

围绝经期综合征动物模型的制备方法及评价指标分析

梁天薇, 邓亚胜, 黄 慧, 荣 娜, 刘 鑫, 王玉洁, 林 江

(广西中医药大学基础医学院, 南宁 530200)

[摘要] **目的** 对已报道的围绝经期综合征(perimenopausal syndrome, PS)动物模型制备方法进行综合分析, 比较模型制备各要素和检测指标的优缺点, 为优化相关动物模型并规范其在新药疗效评价中的运用提供有益参考。**方法** 采用文献研究方法, 以“围绝经期综合征”和“perimenopausal syndrome”等为主题词, 在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中检索2016年1月—2023年2月发表的与PS动物模型制备相关的文献, 按照纳入标准和排除标准筛选出符合PS动物模型制备的实验文献, 梳理文献中详细记载的实验动物品系、造模方法、给药时长、阳性药物、检测指标等相关信息。将上述信息统一进行标准化处理后, 利用Excel2010表格建立PS动物模型数据库, 系统归纳总结模型制备要素和评价指标, 并用Excel 2010软件进行统计学处理和分析。**结果** 共筛选出247篇文献。制备PS动物模型常选用SD大鼠(164次, 65.86%)和Wistar大鼠(35次, 14.06%)。造模方法常选择双侧卵巢摘除法(139次, 53.87%)和自然老化法(43次, 16.80%)。用于建模的大鼠年龄从7周龄~18月龄不等, 其中以3月龄大鼠(22次, 21.78%)最常用。关于检测指标, 大多采用血清生化、阴道脱落细胞涂片、组织形态学、一般情况观察、行为学观察以及脏器组织蛋白免疫印迹等多指标进行综合评价。检验模型是否成功制备常选用西医评价指标, 西医常用阴道脱落细胞涂片方法判定动情周期(125次, 85.04%), 待实验者观察到实验动物动情周期紊乱或不规则即可认为模型制备成功; 同时也有部分文献通过检测发现血清雌二醇含量明显降低来判定造模成功(5次, 3.04%)。中医证型评价常采用中西医评价指标相结合的方法进行综合评价, 实验者通过阴道脱落细胞涂片辅以一般情况观察判断中医证型(3次, 2.04%)。**结论** 目前已有的PS动物模型制备方法较多, 但相关研究在动物种属选择、动物年龄、造模成功标准、中医证型评价等方面仍存在较大差异。

[关键词] 围绝经期综合征; 动物模型; 制备方法; 评价指标

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2024)01-0074-11



Preparation Methods and Evaluation Criteria Analysis of Animal Models for Perimenopausal Syndrome

LIANG Tianwei, DENG Yasheng, HUANG Hui, RONG Na, LIU Xin, WANG Yujie, LIN Jiang

(School of Basic Medical Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

Correspondence to: LIN Jiang (ORCID: 0009-0009-6182-2335), E-mail: 1713552545@qq.com

[ABSTRACT] **Objective** To comprehensively analyze the reported preparation methods for animal models of perimenopausal syndrome (PS), to compare the advantages and disadvantages of various preparation elements and detection indexes, so as to provide useful references for the optimization of the relevant animal models as well as the standardization of their application in the efficacy evaluation of new drugs. **Methods** In this paper, literature research methods were applied using "perimenopausal syndrome" as the subject term. The publication period of the literature was limited to January 2016 to February 2023. Relevant literature on the preparation of PS animal models was retrieved from databases such as China

[基金项目] 全国高校黄大年式教师团队——广西中医药大学中西医基础课程教师团队(教育部教师函[2022]2号); 广西名中医林江传承工作室(桂中医药科教发[2021]6号); 广西一流学科建设项目——广西中医药大学中医学(桂教科研[2022]1号); 广西中医药多学科交叉创新团队项目“中医药活性传承的广西海洋健康产业产品与装备创新团队”(GZKJ2302); 广西中医药大学国家级大学生创新创业训练计划项目(2022106000)

[第一作者] 梁天薇(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 特色方剂配伍及成药化研究。E-mail: 1959494476@qq.com

[通信作者] 林 江(1963—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 全国第七批名老中医药专家学术经验继承工作指导老师, 研究方向: 方剂组方原理、临床应用及实验研究。E-mail: 1713552545@qq.com。ORCID: 0009-0009-6182-2335

National Knowledge Infrastructure, Wanfang database, and PubMed. After screening the experimental literature that met the inclusion and exclusion criteria, detailed information on experimental animal strains, modeling methods, duration of drug administration, positive drugs, detection indexes and other relevant information were collected. After the above information was standardized, the PS animal model database was established using Excel 2010 software. The model preparation elements and evaluation indexes were summarized systematically, and the statistical results were processed and analyzed using Excel 2010 software. **Results** A total of 247 articles were screened. SD rats (164 times, 65.86%) and Wistar rats (35 times, 14.06%) were often used to prepare PS animal models. Bilateral ovariectomy (139 times, 53.87%) and natural aging (43 times, 16.80%) were chosen as modeling methods. The ages of rats used for modeling ranged from 7 weeks to 18 months, with 3-month-old rats (22 times, 21.78%) being the most common. The detection indexes were comprehensively evaluated from multiple perspectives, including serum biochemistry, vaginal exfoliated cell smear, histomorphology, general observation, behavioral observation, and organ tissue protein immunoblotting. Western medical evaluation indexes were commonly used to test the successful preparation of models, with vaginal exfoliated cell smears being the most frequently used method (125 times, 85.04%). A model was considered successfully prepared when estrous cycle disorder or irregularity was observed. Some literature also determined modeling success by detecting a significant decrease in serum estradiol levels (5 times, 3.04%). Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome evaluation often used a combination of Chinese and Western medical evaluation indexes for comprehensive evaluation, with researchers determining the TCM syndrome through vaginal exfoliated cell smears supplemented by general observation (3 times, 2.04%). **Conclusion** There are many methods for preparing PS animal models, but there are still significant differences in the selection of animal species, age, criteria for successful modeling, and TCM syndrome evaluation in the related literature.

[Key words] Perimenopausal syndrome; Animal model; Preparation method; Evaluation index

围绝经期综合征 (perimenopausal syndrome, PS) 又称更年期综合征, 是指女性在围绝经时期由于雌激素水平降低而出现的一系列精神心理疾患和身体症状^[1]。围绝经期是每个女性必经的关键时期。受工作压力、家庭因素等外界因素的影响, 近年来PS患者数量逐年上升。据资料显示, 每年健康女性中约有60%患有PS, 发病年龄从50~60岁不等, 病程长短不一, 最短为1年, 最长可达10年之久^[2]。由于大部分患者的发病时间较久, PS对正常工作和生活造成了严重的影响, 极大降低了患者的生活质量。因此, 临床上需要对该疾病及早发现和治疗, 从而促进PS患者的身心健康^[3]。

深入研究疾病的生理病理过程是治疗疾病的重要前提, 而建立具有重塑性高、与临床疾病特征相符且稳定的动物模型是进行药物作用机制研究和保证新药物疗效及安全性的重要基础。本文从国内外各大数据库如中国知网 (CNKI)、万方、PubMed等整理了研究PS动物模型的相关文献, 筛选出应用范围较广的动物模型制备方法及其评价指标, 然后分析总结PS动物模型的制备方法和相关要素, 以期推动PS动物模型制备的

规范化进程, 促进临床药物联合应用和新药研发。

1 材料与方法

1.1 文献资料来源和检索方法

在中国知网 (CNKI)、万方数据、PubMed数据库收集近7年关于PS动物模型的文献。在中国知网和万方平台以“围绝经期综合征”或“更年期综合征”或“绝经综合征”或“围绝经期”或“更年期”或“去卵巢”和“动物模型”或“鼠”或“兔”或“猴”或“犬”或“羊”为主题词, 在PubMed数据库以“perimenopausal syndrome” or “menopausal syndrome” or “climacteric syndrome” and “animal model” or “rat” or “mice” or “mouse” or “rabbit” or “monkey” or “dog” or “sheep”等为主题词进行检索。文献发表时间均限制在2016年1月1日至2023年2月28日。

1.2 文献纳入和排除标准

文献纳入标准: (1) 关于PS动物模型的实验性文献; (2) 造模时间明确、评价指标清楚且检测指标信息完整的文献。排除标准: (1) 合并有其他疾病或者

症状的文献；(2) 体外实验；(3) 毕业论文、会议论文及综述等类型文献；(4) 重复文献；(5) 无法获取全文的文献。

1.3 数据资料整理和统计

将文献中包含动物种属、造模方法、阳性药、检测指标等的信息录入 Excel 2010 软件，建立 PS 动物模型数据库。实验动物种类、命名均参照《实验动物和动物实验技术》^[4] 进行规范化处理，然后归纳总结纳入文献中 PS 动物模型的制备要素及评价指标。使用 Microsoft Excel 2010 软件进行结果整理和统计分析。

2 结果

2.1 动物选择

本次研究中共纳入文献 247 篇，其中中文 136 篇，英文 113 篇。经统计，有 2 篇文献同时用了 2 种动物，实验动物总使用频次为 249；其中使用频率≥20 的动物分别是 SD 大鼠（164 次，占比 65.86%）、Wistar 大鼠（35 次，占比 14.06%）和 ICR 小鼠（20 次，占比 8.03%），具体见表 1。

2.2 造模方法

对 247 篇纳入文献中的造模方法进行规范处理，经统计分析发现，有 5 篇文献采用 2 种方法造模，有 2 篇采用 3 种方法制备模型，造模方法共计 256 次。根据造模原理区分，主要有卵巢去势法、自然老化法、化学药物法、环境化学物质四大类；在此基础上加入各种因素，制备复合模型和病证结合模型。将所涉及的实验模型进行统计分类后筛选出 20 种造模方法，其中使用频率排名前三的分别是双侧卵巢摘除手术法（139 次，占比 53.87%）、自然老化法（43 次，占比 16.66%）和双侧卵巢摘除手术联合慢性不可预知刺激法（15 次，占比 5.81%），详见表 2。

2.3 月龄选择

2.3.1 卵巢摘除法动物月龄选择

由表 1 和表 2 可知，在动物种类选择上偏向于用鼠类，造模方法中卵巢去势法占比最多。但进一步分析发现，PS 造模时对动物年龄的选择存在较大差异。故将文献中标明使用鼠类动物的年龄进行分类统计（同一篇中使用多个年龄则分别计入），发现大鼠不同月龄（周龄）选择有 33 种，累计 101 次；小鼠不同月龄（周龄）选择则为 14 种，累计 21 次。将动物月（周）龄使用频次为 1 的数据排除后得到表 3，应用最多的是 3 月龄大鼠。

表 1 围绝经期综合征模型的动物使用情况分布

Table 1 Distribution of animal usage of PS models

动物 Animals	使用频次/次 Frequency/time	百分比/% Percentage/%
SD 大鼠 Sprague-Dawley rats	164	65.86
Wistar 大鼠 Wistar rats	35	14.06
ICR 小鼠 ICR mice	20	8.03
C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	9	3.62
KM 小鼠 KM mice	7	2.81
C57BL/6N 小鼠 C57BL/6N mice	3	1.21
C57BL/6J 小鼠 C57BL/6J mice	3	1.21
BALB/c 小鼠 BALB/c mice	2	0.80
基因敲除小鼠 Knockout mice	2	0.80
ddY 小鼠 ddY mice	1	0.40
Fischer-344-CDF 大鼠 Fischer-344-CDF rats	1	0.40
褐家鼠 <i>Rattus norvegicus</i>	1	0.40
狨猴 Marmosets	1	0.40

2.3.2 自然老化法动物月龄选择

由表 2 可知，自然老化法是使用频次排列第二的造模方法。对该造模方法中明确动物月龄的文献进行统计，结果发现大鼠在月龄选择上有 19 种，涵盖的月龄从 10~18 月不等，使用频次共 50 次；小鼠则有 6 种，使用频次共 11 次。将使用频次为 1 的数据排除后得到表 4，从表中可知采用自然老化法建模时多选择 12 月龄左右的大鼠。

2.4 阳性对照药物

将 247 篇归纳文献进行统计后发现，动物实验采用阳性药物做比对的文献累计 141 篇，占比 59.84%；有 28 篇文献涉及 2 种阳性药物，2 篇文献采用 3 种阳性药物，故阳性药物使用总频次为 173 次。其中使用最多的阳性药物为戊酸雌二醇（54 次，占比 31.21%）、雌二醇（17.34%，占比 30 次）和更年安片（14 次，8.09%）。阳性对照药物使用频次及百分比详见表 5。

表2 围绝经期综合征动物模型造模方法分布

Table 2 Distribution of modeling methods for perimenopausal syndrome animal models

造模因素 Modeling factors	造模方法 Modelling method	频数/次 Frequency/time	百分比/% Percentage/%
卵巢去势 Ovariectomy	双侧卵巢摘除术	139	54.30
	一侧完全摘除,另一侧摘除80%	4	1.56
	一侧完全摘除,另一侧摘除50%	2	0.78
	一侧完全摘除,另一侧摘除20%	1	0.39
自然老化 Natural aging method	自然老化法	43	16.80
环境化学物质 Environmental chemicals	注射4-二氧化乙烯基环己烯(VCD)	11	4.30
化学药物 Chemical drugs	超促排卵药物	4	1.56
	卵巢注射无水乙醇	2	0.78
	灌服雷公藤多苷片	1	0.39
复合因素 Compounding factors	双侧卵巢摘除术联合慢性束缚法	1	0.39
	双侧卵巢摘除术联合慢性不可预知刺激	10	3.91
	双侧卵巢摘除术联合电刺激	2	0.78
	双侧卵巢摘除术加高脂饮食	1	0.39
	双侧卵巢摘除术联合CO ₂ 刺激	1	0.39
	双侧卵巢摘除术加睡眠剥夺	1	0.39
	注射VCD联合慢性束缚法	2	0.78
病证结合 Disease-syndrome combination	自然老化加注射氢化可的松	13	5.08
	自然老化联合慢性束缚刺激	8	3.13
	双侧卵巢摘除术加灌服热性中药	5	1.95
	双侧卵巢摘除术联合慢性不可预知刺激	5	1.95

表3 卵巢摘除法建立围绝经期综合征动物模型的动物年龄分布

Table 3 Distribution of animal age in ovariectomy-induced perimenopausal syndrome animal model

动物 Animals	年龄 Age	频数/次 Frequency/ time	百分比/% Percentage/%
大鼠 Rat	6周龄	5	4.95
	7周龄	4	3.96
	6~8周龄	3	2.97
	8周龄	11	10.89
	8~10周龄	2	1.98
	10周龄	6	5.94
	11周龄	2	1.98
	12周龄	9	8.92
	2月龄	5	4.95
	2~3月龄	2	1.98
	3月龄	22	21.78
	3~4月龄	2	1.98
	4月龄	5	4.95
	6月龄	4	3.96
小鼠 Mouse	7周龄	2	9.53
	8周龄	7	33.33

表4 自然老化法建立围绝经期综合征动物模型的动物月龄分布

Table 4 Distribution of animal age in perimenopausal syndrome animal model established by natural aging method

动物 Animals	月龄 Months of age	频数/次 Frequency/time	百分比/% Percentage/%
大鼠 Rat	10~12	4	8.00
	11	2	4.00
	11~12	5	10.00
	12	9	18.00
	11~14	3	6.00
	13	6	12.00
	12~14	3	6.00
	14	2	4.00
	13~15	2	4.00
	11~15	2	4.00
	12~13	2	4.00
	13~16	2	4.00
	16	2	4.00
小鼠 Mouse	11	4	36.36
	12	4	36.36

表5 围绝经期综合征动物模型建立时阳性对照药物使用频数分布

Table 5 Frequency distribution of positive control drugs used in the establishment of perimenopausal syndrome animal model

阳性对照药物 Positive control drugs	频数/次 Frequency/ time	百分比/% Percentage/%
戊酸雌二醇 Estradiol valerate tablets	54	31.21
雌激素 Estrogen	30	17.92
更年安片 Gengnianan tablet	14	8.09
替勃龙 Tibolone	12	6.93
结合雌激素 Conjugated equine estrogen	7	4.05
己烯雌酚 Diethylstilbestrol	6	3.47
坤宝丸 Kunbao pill	6	3.47
教材方 Teaching materials	5	2.88
大豆异黄酮 Soybean isoflavones	5	2.88
右归丸 Yougui Pill	4	2.31
尼尔雌醇 Nilestriol	3	1.73
坤泰胶囊 Kuntai Capsule	3	1.73
莉芙敏 Remifemin	3	1.73
苯甲酸雌二醇 Estradiol benzoate	2	1.16
17α-乙炔雌二醇 17α-Ethinyl oestradiol	2	1.16
染料木黄酮 Genistein	2	1.16
六味地黄丸 Liuwei Dihuang Pills	2	1.16
地西洋 Diazepam	2	1.16
静心口服液 Jingxin oral liquid	1	0.58
红三叶草提取物 Red clover dry extracts	1	0.58
雷洛昔芬 Raloxifen	1	0.58
黄芪精口服液 Milkvetch root oral liquids	1	0.58
滋肾养阴汤 Zishen yangyin decoction	1	0.58
市售蜂蜜 Commercially available honey	1	0.58
柴胡疏肝散 Chaihu Shugan Powder	1	0.58
左归丸 Zougui Pill	1	0.58
更年欣胶囊 Gengnianxin capsule	1	0.58
更年乐片 Gengnianle tablet	1	0.58

2.5 检测指标

将247篇文献中PS动物模型检测指标进行统一规范分类，如遇到同一组织检测方法不同，则分开计算；若同一检测方法检测不同指标，如检测血清的促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、促卵泡生成激素（follicle stimulating hormone，FSH）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）含量，则归纳为一类^[5]。对检测指标进行归纳整理后，选取频次≥5的检测指标见表6，其中血清生化指标应用频率最高（190次，占比19.09%），其次是阴道脱落细胞涂片检查（140次，占比14.07%）。

表6 围绝经期综合征动物模型建立后的高频检测指标分布
Table 6 Distribution of high frequency detection indexes in perimenopausal syndrome animal models

高频检测指标 High frequency detection indexes	频数/次 Frequency/time	百分比/% Percentage/%
血清生化指标 Serum biochemical indicators	190	19.09
阴道脱落细胞涂片 Shed cell of vaginal smears	140	14.07
脏器形态学观察 Morphology observation of organs	92	9.24
一般情况(体重、饮水量、外观、活动等) General condition (weight, water intake, appearance, activity, etc.)	84	8.44
行为学观察 Behavioral observation	68	6.83
脏器免疫组化 Immunohistochemistry	56	5.62
脏器组织蛋白质印迹 Western blotting	54	5.42
实时定量PCR检测相关mRNA表达 Real-time quantitative PCR of mRNA expression	54	5.42
脏器湿重 Organ wet weight	51	5.12
脏器指数(系数) Visceral index (factor)	50	5.02
脏器组织匀浆生化 Biochemicals of organ tissue homogenates	42	4.22
尾部皮肤和肛门温度 Tail skin and rectal temperature	21	2.11
CT扫描骨形态计量学参数 Bone histomorphometric parameters by CT scan	12	1.20
TUNEL染色检测脏器细胞凋亡 TUNEL staining of organ cell apoptosis	11	1.10
免疫荧光法检测相关蛋白分布 Immunofluorescence assay for protein distribution	9	0.90
戊巴比妥钠睡眠试验 Pentobarbital sodium sleep test	7	0.70
代谢组学 Metabolomics	6	0.60
肠道菌群 Intestinal flora	5	0.50
X线测骨密度 Bone density measured by X-Ray	5	0.50
原位杂交法检测相关mRNA表达 In situ hybridization of mRNA expression	5	0.50

2.6 造模成功评价指标

2.6.1 西医评价指标

通过整理文献发现, 仅有 147 篇涉及模型评价指标检测, 其中大部分文献均以观察阴道脱落细胞涂片发现动情周期紊乱或不规则作为 PS 造模成功标准 (125 次, 占比 85.04%), 另外有 3.4% (5 次) 的研究将检测血清雌二醇 (estradiol, E₂) 水平较正常明显降低 (< 20 ng/mL、< 100 pg/mL) 作为判断造模成功的标准, 见表 7。

表 7 围绝经期综合征动物模型建立成功的西医评价指标分布
Table 7 Distribution of evaluation indexes for successful establishment of perimenopausal syndrome animal models in Western medicine

西医评价指标 Western medicine evaluation indexes	频数/次 Frequency/ time	百分比/% Percentage / %
阴道脱落细胞涂片 Shed cell of vaginal smears	125	85.04
阴道脱落细胞涂片+血清雌二醇 Shed cell of vaginal smears and estradiol	5	3.40
血清雌二醇 Serum estradiol	5	3.40
行为学+一般情况 Behavioral and general condition	1	0.68
阴道脱落细胞涂片+行为学 Shed cell of vaginal smears and behavioral observations	5	3.40
阴道脱落细胞涂片+一般情况 Shed cell of vaginal smears and general condition	3	2.04
阴道电阻法 Vaginal electrical resistance method	1	0.68
尾部皮肤和肛门温度 Tail skin and anal temperature	1	0.68
阴道脱落细胞涂片+肛温 Shed cell of vaginal smears and anal temperature	1	0.68

2.6.2 中医评价指标

现有文献中针对病证结合模型的研究较少, 仅有少数研究者通过灌服热性中药使大鼠出现舌红、肛温上升以及饮水量增加等表现时判定为阴虚内热证^[6-7]; 或者通过注射氢化可的松诱导大鼠出现精神萎靡、怕冷、反应迟钝等符合中医肾阳虚的证候表现^[8], 再联合双侧卵巢摘除术或自然老化法构建阴虚内热证或肾

阳虚证 PS 动物模型。另外也有部分研究者采用行为学实验对肝郁证 PS 动物模型进行评分, 合格则视为造模成功^[9]。

2.7 PS 患者与动物模型的疾病特征和检测指标比较

为了评价动物模型的病理特征是否与 PS 患者的临床症状相符, 笔者参照《妇产科学 (第九版)》中 PS 患者的具体临床表现和检测指标^[10], 比较分析了 PS 患者与各类 PS 动物模型在主要病理特征和检测指标等方面的异同点, 整理汇总见表 8。

3 讨论

3.1 实验动物选择

经过对文献的归纳和分析, 发现目前大部分研究者选择用于模型制备的动物种类主要是鼠类, 也有一篇文献采用绒猴进行造模^[11]。选取鼠类作为主要造模动物的原因在于繁殖周期稳定, 且饲养成本低。此次研究中还发现大部分文献使用 SD 大鼠和 Wistar 大鼠制备动物模型, 可能与这两类大鼠的海马区含有丰富的脑神经细胞, 记忆和学习能力受外界因素影响较大, 更有利于观察相关症状有关^[12]。

3.2 造模方法选择

PS 动物模型制备方法较多, 通过对造模方法整理分析发现, 双侧卵巢摘除术和自然老化法使用频率较高, 在此基础上加入各种干预方法形成复合模型或者病证结合模型。大部分研究选用卵巢摘除手术法, 其原理是用手术方法摘除卵巢, 人为模拟人类在围绝经期时性激素水平失衡的特点, 可直观地体现雌激素撤退后对全身各系统的影响, 更能反映该病的特点, 是最基础的 PS 模型造模方法之一。据资料显示, 卵巢摘除手术法与自然老化法均能反映 PS 的性激素水平变化特点^[13-14]。卵巢摘除手术的实验周期短, 对实验鼠的月龄要求不高, 故大部分研究者选择此法进行造模。由于实验鼠在卵巢摘除后体内的雌激素极度匮乏, 缺失人类围绝经期卵巢功能衰退的渐变过程, 不符合自然状态下的人类围绝经期变化特点^[15], 因此也有部分研究者采用部分卵巢切除法^[16-17]或自然老化法^[18-19]。自然老化法是选取 12 月龄左右的自然衰老动物, 经阴道脱落细胞涂片评价为合格的动物即被选为 PS 动物。自然老化法在激素水平变化方面比卵巢摘除手术法更显著^[20], 造模过程相对简单, 而且还能有效避免手术风险和药物的毒性作用和不良反应, 是部分研究者的

表8 围绝经期综合征患者与动物模型的疾病特征和检测指标比较

Table 8 Comparison of disease characteristics and detection indexes between perimenopausal syndrome patients and model animals

分类 Categories	PS患者 PS patients	PS模型动物 PS animals
临床表现 Clinical manifestation	同:均可出现情绪抑郁或急躁不安、失眠等精神神经症状和毛发稀疏脱落等表现	
病理学观察 Pathological observations	异:涉及多系统病变,症状复杂,如同时出现潮热汗出、失眠等症状	异:症状不如人类明显,部分症状无法直接观察,如排尿困难、潮热汗出等,需通过检测相关指标来判断
生化指标 Biochemical indexes	同:均检测阴道脱落细胞涂片	异:暂无相关研究
影像学检查 Imaging examination	异:可见脏器有不同程度萎缩,部分细胞数量减少	同:均出现激素水平异常,如促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)升高,雌二醇(estradiol, E ₂)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)降低
	异:大部分仅检查血清性激素水平,即LH、FSH升高, E ₂ 降低,绝经后FSH > 40 U/L,且 E ₂ < 10 ~ 20 pg/mL 提示卵巢功能衰竭	异:检测指标较人类多,增加性激素、神经递质、炎症因子等指标,如造模后动物体内的多巴胺(dopamine, DA)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)水平降低,促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)升高
	同:CT或X线检查均可发现骨小梁稀疏,骨密度下降	异:部分实验采用X线检查发现骨小梁稀疏且结构紊乱;CT检查发现骨形态计量学参数减低;电镜检查发现下丘脑线粒体和内质网损伤等

首选方法。也有少数研究者选用环境污染物4-乙烯基环己烯(4-vinylcyclohexene diepoxide, VCD)损害卵巢功能^[21-22],或者用超促排卵药^[23-24]促使卵巢功能衰竭来进行PS造模,但上述两种方法对给药剂量和给药时间较难把握,尚无统一的标准用量,故不常被选用。

在制备复合模型过程中,大部分文献选择双侧卵巢摘除手术联合慢性不可预知刺激和自然老化联合慢性束缚刺激的方法制备动物模型。此外,多数研究者从病因发展过程出发,在双侧卵巢摘除或自然衰老的基础上,采取加入外部刺激的方式模拟PS女性患者受到的社会压力或刺激的特点,建立围绝经期精神神经症状模型^[25-26]。由于以上造模方法要求实验者在造模过程中严格观察大鼠的一般状态和控制造模因素,增加了造模难度,因此只有部分研究者采用此类方法。与此同时,部分研究者在造模过程中模糊了疾病与症状之间的概念,PS精神神经症状可表现情绪抑郁,在造模过程中易与围绝经期抑郁症混淆。故笔者认为,造模过程中的病症区分将是后续研究的主要方向之一。另外在病证结合方面,研究者可通过采取灌服热性中药或者注射氢化可的松的方式制备出符合中医证候特点的病证结合模型,该模型的成功制备有助于从病证层面探讨中医药治疗PS的作用机制。但在本次文献统计中发现,大多数文献对中医证型的判断仅仅通过实验者的主观评定,缺乏证候评分。故笔者建议,后续

研究者可采取建立证候评分表的方法来确认PS动物的中医证型。

3.3 动物年龄选择

由表3和表4可知,大部分文献选择3月龄成年大鼠和8周龄小鼠作为双侧卵巢切除术的实验对象。有资料显示该年龄大鼠或小鼠进入成熟期,性周期处于稳定状态,卵巢内分泌功能已经完善^[27-28],可作为实验用鼠;若此时摘除双侧卵巢会导致大、小鼠体内的激素水平显著下降,继而引发PS^[29]。自然老化法则选用11~12月龄大、小鼠。研究表明,处于该时期的大、小鼠出现卵巢功能逐渐减退的趋势,与围绝经期女性的性激素水平下降过程相似,故常用于制备PS模型动物^[30-31]。由于不同年龄动物对雌激素敏感性不同,选择合适时期进行造模才能更贴近患者临床真实状态,更易观察指标变化^[32]。

3.4 阳性对照药选择

研究者建立PS模型的最主要目的是研发新药和进行药效学评价,故研究中往往涉及阳性对照药物的选择。由表5可知目前涉及的阳性药物种类颇多,不仅包含了中药、西药,还包括了中药提取物。其中,西药以戊酸雌二醇为主,是临床中最为常用的激素替代药物^[33],原理是通过人为补充雌激素来缓解PS;中药则选用更年安片,其从中医的角度是通过施以滋阴补肾、安神除烦中药而起到平衡体内肾阴肾阳,减轻患者不适感的作用,临床常用于治疗心肾不交型PS患

者, 效果明显^[34]。

3.5 检测指标选择

本研究结果显示, 阴道脱落细胞涂片使用频率最高, 可直接选取阴道脱落细胞涂片观察动物的动情周期变化, 操作简便, 具有重复性高的特点。因此, 国内外学者多选用此指标作为建模成功评价标准。其次是血清生化指标, 因为血清生化水平的变化可直接判定药物干预效果, 也间接反映本病的发生原因^[35]; 其中血清性激素水平变化可作为核心指标直接判定PS^[36]。组织形态学可直接反映PS对全身各个脏器组织的损害程度, 体现PS患病特点, 可进一步辅助实验者判断模型是否与临床病理特点相符合或者是否达到用药效果, 因此在实验中可选择脏器的病理学检查作为评估用药效果的指标之一。随着研究手段不断深入, 研究层面也从细胞跨越到分子水平, 不少研究者开始通过检测关键通路蛋白或者mRNA表达差异来探究信号通路对PS的影响^[37-38], 或通过蛋白质组学或代谢组学、肠道菌群检测等新兴技术来深入研究PS发病机制和治疗策略^[39-40]。

另外, 由于PS临床症状特殊, PS患者常可见精神神经症状或骨质疏松症状等^[41-42], 故根据实验目的不同选择不同检测方法, 如针对PS出现的骨质疏松症时则多选择X线、CT检查骨相关参数^[43-44], 出现相关精神症状时则会辅以行为学评价进行综合评价。当然动物的一般情况变化同样也可反映其精神状态改变^[45], 但单纯记录一般情况变化具有主观性, 并不能反映建模成功, 此时应选用可量化的评价指标, 如加以行为学实验检测指标进行综合判断^[46]。由于PS发病机制尚未明确, 临床症状涉及心血管、神经、内分泌等多个系统, 研究者不能使用单一指标的检测结果作为判断建模成功的标准; 需要选择对症的多指标进行检测, 其中血清生化、组织形态学以及一般情况观察是3个最主要的检测方面。

3.6 模型评价方法选择

模型成功制备是后续研究药物作用机制的必要条件。在模型评价方面, 多数研究者通过阴道脱落细胞涂片判定动情周期, 待实验者观察到实验动物出现动情周期紊乱或不规则, 即视为制备模型成功^[47-48]。观察涂片可因实验者操作原因存在一定主观性, 但目前资料显示阴道脱落细胞涂片是评价PS动物模型最常用的检测方法, 具有简单易行的特点^[49]。若实验条件允许, 可选用血清性激素水平作为客观指标, 更准确地

反映PS动物卵巢功能的变化以及造模结果^[50-51]。在此次文献研究中, 中医病证结合模型研究仅占少数, 多数研究者仅对动物的中医证候表现进行主观判断, 并未对中医证候进行评分证实动物符合该证型。

3.7 PS患者与动物模型的疾病特征和检测指标比较

PS患者与动物模型之间均存在激素和情绪方面的变化, 但PS患者因受外界环境因素的影响, 症状存在复杂多变的特点; 而动物饲养环境固定, 与患者实际生存环境存在差异, 形成症状较单一的特点。此外, 动物恢复能力较患者强, 实验过程中无法评估药物的治疗效果, 故部分动物实验对动物加用各种压力因素来模拟患者受到的社会压力, 以期该模型能更好地反映疾病的真实变化情况。在指标检测方面, PS患者仅通过检测血清性激素水平的变化进行评估^[10], 再结合病史即可诊断疾病; 而动物模型可通过结合各种检测指标来评价模型。患者因检测费用高或检测标本难获取等原因, 所采用的辅助检查较少, 增加了诊疗难度; 动物实验则在标本数量充足、标本易获取方面具有一定优势, 因此脏器组织形态学检查、脏器组织匀浆生化指标等检测的相关报道明显增加^[52], 再结合代谢组学、肠道菌群^[39]等现代新兴检测技术, 可开展多维度深层次的研究, 更有助于深入探讨PS的发病机制, 从而更好地指导临床用药。

4 总结与展望

综上, 通过对PS模型制备要素和评价指标进行归纳总结, 分析发现常用的PS动物模型多选SD大鼠进行造模; 造模方法则优先考虑卵巢摘除手术法和自然老化法, 其中卵巢摘除手术法大部分选用3~4月大鼠或8周龄小鼠, 而自然老化法则常用11~12月龄左右的大、小鼠; 在阳性药选择上, 西医常用戊酸雌二醇, 中医则是更年安片; 判断模型是否成功多以动情周期紊乱或不规则为标准, 常选取的检测指标是阴道脱落细胞涂片、血清生化指标、脏器组织形态学变化等。

笔者根据本团队的研究经验, 对PS动物模型制备过程中存在的问题提出一些看法: (1) 在明确模型评价的文献中, 大部分文献以动情周期不规则或者紊乱作为成模标准, 但对于动情周期紊乱程度未有统一标准; (2) 仅有少数文献将动物血清E₂水平降低作为模型评价指标, 但由于PS症状的复杂性, 建议后续可从性激素、动情周期、行为学等方面相结合来评价;

(3) 目前多数研究者在动物年龄的选择上存在较大差异, 由于不同年龄的大、小鼠对药物的敏感度以及对检测指标的灵敏度不同, 故此应应对动物年龄选择进行规范化; (4) 整理文献过程中发现只有 59.84% 的文献涉及阳性药物对照组, 多数研究者仅设立正常对照组、模型组和受试药物组, 缺少阳性药物对照, 这一一定程度上降低了实验结果的可靠性, 故应在后续实验中注意加入阳性对照组以证明受试药物的优势; (5) 构建中医病证结合动物模型的证型研究尚未完善, 且证型判断缺乏客观指标, 今后应开展更多的中医病证结合模型研究, 以此来对其进行量化标准评分和证型判定。

[作者贡献 Author Contribution]

梁天薇负责初稿写作并修改;
邓亚胜和黄慧负责文献数据收集、数据检查;
荣娜和刘鑫负责数据整理和分析;
王玉洁提供资助和参与文章讨论;
林江审核和修改文稿。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] 世界中医药学会联合会, 中华中医药学会. 国际中医临床实践指南更年期综合征(2020-10-11)[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 190-192. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.02.002.
World Federation of Chinese Medicine Societies, China Association of Chinese Medicine. International guide to clinical practice of traditional Chinese medicine: climacteric syndrome (October-November, 2020) [J]. World Chin Med, 2021, 16(2): 190-192. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.02.002.
- [2] NUDY M, ARAGAKI A K, JIANG X Z, et al. The severity of individual menopausal symptoms, cardiovascular disease, and all-cause mortality in the Women's Health Initiative Observational Cohort[J]. Menopause, 2022, 29(12):1365-1374. DOI: 10.1097/GME.0000000000002089.
- [3] NAPPI R E, KROLL R, SIDDIQUI E, et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden[J]. Menopause, 2021, 28(8): 875-882. DOI: 10.1097/GME.0000000000001793.
- [4] 苗明三. 实验动物和动物实验技术[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997.
MIAO M S. Laboratory animals and animal experimental techniques[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1997.
- [5] 范星宇, 廖晓倩, 王梓仪, 等. 基于数据挖掘的原发性痛经动物模型分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2):166-174.
FAN X Y, LIAO X Q, WANG Z Y, et al. Primary dysmenorrhea animal models based on data mining[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(2):166-174.
- [6] 辛伟, 徐欢, 杨倩, 等. 夏冬季节气温变化对绝经大鼠尾温变化的影响研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4):1013-1016. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.04.71.
- [7] XIN W, XU H, YANG Q, et al. Effect of seasonal temperature change in Xia Dong on tail temperature change of menopausal rats[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(4):1013-1016. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.04.71.
- [7] 余庆涛, 葛亚中. 墨旱莲丹参覆盆子口服液对更年期阴虚内热型大鼠的药理影响研究[J]. 海峡药学, 2021, 33(12): 10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2021.12.003.
- [8] YU Q T, GE Y Z. Effect of MoHanLian DanShen FuPengZi oral liquid on model rats about the imitating-syndrome of fever due to Yin-deficiency in menopause[J]. Strait Pharm J, 2021, 33(12): 10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2021.12.003.
- [8] ZHANG F, CAO J Y, ZHANG X, et al. Efficacy of self-made Gengnian Decoction on phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway in perimenopausal rats[J]. J Tradit Chin Med, 2019, 39(6):861-866.
- [9] 谢冰颖, 谢丽华, 许惠娟, 等. 疏肝法对围绝经期综合征肝郁证模型大鼠卵巢黄体生成素受体及促卵泡生成素受体的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(2):143-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2018.02.012.
- [10] XIE B Y, XIE L H, XU H J, et al. Effects of liver-soothing therapy on the luteotropic hormone receptor and follicle stimulating hormone receptor of perimenopausal syndrome rats with liver qi stagnation[J]. International J Tradit Chin Med, 2018, 40(2):143-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2018.02.012.
- [10] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [11] XIE X, KONG B H, DUAN Z. Obstetrics and gynecology[M]. 9th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2018.
- [11] GERVAIS N J, VIECHWEG S S, MONG J A, et al. The middle-aged ovariectomized marmoset (*Callithrix jacchus*) as a model of menopausal symptoms: preliminary evidence[J]. Neuroscience, 2016, 337: 1-8. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.056.
- [12] 孙侠, 刘科, 杨林, 等. 6种常用 SPF 级大小鼠繁殖性能测定与分析[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(10):9-13. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.10.003.
- [13] SUN X, LIU K, YANG L, et al. Measurement and analysis of the reproductive performance in six commonly used SPF mice and rats[J]. Chin J Comp Med, 2016, 26(10):9-13. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.10.003.
- [13] 王铁枫, 刘雁峰, 辛明蔚, 等. 交通心肾中药对更年期大鼠性激素及神经递质的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4):1340-1343.
- [14] WANG T F, LIU Y F, XIN M W, et al. Effects of Jiaotong Xinshen Decoction of coordinating heart and kidney on sex hormone and neurotransmitters in climacteric rats[J]. China Ind Econ, 2018, 33(4):1340-1343.
- [14] 马娟, 傅萍, 凌博越, 等. 自然衰老 ICR 小鼠围绝经期模型的建立与评价[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2394-2397. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7717.2008.05.030.
- [15] MA X, FU P, LING B Y, et al. Establishment and evaluation of perimenopausal model of ICR mice with natural aging[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31(6): 2394-2397. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7717.2008.05.030.
- [15] 臧凯, 罗小光, 李伟, 等. 围绝经期综合征渐衰动物模型选择[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(11):1262-1265. DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.11.005.

- ZANG K, LUO X G, LI W, et al. Selection of fading animal models with perimenopausal syndrome[J]. J Guizhou Med Univ, 2017, 42(11): 1262-1265. DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.11.005.
- [16] TIAN S, MIAO M S, LI X M, et al. Study on neuroendocrine-immune function of Phenylethanoid Glycosides of Desertliving *Cistanche* herb in perimenopausal rat model[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238: 111884. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111884.
- [17] 周勇, 陈刚. 二仙汤对围绝经期综合征模型大鼠卵巢中凋亡蛋白 Bcl-2、Bax 的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2):320-323. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2020.02.020.
- ZHOU Y, CHEN G. Effect of Erxian Decoction on apoptosis proteins bcl-2 and bax in ovary of perimenopausal syndrome model rats[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(2):320-323. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2020.02.020.
- [18] LI Y, MA H, LU Y, et al. Menoprogen, a TCM herbal formula for menopause, increases endogenous E2 in an aged rat model of menopause by reducing ovarian granulosa cell apoptosis [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 2574637. DOI: 10.1155/2016/2574637.
- [19] WANG S W, WU F H, ZHANG Y B, et al. Ameliorating effect of *Erxian* decoction combined with *Fructus Schisandrae chinensis* (*Wu Wei Zi*) on menopausal sweating and serum hormone profiles in a rat model[J]. Chin Med, 2016, 11:47. DOI: 10.1186/s13020-016-0117-6.
- [20] 马娟, 傅萍, 凌博越, 等. 自然衰老法与卵巢去势法建立围绝经期小鼠模型的比较研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3):551-554. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.03.010.
- MA X, FU P, LING B Y, et al. Comparative study on the establishment of perimenopausal mouse model by natural aging method and ovariectomy method[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(3):551-554. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.03.010.
- [21] RODRIGUES-SANTOS I, KALIL-CUTTI B, ANSELMO-FRANCI J A. Low corticosterone response to stress in a perimenopausal rat model is associated with the hypoactivation of PaMP region of the paraventricular nucleus and can be corrected by exogenous progesterone supplementation[J]. Neuroendocrinology, 2022, 112(5): 467-480. DOI: 10.1159/000518336.
- [22] KIM D, LIU Q F, JEONG H J, et al. A modified formulation of sutaehwan ameliorates menopausal anxiety, depression and heart hypertrophy in the VCD-induced menopausal mouse model[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(9):1471-1481. DOI: 10.1248/bpb.b19-00056.
- [23] CHEN J M, WANG H H, DONG Z Y, et al. GnRH-a-induced perimenopausal rat modeling and black cohosh preparations' effect on rat's reproductive endocrine[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 683552. DOI: 10.3389/fendo.2021.683552.
- [24] 于鑫梅, 杨溢铎, 李洁. 超促排卵诱导制备大鼠围绝经期动物模型的研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8):4211-4214. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2007.10.023.
- YU X M, YANG Y D, LI J. Study on perimenopausal mice model induced by superovulation[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(8):4211-4214. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2007.10.023.
- [25] ZHOU X D, YANG X J, ZHENG Y, et al. Jie-yu pill, A proprietary herbal medicine, ameliorates mood disorder-like behavior and cognitive impairment in estrogen-deprived mice exposed to chronic unpredictable mild stress: implication for a potential therapy of menopause syndrome[J]. Front Psychiatry, 2020, 11:579995. DOI: 10.3389/fpsy.2020.579995.
- [26] LAN J J, WU C M, LIANG W N, et al. An effective treatment of perimenopausal syndrome by combining two traditional Prescriptions of Chinese botanical drugs[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:744409. DOI: 10.3389/fphar.2021.744409.
- [27] 刘旭, 马瑞红. 雌性大鼠增龄与卵巢储备功能之间的关系[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(23):5151-5153. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2016.01.93.
- LIU X, MA R H. Relationship between aging and ovarian reserve function in female rats[J]. Matern Child Health Care China, 2016, 31(23):5151-5153. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2016.01.93.
- [28] LLIBEROS C, LIEW S H, ZAREIE P, et al. Evaluation of inflammation and follicle depletion during ovarian ageing in mice[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 278. DOI: 10.1038/s41598-020-79488-4.
- [29] ZINGUE S, MICHEL T, TCHATCHOU J, et al. Estrogenic effects of *Ficus umbellata* Vahl. (Moraceae) extracts and their ability to alleviate some menopausal symptoms induced by ovariectomy in Wistar rats[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 179:332-344. DOI: 10.1016/j.jep.2016.01.004.
- [30] 刘晓宇, 王娇, 钱欣, 等. 围绝经期大鼠动情周期变化的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014(5):358-360.
- LIU X Y, WANG J, QIAN X, et al. Changes of estrous cycle of perimenopausal rats[J]. J Harbin Med Univ, 2014(5):358-360.
- [31] BELLOFIORE N, GEORGE E, VOLLENHOVEN B, et al. Reproductive aging and menopause-like transition in the menstruating spiny mouse (*Acomys cahirinus*) [J]. Hum Reprod, 2021, 36(12): 3083-3094. DOI: 10.1093/humrep/deab215.
- [32] HABERMEHL T L, UNDERWOOD K B, WELCH K D, et al. Aging-associated changes in motor function are ovarian somatic tissue-dependent, but germ cell and estradiol independent in post-reproductive female mice exposed to young ovarian tissue[J]. GeroScience, 2022, 44(4): 2157-2169. DOI: 10.1007/s11357-022-00549-9.
- [33] ZHANG J F, SHAO S R, YE C H, et al. A clinical study of the effect of estradiol valerate on sleep disorders, negative emotions, and quality of life in perimenopausal women[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8037459. DOI: 10.1155/2021/8037459.
- [34] 葛容辉. 更年期安片治疗妇女更年期综合征的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(23):137-139. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.23.061.
- GE R H. Clinical effect of Gengnian'an Tablets in the treatment of climacteric syndrome[J]. Chin J Modern Drug Application, 2020, 14(23): 137-139. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.23.061.
- [35] 中华中医药学会中药实验药理专业委员会. 围绝经期综合征动物模型制备规范(草案)[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3):996-1000. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2011.03.019.
- Traditional Chinese Medicine Experimental Pharmacology Professional Committee, China Association of Chinese

- Medicine. Standard for preparation of animal model of perimenopausal syndrome (draft)[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(3): 996-1000. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2011.03.019.
- [36] 李艺, 黄露, 王红. 血清性激素水平与更年期综合征的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(14):3042-3045.
- YI, LU H, HONG W. 血清性激素水平与更年期综合征的相关性[J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(14):3042-3045.
- [37] LI J L, HE P Y, ZHANG J, et al. Orcinol glucoside improves the depressive-like behaviors of perimenopausal depression mice through modulating activity of hypothalamic-pituitary-adrenal/ovary axis and activating BDNF- TrkB-CREB signaling pathway[J]. Phytother Res, 2021, 35(10): 5795-5807. DOI: 10.1002/ptr.7237.
- [38] TANG B X, MENG Q Y, XIE C, et al. Ziyin Bushen Decoction alleviates perimenopausal syndrome in rats by enhancing estradiol production[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:8895809. DOI: 10.1155/2020/8895809.
- [39] JIANG H, BAI W P, WANG W J, et al. Proteomics in plasma of ovariectomized rats and those exposed to estradiol valerate [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 178:1-12. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.015.
- [40] WU X G, KIM M J, YANG H J, et al. Chitosan alleviated menopausal symptoms and modulated the gut microbiota in estrogen-deficient rats[J]. Eur J Nutr, 2021, 60(4): 1907-1919. DOI: 10.1007/s00394-020-02382-2.
- [41] 石玉梅, 李诗哲, 耿佃涛, 等. 围绝经期及绝经后女性血红蛋白和血脂与骨质疏松的相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(2): 195-198, 208. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.02.008.
- SHI Y M, LI S Z, GENG D T, et al. Relationship between hemoglobin and blood lipids and osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women[J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29(2):195-198, 208. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.02.008.
- [42] 杨文佳, 赵娜, 于心同, 等. "补肾安神"法针刺治疗肾阴虚型围绝经期失眠: 随机对照试验[J]. 中国针灸, 2023, 43(6):634-638.
- YANG W J, ZHAO N, YU X T, et al. Bushen Anshen acupuncture for perimenopausal insomnia of kidney-Yin deficiency: a randomized controlled trial[J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2023, 43(6):634-638.
- [43] LEE E, JANG M, LIM T G, et al. Selective activation of the estrogen receptor- β by the polysaccharide from *Cynanchum wilfordii* alleviates menopausal syndrome in ovariectomized mice[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 165(Pt A):1029-1037. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.165.
- [44] LEE M, PARK S J, MOON Y J, et al. Combination of *Sargassum fusiforme* and *Pueraria lobata* extracts alleviates postmenopausal symptoms in ovariectomized rats[J]. J Med Food, 2020, 23(7):735-744. DOI: 10.1089/jmf.2019.4555.
- [45] CHEN X Q, WU C M, LIANG W N, et al. The metabolomic rationale for treating perimenopausal syndrome as kidney deficiency[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:8568353. DOI: 10.1155/2020/8568353.
- [46] 阮璐薇, 张鹏横, 黄睿婷, 等. 去势法联合慢性不可预知性温和应激法建立围绝经期综合征肝郁证动物模型的研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1):394-397.
- RUAN L W, ZHANG P H, HUANG R T, et al. Castration combined with chronic unpredictable mild stress to establish animal model of liver depression pattern of perimenopausal syndrome[J]. China Ind Econ, 2021, 36(1):394-397.
- [47] 赵元, 郑红霞, 徐颖, 等. 青盐方治疗围绝经期焦虑症的网络分析及实验验证[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17):4129-4139. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200622.401.
- ZHAO Y, ZHENG H X, XU Y, et al. Network analysis and experimental verification of Qingyan Formula in treatment of perimenopausal anxiety disorder[J]. China J Chin Materia Med, 2020, 45(17): 4129-4139. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200622.401.
- [48] 唐雨晴, 张东伟, 孙雪娇, 等. 补肾活血方对去卵巢大鼠子宫ER及Cyclin B表达影响的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(4):281-287. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2016.04.004.
- TANG Y Q, ZHANG D W, SUN X J, et al. Effects of Bushen Huoxue Formula on estrogen receptor and Cyclin B in uteri of ovariectomized rats[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2016, 39(4):281-287. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2016.04.004.
- [49] 闫丽, 温和, 唐桂毅, 等. 大鼠阴道细胞涂片不同染色方法在动情周期判定中的价值[J]. 药物评价研究, 2020, 43(1):72-76. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.012.
- YAN L, WEN H, TANG G Y, et al. Diagnostic value of three staining methods for rat vaginal cell smears in determination of estrous cycle[J]. Drug Eval Res, 2020, 43(1):72-76. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.012.
- [50] CHEUNG H P, WANG S W, NG T B, et al. Comparison of chemical profiles and effectiveness between Erxian Decoction and mixtures of decoctions of its individual herbs: a novel approach for identification of the standard chemicals [J]. Chin Med, 2017, 12:1. DOI: 10.1186/s13020-016-0123-8.
- [51] 赵磊, 黄赫, 慕杨娜, 等. 济阴颗粒对围绝经期综合征大鼠卵巢Caspase 依赖性细胞凋亡通路的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(5):372-375. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2018.05.004.
- ZHAO L, HUANG H, MU Y N, et al. Influence of Ji Yin Capsule on apoptosis pathway of ovarian caspase de-pendent cells in rats with peri-menopausal syndrome[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2018, 41(5):372-375. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2018.05.004.
- [52] PARK D R, YEO C H, YOON J E, et al. *Polygonatum sibiricum* improves menopause symptoms by regulating hormone receptor balance in an ovariectomized mouse model[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113385. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113385.

(收稿日期:2023-05-11 修回日期:2023-08-04)

(本文编辑:张俊彦,富群华,丁宇菁,郭家欣)

【引用本文】

梁天薇, 邓亚胜, 黄慧, 等. 围绝经期综合征动物模型的制备方法及评价指标分析[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(1): 74-84. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.062.

LIANG T W, DENG Y S, HUANG H, et al. Preparation methods and evaluation criteria analysis of animal models for perimenopausal syndrome[J]. Lab Anim Comp Med, 2024, 44(1): 74-84. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.062.