

基于中西医临床病证特点的甲状腺功能减退症动物模型分析*

陈 号^{1,2}, 谢逸轩², 成 哲², 孙 婧¹, 陆逸凡², 周希乔^{1**}

(1. 南京中医药大学附属医院 南京 210000; 2. 南京中医药大学第一临床医学院 南京 210000)

摘要:目的 甲状腺功能减退症(简称甲减)是临床常见的全身代谢减低性疾病,发病率和检出率逐年增高,该研究基于甲减临床病证特点,构建并完善动物模型为研究甲减防治提供参考。方法 通过查阅国内外相关文献总结分析甲减造模方法,依据甲减的中西医病因病机及临床诊断标准,对甲减动物模型的造模方法和原理进行归纳,分析动物模型优缺点及临床吻合度评价。结果 总结发现药物诱导、碘限制以及¹³¹I诱导甲减模型西医临床吻合度较高,具有操作简便、成模率高、重复性好的优点,病症结合模型中的肾阳虚和脾肾阳虚证型模型中医临床吻合度高。而先天性诱导甲减、自身免疫诱导甲减、遗传诱导甲减可研究独特的病因病机,但临床表现较为单一,其临床吻合度相对较低。目前甲减动物模型构建主要基于西医病机,模型评价多依赖于实验室检测指标,中医临床吻合度评分普遍较低,且普遍对动物表现指标的记录不足。结论 可以在构建甲减动物模型过程中,基于中医病机演变,结合中医病因与西医病机,采用多因素综合造模方法,增加表现指标记录,提高中医四诊及症候准确性,并系统、动态地观察病证互动过程,构建更符合中西医临床病症特点的甲减动物模型。

关键词: 甲状腺功能减退 中西医临床 病证特点 动物模型 临床吻合度 模型分析

DOI: 10.11842/wst.20250127003 CSTR: 32150.14.wst.20250127003 中图分类号: R581.2 文献标识码: A

甲状腺功能减退(Hypothyroidism)是一种常见于全身的代谢减低的内分泌疾病,简称甲减^[1],主要由甲状腺激素合成减少或者组织作用不敏感导致^[2],典型症状包括代谢慢和交感神经兴奋性下降的表现,如疲劳、嗜睡、体重增加和怕冷等^[3]。严重者会导致血压低、黏液性水肿、心动过缓、心力衰竭、昏迷,甚至危及生命,显著影响患者的生活质量^[4]。甲减总发病率达17.8%,临床甲减为1.1%,女性患病率显著高于男性,且发病率逐年增加^[3,5]。甲减发病隐匿,病程较长,目前对于其病因病机尚未完全明确,主要采用左旋甲状腺素单药治疗,虽具有安全、廉价优势,但仍有部分患者出现持续的甲减症状,并且易导致药物性甲亢^[3,6]。

因此基于甲减中西医临床病证特征,本研究通过国内外文献检索与分析,综合评价动物模型造模方法和机理,并对模型的吻合度进行赋值与评估。旨在指导建立更符合临床实际需求的甲减动物模型,为深入探讨该病的中西医病理病机、药物研发、防治策略等提供动物实验依据。

1 甲减的病因病机

1.1 现代疾病病因病机

甲减是一种常见的病理状态,病因复杂,原发性甲减达99%,其中主要病因是慢性淋巴细胞性甲状腺炎,也称为桥本甲状腺炎,其他病因包括药物(如胺碘

收稿日期:2025-01-27

修回日期:2025-03-10

* 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(82203850):SPP1通过CD44/PI3K/AKT介导甲状腺乳头状癌干细胞转化促进侵袭转移的机制研究,负责人:孙婧;江苏省中医院高峰学术人才项目(Y2021RC22):代谢性脂肪肝的基础与临床研究,负责人:周希乔。

** 通讯作者:周希乔(ORCID:0000-0003-3122-3904),教授,博士研究生导师,主要从事方向:中西医结合防治内分泌代谢相关疾病的研究。

酮、锂和免疫抑制剂)、放射性碘治疗和甲状腺手术等^[3,5],根据发病的严重程度可以分为临床甲减和亚临床甲减,根据发病的部位不同可以分为原发性甲减、继发性甲减和周围性甲减,原发性甲减是由甲状腺素(Thyroxine, T4)缺乏所致,继发性甲减是由促甲状腺激素(Thyroid-stimulating hormone, TSH)缺乏所致,周围性甲减是因组织对甲状腺激素不敏感引起的^[7]。甲减的发病机制涉及多种因素,包括甲状腺自身免疫破坏、甲状腺激素合成和分泌的异常、外部因素对甲状腺的影响以及下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能障碍等^[8]。研究表明在碘充足的地区,桥本甲状腺炎是原发性甲减的主要致病因素,发病与环境 and 遗传因素有关,但其确切机制需要进一步研究^[7]。

1.2 中医病因病机

甲减是全身性疾病,中医中并无甲减病名,历代医家根据其临床表现归属于“癭病”“癭劳”“水肿”“五迟”“虚劳”等范畴^[1,9],其病位在脾、肾,与肝相关,病因病机复杂,病因多为先天禀赋不足或后天饮食、情志、环境等失调所导致,发病根本是阳气不足,同时兼以气滞、痰凝、血瘀为患^[10],本虚标实,病机可概括为脾肾阳虚、肝气郁结、阳虚水泛、阴阳两虚等^[1]。

2 甲减的诊断标准

2.1 西医诊断、临床特点与吻合度赋值

西医诊断标准及临床特点参考中华医学会《甲状腺功能减退症基层诊疗指南(2019年)》^[5]及《成人甲状腺功能减退症诊治指南》^[11],见表1;将甲减诊断标准分为临床表现、甲状腺功能等化验室检查。在判断临床病症吻合度时,根据文献中动物模型评价新方法^[12],对西医临床诊断指标进行吻合度赋值,分别为核心指标赋值60%,主要指标赋值30%,次要指标赋值10%。核心指标为两项①②,各赋值30%,其分别为:①甲减临床症状和体征。②血清TSH增高,血清总甲状腺素(Total tetraiodothyronine, TT4)、血清游离甲状腺素(Free tetraiodothyronine, FT4)降低,或TT4、FT4和总三碘甲状腺原氨酸(Total triiodothyronine, TT3)、游离三碘甲状腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT3)正常,血清TSH减低或正常,TT4、FT4降低;主要指标为三项③④⑤,各赋值10%,其分别为:③甲状腺肿大或萎缩或体重增加。④血总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯升高。⑤食欲减退、便秘、心跳缓慢、行动迟

缓;次要指标为两项⑥⑦,各赋值5%,其分别为:⑥甲状腺过氧化物酶自身抗体(Thyroid peroxidase autoantibody, TPOAb)和(或)甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin antibody, TgAb)阳性。⑦心包积液、水肿、毛发稀疏。

2.2 中医辨证分型与吻合度赋值

甲减的中医辨证依据《中医内科学》^[13]、《成人原发性甲状腺功能减退症病证结合诊疗指南》^[14]和王晓飞等^[1]研究进行总结,根据其辨证标准,分为脾气虚弱证、脾肾阳虚证、肝郁痰阻证、阳虚水泛证、阴阳两虚证共5个证型,见表2。将主要症状总结为主症和次症,根据动物模型评价方法,各占比为60%和40%,并对模型动物状态及表现进行中医临床吻合度赋值,共同主症为:①倦怠乏力或嗜睡;②畏寒肢冷;③食少腹胀;④颈前或肢体肿胀、体重变化。各项赋值为15%。次症为:①心悸怔忡;②反应迟钝;③皮肤干燥、毛发稀疏;④便秘或溏。各项赋值10%。总赋值100%。

3 甲减动物模型分析

3.1 模型动物的选择

构建甲减动物模型时,选择合适的实验动物至关重要。经查阅文献发现,常用于甲减研究的动物模型包括大鼠、小鼠、毛丝鼠、斑马鱼^[15]、兔和绵羊等^[16],每种动物模型在甲减研究中各有特点。由于鼠类的甲状腺轴及其功能与人类高度相似,加之其具有成本低、成模率高、复制率好、操作简便等优势,总结发现Wistar大鼠和SD大鼠为最常用的实验动物模型。尽管甲减临床上多见于女性,但实验研究中常选用内分泌稳定的雄性大鼠,以避免雌性大鼠因生理周期、性激素波动及受孕等干扰实验结果。大鼠的体型大于小鼠,方便提供更大量的血液、组织样本进行准确评估。同时,小鼠基因修饰较为便捷,在甲减模型中依然具有不可替代的作用。

3.2 动物模型介绍

甲减的动物模型造模方法主要包括:药物诱导甲减(包括碘限制诱导甲减),¹³¹I诱导甲减,手术诱导甲减,先天性甲减诱导,自身免疫诱导甲减,遗传诱导甲减六大类及病症结合模型。

药物诱导模型包括四种,分别为丙硫氧嘧啶混悬液按100g 1mg·mL⁻¹的剂量灌胃2周^[4],甲巯咪唑0.08 mg·(kg·d)⁻¹饮水喂养16周^[17],氨基三唑按质量分

表1 甲减的西医诊断标准

Table 1 The western medical diagnostic criteria for hypothyroidism

指标	表现
临床症状和体征	畏寒,乏力,手足肿胀,腹胀;嗜睡,反应迟钝,听力障碍;皮肤干燥、粗糙、脱皮屑、皮肤温度低;跟腱反射延长
化实验室检查	TSH 升高 TT4、FT4降低或 TT4、FT4和 TT3、FT3 正常 血清 TSH 减低或正常,TT4、FT4降低 TPOAb和(或)TgAb 阳性
其他辅助检查	贫血:可伴轻、中度正细胞正色素性贫血 血脂异常:血总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白(a)、甘油三酯升高 其他:血肌酸激酶、天冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶及血同型半胱氨酸升高

表2 甲减的中医辨证分型

Table 2 The TCM syndrome differentiation and classification of hypothyroidism

中医辨证	主症	次症	舌脉
脾气虚弱证	颈前或有不适、肿胀,倦怠乏力,畏寒,肢体肿胀	食少纳差,面色萎黄,腹胀,便干或溏	舌淡胖,或边有齿痕,苔薄白腻,脉沉细或缓
脾肾阳虚证	颈前或有不适、肿胀,嗜睡倦怠,形寒肢冷,肢体浮肿	腰膝酸软,小便清长,皮肤干燥、发枯易落,便秘或溏	舌淡胖有齿印,苔白滑,脉沉细或沉迟
肝郁痰阻证	颈前或有不适、肿胀,倦怠乏力,怕冷,胁肋肿胀	焦虑或抑郁、善太息,食少腹胀,大便或干	舌淡红,苔薄白,脉弦缓或弦滑
阳虚水泛证	颈前或有异物感、肿胀,倦怠嗜睡,形寒肢冷,肢体浮肿	心悸怔忡,少汗或无汗,胸闷憋痛,唇甲青紫	舌淡紫,苔白而滑,脉沉迟或结代
阴阳两虚证	颈前不适肿胀或萎缩,心悸、神昏,畏寒蜷卧、四末不温,反应迟钝	皮肤干燥、口干咽燥,小便清长或遗尿、声低息微,肌肉弛张无力	舌淡胖,脉微欲绝

数0.01%溶于饮水喂养4周^[18],三种药物建模机制为抑制甲状腺过氧化物酶,阻碍甲状腺激素合成。也有通过氟化钠日口服50 mg·kg⁻¹持续30天建模者,以抑制甲状腺摄取碘,从而减少甲状腺激素生成^[19]。碘限制诱导甲减,则采用低碘饲料喂养大鼠21天,喂含1%的高氯酸钠双蒸水19天,续喂双蒸水2天进行建模^[20],通过限制碘摄入并阻止碘进入甲状腺,诱导甲减;¹³¹I诱导甲减者则是将¹³¹I溶液加生理盐水至0.5 mL,一次性腹腔注射至大鼠体内建模^[21],放射性同位¹³¹I破坏甲状腺滤泡细胞,从而减少甲状腺激素的生成。

手术诱导甲减模型常见的有三种,包括:①完全切除甲状腺4周后,每天皮下注射左甲状腺素9.5μg·kg⁻¹持续3周;②甲状腺电凝毁损术损毁甲状腺右侧及峡部甲状腺组织,术后休息2周;③双侧甲状腺近全切除术,术后3周给予¹³¹I清甲^[22-24]。共同机制为手术或联合药物干预显著减少甲状腺激素水平,使机体进入甲减状态。先天性甲减诱导,从孕鼠第15天开始灌胃2%丙硫氧嘧啶1.5 mL直至分娩,所产幼鼠于分娩后第14天开展实验^[25],孕鼠甲减导致新生仔鼠甲减。自身免疫诱导甲减,将0.08% NaI通过饮用水喂养7-8周

后,血清T4水平减低^[26],机制为干扰素-γ、CD28基因敲除的自免疫易感性的NOD小鼠,碘过量会促进甲状腺抗原的表达,激发自身免疫反应,导致甲状腺细胞的增生和破坏,形成甲减。遗传诱导甲减,是CRISPR/Cas基因组编辑技术导致大鼠促甲状腺激素受体(Thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR)在第二个跨膜结构域被截短,构建了一个独特的TshrDf/Df大鼠模型^[27],产生甲减表型。病症结合模型皆为丙硫氧嘧啶药物干预引起甲减,但因表观指标不同而辨证为不同证型模型^[28-30]。

3.3 动物模型与临床吻合度分析

通过现有的甲减动物模型研究结果可知,药物诱导、碘限制以及¹³¹I诱导的模型西医吻合度较高,评分多达到75%以上,中医吻合度也达到40%以上,中医认为甲减的病机特点多以阳虚为主^[31]。其中药物诱导中丙硫氧嘧啶模型西医吻合度达85%,中医吻合度在脾气虚证型中达60%,在脾肾阳虚、肾阳虚证型中达90%,已成为应用最广泛的甲减动物模型。碘限制诱导因造模时间长,表观指标观察充分,中医吻合度高也达到75%。¹³¹I诱导甲减程度难控制,表观指标不

稳定,中医吻合度为40%。手术诱导甲减西医吻合度为70%、40%、40%,因术后表现单一,反应迟钝符合中医次症②,中医吻合度都在40%以下。先天性诱导甲减为新生仔鼠,故中西医吻合度仅为15%、30%。自身

免疫诱导甲减西医吻合度为45%,因缺乏表观指标,中医吻合度不明确。遗传诱导甲减西医吻合度为60%,受限于特定的遗传背景,临床症状单一,故中医吻合度只有25%,详见表3。

表3 甲减动物模型与中西合医结合临床病症吻合情况

Table 3 The consistency between the animal model of hypothyroidism and the clinical symptoms of the combination of traditional chinese and western medicine

模型分类	动物及方法	优缺点	吻合度
药物诱导甲减	Wistar大鼠(雌性)、丙硫氧嘧啶灌胃2周 ^[4]	优点:操作简单,较高的成功率,毒性较低;缺点:无法完全模拟人类甲减,剂量控制敏感	符合西医①、②、④、⑤、⑦,吻合度为85%;符合中医主症①、③、④,次症②、③,吻合度为65%
	C57BL/6J小鼠(雄性)、甲硫咪唑饮水喂养16周 ^[17]	优点:应用广泛、可重复性高、成模率和安全性高;缺点:造模周期长,易出现个体差异,药物剂量控制复杂	符合西医①、②、④,吻合度为70%
	SD大鼠(雄性)、氨基三唑饮水喂养4周 ^[18]	优点:操作简单,较高的成功率,可控性高;缺点:特异性不足,长期毒性较大	符合西医①、②、③、⑦,吻合度为75%;符合中医主症④,次症②、③,吻合度为45%
	昆明小鼠(雄性)、氟化钠口服30天 ^[19]	优点:操作简单,可复制性高;缺点:毒副作用大,造模时间长,不完全模拟人类甲减	符合西医②、④,吻合度为40%
碘限制诱导甲减	SD大鼠(雌雄各半) ^[20]	优点:操作较为简单,成模率高且符合生理、病理特征;缺点:造模时间长,模型不稳定,成本高	符合西医①、②、⑤、⑦,吻合度为75%;符合中医主症①、②、③,次症②、③、④,吻合度为75%
¹³¹ I诱导甲减	SD大鼠(雄性) ^[21]	优点:操作简单,成功率高且迅速,成本低;缺点:有辐射的风险,甲减程度难控制,剂量过大易死亡	符合西医①、②、⑤、⑦,吻合度为75%;符合中医主症③、④,次症②,吻合度为40%
手术诱导甲减	SD大鼠(雌雄各半)、完全切除甲状腺 ^[22]	优点:稳定性及成模率高,符合病理、生理特征,适用于甲状腺切除术研究;缺点:技术要求高,易导致甲状旁腺,存在术后创伤	符合西医①、②、⑤,吻合度为70%;符合中医主症①、④,次症②,吻合度为40%
	SD大鼠(雄性)、甲状腺电凝毁损术损毁甲状腺右侧及峡部 ^[23]	优点:时间短,不需要药物维持;缺点:操作复杂,模型具有可逆性	符合西医②、③,吻合度为40%;符合中医主症④,次症②,吻合度为25%
	新西兰大白兔(雌雄各半)、双侧甲状腺近全切除术+ ¹³¹ I ^[24]	优点:模型稳定性高,接近临床甲状腺癌术后;缺点:操作复杂、技术要求高,有放射性风险,术后护理要求高	符合西医②、③,吻合度为40%;符合中医主症④,次症②,吻合度为25%
先天性甲减诱导	Wistar孕大鼠 ^[25]	优点:成功率高,符合病理、生理特征;缺点:模型建立周期长,环境要求高	符合西医②,吻合度为30%;符合中医主症④,吻合度为15%
自身免疫诱导甲减	IFN- γ ^{-/-} CD28 ^{-/-} NOD.H-2h4小鼠 ^[26]	优点:成模率高,符合自身免疫性甲减病理特点;缺点:成本高,造模周期长,生产技术复杂	符合西医②、③、⑥,吻合度为45%
遗传诱导甲减	TshrDf/DfSD大鼠 ^[27]	优点:相对稳定的表型,无手术创伤,易于操作和复制;缺点:成本高,造模周期长、生产技术复杂	符合西医①、②,吻合度为60%;符合中医主症④,次症②,吻合度为25%
病证结合模型	Wistar大鼠(雄性)、脾气虚证模型 ^[28]	优点:应用广泛,模型相对稳定;缺点:不完全符合临床脾虚证候,证型不稳定	符合西医①、②、④、⑤、⑦,吻合度为85%;符合中医主症①、③,次症②、③、④,吻合度为60%
	Wistar大鼠、脾肾阳虚证模型 ^[29]	优点:造模周期短,较高成功率和复制率,接近临床脾肾阳虚证病机演变;缺点:个体差异大,给药周期长	符合西医①、②、⑤、⑦,吻合度为75%;符合中医主症①、②、③、④,次症②、③、④,吻合度为90%
	SD大鼠(雌雄各半)、肾阳虚证模型 ^[30]	优点:成模率高,接近临床肾阳虚证病机演变;缺点:易出现个体差异	符合西医①、②、③、⑤、⑦,吻合度为85%;符合中医主症①、②、③、④,次症②、③、④,吻合度为90%

4 讨论

甲状腺疾病的发病率逐年上升^[32],其中甲减已成为一种常见的内分泌疾病。甲减不仅影响患者代谢功能^[33],还可能导致心血管疾病、智力减退、情绪障碍等多种并发症,严重影响患者的生活质量和寿命^[34]。甲减动物模型的建立,在揭示疾病机制、药物开发、并发症研究、毒性测试及个体化治疗方面具有优势^[35]。尤其是哺乳动物模型,如啮齿类动物,与人类基因具有较高的相似性,适合用于疾病基础研究^[36]。

通过对甲减造模方法分析发现,药物诱导、碘限制以及¹³¹I诱导的模型西医临床吻合度较高。药物诱导因具有操作简便、成模时间短、可重复性好等优点已成为最广泛应用的甲减动物模型,但也存在长期药物毒性和模型易反复的缺点;碘限制诱导甲减虽操作简单,但造模时间长,成本高;¹³¹I诱导甲减模型虽成本低、造模迅速,但有辐射风险,有一定死亡率。手术诱导甲减临床吻合度次之,成模时间短,甲减程度易控制,如通过部分甲状腺切除、单侧电凝毁损术或完全切除结合术后甲状腺激素补充,可以灵活地建立甲减或亚临床甲减模型,但操作复杂,易造成术后创伤,术后恢复需要一定时间。先天性诱导甲减、自身免疫诱导甲减、遗传诱导甲减在研究特定病因和病机方面具有优势,但由于临床表现较为单一,病机特异性强,其临床吻合度相对较低。先天性诱导甲减模型通常通过妊娠期干预来诱导甲减,难以全面反映甲减临床复杂症状;自身免疫诱导甲减模型其临床症状多局限于免疫反应相关的表现;遗传诱导甲减是通过基因编辑技术创建的模型,通常模拟特定基因突变所导致的甲减,其表现受限于特定的遗传背景,临床症状较为单一。以上动物模型评价多依赖于实验室检测指标,对动物表观指标及行为学的记录不足,且缺少中医干扰因素、中医四诊及辨证的信息,导致中医评价甲减时难以达到与西医评价同等的精确性和一致性,中医临床吻合度评分普遍偏低。

中医病证结合动物模型是验证和深化中医理论、探索中医药作用机制、提升临床疗效的关键工具。目前,中医病证动物模型研究较少,多采用基于化学药物诱导的西医造模方法,主要不足表现为模型的病因

单一性和中医特色不足,缺乏统一的中医辨证标准和客观评价体系,中医临床辨证的舌诊、脉诊目前还未能临床吻合度判断中体现。如甲减脾气虚证在临床患者中多见,而甲减动物模型的临床吻合度相对偏低,主要原因在于化学药物诱导的模型更容易引发阳虚症状,而脾气虚阶段通常较短暂,且脾气虚涉及多系统的功能失调^[37],导致模型对中医脾气虚证的反映不足。

为了改善甲减动物模型评价体系及充分发挥病证结合动物模型优势,需要从以下几个方面进行优化:一是引入中医“四诊”信息的定量化和标准化采集,如利用舌诊仪、脉诊仪,增强模型的中医辨证科学性。二是通过“以方测证”反向验证模型的证候属性,应用经典方剂,如用温补阳气的金匮肾气丸来改善大鼠肾阳虚表型^[38],用健脾益气的四君子汤来验证大鼠脾虚证模型^[39],使模型更贴近中医临床。三是整合中医病因与西医病理机制,采用多因素综合造模方法,将环境因素(如寒冷刺激)、情志干预(如长期束缚)等与化学药物结合,更好地模拟甲减的中西医病理特征。四是强调病证互动的整体性,动态观察模型的证候演变,疾病的西医病理变化相对稳定,而中医证候具有动态变化的特点,在模型研究中,应系统、动态地观察甲减动物模型各阶段的证候演变^[29],找出疾病发展过程中相对稳定的时相点,进而把握中医辨证治疗的最佳时机,如此不仅有助于临床中药干预时机的选择,还可为不同证候的新药开发提供实验参考。

综上所述,甲减复杂的病因和多样的临床表现给其治疗带来了诸多挑战,建立科学的中西医病证结合甲减动物模型尤为重要。现有模型中,西医模型有明确的病理生理机制,模型评价多依赖于实验室检测指标,虽西医临床吻合度高,但导致中医临床吻合度偏低。为此,需增加表观指标记录,同时在模型构建中需引入定量化的中医“四诊”信息,利用方药反证法验证证候属性,结合中西医病因病机,采用多因素综合造模方法,并系统、动态地观察病证互动过程。构建中西医临床吻合度高的甲减实验动物模型,是中医药病证结合研究的热点方向,具有广阔前景和重要临床参考价值。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- 1 王晓飞, 李元阁, 侯锦春, 等. 甲状腺功能减退症中医治疗进展[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(4):46-48.
Wang X F, Li Y G, Hou J C, et al. Progress of TCM treatment of hypothyroidism[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2023, 37(4):46-48.
- 2 徐剑春, 张秀琴, 曹煜. 两样本孟德尔随机化方法对甲状腺功能减退症与肠道菌群因果关系研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(10):1167-1171.
Xu J C, Zhang X Q, Cao Y. Exploring the causal relationship between hypothyroidism and intestinal microbiota based on two-sample Mendelian randomization method[J]. Journal of Parasitic Biology, 2024, 19(10):1167-1171.
- 3 Taylor P N, Medici M M, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Hypothyroidism[J]. The Lancet, 2024, 404(10460):1347-1364.
- 4 李秀清, 裴莉昕, 孙华彩, 等. 网络药理学及实验验证探讨欧丹参复方精油治疗甲状腺功能亢进的作用机制[J/OL]. 中医学报, 1-11 [2025-03-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20240828.1711.028.html>.
- 5 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能减退症基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(11):1022-1028.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of hypothyroidism (2019)[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2019, 18(11):1022-1028.
- 6 Zúñiga D, Balasubramanian S, Mehmood K T, et al. Hypothyroidism and cardiovascular disease: a review[J]. Cureus, 2024, 16(1):e52512.
- 7 Zamwar U M, Muneshwar K N. Epidemiology, types, causes, clinical presentation, diagnosis, and treatment of hypothyroidism[J]. Cureus, 2023, 15(9):e46241.
- 8 Gaitonde D Y, Rowley K D, Sweeney L B. Hypothyroidism: an update[J]. South African Family Practice, 2012, 54(5):384-390.
- 9 郝晓晖, 张美珍, 卜祥伟, 等. 林兰治疗甲状腺功能减退不孕经验摘要[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3):488-490.
- 10 逢冰, 倪青. 经方新用辨证治疗甲状腺功能减退验案三则[J]. 环球中医药, 2023, 16(9):1886-1889.
- 11 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2):167-180.
Endocrinology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and management of hypothyroidism in adults[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2017, 33(2):167-180.
- 12 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医结合症特点的中医药动物模型评价新方法[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6):165-169.
Tian S, Cao L H, Miao M S, et al. A new method for the evaluation of animal models used in traditional Chinese Medicine based on the clinical characteristics of Chinese and Western medicine[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2017, 33(6):165-169.
- 13 吴勉华, 石岩. 中医内科学[M]. 5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021:363-372.
- 14 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会, 庞国明, 武楠, 等. 成人原发性甲状腺功能减退症病证结合诊疗指南[J]. 世界中医药, 2023, 18(16):2265-2272.
Endocrinology and Metabolism Professional Committee of the Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Physicians Branch of the Chinese Medical Doctor Association, Pang G M, Wu N, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of adult primary hypothyroidism with combination of disease and syndrome[J]. World Chinese Medicine, 2023, 18(16):2265-2272.
- 15 Sun F, Fang Y, Zhang M M, et al. Genetic manipulation on Zebrafish duox Recapitulate the clinical Manifestations of congenital hypothyroidism[J]. Endocrinology, 2021, 162(8):bqab101.
- 16 蒋云鹏, 李开龙. 甲状腺功能减退症的动物模型[J]. 生理科学进展, 2023, 54(5):409-414.
Jiang Y P, Li K L. Experimental animal models of hypothyroidism[J]. Progress in Physiological Sciences, 2023, 54(5):409-414.
- 17 罗鹏, 徐航, 阮琳, 等. 基于 cAMP/CREB/HMGCR 信号通路研究健脾化痰方对亚临床甲状腺功能减退小鼠肝脏胆固醇合成的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(1):85-90.
Luo P, Xu H, Ruan L, et al. Effects of Jianpi Huatan Prescription on cholesterol synthesis in liver of subclinical hypothyroidism mice based on cAMP/CREB/HMGCR signaling pathway[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2025, 32(1):85-90.
- 18 薛嵩, 王超群, 邹俊杰, 等. 二甲双胍对甲状腺功能减退大鼠甲状腺激素的影响[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(5):589-594.
Xue S, Wang C Q, Zou J J, et al. Effect of metformin on thyroid hormone in rats with hypothyroidism [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2017, 38(5):589-594.
- 19 Yang H, Xing R, Liu S, et al. Analysis of the protective effects of γ -aminobutyric acid during fluoride-induced hypothyroidism in male Kunming mice[J]. Pharm Biol, 2019, 57(1):29-37.
- 20 郭巍, 刘明清, 闫瑞霞, 等. 罗汉果提取物对甲状腺功能减退模型大鼠的干预效果研究[J]. 现代食品科技, 2019, 35(12):87-93.
Guo W, Liu M Q, Yan R X, et al. Intervention effect of momordica grosvenori extract on hypothyroidism model rats [J]. Modern Food Science & Technology, 2019, 35(12):87-93.
- 21 战莹, 武晓丹, 郝珊瑚. 放射性 ^{131}I 诱导的甲状腺功能减退大鼠模型的构建[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(17):2631-2636.
Zhan Y, Wu X D, Hao S H. Establishment of an animal model of radioactive ^{131}I -induced hypothyroidism in rats[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2023, 27(17):2631-2636.
- 22 夏剑, 陈群, 黄伟. 夏枯草水提液对甲状腺功能减退大鼠认知功能及 PGC-1 α /FND5/BDNF 通路的影响[J]. 中国药师, 2021, 24(8):457-463.
Xia J, Chen Q, Huang W. Effects of prunella vulgaris water extract on cognitive function and PGC-1 α /FND5/BDNF pathway in hypothyroid rat[J]. Chinese pharmacist, 2021, 24(8):457-463.
- 23 秦干, 徐亚运, 程江群, 等. 白藜芦醇改善亚临床甲状腺功能减退症大鼠的学习记忆能力及其可能机制[J]. 安徽医科大学学报, 2016,

- 51(3):378-382.
- Qin G, Xu Y J, Cheng J Q, et al. Resveratrol improves the impaired learning and memory in subclinical hypothyroidism rats and the possible mechanism[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2016, 51(3):378-382.
- 24 张豪云, 巩涛, 宁殿宾, 等. 兔甲状腺近全切除术+¹³¹I 清甲的甲状腺功能减退模型建立[J]. 临床外科杂志, 2013, 21(10):765-767.
- Zhang H Y, Gong T, Ning D B, et al. Establish of rabbit model with hypothyroidism by near-total thyroidectomy and ¹³¹I ablation[J]. Journal of Clinical Surgery, 2013, 21(10):765-767.
- 25 余长华, 黄灿培. miR-489-3p 在先天性甲状腺功能减退症新生大鼠中的表达及其靶向调节 Jagged1 对大鼠神经元凋亡的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(5):728-732.
- Yu C H, Huang C P. The expression of miR-489-3p in neonatal rats with congenital hypothyroidism and its effect on neuronal apoptosis in rats through targeted regulation on Jagged1[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2022, 30(5):728-732.
- 26 Kayes T D, Weisman G A, Camden J M, et al. New Murine model of early onset autoimmune thyroid disease/hypothyroidism and autoimmune exocrinopathy of the salivary gland[J]. J Immunol, 2016, 197(6): 2119-2130.
- 27 Yang J, Yi N, Zhang J, et al. Generation and characterization of a hypothyroidism rat model with truncated thyroid stimulating hormone receptor[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):4004.
- 28 孙群群, 高天舒, 陈巍, 等. 健脾化痰活血方对甲状腺功能减退症大鼠肝脏脂肪变性的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(10):1707-1710, 1723.
- Sun Q Q, Gao T S, Chen W, et al. Effect of jianpi huatan huoxue decoction on liver fatty degeneration in rats with hypothyroidism[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2017, 26(10): 1707-1710, 1723.
- 29 裴妙荣, 王晓英. 用甲状腺功能减退症大鼠确立脾肾阳虚证之病证结合模型的探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, (5):299-301.
- 30 王艳, 魏锦萍, 裴妙荣. 四逆汤药物有效组分配伍对大鼠甲状腺功能减退症的治疗作用及蛋白质组学研究[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3):18-21.
- Wang Y, Wei J P, Pei M R. Effects of components compatibility of sini decoction on hypothyroidism in rats[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2018, 34(3):18-21.
- 31 李雪, 吴文轩, 赵婧含, 等. 甲状腺功能减退症的中西医结合诊疗现状与展望[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(6):861-864.
- Li X, Wu W X, Zhao J H, et al. Current status and outlook of combined Chinese and western medicine in the diagnosis and treatment of hypothyroidism[J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2023, 26(6): 861-864.
- 32 李闪闪, 魏丹丹, 符宇, 等. 基于“肠-甲状腺”轴探讨中医药调节肠道菌群治疗甲状腺疾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(19):254-262.
- Li S S, Wei D D, Fu Y, et al. Traditional chinese medicine regulates gut microbiota in treatment of thyroid diseases via gut-thyroid axis: a review[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(19):254-262.
- 33 唐慧芸, 刁洁华, 方佳良, 等. 老年血脂异常患者亚临床性甲状腺功能减退症患病率和影响因素分析[J]. 老年医学与保健, 2023, 29(4): 823-827.
- Tang H Y, Diao J H, Fang J L, et al. Analysis of the prevalence and influencing factors of subclinical hypothyroidism in elderly patients with dyslipidemia [J]. Geriatrics & Health Care, 2023, 29(4):823-827.
- 34 朱泳江, 陈正涛, 富晓旭, 等. 温补脾肾法治疗甲状腺功能减退症的疗效及药理作用机制研究进展[J/OL]. 中药药理与临床, 1-14 [2025-03-10]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20240508.002>.
- Zhu Y J, Chen Z T, Fu X X, et al. Therapeutic effect and pharmacological mechanism of warming and tonifying the spleen and kidney method in treating hypothyroidism: a review [J/OL]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 1-14[2025-03-10]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20240508.002>.
- 35 赵静, 苟云久. 甲状腺功能低下动物模型研究进展[J]. 中兽医医药杂志, 2015, 34(3):75-78.
- Zhao J, Gou Y J. Research progress of animal model for thyroid hypofunction[J]. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2015, 34(3):75-78.
- 36 吴美琴, 颜崇淮. 亚临床甲状腺功能减退症动物模型研究进展[J]. 动物医学进展, 2019, 40(8):102-105.
- Wu Me Q, Yan C H. Progress on animal models of subclinical hypothyroidism[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2019, 40(8): 102-105.
- 37 于清茜, 张翼飞, 张泽涵, 等. 基于数据挖掘的脾虚湿盛证动物模型应用分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(3):235-243.
- Yu Q X, Zhang Y F, Zhang Z H, et al. Analysis of application of animal model of spleen deficiency and dampness syndrome based on data mining[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2025, 31(3):235-243.
- 38 刘兰涛, 陶琳琳, 周文江, 等. 肾上腺切除大鼠肾阳虚证表型的观察及皮质酮和金匱肾气丸干预对其表型的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7):1786-1792.
- 39 何桂花, 钟子劭, 余卫锋, 等. 脾虚证功能性消化不良十二指肠黏膜下神经节损伤及四君子汤对其干预的研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(1):57-60, 271-272.
- He G H, Zhong Z S, Yu W F, et al. Study on functional dyspepsia of spleen deficiency syndrome with injury to submucosal ganglia of duodenum and the intervention of sijunzi decoction[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2024, 42(1):57-60, 271-272.

Analysis of Animal Models of Hypothyroidism Based on Clinical Characteristics of Traditional Chinese and Western Medicine

CHEN Hao^{1,2}, XIE Yixuan², CHEN Zhe², SUN Jing¹, LU Yifan², ZHOU Xiqiao¹

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China;

2. The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China)

Abstract: Objective Hypothyroidism is a common clinical disease of systemic metabolic reduction, the incidence and detection rate increased year by year. Based on the clinical characteristics of hypothyroidism, the study constructed and improved animal models to provide reference for the study of hypothyroidism prevention and treatment. Methods By reviewing relevant domestic and foreign literatures, the modeling methods of hypothyroidism were summarized and analyzed. According to the etiology, pathogenesis and clinical diagnostic criteria of hypothyroidism in Chinese medicine and Western medicine, the modeling methods and principles of hypothyroidism animal models were summarized, and the advantages and disadvantages of animal models and the evaluation of clinical conformity were analyzed. Results It was found that the model of drug induction, iodine restriction and ¹³¹I-induced hypothyroidism had high clinical anastomosis in Western medicine, and had the advantages of simple operation, high model formation rate and good repeatability, the combination of the disease model and the syndrome model of kidney yang deficiency and spleen and kidney yang deficiency have a high degree of clinical conformity in TCM. Congenital induced hypothyroidism, autoimmune induced hypothyroidism and genetic induced hypothyroidism can be studied for their unique etiology and pathogenesis, but their clinical manifestations are relatively simple and their clinical anastomosis is relatively low. At present, the construction of hypothyroidism animal model is mainly based on the pathogenesis of Western medicine, and the evaluation of the model mostly relies on laboratory detection indicators. The clinical anastomosis score of traditional Chinese medicine is generally low, and the record of animal apparent indicators is generally insufficient. Conclusion In the process of building hypothyroidism animal model, based on the pathogenesis of traditional Chinese medicine, combining the etiology of traditional Chinese medicine and the pathogenesis of Western medicine, multi-factor comprehensive modeling method can be adopted to increase the record of apparent indicators, improve the accuracy of the four diagnoses and symptoms of traditional Chinese medicine, and systematically and dynamically observe the interaction process of disease and syndrome, so as to build an animal model of hypothyroidism which is more closely aligns with the clinical characteristics of traditional Chinese medicine and Western medicine.

Keywords: Hypothyroidism, Clinical practice of Chinese and Western medicine, Characteristics of disease and syndrome, Animal model, Clinical anastomosis, Model analysis

(责任编辑: 李青)