

刘昊,王馨媛,李文静,等. 病证结合的功能性消化不良动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(10): 1342-1350.

Liu H, Wang XA, Li WJ, et al. Research progress of functional dyspepsia animal models based on the combination of disease and syndrome [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(10): 1342-1350.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.10.012

病证结合的功能性消化不良动物模型的研究进展

刘昊¹,王馨媛¹,李文静¹,吴亚轩¹,王晨琪¹,肖洪玲^{2*}

(1. 天津中医药大学研究生院,天津 301600;2. 天津中医药大学护理学院,天津 301600)

【摘要】 功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是以胃和十二指肠区域功能障碍为主的非器质性疾病,中医学将其归为“痞满”和“胃脘痛”等范畴,并分为脾虚气滞、肝郁(肝胃不和、肝郁脾虚、肝郁气滞)、脾胃湿热、脾胃虚寒(弱)与寒热错杂等证型。中医药治疗 FD 效果明显且接受度高,而病证结合的动物模型是开展相关研究的基础和前提。因此,本文对现有的 FD 病证结合动物模型的研究进行整理和归纳,对具体造模方式和评价指标的选择原因进行探讨,同时提出目前研究的不足之处,以期为今后 FD 病证结合动物模型的研究提供支持。

【关键词】 功能性消化不良;动物模型;病证结合;中医证候

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 10-1342-09

Research progress of functional dyspepsia animal models based on the combination of disease and syndrome

LIU Hao¹, WANG Xinai¹, LI Wenjing¹, WU Yaxuan¹, WANG Chenqi¹, XIAO Hongling^{2*}

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China.
2. School of Nursing, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600)

Corresponding author: XIAO Hongling. E-mail: dingxiyuan303@sina.com

【Abstract】 Functional dyspepsia (FD) is a non-organic disease that is mainly due to regional dysfunction of the stomach and duodenum. In traditional Chinese medicine (TCM), it is classified as epigastric fullness and epigastric pain, and divided into the syndrome types of spleen deficiency and qi stagnation, spleen-stomach deficiency-cold (weak), spleen-stomach damp-heat, liver-stomach disharmony, and cold-heat complicated. TCM has a significant effect and high acceptance for treatment of FD, and the animal model with the combination of disease and syndrome is the basis and prerequisite for relevant research. Therefore, we organized and summarized the existing research on animal models of FD combined with disease and syndrome and explored the reasons for selection of specific modeling method and evaluation indicators. We identified the shortcomings of the current research to provide support for future research on animal models of FD combined with disease and syndrome.

【Keywords】 functional dyspepsia; animal model; combination of disease and syndrome; TCM syndrome

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

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是以胃和十二指肠区域功能障碍为主的一种非器质性疾病,其病因尚未明确,但研究表明,幽门螺杆菌感

染^[1]、十二指肠嗜酸性粒细胞增多^[2]和脑-肠互动障碍^[3]等因素均与其发病机制相关。中医学则将其归于“胃脘痛”和“痞满”等范畴,认为其病机在于中

[基金项目] 国家自然科学基金(81403312)。
Funded by National Natural Science Foundation of China(81403312).

[作者简介] 刘昊(1997—),男,硕士,研究方向:功能性消化不良。Email:liuhao1953@outlook.com

[通信作者] 肖洪玲,女,博士,教授,研究生导师,研究方向:功能性消化不良。Email:dingxiyuan303@sina.com

焦气机失衡,脾胃升降失职所导致。

中医辨证分型是治疗 FD 的重要步骤之一,直接决定治疗方式和中药方剂的选择。目前 FD 动物模型更倾向于模拟疾病的病理特点,但与中医证型相联系进行造模仍占少数。病证结合的 FD 动物模型是指在中医理论指导下,采用西医辨病与中医辨证相结合,制备出同时具备西医病理特征与中医证候特点的动物模型^[4]。稳定而可靠的动物模型是开展 FD 中医研究的关键和基础,病证结合的 FD 动物模型可以优化 FD 的中医治疗方案,促进中医药治疗 FD 的机制研究。因此,本文对病证结合的 FD 动物模型造模方式进行收集和归纳,并对具体造模措施的选择原因进行分析,以期对今后 FD 的中医药研究提供动物模型基础。

1 FD 的中医分型

现代医学多参考 Rome 标准将 FD 划分为上腹痛综合征和餐后窘迫综合征两类,但其标准制订的样本来源仅包含少部分我国人群^[5],因此 Rome 标准并不能完全地代表我国 FD 人群的发病症状,而立足于我国人群并更贴合症状表现的中医辨证分型对 FD 的治疗则更为适用。

刘汶等^[6]对 247 例 FD 患者进行中医辨证分型发现,肝气犯胃者占 26.2%,肝气郁结者占 25.8%,湿热滞胃者和脾胃气虚者分别占 24.7%和 23.2%。由于生活环境的不同和饮食文化差异,我国不同地区间存在证型的侧重。因此,应根据具体的研究目的或治疗方式,选择合适的证型后进行对应造模更为科学。目前 FD 的中医分型尚未有统一定论,主要参考《功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)》^[7]中的诊断分型,包括脾虚气滞证、肝胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚寒(弱)证和寒热错杂证 5 种证型。但未有研究表明,选择何种证型进行造模可以代表 FD 患者的临床表现。因此,本文对 FD 动物模型的证型归纳采用专家共识分类与常用临床证型相结合,以期更为全面地归纳且贴近临床患者的真实情况。

2 不同证型 FD 动物模型的制备方法

2.1 脾虚气滞型 FD 动物模型

脾虚气滞,胃失和降是 FD 的主要病机之一。中医学认为脾主运化,而胃主受纳,脾升胃降,则运化无阻,饮食不节(洁)或过度倦劳伤脾则气机阻

滞。《丹溪心法》云“脾气不和,中央痞塞”,现代医学研究表明 FD 患者胃排空延迟肠蠕动减慢,与中医学中脾虚气滞导致胃降失和的理论相一致。

何桂花等^[8]在 SD 大鼠 10 ~ 16 日龄时,每天给予含 0.1%碘乙酰胺的 2%蔗糖混合液 0.2 mL 灌胃 1 次,16 d ~ 6 周龄期间常规喂养,6 周龄后采用水环境小平台站立联合隔日禁食,继续喂养 14 d 后进行模型评价,并应用此模型成功验证健脾理气颗粒治疗 FD 大鼠的疗效。此外,甘国兴等^[9]、吴晓芳等^[10]采用“慢性束缚 + 游泳 + 不规则饮食”的多因素复合造模法进行模型制备,具体为每日束缚 2.5 h,游泳 10 min,隔日禁食,持续 21 d,并采用此模型成功验证五磨饮的治疗效果。

对于脾虚气滞证动物模型,目前造模方式主要分为两类:一类是选择碘乙酰胺蔗糖混合液灌胃结合水环境小平台站立,造模多从动物幼年开始,利用碘乙酰胺将胃肠蛋白组织烷基化造成内脏炎症,胃肠敏感性升高,模拟 FD 内脏高敏状态,同时采取水中小平台站立使动物长期疲倦,二者结合进行模型制备;另一类则更为贴合脾虚的病机,即采用慢性束缚、强迫游泳、水环境小平台站立和不规则饮食等多因素慢性不可预知性刺激,使模型动物长期倦劳和饮食不节,导致脾气不升、胃气不降、脾胃运化失调产生“痞满”“胃痞”等症状。结合临床实际情况和脾虚气滞的产生病机,动物造模方式可从过度倦劳与饮食不节(洁)入手,延长造模时间,同时避免规律性刺激使实验动物产生耐受,影响最终成模水平。

2.2 肝郁型 FD 动物模型

肝胃不和型、肝郁脾虚型和肝郁气滞型是临床中较为常见的肝郁型 FD 证型,主要由于情志改变造成肝郁进而影响胃肠功能。中医学认为肝属木主疏泄,喜条达而恶抑郁,脾属土主运化,肝郁将直接导致脾胃运化失司,是为“木郁戕土”。现代医学认为 FD 是脑-肠互动紊乱而产生的疾病,且 FD 患者常伴焦虑、抑郁等精神症状,胃肠症状与精神疾病互联互通,但其具体机制仍不明确,而通过中医学中“怒伤肝,思伤脾”和“郁而生热,或素有热,虚热相搏,结郁于胃脘而痛”等理论则能得到较好的解释。

2.2.1 肝胃不和型

早期研究者多采用单因素夹尾刺激制备肝胃不和型 FD 动物模型^[11-12],因其急性刺激直接激怒

动物,使之产生愤怒情绪后相互打斗,长期刺激导致动物暴躁易怒,使之“郁怒”,是早先最为常用且便捷的 FD 模型制备方法。随着对 FD 研究的深入,潜在的发病机制和脑肠轴等概念的提出,FD 动物的造模方式逐步由单一的夹尾刺激产生“郁怒”,转变为多因素复合刺激产生“肝郁”。如龚彦溶等^[13]采用慢性束缚、电击和强迫游泳联用,使小鼠产生疲倦状态,连续干预 30 d 后,通过糖水消耗实验证明小鼠产生抑郁状态,成功制备出肝胃不和型小鼠模型。

2.2.2 肝郁脾虚型

“夹尾刺激 + 饮食失节”^[14-15]是目前常用的肝郁脾虚证造模方式,夹尾刺激可激怒实验动物使之相互厮打产生“郁怒”,而单双日不规则饮食可使脾胃运化失调,脾升胃降失司,二者结合可对肝郁脾虚证的病机进行模拟。范明明等^[16]采取“慢性疲劳 + 夹尾刺激 + 饮食失节”联用,连续造模 28 d 后进行模型评价,评价指标包括实验动物一般情况、胃肠动力、胃窦组织学形态和胃肠激素含量,结果表明其成功制备出肝郁脾虚型 FD 大鼠模型,并成功验证中药方剂柴术理胃饮对 FD 大鼠的疏肝健脾疗效。龙飘等^[17]采用“慢性束缚 + 夹尾刺激 + 游泳 + 饮食不节”联用,通过慢性不可预知性刺激连续对大鼠造模 21 d,结果表明大鼠同样出现肝郁脾虚证的临床表现。

2.2.3 肝郁气滞型

谭树慧等^[18]采用慢性不可预知性刺激对实验动物进行造模,具体措施包括慢性束缚、食物剥夺和过度疲劳,每日选择上述刺激中的一种,相邻两日刺激不能重复,持续 21 d 后进行模型评价表明造模成功,并验证传统理气药乌药、木香对肝郁气滞型 FD 大鼠的理气作用。

中医学认为“肝为起病之源,胃为传病之所”,脾胃病的产生和治疗多强调肝的重要性。因此,FD 动物模型的制作也多从情志干预入手,如单因素造模法中的夹尾刺激,但单纯夹尾刺激导致动物产生的暴躁情绪并不符合 FD 患者长期低迷的精神状态。而慢性不可预知性刺激已被证明可以诱导动物产生抑郁样行为^[19],使实验动物产生焦虑、抑郁情绪导致肝郁。同时,长期慢性刺激也会使动物疲倦导致脾虚气滞,二者结合制备肝郁型动物模型。需要注意的是,由于造模周期长、刺激温和且相对无创,慢性不可预知性刺激有时难以建立 FD 动物

模型,如采用水环境小平台站立剥夺动物睡眠,每日应至少剥夺 8 h,持续最少 3 周^[20],对于干预水平的降低和造模周期的缩短将直接影响实验动物的成模结局。因此,对选择何种刺激联用、具体某一刺激产生的应激程度的把控、造模总周期的选择等问题,仍需进一步研究。此外,脾虚型和肝郁型动物模型都可采用慢性不可预知性刺激进行造模,在具体刺激因素的选择上应格外注意,采用何种刺激联用模拟不同证型仍是需要解决的关键问题。

2.3 脾胃湿热型 FD 动物模型

目前,脾胃湿热证动物多作为器质性胃肠疾病的研究模型,而对于非器质性的 FD 尚未有可靠的脾胃湿热证动物制备方法。脾胃湿热证可通过“内因湿热 + 外因湿热”^[21]或“内因湿热 + 外因湿热 + 外邪入侵”^[22]的多因素复合造模法进行模拟,“肥甘饮食 + 湿热环境”是研究者选择较多的造模方式,即采用高脂高糖饮食模拟内湿,结合 32℃、95%湿度的环境模拟外湿进行造模,检测指标多选取粪便性状、舌苔颜色、体温、皮色等外在症状和体征进行成模评价^[23]。此外,“肥甘饮食 + 湿热环境 + 生物因子”也是常用的湿热证模型制备方法,在内湿和外湿的基础上,采用幽门螺杆菌^[24]或大肠埃希菌^[25]等致病因子灌服使其出现病毒感染症状,同时具备湿热证特征。

朱洁等^[26]采用高脂饲料(84%玉米粉 + 15.5%猪油 + 0.5%胆固醇)喂养 SD 大鼠 2 周进行 FD 模型制备,评价结果表明大鼠出现毛发干枯、活跃度低、急躁易怒或抑郁焦虑等情况,胃肠动力学检测表明其胃排空率和小肠推进比均有所降低。刘成全等^[27]采用食积内热法对 FD 腹泻模型进行造模,将肉松、蛋黄粉、玉米粉、猪油、白糖和牛奶粉等比例混合,连续喂养 42 d 后进行模型评价,观测结果表明大鼠出现毛色枯黄、体重减轻、精神萎靡、稀便和进食减少等症状,尿 D-木糖排泄率和血清胃泌素含量降低,血清乳酸含量升高。尽管以上研究都采用高脂高糖饮食对实验动物进行饲养,但均未表明其动物模型为湿热证 FD 模型,也未有湿热证的评价指标出现。因此,脾胃湿热证的 FD 动物模型制备方法仍在研究中,对于该证型的成模方式值得更多研究者予以重视。

2.4 脾胃虚寒(弱)型 FD 动物模型

对相关文献进行整理发现,有关脾胃虚寒(弱)型 FD 动物模型的研究较少,但有数据表明^[28],仅

在广州 326 例 FD 人群中就有 36 例 (11.04%) 患者属脾胃虚寒证,因此该证型的动物模型制备需要研究者予以重视。中医学认为“阴盛伤阳,阳盛伤阴”,脾胃虚寒(弱)的成模方式可依据“寒邪直中脾胃”进行选择,使寒邪伤阳导致脾胃虚弱。

邱赛红等^[29]采用冷水灌胃 + 冰氢氧化钠灌胃结合进行造模,在持续造模期间大鼠出现脾胃虚寒证,但造模结束后相关指标迅速回归正常,模型持久性差,而采用 4℃ 的冷食醋以 10 mL/kg 连续灌胃 10 d 则可以在造模后维持较长时间。陈苏宁等^[30]采用该法成功制备出脾胃虚寒型 FD 大鼠模型,证明其可行性较好。此外,何杰滢等^[31]采用 25℃ HCl、8℃ HCl、8℃ NaCl 和 0 ~ 4℃ NaCl 对大鼠灌胃分别进行模型制备,结果表明 8℃ HCl 灌胃 + 夹尾刺激 + 不规则饮食可以成功制备出脾胃虚寒型 FD 动物模型。目前,脾胃虚寒型动物模型的制作难点在于灌胃溶液类型和温度的选择上,有研究者采用番泻叶水煎剂灌胃^[32]制作脾胃虚寒型动物模型,但其掌握不当会造成不同程度的胃肠黏膜损伤,并不符合 FD 的病理表现。《素问》中提到“味过于酸,肝气以津,脾气乃绝”,食醋作为常见的调味品,可以有效地防止动物产生病理性损伤,采取凉食醋灌胃可同时达到脾虚胃寒的目的。

对相关文献的整理结果表明,脾胃虚寒证 FD 动物模型的制备方式仍存在不足之处,仅从现代医学的角度出发进行模型制备仍不完善,合理选用中医理论进行指导可以对造模方法的选择提供不同的思路。

2.5 寒热错杂型 FD 动物模型

在临床证候分型中,患者同一时间出现寒证和热证交错表现为寒热错杂证,但同时对实验动物采取冷热刺激易导致作用相抵,造模难度大、实验周期长、动物死亡率高等原因使寒热错杂型 FD 动物模型的研究相对较少。

廖志成^[33]采用夹尾刺激 + 不规则饮食 + 冷热水喂养法连续造模 14 d,选择 4℃ 和 40℃ 冷热水交替喂养,通过冷热刺激影响大鼠正常的胃肠功能,研究者认为该方法可以成功建立 FD 模型。但对文献进行阅读后发现,造模方式中冷热水喂养的效果并不明确,且评价指标仅包含胃排空率、乙酰胆碱及其酯酶和转移酶含量的改变,其结果难以证明寒热错杂证的产生。

宋捷民等^[34]依据“虚寒为本,表热为标”的理

论指导,采用凉中药石膏 + 知母 + 番泻叶灌胃 4 周制备虚寒证大鼠模型,并在第 29 天皮下注射 20% 干酵母混悬液 10 mL/kg 模拟热证。有研究表明,酵母菌可激活内源性致热源 (endogenous pyrogen, EP) 细胞产生和释放 EP,直接影响体温调节中枢释放发热性中枢介质,从而升高体温^[35]。检测结果表明大鼠血清 T3、T4、NO、SOD 含量降低,体温持续升高约 40 h,综合其他研究者对虚寒证的评价指标显示造模成功^[36-39]。在未来,研究者可以据此对 FD 模型进行优化,进一步制作出更具寒热错杂证型特点的 FD 动物模型。

3 思考与展望

近年来,随着中医药现代化进程的快速发展,病证结合的动物模型制备方法也在随之完善。但作为研究体系中的重要组成部分,病证结合动物模型应同时符合西医病理特点,又满足中医证候表现,二者缺一不可。因此造模方式的选择和评价指标的选取是当下亟需解决的重点和难点。常见的 FD 病症结合动物模型见表 1。

在评价指标的选择上,病证结合模型的评价维度仍局限在西医病理特点的检测,而缺少对中医证候维度的评价指标。尽管多数研究者在造模完成后都对动物外在表现及精神状态等进行观测,但仍是从现代医学角度出发,仅与正常组模型进行对照,观测结果未侧重于四诊辨证,也未对所模拟证型的证候表现进行科学的评价。中医证候模型的评价指标体系仍在研究中,由于无法收集实验动物的主诉,研究者可采取客观指标对其进行评价。如李灿等^[44]将唾液淀粉酶分泌比值和 D-木糖排泄率作为脾虚证模型的评价指标;钟宇晨等^[45]将血液流变学、凝血功能等作为血瘀证的模型评价指标。需要注意的是,客观指标只能对特定证型的某一方面进行量化评价,采用多指标结合可以增加模型的科学性与可靠性,但实验动物与人类、不同品系间实验动物存在的差异性,使证候评价的实施过程产生较大阻碍,因此,选择合适的证候评价指标是未来急需解决的首要问题之一。

对文献进行整理发现,目前的研究仍存在以下不足:(1)造模方式与证型不符:部分文献标注为病证结合动物模型,但造模方式仍按研究者的经验进行选择,所选的刺激因素并不符合该证型的发病机制。应结合中医相关理论,根据该证型的病机选择

表 1 FD 常见病证结合动物模型归纳

Table 1 Induction of FD common diseases and syndromes combined with animal models

证型 Syndrome type	动物品系 Animal strain	造模方式 Modeling method	造模时间 Modeling time	评价指标 Evaluating indicator	文献来源 Literature source
脾虚气滞型 Spleen deficiency and qi stagnation type	SD 大鼠(雄性) SD rat (male)	碘乙酰胺蔗糖混合液 + 水环境小平台站立 Iodoacetamide sucrose mixture + small platform standing in water environment	20 d	一般情况,胃排空率,血清 Ghrelin、MTL、VIP、CCK8、IL-6、IL-10 General condition, gastric emptying rate, serum Ghrelin, MTL, VIP, CCK8, IL-6, IL-10	[8]
	SD 大鼠(雄性) SD rat (male)	慢性束缚 + 游泳 + 饮食不节 Chronic restraint + swimming + improper diet	21 d	血浆 Ghrelin、MTL、GAS、VIP、CCK、CGRP Plasma Ghrelin, MTL, GAS, VIP, CCK, CGRP	[10]
	SD 大鼠(雌雄各半) SD rats (half male and half female)	慢性束缚 + 过度疲劳 + 饮食不节 Chronic restraint + excessive fatigue + improper diet	21 d	体重,胃排空率,病理学形态,小肠推进比,血清 MTL、GAS、CCK Weight, gastric emptying rate, pathological morphology, small intestine propulsion ratio, serum MTL, GAS and CCK	[18]
	Wistar 大鼠(雌雄各半) Wistar rat (half male and half female)	夹尾刺激 Pinch-tail stimulation	14 d	一般情况,进食量,胃排空率,下丘脑和胃窦 Ghrelin 表达 General condition, food intake, gastric emptying rate, Ghrelin expression in hypothalamus and antrum	[40]
	SD 大鼠(雄性) SD rat (male)	慢性疲劳 + 夹尾刺激 + 饮食不节 Chronic fatigue + tail-clamping stimulation + improper diet	28 d	一般情况,进食量,体重,胃排空率,小肠推进率,病理学形态,血清 GAS、MTL Generally, food intake, weight, gastric emptying rate, small intestine propulsion rate, pathological morphology, serum gas and MTL	[41]
肝郁型 Liver stagnation type	SD 大鼠(雄性) SD rat (male)	慢性束缚 + 游泳 + 电刺激 + 脑震荡 + 饮食不节 Chronic restraint + swimming + electrical stimulation + concussion + improper diet	28 d	一般情况,海马组织 NPRB、BDNF 表达 General condition, expression of NPRB and BDNF in hippocampus	[42]
	SD 大鼠(雄性) SD rat (male)	夹尾刺激 + 饮食不节 Tail-clamping stimulation + improper diet	21 d	一般情况,胃残留率,小肠推进率,下丘脑和胃窦 5-HT 表达 General condition, gastric residual rate, small intestine propulsion rate, 5-HT expression in hypothalamus and antrum	[15]
	SD 大鼠(雌雄各半) SD rat (half male and half female)	慢性束缚 + 夹尾刺激 + 游泳 + 饮食不节 Chronic restraint + tail-clamping stimulation + swimming + improper diet	21 d	一般情况,旷场实验,尿 D-木糖排泄率,下丘脑和胃窦 CCK、CGRP 表达 General situation, open field experiment, urinary D-xylose excretion rate, CCK and CGRP expression in hypothalamus and gastric antrum	[17]
	KM 小鼠(雌性) KM mice (female)	慢性束缚 + 夹尾刺激 + 游泳 + 电刺激 + 过度疲劳 Chronic restraint + tail-clamping stimulation + swimming + electrical stimulation + fatigue	30 d	旷场实验,糖水偏好实验,胃残留率,病理学形态,血清 MTL、SP、5-HT,脑组织 5-HT Open field test, sugar water preference test, gastric residual rate, pathological morphology, serum MTL, SP, 5-HT, brain tissue 5-HT	[13]

续表 1

证型 Syndrome type	动物品系 Animal strain	造模方式 Modeling method	造模时间 Modeling time	评价指标 Evaluating indicator	文献来源 Literature source
脾胃虚寒(弱)型 Spleen and stomach deficiency and cold (weak) type	SD 大鼠 (雌雄各半) SD rat (half male and half female)	夹尾刺激 + 8℃ HCl + 饮食不节 Tail-clamping stimulation + 8℃ HCl + improper diet	14 d	一般情况,进食量,糖水偏好实验,旷场实验,胃排空率,小肠推进率,血清 5-HT,病理学形态 General situation, food intake, sugar water preference test, open field test, gastric emptying rate, small intestine propulsion rate, serum 5-HT, pathological morphology	[31]
	Wistar 大鼠 (雌性) Wistar rat (female)	4℃ 食醋 4℃ vinegar	10 d	一般情况,进食量,病理学形态 General condition, food intake, pathological morphology	[30]
	SD 大鼠 (雄性) SD rat (male)	碘乙酰胺蔗糖混合液 + 游泳 + 饮食不节 Iodoacetamide sucrose mixture + swimming + improper diet	14 d	一般情况,体重,进食量,胃排空率,病理学形态 General condition, weight, food intake, gastric emptying rate, pathological morphology	[43]
寒热错杂型 Cold and heat mixed type	Wistar 大鼠 (雌雄各半) SD rat (half male and half female)	夹尾刺激 + 冷热水 (40℃ 和 4℃) 喂养 + 饮食不节 Tail-clamping stimulation + feeding with hot and cold water (40℃ and 4℃) + improper diet	14 d	胃排空率,血清乙酰胆碱、乙酰胆碱酯酶、乙酰胆碱转移酶 Gastric emptying rate, serum acetylcholine, acetylcholinesterase, acetylcholinetransferase	[33]

具体刺激因素单用或联用,尽可能模拟真实患者的起病过程。(2)部分证型的研究存在不足:有关脾胃虚寒型和寒热错杂型的制备研究较少,这与造模周期长、刺激因素相互冲突、实验动物易死亡等原因有关。因此,造模周期的选择和干预因素的刺激程度仍需更多实验予以验证。此外,目前尚未有科学可靠的脾胃湿热型 FD 动物模型制备方法,可以采取“异病同治”的中医学思想,完善部分证型制备方式的短缺情况。(3)成模指标的选择主观性强,评价体系不完善,且缺少对中医证候的评价维度:FD 模型制备的成功与否尚未有公认的评价标准,成模指标多依据研究者自身的经验进行选择,模型评价主观性较强。此外,评价指标仍依据以往病理特点进行选择,未与中医证型特点相联系。尽管无法收集动物主诉,但仍可根据体表症状进行证候评价,如观察动物耳廓、鼻唇、舌质颜色等^[46]。未来,需建立统一的评价体系,选取贴合西医病理特征和中医证候特点的检测指标,增加模型评价的客观性与科学性,完善评价指标的多系统与多维度。

参 考 文 献(References)

[1] Shah R, Dhir V, Banka NH. Su1262-prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with functional dyspepsia and effects of eradication on symptoms-urban Indian scenario [J]. Gastroenterology, 2019, 156(6) : S523.

[2] Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton pump inhibitors reduce duodenal eosinophilia, mast cells, and permeability in patients with functional dyspepsia [J]. Gastroenterology, 2021, 160(5) : 1521–1531.

[3] Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2017, 23(2) : 151–163.

[4] 代蕊,杜晓泉,刘力,等.慢性萎缩性胃炎病证结合动物模型研究进展 [J].吉林中医药,2022,42(9) : 1112–1116.

[5] 方秀才.罗马Ⅳ功能性肠病诊断标准的修改对我国的影响 [J].胃肠病学和肝病学杂志,2017,26(5) : 481–483.

[6] 刘汶,范萌,王仲霞,等.功能性消化不良中医辨证与西医分型的调查分析 [J].北京中医药,2008,27(10) : 764–765.

[7] 张声生,赵鲁卿.功能性消化不良中医诊疗专家共识意见 (2017) [J].中华中医药杂志,2017,32(6) : 2595–2598.

[8] 何桂花,钟子劭,叶振昊,等.健脾理气颗粒对脾虚气滞证功能性消化不良大鼠胃肠运动功能及胃肠激素的影响 [J].广西医学,2020,42(8) : 985–989.

[5] Dai R, Du XQ, Liu L, et al. Research progress in establishing CAG animal models combining the disease and its syndromes [J]. Jilin J Chin Med, 2022, 42(9) : 1112–1116.

[6] Liu W, Fan M, Wang ZX, et al. Investigation and analysis of TCM syndrome differentiation and western medicine classification of functional dyspepsia [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2008, 27(10) : 764–765.

[7] Zhang SS, Zhao LQ. Consensus opinion of TCM diagnosis and treatment experts on functional dyspepsia (2017) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(6) : 2595–2598.

[8] Fang XC. Do the changes of Rome IV diagnostic criteria for functional bowel diseases impact our practice [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2017, 26(5) : 481–483.

- He GH, Zhong ZS, Ye ZH, et al. Effect of Jianpi Liqi Granules on gastrointestinal motility and gastrointestinal hormones in rats suffering from functional dyspepsia with spleen deficiency and qi stagnation syndrome [J]. Guangxi Med J, 2020, 42(8): 985–989.
- [9] 甘国兴, 吴晓芳, 冯伟勋, 等. 五磨饮对脾虚气滞证功能性消化不良大鼠的干预作用 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(19): 20–24.
- Gan GX, Wu XF, Feng WX, et al. Intervention effect of Wumoyin Decoction on functional dyspepsia rats of spleen deficiency and Qi stagnation syndrome [J]. Chin Med Her, 2019, 16(19): 20–24.
- [10] 吴晓芳, 甘国兴, 冯伟勋, 等. 五磨饮对脾虚气滞证功能性消化不良大鼠脑肠肽的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 814–820.
- Wu XF, Gan GX, Feng WX, et al. Effect of wumoyin decoction on regulating brain-gut peptide in functional dyspepsia rats with spleen deficiency and qi stagnation syndrome [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(7): 814–820.
- [11] 李蕙, 李国成. 肝胃不和型功能性消化不良大鼠胃动素和 P 物质的表达及中药情志舒的干预作用 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2003, 11(1): 12–15.
- Li H, Li GC. Changes of plasma MOT and antroduodenal SP expression in rats with functional dyspepsia and effect of qingzhishu [J]. Chin J Integr Trad West Med Dig, 2003, 11(1): 12–15.
- [12] 伍阜安, 李国成, 胡道松. 肝胃不和型功能性消化不良大鼠幽门括约肌乙酰胆碱酯酶及一氧化氮合酶的表达 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(1): 8–10.
- Wu ZA, Li GC, Hu DS. Expression of AChE and NOS in pyloric sphincter in rats with functional dyspepsia [J]. Chin J Integr Trad West Med Dig, 2004, 12(1): 8–10.
- [13] 龚彦溶, 梁晓霞, 王术玲. 肝胃不和型功能性消化不良小鼠模型的建立 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 218–222.
- Gong YR, Liang XX, Wang SL. Establishment of a novel mouse model of functional dyspepsia on account of “ganweibuhe” syndrome [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(1): 218–222.
- [14] 范梦男, 张博, 陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠 5-HT 及其受体表达影响的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 229–232, 299.
- Fan MN, Zhang B, Chen SN. Effect of Weitong Xiaopi prescription on expressions of 5-HT and receptor in rats with liver-qi depression and spleen-deficiency type of functional dyspepsia [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(11): 229–232, 299.
- [15] 范梦男, 张博, 陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠胃及下丘脑 BDNF 影响的实验研究 [J]. 实用药物与临床, 2020, 23(7): 589–593.
- Fan MN, Zhang B, Chen SN. Experimental study on the effect of Weitongxiaopi prescription on the BDNF of gastric antrum and hypothalamus in FD rats with liver depression and spleen deficiency [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2020, 23(7): 589–593.
- [16] 范明明, 林伟, 韩海瑞, 等. 疏肝健脾法对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠 SP、GAS、MTL、VIP 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(8): 1027–1033.
- Fan MM, Lin W, Han HR, et al. Effects of soothing liver and fortifying spleen method on SP, GAS, MTL and VIP of functional dyspepsia rats of type of liver stagnation and spleen deficiency [J]. Modern J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 31(8): 1027–1033.
- [17] 龙飘, 睢世聪, 邹旭峰, 等. 小柴胡汤对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠 CCK、CGRP 蛋白的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(3): 296–300, 332.
- Long P, Ju SC, Zou XF, et al. Effect of Xiaochaihu Decoction on CCK and CGRP in rats with functional dyspepsia of liver depression and spleen deficiency pattern [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2020, 44(3): 296–300, 332.
- [18] 谭树慧, 任卫琼, 夏伯候, 等. 醋炙乌药-木香对肝郁气滞型功能性消化不良模型大鼠胃排空及胃肠激素的影响 [J]. 中国药房, 2019, 30(5): 684–688.
- Tan SH, Ren WQ, Xia BH, et al. Effects of *Lindera aggregate* of Stir-baking with Vinegar-*Aucklandia lappa* on gastric emptying and gastrointestinal hormones in functional dyspepsia liver depression and qi stagnation model rat [J]. Chin Pharm, 2019, 30(5): 684–688.
- [19] 陈亚婷, 雷梦珠, 张波, 等. 慢性应激诱导动物抑郁样行为机制研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(6): 811–819.
- Chen YT, Lei MZ, Zhang B, et al. Research progress on mechanisms underlying chronic-stress-induced depressive-like behavior in animals [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(6): 811–819.
- [20] 刁华琼, 张婧, 王敏, 等. 改良的多平台水环境法在睡眠剥夺动物模型中的应用与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(1): 120–128.
- Diao HQ, Zhang J, Wang M, et al. Application and evaluation of the modified multi-platform method in animal model of sleep deprivation [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(1): 120–128.
- [21] 于静波, 韩越, 谢新, 等. 脾胃湿热证大鼠模型的尿液代谢组学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(10): 166–173.
- Yu JB, Han Y, Xie X, et al. Metabolomic analysis of urine in rat model with spleen-stomach damp-heat syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(10): 166–173.
- [22] 李威堂, 吴威, 孟岩, 等. 湿热证动物模型造模方法及评价研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(12): 4441–4451.
- Li WY, Wu W, Meng Y, et al. Study on modeling method and evaluation of animal model of damp-heat syndrome [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(12): 4441–4451.

- [23] 陈佳美, 朱青, 朴胜华, 等. 湿热证动物模型造模方法的文献挖掘研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9): 1399-1404.
- Chen JM, Zhu Q, Piao SH, et al. Research on literature mining of animal models with damp-heat syndrome [J]. J Basic Chin Med, 2021, 27(9): 1399-1404.
- [24] 王红梅, 胡锦涛, 肖梅英, 等. 脾胃湿热型幽门螺杆菌相关性胃炎小鼠模型建立的初步研究 [J]. 新中医, 2014, 46(12): 200-201.
- Wang HM, Hu JY, Xiao MY, et al. Preliminary study on the establishment of mouse model of *Helicobacter pylori*-related gastritis with damp-heat type in spleen and stomach [J]. New Chin Med, 2014, 46(12): 200-201.
- [25] 陈阳, 崔波, 范燕豪, 等. 葛根芩连汤中各成分在正常与大肠湿热证模型大鼠的肠吸收差异研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(1): 169-178.
- Chen Y, Cui B, Fan YH, et al. Differences in intestinal absorption of Gegen Qinlian Decoction between normal rats and rats with large intestinal damp-heat syndrome [J]. Chin J Chin Mater Med, 2020, 45(1): 169-178.
- [26] 朱洁, 王叶, 郭璇, 等. 新型造模法制备功能性消化不良肝郁脾虚证大鼠模型 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(4): 372-375.
- Zhu J, Wang Y, Guo X, et al. A new method for building the model of functional dyspepsia rats with liver depression and spleen deficiency syndrome [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2018, 38(4): 372-375.
- [27] 刘成全, 邓青, 谭志超, 等. 四磨汤口服液对幼年大鼠功能性消化不良腹泻的影响 [J]. 中南药学, 2017, 15(1): 8-12.
- Liu CQ, Deng Q, Tan ZC, et al. Effect of Simo decoction on functional dyspepsia with diarrhea in juvenile rats [J]. Central South Pharm, 2017, 15(1): 8-12.
- [28] 胡学军, 何桂花, 钟子劭. 广州地区功能性消化不良的中医证型分布特点及相关性研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(4): 475-478.
- Hu XJ, He GH, Zhong ZX. Distribution of traditional chinese medicine syndrome types of functional dyspepsia in guangzhou and their correlation with some factors [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2017, 34(4): 475-478.
- [29] 邱赛红, 李飞艳, 尹健康, 等. 两种大鼠脾胃虚寒模型制备方法的比较研究 [J]. 湖南中医学院学报, 2004, 24(6): 30-33.
- Qiu SH, Li FY, Yin JK, et al. A comparative study on two kinds of methods preparing animal model with the pattern of spleen-stomach deficient cold [J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan, 2004, 24(6): 30-33.
- [30] 陈苏宁, 梁靓靓, 史业东. 胃痛消痞方对脾胃虚寒型功能性消化不良大鼠胃肠动力和胃动素的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(7): 699-702.
- Chen SN, Liang LL, Shi YD. Influence of Weitongxiaopi Decoction on gastrointestinal motility and plasma motilin levels in rats with functional dyspepsia caused by spleen-stomach deficiency-cold [J]. World Chin J Dig, 2010, 18(7): 699-702.
- [31] 何杰滢, 桂蓓, 李梦秋, 等. 胃寒型功能性消化不良大鼠模型的构建 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 212-217.
- He JY, Gui P, Li MQ, et al. Construction of functional dyspepsia models of Weiham syndrome in rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(2): 212-217.
- [32] 宋厚盼, 曾梅艳, 陈小娟, 等. 脾胃虚寒型胃溃疡病证结合大鼠实验模型的建立及评价研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4): 468-473.
- Song HP, Zeng MY, Chen XJ, et al. Establishment and evaluation of the combination of disease and syndrome experimental model of spleen stomach deficiency cold type of gastric ulcer in rats [J]. J Basic Chin Med, 2020, 26(4): 468-473.
- [33] 廖志成. 黄连吴茱萸不同比例配伍对寒热错杂型功能性消化不良大鼠胆碱能神经系统的影响机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学; 2013.
- Liao ZC. Effect of *Coptis chinensis* and *Evodia rutaecarpa* in different proportions on cholinergic nervous system in rats with cold-heat mixed functional dyspepsia [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 2013.
- [34] 宋捷民, 钱旭武, 滕晔, 等. “寒热并见”大鼠模型的建立及评价 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(1): 39-41.
- Song JM, Qian XW, Teng Y, et al. Establishment and evaluation of cold-heat combined model in rats [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2014, 20(1): 39-41.
- [35] 卢芳, 董培良, 陈平平, 等. 三种热病证候模型最佳造模方法的探索与评价 [J]. 山东中医杂志, 2009, 28(2): 114-116.
- Lu F, Dong PL, Chen PP, et al. Exploration and evaluation of the best modeling methods of three fever syndrome models [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2009, 28(2): 114-116.
- [36] 李敏, 张冰, 刘小青, 等. 虚寒状态大鼠 cAMP 变化机制的实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(2): 33-34.
- Li M, Zhang B, Liu XQ, et al. Experimental study on the potential changing mechanism of cAMP in *Asthenia* cold syndrome rats [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2010, 17(2): 33-34.
- [37] 薛春苗, 张冰, 金锐, 等. 虚寒状态动物模型的评价研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(8): 2037-2042.
- Xue CM, Zhang B, Jin R, et al. Evaluative research of animal model with deficiency cold status [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(8): 2037-2042.
- [38] 黄仕文, 戴启刚. 乌头赤石脂丸对寒凝胸痹大鼠血液黏度、TXB₂、6-keto-PGF_{1α}、ET、NO、SOD 及 MDA 的影响 [J]. 山西中医学院学报, 2012, 13(3): 56-58.
- Huang SW, Dai QG. Effects of *Aconitum* Chishizhi Pill on blood viscosity, TXB₂, 6-keto-PGF_{1α}, ET, NO, SOD and MDA in rats with chest obstruction due to cold coagulation [J]. J Shanxi Univ Chin Med, 2012, 13(3): 56-58.
- [39] 苏健, 杜惠兰. 月经病寒凝血瘀证与 ET、NO 的关系及加减温经汤对其影响 [J]. 中成药, 2007, 29(11): 1571-1574.

- Su J, Du HL. Relations between ET, NO and blood stasis due to cold accumulation of emmeniopathy [J]. Chin Tradit Pat Med, 2007, 29(11): 1571-1574.
- [40] 张鑫, 刘阳, 姜巍, 等. 和胃理气方对肝郁型功能性消化不良大鼠 Ghrelin 表达的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(4): 63-66.
- Zhang X, Liu Y, Jiang W, et al. Effect of Hewei Liqi Decoction on ghrelin expression in rats with liver-stagnation type of functional dyspepsia [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2021, 42(4): 63-66.
- [41] 范明明, 林伟, 韩海瑞, 等. 柴术理胃饮对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠血清 MTL、GAS 的影响 [J]. 中医药信息, 2021, 38(10): 18-22.
- Fan MM, Lin W, Han HR, et al. Effect of CZLWY on serum MTL and GAS in FD rats with liver depression and spleen deficiency [J]. Inf Tradit Chin Med, 2021, 38(10): 18-22.
- [42] 胡俊秀, 蔡正旭, 郭慧淑. 肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠海马组织钠尿肽 B 受体与脑源性神经营养因子关系探讨及逍遥散的干预作用 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2): 194-198, 224.
- Hu JX, Cai ZX, Guo HS. Relationship between natriuretic peptide receptor b and brain-derived neurotrophic factor in rat hippocampus with functional dyspepsia of liver stagnation and spleen deficiency and interventional effect of *Xiaoyao* powder [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(2): 194-198, 224.
- [43] 刘梦雅, 成映霞, 白敏, 等. 香砂六君子汤调控 RhoA/ROCK2/MYPT1 信号通路改善功能性消化不良大鼠胃动力的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(4): 1-8.
- Liu MY, Cheng YX, Bai M, et al. Mechanism of Xiangsha Liujunzi Tang in regulation of RhoA/ROCK2/MYPT1 pathway to improve gastric motility in rats with functional dyspepsia [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(4): 1-8.
- [44] 李灿, 张海艇, 陈玉龙. 采用唾液淀粉酶和 D-木糖排泄率对利血平脾虚证模型的评价研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(7): 746-748.
- Li C, Zhang HT, Chen YL. Evaluation of reserpine spleen deficiency model using salivary amylase and D-xylose excretion rate [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2011, 17(7): 746-748.
- [45] 钟宇晨, 匡海学, 王秋红. 酒炙前后当归多糖对血瘀证大鼠的作用研究及机制探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(5): 495-501.
- Zhong YC, Kuang HX, Wang QH. Study on effect and mechanism of angelica polysaccharide on blood stasis rats before and after wine-broiled [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(5): 495-501.
- [46] 方肇勤, 潘志强, 卢文丽, 等. 小鼠常见证候的辨证标准 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(7): 508-510.
- Fang ZQ, Pan ZQ, Lu WL, et al. Syndrome differentiation criteria of common syndromes in mice [J]. J Basic Chin Med, 2006, 12(7): 508-510.

[收稿日期] 2023-03-03