

肺脏病相关证候动物模型研究进展述评*

臧凝子^{1,2}, 李 品², 庞立健², 吕晓东³, 战丽彬^{1**}

(1. 辽宁中医药大学中医学院 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院 沈阳 110032;

3. 辽宁中医药大学机关 沈阳 110847)

摘 要:动物实验是中医药科学研究的关键环节,证候动物模型是中医药类动物实验的重要研究对象,良好的再现性、可重复性、专一性、安全性、便捷性、经济性是动物模型的基本要求。近年来,随着肺脏病动物实验研究的不断开展,相关证候动物模型构建和评价方法得到一定完善,但在模型评价方面仍存在主观描述多、精确量化少,宏观表征多、微观证据少,病相关指标多、证相关指标少,指标缺乏主次分层等问题。因此,笔者基于文献综述方法系统梳理了目前肺脏病证候模型的研究进展,并提出加强模型动物四诊表现及反应特征规律研究、造模干预措施标准化研究、四诊信息采集工具和客观化评价研究、中医证候模型评价量表研究可能作为未来模型优化的可行途径。以期通过本文对未来肺脏病证候模型的研究提供新的思路和方法。

关键词:肺脏病 证候模型 研究进展 指标体系 量表

doi: 10.11842/wst.20230418004 中图分类号: R-332 文献标识码: A

实验动物与动物实验是生命科学研究的基本载体和途径。而动物模型的制备作为疾病研究的前提,是现代生物医学研究中重要的一环,建立一个具有良好的再现性、可重复性、专一性、安全性、便捷性、经济性的动物模型,对于疾病现象的观察、本质的探索具有举足轻重的作用。动物实验是中医学学科研究中干预性研究方法之一,近半个世纪以来,中医药动物实验的开展对于揭示中医理法方药原理和内在规律、基本内涵以及新药研制、开发发挥了不可或缺的作用。中医证候动物模型是中医药动物实验的基本要素,目前中医证候动物模型研究已逐渐形成一门学科——“中医证候动物模型学”。而该领域已制备的动物模型高达数百种,并从单纯的中医证候动物模型逐渐发展到病证结合动物模型、状态反应性动物模型、自然

病态性动物模型或证候纯系动物模型等。

经文献查阅,“肺气虚”证 Wistar 大鼠模型是最早出现且研究广泛、深入的肺病相关中医证候模型,此外目前涉及的主要证型包括“肺阳虚证”“肺阴虚证”“肺热证”“寒饮蕴肺证”“痰热蕴肺证”“痰浊蕴肺证”“寒饮射肺证”“痰瘀阻肺证”“阳虚水泛证”“热毒血瘀证”“气虚血瘀证”“肺脾气虚证”;病证结合模型主要覆盖 COPD、哮喘、肺癌、肺胀、肺间质纤维化等病种;涉及的动物包括大鼠、小鼠、兔。本文将通过梳理肺病证候模型的研究进展,系统总结目前证候模型评价的指标,并结合现代生物学检测技术浅议指标的客观性评价方法,从而为肺脏病相关证候模型的研究和评价奠定基础,为未来相关研究开展过程中评价指标的选择提供思路。

收稿日期:2023-04-18

修回日期:2023-07-04

* 中国博士后科学基金面上项目(2022MD723797)基于 HIF-1 α /BNIP3L 信号补肺健脾通络法抑制线粒体自噬改善 COPD 合并骨骼肌功能障碍机制研究,负责人:臧凝子;国家自然科学基金委员会面上项目(82274440):益气养阴活血通络法调控周细胞-内皮细胞 Ang/Tie2 信号恢复内皮生态位改善血管通透性治疗 IPF 机制研究,负责人:吕晓东;中央引导地方科技发展资金(自由探索类基础研究)(2023JH6/100100025):基于 TGF- β 1/Smads 信号通路泛素化修饰探讨益气养阴活血通络法“去菟陈莖”抑制 EMT 改善 IPF 的疗效机制研究,负责人:吕晓东。

** 通讯作者:战丽彬,本刊编委,教授,博士研究生导师,博士,主要研究方向:基本证候辨证标准系统研究。

表1 肺脏病单纯中医证候模型造模方法

模型种类	模型动物	造模方法	具体操作步骤
肺气虚证	Wistar 大鼠 SD 大鼠	脂多糖(LPS)+烟熏法 ^[1-2]	第1、14天分别气管内注入LPS 200 $\mu\text{g}\cdot 200\ \mu\text{L}^{-1}$; 2-13天和第15-28天每天上午在熏烟箱内熏香烟,每次30 min-1 h不等,每天1-3次(部分研究递增熏烟时间及频率),连续28-30天
	KM 小鼠 NIH 小鼠	烟熏法 ^[3]	于熏烟箱内进行烟熏,每次2支香烟,每天1-2次,连续烟熏15-28天
	Wistar 大鼠	锯末+烟熏法 ^[4]	用木锯屑50 g加10支香烟点燃烟熏,每天30 min
	Wistar 大鼠 SD 大鼠 BALB/c 小鼠	二氧化硫(SO_2)+风寒刺激法 ^[5]	200-250 ppm SO_2 刺激每天1 h;随后用低于大鼠生活环境温度5℃的冷风刺激每天15 min,持续13天
	SD 大鼠	LPS+烟熏+冷风刺激法 ^[6]	烟熏,30 min,每天2次,21+6天;冷风刺激每天1 h,21+6天;气管内注入LPS 100 $\mu\text{g}\cdot 100\ \mu\text{L}^{-1}$ 1次
	SD 大鼠 BALB/c 小鼠	烟熏法+冷水刺激/游泳法 ^[7-8]	于熏烟箱内进行烟熏,后将大鼠置于水箱中,冷水(10℃)浸泡大部分身体10 min,并于通风处自然风干,持续2周或4℃冷水游泳,每天2-3 min,15天
	SD 大鼠	铜绿假单胞菌滴鼻+寒冷疲劳刺激法 ^[9]	锯屑+香烟烟熏,每天30 min,49天;铜绿假单胞菌感染;9℃冷水游泳,自然风干
	SD 大鼠	甲状腺素+烟熏 ^[10-11]	灌服甲状腺素片10天,后烟熏每天30 min,连续33-34天
肺阴虚证	小鼠	甲状腺素+利血平+烟熏法 ^[4]	每天灌服3.33 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 质量甲状腺素粉以及6.67 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 质量利血平,连续7天,后于熏烟箱中用木锯屑50 g加10支香烟点燃烟熏,每天30 min,连续30天
	ICR 小鼠	甲状腺素+利血平+ SO_2 ^[12]	灌服15 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (每天0.01 $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 质量)甲状腺素粉/片以及0.1 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (0.01 $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 质量)利血平,连续7天,后以浓度0.05 $\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 浓度 SO_2 熏蒸,每天15 min,连续8天
	Wistar 大鼠	高温干燥法 ^[13]	降低饲养环境湿度(20%-30%),升高环境温度(28-32℃),加用电风扇空气流通,饲养30天
	SD 大鼠	烟熏+常温及冰泳+服用冰水 ^[15-16]	大鼠置于熏烟箱内烟熏每天30 min,常温游泳每天15 min,冰水游泳每天2 min,自由饮用冰水($0\pm 2^\circ\text{C}$),连续24天
肺阳虚证	BALB/c	低温+冰水力竭游泳+服用冰水 ^[14]	小鼠置于冰块制造0-4℃低温环每天1 h,后对小鼠实施冰水力竭游泳,并予冰水灌胃每天2次,每次0.2 mL,持续30天
	Wistar 大鼠	烟熏+寒冷刺激 ^[17]	用木锯屑50 g加10支香烟点燃烟熏,灭天30 min,后将大鼠置于可调寒冷箱($0-2^\circ\text{C}$),每天2 h,每天2次,连续49天
	SD 大鼠	肺炎链球菌菌液滴鼻 ^[18-20]	经鼻滴入肺炎链球菌菌液每只0.05 mL或0.5 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天1-2次,连续3次或3天
肺热证	Wistar 大鼠 SD 大鼠 KM 小鼠	肺炎链球菌菌液滴鼻 ^[18-20]	经鼻滴入肺炎链球菌菌液每只0.05 mL或0.5 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天1-2次,连续3次或3天
	ICR 小鼠	仙台病毒滴鼻 ^[21]	从鼻腔滴入仙台病毒液
	KM 小鼠 ICR 小鼠	流感病毒滴鼻 ^[22-23]	从鼻腔滴入15-30倍 LD_{50} 病毒液50 μL
温燥证	Wistar 大鼠	温燥环境+烟雾染毒 ^[24]	20℃辅热、干燥($33\%\pm 2\%$)环境下, $\text{PM}_{2.5}$ 颗粒染毒每天3 h,连续4周
寒邪犯肺证	Wistar 大鼠	寒冷潮湿法 ^[8]	将大鼠饲养于-10-10℃调温箱每天1-3 h,连续4天
寒饮蕴肺证	Wistar 大鼠	形寒+饮冷+劳则气耗 ^[25]	4℃,每天4 h温度刺激;0℃冰水灌胃;(12 $\pm$ 2)℃水中游泳每天30 min,连续5周
肺热阴虚证	SD 大鼠	烟熏+LPS滴鼻+辣椒素雾化 ^[26]	第1天将大鼠放入烟箱,用50 g锯屑+5支香烟烟熏每次30 min,每天2次,连续10天;第11、14、17天LPS滴鼻,浓度0.4 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,每天1次;第12、13、15、16、18天大鼠放入密闭容器中,0.1 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 辣椒素溶液雾化吸入,每次3 min,每天1次

1 肺脏病证候模型研究进展

中医证候模型旨在动物体上复制并高度重现人体疾病的症状、病理改变,具体建立方法主要包括:①模拟中医理论指导下证因制备模型;②模拟证的现代生理病理机制制备模型;③上述两者结合,而病证结合模型则一般是在此基础上同时复制疾病模型,使实验动物同时具备疾病和证候的双重特征。

在肺病中医证候模型研究中,相比单纯中医证候模型,病证结合模型研究数量更多且呈逐年升高趋势,其中肺炎、COPD和支气管哮喘3种疾病病证结合模型研究最深入。在单纯证候模型中,肺气虚证动物模型研究早且数量最多。目前涉及的模型动物主要包括小鼠(KM小鼠、NIH小鼠、BALB/c小鼠、ICR小鼠)、大鼠(SD大鼠、Wistar大鼠)。

在造模方法上,笔者将肺病证候模型的研究进展总结如下(见表1、表2),通过分析可知:在中医证候模型的制备过程中,肺气虚、肺阳虚、寒邪犯肺证主要通过上述①方法,即模拟中医肺病病因制备模型,且实际操作中采用多因素干预提高造模效率,如“肺乃华盖、主皮毛”“肺主气属卫”,风寒外受,首侵卫表,次犯于肺;因此在肺气虚证中通常以“风寒”作为主要干预因素,此外据“劳则气耗”“久咳伤气”之说,可共同施加疲劳、烟熏等操作。不同的是,在肺阴虚证、肺热证等造模时,目前大多采用上述②方法,如肺阴虚证可采用甲状腺素造成实验性甲亢,并联合利血平调节中枢神经系统这一较经典的阴虚证造模方法,通过现代病理机制模拟阴虚证心烦、盗汗、口干、心悸等表现;并联合烟熏或SO₂刺激加强肺脏损伤。在病证结合模型的制备中,一般存在“先复制疾病模型再建立证候模型”“先建立证候模型再复制疾病模型”以及“疾病模型、证候模型同时建立”三种方式,故可基于经典的“LPS+烟熏”制备COPD或“OVA致敏”制备支气管哮喘疾病模型的基础上施加证候干预因素获得病证结合模型。此外,比较特殊的是在肺纤维化的病证结合模型研究中,目前各研究结果存在一定分歧,博来霉素是肺纤维化造模的基本方法之一,而不同研究基于对造模结果的观察认为该造模方法获得的大鼠证候类型存在气虚、阴虚以及气虚血瘀等不同认识,而造成这一结果的原因可能是预先设定的观察指标差异以及指标评价方法不同。

2 肺脏病证候模型评价指标选择现状

辨识证候是中医诊断、治疗的基本思维模式,中医证候的主要诊断依据来自于症状,而症状本身具有主观性、定量难、非特异性等特点,因此证候诊断标准研究逐渐成为中医药标准化工作中的“卡脖子”问题。目前动物模型的证候诊断依据主要来源于症状表现、造模因素推测、治疗疗效反证和证候相关理化指标4个方面。近年来人工神经网络、统计学、计算数学、模糊数学等学科技术已经为证候客观化诊断提供了新的研究思路和成果,基于临床四诊信息的半定量、定量计分方法,如“主症+次症法”“计分法”“量表法”“模型法”等逐渐得到应用;随着人工智能技术的应用症状(如舌象、面、唇、声、脉)等的定量问题获得了相应的解决方案^[84];证候的分子生物学基础得到了揭示。而在动物证候模型评价的指标选择中上述成果尚未得到广泛应用。

为直观地展示目前相关指标的现状,笔者将目前肺病证候模型研究中的常用证候指标及评价方法整理如下(见表3),分析发现目前肺脏病证候模型指标选择大多存在主观描述多、精确量化少,宏观表征多、微观证据少,病相关指标多、证相关指标少,指标缺乏主次分层等问题,有关证候诊断的关键指标大多采用主观描述的宏观指标,缺乏客观可测量依据;此外,部分研究采用以方测证的方法,并未设定证候模型评价指标。

“咳”“痰”“喘”是中医肺病的特征性症状,其中“咳”还应详辨咳的时间、频次、声音;“痰”有量、色、质、气味之不同;喘亦有呼出、吸入困难以及气粗、气怯之不同;然而在实际指标选择中,对于上述指标描述内容单一、检测方法局限,多数研究仅通过观察得出有或无的定性描述,少数研究采用分钟频次统计的方法进行定量测量,但对于其他特征并无描述,另有部分研究并未对症状指标进行任何描述,直接开展肺组织病理检测及分子生物学检测。

神、色、寒热、汗出、乏力、声音、渴否、易感、腹胀、消瘦、纳、寐、二便、舌、脉等均为证候诊断的重要辅助指标,其中近期研究对易感性指标的选择采用了部分分子生物学定量技术,如感染后组织内细菌培养结果、免疫细胞水平等;乏力指标有研究采用了行为学代表性研究方法——旷场实验,进而判断模型动物的活动耐力;“寒热”指标的选择上,恶寒、畏寒指标目前

表2 肺脏病病证结合动物模型造模方法

疾病模型	证候类型	疾病模型造模方法	证候模型造模方法
肺炎	肺气虚证	病原体(病毒溶液、支原体培养液)滴鼻	烟熏法 ^[27]
	寒湿疫毒证		寒湿环境刺激 ^[28-29]
	湿热证		热刺激+肥甘饮食 ^[30-31]
	痰热证		风热刺激 ^[32]
	肝强脾弱证		情志刺激,寒冷刺激,苦寒泄泻法 ^[33]
慢性支气管炎	肺气虚证	(改良)烟熏法	无特殊处置 ^[34]
COPD	肺气虚证	单纯烟熏法、LPS+烟熏法(包括锯末+烟熏法)或SO ₂ 熏吸法,可联合木瓜蛋白酶雾化吸入法	无特殊处置 ^[35-36] ,冷空气刺激 ^[37]
	肺阳虚证		寒冷刺激 ^[38] ,饮冷刺激,劳累刺激,常温/冰水游泳 ^[39]
	肺脾气虚证		“二次方法”,苦寒泄泻法(大黄混悬液灌胃、番泻叶灌胃) ^[40-41]
	肾阳虚证		氢化可的松肌注或皮下注射 ^[42-43]
	寒饮蕴肺证		寒冷刺激(低温冷冻、冰泳、风寒刺激等) ^[44] ,饮冷刺激
	肺肾两虚证		腺嘌呤混合饲料喂养 ^[45-46]
	痰浊阻肺证		寒湿刺激(冰块制冷+加湿垫料) ^[47]
	痰湿蕴肺(AECOPD)		番泻叶溶液冷藏灌胃 ^[48]
	痰热蕴肺证(AECOPD)		风热刺激 ^[49] 、肺炎双球菌滴鼻 ^[50] 、肺炎克雷伯菌液滴鼻 ^[51]
支气管哮喘	寒饮蕴肺证	卵清蛋白(OVA)致敏+激发,可联合灭活百日咳菌致敏	寒冷刺激、饮冷刺激、劳累刺激等 ^[52-54]
	痰热郁肺证		饮食不节(高脂高糖饮食)+风热刺激+复方地芬诺酯灌胃 ^[55]
	阳虚证		烟熏刺激、寒冷刺激、饮冷刺激(包括他巴唑冰水溶液)、劳累刺激等 ^[56-57] ,饮食不节 ^[58]
	脾虚证		饮食不节、疲劳过度 ^[59] 、苦寒泄泻法(大黄煎剂) ^[60]
	肺脾两虚		烟熏+苦寒泄泻法(番泻叶) ^[61]
	肺肾气虚		惊恐伤肾(模拟社交应激) ^[62] 、游泳劳累 ^[63]
	阴虚证		甲状腺素片 ^[64] 、氢化可的松灌胃 ^[65]
	肾阳虚证		氢化可的松肌注、切除双侧肾上腺 ^[66-67]
肺癌	肺气虚证	Lewis 荷瘤小鼠	烟熏法 ^[68]
	脾气虚证		苦寒泄泻法、劳累刺激、饮食不节 ^[69]
	阳虚证		氢化可的松肌注 ^[70-71]
	阴虚证		甲状腺素片灌胃、灌胃温热中药、烟熏法 ^[72]
	肾虚证		双侧睾丸切除去势术 ^[73]
	气阴两虚证		温热中药灌胃、刨花烟熏法 ^[74-75]
	气虚血瘀证		高脂饮食、睡眠剥夺(疲劳+惊恐) ^[76] ;环磷酸腺腹腔注射+冷水游泳 ^[77]
	寒热错杂证		丙硫氧嘧啶,知母石膏水煎液+番泻叶灌胃,冰水游泳,干酵母混悬液皮下注射 ^[78]
	气郁证		捆绑法 ^[79]
肺纤维化	气虚血瘀证/阴虚证/气虚证	百草枯、SiO ₂ 、博来霉素诱导 ^[80-82]	
肺动脉高压	气虚血瘀证	野百合碱诱导,缺氧诱导,缺氧联合SU5416诱导	声、光、电、夹尾、冰水浴、束缚等多因素整合诱导法 ^[83]

尚无定量方法,在热的指标选择上,多采用白细胞计数、中性粒细胞计数等感染指标或肛温、面温、腋温、腹股沟温、腹温、背温检测方法,仅有少数研究对不同时间点体温变化情况进行了监测;在舌象指标上,多数研究并未纳入该指标,王智超等^[85]研究在舌诊指标上基于标准化白色布景、运用佳能闪光灯(600EX II-

RT)全功率输出引闪拍摄、经过色彩校正后采用Photoshop CS6软件对舌图的色彩构成进行定量分析,并对舌下络脉进行了分级描述;此外,目前尚未检索到肺脏病证候动物模型的脉诊指标检测。

在证候指标采集方法上,多数研究在指标采集过程上未详细描述,李帅等^[35]针对COPD肺气虚证模型

表3 肺病证候指标及检测方法

指标	检测方法
咳嗽	观察法;每分钟咳嗽次数;咳嗽抑制率检测
咳痰	观察法
喘促	观察法;每分钟呼吸次数;血气分析指标
气短	肺功能检测
气急	静伏时每分钟胸廓运动次数
一般生物学特性及行为学指标	活动情况;异常动作;反应;精神;毛发等
易感	绿脓杆菌气溶胶攻击后的大鼠器官匀浆组织细菌培养结果;免疫指标如血清IgG、T淋巴细胞转化率、炭粒廓清试验墨汁清除率、中性粒细胞、巨噬细胞吞噬率、肿瘤坏死因子- α 、IL-6、IL-8
乏力	负重游泳实验的时间;抓力;自主活动次数;旷场实验(旷场总距离、平均速率)
口渴	大鼠日饮水毫升数
口鼻症状	观察法(鼻部颜色、湿润度)
身热	肛温;面温;腋温;腹股沟温;腹温;背温
颧红	激光多普勒技术测动物面耳部血流量
发绀	爪色
消瘦	体质量
焦虑	旷场实验小鼠在中央区域活动时间、穿越次数(三爪以上跨入邻格的次数)、双上肢抬起或理毛的次数等
饮食情况	观察法,定量法(称重计算)
尿	24 h尿量测定、尿比重检测
便	首粒大便排出时间;观察便质
舌	舌底颜色观察舌图定量分析(Photoshop CS6软件)、舌下络脉观察或分级定量
其他微观证候指标	血液流变学指标、肠道菌群、炎性细胞计数

评价的研究相对规范,研究制定了“宏观表征采集量表”并且在采集过程中采用2个人同时进行,互不干扰的方式。

3 肺脏病证候模型优化方法刍议

证候模型和评价指标的选择是动物证候模型是否成功的决定性因素,好的动物模型应力求在宏观表现、证候微观指标方面与对照呈现显著差异。优化肺脏病证候模型一方面要从模型的选择和标准化造模干预因素入手,另一方面应进一步加强评价指标的定量化、可视化、系统化的研究进程。

3.1 模型动物四诊表现及反应特征规律研究

动物的种属、品种、品系选择是实验的基础,动物的遗传背景直接决定了动物的解剖特点、生物学特性、生理功能、病理反应特征、疾病易感性,应与实验目的高度匹配。目前已有研究发现不同种属实验动物对中药药效、中药毒性的反应具有显著差异,而在中医证候模型研究对动物种属的差异性认识尚有不足。在肺脏病证动物模型研究中,目前大多缺乏这一因素的考量,直接采用现代医学对疾病研究所用的实验动物,多采用Wistar大鼠、SD大鼠、KM小鼠、ICR小

鼠、BALB/c小鼠。而实际上,上述动物生理特性即有所不同,例如Wistar大鼠抗病能力强、性格更为温顺;SD性激素刺激性高、对呼吸道疾病的抵抗力强;KM小鼠属于远交系品种,抗病力、适应力强;ICR、BALB/c属于近交系品种,遗传因素更稳定,适合肿瘤、免疫研究,其中BALB/c小鼠具有肺炎易感性。

一方面,不同种属动物本身在四诊表现方面存在差异,例如不同动物咳嗽反射的形成和调控存在差异,猫生理条件下很少咳嗽;兔类气道对化学刺激因素不敏感;豚鼠气道平滑肌对化学刺激或机械刺激都很敏感,更易发生咳嗽;犬类可在多种条件下诱发咳嗽;大鼠和小鼠咳嗽反射不敏感,咳嗽与喷嚏动作接近,实验可靠性差^[86];另有研究发现与BALB/c小鼠相比,KM小鼠、ICR小鼠体质明显偏热,且与小鼠周龄也存在相关性^[87]。另一方面,不同种属动物对病因反应特征存在差异,从表1中可以看出,目前肺系病中医证候模型的造模主要通过施加六淫、情志因素等干预因素制备,且不同动物施加上述因素时的时间、参数并无不同,故这种种属间的反应特征差异性可直接影响造模结果的稳定性和可重复性。例如,在急性寒冷因素刺激下,与Wistar大鼠相比,因血浆甲状腺激素、催

乳素浓度的差异,SD大鼠食物摄入量升高、转化率降低、生长速率明显下降^[88]。

3.2 造模干预因素标准化研究

“一因多证”“证候复杂性”以及“程度难控性”是证候模型可复制性差、稳定性低、专一性不强的主要原因。

中医证候复杂性可体现在“阶段可变性”“个体反应差异性”等多个方面,以COPD和支气管哮喘阳虚证和寒饮伏肺证为例,在模型制备中均选择“寒冷刺激”和“饮冷刺激”作为主要造模干预措施,而此二证本身可互为因果、作为同一病因下的不同证候阶段,寒饮伏肺证强调实邪伏肺、肺阳虚强调肺脏虚寒,寒饮作为阴寒之邪,日久可损伤阳气致肺阳不足;而“邪之所凑、其气必虚”“至虚之处、便是容邪之所”肺阳不足,可戾感寒邪,内客于肺。因此在造模过程中,如何把握干预措施的类型、强度、时间、周期,以及复合措施的组合方法、先后顺序、更换指证等细节亟待深入研究并建立客观标准。

干预因素标准化涉及的关键研究环节主要包括:

①干预措施标准化:以六淫因素为例,部分研究模拟寒冷刺激时采用冰块投笼,或冷浴吹干方法,而实际操作过程中,投递冰块的数量、大小,吹风的温度、时长、吹风与动物间距离、吹风部位等均难以控制。建议采用数字化可控设备实施,例如张迪等^[25]的研究采用NHRHG6005四季气候模拟系统定时、定温模拟寒冷环境;②报告模式标准化:目前临床试验报告标准已广泛普及,但动物实验报告标准仍未获得足够重视,ARRIVE指南2.0^[89]、GSPC(The Gold Standard Publication Checklist)清单^[90]是可参考的实验动物报告规范,然而研究表明,目前国内科研人员对此类工具知晓率、应用率较低^[91];③优化研究设计:比较不同干预措施造模效果的实验往往采用单因素实验设计,单因素设计往往只能评价一个因素,即一个变量,如张远哲等^[92]采用此类设计观察盐酸洛哌丁胺结合冰水灌胃、大黄水煎液灌胃、白醋+交替灌胃之间制备阳虚证慢传输型便秘大鼠动物模型之间的差异,其中结合的灌胃措施为自变量,分别有3个不同层次,此类设计能够评价单一因素对实验对象的影响,但对于复合干预因素的评价存在一定局限性,而目前中医证候模型的制备多数均通过不同措施组合干预实现,因此在具体研究中应进一步优化研究设计,开展多因素设计以评

价复合因素、不同水平之间的交互作用,进一步提高研究效率。

此外,同上文所述,个体反应差异性在呼吸系统疾病造模中也应予以注意,以最常用的Wistar大鼠和SD大鼠为例,有研究表明,制备COPD模型时,SD和Wistar幼鼠中雌性比同龄雄性呈现出空气污染物的显著易感性;SD幼鼠在体内抗氧化物水平上低于Wistar幼鼠^[93]。

3.3 四诊信息采集工具和客观化评价研究

四诊信息的搜集和客观化评价是模型鉴定的前提。以肺脏病为例,目前对于实验动物咳嗽、咳痰、喘促、气短、气急、易感、乏力、口渴、口鼻症状、身热、颧红、发绀、舌脉等指标多基于实验人员主观观察得出,在耗费大量人力的基础上,数据的可靠性、组间的可比性均存在很大问题。笔者认为开发适宜性的动物四诊信息采集工具和探索症状的客观化描述指标或生物标志物是突破这一瓶颈的有效途径。

近年来,人工智能(Artificial Intelligence, AI)技术在中医症状识别中的作用日益体现,其在语音处理、情绪和情感计算、行为分析、医学图像处理等方面展现了强大的功能。以咳嗽为例,咳嗽的监测设备研究已开展十余年,监测内容从计数逐渐发展到对于咳嗽类别、声音的分析功能;并从手工系统逐渐发展到目前的全自动监测系统;如Leicester、Hull、Lifeshirt、VitaloJAK、FluSense等均能够实时检测咳嗽情况^[94-95];以面诊、舌诊等涉及图像处理的相关指标为例,通过建立图像数据库,利用计算机图像识别、分析,可以将图像的各部分进行定位和分割,统计样本的像素颜色信息,通过层次聚类、卷积神经网络、贝叶斯网络等算法获得颜色特征,进而获得标准化的图像矫正数据,再通过机器学习的模型训练,达到图像识别的目的。目前舌诊仪能够实现舌色、苔色、舌苔特征、舌形、舌态分析;面诊设备能够对面部颜色、光泽分布、唇色等信息进行分析。而上述成果在中医动物证候评价中的应用还有待深入,目前AI技术在实验动物四诊信息的科学、全面采集中仍有重大研究潜力。

探索症状的客观化描述指标或生物标志物也能达到症状定量描述的目的。例如采用唾液流率(毛果芸香碱刺激唾液分泌病收集、计算)、唾液分泌量(干棉球置于大鼠口颊、称重测量前后变化)检测口干症状;采用力量+耐力综合指标(如网格悬挂实验、转棒

式疲劳仪、抓力测定、步态分析、游泳力竭实验等)检测乏力症状;前期,本课题组开展了阴虚证诊断标准及造模等一系列研究,在定量描述阴虚证动物模型小便短赤这一症状时创新性的使用“尿色尿胆原”作为评价指标^[96-97],结果也令人满意。此外,基于组学的代表性生物标志物也可作为证候评价的指标,如有研究发现西酞普兰醛、11 β ,17 β -二羟基-4-雄烯-3-酮、N1-甲基-2-吡啶酮-5-羧基胺、L-胱硫醚、原卟啉原IX、双氢睾酮、D-尿素胆原可作为COPD肺气虚证的生物标志物^[98]。

3.4 中医证候模型评价量表研究

中医证候的评价不是通过单一症状和指标能够反映的,亟待构建一套标准化且具有客观性、可量化性、高灵敏性、高特异性、可重复性的评价指标体系。量表应用为解决中医证候要素主观性、复杂性、多权重等问题提供了途径。

中医证候量表研究已在领域内开展二十余年,目前临床中医证候量表研究已逐步发展成熟,但在动物实验领域中医证候量表研究仍有待进一步研究,尤其在肺脏病动物实验中研究甚少。较具代表性的研究包括2006年方肇勤^[99]等首次在小鼠证候采集中采用了标准化、可量化的四诊检测技术(包括行为学检测、图像分析、心电监测等),并系统构建了小鼠四诊检测工作站。周鹤等^[100]基于文献研究建立了包含4个维度(体倦乏力、面色萎黄、舌象、便溏)5个条目的小型猪

脾虚痰浊证模型量表,孙思思^[81]基于“生物表征”理论构建了包含4个维度(一般状态、阴虚内热、外观表征、耳边情况)、16个条目急性肺损伤后肺纤维化阴虚证大鼠模型的评价量表。

然而目前的量表条目多来源于理论分析且多采用半定量测量方法,未来应结合上述四诊采集工具和客观化指标,建立肺病各证型的动物模型表征数据库,根据研究目的确定指标维度、筛选对应指标,在预实验中对条目池进行筛选,采用层次分析、因子分析等方法对指标赋权,运用信效度评价指标对量表进行评价,最终形成模型评价量表。

4 小结

动物实验是揭示中医学宝贵科学真理的重要手段,证候模型动物作为科研设计要素之一发挥至关重要的作用。目前,肺病研究领域在证候模型动物的标准化方面仍有很大研究价值,我们发挥多学科交叉融合优势,发挥中医学、实验动物学、行为学、生物信息学等多学科人才特长,在充分掌握“模型动物”与“人”在生物学、行为学差异的基础上,进一步明确证候在“模型动物”身上的表现形式(症状、体征),开展适宜的症状采集、计量工具和检测技术研究,丰富动物心理学、行为学、组学等检测技术在证候评价中的应用,构建指标体系、完善量表检测技术,进而解决模型动物量化、客观、系统评价的关键科学问题。

参考文献

- 李泽庚,彭波,张杰根,等.肺气虚证模型大鼠的建立.北京中医, 2005, 1:53-55.
- 吴孝政,黄高,刘杨,等.玉屏风散对肺气虚证大鼠JAK1/STAT3通路及炎性反应的影响及相关机制研究.中华中医药学刊, 2023, 41(3):66-72.
- 彭成.中医药动物实验方法学.北京:人民卫生出版社, 2005:279.
- 钱琛,蔡圣荣,方志斌.肺阴虚证和肺气虚证大鼠血清中TNF α 、IL-6、IL-8的变化.安徽医学院学报, 2007, 4:30-33.
- 徐锡鸿,孔繁智,虞小霞,等.大鼠肺气虚“证”模型的建立.中医杂志, 1994, 4:230-232, 196.
- 张发君.益气解表法对“肺气虚外感”大鼠肺组织 β -防御素-2、Caspase1的影响及其与细胞焦亡的相关性研究.成都:成都中医药大学硕士学位论文, 2018.
- 周衡朴,苏洁,颜美秋,等.黄精水提物和黄精酿造酒对肺气虚模型大鼠的作用研究.中药药理与临床, 2021, 37(6):77-82.
- 李永亮.板蓝根多糖对肺气虚证小鼠抗H3N2型猪流感病毒试验研究.郑州:河南农业大学硕士学位论文, 2015.
- 程惠娟,汪长中,王艳,等.呼吸道生物被膜菌致肺气虚证大鼠模型的研制.上海中医药大学学报, 2009, 23(3):38-41.
- 牟秀华,吕圭源,陈素红,等.三味甘凉归肺经中药水提物对肺阴虚模型大鼠体征及脏器系数的影响.浙江中医药大学学报, 2012, 36(3):303-308.
- 苏洁,陈素红,吕圭源,等.菊花不同提取部位对肺阴虚模型大鼠的影响.上海中医药杂志, 2014, 48(3):70-73, 82.
- 简叶叶.燕窝对肺阴虚小鼠免疫功能影响的研究.福州:福建农林大学硕士学位论文, 2017.
- 姜伟洲.基于中医理论的肺阴亏虚、寒邪犯肺证动物模型的建立及相关理论的研究.济南:山东中医药大学博士学位论文, 2010.
- 郭泽乐,何丽清,储开博,等.柴桂沙麦汤对肺阳虚小鼠炎症细胞因子和脾脏T淋巴细胞亚群的影响.中医药导报, 2022, 28(5):18-23.
- 苏洁,吕圭源,陈素红,等.3味辛温归肺经中药对肺阳虚大鼠血液流变学及血液学的影响.中华中医药杂志, 2012, 27(6):1675-1677.

- 16 吕圭源,陈素红,温慧萍,等. 4组造模复合因素致肺阳虚小鼠模型的比较研究. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21):173-176.
- 17 张新芳,蔡圣荣,赵蜀军,等. 肺气虚证和肺阳虚证模型大鼠血清中细胞因子含量变化研究. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(9):67-69.
- 18 李媛,张雯霞,刘聪,等. 还贝止咳方对肺炎链球菌致大鼠肺热的治疗作用. 药物评价研究, 2018, 41(5):788-793.
- 19 杨萍,金素安,车立娟,等. 4种归肺经中药对肺热证小鼠TNF- α , IL-1 β 表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6):162-166.
- 20 孙昊. 开窍通腑法对大鼠肺热证模型发热脑肠轴调控影响及机制研究. 济南: 山东中医药大学硕士学位论文, 2014.
- 21 陆平成,龚婕宁,杨进,等. 仙台病毒小鼠肺热证模型的实验研究. 南京中医药大学学报, 1996, 3:22-24, 64.
- 22 侯洪涛,蒋明,张蕊,等. 厚朴大黄汤对小鼠病毒性肺热证的实验研究. 时珍国医国药, 2010, 21(12):3071-3073.
- 23 张庆宏. 从温病肺热证理论探讨肺部感染的辨治规律. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2007.
- 24 谢有琼,姜瑞雪. 建立雾霾伤肺温燥证动物模型的初步探讨. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(1):13-16.
- 25 张迪,陆瑞敏,张冬梅,等. 寒饮蕴肺证大鼠病理模型的建立与评价. 中华中医药杂志, 2022, 37(11):6441-6446.
- 26 罗菁,丁伊,詹国平,等. 感染后咳嗽肺热阴虚证幼年大鼠模型的构建及验证. 中医杂志, 2022, 63(24):2366-2374.
- 27 关艳楠. IV诱导的小鼠肺炎模型(肺气虚)建立及玉屏风散干预对AQP4作用机制研究. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士学位论文, 2011.
- 28 耿子涵,鲍岩岩,包蕾,等. 葛根汤颗粒对冠状病毒229E寒湿疫毒袭肺证病证结合小鼠肺炎模型的治疗作用. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19):34-41.
- 29 赵荣华,孙静,郭姗姗,等. 体外培育牛黄对冠状病毒肺炎疫毒袭肺证小鼠病证结合模型的效用特点. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2):66-73.
- 30 毕倩宇,张桂菊,崔有利,等. 甘露消毒丹对湿热证型病毒性肺炎小鼠模型的多靶点干预作用. 时珍国医国药, 2019, 30(8):1840-1844.
- 31 庄凌云,张桂菊,崔有利,等. 三仁汤对湿热证型病毒性肺炎模型小鼠免疫功能的干预作用. 山东中医药大学学报, 2019, 43(5):508-512.
- 32 梅雪,李建生,张艳霞. 毒素清对肺炎痰热证大鼠肺组织TLR4、NF- κ B的影响. 时珍国医国药, 2012, 23(7):1693-1694.
- 33 陈慧,程燕,刘薇薇,等. 调和肝脾方对复合因素致支原体肺炎肝强脾弱大鼠气道反应性的影响. 中华中医药杂志, 2016, 31(12):5240-5243.
- 34 张静. 慢支肺气虚大鼠气道重塑的改变及爱罗咳嗽方干预研究. 郑州: 河南中医药大学硕士学位论文, 2017.
- 35 李帅,林大禹,杨博鸿,等. 慢阻肺气虚证大鼠模型的建立及评价. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(5):1682-1690.
- 36 沈俊希,朱星,陈云志,等. 补肺汤对慢性阻塞性肺疾病肺气虚证大鼠肺-肠轴的影响. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(7):47-56.
- 37 李瑞祥,陈斯宁,黎展华,等. 利金方对肺气虚证COPD大鼠CD4+T细胞向Th17细胞分化的影响. 时珍国医国药, 2021, 32(5):1032-1034.
- 38 冯毅,郑岚,阚竞,等. 补气温阳法对慢性阻塞性肺疾病肺阳虚证大鼠的治疗作用及机制. 广州中医药大学学报, 2021, 38(6):1230-1235.
- 39 李笑,贾新华,韩晓春,等. 补肺阳方对慢性阻塞性肺疾病肺阳虚证大鼠T淋巴细胞及血清免疫球蛋白亚型的影响. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(5):614-619.
- 40 田津,叶佐玉,付丹丹,等. 升阳益胃汤对慢性阻塞性肺疾病肺脾气虚证模型大鼠组织病理学及血清炎症因子、外周血Th 17/Treg平衡的影响. 中医杂志, 2023, 64(1):62-70.
- 41 林小玲,芳草,柯维强. 党参多糖调控NF- κ B信号通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠T细胞免疫紊乱和气道炎症的影响. 天津中医药, 2021, 38(6):788-793.
- 42 郑岚,萧闵. 右归丸对肾虚COPD大鼠LEP/NPYR5信号通路及TGF- β 影响. 时珍国医国药, 2020, 31(4):845-847.
- 43 周海祥,赵钦锦,夏鑫华. 天龙组方对肾虚证COPD大鼠肺功能及炎症因子的作用. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(14):87-89.
- 44 孙广仁,王洪武,高博,等. COPD寒饮蕴肺证大鼠病证结合模型的建立. 山东中医药大学学报, 2007, 31(3):242-244.
- 45 张伟,毕小利. 慢性阻塞性肺病复合肾虚证大鼠模型的建立. 实验动物与比较医学, 2005, 25(3):157-161, 173.
- 46 李大治,阮诗玮,黄河清,等. 全真一气汤对肾不纳气证慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺、肾、肾上腺及睾丸组织形态变化的影响. 中华中医药杂志, 2012, 27(8):2073-2075, 1983.
- 47 牛贺. 基于PI3K/Akt/Nrf2通路探讨二陈汤加味方对COPD痰浊阻肺证大鼠模型肺血管重塑的干预. 郑州: 河南中医药大学硕士学位论文, 2022.
- 48 刘露露. 基于数据挖掘探究韩明向教授诊治COPD的经验及四子温肺汤干预痰湿蕴肺证AECOPD模型大鼠的实验研究. 合肥: 安徽中医药大学硕士学位论文, 2022.
- 49 陈锦标,王慧贤,卢杰伦,等. 清金化痰汤通过P38 MAPK信号通路对COPD痰热证大鼠气道炎症反应及黏液高分泌的影响. 中药材, 2021, 44(4):970-974.
- 50 金朝晖,彭芝配,滕久祥,等. 清金畅肺饮对慢性阻塞性肺疾病痰热郁肺证大鼠模型气道炎症的影响. 中华中医药杂志, 2012, 27(3):680-682.
- 51 周红艳,李建生,乔翠霞,等. 通塞颗粒对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热证模型大鼠的保护作用. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(10):756-758.
- 52 颜培正,王彬,刘安峰,等. 黄芪通过mTOR通路调控细胞自噬减轻哮喘寒饮蕴肺证大鼠气道炎症的机制研究. 时珍国医国药, 2023, 34(3):562-565.
- 53 刘燕,张庆祥,常兴,等. 哮喘病寒饮蕴肺证病证结合大鼠病理模型的建立与思考. 中华中医药学刊, 2019, 37(3):586-588.
- 54 陈梦瑶,尚莉丽. 熄风定喘方对寒哮型哮喘模型豚鼠气道炎症的影响. 河南中医, 2021, 41(11):1678-1682.
- 55 王浩. 基于“肺失宣降”哮喘痰热郁肺证大鼠模型的构建及中药干预机制研究. 济南: 山东中医药大学硕士学位论文, 2022.
- 56 常兴. 基于“肺阳虚”理论的温阳化饮方对哮喘寒饮蕴肺证模型大鼠细胞自噬及相关通路的作用机制研究. 济南: 山东中医药大学硕

- 士学位论文, 2019.
- 57 娄慧慧, 唐迎雪, 梁晓东, 等. 支气管哮喘肺阳虚证及其动物模型研究概况. 山东中医药大学学报, 2022, 46(5):662-665.
 - 58 孙歆骏, 褚美娜, 蒋梦慈, 等. 温阳平喘方对脾阳虚证哮喘小鼠相关蛋白表达的影响. 西部中医药, 2022, 35(12):39-43.
 - 59 翟建宾, 赵宏达, 赵臣亮, 等. 益肺化痰汤减轻哮喘脾虚证大鼠气道高黏状态的作用与机制. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16):100-108.
 - 60 孙丽平, 王延博, 冯晓纯, 等. 益气固本胶囊对脾气虚哮喘小鼠血清INF- γ 及IL-4的影响. 中华中医药杂志, 2015, 30(11):4068-4070.
 - 61 于少泓. 健脾疏肺食疗方对脾肺两虚证支气管哮喘模型大鼠白细胞介素4和干扰素 γ 的影响. 河北中医, 2018, 40(1):105-108.
 - 62 厉蓓, 高越, 孙婧, 等. 肺肾气虚哮喘病证结合模型的建立与评价. 中华中医药杂志, 2019, 34(4):1695-1699.
 - 63 张晶, 陈志斌, 王春娥, 等. 基于气道炎症调控的全真一气汤干预肾气虚型哮喘大鼠的机制研究. 中国中医急症, 2019, 28(8):1354-1357.
 - 64 王志旺, 姚楠, 丁茂鹏, 等. 当归对阴虚哮喘小鼠气道杯状细胞及JAK1/STAT6信号通路的影响. 中国现代应用药学, 2019, 36(24):3009-3013.
 - 65 付晓艳, 姚楠, 巩子汉, 等. 当归对支气管哮喘模型小鼠的平喘作用及对糖皮质激素所致阴虚症状的缓解作用研究. 甘肃中医药大学学报, 2018, 35(4):9-13.
 - 66 嵇冰, 寿旗扬, 崔凯恒, 等. 两种肾阳虚证支气管哮喘病证结合动物模型的建立与评价. 中医杂志, 2016, 57(23):2032-2036.
 - 67 肖琳琳, 吴晓玲, 郑鑫莹, 等. 古汉养生精对肾阳虚哮喘大鼠表达P62、TGF- β 1的影响. 中南医学科学杂志, 2021, 49(4):384-388.
 - 68 赵粤. 非小细胞肺癌肺气虚证小鼠模型及黄芪、半枝莲药对干预的菌群-代谢机制研究. 济南: 山东中医药大学博士学位论文, 2021.
 - 69 钱钧, 姜涛, 包素珍, 等. 加味黄芪建中汤通过miR-574-5p对脾气虚Lewis肺癌小鼠Wnt/ β -catenin信号转导途径的调控机制研究. 中华中医药杂志, 2019, 34(1):298-301.
 - 70 李仲普, 胡学军, 冯磊, 等. 阳和汤抑制阳虚证小鼠Lewis肺癌生长的实验研究. 中医药导报, 2017, 23(9):25-29.
 - 71 何佩珊, 杨公博, 姜敏, 等. 阳虚证肺腺癌骨转移活体荧光成像模型的建立与评价. 中华中医药杂志, 2019, 34(3):1220-1223.
 - 72 陈佳丽. 肺癌阴虚热证大鼠模型的建立及“青蒿-鳖甲”药对的滋阴透热作用研究. 杭州: 浙江中医药大学硕士学位论文, 2016.
 - 73 豆萌萌. 通过雄性小鼠肾虚肺癌模型建立研究性激素对肺癌发生发展的作用机制. 郑州: 郑州大学硕士学位论文, 2018.
 - 74 蓝巧玉, 蒋锐沅, 姚菲, 等. 基于HMGB1/TLR4/NF- κ B通路探究补肺消积饮对气阴两虚型炎症肺癌荷瘤小鼠的肿瘤抑制作用. 时珍国医国药, 2021, 32(3):524-528.
 - 75 周志华, 李耀伟, 王志琪, 等. 肺复方联合顺铂对气阴两虚Lewis肺癌荷瘤小鼠的影响. 湖南中医杂志, 2022, 38(3):165-170.
 - 76 冯原, 江颖, 周颖, 等. 补肺化痰汤对气虚血瘀证Lewis肺癌小鼠的影响. 中成药, 2019, 41(11):2625-2631.
 - 77 李丽. 虚瘀因素影响小鼠肺癌模型的建立和研究. 太原: 山西中医药大学硕士学位论文, 2020.
 - 78 俞赞丰, 上官雪丽, 李新. 基于HGF/C-Met信号通路探讨乌梅丸对寒热错杂证Lewis肺癌小鼠的抑癌作用及机制. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21):32-41.
 - 79 于孟泉. 肺抑瘤膏对Lewis肺癌小鼠气郁质病证模型的干预及对气虚型肺癌化疗效果影响的观察. 济南: 山东中医药大学硕士学位论文, 2016.
 - 80 郑兆晔, 刘恩顺, 廉富, 等. 肺纤维化(气虚血瘀证)大鼠模型造模方法新探索. 天津中医药, 2013, 30(11):678-680.
 - 81 孙思思. 急性肺损伤后肺纤维化大鼠模型阴虚证量表的建立与评价. 石家庄: 河北医科大学硕士学位论文, 2013.
 - 82 杨珺超, 宋康, 陈君峰, 等. 构建以肺纤维化为病理基础的肺气虚证大鼠模型. 中华中医药学刊, 2011, 29(1):109-112.
 - 83 戴姣, 王雷, 龚桂姿, 等. 多因素整合诱导证属“气虚血瘀”型肺动脉高压大鼠模型的建立. 中医药导报, 2018, 24(17):19-22.
 - 84 罗思言, 王心舟, 饶向荣. 人工智能在中医诊断中的应用进展. 中国医学物理学杂志, 2022, 39(5):647-654.
 - 85 王智超, 吴雨潇, 王振兴, 等. LPS联合烟熏致COPD大鼠模型的证候判定. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(6):2035-2042.
 - 86 张丹参. 诱发咳嗽动物模型方法及评价. 神经药理学报, 2011, 1(2):35-42.
 - 87 陈小野, 张宇鹏, 张晓娟, 等. 4种小鼠的寒、热体质研究. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(16):2107-2110.
 - 88 Kühn E R, Bellon K, Huybrechts L, et al. Endocrine differences between the Wistar and Sprague-Dawley laboratory rat: Influence of cold adaptation. *Horm Metab Res*, 1983, 15(10):491-498.
 - 89 Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*, 2020, 18(7):e3000410.
 - 90 Hooijmans C, de Vries R, Leenaars M, et al. The Gold Standard Publication Checklist (GSPC) for improved design, reporting and scientific quality of animal studies GSPC versus ARRIVE guidelines. *Lab Anim*, 2011, 45(1):61.
 - 91 张婷, 廖绪亮, 李博, 等. 国内研究人员对动物实验设计与报告标准认知情况的调查. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(1):17-23.
 - 92 张远哲, 赵罗娜, 简胜男, 等. 3种方法建立阳虚型慢传输型便秘大鼠模型的比较研究. 中国实验动物学报, 2023, 31(5):618-628.
 - 93 Dye J A, Gibbs-Flournoy E A, Richards J H, et al. Neonatal rat age, sex and strain modify acute antioxidant response to ozone. *Inhal Toxicol*, 2017, 29(7):291-303.
 - 94 Chang Y, Jing X, Ren Z, et al. CovNet: A transfer learning framework for automatic COVID-19 detection from crowd-sourced cough sounds. *Front Digit Health*, 2022, 3:799067.
 - 95 黄健鹏. 基于DSP的咳嗽记录仪的设计与实现. 广州: 华南理工大学硕士学位论文, 2013.
 - 96 冯芮琪, 战丽彬. 阴虚证诊断标准的现代文献研究. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(7):1119-1122, 1150.
 - 97 孙晓霞, 任威铭, 崔荣兴, 等. 阴虚证动物模型的建立与评价. 中医杂志, 2021, 62(13):1156-1163.

- 98 段飞, 李曼曼, 李伟霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病肺气虚证的血清代谢组学研究. 中国中药杂志, 2022, 47(8):2251-2256.
- 99 方肇勤, 潘志强, 汤伟昌, 等. 小鼠“四诊工作站”构建与操作标准

- 探讨. 上海中医药大学学报, 2006, 20(1):42-46.
- 100 周鹤, 张会永, 庞琳琳, 等. 小型猪脾虚痰浊证模型评价量表研制与考评. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(9):71-74.

Review of Research Progress in Animal Model of Lung Disease Related Syndromes

ZANG Ningzi^{1,2}, LI Pin², PANG Lijian², LYU Xiaodong³, ZHAN Libin¹

(1. School of Chinese Medicine of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China; 3. Office of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

Abstract: Animal experiment is a key link in the scientific research of traditional Chinese medicine, and the syndrome animal model is an important research object in the animal experiment of traditional Chinese medicine. Good reproducibility, repeatability, specificity, safety, convenience and economy are the basic requirements of animal model. In recent years, with the continuous development of animal experimental studies on lung diseases, the animal model construction and evaluation methods of related syndromes have been improved to a certain extent. However, in terms of model evaluation, problems such as more subjective descriptions, less accurate quantification, more macro representations, less microscopic evidence, more disease-related indicators, less syndrome-related indicators, and lack of primary and secondary stratification of indicators continue to be prominent. Therefore, based on the literature review method, the author systematically reviewed the current research progress of lung disease syndrome models, and proposed that strengthening the research on the four-diagnosis manifestations and reaction characteristics of model animals, standardization of modeling interventions, four-diagnosis information collection tool and the objective evaluation study, and the TCM syndrome model evaluation scale study might be feasible approaches for future model optimization. In order to provide new ideas and methods for the study of the syndrome model of lung disease in the future.

Keywords: Lung disease, Syndrome model, Research progress, Indicator system, Scale

(责任编辑: 李青)