

李丽,严兴科,魏玉婷,等. 阿尔茨海默病病证结合动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(2): 296-310.

LI L, YAN X K, WEI Y T, et al. Research progress of Alzheimer's disease syndromes combined with animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(2): 296-310.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.02.015

阿尔茨海默病病证结合动物模型的研究进展

李丽¹, 严兴科^{1,2*}, 魏玉婷¹, 窦婷婷¹

(1. 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医药研究中心, 兰州 730000)

【摘要】 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病, 中医药治疗 AD 效果良好, 病证结合动物模型是开展相关研究的基础。本文整理和归纳常用非转基因型 AD 动物模型及 AD 病证结合动物模型的研究资料, 发现当前常见的非转基因型 AD 动物模型包括老化型 (自然老化型、快速老化型和诱导老化型) 和注入诱导损伤型 (A β 注射动物模型、Tau 蛋白损伤型、胆碱能系统损伤模型、神经炎症模型和铝中毒诱导模型) 共八种, AD 病证结合动物模型有肾虚/肾虚精亏/肾虚髓空、痰浊阻窍、瘀血阻络、痰瘀互结、肝郁和痰饮郁热证六种。本文通过综述各模型复制方法的优势及不足, 以期为今后 AD 病证结合动物模型的研究提供参考。

【关键词】 阿尔茨海默病; 动物模型; 病证结合; 研究进展

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 02-0296-15

Research progress of Alzheimer's disease syndromes combined with animal models

LI Li¹, YAN Xingke^{1,2*}, WEI Yuting¹, DOU Tingting¹

(1. College of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Research Center of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Corresponding author: YAN Xingke. E-mail: yanxingke@126.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease. Traditional Chinese medicine is effective in treating AD. The combination of disease and syndrome with animal model is the basis and premise of related research. In this paper, studies on non-transgenic AD animal models and AD disease and syndrome combined animal models are summarized. It was found that, there are eight common non-transgenic AD animal models, including aging type (natural aging type, rapid aging type and induced aging type) and injection-induced injury type (A β injection animal model, Tau damage type, damage model of cholinergic system, neuroinflammatory model and aluminum poisoning induction model). AD disease and syndrome combined with animal models include kidney deficiency/kidney deficiency and essence deficiency/kidney deficiency and pulp emptying, phlegm turbidity blocking orifice, blood stasis blocking collaterals, phlegm stasis interlocking, liver depression and phlegm fluid stagnation heat. In this paper, the advantages and disadvantages of each model replication method are reviewed, in order to provide reference and support for the future study of AD disease and syndrome combined with animal models.

【基金项目】 甘肃省中医药研究中心 2024 年度专项开放课题 (zyzx-2024-zx03), 2023 年甘肃省省级重点人才项目 (甘组通字 [2023] 20 号), 2024 年高校教师创新基金项目 (2024A-082)。

Funded by Gansu Research Center of Traditional Chinese Medicine 2024 Special Open Project (zyzx-2024-zx03), 2023 Provincial Key Talent Project of Gansu Province (Gan Zu Tong Zi [2023] No. 20), 2024 College Teacher Innovation Fund Project (2024A-082).

【作者简介】 李丽, 女, 在读博士研究生, 研究方向: 针灸调节效应的脑功能机制。Email: 1637758247@qq.com

【通信作者】 严兴科, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 针灸调节效应的脑功能机制。Email: yanxingke@126.com

[Keywords] Alzheimer’s disease; animal model; combination of disease and syndrome; research progress

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

阿尔茨海默病 (Alzheimer’s disease, AD) 是一种与衰老密切相关的神经退行性疾病,主要表现为进行性认知功能和记忆障碍^[1]。AD 的发病率随着年龄的增长逐渐升高,AD 是痴呆症最常见的病因,占痴呆病例的 60% ~ 70%^[2],我国痴呆的患者近 1507 万,其中 AD 患者约 983 万^[3]。该病发病隐匿、病情呈持续性进展,严重影响患者的生活质量,给患者家庭及社会带来了极大的经济负担^[4]。动物实验不仅是推动医学发展的重要动力,而且是连接基础与临床的桥梁,建立正确的动物模型是开展动物实验不可或缺的实验基础与前提。目前常用的 AD 动物模型大致分为老化型、注入诱导型、转基因型、复合型 4 种^[5]。病证结合动物模型是在中医辨证的思想与

现代医学理论相结合指导下发展形成的衍生产物。模型特点是在动物身上复制与人体疾病、证候相同或相近的因素,同时模拟“病”与“证”相关的信息,较单纯“病”或单纯“证”的动物模型更具说服力^[6]。为进一步探索中医药治疗 AD 的作用机制、评价中医药的疗效,建立标准化的病证结合动物模型是推进中医药现代化的重要手段,并且具有重大意义^[7]。因此,本文系统梳理常见非转基因 AD 动物模型的制备方法及其各自优缺点,在此基础上,总结归纳当前已有的 AD 病证结合动物模型,对其构建方法、评价模式等进行梳理总结,以期为病证结合动物模型的研究提供参考,为今后 AD 的中医药研究提供动物模型基础 (图 1)。

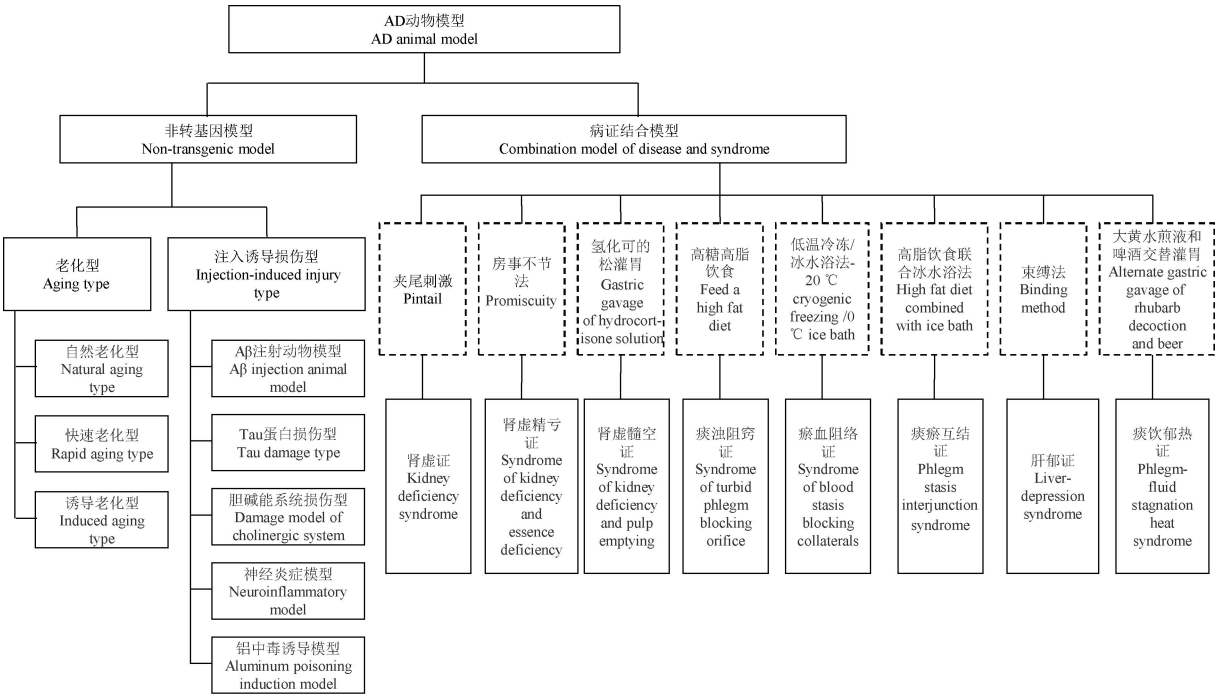


图 1 AD 非转基因动物模型及病证结合动物模型概括

Figure 1 General of AD non-transgenic animal model and disease-syndrome combined animal model

1 常见非转基因 AD 动物模型的制备

国内外常见 AD 动物模型分为转基因和非转基因两类,转基因动物模型具有复杂的生化、病

理和认知行为学特征,采用理化手段制备的非转基因动物模型在进行单一致病因素导致的认知行为障碍相关研究上更具优势,且更具经济性^[8]。常见非转基因 AD 动物模型包括老化型和注入诱导损伤型。见表 1。

表 1 非转基因型 AD 动物模型特点总结

Table 1 Summary of characteristics of non-transgenic AD animal models

模型 Model	造模方法 Molding method	优点 Advantage	局限性 Limitations	
老化型 Aging type	自然老化型 Natural aging type	自然衰老 ^[9-10] Natural aging ^[9-10]	实验周期更短,相对经济且省时省力 Experiment cycle is shorter, relatively economical and saves time and effort	不能模拟 AD 的全部病理表现,实验过程中容易死亡 It can not simulate all the pathological manifestations of AD, and it is easy to die during the experiment
	快速老化型 Rapid aging type	AKR/J 系小鼠近交繁殖而成 ^[11] AKR/J inbred mice ^[11]	寿命短,实验周期短,节省人力物力 Short life, short experiment cycle, saving manpower and material resources	生命周期短、价格偏高、涉及机制复杂 Life cycle is short, the price is high, the mechanism involved is complex
	诱导老化型 Induced aging type	皮下 ^[12] 或腹腔注射 D-gal D-gal is injected subcutaneously ^[12] or intraperitoneally	实验成本低、实验结果稳定、造模方法简便、成模时间短、可重复性较高 Experimental cost is low, experimental results are stable, molding method is simple, molding time is short, and the repeatability is high	造模周期较长,造模同时动物极易出现其他疾病或者死亡,且脑组织内无 A β 沉积相关病理特征 Modeling cycle was long, and the animals were prone to other diseases or death at the same time, and there were no pathological features related to A β deposition in the brain tissue
	A β 注射动物模型 A β injection animal model	脑内注射 A β 片段 ^[13] Intracerebral injection of A β fragment ^[13]	能快速产生 AD 病理模型 Pathological model of AD can be quickly generated	需反复注射达到稳定,且极易因注射不当导致 A β 积聚在注射部位,使局部浓度过高,造成局部损伤 Repeated injection is required to achieve stability, and it is easy to accumulate A β at the injection site due to improper injection, so that the local concentration is too high, causing local damage
注入诱导 损伤型 Injection-induced injury type	Tau 蛋白损伤型 Tau protein damage type	脑内注射 Tau 蛋白/脑内注射冈田酸 ^[14] Intracerebral injection of Tau protein/intracerebral injection of okada acid ^[14]	能快速产生 AD 病理模型;操作简单、成本低、造模周期短 Pathological model of AD can be quickly generated. Simple operation, low cost, short molding cycle	需反复注射达到稳定,且极易因注射不当导致 Tau 蛋白积聚在注射部位,使局部浓度过高,造成局部损伤;缺乏 A β 淀粉样病变 It requires repeated injection to achieve stability, and it is easy to accumulate Tau protein at the injection site due to improper injection, so that the local concentration is too high, resulting in local damage. Lack of A-beta amyloid disease
	胆碱能系统损伤模型 Damage model of cholinergic system	脑内注射秋水仙碱 ^[15-16] /东莨菪碱 ^[17] Intracranial colchicine ^[15-16] /scopolamine ^[17]	操作简便,成模时间较短 Operation is simple and the molding time is short	AD 病理特征较单一,难以形成 A β 沉积和神经纤维缠结 Pathological features of AD are simple, and it is difficult to form A β deposition and NFTs
	神经炎症模型 Neuroinflammatory model	腹腔注射脂多糖 ^[18] /脑内注射链脲佐菌素 ^[19] Intraperitoneal injection of lipopolysaccharide ^[18] /intracerebral injection of streptozotocin ^[19]	操作简便,成模时间较短 Operation is simple and the molding time is short	经脑室注射给药,操作不当易致脑组织局部损伤 Intraventricular injection may cause local injury of brain tissue due to improper operation

续表 1

模型 Model	造模方法 Molding method	优点 Advantage	局限性 Limitations
铝中毒诱导模型 Aluminum poisoning induction model	颅内/皮下注射 AlCl ₃ /AlCl ₃ 灌胃 ^[20] Intracranial/subcutaneous injection of AlCl ₃ /AlCl ₃ by gavage ^[20]	制作简单、成本低、成功率较高、死亡率较低 Simple production, low cost, high success rate, low mortality	AD 病理特征较单一 Pathological features of AD are simple

1.1 老化型 AD 动物模型

AD 是一种与衰老密切相关的神经退行性疾病,构建与衰老相似、符合老年患者临床表现的动物模型以进一步研究衰老意义重大。当前常见的老化型 AD 动物模型包括自然老化型、快速老化型和诱导老化型 3 种。

1.1.1 自然老化型

AD 常见于 65 岁以上老年人^[21]。自然衰老模型一般选用小鼠和大鼠,老年小鼠的年龄为 12 ~ 20 月龄,衰老早期大鼠的年龄为 21 ~ 26 月龄^[22],衰老晚期大鼠的年龄为 30 ~ 32 月龄^[23]。自然老化模型表现出学习和记忆能力的减退,并伴有脑神经元的萎缩,符合老年患者的临床表现^[5]。相较于非人灵长类动物,啮齿类动物实验周期更短,相对经济且省时省力^[8]。缺点是自然老化的动物模型不能模拟 AD 的全部表现,且在实验过程中容易死亡。如卢峡等^[9]在 24 月龄以上老年大鼠的灰质、白质以及脊索中均发现了高分子量的 Tau 蛋白,同时观察发现该老年大鼠的灰质和白质中的中分子量 Tau 含量比成年组显著增高,这可能是老化过程的一种代偿反应。高林等^[10]研究发现,老年大鼠(12 月龄以上)记忆能力减退,海马部位出现大量的 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)₁₋₄₂ 沉积,并伴有神经元的皱缩或丢失以及胶质细胞的浸润。

1.1.2 快速老化型

快速老化型小鼠(senescence accelerated mouse, SAM)是由 AKR/J 系小鼠近交繁殖而成,分 9 个亚系。其中 SAMP8 是一种被广泛认可的衰老模型,其脑组织内含有大量沉积的 A β ,表明 SAMP8 模型具有与 AD 主要病理变化相似的特征,因此是研究 AD 较成熟的模型^[24],常用于学习记忆缺陷及衰老相关机制的研究^[25-26]。SAMP8 小鼠 4 月龄即出现毛发脱落等衰老特征,5 月龄时观察到小鼠神经元数量减少、神经递质

代谢异常、神经细胞萎缩等,同时出现学习和记忆能力下降,认知功能减退等改变,8 月龄出现树突、突触和神经元的改变,符合 AD 患者临床特征及神经病理改变,但其生命周期短、价格偏高、涉及机制复杂,不适合长期研究和单一机制的研究^[27-28]。咎树杰等^[11]研究发现,SAMP8 小鼠在 4 月龄时出现了空间学习能力和短期记忆力减退的表现,且海马 A β ₁₋₄₂ 表达明显增多。段力琦等^[29]建立快速老化型小鼠 SAMP8 模型,给予洗心汤可以改善其空间学习记忆能力,减轻海马、结肠组织中 A β ₁₋₄₂ 的生成与沉积。

1.1.3 诱导老化型

诱导老化型是一种通过皮下或腹腔注射 D-半乳糖(D-galactose, D-gal)引起代谢紊乱诱发衰老的 AD 动物模型。此造模方法具有实验成本低、实验结果稳定、造模方法简便、成模时间短、可重复性较高等优点,已被国内外学者广泛使用^[30]。如 YU 等^[31]采用 D-gal 诱导衰老大鼠模型,经 Morris 水迷宫测试,发现模型大鼠逃避潜伏期延长、目标象限停留时间减少。利用 D-gal 构建老化型 AD 模型除以上优点,仍然存在造模周期较长、造模的同时动物极易出现其他疾病或死亡的现象,且脑组织内无 A β 沉积等 AD 相关的特征病理出现^[32],故多用于建立复合模型,与其他诱导方式共同构建 AD 动物模型。如瞿艳等^[12]以 D-gal 皮下注射联合海马脑区注射 A β ₁₋₄₂ 寡聚体建立 AD 模型,结果发现,模型小鼠出现焦虑样行为及空间学习记忆和情景记忆损伤。此外,也有 D-gal 联合 A β 类寡聚体、D-gal 联合三氯化铝(AlCl₃)和 D-gal 联合亚硝酸钠等复合造模方法^[33],可以解决单一模型无法模拟 AD 的全部病理表现等局限性。

1.2 注入诱导损伤 AD 动物模型

AD 的病因、发病机制相对复杂,根据不同的发病机制,提出了 A β 假说、Tau 蛋白异常磷酸化

假说、胆碱能假说、炎症损伤假说和铝中毒假说等^[34]。在充分认识 AD 病因与发病的基础上,建立与疾病假说密切相关的 AD 动物模型,对 AD 的治疗评价、前沿研究具有重要意义。

1.2.1 A β 注射动物模型

AD 发病机制复杂,涉及多个致病因素,其中 A β 假说在当前各假说中占据主导地位^[35]。A β 的沉积能触发级联反应,促进神经网络的结构退化,诱导突触损伤和神经元丢失,产生大脑不可逆的神经萎缩及神经退行性病变,是造成 AD 的关键因素^[36]。A β 诱导 AD 动物模型主要是在动物的特异性脑区注射 A β 片段以诱发 A β 的沉积,常注射的脑区有海马和侧脑室等。如张婧凡等^[13]复制 AD 大鼠模型的方法是在大鼠双侧海马注射 A β_{1-42} 溶液 5 μ L,含量 10 μ g,复制完成后,经 Morris 水迷宫实验结果显示,模型大鼠逃避潜伏期较空白组显著延长,穿越平台次数和平台象限停留的时间显著减少;同时,利用苏木素-伊红(HE)染色发现,复制的模型大鼠神经元数量减少,部分出现细胞核皱缩;海马 CA1 区可见大量 A β 阳性细胞。以上研究结果提示,注射 A β_{1-42} 能引起 A β 沉积、海马区神经元受损以及大鼠学习、记忆能力受损的现象。A β 诱导模型属于一种急性损伤,能快速产生 AD 病理模型,需反复注射达到稳定,且极易因注射不当导致 A β 积聚在注射部位,使局部浓度过高,造成局部损伤。

1.2.2 Tau 蛋白损伤型

AD 神经细胞凋亡中有一种过磷酸化的微管蛋白,即 Tau 蛋白发挥着重要作用。Tau 蛋白异常磷酸化假说认为过度磷酸化的 Tau 蛋白失去了与微管蛋白相结合的能力而丧失其原有的功能,过度磷酸化的 Tau 蛋白以双螺旋细丝、直丝以及缠结的骨架等形式在细胞内聚集形成细胞内神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),最终导致神经元变性与死亡,从而形成 AD^[37]。脑内注射 Tau 蛋白可产生 NFTs 样结构,加快 AD 模型小鼠相关病理特征的形成^[38-39]。注射 Tau 蛋白复制 AD 模型的优缺点同注射 A β 。此外,目前使用较多的还有脑内注射冈田酸等磷脂酸酶抑制剂,也可导致 Tau 蛋白过度磷酸化,过度磷酸化的 Tau 蛋白存在于神经元内的 NFTs 中,这是 AD 的一个重要病理学特征^[40]。这种造模方法具有操

作简单、成本低、造模周期短等特点^[41],但该模型缺乏 A β 淀粉样病变。如 ÇAKIR 等^[14]于大鼠双侧脑室注射冈田酸复制 AD 模型,结果发现,模型大鼠大脑皮层和海马 CA3 区域的半胱氨酸天冬氨酸 3(caspase-3)、磷酸化-tau-(ser396)、A β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的水平均有所增加, Morris 水迷宫实验提示注射冈田酸会破坏大鼠的空间记忆能力。

1.2.3 胆碱能系统损伤模型

胆碱能系统负责调控机体的学习及记忆能力,AD 的发生发展与该系统出现异常也密切相关。常用损伤胆碱能系统的化学制剂有秋水仙碱、东莨菪碱等,该模型缺乏 AD 典型的病理学特征表现,且损伤胆碱能系统的部分化学制剂药效可逆,这与 AD 不可逆的神经损害不相拟合^[42]。秋水仙碱是一种生物碱,来源于秋水仙属植物的种子,脑室内注射秋水仙碱可导致大鼠进行性记忆障碍和神经退行性变,其特征为 AD 的散发模型^[43]。RAO 等^[15]利用秋水仙碱诱导 AD 大鼠模型,评估白藜芦醇以及白藜芦醇联合多奈哌齐对模型大鼠额叶和海马小胶质细胞和星形胶质细胞数值表达的影响,结果发现 AD 模型大鼠小胶质细胞数量显著增加。SIL 等^[16]研究发现,脑内注射秋水仙碱可引起大鼠海马神经元变性和神经炎症反应,且神经元变性的增加与该部位神经炎症反应的增加相一致,提示此模型大鼠可能作为 AD 的散发模型。

胆碱能假说认为胆碱能细胞丢失及乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)减少造成胆碱能缺失是早期 AD 的重要诱因^[44-45]。东莨菪碱是一种 M 胆碱受体拮抗药,可以穿过血脑屏障到达神经中枢,并与中枢神经内的 M 受体相结合,进而阻断受体和 Ach 相结合,抑制中枢神经系统功能,引起胆碱能失调,最终导致学习记忆功能障碍等表现^[46-47]。东莨菪碱作为广泛的 AD 模型建立方法之一,能够起到短时抑制学习记忆的作用,但其作用是非选择性的,故不能准确辨别具体脑区的受体类型,同时也缺乏 AD 特征病理改变,如缺乏 Tau 蛋白过度磷酸化和 A β 沉积等^[48]。YERRAGURAVAGARI 等^[17]以东莨菪碱复制学习记忆障碍 AD 大鼠模型,观察发现复制的模型

大鼠学习和记忆能力显著下降,胆碱酯酶水平显著升高,神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)下降。除上述两种损伤胆碱能系统的化学制剂之外,还有少数研究者采用免疫毒素 192-IgG-saporin 建立胆碱能系统损伤 AD 模型^[49]。

1.2.4 神经炎症模型

当前越来越多的研究表明,神经炎症在 AD 等其他退行性疾病的发生发展过程中也发挥着至关重要的作用^[2,50]。AD 的神经炎症模型主要建立在细胞模型之上,小胶质细胞和星形胶质细胞是神经炎症重要的介导者,此两种细胞的活化和增生出现在 A β 和 NFTs 形成之前^[51]。诱导 AD 神经炎症模型主要使用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和链脲佐菌素(streptozocin, STZ)。LPS 是一种经典的致炎剂,是革兰氏阴性细菌细胞壁外壁的组成成分^[52-53],若 LPS 进入人体或大脑,会引起炎症并充当内毒素,从而促进淀粉样蛋白病理、Tau 病理和小胶质细胞激活,从而导致 AD 的神经变性^[54]。XIE 等^[18]利用腹腔注射 LPS 建立神经炎症模型,结果发现模型大鼠脑组织中的小胶质细胞被激活,脑组织中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平升高,提示神经炎症模型复制成功,自发活动、新物体识别和 Morris 水迷宫实验提示模型大鼠出现学习和记忆能力受损的情况。

STZ 是一种亚硝基脲衍生物,低剂量注射 STZ 能引起脑内胰岛素信号稳态破坏,进而出现能量代谢障碍,大脑产生 A β 沉积、Tau 过度磷酸化^[55],以及出现神经炎症^[56]等与散发型 AD 类似的病理变化,同时也能出现学习、记忆能力的受损和认知障碍等表现^[57]。STZ 侧脑室注射的 AD 模型已被证明脑内 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子升高^[58]及核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的上调^[59]。但此造模方法也存在造模成功率不稳定且造模时死亡率偏高等不足^[60]。GÁLL 等^[19]在雄性成年 Wistar 大鼠脑室内注射 STZ 诱发 AD 样症状,旷场、新物体识别和径向臂迷宫实验结果发现,模型大鼠出现认知行为衰退,海马区星形胶质细胞水平显著增高等现象。

1.2.5 铝中毒诱导模型

“铝中毒假说”认为铝具有神经毒性,入脑后

可损伤神经元,同时降低胆碱能神经系统的功能以及学习记忆能力等^[61]。此外,铝元素在脑内可与 A β 发生聚合作用,进而产生大量氧自由基,促进脂质过氧化反应,导致海马神经细胞发生膜性损伤,进而引发认知功能障碍^[62]。通常于大鼠颅内或者皮下注射 AlCl₃ 构建铝中毒模型,也有少量研究通过 AlCl₃ 灌胃模拟铝中毒模型。该模型制作简单、成本低、成功率较高、死亡率较低,并且在识别 AD 早期诊断标志物,进一步制定防治 AD 策略方面具有较大的价值,但铝中毒模型同样只能表现单一的 AD 病理特征,通常需与其他造模方法结合以加快 AD 病理形成。如程厚之等^[20]以 AlCl₃ 连续喂养大鼠 3 个月, Morris 水迷宫定位航行实验结果显示,模型大鼠运动轨迹趋向性较差,偏离平台,表明慢性铝中毒动物模型对机体有毒性作用,可引起学习记忆功能减退、认知功能障碍等症状。

2 AD 不同证型动物模型的制备

中医学无 AD 的病名,根据其症状及表现可将 AD 归属于“痴呆”“健忘”等范畴,病位在脑,与脾、肾、心脏、肝的功能失调密切相关,病理因素主要为痰、瘀、火。“十四五”规划教材《中医内科学》将痴呆分为:髓海不足、脾肾亏虚、气血不足、痰浊蒙窍、瘀阻脑络、心肝火旺和热毒内盛七型^[63]。建立合适的病证结合动物模型是推进中医药现代化的重要手段,总结当前已有的 AD 病证结合动物模型有:肾虚/肾虚精亏/肾虚髓空、痰浊阻窍、瘀血阻络、痰瘀互结、肝郁和痰饮郁热证 6 种。见表 2。

2.1 肾虚/肾虚精亏/肾虚髓空证模型

2.1.1 肾虚证模型

AD 是衰老进程中与肾虚密切相关的疾病,“肾为先天之本”,与记忆、认知功能紧密关联。张学凯等^[72]提出,肾虚是 AD 的启动因子,肾虚易及脾、肝,进而生痰、瘀、火等病理产物。张玉莲等^[73]对 660 例老年性痴呆患者进行中医证候学研究,发现肾虚型患者占比最多,约为 86.36%。黄正团等^[64]通过 D-gal 联合 AlCl₃ 制备 AD 大鼠模型,后基于中医恐伤肾的中医理论给予大鼠夹尾恐惧诱导肾虚证候,证候评价指标用证候评分、金匱肾气丸以方测证以及肾虚相关实验室指

表 2 AD 病证结合动物模型总结

Table 2 Summary of AD disease and syndrome combined with animal model

证候 Syndrome	种属 Species	造模方法 Molding method		证候评价 Syndrome evaluation	造模周期 Molding cycle	造模顺序 Molding sequence
		致病因素 Pathogenic factor	证候因素 Syndrome factor			
肾虚证 Kidney deficiency syndrome	SD 大鼠 SD rat	腹腔注射 D-gal 联合 AlCl ₃ 灌胃 Intraperitoneal injection of D-gal combined with AlCl ₃ intragastric administration	夹尾 ^[64] Pintail ^[64]	证候评分,金匮肾气丸以方测证,肾虚相关实验室指标 Syndrome score, Jinkui Shenqi pills to measure the syndrome, kidney deficiency related laboratory indicators	8 周 8 weeks	病证同时造模 Simultaneous modeling of disease and syndrome
肾虚精亏证 Syndrome of kidney deficiency and essence deficiency	SD 大鼠 SD rat	侧脑室注射 Aβ ₁₋₄₂ Aβ ₁₋₄₂ was injected into the lateral ventricle	房事不节法 ^[65] Promiscuity ^[65]	糖代谢、氨基酸代谢和脂质代谢指标 Carbohydrate metabolism, amino acid metabolism and lipid metabolism indexes	8 周 8 weeks	先证后病 Syndrome before disease
肾虚髓空证 Syndrome of kidney deficiency and pulp emptying	Wistar 大鼠 Wistar rat	海马 CA1 区注射 Aβ ₂₅₋₃₅ 多肽片段 Aβ ₂₅₋₃₅ polypeptide fragment was injected into hippocampal CA1 region	氢化可的松溶液灌胃 ^[66] Gastric gavage of hydrocortisone solution ^[66]	HPA 轴功能虚性亢进、泛素-蛋白酶体系统衰退、脑组织抗氧化水平降低 HPA axis function deficiency hyperactivity, ubiquitin-proteasome system decline, brain tissue antioxidant level decreased	6 周 6 weeks	病证同时造模 Simultaneous modeling of disease and syndrome
痰浊阻窍证 Syndrome of turbid phlegm blocking orifice	SD 大鼠 SD rat	腹腔注射 D-gal Intraperitoneal injection of D-gal	喂养高脂饲料 ^[67] Feed a high fat diet ^[67]	血胆固醇、甘油三酯含量显著增高 Blood cholesterol and triglyceride content increased significantly	48 d	病证同时造模 Simultaneous modeling of disease and syndrome
瘀血阻络证 Syndrome of blood stasis blocking collaterals	SD 大鼠 SD rat	腹腔注射 D-gal 联合脑内注射 Aβ Intraperitoneal injection of D-gal combined with intracerebral injection of Aβ	-20 ℃ 低温冷冻 ^[67] /0 ℃ 冰水浴 ^[68] -20 ℃ cryogenic freezing ^[67] /0 ℃ ice bath ^[68]	血浆粘度、红细胞压积、纤维蛋白原含量均显著增多,全血低切还原粘度显著降低 Plasma viscosity, hematocrit and fibrinogen content increased significantly, and the whole blood hyposhear reduction viscosity decreased significantly	48 d	病证同时造模 Simultaneous modeling of disease and syndrome
痰瘀互结证 Phlegm stasis interjunction syndrome	APP/PS1 双转基因小鼠 APP/PS1 double transgenic mice	-	高脂饮食饲喂联合冰水浴 ^[69] High fat diet combined with ice bath ^[69]	舌色偏暗红,血液流变指标及血脂指标均升高 Tongue color was dark red, blood rheology index and lipid index were increased	2 周 2 weeks	-
肝郁证 Liver-depression syndrome	SD 大鼠 SD rat	海马内注射 Aβ ₁₋₄₀ Aβ ₁₋₄₀ was injected into the hippocampus	束缚法 ^[70] Binding method ^[70]	糖水偏好实验,柴胡疏肝散以方测证 Sugar water preference experiment, buplehu Shugan powder to measure the syndrome	3 周 3 weeks	先证后病 Syndrome before disease
痰饮郁热证 Phlegm-fluid stagnation heat syndrome	KM 小鼠 KM mouse	腹腔注射 D-gal Intraperitoneal injection of D-gal	大黄水煎液和啤酒交替灌胃 ^[71] Alternate gastric gavage of rhubarb decoction and beer ^[71]	测脑组织中丙二醛含量和谷胱甘肽过氧化物酶活性,茵陈五苓散以方测证 Content of malondialdehyde and the activity of glutathione peroxidase in brain were measured	40 d	病证同时造模 Simultaneous modeling of disease and syndrome

标,结果模型大鼠出现了明显的精神萎靡、自主活动减少、脱毛等符合临床肾虚证的表现,且证候评分明显高于对照组。有研究者先腹腔注射 D-gal 复制亚急性衰老模型以模拟中医肾虚证,后通过大鼠双侧海马注射 $A\beta_{25-35}$ 复制 AD 疾病模型,采用抗氧化能力和下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)检验肾虚证模型,用地黄饮子以方测证反向验证证候结合动物模型,结果造模后大鼠抗氧化能力下降,HPA 轴功能虚性亢进,提示肾虚证模型复制成功^[74]。

上述两种方法构建的肾虚证 AD 动物模型仍需细化证候评价指标以进一步验证何种模型动物更符合临床肾虚型 AD 患者的临床表现。从中医理论层面分析,前者基于恐伤肾理论选用夹尾恐惧诱导肾虚证候更为贴切,证候评价方面可补充、借鉴后者的评价方法及指标,以增加实验设计的完整性。

2.1.2 肾虚精亏证模型

肾精亏虚证是 AD 各阶段最主要的证候。“肾为先天之本”,肾藏精,肾精是人体生命活动的物质基础。当机体年老体竭之时,肾气衰、肾精竭,即肾气亏虚则髓海不足,真阴真阳难以上充脑府,脑络失于濡养,则神明失用,发为痴呆。帅月圆等^[65]采用先证后病的顺序复制肾虚精亏证 AD 大鼠模型,证候复制方法为房事不节法联合腹腔注射 D-gal,疾病复制方法为侧脑室注射 $A\beta_{1-42}$,发现肾虚精亏证 AD 大鼠存在诸多能量代谢紊乱表现,如糖代谢、氨基酸代谢和脂质代谢的紊乱。此种造模方法缺少对证候的直观评价,仅从能量代谢角度间接表明复制的模型符合肾虚精亏证。另有研究同样采用先证后病的顺序复制肾虚精亏证 AD 大鼠模型,与上述方法不同的是证候复制方法采用腹腔持续注射 D-gal 48 d,疾病构建方法有侧脑室注射 $A\beta_{1-42}$ ^[67]、双侧海马 CA1 区注射 $A\beta_{25-35}$ ^[68],两人均通过检测大鼠抗氧化能力相关指标来验证肾虚精亏证候模型,观察发现注射 D-gal 后,大鼠抗氧化能力降低,模型复制成功。

对比之前提到的复制肾虚证 AD 动物模型,发现通过先腹腔注射 D-gal 复制证候模型,后利用 $A\beta$ 诱导 AD 疾病模型,不仅可以复制肾虚证 AD 模型,也可复制肾虚精亏证 AD 模型,造模区

别仅在于造模时间不等,由此是否可以推测,通过施加中医证候干预因素的造模方法复制的病证结合动物模型可能更接近临床。故以上造模方法仍需进一步对比验证,是否可以采取多因素叠加的造模方式,以更好地模拟临床中体质、外邪、情志等多种致病因素,同时严格把控多因素造模的施加时间,探索出最佳的病证结合造模方式,以期更好地促进中医药现代化的机制研究。

2.1.3 肾虚髓空证模型

痴呆的基本病机是髓减脑消,神机失用。《灵枢·经脉》记载:“脑为髓之海,人始生,先成精,精成而脑髓生”;《医林改错·脑髓篇》记载:“高年无记性者,脑髓渐空”^[75]。随着机体年龄的增长,肾精逐渐亏损,脑髓失于充养,进一步导致脑窍失养、智力减退,临床多表现为健忘、痴呆等。杨少敏等^[76]运用数据挖掘技术分析 AD 的病因病机,研究发现该病的中医证型以肾虚髓减证为主。陈秀艳^[66]选用氢化可的松溶液进行灌胃以复制肾虚髓空证模型,并于海马 CA1 区注射 $A\beta_{25-35}$ 多肽片段以复制 AD 疾病模型。当观察到大鼠学习记忆能力及空间探索能力严重受损时,则表明疾病模型制备成功;当出现 HPA 轴功能虚性亢进、泛素-蛋白酶体系统衰退、脑组织抗氧化水平降低则表明肾虚髓空证候模型复制成功。此类造模方法同样局限于西医病理特点的检测,缺少对中医证候宏观及微观维度的评价指标。

2.2 痰浊阻窍证模型

痰浊与健忘、痴呆的发生也存在着密切联系。《丹溪心法》记载到:“健忘,精神短少者多,亦有痰者”;《石室秘录》记载到:“痰气最盛,呆气最深”。痴呆的病性为“本虚标实”^[77]。痰浊属实邪之标的范畴,病理性的痰浊也会加剧五脏六腑的衰竭,从而形成虚实相致的恶性循环。郭少珍^[67]首先选用腹腔注射 D-gal 以构建衰老期肾精亏虚证大鼠模型,同时联合喂养高脂饲料以模拟人类嗜食肥甘厚味之候,并于实验的第 34 天在大鼠侧脑室注射 $A\beta_{1-42}$ 毒性片段 5 μL 。证候验证方法为检测血脂水平的变化,结果发现模型大鼠学习、记忆能力较前明显下降,海马区部分神经元凋亡,大鼠血胆固醇、甘油三酯含量显著增高,表明痰浊阻窍证 AD 大鼠模型复制成功。侯江淇等^[78]采用同样的证候造模方法,而疾病造模采用

的是双侧海马 CA1 区注射 $A\beta_{25-35}$, 得出结果与郭少珍^[67] 基本一致。而李斌等^[79] 直接选用高糖高脂饮食联合 $A\beta$ 海马注射复制痰浊阻窍证 AD 模型, 实验中选用 Morris 水迷宫实验验证疾病造模成功, 但缺少对证候的评价与验证, 难以验证证候模型复制成功与否。

故综合以上 3 种造模方法, 为进一步评估何种方法是痰浊阻窍证模型的最优造模方法, 构建痰浊阻窍证模型之前是否需要先复制衰老期肾精亏虚证模型, 仍需进一步优化实验设计方案深入研究得出。

2.3 瘀血阻络证模型

《血证论》记载到:“血在上, 则浊蔽而不明矣”;《医林改错》中也有“凡有瘀血也令人善忘”的记载^[80]。机体进入老龄之后, 脏腑精气虚衰, 尤以肾气亏虚, 导致气血津液运行失常, 从而引发瘀血内生, 影响脑髓的正常功能, 进而导致痴呆、健忘等症状的出现。抑或随着机体年龄渐长, 肾阳逐渐虚衰, 导致虚寒内生, 血液遇寒凝涩而成瘀, 瘀血阻于脑络则发为本病。由此可知, 痴呆的发生与瘀血之间同样存在着密切的联系。郭少珍^[67] 先给予大鼠腹腔注射 D-gal 构建衰老期肾精亏虚的大鼠模型, 并于第 22 天开始对大鼠进行 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冷冻, 于该实验的第 34 天在大鼠侧脑室注射 $A\beta_{1-42}$ 复制瘀血阻络证 AD 模型, 通过检测血液流变学的变化以验证证候的复制, 结果发现模型大鼠的血浆粘度、红细胞压积、纤维蛋白原含量均显著增多, 全血低切还原粘度显著降低, 表明瘀血阻络证模型复制成功。侯江洪^[68] 同样先腹腔注射 D-gal 以构建衰老期肾精亏虚证模型, 然后将大鼠置于 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰水中进行冰水浴 28 d, 最后分别于大鼠双侧海马 CA1 区注射 $A\beta_{25-35}$, 最终成功复制出本虚标实的 AD 瘀血阻络证大鼠模型。疾病和证候模型的验证同郭少珍^[67], 得出结果基本一致。

综上可知, 通过低温冷冻或冰水浴均可模拟 AD 瘀血阻络证候, 但这两种方法均是构建在衰老期肾精亏虚大鼠模型基础之上, 当前暂无直接给予证候干预因素结合疾病造模方法构建瘀血阻络证病证结合的 AD 模型。

2.4 痰瘀互结证模型

痰、瘀是 AD 的主要致病因素, 也是 AD 缠绵

难愈、反复发作的主要因素。痰浊、瘀血相互搏结, 导致经脉不畅, 气血精微不能上达脑窍, 脑失于所养, 故发为痴呆^[81]。“痰为瘀之渐, 瘀为痰之变”, 痰瘀一旦形成, 二者在体内相互转化、相互搏结。谭爱华等^[69] 以 APP/PS1 双转基因小鼠为 AD 模型动物, 以冰水浴模拟“瘀”的病理状态, 给予高脂饮食饲喂模拟“痰”的病理状态, 二者结合以模拟“痰瘀互结”的病理状态, 通过观察小鼠舌色、血液流变学、血脂的变化以评价证候复制情况, 结果发现模型小鼠舌色偏暗红, 血液流变指标及血脂指标均升高, 表明模型复制成功。此法同时构建了痰瘀互结证动物模型, 具有建模成型率高、与临床症状相贴合、评价方法较为全面等特点, 可为后续研究痰、瘀病理因素相关证候的造模研究提供参考与依据。

2.5 肝郁证模型

肝的疏泄功能与神志活动密切相关, 情志失调是导致痴呆的重要原因之一。《景岳全书》记载到:“痴呆症, 凡平素无痰, 或以郁结, 或以不遂, 或以思虑, 或以惊恐而渐至痴呆”^[82]。研究发现, 抑郁症是与认知缺陷同时存在的最普遍的非认知症状, 与神经变性疾病和认知能力下降有关^[83], 抑郁状态是 AD 早期常见的精神异常表现, 抑郁症与 AD 的认知障碍两者间存在着紧密的联系^[84-85]。禰璇等^[70] 采用先证后病的顺序构建肝郁证 AD 大鼠模型, 肝郁证复制方法为连续束缚 3 周, 疾病的复制方法为海马内注射 $A\beta_{1-40}$, 利用糖水偏好实验评价肝郁证模型大鼠抑郁样行为, 水迷宫实验评价 AD 模型大鼠学习记忆行为, 并利用柴胡疏肝散以方测证反向验证病证结合动物模型。课题组前期研究肝郁型失眠, 采取慢性夹尾刺激法模拟肝郁证候表现, 模型复制成功率较高、操作简便, 证候评价方法选用了旷场实验和高架十字迷宫实验, 从焦虑和抑郁两个角度评价肝郁证候的复制, 对于肝郁型 AD 证候的评价同样有借鉴意义^[86]。

2.6 痰饮郁热证模型

痰饮郁热证 AD 动物模型研究较少, 主要针对茵陈五苓散的作用效应研究提出。如张静等^[71] 采取 D-gal 腹腔注射复制 AD 疾病模型, 用大黄水煎液和啤酒交替灌胃复制痰饮郁热证候模型。其中, 大黄苦寒攻下极易伤脾, 脾虚则运

化水湿失常,易生痰生饮,啤酒性属湿热,二者结合复制痰饮郁热证 AD 模型。结果发现茵陈五苓散可以显著提高病证结合组 AD 小鼠的学习成绩,显著改善其大脑代谢。此造模方法尚未考虑对证候的评价与验证,但对于痰饮郁热证的造模方法尚有借鉴与参考之处。

3 小结与展望

动物模型是深入开展 AD 病因病机、药物防治等相关研究不可或缺的基础与工具。老化型和注入诱导损伤型是当前常见的两类非转基因 AD 动物模型,其中老化型又包括自然老化型、快速老化型和诱导老化型 3 种,注入诱导损伤型主要包括 A β 注射动物模型、Tau 蛋白损伤型、胆碱能系统损伤模型、神经炎症模型和铝中毒诱导模型 5 种,以上 8 种非转基因 AD 动物模型各有其优势与不足,单一方法多用于研究散发型 AD 病理机制,为较全面研究 AD 的病理机制常需多种模型复制方法组合使用。

病证结合动物模型是连接临床和基础研究的桥梁和纽带,构建以中医辨证论治理论为基础的中医特色的病证结合动物模型,使动物模型既符合西医疾病特征又具备中医证候的特点,有助于揭示疾病的发病机理和治疗方法,对推动中医药现代化进程具有重要意义。总结当前已有的 AD 病证结合动物模型包括:肾虚/肾虚精亏/肾虚髓空、痰浊阻窍、瘀血阻络、痰瘀互结、肝郁和痰饮郁热证 6 种,造模顺序多为先证后病,也有先病后证和病证同时造模。疾病复制方法多选择上述 8 种方法之中的一种或是组合两种及以上的方法进行造模。证候造模主要在中医理论指导下进行,如肾虚证采用夹尾刺激法、肾虚精亏证采用房事不节法、肾虚髓空证采用氢化可的松溶液灌胃的方法、痰浊阻窍证采用高糖高脂饮食法、瘀血阻络证采用低温冷冻或冰水浴的方法、痰瘀互结证采用高脂饮食联合冰水浴法、肝郁证采用束缚法、痰饮郁热证采用大黄水煎液和啤酒交替灌胃的方法。

目前 AD 病证结合动物模型的研究虽取得了部分成果,但仍存在一些问题需要关注和解决:(1)证候复制方法混杂多样,缺少中医理论的指导。本论文总结的部分中医证候模型的建立无

直接的中医理论依据,例如采用氢化可的松溶液灌胃诱导肾虚髓空证模型;不同证候模型采用相同的造模方法,如肾虚证和肾虚精亏证均是腹腔注射 D-gal 复制证候模型,后利用 A β 诱导 AD 疾病模型。因此在证候造模时需要加强与中医基础理论的运用与结合,采取符合中医病因病机的造模方式,尽可能统一模型制备中的干预措施、时间、强度等,使模型动物更贴近中医临床实际情况;(2)病证间的因果关系与时序问题缺乏统一。“证”是“病”某一阶段的概括,存在持续进展与不断变化等过程和特点。当前 AD 病证结合动物模型大多为疾病、证候的叠加模型,无法很好地反映病证间的因果关系,先证后病或病证同时造模的方法再叠加疾病的造模因素后,难以保证“证”是否变化;先病后证的造模方法又无法准确识别疾病主证类型。因此,未来研究要参考当前研究者提出的“三维病证结合动物模型”的构建方法^[87],筛选出最优的病证结合动物模型制备方法,可进一步提高造模成功率;(3)评价标准体系不完善。中医学强调辨证论治,“病”与“证”紧密相连,但现有的病证结合模型缺乏较为合理的评价标准体系,疾病评价多为临床症状或病理机制的评价,证候评价大多基于致病因素、症状体征、以方测证反证和少量客观指标佐证的方式。因此,在未来研究中,应引入更多检测手段,宏观与微观、生理与病理相结合,以期更丰富、更全面地评价病证结合动物模型的构建。

参 考 文 献(References)

- [1] KNOPMAN D S, AMIEVA H, PETERSEN R C, et al. Alzheimer disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 33.
- [2] LENG F, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? [J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(3): 157-172.
- [3] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671.
- [4] OSSENKOPPELE R, VAN DER KANT R, HANSSON O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials [J]. Lancet Neurol, 2022, 21(8): 726-734.
- [5] 陈思儒,李盛楠,高仙维,等.阿尔茨海默病及轻度认知

- 障碍常用动物模型的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(12): 3054-3058.
- CHEN S R, LI S N, GAO X W, et al. Research progress of commonly used animal models of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(12): 3054-3058.
- [6] 陈燕清, 杨晶晶, 曹卓青, 等. 病证结合动物模型的思考 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(5): 628-629, 705.
- CHEN Y Q, YANG J J, CAO Z Q, et al. Thinking about animal model of disease and syndrome combination [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2017, 23(5): 628-629, 705.
- [7] 甘佳乐, 徐武清, 刘敬霞. 病证结合脑梗死动物模型探讨 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(9): 101-104.
- GAN J L, XU W Q, LIU J X. Discussion on animal models of cerebral infarction integrated disease with syndrome [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2016, 18(9): 101-104.
- [8] 谢晓露, 陈秀, 寇利秋, 等. AD 动物模型及其相关指标评价方法研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(8): 145-154.
- XIE X L, CHEN X, KOU L Q, et al. Research progress on animal models and evaluation methods of Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(8): 145-154.
- [9] 卢峡, 李娜, 江宇, 等. 不同年龄大鼠神经系统 tau 蛋白的表达特性 [J]. 同济医科大学学报, 2001, 30(3): 193-196.
- LU X, LI N, JIANG Y, et al. Developmentally regulated expression of tau protein in normal rat neural system [J]. Acta Univ Medicinae Tangji, 2001, 30(3): 193-196.
- [10] 高林, 陈烈冉, 贾延劼, 等. 海马区注射 $A\beta_{1-42}$ 对不同年龄大鼠记忆能力和脑内 $A\beta_{1-42}$ 沉积的影响 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2006, 41(2): 311-313.
- GAO L, CHEN L R, JIA Y J, et al. Effect of injecting $A\beta_{1-42}$ in hippocampal region on the memory ability of rat [J]. J Zhengzhou Univ (Med Sci), 2006, 41(2): 311-313.
- [11] 咎树杰, 王凯, 徐家淳, 等. 益肾化浊方早期干预对快速衰老 SAMP8 小鼠学习记忆的影响及其机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 91-99.
- ZAN S J, WANG K, XU J C, et al. Effect of early intervention of Yishen Huazhuo prescription on learning and memory of accelerated aging SAMP8 mice and its mechanism [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(8): 91-99.
- [12] 瞿艳, 吴欢, 朱国旗, 等. 安神定志方对 D-半乳糖协同 $A\beta$ 诱导的小鼠阿尔茨海默病样行为的改善作用及机制研究 [J]. 药学报, 2024, 59(1): 119-134.
- QU Y, WU H, ZHU G Q, et al. The improving effect and mechanisms of Anshen Dingzhi Prescription on Alzheimer's disease-like behavior induced by D-galactose combined with $A\beta$ in mice [J]. Acta Pharm Sin, 2024, 59(1): 119-134.
- [13] 张婧凡, 龙清华, 曾楚华, 等. 基于 LKB1/AMPK/mTOR 通路调节自噬探讨固本健脑液对阿尔茨海默病的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(2): 293-300.
- ZHANG J F, LONG Q H, ZENG C H, et al. Mechanism of Guben Jiannao liquid on Alzheimer's disease by regulating autophagy based on LKB1/AMPK/mTOR pathway [J]. Chin J Chin Mater Med, 2025, 50(2): 293-300.
- [14] ÇAKIR M, YÜKSEL F, ÖZKUT M M, et al. Neuroprotective effect of transient receptor potential vanilloid 1 agonist capsaicin in Alzheimer's disease model induced with okadaic acid [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 109925.
- [15] RAO Y L, GANARAJA B, SURESH P K, et al. Effect of resveratrol and combination of resveratrol and donepezil on the expression of microglial cells and astrocytes in Wistar albino rats of colchicine-induced Alzheimer's disease [J]. 3 Biotech, 2023, 13(9): 319.
- [16] SIL S, GHOSH R, SANYAL M, et al. A comparison of neurodegeneration linked with neuroinflammation in different brain areas of rats after intracerebroventricular colchicine injection [J]. J Immunotoxicol, 2016, 13(2): 181-190.
- [17] YERRAGURAVAGARI B, PENCHIKALA N P, KOLUSU A S, et al. Montelukast ameliorates scopolamine-induced Alzheimer's disease; role on cholinergic neurotransmission, antioxidant defence system, neuroinflammation and expression of BDNF [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2024, 23(8): 1040-1055.
- [18] XIE Y, FANG C, LU L, et al. Extract of *Tinospora sinensis* alleviates LPS-induced neuroinflammation in mice by regulating TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337(1): 118807.
- [19] GÁLL Z, BOROS B, KELEMEN K, et al. Melatonin improves cognitive dysfunction and decreases gliosis in the streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1447757.
- [20] 程厚之, 张丽凤, 梁祚仁, 等. 五味子乙素对铝中毒大鼠学习记忆及突触相关蛋白表达影响的研究 [J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(6): 714-718.
- CHENG H Z, ZHANG L F, LIANG Z R, et al. Effects of Schisandrin B on the learning and memory and the expression of synapse-related proteins in rats with aluminum intoxication [J]. J Youjiang Med Univ Natl, 2021, 43(6): 714-718.
- [21] 罗媛, 肖川, 林伟杰. STAT3 通路调控阿尔兹海默症大脑脂质代谢及星形胶质细胞活化的机制研究 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2022, 27(3): 208-211, 218.

- LUO Y, XIAO C, LIN W J. STAT3 pathway regulates abnormal lipid metabolism and astrocyte activation in the brain of Alzheimer's disease [J]. Lingnan J Emerg Med, 2022, 27(3): 208–211, 218.
- [22] 孙琳林. 左归丸对 D-半乳糖致亚急性衰老大鼠抗氧化能力影响的实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学; 2009.
- SUN L L. Experimental study about the effect of zuogui pill on anti-oxidant capacity of subacute aging rats induced by D-galactose [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2009.
- [23] 谭淑瑜. 老龄小鼠肠道衰老的代谢组学表征及 FTZ 干预作用 [D]. 广州: 广东药科大学; 2017.
- TAN S Y. Metabolomic characterization of intestinal aging inaging mice and effect of FTZ intervention [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University; 2017.
- [24] 温若兰, 郭婉清, 董卫国, 等. 电针对快速老化模型小鼠骨骼肌线粒体动力学的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(2): 104–109.
- WEN R L, GUO W Q, DONG W G, et al. Effects of electroacupuncture on skeletal muscle mitochondrial dynamics in SAMP8 mice [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2024, 31(2): 104–109.
- [25] LIU B, LIU J, SHI J S. SAMP8 mice as a model of age-related cognition decline with underlying mechanisms in Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 75(2): 385–395.
- [26] 陈丽敏, 郭婉清, 温若兰, 等. 电针对小鼠海马 C3/C3aR/STAT3 信号通路的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(4): 71–76.
- CHEN L M, GUO W Q, WEN R L, et al. Effects of electroacupuncture on hippocampal C3/C3aR/STAT3 signaling pathway in mice [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 30(4): 71–76.
- [27] 赵波, 张新宇, 付学锋. 阿尔兹海默病动物模型的研究进展 [J]. 神经解剖学杂志, 2012, 28(1): 102–104.
- ZHAO B, ZHANG X Y, FU X F. Research progress of animal models of Alzheimer's disease [J]. Chin J Neuroanat, 2012, 28(1): 102–104.
- [28] 武凤娟. 海参脑苷脂和海参磷脂对阿尔兹海默病的改善作用研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学; 2014.
- WU F J. Studys on the improvement effect of sea cucumber cerebroside and sea cucumber phospholipid on Alzheimer's disease [D]. Qingdao: Ocean University of China; 2014.
- [29] 段力琦, 第五永长, 韩欣悦, 等. 洗心汤对快速老化模型小鼠肠道菌群多样性及脑肠组织 $A\beta_{1-42}$ 、LPS、SAA、ACH 水平的影响 [J]. 中医杂志, 2023, 64(24): 2561–2569.
- DUAN L Q, DIWU Y C, HAN X Y, et al. Effects of Xixin decoction on the diversity of intestinal flora and levels of $A\beta_{1-42}$, LPS, SAA, and ACH in brain and intestinal tissues of rapidly aging model mice [J]. J Tradit Chin Med, 2023, 64(24): 2561–2569.
- [30] 郭佳晨, 袁青青, 丁永芳, 等. 腊梅叶醇提取物二氯甲烷部位对阿尔茨海默病小鼠的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 230–233.
- GUO J C, YUAN Q Q, DING Y F, et al. Effects of the dichloromethane fraction in the phytol extract of Chimonanthus praecox on Alzheimer's disease mice [J]. J Basic Chin Med, 2021, 27(2): 230–233.
- [31] YU C C, WANG J, YE S S, et al. Preventive electroacupuncture ameliorates D-galactose-induced Alzheimer's disease-like pathology and memory deficits probably via inhibition of GSK3 β /mTOR signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 1428752.
- [32] 吕淑婕, 郭雯, 方亮, 等. 阿尔茨海默病发病机制及体内外模型研究进展 [J]. 实验动物科学, 2024, 41(3): 79–84.
- LYU S J, GUO W, FANG L, et al. Research progress in pathogenesis and *in vitro-in vivo* model of Alzheimer's disease [J]. Lab Anim Sci, 2024, 41(3): 79–84.
- [33] 魏玉婷, 朱田田, 苏明莉, 等. D-半乳糖法制备 AD 动物模型的分类总结与初步评价 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(6): 846–856.
- WEI Y T, ZHU T T, SU M L, et al. Classification and research progress on animal models of Alzheimer's disease prepared by D-galactose [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(6): 846–856.
- [34] 张佳焱, 孙璐瑶, 曹津萌, 等. 阿尔茨海默病的发病机制及治疗新进展 [J]. 河北师范大学学报(自然科学版), 2024, 48(4): 401–413.
- ZHANG J Y, SUN L Y, CAO J M, et al. Recent advances in pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease [J]. J Hebei Norm Univ (Nat Sci), 2024, 48(4): 401–413.
- [35] 祝雨辰, 邝柏宇, 梁金萍, 等. 人参、石菖蒲及其药对防治阿尔茨海默症的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(5): 817–822.
- ZHU Y C, KUANG B Y, LIANG J P, et al. Advances in pharmacological effects of ginseng, Acorus calamus and its couplet medicine on Alzheimer's disease [J]. Chin Pharmacol Bull, 2024, 40(5): 817–822.
- [36] CHI H, CHANG H Y, SANG T K. Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 3082.
- [37] 朱振霞, 于浩, 谢文丽. 阿尔茨海默症发病机制及治疗药物研究进展 [J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(5): 146–149.
- ZHU Z X, YU H, XIE W L. Research progress in the

- pathogenesis and drug therapy of Alzheimer's disease [J]. J Logist Univ PAP (Med Sci), 2021, 30(5): 146-149.
- [38] MIAO J, SHI R, LI L, et al. Pathological tau from Alzheimer's brain induces site-specific hyperphosphorylation and SDS- and reducing agent-resistant aggregation of tau *in vivo* [J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 34.
- [39] HOUBEN S, DE FISENNE M A, ANDO K, et al. Intravenous injection of PHF-tau proteins from Alzheimer brain exacerbates neuroinflammation, amyloid beta, and tau pathologies in 5XFAD transgenic mice [J]. Front Mol Neurosci, 2020, 13: 106.
- [40] KAUSHAL A, WANI W Y, BAL A, et al. Okadaic acid and hypoxia induced dementia model of Alzheimer's type in rats [J]. Neurotox Res, 2019, 35(3): 621-634.
- [41] 张鑫, 王军燕, 魏玉婷, 等. 冈田酸诱导阿尔兹海默病动物模型的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(19): 129-134.
- ZHANG X, WANG J Y, WEI Y T, et al. Research progress of okadaic acid induced Alzheimer's disease animal model [J]. J Clin Med Pract, 2022, 26(19): 129-134.
- [42] RODRIGUES L, DUTRA M F, ILHA J, et al. Treadmill training restores spatial cognitive deficits and neurochemical alterations in the hippocampus of rats submitted to an intracerebroventricular administration of streptozotocin [J]. J Neural Transm, 2010, 117(11): 1295-1305.
- [43] SIL S, GHOSH T. Role of cox-2 mediated neuroinflammation on the neurodegeneration and cognitive impairments in colchicine induced rat model of Alzheimer's Disease [J]. J Neuroimmunol, 2016, 291: 115-124.
- [44] LEE J H, JEONG S K, KIM B C, et al. Donepezil across the spectrum of Alzheimer's disease: dose optimization and clinical relevance [J]. Acta Neurol Scand, 2015, 131(5): 259-267.
- [45] BABIC T. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999, 67(4): 558.
- [46] JAIN N K, PATIL C S, KULKARNI S K, et al. Modulatory role of cyclooxygenase inhibitors in aging- and scopolamine or lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction in mice [J]. Behav Brain Res, 2002, 133(2): 369-376.
- [47] PEZZE M A, MARSHALL H J, CASSADAY H J. Scopolamine impairs appetitive but not aversive trace conditioning: role of the medial prefrontal cortex [J]. J Neurosci, 2017, 37(26): 6289-6298.
- [48] 刘淑青, 顾丰华. 东莨菪碱长期给药致小鼠学习记忆障碍模型及机制研究 [J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(2): 1-6.
- LIU S Q, GU F H. Model and mechanism of scopolamine induced learning and memory impairment in mice [J]. Med Diet Health, 2021, 19(2): 1-6.
- [49] 潘学兵, 龙大宏, 罗秀梅, 等. 神经干细胞移植对 192-IgG-saporin 阿尔茨海默病模型鼠基底前脑神经元 p75^{NGFR} 阳性神经元和行为学的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(45): 8426-8430.
- PAN X B, LONG D H, LUO X M, et al. Influence of neural stem cell transplantation on the number of p75^{NGFR} positive neurons of the basal forebrain and the ethology of an animal model of Alzheimer's disease with 192-IgG-saporin [J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2010, 14(45): 8426-8430.
- [50] HUANG Y, MUCKE L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies [J]. Cell, 2012, 148(6): 1204-1222.
- [51] HANSLIK K L, ULLAND T K. The role of microglia and the Nlrp3 inflammasome in Alzheimer's disease [J]. Front Neurol, 2020, 11: 570711.
- [52] ZHANG T, WANG S. Esculin inhibits the inflammation of LPS-induced acute lung injury in mice via regulation of TLR/NF- κ B pathways [J]. Inflammation, 2015, 38(4): 1529-1536.
- [53] BROWN G C. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 180.
- [54] BROWN G C, HENEKA M T. The endotoxin hypothesis of Alzheimer's disease [J]. Mol Neurodegener, 2024, 19(1): 30.
- [55] KAMAT P K, KALANI A, RAI S, et al. Streptozotocin intracerebroventricular-induced neurotoxicity and brain insulin resistance: a therapeutic intervention for treatment of sporadic Alzheimer's disease (sAD)-like pathology [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(7): 4548-4562.
- [56] AKHTAR A, DHALIWAL J, SAROJ P, et al. Chromium picolinate attenuates cognitive deficit in ICV-STZ rat paradigm of sporadic Alzheimer's-like dementia via targeting neuroinflammatory and IRS-1/PI3K/AKT/GSK-3 β pathway [J]. Inflammopharmacology, 2020, 28(2): 385-400.
- [57] PARK J, WON J, SEO J, et al. Streptozotocin induces Alzheimer's disease-like pathology in hippocampal neuronal cells via CDK5/Drp1-mediated mitochondrial fragmentation [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 235.
- [58] ALAVI M S, FANOUDI S, HOSSEINI M, et al. Beneficial effects of levetiracetam in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease [J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(3): 689-700.
- [59] SIRWI A, EL SAYED N S, ABDALLAH H M, et al. Umuhengerin neuroprotective effects in streptozotocin-induced Alzheimer's disease mouse model via targeting Nrf2 and NF- κ B signaling cascades [J]. Antioxidants, 2021, 10

- (12): 2011.
- [60] SALKOVIC-PETRISIC M, OSMANOVIC-BARILAR J, BRÜCKNER M K, et al. Cerebral amyloid angiopathy in streptozotocin rat model of sporadic Alzheimer's disease: a long-term follow up study [J]. *J Neural Transm*, 2011, 118 (5): 765-772.
- [61] 张健. 亚慢性铝中毒影响大鼠海马铁稳态的机制 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学; 2020.
- ZHANG J. The mechanism of subchronic aluminum poisoning impact on iron homeostasis in rats hippocampus [D]. Harbin: Northeast Agricultural University; 2020.
- [62] LYKETSOS C G, CARRILLO M C, MICHAEL RYAN J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(5): 532-539.
- [63] 吴勉华, 石岩. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社; 2021.
- WU M, SHI Y. Internal medicine of Chinese medicine [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press; 2021.
- [64] 黄正团, 曹颖颖. 基于恐伤肾的阿尔茨海默病肾虚证大鼠模型的建立与评价 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(21): 2286-2291, 2296.
- HUANG Z T, CAO Y Y. Establishment and evaluation of a rat model of kidney deficiency syndrome combined with Alzheimer's disease based on fear of kidney injury [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 28(21): 2286-2291, 2296.
- [65] 帅月圆, 韩诚, 曹建华, 等. 基于¹H-NMR 血清代谢组学的阿尔茨海默病肾虚精亏证生物学机制及地黄饮子的干预作用研究 [J]. 山西中医药大学学报, 2021, 22(4): 252-257, 263.
- SHUAI Y Y, HAN C, CAO J H, et al. ¹H-NMR-based serum metabolomics research of the biological mechanism of kidney essence deficiency syndrome in Alzheimer's disease and intervention of Dihuangyinzi decoction [J]. *J Shanxi Univ Chin Med*, 2021, 22(4): 252-257, 263.
- [66] 陈秀艳. 基于“肾虚髓空”证候要素的地黄饮子干预阿尔茨海默病和帕金森病的方证效应机制研究 [D]. 太原: 山西中医药大学; 2018.
- CHEN X Y. It is treatment effect mechanism research that based on the “kidney marrow empty” syndrome factors of Dihuangyinzi intervention in Alzheimer's disease and Parkinson's disease [D]. Taiyuan: Shanxi University of Traditional Chinese Medicine; 2018.
- [67] 郭少珍. 基于 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路阿尔茨海默病同病异证机制研究 [D]. 太原: 山西中医药大学; 2019.
- GUO S Z. Study on the mechanism of Alzheimer's disease in different syndrome types based on PI3K/AKT/GSK3 β signal transduction pathway [D]. Taiyuan: Shanxi University of Traditional Chinese Medicine; 2019.
- [68] 侯江洪. 阿尔茨海默病同病异证 tau 蛋白异常磷酸化机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学; 2017.
- HOU J Q. Study of the special tau protein hyperphosphorylated sites in different syndromes types of Alzheimer's disease [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine; 2017.
- [69] 谭爱华, 冉思邈, 石和元, 等. 阿尔茨海默病-痰瘀互结病证结合动物模型的建立与评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(4): 39-46.
- TAN A H, RAN S M, SHI H Y, et al. Establishment of Alzheimer's disease with intermingled phlegm and blood stasis in a transgenic mice model [J]. *Chin J Comp Med*, 2022, 32(4): 39-46.
- [70] 褚璇, 戎志斌, 刘纯, 等. 柴胡疏肝散对肝郁型老年性痴呆大鼠模型行为学及海马单胺神经递质的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2013, 23(3): 129-134.
- XUAN X, RONG Z B, LIU C, et al. Effects of CHSGS on behavior and hippocampal monoamine neurotransmitter in Alzheimer's disease rats with liver-qi [J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med*, 2013, 23(3): 129-134.
- [71] 张静, 史宏, 刘美莲, 等. 茵陈五苓散对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆及脑组织抗氧化能力的影响 [J]. 贵阳中医学院学报, 2009, 31(2): 31-33.
- ZHANG J, SHI H, LIU M L, et al. Effects of Yinchén Wuling powder on learning memory and brain antioxidant capacity of Alzheimer's disease model mice [J]. *J Guiyang Coll Tradit Chin Med*, 2009, 31(2): 31-33.
- [72] 张学凯, 时晶, 倪敬年, 等. 阿尔茨海默病证候级联假说探讨 [J]. 中医杂志, 2019, 60(9): 741-744.
- ZHANG X K, SHI J, NI J N, et al. Discussion on the pattern cascade hypothesis of Alzheimer's diseases [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 60(9): 741-744.
- [73] 张玉莲, 张连城, 李强, 等. 660 例老年性痴呆患者中医证候学研究 [J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 235-239.
- ZHANG Y L, ZHANG L C, LI Q, et al. Study on traditional Chinese medicine syndrome of 660 cases of senile dementia [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 56(3): 235-239.
- [74] 成金枝, 张俊龙, 郭蕾, 等. 阿尔茨海默病肾虚证病证结合动物模型的制备及验证 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 1063-1066.
- CHENG J Z, ZHANG J L, GUO L, et al. Preparation and validation of Alzheimer's disease with kidney deficiency syndrome animal model [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(3): 1063-1066.
- [75] 张梦雪, 丁敏芮, 张彤, 等. 安红梅运用膏方治疗认知障碍经验 [J]. 山东中医杂志, 2024, 43(10): 1145-1149.
- ZHANG M X, DING M R, ZHANG T, et al. AN Hongmei's experience in treating cognitive impairment with

- paste formula [J]. *Shandong J Tradit Chin Med*, 2024, 43 (10): 1145-1149.
- [76] 杨少敏, 黄俊燕, 李金全, 等. 基于数据挖掘的阿尔茨海默病病因病机研究 [J]. *贵州中医药大学学报*, 2024, 46 (4): 52-57.
- YANG S M, HUANG J Y, LI J Q, et al. Study on etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease based on data mining [J]. *J Guizhou Univ Tradit Chin Med*, 2024, 46 (4): 52-57.
- [77] 叶梦怡, 牛阳. 从湿痰论治老年性认知障碍 [J]. *新中医*, 2017, 49(3): 151-153.
- YE M Y, NIU Y. Treating senile cognitive impairment from the perspectives of dampness and phlegm [J]. *J New Chin Med*, 2017, 49(3): 151-153.
- [78] 侯江洪, 张欣, 龙倩, 等. 阿尔茨海默病痰浊阻窍证大鼠 tau 蛋白 Thr181 位点特异性磷酸化改变研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(5): 2154-2158.
- HOU J Q, ZHANG X, LONG Q, et al. Study on the specific change of tau protein phosphorylation in Thr181 site of Alzheimer's disease with phlegm obstructing orifices pattern in rats [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(5): 2154-2158.
- [79] 李斌, 郭静, 王智超, 等. 痰浊阻窍 AD 大鼠“痰-火-虚”证候演变实验研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20 (8): 36-39.
- LI B, GUO J, WANG Z C, et al. Experimental study on the syndrome evolution in senile dementia (phlegm blockage syndrome) rat model [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2018, 20(8): 36-39.
- [80] 窦金金, 罗泓楠, 李红颖, 等. 地黄饮子防治老年痴呆疾病研究进展 [J]. *现代中药研究与实践*, 2023, 37(1): 92-98.
- DOU J J, LUO H N, LI H Y, et al. Research progress on prevention and treatment of senile dementia with Dihuang Yinzi [J]. *Res Pract Chin Med*, 2023, 37(1): 92-98.
- [81] 谭爱华, 宋子瑜, 胡玉萍, 等. 补肾化痰复方对 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆能力及 SorLA 蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(10): 4961-4964.
- TAN A H, SONG Z Y, HU Y P, et al. Effects of Bushen Huatan Compound on learning and memory ability and SorLA protein expression in APP/PS1 double transgenic mice [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35 (10): 4961-4964.
- [82] 张介宾. 景岳全书 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991.
- ZHANG J B. *Jingyue quanshu* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 1991.
- [83] KATISKO K, CAJANUS A, KORHONEN T, et al. Prodromal and early bvFTD: evaluating clinical features and current biomarkers [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 658.
- [84] CHANDRA S, SISODIA S S, VASSAR R J. The gut microbiome in Alzheimer's disease: what we know and what remains to be explored [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18 (1): 9.
- [85] SUBHRAMANYAM C S, WANG C, HU Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 112-120.
- [86] LI L, DONG L L, LI X R, et al. Effects of acupuncture on behaviors and expression levels of 5-HT1AR and 5-HT2AR in the hippocampus of insomnia rats due to liver Qi stagnation [J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2023, 21(5): 337-345.
- [87] 李莹, 王磊沙, 刘建勋, 等. 脑梗死气虚血瘀证大鼠模型表征及病理生理变化研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43 (4): 786-793.
- LI Y, WANG L S, LIU J X, et al. Characterization and pathophysiological changes of cerebral infarction rat model with qi-deficiency and blood-stasis syndrome [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2018, 43(4): 786-793.

[收稿日期] 2024-10-08