,该文系统剖析了现有模型的方法学瓶颈,包括造模时序的证候漂移风险与叠加应激困境、病因模拟的证候混杂问题、造模周期的截面评价偏倚、评价体系的病证贯通与对照设计不足,以及“以方测证”的对照局限与判定逻辑单一。针对上述问题,该文提出以核心病因要素精简、多节点动态监测、整合病证核心指标簇与构建方药鉴证体系为重点的建模与评价思路,以期为SDDP-UC模型的标准化构建与科学评价提供参考。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 脾虚湿阻证; 病证结合模型; 能量代谢; 免疫稳态; 黏膜屏障; 肠道微生态

[中图分类号] R242;R574;R277 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)13-0233-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260263

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260304.0956.001>

[网络出版日期] 2026-03-04 11:58:51 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Current Status and Evaluation Considerations of Constructing Disease-syndrome Combination Models for Spleen Deficiency with Dampness Pattern in Ulcerative Colitis

HUANG Xuming^{1,2}, ZHANG Leichang², WU Na², SHANG Guangbin¹, ZHANG Jie¹,
CHEN Jiaqi¹, YAN Xiaojun^{1,2*}

(1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] The disease-syndrome combination model of spleen deficiency with dampness pattern in ulcerative colitis(SDDP-UC) is an important experimental carrier for traditional Chinese medicine (TCM) research on the prevention and treatment of ulcerative colitis (UC), and the quality of model construction and evaluation directly influences the scientific rigor and translational value of related research conclusions. However, this field still lacks methodological synthesis and a standardized consensus. Based on a comprehensive review of existing literature, this paper summarized isomorphic cues between the spleen deficiency with dampness pattern and UC across four dimensions, including energy metabolism, immune homeostasis, mucosal barrier, and intestinal microecology. The cues were mainly involved in impaired mitochondrial energy supply and glucose metabolic

[收稿日期] 2025-12-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82460931);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ2500824);江西省“科技+中医药”联合计划项目(2023KZ101001)

[第一作者] 黄旭铭,在读博士,医师,从事中医药防治消化疾病研究,E-mail:274463650@qq.com

[通信作者] * 严小军,博士,主任医师,从事中医药防治消化疾病研究,E-mail:nearfar909@163.com

reprogramming, a lowered pro-inflammatory threshold of innate immunity with insufficient adaptive immune regulation, disruption of epithelial barrier gating accompanied by compromised repair capacity, and attenuation of the luminal hypoxia barrier with accumulation of toxic metabolites. A mutually reinforcing process between local "form damage" and systemic "Qi depletion" was further interpreted from a holistic perspective. Regarding modeling strategies, existing studies predominantly use rats as the carrier, apply combined interventions such as improper diet, external damp exposure, and fatigue-related dysregulation to establish the spleen deficiency with dampness pattern background, and subsequently superimpose chemical stimulation to induce UC-like colonic damage, with a total modeling period generally spanning three to four weeks. In terms of the evaluation system, a multidimensional framework integrating syndrome assessment, histopathology, mechanistic indices, and pharmacodynamic counter-verification was outlined. On this basis, current methodological bottlenecks of models were systematically identified, including syndrome drift risk and compounded stress dilemma in temporal sequencing, syndrome confounding from etiological simulation, cross-sectional evaluation bias related to modeling duration, inadequate disease-syndrome linkage and control design within the evaluation system, and limited controls with overly single-track decision logic in formula-based syndrome verification. To address the above issues, a construction and evaluation strategy emphasizing streamlining of core etiological factors, multi-node dynamic monitoring, integration of core disease-syndrome indicator clusters, and establishment of a formula-based syndrome verification system was proposed, providing a reference for the standardized construction and scientific evaluation of the SDDP-UC model.

[Keywords] ulcerative colitis; spleen deficiency with dampness pattern; disease-syndrome combination model; energy metabolism; immune homeostasis; mucosal barrier; intestinal microecology

溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性、易复发的非特异性炎症性肠病,临床管理的关键在于维持缓解、促进黏膜愈合并降低复发率^[1]。对此,国医大师徐景藩教授指出,脾虚生湿、运化失职是本病的基本病机,并贯穿其发生发展^[2]。临床研究亦表明,脾虚湿阻证是UC进入缓解期或处于轻度活动期的主要证型^[3]。该证以脾气亏虚为本、湿浊内阻为标,呈现本虚标实、虚实夹杂的复合特征,是导致UC迁延难愈的关键病机基础之一^[4]。既往研究提示中医药在诱导并维持UC缓解方面具有一定优势^[5]。据此,有必要建立能够稳定复现脾虚湿阻型UC(SDDP-UC)病证复合特征的动物模型(以下简称SDDP-UC模型),为该病证情境下健脾祛湿治法及其方药的疗效评价与作用机制研究提供可靠的实验载体。

病证结合模型旨在同一动物体内同步呈现证候表征与病理改变,从而观察证候演变与病理进程之间的对应关系^[6]。相较于单一疾病或证候模型,SDDP-UC模型不仅需要稳定诱导典型的UC样黏膜损伤,还需同步呈现脾虚湿阻的证候表征。由此可见,其建模难点并非西医“病”与中医“证”的简单叠加,而在于实现病证的高度拟合。在该模型中,病证拟合程度直接关系到辨证论治情境下药效证据与机制阐释的可信度^[7]。然而,现有SDDP-UC模型构建仍缺乏统一规范。不同研究在致病因素组合、造模周期及时序设计等关键方法学环节存在一定差异,从而限制了模型的可重复性与跨研究可比性。同时,部分研究在模型评价上偏重结肠病理终点,缺乏证候评价或停留于定性描述,致使模型仍脱离中医临床实际^[8]。此外,既往综述多侧重疾病或证型的宏观概述,针对SDDP-UC模型的建模环节与评价思路仍缺乏系统梳理,难以为具体研究设计提供更具针对性的依据。鉴于此,本文立足于病证耦合基础,通过系统梳理相关文献,归纳现有建模策略与评价体系,辨析其方法学局限,以期为SDDP-UC模型的标准化构建与科学评价提供参考,更好地服务于辨证论治相关基础研究。

1 SDDP-UC模型构建的耦合基础

1.1 理论与临床层面的耦合依据 从中医病机与临床病程审视,脾虚湿阻并非孤立证候,其“本虚标实、虚湿互因”的演变规律,与UC迁延反复的病程具有一致性。《黄帝内经·素问·至真要大论》言:“诸湿肿满,皆属于脾”,提示湿浊多由脾失健运而生^[9];《景岳全书·杂证谟·泄泻》谓:“脾胃受伤……精华之气不能输化,乃致合污下降,而泻痢作矣”,亦指出脾虚在中、湿浊下注,可导致肠道传化失司^[10]。循此理论脉络,脾气亏虚则运化失司,水谷不归正化而湿浊内生;湿性黏滞重浊,既可困遏中焦、损其清升,又易下注肠腑、停留缠绵,使病势胶着难解;久则“虚致湿生、湿重困脾”,渐成“脾虚-湿阻-肠伤”的相互促发之势。这一相互促发之势,在UC的临床病程中可获得具体印证。首先,脾虚作为始动因素,临床常见纳呆食少、神疲乏力、面色萎黄等全身性虚弱征象;UC患者亦常见倦怠乏力、体质量下降、营养不良等全身表现。二者共同提示,脾虚失运所致的整体功能减弱是其共有的病机基础。其次,湿阻作为病理产物,临床表现为大便溏薄、黏滞不爽、脘腹痞满等局部症状;UC活动期患者亦常见黏液血便、里急后重、腹部隐痛等下消化道症状。二者均体现湿浊留滞、传化失司的病势特点。最后,肠伤作为病变归宿,内镜下可见黏膜充血水肿、血管纹理模糊、糜烂或溃疡形成,临床呈现反复发作、迁延难愈的特点。这与脾虚湿阻证病程缠绵、易于反复的证候特征高度吻合。综上,脾虚湿阻证与UC在病机演变与临床病程层面具有内在相似性,为病证结合模型的构建提供了理论与临床依据。

1.2 机制层面的现代生物学同构

1.2.1 能量代谢障碍与“脾失散精、湿浊内生”的能量学同构 《黄帝内经·素问·经脉别论》云:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精……水精四布,五经并行”,阐明水谷精微之化生与输布有赖于脾之运化^[10]。所谓“散精”,意指精微化生充足且布散有序,使肠腑得以濡养,津液得以布行。若

脾失健运,化生不足而输布无权,则见“脾失散精”;若精微输布失常,水湿内停而酿生浊邪,则为“湿浊内生”。

“脾失散精”在微观层面可对应线粒体功能障碍所致的细胞供能不足。线粒体通过电子传递链(ETC)驱动氧化磷酸化(OXPHOS)产生腺苷三磷酸(ATP),为肠上皮屏障维持与修复提供能量支持。遗传学研究显示,ETC相关基因多态性与UC易感相关^[11]。转录组学分析发现,线粒体DNA编码的13个ETC基因表达整体下调^[12]。酶学检测进一步发现,UC患者结肠黏膜呼吸链复合体Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ活性降低,并伴随三羧酸循环中间代谢物及ATP水平下降^[13-14]。UC动物模型研究亦观察到ATP减少及OXPHOS信号通路受抑^[15-16]。能量生成受限不仅会削弱肠上皮细胞(IECs)维持紧密连接(TJ)结构与屏障稳态的能力,还会限制依赖OXPHOS供能的干细胞功能与上皮更新过程^[17-18]。由此可见,UC肠上皮存在线粒体供能障碍,使屏障维系与隐窝更新缺乏能量支撑,表现为濡养不及、输布无权,与“脾失散精”的病机内涵相契合。

“湿浊内生”在微观层面可对应糖代谢重编程与线粒体质量控制失衡,二者共同导致黏膜微环境代谢稳态紊乱。在炎症及缺氧等应激状态下,IECs供能方式常由以OXPHOS为主转向糖酵解占优,供能效率降低^[19]。单细胞转录组学研究亦提示,SDDP-UC患者结肠黏膜免疫细胞亚群存在糖酵解/缺氧因子相关通路富集,同时线粒体应激与活性氧相关信号上调,提示黏膜代谢通路发生重塑^[20]。糖酵解增强后,乳酸、琥珀酸等中间代谢产物可在局部蓄积,引起微环境酸化,并与乙酰化等表观遗传修饰变化及炎症通路活化相关^[21]。与此同时,线粒体自噬及质量控制受损时,线粒体活性氧与脂质过氧化产物清除能力下降,易在肠黏膜内累积^[22]。这些氧化应激信号既可破坏TJ结构,削弱屏障完整性,也可激活核转录因子- κ B(NF- κ B)及NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体等通路,放大局部炎症信号^[23-24]。另有研究提示,NLRP3活化可进一步增强糖酵解,形成代谢重塑与炎症放大相互促进的正反馈循环^[25]。由此可见,糖代谢重编程与线粒体质量控制失衡相互交织,使代谢产物易于堆积、炎性渗出难以消退,黏膜修复进程受阻,形成“湿浊久稽、黏滞难化”的病理状态,与“湿浊内阻”的病机内涵相契合。

综上,线粒体供能不足与糖代谢重编程及线粒体质量控制失衡相互交织,致使屏障维系与修复更新动力不足、代谢与渗出负荷易聚难清,从而在能量学层面贯通SDDP-UC“脾失散精”与“湿浊内生”的病机内涵。

1.2.2 免疫稳态失衡与“卫失开阖、枢机不利”的免疫学同构 《黄帝内经·灵枢·五癯津液别》言:“脾为之卫”,意指卫气之充养与敷布根抵于脾之运化^[9]。卫气主司“温分肉,充皮肤,肥腠理,司开阖”,其要义在于外御邪气、内辨异同,使黏膜免疫应答适度,从而维系免疫稳态^[26]。若脾虚失运,卫气乏源而开阖失度,则见“卫失开阖”;若脾胃失运,升降失序而制衡无权,则为“枢机不利”。

“卫失开阖”可在微观层面与固有免疫识别与启动阈值下移相参照,体现为模式识别受体(PRRs)相关信号增强,并

伴随补体级联异常放大。生理状态下,树突状细胞等通过精细调控PRRs相关通路以维持黏膜耐受^[27]。而在SDDP-UC模型中,结肠组织Toll样受体2/4(TLR2/4)表达上调,并伴随髓样分化因子88(MyD88)/NF- κ B信号通路活化,提示PRRs介导的炎症启动信号增强^[28-29]。单细胞转录组学研究亦显示,SDDP-UC患者肠黏膜髓系细胞比例上升并呈炎症相关激活特征,而自然杀伤细胞/自然杀伤T细胞比例下降,提示耐受维持相关细胞群减少^[20]。蛋白质组学分析提示补体系统关键成分在SDDP-UC患者肠黏膜中上调^[30]。补体过度活化可促进中性粒细胞募集并增强局部炎性渗出,从而促成炎症放大效应^[31]。由此可见,固有免疫启动增强并伴渗出增多,可与“卫失开阖”所指开阖失度、御外失衡相参照,并为“湿浊内阻”的渗出表征提供微观依据。

“枢机不利”可在微观层面与适应性免疫负向调控减弱相参照,体现为调节性T细胞(Treg)/辅助性T细胞17(Th17)平衡偏移及负向免疫调节网络受损。Treg主导的负向调控通过抑制效应反应,是维持黏膜免疫耐受的关键机制之一。SDDP-UC模型中可见Treg数量减少及功能减退,并伴随Th17/Treg平衡向促炎侧偏移^[32]。单细胞研究亦提示,SDDP-UC患者结肠黏膜中细胞毒性CD4⁺T细胞比例增加,而滤泡辅助性T细胞及部分免疫调节相关细胞减少^[20]。上述变化提示免疫反应增强而负向调控减弱,使炎症难以收敛而趋于迁延,进而干扰黏膜修复。因此,适应性免疫调节失衡可解释“枢机不利”所指制衡无权。

综上,固有免疫启动易激与适应性免疫收敛乏力相互叠加,使SDDP-UC黏膜炎症更易启动且难以终止,呈迁延反复之势,从而为“卫失开阖、枢机不利”的免疫学同构提供机制支撑。

1.2.3 黏膜屏障损伤与“清阳不升、湿浊下注”的组织学同构 《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》云:“清阳出上窍,浊阴出下窍”,揭示清升浊降为气机运行之常^[9]。脾居中焦,为升清之枢,主运化水谷精微而使清阳上达。若脾虚气陷,则清阳不升,精微不布,黏膜失于濡养而修复乏力;若脾运失司,则湿浊内蕴,下注肠腑,水液停聚,致黏膜屏障更易受损且难以复常。

“湿浊下注”在微观层面可对应屏障门控受损并伴腔内水分负荷增加。TJ复合体由紧密连接家族蛋白(Claudins)、闭合蛋白(Occludin)及闭锁小带蛋白-1(ZO-1)等构成,通过维系细胞间连接将旁细胞通透性限制在生理范围。UC病理状态下,TJ蛋白下调或定位异常可削弱屏障门控,导致旁细胞渗漏增加,从而加重结肠腔内水液潴留。SDDP-UC模型中,ZO-1、Occludin等表达下降并伴旁细胞通透性升高,表明TJ结构受损,组织间液体与炎性渗出更易进入结肠腔内且难以消退^[33]。同时,水通道蛋白(AQPs)介导的跨细胞水分重吸收亦参与水液负荷调节,SDDP-UC模型中结肠AQP3/4表达下降,提示跨细胞水液重吸收能力削弱^[33-34]。因此,旁细胞渗漏增加与跨细胞重吸收减弱相互叠加,使黏膜长期处于渗漏与浸渍并存的状态,从组织结构与水液负荷两方面共同指向“湿浊下注、久踞肠腑”的病理趋向。

“清阳不升”在微观层面可对应上皮再生修复驱动不足。肠上皮稳态依赖隐窝底部肠上皮干细胞持续增殖,并向腔面迁移分化,以维持上皮完整性及黏膜修复^[35]。在SDDP-UC模型中,Eph受体B2(EphB2)下调反映隐窝细胞轴向定位及更新程序受扰,微管相关蛋白1轻链3 II(LC3 II)下降提示自噬相关稳态调控减弱,从而不利于上皮更新修复^[36]。同时,SDDP-UC模型组磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)下调伴磷酸化(p)-蛋白激酶B(Akt)升高,提示细胞存活及修复相关信号调控发生偏移,进一步限制肠上皮修复^[37]。此外,环氧合酶-2(COX-2)上调及丝裂原活化蛋白激酶激酶(MKK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、激活蛋白-1(AP-1)轴活化等炎症应激信号在SDDP-UC中处于增强状态,可维持不利于再生修复的局部微环境,延缓修复进程^[28,38]。因此,在炎症应激背景下,肠上皮更新受扰与稳态调控减弱相互叠加,整体指向“清阳不升”所强调的升发乏力与修复无权。

综上,在SDDP-UC中,屏障门控受损与水分转运障碍所致渗漏及水分负荷增加,叠加上皮再生修复驱动不足,使黏膜屏障破溃难以愈合且修复迟滞,从而在组织学层面诠释了“湿浊下注、清阳不升”的病机内涵。

1.2.4 菌群结构失调与“清浊相干、湿浊内伏”的微生物生态同构 《黄帝内经·素问·灵兰秘典论》云:“脾胃者,仓廩之官,五味出焉;大肠者,传导之官,变化出焉”^[9]。脾主运化水谷精微,为清浊分判之枢;大肠主传导变化,使糟粕得下而津液得复。脾气健运,则清升浊降,清浊分明,肠腑环境得以清朗有序。若脾失健运,升清无权,浊邪不化,则清浊错杂而下,可谓“清浊相干”。其后浊邪黏滞内著,秽浊留滞于肠腑,既不得及时传导变化,又反复胶结难去,则为“湿浊内伏”。由此,清浊失序与浊邪久留构成SDDP-UC肠腑环境由清转浊的病机基础。

“清浊相干”在微观层面可对应肠道菌群结构失衡,其关键环节在于结肠腔面低氧屏障受损。中医谓“脾喜燥而恶湿”,脾气健运则清升浊降,使肠腑环境趋于燥湿得宜、清浊有序。对应至微生物生态稳态,这种有序状态依赖于结肠上皮在丁酸等短链脂肪酸驱动下增强脂肪酸 β 氧化(FAO)并提高耗氧水平,从而维持腔面低氧环境、限制氧向肠腔弥散。丁酸等代谢物可激活上皮细胞过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ),促进FAO并降低肠腔内氧、硝酸盐等终末电子受体的浓度,进而抑制肠杆菌科等兼性厌氧菌的优势扩增^[39]。UC患者中,罗斯氏菌属与普拉梭菌等产丁酸菌丰度显著减少且与疾病活动度相关,提示丁酸供给不足可直接削弱上皮耗氧维持机制^[40]。当丁酸不足或PPAR- γ 相关调控受损时,上皮能量代谢由脂肪酸氧化主导转为糖酵解占优,耗氧下降使氧及相关终末电子受体在肠腔内浓度升高,从而赋予兼性厌氧菌呼吸优势、驱动失衡扩张,同时抑制专性厌氧共生菌的维持^[41]。因此,产丁酸菌减少与腔面低氧屏障削弱相互交织,共同导致兼性厌氧菌扩增与专性厌氧菌减少并存的失衡格局,可视为“清浊相干”在UC微生物生态层面的微观体现。

“湿浊内伏”在微观层面可对应内源性毒性代谢物蓄积,

表现为微生物相关毒性产物与炎症迁延相互促进。中医谓湿邪黏滞重浊、缠绵难去,恰与菌群失衡后条件致病菌及其代谢产物在肠腔与黏膜局部持续富集相吻合。当兼性厌氧菌及硫酸盐还原菌扩增时,脂多糖(LPS)、硫化氢及次级胆汁酸等产物可在局部富集^[42]。这些物质一方面可削弱黏液屏障、破坏TJ结构并增加上皮通透性;另一方面,其异常升高还可抑制结肠上皮对丁酸等底物的氧化利用,降低能量供给并削弱修复驱动^[43-44]。同时,LPS可通过激活TLR4/NF- κ B信号通路,维持炎症信号并干扰黏膜修复^[45]。由此,菌群紊乱与毒性代谢物富集相互交织,构成“湿浊内伏”在微生物生态层面的微观基础。

综上,菌群结构失衡所致腔面低氧屏障削弱与毒性代谢物蓄积相互交织,共同推动SDDP-UC肠道微生态由“清”转“浊”的失序演变,从而在微生物生态层面为“清浊相干、湿浊内伏”的复合病机提供阐释基础。

1.3 整体层面的形气互化 《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》云:“味归形,形归气……气生形”,阐明形体结构赖水谷精微以充养,生理功能依气化活动以运行,体现“形”与“气”相资互用之理^[9]。就消化诸腑而言,《黄帝内经·素问·六节藏象论》曰“胃、大肠、小肠、三焦,膀胱,名曰器,能化糟粕,转味而出入者也”,以“器”总括受纳、消化、吸收、转运与排泄诸环节,为形之所寄、气之所施^[9]。循此义理,“形”可着落于以肠道黏膜为核心的组织结构基础,为精微化生与气血生化所依;“气”则侧重以脾主运化为核心的气化动力,推动诸器协调运作而成“变化出焉”。据此,脾虚湿阻证候与UC病变可视为形气失衡的不同侧面,难以割裂而论。

一方面,依“味归形,形归气”之意,肠道黏膜结构是脾主运化功能得以维系的物质依托。“味归形”强调精微化生以滋养肠道黏膜及肌层,“形归气”则指出结构充盛方能支撑功能运行。脾胃运化与布散精微,有赖于肠道黏膜表面积、上皮屏障及蠕动节律等结构基础。在SDDP-UC病程中,溃疡形成、腺体破坏与炎性浸润等改变可削弱上述结构基础,使受纳、运输与精微化生的组织学基础受损,运化相关功能因而趋于衰减。由此,肠黏膜“形损”迁延与修复不良,往往牵制并渐耗运化之气,体现“形伤及气”。

另一方面,循“气生形”之义,脾主运化的整体功能状态亦参与维系肠道黏膜稳态维持与损伤修复。“气生形”意指气化所生之精微与动力,为形体生长、更新与修复所赖。在SDDP-UC病程中,脾气亏虚而化生乏源,黏膜更新所需精微不足;又因湿浊内停、气机受遏,炎性渗出与水肿状态易于迁延,致使肠道结构难以复常,呈现反复难愈之势,体现“气病及形”。

综上,肠道局部“形伤”与整体“气衰”互为条件,形成“形伤及气”与“气病及形”的相互促发过程,体现“形气互化”的内在逻辑。于SDDP-UC病程而言,气化之盛衰关乎形质之损益,而形质之损益亦反过来制约气化之运行,正与《医方考》所言“气化则物生,气变则物易”相契^[46]。

2 SDDP-UC病证结合模型的构建现状

2.1 实验动物的选择 现有研究构建SDDP-UC模型多

采用Wistar或SD大鼠,部分采用C57BL/6小鼠,尚未见兔、犬、猪等大型动物的报道。大鼠因种源稳定、成本较低,且体型较大便于结肠病灶观察与取材操作,胃肠容量大有利于冰水、猪油等复合干预因素的足量灌胃,成为目前应用最广泛的模型载体。小鼠虽体型较小、肠道管径细,溃疡测量及病理评分操作难度稍大,但其遗传背景控制更具优势;尤其是C57BL/6J近交系遗传背景高度一致,有助于控制个体差异,减少对证候表征及UC易感性的干扰,提高模型的稳定性。相较之下,兔、猪等大型动物解剖结构与生理反应虽更接近人类,但造模成本高、饲养周期长且操作复杂。

2.2 病证时序的安排 目前SDDP-UC模型构建以先证后病策略为主,即先通过多因素复合干预建立脾虚湿阻证候背景,再于造模后期叠加化学刺激诱导UC样结肠损伤,主要用于评估证候背景对UC诱导的敏感性及病变严重程度的影响。此外,亦有研究采用先病后证时序。一类为病后施证,即先启动UC诱导,再分阶段施加证候干预,使病证在病程中交织演进,以模拟临床中病证相互影响的过程^[32,47];另一类为病后辨证,即先完成疾病诱导,再于病程演变中动态辨识证候出现与转归的时间窗口^[48]。

2.3 造模周期的设置 现有SDDP-UC模型的总造模周期以3~4周最为常见。部分研究为充分模拟脾虚湿阻证候的渐进累积过程,将总周期延长至8~12周^[49-52]。在先证后病策略中,证候诱导周期多为20~21 d,亦见14、18、48 d或10周等不同周期;疾病诱导周期因诱导剂类型而异,2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)/2,4-二硝基苯磺酸(DNBS)多为单日单次灌肠诱导,葡聚糖硫酸钠(DSS)多为连续给药7~8 d。总体而言,21 d“先证后病”模式是当前SDDP-UC模型构建的主流配置,其核心组合为20 d证候诱导联合TNBS单次给药。在先病后证策略中,造模周期依据研究目的呈现不同设定。一类为病后施证模式,总造模周期为21 d,疾病诱导与证候干预按阶段交替实施^[32,47];另一类为病后辨证模式,通常于疾病诱导后约3~4周出现可辨识的SDDP-UC表征,并据此界定证候窗口与转归^[48]。

2.4 证候模拟的干预因素 在证候模拟方面,SDDP-UC模型普遍采用多因素复合干预,以“脾虚”与“湿阻”为核心证素,模拟“本虚标实、虚湿互结”的证候背景。现有研究主要将饮食失节、外湿暴露与劳倦失调三类核心病因要素进行组合。饮食失节干预主要模拟“恣食肥甘、过食生冷”以损伤中阳,常见操作包括空腹灌胃4℃冰水(2 mL/次)及隔日灌胃猪油(2~4 mL/次);亦有研究引入番泻叶灌服以模拟苦寒攻下^[32,47]。此外,隔日禁食或每日限食等“饥饱失常”法常用于进一步强化脾虚证候特征。外湿暴露干预旨在再现“久居湿地、湿邪外袭”,常用方式包括潮湿笼具饲养或水环境暴露。为提升环境干预的精确性,部分研究采用(95±2)%恒湿箱,实现湿度参数可控^[52]。劳倦失调干预用于模拟“劳倦伤脾”,常见措施包括睡眠剥夺、强迫游泳及拘束应激等。总体而言,多因素复合干预遵循“虚致湿生、湿久成病”的病机演化路径,通过持续且相对定量的刺激稳定诱导脾虚湿阻证候背景,为后续叠加UC诱导因素奠定基础。当前较常见的证候

模拟方法为冰水与猪油序贯灌胃,并联合外湿暴露及睡眠限制等措施同步实施。

2.5 UC诱导方式的选择 在确立证候背景后,选择合适的UC诱导方式是模型构建的关键环节。现有SDDP-UC模型多采用TNBS/乙醇直肠灌肠,DSS口服(自由饮用或灌胃)亦较常用,二者致损机制各有侧重。TNBS在乙醇协同下可作为半抗原渗入肠壁,诱导以Th1型T细胞应答为主的适应性免疫^[53];DNBS作为其类似物亦有零星应用,机制相似。相较之下,DSS主要通过上皮毒性破坏黏膜屏障,触发以中性粒细胞浸润为特征的固有免疫激活,适用于模拟UC的急性黏膜损伤过程^[54]。因此,前者更适于讨论免疫炎症驱动机制,后者更适于聚焦黏膜屏障损伤与固有免疫反应。SDDP-UC模型构建方法汇总见增强出版附加材料^[55-67]。

3 SDDP-UC模型的评价现状

3.1 证候评价 证候评价是确立模型中医辨证属性的基础,目前整体呈现由经验性定性描述向标准化、可量化评价过渡的趋势。由于实验动物难以直接实施中医四诊,现有研究多参照临床指南与共识,将症状要素转化为可观测的动物表征(如精神活动、皮毛状态、摄食饮水及粪便性状等),并据此形成“主证+兼证”的辨证框架。部分研究引入数字化表征技术,例如采用毛色图像三原色光模式(RGB)量化“毛发枯槁”,并以抓力测定等行为学指标反映“倦怠少动”,推动四诊信息客观化表达^[48]。同时,不少研究采用证候积分对关键体征进行分级评分,实现证候判定量化^[47,52]。但积分条目、权重设定与诊断阈值多为研究者自拟,尚缺乏统一且公认的标准。此外,部分研究仅以腹泻、黏液脓血便等UC症状作为证候评价依据,未深入辨析脾虚与湿阻证素,难以体现中医辨证的整体关联与动态演变。

3.2 病理评价 现有SDDP-UC模型多沿用UC通用评价标准,以验证疾病属性。核心指标主要包括疾病活动指数(DAI)、结肠黏膜损伤指数(CMDI)及苏木素-伊红(HE)染色病理组织学评分,用于评估炎症活动度、黏膜损伤及溃疡形成等关键病理改变。部分研究还同步记录体质量变化、生存率、结肠长度、结肠质量及结肠指数等宏观表型。少数研究进一步引入伊文思蓝(EB)渗出量等通透性指标,以及脾/胸腺指数等免疫相关脏器指标,从屏障功能与免疫反应层面为疾病评价提供佐证,与组织学损伤相互印证,从多维度提高疾病评价的完整性^[36,38,52]。

3.3 机制评价 现有SDDP-UC模型在微观机制评价层面多体现病证并重,通过UC通用指标与证候相关候选指标相结合,多维度阐释其病理基础。通用指标方面,除肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6等炎症因子外,研究还涉及TLR/MyD88/NF- κ B、JNK/AP-1及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt等信号通路,部分研究同时纳入氧化应激及缺氧相关指标,从免疫炎症与组织损伤角度解释疾病机制。证候相关指标方面,部分研究检测AQP3/4以评估水液代谢功能,探讨其与“湿阻”特征的可能关联^[33-34];检测EphB2、环指蛋白186(RNF186)及LC3 II等上皮稳态、黏膜修复与自噬相关分子,以刻画脾虚湿阻背景下组织修复能力受损的微观特

征^[24]。此外,粪便/血浆代谢组学分析用于整体评估代谢谱变化,为证候客观化与物质基础探索提供线索^[57-58]。

3.4 药效反证 “以方测证”是证候属性验证中体现中医特色的关键环节,其要点在于以治疗反应进行反向验证。现有SDDP-UC模型研究多选用参苓白术散作为健脾渗湿的代表方,少数采用健脾化滞丸、枳壳炒白术、补脾益肠丸及电针等干预。此类评价通常遵循方证对应的思路,若模型动物经相应干预后证候表征改善,并伴随疾病活动度或组织损伤减轻,则可在药效学层面为模型证候属性提供反向支撑。SDDP-UC模型评价策略汇总见增强出版附加材料。

4 SDDP-UC病证结合模型的主要问题与思考

4.1 造模时序的证候漂移风险与叠加应激困境 当前SDDP-UC模型主要采用先证后病与先病后证两种时序策略,二者在模拟病证关系上各有侧重,但均面临方法学挑战,核心在于证候稳定性与复合刺激负荷之间的权衡。先证后病策略通过预先建立证候背景再诱导疾病,旨在体现“正虚邪侵”的发病过程。然而,后期强致炎刺激,尤其TNBS直肠给药,易诱发强烈的急性炎症反应,可能在短期内掩盖或重塑前期证候特征,从而增加证候漂移风险,影响模型稳定性。先病后证策略以疾病诱导为先导,再引入证候因素,主要包括病后施证与病后辨证2种方法。病后施证需要分期叠加证候干预,复合刺激往往使应激负荷上升,从而推高死亡风险并干扰结局判读。病后辨证虽避免了额外干预带来的叠加应激,但证候窗口的出现时机和持续时间存在个体差异,需要多节点动态观测才能降低错误分型风险。

上述问题提示,时序设计的优化需在证候稳定性、造模强度与动物存活率之间寻求平衡。未来研究应建立系统比较框架,通过平行对照筛选更优时序组合,细化病证模型诱导参数,并针对急性与慢性复发型UC分别验证,以提高模型的可靠性与临床吻合度。此外,无论采用何种时序,均需关注诱导剂实际暴露的一致性。例如,在脾虚湿阻证背景下,动物常出现纳差与饮水减少,若沿用传统的DSS自由饮水法,可能导致实际摄入量不足或组间暴露不均,可采用DSS定量灌胃或记录并校正饮水摄入,以尽可能控制暴露偏倚。

4.2 病因模拟的证候混杂问题 在SDDP-UC模型构建中,病因模拟常采用饮食、环境与劳倦等多因素复合干预,但现有方法易出现证候属性混杂的问题。同一病因在不同强度、时程及个体反应差异下可导向不同证候演变,使模型难以稳定对应脾虚湿阻这一目标证型。以高脂饮食为例,猪油灌胃旨在模拟“肥甘生湿”,但长期脂质负荷积累可能蕴积化热,使病理性质由湿阻转向湿热,甚或出现兼夹证候。已有研究亦将类似方案用于大肠湿热型UC模型构建^[68]。即便辅以冰水调控寒热走向,随着暴露时程延长仍可能出现证候特征偏移。劳倦干预如强迫游泳、睡眠剥夺等虽用于模拟“劳倦伤脾”,但亦可用于构建肝郁等证型^[69]。尤其当干预强度较高,如游泳至力竭,在耗伤脾气的同时亦可能损及肾阳,使证候向脾肾两虚演变。此外,番泻叶反复苦寒泻下亦存在类似风险,亦有研究将其用于构建脾肾阳虚兼肝郁型UC^[70]。

上述“同因异证”现象提示,当前病因模拟的特异性不足,复合干预易造成证候属性混杂,影响模型的精准性与稳定性。

针对上述问题,优化病因模拟需从干预组合与强度量化两个方面展开。一方面,应在系统梳理临床病因谱的基础上,精简干预组合,减少非必要叠加,并采用正交设计或分步筛选,识别对脾虚、湿阻贡献更集中、对其他脏腑干扰较小的核心组合,以提高病因的证候特异性。另一方面,需量化控制核心病因的强度与时程,建立强度梯度并筛选适宜参数。以高脂饮食为例,应界定脂肪供能比的适宜区间,强度过高则易致湿热,过低则湿阻表现可能不足。需要指出的是,穷举式筛查所有病因组合并不现实,因此可回归“外湿引动内湿,内湿招致外湿”的病机主线,将建模因素简化为外湿与内湿两类。外湿暴露可采用人工气候箱实现湿度参数的量化控制,内湿可通过序贯给予猪油与冰水灌胃等方式模拟,从而使模型构建更贴近中医病机逻辑,增强病因与证候之间的对应关系。

4.3 造模周期的截面评价偏倚 中医辨证强调在疾病整体进程中把握证候的动态演变,因此造模周期的设定直接影响动物模型所处的证候阶段。由于证候具有显著的时间依赖性,仅在单一时间点进行归类可能产生截面评价偏倚,进而影响病证结合模型的稳定性。现有研究造模时长差异较大,且常以单一终点评价模型,难以呈现证候随时间推移的演变规律。就病机演变而言,脾虚湿阻证具有渐进性特点,湿邪蕴久可化热。模型动物若长期暴露于高脂饮食或高湿环境下,证候可能随病程推进出现湿热倾向。相反,造模周期过短往往仅引起轻度功能紊乱,湿浊内阻表型尚未充分建立,导致证候构建不足。

为此,评价视角应由静态终点观察转向贯穿病程的动态监测。建议围绕病证诱导阶段设置多个观察节点,持续记录宏观表征,并在关键节点采集样本,以绘制证候与病理并行的演变轨迹,从而识别最能代表SDDP-UC的关键时间窗。为避免反复取样引入额外应激,可将高频检测集中在非侵入性指标,而侵入性采样集中于少数关键节点。例如,在证候诱导形成期末、疾病诱导峰值期与缓解期等阶段,分别开展证候评分与样本采集,并比较各阶段证候要素与病理指标的协同变化,从而通过多节点数据评估证候演变趋势。

4.4 评价体系的病证贯通与对照设计不足 当前SDDP-UC模型评价体系中,宏观表征与微观机制之间仍存在明显脱节。多数研究仅将证候表征与微观指标并列呈现,缺乏以证候变化为主线的机制阐释。以TNF- α 变化为例,现有研究虽基于SDDP-UC模型,但多沿用西医炎症理论阐释其意义,在脾虚湿阻证理论框架下的深入讨论仍显不足。同时,目前证候表征量化评价尚不充分,其评价变化若缺乏客观数据支撑,难以排除观察偏倚的影响,这进一步制约了宏观与微观之间的有效互证。即便引入多组学技术,不少研究仍主要停留在差异分子与通路的罗列,缺少在同一时间点将组学变化与证候表征进行联动分析,并检验二者是否同向变化或相互解释。更为关键的是,多数研究未设置单纯疾病模型与单纯证候模型对照,而是直接以SDDP-UC模型作为

模型组,因而难以区分指标变化主要来自疾病改善还是证候因素改变,从而限制了证候特异性指标的筛选与整合。

为此,应优先推动证候评价客观化,借助行为学分析与图像识别等技术,对证候表征进行数字化采集与量化评估,以降低主观偏差。在此基础上,建立证候表征与微观指标的关联框架,通过多变量统计方法,筛选与脾虚湿阻证候同向变化的候选生物学指标,并经多批次重复验证,整合形成具有代表性的证候特异性指标簇,为SDDP-UC模型标准化评价与跨研究整合提供依据。

4.5 “以方测证”的对照局限与判定逻辑单一 “以方测证”是验证病证结合模型证候属性的常用方法,其依据来自“方证对应”思想,即根据特定方剂对模型动物症状体征与客观指标的改善作用,反推模型所处证候阶段。现有研究虽普遍采用该策略,但在对照设置与判定规则上仍显薄弱,导致其论证力度与科学性受限。一方面,对照设计较为简化,难以排除中药复方的非特异性作用。目前多数研究采用正常组、模型组与单一证型方剂组的三臂设计,并倾向于在方剂干预后部分指标改善时即推断模型符合SDDP-UC证型。然而,中药复方常具有广谱的抗炎与黏膜修复等药理作用,同一健脾祛湿方剂亦可能在相似或兼夹证候模型中产生疗效,因此单方有效并不足以提供排他性的证候归属证据。另一方面,SDDP-UC的长病程特征亦可能干扰“以方测证”的推断。该模型证候诱导周期较长,期间可能出现证候演变,亦可能在撤除复合病因后出现自然恢复。以DSS诱导的UC模型为例,其停药后常出现自愈趋势^[54],若未能有效区分模型自愈与药物干预疗效,便可能将自发恢复误判为方剂针对证候的疗效,从而夸大“以方测证”的证据效力,并削弱证候判定的可靠性。

为提高“以方测证”的论证严谨性,建议在模型验证阶段构建方药鉴证体系。见表1。①设计阳性对照,选用目标证型的代表方剂,通过验证其对模型证候表征及关键指标的改善效应,确立方证对应的基础有效性。②设计阴性对照,选用治则方向相反的代表方作为排他性对照,用于排除中药复方非特异性药理作用造成的假阳性。③设计类方对照,选用功效相似但治法侧重不同的方剂进行比较,区分不同病机对模型证候的贡献。④设计拆方对照,将复方拆解并与全方比较,验证关键配伍对证候的贡献,从而增强“以方测证”的判定可靠性。在具体实施中,应依据最新临床指南,选用参苓白术散作为SDDP-UC的代表方剂,并结合可能的病机演变方向,纳入不同治法的代表方进行比较。只有当参苓白术散在改善证候表征及关键指标方面显著优于阴性对照,并与类方对照存在预期效应差异时,方能作为“以方测证”提供多层次、多维度的有力支持。此外,若建模涉及DSS诱导,需在分析中考虑其停药后的自然缓解趋势,避免将自发缓解错误归因为“方药反证”的有效证据。

5 小结

SDDP-UC模型的核心价值在于同一动物体内同步呈现脾虚湿阻的整体功能失衡与UC局部黏膜损伤,从而为健脾祛湿治法及相关方药的药效评价与机制阐释提供可控实验载体。基于理论、临床及现代生物学证据,本研究梳理了脾

表1 SDDP-UC模型方药鉴证体系建议

Table 1 Recommended formula-based syndrome differentiation system for SDDP-UC model

鉴证层次	鉴证目的	推荐方药
阳性对照	验证目标方剂的基础有效性	参苓白术散、补脾益肠丸、健脾化滞丸等
阴性对照	排除非特异性药理作用的干扰	清热化湿的芍药汤、白头翁汤等
类方对照	区分相近病机对证候的贡献	四君子汤、补中益气汤、痛泻要方等
拆方对照	验证关键配伍对证候的贡献	白术-茯苓、人参-白术、茯苓-薏苡仁等核心配伍

虚湿阻证与UC在能量代谢、免疫稳态、黏膜屏障及肠道微生态等层面的同构线索,并从中医学整体观视角阐释了局部“形损”与整体“气衰”的相互促发过程,由此解释SDDP-UC病证交织的内在逻辑。现有研究的建模策略相对集中,多以大鼠为载体,通过饮食失节、外湿暴露、劳倦失调等复合干预塑造脾虚湿阻背景,再叠加DSS或TNBS诱导UC样结肠损伤,评价上逐步形成证候表征、组织病理、机制指标与方药反证相结合的多维框架。然而,关键方法学瓶颈依然突出,体现在造模时序的证候漂移风险与叠加应激困境、病因模拟的证候混杂问题、造模周期的截面评价偏倚、评价体系的病证贯通与对照设计不足,以及“以方测证”的对照局限与判定逻辑单一。上述问题共同制约了模型的稳定性、可重复性与跨研究可比性。后续研究可采用正交设计精简核心病因要素,通过多节点动态监测锁定最佳病证结合时间窗,结合多组学与数理建模构建宏微关联图谱与核心指标簇,并在“以方测证”环节引入多层次的方药鉴证体系。通过上述路径,有望形成病机可阐释、证候可量化、数据可溯源的标准化SDDP-UC建模与评价体系,为中医药现代化研究提供更坚实的实验依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] LE BERRE C, HONAP S, PEYRIN-BIROULET L. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2023, 402(10401): 571-584.

[2] 崔松香, 卢海霞, 陆为民. 国医大师徐景藩从脾论治溃疡性结肠炎经验浅析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5763-5766.

CUI S X, LU H X, LU W M. TCM master XU Jing-fan's experience of treating ulcerative colitis from the spleen[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(10): 5763-5766.

[3] 张天涵, 沈洪. 溃疡性结肠炎及其中医辨证分型与炎症活动性指标的相关性分析[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(8): 685-690.

ZHANG T H, SHEN H. Ulcerative colitis and its TCM pattern-differentiation classification and inflammatory activity indexes: A correlation analysis[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2019, 42(8): 685-690.

- [4] 史瑞,李军祥,沈洪,等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中华中医药杂志,2024,39(1):288-296.
SHI R, LI J X, SHEN H, et al. Experts consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of ulcerative colitis (2023)[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2024,39(1):288-296.
- [5] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗溃疡性结肠炎临床应用指南(精简版,2022年)[J]. 中华消化杂志,2022,42(12):793-802.
Clinical Application Guidelines for Dominant Diseases Treated with Chinese Patent Medicine Standardization Project Team. Clinical application guidelines on Chinese patent medicine in the treatment for ulcerative colitis (condensed edition,2022)[J]. Chin J Dig,2022,42(12):793-802.
- [6] 崔钰伟,臧凝子,李品,等. 病证结合动物模型宏观表征指标评价方法研究进展[J]. 中华中医药学刊,2024,42(6):195-198.
CUI Y W, ZANG N Z, LI P, et al. Research progress on evaluation methods of macroscopical indicators of disease and syndrome combined with animal models[J]. Chin Arch Tradit Chin Med,2024,42(6):195-198.
- [7] 刘小琴,梁清芝,蒋薇,等. “痰-湿”证动物模型的构建策略与评价体系[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20250816.
LIU X Q, LIANG Q Z, JIANG W, et al. Construction and evaluation of animal model research on "phlegm-dampness" syndrome[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20250816.
- [8] 薛宁,朱正望,苗明三,等. 基于中西医临床病证特点的溃疡性结肠炎动物模型分析[J]. 中药药理与临床,2023,39(5):106-111.
XUE N, ZHU Z W, MIAO M S, et al. Analysis of ulcerative colitis animal model based on clinical characteristics of traditional Chinese and western medicine[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med,2023,39(5):106-111.
- [9] 佚名. 黄帝内经[M]. 姚春鹏,译注. 北京:中华书局,2010:55,86,99,204,750,1138.
Anonymous. Huangdi Neijing[M]. YAO C P, Translated and annotated. Beijing: Zhonghua Book Company, 2010: 55, 86, 99, 204, 750, 1138.
- [10] 张介宾. 景岳全书[M]. 王大淳,点校. 杭州:浙江古籍出版社,2013:710.
ZHANG J B. Jingyue Quanshu[M]. WANG Dachun, Edited and collated. Hangzhou: Zhejiang Ancient Books Publishing House,2013:710.
- [11] DANKOWSKI T, SCHRÖDER T, MÖLLER S, et al. Male-specific association between MT-ND4 11719 A/G polymorphism and ulcerative colitis: A mitochondria-wide genetic association study[J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1):118.
- [12] HABERMAN Y, KARNS R, DEXHEIMER P J, et al. Ulcerative colitis mucosal transcriptomes reveal mitochondriopathy and personalized mechanisms underlying disease severity and treatment response[J]. Nat Commun, 2019,10(1):38.
- [13] SIFRONI K G, DAMIANI C R, STOFFEL C, et al. Mitochondrial respiratory chain in the colonic mucosal of patients with ulcerative colitis[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 342(1):111-115.
- [14] DUDZIŃSKA E, MADRO A, SAUER A K, et al. Mitochondrial dysfunction and reduced TCA cycle metabolite levels in inflammatory bowel disease patients[J]. J Inflamm Res,2025,18:5205-5216.
- [15] HELLER S, PENROSE H M, CABLE C, et al. Reduced mitochondrial activity in colonocytes facilitates AMPK α 2-dependent inflammation[J]. FASEB J, 2017, 31(5):2013-2025.
- [16] DEVEREAUX J, ROBINSON A M, STAVELY R, et al. Dysregulation of cellular metabolism within the gut-brain axis is associated with behavioural changes in chronic intestinal inflammation[J]. J Neuroinflamm,2025,22(1):216.
- [17] CHERNYAVSKIJ D A, GALKIN I I, PAVLYUCHENKOVA A N, et al. Role of mitochondria in intestinal epithelial barrier dysfunction in inflammatory bowel disease[J]. Mol Biol, 2023,57(6):1024-1037.
- [18] RODRÍGUEZ-COLMAN M J, SCHEWE M, MEERLO M, et al. Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function[J]. Nature, 2017, 543(7645):424-427.
- [19] DENG C H, WANG C T, ZHOU X, et al. Innate immunity reimagined: Metabolic reprogramming as a gateway to novel therapeutics[J]. Int J Biol Sci,2025,21(11):5056-5078.
- [20] 张诗静,黄卓健,陶屈源,等. 单细胞转录组测序溃疡性结肠炎脾虚湿蕴证患者的免疫细胞分子特征[J]. 中国组织工程研究,2023,27(33):5357-5362.
ZHANG S J, HUANG Z Y, TAO Q Y, et al. Molecular characteristic of immune cells in ulcerative colitis patients with spleen deficiency and dampness syndrome based on single-cell RNA sequencing[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2023, 27(33):5357-5362.
- [21] CHE X, ZHANG Y, CHEN X, et al. The lactylation-macrophage interplay: Implications for gastrointestinal disease therapeutics[J]. Front Immunol,2025,16:1608115.
- [22] ZHOU J P, XI Y T, WU T, et al. A potential therapeutic approach for ulcerative colitis: Targeted regulation of mitochondrial dynamics and mitophagy through phytochemicals[J]. Front Immunol,2025,15:1506292.
- [23] ZHAO M, TANG S, XIN J, et al. Reactive oxygen species induce injury of the intestinal epithelium during hyperoxia[J]. Int J Mol Med,2018,41(1):322-330.
- [24] SÁNCHEZ-QUINTERO M J, RODRÍGUEZ-DÍAZ C, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ F J, et al. Role of mitochondria in inflammatory bowel diseases: A systematic review[J]. Int J Mol Sci,2023,24(23):17124.

- [25] CHEN J, XIE S, QIU D, et al. The NLRP3 molecule influences the therapeutic effects of mesenchymal stem cells through Glut1-mediated energy metabolic reprogramming[J]. *J Adv Res*, 2024, 65: 125-136.
- [26] 马祥雪, 温永天, 尹晓岚, 等. 从“脾为之卫”理论探讨肠道黏膜免疫与溃疡性结肠炎的中医机制[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2024, 26(3): 640-645.
MA X X, WEN Y T, YIN X L, et al. Exploring the mechanism of intestinal mucosal immunity and ulcerative colitis in traditional Chinese medicine from the theory of "spleen serving as a guard"[J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2024, 26(3): 640-645.
- [27] STEIMLE A, FRICK J S. Molecular mechanisms of induction of tolerant and tolerogenic intestinal dendritic cells in mice[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016(1): 1-12.
- [28] 李姿慧, 蔡荣林, 孙娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎脾虚湿困证大鼠结肠组织 TLR2、MyD88、COX-2 表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(1): 45-53.
LI Z H, CAI R L, SUN J, et al. Effect of Shenling Baizhu San on expressions of TLR2, MyD88, COX-2 in ulcerative colitis rats with spleen deficiency and dampness stagnation pattern[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2021, 44(1): 45-53.
- [29] 景姗, 顾玮, 刘小丽, 等. 基于 TLR-4/MyD88/NF- κ B 对健脾化滞丸治疗溃疡性结肠炎的机制进行拆方研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(5): 1075-1081.
JING S, GU W, LIU X L, et al. Splitting study of mechanism of Jianpi-Huazhi pill in treatment of ulcerative colitis based on TLR-4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Chin J Immunol*, 2024, 40(5): 1075-1081.
- [30] 陈一鸣, 胡月, 侯江涛, 等. 基于 swath 蛋白定量技术研究溃疡性结肠炎脾虚湿蕴证的差异表达蛋白[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(2): 698-703.
CHEN Y M, HU Y, HOU J T, et al. Study on differentially expression protein of ulcerative colitis patients with spleen deficiency and dampness stagnancy syndrome based on SWATH protein quantitative technology [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(2): 698-703.
- [31] CHEN G, YANG Y, GAO X, et al. Blockade of complement activation product C5a activity using specific antibody attenuates intestinal damage in trinitrobenzene sulfonic acid induced model of colitis [J]. *Lab Invest*, 2011, 91 (3) : 472-483.
- [32] 肖秋萍, 钟友宝, 喻松仁, 等. 脾虚湿蕴证溃疡性结肠炎模型构建及 T 淋巴细胞变化的研究[J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(10): 1241-1249.
XIAO Q P, ZHONG Y B, YU S R, et al. Model of ulcerative colitis with spleen deficiency and dampness syndrome, and changes in T lymphocytes[J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(10): 1241-1249.
- [33] 金璐, 刘继东, 曲怡, 等. 电针对脾虚湿蕴型溃疡性结肠炎大鼠水液代谢及肠黏膜通透性的调节机制[J]. *科学技术与工程*, 2024, 24(32): 13718-13725.
- JIN L, LIU J D, QU Y, et al. Regulatory mechanism of regulating water metabolism and intestinal mucosal permeability on electric acupuncture of spleen deficiency with dampness retention-ulcerative colitis rats [J]. *Sci Technol Eng*, 2024, 24(32): 13718-13725.
- [34] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散通过 ERK/p38MAPK 信号通路干预溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 的表达[J]. *中成药*, 2015, 37(9): 1883-1888.
LI Z H, WANG J, CAI R L, et al. Effects of Shenling Baizhu powder on the expressions of AQP3 and AQP4 in UC rats via ERK/p38 MAPK signal pathway [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2015, 37(9): 1883-1888.
- [35] HOROWITZ A, CHANEZ-PAREDES S D, HAEST X, et al. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(7): 417-432.
- [36] 张卫东, 陈薇, 赵权, 等. 孟河医派临方特色炮制枳壳炒白术治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(20): 5751-5761.
ZHANG WD, CHEN W, ZHAO Q, et al. Effect and mechanism of *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma* stir-fried with *Aurantii Fructus* prepared by Menghe medical school in treating ulcerative colitis[J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(20): 5751-5761.
- [37] 刘焯轩, 李玲玲, 武天鑫, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎 miR-21 及 PTEN/Akt 通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(4): 1666-1671.
LIU Y X, LI L L, WU T X, et al. Effects of Shenling Baizhu powder on miR-21 and PTEN/Akt pathway in ulcerative colitis with spleen deficiency and dampness stagnation type [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2025, 40 (4) : 1666-1671.
- [38] 柴瑞婷, 贾育新, 张明雨, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型 UC 大鼠结肠组织 MKK/JNK 通路的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(23): 2852-2857, 2864.
CHAI R T, JIA Y X, ZHANG M Y, et al. Effects of Shenlingbaizhu powder on MKK/JNK signaling pathway in colonic tissue of UC rats with spleen deficiency and dampness [J]. *Chin J Immunol*, 2022, 38(23): 2852-2857, 2864.
- [39] 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.
- [40] MACHIELS K, JOOSSENS M, SABINO J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis[J]. *GUT*, 2014, 63(8): 1275-1283.
- [41] LITVAK Y, BYNDLOSS M X, BÄUMLER A J. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota[J]. *Science*, 2018, 362 (6418): eaat9076.
- [42] NI J, WU G D, ALBENBERG L, et al. Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? [J]. *Nat Rev Gastroenterol*

- Hepatol, 2017, 14(10): 573-584.
- [43] BIRG A, LIN H C. The role of bacteria-derived hydrogen sulfide in multiple axes of disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7): 3340.
- [44] YUAN M, GAO K, PENG K, et al. A review of nutritional regulation of intestinal butyrate synthesis: Interactions between dietary polysaccharides and proteins [J]. *Foods*, 2025, 14(21): 3649.
- [45] NIGHOT M, AL-SADI R, GUO S, et al. Lipopolysaccharide-induced increase in intestinal epithelial tight permeability is mediated by toll-like receptor 4/Myeloid differentiation primary response 88(MyD88)activation of myosin light chain kinase expression [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(12): 2698-2710.
- [46] 吴昆. 医方考[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:172.
WU K. *Yifang Kao*[M]. Beijing; People's Medical Publishing House, 2007: 172.
- [47] 肖秋萍, 刘静, 施旻, 等. 补脾益肠丸重塑Tfh细胞稳态治疗溃疡性结肠炎脾虚湿蕴证的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2026, 37(1): 95-106.
XIAO Q P, LIU J, SHI M, et al. Mechanism of Bupi Yichang pill in remodeling Tfh cell homeostasis for treating ulcerative colitis with spleen deficiency and dampness accumulation syndrome[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2026, 37(1): 95-106.
- [48] 焦文超, 罗慧, 唐家杨, 等. 溃疡性结肠炎模型大鼠脾虚湿蕴证辨识方法研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(9): 738-745.
JIAO W C, LUO H, TANG J Y, et al. Research on the differentiation method of spleen deficiency leading to damp accumulation pattern in rats with ulcerative colitis [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2020, 43(9): 738-745.
- [49] 熊艳玲, 钟慧文, 陈雅茜, 等. 基于抗炎和氧化应激角度研究参苓白术颗粒对脾虚湿困溃疡性结肠炎大鼠的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(2): 149-157.
XIONG Y L, ZHONG Y W, CHEN Y Q, et al. Anti-inflammatory and antioxidant mechanism of Shenling Baizhu granules on experimental ulcerative colitis rats with dampness stagnancy due to spleen deficiency[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2021, 32(2): 149-157.
- [50] 徐霞, 王玮玮, 张文彤, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS的脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠造模及参苓白术散给药不同阶段的血浆代谢组学分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(15): 111-119.
XU X, WANG W W, ZHANG W T, et al. Metabolomics analysis of plasma at different stages based on UPLC-Q-TOF/MS: Modeling of spleen deficiency with dampness retention-ulcerative colitis rats and administration of Shenling Baizhusan[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(15): 111-119.
- [51] 钟慧文, 张文彤, 陈雅茜, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS和粪便代谢组学探讨参苓白术散改善脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 840-847.
ZHONG Y W, ZHANG W T, CHEN Y Q, et al. Mechanism of Shenling Baizhu powder on improving spleen deficiency with dampness retention-ulcerative colitis rats based on UPLC-Q-TOF/MS and fecal metabolomics[J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(2): 840-847.
- [52] 苏祖清, 叶泽婷, 陈海明, 等. 参苓白术胶囊“异病同治”脾虚湿阻证溃疡性结肠炎和类风湿关节炎的机制探讨[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2025, 25(7): 779-785.
SU Z Q, YE Z T, CHEN H M, et al. Mechanism of Shenlingbaizhu capsule in the treatment of ulcerative colitis and rheumatoid arthritis with spleen deficiency and dampness obstruction syndrome through "homotherapy for heteropathy" [J]. *Eval Anal Drug-Use Hos China*, 2025, 25(7): 779-785.
- [53] YANG L, GAO H, LIU D. Advance on establishment of pathological model of ulcerative colitis [J]. *Front Vet Sci*, 2025, 12: 1618260.
- [54] WIRTZ S, POPP V, KINDERMANN M, et al. Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation[J]. *Nat Protoc*, 2017, 12(7): 1295-1309.
- [55] 李姿慧, 蔡荣林, 孙娟, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织NF- κ Bp65, I κ B α , I κ K β 蛋白及mRNA表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(19): 108-113.
LI Z H, CAI R L, SUN J, et al. Effect of Shenling Baizhusan on protein and mRNA expression of NF- κ B p65, I κ B α , I κ K β in ulcerative colitis rats with syndrome of dampness stagnancy due to spleen deficiency[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2020, 26(19): 108-113.
- [56] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织NF- κ B p65蛋白表达及相关炎症因子的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(5): 315-317, 360-361.
LI Z H, WANG J, CAI R L, et al. Effects of Shenling Baizhu San on the protein expression of NF- κ B p65 and the serum level of related inflammatory cytokines in the colon tissue of rats with ulcerative colitis due to dampness retention and spleen deficiency [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2015, 38(5): 315-317, 360-361.
- [57] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠超氧化物歧化酶及丙二醛的影响[J]. *中医杂志*, 2012, 53(20): 1764-1767.
LI Z H, WANG J, CAI R L, et al. Effect of Shenling Baizhu powder on superoxide dismutase and malondialdehyde in ulcerative colitis rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 53(20): 1764-1767.
- [58] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织ERK、p38MAPK蛋白表达的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2013, 36(6): 7-10.
LI Z H, WANG J, CAI R L, et al. Effects on expression of ERK, p38MAPK in ulcerative colitis rats with syndrome of dampness stagnancy due to spleen deficiency treated with

- Shenlinbaizhu powder [J]. *J Yunnan Univ Tradit Chin Med*, 2013, 36(6):7-10.
- [59] 李姿慧,王键,蔡荣林,等.脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠模型的建立与评价[J].*中西医结合学报*,2012,10(8):918-924.
- LI Z H, WANG J, CAI R L, et al. Establishment and evaluation of a rat model of ulcerative colitis with syndrome of dampness stagnancy due to spleen deficiency [J]. *J Chin Integr Med*, 2012, 10(8):918-924.
- [60] 丁凌辉,贾育新,成映霞,等.脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠模型的建立[J].*中医临床研究*,2018,10(1):7-10.
- DING L H, JIA Y X, CHENG Y X, et al. Model of ulcerative colitis rats of the Pixu Shikun type [J]. *Clin J Chin Med*, 2018, 10(1):7-10.
- [61] 丁凌辉,贾育新,成映霞,等.参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠IL-13、IL-23及COX-2、CREB表达的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2018,24(11):67-72.
- DING L H, JIA Y X, CHENG Y X, et al. Effect of Shenling Baizhu San on expressions of IL-13, IL-23 and COX-2, CREB in ulcerative colitis rats with spleen deficiency and dampness [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2018, 24(11):67-72.
- [62] 贾育新,毕殿勇,成映霞,等.参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠血清IL-1 β 、IL-4及Caspase-8基因蛋白表达的影响[J].*时珍国医国药*,2016,27(9):2084-2086.
- JIA Y X, BI D Y, CHENG Y X, et al. Effect of Shenling Baizhu San on serum IL-1 β , IL-4 and caspase-8 gene protein expression in ulcerative colitis model rats with spleen deficiency and dampness stagnation type [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2016, 27(9):2084-2086.
- [63] 毕殿勇,贾育新,成映霞,等.参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠IL-1 β 、IL-4及p38MAPK基因蛋白表达的影响[J].*中药药理与临床*,2017,33(1):7-11.
- BI D Y, JIA Y X, CHENG Y X, et al. Effect of Shenling Baizhu San on IL-1 β , IL-4 and p38MAPK gene protein expression in ulcerative colitis model rats with spleen deficiency and dampness stagnation type [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2017, 33(1):7-11.
- [64] 贾育新,毕殿勇,段永强,等.参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠p38MAPK及TNF- α 、IL-4的干预作用[J].*中医药学报*,2018,46(5):11-17.
- JIA Y X, BI D Y, DUAN Y Q, et al. Effect of Shenling Baizhu powder on the colonic expression of p38MAPK, TNF- α and IL-4 in UC rats with the pattern of spleen deficiency and dampness retention [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2018, 46(5):11-17.
- [65] 陈烁,龚银银,张德文,等.参苓白术散联合美沙拉嗪对脾虚湿困型溃疡性结肠炎小鼠结肠组织NF- κ B p65蛋白表达及炎症反应的影响[J].*世界中西医结合杂志*,2018,13(11):1532-1536.
- CHEN S, GONG Y Y, ZHANG D W, et al. Effects of Shenling Baizhu San and mesalazine on the protein expression of NF- κ B p65 of colon tissue and inflammatory reaction in the mice of ulcer colitis of spleen deficiency and damp retention type [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2018, 13(11):1532-1536.
- [66] 周华,张敏,李华,等.参苓白术散治疗大鼠脾虚湿困型溃疡性结肠炎的机制[J].*中国老年学杂志*,2017,37(3):547-549.
- ZHOU H, ZHANG M, LI H, et al. Mechanism of Shenling Baizhu San in treatment of ulcerative colitis with spleen deficiency and dampness stagnation type in rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(3):547-549.
- [67] 孙娟,王键,胡建鹏,等.健脾化湿法对脾虚湿困证溃疡性结肠炎大鼠血清干扰素- γ 和白细胞介素-4含量的影响[J].*安徽中医学院学报*,2013,32(5):62-65.
- SUN J, WANG J, HU J P, et al. Effect of spleen-strengthening and dampness-removing method on serum interferon- γ and interleukin-4 levels in ulcerative colitis rats with spleen deficiency and dampness stagnation syndrome [J]. *J Anhui Tradit Chin Med Coll*, 2013, 32(5):62-65.
- [68] 王炎炎,孙维义,席作武.槐花散通过调节TLR4/NF- κ B信号通路减轻溃疡性结肠炎大鼠大肠湿热证炎症反应的机制[J].*中国实验方剂学杂志*,2025,31(24):1-10.
- WANG Y Y, SUN W Y, XI Z W. Huaihuasan alleviates inflammatory responses in rat model of ulcerative colitis due to dampness-heat in large intestine by regulating TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(24):1-10.
- [69] 杨丹,石岩,王艺璇,等.睡眠剥夺引起机体损伤的分子机制及中药防治研究进展[J].*中国中药杂志*,2023,48(21):5707-5718.
- YANG D, SHI Y, WANG Y X, et al. Molecular mechanism of sleep deprivation-induced body injury and traditional Chinese medicine prevention and treatment: A review [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(21):5707-5718.
- [70] 刘雅清,刘海帆,刘滨,等.四神丸合痛泻要方治疗脾肾虚兼肝郁型溃疡性结肠炎的药效及作用机制[J].*中国实验方剂学杂志*,2024,30(7):40-48.
- LIU Y Q, LIU H F, LIU B, et al. Sishenwan combined with Tongxie Yaofang treats ulcerative colitis with spleen-kidney yang deficiency and liver depression [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(7):40-48.

[责任编辑 吕冬梅]