薛茜尹,吴淑雅,许婧余,等. 慢性心理应激造模方法在病证结合动物模型中的应用与评价［J］. 中国实验动物学报, 2025, 33(6): 893-904.
XUE Q Y, WU S Y, XU J Y, et al. Application and evaluation of animal model of chronic psychological stress modeling methods in the combination of disease and syndrome［J］. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(6): 893-904.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.06.011

慢性心理应激造模方法在病证结合动物模型中的应用与评价

薛茜尹[1],吴淑雅[1],许婧余[1],刘步平[1],张怡[1],张铭珈[2],敖海清[1*]

(1. 广州中医药大学公共卫生与管理学院,广州 510006;2. 浙江中医药大学基础医学院,杭州 310053)

【摘要】 随着生物-心理-社会医学模式的发展,慢性心理应激对疾病的影响越来越受到研究者的关注。慢性心理应激属于中医的情志病因范畴,本文系统回顾了慢性心理应激相关病证模型的研究进展,分析了不同模型的优点与局限性,并就未来慢性心理应激相关病证模型研究的方向和改进提出了自己的思考。

【关键词】 慢性心理应激;情志病因;病证结合;动物模型
【中图分类号】Q95-33 【文献标志码】A 【文章编号】1005-4847(2025)06-0893-12

Application and evaluation of animal model of chronic psychological stress modeling methods in the combination of disease and syndrome

XUE Qianyin[1], WU Shuya[1], XU Jingyu[1], LIU Buping[1], ZHANG Yi[1], ZHANG Mingjia[2], AO Haiqing[1*]

(1. School of Public Health and Management, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. School of Basic Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)
Corresponding author: AO Haiqing. E-mail: aohaiqing@gzucm.edu.cn

【Abstract】 The development of bio-psycho-social medical models has focused attention on the impact of chronic psychological stress on diseases. Chronic psychological stress falls within the category of emotional etiology in traditional Chinese medicine. This paper systematically reviews research progress into the chronic psychological stress-related combination of disease and syndrome, and analyzes the advantages and limitations of different models. We also provide insights into the direction and improvements of future research into chronic psychological stress-related disease pattern models.

【Keywords】 chronic psychological stress; emotional etiology; combination of disease and syndrome; animal model
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[基金项目]国家自然科学基金(81673838),国家自然基金青年项目(82205229)。
Funded by National Natural Science Foundation of China (81673838), Youth Project of the National Natural Science Foundation of China (82205229).
[作者简介]薛茜尹,女,在读博士研究生,研究方向:中医药抗应激损伤研究和心身医学。Email:xqy777777@163.com
[通信作者]敖海清,男,博士,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:肝藏象理论及中医药抗应激损伤。
Email:aohaiqing@gzucm.edu.cn

应激(stress)是指在受到各种内外环境因素和心理因素刺激时,机体出现全身范围的非特异性反应[1]。研究发现适当强度的应激可以增强机体应对不良环境的能力,但长时程高强度的应激对中枢神经系统、心脑血管系统以及消化系统等重要器官均具有损害作用[2]。慢性心理应激概念属病理生理学或生理心理学范畴,既非直接的致病因素,也非病理结果,而是介于因果之间的机体的非特异性复杂心身反应过程,是临床多种疾病发生发展过程中的重要参与机制,具有多因素综合作用、多系统共同参与、表现复杂多样的特点[3]。

慢性心理应激对应中医病因病机理论中的情志因素,情志致病是因为突然、强烈而持久的情志刺激超过人体能承受的正常范围,导致人体气机发生紊乱,脏腑气血失调,最终形成疾病[4]。辨证论治是中医认识和治疗疾病的基本原则,“证”是在发病过程中对患者症状和体质进行分析归纳后的某一阶段病理状态的综合描述。病证结合动物模型同时兼顾现代医学“病”的特点和中医学“证”的特征,是微观和宏观、分析论与整体论的结合[5]。因为对证候的本质暂无定论,现代研究中评价病证结合模型的成功构建是在病理改变基础上通过实验动物的体征及行为改变判断其证候特征,因此建立合适的慢性应激病证结合模型不仅有助于探究中医情志致病的证候形成机制,而且可以为临床诊疗方案和中医药创新研发提供重要支持。通过对慢性应激病证结合动物模型的研究,实现中医情志致病临床辨证的客观化、规范化。

本文较为全面地总结评价慢性心理应激造模方法在病证结合动物模型中的应用,为后续中医情志病因理论及病证结合动物模型研究提供参考。

1 常用慢性心理应激造模方法的选择

1.1 慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)/慢性不可预知应激(chronic unpredictable stress, CUS)

CUMS/CUS 造模方法是将动物暴露于一系列未知的温和刺激,如潮湿、斜笼、无垫料、昼夜颠倒、禁食、禁水等来模拟现实世界的应激环境。Mate 分析研究发现白噪音、新气味以及饲养笼内放置异物不足以影响糖水偏好结果,但是低温和物理固定则会造成较大的生理应激[6]。CUMS/CUS 造模方法虽然避免了单一刺激源导致模型动物应激耐受的问题,但是造模周期长,且在不同品种动物间造模效果有所差异,如与 C57BL/6 小鼠造模后出现焦虑抑郁样行为且糖水偏好降低相比,同样应激源处理的 ICR 小鼠仅表现出糖水偏好降低[7],而 BALB/c 小鼠因为基础运动活性较低反而对 CUMS 应激源具有更高的应激反应性[8]。食蟹猴的 CUS 造模方法[9]运用空间限制、禁食、禁水、巨响和假蛇恐吓等与啮齿动物类似的造模方式,通过观察食蟹猴行为学改变确定造模效果。刘燕等[10]采用 CUMS 复合应激方法,通过行为学测试、逍遥散反证,建立了较为稳定的肝郁脾虚证小鼠模型。后宗等[11]采用连续 15 d 尾部固定 5%体质量金属游泳至力竭(鼻尖浸水时间 > 5 s)的方法建立气虚模型。CUMS/CUS 造模方法是慢性心理应激造模中常用的方法,虽然耗时长且工作量较大,但是具有应激种类多不易产生适应性、成模有效性高的优势。只是在不同课题组论文之间[6-10],造模时间及方法都难以统一使得该方法可重复性较差。

1.2 慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)

常用的 CRS 造模方法是将动物束缚在通风良好的束缚管内或固定动物四肢使其无法自如活动,每天在固定时间段内束缚 3 ~ 6 h 且不提供食物和水。研究发现与小鼠相比,大鼠对 CRS 造模更敏感[12],并且 CRS 对大鼠认知的影响存在性别差异,在同样条件下,雄性大鼠空间记忆和认知受到损害而雌性大鼠无明显变化[13],但是雌性大鼠对糖皮质激素负反馈比雄性大鼠更敏感[14]。郑建华等[15]发现 CRS 造模 14 d 可以引发 BALB/c 小鼠的肠道炎症反应,有助于构建肠道应激损伤模型。赵海滨等[16]采用 CRS 联合孤养方法构建肝气郁结证大鼠模型,模型大鼠表现为躲避、活动减少、大便松散、皮色失去光泽, 造模第 2 周开始生长较对照组缓慢, 摄食量减少, 检测血清皮质酮和促肾上腺皮质激素释放激素

含量明显升高。李伟[17]对慢性束缚应激大鼠模型的证型进行探讨,通过逍遥散、四君子汤和金匮肾气丸的对比反证,发现 21 d CRS 大鼠模型的证型为肝郁脾虚型。需要指出的是,CRS 模型为单一应激源,容易造成实验动物适应,影响造模结果。同时在对恒河猴的研究中发现,在经历约 5 次猴椅保定后,实验猴攻击行为即会得到改善、血清中皮质酮(cortisol, CORT)水平也呈明显降低趋势[18]。因此,CRS 造模是否适用于非人灵长类造模仍待进一步研究确定。

1.3　母婴分离应激(maternal separation, MS)

MS 造模方法可以模拟真实世界的早期生活应激。幼鼠在出生后早期将会反复经历与母鼠分离,常选择幼鼠出生后第 9 天开始进行 MS 造模[19]。研究显示夜间进行分离操作的大鼠幼崽外周血糖皮质激素水平高于日间进行分离操作的大鼠幼崽[20],而长时间(180 min)MS 大鼠焦虑指数显著高于短时间(15 min)MS 大鼠[21]。卞尧尧等[22]对 C57BL/6 小鼠采用 MS 造模,发现造模后的小鼠表现出阳虚证的证候特征。在恒河猴的 MS 模型研究中发现,出生后与母亲分离 4 个月的幼崽会出现持久性的攻击性和繁殖行为异常、血清皮质醇峰值反应明显延迟,并且在恢复正常社会生活后也无法改善[23]。MS 造模方法适用于研究早期应激损伤,但是操作要求比较高,容易出现幼崽伤亡现象,影响实验结果。

1.4　慢性社交挫败应激(chronic social defeat stress, CSDS)

CSDS 是从社会层面模拟真实世界的社交压力。该模型将动物反复暴露在更强壮的同类面前,占上风的个体对屈从个体表现出更强的攻击性使其产生应激反应,从而产生长期的行为(如群体交流频率降低、性行为减少)[24]及生理改变[25]。CSDS 的使用基于雄性动物对其他闯入其领地的雄性动物的先天攻击性,因此难以在雌性动物群体中使用 CSDS 造模。虽然有研究者通过在雌性小鼠尾巴和阴道口涂抹雄性小鼠尿液的方法诱导 CSDS 雌性小鼠模型[26],但是将 CSDS 造模方法用在雌性小鼠的文献仍较少。社会等级差距是一种在真实世界中常见的慢性社会心理应激源,在非人灵长类动物的研究中常用到此类应激来模拟人类社会中社会地位较低群体的压力经历。自然状态下每个稳定的食蟹猴社会群体(17 ~ 22 个受试对象)中都会出现 1 ~ 2 个受试对象表现出抑郁表型[27]。在进行压力与肥胖相关性研究中发现,同一群体中地位较低的雌性恒河猴表现出全天候觅食且食物消耗量增加的慢性应激反应[28]。CSDS 模型多用于成年雄性动物,成模效果的个体差异性较大。

1.5　慢性社会孤立应激(chronic social isolation stress, CSIS)

CSIS 模型通过隔绝同种动物之间的社会性互动,意在模拟人类社会缺乏社会互动与支持的环境。与群养小鼠相比,单笼饲养小鼠表现出更多焦虑样行为、绝望程度更甚以及快感缺乏状态。CSIS 造模的性别差异表现在雄性小鼠更强攻击性而雌性小鼠为社交退缩[29]。LI 等[30]在构建雌性食蟹猴的抑郁症模型时发现,与对照组相比,社交孤立(social isolated standard single cage, SSC)组和社交孤立且无视觉接触(no visual contact single cage, NVC)组均在性行为和友好行为方面得分降低、在拥抱行为和蜷缩行为方面得分增加,但两组的抑郁行为表现各有侧重。赵琪等[31]对比单笼和配对饲养食蟹猴后发现,虽然配对饲养能够有效改善食蟹猴的异常行为,但是两者血液学与免疫应激指标无明显差别。CSIS 造模方法标准化程度高,因此具有较强的可重复性。但是因为应激种类单一,无法全面模拟真实社会压力的所有因素。

1.6　习得性无助(learned helplessness, LH)

LH 是将实验动物暴露于不可预知且无法回避的伤害环境中使其受到伤害逐渐放弃逃避的造模方式。常用的方法是连续且随机电击尾部或脚掌,电击时伴有光信号,电击后将电击笼的穿梭箱门打开,进行光信号提示及电击刺激,对照组会迅速逃离带电网的一侧箱体,而经历 LH 应激的动物往往不逃避电击[32]。李文佳[33]对 BALB/c 小鼠进行 LH 造模后,发现小鼠产生抑郁伴气虚样表现。LH 造模方法操作标准化程度高,但仍具有应激源单一易造成实验动物适应的缺点。同时需要注意在通过 LH 方法造模时,需要筛选实验动物属于习得性无助敏感(learned helplessness sensitiveness, LHS)还是习得性无助抵抗(learned helplessness resistance, LHR)状态[34]。

2 慢性应激造模方法在病证结合动物模型中的应用

2.1 抑郁症(major depression disorder, MDD)病证结合动物模型

抑郁症是多种原因导致的精神疾病,表现为显著持久的心境低落、兴趣减退和快感缺失等,有高发病率、高复发率、高自杀率及高致残率等特点[35]。CUMS/CUS 是抑郁症研究中常用造模方法。临床研究发现抑郁症患者常见中医证型为肝郁气滞型、肝郁脾虚型和心脾两虚型[36]。

在肝郁气滞型抑郁症模型构建中,王伟等[37]采用“CRS + 孤养”方法,发现肝气郁结型抑郁大鼠调节认知和行为的脑区葡萄糖代谢失代偿,而柴胡疏肝散可以改善其相关脑区功能。于琦等[38]通过对比使用四逆散、逍遥散和四君子汤治疗 CUS 肝郁型大鼠,发现具有疏肝作用的方剂均有抗抑郁作用,而单纯健脾方无明显效应。进一步说明 CUS 可构建肝郁型抑郁症大鼠模型。

肝郁脾虚型抑郁症有关研究较多,造模方法也各有特点。童萍等[39]采用“CUMS + 大黄灌胃”的方法构建抑郁症肝郁脾虚型小鼠,造模后小鼠出现纳差、体质量增长缓慢、大便稀溏的肝郁脾虚症状。岳利峰等[40]和韩双双[41]均采用 CRS 构造肝郁脾虚型抑郁症模型。前者造模 14 d 后,大鼠神态倦怠、烦躁、毛发枯黄散乱无光泽、扎堆或蛰伏在角落、大便多稀溏等表现逐渐加重,形成“肝郁脾虚证”表现,通过尿 D-木糖排泄率作为大鼠脾虚程度的指标,并使用逍遥散反证大鼠模型的肝郁脾虚证型[42]。后者通过 8 周造模,发现加味逍遥散可以通过调节肠道菌群丰度改善肝郁脾虚型抑郁症小鼠的抑郁症状。周国儿等[43]在 CRS 基础上将饮用水换成 5%食醋溶液以构建肝郁脾虚型抑郁症小鼠模型,通过行为学测试发现证候造模方法比传统 CRS 造模方法更能造成小鼠绝望行为。

孟丹华[44]使用“MS + CRS”的造模方式,通过以方测证的方法,发现在应激 7 d 未形成典型肝郁证候,但是在应激 21 d 时以阳虚肝郁证候表现为主。佘楷杰等[45]通过“MS + CRS”建立肝郁阳虚型抑郁小鼠模型。在仔鼠出生后第 5 ~ 14 天施行 8 h/d 的母婴分离,待出生后第 91 天开始进行 3 h/d、持续 21 d 的束缚应激,通过使用二仙汤、逍遥散和温阳解郁方(二仙汤、逍遥散合方)进行反证,结果显示虽然 3 种方剂对小鼠行为学结果均有所改善,但温阳解郁方的总和疗效和药理作用优于单独使用其余两方。

刘萌萌等[46]采用“CUMS + 皮下注射氢化可的松 25 mg/kg”造肾虚型抑郁症大鼠模型,采用“CUMS + 腹腔注射利血平 0.5 mg/kg”造脾虚型抑郁症大鼠模型。与空白组比较,肾虚型和脾虚型抑郁大鼠表现出不同的行为(如肾虚型出现饮水减少、尿量增多;脾虚型出现摄食减少、便溏)特征,对肝、脑和肾代谢物比较发现肾虚型抑郁症大鼠和脾虚型抑郁症大鼠的脑组织代谢物不存在交集,提示可通过代谢物差异对证型进行判定。曹灵修等[47]采用同样方法构建肾阳虚型抑郁症大鼠模型,结果显示与空白组比较,模型大鼠的肛温、血清中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)含量及海马环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、Ras 相关蛋白 1(Ras-related protein 1, RAP1)、丝裂原活化蛋白激酶激酶 1(RAF-1 proto-oncogene, RAF1)蛋白表达均低于正常组。

研究认为血浆 cAMP 升高是阴虚证的共有规律[48],而血清雌二醇(estradiol 2, E2)升高、睾酮(testosterone, T)含量降低是肾虚的特异性指标[49]。陈晓阳等[50]通过“CUS + 孤养 + 灌胃甲状腺素 2.5 mg/kg”建立肾阴虚型抑郁大鼠模型,与空白组对比,模型大鼠毛无光泽、大便干燥、易激怒、饮水量显著增加,检测血浆 cAMP 水平上升,血清 E2 含量 E2/T 比值升高,后续通过六味地黄丸和忧虑康液进行反证模型证候为肾阴虚型[51]。巫晓慧等[52-53]采用“CUMS + 8 mg/mL 甲状腺素灌胃”复合方法制备阴虚内热证型抑郁症小鼠模型,发现造模小鼠无论雌雄均出现肛温异常升高、热区停留比例降低的内热表现以及饮水量、血浆 cAMP 异常升高的阴虚表现。

2.2 慢性疲劳综合征病证(chronic fatigue syndrome, CFS)结合动物模型

CFS 是一种复杂的、慢性的疾病状态,其核心

症状包括疲劳、睡眠不振、运动后不适以及认知障碍等,且以上症状持续超过数月,是涉及机体的多系统障碍,全球约有 1%的人口罹患此病[54]。鉴于 CFS 症状的不确定性和波动性以及病理机制的尚未明确,应激造模是 CFS 的常用造模方法[55]。田骄等[56]对比发现,在 ICR 和 C57BL/6 同品系小鼠之间进行 CFS 造模,雄性小鼠焦虑程度会重于雌性小鼠。临床 CFS 的病位主要涉及脾和肝,病机特点以正虚为主[57]。

谢亚娜等[58]采用 21 d“强迫游泳 + CRS + 饮食控制”方法制备 CFS 大鼠肝郁脾虚模型,模型大鼠表现出运动能力减退以及精神萎靡、倦怠纳差、易激惹、大便稀溏等与肝郁脾虚型 CFS 患者相似症状,针刺疏肝健脾穴位后,模型大鼠的运动能力及焦虑、抑郁表现明显改善。冯玉华等[59]采用 4 周“饮食不节 + 疲劳过度 + 情致所伤”的方法构建脾气虚型 CFS 大鼠模型,模型大鼠表现出运动活动减少、情绪易激惹、纳差、大便稀溏等症状,检测发现模型大鼠 D-木糖排泄率下降、血清胃动素和血管活性肠肽先升高后降低,说明模型大鼠胃肠功能紊乱。贺恋词[60]采用“力竭游泳 + CRS”复制出 CFS 模型后,对 CFS 大鼠灌胃番泻叶水煎剂以建立 CFS 脾肾阳虚大鼠模型,模型大鼠表现为活动减少、精神萎靡、倦怠蜷卧、喜扎堆拱背、毛发稀疏无泽、纳差、便溏等,满足脾肾阳虚证候判断标准,经药膳神仙粥治疗后大鼠疲劳表现及脾肾阳虚诸证均见明显改善,说明该脾肾阳虚证 CFS 动物模型行之有效。卢秋玉等[61]采用“力竭游泳 + CRS + 番泻叶灌胃”的方法构建脾肾阳虚型 CFS 大鼠,与空白组比较发现,脾肾阳虚型 CFS 大鼠胸腺和脾指数、脾 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖能力明显降低,说明其免疫功能显著下降。王宇航等[62]采用“肌注氢化可的松 30 mg/kg + 冷水游泳”构造 CFS 肾虚证模型,通过游泳造成大鼠体力下降,产生疲劳;通过肌注激素得到大鼠精神萎靡、毛色光泽减退、眯眼、喜扎堆等肾虚症状。

2.3　肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)病证结合动物模型

肠易激综合征 IBS 是一种慢性肠道功能紊乱性疾病,临床常表现为持续或间歇发作的腹痛、腹胀、排便行为和大便性状异常,而缺乏胃肠道结构改变和生物化学异常依据,临床可以分为便秘型 IBS(IBS-C)和腹泻型 IBS(IBS-D)[63],IBS 的发病常与饮食不节、情绪应激有关[64]。马晓玲等[65]通过对比发现当饲料中乳糖比例在 30%以上、束缚时间在 1 h 以上时,造模大鼠在造模 7 ~ 14 d 会产生典型的 IBS-D 病理表现。

赵迎盼等[66]采用“MS + CRS + 番泻叶灌胃”建立肝郁脾虚型 IBS 大鼠模型,研究发现该造模方法比使用单因素或 MS 联合 CRS 造模方法在内脏敏感性、腹泻、肝郁脾虚证型方面的差异具有统计学意义,且模型符合肝郁脾虚型 IBS-D 疾病特点。涂星等[67]综合对比 MS、冰水灌胃、限水单因素与双因素复合造模方法构建 IBS-C 大鼠模型,发现使用“MS + 冰水灌胃”大鼠出现明显的毛色无光泽且竖起、活动减少、易躁易怒、进食量减少、形体消瘦、大便数量减少且颗粒变小质地坚硬、肠道敏感性显著升高,结合逍遥散能有效改善“MS + 冰水灌胃”所致 IBS-C 大鼠的排便异常和肠道超敏感性的反证,提示以 MS 结合冰水灌胃所建立的 IBS-C 模型符合中医肝郁脾虚证的特点。张智轶[68]在 2 型糖尿病大鼠模型的基础上,采用“番泻叶灌胃 + CRS”建立的肝郁脾虚型 IBS-D 合并 2 型糖尿病大鼠模型,成模后大鼠皮毛干枯凌乱、精神状态萎靡、饮食饮水明显减少,粪便形状分级和稀便指数显著增加,表现出肝郁脾虚症状。何佳慧等[69]综合对比冰水灌胃、束缚、夹尾单因素与双因素复合造模方法,发现使用冰水灌胃结合夹尾法大鼠表现出明显的胃肠道转运减慢、内脏敏感性显著增加、焦虑和抑郁行为反应,因此冰水灌胃结合夹尾法可以用以建立肝郁证 IBS-C 大鼠模型。

徐秋颖等[70]采用“CUMS + 高温高湿度高糖高脂饲养 + 56%酒精灌胃”构建 IBS 脾胃湿热型大鼠模型,联合造模大鼠的粪便性状评分、痛阈评分高于 CUMS 大鼠而糖水偏好低于 CUMS 大鼠,以此证明病证联合造模方法比单纯使用 CUMS 方法更好地模拟人类 IBS 病证特征且具有更好的可重复性。

艾宜婧[71]采用“CRS + 番泻叶 10 mg/kg 灌胃 + 氢化可的松 25 mg/kg 肌注”构建脾肾阳虚型 IBS-D 大鼠模型。成模后大鼠出现精神低迷、慵懒嗜睡、食少、腹泻、对刺激反应迟钝、被捆绑

束缚后抵抗和撕咬程度降低、体质量增加迟缓、毛发肮脏凌乱缺少光泽等一系列改变。使用温肾暖脾中药四神丸可以改善模型大鼠以上表征并降低其血清 P 物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胃动素(motilin, MTL)和 5-HT 水平。

2.4 其他应激相关疾病病证结合动物模型

陈冬雪等[72]采用“食管十二指肠侧吻合术 + CUS”制备胃食管返流病肝郁证大鼠模型,与单纯胃食管返流病模型大鼠比较,病证结合大鼠不仅在一般情况和行为学上更符合肝郁证候表现特点,而且食管病理表现更严重、血清 Ghrelin 含量更高、下丘脑 γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)含量更低。

姜珊等[73]对单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus 1, HSV-1)潜伏小鼠模型给予 CRS,通过对比发现清肝泻火的丹栀逍遥散比清肺热的泻白散治疗效果更好,以此构建情志应激引起潜伏 HSV-1 复发的肝郁化火小鼠模型。

阮璐薇等[74]采用“去势法 + CUMS”建立围绝经期综合征肝郁证大鼠模型,与仅去势组相比,使用联合造模方法的大鼠比仅使用去势造模方法的大鼠表现出更加明显的肝郁证表型,如精神倦怠、嗜卧,反应迟缓,毛色暗淡粗糙,进食量明显减少等。

陈帅等[75]对自发性高血压大鼠采用 CRS 建立高血压肝郁化火证模型。与自发性高血压大鼠比较发现,模型大鼠高架十字迷宫开臂停留时间比降低、易激惹评分升高、旋转耐受时间降低、体质量降低、舌色 r 值升高,以上均为肝郁化火证的评判表征,并通过丹栀逍遥散反证模型所属肝郁化火证候。

3 评价与展望

3.1 慢性心理应激证候动物模型的意义

随着医疗技术的发展和生活水平的提升,对疾病的认识不仅仅只局限于细菌、病毒等具体的致病因素,在中医病因学说中,七情过极、房劳虚损、劳倦过度、饮食起居不节等均是内伤杂病的主要致病因素。慢性应激属于精神心理刺激,由此产生的病理变化,一定程度上可以归为中医情志致病范畴。综上可见,慢性应激造模方法在证候动物模型的应用主要集中于与肝、脾、肾三脏相关的证候研究中。相比于使用化学药物的造模方法,证候造模时采用慢性心理应激造模方法更接近中医临床对病因病机的理解。

3.2 目前慢性心理应激证候动物模型存在的问题

因为中医病因与病证之间常常并不是一一对应的关系,因此用传统情志致病的造模方法可能造不出所需要的证候模型;并且外界病因不一定是能直接引起相应病证的客观因素,单纯的外在因素可能只是证候的诱发因素[76]。

“证”是动态变化的,在应激反应过程中会存在不同脏腑功能活动的变化及其所形成的不同证候,动物模型也会在不同时间表现出不同证型,而且中医证候是由致病因素、遗传体质、疾病阶段三个方面共同作用形成[77],因此考虑到不同实验动物的禀赋,也可能出现某一个或几个证候的偏向性。比如在 CUMS 过程中的冰泳,可能造成动物寒邪犯表证,也可能造成更严重的寒凝血瘀证。

对于慢性应激结合化学药物的病证结合模型,会出现新的问题,比如慢性应激导致的肝郁气滞、肝郁脾虚到底是不是该模型疾病的病因?如果是,那么单纯的慢性应激造模方法能否表现出相应的疾病证候? 如果能,为何还需要给予化学药物;如果不能,是否说明单纯慢性应激造模方式在对该疾病证候的研究上仍存在问题?

除了造模方法的问题以外,另一个问题是慢性应激病证结合动物模型评价体系的建立。由于证候的诊断主要通过宏观外在表象,难以通过传统中医四诊收集动物的外在表现,比如慢性应激导致动物表现出的易激惹状态,可能是肝郁气滞证的表现,也可能是造模过程引起动物身体疼痛不适的表现。因此,如何将动物的外在表现与人类证候的宏观表现结合对应,是有效评价病证结合动物模型需要解决的一大问题。

3.3 展望

社会发展带来了生活、工作等多方面的变化,这些变化不可避免地影响了人们的生活质量和心理健康。中医学有着独特的理论体系来解释人体的生理和病理现象,从整体的角度出发,强调人与自然、人与社会的和谐相处,以及人体

内部的平衡状态。慢性心理应激病证结合动物模型的研究对今后中医药防治情志致病有着重要的现实意义,今后的工作中还需要发展相对较为纯粹的心理应激反应的动物模型,即尽可能的排除躯体性应激反应因素的干扰[78]。随着基因编辑技术的不断发展和完善,基因编辑动物模型在本研究领域具有巨大的应用潜力。在对不同疾病的基因表达特点研究的同时,可以利用基因编辑技术构建更符合人类疾病特征的动物模型,进一步深入研究疾病的发病机制,并且进一步从基因角度阐述中医证型的物质基础,开发更有效的治疗方法。同时,在应用基因编辑动物模型过程中需要关注的技术挑战和伦理问题,在推动研究发展的同时确保研究的科学性和合规性。具体来说,有关慢性心理应激病证结合动物模型的研究还应该从确定造模对象、精准选择造模因素、完善模型评价标准等角度着手,以期建立更加稳定可靠且贴近真实世界情况的慢性心理应激病证结合模型。

笔者认为,在“证候”实质尚未明确之前,慢性心理应激造模方法建立病证结合模型可以通过对成熟的疾病模型或自发性动物模型,设置合适的对照方药,采用“方证相应”进行中医证候判定。随着深入探究慢性心理应激病证结合模型,将会对揭示情志致病有关证候的实质、明确方药的作用机制起到积极的作用。

通过建立高水平的慢性心理应激病证结合动物模型,对于明确中医情志致病证候本质、扩大中医药的国际认可度、创新中药研发等方面具有重要意义。

参　考　文　献(References)

[1] SAPOLSKY R M. Stress and the brain: individual variability and the inverted-U [J]. Nat Neurosci, 2015, 18(10): 1344-1346.

[2] GOLBIDI S, FRISBEE J C, LAHER I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(12): H1476-H1498.

[3] 孙琪, 敖海清, 王全年, 等. 慢性应激动物模型的应用与思考 [J]. 广东医学, 2012, 33(14): 2182-2184.
SUN Q, AO H Q, WANG Q N, et al. Application and thinking of animal model of chronic stress [J]. Guangdong Med J, 2012, 33(14): 2182-2184.

[4] 邢玉瑞. 五行模式对中医情志理论建构的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1795-1796.
XING Y R. Influence of five elements model on the construction of emotion theory of traditional Chinese medicine [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(20): 1795-1796.

[5] 赵慧辉, 王伟. 病证结合证候模型研究基本思路 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(12): 762-764.
ZHAO H H, WANG W. Basic ideas of study on syndrome model of combination of disease and syndrome [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2006, 21(12): 762-764.

[6] ANTONIUK S, BIJATA M, PONIMASKIN E, et al. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: meta-analysis of model reliability [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019, 99: 101-116.

[7] JUNG Y H, HONG S I, MA S X, et al. Strain differences in the chronic mild stress animal model of depression and anxiety in mice [J]. Biomol Ther (Seoul), 2014, 22(5): 453-459.

[8] WILLNER P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage [J]. Neurobiol Stress, 2016, 6: 78-93.

[9] YIN Y Y, TIAN C Y, FANG X X, et al. The faster-onset antidepressant effects of hypidone hydrochloride (YL-0919) in monkeys subjected to chronic unpredictable stress [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 586879.

[10] 刘燕, 邹小娟, 丁秀芳, 等. 基于复合应激的肝郁脾虚证小鼠模型的建立与评价 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1840-1844.
LIU Y, ZOU X J, DING X F, et al. Establishment and evaluation of mouse models with syndrome of stagnation of liver qi and spleen deficiency based on multiple stresses [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31(5): 1840-1844.

[11] 后宗, 刘舒, 宋凤瑞, 等. 基于非靶向尿液代谢组学方法的气虚模型评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 121-127.
HOU Z, LIU S, SONG F R, et al. Evaluation of qi-deficiency model based on urine non-targeted metabonomics [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(19): 121-127.

[12] MAO Y, XU Y, YUAN X. Validity of chronic restraint stress for modeling anhedonic-like behavior in rodents: a systematic review and meta-analysis [J]. J Int Med Res, 2022, 50(2): 3000605221075816.

[13] LUINE V. Sex differences in chronic stress effects on memory in rats [J]. Stress, 2002, 5(3): 205-216.

[14] ZAVALA J K, FERNANDEZ A A, GOSSELINK K L. Female responses to acute and repeated restraint stress differ

from those in males [J]. Physiol Behav, 2011, 104(2): 215-221.

[15] 郑建华, 陈菁青, 董巧燕, 等. 慢性束缚肠道应激损伤小鼠模型的构建与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(2): 190-201.
ZHENG J H, CHEN J Q, DONG Q Y, et al. Construction and evaluation of a mouse model of chronic restraint intestinal stress injury [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(2): 190-201.

[16] 赵海滨, 刘子旺, 张秀静. 肝气郁结证动物模型的建立及 HPA 轴相关激素的初步研究 [J]. 天津中医药, 2011, 28(6): 489-492.
ZHAO H B, LIU Z W, ZHANG X J. Establishment of syndrome of stagnation of liver Qi model in rats and primary study on related hormones of hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2011, 28(6): 489-492.

[17] 李伟. 慢性束缚应激大鼠模型的证治相关性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2003.
LI W. Study of correlation of syndrome with treatment of rats model of chonic immobilization stress [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2003.

[18] 赵琪, 刘永涛, 周超, 等. 猴椅保定训练对恒河猴应激的影响 [J]. 实验动物科学, 2024, 41(2): 74-77.
ZHAO Q, LIU Y T, ZHOU C, et al. Stress effect of monkey chair restraint training in *Rhesus* macaques [J]. Lab Anim Sci, 2024, 41(2): 74-77.

[19] 刘守桓, 滕腾, 李泽钧, 等. 母婴分离模型的应用及其诱导抑郁的相关机制研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(4): 597-600.
LIU S H, TENG T, LI Z J, et al. Research progress on the application of the maternal-infant separation model and the related mechanisms of depression induction [J]. J Int Psychiatry, 2019, 46(4): 597-600.

[20] DE SOUZA J A, DA SILVA M C, DE SOUZA FERRAZ JUNIOR J C, et al. Maternal separation in the light or dark phase of the circadian cycle has different effects on the corticosterone levels and anxiety-like behavior in male adult rats [J]. Physiol Behav, 2022, 247: 113725.

[21] ZHANG X, LI H, SUN H, et al. Effects of BDNF signaling on anxiety-related behavior and spatial memory of adolescent rats in different length of maternal separation [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 709.

[22] 卞尧尧, 杨丽丽, 王中立, 等. C57/BL6 小鼠母婴分离模型中医证型探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(2): 138-142.
BIAN Y Y, YANG L L, WANG Z L, et al. Investigation of TCM syndromes on maternal separation in C57/BL6 mice [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2015, 31(2): 138-142.

[23] FENG X, WANG L, YANG S, et al. Maternal separation produces lasting changes in cortisol and behavior in *Rhesus* monkeys [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(34): 14312-14317.

[24] SHIMAMOTO A. Social defeat stress, sex, and addiction-like behaviors [J]. Int Rev Neurobiol, 2018, 140: 271-313.

[25] YOSHIOKA T, YAMADA D, KOBAYASHI R, et al. Chronic vicarious social defeat stress attenuates new-born neuronal cell survival in mouse hippocampus [J]. Behav Brain Res, 2022, 416: 113536.

[26] HARRIS A Z, ATSAK P, BRETTON Z H, et al. A novel method for chronic social defeat stress in female mice [J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43(6): 1276-1283.

[27] XU F, WU Q, XIE L, et al. Macaques exhibit a naturally-occurring depression similar to humans [J]. Sci Rep, 2015, 5: 9220.

[28] WILSON M E, FISHER J, FISCHER A, et al. Quantifying food intake in socially housed monkeys: social status effects on caloric consumption [J]. Physiol Behav, 2008, 94(4): 586-594.

[29] WANG Z J, SHWANI T, LIU J, et al. Molecular and cellular mechanisms for differential effects of chronic social isolation stress in males and females [J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(7): 3056-3068.

[30] LI X, XU F, XIE L, et al. Depression-like behavioral phenotypes by social and social plus visual isolation in the adult female *Macaca fascicularis* [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73293.

[31] 赵琪, 刘永涛, 汪溪洁, 等. 单笼和配对饲养对食蟹猴血液学和血清生化、行为学和免疫应激的影响 [J]. 实验动物科学, 2024, 41(1): 33-38.
ZHAO Q, LIU Y T, WANG X J, et al. Effect of single-housing and pair-housing on hematological and biochemical parameters, ethology and immune stress of *Cynomolgus* monkeys [J]. Lab Anim Sci, 2024, 41(1): 33-38.

[32] MAIER S F. Learned helplessness and animal models of depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1984, 8(3): 435-446.

[33] 李文佳. 从肠道菌群角度探讨慢性习得性无助模型 Balb/c 小鼠抑郁伴气虚模型与归脾汤对其进行表型验证 [D]. 南京: 南京中医药大学; 2020.
LI W J. The phenotype of learned helplessness model Balb/c mice with depression and Qi-deficiency was verified by using the intestinal flora [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine; 2020.

[34] 陈羽佳. 基于 PET 对伴有自杀特征的青幼期抑郁样小鼠神经炎症变化的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学; 2024.

CHEN Y J. Pet-based study of neuroinflammatory changes in adolescent depressed-like mice with suicide-related features [D]. Chongqing: Chongqing Medical University; 2024.

[35] LEMOULT J, GOTLIB I H. Depression: a cognitive perspective [J]. Clin Psychol Rev, 2019, 69: 51-66.

[36] 张佳怡, 张顺玲, 钟琳炜, 等. 基于文献分析抑郁症的证型分布及用药规律 [J]. 中医临床研究, 2024, 16(6): 33-38.
ZHANG J Y, ZHANG S L, ZHONG L W, et al. Analysis of depression syndrome distribution and medication rules based on the literature [J]. Clin J Chin Med, 2024, 16(6): 33-38.

[37] 王伟, 陈英茂, 王玉来, 等. 柴胡疏肝散改善肝气郁结型大鼠抑郁症的机制: 基于 microPET/CT 方法 [J]. 分子影像学杂志, 2023, 46(4): 575-582.
WANG W, CHEN Y M, WANG Y L, et al. Mechanism of Chaihu Shugan powder in improving depression rats with liver-qi stagnation based on microPET/CT [J]. J Mol Imag, 2023, 46(4): 575-582.

[38] 于琦, 金光亮. 三种复方对慢性应激模型大鼠海马 CREB、BDNF 基因表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(3): 591-594.
YU Q, JIN G L. The Effects of three complex prescriptions on BDNF and CREB expression of liver depression model by chronic unpredicatable mild stress in rats [J]. Chin J Pathophysiol, 2009, 25(3): 591-594.

[39] 童萍, 李玉芳, 李睿博, 等. 基于“病证结合”构建与评价一种新的抑郁症肝郁脾虚证小鼠模型 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(1): 50-53.
TONG P, LI Y F, LI R B, et al. Construction and evaluation of a new mouse model of depression with liver depression and spleen deficiency syndrome based on “combination of disease and syndrome” [J]. J Basic Chin Med, 2021, 27(1): 50-53.

[40] 岳利峰, 丁杰, 陈家旭, 等. 肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(6): 396-400.
YUE L F, DING J, CHEN J X, et al. Establishment and review of rat model of syndrome of liver depression with spleen insufficiency [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2008, 31(6): 396-400.

[41] 韩双双. 加味逍遥散干预抑郁症肝郁脾虚模型小鼠的作用研究 [D]. 广州: 南方医科大学; 2021.
HAN S S. Study on the effect of Jiawei Xiaoyao powder on depression model mice with liver depression and spleen deficiency [D]. Guangzhou: Southern Medical University; 2021.

[42] 刘玥芸, 郭晓玲, 赵宏波, 等. 逍遥散提取物对肝郁脾虚证模型大鼠疗效的行为学评价 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(7): 2138-2141.
LIU Y Y, GUO X L, ZHAO H B, et al. Behavior evaluation of rat model with stagnation of liver qi and spleen deficiency syndrome regulating by Xiaoyao San extract [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(7): 2138-2141.

[43] 周国儿, 吴静, 黄云娟, 等. “肝郁气滞”及“肝郁脾虚”型抑郁症动物模型建立初探 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1035-1038.
ZHOU G E, WU J, HUANG Y J, et al. Study of mice models of liver-qi stagnation and liver-qi stagnation with spleen insufficiency depression [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2014, 32(5): 1035-1038.

[44] 孟丹华. HPA 轴对母婴分离“二次打击”模型小鼠阳虚肝郁证候形成的影响 [D]. 北京: 中国中医科学院; 2024.
MENG D H. Effect of HPA axis on the formation of Yang Deficiency and liver depression syndrome in mice with a “Second-Hit” model of maternal separation [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences; 2024.

[45] 佘楷杰, 高静静, 巩子汉, 等. 母婴分离/束缚应激模型小鼠海马小胶质细胞变化及温阳解郁方的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 49-57.
SHE K J, GAO J J, GONG Z H, et al. Changes of microglia in hippocampus of mice induced by maternal separation with restraint stress and regulatory effect of Wenyang Jieyu prescription [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(18): 49-57.

[46] 刘萌萌, 路静, 李唯嘉, 等. 3 种抑郁症大鼠模型代谢组学的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 149-159.
LIU M M, LU J, LI W J, et al. Comparison of metabolomics in three depression rat models [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(16): 149-159.

[47] 曹灵修, 任路. 温肾通督针法对抑郁症肾阳虚证模型大鼠相关神经递质及 cAMP-RAF1 信号通路的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(1): 141-148.
CAO L X, REN L. Effect of the warming kidney for dredging governor channel acupuncture method on related neurotransmitters and the cAMP-RAF1 signal pathway on depression with kidney Yang deficiency syndrome model rats [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(1): 141-148.

[48] 李清宋,乔欣,候梦雨,等. 鳖血制柴胡抑制其偏性及对肝阴虚证大鼠的保护作用[J/OL]. [2025-05-21]. https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250339.
LI Q S, QIAO X, HOU M Y, et al. Study on inhibition of side effect and effect on liver yin deficiency syndrome by making bupleuri radix with trionyx sinensis blood [J/OL]. [2025-05-21]. https://doi.org/10.13422/j.cnki.

syfjx. 20250339.

[49] 彭炎, 张亚大. 肾虚与性激素研究现状 [J]. 黑龙江中医药, 2003, 32(6): 50-52.
PENG Y, ZHANG Y D. Current research status of kidney deficiency and sex hormones [J]. Heilongjiang J Tradit Chin Med, 2003, 32(6): 50-52.

[50] 陈晓阳, 陈容, 李晟, 等. 肾阴虚抑郁症大鼠模型的建立及评价 [J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(5): 28-31.
CHEN X Y, CHEN R, LI S, et al. Establishment and evaluation on experimental model of kidney-Yin deficiency and depression syndrome [J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan, 2007, 27(5): 28-31.

[51] 史冰, 李晟, 陈晓阳, 等. 忧虑康液对抑郁肾阴虚模型大鼠的滋肾阴作用机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 171-175.
SHI B, LI S, CHEN X Y, et al. The effect of you Lv Kang on the model rat of kidney-Yin deficiency and depression syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2010, 16(5): 171-175.

[52] 巫晓慧, 王君明, 秦玲玉, 等. 生地黄抗抑郁性别差异研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19): 5326-5336.
WU X H, WANG J M, QIN L Y, et al. Gender differences in antidepressant effect of raw Rehmanniae Radix [J]. Chin J Chin Mater Med, 2023, 48(19): 5326-5336.

[53] 巫晓慧, 王君明, 秦玲玉, 等. 滋阴清热功效助力生地黄抗抑郁作用探究 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2340-2349.
WU X H, WANG J M, QIN L Y, et al. Exploration on the antidepressant effects of Rehmanniae Radix based on the efficacy of nourishing Yin and clearing heat [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(5): 2340-2349.

[54] LIM E J, AHN Y C, JANG E S, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 100.

[55] 李悦, 韩秀珍, 徐秋露, 等. 慢性疲劳综合征动物模型的构建与评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 234-242.
LI Y, HAN X Z, XU Q L, et al. Establishment and evaluation of animal models of chronic fatigue syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(9): 234-242.

[56] 田骄, 苏芮, 王婷婷, 等. 聚肌胞苷酸复合游泳诱导的慢性疲劳综合征模型小鼠行为学中品系及性别差异研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(9): 24-33.
TIAN J, SU R, WANG T T, et al. Strain and gender differences in behavioral models of chronic fatigue syndrome induced by polyinosinic-polycytidylic acid and swimming in mice [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(9): 24-33.

[57] 彭敏, 马宏博, 司国民. 慢性疲劳综合征中医证候及证素特点的文献评析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(6): 691-693.
PENG M, MA H B, SI G M. A literature review on Chinese medicine syndrome and syndrome elements of chronic fatigue syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2014, 34(6): 691-693.

[58] 谢亚娜, 嵇波, 张琴, 等. 电针对肝郁脾虚型慢性疲劳综合征大鼠血清炎症因子及肠道菌群的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(11): 63-68.
XIE Y N, JI B, ZHANG Q, et al. Effects of electroacupuncture on serum inflammatory cytokines and intestinal flora in chronic fatigue syndrome rats with liver depression and spleen deficiency [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2021, 28(11): 63-68.

[59] 冯玉华, 杨育同, 王坤芳. 脾气虚慢性疲劳型亚健康状态大鼠模型的构建及评估 [J]. 山西中医学院学报, 2015, 16(3): 21-23.
FENG Y H, YANG Y T, WANG K F. Construction and evaluation of spleen-deficiency type sub-health state of chronic fatigue rat model [J]. J Shanxi Coll Tradit Chin Med, 2015, 16(3): 21-23.

[60] 贺恋词. 基于分子对接方法探究药膳神仙粥对慢性疲劳综合征脾肾阳虚证大鼠的免疫调节机制 [D]. 成都: 成都中医药大学; 2020.
HE L C. Effects of Shenxianzhou on immunorugulatory mechanism of chrnic fatigue syndrome rats with spleen and kidney Yang deficiency based on molecular docking [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 2020.

[61] 卢秋玉, 刘金花, 宾彬, 等. 参杞强精颗粒对慢性疲劳综合征脾肾阳虚证大鼠免疫调节作用研究 [J]. 世界中医药, 2024, 19(7): 969-974.
LU Q Y, LIU J H, BIN B, et al. Study on the immunoregulatory effect of Shenqi qiangjing granules on chronic fatigue syndrome with spleen-kidney Yang deficiency in rats [J]. World Chin Med, 2024, 19(7): 969-974.

[62] 王宇航, 魏小丽, 宋石龙, 等. 机械推拿对慢性疲劳综合征肾虚型大鼠行为学及血清 IL-1β、IL-6 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1235-1237.
WANG Y H, WEI X L, SONG S L, et al. Effects of mechanical massage on behavior and serum IL-1β and IL-6 in rats with chronic fatigue syndrome of kidney deficiency [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(5): 1235-1237.

[63] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020 年中国肠易激综合征专家共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2020, 40

(12): 803-818.
Collaborative Group For Gastrointestinal Functional Diseases, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Gastrointestinal Motility Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Expert consensus on irritable bowel syndrome in China in 2020 [J]. Chin J Dig, 2020, 40(12): 803-818.

[64] MUNJAL A, DEDANIA B, CASH B. Update on pharmacotherapy for irritable bowel syndrome [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2019, 21(6): 25.

[65] 马晓玲, 夏提古丽·阿不利孜, 石磊岭, 等. 慢性束缚应激联合特殊饮食制备腹泻性肠易激综合征(IBS-D)大鼠模型的研究[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(7): 12-17.
MA X L, XIATIGULI A B L Z, SHI L L, et al. Establishment of diarrhea-predominant of irritable bowel syndrome (IBS-D) model rats by chronic restraint stress and a specialized diet [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(7): 12-17.

[66] 赵迎盼, 唐旭东, 卞兆祥, 等. IBS-D 肝郁脾虚型病证症结合大鼠模型的建立与评价的初步研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(11): 1507-1514.
ZHAO Y P, TANG X D, BIAN Z X, et al. Preliminary study of establishing and assessing IBS-D model rats of Gan stagnation and pi deficiency syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2013, 33(11): 1507-1514.

[67] 涂星, 柴玉娜, 唐洪梅, 等. 肝郁脾虚型肠易激综合征便秘大鼠模型的建立和评价[J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(1): 30-34.
TU X, CHAI Y N, TANG H M, et al. Establishment and evaluation of a rat model of constipation-predominant irritable bowel syndrome with liver-stagnation and spleen-deficiency [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2015, 23(1): 30-34.

[68] 张智轶. 痛泻要方治疗肝郁脾虚型 D-IBS 合并 T2DM 的作用研究及代谢分析[D]. 镇江: 江苏大学; 2023.
ZHANG Z Y. Effect and metabolic analysis of Tongxieyaofang in the treatment of T2DM and D-IBS of liver-depression and spleen-deficiency type [D]. Zhenjiang: Jiangsu University; 2023.

[69] 何佳慧, 何杰滢, 张百荣, 等. 肝郁证便秘型肠易激综合征模型的建立与评价[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1555-1563.
HE J H, HE J Y, ZHANG B R, et al. Establishment and evaluation of constipated irritable bowel syndrome model with liver depression syndrome [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(12): 1555-1563.

[70] 徐秋颖, 韩佩玉. 肠易激综合征慢性轻度不可预见性应激联合脾胃湿热动物模型的建立及评价[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(6): 149-151.
XU Q Y, HAN P Y. Establishment and evaluation of an animal model combining chronic unpredictable mild stress and spleen-stomach damp-heat of irritable bowel syndrome [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2015, 31(6): 149-151.

[71] 艾宜婧. 四神丸对腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证大鼠血清 VIP、MOT、SP、5-HT 水平影响的研究[D]. 南昌: 江西中医药大学; 2023.
AI Y J. Research on the effects of Sishen Pills on the serum levels of VIP, MOT, SP and 5-HT in rats with spleen-kidney Yang deficiency syndrome of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine; 2023.

[72] 陈冬雪, 钱占红, 夏聪媛, 等. 对 Ghrelin/GHSR-1a/GABA 通路关键因子在胃食管反流病肝郁证模型中表达水平的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(6): 519-526.
CHEN D X, QIAN Z H, XIA C Y, et al. Study on the expression levels of Ghrelin/GHSR-1a/GABA pathway key factors in models of gastroesophageal reflux disease with liver constraint pattern [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2021, 44(6): 519-526.

[73] 姜珊, 罗卓, 梁磊, 等. 情志应激激活潜伏单纯疱疹病毒 1 型建立“肝郁化火”动物模型的研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 466-471, 476.
JIANG S, LUO Z, LIANG L, et al. Establishing an animal model of emotional stress activated latent HSV-1 for TCM theory “liver qi stagnation forming huo” [J]. World Chin Med, 2022, 17(4): 466-471, 476.

[74] 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]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(1): 394-397.

[75] 陈帅, 陆登成, 石安华, 等. 高血压肝郁化火证病证结合动物模型的建立与评价[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 1018-1021.
CHEN S, LU D C, SHI A H, et al. Establishment and evaluation of animal model of hypertension with liver depression and fire syndrome combined with disease and syndrome [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(4): 1018-1021.

[76] 刘涛, 王伟. 证候动物模型研究的思索[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(9): 550-551.
LIU T, WANG W. Thoughts on the research of syndrome animal models [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2006, 21(9): 550-551.

[77] 郭淑贞, 王伟. 中医证候形成的“三因”理论 [J]. 中医杂志, 2020, 61(17): 1493-1497.
GUO S Z, WANG W. The “three causes” theory of traditional Chinese medicine syndrome formation [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(17): 1493-1497.
[78] 王竹风, 汪宝军, 岳广欣, 等. 中医药在应激研究中的近况 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(10): 1671-1673.
WANG Z F, WANG B J, YUE G X, et al. Recent developments of traditional Chinese medical science in stress study [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2009, 36(10): 1671-1673.

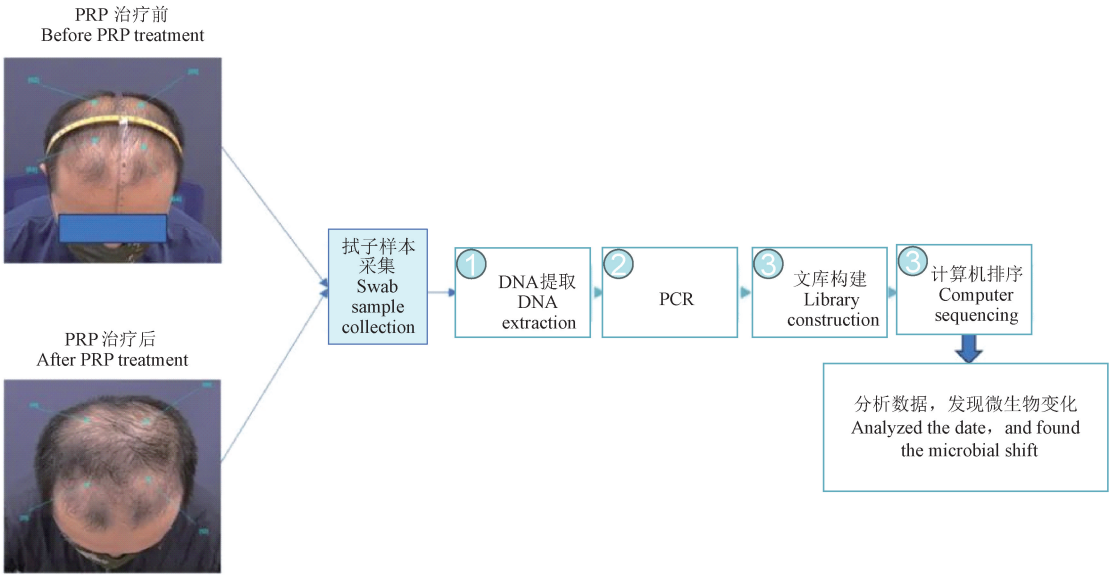
[收稿日期] 2024-11-20

富血小板血浆治疗和未治疗雄激素性脱发患者相关微生物群的特征

研究背景:雄激素性脱发(androgenetic alopecia, AGA)是男性最常见的脱发类型,关于富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)治疗脱发的研究很多。人体头皮中含有庞大的微生物群,但其在脱发过程中的作用仍不明确,PRP 与微生物群之间的关系也有待进一步研究。因此,本研究旨在探讨 PRP 治疗对头皮微生物群组成的影响。

研究方法:本研究对 14 名 AGA 患者进行了 PRP 治疗,观察了他们的临床疗效,并收集了治疗前后的头皮拭子样本。通过扩增 16s RNA 基因的 V3 ~ V4 区域并进行细菌鉴定测序,对治疗前后 AGA 患者的头皮微生物区系进行表征分析。

研究结果:结果表明,PRP 对 AGA 患者的治疗效果显著,毛发生长速度明显加快。微生物群相对丰度分析结果表明,治疗后,头皮微生物群中的金黄色葡萄球菌(*g_Cutibacterium*)增加,葡萄球菌(*g_Staphylococcus*)减少,在头皮微生物群中发挥稳定作用。此外,劳森氏菌(*g_Lawsonella*)减少,表明治疗后头皮油脂分泌减少。

研究结论:研究结果表明,PRP 可通过重新平衡头皮微生物群来治疗 AGA。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2024, 7(2):106-113. doi: 10.1002/ame2.12414)。