

· 消化系统疾病研究 ·

## 基于“脾失散精、浊邪内生”探讨线粒体自噬调控 在溃疡性结肠炎中的应用

杨旭丽<sup>1</sup>, 郝彦伟<sup>1</sup>, 叶俏波<sup>2</sup>, 袁玲玲<sup>1</sup>, 方锐洁<sup>2\*</sup>, 张怡<sup>1\*</sup>

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072; 2. 成都中医药大学基础医学院, 成都 611137)

**[摘要]** 溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性非特异性肠道炎症疾病,其发病机制复杂,涉及遗传、免疫及环境等多种因素的交互作用,至今尚未完全明确。线粒体损伤可引起线粒体损伤相关分子模式(mtDAMPs)异常释放,激活炎症通路,加剧UC的炎症反应。线粒体自噬作为线粒体质量控制的核心机制,可以清除受损的线粒体,能有效减少mtDAMPs的异常释放和有害物质积累,从而减轻线粒体功能障碍所致的炎症损伤。其在维持肠上皮屏障功能完整性及UC的预防与干预中发挥关键作用。中医学脾主运化的功能与线粒体在能量转化及物质代谢中的作用存在相似性,而“脾失健运”的病理状态可能与线粒体功能障碍相关联,“浊邪内生”的致病特点亦与mtDAMPs异常释放诱发的炎症级联反应有相通之处。基于此理论关联,该文旨在探讨“脾失散精、浊邪内生”理论与线粒体自噬的相关性,并以此为切入点,阐释其在UC发病机制中的潜在作用。同时,结合西南地区UC的发病特点,提出基于健脾化浊法从浊邪视角论治UC的新思路,以期为进一步探索中医药防治UC提供理论支撑与研究启示。

**[关键词]** 溃疡性结肠炎; 线粒体自噬; 脾失散精; 浊邪内生; 中医药

**[中图分类号]** R516.2; R285; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)14-0176-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251019

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250908.1333.002>

**[网络出版日期]** 2025-09-08 14:03:53



### Application of Mitophagy in Regulating Ulcerative Colitis Based on "Spleen Dysfunction in Essence Distribution Leading to Endogenous Turbid Pathogens"

YANG Xuli<sup>1</sup>, HAO Yanwei<sup>1</sup>, YE Qiaobo<sup>2</sup>, YUAN Lingling<sup>1</sup>, FANG Ruijie<sup>2\*</sup>, ZHANG Yi<sup>1\*</sup>

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China;

2. School of Basic Medical Sciences, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** Ulcerative colitis (UC) is a chronic, non-specific intestinal inflammatory disease. Its pathogenesis is complex, involving interactions among genetic, immune, and environmental factors, and remains incompletely elucidated. Mitochondrial damage can trigger the abnormal release of mitochondrial damage-associated molecular patterns (mtDAMPs), activating inflammatory pathways and thereby exacerbating the inflammatory response in UC. Mitophagy, a core mitochondrial quality control mechanism, can clear damaged mitochondria and effectively reduce the abnormal release of mtDAMPs and the accumulation of harmful substances, thereby mitigating inflammatory damage resulting from mitochondrial dysfunction. Mitophagy plays a crucial role in maintaining the integrity of the intestinal epithelial barrier function and in the prevention and intervention of UC. Notably, the function of the spleen governing transportation and transformation in traditional Chinese medicine shares similarities with the role of mitochondria in energy transformation and substance metabolism. Furthermore, the pathological state of the spleen failing in transportation and transformation may be related to mitochondrial dysfunction, while the pathogenic

**[收稿日期]** 2025-07-03

**[基金项目]** 四川省自然科学基金项目(2023NSFSC0686);成都中医药大学青基进阶人才专项(QJJ2023003);成都中医药大学委校联合创新基金项目(WXLH202403086)

**[第一作者]** 杨旭丽,在读硕士,从事中医药防治脾胃病的基础研究,E-mail:1811662552@qq.com

**[通信作者]** \*张怡,硕士生导师,教授,从事中医药防治脾胃病的基础与临床研究,E-mail:zhangyi2288@163.com;

\*方锐洁,硕士,助教,从事中医药防治脾胃病的基础与临床研究,E-mail:fangruijie@cdutcm.edu.cn

characteristics of "endogenous turbid pathogen" align with the inflammatory cascade responses triggered by abnormal release of mtDAMPs. Based on this theoretical correlation, this paper aims to explore the correlation between the traditional Chinese medicine theory of "spleen dysfunction in essence distribution leading to endogenous turbid pathogens" and mitophagy. Using the correlation as an entry point, the potential role of mitophagy in the pathogenesis of UC was elucidated. Additionally, by considering the epidemiological characteristics of UC in the Southwest region of China, a new thinking for the treatment of UC from the perspective of turbid pathogens was proposed based on the "fortifying the spleen and resolving turbidity" method to provide theoretical support and research enlightenment for further exploring the prevention and treatment of UC with traditional Chinese medicine.

**[Keywords]** ulcerative colitis; mitophagy; spleen dysfunction in essence distribution; endogenous turbid pathogen; traditional Chinese medicine

溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,主要累及结肠黏膜和黏膜下层,其典型临床表现包括腹痛、腹泻、黏液血便、食欲不振及体质量减轻<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示,UC发病持续增加,截至2023年全球UC患者已逾500万例<sup>[2]</sup>。随着我国城市工业化和经济的快速发展,加之饮食结构和生活方式的不断变化,我国UC的发病率呈逐年增长趋势,罹患此病的人群面临着巨大的精神压力和沉重的经济负担,更使结直肠癌(CRC)的患病风险显著提升<sup>[3-4]</sup>。GBD数据分析显示,我国西南地区的结直肠癌标化死亡率位居全国前列<sup>[5]</sup>。目前UC的病因与发病机制仍未完全明确,学术界普遍认为其发病主要涉及遗传易感性、环境暴露、肠黏膜免疫反应及肠道微生态失衡等因素<sup>[6]</sup>。在环境因素中,四川地区的高风险饮食模式(辛辣、高脂、腌制食品及过量饮酒)与UC发病密切相关<sup>[7]</sup>。研究表明,辛辣食物可加剧UC的复发,而乙醇代谢基因[如细胞色素P4502E1(CYP2E1)拷贝数增加]的变异显著提升了西南地区人群CRC风险<sup>[8-9]</sup>。目前对该病的西医治疗主要以氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂为主<sup>[10]</sup>,短期治疗有效,但不能维持治疗、不良反应较大等问题,给临床治疗造成一定困扰<sup>[11]</sup>。近年来,中医药通过调控细胞自噬治疗UC的研究备受关注,逐渐成为UC防治的重要靶标。

线粒体自噬是线粒体质量控制的一种重要方式,是细胞通过自噬方式选择性降解和清除胞内受损或功能失调的线粒体,来维持细胞内环境稳态和细胞器的自我更新的过程<sup>[12]</sup>。然而,线粒体自噬失调可能引发异常的线粒体积累,触发线粒体膜电位(MMP)去极化、线粒体通透性转换孔(mPTP)开放、三磷酸腺苷(ATP)合成受阻等一系列级联反应,同时伴随线粒体活性氧(mtROS)及线粒体DNA(mtDNA)等线粒体损伤相关分子模式(mtDAMPs)持续异常释放,进而激活Toll样受体4(TLR4)、NOD样受体蛋白3(NLRP3)及核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)等炎症信号通路<sup>[13-14]</sup>,这些炎症信号通路的激活及炎症因子的释放,导致肠黏膜屏障的破坏,最终促使UC肠道慢性炎症的发生<sup>[15-16]</sup>。

UC属于中医学“久痢”“泄泻”“肠澼”等范畴<sup>[4]</sup>。国医大师徐景藩认为UC病位在肠,与脾密切相关<sup>[17]</sup>。UC病因复杂,感受外邪、饮食所伤、起居失常、情志不调、劳倦内伤、禀赋不足均可损伤脾胃<sup>[18]</sup>。脾胃受损,则运化失司、散精失常。一方面,可致精微输布异常,清浊杂下,易聚湿、生痰、酿热、化毒、致瘀而产生各种内生浊邪;另一方面,脾功能受损

为湿热、痰浊、热毒、瘀血等浊邪留滞肠腑提供了一定的条件。各类浊邪相互胶着留滞肠间,导致气血壅滞,日久损伤肠膜,而肠腑受损又会进一步影响脾胃,阻碍水谷运化与精微吸收,由此产生脾虚损-浊邪内生-肠络受损-脾胃功能进一步障碍的动态恶性循环病机演变。这可能是UC病情迁延难愈的关键所在。饮食物消化吸收的过程高度依赖于胃肠道上皮功能的完整性,而肠道黏膜屏障破坏及消化吸收功能障碍,正是中医“脾失散精”的重要病理体现<sup>[19]</sup>。因此“脾失散精、浊邪内生”构成了UC发病的关键病机。值得注意的是,线粒体功能与中医脾的功能联系紧密,线粒体功能正常可能是中医脾本质的重要客观指标之一<sup>[20]</sup>。基于此,本文以“脾失散精、浊邪内生”理论为指导,探讨线粒体自噬调控在UC中的作用,旨在深化对中医“脾主运化”理论内涵的理解,为中医药防治UC提供新的思路与借鉴。

## 1 “脾失散精、浊邪内生”是UC发病的关键病机

### 1.1 “脾失散精”是UC发病的基础

《素问·六节藏象论》曰:“脾为仓廩之本,营之居,能化糟粕,转味而入出者也。”脾的生理功能主要包括主运化、主统血及主升清,其中运化并输布营养精微是其核心功能。如《素问·经脉别论》言:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”,《素问·奇病论》又谓:“夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气”。即言饮食物中水谷精微的转化吸收完全依赖脾的散精功能。若脾失健运,不能充分地将水谷精微布散全身“灌溉四旁”,此即谓“脾失散精”。脾失散精,水谷精微运化失司,导致水谷滞留化为浊邪(痰、湿、热、瘀、毒等),阻滞气机,致气血运行不畅,引起脾胃、小肠、大肠等任一脏腑功能障碍,由此可变生多种疾病<sup>[21]</sup>。UC以腹痛、腹泻、黏液脓血便及里急后重为主要临床表现,脾虚是UC的发病基础<sup>[22]</sup>。正如《黄帝内经》所云:“邪之所凑,其气必虚。”亦有《金匱要略》言“四季脾旺不受邪”,均指出脾气健旺则不易受到邪气侵袭,若脾胃运化失职,易致诸浊积聚,困阻脾胃,水谷合污下注则成泄泻。而脾气虚弱亦可致机体卫外功能减弱,则邪气更易侵犯肠腑。《脾胃论》提出“百病皆由脾胃衰而生”,《景岳全书》则言“泄泻之本,无不由于脾胃”均强调了脾在UC发生中的重要作用。UC通常起病缓慢,脾运化功能的正常与否是决定是否发病的关键因素。临床研究发现,UC患者常有纳差、体倦乏力、腹胀、舌体胖大有齿痕,舌质偏淡等脾失健运的表现<sup>[4]</sup>。采用健脾为主的方剂如(补中益气汤、参苓白术散等)治疗本病,可获得显著疗

效<sup>[23-24]</sup>。因此,“脾失散精”是UC发病的基础。

**1.2 “浊邪内生”贯穿UC发病的始终** “浊邪”首见于《金匱要略》,在《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》中云:“清邪居上,浊邪居下”。此处所述“浊邪”特指具有沉降、重浊特性的病理产物,如水湿邪气。《景岳全书》言:“浊则为痰”,吴鞠通在《温病条辨》中提出:“湿久浊凝”,唐宗海的《血证论》言:“血在上则浊蔽而不明矣”,提示痰、湿、瘀皆属浊邪<sup>[25]</sup>。现代中医认为,“浊邪”不仅限于湿、痰、瘀血,其概念已拓展为一类具有重浊、黏滞特性的致病因素或病理产物。这类物质或因机体生理功能失调而悖逆其道,或因病理产物堆积于内,其形成与脏腑功能失调(如脾失散精)密切相关。此处所述浊邪既包括脾失散精所致精微异化的“内源性浊邪”,亦包括环境毒素蓄积的“外源性浊邪”,其病理实质可对应现代医学中的炎症介质风暴、代谢产物堆积等<sup>[26]</sup>。UC的病机演变过程呈现出“脾失散精·浊邪内生·肠膜损伤”的典型特征。大肠主运化糟粕,《素问·灵兰秘典论》曰:“大肠者,传导之官,变化出焉”大肠传导变化功能是脾胃降浊功能的延续。脾胃运化失健、升降失职,亦影响肠道传化失司,为浊邪的产生提供了一定的病理基础,而各种浊邪以脾失健运为基础,逐渐留滞,浊邪(湿聚、痰生、热蕴、毒成、瘀阻)内蕴肠腑,胶着壅滞而扰乱气血运行,缠绵日久则损伤肠膜,腐败化为脓血,发为内疡。临床上,绝大多数UC患者表现为腹泻并伴有脓血,内镜下主要表现为:黏膜粗糙、充血、水肿、有脓性分泌物;病变区域呈弥漫性、糜烂或多发溃疡<sup>[27]</sup>。这些表现与浊邪致病之重浊、弥漫、黏滞的特性相吻合。因此,“浊邪内生”贯穿UC发病始终。

综上所述,脾失散精是UC发病的基础,而浊邪内生则贯穿其发病的始终。脾主运化而司散精,脾失健运,水谷精微及津液输布失常,聚生浊邪。脾胃受损气血生化乏源,肠道失于濡养,加之脾胃卫外功能下降,则肠道更易感邪。浊邪蕴滞于肠道,日久则导致肠黏膜溃疡难以修复,病情迁延不愈,使得该病难以痊愈。

## 2 线粒体自噬在UC中的作用

线粒体是细胞内的重要细胞器,在细胞能量代谢和细胞生存调控等过程中发挥关键作用<sup>[28]</sup>。线粒体自噬是一种通过自噬方式选择性地包裹降解细胞内受损衰老的线粒体的过程,该过程对维持线粒体功能的完整性和细胞内环境的稳定有重要作用<sup>[12]</sup>。线粒体自噬的完成主要经过:(1)受损的线粒体在活性氧(ROS)、营养缺乏、衰老等外界刺激的作用下发生去极化,失去膜电位;(2)线粒体被自噬体包裹形成线粒体自噬体;(3)线粒体自噬体与溶酶体融合;(4)线粒体内容物被溶酶体降解4个过程<sup>[12]</sup>。线粒体自噬的分子机制主要通过两种途径实现:一是由PTEN诱导激酶1(PINK1)/E3泛素连接酶(Parkin)介导的泛素依赖性途径,二是由线粒体自噬受体蛋白介导的非泛素依赖性途径,主要涉及NIP3样蛋白X(NIX)/B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相互作用蛋白3样(BNIP3L)、FUN14结构域1(FUNDC1)、Bcl-2相互作用蛋白3(BNIP3)及Bcl-2样蛋白13(Bcl-2-L-13),这些受体蛋白直接或间接地与微管相关蛋白1轻链3(LC3)蛋白相互作用,介导线粒体的选择性降解<sup>[29-30]</sup>。

线粒体功能障碍是UC病理进程中的关键驱动因素<sup>[31]</sup>。研究表明,UC患者结肠上皮细胞存在显著的线粒体超微结构异常,包括线粒体嵴断裂、基质空泡化及mtDNA拷贝数异常<sup>[32]</sup>。而这些异常可能是导致肠黏膜细胞损伤的关键病理基础。具体而言,线粒体呼吸链复合物受损会引发能量代谢紊乱,导致肠道组织细胞能量匮乏,阻碍肠黏膜屏障修复,从而促进溃疡形成和炎症进展<sup>[33]</sup>。同时,功能异常的线粒体可产生过量ROS,其过度累积引发的持续氧化应激不仅会放大炎症反应,还会进一步破坏黏膜屏障功能<sup>[34]</sup>。值得注意的是,UC相关的炎症、免疫失调及高ROS环境本身又会损伤线粒体,促使mtDAMPs释放,形成恶性循环,持续加剧线粒体功能障碍、结肠炎症和免疫应答<sup>[35]</sup>。而靶向线粒体自噬清除受损线粒体,成为缓解UC炎症状态的重要潜在干预策略。多项研究为此提供了证据支持,LIANG等<sup>[36]</sup>研究发现,热休克转录因子2可通过激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬途径,降低mtROS水平,抑制NLRP3炎症小体的活化,从而减轻UC的肠道炎症。LI等<sup>[37]</sup>研究表明,嗜酸乳杆菌活菌的代谢物可调控PINK1/Parkin/NLRP3信号通路,发挥缓解肠道炎症损伤的作用。CHEN等<sup>[38]</sup>的研究则发现,昼夜节律时钟基因核受体亚家族1组D成员1(NR1D1)可能调节BNIP3介导的线粒体自噬来改善UC的炎症状态。此外,VINCENT等<sup>[39]</sup>研究认为,线粒体自噬受体NIX通过靶向受损线粒体,调节mtROS介导的缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )信号,抑制肠道炎症期间的线粒体损伤,对肠道具有保护作用。

综上所述,线粒体自噬作为线粒体质量控制的核心机制,通过选择性清除衰老、氧化损伤、功能失调的线粒体,维持线粒体网络动态平衡及细胞能量代谢稳态。其在减轻肠道炎症反应,抑制氧化应激中发挥着重要作用。

## 3 “脾失散精、浊邪内生”理论与线粒体自噬的相关性

**3.1 脾与线粒体功能相似** 脾为后天之本,气血生化之源,主卫气护卫周身。脾的主要功能体现在:其一,脾气散精,化生气血。《素问·太阴阳明论》曰:“脾者,土也,治中央,常以四时长四藏……脾脏者,常著胃土之精也”,亦有张锡纯言“脾阴足自能灌溉诸脏腑”。若脾脏虚损,后天之本亏虚,气血生化乏源,内则五脏六腑,外及四肢百骸、肌腠皮毛,皆失濡润温养,遂致诸病蜂起,变证丛生。其二,主卫外御邪。《灵枢·悬解》云:“脾者主为卫,五脏六腑之护卫也。”《类经·藏象类》进一步指出:“脾主运化水谷以长肌肉,五脏六腑皆赖其养,故脾主为卫。”即言脾气健运,在营养五脏六腑和抵御病邪保卫机体中发挥重要作用。脾气健运作为脾司卫外的前提,与人体免疫功能及消化吸收能力的正常与否密切相关<sup>[40]</sup>。若脾胃虚弱,气血乏源,机体卫外功能降低,免疫系统失衡,则会诱发肠道炎症。线粒体作为细胞的“动力工厂”,承担着物质代谢、能量转化及遗传变异三大基本生命活动<sup>[41]</sup>。其生物学功能与上述脾的核心功能高度契合。在能量代谢与气血生成层面:线粒体通过三羧酸循环将糖、脂质、氨基酸三大营养物质(类似中医的“水谷精微”)进行代谢,生成ATP(类似中医的“气”),此过程与“脾气散精”的功能颇为相似<sup>[20]</sup>。此外,线粒体将二价铁离子与原卟啉IX合成血红素(类似中医

的“血”)的过程,亦与“脾为气血生化之源”的功能相合<sup>[42]</sup>。研究表明,脾虚患者常伴有线粒体超微结构损伤(如线粒体数目减少、嵴结构破坏)及能量代谢异常<sup>[43]</sup>。健脾益气类方药(如四君子汤、六君子汤)可通过修复mtDNA损伤,恢复细胞色素C氧化酶活性等途径改善上述病理状态。另有研究指出,脾虚导致的运化功能减退,与线粒体功能及质量控制异常呈正相关,线粒体的损伤程度可作为脾虚证诊断的参考依据<sup>[44]</sup>。在脾虚状态下,线粒体能量代谢减弱,氧化应激反应加剧可经健脾类中药治疗后得到明显改善<sup>[45]</sup>。在免疫调控层面:线粒体通过呼吸链及三羧酸循环合成ATP供给免疫细胞能量,促进免疫应答<sup>[46]</sup>,其产生的mtROS参与巨噬细胞活化及促炎因子、干扰素的释放<sup>[47]</sup>,而mtDNA作为先天免疫激动剂,其释放后可激活Toll样受体9(TLR9)和炎症小体(如NLRP3)触发先天免疫反应,直接或间接导致肠道免疫失衡。此外,线粒体生成的ATP释放到细胞外亦可介导免疫调节<sup>[48]</sup>。这些作用与中医“脾主卫外”中脾脏对免疫稳态的调控功能形成巧妙呼应。在肠道内环境维持层面:中医认为脾虚可致运化失常,进而引发肠道菌群失调,成为肠道炎症的潜在诱因,而现代研究表明,线粒体功能失调同样会扰乱肠道内环境、破坏菌群平衡,促使细菌抗原穿透上皮屏障引发免疫反应<sup>[49]</sup>,二者在维持肠道稳态的作用机制上呈现显著一致性。因此,脾主运化功能与线粒体功能相似,而脾虚失健的病理状态则与线粒体功能障碍存在紧密的内在联系。

**3.2 浊邪与线粒体损伤相关分子模式致病相似** 如前文所述,“浊邪”是指体内因代谢异常、气血运行障碍或邪气侵袭而产生的有害物质和病理产物,其积聚扰乱正常生理功能,并展现出隐蔽性、弥漫性及缠绵难愈等特点。当线粒体损伤后,会释放一系列mtDAMPs,包括N-甲酰化肽、氧化的心磷脂、细胞外ATP,尤其是mtDNA和mtROS<sup>[50-51]</sup>。这些mtDAMPs通过多种调控机制介导了免疫炎症反应,从而改变细胞微环境,诱发炎症细胞浸润,导致肠道炎症和黏膜损伤,加剧UC的病理进程<sup>[52]</sup>,此过程正是浊邪致病在微观层面的体现。线粒体损伤促使mtDNA释放至胞质或细胞外,作为模式识别受体的配体,其激活是炎症反应的起始点<sup>[53]</sup>。此阶段通常无明显的临床表现,这与浊邪致病的隐蔽性特征相吻合。肠黏膜中ROS过度积累是UC的特征之一<sup>[54]</sup>,过量mtROS的产生会直接氧化损伤生物分子(特别是脂质、DNA和蛋白质),加剧肠上皮细胞凋亡,同时激活NLRP3炎症小体通路,引起促炎因子的释放,并破坏紧密连接蛋白(如Occludin),增加肠道通透性<sup>[55]</sup>。研究发现,UC患者的抗心磷脂抗体滴度升高,氧化心磷脂暴露于线粒体外膜也能激活NLRP3炎症小体,触发炎症反应<sup>[56]</sup>。这与浊邪致病中的弥漫性特征相似。浊邪易阻滞气机,导致气血运行不畅,此与肠上皮细胞能量代谢障碍导致肠黏膜屏障修复能力下降的特点相吻合。同时,受损线粒体释放的细胞外ATP作为另一种潜在的mtDAMP,通过激活P2X7嘌呤受体,导致肥大细胞活化和NLRP3炎症小体激活,从而加剧肠道炎症<sup>[57-58]</sup>。此外,UC患者血浆中最丰富的线粒体N-甲酰化肽对中性粒细胞和血小板具有趋化作用,其作为一种mtDAMP,能够促进免疫反应激活、促炎基因表达和

ROS生成,进而诱发UC炎症反应<sup>[35]</sup>。mtDAMPs的持续释放导致炎症反复发作且难以治愈,这与浊邪的缠绵难愈特性相一致。线粒体能够通过自噬清除受损线粒体,进一步阻止受损线粒体持续产生mtDAMPs,从而减少促炎因子的生成,有效改善炎症反应。相反,若线粒体自噬功能障碍则会导致损伤线粒体在细胞内病理性积聚,引起mtDAMPs大量持续释放,诱导氧化应激和加剧炎症反应<sup>[59]</sup>。从中医角度看,这些mtDAMPs异常释放与“浊邪”致病存在契合之处,其生成积聚会干扰正常气血运行损伤脏腑功能,促进UC的发生和发展;而中医常见的“脾失健运”病理状态,恰是导致代谢失调、浊邪内生的重要根源。因此,中医“从脾论治”的治疗原则可能通过调节线粒体自噬,改善代谢紊乱和浊邪生成的病理状态。

综上所述,在UC的病理进程中,脾失散精导致的运化无力、机体濡养不足与线粒体功能障碍引起的细胞能量不足在微观层面具有相似性。而浊邪内生引起的病理状态与mtDAMPs持续释放引起的炎症级联反应密切相关。见图1。

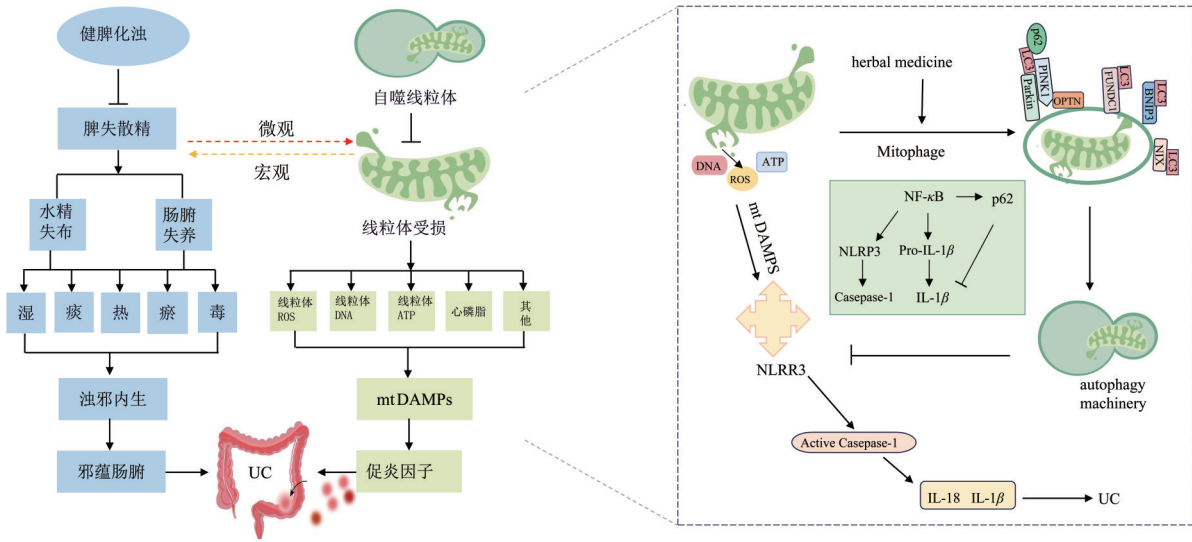
#### 4 中医药通过调控线粒体自噬防治UC的应用

中医认为脾失健运、散精不及是UC的发病基础,而各种浊邪的生成伴随UC的整个病理进程。因此,治疗以健脾化浊法,复脾化生气血、濡养肠道之功,启脾运化布散精微之能,以绝浊邪聚生之源。UC的发病受到线粒体自噬的调控,健脾化浊与线粒体自噬清除受损线粒体有着相似的作用。通过总结中医药调控线粒体自噬治疗UC的相关研究,以期中医药防治UC提供新的思路与借鉴。具体作用机制详见表1。

**4.1 中药单体 人参有大补元气、补脾益肺之功效**,LIU等<sup>[60]</sup>通过体内和体外实验研究发现,人参皂苷Rd能抑制巨噬细胞中的NLRP3炎症小体的激活,显著改善硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的结肠炎,其主要机制是人参皂苷Rd通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)使其磷酸化Unc-51样自噬激活激酶1(ULK1),进而诱导自噬蛋白p62的易位以此触发线粒体自噬,从而抑制NLRP3炎症小体的活化状态,导致巨噬细胞分泌白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )减少来抑制炎症反应。

黄芪具有健脾益气之功,芒柄花苷是从黄芪根中分离出的一种黄酮类化合物,具有抗氧化和抗炎作用。YU等<sup>[61]</sup>的研究结果显示,芒柄花苷能促进p62和微管相关蛋白1轻链3(LC3)与线粒体的共定位及线粒体向溶酶体的易位,诱导线粒体自噬发生,阻止mtROS和mtDNA的释放,抑制NLRP3炎症小体的活化,以及下游炎症细胞因子和介质的产生,从而缓解UC的炎症状态。

白术有补气健脾燥湿之功,研究显示白术内酯具有抗炎、调节免疫及对不明原因引起的肠炎有显著疗效。白术内酯Ⅲ是从白术中提取的活性成分,对UC模型小鼠的研究发现,经白术内酯Ⅲ治疗后,UC模型小鼠的结肠长度显著增加,自噬相关蛋白自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin-1)和微管相关蛋白1轻链3Ⅱ型(LC3Ⅱ)/微管相关蛋白1轻链3Ⅰ型(LC3Ⅰ)的表达也显著提高,而结肠黏膜损伤指数评分、单位结肠质量及p62蛋白的表达均显著降低。透射电镜观察发现,白术内酯Ⅲ治疗组小鼠的线粒体被自噬小体所吞噬。这些结果提示白术内酯Ⅲ可能通过促进线粒体自噬,有效清



注: ↓, 激活; ⊥, 抑制

图1 UC基于“脾失散精、浊邪内生”阐释

Fig. 1 Schematic representation of UC pathogenesis based on TCM concepts of spleen dysfunction in essence distribution and endogenous turbid pathogen

表1 中药调控线粒体自噬治疗UC的作用机制

Table 1 Mechanism of action of Chinese herbal medicine in regulating mitophagy for treatment of UC

中药单体/复方	来源/组成	实验模型	作用机制	文献
人参皂苷Rd	人参	DSS诱导的UC小鼠模型+脂多糖(LPS)诱导的人THP-1细胞模型	激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/Unc-51样自噬激活激酶1(ULK1)/p62信号通路,抑制NLRP3活化,减少白细胞介素-1β(IL-1β)	[60]
芒柄花苷	黄芪	DSS诱导的UC小鼠模型	促进隔离蛋白1(SQSTM)和微管相关蛋白1轻链3(LC3)共定位,减少mtROS、mtDNA;抑制NLRP3活化	[61]
白术内酯III	白术	TNBS/乙醇诱导UC小鼠模型	增加Beclin-1、LC3 II/LC3 I的表达,降低p62蛋白	[62]
甘草	-	DSS诱导的UC小鼠模型+LPS诱导的Caco <sub>2</sub> 细胞模型	激活核因子E <sub>2</sub> 相关因子2(Nrf2)/Pink1信号通路	[63]
化浊解毒方	炒白术、麸炒薏苡仁、砂仁、芡实、白芍、当归、木香、柴胡、白头翁、秦皮、黄连、凤尾草、儿茶、地榆、败酱草、五味子、菟丝子	DSS诱导的UC小鼠模型	调控PINK1/Parkin信号通路,抑制线粒体过度自噬	[64]
地马煎剂	黄芪、炒白术、木香、赤芍、马齿苋、黄连、黄柏、地锦草、槟榔	环境饮食干预+TNBS+乙醇建立UC大鼠模型	调控HIF-1α/BNIP3/Beclin-1通路	[65]
透脓散改良方	黄芪、当归、川芎、皂角刺	TNBS建立UC大鼠模型+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 诱导的Caco <sub>2</sub> 细胞模型	调控AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子-1α(PGC-1α)信号	[66]
加味白头翁汤	黄芪、虎杖、白头翁、黄连、黄柏、三七、秦皮、槐花、金银花、青蒿、炙甘草	DSS诱导的UC小鼠模型	增加线粒体动力蛋白相关蛋白1(Drp1)、LC3 II蛋白表达,促进线粒体自噬	[67]
痛泻要方	白术、白芍、陈皮、防风	DSS+AOM诱导CAC小鼠模型	促进PINK1、Parkin、视神经蛋白(OPTN)和LC3 II的蛋白水平,激活PINK1/Parkin信号通路	[68]
祛瘀生新汤	黄芪、白术、太子参、川芎、地黄、桃仁、鸡眼草、地锦草	DSS诱导的UC小鼠模型	促进线粒体自噬蛋白Drp1、线粒体分裂蛋白1(FIS1)和LC3A/B,降低结肠组织中受体相互作用蛋白激酶(RIP)1、RIP3、NLRP3、IL-1β和IL-1的表达,激活RIP1/RIP3/NLRP3信号通路	[69]

除过氧化物,进而减轻肠道炎症反应<sup>[62]</sup>。

**4.2 单味药及复方** 甘草具有补脾益气、清热解毒的功效。孔金融<sup>[63]</sup>研究发现,甘草可以降低UC小鼠的炎症因子[IL-1 $\beta$ 、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]水平和氧化应激水平,增加Nrf2、PINK1、血红素氧合酶-1(HO-1)、Parkin、p62、LC3蛋白表达,其机制可能是通过激活Nrf2/PINK1介导的线粒体自噬发生,从而减轻UC的病理表现。

张浩锋等<sup>[64]</sup>通过DSS自由饮用法建立UC模型,给予不同剂量的化浊解毒方(麸炒薏苡仁、炒白术、芡实、白头翁、秦皮、黄连、凤尾草、儿茶、地榆、败酱草、白芍、当归、木香、砂仁、五味子、菟丝子、柴胡)连续灌胃14 d。结果证实化浊解毒方可改善UC小鼠肠道黏膜损伤、修复线粒体细胞超微结构,其可能通过调控PINK1/Parkin信号通路表达,抑制线粒体过度自噬,达到缓解UC进展的作用。

地马煎剂由黄芪、炒白术、木香、马齿苋、黄连、黄柏、地锦草、槟榔、赤芍配伍而成,具有健脾化湿、活血解毒的功效。王睿等<sup>[65]</sup>在UC大鼠模型中研究发现,该方能显著上调自噬标志物BNIP3、Beclin-1及LC3 II表达,并激活HIF-1 $\alpha$ /BNIP3/Beclin-1信号通路促进线粒体自噬。且肠道黏膜组织中BNIP3蛋白及其mRNA的同步升高提示该方通过正向调控线粒体自噬关键靶点促进肠黏膜修复。

透脓散改良方由黄芪、当归、川芎、皂角刺组成,除在临床研究中广泛用于治疗体表溃疡外,对UC亦有很好的治疗作用,研究证实,该方可通过调节AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅激活因子-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )信号通路诱导线粒体自噬发生,改善线粒体功能,从而减轻UC的症状<sup>[66]</sup>。

加味白头翁汤(黄芪、虎杖、金银花、青蒿、白头翁、黄连、黄柏、三七、秦皮、槐花、炙甘草)具有益气除湿、清热解毒之效。代汝伟等<sup>[67]</sup>对急性溃疡性结肠炎小鼠的研究中发现,加味白头翁汤可通过上调结肠上皮线粒体中Drp1、LC3的表达,激活线粒体分裂过程,从而促进线粒体自噬,改善急性溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮线粒体功能,减轻炎症损伤,减缓UC的进展。

痛泻要方由白术、白芍、陈皮、防风4味药配伍而成,临床常用于治疗肠易激综合征、急性和慢性溃疡性结肠。在结肠炎相关结直肠癌的小鼠模型中发现,该方能够显著增强线粒体自噬相关蛋白PINK1、Parkin、视神经蛋白(OPTN)及LC3 II的蛋白表达水平,其主要机制是通过促进PINK1/Parkin介导的线粒体自噬经典通路的激活,对结肠炎相关结直肠癌的进展起到了显著的抑制作用<sup>[68]</sup>。

祛瘀生新汤是上海中医药大学王振义教授的经验处方,由黄芪、白术、太子参、地黄、桃仁、川芎、鸡眼草、地锦草8种药物配伍而成。WU等<sup>[69]</sup>对DSS诱导的UC模型小鼠研究发现,祛瘀生新汤能够显著增加线粒体自噬标志物蛋白Drp1、FIS1和LC3A/B在模型小鼠结肠黏膜中的表达,降低结肠组织中受体相互作用蛋白激酶(RIP)1、RIP3、NLRP3、IL-1 $\beta$ 和白细胞介素-1(IL-1)的表达,结肠组织ROS的免疫荧光强度也相应明显降低。其主要作用机制可能是通过抑

制RIP1/RIP3/NLRP3信号通路相关蛋白的表达及改善线粒体功能障碍,从而控制炎症反应,改善溃疡性结肠炎的症状。

## 5 小结

随着现代经济发展、饮食结构及生活方式的显著变化,UC的患病率持续攀升,且因其病情缠绵难愈,已成为当今医学界关注的重点。本文立足于中医“脾主运化”理论,以线粒体自噬为切入点,基于“脾失散精、浊邪内生”理论,结合线粒体自噬调控机制,从“浊邪”视角深入探索UC的发病机制与治疗策略,旨在为UC的中医病机阐释和中医药防治提供新的理论支撑。“脾失健运、散精失常”是UC发病的核心病理基础,“浊邪内生”则贯穿于UC病程始终。浊邪与线粒体损伤来源的mtDAMPs产生的炎症级联反应对肠道造成的损伤特点存在一定的相似性,这在一定程度上体现了中医微观病理机制与宏观辨证的统一。中药单体和复方在调控线粒体自噬抑制炎症反应、减轻氧化应激和调节免疫反应及促进肠黏膜修复方面具有独特优势。在治疗方面,基于“脾失散精、浊邪内生”理论,将UC西医学的发病机制与中医辨证结合,灵活运用健脾化浊法调控线粒体自噬治疗UC,充分体现“中西医结合”的治疗理念。尽管中医药通过调控线粒体自噬治疗UC取得了一定进展,但仍面临诸多挑战。其一,在UC的整个病程中,线粒体自噬水平呈现动态变化。诱导线粒体自噬虽可作为UC的潜在治疗策略,但其作用并非简单的“越多越好”,而需维持适度平衡——其具体效应可能取决于自噬的激活程度、干预时机及肠道微环境状态。过度激活或功能不足均可加重病情。例如,在UC急性期,适度的线粒体自噬会作为保护性适应机制被激活,通过清除受损线粒体减轻氧化应激损伤<sup>[70]</sup>;而在慢性期,持续的炎症刺激可能导致线粒体自噬过度激活,进而因能量耗竭、细胞死亡加剧及炎症放大而加重肠黏膜损伤<sup>[36]</sup>。因此,构建能模拟UC不同发病阶段(如活动期与缓解期)的动物模型,系统研究中草药对线粒体自噬动态变化的调控规律至关重要。未来研究可引入肠道类器官联合代谢组学技术,精准解析中药多靶点干预UC的代谢调控机制,在体外动态模拟黏膜修复过程,客观评估中药干预下的黏膜修复能力与代谢稳态恢复程度;同时,利用分子影像技术(如细胞水平的荧光标记追踪成像,或动物水平构建表达mt-Keima的转基因小鼠模型<sup>[71]</sup>),实现对不同状态或治疗条件下线粒体自噬水平的实时、动态监测。其二,中医“浊邪”理论内涵丰富(包含湿、痰、热、瘀、毒等多种病理产物的动态演变与相互转化),而mtDAMPs的生物学功能亦呈现多样性,二者之间精确的对应关系仍需更多实验证据予以阐明,这是未来值得深入探讨的关键科学问题。其三,mtDAMPs与线粒体自噬之间可能存在复杂的双向调控关系,其具体作用机制有待借助单细胞测序等前沿技术进行深入解析。最后,中药成分丰富且结构复杂,其作用机制仍未完全阐明,尤其是中药复方对线粒体自噬的多靶点、多层次调节作用研究仍不够系统深入。针对上述挑战,未来研究应着重构建“脾失散精、浊邪内生”理论的量化评价体系。例如,可通过肠镜评分客观评估疾病活动度及病变范围,同时结合检测mtDNA拷贝数等指标反映线粒体功能状态,间接关联线粒体自噬的平衡水平<sup>[72]</sup>,这种中西医

指标的结合应用,将有助于更加精准地把握中西医协同干预的最佳时机和治疗窗口,从而为UC的精准化治疗提供更为坚实的理论和实践指导。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [ 1 ] VOELKER R. What is ulcerative colitis?[J]. JAMA, 2024, 331(8):716.
- [ 2 ] LE B C, HONAP S, PEYRIN-BIROULET L. Ulcerative colitis [J]. Lancet, 2023, 402(10401):571-584.
- [ 3 ] GROS B, KAPLAN G G. Ulcerative colitis in adults: A review [J]. JAMA, 2023, 330(10):951-965.
- [ 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, SHEN H, et al. Experts consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of ulcerative colitis (2023) [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(1):288-296.
- [ 5 ] 林琳, 周宇畅, 刘韞宁, 等. 基于GBD数据分析1990年和2019年中国恶性肿瘤死亡地区差异及空间聚集性[J]. 中国肿瘤, 2024, 33(1):53-61.
- LIN L, ZHOU Y C, LIU Y N, et al. Regional differences and spatial clustering analysis of malignant regional differences and spatial clustering analysis of malignant [J]. China Cancer, 2024, 33(1):53-61.
- [ 6 ] XAVIER R J, PODOLSKY D K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. Nature, 2007, 448(7152):427-434.
- [ 7 ] 张鹏飞, 赵淑妙, 孔文霞. 从“分消走泻”论治四川地区腹泻型溃疡性结肠炎初探 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(12):83-84.
- ZHANG P F, ZHAO S M, KONG W X. A preliminary study on the treatment of diarrhea ulcerative colitis in Sichuan from the perspective of "dividing and eliminating diarrhea" [J]. Asia Pac Tradit Med, 2019, 15(12):83-84.
- [ 8 ] 李秀美, 徐宁. 溃疡性结肠炎复发因素的研究现状 [J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(21):3429-3432.
- LI X M, XU N. Recurrent factors of ulcerative colitis [J]. Int J Med Health, 2021, 27(21):3429-3432.
- [ 9 ] 龙琦, 陈维艳, 王灵巧, 等. 乙醇代谢通路基因拷贝数变异与结肠癌易感性的关联分析 [J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(11):991-997.
- LONG Q, CHEN W Y, WANG L Q, et al. Association of copy number variation in ethanol metabolic pathway genes with susceptibility of colorectal cancer [J]. J Third Mil Med Univ, 2018, 40(11):991-997.
- [ 10 ] IMBRIZI M, MAGRO F, COY C S R. Pharmacological therapy in inflammatory bowel diseases: A narrative review of the past 90 years [J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(9):20.
- [ 11 ] DE V B, COLOMBEL J F. IBD in 2010: Optimizing treatment and minimizing adverse events [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(2):74-76.
- [ 12 ] LU Y, LI Z, ZHANG S, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation [J]. Theranostics, 2023, 13(2):736-766.
- [ 13 ] MARTÍN-REYES F, BERNAL M, RODRÍGUEZ-DÍAZ C, et al. Mitochondrial stress links environmental triggers with pro-inflammatory signaling in Crohn's disease [J]. Antioxidants, 2023, 12(12):2105.
- [ 14 ] WANG S, LONG H, HOU L, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):304.
- [ 15 ] GAO D L, LIN M R, GE N, et al. From macroautophagy to mitophagy: Unveiling the hidden role of mitophagy in gastrointestinal disorders [J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(23):2934-2946.
- [ 16 ] WEN X, TANG L, ZHONG R, et al. Role of mitophagy in regulating intestinal oxidative damage [J]. Antioxidants, 2023, 12(2):480.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] 张晓明, 柳越冬, 都静, 等. 中医学理论指导下的溃疡性结肠炎病因病机研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9):46-52.
- ZHANG X M, LIU Y D, DU J, et al. Research progress on etiology and pathogenesis of ulcerative colitis under guidance of traditional Chinese medicine theory [J]. Chin Arch Tradit Chin, 2023, 41(9):46-52.
- [ 19 ] 杨康. 王安康论治慢性溃疡性结肠炎经验 [J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(2):98-99.
- YANG K. WANG Ankang's experience in treating chronic ulcerative colitis [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2000, 8(2):98-99.
- [ 20 ] 游艳婷, 金丽琴. 中医脾虚证与线粒体的相关性 [J]. 温州医科大学学报, 2015, 45(10):774-778.
- YOU Y T, JIN L Q. Correlation between spleen deficiency syndrome and mitochondria in Chinese medicine [J]. J Wenzhou Med Univ, 2015, 45(10):774-778.
- [ 21 ] 第五永长, 许建秦. 中医“脾不散精”病理内涵的再思考 [J]. 陕西中医, 2006, 27(11):1390-1392.
- DIWU Y C, XV J Q. Rethinking the pathologic connotation of "spleen does not give up essence" in traditional Chinese medicine [J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2006, 27(11):1390-1392.
- [ 22 ] 高原, 牛兴东, 马富明, 等. 从“固本化浊”论治溃疡性结肠炎 [Z]. 2017年中医肛肠国际交流大会论文集, 杭州, 2017:19-21
- GAO Y, NIU X D, MA F M, et al. Treatment of ulcerative colitis from the theory of "solidifying the root and resolving turbidity" [Z]. Proceedings of the 2017 International Conference on Chinese Medicine and Anus, Hangzhou, 2017:19-21
- [ 23 ] 王威, 王静. 探讨补中益气汤治疗复发型溃疡性结肠炎 [J]. 中华针灸电子杂志, 2021, 10(2):86-88.
- WANG W, WANG J. Discussion of Buzhong Yiqi decoction in

- treating recurrent ulcerative colitis [J]. *Chin J Acupunct Moxibustion: Electron Ed*, 2021, 10(2): 86-88.
- [24] 王澍青, 吉星宇, 邓鑫, 等. 《脾胃论》经典方剂治疗溃疡性结肠炎的思路分析[J]. *北京中医药*, 2024, 43(4): 397-401.  
WANG S Q, JI X Y, DENG X, et al. Discussion on the treatment of ulcerative colitis based on classic discussion on the treatment of ulcerative colitis based on classic [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2024, 43(4): 397-401.
- [25] 李娜娜, 张芮铭, 沙中玮, 等. 基于“浊邪害清”理论探讨轻度认知障碍的病机与辨治[J]. *中医杂志*, 2023, 64(4): 346-349.  
LI N N, ZHANG R M, SHA Z W, et al. Pathogenesis, differentiation and treatment of mild cognitive impairment based on the theory of "turbid pathogen affecting clearness" [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 64(4): 346-349.
- [26] 何伟. 构建中医浊邪理论体系框架的初步探讨[J]. *中医杂志*, 2015, 56(21): 1801-1803.  
HE W. Discussion on preliminarily constructing the framework of Chinese medicine turbid pathogenic factor theory system [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 56(21): 1801-1803.
- [27] 李佃贵, 张素钊, 朱峰, 等. 溃疡性结肠炎病变要素-浊、毒的浅析[J]. *陕西中医*, 2008, 29(4): 510-511.  
LI D G, ZHANG S Z, ZHU F, et al. Analysis of the elements of ulcerative colitis - turbidity and toxicity [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2008, 29(4): 510-511.
- [28] NUNNARI J, SUOMALAINEN A. Mitochondria: In sickness and in health [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1145-1159.
- [29] XU Y, SHEN J, RAN Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 3-17.
- [30] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy [J]. *Embo J*, 2021, 40(3): e104705.
- [31] 马玉林, 李铁军. 溃疡性结肠炎中线粒体功能障碍的产生及机制研究进展[J]. *中南药学*, 2023, 21(12): 3115-3121.  
MA Y L, LI T J. Manifestation and mechanism of mitochondrial dysfunction in ulcerative colitis [J]. *Cent South Pharm*, 2023, 21(12): 3115-3121.
- [32] NOVAK E A, MOLLEN K P. Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2015, 3: 62.
- [33] VERCELLINO I, SAZANOV L A. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(2): 141-161.
- [34] CHA H, LEE S, HWAN KIM S, et al. Increased susceptibility of IDH2-deficient mice to dextran sodium sulfate-induced colitis [J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 32-38.
- [35] BOYAPATI R K, DORWARD D A, TAMBORSKA A, et al. Mitochondrial DNA is a pro-inflammatory damage-associated molecular pattern released during active IBD [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(10): 2113-2122.
- [36] LIANG H, ZHANG F, WANG W, et al. Heat shock transcription factor 2 promotes mitophagy of intestinal epithelial cells through PARL/PINK1/Parkin pathway in ulcerative colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 893426.
- [37] LI P, CHEN G, ZHANG J, et al. Live *Lactobacillus acidophilus* alleviates ulcerative colitis via the SCFAs/mitophagy/NLRP3 inflammasome axis [J]. *Food Funct*, 2022, 13(5): 2985-2997.
- [38] CHEN Y, LI J, LI S, et al. Uncovering the novel role of NR1D1 in regulating BNIP3-mediated mitophagy in ulcerative colitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18).
- [39] VINCENT G, NOVAK E A, SLOW V S, et al. Nix-mediated mitophagy modulates mitochondrial damage during intestinal inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(1): 1-19.
- [40] 张文基, 王志斌, 陈昕冉, 等. 基于“脾为之卫”理论探讨中医药治疗溃疡性结肠炎的免疫学策略[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(35): 50-53.  
ZHANG W J, WANG Z B, CHEN X R, et al. Discussion on the immunological strategies of traditional Chinese medicine for ulcerative colitis based on the theory of "spleen acting as the defense for host" [J]. *China Med Herald*, 2023, 20(35): 50-53.
- [41] FRIEDMAN J R, NUNNARI J. Mitochondrial form and function [J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 335-343.
- [42] 郑敏麟. 中医藏象实质细胞生物学假说之一——“脾”与线粒体 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(5): 10-12.  
ZHENG M L. Hypothesis of the essence of five zang in TCM (1) - "spleen" and mitochondrion [J]. *J Basic Chin Med*, 2002, 8(5): 10-12.
- [43] 劳绍贤, 赵瞻元, 王建华, 等. 脾虚证胃肠粘膜线粒体研究及其临床意义 [J]. *广州中医学院学报*, 1991, 8(4): 264-269.  
LAO S X, ZHAO Z Y, WANG J H, et al. Study on the mitochondria of gastrointestinal mucosa in spleen deficiency and its clinical significance [J]. *J Guangzhou Coll Tradit Chin Med*, 1991, 8(4): 264-269.
- [44] 孔怡琳, 杨钦河, 张玉佩. 基于“脾-线粒体”关联理论探讨非酒精性脂肪性肝病脾虚证的证候基础 [J]. *福建中医药*, 2022, 53(8): 35-37.  
KONG Y L, YANG Q H, ZHANG Y P. Discussion on the syndrome basis of spleen deficiency syndrome in non-alcoholic fatty liver disease based on the "spleen-mitochondria" association theory [J]. *Fujian J Tradit Chin Med*, 2022, 53(8): 35-37.
- [45] 刘友章, 王昌俊, 周俊亮, 等. 长期脾虚模型大鼠细胞线粒体的研究 [J]. *中医药学刊*, 2006, 24(3): 391-394.  
LIU Y Z, WANG C J, ZHOU J L, et al. Study on the mitochondria of rat cells in a longterm spleen deficiency model [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2006, 24(3): 391-394.
- [46] BANOTH B, CASSEL S L. Mitochondria in innate immune signaling [J]. *Transl Res*, 2018, 202: 52-68.
- [47] ANDRIEUX P, CHEVILLARD C, CUNHA-NETO E, et al. Mitochondria as a cellular hub in infection and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11338.
- [48] MARCHI S, GUILBAUD E, TAIT S W G, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159-173.
- [49] 张夏薇, 慕春龙, 朱伟云. 肠道微生物与线粒体之间的互作 [J]. *微生物学报*, 2018, 58(11): 1908-1915.  
ZHANG X W, MU C L, ZHU W Y. Advances in interactions

- between gut microbiota and mitochondria[J]. *Acta Microbiol Sin*, 2018, 58(11):1908-1915.
- [50] BOYAPATI R K, ROSSI A G, SATSANGI J, et al. Gut mucosal DAMPs in IBD: From mechanisms to therapeutic implications [J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(3):567-582.
- [51] GRAZIOLI S, PUGIN J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: From inflammatory signaling to human diseases[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:832.
- [52] MAZUMDER S, BINDU S, DE R, et al. Emerging role of mitochondrial DAMPs, aberrant mitochondrial dynamics and anomalous mitophagy in gut mucosal pathogenesis[J]. *Life Sci*, 2022, 305:120753.
- [53] WANG Z, HE Z, CHANG X, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: New perspectives for mitochondria and inflammatory bowel diseases[J]. *Mucosal Immunol*, 2025, 18(2):290-298.
- [54] WANG Z, LI S, CAO Y, et al. Oxidative stress and carbonyl lesions in ulcerative colitis and associated colorectal cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:9875298.
- [55] TIAN T, WANG Z, ZHANG J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:4535194.
- [56] YOO S M, PARK J, KIM S H, et al. Emerging perspectives on mitochondrial dysfunction and inflammation in Alzheimer's disease[J]. *BMB Rep*, 2020, 53(1):35-46.
- [57] KURASHIMA Y, AMIYA T, NOCHI T, et al. Extracellular ATP mediates mast cell-dependent intestinal inflammation through P2X7 purinoceptors[J]. *Nat Commun*, 2012, 3:1034.
- [58] SAVIO L E B, DE A M P, DA S C G, et al. The P2X7 receptor in inflammatory diseases: Angel or demon?[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:52.
- [59] 张雅丽, 王炳予, 高婷婷, 等. 线粒体自噬在溃疡性结肠炎中作用及中医药干预的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2024, 33(8):1163-1168.
- ZHANG Y L, WANG B Y, GAO T T, et al. Research progress on the role of mitochondrial autophagy in ulcerative colitis and the intervention of traditional Chinese medicine[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2024, 33(8):1163-1168.
- [60] LIU C, WANG J, YANG Y, et al. Ginsenoside Rd ameliorates colitis by inducing p62-driven mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation in mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155:366-379.
- [61] YU T, LU X, LIANG Y, et al. Ononin alleviates DSS-induced colitis through inhibiting NLRP3 inflammasome via triggering mitophagy[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(2):e776.
- [62] 任燕, 黄明进, 蒋雯文, 等. 白术内酯Ⅲ通过调节自噬水平清除过氧化物减轻小鼠溃疡性结肠炎[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2022, 24(8):3219-3225.
- REN Y, HUANG M J, JIANG W W, et al. Atractylenolide III alleviates ulcerative colitis in mice by regulating autophagy levels and scavenging peroxide[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2022, 24(8):3219-3225.
- [63] KONG J, XIANG Q, GE W, et al. Network pharmacology mechanisms and experimental verification of licorice in the treatment of ulcerative colitis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324:117691.
- [64] 张浩锋, 周金业, 刘紫薇, 等. 基于PINK1/Parkin信号通路介导线粒体自噬探讨化浊解毒方治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(11):182-189.
- ZHANG H F, ZHOU J Y, LIU Z W, et al. Huazhuo Jiedu prescription treats ulcerative colitis by inhibiting excessive mitophagy via PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(11):182-189.
- [65] 王睿, 王键, 查安生, 等. 地马煎剂对溃疡性结肠炎大鼠HIF-1 $\alpha$ /BNIP3/Beclin-1通路相关蛋白及线粒体自噬水平的调节作用[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9):3956-3959.
- WANG R, WANG J, CHA A S, et al. Regulating effects of Di-Ma decoction on HIF-1 $\alpha$ /BNIP3/Beclin-1 pathway related proteins and mitophagy levels in ulcerative colitis rat model[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2019, 34(9):3956-3959.
- [66] LI L, YE Z, QIAN H, et al. Modified Tou Nong powder obstructs ulcerative colitis by regulating autophagy and mitochondrial function[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340:119220.
- [67] 代汝伟, 高志远, 王欣, 等. 自拟加味白头翁汤通过调节Drp1/LC3改善急性UC小鼠结肠上皮细胞线粒体功能的研究[J]. *中国中医急症*, 2023, 32(9):1534-1539, 1559.
- Dai R W, GAO Z Y, WANG X, et al. Self-made modified Baitouweng decoction improves the mitochondrial function of colonic epithelial cells in acute ulcerative colitis mice through Drp1/LC3[J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2023, 32(9):1534-1539, 1559.
- [68] XU Z, ZHAO G, ZHANG L, et al. Tong-Xie-Yao-Fang induces mitophagy in colonic epithelial cells to inhibit colitis-associated colorectal cancer[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334:118541.
- [69] WU C, YANG H, HAN C, et al. Quyu Shengxin decoction alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice by suppressing RIP1/RIP3/NLRP3 signalling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6682233.
- [70] DING W, DING Z, WANG Y, et al. Evodiamine attenuates experimental colitis injury via activating autophagy and inhibiting NLRP3 inflammasome assembly[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:573870.
- [71] WILLIAMS J A, DING W X. Mechanisms, pathophysiological roles and methods for analyzing mitophagy - recent insights[J]. *Biol Chem*, 2018, 399(2):147-178.
- [72] VRABLICOVA Z, TOMOVA K, TOTOHOVA L, et al. Nuclear and mitochondrial circulating cell-free DNA is increased in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission[J]. *Front Med*, 2020, 7:593316.

[责任编辑 张丰丰]