

曹喻灵, 宋厚盼, 曾建国, 等. 基于化学诱导炎症性肠病动物模型的中药研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 127-131.

Cao YL, Song HP, Zeng JG, et al. Research progress of traditional Chinese medicine on the basis of animal models of chemically-induced inflammatory bowel disease [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 127-131.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 01. 017

基于化学诱导炎症性肠病动物模型的中药研究进展

曹喻灵¹, 宋厚盼¹, 曾建国², 廖端芳^{1*}

(1.湖南中医药大学湘产大宗药材品质评价湖南省重点实验室,长沙 410208;2.湖南农业大学,长沙 410128)

【摘要】 炎症性肠病(IBD)是遗传、环境及免疫等多种因素共同作用的结果。该疾病虽归为西医难治性疾病,但中医辨证治疗 IBD 优势显著。因此,针对探索中医药治疗 IBD 作用及机制研究中如何选择动物模型十分重要。化学诱导的小鼠 IBD 模型是研究 IBD 发病机制的最常用模型,本文就近年来中医药对该类模型的研究进展进行了整理,从模型特征、致病机制、研究思路和用途等方面进行了论述,以期 IBD 基础研究设计提供帮助。

【关键词】 中医药;炎症性肠病;化学诱导;动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 01-0127-05

Research progress of traditional Chinese medicine on the basis of animal models of chemically-induced inflammatory bowel disease

CAO Yuling¹, SONG Houpan¹, ZENG Jianguo², LIAO Duanfang^{1*}

(1. Hunan Key Laboratory for Quality Evaluation of Bulk Medicinal Materials Produced in Hunan, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China. 2. Hunan Key Laboratory of Traditional Chinese Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha 410128)

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is the result of a combination of genetic, environmental and immune factors. Although the disease is classified as a refractory disease in modern medicine, it has significant advantages in treating IBD on the basis of traditional Chinese medicine syndrome differentiation. Therefore, it is very important to explore appropriate animal models to study the effects and mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of IBD. The chemically induced IBD model is the most commonly used to study the pathogenesis of IBD. This article summarizes the recent research progress of this type of model in Chinese medicine and discusses the characteristics of the model, pathological mechanism, research ideas and applications to facilitate the design of basic research of IBD.

【Keywords】 traditional Chinese medicine;inflammatory bowel disease; chemically-induced; animal model

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种特发性肠道炎症性疾病,因遗传、环境及免疫等多种因素共同作用而发病。IBD 以克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)两种主要形式为特征,临床均可表现为慢性腹泻和腹痛,甚至便血,但在疾病病理方面,UC 的炎症主要发生于结肠的粘膜和粘膜下层^[1], CD 的炎症通常表现为跨壁和不连续性,可发生于胃肠

[基金项目] 国家自然科学基金(81773736);中央引导地方科技发展专项(019XF5076)。

[作者简介] 曹喻灵(1983—),女,博士研究生,研究方向:调脂抗炎研究。E-mail: connie_yu1998@163.com

[通信作者] 廖端芳(1956—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:调脂抗炎药理机制研究。E-mail: dfliao@hnucm.edu.cn

道的任何部分,其中又以回肠末端、升结肠和直肠最常见^[2]。IBD 可归属于中医学“痢疾”、“肠澼”范畴。基于循证医学的临床研究表明,IBD 虽被世界卫生组织列为现代医学的难治疾病,但中医药在改善 IBD 患者临床症状、促进缓解、抑制复发、减少并发症和提高生活质量方面呈现出一定特色和优势^[3]。IBD 的临床常见证型包括大肠湿热证、脾气虚弱证、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证、寒热错杂证、热毒炽盛证^[4]。

在 IBD 发病机制的探索过程中,IBD 的疾病模型的建立是极其关键的环节。目前已经建立了至少 66 种不同的动物模型^[5],这些模型分为化学诱导模型、细胞转移模型、基因突变模型和基因工程模型。其中,化学诱导模型是最常用的 IBD 疾病模型,因为该类模型具有快速诱导炎症、易操作性和花费少的基本特点,更重要得是它模拟人类 IBD 的典型临床症状的同时也具备一些关键免疫学和组织病理学特征。本文综述近 6 年中医药在常见化学诱导 IBD 模型应用的进展,旨在为中医药在 IBD 的基础实验研究提供参考。

1 TNBS 诱导的 IBD 模型

2, 4, 6-三硝基苯磺酸 (2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) 诱导的 IBD 模型是由动物直肠灌注 TNBS 和乙醇混合液,乙醇损伤肠黏膜屏障,提供 TNBS 穿透肠壁,进入肠上皮细胞的通道,TNBS 在肠黏膜作为半抗原与大分子物质结合形成全抗原以启动免疫应答^[5],是一种以 Th1 亚群细胞占优势的肠黏膜局部免疫紊乱的模型。该模型既可以模拟急性炎症,也可模拟慢性炎症,此外,作为自限性肠道炎症模型,TNBS 诱导的 IBD 模型可用于更为复杂的 IBD 缓解和复发的研究。安肠汤是广西中医药大学肖振球教授治疗溃疡性结肠炎的经验方。该方基于肖教授认为,UC 属中医“痢疾”范畴,疾病致脾肾阳虚为主,湿毒瘀邪停滞胃肠为标,创立安肠汤旨在扶正祛邪^[6]。安肠汤可缓解 TNBS 诱导 UC 模型大鼠的炎症程度,促进肠黏膜的修复,其作用机制可能与安肠汤通过 miRNA-146a 调控 IRAK-1/NF- κ B 信号通路有关^[7]。乌梅丸是寒热错杂证的基础方^[8],近年来经方-乌梅丸加减方在临床和实验中均被广泛地有效用于溃疡性结肠炎的治疗,针对乌梅丸在 IBD 中作用机制的探索研究多以 TNBS 诱导的 UC 模型,在该模型中证明乌梅丸核心

作用为保护与修复肠道黏膜屏障和抗炎镇痛,其机制探索关联 STAT6 信号通路、Notch 信号通路、TLR4/NF- κ B 信号通路和 IL-6/JAK/STAT3 通路等多个信号通路^[9]。在近期的研究中,郭琴等^[10]基于该模型探索了乌梅丸中酸、苦、甘、辛 4 类药物对 UC 大鼠的治疗作用及相互关系,其结果提示酸味药物(乌梅)对大鼠 UC 模型具有主要的调节作用,体现了其作为方中君药的作用,其次为甘、辛,而苦味药物对大鼠 UC 模型具有负调节作用。这项研究为进一步研究 TNBS 诱导的 IBD 大鼠模型的阳虚证证候属性提供了参考。

2 DSS 诱导的 IBD 模型

葡聚糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt, DSS)是一种水溶性、带负电荷的硫酸多糖。予饮用水中添加分子量 $40 \times 10^3 \sim 50 \times 10^3$ 的 DSS,根据其给药浓度、持续时间和频率的不同,可建立急性、慢性和复发性的 IBD 模型^[11]。DSS 诱导 IBD 模型的发生机制还不清楚,目前认为是 DSS 中的硫酸基团生成高负电荷破坏肠黏膜屏障完整性,使肠上皮通透性增加进而诱导肠道炎症;此外,DSS 的抗凝血特性会进一步加重肠道出血^[12]。四君子汤作为健脾益气经典方,在该模型中发现可通过增加肠上皮细胞紧密连接蛋白的表达以修复肠黏膜的机械屏障^[13-15]。芍药汤治疗 IBD 以清热燥湿,调和气血为目的,在研究中证实芍药汤能够有效的抑制 DSS 诱导的 UC 小鼠的肠道炎症反应,进一步机制研究中发现 Notch 信号通路中 Notch-1 和 Hes-1 的表达下降,Math-1 和 Muc-2 的表达增加^[16]。中药有效成分在 DSS 诱导 IBD 模型中的作用更广泛和深入。实验表明,与 DSS 治疗的小鼠相比,姜黄素和白藜芦醇治疗可延长 UC 小鼠的生存期,减少体重减轻的比率,减轻疾病的严重程度。姜黄素和白藜芦醇可显著下调结肠组织中自噬相关蛋白 12(ATG12)、Beclin-1 和微管相关蛋白轻链 3II(LC3II)的表达,并上调磷酸化 mTOR 和 SIRT1 的表达。这些结果提示姜黄素和白藜芦醇对 DSS 诱导的 UC 具有保护作用,其机制跟减少自噬和调节 SIRT1/mTOR 信号通路有关^[17]。小檗碱具有抗菌、抗炎、抗氧化、调节免疫和修复肠道屏障等作用^[18],在治疗 IBD 显示出重要价值。因为其多方面的作用,小檗碱在 IBD 相关实验设计中,模型的选择亦是多样性的。在 DSS 诱导的 IBD 模型中,已经证实小檗碱可通过抑制

TLRs/NF- κ B、JAK/STAT 信号通路和激活胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)/胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBPs) 信号通路,缓解 IBD 引起的肠黏膜损伤^[19]。

在 DSS 诱导的急性结肠炎中,T 细胞和 B 细胞在结肠炎的发展中是非必需的^[20],这使得急性 DSS 结肠炎模型对研究先天免疫系统在肠道炎症发展中的机制有特别优势。Sun 等^[21]使用带有 WT 和 T 细胞缺陷 RAG 小鼠(RAG^{-/-})的 DSS 结肠炎模型,广泛评估青蒿琥酯对先天免疫的影响。实验数据显示^[21],青蒿琥酯显著改善 WT 和 RAG1^{-/-}小鼠的 DSS 结肠炎,其作用效果相似,表明其机制主要涉及先天免疫而非适应性免疫。青蒿琥酯可显著诱导 DSS 结肠炎固有层中巨噬细胞(M Φ)和树突状细胞(DC)凋亡,且抑制 M Φ s 分泌 TNF- α 和 DCs 分泌 IL-12p40/70。

与大多数其他 IBD 模型相比,DSS 模型的一个明显不同之处在于肠道菌群与该模型的紧密联系。早在 Okayasu 等^[11]建立 DSS 诱导的 IBD 模型时,就观察到受 DSS 诱导结肠炎的小鼠的结肠中肠杆菌科、拟杆菌科和梭状芽胞杆菌的数量增加。许多研究表明证实中药具有改善 IBD 肠道菌群紊乱的作用。中药复方中,大黄牡丹汤^[22]、半夏泻心汤^[23]、黄连解毒汤^[24]、黄芩汤^[25]和八味锡类散^[26]等均有清热的功效,且在不同实验中证实可调节 DSS 诱导 IBD 的肠道菌群紊乱。小檗碱的最新研究则显示其可以缓解 DSS 诱导大鼠结肠炎的肠道菌群失调,且进一步的靶向代谢组学分析发现胃肠道微生物色氨酸分解代谢产物水平发生显著变化,而小檗碱可以通过调节肠道微生物群相关色氨酸代谢物激活 AhR 来治疗大鼠结肠炎,从而大大改善被破坏的肠道屏障功能。这项研究阐明了小檗碱改善肠道屏障功能的新机制^[27]。

3 噁唑酮诱导的 IBD 模型

噁唑酮诱导的 IBD 模型是基于 Th2 细胞因子过度产生探索 IBD 发病机制的理想模型^[28]。造模时,直肠给药溶于 30%~50%乙醇的噁唑酮,乙醇破坏肠黏膜屏障后,噁唑酮作为半抗原介导 Th2 驱动的免疫应答以诱导结肠急性炎症反应。穿心莲内酯(andrographolide, AND)是药用植物穿心莲的主要活性成分,Zhang 等^[29]的研究通过噁唑酮(OXZ)诱导 UC 大鼠模型,探讨了 AND 对 UC 的作用。结

果显示 AND 治疗该模型大鼠后,明显改善了损伤组织的隐窝结构和减少了炎症细胞的浸润,抗炎机制则可能通过减少 IL-4/IL-13 与 IL-4R 的特异性结合,从而抑制信号转换器和转录激活因子 6(p-STAT6)的磷酸化,阻断信号转导。康复新液是由美洲大蠊(*Periplaneta Americanal*)提取物制得的一种纯中药制剂,具有通利血脉,养阴生肌之功效,在临床应用中对胃肠道黏膜的保护及修复作用明确,但是其作用机制尚不清楚^[30]。杜雯雯等^[31]通过噁唑酮诱导 UC 大鼠,初步探索康复新液对 IBD 的作用发现其机制可能与上调 IL-4 表达水平和下调 IL-13 水平有关。蒲公英作为一种药食两用的菊科植物,具有抗炎、抗氧化和免疫调节等作用。陈金虎等^[32]依据中医治疗 UC 的特点将美洲大蠊与具有抗炎功效的蒲公英进行配伍,组成抗炎和促修复作用更为显著的动植物药复方 Ento-PB,通过噁唑酮诱导的大鼠 UC 模型评价复方 Ento-PB 对活动期 UC 的作用。实验结果显示,复方 Ento-PB 可以降低 TNF- α 、IL-13 水平,而 IL-4、IL-10 和 EGF 水平升高,且在促进黏膜修复方面优于柳氮磺吡啶。陆允敏^[33]的研究同时使用了两种化学诱导的 IBD 模型,即 TNBS 诱导的 CD 大鼠模型和噁唑酮诱导的 UC 小鼠模型。实验首先从细胞凋亡、Th1/Th2 比值检测两方面证实了 TNBS 诱导的 CD 大鼠模型是一种以 Th1 亚群细胞占优势的肠粘膜局部免疫紊乱的模型;而噁唑酮诱导的 UC 小鼠模型是一种以 Th2 亚群占优势的肠粘膜局部免疫紊乱的模型。在加入不同浓度的川芎嗪后,发现 2 mg/mL 川芎嗪可显著诱导 LPMC 凋亡和抑制 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IL-33、VCAM-1、IL-2、IL-12、IFN- γ 、TNF- α 、ICAM-1、iNOS 和 P-selectin 细胞因子的表达,提示川芎嗪可能具有诱导 LPMC 凋亡以及干预 Th1/Th2 动态平衡的作用。

4 其他化学诱导的 IBD 模型

4.1 乙酸诱导的 IBD 模型

动物经直肠给予乙酸,可导致上皮损伤、黏膜通透性增加以及透壁炎症反应,其病变局限于结肠,病变程度与剂量和浓度相关。乙酸诱导的 IBD 模型虽然具备易于诱导,价格低廉的特点,但该模型对 IBD 的免疫特性的影响有限,且不宜建立观察慢性或复发的 IBD 动物模型。康复新液的研究是先证实其对经典 TNBS^[34]及 2,4-二硝基氯苯联合乙酸诱导的慢性大鼠 UC 模型^[35]具有显著的疗效,

再使用乙酸诱导的大鼠 UC 模型^[36]探索康复新液灌肠对急性 UC 的作用及机制。

4.2 碘乙酰胺诱导的 IBD 模型

碘乙酰胺(iodoacetamide, IA)是一种巯基化合物的阻滞剂。该模型的建立是基于 Satoh 等^[37]在实验中发现,内源性的巯基化合物(如谷胱甘肽)具有保护胃黏膜的作用。经结肠内注入可以诱发结肠炎症,并且随着巯基化合物的减少,会出现腹泻、结肠扩张及粘连、黏膜损伤、体重减轻等。该模型因为大鼠的体质量、IA 剂量、实验周期以及是否采用麻醉均会影响 IA 诱导 UC 模型的成功率^[38],且模型病理改变会影响后续实验的进行,故该模型现在已较少使用。

5 小结

近年来,炎症性肠病因其发病率的逐年上升,日益受到学者们的关注。中医药对 IBD 治疗具有疗效稳定、副反应少、价格亲民等优势,因此中医药治疗 IBD 的实验药效学研究及分子生物学机制研究亟待更深入的探讨。在以往研究中^[39-41],有学者使用 IBD 中医证候模型进行基础研究,这些模型虽以中医基础理论为前提,但是模型干预措施复杂且不具一致性,在模型评价中亦缺乏统一标准,因此,作为现代医学模式下的基础实验研究,更倾向使用经典的 IBD 模型进行实验设计。

现今,分子生物学方法在中医药治疗 IBD 的实验研究中已十分普遍,化学诱导的 IBD 模型作为运用最广泛的 IBD 模型在实验研究中也常见。因此,在中医药治疗 IBD 的实验设计中,选择该类模型时应考虑以下几点:(1)实验所选模型症状及病理特征与中医药的 IBD 临床证型的相似性;(2)不同化学诱导 IBD 动物模型的免疫反应特点中医药治疗 IBD 临床证型的相关性;(3)综合考虑实验动物的遗传背景,尤其是在混合型小鼠 IBD 模型建立中;(4)不同实验设施对造模的干扰情况。随着遗传学及免疫学研究的不断深入,IBD 发病机制远比先前预测的复杂,无论中医还是西医,目前都没有单一的 IBD 模型与人类 IBD 的所有方面相吻合,不断积累来自每个模型系统的数据将弥补彼此的缺陷,并为实验合理选择模型以及临床开发新的治疗措施提供有效参考。

参考文献:

[1] Boyapati RK, Rossi AG, Satsangi J, et al. Gut mucosal DAMPs

in IBD: from mechanisms to therapeutic implications [J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(3): 567-582.

[2] Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease [J]. *Lancet*, 2012, 380: 220-220.

[3] 沈洪,唐志鹏,唐旭东,等. 消化系统常见病溃疡性结肠炎中医诊疗指南 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 4155-4160.

[4] 陈治水,王新月. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识 [J]. *现代消化及介入治疗*, 2011, 16(1): 66-70.

[5] Benoit F, Nutten S, Steidler L, et al. Recommendations for improved use of the murine TNBS-induced Colitis model in evaluating anti-inflammatory properties of lactic acid bacteria: technical and microbiological aspects [J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(2): 390-400.

[6] 肖振球,何译生,吕小平,等. 自拟安肠汤治疗溃疡性结肠炎 50 例 [J]. *广西中医药*, 1993, 16(3): 3-6.

[7] 梁运特,廖志远,赖斯华,等. 安肠汤对正虚邪恋型溃疡性结肠炎大鼠 miRNA-146a/ IRAK-1/ NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(16): 1717-1722, 1749.

[8] 李军祥,陈詒. 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.

[9] 周步高,刘馥春,张晓云,等. 乌梅丸治疗溃疡性结肠炎作用机制的研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(11): 2731-2733.

[10] 郭琴,张立石,王颖,等. 乌梅丸及其拆方对 TNBS 致溃疡性结肠炎大鼠的作用研究 [J]. *中医基础医学杂志*, 2021, 27(7): 1099-1103.

[11] Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, et al. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice [J]. *Gastroenterology*, 1990, 98(3): 694-702.

[12] Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, et al. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice [J]. *Curr Protoc Immunol*, 2014, 104: 1-14.

[13] 黄婧渝,农辉,裴菱,等. 四君子汤对溃疡性结肠炎小鼠模型肠黏膜屏障的作用机制 [J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(27): 4326-4334.

[14] 何爱明,张涛. 四君子汤对溃疡性结肠炎模型小鼠 claudin-1/3 的影响 [J]. *医药导报*, 2016, 35(11): 1190-1194.

[15] 黄晓燕,郑超伟,罗莉川,等. 四君子汤对溃疡性结肠炎小鼠模型 occludin 和 claudin-1 表达的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(5): 829-833.

[16] 迟宏翌,于丰彦,张轶,等. 芍药汤对实验性结肠炎小鼠 Notch 信号通路的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2017, 19(4): 694-700.

[17] Zhang L, Xue H, Zhao G, et al. Curcumin and resveratrol suppress dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 3053-3060.

[18] Habtemariam S. Berberine and inflammatory bowel disease: A concise review [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113: 592-599.

[19] 唐煌尧,杨亭,赵华,等. 小檗碱对炎症性肠病肠道屏障的

- 影响及其信号通路 [J]. 动物营养学报, 2020, 32(2): 523-529.
- [20] Dieleman LA, Ridwan BU, Tennyson GS, et al. Dextran sulfate sodium-induced colitis occurs in severe combined immunodeficient mice [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107: 1643-1652.
- [21] Sun W, Han X, Wu S, et al. Unexpected mechanism of colitis amelioration by artesunate, a natural product from *Artemisia annua* L [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(4): 851-868.
- [22] Luo S, Wen R, Wang Q, et al. Rhubarb Peony Decoction ameliorates ulcerative colitis in mice by regulating gut microbiota to restoring Th17/Treg balance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231(3): 39-49.
- [23] 陈健, 张梁坤, 谷文超, 等. 半夏泻心汤对右旋葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2871-2880.
- [24] Yuan Z, Yang L, Zhang X, et al. Therapeutic effect of n-butanol fraction of Huang-lian-Jie-du Decoction on ulcerative colitis and its regulation on intestinal flora in colitis mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121(1): 109638.
- [25] Li MY, Luo HJ, Wu X, et al. Anti-inflammatory effects of Huangqin Decoction on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice through regulation of the gut microbiota and suppression of the Ras-PI3K-Akt-HIF-1 α and NF- κ B pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1552.
- [26] Wen J, Teng B, Yang P, et al. The potential mechanism of Bawei Xileisan in the treatment of dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 188: 31-38.
- [27] Jing W, Dong S, Luo X, et al. Berberine improves colitis by triggering AhR activation by microbial tryptophan catabolites [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105358.
- [28] Weigmann B, Neurath MF. Oxazolone-induced colitis as a model of Th2 immune responses in the intestinal mucosa [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1422: 253-261.
- [29] Zhang L, Cao N, Wang Y, et al. Improvement of Oxazolone-induced ulcerative colitis in rats using andrographolide [J]. *Molecules*, 2019, 25(1): 76.
- [30] 王琳, 陈思敏. 康复新液辅助治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. 中药与临床, 2017, 8(5): 63-66.
- [31] 杜雯雯, 刘衡, 张汉超, 等. 康复新液对噻唑酮诱导溃疡性结肠炎大鼠治疗作用及机制初探 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 126-131.
- [32] 陈金虎, 余万鑫, 耿福能, 等. 复方蜚螬提取物缓解噻唑酮诱导大鼠活动期溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 中成药, 2021, 43(2): 337-343.
- [33] 陆允敏. 实验性炎症性肠病动物模型的建立及川芎嗪药物干预研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [34] 张汉超, 王朋川, 刘衡, 等. 康复新液缓解三硝基苯磺酸致大鼠溃疡性结肠炎及其机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(4): 496-501.
- [35] 杜雯雯, 刘衡, 张汉超, 等. 康复新液对噻唑酮诱导溃疡性结肠炎大鼠治疗作用及机制初探 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 126-131.
- [36] 严长宝, 余万鑫, 赵妤, 等. 康复新液缓解乙酸诱导大鼠急性溃疡性结肠炎及机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1456-1461.
- [37] Satoh H, Sato F, Takami K, et al. New ulcerative colitis model induced by sulfhydryl blockers in rats and the effects of anti-inflammatory drugs on the colitis [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1997, 73(4): 299-309.
- [38] 王师英, 孙博云, 袁建业, 等. 造模因素对碘乙酰胺致大鼠溃疡性结肠炎模型的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8): 1995-1999.
- [39] 张晓松, 马琪, 文艳巧, 等. 苦豆草治疗大肠湿热证大鼠血清代谢组学研究 [J]. 药学报, 2018, 53(1): 111-120.
- [40] 王焱霏, 朱莹, 高昂. 溃结宁膏穴位敷贴对溃疡性结肠炎(脾肾阳虚证)大鼠 Th17/Treg 平衡的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1527-1530.
- [41] 朱亚珍, 厉启芳, 李鹤, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠炎性因子表达量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1053-1057.

[收稿日期]2021-11-10