

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.03.005

从卫气理论探讨时间节律与免疫系统对溃疡性结肠炎发病的影响

章晓思¹, 杨安琪¹, 石磊², 李军祥²✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029; 2. 北京中医药大学东方医院

[摘要] 卫气的运行遵循“昼日行于阳, 夜行于阴”的昼夜规律且具有“护卫周身”的防御功能。以“卫气理论”为指导, 认为时间节律和免疫系统在溃疡性结肠炎(UC)的发病中具有重要作用。卫气运行失常, “阳不入阴”可导致UC发病; 卫气巡行使疾病呈现出“旦慧、昼安、夕加、夜甚”的变化规律, 这与免疫反应的节律性特征具有相似性。卫气的防御功能在UC肠道免疫中至关重要, 卫气来源之脾胃是维持UC肠道黏膜免疫稳态的关键; 同时卫气升降出入受阻, 卫气内伐, 邪伏于肠, 发为UC。提出在“卫气理论”指导下治疗UC, 包括择时饮食与择时治疗, 以达到人与自然相统一; 顾护脾胃的同时兼顾肺肾, 平衡三焦营卫, 以期提高UC的临床疗效。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 卫气; 时间节律; 免疫系统

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性炎症性肠病, 主要表现为结肠黏膜的慢性非特异性炎症, 常见症状包括腹痛、腹泻、黏液脓血便。现代医学认为, UC的发病机制复杂, 涉及遗传、环境、免疫等多种因素^[1]。随着生活方式的改变, 人们因工作环境或不良饮食习惯而出现昼夜、季节等节律紊乱^[2]。越来越多的证据表明, 时间节律与免疫系统之间的相互作用可能参与UC的病理过程^[2-4]。中医卫气理论强调人体生命活动与时间节律同步, 如《灵枢·大惑论》曰:“夫卫气者, 昼日常行于阳, 夜行于阴, 故阳气尽则卧, 阴气尽则寤”。此外, “卫”具有保卫与防御之意, 这与现代医学的免疫系统功能颇为类似。本文从卫气理论的角度出发, 进一步探讨UC发病机制中时间节律与免疫系统的作用, 为UC的辨治提供思路。

1 卫气理论中的时间节律及免疫防御

《黄帝内经》最早阐述了卫气理论, 这一理论不仅体现了时间节律的变化, 如《灵枢·卫气行》所述:“昼日行于阳二十五周, 夜行于阴二十五周,

周于五脏”, 同时也揭示了人体免疫防御机制的重要性, 如《灵枢·上膈》云:“卫气不营, 邪气居之”。以卫气理论视角认识人体时间节律及免疫防御在维护健康和抵御疾病中具有重要意义。

1.1 卫气来源、所出及留止

卫气来源于脾胃运化的水谷精微。《灵枢·营卫生会》曰:“人受气于谷, 谷入于胃, 以传于肺, 五脏六腑, 皆以受气, 其清者为营, 浊者为卫。”卫气之所出在上、下二焦, 如《灵枢·痈疽》云:“余闻肠胃受谷, 上焦出气”;《灵枢·营卫生会》云:“营出于中焦, 卫出于下焦”。卫气之所出系卫气不同功能的体现, 上焦负责将卫气输布至周身, 而其本源为下焦元气^[5]。卫气有所出, 亦有所止, 如《素问·五脏生成篇》曰:“人大谷十二分, 小溪三百五十四名, 少十二俞, 此皆卫气所留止”。卫气之留止指的是卫气在人体五脏六腑气血与经络交会的大穴及三百多处小穴停留, 此处为卫气防御邪气的重要部位。

1.2 卫气运行的时间节律

卫气运行遵循一定的时间节律, 包括日节律、月节律变化及四季节律。《灵枢·卫气行》将人体对于自然界日节律做出的回应概括为“故卫气之

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金项目(2022-JYB-JBZR-008)

✉ 通讯作者:lijunxiang1226@163.com, (010)67689751

行，一日一夜五十周于身，昼日行于阳二十五周，夜行于阴二十五周”。这样的规律亦影响着人体昼精夜瞑的生理作息^[6]，如《灵枢·大惑论》云：“夫卫气者，昼行于阳，夜行于阴，故阳气尽则卧，阴气尽则寤”。此外，卫气运行的节律性亦体现在月相盈亏及四季变化中，如《素问·八正神明论篇》云：“月始生，则血气始精，卫气始行；月郭满，则血气实，肌肉坚；月郭空，则肌肉减，经络虚，卫气去，形独居”；“是故天温日明，则人血淖液而卫气浮，故血易泻，气易行；天寒日阴，则人血凝泣而卫气沉”。

1.3 卫气的防御功能与机体免疫具有相似性

卫气能识别并抵御外邪，与现代医学中的免疫系统相类似。一方面，卫气的防御功能与免疫系统功能相类似。《素问·痹论篇》云：“卫者，水谷之悍气也，其气慄疾滑利，不能入于脉也，故循皮肤之中，分肉之间，熏于肓膜，散于胸膈”，说明卫气运行疾速且作用范围广泛，这与固有免疫中的组织屏障（包括皮肤、黏膜等）功能相类似，即阻止病原体和有害物质通过皮肤、呼吸道及胃肠道等黏膜表层进入体内对人体造成侵害。另一方面，卫气运行路径及其所出之处与免疫系统关系密切。有研究^[7]认为，卫气运行的通路依赖于经络，卫气在经络中的运行可解析为组织液在低流阻间质通道中的流动，其路径与淋巴管重合，进而将抗原信息从间质输送至淋巴结，产生适应性免疫应答。卫气出于上、下二焦，其中中枢免疫器官胸腺的位置与上焦相近，而下焦功能来源于肾间所动之气^[8]，与免疫系统密切相关^[9]。人体胸腺与骨髓是中枢免疫器官^[8]，其中胸腺的健康状况和功能强弱影响人体的免疫状态和身体的抗病能力^[10]；骨髓产生的造血干细胞、B 细胞等髓系细胞通过分化、成熟、抗原识别、抗体产生、抗原呈递和免疫记忆等过程，共同参与并发挥适应性免疫功能^[11-12]。

2 UC 发病受时间节律与免疫系统交互调控

UC 发病不仅受到遗传和环境因素的影响，还可能遵循一定的生物钟节律。这种节律通过与免疫系统交互调控，影响 UC 的发生和进展。研究表明，时钟基因紊乱是炎症性肠病的早期表现，这种紊乱通过影响免疫系统的功能对 UC 产生不利影响^[13]。在肠道免疫中，3 型固有淋巴样细胞（type 3 innate lymphoid cells, ILC3）发挥着至关重要的作用，它们既能够有效抵御病原体的侵袭，又能够

促进免疫系统的平衡。这些细胞的功能受到昼夜节律基因表达的调控，如核受体亚家族 1 组 D 成员 1（Nr1d1），即视黄酸受体相关孤儿受体 $\beta\alpha$ （REV-ERB α ）^[14-15]。巨噬细胞在肠道免疫中发挥至关重要的作用，其活动同样受到昼夜节律的调控，从而影响模式识别受体信号传导、免疫代谢、吞噬作用和炎症小体激活等细胞功能^[16]。同时，免疫系统也能够通过调节昼夜节律分子来影响 UC 的发病。有研究在小鼠和人类结肠中发现与循环和结肠炎相关的长链非编码 RNA（lncRNA），其可以作为 REV-ERB α 的表观遗传调控因子，从而协调昼夜节律和结肠炎^[17]。综上所述，在 UC 发病机制中，时间节律的紊乱与免疫系统相互作用，进而引发或加剧肠道炎症。

3 基于卫气理论认识 UC 发病机制

3.1 卫气节律体现于 UC 发病过程

3.1.1 “阳不入阴”导致 UC 发病 卫气在白天的运行从“阴尽”之时开始，大约是寅时（3:00-5:00）。《灵枢·卫气行》曰：“是故平旦阴尽，阳气出于目”，此处“阳气”指卫气，意思是卫气在黎明阴尽之时从目内眦的睛明穴开始运行。卫气在夜晚表现为“阳入于阴”，此时人体形成睡眠的状态。《灵枢·大惑论》云：“夫卫气者，昼日常行于阳，夜行于阴，故阳气尽则卧，阴气尽则寤”，若“阳不入阴”，则会导致不寐^[6, 18]。有研究发现，睡眠时间过少可能会增加 UC 的患病风险^[19-20]，这可能是由于时间节律因子表达降低所引起的^[21]。

3.1.2 “旦慧、昼安、夕加、夜甚”与 UC 免疫反应的时间节律 日节律是卫气巡行周期中被强调最多的一个周期节律。卫气与邪气抗争始于平旦之时，白昼气盛而抗邪有力，黑夜卫气潜藏而抗邪能力减弱，因此疾病表现出“旦慧、昼安、夕加、夜甚”的变化特点。《灵枢·顺气一日分为四时》云：“朝则人气始生，病气衰，故旦慧；日中人气长，长则胜邪，故安；夕则人气始衰，邪气始生，故加；夜半人气入藏，邪气独居于身，故甚也。”

UC 免疫反应中的炎症细胞及炎症因子与昼夜节律具有密切联系，这种关联可能是由于患者肠组织及外周血免疫细胞中的时间节律基因减少引起^[22-23]。生物钟以 24 小时为周期，在这期间白细胞亚群的循环节律性发生，进而维持机体免疫与代谢平衡^[24]。“应激白细胞”（如中性粒细胞、自然杀伤细胞和高度分化的细胞毒性 T 细胞）的峰值出

现在白天^[25]。在自身免疫性疾病血清中发现白细胞介素 6 (IL-6) 早上的含量最高, 下午和晚上含量最低^[26]。虽然中医的“旦慧、昼安、夕加、夜甚”观点与现代医学的免疫反应的时间节律有所不同, 但它们都强调了生理和病理现象的昼夜节律性, 因此研究免疫反应的时间节律对于了解 UC 的发生发展、指导临床治疗和药物使用等方面具有重要意义。

3.1.3 时间节律与 UC 肠道微生态 有研究^[27]表明, 肠道微生物群对宿主健康和疾病有重大影响, 而这种作用受昼夜时间节律的影响。在 UC 发病中, 肠道生态失调和有益微生物的减少会加重疾病, 微生物病原体在肠道中亦能引发并导致 UC^[28]。通过多组学和成像技术研究发现, 肠道微生物群展现出一种与昼夜节律同步的生物地理定位和代谢模式, 这种昼夜微生物节律行为反过来又驱动宿主昼夜节律转录、表观遗传和代谢物振荡的全局编程^[29-30]。例如, 人类肠道微生物中副拟杆菌属的相对丰度在白昼增加, 在黑夜下降, 而菌群组成变化的振荡影响肠道免疫及代谢功能^[31]。此外, 生物钟通过免疫细胞信号通路协调微生物群的昼夜节律, 影响小鼠进食和免疫反应的时间节律^[32]。在 UC 小鼠中, 屏障功能障碍则会引起侵入性微生物生态失调和扩张, 从而导致昼夜节律紊乱和黏膜炎症^[33]。目前关于卫气节律与 UC 肠道微生态的研究较少, 但仍可通过时间节律与肠道微生态之间关系的研究进一步认识卫气节律在 UC 发病机制中的作用。

3.2 卫气的防御功能与 UC 发病机制

3.2.1 “脾为之卫”与肠道黏膜免疫 中焦脾土作为卫气的来源, 一者脾主运化生成精微化生卫气, 固护周身不受外邪侵袭; 二者卫气在四时均可发挥对人体的护卫作用, 这得益于“脾主时”在时间上的广泛性^[34]。卫气的作用是抵御外邪, 在人体形成屏障功能, 在 UC 肠道黏膜免疫的形成中发挥重要作用。有研究^[35]认为, “脾为之卫”功能是 UC 肠道黏膜免疫稳态平衡的关键, 一旦卫气护卫功能减弱, 邪气便会乘虚而入, 正所谓“卫气不营, 邪气居之”(《灵枢·上膈》)。三者脾胃气化本身亦可对肠黏膜屏障产生保护和修复作用^[36]。

3.2.2 卫气内伐, 邪伏于肠 卫气在生理状态下具有保护人体的作用, 而这建立在卫气运行畅通的基础之上。若卫气升降出入通道受阻, 卫气内伐则导致昼夜节律紊乱或血管外相关性损伤^[37-38]。《素问·疟论篇》曰: “卫气相离, 故病得休, 卫气集

则复病也。”卫气侵犯营血, 不在循行路线里, 稽留而发病。

卫气稽留、正邪相搏在 UC 的发病中具有重要作用。人体在自然界受风、寒、湿、热等邪气侵袭, 卫气与之相争, 正虚邪恋伏邪稽留于肠。伏邪流窜经络, 致使病情迁延难愈, 容易复发。《灵枢·痈疽》云: “营卫稽留于经脉之中, 则血泣而不行, 不行则卫气从之而不通, 壅遏而不得行, 故热。大热不止, 热胜则肉腐, 肉腐则为脓。”UC 活动期病变部位黏膜充血、水肿, 弥漫性、多发性糜烂、溃疡等表现与中医学“疮疡”相似^[39]。卫气稽留既是 UC 在肠道的表现, 同样也是湿、热、瘀、毒等邪气与卫气相搏的结果。

4 卫气理论指导下 UC 的治疗

4.1 择时饮食

《素问·上古天真论篇》曰: “上古之人, 其知道者, 法于阴阳, 和于术数, 饮食有节, 起居有常”, 对于 UC 患者, 这里的“节”一是指需要具有节律, 二是指要有节度。在节律方面, 进食时间是外周生物钟核心驱动因素, 而紊乱的生物钟可以通过定时进食部分恢复^[30]。因此, 活动期 UC 患者应当 2~4 h 进食一次, 少量多次以减轻肠道负担; 缓解期 UC 患者应当根据昼夜节律及自己的作息习惯, 在三餐时间范围内用餐。在节度方面, 高脂等饮食会使得时钟基因震荡幅度减弱, 昼夜节律基因大量重编程而影响肠道微生物的丰度^[40-41]。因此, UC 患者既要控制饮食的量, 避免暴饮暴食, 也要限制饮食的种类, 避免辛辣、生冷、油腻、高糖等食物刺激肠黏膜, 严防不健康的饮食结构。然而, UC 患者对于饮食时间、种类及其变化的反应各不相同, 因此, 患者尤其需要在饮食上进行个性化管理^[42]。

4.2 择时治疗

《灵枢·岁露》言: “人与天地相参也, 与日月相应也。”自然节律影响人体的生理病理, 择时治疗就是顺应时间节律的变化进行适时调治。研究^[43]发现, 人体免疫功能在早上最为活跃, 而最佳免疫治疗时机也在早上。卯时 (5: 00-7: 00) 作为营卫更替的平衡点, 此时用药可顺应阴阳交替转化之势而调和营卫。临床研究发现, 卯时治疗可以更好地改善 UC 患者结肠症状, 提高生活质量^[44]; 分别在卯时 (5: 00-7: 00)、酉时 (17: 00-19: 00) 及常规时间 (8: 30-9: 30) 治疗轻、中度 UC 患

者, 结果发现卯时治疗效果优于酉时及常规时间^[45]; UC 患者大肠经气失调, 在卯时(大肠经经气旺盛之时)对患者进行中药灌肠治疗, 其效果显著优于申时与亥时^[46]。卫气理论指导下择时治疗 UC, 即在卯时用药可顺应营卫、阴阳交替转化之势平衡阴阳气血盛衰的变化, 往往可以取得更为满意的临床疗效。

4.3 顾护脾胃

在最新的《溃疡性结肠炎中医诊疗指南(2023)》^[47]中, 认为“脾虚”是本病发病的核心因素, 并在证候诊断中将脏腑辨证分为脾虚湿阻证、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证三种证型。《素问·五脏别论篇》云:“水谷入口, 则胃实而肠虚, 食下则肠实而胃虚。”脾胃的升降降浊功能可影响肠道受盛传导功能。一旦脾胃气机升降失常, 卫气生成不足, 肠道分泌清浊功能受影响, 可发为本病。

在治疗方面, 脾虚湿阻证者可选用参苓白术散(《太平惠民和剂局方》), 脾肾阳虚证者治以理中汤(《伤寒论》)合四神丸(《内科摘要》)加减, 肝郁脾虚证者以痛泻要方(《景岳全书》)合四逆散(《伤寒论》)加减^[47]。从脾胃与肠道免疫稳态的角度来看, 补脾之法可护卫 UC 免疫稳态, 通过调节肠道黏膜免疫中 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等免疫细胞及白细胞介素 4 (IL-4)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等细胞因子而改善肠道功能^[35]。

4.4 兼顾肺肾

卫气来源于中焦脾胃, 其宣发在肺, 本源是下焦肾。《灵枢·本输》记载:“肺合大肠。”《灵枢·经脉》曰:“手太阴肺经, 起于中焦, 下络大肠。”肺气化津, 有助于大肠传导糟粕。肺失肃降, 水道失调, 湿与气血相搏, 损伤脉络, 久为肠滞^[48]。现代研究^[49]发现, 肺、肠组织在 UC 模型中同为免疫应答的一部分, 并在 UC 的发病中具有组织特异性; 从肺论治能明显改善 UC 中肺、肠组织免疫失衡, 其机制与后天免疫应答及先天免疫应答均相关。

肾为卫气之根, 在 UC 复杂多变的病机中肾阳在 UC 肠道的护卫功能不容忽视。《辨证录》云:“脾胃之土, 必得命门之火以相生, 而后土中有温热之气, 始能发生, 以消化饮食。”UC 患者常于疾病后期见疲乏、畏寒肢冷、腰膝酸软等脾肾阳虚之症, 总属本虚标实, 本虚以脾肾阳虚为主。李晓玲等^[50]研究发现, 以温补脾肾之法为治则的理中汤

合四神丸可以调节 UC 大鼠模型免疫系统平衡, 进而修复结肠黏膜。

4.5 平衡三焦营卫

《灵枢·动输》曰:“营卫之行也, 上下相贯, 如环之无端”, 表明营卫的循行依托于脉道内外, 构成了完整的闭环过程。营卫失衡产生病理状态, 气血波动, 瘀滞内生, 侵及血络脂膜, 并迫于肠外, 引发 UC 病变^[51]。营气稽留在经脉之中引起血液凝涩, 卫气也随之受到壅塞阻遏而生热, 热盛不止进一步引发肌肉腐烂化脓。营卫运行受损, 在肠道表现为气血灌渗失常, 气滞则腹痛里急后重, 运化不及使得湿、热、痰浊内生, 肠络受损伤及血分, 血败肉腐成脓, 进一步出现黏液脓血便^[52]。

UC 病位虽在肠道, 但与三焦生理功能失常关系密切。中焦脾胃运化的水谷精微是卫气的来源, 本源是下焦元气, 而上焦负责输布至周身。有研究^[53]提出, 经络可能是浸泡、依附于三焦的一种特殊通道, 营卫与三焦、经络在生成、运输、代谢方面关系密切, 可以用“三焦营卫闭环”理论来解释。无论是通过营卫、三焦, 还是“三焦营卫闭环”的理论, 从气血和脏腑辨治 UC 显得尤为重要。有研究通过挖掘名医名家治疗 UC 的辨证治疗规律, 发现他们善从脏腑和气血辨治, 寓“调气和血、平调寒热”于其中^[54]。张声生教授提出“调气理血九法”论治 UC, 强调调气和血、调理营卫的重要性, 气滞血瘀甚者破气破血, 有热者则凉血止血等^[55]。

5 小结

UC 病因病机复杂, 属难治性疾病。在 UC 的发病机制中, 免疫系统功能及时间节律关系密切且具有重要作用。中医卫气理论强调卫气提供了生命活动最基本的能量, 是人体最主要的防御之气, 其来源于脾胃, 由上、下二焦而出。此外, 卫气运行具有时间节律性的特点, 其中昼夜节律影响着人体昼精夜瞑的生理作息规律。卫气理论为中医治疗 UC 提供思路, 主要包括以下两方面: 一是择时治疗及择时饮食, 达到人与天地自然统一; 二是固护卫气, 在治疗中通过顾护脾胃、兼顾肺肾、平衡三焦营卫来调节免疫功能, 进而降低 UC 的肠黏膜炎症反应以修复受损的肠黏膜屏障。

参考文献

- [1] LE BERRE C, HONAP S, PEYRIN-BIROULET L.

- Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571–584.
- [2] GRAY KJ, GIBBS JE. Adaptive immunity, chronic inflammation and the clock [J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(2): 209–224.
- [3] LABES S, FROY O, TABACH Y, et al. Mucosal genes encoding clock, inflammation and their mutual regulators are disrupted in pediatric patients with active ulcerative colitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1488.
- [4] ZHANG C, LIU X. Fundamental crosstalk between circadian rhythm and the intestine in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023, 47(9): 102214.
- [5] 毕盛, 吴胤文, 李丽玲, 等. 从卫气的生成与输布探讨化疗后白细胞减少症的中医治疗策略 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(1): 113–118.
- [6] 杨磊, 岳广欣, 樊新荣. 基于卫气昼夜循行路线探讨“阳不入阴”不寐机制 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(19): 1806–1811.
- [7] 张维波, 王泽, 宋晓晶. 《黄帝内经》卫气卫外功能解析 [J]. *中国针灸*, 2021, 41(3): 343–347.
- [8] 刘可扬, 樊旭. 论《难经》之命气轴心观 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(4): 187–190.
- [9] 孙秀颖, 杨芳. 从“肾藏精”理论探析肾调控免疫系统影响骨代谢 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(6): 853–857.
- [10] SUN L, SU Y, JIAO A, et al. T cells in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 235.
- [11] TANGYE SG, NGUYEN T, DEENICK EK, et al. Inborn errors of human B cell development, differentiation, and function [J]. *J Exp Med*, 2023, 220(7): e20221105.
- [12] GERBER-FERDER Y, COSGROVE J, DUPERRAY-SUSINI A, et al. Breast cancer remotely imposes a myeloid bias on haematopoietic stem cells by reprogramming the bone marrow niche [J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(12): 1736–1745.
- [13] WEINTRAUB Y, COHEN S, CHAPNIK N, et al. Clock gene disruption is an initial manifestation of inflammatory bowel diseases [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(1): 115–122.
- [14] HORN V, SONNENBERG GF. Group 3 innate lymphoid cells in intestinal health and disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(6): 428–443.
- [15] WANG Q, ROBINETTE ML, BILLON C, et al. Circadian rhythm-dependent and circadian rhythm-independent impacts of the molecular clock on type 3 innate lymphoid cells [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(40): eaay7501.
- [16] O'SIORAIN JR, CURTIS AM. Circadian control of redox reactions in the macrophage inflammatory response [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(10/11/12): 664–678.
- [17] WANG S, LIN Y, LI F, et al. An NF- κ B-driven lncRNA orchestrates colitis and circadian clock [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(42): eabb5202.
- [18] 杨熠文, 杨柏灿. 论卫气在人体睡眠活动中的作用 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(23): 1988–1992.
- [19] ANANTHAKRISHNAN AN, KHALILI H, KONIJETI GG, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(11): 1879–1886.
- [20] YUAN S, SUN Y, TAN X, et al. Sleep duration and daytime napping in relation to incident inflammatory bowel disease: a prospective cohort study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(5): 475–485.
- [21] SOCHAL M, BINIENDA A, DITMER M, et al. Correlations between the symptoms of insomnia, depression, sleep quality, antitumor necrosis factor therapy, and disrupted circadian clock gene expression in inflammatory bowel disease [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2023, 133(10): 16487.
- [22] PHAM L, BAIOCCHI L, KENNEDY L, et al. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators [J]. *J Pineal Res*, 2021, 70(2): e12699.
- [23] LIU X, YU R, ZHU L, et al. Bidirectional regulation of circadian disturbance and inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(10): 1741–1751.
- [24] HE W, HOLTKAMP S, HERGENHAN SM, et al. Circadian expression of migratory factors establishes lineage-specific signatures that guide the homing of leukocyte subsets to tissues [J]. *Immunity*, 2018, 49(6): 1175–1190.
- [25] LANGE T, LUEBBER F, GRASSHOFF H, et al. The contribution of sleep to the neuroendocrine regulation of rhythms in human leukocyte traffic [J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(2): 239–254.
- [26] ARVIDSON NG, GUDBJORNSSON B, ELFMAN L, et al. Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1994, 53(8): 521–524.
- [27] LITICHEVSKIY L, THAISS CA. The oscillating gut microbiome and its effects on host circadian biology [J]. *Annu Rev Nutr*, 2022, 42: 145–164. doi: 10.1146/annurev-nutr-062320-111321.
- [28] GILLILAND A, CHAN JJ, DE WOLFE TJ, et al. Pathobionts in inflammatory bowel disease: origins, underlying

- ing mechanisms, and implications for clinical care [J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(1): 44–58.
- [29]THAISS CA, LEVY M, KOREM T, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations [J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1495–1510.
- [30]THAISS CA, ZEEVI D, LEVY M, et al. A day in the life of the meta-organism: diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host [J]. *Gut Microbes*, 2015, 6(2): 137–142.
- [31]THAISS CA, ZEEVI D, LEVY M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis [J]. *Cell*, 2014, 159(3): 514–529.
- [32]BROOKS JF 2ND, BEHRENDT CL, RUHN KA, et al. The microbiota coordinates diurnal rhythms in innate immunity with the circadian clock [J]. *Cell*, 2021, 184(16): 4154–4167.
- [33]PAI YC, LI YH, TURNER JR, et al. Transepithelial barrier dysfunction drives microbiota dysbiosis to initiate epithelial clock-driven inflammation [J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(9): 1471–1488.
- [34]王若冲, 马淑然, 孙一珂, 等. 基于藏象时空观探析“脾主时”的内涵及临床意义 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(2): 121–127.
- [35]马祥雪, 温永天, 尹晓岚, 等. 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 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(3): 640–645.
- [36]李仪琳, 姬航宇, 张润顺, 等. 基于脾胃气化内涵探讨中医药对肠黏膜屏障的保护作用 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(10): 816–820.
- [37]徐勤磊, 丁勇, 周国琪, 等. 探析《内经》之“卫气内伐” [J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(10): 38–40.
- [38]张阳, 王允亮, 王志斌, 等. 溃疡性结肠炎病机特点探讨 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(5): 488–490.
- [39]寇富舜, 程媛, 石磊, 等. 李军祥从“内疡”论治溃疡性结肠炎经验 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(12): 140–143.
- [40]KOHSAKA A, LAPOSKY AD, RAMSEY KM, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(5): 414–421.
- [41]ZARRINPAR A, CHAIX A, YOOSEPH S, et al. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(6): 1006–1017.
- [42]朱宇倩, 高亚南, 贾俊婉, 等. 炎症性肠病患者饮食限制体验的质性研究 [J]. *中华护理杂志*, 2024, 59(1): 50–56.
- [43]WANG C, ZENG Q, GUL ZM, et al. Circadian tumor infiltration and function of CD8(+) T cells dictate immunotherapy efficacy [J]. *Cell*, 2024, 187(11): 2690–2702.
- [44]石志敏, 穆世英, 毛海霞. 时辰变化对肠易激综合征患者生存质量的影响 [J]. *河南中医*, 2015, 35(12): 3111–3113.
- [45]卜思媛. 基于子午流注理论灌肠治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎患者的临床观察 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [46]董雪莲, 常玉洁, 吴艳红, 等. 不同时辰中药保留灌肠对治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究 [J]. *成都中医药大学学报*, 2018, 41(1): 64–67.
- [47]中华中医药学会《溃疡性结肠炎中医诊疗指南》项目组. 溃疡性结肠炎中医诊疗指南(2023) [J]. *中医杂志*, 2024, 65(7): 763–768.
- [48]张楚楚, 蒋廷, 华鑫, 等. 基于肺与大肠相表里理论论治溃疡性结肠炎 [J]. *新中医*, 2023, 55(15): 180–183.
- [49]景姗, 王新月, 杨雪, 等. 溃疡性结肠炎大鼠肺、肠组织先天与后天免疫应答的改变及中药复方的干预作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(1): 63–70.
- [50]李晓玲, 吴玉泓, 李海龙, 等. 温补脾肾法对脾肾阳虚型 UC 大鼠 JAK2/STAT3-SOCS6 信号通路相关蛋白及基因表达的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(8): 1641–1646.
- [51]纪天舒, 姜璐, 王苏童, 等. 基于营卫稽留论治溃疡性结肠炎 [J]. *山东中医药大学学报*, 2023, 47(4): 410–413, 461.
- [52]张阳, 刘佳丽, 王允亮, 等. 李军祥教授论治溃疡性结肠炎临床经验“十要” [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(6): 470–473.
- [53]金雨静, 翟吴剑文, 杨芮, 等. “三焦营卫闭环”理论的构想 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 213–124.
- [54]吴宇杰, 王停, 朱佩轩, 等. 基于数据挖掘的名医名家治疗溃疡性结肠炎辨证治疗规律研究 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(21): 2241–2247.
- [55]杨雪, 赵鲁卿, 周强, 等. 张声生从气血辨治溃疡性结肠炎九法 [J]. *北京中医药*, 2016, 35(3): 231–232.