

王楷,侯雨君,宋玮,等. 泄泻中医证候动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(6): 823-829.

Wang K, Hou YJ, Song W, et al. Research progress on animal model construction and evaluation of different TCM syndromes of diarrhea [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(6): 823-829.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.06.015

泄泻中医证候动物模型研究进展

王楷¹, 侯雨君¹, 宋玮², 陈颖¹, 蒋慧灵¹, 谭玉¹, 周思远^{1*}

(1. 成都中医药大学针灸推拿学院/第三附属医院, 成都 610075; 2. 成都中医药大学基础医学院, 成都 610075)

【摘要】 泄泻是中医常见疾病, 中医辨证治疗常常取得较好疗效。中医证候动物模型的建立对于中医研究具有重大意义, 科学简便的动物模型建立方法有利于中医的发展, 目前不同的泄泻证型尚无各自统一公认的中医证候模型建立标准。对泄泻肠道湿热证、寒湿困脾证、食滞脾胃证、肝郁脾虚证、脾气亏虚证、脾肾阳虚证动物模型制作方法进行综述, 发现目前的泄泻动物模型具有造模方法混乱、造模因素选择随机、模型评价标准主观等问题, 并提出模型改进建议, 以期建立行业认可、简便高效、科学稳定的泄泻中医证候模型。

【关键词】 泄泻; 中医证候; 动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 06-0823-07

Research progress on animal model construction and evaluation of different TCM syndromes of diarrhea

WANG Kai¹, HOU Yujun¹, SONG Wei², CHEN Ying¹, JIANG Huiling¹, TAN Yu¹, ZHOU Siyuan^{1*}

(1. College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China.
2. College of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075)

Corresponding author: ZHOU Siyuan. E-mail: zsy@cdutcm.edu.cn

【Abstract】 Diarrhea is a common disease in traditional Chinese medicine (TCM), and dialectical treatment with TCM often achieves better result. Establishing animal models of TCM syndromes is of great significance to TCM research. Simple animal model establishment method are conducive to the development of TCM. At present, there is no uniformly recognized standard for establishing TCM syndrome models of diarrhea. The author of this article reviewed the method for generating animal models of diarrhea, including intestinal dampness-heat syndrome, cold-dampness trapping the spleen syndrome, stagnation of spleen and stomach syndrome, liver depression and spleen deficiency syndrome, spleen-qi deficiency syndrome and spleen-kidney yang deficiency syndrome, and found that the current approaches are unclear because of the random selection of modeling factors, subjective model evaluation criteria and other issues. This review provides suggestions for model improvement to establish industry-recognized, simple, efficient, scientific and stable diarrhea TCM syndrome models.

【Keywords】 diarrhea; TCM syndromes; animal models

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金委员会面上项目(82074558)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(82074558).

【作者简介】 王楷(1992—), 女, 博士研究生, 研究方向: 针灸治疗功能性胃肠病的效应及其机制。Email: 947704057@qq.com

【通信作者】 周思远(1984—), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 针灸治疗功能性胃肠病的效应及其机制。Email: zsy@cdutcm.edu.cn

泄泻是排便频率增加,大便稀溏或排出未消化食物,甚至泻出水样便为主症的病证^[1]。泄泻的病机主要在于脾胃受损,运化失常,清浊不分,而成泄泻。西医病名如急性慢性肠炎,腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant IBS, IBS-D),吸收不良综合征等皆可按泄泻辨证治疗。

辨证论治是中医治病的基本准则,中医证候动物模型的构建对中医研究的发展具有十分重要的意义。目前中医泄泻证候模型的制备尚无公认的标准。大多数研究从疾病的病因、病理方面切入进行造模。造模方法分为物理方法和化学方法,根据造模因素的数量又可分为单因素造模法和复合因素造模法^[2]。根据现有的病理表现和诊断标准,结合中医基础理论,通过评估动物模型的症状表现,肠道功能和病理变化以及方药反证,判断模型制备是否成功。本文通过归纳总结泄泻动物模型的研究进展以及模型评价方法,以期今后的模型研究提供参考。

1 模型建立

1.1 实证

1.1.1 肠道湿热证泄泻模型

肠道湿热泻是指感受湿热疫毒或饮食不洁等原因,出现如腹痛泻下,大便不爽,黏腻臭秽,肛门灼热,口渴喜饮、小便黄,苔黄腻,脉滑数等。阎翔等^[3]通过高糖高脂饮食以及高温高湿环境分别模拟中医“内湿”、“外湿”形成过程造模。李文龙等^[4]在前人基础上,通过改进模型,第一阶段以高糖高脂饲料喂养大鼠,第二阶段将大鼠置于高温高湿造模箱,同时以白酒灌服;第三阶段采用大肠杆菌灌胃;以大鼠毛发蓬松、蜷缩懒动以及食欲不振、饮水量和尿量减少,肛门红肿充血或肛门扩张以及腹泻指数升高、肠道病理判断是否造模成功。该模型通过“外湿+内湿+疫毒”模拟湿热泄泻证的病程,较前期单纯“内湿”“外湿”造模方法增加了产毒大肠杆菌,更加符合中医湿热泄泻形成机理,因此在研究中应用较广^[5-6]。王涛^[7]将前述第三阶段造模方法中的大肠杆菌替换为番泻叶进行造模,并将两种造模方式进行对比,发现两种方法均能建立大鼠肠道湿热证泄泻模型,其中大肠杆菌所造的大鼠模型表现出严重的炎症反应和肠道粘膜损伤;而番泻叶所造的模型则腹泻症状更突出。

1.1.2 寒湿困脾证泄泻模型

寒湿困脾泻是指因外感风寒或寒湿中阻,出现泄泻清稀,或如水样,腹痛,脘腹胀闷,舌苔白腻,脉浮等症状。薛晓倩等^[8]采用改进的环境加疲劳法进行造模,在保持室温在 $(28 \pm 2)^\circ\text{C}$ 条件下,将大鼠置于水深约 25 cm、水温 $(26 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的水池中,游泳 15 min 后用取出立即吹干,并用冰水灌胃,然后将动物饲养在灌有 4 mm 水深的笼子中。持续 6 d 后将大鼠移到正常环境中饲养。李晟等^[9]采用两阶段造寒湿困脾模型,第 1 ~ 7 天使用大黄灌胃、游泳、低温高湿环境造模,第 8 ~ 9 天用大肠杆菌灌胃,使用加味厚朴温中汤治疗有效。

1.1.3 食滞胃肠证泄泻模型

食滞胃肠证泄泻是指摄入过多高蛋白、高热量的食物而导致机体不能正常消化,出现泻下臭秽如败卵、或伴有不消化食物,不思饮食,暖腐吞酸,舌苔腐腻,脉滑。造模方法主要采用过食肥甘法造模法,常使用甘兰、猪脂、牛乳、面粉等材料制作饲料。根据“饮食自倍,脾胃乃伤”中医理论,孙理想等^[10]、麦楚填等^[11]自制高脂高蛋白饲料喂养大鼠,通过观察造模后大鼠的精神状态、进食量、体重、大便性状验证模型。唐小玲等^[12]选用大剂量熟地制作模型,并用具有消食导滞作用的保和丸来作反证验证模型。熟地造模后的大鼠出现食量减少,大便稀溏,抗疲劳和耐寒能力降低,经保和丸治疗后可以抑制产生稀大便。在动物研究中,因为高能量食物造模法较为简便,比较契合中医食滞胃肠病机的形成原理,因此普遍采用该法模拟临床食积证的形成。

1.2 虚实夹杂证

肝郁脾虚证泄泻的主要症状为情绪紧张或沮丧和激怒时,即出现腹痛泄泻,泻后痛减,胁肋胀痛,暖气食少,舌淡,脉弦。该证是泄泻中最常见的证型,其特点为泻前或泻时必有腹痛、泻后痛减。对于该证型的动物模型研究较多,在模型建立时既要考虑肝郁的“因”,同时又要建立脾虚的“果”。该模型的建立主要分为单因素、复合因素刺激造模。单因素造模法包括单独使用慢性束缚法^[13]、夹尾刺激法、母婴分离^[14]等方法造模;复合因素造模法如番泻叶联合束缚法^[15]、夹尾刺激联合大黄灌胃^[16-17]、CUMS 联合番泻叶溶液灌胃^[18]等;张庆业等^[19]采用母婴分离+束缚刺激+醋酸灌肠三种因素联合造模,通过观察体重变化、直肠高敏、粪便

Bristol 评分和含水量等指标验证模型是否成功。赵荣华等^[20]采用慢性束缚+过度疲劳+饮食失节方法建立模型。王一程等^[21]采用母婴分离联合冰水、束缚、夹尾四种方法造模。以多因素综合刺激作为应激原,符合慢性病程的形成过程。国内外众多学者从肝郁脾虚泄泻临床症状特点出发建立了多种模型,取得了一定的成果,但研究中还存在模型的建立与中医发病机理不完全符合、评价指标未能量化表示等问题。泄泻肝气乘脾证的发生大多是建立在慢性心理、生物和物理等综合因素中刺激人体应激性的基础上演变而来的,故多因素复合造模方法往往可取得更接近临床症状的形成过程。

1.3 虚证

1.3.1 脾气亏虚证泄泻模型

脾虚泄泻是指因脾气亏虚出现食少纳呆、体倦乏力、大便稀溏等表现。脾虚泄泻的动物模型主要造模方法可分为泻下法、饮食失节法、饮食偏嗜法、综合法。常用的泻下药物有番泻叶溶液、大黄溶液等;饮食偏嗜法如采用食醋^[22]、白酒^[23]灌胃法。康楠等^[24]采用特制的方形水槽中放置小平台,平台周边水深约 1.5 cm,大鼠在平台上可自由活动,大鼠进入睡眠就会因为肌肉舒张、松弛而落入水中,同时予以高脂饮食建立脾虚泄泻模型。赵荣华等^[20]采用过度疲劳联合饮食失节复制脾虚证泄泻模型,观察大鼠的粪便性状、排便次数以及是否出现倦怠、毛发稀疏等一般情况判断模型效应。

1.3.2 脾肾阳虚证泄泻模型

脾肾阳虚证泄泻的主要由于久泻不止,由脾及肾,或年老元阳虚衰,黎明前腹痛,腹泻,泻下清稀,甚至完谷不化,小腹及四肢冷痛,腰膝酸软,舌淡苔白,脉沉细。脾肾阳虚泄泻多采用复合因素造模法,如大黄^[25-26]或番泻叶溶液灌胃联合肌注氢化可的松法^[27],番泻叶联合腺嘌呤灌胃造模法^[28],丙基硫氧嘧啶+游泳+饮食不节+番泻叶灌胃法^[29]。侯理伟^[30]采用高浓度番泻叶溶液(1 g/mL)以 10 mL/kg 剂量灌胃 2 周联合避水应激 10 d 建立脾肾阳虚 IBS-D 大鼠模型;刘敏等^[31]在此基础上,采用母子分离联合慢性束缚应激、番泻叶灌胃法制作模型,使用四神丸治疗有效。朱佳杰^[32]对比高、中、低 3 种浓度的番泻叶溶液造模,发现高浓度番泻叶(1.0 g/L, 10 mL/kg)灌胃 4 周可复制脾肾阳虚型泄泻大鼠模型;另外作者还对比了母婴分离、避水应激、直肠扩张三种方法分别联合番泻叶灌胃造模,以体重

下降、D-木糖排泄率评判脾虚证,并且以机体自主活动能力以及肛温作为肾阳虚评价方法,发现 3 种造模方式均能建立脾肾阳虚证泄泻模型;其中母婴分离或避水应激联合番泻叶溶液能增加大鼠内脏敏感性,而直肠扩张分别联合番泻叶溶液未能诱导大鼠内脏高敏。

2 模型评价

泄泻动物模型的评价方法主要可分为动物表征、行为学测试法、微观指标检测法、方药反证法等。

2.1 肠道湿热证

肠道湿热证的动物模型表征为毛发蓬松、蜷缩懒动以及食欲不振、饮水量和尿量减少、体重下降,肛门红肿充血或肛门扩张,腹泻,粪便黄而恶臭,有部分出现黏液脓血便;并且肛温升高^[33]。在现有的研究中,肠道湿热证泄泻检测指标显示腹泻指数升高^[4];5-羟色胺(5-HT)含量升高^[34];病理显示小肠绒毛脱落显著,绒毛上皮细胞明显肿胀,部分坏死或脱落,黏膜下层有轻微充血、严重水肿、轻度炎症^[35];肠组织肥大细胞数目增多等^[34]。可用于反证肠道湿热证的方药主要有九香止泻片^[34,36]、葛根芩连汤^[6]、秦香止泻方^[35]、郁金散^[5]等。

2.2 寒湿困脾证

寒湿困脾证泄泻的动物模型主要表现为倦怠、自主活动减少、便溏、肛周污秽,毛色枯黄、拱毛、脱毛、食量及饮水减少、体重下降或增长缓慢;指标检测显示肠粘膜 AQP4^[8]、回肠粘膜 ZO-1^[37]、小肠 P 物质及 IL-2 的表达均降低^[9];可用于该证的方药包括藿香正气液^[8,37]、加味厚朴温中汤^[9]等。

2.3 食滞胃肠证

食滞胃肠证泄泻的动物模型的表征为大便次数增多,大便臭秽、溏薄、不成形,食量减少,体重增长缓慢;检测肠道 NF-kBp65 蛋白表达下降^[38];在方药反证模型时,通常采用保和丸^[12,39]。

2.4 肝郁脾虚证

肝郁脾虚证动物模型的一般表现为体重减轻、毛发枯黄、腹泻、活动减弱、反应迟钝、情绪由开始的易怒烦躁转为低落^[40];鼠粪便 Bristol 分型积分、粪便含水量、腹泻指数、直肠敏感性测试、稀便率均升高^[19,41];腹壁撤退反射(AWR)^[21]增高,行为学实验包括旷场实验、糖水偏嗜实验、高架十字迷宫^[42]相关数值下降均提示大鼠肝郁模型的建立。在微观指标检测方面,肝郁脾虚证泄泻表现为 IL-2 上

升, IL-10^[41]、白细胞计数、胸腺系数、脾脏系数^[43]、皮质和下丘脑中 SE、RT 的含量^[15]则表现为下降。该证型可以使用经典的中药方剂痛泻要方、柴胡四君子汤进行方药反证。

2.5 脾气亏虚证

脾气亏虚证模型的表现体重增长缓慢, 体温降低, 食物摄取量和水的消耗量减少, 毛变稀疏, 缺乏光泽, 倦怠, 喜扎堆, 反应迟钝, 大便稀溏^[44]; 游泳测试^[45]和大鼠抓力^[46]均下降; 实验室微观检测显示: 肝细胞磷/氧比值、呼吸控制率、肝糖原含量、血浆皮质酮含量、红细胞总数、血红蛋白总数, 肝、脾重量^[45]、血乳酸值、淀粉酶活性、D-木糖排泄率^[47]均表现为下降, 肝线粒体嵴大部分或全部消失^[45]。此证型可通过经典的四君子汤进行方药佐证。

2.6 脾肾阳虚证

脾肾阳虚证模型建立的表现体重下降、进食量和饮水量下降、嗜卧懒动、行动迟缓、爪甲色淡、尾巴变凉、弓背倦怠、喜扎堆、大便清稀, 肛温下降^[32]; 握力试验和负重游泳实验^[32]均下降; 腹泻指数^[26]升高; 胸腺脏器指数降低, 脾、肾、睾丸的脏器指数升高^[26]; IL- β 升高^[27]; D-木糖、血清 ACTH、血清 Cortisone^[32]、尿-17 羟、IL-1 β /IL-4 比值^[27]均降低; 此证型可以使用温补脾肾的四神丸进行方药反证。

3 小结

3.1 存在的问题

3.1.1 造模方法混乱

泄泻中医证型较多, 各种证型的模型建立方法不统一。各种证型的模型建立主要存在造模时给药剂量不精确, 复合造模方法种类繁多、选择随机、重复性差, 西药副作用造成动物损伤较大、混杂因素不确定等问题。例如, 在番泻叶灌胃联合 CUMS 建立肝郁脾虚泄泻模型的研究中, 番泻叶浓度从 0.25 ~ 1 g/mL^[17,32], 以及 CUMS 的选择范围较广, 无统一标准。饮食不节法既是食滞胃肠泄泻的造模方法, 又是脾虚泄泻的造模方法之一, 两者无明确的模型鉴定标准。再如, 慢性应激联合番泻叶灌胃是肝郁脾虚泄泻的常用造模方法, 而有的研究者使用该法建立脾肾阳虚模型^[31]。

3.1.2 复合因素选择随机

应用复合因素造模可以提高模型成功率、增加模型稳定性, 更加符合疾病形成过程。然而各个研

究所选择的造模因素多变, 缺乏各种造模因素之间的对比研究, 导致后续的研究者难以明确造模因素的选择。

3.1.3 模型评价主观性太强

在建立的动物模型中, 大多数研究在判断模型是否成功时简单以动物表现出来的症状为依据, 中医舌脉辨证在动物模型中仍难以实现。例如, 在脾虚证和脾肾阳虚证中, 动物模型均表现出泄泻、体重下降、嗜卧懒动的表现; 食滞胃肠证和脾虚证均出现倦怠、稀便, 毛色枯黄、拱毛、脱毛, 食量及饮水减少、体重下降或增长缓慢的表现。这样导致建立的模型认可度不高, 并且各个实验间缺乏可比性, 这将不利于中医药研究的发展。

3.2 泄泻模型的改进建议

针对以上问题, 一方面, 应开展更多的模型对比分析研究, 确定最佳的造模方法, 包括造模因素、药物剂量、时间周期等的选择, 推荐使用病与证相结合的模型构建方式, 例如肝郁脾虚泄泻常对应西医的肠易激综合征, 可采用国际上最常用的母婴分离法构建模型, 从母鼠产后第 3 天开始, 总共分离 12 d, 每次持续 3 h^[48]。另一方面, 应明确各种中医证型之间的区分鉴定方法, 探索更客观的模型评判指标, 推广方药反证法的应用。通过对前期模型的改进, 以期建立更加标准统一、简便高效、科学稳定的泄泻中医症候模型, 推动疾病的研究以及中医药的发展。

参 考 文 献 (References)

- [1] 张声生, 王垂杰, 李玉锋, 等. 泄泻中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. 中医杂志, 2017, 58(14): 1256-1260.
Zhang SS, Wang CJ, Li YF, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of diarrhea in traditional Chinese medicine (2017) [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(14): 1256-1260.
- [2] 李晓娟, 白晓晖, 陈家旭. 中医动物模型研制方法及展望 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2263-2266.
Li XJ, Bai XH, Chen JX. Development and prospect of establishment method of traditional Chinese medicine animal models [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2014, 29(7): 2263-2266.
- [3] 阎翔, 郭明阳. 建立温病湿热证动物模型方法探讨 [J]. 成都军区医院学报, 2003, 5(6): 36-38.
Ge X, Guo MY. Method of establishing animal model of fever and dampness-heat syndrome [J]. J Milit Surg South Chin, 2003, 5(6): 36-38.
- [4] 李文龙, 彭芝配, 张金慧, 等. 建立湿热泄泻大鼠模型初探 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(11): 11-12.
Li WL, Peng ZP, Zhang JH, et al. A preliminary study on

- establishing the rat model of dampness-heat catharsis [J]. Guide Chin Med, 2012, 10(11): 11-12.
- [5] Yao W, Yang C, Wen Y, et al. Treatment effects and mechanisms of Yujin Powder on rat model of large intestine dampness-heat syndrome [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 202: 265-280.
- [6] 肖嫩群, 何云山, 张晨阳, 等. 葛根芩连汤对肠道湿热证泄泻小鼠肠道微生物的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(10): 1140-1144.
- Xiao NQ, He YS, Zhang CY, et al. Effect of Gegen Qinlian decoction on intestinal microbiota in diarrhea mice with intestinal dampness-heat syndrome [J]. Chin J Microecol, 2020, 32(10): 1140-1144.
- [7] 王涛. 两种不同方法建立大鼠湿热泄泻模型的比较研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学; 2016.
- Wang T. Comparative study of two different methods to establish the model of dampness-heat catharsis in rats [D]. Lanzhou: Gansu Agricultural University; 2016.
- [8] 薛晓倩, 黄学宽, 高宁, 等. 藿香正气液对湿阻证大鼠结肠黏膜水通道蛋白 4 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 165-169.
- Xue XQ, Huang XK, Gao N, et al. Effect of Huoxiang Zhengqi Liquid on the expression of AQP4 in colonic mucosa of rats with dampness retention syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2012, 18(19): 165-169.
- [9] 李晟, 陈晓阳, 邹志, 等. 加味厚朴温中汤对泄泻湿阻证大鼠胃肠道 P 物质和白细胞介素 2 表达的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2009, 17(5): 296-299.
- Li S, Chen XY, Zou Z, et al. Effect of Jiawei Houpu Wenzhong decoction on gastrointestinal P and IL-2 expression in diarrhea rats with stasis of dampness syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2009, 17(5): 296-299.
- [10] 孙理想, 彭玉. 伤食泻大鼠模型建立初探 [J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(2): 107.
- Sun LX, Peng Y. A preliminary study on the establishment of the rat model of injury eating diarrhea [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2015, 34(2): 107.
- [11] 麦楚填, 吴美媚, 屈畅, 等. 小儿七星茶对食积模型小鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(5): 881-886.
- Mai CT, Wu MM, Qu C, et al. Regulatory effects of Xiao'er Qixingcha on intestinal flora in indigestion model mice [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2018, 35(5): 881-886.
- [12] 唐小玲, 赵劲风, 陈昌华, 等. 熟地所致食滞脾虚小鼠模型初探 [J]. 中国现代医学杂志, 1999, 9(2): 39-40.
- Tang XL, Zhao JF, Chen CH, et al. Preliminary study on the mouse model of spleen deficiency induced by cooked ground [J]. Chin J Mod Med, 1999, 9(2): 39-40.
- [13] 岳利峰, 丁杰, 陈家旭, 等. 肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(6): 396-400.
- Yue LF, Ding J, Chen JX, et al. Establishment and review of rat model of liver depression with spleen insufficiency [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2008, 31(6): 396-400.
- [14] 林剑, 王承党. 早期母婴分离对成年大鼠内脏感觉和肠道炎症的影响 [J]. 胃肠病学, 2013, 18(3): 154-158.
- Lin J, Wang CD. Effect of neonatal maternal separation on visceral sensitivity and intestinal inflammation in adult rats [J]. Chin J Gastroenter, 2013, 18(3): 154-158.
- [15] 孙羽中, 潘伟娟, 陈富丽, 等. 痛泻要方对肠易激综合征肝郁脾虚证大鼠中枢神经系统 SERT 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1408-1411.
- Sun YZ, Pan WJ, Chen FL, et al. Effect of Tongxie Yaofang on SERT of central nervous system in rats with IBS liver depression and spleen deficiency syndrome [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(6): 1408-1411.
- [16] 全俊. D-IBS 与 FD 重叠肝郁脾虚证动物模型的建立及其中药干预机制研究 [D]. 扬州: 扬州大学; 2015.
- Quan J. Establishment of animal model of D-IBS and FD overlapped liver stagnation and spleen deficiency syndrome and research on its mechanism of traditional Chinese medicine intervention [D]. Yangzhou: Yangzhou University; 2015.
- [17] 唐洪梅, 廖小红, 房财富, 等. 肝郁脾虚型大鼠肠易激综合征模型的建立及评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 138-140.
- Tang HM, Liao XH, Fang CF, et al. The establish and evaluation of irritable bowel syndrome of hepatic and spleen deficiency type [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2012, 18(6): 138-140.
- [18] 罗丹妮, 赵妍, 陈颖, 等. 肝郁脾虚型 IBS-D 大鼠模型的建立与评价 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 197-201.
- Luo DN, Zhao Y, Chen Y, et al. Establishment and evaluation of IBS-D model rats with liver depression and spleen deficiency syndrome [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2019, 46(1): 197-201.
- [19] 张庆业, 廖小红, 范丽霞, 等. 肝郁脾虚泄泻大鼠模型的建立及评价 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(3): 20-23.
- Zhang QY, Liao XH, Fan LX, et al. Establishment and assessment of the diarrhea rat model of liver-Qi stagnation with spleen deficiency [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2014, 22(3): 20-23.
- [20] 赵荣华, 谢鸣, 刘进娜, 等. 肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠行为学变化及柴疏四君子汤对其作用的比较 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(8): 515-528.
- Zhao RH, Xie M, Liu JN, et al. Behavioral changes in rats of liver-stagnation pattern, spleen-deficiency pattern and liver-stagnation with spleen-deficiency pattern and effects of Chaihu Sijunzi Decoction on different patterns [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2015, 38(8): 515-528.
- [21] 王一程, 穆芳园, 王曼宇, 等. 母婴分离联合 3 种应激致腹泻型肠易激综合征大鼠模型的建立和评价 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2314-2317.
- Wang YC, Mu FY, Wang MY, et al. Development and evaluation of a rat model of diarrhea irritable bowel syndrome by neonatal maternal separation combined with three kinds of stress

- [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(6): 2314-2317.
- [22] 彭成, 罗亮. 过食酸味所致脾虚机理的实验研究 [J]. 山东中医学院学报, 1989, 13(6): 13-14.
- Peng C, Luo L. Experimental study on the mechanism of spleen deficiency caused by overeating sour taste [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 1989, 13(6): 13-14.
- [23] 罗光宇, 黄秀凤, 杨明均, 等. 偏食法塑造大鼠脾气虚证模型研究 [J]. 中医杂志, 1990, 4: 49-51.
- Luo GY, Huang XF, Yang MJ, et al. Study on the model of spleen qi deficiency syndrome in rats by partial eating method [J]. J Tradit Chin Med, 1990, 4: 49-51.
- [24] 康楠, 王凤云, 陈婷, 等. 脾虚四号方干预对功能性腹泻脾虚证模型大鼠肠上皮细胞微绒毛形态的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 79-83.
- Kang N, Wang FY, Chen T, et al. Effect of pixu IV recipe on morphology of intestinal epithelial microvillus in functional diarrhea spleen efficiency syndrome model rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2015, 21(17): 79-83.
- [25] 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.
- Wu YH, Xu YQ, Li HL, et al. Preparation of a rat model of ulcerative colitis with spleen and kidney Yang deficiency [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2016, 24(2): 116-119.
- [26] 蔺晓源, 邓娜, 李霞, 等. 四神丸对脾肾阳虚泄泻模型大鼠实验研究 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(5): 756-758.
- Lin XY, Deng N, Li X, et al. Experimental study of sishenwan on model rats with diarrhea of asdthenic splenonephro-yang [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2016, 25(5): 756-758.
- [27] 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 [J]. 河南中医, 2013, 53(10): 1501-1505.
- Li NL, Gao JP, Li LZ, et al. Effect of Sishen Pill on Th1/Th2 Immune balance in rats with spleen and kidney Yang deficiency type ulcerative colitis [J]. Henan Tradit Chin Med, 2013, 53(10): 1501-1505.
- [28] 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.
- Zheng J, Zhu Y, Gao A, et al. The establishment of the ulcerative colitis rat models with spleen-kidney Yang deficiency pattern [J]. Chin J Integr Tradit Western Med Digestion, 2016, 24(3): 182-187.
- [29] 裴妙荣, 王晓英, 苗得雨. 复合式造大鼠脾肾阳虚模型 [J]. 山西中医, 2012, 28(7): 43-49.
- Pei MR, Wang XY, Miao DY. The compound method of making up model of Yang-deficiency of spleen and kidney [J]. Shanxi J TCM, 2012, 28(7): 43-49.
- [30] 侯理伟. 温肾健脾方干预脾肾阳虚型 IBS-D 大鼠脑-肠 CREB/BDNF/TrkB 信号通路的机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院; 2018.
- Hou LW. Study on mechanism of brain-gut CREB/BDNF/TrkB signaling pathway changes in IBS-D rats With spleen-kidney Yang deficiency syndrome and the intervention effects of warming kidney and strengthening spleen prescription [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences; 2018.
- [31] 刘敏, 薛红, 胡运莲. 四神丸对腹泻型肠易激综合征模型大鼠及离体结肠的实验研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(1): 75-80.
- Liu M, Xue H, Hu YL. Experimental study of sishen pill on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome model rats and isolated colon [J]. Modern Tradit Chin Med Mater Medica-World Sci Tech, 2021, 23(1): 75-80.
- [32] 朱佳杰. 脾肾阳虚型 IBS-D 大鼠模型探索及温肾健脾方干预 CRF 信号通路的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2018.
- Zhu JJ. Exploration of spleen and kidney yang deficiency type IBS-D rat model and mechanism study of intervention of kidney and spleen decoction on CRF signal pathway [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2018.
- [33] 赖重波. 马齿苋对大鼠湿热泄泻模型的作用研究 [D]. 南宁: 广西大学; 2019.
- Lai CB. Effect of Portulaca oleracea on the rat model of dampness and heat dissipation [D]. Nanning: Guangxi University; 2019.
- [34] 马薇, 彭芝配, 滕久祥, 等. 九香止泻片对湿热泄泻型肠易激综合征大鼠肠道组织肥大细胞与五羟色胺表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(4): 36-44.
- Ma W, Peng ZP, Teng JX, et al. Effect of nine enteric tablets on mast cells and 5-HT expression of irritable bowel syndrome rats with damp-heat diarrhea type [J]. Chin J Inf TCM, 2011, 18(4): 36-44.
- [35] 朱克. 湿热腹泻大鼠模型的建立及秦香止泻方相关药效学研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学; 2011.
- Zhu K. Establishment of a rat model of damp-heat diarrhea and related pharmacodynamics study of Qinxiang Zhixie recipe [D]. Changsha: Hunan University Chinese Medicine; 2011.
- [36] 谭洁. 九香止泻片对湿热泄泻型肠易激综合征模型大鼠作用机制的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学; 2009.
- Tan J. Study on the Mechanism of Jiuxiangzhixie tablets on rats with damp-heat diarrhea type irritable bowel syndrome [D]. Changsha: Hunan University Chinese Medicine; 2009.
- [37] 薛晓倩, 黄学宽, 高宁, 等. 藿香正气液对湿阻证大鼠回肠黏膜 ZO-1 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 224-227.
- Xue XQ, Huang XK, Gao N, et al. Effects of huoxiang zhengqi liquid on expression of ZO-1 in ileum mucosa of rats with dampness retention syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2011, 17(16): 224-227.
- [38] 白辰, 郑子安, 徐竞男, 等. 食积胃肠积热动物模型的探索与评价 [J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 11(2): 125-129.
- Bai C, Zheng ZA, Xu JN, et al. Establishment and evaluation of dyspeptic model animals with accumulated heat in stomach and intestine [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2019, 11(2): 125

- 129.
- [39] 陈建峰, 唐铭翔, 周知午. 保和丸对大鼠血液中胃泌素及胃动素含量的影响 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 53(9): 89-90.
Chen JF, Tang MX, Zhou ZW. Effect of Baohe pill on the contents of gastrin and motilin in blood of rats [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2013, 53(9): 89-90.
- [40] 潘小丽, 康朝霞, 毛玮, 等. 电针对功能性消化不良肝郁脾虚模型大鼠胃电节律及胃窦 Cajal 间质细胞表达的影响 [J]. 中医杂志, 2018, 59(17): 1503-1506.
Pan XL, Kang CX, Mao W, et al. Effect of electro-acupuncture on gastric electrical rhythm and expression of Cajal interstitial cells of functional dyspepsia model rats with liver stagnation and spleen deficiency [J]. J Tradit Chin Med, 2018, 59(17): 1503-1506.
- [41] 郭军雄, 许小敏, 汪斌, 等. 中医杂志 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 9-11.
Guo JX, Xu XM, Wang B, et al. Dynamic assessing diarrhea-predominant irritable bowel syndrome rats with liver stagnation and spleen deficiency syndrome [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(11): 9-11.
- [42] 赵妍. CRF-R1 在针刺治疗 IBS-D 中的作用及其介导的肠上皮屏障信号机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学; 2018.
Zhao Y. Study on the roal of CRF-R1 in the treatment of IBS-D by EA and the signal mechanism of IEB [D]. Chengdu: Chengdu University of TCM; 2018.
- [43] 吴仪, 龙承星. 泄泻肝气乘脾造模对小鼠血常规及脏器的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(9): 330-334.
Wu Y, Long CX. Effect of Ganqichengpi diarrhea on routine hematology parameters and organs in mice [J]. World Chin J Digestol, 2020, 28(9): 330-334.
- [44] 李晶, 王垂杰, 李玉峰, 等. 参苓白术颗粒对功能性腹泻大鼠结肠黏膜紧密连接蛋白表达的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 102-107.
Li J, Wang CJ, Li YF, et al. Effect of Shenling Baizhu particles on intestinal epithelial tight junctions in rats with functional diarrhea [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2016, 22(12): 102-107.
- [45] 谢仰洲, 陈琦涛, 谢宗岑, 等. 用过劳和饮食失节法塑造大白鼠脾气虚证模型的研究——生化免疫病理和超微结构观察 [J]. 中医杂志, 1987, 5: 57-60.
Xie YZ, Chen QT, Xie ZQ, et al. Study on the model of spleen qi deficiency syndrome in rats by overwork and diet loss [J]. J Tradit Chin Med, 1987, 5: 57-60.
- [46] 马金鑫. 参苓白术散对功能性腹泻脾虚证模型大鼠结肠上皮转运蛋白的影响 [D]. 北京: 中国中医科学院; 2020.
Ma JX. Effect of Shenling Baizhu powder on colonic epithelial transporter in rat model of functional diarrhea with spleen deficiency syndrome [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences; 2020.
- [47] 白世敬, 李峰, 唐旭东, 等. 功能性腹泻脾虚证动物模型制作方法 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(1): 86-88.
Bai SJ, Li F, Tang XD, et al. Making method of functional diarrhea of spleen deficiency syndrome animal model [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2015, 17(1): 86-88.
- [48] Accarie A, Vanuytsel T. Animal models for functional gastrointestinal disorders [J]. Front Psychiatry, 2020, 11(11): 1-23.

[收稿日期] 2021-05-10