

王婕,陈雯佳,林文武,等. 围绝经期综合征肾阴虚证大鼠汗液分泌及其生化指标的变化[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(6): 712-720.

WANG J, CHEN W J, LIN W W, et al. Sweat secretion and biochemical indexes in Yin-deficient ovariectomized rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(6): 712-720.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.06.004

围绝经期综合征肾阴虚证大鼠汗液分泌及其生化指标的变化

王婕,陈雯佳,林文武,王颖峥,王英豪,黄美霞*

(福建中医药大学药学院,福州 350122)

【摘要】 目的 评估围绝经期综合征肾阴虚证“病证结合”模型大鼠的汗液分泌情况,并探讨其生化指标的变化。**方法** 将18只SD雌性大鼠随机分为假手术组、模型组、阳性药组,每组6只。假手术组行假手术,模型组和阳性药组大鼠行双侧去卵巢手术,术后第7天给予L-甲状腺素(92 mg/kg),每天1次,连续给药7 d建立围绝经期综合征肾阴虚证“病证结合”模型。阳性药组每日灌胃清骨散汤剂(7.3 g/kg),假手术组和模型组灌胃等量蒸馏水,每天1次,共14 d。采用和田-高垣试剂着色法测定大鼠足跖部汗液分泌。酶联免疫吸附实验(ELISA)检测大鼠血清cAMP、cGMP、LH、GnRH、E₂水平。蛋白免疫印迹(Western Blot)法测定大鼠足跖肉垫组织的激动M₃胆碱能受体(M₃R)、激动β₂肾上腺素能受体(β₂AR)、水通道蛋白5(aquaporin, AQP₅)表达水平。**结果** (1)与假手术组相比,模型组出现体温升高、双耳发红、易激惹、毛发干枯等阴虚证的典型行为学表现,且大鼠汗液分泌显著增多。(2)模型组血清cAMP水平显著升高,cGMP水平显著降低,cAMP/cGMP比值显著升高,LH、GnRH水平显著升高,E₂水平显著降低。(3)大鼠足跖组织的M₃R表达下调,β₂AR、AQP₅表达水平上调。与模型组相比,阳性药组体温降低、毛发脱落减少等阴虚证典型行为学表现缓解;血清cAMP水平显著下降,cAMP/cGMP比值显著降低,LH、GnRH水平降低,但不影响血清E₂水平。大鼠足跖组织的M₃R上调,β₂AR、AQP₅表达水平下调。**结论** 去势联合L-甲状腺素建立的围绝经期综合征肾阴虚证“病证结合”模型大鼠汗液分泌显著增多,其机制可能与cGMP、cAMP及其在汗腺上调控汗液分泌的关键蛋白M₃R、β₂AR、AQP₅的变化有关。

【关键词】 去势;肾阴虚证;汗液分泌;生化指标

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2024)06-0712-09

Sweat secretion and biochemical indexes in Yin-deficient ovariectomized rats

WANG Jie, CHEN Wenjia, LIN Wenwu, WANG Yingzheng, WANG Yinghao, HUANG Meixia*

(College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

Corresponding author: HUANG Meixia. E-mail: 2008009@fjtc.edu.cn

【Abstract】 Objective To assess the sweat secretion of Yin-deficient ovariectomized rats and investigate the changes in biochemical indexes. **Methods** Eighteen SD female rats were randomly divided into a sham operation group, model group, and positive control group of six rats each. The rats in the sham operation group underwent a sham operation,

【基金项目】 国家中医药管理局临床中药学高水平中医药重点学科建设项目(国中医药人教函[2022]226号),福建省自然科学基金资助项目(2023J01857),福建中医药大学基础类学科科研提升项目(XJC2022013)。

Funded by High-Level Key Discipline Construction Project of Clinical Traditional Chinese Medicine of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (Guo Zhong Yao Ren Jiao Han [2022] No. 226), Fujian Natural Science Foundation Funded Project (2023J01857), Fujian University of Traditional Chinese Medicine Basic Discipline Research Enhancement Project (XJC2022013).

【作者简介】 王婕,女,在读硕士研究生,研究方向:中药药理研究。Email: 1156947746@qq.com

【通信作者】 黄美霞,女,副教授,硕士生导师,研究方向:中药药理与毒理研究。Email: 2008009@fjtc.edu.cn

and those in the model group and positive control group underwent bilateral ovariectomy. L-Thyroxine (92 mg/kg) was given once a day for 7 consecutive days starting on the 7th postoperative day to establish a Yin-deficient ovariectomized model. The rats in the positive control group were orally administered Qinggu San Tang (7.3 g/kg) once a day, while those in the sham operation group and model group were orally administered an equal amount of distilled water once a day for a total of 14 days. Sweat secretion from the plantar region of the foot was measured using the Wada-Takagaki reagent coloring method. At the end of the experiment, blood was taken from the abdominal aorta and the tissue of the paw pads was separated. The serum levels cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), luteinizing hormone (LH), gonadotropin-releasing hormone (GnRH), and estradiol (E_2) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Western Blot was used to determine the expression levels of M_3R , β_2AR , and aquaporin-5 (AQP₅) in the paw pad. **Results** The three main findings of this study were as follows. (1) Compared with the rats in the sham operation group, those in the model group were more irritable and aggressive, and their body weights decreased while their average temperature and sweat secretion significantly increased. (2) Serum cAMP level and cAMP/cGMP ratio increased, the LH and GnRH levels significantly increased, and the E_2 level decreased. (3) M_3R expression was down-regulated and β_2AR and AQP₅ expression was up-regulated in the paw pads of the rats. After 2 weeks of positive control treatment, the serum cAMP level and cAMP/cGMP ratio significantly decreased and the LH and GnRH levels decreased; however, no statistically significant difference was observed in the serum E_2 level. The expression levels of M_3R were increased-regulated in paw pads of the rats, and reduced expression of β_2AR and AQP₅. **Conclusions** Sweat secretion significantly increased in this “combined disease and evidence” model of perimenopausal syndrome kidney yin deficiency established by desiccation combined with thyroxine. The underlying mechanism may be related to the changes in cGMP, cAMP, and key proteins M_3R , β_2AR , and AQP₅ in sweat glands that regulate sweat secretion.

[Keywords] castration; syndrome of deficiency of kidney yin; sweat secretion; biochemical indexes

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

盗汗是围绝经期综合征的常见症状之一,现代医学将围绝经期出现潮热、盗汗称为血管舒缩症^[1]。全球围绝经期女性中 50% ~ 75% 出现血管舒缩症^[2-3],对围绝经期女性的健康和生活造成巨大困扰。现代医学主要采用激素治疗等方法对围绝经期综合征的症状进行支持治疗,但长期的激素治疗存在乳腺、子宫肿瘤等风险^[4-5]。中医采用辨证论治的方法对围绝经期综合征的治疗获得肯定^[6-9],然而,由于缺乏针对性的实验模型,相关的病因病机理论、方药作用机制的研究无从下手,严重阻碍了中医基础理论和中药作用机制的进一步阐述,建立符合中医药理论和思想的动物模型迫在眉睫。

近年来的研究表明,西医辨病和中医辨证相结合的现代“病证结合”型动物模型更符合中医药的基本理论与实践^[10-11]。采用健康大鼠去势联合 L-甲状腺素复制围绝经期综合征肾阴虚证模型,已被应用于研究病证结合的骨小梁微观结构和骨代谢^[12-14],然而未见病证结合模型的汗液分泌变化研究。为此,本研究拟评估去势术联合灌胃 L-甲状腺素法造围绝经期综合征肾阴虚证“病证结合”模型大鼠的汗液分泌情况,并探讨其相关生化指标的变

化情况,以期为进一步丰富围绝经期综合征肾阴虚证动物模型的观察指标提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

18 只 8 ~ 10 周龄 SPF 级雌性 SD 大鼠,体重 200 ± 20 g,购自杭州医学院【SCXK(浙)2019-0002】。环境温度维持在 $21 \sim 25$ °C,相对湿度为 $(50 \pm 5)\%$,12 h 明暗循环,自由标准饮食饮水,饲养于福建中医药大学实验动物中心【SYXK(闽)2019-0007】。所有实验方案均经福建中医药大学实验动物福利伦理委员会批准(FJTCM IACUC 2022167)。

1.1.2 药物及制备

清骨散(银柴胡 12 g、胡黄连 8 g、秦艽 8 g、鳖甲 10 g、地骨皮 10 g、青蒿 10 g、知母 9 g、甘草 6 g),购自福建中医药大学附属第三人民医院。采用水煎煮 2 次,每次 30 min,合并滤液,减压浓缩制成生药量为 7.3 g/kg(临床等效量)的浓缩液。L-甲状腺素购自索莱宝有限公司(货号:T9621),溶解于蒸馏水,超声制成浓度为 92 mg/kg 的混悬液。

1.1.3 主要试剂与仪器

大鼠环磷酸腺苷 (cAMP) ELISA 检测试剂盒 (货号: ml002907-2)、大鼠环磷酸鸟苷 (cGMP) ELISA 检测试剂盒 (货号: ml003133-2)、大鼠雌二醇 (E_2) ELISA 检测试剂盒 (货号: ml002871-J)、大鼠黄体生成激素 (LH) ELISA 检测试剂盒 (货号: ml470613-J)、大鼠促性腺激素释放激素 (GnRH) ELISA 检测试剂盒 (货号: ml003038-J) 均购自上海酶联生物科技有限公司, 兔多克隆抗 AQP₅ (货号: ab78486, Abcam), 兔多克隆抗体抗 M₃R (货号: ab87199, Abcam), 兔单克隆抗 β_2 AR (ab182136, Abcam)。

电子天平 (型号: AR4201CN, 奥豪斯仪器 (上海) 有限公司); 动物体温计 (型号: FT3400, 南京卡尔文生物科技有限公司); 酶标仪 (型号: Infinite 200 Pro, 瑞士 TECAN); 凝胶成像分析仪 (型号: Chemi Doc XRS +, 美国 Bio-Rad); 电泳仪 (型号: PowerPac Basic, 美国 Bio-Rad)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组、造模与给药

将 18 只 SD 雌性大鼠随机分为假手术组、模型组 (去势 + L-甲状腺素 (92 mg/kg))、阳性药组 (模型 + 清骨散汤剂 (7.3 g/kg)), 每组 6 只。适应性喂养 7 d 后, 以 2% 戊巴比妥钠 (2 mL/kg) 腹腔注射麻醉, 模型组和阳性药组行双侧去卵巢手术。假手术组造成同样的手术创口, 不切除卵巢。各组大鼠术后肌注青霉素生理盐水 (每只 40 000 U/d), 连用 3 d。各组大鼠于术后第 7 天, 进行阴道涂片检查, 每天 1 次, 连续 5 d 均无情动周期则去势模型造模成功。从第 13 天开始, 除假手术组给等体积生理盐水, 其余两组大鼠上午灌胃 L-甲状腺素 (92 mg/kg), 每日 1 次, 连续 7 d, 以建立围绝经期综合征肾阴虚证“病证结合”模型。采用边造模边给药的方式, 在灌胃 L-甲状腺素造模的同时, 阳性药组每天下午灌胃给予清骨散汤剂 (7.3 g/kg), 假手术组和模型组灌胃等量蒸馏水, 每日 1 次, 共 14 d。实验期间每天监测大鼠体温、体重, 隔天测定大鼠足跖部汗液分泌情况。末次给药 1 h 后, 腹主动脉取血分离血清, 并分离大鼠足跖肉垫组织。

1.2.2 尾温测定

采用热敏电阻式数字温度计贴合大鼠尾部腹面, 距离尾根部 2 cm 左右, 并用隔热泡沫隔绝外界温度的干扰, 每 2 d 测 1 次, 每只测 3 次取平均值。

1.2.3 汗斑着色法测定大鼠足跖部汗液分泌

配置和田-高垣氏试剂 A、B 液, A 液为 2 g 碘溶于 100 mL 无水乙醇, B 液为 50 g 可溶性淀粉与 100 mL 蓖麻油混匀。每次测定在灌胃清骨散汤剂 30 min 后进行, 将大鼠固定, 轻轻擦干大鼠足跖部因挣扎导致的汗液, 随即于足跖部皮肤涂上和田-高垣氏试剂 A 液, 待充分干燥后, 再薄薄抹上 B 液, 即可观察到深紫色汗点, 重复测定 3 次, 拍照并记录。拍摄照片后, 经图像软件 Image Java 8 处理, 计算深紫色汗点面积与足跖部面积的比值^[15]。

1.2.4 ELISA 法测定血清 cAMP、cGMP、 E_2 、GnRH、LH 水平

腹主动脉取血后静置 2 ~ 3 h, 3000 r/min 离心 15 min, 吸取上层血清, 严格按照试剂盒的使用说明检测血清中 cAMP、cGMP、 E_2 、GnRH、LH 水平。

1.2.5 Western Blot 测定大鼠足趾组织汗液分泌关键蛋白表达水平

称取少量足趾组织每块约 100 mg, 置于研磨介质匀浆小管中, 加入 1 mL 预冷的含 PMSF 裂解液 (1 mL 裂解液加 10 μ L PMSF) 提取蛋白, 利用 BCA 法对蛋白进行定量。蛋白变性 10 min 后上样, 经 SDS-PAGE 凝胶电泳后, 用 PVDF 膜转膜, 快速封闭液封闭 20 min 后, 分别加入水通道蛋白 5 (aquaporin, AQP₅) (稀释至 0.05 ~ 0.10 μ g/mL)、 β_2 AR (稀释比例 1 : 1000)、M₃R (稀释比例 1 : 1000) 和 β -actin (稀释比例 1 : 1000) 一抗, 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日用 TBST 于摇床上洗 3 次, 每次 5 min, 将膜放入相应二抗中, 室温孵育 1 h 后, 用 TBST 洗 3 次, 每次 10 min。用 ECL 发光液显色, 成像显影分析。以 β -actin 为内参对照, 计算 AQP₅、 β_2 AR、M₃R 蛋白相对表达量。

1.3 统计学分析

所有数据均以均 3 次独立实验平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 21.0 软件对实验数据进行统计分析。采用单因素方差分析确定不同组之间的差异显著性, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

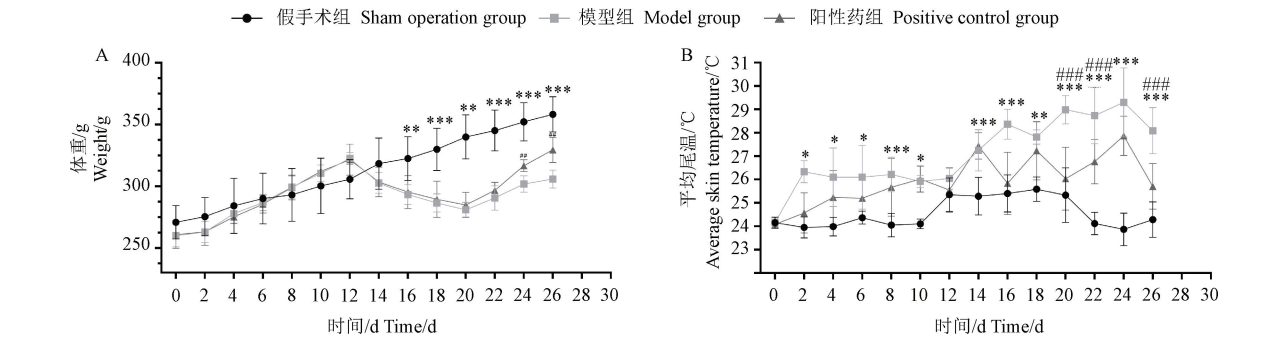
2.1 动物一般情况观察

与假手术组相比, 模型组大便干硬、小便发黄、饮水量增加、自主活动增加、易被激惹, 此外, 大鼠的体重减轻、毛色枯槁易脱落、耳朵发红。与模型组相比, 阳性药组显著改善上述指标 (见图 1)。实

验结束时,与假手术组相比,模型组体重显著降低, 性药组体重显著回调,体温降低 ($P < 0.01, P < 0.001$);与模型组相比,阳



图 1 各组大鼠外观
Figure 1 Rats of the each group



注:与假手术组相比, $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$, $^{***} P < 0.001$;与模型组相比, $^{###} P < 0.001$ 。(下图同)
Note. Compared with sham operation group, $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$, $^{***} P < 0.001$. Compared with model group, $^{###} P < 0.001$. (The same in the following figures)

Figure 2 Body weight and tail skin temperature in each group of rats($\bar{x} \pm s, n = 6$)

2.2 去势造模后阴道脱落细胞涂片观察结果

大鼠动情前期以有核细胞为主,动情期以无核角化细胞为主,动情后期则有核上皮细胞、角化细胞、白细胞 3 种细胞共存,动情间期以白细胞为主。

假手术组保持规律的情动周期变化(见图 3A ~ 3D),去势术后连续 5 d 的检测显示大鼠失去规律的情动周期变化,保持在动情间期,提示去势模型造模成功(见图 3E ~ 3H)。

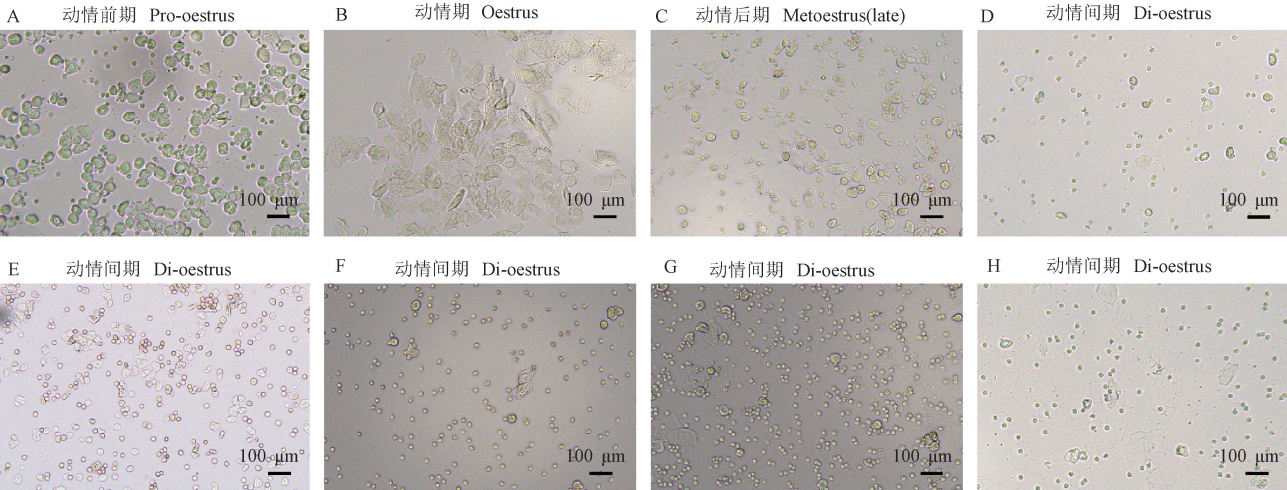
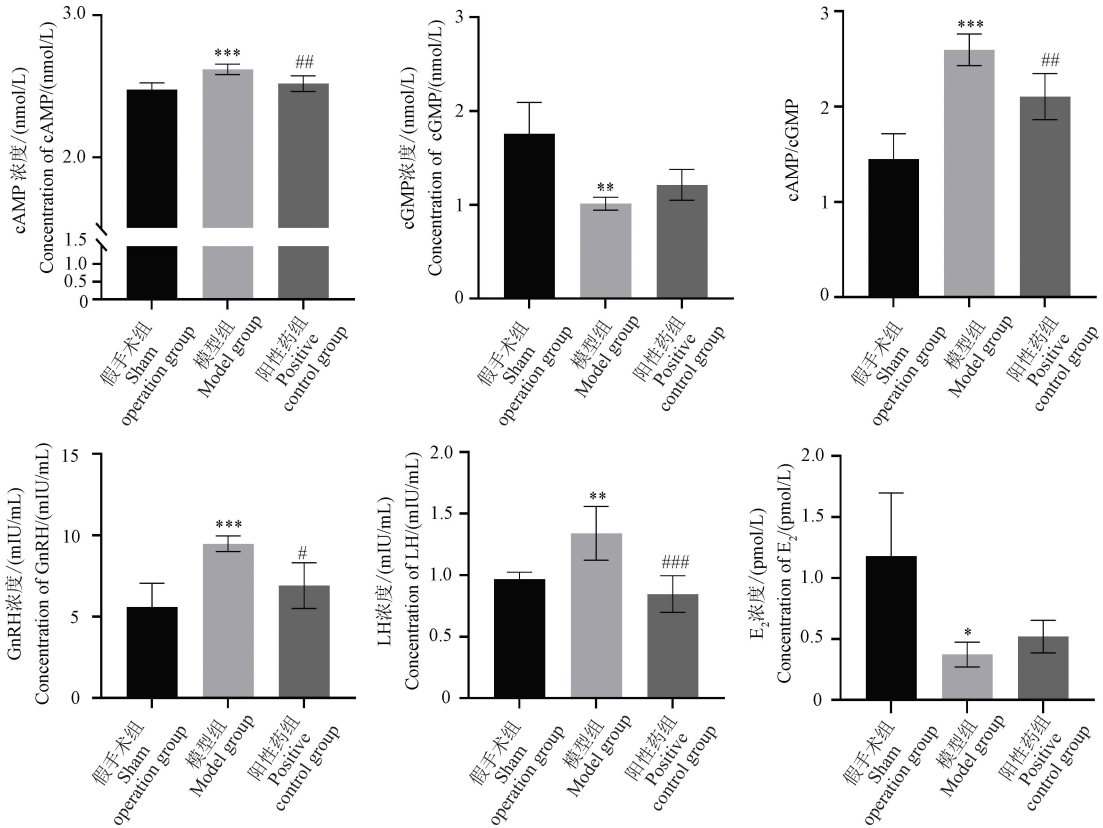


图 3 阴道脱落细胞涂片
Figure 3 Vaginal cell smear of rats

2.3 血清 cAMP、cGMP、LH、GnRH、E₂ 水平

实验结果显示,与假手术组相比,模型组大鼠血清中 cAMP 水平显著升高($P < 0.001$), cGMP 显著降低($P < 0.01$), cAMP/cGMP 的比值显著升高($P < 0.001$),这与阴虚证的研究结果一致,表明阴虚证模型成功。与假手术组相比,模型组血清

GnRH、LH 水平升高($P < 0.001, P < 0.01$), E₂ 水平降低($P < 0.05$)。通过阳性药干预后,阴虚证的 cAMP、cAMP/cGMP 显著逆转($P < 0.01$)。血清 GnRH、LH 水平下调($P < 0.05, P < 0.001$),循环 E₂ 水平虽有升高,但与模型组相比,无统计学意义(见图 4)。



注:与模型组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。(下图同)
图 4 各组大鼠 cAMP、cGMP、cAMP/cGMP、GnRH、LH、E₂ 比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Note. Compared with model group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 4 Serum level of cAMP, cGMP, cAMP/cGMP, GnRH, LH, E₂($\bar{x} \pm s, n = 6$)

2.4 汗液分泌情况

为测定各组大鼠足跖部出汗情况,使用和田-高垣氏试剂溶液对大鼠的足跖进行汗斑着色实验,各组大鼠出汗情况的典型代表图如图 5 所示。进一步采用 Image Java 8 对汗点面积进行定量计算。统计结果显示,在去势造模阶段,与假手术组相比,模型组大鼠足跖上的汗点数量具有显著性差异($P < 0.05$),见图 6A。进一步给予 L-甲状腺素造模 7 d 后,模型组大鼠的汗液显著增多($P < 0.001$),如图 6B 所示。在造模结束的随后 7 d 内,未给予药物干预的模型大鼠的汗液分泌进一步增多,但阳性药干预的实验组汗液显著减少,与模型组相比,差异具有极显著性($P < 0.001$),见图 6C。

2.5 足趾组织汗液分泌关键蛋白表达水平

模型组足趾肉垫组织的 β_2 AR、AQP₅ 表达水平显著上调($P < 0.05, P < 0.01$), M₃R 表达显著下调($P < 0.01$)。阳性药治疗 2 周后,大鼠足趾肉垫组织的 β_2 AR、AQP₅ 表达水平下调($P < 0.05, P < 0.01$), M₃R 上调($P < 0.05$)(见图 7)。

3 讨论

中医认为潮热、盗汗常见于肾阴虚证。围绝经期妇女因肾气衰竭,冲任虚损出现的围绝经期诸证,当中尤其以肾阴虚证居多。采用健康大鼠行去势手术是目前国内外公认的围绝经期动物模型,已被广泛应用于潮热、抑郁、骨质退化等围绝经期相

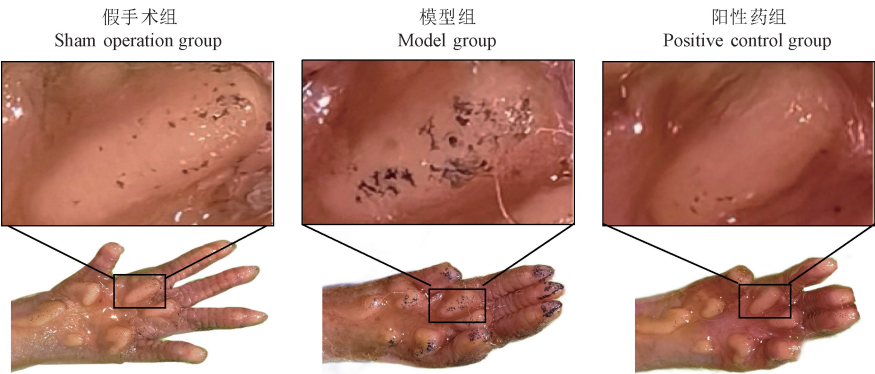


图 5 实验终点时各组大鼠汗液分泌情况典型代表图

Figure 5 Sweat secretion of rats at the end point of the experiment

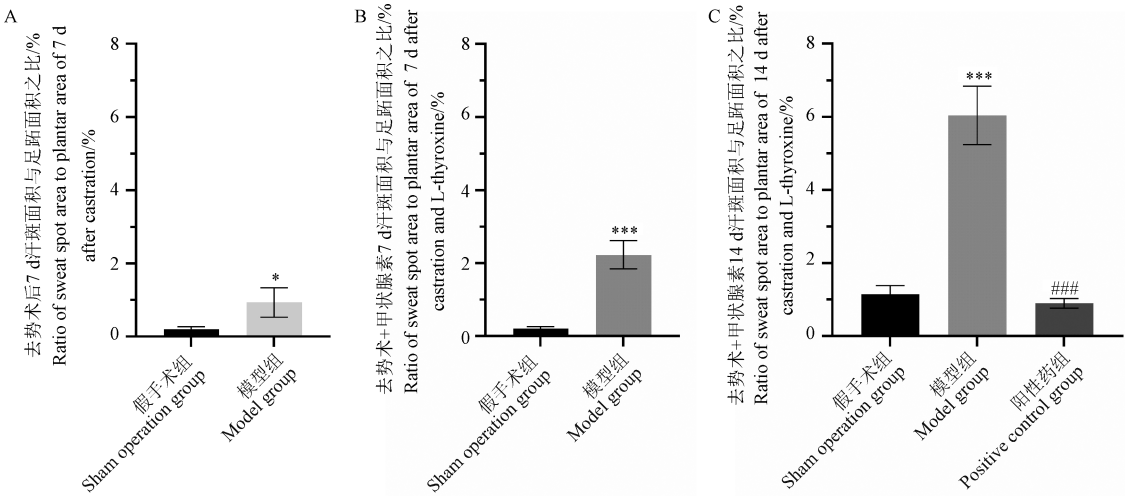


图 6 模型不同阶段各组大鼠汗液分泌情况统计结果($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Figure 6 Sweat test in different groups of rats at different stages of the model($\bar{x} \pm s, n = 6$)

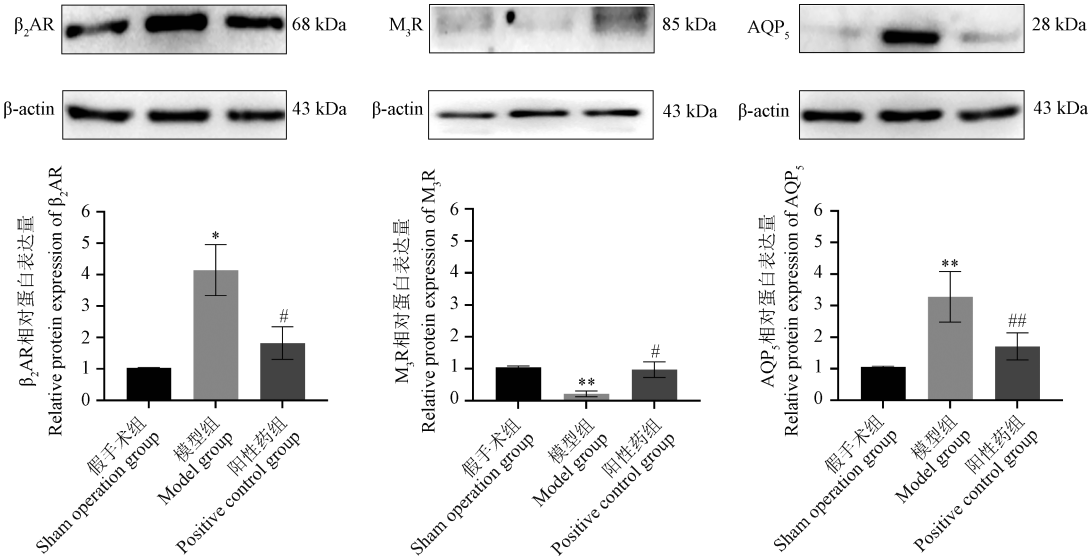


图 7 各组大鼠足跖组织中 β_2AR 、 M_3R 与 AQP_5 的蛋白表达($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Figure 7 β_2AR , M_3R and AQP_5 protein expression of each group rats($\bar{x} \pm s, n = 3$)

关疾病的研究^[16-17]。以 L-甲状腺素或 L-甲状腺素联合利血平造模是中医现代研究阴虚证的经典模型^[18]。在本课题组前期的研究中观察到,给予正常大鼠 L-甲状腺联合利血平建立阴虚证模型后,除出现阴虚证的典型症状,大鼠的足跖肉垫汗斑显著增多。在本研究中,采用汗斑着色对各组大鼠出汗情况进行客观量化与比较,并采用 ELISA、Western Blot 等方法检测大鼠外周循环和足组织中的分子生物学指标,以客观衡量模型大鼠汗液分泌的生物学基础。

大鼠双侧去卵巢术后,血清 LH、GnRH 和阴道脱落细胞涂片结果显示围绝经期综合征的模型成功。在此基础上给予 L-甲状腺素 7 d 诱导阴虚证模型,模型大鼠血清 cAMP/cGMP 比值升高,提示围绝经期综合征肾阴虚证模型诱导成功。

大鼠的全身覆被皮毛,足趾肉垫是研究汗液分泌的经典部位。对大鼠行去卵巢术后,OVX 大鼠的汗液分泌有所增多,给予 L-甲状腺素后,汗液极显著增多。清骨散是中医临床上治疗围绝经期综合征肾阴虚证潮热、盗汗的有效方剂^[19-20]。本研究中设立清骨散给药作为阳性药组,探查该病证结合模型大鼠汗液分泌异常在经典临床方剂干预后的变化情况,这与中医临床对潮热盗汗的辨证论治思想相契合。实验结果表明,模型大鼠的汗液分泌和血清生化指标被清骨散显著逆转。

现代研究表明,当体温升高时,下丘脑的体温调节中心通过出汗来响应升高的体温,并参与体温调节^[21]。AQP₅ 是汗腺中唯一表达的水通道蛋白^[22],在汗腺中,有两条调控汗液分泌的受体通路,分别是:(1)生理条件下,M₃R 介导的信号通路调控 AQP₅ 表达并分泌汗液,介导热出汗^[23-25];(2)应激条件下, β_2 AR 介导应激性出汗^[26-27]。近年来有关阴虚证的研究成果及本研究均表明,阴虚证模型的 M₃R 受体表达下降,但 AQP₅ 的表达显著上调,表明在模型中大量的汗液分泌与生理条件 M₃R 所介导的热出汗不同, β_2 AR 表达显著上调提示阴虚证的出汗与 β_2 AR 激活有关^[28]。

下丘脑弓状核 kisspeptin 神经元表达神经激肽 B (neurokinin B, NKB) 和强啡肽 A (dynorphin, Dyn), 这些神经元也被称为 KNDy 神经元。下丘脑弓状核 kisspeptin 神经元兴奋被认为促性腺激素释放激素 (GnRH) 的脉冲释放的起点,并由此激活下游 LH 的脉冲生成^[29-30]。LH 的脉冲与去卵巢大鼠的血管舒

缩症(潮热与盗汗)的发生同步,因此 KNDy 神经元尤其是 NK₃B 的抑制剂为治疗潮热的重要靶点^[31]。全球首款 NK₃B 抑制剂 Veozah (fezolinetant) 于 2023 年 5 月 12 日获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗围绝经期女性中重度血管舒缩症状^[32]。Fezolinetant 可以直接抑制 KNDy 神经元过度兴奋,降低循环 GnRH、LH 水平,而不影响雌激素的水平,然而 fezolinetant 存在潜在肝转氨酶升高(肝损伤)的风险^[33]。本研究发现中医治疗阴虚盗汗的经典方剂可降低大鼠血清中 GnRH、LH 水平,且不影响去卵巢大鼠的循环雌激素水平,但中药复方具有多成分、多靶点的特点,因此其作用靶点与作用机制尚值得进一步深入研究。

综上,本研究客观量化围绝经期综合征肾阴虚证病证结合动物模型的汗液分泌变化,考查其分子生物学指标的变化情况,为围绝经期综合征肾阴虚证动物模型的观察指标提供实验依据,为相关药物的药效评价、机制研究提供评价指标。

参 考 文 献 (References)

- [1] VRSELJA A, LATIFI A, BABER R J, et al. Q-122 as a novel, non-hormonal, oral treatment for vasomotor symptoms in women taking tamoxifen or an aromatase inhibitor after breast cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10364): 1704-1711.
- [2] 韩茹雪, 杨欣. 围绝经期血管舒缩症状的非激素治疗 [J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(1): 29-32.
HAN R X, YANG X. Non-hormonal treatment of vasomotor symptoms in perimenopausal period [J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2022, 38(1): 29-32.
- [3] LEDERMAN S, OTTERY F D, CANO A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study [J]. *Lancet*, 2023, 401(10382): 1091-1102.
- [4] CRANDALL C J, MEHTA J M, MANSON J E. Management of menopausal symptoms: a review [J]. *JAMA*, 2023, 329(5): 405-420.
- [5] MEHTA J M, MANSON J E. The menopausal transition period and cardiovascular risk [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21: 203-211.
- [6] 陈凌燕, 胡丽莎. 滋肾安年汤治疗肾阴虚证围绝经期综合征的临床效果 [J]. *中国当代医药*, 2021, 28(32): 14-18.
CHEN L Y, HU L S. Clinical effect of Zishen Annian Decoction in treatment of perimenopausal syndrome with kidney-Yin deficiency [J]. *Chin Mod Med*, 2021, 28(32): 14-18.
- [7] 权兴苗, 时菁静, 宋春侠, 等. 自拟平肝补肾方联合常规治疗肝肾阴虚证围绝经期综合征患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2021, 43(4): 918-922.

- QUAN X M, SHI J J, SONG C X, et al. Clinical effects of Self-made Pinggan Bushen Decoction combined with conventional treatment on patients with perimenopausal syndrome due to Yin Deficiency of liver and kidney [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(4): 918-922.
- [8] 许咏思. 浅刺头针配合体针治疗围绝经期综合征肾阴虚证文献及临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学; 2020.
- XU Y S. Literature and clinical study on the treatment of renal yin deficiency syndrome of perimenopausal syndrome with shallow acupoint acupuncture combined with body acupuncture [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2020.
- [9] 吴宏进, 张志枫, 许家佗, 等. 围绝经期综合征肝肾阴虚证中医治疗前后脉图参数及性激素水平变化 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1870-1873.
- WU H J, ZHANG Z F, XU J T, et al. Changes of pulse diagram parameter and sex hormone level before and after the Chinese medicine treatment in perimenopausal syndrome with syndrome of Yin deficiency of liver and kidney [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(4): 1870-1873.
- [10] 王华富, 许惠琴, 陈敏敏, 等. 百合知母汤不同配对比去势围绝经期综合征肾阴虚证大鼠子宫系数及血清性激素的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 531-533.
- WANG H F, XU H Q, CHEN M M, et al. Effect of Baihe Zhimu Decoction on serum sex hormone and uterus index of ovariectomized rats with kidney-Yin deficiency [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2010, 25(4): 531-533.
- [11] 王华富, 蔡宝昌, 高钦, 等. 百合知母汤对自然衰老型围绝经期综合征肾虚证大鼠中枢神经递质含量的影响 [J]. 江西中医学院学报, 2009, 21(3): 53-55.
- WANG H F, CAI B C, GAO Q, et al. Effect of bai-he-zhi-mu-Tang on the level of central nervoustransmitter in hypothalamus of natural-aging Shenxu Zheng climacteric syndrome rats [J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med, 2009, 21(3): 53-55.
- [12] 何兴鹏, 郑利钦, 李鹏飞, 等. 两种肾虚证型去势模型大鼠骨小梁微观结构及骨代谢的差异 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(23): 3768-3772.
- HE X P, ZHENG L Q, LI P F, et al. Differences of trabecular microstructure and bone metabolism in two types of kidney-deficiency ovariectomized rats [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(23): 3768-3772.
- [13] GUO M, LIU H, YU Y, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates osteoporosis in ovariectomized rats by regulating the Th17/Treg balance and gut microbiota structure [J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2190304.
- [14] 林楚彬, 何兴鹏, 丘育辉, 等. 病证结合骨质疏松模型大鼠骨骼的生物力学性能分析 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(23): 3636-3641.
- LIN C B, HE X P, QIU Y H, et al. Biomechanical analysis of the bones in a rat model of osteoporosis based on the combination of disease and syndrome [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2024, 28(23): 3636-3641.
- [15] CUI C Y, NOH J H, MICHEL M, et al. STIM1, but not STIM2, is the calcium sensor critical for sweat secretion [J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(3): 704-707.
- [16] LI M, YU Y, XUE K, et al. Genistein mitigates senescence of bone marrow mesenchymal stem cells via $ERR\alpha$ -mediated mitochondrial biogenesis and mitophagy in ovariectomized rats [J]. Redox Biol, 2023, 61: 102649.
- [17] CHEN L, LIU Y, TANG Z, et al. *Radix angelica dahuricae* extract ameliorates oestrogen deficiency-induced dyslipidaemia in ovariectomized (OVX) rats by modulating the gut microbiota and bile acid signalling [J]. Phytomedicine, 2022, 107: 154440.
- [18] 张启春, 卞慧敏. 生津润燥颗粒对阴虚甲亢大鼠的影响 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(6): 82-83.
- ZHANG Q C, BIAN H M. The effect of Shengjin Runzao granules on rats with yin deficiency and hyperthyroidism [J]. Chin Pharmacol Clin, 2009, 25(6): 82-83.
- [19] 完颜亚丽, 侯秀环. 清骨散治疗围绝经期综合征肾阴亏虚型的临床观察 [J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(6): 764-765.
- WANYAN Y L, HOU X H. Qinggu powder treat peri-climacteric syndrome of kidney Yin deficiency type [J]. J Zhejiang Univ Tradit Chin Med, 2008, 32(6): 764-765.
- [20] 曾令先, 陈润林. 清骨散加减配合针刺治疗中风阴虚盗汗疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(7): 758-759.
- ZENG L X, CHEN R L. Observation on therapeutic effect of Qinggu Powder combined with acupuncture on night sweats due to Yin deficiency in stroke [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2018, 34(7): 758-759.
- [21] OLIVEIRA M A, LIMA W G, SCHETTINI D A, et al. Is calcitonin gene-related peptide a modulator of menopausal vasomotor symptoms? [J]. Endocrine, 2019, 63(2): 193-203.
- [22] HU Y, CONVERSE C, LYONS M C, et al. Neural control of sweat secretion: a review [J]. Br J Dermatol, 2018, 178(6): 1246-1256.
- [23] DU L, ZHANG L, ZHAO J, et al. Autophagy, not apoptosis, plays a role in lumen formation of eccrine gland organoids [J]. Chin Med J, 2022, 135(3): 324-332.
- [24] ABE S, TSUBOI H, KUDO H, et al. M3 muscarinic acetylcholine receptor-reactive Th17 cells in primary Sjögren's syndrome [J]. JCI Insight, 2020, 5(15): e135982.
- [25] VERVOESSE T, YULE D I, BULTYNCK G, et al. The type 2 inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor, emerging functions for an intriguing Ca^{2+} -release channel [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1853(9): 1992-2005.
- [26] SANCHEZ-COLLADO J, LOPEZ J J, JARDIN I, et al. Cross-talk between the adenylyl cyclase/cAMP pathway and Ca^{2+} homeostasis [J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2021, 179: 73-116.
- [27] WATSON M J, LEE S L, MARKLEW A J, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) uses its C-terminus to regulate the A2B adenosine receptor [J]. Sci Rep, 2016, 6: 27390.

- [28] 崔荣兴, 战丽彬, 孙晓霞, 等. 阴虚津亏模型小鼠颌下腺 AQP5 及 cAMP/PKA-CREB 信号通路的表达与意义 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 149-153, 288.
CUI R X, ZHAN L B, SUN X X, et al. Expression and significance of AQP5 and cAMP/PKA-CREB signaling pathway in submandibular gland of mice with Yin-deficiency and fluid consumption [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(6): 149-153, 288.
- [29] MITTELMAN-SMITH M A, WILLIAMS H, KRAJEWSKI-HALL S J, et al. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(48): 19846-19851.
- [30] SZELIGA A, CZYZYK A, PODFIGURNA A, et al. The role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: from

physiology to potential therapeutic applications [J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(11): 913-919.

- [31] PRAGUE J K, ROBERTS R E, COMNINOS A N, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2017, 389(10081): 1809-1820.
- [32] LEE A. Fezolinetant; first approval [J]. Drugs, 2023, 83(12): 1137-1141.
- [33] DEPYPERE H, LADEMACHER C, SIDDIQUI E, et al. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2021, 30(7): 681-694.

[收稿日期] 2023-11-29

《中国实验动物学报》再次入编《中文核心期刊要目总览》

依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,《中国实验动物学报》再次入编《中文核心期刊要目总览》2023 年版(即第 10 版)动物学/人类学类的核心期刊!

《中文核心期刊要目总览》采用定量评价和定性评的学术水平和学术影响进行综合评价,受到学术界的广泛认同。

目前,本刊为中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

感谢编委、专家们的帮助与支持,感谢广大作者和读者朋友的厚爱与信任。本刊编辑部将始终坚守办刊宗旨,不忘初心,严谨办刊,开拓进取,不断创新,向世界一流期刊看齐。

