

王雯,侯雨君,王路,等. 胃溃疡中医证候动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(10): 1351-1360.

Wang W, Hou YJ, Wang L, et al. Research progress on animal model establishment and evaluation of TCM syndromes of gastric ulcer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(10): 1351-1360.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.10.013

胃溃疡中医证候动物模型研究进展

王雯¹,侯雨君¹,王路¹,鄢香芸¹,李艳秋¹,孙路强¹,陈帅¹,
石云舟¹,郑倩华¹,李瑛^{2*}

(1. 成都中医药大学针灸推拿学院,成都 610075;2. 成都中医药大学研究生院,成都 610075)

【摘要】 胃溃疡是一种常见的消化系统疾病,中医药治疗该病效果显著,但其治疗机制至今尚未明确。建立一套科学客观的胃溃疡中医证候动物模型及模型评价体系,对促进中医药在此领域的发展以及进一步的研究具有重大意义。笔者对近 10 年中医药治疗胃溃疡相关文献进行整理,总结和分析了胃溃疡中医证候动物模型的制作与评价方法,对肝胃不和证、脾胃湿热证、胃络瘀阻证、脾胃虚寒证、胃阴不足证、肝郁脾虚证等动物模型的制作方法进行总结,发现目前的胃溃疡动物模型存在中医辨证分型不够统一、造模思路与证型局限、造模方法标准不一、模型病证结合不紧密、模型评价体系不规范等问题,并提出模型改进意见,以期为此领域的研究提供参考。

【关键词】 胃溃疡;中医证候;动物模型;评价方法

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 10-1351-10

Research progress on animal model establishment and evaluation of TCM syndromes of gastric ulcer

WANG Wen¹, HOU Yujun¹, WANG Lu¹, YAN Xiangyun¹, LI Yanqiu¹, SUN Luqiang¹,
CHEN Shuai¹, SHI Yunzhou¹, ZHENG Qianhua¹, LI Ying^{2*}

(1. College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China.
2. Graduate School, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075)
Corresponding author: LI Ying. E-mail: liying@cudtcm.edu.cn

【Abstract】 Gastric ulcer is a common digestive system disease. Traditional Chinese medicine (TCM) has a significant effect in treatment of this disease. However, its treatment mechanism is unclear. Establishing a scientific and objective animal model and model evaluation system is of great significance to promote development of TCM in this field. This article organizes the literature related to treatment of gastric ulcer by TCM in the past 10 years and summarizes method for establishing and evaluating animal models of TCM syndromes relating to gastric ulcer. The method were reviewed for liver and stomach disharmony syndrome, spleen and stomach dampness-heat syndrome, blood stasis in stomach syndrome, deficiency cold of spleen and stomach syndrome, stomach Yin deficiency syndrome, and liver depression and spleen deficiency syndrome. The current animal models of gastric ulcer had the following problems: the typing of TCM syndromes was not unified, the method and syndrome types of the models were limited, the standards of model establishment method were different, the combination of disease and syndrome of models was not close enough, and the model evaluation system was not standardized. Suggestions for model improvement are proposed to provide a reference for research in this field.

【Keywords】 gastric ulcer; TCM syndromes; animal models; evaluation methods

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

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2022YFC3500604)。
Funded by National Key R&D Project(2022YFC3500604)。

[作者简介] 王雯(1999—),女,在读硕士研究生,研究方向:针灸治疗功能性胃肠病的效应及其机制。Email:1158001145@qq.com

[通信作者] 李瑛(1964—),女,教授,博士,研究方向:针灸治疗功能性胃肠病的效应及其机制。Email:liying@cudtcm.edu.cn

胃溃疡是一种常见的、多发的消化道疾病,属于消化性溃疡病中最常见的一种,其典型表现为饥饿不适、饱胀暖气、泛酸或者餐后定时的慢性中上腹痛,严重时可见黑便与呕血^[1],甚至诱发穿孔和癌变^[2]。流行病学显示,胃溃疡全球发病率高达 5% ~ 10%^[3],严重影响患者的生活质量,加重社会的医疗负担,已成为亟待解决的健康问题。胃溃疡是现代医学病名,根据其临床特征可以归入祖国医学“胃脘痛”“痞证”“嘈杂”“吐酸”等病的范畴^[4]。大量研究证明,中医药治疗胃溃疡有效^[5],中药、针灸等可显著缓解患者症状、缩小溃疡面积、降低溃疡复发率,在临床治疗上具有独特的优势,但其作用机制尚未完全明确。辨证论治是中医药理论的核心,科学可靠的不同证型的动物模型是中医药在胃溃疡领域进一步探索的前提和保障。本文整理分析近 10 年来胃溃疡中医证候动物模型的造模和评价方法,以期为今后的研究者制备模型提供参考。

1 模型的建立与评价

胃溃疡根据中医辨证分型主要分为肝胃不和证、脾胃湿热证、胃络瘀阻证、脾胃虚寒证、胃阴不

足证和肝郁脾虚证等,其中中医证候动物模型的评价方法主要包括动物模型表征、行为学测试、微观指标检测、病理学改变、以方测证等^[6]。下面按证型虚实分类对模型的建立与评价进行归纳总结(表 1),并列出其余未分类的中医证候模型,补充从病理模型中筛选出病证模型的方法。

1.1 实证

胃溃疡实证包括肝胃不和证、脾胃湿热证、胃络瘀阻证。肝胃不和证表现为胃脘胀满或疼痛、两胁胀满,常因情志不畅而发作或加重;脾胃湿热证主要症状有脘腹痞满或疼痛,口干或口苦;胃络瘀阻证典型症状是胃脘胀痛或刺痛,痛处不移。

1.1.1 肝胃不和证模型

肝胃不和证为肝气郁滞、胃失和降所致。邓雪等^[7]采用 Willner 慢性不可预见性刺激法 + 醋酸烧灼法建立肝郁气滞胃溃疡模型,刺激包括:断水 24 h、断食 24 h、夹尾 5 min、摇晃、昼夜颠倒、电击足底、束缚 2 h,每日随机选择 1 种刺激,每种刺激平均使用 3 次,同时规避相邻 2 d 使用同种刺激,共 21 d,同时在第 10 天进行冰醋酸注射手术以制备胃溃疡模型。徐寅等^[8]在之前研究基础上增加刺

表 1 不同中医证型模型评价方法
Table 1 Evaluation methods for different TCM syndrome models

证型 Type	动物表征 Animal characterization	行为学测试 Behavioral testing	微观指标检测 Micro indicator detection	病理学改变 Pathological change	方药反证 Prescription
肝胃不和证 Liver and stomach disharmony syndrome	毛发杂乱,缺乏光泽,色黑,大便颜色变深或便质干结 The hair is messy and lacks luster, the color of stool darkens or becomes dry	进食进食量减少、体重降低,易激惹,活动减少,喜扎堆,旷场实验评分减低 Reduced intake, weight loss, irritability, reduced activity, tendency to cluster, and reduced scores in open field experiments	胃排空率降低,血清 5-HT 含量增高 Reduced gastric emptying rate and increased serum 5-HT content	溃疡面大,覆白苔或黄苔,黏液湖呈黄色或黄绿色 The ulcer surface is large, covered with white or yellow moss, and the mucous lake is yellow or chartreuse	肝胃百合汤、疏肝和胃丸、柴胡疏肝散 Ganwei Baihe decoction, Shugan Hewei pill, Chaihu Shugan powder
脾胃湿热证 Spleen and stomach dampness-heat syndrome	毛发无光,倦怠萎靡,肛温上升,大便稀溏 Matte hair, fatigue, increased rectal temperature, loose stool	进食进食量减少、体重降低 Reduced intake, weight loss	无特异性指标 No specific indicators	溃疡面大且深,周边充血水肿明显,上覆黄厚苔 The ulcer is large and deep, with obvious peripheral congestion and edema, covered with thick yellow moss	连朴饮、清中愈疡汤 Lianpo yin, Qingzhong Yuyang decoction
胃络瘀阻证 Blood stasis in stomach syndrome	毛发无光,爪尾紫暗,耳色暗红,寒战,小便色清,大便湿烂 The hair is matte, the paw tail is purple and dark, the ear color is dark red, shivering, the urine color is clear, and the stool is damp and rotting	进食进食量减少、体重降低,蜷缩少动,喜扎堆 Reduced intake, weight loss, curling up with little movement, tendency to cluster	胃黏膜血流量锐减,血液黏滞度、红细胞压积、血沉等指标上升 Gastric mucosa blood flow decreased sharply, and blood viscosity, hematocrit, erythrocyte sedimentation rate and other indicators increased	溃疡面有出血或血痂,周围瘀肿暗紫,上覆污苔 The ulcer surface is bleeding or scabbing, with dark and swollen surrounding areas covered with dirty moss	失笑散合丹参饮、良附丸 Shixiao powder and Danshen Yin, Liangfu pill

续表 1

证型 Type	动物表征 Animal characterization	行为学测试 Behavioral testing	微观指标检测 Micro indicator detection	病理学改变 Pathological change	方药反证 Prescription
脾胃虚寒证 Deficiency cold of spleen and stomach syndrome	毛发枯槁,鼻唇、爪趾淡白无光,舌质暗紫,精神萎靡,畏寒怕冻,肛温降低,便溏脱肛 The hair is withered, the nose, lips, and claws are pale and colorless, the tongue is dark and purple, the spirit is weak, afraid of cold, the rectal temperature is reduced, and the stool is loose and prolapsed	进水进食量减少、体重降低,行动缓慢,喜扎堆,耐寒能力下降 Reduced intake, weight loss, slow movement, tendency to cluster, and decreased cold tolerance	血清 GAS 含量降低 Reduced serum GAS content	溃疡较浅,范围不大,上覆少量白苔,周围黏膜水肿色淡湿润,反光性强 The ulcer is shallow and not extensive, with a small amount of white moss covering it. The surrounding mucosa is swollen and the color is light and moist, with strong reflectivity	香砂六君子汤、黄芪建中汤、大建中汤、枳术姜参汤、附子理中汤、芪术建中汤、温胃饮、理中丸 Xiangsha Liujunzi decoction, Huangqi Jianzhong decoction, Dajian Zhong decoction, Zhizhu Ginseng ginger, Fuzi Lizhong decoction, Qizhu Jianzhong decoction, Wenwei yin, Lizhong pill
胃阴不足证 Stomach Yin deficiency syndrome	毛发蓬松无泽,结膜颜色深红,舌质暗红,鼻头出血,大便干,足温显著升高 The hair is fluffy and colorless, the conjunctivas and the tongue are dark red, the nose is bleeding, the stool is dry, and the foot temperature is significantly increased	进水进食量减少、体重降低,易激怒 Reduced intake, reduced weight, irritability	胃黏膜血流量、胃液分泌量均显著降低 Gastric mucosa blood flow and gastric juice secretion were significantly reduced	溃疡面较小,多呈嫩红色 The ulcer surface is small and often appears tender red	益胃汤、芍药甘草汤 Yiwei decoction, Shaoyao Gancao decoction
肝郁脾虚证 Liver depression and spleen deficiency syndrome	毛发枯黄,足蹠、鼻尖、耳缘黏膜苍白,精神萎靡,大便软溏 The hair is withered and yellow, the feet, nose tip, and the mucous membranes of ears are pale, the spirit is weak, and the stool is soft and loose	进水进食量减少、体重降低,易激怒,拉尾排便反应阳性 Reduced intake, weight loss, irritability, and positive bowel movements due to tail pulling	血清中 GAS、5-HT、D-木糖含量降低,NE 指标升高,血清和尿木糖排泄水平下降 The levels of GAS, 5-HT, and D-xylose in serum decreased, NE indicators increased, and serum and urine xylose excretion levels decreased	胃黏膜呈现溃疡征象 Gastric mucosa shows signs of ulcer	痛泻要方、安胃汤 Tongxie Yaofang, Anwei decoction

激种类,包括潮湿垫料 + 倾斜喂养、热水泳、陌生物品、陌生气味等共 10 种因素作用于小鼠 4 周,刺激手段更为多样,造出模型更贴合于临床,但刺激因素过多,导致模型可控性和可重复性降低。张渊^[9]、董俊^[10]则只使用了 5 种刺激因素作用于大鼠:禁食不禁水 24 h、禁水不禁食 24 h、行为束缚 4 h、束缚水浸 4 h、冰水游泳 5 min,适当减少刺激因素,模型更为可控,5 周后成功制备了肝胃气滞证大鼠模型。此类证型通过多种刺激,使动物产生行为学应激以诱导肝郁,肝气郁结,木不疏土,胃失和降,符合肝胃不和证病机。且相邻 2 d 刺激不同,动物更不易产生耐受,造模成功率更高,更贴合于临床,但也存在周期较长、动物饲养成本较高等问题。

肝胃不和证胃溃疡动物模型的表征为毛发杂

乱,缺乏光泽,进食进水量减少,体重下降,易激惹,活动减少喜聚集,解黑便、大便颜色变深或大便质干结;指标上,模型组小鼠旷场实验水平穿越格子数、直立次数明显减少,静止时间明显延长,胃排空实验示胃排空率降低,血清中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量明显升高^[9];病理方面,模型组胃溃疡指数明显高于空白组,胃黏膜可见明显溃疡征象,溃疡面较大,上覆白苔或黄苔,并多见黄色或黄绿色黏液湖;可用于反证肝胃不和证的方药主要有肝胃百合汤^[8-10]、疏肝和胃丸^[11]、柴胡疏肝散等。

1. 1. 2 脾胃湿热证模型

脾胃湿热型胃溃疡因“热毒”滞于脾胃,湿热蕴久而肉腐。王洪京等^[12]、傅斌等^[13]将大鼠养育于

潮湿环境中,隔日进食,不限饮水,从第 5 天起将饮水替换为 10% 蜂蜜与 10% 白糖混合饮料,并自第 5 天起,隔日给予每只大鼠猪脂 20 g、每隔 3 日用 1 mL 白酒(酒精含量 56%)对大鼠进行灌胃。于造模第 30 天,灌无水乙醇 5 mL/kg 制备胃溃疡模型。徐敏等^[14]在普通饲料喂养的基础之上,自由饮用质量浓度为 200 g/L 的蜂蜜水,并按照大鼠的体重进行 52°白酒(20 mL/kg)和猪油(10 g/kg)隔日交替灌胃 20 d。此外,李沁媚等^[15]还将大鼠放入恒温恒湿箱(33 ~ 35℃)、中高温高湿度(95% ± 3%),每天 6 h 饲养,进一步加重大鼠湿热。该证型通过创造高脂高糖饮食的内热因素,再加湿热的外部因素,使“热毒”壅滞于脾胃,制备的动物模型贴合于临床。

该证动物模型一般表现为毛发无光,倦怠嗜卧,精神萎靡,进食、饮水量减少,体重下降,肛温上升,大便表现为粪质稀溏、湿粪数量和重量增多;病理上,模型组胃溃疡指数明显高于空白组,苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色法示胃黏膜明显溃疡征象,溃疡面较大较深,周边充血水肿明显,或有新鲜出血,上覆黄厚苔;常用于脾胃湿热证的方药有连朴饮、清中愈疡汤^[13]等。

1.1.3 胃络瘀阻证模型

造成胃部血瘀的病理因素主要有气滞和寒凝。赵岑^[16]、吴卓霖等^[17]采用冷暴露结合吡啶美辛灌胃法建立寒凝血瘀证胃溃疡模型,具体方法是:置大鼠于冰柜-10 ± 2℃中,并将含氧 8.5%的氮氧混合气体袋放入冰柜内缓慢放气,冷冻 1 h 后将大鼠取出,随后使用吡啶美辛 10 mg/kg 灌胃,以制备胃溃疡模型,如此连续处理 5 d。寒为阴邪,主收引和凝滞,冷暴露使阳气受损,阴寒凝滞,气血不行,血脉停滞,形成寒凝血瘀之证。此种造模方法操作简便、成功率高、死亡率低、稳定性强、重复性好,值得推广运用。

寒凝血瘀证动物模型表征为被毛无光泽、爪尾部紫暗、耳色暗红、呼吸微弱、蜷缩少动、反应迟钝、寒战、喜扎堆、饮水量少、小便色清、大便湿烂等;微观指标上,模型组胃黏膜血流量锐减,血液黏滞度、红细胞压积、血沉等血液流变学指标上升^[16];病理方面,模型组胃溃疡指数明显高于空白组,胃黏膜可见明显溃疡征象,溃疡面有出血或血痂,周围瘀暗肿胀,上覆污苔;此证型可以用失笑散合丹参饮、良附丸等进行方药反证。

1.2 虚证

胃溃疡虚证包括脾胃虚寒证、胃阴不足证。脾胃虚寒证表现为胃脘隐痛,喜温喜按,得食痛减;胃阴不足症见胃脘痛隐隐,饥而不欲食。

1.2.1 脾胃虚寒证模型

饮食失节、喜食生冷、过度劳倦等均会导致脾胃虚寒,诱发胃溃疡。牛风云等^[18]、刘敏等^[19]采用饮食失节法建立模型,沈科书等^[20]使用大黄苦寒泻下法,毕珺辉等^[21]、白敏等^[22]、范珉珏等^[23]综合上述两种方法,采用了饥饱失常喂养 + 大黄苦寒泻下法。吴青等^[24]、宋厚盼等^[25]在此前基础上,将大黄换为番泻叶,加用劳倦过度法构建模型。邱赛红等^[26]通过灌服冰氢氧化钠和冰食醋两种方法建立脾胃虚寒证胃溃疡模型,比较得出,食醋法造模制备的脾胃虚寒模型更接近于中医脾胃虚寒的临床表现,王琳^[27]、余凌英等^[28]便采用冰食醋法进行造模,邵占梅等^[29]另加猪油脂灌胃,提高造模成功率。此外,与此证型相近的脾胃气虚模型的构建,杜娟等^[30]采用厚朴三物汤耗气破气 + 饥饱失常法;孙虎等^[31]采用耗气破气 + 过食酸味法;张泓等^[32]使用了大黄苦寒泻下法。此类证型造模方法繁杂且混乱。例如,饮食失节法中,喂食频率和食物种类难以统一,用于苦寒泻下的药物也各不相同,且溶液浓度、剂量、频次等不一。因此更统一、规范、科学、简便的造模方法还有待进一步研究。

此类动物模型表征为毛发疏散枯槁,鼻唇、爪趾淡白无光泽,舌质暗紫,精神萎靡,行动缓慢,畏寒怕冻,喜扎堆,体重下降,进食及饮水量减少,肛温降低,便溏脱肛;指标上,模型组血清胃泌素(gastrin, GAS)降低,耐寒实验表明大鼠耐寒能力下降;病理上,模型组胃溃疡指数明显高于空白组,胃黏膜可见明显溃疡征象,溃疡一般较浅,范围不大,上覆少量白苔,周围黏膜水肿色淡湿润,反光性强;常用于脾胃虚寒证型的方药有香砂六君子汤^[21]、黄芪建中汤^[22]、大建中汤^[33]、枳术姜参汤^[27]、附子理中汤^[19]、芪术建中汤^[24]、温胃饮^[20]、理中丸等。

1.2.2 胃阴不足证模型

胃阴不足是由于外感热邪、胃病久而不愈、情志不舒、过食辛辣等耗伤胃阴,胃络失于濡润。目前在胃溃疡的研究中尚无此类病症结合模型的建立,笔者通过查阅文献,发现胃阴不足证型常利用温燥伤阴的食物或药物刺激而成。陈青青等^[34]用白酒和辣椒液的混合液(1:1)灌胃小鼠,第 1 天灌

30%白酒与 0.4 g/mL 的辣椒液混合液,0.01 mL/g 每天 2 次,此后每天白酒酒精度增加 10%,辣椒液质量浓度增加 0.2 g/mL,直至终浓度为 60%白酒和 1 g/mL 辣椒液混合液,共造模 30 d;方媛等^[35]在构建阴虚型慢性萎缩性胃炎大鼠模型时,采用了复合温热药、复合甲状腺激素灌胃两种方法构造胃阴虚模型;李莉等^[36]用燥热伤阴中药草乌水煎剂予以大鼠灌胃以造出胃热阴虚模型。

该证动物模型表征为被毛蓬松无光泽、双眼结膜颜色加深变红、舌质暗红、鼻头出血、易激惹等,摄食量、饮水量、体重、粪便含水率及粪便颗粒数均显著降低,足温显著升高;微观指标显示,胃黏膜血流量、胃液分泌量均显著降低;从病理上来看,模型组胃溃疡指数明显高于空白组,胃黏膜可见明显溃疡征象,溃疡面较小,多呈嫩红色;可用于胃阴不足证的方药有益胃汤、芍药甘草汤等。

1.3 虚实夹杂证

胃溃疡虚实夹杂证主要指肝郁脾虚证,症见胃脘胀满或疼痛,胁肋胀痛,腹痛泄泻,泻后痛减,常随情志变化发作或加重。

常用造模方法有多因素复合模拟中医病因,并联合乙酸烧灼法或配合阿司匹林灌胃法。郑小伟等^[37]、朱梓铭等^[38]、罗蔚等^[39]采用多因素复合模拟中医病因结合乙酸法来建立大鼠模型,3 种模拟刺激因素为大黄泻下法:每只 3 mL、每天 1 次,尾关笼法:每只 30 min、每天 1 次,游泳力竭法:负体重 10% 的保险丝,置深 50 cm、水温 28℃ 的水槽中游泳,大鼠鼻尖没入水面 10 s 为准,第 14 天向胃部注射 50% 冰乙酸以制造胃溃疡。此种方法造模,兼顾了致肝实和致脾虚,如夹尾关笼可致肝郁,大黄泻下、游泳力竭可致脾虚,致病刺激因素全面,造出的模型基本符合肝郁脾虚证,但存在病机先后的问题。肝郁脾虚是由情志失调,气机郁结,肝失疏泄,木不疏土,脾失健运所致,理论上应先是肝郁,后发脾虚。上述造模方法并未体现出病机的先后,不能完全模拟临床上患者疾病发展过程。王敏等^[40]通过多种情志刺激 + 阿司匹林灌胃法构建模型,此方法与肝胃不和证型造模方法相似,都采用应激刺激法造成肝郁,但此法致脾虚的刺激因素不显著,对病势难以把控,所以此方法可控性和稳定性较差。

肝郁脾虚证动物模型主要表现为毛发枯黄,足蹠、鼻尖、耳缘黏膜苍白,精神萎靡,反应迟钝,易激惹,食量减少,体重下降,拉尾排便反应阳性,大便

软溏;微观指标方面,模型血清中 GAS、5-HT、D-木糖含量降低,去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)含量升高^[37,41],血清和尿木糖排泄水平下降^[42];病理显示,模型组胃溃疡指数明显高于空白组,胃黏膜可见明显溃疡征象;常用于肝郁脾虚证的方药有痛泻要方^[40]、安胃汤^[38]等。

1.4 其他中医证候模型

其他证型有胃溃疡实寒证、实热证、寒热错杂证、脾肾阳虚证等。临床上较少出现单纯的实寒证、实热证,其往往伴随其他的致病因素,且其缺乏具体的辨证病位;其余证型在临床上占比较少,对应的基础研究也较缺乏,故一并论述。胃溃疡实寒证和实热证模型的构建方法是寒、热刺激因素加胃溃疡形成刺激因素,常用灌服冰水、0.3 mol/L 氢氧化钠 10 mL/kg,每天 1 次复制寒证模型,灌服 8% 干辣椒粉的 60% 乙醇混悬液 10 mL/kg,每天 2 次复制热证模型^[43]。王江等^[44]采用大承气汤苦寒泻下法 + 辣椒乙醇混合液灌胃法 + 乙酸注射法构建寒热错杂证胃溃疡模型。孙锋等^[45]用灌服大黄粉悬液 + 乙酸烧灼法构造胃溃疡脾肾阳虚证模型。

1.5 从病理模型中筛选病证模型

现代医学中,制作胃溃疡模型的方法主要有幽门结扎法、束缚水浸法、乙酸乙醇、非甾体抗炎药等药物诱发法。研究者用以上传统方法制作出实验性胃溃疡动物模型,再采用已通过量化、标准化的动物辨证法、四诊检测法,计量辨证动物寒热、气血、阴阳程度,从病理模型中筛选出相应的病证结合模型。有研究者认为,幽门结扎法可致胃内气滞而血瘀,从而建成胃络瘀阻证模型^[1];卢文丽等^[46]对比多种胃溃疡病理模型小鼠后发现,束缚水浸法构建模型阴阳气血损伤不显著,无明显证候偏向;乙酸型小鼠偏于胃寒阳竭、气血亏虚;乙醇早期致模型小鼠胃实热证明显,小鼠恢复后期出现气盛症状;消炎痛构建出的小鼠早期气阳两虚,后期持续性血虚;磷酸组胺小鼠模型仅在早期有胃热证的倾向;李金铭等^[47]采用皮下注射利血平法构建出气血阴阳俱虚证胃溃疡小鼠模型。

2 讨论

2.1 存在的问题

2.1.1 中医辨证分型不够统一

目前对于胃溃疡的中医辨证分型没有一个统一的标准。据《消化性溃疡中医诊疗专家共识意见

(2017)》^[48], 消化性溃疡辨证分型包括肝胃不和证、脾胃湿热证、肝胃郁热证、胃络瘀阻证、脾胃虚弱(寒)证、胃阴不足证, 并未将肝郁脾虚型胃溃疡放入其中, 但临床上较多患者辨证属肝郁脾虚型, 也有较多学者做了此证型方面的研究; 另外, 实寒证、实热证、寒热错杂证、脾肾阳虚证以及气血阴阳俱虚等, 未被归纳入分型中。建立一个统一的分型标准, 是中医药作用机制探索的重要前提。

2.1.2 造模思路与造模证型局限

当前用于造模的方法以病证结合法为主, 病理造模筛选法研究较少, 方法局限。不同病理造模法中医证候特点还不够明确, 且另有多种造模方法未被对应到“证”中, 包括常用的阿司匹林法, 同种药物不同给药方式如乙酸灌胃法、涂抹法、浆膜下注射法所造出的不同模型等; 目前的研究中, 可供选择的证候模型还不够全面。如胃络瘀阻模型, 目前仅有寒凝因素致血瘀的模型, 缺少气虚、气滞等因素的模型。再者, 虽然一些证型的实验性研究较为成熟, 但某些证型几乎没有实验性的研究, 如肝胃郁热、胃阴不足证。有研究显示, 肝胃郁热证在胃溃疡的中医证型分布中占 21.9%^[49], 因此, 深入此类型的研究有利于更好地服务临床, 更有利于中医药在此领域全面而充分地发展。

2.1.3 造模方法标准不一

对于同一个建模方法, 不同的研究学者采用不同的执行标准。例如在构建肝郁模型时, 研究者使用的刺激因素各不相同, 刺激方法繁多, 操作复杂, 虽然很好地模拟了人类多因素致病的现实情况, 但各种造模因素之间缺少对比研究, 无法为后续的研究者提供良好的造模选择。另外, 同一实验动物, 同一药物的使用量、使用频次等却各有不同, 而目前暂无研究表明最佳药物和最佳用量, 所以为提高实验的规范化、合理性和节约实验成本等, 还需要进一步实验对比^[50]。

2.1.4 模型病证结合不紧密

胃溃疡中医证候模型通常采用病 + 证的方式构造, 即将中医病因造模和西医病理造模直接叠加在动物模型上, 但从中医整体观理论来讲, 病、证并不是截然对立的两种状态, 两者是密不可分的。在病证结合建模过程中, 病、证施加先后顺序也不统一, 有先证后病、先病后证、病证同步 3 种; 其次, 人类疾病的发生发展受多种因素影响, 而实验制备的动物模型与人类疾病的相似度仍有一定距离, 同一

个病因可导致不同的证候, 不同的病因也可能发展为相同的证候, 例如在寒凝血瘀证型中使用了冷暴露法, 动物不仅会寒凝血瘀, 也可能因为寒邪外袭而感冒; 再者, 中医药的诊疗需要根据病情阶段不断辨证施治, 而在动物建模过程中几乎不会考虑这个动态的过程, 实验过程中不会再次辨证。如何将病、证更好地在动物模型上结合、构建的动物模型更贴近于临床, 促进中医证候模型的科学合理性, 值得进一步探究。

2.1.5 模型评价体系不规范

在对动物模型表征以及行为学评价时, 其评价形式较为主观。虽然近些年已有研究者对此类评价进行了量化规范, 但量化打分还是以研究者自身的判断为主, 另外中医舌脉辨证在动物模型中仍难以实现, 且人类与动物模型在证型上的表现是否一致, 有待考证; 生化指标评价方面, 一些证型具有特异评价指标, 如肝郁模型可检测血清中 5-HT 和 NE 含量、脾虚模型可检测血清中 GAS 和 D-木糖水平、胃络瘀阻模型可观察血液流变学指标的改变, 但大部分模型缺乏特异性生化指标, 且缺少一个具体的量化标准; 病理改变方面, 不同证型的胃溃疡, 其病变黏膜在光镜下应呈现出特异性改变, 但尚无科学、权威的区分评价标准。

2.2 模型的改进建议

针对模型存在的问题, 可以考虑从以下角度来改进。

首先, 研究者应尽早制定统一的胃溃疡辨证分型, 重视先前未深入探究的证型、领域。统一辨证分型, 可从规范症状、证名、证症关系 3 个方面入手^[51]; 对于暂时没有的动物模型, 可以参考其他相同证型不同疾病的造模方法, 如胃阴不足证型可参考慢性萎缩性胃炎胃阴不足模型, 肝胃郁热型可参照肝郁模型加热证模型。

其次, 开展更多的模型对比研究, 以确定最佳的造模方法, 包括实验动物选择标准、造模因素、药物剂量、时间周期等^[6]。例如, 在动物选择方面, Wistar 大鼠相比于 SD 大鼠更容易受到外界因素的影响^[52], 故更适用于制作肝郁模型, 体重偏大、体脂偏高的中年雄性动物更易形成脾胃湿热模型^[53], 缩短造模周期; 在配比高脂高糖等饲料时, 兼顾饲料的口感、成型, 可以保证造模过程更稳定、可靠地进行^[54]。

再次, 从中医角度出发, 侧重中医相关概念及

理论与证候模型的融合。建模前,应先掌握疾病本质及其病因病机,确定病、证施加的先后顺序,使其符合疾病的发生与发展;中医证的形成因素多样化,如脾胃气虚证病因有过食生冷、饥饱失常、过度劳倦等,研究者应根据实验目的合理选择致病因素;“辨证”是中医理论的核心,在实验过程中,应密切关注动物情况,对动物进行多次辨证,及时调整造模方案,以更好地模拟临床疾病发展过程。

最后,探索更客观、更全面、更规范的模型评判指标。中医“整体观念”和“藏象理论”提示,五脏六腑相连相通,一脏病变则引发全身,胃溃疡病位在胃,但也会累及肝、脾等,因此检测指标应同时关注多个脏腑,使评价更加全面;推广“以方测证”方法的应用,逆向判断证候模型是否成功,增加模型评价方式广度。“有是病便有是证”,“有是证,用是方”,实验中可将胃溃疡病理造模法和以方测证法联合使用。先根据动物四诊法和辨证法基本判断模型证候类型,再用证候对应方剂反作用于动物模型,观察症状是否好转,判断证候类型与动物模型贴合程度,增加从病理模型中挑选相应证候可靠度,为筛选病证结合模型拓宽思路。

建立病证结合的中医证候模型是中医药在胃溃疡领域现代化发展的关键,虽已有胃溃疡中医证候动物模型为研究者提供了参考,但仍需进一步完善。通过对前期模型的改进,以期建立更加统一、规范、可行的胃溃疡中医症候模型,推动胃溃疡的研究以及中医药现代化进程的发展。

参 考 文 献(References)

[1] 陈伟良,伍振峰,邓中银,等. 中医药在抗胃溃疡研究应用中的现状与进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 362-367.
Chen WL, Wu ZF, Deng ZY, et al. Status and advance in study on anti-ulcer of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2013, 19(8): 362-367.

[2] Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease [J]. N Engl J Med, 1996, 335(4): 242-249.

[3] Sverdén E, Agréus L, Dunn JM, et al. Peptic ulcer disease [J]. BMJ, 2019, 367: 15495.

[4] 王江. 关于胃溃疡病的中医释名及病因病机证候演变的文献研究[J]. 现代中医药, 2013, 33(5): 137-139.
Wang J. Literature research on the TCM explanation of gastric ulcer disease and the evolution of etiology, pathogenesis and syndrome [J]. Mod Chin Med, 2013, 33(5): 137-139.

[5] Teschke R, Wolff A, Frenzel C, et al. Herbal traditional Chinese medicine and its evidence base in gastrointestinal disorders [J].

World J Gastroenterol, 2015, 21(15): 4466-4490.

[6] 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.

[7] 邓雪,任路,李静,等. 电针“肝俞”穴对抑郁型胃溃疡大鼠胃窦黏膜、下丘脑组织 P 物质和海马 5-羟色胺的影响[J]. 针刺研究, 2014, 39(2): 124-129.
Deng X, Ren L, Li J, et al. Effect of electroacupuncture stimulation of “Ganshu”(BL 18) on locomotor, gastric mucosal and hypothalamic SP immunoactivity and hippocampal 5-HT content in rats with depression and gastric ulcer [J]. Acupunct Res, 2014, 39(2): 124-129.

[8] 徐寅,喻斌. 肝胃百合汤对慢性应激胃溃疡模型小鼠 Th1/Th2 细胞平衡及 HPA 轴的影响[J]. 中医药学报, 2019, 47(4): 32-36.
Xu Y, Yu B. Effect of Ganwei Baihe Decoction on Th1/Th2 cells balance and HPA axis in mice with chronic stress gastric ulcer [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2019, 47(4): 32-36.

[9] 张渊. 肝胃百合汤干预慢性应激性胃溃疡肝胃气滞证模型大鼠作用机制的蛋白组学研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学; 2021.
Zhang Y. Proteomic study on the mechanism of intervention of Ganwei Baihe Decoction on chronic stress gastric ulcer model rats with liver-stomach qi stagnation syndrome [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine; 2021.

[10] 董俊. 肝胃百合汤干预慢性应激性胃溃疡肝胃气滞证模型大鼠的代谢组学研究[D]. 银川: 宁夏医科大学; 2021.
Dong J. Metabonomics study on the intervention of Ganwei Baihe Decoction on chronic stress gastric ulcer model rats with liver and stomach qi stagnation syndrome [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University; 2021.

[11] 张国民,莫新民,刘慧萍,等. 疏肝和胃丸抑制胃溃疡大鼠胃酸和胃蛋白酶分泌作用的实验研究[J]. 山西中医学院学报, 2007, 8(1): 16-17.
Zhang GM, Mo XM, Liu HP, et al. Experimental research of Shugan hewei pill on inhibiting the secretion of gastric acid and pepsin of rats with gastric ulcer [J]. J Shanxi Coll Tradit Chin Med, 2007, 8(1): 16-17.

[12] 王洪京,赵明,杨瑞莲,等. 清热化湿愈疡合剂对实验性胃溃疡(脾胃湿热证)的影响[J]. 中国中医急症, 2006, 15(7): 768-770, 812.
Wang HJ, Zhao M, Yang RL, et al. The experimental study on the effect of qingrehuashiyuyang mixture for rats with peptic ulcer, spleen and stomach moist heat syndrome [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2006, 15(7): 768-770, 812.

[13] 傅斌,陈建章,范姝,等. 清中愈疡汤对脾胃湿热型胃溃疡作用的实验研究[J]. 中国医学创新, 2022, 19(16): 28-34.
Fu B, Chen JZ, Fan S, et al. Experimental study on the effect of qingzhong Yuyang Decoction on gastric ulcer of spleen and stomach damp-heat type [J]. Med Innov Chin, 2022, 19(16):

- 28-34.
- [14] 徐敏, 王凤仪, 赵党生, 等. 芍药汤对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠 TLR4, NF- κ B p65 和 IL-6 表达的调控作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14): 53-58.
- Xu M, Wang FY, Zhao DS, et al. Effect of Shaoyatong on expressions of TLR4, NF- κ B p65 and IL-6 in rats with damp-heat ulcerative colitis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(14): 53-58.
- [15] 李沁媚, 王玉涵, 吕菲菲, 等. 溃疡性结肠炎与湿热证溃疡性结肠炎大鼠模型的比较研究 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(3): 354-363.
- Li QM, Wang YH, Lyu FF, et al. Comparative study of rat models with ulcerative colitis and ulcerative colitis plus damp-heat syndrome [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(3): 354-363.
- [16] 赵岑. 寒凝血瘀型消化性溃疡大鼠模型建立及胃黏膜血流量、血流变学观察 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学; 2011.
- Zhao C. Establishment of rat model of peptic ulcer with cold coagulation and blood stasis and observation of gastric mucosal blood flow and hemorheology [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2011.
- [17] 吴卓霖, 林一帆, 王承利, 等. 寒凝血瘀型胃溃疡大鼠模型的建立及冬胃颗粒保护作用的观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(3): 141-144.
- Wu ZL, Lin YF, Wang CL, et al. Establishment of the rat model of gastric ulcer with blood stasis syndrome due to cold accumulation and protective effect of Dongwei Granule [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2011, 19(3): 141-144.
- [18] 牛凤云, 田庆玲, 吴春萍. 脾胃虚寒型胃溃疡动物模型的初步探讨 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(2): 84-86.
- Niu FY, Tian QL, Wu CP. Establishment of rat model with gastric ulcer of deficiency cold of spleen and stomach type [J]. Chin J Integr Tradit West Med Intensive Crit Care, 2005, 12(2): 84-86.
- [19] 刘敏, 周亚滨, 孙世林, 等. 附子理中汤治疗脾胃虚寒型胃溃疡机制的研究 [J]. 中医药学报, 2012, 40(4): 42-44.
- Liu M, Zhou YB, Sun SL, et al. Fuzi Lizhong Decoction in the treatment of gastric ulcer of spleen-stomach deficiency cold type [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2012, 40(4): 42-44.
- [20] 沈科书, 董宇翔, 沈英字, 等. 温胃饮对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠内分泌水平影响的实验研究 [J]. 吉林中医药, 2007, 27(12): 59-60.
- Shen KS, Dong YX, Shen YY, et al. Experimental study on the effect of Wenweiyin on endocrine level in rats with gastric ulcer of spleen-stomach deficiency-cold type [J]. Jilin J Chin Med, 2007, 27(12): 59-60.
- [21] 毕瑞辉, 杨天仁. 香砂六君子汤及其拆方对脾虚胃溃疡模型大鼠胃蛋白酶、SOD、MDA 水平的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(4): 280-282.
- Bi JH, Yang TR. The experimental research of xiangshaliujunzi Tang and its separated formulae on pepsin, SOD and MDA content of spleen deficiency gastric ulcer model rats [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2010, 26(4): 280-282.
- [22] 白敏, 段永强, 杨晓轶, 等. 黄芪建中汤对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 397-400.
- Bai M, Duan YQ, Yang XY, et al. Effect and mechanism of Huangqi Jianzhong Decoction on gastric ulcer of spleen stomach deficiency cold type in rats [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(4): 397-400.
- [23] 范珉珩, 段永强, 虎峻瑞, 等. 景芪愈溃胶囊对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠的作用及其机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(9): 1596-1602.
- Fan MJ, Duan YQ, Hu JR, et al. Effect of Jingqi-Yukui capsule on rats with gastric ulcer of spleen-stomach deficient cold type and its mechanism [J]. Chin J Pathophysiol, 2021, 37(9): 1596-1602.
- [24] 吴青, 陈继婷. 芪术建中汤对脾阳虚溃疡大鼠 IL-6 和 GAS 影响的实验研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(1): 40-42.
- Wu Q, Chen JT. Experimental study on Qizhu Jianzhong Decoction influencing ulcerative rats' IL-6 and GAS in spleen Yang deficiency [J]. J Zhejiang Univ Tradit Chin Med, 2009, 33(1): 40-42.
- [25] 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]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2020, 26(4): 468-473.
- [26] 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 Hunan Tradit Chin Med Univ Hunan, 2004, 24(6): 30-33.
- [27] 王琳. 枳术姜参汤对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠模型的作用及机制研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学; 2016.
- Wang L. Zhizhu Ginseng ginger for stomach deficiency type gastric ulcer role model and mechanism [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2016.
- [28] 余凌英, 李星, 蔡平君, 等. 干姜和炮姜对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠药效学指标及肠道菌群的影响 [J]. 中国药房, 2022, 33(20): 2460-2465.
- Yu LY, Li X, Cai PJ, et al. Effects of *Zingiber officinale* and processed *Zingiber officinale* on pharmacodynamic indexes and intestinal flora on gastric ulcer rats with spleen-stomach deficiency and cold type [J]. Chin Pharm, 2022, 33(20): 2460-2465.
- [29] 邵占梅, 仲继冬, 房玉明, 等. 格瓦斯对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠保护作用的研究 [J]. 中国酿造, 2022, 41(1): 64-69.

- Shao ZM, Zhong JD, Fang YM, et al. Protective effect of Kvass on gastric ulcer rats with spleen-stomach deficiency [J]. Chin Brew, 2022, 41(1): 64-69.
- [30] 杜娟, 王秀琴, 季凤清, 等. 脾气虚胃溃疡大鼠胃黏膜生长抑素相关信号转导分子的变化 [J]. 解剖学报, 2008, 39(6): 894-900.
- Du J, Wang XQ, Ji FQ, et al. Changes of somatostatin related signal transduction moleculars in rat gastric mucosa of spleen deficiency syndrome combined with gastric ulcer [J]. Acta Anat Sin, 2008, 39(6): 894-900.
- [31] 孙虎, 丁永伟, 王平, 等. 脾胃气虚型胃溃疡大鼠病证结合模型的制备 [J]. 山东中医杂志, 2015, 34(1): 47-50.
- Sun H, Ding YW, Wang P, et al. Preparation of the gastric ulcer rat model with deficiency of spleen and stomach [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2015, 34(1): 47-50.
- [32] 张泓, 郭华, 张雨辰, 等. 艾灸对脾虚胃溃疡模型大鼠胃组织表皮生长因子受体、磷酸化细胞外信号调节激酶的影响 [J]. 针刺研究, 2014, 39(5): 351-357.
- Zhang H, Guo H, Zhang YC, et al. Effect of moxibustion intervention on expression of gastric epidermal growth factor receptor and extracellular signal regulated kinase 1/2 expression in rats with gastric ulcer [J]. Acupunct Res, 2014, 39(5): 351-357.
- [33] 徐佳悦. 大建中汤及其拆方对脾胃虚寒胃溃疡模型大鼠影响的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学; 2020.
- Xu JY. Study on the effect of dajianzhong decoction and its decomposed prescriptions on gastric ulcer model rats with deficiency of spleen and stomach cold [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2020.
- [34] 陈青青, 苏洁, 杜宇忠, 等. 铁皮石斛超微粉对“过食辛辣”致胃阴虚模型小鼠的影响 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1651-1657.
- Chen QQ, Su J, Du YZ, et al. Effect of *Dendrobium officinale* superfine powder on stomach Yin deficiency model mice induced by “spicy overeating” [J]. Chin J Chin Mater Med, 2021, 46(7): 1651-1657.
- [35] 方媛, 桂文琪, 聊晓玉, 等. 阴虚型慢性萎缩性胃炎大鼠病证结合模型的探索与评价 [J]. 中南药学, 2022, 20(3): 525-531.
- Fang Y, Gui WQ, Liao XY, et al. Evaluation of disease syndrome combination model of chronic atrophic gastritis with Yin deficiency in rats [J]. Central South Pharm, 2022, 20(3): 525-531.
- [36] 李莉, 王晓东, 李波, 等. 玉女煎对大鼠胃热阴虚型血热证候的疗效作用机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(1): 16-19.
- Li L, Wang XD, Li B, et al. Study on therapeutic effect and mechanism of Yunv Decoction on blood heat syndrome of stomach-heat Yin deficiency type in rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2014, 30(1): 16-19.
- [37] 郑小伟, 王颖, 宋红. 肝郁脾虚证胃溃疡大鼠胃窦组织差异蛋白质表达及柴黄胃溃宁的干预研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(12): 2840-2843.
- Zheng XW, Wang Y, Song H. Expression of gastric antrum proteins in gastric ulcer rats with syndrome of liver constraint and spleen deficiency and the effect of Chaihuang Weikuining [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 26(12): 2840-2843.
- [38] 朱梓铭, 唐友明, 吴德坤, 等. 安胃汤干预肝郁脾虚证胃溃疡大鼠胃窦组织蛋白质组学研究 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(21): 3533-3538.
- Zhu ZM, Tang YM, Wu DK, et al. A proteomic research in gastric ulcer rats with syndrome of liver constraint and spleen deficiency treated by Anwei Decoction [J]. J Pract Med, 2018, 34(21): 3533-3538.
- [39] 罗蔚, 唐友明, 韩叶芬, 等. 基于 iTRAQ 技术的安胃汤干预胃溃疡肝郁脾虚证大鼠蛋白质组学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(1): 72-81.
- Luo W, Tang YM, Han YF, et al. iTRAQ based proteomics study of anwei decoction on gastric ulcer with liver depression and spleen *Asthenia* syndrome in rats [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2019, 30(1): 72-81.
- [40] 王敏, 刘杰民, 陈玲, 等. 痛泻要方对大鼠肝郁脾虚证胃溃疡的治疗作用及机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(10): 2361-2365.
- Wang M, Liu JM, Chen L, et al. Therapeutic effect and mechanism of Tongxie Yaofang on gastric ulcer with liver depression and spleen deficiency syndrome in rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27(10): 2361-2365.
- [41] 邓金钗, 郑小伟, 余王琴, 等. 柴黄胃溃宁对肝郁脾虚证胃溃疡模型大鼠脾 IL-6、TNF- α mRNA 表达的影响 [J]. 新中医, 2014, 46(11): 205-207.
- Deng JC, Zheng XW, Yu WQ, et al. Effect of Chaihuang weikuining on the expression of IL-6 and TNF- α mRNA in spleen of gastric ulcer model rats with liver depression and spleen deficiency syndrome [J]. New Chin Med, 2014, 46(11): 205-207.
- [42] 徐曼丽, 邓金钗, 刘晓谷, 等. 柴黄胃溃宁对肝郁脾虚证胃溃疡模型大鼠脑组织 HSP70 mRNA 和 Caspase-3 mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(12): 2866-2868.
- Xu ML, Deng JC, Liu XG, et al. Effect of Chaihuang weikuining on HSP70 and Caspase-3 mRNA expression in gastric ulcer rats brain with liver constraint and spleen deficiency syndrome [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2014, 32(12): 2866-2868.
- [43] 于海, 柴剑波, 赵伟国, 等. 大黄黄连泻心汤、理中丸对炎性胃痛胃溃疡寒热证模型大鼠胃组织 bFGF 和血清 VEGF 含量的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(8): 1637-1639.
- Yu H, Chai JB, Zhao WG, et al. Influence of Dahuang Huanglian Xiexin Decoction or Lizhong pill on VEGF contents in serum and bFGF contents in stomach tissue of gastric ulcer induced by indomethacin combined with cold or heat syndrome [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2012, 39(8): 1637-1639.
- [44] 王江, 周永学, 谢勇波. 半夏泻心汤拆方对胃溃疡大鼠胃组织 GAS、MTL 与血清 PAF、ET、NO 的影响及其寒热并用配伍的意义研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(11): 2776

- 2779.
- Wang J, Zhou YX, Xie YB. Effect of decomposed Banxia Xiexin Decoction on GAS and MTL in gastric tissue and PAF, ET and NO in serum of gastric ulcer rats and its significance of cold and heat compatibility [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2016, 34(11): 2776-2779.
- [45] 孙锋, 叶柏川, 陈辉, 等. 肾气丸治疗脾肾阳虚型胃溃疡动物模型的实验研究 [J]. 新中医, 2012, 44(8): 168-170.
- Sun F, Ye BC, Chen H, et al. Experimental study on Shenqi pill in treating animal model of gastric ulcer with spleen-kidney Yang deficiency [J]. New Chin Med, 2012, 44(8): 168-170.
- [46] 卢文丽, 方肇勤, 潘志强, 等. 6 种胃溃疡小鼠模型的证候特征及比较 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(8): 63-68.
- Lu WL, Fang ZQ, Pan ZQ, et al. Syndrome characteristics and comparison of six kinds of mice gastrelceosis models [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2007, 41(8): 63-68.
- [47] 李金铭, 高天悦, 杨旭, 等. 四君子汤合血府逐瘀汤对利血平胃溃疡模型小鼠胃黏膜、胃组织 SOD、MDA、NO 及气、血、阴盛衰影响随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2018, 32(1): 56-60.
- Li JM, Gao TY, Yang X, et al. Randomized parallel contrast study of effects of sijunzi decoction plus xuefuzhuyu decoction on the gastric mucosa, gastric SOD, MDA, NO and exuberance and debilitation of Qi, blood and Yin, in reserpine induced gastric ulcer model mice [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2018, 32(1): 56-60.
- [48] 张声生, 王垂杰, 李玉锋, 等. 消化性溃疡中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4089-4093.
- Zhang SS, Wang CJ, Li YF, et al. Consensus opinion of experts on diagnosis and treatment of peptic ulcer in traditional Chinese medicine (2017) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(9): 4089-4093.
- [49] 王亚男, 麻春杰. 左金丸治疗胃溃疡研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(5): 103-106.
- Wang YN, Ma CJ. Research progress on treatment of gastric ulcer with Zuojin pill [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2021, 35(5): 103-106.
- [50] 王路, 许明敏, 曹炜, 等. 便秘中医证候动物模型研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(3): 419-422.
- Wang L, Xu MM, Cao W, et al. Research progress on animal models of TCM syndromes of constipation [J]. J Basic Chin Med, 2020, 26(3): 419-422.
- [51] 李影迪, 梁茂新. 消化性溃疡中医辨证存在的问题及解决策略 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1548-1551.
- Li YD, Liang MX. Problems and countermeasures of traditional Chinese medicine syndrome differentiation of peptic ulcer [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(3): 1548-1551.
- [52] 谭裕洁, 郭玲. 氟斑牙大鼠模型建立的影响因素 [J]. 口腔医学研究, 2019, 35(4): 316-318.
- Tan YJ, Guo L. Influencing factors on the establishment of rat model of dental fluorosis [J]. J Oral Sci Res, 2019, 35(4): 316-318.
- [53] 李威莹, 吴威, 孙凡雅, 等. 脾胃湿热证动物模型的构建与评价研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 77-82.
- Li WY, Wu W, Sun FY, et al. Research progress on construction and evaluation of animal model of spleen-stomach damp-heat syndrome [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(11): 77-82.
- [54] 姚俊鹏, 周思远, 陈丽萍, 等. 食源性肥胖大鼠模型制备中相关影响因素分析探讨 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(7): 2165-2172.
- Yao JP, Zhou SY, Chen LP, et al. Analysis and discussion on the related influencing factors in the preparation of food-borne obesity rat model [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2020, 22(7): 2165-2172.

[收稿日期] 2023-05-29