

任志鑫,王雨,张冰,等. 代谢性疾病病证结合动物模型的探讨与思考 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(7): 897-908.

Ren ZX, Wang Y, Zhang B, et al. Animal models combining disease and syndromes related to metabolic diseases [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(7): 897-908.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.07.004

代谢性疾病病证结合动物模型的探讨与思考

任志鑫,王雨,张冰*,林志健,巨珊珊

(北京中医药大学中药学院,北京 102488)

【摘要】 目的 为选择合理、可靠的动物种类、造模方式、评价体系的病证结合动物模型提供参考,为中医药辨证论治提供可靠的病证结合动物模型。**方法** 系统检索30年来糖尿病、肥胖症、高脂血症、高血压、高尿酸血症与痛风六大疾病相关病证结合动物模型的文献,收集和整理相关文献报道,归纳、总结动物相关参数、造模方式、证型及评价体系。**结果** 收集到代谢性疾病病证结合动物模型的文献243篇,其中132篇涉及糖尿病(气阴两虚、湿热困脾、阴虚内热、内热偏盛型);3篇涉及肥胖症(脾虚湿阻型);9篇涉及高脂血症(痰浊阻滞、气滞血瘀、气郁血瘀型);7篇涉及高尿酸血症及痛风(脾虚痰湿、瘀血、湿热蕴结型);92篇涉及高血压(痰湿壅盛、肝阳上亢、肝火亢盛型)。实验动物以雄性大鼠应用最广泛(高尿酸血症及痛风多使用鹌鹑);造模方式有单因素、双因素及混合因素复制病证结合动物模型;评价体系分别从病理指标(糖、脂代谢、血清生化、肝肾功能等)和一般状态(精神状态、活动量、二便、舌色等)进行判定。**结论** 目前代谢性疾病相关的病证结合动物模型的造模方式及评价体系仍需进一步完善,为中医药辨证论治提供可靠的病证结合动物模型,以期为深入研究中医药辨证论治创造条件。

【关键词】 代谢性疾病;病证结合;动物模型;数据挖掘

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 07-0897-12

Animal models combining disease and syndromes related to metabolic diseases

REN Zhixin, WANG Yu, ZHANG Bing*, LIN Zhijian, JU Shanshan

(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

Corresponding author: ZHANG Bing. E-mail: zhangbing6@263.net

【Abstract】 Objective This article provides a reference for choosing a reasonable, reliable animal species, modeling method and evaluation index system, and provides a reliable animal model combining disease and syndrome for Chinese medicine syndrome differentiation. **Methods** We systematically searched the last 30 years for literature on animal models that combine a disease and a syndrome for six diseases related to diabetes mellitus, obesity, hyperlipidemia, hypertension, hyperuricemia, and gout. Then we collected and organized the relevant literature, and summarized animal-related parameters, modeling method, evidence types and evaluation systems. **Results** Among the 243 literatures retrieved, 132 literatures involved diabetes. The syndromes include deficiency of both qi and yin, damp heat trapped spleen type, internal heat due to yin deficiency, excessive internal heat; 3 literatures involved obesity. The syndromes include Spleen deficiency dampness resistance type; 9 literatures involved hyperlipidemia. The syndromes include Phlegm turbidity blocking type, qi stagnation and blood stasis type; 7 literatures involved hyperuricemia and gout. The syndromes include spleen deficiency phlegm dampness type, blood stasis type and damp heat accumulation type; 92 literatures involved hypertension. The syndromes include phlegm dampness essential, hyperactivity of the liver yang and vigorous liver fire

【基金项目】 国家自然科学基金项目(U20A20406),国家自然科学基金项目(82104475),中国博士后科学基金(2021M690475)。

Funded by National Natural Science Foundation of China Projects (U20A20406), National Natural Science Foundation of China Projects (82104475), China Postdoctoral Science Foundation (2021M690475).

【作者简介】 任志鑫,女(1996—),在读硕士研究生,研究方向:中药防治代谢性疾病研究。Email:renzx9@163.com

【通信作者】 张冰,女,博士,教授,博导,主任医师,研究方向:中药防治代谢性疾病研究。Email:zhangbing6@263.net

type. Male rats (SD rat, Wistar rat) are involved in the most widely used experimental animals, quail is also applied to hyperuricemia and gout. The modeling method involved are mainly single-factor, dual-factor and hybrid-factor. The main evaluation method of creditial card combining disease and syndrome is to judge and characterize animal model by macroscopic symptoms, signs (behavior experiments, mental status, livestock manure, tongue images, ect) and pathological indicators (glucolipid metabolism, serum biochemistry, liver and kidney function, ect). **Conclusions** The current modeling method and the main evaluation method of animal models that that combine a disease and a syndrome need to be improved to provide a reliable animal model combining diseases and syndromes for Chinese medicine syndrome differentiation and to establish conditions to study Chinese medicine syndrome differentiation.

【Keywords】 metabolic disease; combination of prescription and syndrome; animal model; data mining

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

近年来,随着人民生活水平的提高,代谢性疾病的发病率呈上升趋势,严重威胁人类健康,包括糖尿病(diabetes mellitus, DM)、高脂血症(hyperlipidemia)、高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)、痛风(gout)、肥胖症(obesity)、高血压(hypertension, HTN)等。中医药治疗代谢性疾病独具优势,以辨证论治为治疗特色,不仅可以从宏观角度对疾病的整体进行辨证论治,也可以从抑制炎症因子、调控信号通路、调节代谢相关因子等微观角度切入进行微观指标的考察^[1],如代谢组学、蛋白组学等检测方法。而病证结合的动物模型是中医药研究的基础,是沟通临床与基础研究的桥梁,体现出不同医学体系对疾病的不同认识角度^[2]。代谢性疾病病证结合动物模型研究较多,但目前的研究对动物个体差异、证型演变及评价体系方面是否健全、有无统一的标准存在一定局限。本研究系统地检索糖尿病、高血压、高脂血症、肥胖症、高尿酸血症及痛风的病证结合动物模型,从动物品系、性别、造模方式、指标评价体系等方面整理、归纳、分析、总结病证结合动物模型的特点,为中药防治代谢性疾病建立合理的、可靠的病证结合动物模型奠定基础。

1 方法

1.1 数据来源

本研究在中国期刊全文数据库(CNKI)、中国学术期刊数据库(万方)、中国科技期刊数据库(VIP)及PubMed数据库,对1990~2021年有关糖尿病、肥胖症、高脂血症、高尿酸血症与痛风、高血压的所有文献进行专业检索。检索字段定为篇摘 AND 主题 NOT 篇名的检索形式。篇摘即是在篇名、关键词、摘要范围内进行检索,该检索方式相较主题词检索较精确,但对于精确

检索篇名、关键词及摘要内容更为丰富,适合本文进行深入研究。检索式以篇摘检索:疾病 AND 证候 AND “中医证候”+“病证结合”+“证候”+“证型”+“型”+“辨证分型”AND 主题检索:动物模型 NOT 临床研究为基本格式确定各代谢性疾病的检索策略(如表1),共检索到糖尿病297篇,肥胖症6篇,高脂血症22篇,高尿酸血症及痛风17篇,高血压150篇。发现相关英文文献极少有证候模型的相关研究,筛选后没有符合条件的论文,故文中没有纳入。

1.2 数据处理

将所查找到的数据导入Note Express软件中,去除重复,并排除不相关文献,排除标准如下:(1)剔除综述、会议集、报纸等的文献;(2)剔除不涉及造模方法的文献;(3)剔除临床试验研究的文献。流程如图1所示。

2 结果

2.1 代谢性疾病相关的病证结合动物模型年发文章量统计

为整体把握代谢性疾病的病证结合动物模型的年度数量变化,对检索到的243篇文献统计分析,其中以糖尿病占比最高(54%),肥胖症占比最少(1%)(如图2)。病证结合的动物模型数量的疾病由高到低依次为:糖尿病>高血压>高脂血症>高尿酸血症及痛风>肥胖症(如图3)。

2.2 代谢性疾病相关的病证结合动物模型情况分析

病证结合动物模型是将西医的病与中医的证结合诱导出的动物模型,既有中医整体观的优势,又有西医病理生理的特点,故本研究针对代谢性疾病相关病证结合动物模型的动物品系、造模方式、指标评价等展开如下分析:

表 1 各代谢性疾病病证结合动物模型的检索式

Table 1 Retrieval formula of various metabolic disease syndromes combined with animal models

疾病 Disease	篇文摘检索 Abstracts search	主题检索 Subject search	篇名检索 Title search
糖尿病 Diabetes	(“糖尿病”+“2 型糖尿病”+“糖尿病”+“2 型”+“血糖控制”+“高血糖”+“消渴”)and(“阴虚热盛”+“气阴两虚”+“阴阳两虚”+“血瘀络脉”+“湿热困脾”+“心络瘀滞”+“瘀阻脑络”+“肾络瘀阻”+“目络瘀滞”+“络空风动”) (“Diabetes”+“Type 2 diabetes”+“Diabetes”+“Type 2”+“Glycemic control”+“Hyperglycemia”+“Diabetes”)and(“Extreme heat with yin asthenia”+“Qi and Yin deficiency”+“Yin and Yang deficiency”+“Blood stasis in collaterals pattern”+“Dampness heat trapping spleen”+“Stasis of the heart and collateral”+“Syndrome of static blood”+“Kidney collateral stasis”+“Eye collateral stasis”+“Wind in the air”)		
肥胖症 Obesity	(“肥胖”+“肥胖症”+“腹部”+“腹型肥胖”+“向心性肥胖”+“中心性肥胖”+“超重”)and(“脾虚湿阻”+“脾肾两虚”+“肝郁气滞”+“阴虚内热”+“胃热湿阻”) (“Obesity”+“Obesity”+“Abdominal”+“Abdominal obesity”+“Central obesity”+“Central obesity”+“Overweight”)and(“Dampness of spleen deficiency”+“Spleen-kidney deficiency”+“Liver depression and Qi stagnation”+“Yin deficiency and internal heat”+“Stomach heat and damp”)		
高脂血症 Hyperlipidemia	(“高脂血症”+“血脂异常”+“血脂过多”+“降血脂”+“血脂障碍”+“血脂”+“原发性高脂血症”+“继发性高脂血症”+“混合型高脂血症”)and(“湿热郁结”+“脾虚痰盛”+“胃热腑实”+“肝郁化火”+“脾肾两虚”+“气滞血瘀”+“气郁血瘀”) (“Hyperlipidemia”+“Dyslipidemia”+“Hyperlipemia”+“Lipid-lowering”+“Dyslipidemia”+“Blood lipid”+“Primary hyperlipemia”+“Secondary hyperlipidemia”+“Mixed hyperlipidemia”)and(“Damp-heat stagnation”+“Spleen deficiency and phlegm excess”+“The stomach is hot and the inner organs are solid”+“Liver stagnation transforming into fire”+“Spleen-kidney deficiency”+“Qi stagnation and blood stasis”+“Qi stagnation and blood stasis”)	“中医证候”+ “病证结合”+ “证候”+“证 型”+“型”+ “辨证分型” “Traditional Chinese medicine syndromes”+ “Combining disease and syndromes”+ “Syndrome”+ “Type of syndrome”+ “Type”+ “Differentiation syndrome”	“进展”+“临 床”+“疗效” +“Meta 分 析”+“近况” +“例”+“现 状” “Advance”+ “Clinic”+ “Efficacy”+ “Meta analysis”+ “Recent developments” +“Case” +“Status”
高尿酸血症及痛风 Hyperuricemia and gout	(“原发性痛风”+“无症状高尿酸血症”+“痛风性肾病”+“痛风性关节炎”+“高血尿酸”+“痹症”+“痹病”+“历节风”+“痛风病”+“高尿酸”+“高血尿酸症”+“高尿酸血症”+“痛风性炎症”+“尿酸性肾病”+“痛风石”+“尿酸盐沉积”+“痛风”)and(“风湿热痹”+“风寒湿痹”+“痰瘀痹阻”+“肝肾亏虚”+“脾虚湿盛”+“气滞血瘀”+“湿热蕴结”+“痰热阻滞”+“痰浊阻滞”+“肝肾阴虚”+“痰浊内阻”+“湿热壅盛”+“瘀血阻络”+“肝肾不足”+“湿浊内蕴”+“湿浊滞留”+“脾肾气虚”+“脾肾两虚”+“肝肾气滞”+“脾虚痰湿”) (“Primary gout”+“Asymptomatic hyperuricemia”+“Gouty nephropathy”+“Gouty arthritis”+“High blood uric acid”+“Arthralgia”+“Bi syndrome”+“Fierce wind”+“Gout disease”+“High uric acid”+“Hyperuricemia”+“Hyperuricemia”+“Gouty inflammation”+“Uric acid nephropathy”+“Tophus”+“Urate deposition”+“Gout”)and(“Wind-damp-heat arthralgia”+“Wind-Cold and fixed impediment”+“Phlegm and blood stasis”+“Liver-kidney deficiency”+“Spleen deficiency and dampness excess”+“Qi and blood stagnation”+“Damp-heat stagnation”+“Obstruction of phlegm-heat”+“Phlegm-turbidity obstruction”+“Yin deficiency of liver and kidney”+“Turbid phlegm and internal obstruction”+“Damp-heat accumulation”+“Static blood blocking collaterals”+“Liver and kidney deficiency”+“Turbid dampness stagnation”+“Wet and turbid retention”+“Spleen-Kidney Qi deficiency”+“Spleen-kidney deficiency”+“Liver and kidney Qi stagnation”+“Spleen deficiency and phlegm dampness”)		
高血压 Hypertension	(“高血压”+“高血压病”+“原发性高血压”+“阳亢”+“眩晕”+“头痛”)and(“肝阳上亢”+“肝肾阴虚”+“痰饮内停”+“肾阴亏虚”+“阴虚阳亢”+“痰湿壅盛”+“肝火亢盛”+“阴阳两虚”+“痰瘀互结”+“气虚血瘀”) (“Hypertension”+“Hypertensive disease”+“Essential hypertension”+“Yang hyperactivity”+“Vertigo”+“Headache”)and(“Liver-Yang hyperactivity”+“Yin deficiency of liver and kidney”+“Congestion of fluid-retention”+“Deficiency of kidney Yin”+“Yin deficiency and Yang hyperactivity”+“Phlegm-dampness syndrome”+“Hyperactive liver fire”+“Deficiency of Yin and Yang”+“Phlegm and stasis binding”+“Qi deficiency and blood stasis”)		

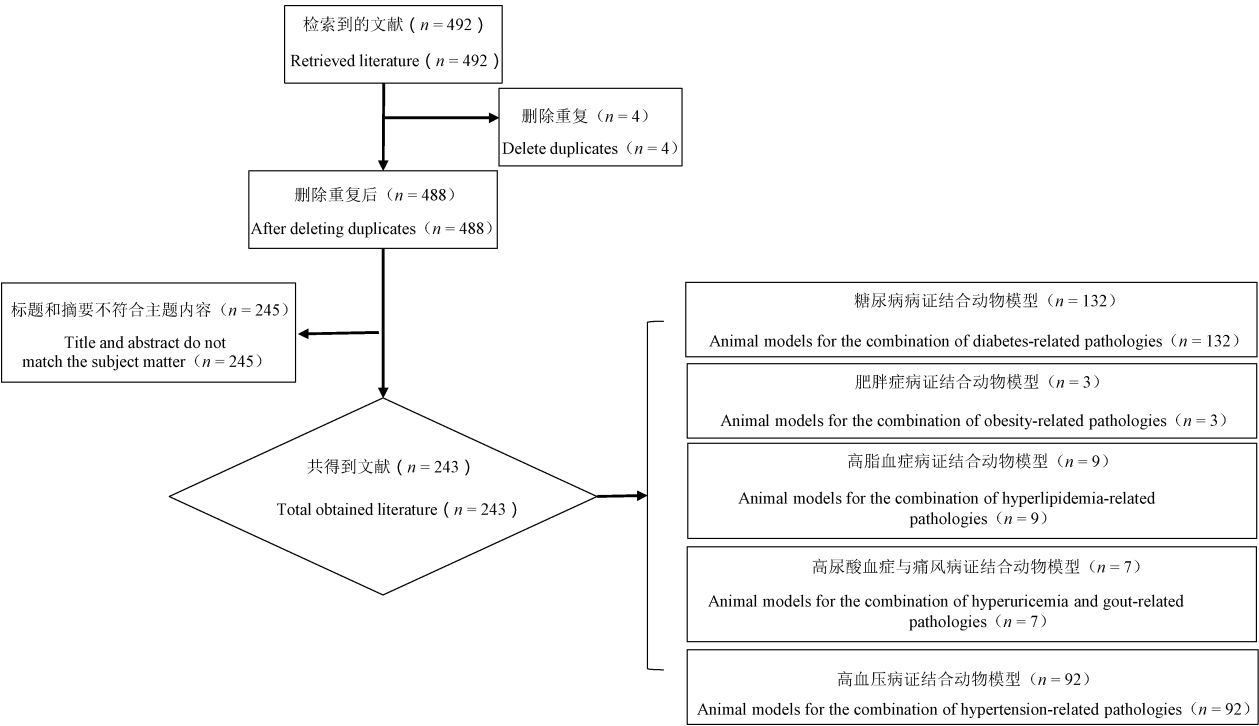


图 1 文献筛选结果

Figure 1 Document screening result

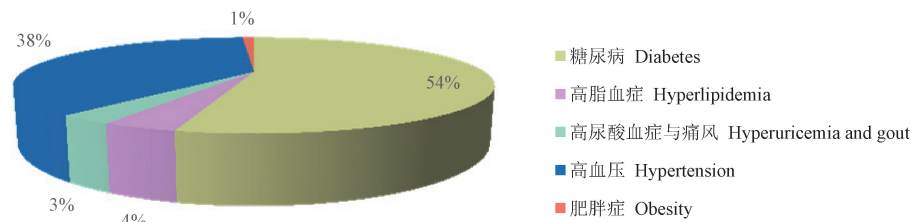


图 2 各代谢性疾病病证结合动物模型占比分布

Figure 2 Percentage distribution of animal model combining disease and syndrome related to metabolic diseases

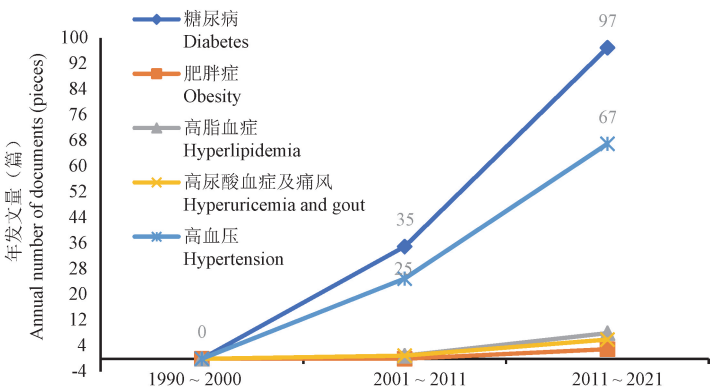


图 3 1990 ~ 2021 年代谢性疾病相关的病证结合动物模型年发文献统计

Figure 3 Animal model combining disease and syndrome related to metabolic diseases in 1990 ~ 2021 annual number of documents issued statistic

2.2.1 糖尿病相关的病证结合动物模型

临床上Ⅱ型糖尿病早期为热盛伤津、肝郁脾虚、痰浊中阻、湿热蕴结型;中期为肺肾阴虚、脾气亏虚、脾肾气虚型;晚期为肝肾阴虚、阴阳两虚型^[3],已有的病证结合动物模型主要有:气阴两虚型、内热偏盛型、湿热困脾型和阴虚内热型的模型(表2),并针对该疾病模型发现在一个疾病的不同阶段表现不同的证候,符合临床糖尿病早、中、晚期分型。

目前糖尿病病证结合动物模型多采用疾病因素与证候因素相叠加造模,链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)对动物的胰岛β细胞有选择性的破坏作用,饲喂高脂高糖饲料是从病理、生理角度接近人类糖尿病的动物模型。采用多次小剂量注射STZ可降低动物死亡率,观察到其疾病0~3周出现内热偏盛型,3周后兼有阳虚证、气虚

证,10周表现出阴阳两虚证,该模型提示证候存在经时自然演变过程,为中医证候模型研究提供一种思路,也为中医辨证用药研究提供一种证候模型,但造模周期长。联合其他造模因素可缩短其成模时间,如:多次小剂量STZ注射4周,加食高糖高脂饲料至14周较好地反映了Ⅱ型糖尿病气阴两虚证模型的研究^[4],该模型简单、可操作;连续9d注射STZ,同时灌胃温热药物,分别在14d出现阴虚热盛症状,35d出现气阴两虚症状;高脂高糖饮食、注射STZ结合耗气伤阴中药水煎剂4周,可制备气阴两虚证糖尿病^[5],以益气补阴方反证,具有明显的改善作用,该模型可缩短单纯高脂高糖饮食制备周期长的问题;高脂饲料联合小剂量注射3周STZ基础上,注射1周拮抗胰岛素的激素药物,增加体内各组织代谢活性,制备了内分泌性糖尿病动物模型,该模型模拟了阴虚内热型的证候,造模周期短、成本

表2 糖尿病相关病证结合动物模型现状

Table 2 Current status of animal models for the combination of diabetes-related pathologies

物种 Species	造模方式 Modeling mode	证型 Syndrome type	外观体征 Appearance signs	疾病指标 Disease indicators
SD大鼠 SD rats	链脲佐菌素(65 mg/kg) STZ(65 mg/kg)	早期内热偏盛兼有阳虚,3~5周气阴两虚,10周阴阳两虚 ^[8] Early stage of internal heat with Yang deficiency, 3~5 weeks for Qi and Yin deficiency, 10 weeks for Yin and Yang deficiency ^[8]	体重、食/水量、尿量、粪便性状、毛色毛态、行为状态、舌、爪、鼻 RGB 值、自主活动能力 Body weight, food intake, water consumption, urine output, fecal properties, hair color and hair state, behavioral status, RGB value of tongue, claw and nose, ability to move independently	空腹血糖、环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷、皮质醇、游离三碘甲状腺原氨酸、游离四碘甲状腺原氨酸 Fasting plasma sugar, cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, cortisol, free triiodothyronine, free tetraiodothyronine
SD大鼠 SD rats	高脂饲料+左旋甲状腺素0.2 mg/(kg·d)+链脲佐菌素(25 mg/kg) High-fat feed + levothyroxine 0.2 mg/(kg·d) + STZ(25 mg/kg)	阴虚内热型 ^[9] Yin deficiency and internal heat type ^[9]	神态行为、背部温度、大便情况、舌/爪色、活动量 Appearance and behavior, back temperature, stool condition, tongue/claw color, activity volume	血糖 Glu
ICR小鼠 ICR mouse	高脂饲料+链脲佐菌素(120 mg/kg) high-fat feed + STZ (120 mg/kg)	湿热困脾型 ^[10] Damp heat trapped spleen type ^[10]	体重、尿量、饮水量、精神状态、活动量 Body weight, urine volume, water consumption, mental state, activity volume	血糖、糖耐量 Glu, glucose tolerance
ICR小鼠 ICR mouse	STZ(40 mg/kg)+附子:干姜:肉桂1:1:1水煎液 STZ(40 mg/kg)+aconite:dried ginger:cinnamon(1:1:1) water decoction	早期热盛型、中晚期气阴两虚型 ^[11] Early heat-rich type, middle and late stage Qi and Yin deficiency type ^[11]	活动次数、粪便性状、眼神、体重、食/水/尿量、肛温 Number of activities, fecal properties, eyes, body weight, food intake, water consumption, urine output, anal temperature	空腹血糖、胰岛素 Fasting plasma sugar, insulin
KK-Ay小鼠 KK-Ay mouse	高脂饲料 High-fat feed	气阴两虚型 ^[12] Qi and Yin deficiency type ^[12]	体重、尿量、精神状态、食/水量、抓力、舌像 GB 值、脉搏幅度 Body weight, urine output, mental state, food intake, water consumption, grip, GB value on the tongue, pulse amplitude	尿微白蛋白/肌酐、血糖 Urine albumin/creatinine, Glu

低、动物死亡率低。采用自发性糖尿病小鼠, KK-Ay 小鼠模型从发病(12 周)~20 周是气阴两虚证的最佳周期, 基因缺陷型动物模型在代谢途径中建立生物模型具有稳定性, 如 db 小鼠是自发性 II 型糖尿病模型, 其生理与行为特征与人类 II 型糖尿病的表现极为相似, 但是成本较高, 应用方面受到了一定限制。传统方式摘除单肾与“行为学”干预建立的糖尿病肾病病证结合动物模型^[6], 成本低、耗时短, 但操作复杂, 证候因素与疾病因素相叠加也增加了模型的不稳定性。目前已有的病证结合模型多是通过物理、化学、手术等因素诱导下模拟, 与机体自身或某种疾病状态下的自然演变差异大。而中医药强调整体观, 不同时期存在不同的证候。单一指标难以体现证候的动态性, 运用现代科技手段, 将微观与宏观指标相结合, 体现“病-证”结合的特点, 通过采用方药的多靶点、多效应的反证优势综合判定证候的动态性^[7]。

2.2.2 肥胖症相关的病证结合动物模型

临床上肥胖症证型分为脾虚湿阻、脾肾两虚、肝郁气滞、阴虚内热、胃热湿阻型五大类^[13]。目前肥胖症的造模方式主要模拟临床发病病因, 采用饮

食联合环境因素造模, 观察到模型动物中医证候为临床最常见的脾虚湿阻型(表 3)。

采用“饮食因素”、“高脂饮食+湿邪因素”等营养性肥胖的造模方式, 通过改变摄入量, 影响其内分泌。研究发现单纯性肥胖模型复制成功的基础上出现脾虚湿阻证, 该模型模拟临床脾虚湿阻型单纯性肥胖, 而胰岛素抵抗或去卵巢大鼠模型或引起代谢紊乱的复合肥胖模型也有相应的研究, 如林志健^[14]采用高嘌呤食饵建立高尿酸血症合并腹型肥胖病证结合鹌鹑模型, “四诊”合参分析该模型具有“脾虚痰湿”证型。

针对疾病模型的选择方面, 不仅可以采用饮食因素诱导, 也可对目前较为主流的瘦素缺陷型肥胖小鼠等基因缺陷型模型展开研究, 对已有的脾虚湿阻型单纯性肥胖应开展进一步药理药效、病理机制等研究, 为临床助力, 而对单纯性肥胖所表现的其他证候尚未涉足, 应结合中医理论建立证候模型, 并将四诊信息应尽量实现定量分析, 对精神状态、毛色、运动能力等指标也可采用量表的方法进行量化分析^[15]。

表 3 肥胖症相关病证结合动物模型现状

Table 3 Current status of animal models for the combination of obesity-related pathologies

物种 Species	造模方式 Modeling mode	证型 Syndrome type	外观体征 Appearance signs	疾病指标 Disease indicators
C57BL/6N 小鼠 C57BL/6N mouse	高脂饲料+水湿垫料(50 g 垫料加水 100 mL) High-fat feed + Water wet bedding (50 g of bedding with 100 mL of water)	脾虚湿阻型 ^[16] Spleen deficiency and dampness obstruction type ^[16]	精神状态、疲劳值、食/水量、粪便含水量、体重、体长、腰围、Lee's 指数 Mental state, fatigue value, food intake, water consumption, fecal water content, body weight, body length, waist circumference, Lee's index	血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、脂肪分布体积、极低密度脂蛋白 Glu, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, fat distribution volume, very low density lipoprotein
SD 大鼠 SD rats	高脂饲料 + 冰糖水每只 2 mL/d + 游泳 High-fat feed + Ice sugar water 2 mL/d + swimming	脾虚湿阻型 ^[17] Spleen deficiency and dampness obstruction type ^[17]	体重、舌质 Body weight, tongue quality	总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肠肽激素、胃动素 Total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, creatinine, alanine transaminase, aspartate transaminase, enteropeptide hormone, gastrin

2.2.3 高脂血症相关的病证结合动物模型

高脂血症是指血脂异常升高, 证型包括痰浊内阻、脾虚湿盛、气滞血瘀、肝肾阴虚型^[18]。目前高脂血症相关的病证结合动物模型主要为痰浊阻滞、气滞血瘀、气郁血瘀型(表 4), 符合中医理论中膏脂粘滞致气血运行阻滞, 引起脂浊, 是高脂血症的始动因素。

高脂饲料引起大鼠自身调节胆固醇能力变差,

诱发痰浊阻滞型高脂血症。分析现有模型, 过食高脂饮食 4 周, 并通过化浊调脂方给药 4 周观察对大鼠的血脂代谢及外观体征的改善, 可判定痰浊阻滞证型, 该模型适用于临床上饮食不节、过食肥甘饮食导致痰浊内生。灌胃脂肪乳剂摄入量均一, 8 周可有效引起大鼠脂代谢紊乱, 同时灌胃第 3 周尾静脉一次性注射小牛血清蛋白, 结合连续冰水浴 5 周

的方式能引起气滞血瘀的症状。该造模方法成模均匀、模拟了临床气滞血瘀证的病因病机,但周期长、操作繁琐且工作量大。结合行为学干预(如使其处在激怒、争斗状态),与临床情志失调,导致脾虚气结;夹尾实验结合饮食造模 8 周可出现与临床气郁血瘀证候相似的模型;电、光等应急刺激后大鼠的外观体征与临床气滞血瘀证的表征相似,可持续 6 周,第 9 周给予药物治疗可明显改善表征,但周期长、操作繁琐,且长期处于不间断的刺激环境,增

加了紧张、焦虑的情绪,影响正常进食及活动。目前研究发现 ApoE^{-/-}转基因小鼠,在高脂高胆固醇饮食下,加速高脂血症的发生,可节约造模时间。

通过以脂代谢相关指标既可以确定疾病模型的建立,同时也对痰证证候有一定的阐释作用,将与疾病相关的生化指标纳入证候的诊断指标,强调了中医“病-证”整体观的概念,通过采用不同的理化指标组合变化模式来更好的体现证候的属性特点^[19]。

表 4 高脂血症相关病证结合动物模型的现状

Table 4 Current status of combined animal models of hyperlipidemia-related pathologies

物种 Species	造模方式 Modeling mode	证型 Syndrome type	外观体征 Appearance signs	疾病指标 Disease indicators
Wistar 大鼠 Wister rats	高脂饲料 High-fat feed	痰浊阻滞型 ^[20] Phlegm blocking type ^[20]	体重、腹围、体长、Lee's 指数 Body weight, abdominal circumference, body length, Lee's index	总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇 Total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol
Wistar 大鼠 Wister rats	冰水浴 + 小牛血清蛋白 (468. 75 mg/kg) + 脂肪乳 Ice bath + calf serum protein (468. 75 mg/kg) + fat milk	气滞血瘀型 ^[21] Qi stagnation and blood stasis type ^[21]	体重、食量、舌质、活动量 Body weight, food intake, tongue quality, activity volume	总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、凝血酶原时间、纤维蛋白原 Total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, prothrombin time, fibrinogen
SD 大鼠 SD rats	高脂饲料 + 维生素 D3 (600000 IU/kg) + 应激刺激 (声光、30 ~ 35 V 电压) High-fat feed + vitamin D3 (600000 IU/kg) + stressful stimuli (sound, light, 30 ~ 35 V)	气滞血瘀型 ^[22] Qi stagnation and blood stasis type ^[22]	自发活动、舌质、舌苔、毛 质、体重 Spontaneous activities, tongue quality, tongue, hair quality, body weight	纤维蛋白原、尿素氮、肌酐、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、全血黏度低、中、高切 Fibrinogen, blood urea nitrogen, creatinine, low-density lipoprotein cholesterol, high- density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, whole blood viscosity (low/middle/high shear)
SD 大鼠 SD rats	高脂饲料 + 维生素 D (60 0000 U/ kg) + 夹尾巴 (45 min) High-fat feed + vitamin D (60 0000 U/kg) + tail (45 min)	气郁血瘀型 ^[23] Stagnation of Qi and blood ^[23]	精神状态、毛质 Mental state, hair quality	总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇 Total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol

2. 2. 4 高尿酸血症与痛风相关的病证结合动物模型

《中医病证诊断疗效标准》将痛风的证候分为: 湿热蕴结、瘀热阻滞、痰浊阻滞、肝肾阴虚型^[24]。目前的高尿酸血症病证结合动物模型有脾虚痰湿、瘀血型, 痛风病证结合动物模型为湿热蕴结型 (见表 5)。

张冰等^[25]等观察到高尿酸血症鹌鹑的行为学表现及舌质变化, 发现其病理改变与中医理论认识有相似之处。分析现有模型, 高嘌呤饮食增加尿酸前体物质生成, 引起高尿酸血症, 选择与人类尿酸

代谢途径相似的鹌鹑为实验动物, 高果糖造模 28 d 后出现与临床“脾虚痰湿”证相似的症状, 选取健脾利湿的中药菊苣以药反证, 对该模型的证候进一步验证; 腺嘌呤导致肾脏损伤, 阻碍尿酸排泄, 引起高尿酸血症, 发现血府逐瘀汤改善作用最显著, 推断血瘀可能是该模型的证候特点。采用连续高脂高糖饮食 15 d、湿热环境下 5 d 的复合干预因素建立符合痹症湿热蕴结型的诊断标准的证候模型, 在证候模型上踝关节注射尿酸钠 (monosodium, MSU), 该方法虽然处于高尿酸血症状态下, 且简单、成模率高, 但其外源性注射 MSU 容易引起特异质炎症反

应,模型容易消退。没有在本质上模拟临床人类发病特征,忽略了痛风具有进展性、全过程的性质。

目前逐渐认识到高尿酸血症和痛风是一个疾病的不同阶段,而从整体认识高尿酸血症和痛风的病证结合动物模型亟待建立,以中医角度进一步阐释高尿酸血症和痛风之间的关系。优化指标

体系,如“热”的生理机制与血浆内皮素和降钙素基因相关肽的反馈调节密切相关^[26];对于脾虚型痛风,D-木糖可作为脾虚证实验室指标可作为诊断证候的重要指标^[27],但不能完全代表临床表征,研究证的本质还应结合动物的表征,寻找四诊量化的新方法。

表 5 高尿酸血症与痛风相关病证结合动物模型的现状

Table 5 Current status of combined animal models of hyperuricemia and gout-related pathologies

物种 Species	造模方式 Modeling mode	证型 Syndrome type	外观体征 Appearance signs	疾病指标 Disease indicators
SD 大鼠 SD rats	果糖水 Fructose water	脾虚痰湿型 ^[28] Spleen deficiency phlegm dampness type ^[28]	体重、运动能力、舌象 RI 值、 尿量 Body weight, athletic ability, RI value on the tongue, urine output	血尿酸 Serum uric acid
SD 大鼠 SD rats	蜂蜜水、油脂与无水乙醇交替 服用 + 智能气候箱 + 注射 MSU Hydromel, oil alternating with anhydrous ethanol + smart climate box + injection MSU	湿热蕴结型 ^[29] Dampness and heat accumulation type ^[29]	精神状态、毛质、食/水量、小 便颜色、大便性状、步态评分 Mental state, hair quality, food intake, water consumption, urine color, stool properties, gait scoring	白介素 6、白介素 1 β 、肿瘤坏死因 子 α Interleukin-6, interleukin-1 β , tumour necrosis factor- α
Wistar 大鼠 Wister rats	腺嘌呤 100 mg/kg + 盐酸乙胺 丁醇 250 mg/kg Adenine 100 mg/kg + ethambutol hydrochloride tablets 250 mg/kg	瘀血型 ^[30] Blood stasis type ^[30]	体重 Body weight	血尿酸、甘油三酯、高密度脂蛋 白、胰岛素、血糖、肌酐、尿素氮 Serum uric acid, triglyceride, high- density lipoprotein cholesterol, insulin, Glu, creatinine, blood urea nitrogen
迪法克 鹌鹑 Difake quails	酵母粉 Yeast powder	脾虚痰湿型 ^[31] Spleen deficiency phlegm dampness type ^[31]	舌色、粪便性状、毛质、粪尿湿 重、干重、水分含量、体重 Tongue color, fecal properties, hair quality, fecaluria, dry weight, moisture, body weight	血尿酸 Serum uric acid

2.2.5 高血压相关的病证结合动物模型

高血压属于中医“眩晕”、“头痛”的范畴,临床上高血压的辨证分型包括气血亏虚、阴虚阳亢、肝火亢盛、气虚血瘀、痰湿壅盛、混合型^[32]。目前病证结合动物模型有阴虚阳亢、肝火亢盛、肝阳上亢型兼瘀血症、痰湿壅盛、肝亢痰滞型(见表 6),根据不同的造模方式所表现不同的证候与临床不同发病病因的高血压所表现的证候相一致,造模因素全面,贴近临床研究。

自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)应用最广,是研究高血压发病机制和筛选降压药物的理想动物模型,该模型 14 ~ 18 周龄以阳亢为主要证候^[33],该模型适用于对原发性高血压发病机制的探讨。通过该疾病模型物理、化学、手术等因素造模导致不同的证候出现,如:对 SHR 大鼠灌胃附子汤及高脂饲料连续 8 周后,表现出肝阳上亢及痰湿证;电刺激对 SHR 大鼠三叉神经节引起的偏头痛与瘀血型临床表征相似,造模时间短,

开颅时导致的出血符合外伤瘀血模型;以颈内动脉两次注入月桂酸钠损伤 SHR 大鼠脑内微小动脉血管内皮的方式,联合长期激怒法模拟临床阴虚阳亢、瘀血阻络的发病特点及病理改变,但手术过程复杂、难度较高、动物价格昂贵且饲养要求高。满足以病统证的情况下多种证型的研究,考虑造模因素全面,贴近临床研究。灌胃附子汤是模拟临床肝阳上亢型高血压动物模型的方式,简单、经济,持续 4 周可引起肝阳上亢症状,具有病理生理相结合的病证结合模型优势,其机制可能与降低血浆 Ang II 水平有关。局部注射聚桂醇注射液联合灌胃附子汤 3 周,可制造大鼠颈性眩晕的肝阳上亢模型^[34];夹闭大鼠左肾动脉 2 周加灌胃附子汤 4 周可诱导出肝阳上亢证高血压病,与临床肝阳上亢证的症状相一致^[35],但其在手术过程中存在操作复杂、极易导致动物死亡等问题,并且其形成的高血压主要是肾血管性高血压,与人类高血压发病情况不相符合。高脂高糖饮食法操作简单、安全

性高,模型表现出的症状符合临床痰湿壅盛型的症状,证候成模率高,但病证结合的成模率较低,停止喂食后可自行恢复,且造模时间长(分别为16、25周^[36])。

高血压动物模型包括遗传、手术干预或药物诱导等方式,其具备高血压临床特征,实质发病过程

与人类自发高血压病程有一定的差距,而饮食诱导的成模率低,因此,将各因素结合造模,寻找一种稳定可靠的高血压病证结合动物模型亟待解决。在不同证候下指标存在复杂的关系,应对实验室指标与证候指标进行相关性分析,为探讨中医药治疗高血压的作用机理奠定基础。

表 6 高血压相关病证结合动物模型的症状

Table 6 Current status of combined animal models for hypertension-related pathologies

物种 Species	造模方式 Modeling mode	证候分型 Syndrome type	外观体征 Appearance signs	疾病指标 Disease indicators
SHR 大鼠 SHR rats	电刺激 Electrical stimulation	肝阳上亢型兼瘀血型 ^[37] Hyperactive liver Yang with blood stasis ^[37]	咀嚼肌收缩力、精神状态、毛质、双眼结膜颜色、易激惹程度、舌质 Masticatory muscle contractility, mental state, hair quality, bilateral conjunctival color, irritability, tongue quality	收缩压、5-羟色胺、降钙素基因相关肽 Systolic blood pressure, 5-hydroxytryptamine, calcitonin gene-related peptide
	附子汤 + 高脂饲料 Fuzi decoction + high-fat feed	肝亢痰滞型 ^[38] Hyperliver and phlegm stagnation type ^[38]	体重、易激惹程度、双眼结膜颜色、旋转时间 Body weight, irritability, bilateral conjunctival color, time of revolution	血压、总胆固醇、甘油三酯、血管紧张素Ⅱ Blood pressure, total cholesterol, triglyceride, angiotensin Ⅱ
	月桂酸钠 1 mg/mL + 激怒法 Sodium laurate 1 mg/mL + anger method	阴虚阳亢型 ^[39] Yin deficiency and Yang hyperactivity type ^[39]	精神状态、毛发、尿量、粪便性状、肢体对称性、姿势反射试验、角落试验 Mental state, hair, urine output, fecal properties, limb symmetry, posture reflex test, corner test	收缩压、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、血清内皮素-1、纤溶酶原激活物抑制物 Systolic blood pressure, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, serum endothelin-1, plasminogen activator inhibitor type-1
SD 大鼠 SD rats	附子汤 (含麻黄碱 3.25、5 mg/mL) + 1% 盐水 Fuzi decoction (contains ephedrine 3.25, 5 mg/mL) + 1% salt water	肝阳上亢型 ^[40] Hyperactive liver Yang ^[40]	易激惹等级评分、毛发、面部温度、抓力 Irritability, hair, facial temperature, grip	收缩压、醛固酮、肾素、血管紧张素Ⅱ、心钠素、降钙素基因相关肽 Systolic blood pressure, aldosterone, renin, angiotensin Ⅱ, atrial natriuretic peptide, calcitonin gene-related peptide
	高脂高糖饮食 High fat and high sugar feed	痰湿壅盛型 ^[41] Phlegm-dampness congestion type ^[41]	活动能力、食/水量、精神状态、大便秘性状 Mobility, food intake, water consumption, mental state, stool properties	总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、体重、血压、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数 Total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, body weight, blood pressure, fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR
Wistar 大鼠 Wister rats	高脂高糖饮食 High fat and high sugar feed	痰湿壅盛型 ^[41] Phlegm-dampness congestion type ^[41]	活动能力、食/水量、精神状态、大便秘性状 Mobility, food intake, water consumption, mental state, stool properties	总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、体重、血压、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数 Total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, body weight, blood pressure, fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR

3 总结

病证结合模型在很大程度上弥补了中医药在动物模型上研究的空白,目前病证结合动物模型大多为疾病模型联合证候模型,导致出现单个疾病对应单个证候的现象,且造模大多采用行为学刺激,而临床上一个疾病相兼多个证候、涉及多个脏器,以及在不同的时期表现出不同的证候,具有进展性。所以构建病证结合的动物模型应根据疾病的

发病特征,通过饮食、环境等因素综合考虑构建具有进展性特点的模型,且因遵循伦理原则,避免或减少动物的应激、痛苦和伤害,采取痛苦最小的方法处置动物,有助于为临床治疗提供可靠的参考价值。

中医证候的研究向实验室转变,指标由宏观、定性逐渐向微观、定量转变。现有的模型采用创伤性的手段检测生化、免疫、酶学等实验室指标,导致无法动态跟踪疾病的全程证候。如关节炎类动物

关节液获取困难,采用“实时、动态、微创”的微透析仪器辅助,可实现对疾病进行全程观察。体现指标的客观化,如钱宏梁等^[42]将红外热像技术运用于观察小鼠阳盛阳衰的证候中,方肇勤等^[43]为大鼠小鼠创建中医诊法和辨证方法,其中通过使用影像设备,拍摄受试动物的舌、爪、尾的颜色,并使用 Photoshop 对图像进行定性定量分析。协同宏观表征与微观指标发挥判定作用,而非证候的特异性和病理指标的特异性。注重多学科交叉融合,如王恒和等^[44]提出“证治代谢组学”的假说,中医证候在辨证论治前后患者体内存在代谢物的特异性差异,由此为深入研究辨证论治创造条件。

综上所述,病证结合动物模型仍处于不断探索和发展的阶段,动物模型应贴近临床,通过对模型的干预因素、指标评价体系的不断探索、挖掘和解释,推动病证结合动物模型的不断发展,促进辨证论治的基础研究与发展,为中医药防治代谢性疾病的研究奠定基础。

参 考 文 献(References)

- [1] 王新苗,张海宇,魏秀秀,等. 糖脂代谢紊乱机制研究及中医药防治的进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2): 214-217.
Wang XM, Zhang HY, Wei XX, et al. Mechanism of glucose and lipid metabolism disorder and research progress of TCM prevention and treatment [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(2): 214-217.
- [2] 赵慧辉,王伟. 病证结合证候模型研究基本思路[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(12): 762-764.
Zhao HH, Wang W. Basic thoughts on syndrome model of combining disease with syndrome [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2006, 21(12): 762-764.
- [3] 庞国明,倪青,张芳. 2型糖尿病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(4): 361-368.
Pang GM, Ni Q, Zhang F. Guideline for diagnosis and treatment of type II diabetes based on syndrome differentiation combining with disease differentiation [J]. J Tradit Chin Med, 2021, 62(4): 361-368.
- [4] 张译心,王鑫,刘博,等. 2型糖尿病气阴两虚病证结合动物模型的制备及评价指标的建立[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(2): 219-229.
Zhang YX, Wang X, Liu B, et al. Preparation of animal model of type 2 diabetes with Qi-Yin deficiency syndrome and establishment of evaluation index [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(2): 219-229.
- [5] 王航利,张梦迪,黄绳武. 益气补阴方对气阴两虚证糖尿病大鼠的降血糖作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(8): 912-917.
Wang HL, Zhang MD, Huang SW. Hypoglycemic effect of Yiqi Buyin formula on diabetic rats with Qi and Yin deficiency [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(8): 912-917.
- [6] 胡爱民,晏玲,张利芳,等. 2型糖尿病肾病气阴两虚型动物模型的建立及评价[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(10): 1251-1253.
Hu AM, Yan L, Zhang LF, et al. Establishment and evaluation about rat models of Qi and Yin deficiency in type 2 diabetic nephropathy [J]. J Basic Chin Med, 2015, 21(10): 1251-1253.
- [7] 胡齐帅,张晓艳. 病证结合动物模型研究进展[J]. 中医学报, 2022, 37(2): 299-303.
Hu QS, Zhang XY. Research progress of animal model of disease and syndrome combination [J]. Acta Chin Med, 2022, 37(2): 299-303.
- [8] 赵瑛,王婕,杨明艳,等. 糖尿病大鼠中医证候表征的演变[J]. 中医药学报, 2020, 48(3): 11-16.
Zhao Y, Wang J, Yang MY, et al. Evolution of TCM syndrome characterization in DM rats [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2020, 48(3): 11-16.
- [9] 扶丽君. 青钱柳叶水提物对阴虚内热型糖尿病大鼠的调节作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学; 2018.
Fu LJ. The effect of *Cyclocarya paliurus* water extract on type 2 diabetes mellitus rats with Yin deficiency [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2018.
- [10] 程旻,许立,许波华,等. 四妙颗粒对湿热困脾型糖尿病模型小鼠血糖及糖耐量的影响[J]. 中南药学, 2011, 9(4): 245-248.
Cheng Y, Xu L, Xu BH, et al. Effect of Simiao Keli on blood glucose and glucose tolerance in diabetic mice model of hot and humid spleen [J]. Central South Pharm, 2011, 9(4): 245-248.
- [11] 吕依妍,李寒冰,马晓庆,等. 采用复合因素建立内热消渴小鼠模型的特点分析[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(8): 1187-1193.
Lü YY, Li HB, Ma XQ, et al. Establishment and characteristic analysis of interior heat and diabetes mouse model using compound factors [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(8): 1187-1193.
- [12] 蔺亚东. 糖尿病肾病气阴两虚证小鼠模型的建立及芪术颗粒的干预作用[D]. 北京: 中国中医科学院; 2020.
Lin YD. Establishment of the mouse model of diabetic nephropathy with Qi and Yin deficiency syndrome and the intervention of Qi-Zhu granule [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences; 2020.
- [13] 马建伟. 代谢病中医特色诊疗[M]. 北京: 人民军医出版社; 2014.
Ma JW. Metabolic diseases Chinese medicine specialized treatment [M]. Beijing: People's Army Medical Publishing House; 2014.
- [14] 林志健. 高尿酸并腹型肥胖鹤鹑模型证候特征及菊苣颗粒的作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学; 2012.
Lin ZJ. Study the features of hyperuricemia and abdominal

- obesity quail model and chicory therapeutic mechanism [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2012.
- [15] 王少贤, 白明华, 陈家旭, 等. 关于建立中医证候模型评价量表的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 531-534. Wang SX, Bai MH, Chen JX, et al. Thinking of establishing scales for animal models with syndromes of TCM [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 26(3): 531-534.
- [16] 朱梦梦, 王立鑫, 封若雨, 等. 脾虚湿阻型单纯性肥胖小鼠模型的构建及评价 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 247-250, 328. Zhu MM, Wang LX, Feng RY, et al. Construction and evaluation of a mouse model of simple obesity with spleen deficiency and damp stagnation [J]. J Basic Chin Med, 2021, 27(2): 247-250, 328.
- [17] 陈浩, 刘志勇, 侯吉华, 等. 脾虚湿阻型单纯性肥胖动物模型建立及客观性评价 [J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(6): 84-86, 112. Chen H, Liu ZY, Hou JH, et al. Establishment and objective evaluation of simple obesity animal model with spleen deficiency and dampness resistance [J]. J Jiangxi Univ Tradition Chin Med, 2019, 31(6): 84-86, 112.
- [18] 安冬青, 吴宗贵, 梁春, 等. 血脂异常中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(3): 262-269. An DQ, Wu ZG, Liang C, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of dyslipidemia by combination of traditional Chinese and western medicine [J]. Chin Gen Pract, 2017, 20(3): 262-269.
- [19] 于婧. 冠心病慢性心力衰竭血瘀证临床表征及其与理化指标关联分析 [D]. 郑州: 郑州大学; 2018. Yu J. Coronary heart disease chronic heart failure blood stasis syndrome clinical characterization and its association with physical and chemical indicators [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University; 2018.
- [20] 尹湘君. 血脂异常证候演变规律及运脾化浊法对血脂异常大鼠作用机制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2016. Yin XJ. Study on the law of syndrome evolution of dyslipidemia and the mechanism of action of spleen-activating and turbidity-removing therapy on dyslipidemia rats [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2016.
- [21] 郭文鹤, 黄娜娜, 张晓亮, 等. 动脉粥样硬化(气滞血瘀证)病证结合大鼠模型的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(9): 32-41. Guo WH, Huang NN, Zhang XL, et al. A study on a rat model of atherosclerosis with qi stagnation and blood stasis syndrome [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(9): 32-41.
- [22] 樊华. 灯盏花中野黄芩苷对气滞血瘀型动脉粥样硬化的干预作用及机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学; 2018. Fan H. Study on the intervention effect and mechanism of scutellarin from Erigeron breviscapus on atherosclerosis of qi stagnation and blood stasis type [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2018.
- [23] 孟繁魁, 陶雪飞, 王大伟, 等. 气郁血瘀型高脂动物模型的研究 [J]. 中国中医急症, 2005, 14(9): 878. Meng FS, Tao XF, Wang DW, et al. Study on hyperlipidemia animal model of Qi stagnation and blood stasis [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2005, 14(9): 878.
- [24] 倪青. 高尿酸血症和痛风病证结合诊疗指南(2021-01-20) [J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 183-189. Ni Q. Guideline for diagnosis and treatment of hyperuricemia and gout (2021-01-20) [J]. World Chin Med, 2021, 16(2): 183-189.
- [25] 张冰, 刘小青, 丁正磊, 等. 鹤鹑高尿酸血症中医证候学研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(10): 676-678. Zhang B, Liu XQ, Ding ZL, et al. Symptomatology study of Chinese medicine in quail with hyperuricacidemia [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2006, 29(10): 676-678.
- [26] 吴仕九, 廖礼兵, 文小敏, 等. 温病湿热证湿热量化的相关性实验研究 [J]. 中医杂志, 2003, 44(9): 688-690. Wu SJ, Liao LB, Wen XM, et al. Experimental study on correlativity of damp-heat quantification in damp-heat syndrome of epidemic febrile disease [J]. J Tradit Chin Med, 2003, 44(9): 688-690.
- [27] 张声声, 胡玲, 李茹柳. 脾虚证中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中医杂志, 2017, 58(17): 1525-1530. Zhang SS, Hu L, Li RL. Expert consensus opinion on Chinese medicine treatment of spleen deficiency evidence (2017) [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(17): 1525-1530.
- [28] 朱文静, 张冰, 刘小青, 等. 大鼠高尿酸血症证候学特征及菊苣的干预研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3636-3639. Zhu WJ, Zhang B, Liu XQ, et al. Study on the syndrome characteristics of hyperuricemia rat model and the effects of chicory extract [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(12): 3636-3639.
- [29] 孙霞. 火针点刺对急性痛风性关节炎湿热蕴结型大鼠的抗炎机制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学; 2018. Sun X. Investigation on that anti-inflammatory mechanism of fire needle prick in the acute gouty arthritis rat model with syndrome of accumulated dampness-heat [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine; 2018.
- [30] 李延平. 高尿酸血症的中医证候规律及其易患因素的研究 [D]. 福州: 福建中医学院; 2007. Li YP. Study on regularity of TCM syndromes and risk factors in hyperuricemia [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine; 2007.
- [31] 林志健, 刘小青, 张冰, 等. 基于指标量化的高尿酸血症鹤鹑模型中医证候分型研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1072-1076. Lin ZJ, Liu XQ, Zhang B, et al. Study on syndrome categorization of hyperuricemia quail model base on quantitative analysis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 26(5): 1072-1076.
- [32] 刘霖, 邓松波, 田文敬. 高血压中医诊疗信息管理系统的设计与应用 [J]. 中医研究, 2020, 33(6): 63-66.

- Liu L, Deng SB, Tian WJ. Construction and application of TCM diagnosis and treatment information management system for hypertension [J]. Tradit Chin Med Res, 2020, 33(6): 63-66.
- [33] 杨佩, 李君玲, 李玉波, 等. 角音干预对肝火亢盛型自发性高血压大鼠宏观表征及易激惹程度的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2102-2106.
- Yang P, Li JL, Li YB, et al. Effects of Jue tone music on macroscopic characterization and irritability of hypertensive rats with liver-fire hyperactivity syndrome [J]. World Chin Med, 2018, 13(9): 2102-2106.
- [34] 姜炳辰, 沈佳莹, 莫文. 一种新型病证相结合肝阳上亢证颈性眩晕大鼠模型的制备方法 [J]. 中国骨伤, 2020, 33(2): 178-180.
- Jiang BC, Shen JY, Mo W. A method to create a new rat model of combination of disease and syndrome with cervical vertigo hyperactivity of liver-Yang syndrome [J]. Chin J Orthop Traumatol, 2020, 33(2): 178-180.
- [35] 李娇. 风眩宁方 3 对肝阳上亢型高血压大鼠胰岛素抵抗等影响的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学; 2016.
- Li J. Experimental study on the effect of Feng Xuan Ning Fang 3 on insulin resistance in rats with hyperactive liver yang hypertension [D]. Changsha: Hunan University Chinese Medicine; 2016.
- [36] 吴赛, 姜月华, 杨传华, 等. 痰湿壅盛证高血压大鼠模型的建立与评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 222-228.
- Wu S, Jiang YH, Yang CH, et al. Establishment and evaluation of hypertensive rat model with excessive accumulation of phlegmdampness syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2016, 36(2): 222-228.
- [37] 刘顶鼎, 常露露, 杨菁, 等. 肝阳上亢兼瘀血型偏头痛病证结合大鼠模型建立的研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(5): 1253-1256.
- Liu DD, Chang LL, Yang J, et al. Study on the establishment of rat model of hyperactivity of liver and migraine with blood stasis syndrome [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(5): 1253-1256.
- [38] 李林. 肝亢痰滞型高血压大鼠模型的建立 [J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51(1): 90-91.
- Li L. Creation of a liver-syndrome-phlegm-stagnation type hypertension model in rats [J]. Acta Acad Med Qingdao Univ, 2015, 51(1): 90-91.
- [39] 何聪. HLIC 阴虚阳亢、瘀血阻络证动物模型的建立及中药干预 [D]. 长沙: 湖南中医药大学; 2019.
- He C. Establishment of animal model of HLIC syndrome of Yin deficiency and Yang hyperactivity and blood stasis blocking collaterals and intervention of traditional Chinese medicine [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine; 2019.
- [40] 陈素红, 吕圭源, 吴海峰, 等. 潜阳方对高血压肝阳上亢证大鼠相关指标的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(07): 973-976.
- Chen SH, Lv GY, Wu HF, et al. Effect of Qianyang recipe on correlated indices of hypertension rats of Gan-yang hyperactivity syndrome [J]. Chin J Integr Trad West Med, 2011, 31(7): 973-976.
- [41] 陈腾蛟, 徐男. 自发性高血压痰湿壅盛型大鼠动物模型的构建和分析评价 [J]. 药学研究, 2015, 34(9): 503-506.
- Chen TJ, Xu N. Construction and analysis of phlegm dampness type spontaneously hypertensive rat animal model [J]. J Pharm Res, 2015, 34(9): 503-506.
- [42] 钱宏梁, 潘志强, 方肇勤. 红外热像技术在小鼠阳虚证研究中的运用及其评价体系 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(6): 733-739.
- Qian HL, Pan ZQ, Fang ZQ. Application of infrared thermography in the evaluation of mouse Yangxu Syndrome and its evaluation criteria [J]. Acta Lab AnimSci Sin, 2019, 27(6): 733-739.
- [43] 方肇勤, 潘志强, 汤伟昌, 等. 小鼠“四诊工作站”构建与操作标准探讨 [J]. 上海中医药大学学报, 2006, 20(1): 42-46.
- Fang ZQ, Pan ZQ, Tang WC, et al. Construction and operational standard of four diagnostic methods workstation for mice [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai, 2006, 20(1): 42-46.
- [44] 王恒和, 张富赓, 程刚, 等. “证治代谢组学”假说的研究思路与实践 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(19): 2344-2347.
- Wang HH, Zhang FG, Cheng G, et al. Research and practice of the hypothesis of “treatment by syndrome and metabonomics” [J]. Chin Gen Pract, 2016, 19(19): 2344-2347.

[收稿日期] 2022-03-10