

## 溃疡性结肠炎病证结合动物模型的制备与评价

尹园缘<sup>1</sup>, 宾东华<sup>2</sup>, 刘颖<sup>1</sup>, 邹巍莹<sup>1</sup>, 余炼<sup>1\*</sup>

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

**[摘要]** 溃疡性结肠炎(UC)是炎性肠病的主要表现疾病形式之一,由于其缠绵难愈,易复发的特性已成为全世界公共卫生的一大挑战。中医药在治疗UC中可有效缓解临床症状、缩短治疗周期、减少复发频率、提高生活质量、减少并发症产生等优势。寻求合适的病证结合UC动物模型是研究辨证指导下中医药治疗UC具体机制并筛选合适药物的重要方法。该文从模型动物种属选择,雌雄选择,UC常见证型病证结合动物模型制备方法,模型评价指标及中药干预UC病证结合动物模型主要机制5大方面对UC病证结合动物模型进行归纳比较。研究显示目前主要研究的UC证型有湿热证、脾虚证、脾肾阳虚证、脾虚湿盛证、肝郁脾虚证、寒热错杂证,在造模方法上主要选用病因模拟法先复制证型后选用化学制剂或免疫制剂诱导疾病模型的造模方法,常选用大鼠作为研究对象,复制周期在7~28 d。所选化学试剂以5%葡聚糖硫酸钠(DSS)自由饮、2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS) 100 mg·kg<sup>-1</sup>加50%乙醇0.25 mL混合试剂灌肠为主。这种模型复制方法可同时兼顾UC的西医病理和中医的病机特征,对于阐释中医证型和西医病理变化联系及中医药治疗UC相关机制具有重大的意义,并有助于为建立最优的病证结合UC动物模型提供参考,为深入研究中医药防治UC具体作用机制奠定模型基础。

**[关键词]** 溃疡性结肠炎(UC); 动物模型; 病证结合; 模型建立; 模型评价

**[中图分类号]** R242;R856.5;R289;R574;R965.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)15-0207-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221592

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220523.0846.002.html>

**[网络出版日期]** 2022-05-23 10:10

### Establishment and Evaluation of Ulcerative Colitis Animal Model in Combination of Disease and Syndrome

YIN Yuanyuan<sup>1</sup>, BIN Donghua<sup>2</sup>, LIU Ying<sup>1</sup>, ZOU Weiyin<sup>1</sup>, YU Lian<sup>1\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

**[Abstract]** Ulcerative colitis (UC) is one of the main manifestations of inflammatory bowel disease. Because of its lingering and refractory nature, it has become a major public health challenge worldwide. In the treatment of UC, traditional Chinese medicine (TCM) effectively relieves clinical syndromes, shortens the treatment period, reduces the frequency of recurrence, improves the quality of life, and reduces the occurrence of complications. To study the specific mechanism of TCM in the treatment of UC and screen out suitable drugs under the guidance of syndrome differentiation, the suitable UC animal model in the combination of disease and syndrome is used as an important method. This paper summarized and compared the UC animal model in the combination of disease and syndrome from five aspects, including selection of model animal species, sexual selection, preparation methods of UC animal model in the combination of disease and syndrome, indicators of model evaluation, and the main mechanism of TCM intervention in UC animal model in the combination of

**[收稿日期]** 2022-04-16

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81603634);湖南省教育厅科学研究项目青年项目(21B0395);湖南省中医药科研计划一般项目(E2022035);湖南中医药大学校级科研基金项目(2021XJJ024)

**[第一作者]** 尹园缘,在读硕士,从事肠道慢性疾病的中医药研究,E-mail:742886957@qq.com

**[通信作者]** \*余炼,硕士,从事肠道慢性疾病的中医药研究,E-mail:38315623@qq.com

disease and syndrome. This paper aimed to provide references for the establishment of the optimal UC animal model in the combination of disease and syndrome. Research shows that UC syndrome mainly studied at present includes damp-heat syndrome, spleen deficiency syndrome, spleen-kidney Yang deficiency syndrome, spleen deficiency and dampness accumulation syndrome, liver depression and spleen deficiency syndrome, and cold-heat mixed syndrome. In the modeling method, the etiology simulation method is mainly used to first copy the syndrome type before the chemical agents or immune preparations were used to induce the disease model, and rats were often selected as the research objects, and the replication cycle was 7 to 28 days. The selected chemical reagents were mainly 5% dextran sulfate sodium (DSS) free drink, 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  and 50% ethanol 0.25 mL mixed reagent enema. This model replication method can take into account both UC pathogenesis characteristics of pathology of western medicine and TCM, syndrome type of traditional Chinese medicine and western medicine for interpretation pathological changes and TCM treatment of UC associated mechanism is of great significance, and help to help to establish the optimal condition in combination with UC animal models for reference, for further research on prevention and treatment of UC specific mechanism of action of TCM model basis.

**[Keywords]** ulcerative colitis (UC); animal model; combination of disease and syndrome; model establishment; model evaluation

溃疡性结肠炎(UC)是炎性肠病的主要表现疾病形式之一,UC是一种来源不明的弥漫性非特异性肠道炎症,常导致结肠黏膜糜烂和溃疡<sup>[1]</sup>。UC的确切发病机制尚不清楚,目前认为与失调的免疫反应、肠道微生物群的改变、遗传易感性和环境因素都有关系<sup>[2]</sup>,中医认为本病多由脾虚不运,饮食不节,情志不畅,外感六淫,湿、热、瘀、毒等病理产物结聚肠腑所致<sup>[3-4]</sup>。主要临床表现以腹部腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重为主。炎性肠病已成为全世界公共卫生的一大挑战<sup>[5-6]</sup>,在中国每10万人就有11.6例UC病例<sup>[7-8]</sup>。UC由于病程长久,迁延难愈且易复发对患者生活质量产生重大影响,包括情绪障碍、工作能力下降及社会功能受损,由于护理的直接成本及与残疾和误工相关的间接成本,UC在全球范围内造成了巨大的负担<sup>[9-10]</sup>。

UC在治疗上目前西医主要的治疗药物有水杨酸制剂<sup>[11]</sup>、皮质类固醇制剂<sup>[12]</sup>、免疫抑制剂<sup>[13]</sup>、生物制剂<sup>[14]</sup>、肠道菌群制剂<sup>[15]</sup>、微生态制剂<sup>[16]</sup>等,其中水杨酸制剂运用较广<sup>[17]</sup>,容易出现恶心、呕吐、头痛等不良反应,需要终身药物维持,容易出现复发的缺点。在长期临床实践中,中医药依据临床辨证施治,在治疗炎性肠病上表现出一定的优势如有效缓解临床症状、缩短治疗周期、减少复发频率、提高生活质量、减少并发症产生等<sup>[18]</sup>。基于病机特点和不同临床表现专家学者将UC分为大肠湿热型、肝郁脾虚型、气滞血瘀型、寒热错杂型、脾胃虚弱型、脾肾阳虚型、阴血亏虚型7大主要证型<sup>[19]</sup>,但中药制剂

在治疗过程中具体机制不明确,加上中药的使用需要精准辨证用药才能有的放矢提升临床治疗有效率,因此研究简单易行,可操作性强,可复制的“病证结合”动物UC模型对于阐述中药治疗UC具体作用机制及治疗效果,开发新型中药制剂具有重要的意义。目前大多数中医药研究UC动物模型的建立由单纯参照西医动物模型进行造模向既符合中医的证候模型又符合西医疾病模型的“病证结合”的造模方式进行积极探索<sup>[20]</sup>。既往模型研究中发现动物的种属对UC病理及临床表现上存在一定差异,动物的性别上存在一定体质差异,对中医证候有一定影响,病证造模方式的不同亦影响UC模型建立且药物干预后相关机制变化与临床及病理变化呈一定相关性。本文从模型动物种属选择,雌雄选择,UC常见证型病证结合动物模型制备方法,模型评价指标及中药干预UC病证结合动物模型主要机制5大方面对UC病证结合动物模型进行归纳比较研究,为探索更加符合病证结合的UC动物模型提供参考。

## 1 模型动物种属及雌雄选择

**1.1 UC模型动物选择比较** UC模型动物建立种属的选择上遵循与人类临床表现及病理变化更加贴合的动物,从而更好地反映药物在人体治疗中的机制。同时在模型动物的选取上应该遵循动物来源易得、可稳定复制且经济的优势。目前国内外在研究UC时选择的动物种属包括大鼠、小鼠、豚鼠、兔、犬、猪等动物,其中大鼠、小鼠在UC模型中运用

最为广泛。

李丽霞选用大鼠作为模型复制对象,予以5% 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)+50%乙醇灌肠1次,3 d后即可出现结肠充血、溃烂典型UC症状<sup>[21]</sup>,PRAKASH等<sup>[22]</sup>采用5%葡聚糖硫酸钠(DSS)自由饮7 d后大鼠即出现典型的UC特征性表现,肠道病理变化明显;采用大鼠模型动物来源广,容易获得经济,成模时间短的优点,肠道炎症部位容易清晰观察的优点,在UC模型动物选择中广泛使用,但不能完全模拟人的UC病理过程对于特殊类型或者是研究基因缺陷UC模型选取时具有一定的局限性。徐阳等<sup>[23]</sup>选用小鼠作为模型复制对象时,予以不同浓度TNBS灌肠后小鼠即出现少食、少动、体质量下降、皮毛光泽度下降、腹泻、便血情况;小鼠结肠黏膜组织充血、水肿、溃疡的程度呈剂量依赖性增加;小鼠在造模过程中体积小,容易饲养,但是小鼠肠道的面积较小,溃疡面积不易计算,不利于相关病理评分,对于模型的评价容易产生较大误差。夏冰等<sup>[24]</sup>、孙睿森等<sup>[25]</sup>采用豚鼠作为UC模型复制对象时,分别给予二硝基氯苯灌肠和3%的DSS溶液自由饮方式进行造模,二硝基氯苯灌肠给药1 d急性期豚鼠均表现为结肠黏膜充血水肿,大量炎性细胞浸润,溃疡形成,严重者发生坏死;采用豚鼠建立UC模型时,豚鼠肠道对二硝基氯苯反应较为强烈,能够较快复制模型,在急性期容易造成肠道坏死,对相应刺激也十分敏感更容易死亡,不好把握UC模型的程度,因此在后期疾病模型复制中运用较少。孙茂庆等<sup>[26]</sup>、RABIN等<sup>[27]</sup>采用兔直肠灌肠5%乙酸、3.5%二硝基氯苯加上皮肤致敏的方法复制

UC模型,造模5 d检测模型复制情况,发现肠壁增厚,黏膜弥漫性出血、溃疡、坏死等情况,黏膜炎症细胞浸润,腺体消失,这些病变在2周时与UC愈合期一致,在5周时仍有轻度隐窝紊乱和丢失,并伴有杯状细胞缺乏和黏膜下纤维化与UC病理模型较为符合;采用兔模型能够较为全面地模拟UC各个时期的病理反应,兔肠道面积较大,能够较为准确地进行病理评分,但由于造模周期较长,且多采用皮肤免疫反应联合灌肠法造模,干扰因素较多,且兔价格相对偏高,在同等样本量的情况下需要更大的喂养场地。雷丰瑞<sup>[28]</sup>对雌性中华田园犬予以浓度为2.5%DSS溶液自由饮用7 d,出现不同程度的精神萎靡、进食量下降、体质量下降及掉毛,部分犬只出现了肛门周围轻微红肿,并伴随有不同程度的腹泻和便血,腹泻及相关症状;犬的UC模型更加符合人类UC的临床表现症状,且持续时间较长,但是犬的体型较大价格较高不利于饲养,且实验操作难度高,现在多不选用犬作为常用模型。ROEDIGER等<sup>[29]</sup>在猪体内诱导泛酸缺乏可在人类UC的程度、组织学和慢性方面产生理想的模型,发现模型结肠炎从轻度到中度到重度,从直肠开始,并向近端发展,它沿结肠分布并呈慢性发展,反映了人类UC的特点<sup>[30]</sup>。采用猪作为模型动物能够更加真实地接近人慢性UC的特征,但是猪价格高昂,药物干预需要更大的剂量,操作难度高。不同的种属模型动物对UC的呈现贴合度具有一定差异,选取合适的动物制作UC模型,是研究中的重要一环,在研究中综合各因素选择最适宜的动物种属为研究奠定基础。见表1。

表1 模型动物种属选择比较

Table 1 Comparison of model animal strain selection

常用动物	优势	不足	参考文献
大鼠	来源广、经济、成模时间短、肠道炎症部位容易清晰观察	不能完全模拟人的病理过程,且研究基因缺陷UC模型选取时具有一定的局限性	[21-22]
小鼠	体积小,容易饲养,成模时间短	肠道的面积较小,溃疡面积不易计算,不利于相关病理评分	[23]
豚鼠	成模时间短	敏感度高易死亡	[24-25]
兔子	较为全面地模拟UC各个时期的病理反应	造模时间长,干扰因素多	[26-27]
犬	UC模型更加符合人类UC的临床表现症状	价格高昂,不易操作	[28]
猪	更加真实地接近人的慢性UC的特征	价格高昂,不易操作	[29-30]

1.2 UC模型动物雌雄选择 在一项UC模型复制研究中发现不同性别具有一定差异,雄性小鼠均出现大便稀溏,偶有小鼠精神倦怠,毛色无光泽,体质量下降,雌性小鼠均表现出不同程度的稀便、体质量

减轻症状,但是无小鼠出现精神倦怠情况;疾病活动指数(DAI)评分和结肠黏膜损伤指数(CMDI)评分差异具有统计学意义<sup>[31]</sup>。临床中临床证据长期以来一直认为,UC在男性患者中更为普遍<sup>[32]</sup>。因此在模

型选择上性别也具有不同的易感性,对中医证型的转化也有一定的差异,如Wistar大鼠和SD大鼠雌雄间体质有明显的寒热差异<sup>[33]</sup>。因此,在今后模型复制上也需注意性别差异对中医证型和疾病的影响。

## 2 UC常见证型“病证结合”动物模型制备

目前UC研究比较多的证型包括湿热证、脾虚证、脾肾阳虚证、脾虚湿盛证、肝郁脾虚证和寒热错杂证。在病证结合动物模型的制备上,多采取复合制备方法,特别是中医的复合证型制备上,常选取两个单一中医证型的叠加法作为复合证型的模拟

方法,该方法虽不能完全模拟出中医证候发生机制,但可反映出大部分中医证候表现,比如寒热错杂证UC模型的制备是通过“以方测证”的反推法来对模型进行复制和判定的,在成熟、可靠的疾病模型基础上,不施加与“证”相关的干预因素,以方药反证模型是否具有中医学的证候属性,从而构建稳定的病证结合模型<sup>[34]</sup>,通过方证对应的有效性来判定该方法可有效复制出证候模型也是一种模型制备的新思路<sup>[35]</sup>。对以上证型“病证结合”动物模型制备方法进行比较和评价见表2。

表2 UC常见证型病证结合动物模型制备比较

Table 2 Comparison of animal model preparation of disease certificate combination of UC

名称	造模方式	动物	具体造模方法	模型评价	参考文献
湿热证	复合因素+3%DSS自由饮	小鼠	高脂饮食+湿热环境相结合干预14 d,后以3% DSS溶液自由饮用7 d	优点:湿热证模型复制接近临床表现;不足:造模时间长,自由饮用DSS剂量难以控制	[36]
	复合因素+TNBS/乙醇灌肠	大鼠	高脂饲料+白酒灌喂+湿热环境21 d,后以TNBS/乙醇混合试剂灌肠	优点:湿热证模型复制接近临床表现;不足:高度白酒对模型肠道也具有黏膜损害,不利于疾病病程变化复制	[37]
	抗原刺激+复合因素	大鼠	高脂高糖饮食+隔日油脂灌服与隔日灌服白酒交替干预20 d。第6天和第20天于大鼠的双侧足跖、腹股沟及背部注射抗原乳化液1 mL	优点:免疫刺激法复制疾病模型,接近肠道病理变化;不足:操作复杂,成功率不高	[38]
	高脂高糖饮食+TNBS/乙醇灌肠	大鼠	自由饮用蔗糖水+每日上午灌服猪油+灌服白酒共持续10 d,第11天予TNBS加乙醇混合试剂灌肠	优点:湿热证候与临床相符;不足:造模时间长,模型干预因素多,难以判定不同时期肠道病理改变	[39-40]
脾虚证	苦寒泻下+冰乙酸灌肠	大鼠	番泻叶浸泡液1次/d,灌服大鼠连续3 d,3 d后50 mL·L <sup>-1</sup> 冰乙酸0.1 mL灌肠,次日起继续灌服番泻叶2 d	优点:疾病模型与临床相似度高;不足:苦寒泻下度不好把握,容易出现证型转化	[41]
	同种异体大鼠胎鼠结肠移植	SD大鼠	将孕大鼠处死取出2~3 cm长的胎鼠降结肠备用,将待造模的成年大鼠,在右肾包膜下将胎结肠进行移植	优点:疾病模型与临床相似度高;不足:存活率低,操作难度大	[42]
	苦寒泻下+TNBS/乙醇灌肠	大鼠	番泻叶浸剂灌胃1 d,后用肥皂水灌肠冲洗,然后采用TNBS/乙醇灌肠	优点:疾病模型与临床相似度高;不足:苦寒泻下度不好把握,容易出现证型转化	[43]
脾肾阳虚	苦寒泻下+氢化可的松+2,4二硝基氯苯/乙酸灌肠	大鼠	番泻叶灌胃和氢化可的松颈部皮下注射15 d,用2,4二硝基氯苯/乙酸灌肠	优点:疾病模型与临床相似度高;不足:苦寒泻下度不易把握,容易出现证型转化,且氢化可的松运用后阳虚症状会有叠加	[44]
	TNBS/乙醇灌肠+复合因素	大鼠	TNBS/乙醇溶液灌肠,后予番泻叶药液灌胃,1次/d,灌胃后向每只大鼠均匀喷洒3℃的冰水,然后用电风扇将其毛发吹干连续处理4周	优点:疾病模型复制成熟;不足:证型复制容易出现湿热证与脾肾阳虚证表现有一定差异	[45-46]
	脾虚-脾肾阳虚+TNBS/乙醇灌肠	大鼠	大黄水煎液灌胃14 d,第15天在大鼠左右肢臀部交替注射氢化可的松连续10 d,第25天禁食不禁水,第26天用TNBS/乙醇混合试剂灌肠	优点:疾病模型复制成熟;不足:造模时间长,变量多,并且证型夹杂不易区分	[47]
脾虚湿盛	免疫法+TNBS/乙醇灌肠	大鼠	首先制备抗原乳化剂,第1、第14天分别在大鼠腹股沟处注射抗原乳化剂,第15天大鼠已全身致敏,TNBS/乙醇灌肠	优点:疾病模拟成熟;不足:免疫法造脾虚湿盛证与临床吻合度不高,造模时间长	[48]
	高脂饮食+疲劳+DNBS+乙醇灌肠	大鼠	单日禁食不禁水,并予4℃纯净水灌胃1次;双日自由饮食,并予精炼猪油灌胃1次;强迫大鼠每日站立于深2 cm的水中8 h,连续20 d,第21天禁食不禁水24 h,DNBS/乙醇溶液灌肠	优点:证候复制与临床相似;不足:造模时间长,大鼠容易死亡	[49-50]
肝郁脾虚	限制活动+限制饮食+醋酸灌肠法	大鼠	限制活动、饮食,每天约8 h连续3周,第22天醋酸灌肠,24 h后每天继续限制活动持续12 d	优点:疾病复制简单易行;不足:造模时间长,模型证候复制偏向于肝郁	[51]

续表 2

名称	造模方式	动物	具体造模方法	模型评价	参考文献
夹尾+疲劳+ DSS灌胃法		大鼠	10%DSS溶液灌胃7d先建立急性UC模型,正常饲养5d,第13天再次灌胃10%DSS溶液连续7d,诱导其复发;单日禁食,双日正常饮食,冰水与猪油交替灌胃,每日用纱布包裹长尾夹夹住大鼠尾部激惹诱导其出现肝郁情况,强迫大鼠站立在2cm深的水中至少8h使其疲劳,连续19d	优点:疾病模型复制易行。中医复合证型肝郁与脾虚叠加可较为真实反映该证候特点;不足:造模时间长,且用猪油灌胃易出现湿热证,证候夹杂	[52]
TNBS/乙醇溶液灌肠+束缚应激+饮食失节		大鼠	大鼠双前肢反捆至背部捆绑束缚40min/次,2次/d,隔日喂养,持续干预2周,TNBS/乙醇混合溶液灌肠	优点:复制的病证结合模型与临床表现基本相符;不足:造模时间长,死亡率高	[53]
5%DSS自由饮+束缚法+饮食失节法		大鼠	自由饮用5%DSS溶液,腹腔注射25mL·L <sup>-1</sup> 乙醇溶液1mL,每日定时束缚大鼠,隔日进食,共2周	优点:复制的证模型与临床表现基本相符;不足:自由饮DSS法剂量难以把握,疾病模型复制有偏差	[54]
寒热错杂定证型	TNBS/乙醇灌肠+以方测证法	大鼠	TNBS/乙醇溶液灌肠,注射完毕后,保持仰卧位臀部向上15min,苏醒后放回笼中,常规饲养3d	优点:疾病复制成熟,易操作;不足:以方测证,证型评价不准确	[55-57]

### 3 模型评价指标

**3.1 UC模型“病”评价指标** UC疾病的判定主要是依据一般情况如体质量、精神状态、动作行为、毛发光泽度、粪便性状等,并按UC DAI评分标准对症状进行评分,结合结肠组织病理学改变,根据CMDI评分标准对结肠黏膜病理学改变进行分级评分,多维度对疾病进行判定。

根据Wallace等的研究,结直肠黏膜损伤评分为0~10分。测量结肠病变的表面积,并用病变面积(mm<sup>2</sup>)表示。具体评分见表3<sup>[58]</sup>。

表3 CMDI评分标准

Table 3 Evaluation standard of colon mucosal damage index score

得分	标准
0	没有损坏
1	充血;没有溃疡
2	肠壁充血和增厚;没有溃疡
3	一处溃疡;肠壁无增厚
4	两个或多个溃疡/炎症部位
5	溃疡和炎症的两个或多个主要部位或溃疡/炎症的一个部位沿结肠长度延伸>1cm
6~10	如果损伤沿结肠长度超过2cm,则每增加1cm,得分增加1分

根据DAI评分标准记录评分,以体质量下降率、大便性状分数和肠出血程度分数计算疾病活动指数,DAI=(体质量下降率+大便性状分数+肠出血程度分数)/3。具体评分见表4<sup>[59]</sup>。

**3.2 UC模型证候评价标准** 动物证的评价标准由于在动物模型证的制作过程中,难以结合模型动物的舌象、脉象进行四诊合参判定具体证型,动物的腹部疼痛情况也无法得知,故在动物模型证候的判

表4 DAI评分标准

Table 4 Evaluation standard of disease activity index score

得分	体质量下降率/%	大便性状	肠出血程度
0	0	正常	隐血(-)
1	1~5	柔软但仍成型	隐血(-)
2	6~10	柔软不成型	隐血(+)
3	11~18	柔软潮湿	粪便中可见血迹
4	>18	水样便	直肠大出血

定中主要依据人的表观证候进行判定,辅以动物一般情况如体质量、毛色、活动情况综合对UC动物的证候进行判定。见表5。

### 4 UC病证结合动物模型不同证型主要相关因子

通过对“病证结合”动物模型施加相关中药方剂干预后,研究相关因子变化,阐释中医药发生机制;反过来,在模型复制过程中也可结合相关变化因子来客观评价中医证型具有一定的借鉴意义。见表6。

### 5 结语

近年来中医药在防治UC上具有治疗手段种类丰富、多靶点整体调节、不良反应少、疗效稳定等优势,中医药在治疗UC以辨证论治,四诊合参为基础。目前中医临床将UC主要分为大肠湿热型、肝郁脾虚型、气滞血瘀型、寒热错杂型、脾胃虚弱型、脾肾阳虚型、阴血亏虚型七大证型。随着中医药运用越来越广泛,对中医药的研究也越来越深入,因此建立符合中医辨证特色的“病证结合”UC模型,既具备西医病理发展过程,也具备中医证型特征,更能全面地反映出中医药作用机制。在选取符合病证模型的动物类型、药物制剂、造模方法、复制时

表5 UC病证结合动物模型评价标准

Table 5 Evaluation standard of UC animal model combined with disease and syndrome

名称	证	参考文献
湿热证	肛门潮湿, 懒动, 皮毛如油裹; 有黏液便、稀烂便、粪色加深、湿粪重量加重, 部分模型动物出现乳糜尿	[38]
脾虚证	纳呆少动, 四肢乏力, 毛发枯涩, 体温降低, 脱肛, 便溏	[60]
脾肾阳虚	饮食减少, 活动减少, 反应迟缓, 体质量减轻, 皮毛晦暗, 喜扎堆, 弓背嗜卧, 肛周污秽、便秘且伴有不同程度的黏液脓血便或大便清稀	[61]
脾虚湿盛	主证, 出现疲乏懒动, 蜷卧扎堆; 精神萎靡, 毛发易脱落; 大便稀溏; 行动迟钝, 反应减弱。次证, 体质量下降; 饮食饮水摄入量减少; 腹部鼓胀胃肠胀气明显。以上症状出现3项主证或2项主证加上2项次证即可认为脾虚湿困证UC模型复制成功	[62-65]
肝郁脾虚	粪便溏泻、肾上腺质量增加、胸腺质量下降、便血、喜扎堆、体重减轻、食欲下降等症状, 逐渐出现胡须下垂、懒动、细声尖叫、容易激惹、毛少光泽等肝郁脾虚证症状; 结合旷场实验、高架十字迷宫实验、新环境进食抑制实验判定焦虑情绪等行为	[54, 66]
寒热错杂	精神状态低下, 蜷缩抱团, 部分可见不自主颤栗现象, 可同时伴有粪便不成形或淡黄色黏液果胶形状, 严重者肛门因便血量较大、血液凝固后肛周皮毛潮湿、色黑	[57]

表6 UC病证结合动物模型不同证型主要相关因子

Table 6 Main related factors of different syndrome types in animal model of UC

证型	相关研究	证候评估可参考指标	参考文献
湿热证	大鼠血清白细胞介素(IL)-6、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)、环氧合酶-2(COX-2)、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)均升高; 芍药汤可抑制湿热型UC大鼠活化蛋白-1(AP-1)蛋白刺激肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达; 葛根芩连汤干预湿热型UC家兔时可降低血清及结肠组织T辅助细胞1(Th1)细胞因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 并提高Th2细胞因子IL-4、IL-13的表达	IL-6、IL-4、IL-13、MTL、GAS、COX-2、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、VCAM-1	[38-39, 67-68]
脾虚证	大鼠血清IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 的水平升高; 脾虚证模型大鼠CD3 <sup>+</sup> 细胞减少, CD4 <sup>+</sup> 细胞减少, CD8 <sup>+</sup> 细胞不变或升高, CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 值降低, 环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷(cAMP/cGMP)值降低; 脾虚证UC模型大鼠结肠Toll样受体2(TLR2)蛋白表达水平明显升高	CD3 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 、cAMP/cGMP、TLR2	[69-72]
脾肾阳虚	脾肾阳虚证超氧化物歧化酶(SOD)活性降低, MDA含量增高; 脾肾阳虚UC模型IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 血清浓度显著升高, 游离3,5,3'-三碘甲腺原氨酸(FT <sub>3</sub> )、游离甲状腺素(FT <sub>4</sub> )、睾酮(T)、皮质醇(Cor)、D-木糖血清浓度降低; 脾肾阳虚UC模型TLR4 mRNA和蛋白表达显著升高; 脾肾阳虚UC模型IL-1 $\beta$ 含量显著升高, IL-10含量显著降低	SOD、MDA、FT <sub>3</sub> 、FT <sub>4</sub> 、T、Cor、D-木糖、TLR4、IL-1 $\beta$ 、IL-10	[45, 73-75]
脾虚湿盛	脾虚湿困UC模型大鼠血清IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 水平均显著升高; 脾虚湿困UC模型血清IL-1 $\beta$ 含量明显升高, IL-4的含量明显降低, 胱天蛋白酶-8(Caspase-8)基因表达及蛋白含量明显升高; 脾虚湿困UC模型大鼠结肠组织内IL-1 $\beta$ 含量水平显著升高, IL-4含量水平明显降低, p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)基因和蛋白表达水平明显升高	IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、Caspase-8、p38 MAPK	[50, 76-77]
肝郁脾虚	肝郁脾虚UC模型血清IL-6、IL-9、5-羟色胺(5-HT)水平上升, SOD水平下降, 肝脏5-羟色胺2A受体(5-HT2AR)蛋白表达量上升, 结肠5-羟色胺转运体(SERT)蛋白表达量显著下降; 肝郁脾虚UC模型大鼠血清IL-4和IL-10含量明显降低, IL-17和IFN- $\gamma$ 含量明显升高; 肝郁脾虚UC模型大鼠的CD44、CD62p表达均升高	IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、IFN- $\gamma$ 、SOD、5-HT2AR、SERT	[53-54, 78]
寒热错杂	清肠温中方能下调血清IL-6、TNF- $\alpha$ 炎症因子水平, 提升肠黏膜闭合蛋白(occludin)、闭锁小带蛋白-1(ZO-1)蛋白总量的表达来改善肠道炎症; 温中健脾、清热燥湿法对寒热错杂型UC大鼠肠上皮occludin蛋白表达及肠上皮细胞间紧密连接完整性有正性调节作用	occludin、ZO-1、IL-6、TNF- $\alpha$	[56-57]

间及相关的机制上研究者们进行了积极的探索, 在实验研究方面目前主要研究的UC证型有湿热证、脾虚证、脾肾阳虚证、脾虚湿盛证、肝郁脾虚证、寒热错杂证, 在造模方法上主要选用病因模拟法先复制证型后选用化学制剂或免疫制剂诱导疾病模型的造模方法, 常选用大鼠作为研究对象, 复制周期在7~28 d, 所选化学试剂以5% DSS自由饮、TNBS 100 mg·kg<sup>-1</sup>加50%乙醇0.25 mL混合试剂灌肠为主。这种模型复制方法可同时兼顾UC的西医病理和中医的病机特征, 对于阐释中医证型和西医病理

变化联系及中医药治疗UC相关机制具有重大的意义。

通过对现有的病证结合UC动物模型复制方法分析发现仍然存在一些问题: 第一, 病证结合模型复制时序问题。在病证结合模型复制中一般先复制中医证型模型后复制疾病模型, 但是在临床实际发病过程中, 疾病和证候并不是呈先后发展顺序; 第二, 证型转化问题。在疾病的发展过程可能有证型上的相互转化如脾虚证日久可伤及肾阳导致脾肾阳虚, 这种证型的转化对实验结果有很大影响;

第三,证型的评估缺乏客观化指标。病证结合动物模型缺乏客观化的特异性的指标,如在中医机制研究中IL-6、IL-4、TNF- $\alpha$ 变化在多个证型中均有变化,不同的证型变化引起Th1/Th2细胞失衡分泌不同炎症因子,激活肠道黏膜中蛋白失调诱发UC<sup>[79]</sup>,但是目前缺乏统一的炎症因子作为判定标准,同样实验的变量增加,可复制性低,实验结果可信度不高;第四,缺乏中医综合评价思维。评价中医证候缺乏模型动物“舌脉”,无法做到四诊合参,且腹部疼痛作为主观感受无法纳入评价系统。“病证结合”UC动物模型还需要进一步的探索,建立客观、准确、可复制的统一的的评价体系标准,为中医药研究发展奠定可持续的模型基础。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] NAKASE H, UCHINO M, SHINZAKI S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(6):489-526.

[2] KOBAYASHI T, SIEGMUND B, LE BERRE C, et al. Ulcerative colitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):74.

[3] 张声生. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(6):891-895.

[4] 张天涵,沈洪. 炎症性肠病的中医辨治思路[J]. *中医杂志*, 2019, 60(14):1191-1193, 1236.

[5] KAPLAN G G. The global burden of IBD: From 2015 to 2025 [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(12):720-727.

[6] ZHAO M, GÖNCZI L, LAKATOS P L, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020 [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(9):1573-1587.

[7] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21<sup>st</sup> century: A systematic review of population-based studies [J]. *Lancet*, 2017, 390(10114):2769-2778.

[8] KAPLAN G G, NG S C. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(2):313-321.

[9] YU Q, ZHU C, FENG S, et al. Economic Burden and health care access for patients with inflammatory bowel diseases in China: Web-based survey study [J]. *J Med Internet Res*, 2021, 23(1):e20629.

[10] MULES T C, SWAMINATHAN A, HIRSCHFELD E, et al. The impact of disease activity on psychological

symptoms and quality of life in patients with inflammatory bowel disease—results from the stress, anxiety and depression with disease activity (SADD) study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(2):201-211.

[11] MURRAY A, NGUYEN T M, PARKER C E, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8(8):CD000544.

[12] DUBOIS-CAMACHO K, OTTUM P A, FRANCO-MUÑOZ D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(36):6628-6638.

[13] PANACCIONE R, GHOSH S, MIDDLETON S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2):392-400. e3.

[14] MAO E J, HAZLEWOOD G S, KAPLAN G G, et al. Systematic review with Meta-analysis: Comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(1):3-13.

[15] PARAMSOTHY S, KAMM M A, KAAKOUSH N O, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: A randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075):1218-1228.

[16] CHEN P, XU H, TANG H, et al. Modulation of gut mucosal microbiota as a mechanism of probiotics-based adjunctive therapy for ulcerative colitis [J]. *Microb Biotechnol*, 2020, 13(6):2032-2043.

[17] KIKUT J, DROZD A, MOKRZYCKA M, et al. Involvement of proinflammatory arachidonic acid (ARA) derivatives in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(7):1861-1875.

[18] 沈洪,张声生,王垂杰,等. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎临床观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(7):1788-1791.

[19] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(2):105-111, 120.

[20] 苗明三,马林纳,彭孟凡,等. 中医药动物模型研究现状 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(1):141-146.

- [21] 马秀兰,王秀萍,王佳林,等. 大鼠溃疡性结肠炎模型的建立[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(9): 1754-1759.
- [22] PRAKASH T, JANADRI S. Anti-inflammatory effect of wedelolactone on DSS induced colitis in rats: IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. J Ayurveda Integr Med, 2022, doi: 10. 1016/j. jaim. 2022. 100544.
- [23] 徐阳,李伟光,刘海峰,等. 三硝基苯磺酸诱导小鼠溃疡性结肠炎模型制备的技术改良[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(2): 106-112.
- [24] 夏冰,于皆平. 豚鼠溃疡性结肠炎模型[J]. 湖北医学院学报, 1989(2): 137-139.
- [25] 孙睿森,张晶,马莹,等. 维生素C与维生素D<sub>3</sub>联合应用对葡聚糖硫酸钠造模的豚鼠溃疡性结肠炎的改善作用[J]. 现代预防医学, 2017, 44(8): 1397-1401.
- [26] 孙茂庆,卜平. 化学刺激致溃疡性结肠炎兔模型的建立[J]. 海南医学院学报, 2011, 17(3): 296-298, 308.
- [27] RABIN B S, ROGERS S J. A cell-mediated immune model of inflammatory bowel disease in the rabbit[J]. Gastroenterology, 1978, 75(1): 29-33.
- [28] 雷丰瑞. 参苓白术散对葡聚糖硫酸钠犬溃疡性结肠炎模型炎性因子的影响[D]. 广州:华南农业大学, 2017.
- [29] ROEDIGER W. Causation of human ulcerative colitis: A lead from an animal model that mirrors human disease[J]. JGH Open, 2019, 3(4): 277-280.
- [30] OAKLEY G A. Pantothenic acid deficiency in a commercial herd of pigs[J]. Vet Rec, 1970, 86(9): 252-253.
- [31] 宋晓敏,庄忠宝,张海威,等. 性别对两种溃疡性结肠炎模型的影响[J]. 神经药理学报, 2015, 5(6): 11-20.
- [32] LAW S T, LI K K. Gender-related differences in clinical course of Crohn's disease in an Asian population: a retrospective cohort review [J]. Arq Gastroenterol, 2014, 51(2): 90-96.
- [33] 张宇鹏,周永生,蒋小丽,等. 大鼠性别间中医体质差异的初步评价[J]. 上海实验动物科学, 2001, 21(4): 229-232.
- [34] 钟森杰,李静,李琳,等. “以方测证”在中医证候模型研究中的应用述评[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 48-50.
- [35] 卢林竹,胡志希,李琳,等. “以方测证”法在动物模型研究中的运用[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(5): 570-573.
- [36] 张泽丹,王凤云,张佳琪,等. 溃疡性结肠炎湿热证动物模型的建立与评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(1): 66-74.
- [37] 张欣雨,李明,纪翔. 肠愈灌肠方对湿热型溃疡性结肠炎大鼠 p38 MAPK 及相关炎性因子影响研究[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(3): 16-20.
- [38] 翁一洁,郑学宝. 湿热型溃疡性结肠炎大鼠模型的建立与研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2522-2525.
- [39] 戴世学,郑学宝,叶秋丽,等. 湿热型溃疡性结肠炎造模方法的实验研究[J]. 云南中医中药杂志, 2007, 28(11): 37-39.
- [40] 黄文娟,卢学嘉,房其军,等. 葛根芩连汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠病理损伤及 Th17/Treg 的影响[J]. 中成药, 2021, 43(12): 3497-3501.
- [41] 王晓洁,梁建光,万军利. 建立大鼠脾虚型溃疡性结肠炎病理模型的实验[J]. 烟台师范学院学报:自然科学版, 1999(2): 73-76.
- [42] 杨芸,王文健,张新民,等. 病证结合溃疡性结肠炎脾虚模型研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1997(S1): 263-265, 307.
- [43] 柳雯,周兰,崔珍,等. 益气健脾止泻汤对脾虚型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织损伤的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(12): 1721-1723.
- [44] 朱丹,张怡,王毅,等. 大鼠溃疡性结肠炎(脾肾阳虚型)模型实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(5): 120-123.
- [45] 王焱霏,朱莹,王璇. 溃疡性结肠炎(脾肾阳虚证)大鼠模型的实验研究[J]. 中国中医急症, 2015, 24(8): 1332-1334, 1391.
- [46] 胡丽霞,张磊昌,刘巧. 黄土汤灌肠对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 1829-1832.
- [47] 吴玉泓,许雅清,李海龙,等. 脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(2): 116-119.
- [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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 顾立刚,郭学志,王庆国. 大鼠溃疡性结肠炎肝郁脾虚证模型的研究[J]. 北京中医药大学学报, 1999(2): 22-24.
- [52] 李艺垚,马少丹,苑述刚. 脾虚湿盛肝郁证溃疡性结肠炎大鼠模型的建立与评价[J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 20-23, 31.
- [53] 罗运凤,高洁,柴艺汇,等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃

- 疡性结肠炎模型大鼠结肠 SERT, 肝脏 5-HT<sub>2A</sub>R 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 15-21.
- [54] 满运军, 肖旻, 苏敏, 等. 柴芍六君汤对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠炎症因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(10): 1836-1840, 1868.
- [55] 刘丽娟, 王允亮, 史瑞, 等. 清肠温中方对三硝基苯磺酸诱导的实验性结肠炎大鼠肠黏膜作用的研究[J]. 环球中医药, 2014, 7(3): 187-191.
- [56] 刘丽娟, 王允亮, 魏仕兵, 等. 清肠温中方对 2, 4, 6-三硝基苯磺酸诱导结肠炎大鼠肠黏膜屏障的作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3266-3269.
- [57] 石磊, 韩亚飞, 贾博宜, 等. 温中健脾、清热燥湿法对 TNBS/无水乙醇诱导的溃疡性结肠炎(寒热错杂证)模型大鼠 Occludin 蛋白的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1518-1521, 1526.
- [58] ZHANG X Y, ZHAO H M, LIU Y, et al. Sishen Pill maintained colonic mucosal barrier integrity to treat ulcerative colitis via Rho/ROCK signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5536679.
- [59] 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.
- [60] 曾梅艳, 陈雪莲, 宋厚盼, 等. 脾气虚证动物模型造模方法与模型评价的研究概述[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(2): 284-289.
- [61] 郑洁, 曹泽标, 朱莹. 基于“病证结合”理论探讨溃疡性结肠炎脾肾阳虚证动物模型建立与评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(6): 16-18.
- [62] 邓铁涛, 李慧德. 中医证候规范[M]. 广州: 广东科技出版社, 1990: 145-147.
- [63] 王彦晖. 中医湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 118.
- [64] 王庆其. 中医证候病理学[M]. 上海: 上海科学普及出版社, 1995: 89.
- [65] 陈小野. 脾气虚证动物模型初步规范化的造模方法和思路[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(1): 3-5.
- [66] 柳荣, 申睿, 朱向东, 等. 肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠实验模型研究进展[J]. 中医药学报, 2020, 48(4): 76-80.
- [67] 王凤仪, 赵党生, 蒲晓薇, 等. 芍药汤对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠模型结肠组织中 AP-1, TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 7-11.
- [68] 张石宇, 刘文, 郭光伟, 等. 葛根芩连结肠定位片对湿热内蕴型溃疡性结肠炎家兔模型 Th1/Th2 细胞因子平衡的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(10): 2387-2391.
- [69] 贺云周, 董昌武, 张晓军, 等. 新安固本培元方对脾虚型溃疡性结肠炎大鼠细胞因子的影响[J]. 山西中医学院学报, 2014, 15(2): 30-32.
- [70] 钟子劭, 张海燕, 张望, 等. 四君子汤对脾虚证胃肠动力障碍大鼠胃平滑肌 CaM-MLCK 信号通路的机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 95-99.
- [71] 陈小野, 周永生, 樊雅莉, 等. 脾气虚证动物模型规范化的初步研究[J]. 中国医药学报, 2001, 16(4): 52-58.
- [72] 贾育新, 刘喜平, 吴建军. 溃疡性结肠炎大鼠模型 TLR2 表达与中医证候相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(7): 462-464.
- [73] 郑洁, 朱莹, 高昂, 等. 脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠模型的研制[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(3): 182-187.
- [74] 王爱华, 何兰娟, 朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 Toll 样受体 4 及其负性调控因子 IRAK-M 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 70-76.
- [75] 柳荣, 王燕, 朱向东, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 16-23.
- [76] 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模型大鼠血清 IL-1 $\beta$ , 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.
- [77] 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模型大鼠 IL-1 $\beta$ , IL-4 及 p38 MAPK 基因蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 7-11.
- [78] 贾育新, 刘喜平, 吴建军. 溃疡性结肠炎大鼠模型 CD44, CD62p 和 CD54 表达与中医证候相关性研究[J]. 中医研究, 2009, 22(5): 10-12.
- [79] BERGEMALM D, ANDERSSON E, HULTDIN J, et al. Systemic inflammation in preclinical ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1526-1539.

[责任编辑 王鑫]