

# 克罗恩病动物模型造模方法及临床吻合度分析\*

赵明明, 苗明三\*\*

(河南中医药大学药学院 郑州 450046)

**摘要:** 克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种特殊的肠道免疫性疾病,其发病机制一直是医学界的热点与难点,临床上无法得到治愈,因此选择合适的方法建立与临床吻合度较高的CD动物模型对于发病机制的研究至关重要。本文通过整理国内外研究文献,总结现有CD动物模型的特点以及中西医临床诊断标准,并对CD动物模型与临床的吻合度进行赋值。结果显示复制CD动物模型的方法较多,其中以病证结合动物模型是较为理想的选择。但是对于病证结合的CD模型应用少之又少,大多数模型以西医致病因素为主导缺少中医致病的干预,因此可以考虑在西医致病因素的基础上施加以湿热蕴结证、寒湿困脾证、气滞血瘀证、肝郁脾虚证和脾胃虚寒证等证型的干预因素并加以区分,获得具有中医证候临床表现的病证结合CD动物模型。此外模型成功标准也需进一步完善,建议增加动物饮食量、精神状态、体重、毛发以及粪便等表现指标的量化评分标准。完善造模方法和模型评判标准是建立高度模拟临床CD复杂病理表现的CD动物模型的关键,同时为深入研究CD提供更加完善的实验研究载体。

**关键词:** 克罗恩病 中西医 病症特点 诊断标准 动物模型

doi: 10.11842/wst.20221128010 中图分类号: R373.2\*5 文献标识码: A

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种以腹痛、慢性腹泻、体重进行性减轻和疲劳等典型临床表现的慢性进行性炎症性肠病,可累及消化道任何部位<sup>[1]</sup>。CD在我国发病率明显低于西方国家,但我国的发病率正在逐年升高,并且呈低龄发展<sup>[2-3]</sup>。CD起病时大多不易察觉且发展缓慢,活动期与缓解期交替出现,绵延难愈,有终生复发的可能。药物治疗CD主要依靠内服传统药物包括生物制剂和中药复方,以及针灸、中药穴位贴敷等外用治疗手段,但是临床上并没有治疗该病的特效疗法<sup>[4]</sup>。目前临床上已经建立了多种CD动物模型用于实验研究,以动物为载体通过不同的造模方法复制出不同的模型,通过以上动物模型主要进行以下3个方面的研究:①以动物模型为载体对CD发病机制进行研究<sup>[5-6]</sup>;为后续的治疗方法的研究提供思路;②以动物模型为载体使用药物或者非药物等方法进行CD治疗研究<sup>[7-9]</sup>,以此来筛选有效的治疗方法;③以综述的方式

阐述不同CD动物模型的造模方法<sup>[10-11]</sup>。虽然关于CD动物模型的研究较多,但是并没有将CD动物模型与临床研究很好的联系起来,在选择较优的CD动物模型建立方法上存在一定的难度。因此本文通过总结动物实验研究文献中不同的CD动物模型,并结合CD在西医和中医两个不同诊断角度的临床表现,将文献中CD动物模型的表现与CD在临床上的表现进行比较,根据西医和中医的临床表现进行赋值,从而量化出该模型在临床上的西医吻合度和中医吻合度,为CD动物模型的选择提供较优的参考方案。同时选择较优的造模方法建立CD动物模型是临床前研究CD的关键环节,也是研发CD新型治疗药物所不可缺少的内容。

## 1 材料与方法

### 1.1 文献来源

以“克罗恩病”和“动物模型”为主题在中国知网、

收稿日期:2022-11-28

修回日期:2023-03-17

\* 河南省科学技术厅河南省重大公益专项(201300310100):豫产道地中药材资源综合利用研究,负责人:苗明三。

\*\* 通讯作者:苗明三,教授,主要研究方向:中药药理学。

万方数据库等中文数据库进行检索,以“Crohn's disease”and“animal model”为主题在PubMed和Web of Science等外文数据库进行检索。检索近10年的文献。

## 1.2 文献纳入标准

排除综述类、硕博论文、无具体CD动物模型的文献,仅选择具有CD动物模型的相关研究文献。

## 2 CD的病因病机

### 2.1 西医对CD病因病机的认识

现代医学认为免疫、感染因素、遗传因素、代谢异常以及肠道菌群紊乱等是导致CD发生的重要因素<sup>[12]</sup>。目前初步研究认为CD的发病原因主要包括“三高一小”的饮食结构,肠道菌群的改变,遗传因素,Th1、Th17以及Treg细胞失衡,炎性细胞因子、生长因子和自由基等的影响<sup>[13]</sup>。还有学者将其发病机制概括为正常人肠道中监控肠道菌群并维持肠道内环境稳定的天然及适应性免疫和黏膜上皮屏障功能的异常,易感染者对肠道菌群的免疫应答失常,进而导致CD的发生<sup>[14]</sup>,但是各个环节的作用机制并不清楚,仍需进一步研究。

### 2.2 中医对CD病因病机的认识

CD并没有明确的中医病名,根据其临床表现可将其归属于中医的“积聚”“肠癖”“肠痛”等范畴<sup>[15]</sup>。中医认为CD发病的原因为外感六淫、疫毒之邪、饮食不节、久病体虚等,发病机制为湿热蕴结、瘀血阻滞、脾肾亏虚、痰瘀互结等<sup>[16]</sup>。而且CD与虚、毒、浊、瘀关系密切,脾虚是致病之本,久病及肾,湿浊热邪是重要的致病之标,血瘀贯穿疾病始终,伏毒不解,变化丛生<sup>[17]</sup>。目前临床上认为:CD主要是由于患者先天禀赋不足或者是后天生活中饮食不节等造成的<sup>[18]</sup>。正如《素问·太阴阳明论篇》中记载:“饮食不节,起居不时,阴受之……阴受之则入五脏……入五脏则撑满闭塞,下为飧

泄,久为肠癖”,该病因和症状的描述与本病颇为相似。

## 3 CD的中西医诊断标准及病症特点

### 3.1 西医诊断标准及病症特点

在临床上CD并没有明确的诊断方法,需要把临床表现与实验室检查、内镜检查、影像学检查等手段密切结合进行全面综合性分析<sup>[19]</sup>。CD临床表现及诊断标准参考炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)<sup>[20]</sup>。临床表现主要有消化道表现,全身性表现,肠外表现和并发症,结果见表1。

CD临床诊断见:①与临床症状表现相符的患者,需要进一步做检查才能诊断。②具备内镜检查和影像学检查特征的患者,可做临床拟诊。③具备②如果活检显示有CD特征者且能排除肠结核的干扰,可做出临床诊断。④如有手术标本,可根据标准做出病理确诊。⑤没有经过病理检查而确诊的,需随访6-12个月以上,根据对治疗后的反应及病情的变化,符合CD特征的患者,可做出确诊<sup>[21]</sup>。

### 3.2 中医诊断标准及病症特点

我国传统医学认为:脾胃虚弱是导致CD主要原因,其病理产物气滞、湿阻、血瘀等将伴随该病的始终<sup>[2]</sup>。有学者认为该病早期可诊断为“腹痛”“肛痛”,中期如果出现肠梗阻可诊断为“肠结”,发展后期由于机体各脏腑功能受到影响,将会导致阴阳失调以及气血津液亏虚可称作“虚劳”<sup>[22]</sup>。中医诊断标准参考《中医消化病诊疗指南》<sup>[23]</sup>把CD分为湿热蕴结证、寒湿困脾证、气滞血瘀证、肝郁脾虚证和脾胃虚寒证5种证型,结果见表2。

## 4 CD动物模型分析

CD动物模型的建立与应用,在CD的发病机制、生理病理学和防治的研究过程中占据重要地位。目

表1 CD西医临床表现及诊断方式

项目	表现
I 临床症状	①消化道表现:腹痛、腹泻、血便等;②全身性表现:体重减轻、发热、贫血等;③肠外表现:关节损伤、眼部病变、肝胆疾病等;④并发症包括肠梗阻、瘘管、肛周病变、牙周炎等。
II 实验室检查	①血常规、CRP、ESR、血清白蛋白等;②粪便钙卫蛋白检测。
III 内镜检查	①结肠镜检查;②小肠胶囊内镜检查;③小肠镜检查;④胃镜检查。
IV 影像学检查	①CTE或MRE;②钡剂灌肠及小肠钡剂造影;③经腹肠道超声检查。
V 病理组织学检查	①节段性或者局灶性病变;②融合的纵行线性溃疡;③卵石样外观,瘘管形成;④肠系膜脂肪包绕病灶;⑤肠壁增厚和肠腔狭窄等特征。

表2 中医证型诊断及法治

证型	主症	次症	法治	方剂(参考)
湿热蕴结证	①大便泻下臭秽或夹鲜血;②肛门灼热肿痛;③腹痛	①口苦口黏;②胃脘痞满;③小便短赤;④肠鸣;⑤恶心纳呆	清化湿热,调气行血	白头翁汤《伤寒论》加味
寒湿困脾证	①腹泻,大便清稀如水样;②腹痛,喜温喜按	①不思饮食;②呕吐痰涎;③面色黄晦;④口淡无味;⑤胃脘痞满;⑥头身困重	除湿散寒,理气温中	胃苓汤《丹溪心法》加减
气滞血瘀证	①腹部积块,固定不移;②腹部胀痛或刺痛;③大便糖泻或为黑便	①面色晦黯;②形体消瘦;③嗳气纳呆	理气活血,通络消积	膈下逐瘀汤《医林改错》加减
肝郁脾虚证	①右少腹或脐周胀痛,腹痛即泻,泻后痛减;②腹拘急疼痛;③大便溏薄	①肠鸣矢气;②胸胁胀满窜痛;③情志抑郁善太息;④急躁易怒;⑤纳呆腹胀;⑥纳呆乏力	抑肝扶脾	痛泻药方《景岳全书》加味
脾胃虚寒证	①腹部隐痛,喜温喜按;②久泻不愈;③肠鸣腹胀	①呕吐清水;②神疲乏力;③食欲不振;④面色萎黄;⑤头晕目眩;⑥四肢畏寒	温中散寒,健脾化湿	参苓白术散《太平惠民和剂局方》合附子理中丸《阎氏小儿方论》加减

前制备 CD 动物模型常用的动物是鼠类,因鼠类的生理器官与人类相似,繁殖快、饲养简单且价格低廉而成为动物实验研究的首选。本文从模型复制方法,建模机制,模型优缺点及临床吻合度对 CD 动物模型进行分析。临床吻合度计算依据田硕等<sup>[24]</sup>提出的赋值方法:西医指标项下:实验室检查占 10%,临床症状、内镜检查、影像学检查、组织病理学检查各占 22.5%,临床症状符合一项赋值 5.625%,实验室检查符合一项赋值 5%,内镜检查符合一项赋值 5.625%,影像学检查符合一项赋值 7.5%,病理组织学检查符合一项赋值 4.5%,总分值 100%。中医指标项下:主症主要包括:①大便泻下臭秽或夹鲜血,肛门灼热肿痛;②腹泻,大便清稀如水样;③腹部积块固定不移,大便糖泻或为黑便;④大便溏薄;⑤久泻不愈,肠鸣腹胀。次症主要包括:①口苦口黏,小便短赤;②不思饮食,呕吐痰涎;③面色晦黯,形体消瘦;④急躁易怒,纳呆腹胀;⑤呕吐清水。主症符合其中一项赋值 12%,次症符合其中一项赋值 8%,总分值 100%。现有的动物模型主要有化学诱导动物模型、自发性动物模型、基因工程动物模型、CD45RB<sup>high</sup> 细胞移植动物模型、异种小肠移植动物模型和病证结合动物模型。结果见表 3。

## 5 讨论

CD 的发病率在逐年上升,如今临床上已经建立了多种 CD 动物模型深入研究其发病机理,以期提出更准确更有效的诊疗方案。现有 CD 动物模型主要有化学诱导型、自发性模型、基因工程模型、CD45RB<sup>high</sup> 细胞移植模型和异种小肠移植模型 5 种。当前对于 CD 认识为:当遗传易感染者的机体失去了对胃肠道

抗原物质的免疫耐受能力时,自身免疫反应便成为 CD 发生和发展的重要因素,所以现有 CD 动物模型大多数是从免疫功能异常方面入手。使用以上方法复制 CD 动物模型的时候要注意必须有肠道共生菌群的参与,否则模型很难复制成功。肠道菌群是机体重要的共生生命,但是当其稳态被打破后会导致疾病的发生<sup>[42-43]</sup>,已有研究证明在无菌条件下,很难使动物发生 CD<sup>[44]</sup>。

上述动物模型中与临床西医吻合度较高的有 TNBS 诱导模型、DNBS 诱导模型、自发性动物模型、IL-10 基因敲除动物模型以及病证结合动物模型。其中 TNBS 诱导模型应用最为广泛,该方法操作简单、持续时间长、费用低以及成模率高,该模型西医吻合度较高为 62.25%,中医吻合度较低为 20%;有实验研究发现小鼠用 TNBS 灌肠后出现血便、体重明显下降,结肠部分肠段变形、僵硬,肠腔内有脓性粘液生成,结肠黏膜弥漫性充血,黏膜层至肌层出现非局限性透壁性坏死,黏膜上皮表现出糜烂和溃疡,部分肠上皮细胞再生,肌层增厚<sup>[45]</sup>,这些症状与人患 CD 相似;而且以上症状的表现与所用啮齿动物的类型以及研究中所用 TNBS 的时间、剂量和暴露程度等有关,因此具有一定的可控性;TNBS 诱导模型可用于验证临床治疗 CD 的药物以及探索微循环与 CD 的关系<sup>[46]</sup>。DNBS 诱导模型重复性高,价格低廉,与 TNBS 相比危害较小,但是其氧化性较弱,该模型缺乏急性期表现,应用较少,经分析该模型西医吻合度为 62.25%,中医吻合度为 20%。自发性动物模型相比于其他模型更接近人类自然发病过程,能够体现出 CD 样胃炎、自身免疫性肝炎、牙周炎等并发症<sup>[11]</sup>,因此该模型可用于 CD 并发症

表3 CD动物模型分析

动物模型	建模方法	建模对象	建模机制	模型特点	临床吻合情况
化学诱导动物模型	TNBS+乙醇液灌肠 <sup>[25-26]</sup>	SD、Wistar大鼠和ALB/c、SJI/J、WT、C57BL/6J小鼠	细胞免疫异常而引发的肠道炎症	优点:过程简单,可重复复制结肠损伤,实验时间短,持续时间长且伴随着炎症细胞浸润和溃疡,炎症有急性向慢性转化的过程。缺点:模型缺少自发性复发以及进行性体重减轻、腹泻等特点,且动物死亡率较高。	西医符合I①②、III①②③④、IV①②③、V①②,吻合度65.25%;中医符合主症①,符合次症③,吻合度20%
	DNBS+乙醇液灌肠 <sup>[27-28]</sup>	SD大鼠、Wistar、NMRI小鼠	细胞免疫异常而引发的肠道炎症	优点:重复性高,价格低廉,危害较小。缺点:缺乏急性期表现,适用性不强。	西医符合I①②、III①②③④、IV①③、V①③④,吻合度62.25%;中医符合主症①,符合次症③,吻合度20%
	吡啶美辛+无水乙醇+5%的碳酸氢钠溶液皮下注射 <sup>[29-30]</sup>	SD、Wistar大鼠	肠黏膜的动态平衡被打破,肠道菌群紊乱导致肠炎的发生 <sup>[31]</sup>	优点:易于制备,适用于急性慢性结肠炎的研究。缺点:病变范围小,集中于小肠,并不累及回肠。	西医符合I①③、IV①、V①②⑤,吻合度35.25%
	肽聚糖-多糖注射回肠最远端两个派尔斑、远端回肠系膜、盲肠尖端和盲肠壁 <sup>[32-33]</sup>	Lewis大鼠	肽聚糖-多糖是细菌细胞壁成分,在体内外均有良好的促炎作用	优点:病变累及范围广,组织学特征包括肉芽肿性炎症和纤维化并伴有CD的肠外表现。缺点:该方法需要手术操作,且肠内注射部位需准确,对研究人员要求较高。	西医符合I①③、IV①、V①③⑤,吻合度35.25%
自发性动物模型	自然条件下或基因突变为该病并通过遗传育种保留下来的动物模型 <sup>[34-35]</sup>	SAMP1/Yit小鼠和AMP1/Yit Fc小鼠	自然发病或基因突变	优点:减少了人为因素,更接近人类自然发生CD。缺点:动物数量稀少且价格昂贵,且难以控制其肠道炎症。	西医符合I①②、III①②③④、IV①②③、V①②③,吻合度69.75%;中医符合主症①②,吻合度24%
基因工程动物模型	IL-10基因敲除动物模型 <sup>[36-37]</sup>	C57BL/6小鼠和C57BL/6J小鼠	肠道免疫功能受损	优点:可以选择敲除不同的基因,导致肠内不同部位的病变。缺点:技术要求高,实验条件要求严格,且价格昂贵。	西医符合I①②、III①②③④、IV①②③、V①②⑤,吻合度69.75%;中医符合主症②,符合次症③,吻合度20%
CD45RB <sup>High</sup> 细胞移植动物模型	将幼稚CD45RB <sup>High</sup> 细胞经尾部注入免疫缺陷小鼠体内 <sup>[38]</sup>	SCID小鼠	肠内细菌导致Th1型免疫反应介导的结肠炎	优点:能很好的模拟人类疾病,观察指标明确。缺点:实验时间长,技术要求高,实验条件要求严格。	西医符合I①②、III①②、IV①②、V①②,吻合度46.5%;中医符合次症③,吻合度8%
异种小肠移植动物模型	用人胎小肠移植于SCID小鼠背部皮下或空肠系膜侧 <sup>[39]</sup>	SCID小鼠	动物模型获得了人类固有免疫细胞和获得性免疫细胞自发地发生肠皮肤瘻	优点:模型具有CD的瘻管肠外表现。缺点:技术要求高,成功率低。	西医符合I①②、III①③、IV①④、V①③,吻合度46.5%
病证结合动物模型	破气耗气加饥饱失常+TNBS+乙醇液灌肠 <sup>[40-41]</sup>	SD大鼠	破气耗气加饥饱失常导致脾气虚,2,4,6-三硝基苯磺酸+乙醇液灌肠引发肠道炎症	优点:实现了病与证的结合,更加贴合临床。缺点:造模方式繁琐且相对于三硝基苯磺酸+乙醇液灌肠法,增加了动物的死亡率。	西医符合I①②、III①②③④、IV①②、V①②④,吻合度62.25%;中医符合主症①②⑤,次症符合①③,吻合度52%

治疗机制研究,但由于动物数量稀少价格昂贵且难以控制其肠道炎症程度,因此该模型的应用并不广泛,经分析该模型西医吻合度为69.75%、中医吻合度为24%。IL-10基因敲除动物模型是由于敲除IL-10基因后导致肠道免疫功能受损而诱发CD,该模型适用于CD肠道功能修复研究,但是该模型技术要求高,实验条件要求严格,且价格昂贵,不适用于大样本广泛研究,经分析该模型西医吻合度为69.75%、中医吻合度为20%。以上模型仅使用了西医致病因素,并不能体现CD在临床上中医证候表现,具有一定的局限性。病证结合动物模型在使用TNBS的基础上加上中医致病因素“破气耗气加饥饱失常”,从CD的多方面发病机制出发复制出了脾气虚型CD动物模型实现了病证结合,其具有较高的中医吻合度为52%。此外该模型还可以作为一种良好的载体供临床上中药方剂作用机制研究以及新药研发使用,与其他单因素模型相比是一个较优的模型选择。但是CD在中医范畴内有多种证型,查阅文献发现CD病证结合的动物模型少之又少,缺少与临床上CD辨证分型相对应的动物模型,缺少相应的动物实验研究。宋亚刚等<sup>[47]</sup>认为动物模型复制时要考虑环境、饮食、情志等多种因素,然而这些因素往往极易被忽略,因此在复制模型的适合要将这些因素考虑在内。因此在复制CD动物模型的时候考虑从“七情”相生相克的原理入手,利用“六淫”气候箱模拟“六淫”致病的规律<sup>[42]</sup>,该

病与现在人们的饮食习惯有很大的关系,所以还可以通过控制饮食等诱导不同证型CD的发生。通过施加与寒湿困脾证、气滞血瘀证、肝郁脾虚证和脾胃虚寒证等相关的中医致病因素干预,结合西医致病因素复制不同证候的CD动物模型,这些模型相对于单一的西医致病因素动物模型能够体现中医的证候特点,更加接近于临床。

动物与人相比疾病的发展及变化并不完全相同,人的证候表现无法在动物模型上得到体现,无法采用人类“四诊”的方法来给动物进行辨证。因此缺少一套较为完整的CD动物模型评价体系来判断模型是否成功,通过查阅文献发现大多数文献以病理检查作为判断模型成功标准,仅有少数文献观察了动物的一般状态等表现指标简单判断模型成功与否。因此在后期的实验中可增加动物的饮食量、精神状态、体重、毛发以及粪便等宏观指标的检测,并对各个指标制定量化评分标准形成一套较为完善的CD动物模型评价体系。加强对中医“证”和西医“病”在动物模型上的本质研究,制定出动物模型的各项定量客观指标,这是动物模型评价的过程中不可缺少的部分。制备理想的病证结合CD动物模型,以现代科学技术为工具在中医理论指导下不断实践从而发掘更加有效的造模方法,这可以为探讨CD发病机制提供帮助,为CD的预防和治疗以及新药研发工作提供良好的实验研究载体。

## 参考文献

- 唐伍丽,李康. 克罗恩病患者脑结构和功能改变的MRI研究进展. 磁共振成像, 2022, 13(8):154-157.
- 朱梦佳,王淋,杨慧萍. 中医治疗克罗恩病临床研究进展. 中医研究, 2020, 33(1):74-77.
- 何琼,李建栋. 炎症性肠病流行病学研究进展. 实用医学杂志, 2019, 35(18):2962-2966.
- 王木岭,万苹,李娅琳,等. 克罗恩病发病机制及其药物治疗的研究进展. 中国医院药学杂志, 2020, 40(17):1891-1895.
- 巫协宁. 饮食、肠道菌群、免疫等因素在克罗恩病发病机制中的作用. 国际消化病杂志, 2016, 36(6):325-328.
- Blagov A, Zhigmitova E B, Sazonova M A, et al. Novel models of crohn's disease pathogenesis associated with the occurrence of mitochondrial dysfunction in intestinal cells. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5141.
- 王园园,张驰,刘红华,等. 中医药治疗克罗恩病的研究进展. 湖南中医杂志, 2018, 34(11):168-170.
- 韩冬,刘慧荣,吴焕淦,等. 针灸治疗克罗恩病的机制研究进展及思考. 针刺研究, 2023, 48(2):139-146.
- 林晨,董卫国. 克罗恩病非药物治疗的研究进展. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(9):972-976.
- 赵晓敏,贾波,钟强,等. 克罗恩病动物模型的研究进展与应用. 湖北中医杂志, 2015, 37(7):78-79.
- 方磊,乔立超,顾一帆,等. 克罗恩病大小鼠动物模型研究进展. 中国实验动物学报, 2020, 28(5):688-694.
- 柏连松 张雅明. 柏氏肛肠病学. 上海:上海科学技术出版社, 2016: 176-178.
- 巫协宁. 克罗恩病发病机制的初步探索. 国际消化病杂志, 2017, 37(3):135-139.
- 程滢瑞,吴霜,杨柏霖. 克罗恩病发病机制的研究进展. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(36):4089-4092.
- 朱梦佳,王淋,杨慧萍. 中医治疗克罗恩病临床研究进展. 中医研究, 2020, 33(1):74-77.

- 16 栗梦晓, 赵文霞. 克罗恩病病因病机探析. 山东中医药大学学报, 2020, 44(4):396-399.
- 17 谭毅, 蔡海荣, 赵帅, 等. 基于虚、毒、浊、瘀论治克罗恩病理论探讨. 新中医, 2022, 54(14):189-192.
- 18 陈锦锋. 克罗恩病中医证治探讨. 中医药导报, 2017, 23(5):9-11.
- 19 Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2007, 133(5):1670-1689.
- 20 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018年·北京). 中国实用内科杂志, 2018, 38(9):796-813.
- 21 Chow D K L, Leong R W L, Lai L H, et al. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: Validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(4):536-541.
- 22 牛锦锦, 袁媛, 韩捷. 韩捷通补兼施法治疗克罗恩病特色探析. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(10):1459-1460.
- 23 李乾构. 中医消化病诊疗指南. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 87-89.
- 24 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医结合症特点的中医药动物模型评价新方法. 中药药理与临床, 2017, 33(6):165-169.
- 25 祁琴, 王晓梅, 吴焕淦, 等. 针灸对克罗恩病大鼠低氧环境下结肠DNA甲基转移酶的影响. 世界中医药, 2022, 17(3):317-322.
- 26 Bao C H, Huang J, Wu H G, et al. Moxibustion alleviates depression-like behavior in rats with Crohn's disease by inhibiting the kynurenine pathway metabolism in the gut-brain axis. *Front Neurosci*, 2022, 16:1019590.
- 27 Khafipour A, Eissa N, Munyaka P M, et al. Denosumab regulates gut microbiota composition and cytokines in dinitrobenzene sulfonic acid (DNBS)-experimental colitis. *Front Microbiol*, 2020, 11:1405.
- 28 Khairy H, Saleh H, Badr A M, et al. Therapeutic efficacy of osthole against dinitrobenzene sulphonic acid induced-colitis in rats. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100:42-51.
- 29 Simon H, Fischer T, Almási A, et al. Effects of mesalazine on morphological and functional changes in the indomethacin-induced inflammatory bowel disease (rat model of crohn's disease). *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(1):41-46.
- 30 Thipart K, Grunec L, Phunikhom K, et al. Dark-purple rice extract modulates gut microbiota composition in acetic acid- and indomethacin-induced inflammatory bowel disease in rats. *Int Microbiol*, 2023, 26(2):423-434.
- 31 Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol*, 2009, 44(9):879-888.
- 32 Broxson C, Reingold L J, Schmiedlin-Ren P, et al. Tu1878 peptidoglycan-polysaccharide model of crohn's disease displays an early response to anti-TNF treatment for inflammation but has delayed elevation of Th17-related inflammatory cytokines. *Gastroenterology*, 2016, 150(4):S966.
- 33 Schmiedlin-Ren P, Reingold L J, Broxson C S, et al. Anti-TNF $\alpha$  alters the natural history of experimental Crohn's disease in rats when begun early, but not late, in disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(4):G688-G698.
- 34 Lam M, Jiang K W, Lam T D, et al. sa1134 the gut-skin axis in samp1/yitfc mice with Crohn's disease-like ileitis. *Gastroenterology*, 2020, 158(6):S287.
- 35 Pizarro T T, Pastorelli L, Bamias G, et al. SAMP1/YitFc mouse strain: A spontaneous model of Crohn's disease-like ileitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(12):2566-2584.
- 36 朱玉可, 徐子龙, 何逸凡, 等. 氯喹对雄性克罗恩病模型小鼠肠炎的治疗作用与机制. 牡丹江医学院学报, 2020, 41(1):5-8.
- 37 刘建辉, 李毅, 朱维铭. CD52单克隆抗体通过抑制Th1/17介导的炎症及诱导调节性T细胞反应对克罗恩病模型小鼠结肠炎的治疗作用. 中华内科杂志, 2018, 57(12):926-928.
- 38 刘占举. CD45RB<sup>high</sup> CD4<sup>+</sup>幼稚T细胞诱导严重联合免疫缺陷型小鼠慢性结肠炎模型的建立. 郑州大学学报(医学版), 2006, 41(5):815-818.
- 39 Bruckner R S, Nissim-Eliraz E, Marsiano N, et al. DOP34 Transplantation of human intestine into the mouse: A novel platform for study of inflammatory enterocutaneous fistulas. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(Supplement\_1):S072-S073.
- 40 刘兴隆, 贾波, 李晓红, 等. 白术茯苓汤不同配比在脾气虚克罗恩病大鼠模型Th1/Th2类细胞因子免疫失衡中的作用. 时珍国医国药, 2014, 25(6):1319-1321.
- 41 文跃强, 贾波, 刘兴隆, 等. 白术茯苓汤不同配比对脾虚型克罗恩病大鼠结肠VIP及其受体的影响. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(5):1108-1113.
- 42 李宏睿, 张德琴, 金晓蕾, 等. 营养性肥胖大鼠模型肠道菌群的微生物多样性分析. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11):1-9.
- 43 易宏淦, 臧梦雅, 吴志远, 等. 慢性肠道炎症促进肝癌的发展. 中国比较医学杂志, 2015, 25(5):1-4.
- 44 Sollid L M, Johansen F E. Animal models of inflammatory bowel disease at the dawn of the new genetics era. *PLoS Med*, 2008, 5(9):e198.
- 45 刘智娟, 宋莎莎, 王佳佳, 等. 不同浓度乙醇对TNBS诱导小鼠克罗恩病模型的影响. 安徽医科大学学报, 2015, 50(1):112-115.
- 46 Joo M, Kim H S, Kwon T H, et al. Anti-inflammatory effects of flavonoids on TNBS-induced colitis of rats. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2015, 19(1):43-50.
- 47 宋亚刚, 李艳, 崔琳琳, 等. 中医药病证结合动物模型的现代应用研究及思考. 中草药, 2019, 50(16):3971-3978.

## Modeling Methods and Clinical Fit Analysis of Animal Models of Crohn's Disease

Zhao Mingming, Miao Mingsan

(School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**Abstract:** Crohn's disease (CD) is a special intestinal immune disease, and its pathogenesis has been a hotspot and difficult issue in the medical field, which cannot be cured clinically. In this paper, we summarized the characteristics of existing CD animal models and clinical diagnostic criteria of Chinese and Western medicine by compiling domestic and international research literature, and assigned values to the clinical fit of CD animal models. The results showed that there are many methods to replicate CD animal models, among which the pathology-evidence combination animal model is the more ideal choice. Most of the models were dominated by Western medicine pathogenic factors without the intervention of Chinese medicine pathogenic factors. Therefore, we can consider applying the intervention factors of Damp-Heat, Cold-Damp Trapped Spleen, Qi Stagnation and Blood Stasis, Liver Stagnation and Spleen Deficiency, and Spleen and Stomach Deficiency Cold on the basis of Western medicine pathogenic factors and differentiate them to obtain the pathogenic CD models with clinical manifestations of Chinese medicine symptoms. In addition, the success criteria of the model need to be further improved, and it is recommended to increase the quantitative scoring criteria of the animal's diet, mental status, weight, hair and feces and other apparent indicators. Improving the modeling methods and model criteria is the key to establishing an animal model of CD that highly simulates the complex pathological manifestations of clinical CD, and provides a more complete experimental research vehicle for in-depth studies of CD.

**Keywords:** Crohn's disease, Chinese and Western medicine, Disease characteristics, Diagnostic criteria, Animal models

(责任编辑: 李青)