

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*

马祥雪, 温永天, 尹晓岚, 张北华, 唐旭东**

(中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所 北京 100091)

摘要: 溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)的发病机制尚不明确,肠道黏膜免疫功能紊乱是目前研究UC发病机制的热点。脾虚是UC发病的基础,“脾为之卫”功能失常是UC肠道黏膜免疫稳态失衡的关键原因。本文以“脾为之卫”为切入点,探讨UC肠黏膜免疫功能紊乱的机制,为从脾论治UC夯实理论基础,且为从恢复肠黏膜免疫稳态角度治疗UC提供理论依据。

关键词: 脾为之卫 脾虚 肠道黏膜免疫 溃疡性结肠炎

doi: 10.11842/wst.20230814004

中图分类号: R574.62

文献标识码: A

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种慢性、非特异性炎症性肠病,以腹泻、黏液血便、腹痛、里急后重为主要表现,症状持续或反复发作。近年来UC的发病率与患病率持续上升^[1-2],成为全球范围的难治性疾病。治疗方面,随着生物制剂、小分子药物、肠道粪菌移植等新型治疗手段的加入,UC的治疗目标从简单地诱导临床缓解转向了促进内镜下黏膜愈合,最终改善远期结局,维持与健康相关的生活质量。然而,仍有20%-30%的UC患者因并发症、内科治疗无效、无法耐受生物制剂等需要行外科手术,严重影响患者的身心健康和生活质量^[3]。UC的具体病因及发病机制十分复杂,遗传背景、环境因素、肠道黏膜屏障损伤及其所致的黏膜免疫效应细胞功能异常是主要因素,这些因素如何相互作用并致使肠道免疫系统功能紊乱是目前研究UC的重点之一。

中医药治疗UC有着独特的优势,根据本病腹痛、黏液脓血便及里急后重的症状特点以及发作期与缓解期交替出现的病势转变特征,中医学将UC归属于

“痢疾”“久痢”“肠癖”“休息痢”等范畴。脾虚是UC发病的基础^[4],“脾为之卫”功能保障脾主运化、卫外防御等生理功能的正常运行。脾与胃互为表里,大肠与胃为同名经,肠道功能正常有赖于脾行使卫外防御机能。本文以“脾为之卫”为切入点,探讨UC肠黏膜免疫功能紊乱的机制,可为从脾论治UC夯实理论基础,且为从恢复肠黏膜免疫稳态角度治疗UC提供理论依据。

1 UC肠黏膜屏障损伤与黏膜免疫稳态失衡

肠黏膜屏障主要由微生物群、黏液层、上皮细胞层和黏膜免疫系统组成,肠腔内微生态平衡和上皮细胞功能完整是肠黏膜屏障的基础。黏液层的黏蛋白、分泌型免疫球蛋白A(SIgA)及抗菌肽的分泌有助于加强上皮外层的黏膜屏障功能,而黏膜固有层的各种免疫细胞相互协调,参与上皮内侧的黏膜防御。当肠黏膜屏障功能受损,肠道菌群失衡、上皮通透性增加,黏膜免疫系统发生过度反应,或黏膜防御机制无法抑

收稿日期:2023-08-14

修回日期:2024-03-14

* 国家自然科学基金委员会青年基金项目(81804089):短链脂肪酸参与肠道菌群与宿主互动致IBS-D内脏高敏感的外周机制及肠安I号方的作用研究,负责人:马祥雪;中华中医药学会青年人才托举工程(2021-QNRC1-01):痛泻要方对PI-IBS大鼠肠道微生态-免疫与代谢组学研究,负责人:马祥雪;国家中医药管理局传承创新团队项目(ZYYCXTD-C-202010):中医药治疗难治性胃肠病的传承与创新团队,负责人:唐旭东。

** 通讯作者:唐旭东,本刊副主编,首席研究员,主要研究方向:消化系统疾病的中医药防治研究。

制炎症刺激,这种情况下,黏膜免疫稳态失衡将参与UC发生、发展的整个病理过程。

1.1 UC肠道微生态失调影响黏膜免疫稳态

肠道菌群对于肠道黏膜免疫系统的发育和维持肠道稳态起着关键作用,通过影响肠黏膜中B细胞、T细胞和树突状细胞的增殖和分化,调节肠黏膜免疫系统的功能和发育。UC患者存在肠道微生态失调,主要表现为菌群组成、多样性的改变,以及菌群代谢物的紊乱。研究显示,与健康个体相比,UC患者肠道共生菌厚壁菌门与拟杆菌门的比率下降,肠杆菌、放线菌和变形菌等侵袭性致病菌相对增加^[5]。此外,UC患者粪便中短链脂肪酸水平(Short chain fatty acids, SCFAs)明显低于健康人^[6]。肠道菌群及其代谢产物通过调节免疫细胞影响UC的发生、发展,如嗜黏蛋白阿克曼菌在体内诱导B细胞产生免疫球蛋白IgG和抗原特异性T细胞应答,具有调节肠道免疫稳态的作用^[7],小鼠接受嗜黏蛋白阿克曼菌干预后DSS诱导的UC得到改善^[8]。另外,作为菌群主要代谢产物之一的SCFAs能够调节调节性T细胞(Tregs)和辅助性淋巴细胞Th17细胞分化和功能,促进Tregs细胞在胞外生成缓解UC,同时通过下调NF- κ B信号途径,降低UC患者肠道中单核巨噬细胞系统的天然免疫活性,从而减轻炎症反应^[9-10]。

1.2 UC上皮屏障损伤影响黏膜免疫稳态

上皮细胞层在肠黏膜屏障中起核心作用,通过细胞间的紧密连接和细胞间质的有序填充维持肠腔环境稳定。上皮细胞通透性增加是导致细菌易位、引发免疫反应促使UC发生、发展的重要因素。肠黏液层的杯状细胞在黏膜免疫中扮演重要角色,分泌黏蛋白形成保护性的胶质黏液层,有效排除大分子蛋白及细菌产物,使其无法接近肠上皮细胞,而黏蛋白渗透性的改变可能导致细菌定植及异常免疫反应。UC患者常出现肠上皮杯状细胞减少,同时炎症介质的增加也会破坏结肠黏膜中的黏蛋白的分泌和合成,加重UC病变^[11]。SIgA是肠黏膜免疫的主要效应因子,能够中和肠黏膜内的病原体,维持共生菌群的稳态。SIgA的游离成分有助于封闭黏液层,起到保护上皮的作用,同时阻断微生物蛋白及毒素等在上皮附着,诱导细菌凝集形成可被清除的免疫复合物,加强T细胞的免疫反应,发挥抗炎作用。此外,SIgA还能增强肠上皮屏障的完整性,抑制促炎性免疫反应,有助于维持肠腔稳态^[12]。SIgA的缺失或功能障碍与UC密切相关。

1.3 UC免疫应答异常及炎症因子失衡影响黏膜免疫稳态

UC的免疫应答和炎症途径研究表明,抗原呈递细胞、辅助性T细胞、Tregs、中性粒细胞以及细胞因子在UC的疾病发展进程中起重要作用。抗原呈递细胞如树突状细胞和巨噬细胞,通过激活Toll样受体和NOD样受体,引发炎症基因的转录、炎症因子的释放以及炎症相关细胞的活化和聚集,参与UC的病理过程^[13-15]。中性粒细胞在免疫调节中发挥重要作用,但过度的免疫反应与UC肠道炎症和黏膜损伤的加重有关^[16-20]。中性粒细胞分泌促炎细胞因子和趋化因子,如IL-8、TNF- α 、CXCL-1等,募集更多的中性粒细胞和其他免疫细胞(如巨噬细胞、成纤维细胞等)浸润到损伤部位,进一步加剧肠道炎症,造成隐窝脓肿,形成UC典型溃疡的病理标志^[21]。

Tregs在维持免疫稳态和建立对非致病性抗原的免疫耐受方面发挥着关键作用,Tregs功能的障碍参与UC的发生和发展^[22]。促炎效应的Th1、Th17和抗炎效应的Tregs之间平衡失调,炎症因子的效应超过抗炎效应,炎症带来的黏膜损伤引发了持续的结直肠炎症和溃疡发生。

2 “脾为之卫”理论与肠黏膜免疫稳态

2.1 “脾为之卫”理论内涵

“脾为之卫”最早出自《灵枢·五癃津液别》,其中提及五脏六腑各有其主要功能,如“心为之主,耳为之听,目为之候,肺为之相,肝为之将,脾为之卫,肾为之主外”^[23],指出脾在维护机体健康、抵御外邪方面起到重要作用。这一概念中的“卫”有双重含义^[24]:一是指“卫气”,中焦脾胃为仓廪之本,饮入于胃,受纳腐熟,经脾运化,滋生精微,输布周身,其中性柔质清者称之营气,性悍质浊者则为卫气。如《灵枢·营卫生会》所云:“人受气于谷,谷入于胃……其清者为营,浊者为卫。”第二层含义是指“护卫”,即保护。《说文解字》中定义“卫”,为护卫之意。《医旨绪余·宗气营气卫气》中讲“卫气者,护卫周身……不使外邪侵犯也。”“四季脾旺不受邪”与“内伤脾胃,百病由生”的观点均是对“脾为之卫”功能的佐证。

2.2 “脾为之卫”理论与肠黏膜屏障功能

《素问·痹论》曰:“熏于肓膜,散于胸腹。逆其气则病,从其气则愈。”肓膜、胸腹以及机体各脏器都有

卫气在其中循行。《灵枢·上膈》中言：“卫气不营，邪气居之。”脾胃有助于生发卫气，而卫气的作用是抵御外邪、发挥保护作用，形成屏障功能。如果卫气不能正常运行，邪气便会乘虚而入，引起疾病。

肠道是诸多病原体入侵机体的主要途径，卫气在这里的分布和保护作用成为展现“脾为之卫”功能的关键。在疾病状态下，恢复“脾为之卫”功能的正常运行是修复肠黏膜屏障受损的重要手段。研究显示，健脾类中药成分或中药复方可以通过调节肠道菌群、修复肠上皮屏障、调控免疫应答及炎症因子，恢复肠黏膜免疫稳态。举例来讲，人参及其活性成分能够调节肠道菌群，平衡Th1/Th2细胞因子，保护肠上皮屏障，促进肠黏膜愈合^[25]。党参多糖主要组分通过刺激黏蛋白muc2和sIgA的分泌，恢复免疫抑制小鼠的肠黏膜免疫，调节肠道微生物群的平衡^[26]。四君子汤调节双歧杆菌及乳酸杆菌菌落数量，抑制有害肠球菌丰度，促进sIgA的合成与分泌，促进肠黏膜相关淋巴组织的修复，改善肠道黏膜免疫功能^[27-29]。研究还表明，通过针刺“足三里”可通过肠上皮细胞介导TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路，调节巨噬细胞极化，通过调节肠上皮紧密连接蛋白以及黏蛋白的表达来维持肠道黏膜屏障的完整性^[30]。

3 “脾为之卫”功能与UC肠黏膜免疫稳态

3.1 UC的中医认识

在中医古籍中，与UC症状相似的疾病有飧泄、肠澼、休息痢、痢疾等。《黄帝内经》指出“清气不升致飧泄”，《景岳全书》认为“泄泻之本在脾胃”，并进一步提出脾胃受伤时，“水反为湿，谷反为滞……合污下降而泻痢作矣”。另外，《济生方》提到“风寒暑湿之邪”乘大肠虚弱而入可导致下痢，《素问》也强调“湿盛则濡泻”，《杂病源流犀烛·泄泻源流》曰“苟脾强无湿……何自成泄”，说明脾虚湿盛是引起泄泻下痢的重要病因。湿性趋下，与他邪交结，下注肠道，郁而化热，加之气血滞阻、正邪相争于肠腑，热灼肉腐，酿化成脓血，导致下痢。脾胃虚弱是UC发病的基础^[31]，“脾为之卫”功能失调是UC发病的关键因素。

3.2 “脾为之卫”功能失常与UC肠黏膜免疫稳态失衡的同质学术内涵

《灵枢·本脏》“脾坚，则脏安难伤”，《脾胃论》“百病皆由脾胃衰而生也”，“脾为之卫”功能异常与UC肠

黏膜免疫稳态失衡密切相关。这一联系涵盖了UC发病机制中脾在维持免疫平衡和抵御疾病侵袭中的关键作用，揭示了脾胃功能障碍与肠道免疫系统异常之间紧密的学术内涵。现代医学认为肠道黏膜免疫系统是由派尔集合淋巴结、上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞等肠道相关淋巴组织构成，具有下调无害抗原免疫应答，对有害抗原或病原体产生高效体液免疫与细胞免疫，进行免疫排斥或排除的功能。基于现代免疫学观点，可从免疫防御、免疫监督和免疫自稳三方面面对“脾为之卫”功能进行解读^[32-33]。

首先，肠道黏膜免疫中T淋巴细胞、B淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞、固有淋巴细胞、粒细胞等免疫细胞对病原微生物的免疫监测与中医学理论中的卫气抵御外邪的免疫防御功能相似。病原微生物和外来抗原物质属于外邪，而卫气则对其有抵御和杀伤作用，UC卫气防御功能失常，即出现黏膜免疫反应异常，如细菌脂多糖刺激巨噬细胞向具有促炎活性的M1型活化，发生促炎反应，引发炎症损伤^[14-15]。其次，肠道内 $\gamma\delta$ T细胞是肠黏膜上皮内淋巴细胞重要亚群，发挥细胞毒性效应，起免疫监视作用。活动期UC患者 $\gamma\delta$ T细胞的增殖性降低， $\gamma\delta$ T细胞对外来抗原免疫监视作用减弱，机体免疫反应加剧^[34]。最后，肠黏膜免疫细胞平衡是维持免疫屏障、抵御外邪的关键，即免疫自稳。UC患者肠道树突状细胞及巨噬细胞活化引起的肠道IL-6、IL-1 β 水平升高促进幼稚T细胞向Th17细胞分化，分泌促炎细胞因子，并刺激上皮细胞分泌趋化因子，招募淋巴细胞和中性粒细胞到炎症组织，加重局部组织损伤^[35]。

4 基于“脾主为卫”调节肠道黏膜免疫稳态在UC治疗中的临床应用

基于“脾主为卫”理论，通过调节脾胃功能，可以有效地调节肠道免疫稳态，对UC的治疗产生积极影响。近年来临床及基础研究表明，中药复方可通过直接或间接调节肠道菌群，修复肠黏膜上皮屏障，进而恢复肠黏膜免疫稳态，发挥治疗UC的作用。

脾虚是UC的发病基础，脾虚湿阻是UC常见证型，贯穿病程始终。现代药理研究显示，中药复方参苓白术散具有健脾益气、化湿止泻的功效。该药方通过调节NLRP3、NF- κ B、TNF- α 、IL-4等因子的表达，恢复UC模型大鼠促炎因子及抗炎因子的平衡，修复

结肠黏膜炎症损伤,减轻结肠黏膜充血、坏死等炎症反应,促进肠黏膜修复^[36-37]。此外,该药方还能降低CD44、CD62水平,升高大鼠脾脏和胸腺指数,提高UC大鼠免疫功能,在抑制肠黏膜炎症反应的同时有效治疗脾虚型UC^[38]。

UC常表现为寒热错杂、虚实夹杂。通过温补脾肾、清利大肠湿热,可标本兼治、寒热并调。乌梅丸可抑制UC模型大鼠结肠IL-6、TNF- α 和COX-2表达,减少UC促炎因子的分泌,遏制炎症进程^[39-40]。临床研究及Meta分析发现半夏泻心汤能有效调节UC患者血清炎症因子水平,改善临床症状,具有安全性高、不良反应少等优势^[41-42]。此外,甘草泻心汤对UC大鼠结肠组织中的炎症表现具有改善作用,通过调节TLR4/NF- κ B炎症信号通路,抑制血清促炎因子IL-6、IL-8水平,上调抗炎因子IL-10水平,从而改善肠道功能^[43]。

脾肾阳虚常见于UC缓解期,采用健脾温肾、温阳化湿之法,可改善久病不愈、肠鸣即泻、便中夹杂有黏液等症状。研究显示,四神丸能够促进UC模型小鼠模型中I、III型干扰素及其受体的表达,调节结肠黏膜的免疫反应;抑制STAT/细胞因子信号转导抑制蛋白信号通路激活来调控滤泡辅助性T细胞(Follicular helper T cell, Tfh)分化水平,调控Tfh细胞亚群间的平衡,修复结肠黏膜损伤;促进Th17细胞向可以释放IL-

10的Th17细胞转化,抑制Th17细胞的免疫反应^[44-46];降低脾肾阳虚UC模型大鼠血清IL-8、TNF- α 表达,下调结肠组织NF- κ B p65蛋白的表达,抑制促炎因子释放,调节Th1/Th2细胞免疫平衡抑制炎症反应^[47-48]。

5 小结

中医学中的“脾”是一个抽象概念,涵盖了现代解剖学中的脾脏、胰腺、胃肠道等多个器官,涉及消化、内分泌、免疫等多个系统的功能。其中,“脾为之卫”体现了脾脏的免疫功能,这一功能的发挥与具有生理活性的免疫细胞及免疫活性物质有关;而肠黏膜是肠道免疫应答的具体场所,具有防止病原微生物或抗原入侵的屏障功能,是“脾为之卫”在消化系统的具体体现。基于“脾为之卫”理论,中药复方治疗UC的作用主要集中在以下两方面:一是调节肠道黏膜免疫功能,通过影响免疫细胞(巨噬细胞、树突状细胞、T细胞等)以恢复肠道黏膜稳态;二是改善肠黏膜炎症损伤,在调节免疫功能作用的加持下,通过维持促炎因子及抗因子之间的动态平衡而有效降低UC的肠黏膜炎症反应以修复受损的肠黏膜屏障。综上,以“脾为之卫”为切入点探讨UC肠黏膜免疫功能紊乱的机制以及中药复方的作用机制,可为从脾论治UC夯实理论基础,且为从恢复肠黏膜免疫稳态的角度治疗UC提供理论依据。

参考文献

- Ramos G P, Papadakis K A. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(1):155-165.
- Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. Ulcerative colitis—diagnostic and therapeutic algorithms. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(33/34):564-574.
- 曾铨, 顾思臻, 黄诗韵, 等. 2013—2023年中医药治疗溃疡性结肠炎的文献计量学分析. *中国药房*, 2024, 35(5):548-554.
- 史瑞, 李军祥, 沈洪, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识(2023). *中华中医药杂志*, 2024, 39(01):288-296.
- Li X V, Leonardi I, Iliev I D. Gut mycobiota in immunity and inflammatory disease. *Immunity*, 2019, 50(6):1365-1379.
- Parada Venegas D, De La Fuente M K, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)—mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol*, 2019, 10:277.
- Ansaldo E, Slayden L C, Ching K L, et al. *Akkermansia muciniphila* induces intestinal adaptive immune responses during homeostasis. *Science*, 2019, 364(6446):1179-1184.
- Bian X, Wu W, Yang L, et al. Administration of *Akkermansia muciniphila* ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Front Microbiol*, 2019, 10:2259.
- Trapezar M, Communal C, Velazquez J, et al. Gut-liver physiometics reveal paradoxical modulation of IBD-related inflammation by short-chain fatty acids. *Cell Syst*, 2020, 10(3):223-239.e9.
- Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 2013, 504(7480):446-450.
- Van Der Sluis M, De Koning B A E, De Bruijn A C J M, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC₂ is critical for colonic protection. *Gastroenterology*, 2006, 131(1):117-129.
- Wells J M, Brummer R J, Derrien M, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(3):G171-G193.

- 13 Mohammadnezhad L, Shekarkar Azgomi M, La Manna M P, *et al.* Metabolic reprogramming of innate immune cells as a possible source of new therapeutic approaches in autoimmunity. *Cells*, 2022, 11(10): 1663.
- 14 Rubio C A, Langner C, Schmidt P T. Partial to complete abrogation of the subepithelial macrophage barrier against the gut microbiota in patients with ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Histopathology*, 2018, 72(4):580-587.
- 15 Yao D, Dong M, Dai C, *et al.* Inflammation and inflammatory cytokine contribute to the initiation and development of ulcerative colitis and its associated cancer. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(10):1595-1602.
- 16 Chen H, Wu X, Xu C, *et al.* Dichotomous roles of neutrophils in modulating pathogenic and repair processes of inflammatory bowel diseases. *Precis Clin Med*, 2021, 4(4):246-257.
- 17 Wan Y, Yang L, Jiang S, *et al.* Excessive apoptosis in ulcerative colitis: crosstalk between apoptosis, ROS, ER stress, and intestinal homeostasis. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(4):639-648.
- 18 Barry R, Ruano-Gallego D, Radhakrishnan S T, *et al.* Faecal neutrophil elastase-antiprotease balance reflects colitis severity. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(2):322-333.
- 19 Lin E Y, Lai H J, Cheng Y K, *et al.* Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier function during experimental colitis. *Biomedicines*, 2020, 8(8):275.
- 20 Dinallo V, Marafini I, Di Fusco D, *et al.* Neutrophil extracellular traps sustain inflammatory signals in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(6):772-784.
- 21 Zhou G X, Liu Z J. Potential roles of neutrophils in regulating intestinal mucosal inflammation of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*, 2017, 18(9):495-503.
- 22 Jia L, Wu R, Han N, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* and *Lactobacillus rhamnosus* GG regulate the Th17/Treg balance in colitis via TLR4 and TLR2. *Clin Transl Immunol*, 2020, 9(11):e1213.
- 23 张新渝, 马烈光, 黄帝内经·灵枢. 成都: 四川科学技术出版社, 2008:398.
- 24 孙慧慧, 罗嗣雄, 刘永芳, 等. 基于“脾为之卫”理论探讨肠道黏膜免疫与类风湿关节炎的中医机制. 中医学报, 2021, 36(3):506-510.
- 25 宋子颢, 刘富林, 夏旭婷, 等. 人参及其活性成分治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展. 环球中医药, 2023, 16(3):577-582.
- 26 Zou Y F, Li C Y, Fu Y P, *et al.* Restorative effects of inulin from *Codonopsis pilosula* on intestinal mucosal immunity, anti-inflammatory activity and gut microbiota of immunosuppressed mice. *Front Pharmacol*, 2022, 13:786141.
- 27 刘良, 周华, 王培训, 等. 四君子汤复方总多糖对小鼠肠道粘膜相关淋巴组织的影响. 中国免疫学杂志, 2001, 17(4):204-206, 224.
- 28 黄子慧, 任丹丹, 曹程鸣, 等. 加味四君子汤对仔猪血清免疫因子水平及肠黏膜免疫的影响. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2017, 45(3):75-81.
- 29 唐华羽, 李玉芝, 李长德, 等. 四君子汤总多糖对小鼠肠道菌群及免疫功能的影响. 陕西中医, 2016, 37(12):1688-1691.
- 30 刘云龙, 李姗姗, 杨永瑞, 等. 电针“足三里”调节胃肠功能异常的分子机制研究进展. 针刺研究, 2023, 48(10):1048-1054.
- 31 张声生, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017). 中华中医药杂志, 2017, 32(8):3585-3589.
- 32 许朝进, 席孝贤, 贺新怀. 卫气与黏膜免疫相关性辨识. 中医药学刊, 2005, 23(1):120-123.
- 33 刘杰民, 黄贵华, 纪云西, 等. “脾为之卫”的理论内涵与免疫学外延探讨. 新中医, 2011, 43(5):3-5.
- 34 张林, 村田有志, 吉田, 等. 溃疡性结肠炎T细胞亚群及 $\gamma\delta$ -T细胞的表达. 中华消化杂志, 1997, 3:132-134.
- 35 Ueno A, Jeffery L, Kobayashi T, *et al.* Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease. *J Autoimmun*, 2018, 87:38-49.
- 36 王佳佳, 迟莉, 王文娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠NLRP3、NF- κ B、MUC₂、TFF3基因表达的影响. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(12):1638-1641.
- 37 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散通过ERK/p38 MAPK信号通路干预溃疡性结肠炎大鼠结肠组织AQP3、AQP4的表达. 中成药, 2015, 37(9):1883-1888.
- 38 刘喜平, 贾育新, 刘勃, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎脾虚型模型大鼠CD44、CD54及CD62p的影响. 时珍国医国药, 2011, 22(11):2671-2673.
- 39 张旭东, 刘宏岩. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠TLRs/NF- κ B/myD88信号通路影响的研究进展. 吉林中医药, 2019, 39(3):410-413.
- 40 马清林, 任远, 吴国泰, 等. 乌梅丸对2, 4, 6-三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠的作用机制研究. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(13):1688-1691, 1704.
- 41 朱建斌, 杜锦辉, 关敬之, 等. 以半夏泻心汤为基础方随证加减治疗溃疡性结肠炎临床随机对照试验Meta分析. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(12):104-108.
- 42 周嘉培, 王小平, 曹志群, 等. 半夏泻心汤治疗功能性消化不良的网络药理学研究. 世界中医药, 2021, 16(17):2576-2581.
- 43 张建伟, 陈桥英, 陈仪. 基于TLR4/NF- κ B信号通路研究甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎大鼠的机制. 福建中医药, 2021, 52(5):22-24.
- 44 董佳敏, 卢涛, 李珂, 等. 四神丸对急性溃疡性结肠炎小鼠模型中I型、III型干扰素表达的影响. 海南医学院学报, 2022, 28(11):801-808.
- 45 康增平, 金晶, 蒋青青, 等. 四神丸及其拆方对结肠炎小鼠Tfr/Tfh9/Tfh17细胞水平的影响. 中国中药杂志, 2022, 47(5):1300-1306.
- 46 Li K, Dong J, Ge D, *et al.* The effects of Sishen Wan on T cell responses in mice models of ulcerative colitis induced by dextran sodium sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9957709.
- 47 高建平, 李能莲, 刘延青, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠血清炎症因子及结肠组织核因子 κ B p65的影响. 甘肃中医药大学学报, 2018, 35(6):7-11.
- 48 李能莲, 高建平, 李兰珍, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠Th1/Th2免疫平衡的影响. 河南中医, 2018, 38(10):1501-1505.

**To Explore the Mechanism of Intestinal Mucosal Immunity and Ulcerative Colitis in
Chinese Medicine from Perspective of "Spleen as the Defense"**

MA Xiangxue, WEN Yongtian, YIN Xiaolan, ZHANG Beihua, TANG Xudong

*(Institute of Spleen-Stomach Disease, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences,
Beijing 100091, China)*

Abstract: The pathogenesis of ulcerative colitis (UC) is still unclear, and the pathogenesis based on intestinal mucosal immune imbalance is now widely recognized. "Spleen as the defense" refers to the function of the spleen to protect the body and defend against pathogenic factors, which is highly consistent with modern mucosal immunology theory. The abnormal function of "Spleen as the defense" is the key reason for the immune imbalance of UC intestinal mucosa. In this paper, "spleen as the defense" as the starting point, to explore the mechanism of UC intestinal mucosal immune dysfunction, to consolidate the theoretical basis for the treatment of UC based on spleen, and to provide a theoretical basis for the treatment of UC from the perspective of restoring intestinal mucosal immune homeostasis.

Keywords: "Spleen as the defense", Spleen deficiency, Intestinal mucosal immunity, Ulcerative colitis

(责任编辑: 李青)