

脾虚证动物模型研究述评^{*}

卢梦雄¹, 薛红², 张北华², 唐旭东^{1,2,*}

(1. 北京大学中医临床医学院(西苑) 北京 100091;

2. 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所 北京 100091)

摘要: 中医界运用现代科学方法进行相关研究已有多年历史,在病证动物模型上颇有收获。本文对脾虚证动物模型发展历程进行回顾,对动物选择、造模方法、评价指标、消化系统病证结合模型进行总结和评论。模型动物多选用以大鼠为代表的小型啮齿类。目前,多基于病因病机造模,而较少使用化学药物与物理因素造模,复合因素造模法最常见。评价指标则分为中医证型指标、与“脾”功能和特性有关量化指标,以及方剂反证。功能性腹泻/消化不良为代表的脾虚证病证结合模型是目前研究的重心。脾虚证动物模型研究成绩斐然的同时仍存在许多不足,如缺乏脾虚证模型行业标准和共识,评价指标缺乏系统性和整体性,脾虚理论的现代阐释缺乏统一,学界亟需解决上述问题以促进发展。

关键词: 中医 脾虚证 动物模型 评价指标 病证结合

doi: 10.11842/wst.20230630001 中图分类号: R-332 文献标识码: A

“脾为后天之本”,脾脏在人体生理功能中具有重要作用,脾虚对于人体的影响主要体现在脾主运化、脾主升举、脾主统血等功能的降低,对应现代医学中的消化吸收功能不足、能量代谢低下、机体状态衰退等临床综合症候群。脾虚证及病证结合动物模型是具有中医特色并且研究较深入的模型,对中医科研十分重要,因此有必要对其进行回顾总结以期梳理好发展方向。

1 脾虚证动物模型研究

1.1 脾虚证动物模型发展历程回顾

脾虚证动物模型研究肇始于1979年北京师范大学生物系消化生理教研组用大黄水煎剂灌胃KM小鼠^[1]。而后研究由造模思路不同分为两个方向,一个是根据中医理论中脾虚证病因病机造模,另一个是根据治疗副作用类似脾虚证症状反推寻找化学药物和物理因素造模。

前者如1982年,南京医学院中西医结合教研组^[2]用相当于大黄用量十分之一的番泻叶作为制作脾虚型泄泻动物模型的药物。1983年,黄柄山等^[3]用甘兰加猪脂交替喂养小鼠模拟饮食失节来制作脾虚证小鼠模型,小鼠出现与消化道运动、物质代谢、植物神经功能、免疫功能紊乱等相关表现。1989年,彭成等^[4]用食醋灌胃大鼠来模拟饮食偏嗜因素造成脾虚证动物模型,出现脾虚症状,也出现消化道损伤、免疫器官病变、生殖系统受损等改变,四君子汤治疗后明显好转,反证其模型。1990年,阚甸嘉等^[5]用大黄、厚朴、枳实以等比例煎制药液灌胃大鼠模拟耗气破气因素来制作脾气虚动物模型,大鼠出现明显脾气虚症状。

后者如1981年,陈祥贵等^[6]用利血平对小鼠皮下注射来建立脾虚证模型,注射5天后小鼠出现体质量减轻、进食量减少、腹泻、便溏、脱肛,能量代谢降低、倦卧、拱背、活动度减少等。1995年,辽宁中医学院王昕等^[7]运用物理降温,营造潮湿居住环境模拟寒湿伤

收稿日期:2023-06-30

修回日期:2023-10-10

* 中国中医科学院科技创新工程创新团队(CI2021B005),负责人:唐旭东;国家自然科学基金委员会面上项目(81973838):肠内容物中短链脂肪酸通过影响Na⁺/Cl⁻转运导致乳糖不耐受脾虚证的腹泻发生机制研究及参苓白术散的干预作用,负责人:薛红。

** 通讯作者:唐旭东,本刊副主编,教授,主要研究方向:中医消化病研究。

脾因素以制作脾阳虚证动物模型,造模后大鼠出现饮水量降低、胃酸分泌和胃泌素水平降低以及小肠黏膜病变、ATP酶含量减少等症状。1996年,刘士敬等^[8]利用秋水仙碱长期使用可导致吸收不良综合征的副作用来制作脾气虚动物模型,结果大鼠出现脾虚证症状,同时出现胃肠黏膜损伤、胃泌素降低、血小板降低,给予补中益气汤后症状得到改善。

进入21世纪以来,在前人基础上,发展出复合因素造模法,学界多采用脾虚证病因病机造模,更注重中医理论在科研中的实践。王梅等^[9]用大黄煎剂灌胃叠加负重游泳和间隔禁食的复合因素造模法造成大鼠脾虚证模型,用以探究不同米炒党参对脾虚大鼠胃肠道功能、免疫功能、水液代谢的影响。本课题组在高乳糖饲料饲喂加水平台法所致脾虚证模型基础上,叠加饥饱失常因素,检测模型各时间点相关指标变化,探究模型最佳时间节点^[10]。

1.2 实验动物选择

可供选择的实验动物种类丰富,要使用合适的实验动物造模,就要依据中医相关理论选择造模原理和具体造模因素,并考虑实际条件,再去选择相应的动物。用于脾虚证模型的实验动物从小型动物到大型动物均有报道,应用最多的是价廉易得的啮齿类动物,有SD大鼠、Wistar大鼠、KM小鼠、家兔、短毛豚鼠、金黄地鼠等。庞琳琳等^[11]用高脂饲料饲喂巴马小型猪进行造模,小型猪较大小鼠有许多优点,如便于四诊指标的收集,与人类亲缘关系、生理生化及营养代谢等方面相近,再加上是常用肉食来源,有望代替犬、猴等伴侣动物和高级灵长类被广泛应用^[12-14]。但由于大型实验动物价格较贵,对科研经费要求较高,从经济性、实用性考虑,大鼠、小鼠仍是脾虚证模型动物的主流选择。因此,实验动物的选择要综合考虑实验准确性、可重复性、实验目的、动物伦理和资金情况。

1.3 造模方法

1.3.1 病因病机造模

脾虚证多因饥饱失常或过食肥甘厚味生冷,或劳倦过度,或思虑过度、情志失调,或吐泻日久、损伤脾土,或湿邪侵袭、内困脾土,或禀赋不足、素体脾胃虚弱,或久病调养失慎,或他脏病变及脾,或过服苦寒及攻伐药物等致脾胃气血阳阴受到损伤所致^[15]。

根据中医理论造模更符合临床情况,具有中医特色,因此应用最为广泛。造模方法如下:①苦寒泻下

法:根据苦寒泻下之剂易伤脾胃的病机,采用番泻叶煎剂、生大黄煎剂、小承气汤煎剂等苦寒泻下剂灌饲实验动物^[16]。②耗气破气法:有学者以耗气破气为造模因素,根据脾虚忌下,降泄药物易耗气破气,采用厚朴三物汤等耗气破气之方剂^[16]。亦有学者认为此法仍属苦寒泻下法的范畴^[17]。③饮食失节法:饮食失节,则脾胃乃伤。采用禁食与暴饮暴食交替实施,或给予限量饮食,或高脂、高乳糖饲料饲养,或灌胃厚腻猪油等。④饮食偏嗜法:灌胃酸味的食醋,或苦味的黄连、杏仁水煎剂,或酒醋结合,或给予辛温燥热的混合饲料等。⑤劳倦过度法:根据“劳则气耗”的病机,采用振荡器长时间振荡,或跑步机跑步,或强制游泳法,或小平台站立法。

1.3.2 化学药物与物理因素造模

有学者根据临床上运用化学药物或放射疗法治疗的副作用类似脾虚证症状来造模,这类方法具有操作简单、成模迅速、症状明显的优点,但因机制单一,不符合脾虚证复杂且缓慢的病理过程,在研究中应用较少。造模方法如下:①利血平注射法:脾虚患者常见交感神经抑制,副交感神经偏亢的症状,利血平消耗儿茶酚胺的作用使副交感神经兴奋,与脾虚症状相似。②秋水仙碱法:长期使用秋水仙碱导致消化吸收不良、肌无力等副作用,与中医脾气虚证密切相关。③X射线照射法:放射治疗所致副作用临床表现以中医脾虚、气虚为主。刘士敬等^[18]基于此现象通过X射线照射大鼠腹部塑造慢性脾气虚模型。

1.3.3 复合因素法造模

即采用上述两种及以上方法来造模,使动物模型更加符合临床的复杂病情,是目前主流的造模方法。如饮食失节法+劳倦过度法,可使用隔日禁食+小平台站立^[19];苦寒泻下法+饮食偏嗜法,可使用灌胃大黄煎剂+乙醇灌胃^[20];饮食失节法+劳倦过度法+苦寒泻下法,可使用猪油甘蓝饲喂+强制游泳+灌胃番泻叶煎剂^[21]。

1.4 评价指标

1.4.1 中医证型指标

中华中医药学会脾胃病分会专家共识意见将脾虚证分为脾气虚证、脾阳虚证和脾阴虚证3种证型^[22],具体如下:①脾气虚证:主症:倦怠乏力;大便溏稀;食欲减退。次症:神疲懒言;食后腹胀;脘腹隐痛,遇劳而发;口淡不渴;面色萎黄;排便无力。②脾阳虚证:

主症:大便清稀甚则完谷不化;脘腹冷痛喜温喜按,遇寒或饥时痛剧;畏寒肢冷。次症:肠鸣辘辘;口泛清涎;面色㿔白;带下清稀量多。③脾阴虚证:主症:饥不欲食;肌瘦肤热。次症:唇干少饮;脘腹痞胀、夜剧昼静;大便偏干、排出无力;手足烦热;嘈杂不适。

模型动物难以全面四诊合参,但可以根据人体证状类比动物的精神状态、毛皮光泽度、体质量、食量、大便形态、肛温、体温等。具体如下:①脾气虚证:大便溏稀;食欲减退,或食后腹胀;神疲懒动,毛色无光泽;消瘦,体质量减轻。②脾阳虚证:大便溏稀,甚则完谷不化;食欲减退,或食后腹胀;神疲懒动,毛色无光泽;消瘦,体质量减轻;畏寒肢冷,蜷缩聚堆。③脾阴虚证:大便偏干;饥不欲食,或食后腹胀;毛色无光泽;消瘦,体质量减轻;手足烦热,无蜷缩聚堆。

目前缺乏脾虚证动物模型的中医证型指标业界共识,多为研究者自选指标,存在许多问题。有些指标难以量化,如精神状态、毛皮光泽度;有些指标为躯体感受,而难以类比到动物指标;有些指标影响因素混杂,如大便形态,既与粪便含水量有关,又与肠道动力相关。因此需要学界进行取舍与规范,结束乱象,避免科研经费的浪费。

1.4.2 与“脾”功能和特性有关量化指标

学界主流从中医“脾”的功能和特性入手,类比进行相应生化指标的探索,主要从脾主运化、脾主统血、脾在体合肉主四肢、脾在志为思、脾在液为涎等方面进行现代科学阐释(见表1)。

(1)脾主运化:脾主运化是指脾对饮食饮水中水谷精微的消化吸收作用,及将水谷精微散布四周以营养全身的功能。被广泛认可的指标是2 h D-木糖吸收率,为现代脾胃理论创始人危北海等^[23]最先倡导并得到广泛应用。再如基础指标,有食物消耗量、食物利用率与体质量增长率^[24]。也有学者将胃排空率和肠道推进率作为脾主运化的指标,比如使用印度墨汁灌胃来测量小肠推进率。脾对水液代谢的作用也是脾主运化的重要体现,康楠等^[25]研究发现脾虚泄泻模型大鼠结肠黏膜组织中的水通道蛋白4、水通道蛋白8的蛋白表达水平降低,水分吸收能力下降,进而导致泄泻。

(2)脾主统血:脾主统血是指脾能够统御、摄制血液运行,而使其不溢出脉外,是气的固摄作用的体现。相应脾虚证动物模型研究主要从凝血机制和纤溶机制出发,涉及血小板、凝血酶、纤溶酶以及激素等指标

的异常,其中有关血小板线粒体和三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)的研究更是从“脾主运化”的能量代谢方面进行结合研究,为中医“脾”的科学化阐释提供了思路。韩晶岩教授课题组《基于微血管屏障的气虚不固摄和补气固摄的科学内涵被初步揭示》项目获得2021年度中医药十大学术进展^[26],则提出不同于以往凝血和纤溶机制的新解释,更加贴合脾主统血的功能内涵。

(3)脾在体合肉主四肢:《内经》曰“脾主身之肌肉”,脾主运化水谷之精微,是以肌肉生长、运动和能量代谢均依靠脾之运化,劳逸过度,脾胃虚弱则必影响肌肉。对脾主肌肉的研究主要涉及肌力、肌肉纤维横截面积、能量代谢、肌电等方面。脾虚证大鼠表现出肌力和肌肉含量的降低,骨骼肌纤维的平均截面积也出现缩减^[27],肌电图显示运动神经传导速度出现下降^[28],骨骼肌ATP含量、线粒体呼吸链复合物活性都出现降低^[29]。近些年,肠道菌群相关研究成为热点,而基于短链脂肪酸的“肠道微生物群-骨骼肌轴”逐渐被认可^[30-31],此观点的提出为中医“脾主肌肉”的理论和中药干预机制提供新的研究方向。

(4)脾在志为思:脾在志为思是指思志与脾的生理功能相关,思虑过多则妨碍脾气的运化功能,导致脾胃气结气滞,脾不能升清,胃不能降浊,故脘腹胀闷、不思饮食、头目眩晕等症显现。现代研究阐释主要涉及脑肠肽、神经递质以及神经系统能量代谢及行为学方面。

脑肠肽在神经系统和消化系统都有分布,既在中枢参与对胃肠道生理活动的调节,又在外周广泛地调节着胃肠道的各种功能,脾虚证主要涉及生长抑素、血管活性肠肽、P物质、胆囊收缩素等的改变。脾虚证神经递质的改变主要是单胺类神经递质,如多巴胺、儿茶酚胺类、去甲肾上腺素等兴奋性神经递质的减少,造成神疲懒言等症状。

有些行为学实验能较好地评价模型动物的相应特征,比如:①旷场实验(Open field test, OFT)依据动物的“探究-规避”行为设计,常用来评价造模期间动物的精神状态^[32]。总得分反映动物运动功能及焦虑状态,排便次数、粪便粒数反映紧张程度^[33],理毛次数反映对环境的满意程度。②高架十字迷宫实验(Elevated plus maze, EPM)是依据动物对于高悬开放环境的恐惧和对黑暗环境的倾向设计的,用来评估焦

表1 与“脾”功能和特性有关量化指标

功能与特性	量化指标
脾主运化	2 h D-木糖吸收率、食物消耗量、食物利用率、体质量增长率、胃排空率和肠道推进率、结肠水通道蛋白4和8表达水平
脾主统血	血小板线粒体和ATP、凝血酶、纤溶酶、激素、微血管屏障
脾在体合肉主四肢	肌力、肌纤维横截面积、能量代谢、肌电图、肌短链脂肪酸
脾在志为思	脑肠肽(生长抑素、血管活性肠肽、P物质、胆囊收缩素)、单胺类神经递质(多巴胺、儿茶酚胺类、去甲肾上腺素)、行为学实验(旷场实验等)
脾在液为涎	唾液蛋白酶活性、唾液中离子浓度、糖和蛋白质表达

虑行为^[32,34]。

(5)脾在液为涎:涎为口津,即唾液中较清稀的部分,由脾精、脾气化生并转输布散,故说“脾在液为涎”。有关这方面的研究相对较少,意见也比较统一,以现代脾虚理论开创者之一王建华等^[35]提出的酸负荷下唾液蛋白酶活性降低为准,也有学者研究唾液中离子浓度、糖和蛋白质表达差异。目前研究都集中在唾液中的溶质成分,但水作为溶剂含量最多,却鲜有研究,水通道蛋白作为分布全身的重要的水液转运相关蛋白,在唾液腺的研究较少,值得关注。

1.4.3 方剂反证

脾虚证模型是依据中医“辨证论治”思想塑造出来,必然可以用中医方剂治疗来反证此模型是否成功,通常运用四君子汤、参苓白术散等经典方剂,辨证施治,观察各项指标的改善情况来验证模型^[36]。由于中药多靶点的治疗特点,方与证并非一一对应,进而导致“以方测证”并非特异性,因此应谨慎选择药方,并设置方剂对照组以证明干预药方与证型的契合性。

2 消化系统疾病的脾虚证候的病证结合模型研究

如今中医病证同重,中医脾胃理论与现代消化系统疾病关系密切,脾虚证模型日臻成熟,学界将重心转移到消化系统疾病脾虚证病证结合模型研究,常见疾病有功能性腹泻、功能性消化不良、便秘、胃溃疡、溃疡性结肠炎等,其中功能性腹泻和功能性消化不良发病中脾虚证占据绝大部分。病证结合模型造模思路较为统一,即选取公认的疾病造模方式结合上述基于病因病机的脾虚证造模方法。消化系统疾病症状与脾虚证症状多有重叠,还应关注模型动物非重叠症状以明确病和证均得到复刻。

2.1 功能性腹泻脾虚证模型

薛红等^[37]、卢梦雄等^[38]用高乳糖饲料结合水平台站立法建立功能性腹泻脾虚证模型,对模型不同时间

节点的各项指标进行观测,综合评价模型,并灌胃四君子汤反证其模型。康楠等^[39-40]用同样方法建立功能性腹泻脾虚证大鼠模型,发现肠道黏膜微绒毛形态微观结构的改变,结肠黏膜组织中的水通道蛋白4(AQP4)、水通道蛋白8(AQP8)的表达水平降低,水分吸收减少可能是导致腹泻的原因。

2.2 功能性消化不良脾虚证模型

有研究采用碘乙酰胺灌胃叠加水平台站立法建立功能性消化不良脾虚证模型大鼠,发现大鼠抓力、胃排空率明显降低,促肾上腺皮质激素释放因子(Corticotropin releasing factor, CRF)和尿皮质素2(Urocortin 2, UCN2)表达明显降低,胃组织线粒体呼吸链复合物IV亚单位(Mitochondrial respiratory chain complex IV A, COX VA)蛋白和mRNA表达降低,能量代谢受损;胃体组织Ca²⁺/钙调蛋白(Calmodulin, CaM)、肌球蛋白轻链激酶(Myosin light chain kinase, MLCK)、肌球蛋白轻链(Myosin light chain, MLC)蛋白及基因的表达降低,胃动力,胃体、胃窦平滑肌肌条收缩力和收缩周期频率紊乱;胃组织蛋白激酶样内质网激酶(Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)蛋白表达增加,内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, ERS)加强;小肠组织葡萄糖转运体蛋白1(Glucose transporter 1, GLUT1)蛋白与mRNA表达降低,葡萄糖吸收能力降低^[41-50]。

2.3 便秘脾虚证模型

脾虚型便秘多用KM小鼠,采用“番泻叶灌胃+控制饮食、饥饱失常法”造模^[51]。先用纯番泻叶溶液灌胃,制造脾虚证模型,待成功后,再控制饮食,给予模型动物间断性喂食的方法制备便秘模型。

2.4 胃溃疡脾虚证模型

胃溃疡脾虚证模型多用大鼠,采取大黄苦寒泻下法建立脾虚动物模型脾虚造模成功后,灌胃无水乙醇刺激胃黏膜造成胃溃疡^[20]。

2.5 溃疡性结肠炎脾虚证模型

溃疡性结肠炎脾虚证模型在造模方法上主要选用病因模拟法先复制脾虚证,如番泻叶浸泡液灌胃,后选用化学制剂或免疫制剂诱导疾病模型的造模方法,所选化学试剂以5%葡聚糖硫酸钠(DSS)自由饮用或2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)加50%乙醇混合试剂灌肠为主^[52]。

3 不足与对策

脾虚证动物模型研究经过多年发展,有长足进步,并且紧跟学术前沿进行探索,然而从上文所述可一窥研究仍存在不足。

3.1 缺乏行业标准和共识

在病证模型研究中,疾病的造模方法多有业界标准和共识,而以“脾虚”和“标准”/“共识”进行检索,结果皆为临床诊疗共识,缺乏脾虚证模型行业标准和共识。譬如,虽有广为使用的造模方法,但造模时间则是因人而异,由于动物对造模因素有耐受表现,同一指标在不同时间节点水平不一,进而导致同行间数据偏差,难以保证模型的重复性,无法形成统一结论。脾虚证型造模方法繁多,涉及复杂生理系统,评价指标多样,模型中医证型指标皆为类比脾虚患者而来,亟需学界专家达成涉及造模方法、评价指标的共识,

以标准规范发展。

3.2 评价指标缺乏系统性和整体性

评价指标多从中医“脾”的功能和特性类比相应生化指标,涉及脾主运化、脾主统血、脾在体合肉主四肢、脾在志为思、脾在液为涎等方面。但在具体研究中评价指标缺乏系统性和整体性,各研究常以单一或少数指标作为依据,易造成评价的偏差。由此造成模型的不标准,或者说没有标准化,但见一“证”便是,也因此造模方法层出不穷,难以出现标准化的模型,两者互相掣肘。当然也有学者在系统性和整体性进行了有益探索,如陈婉珍等^[53]基于代谢组学技术的脾虚证研究。

3.3 脾虚理论的现代阐释缺乏统一

中医经典藏象理论中,脾的生理机能、生理特性与形、窍、志、液、时通过精气阴阳、水谷精微统一起来。而现代科学背景下的脾虚理论研究庞杂而细分,需要纲举目张,统一理论,各类组学技术符合中医整体观念,人工智能的突破或许可以帮助梳理理论网络,应该积极拥抱前沿技术,服务于学术研究。

综上所述,脾虚证模型亟需达成涉及造模方法、评价指标的学界共识,系统性和整体性地用指标评价模型,并运用前沿技术阐释大统一的现代脾虚理论。

参考文献

- 1 北京师范大学生物系消化生理教研组. 脾虚证动物模型的建立及其实质的探讨. 北京师范大学学报(自然科学版), 1979, 15(1):113.
- 2 南京医学院中西医结合研究组. 脾虚泄泻动物模型的研究. 浙江中医杂志, 1982, 17(8):355.
- 3 黄柄山, 毛翼楷, 范隆昌, 等. 饮食失节所致的脾虚动物模型及中药治疗观察. 中西医结合杂志, 1983, 3(5):295-296.
- 4 彭成, 罗亮. 过食酸味所致脾虚机理的实验研究. 山东中医学院学报, 1989, 13(6):13-14.
- 5 阚甸嘉, 滕静茹, 傅湘琦, 等. 用耗气破气理论塑造脾气虚动物模型. 吉林中医药, 1990, 10(2):32-34.
- 6 陈祥贵, 赵子厚. 四君子汤对利血平化小鼠体内某些机能变化的影响. 北京医学, 1981, 3(5):293-296.
- 7 王昕, 张永志, 孙跃余. 伤湿所致大白鼠脾阳虚证动物模型及其机理研究. 辽宁中医杂志, 1995, 22(4):187-188.
- 8 刘士敬, 杜宁. 大鼠胃饲秋水仙碱塑造脾气虚模型的研究. 辽宁中医杂志, 1996, 23(8):378-381.
- 9 王梅, 武英茹, 王越欣, 等. 不同米炒党参对脾虚大鼠胃肠道功能、免疫功能、水液代谢的影响. 中药材, 2021, 44(11):2566-2570.
- 10 卢梦雄, 黄金科, 王一帆, 等. 高乳糖饮食叠加水平台脾虚证模型研究与评价. 世界中医药, 2022, 17(21):3033-3038.
- 11 庞琳琳, 张会永, 闵冬雨, 等. 高脂血症脾虚痰浊猪血清高密度脂蛋白向失功能性高密度脂蛋白转变. 中华中医药学刊, 2022, 40(9):78-82.
- 12 张会永, 庞琳琳, 张哲, 等. 小型猪中医动物模型进展及在中医药研究中的应用. 中华中医药学刊, 2014, 32(6):1266-1269.
- 13 李子祥, 邱华明, 吴延军, 等. 小型猪在中医动物模型中的应用研究进展. 中国实验动物学报, 2023, 31(9):1186-1193.
- 14 张丽萍, 李丹, 刘春, 等. 中医证候小型猪模型的研究进展[J/OL]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(11):1957-1960.
- 15 李亚欢, 张冬梅, 王淑艳, 等. 脾虚证动物模型研制概况. 中医药导报, 2019, 25(1):100-102.
- 16 钱会南, 沈丽波, 胡雪琴. 中医脾虚动物模型的实验研究思考. 中国药物与临床, 2003, 3(3):183-184.
- 17 吴天石, 张会永, 张哲, 等. 脾虚证动物模型造模方法述评. 中医杂志, 2015, 56(11):978-983.
- 18 刘士敬, 朱倩. X射线照射大鼠腹部塑造脾气虚模型的研究. 辽宁

- 中医杂志, 1997, 24(7):331-333.
- 19 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. 中华中医药学刊, 2024, 42(1):57-60, 271-272.
 - 20 李迎秋, 肖瑶, 宋文华, 等. 阳和汤对脾虚型胃溃疡大鼠的药效及机制研究. 时珍国医国药, 2022, 33(5):1103-1105.
 - 21 徐慧颖, 丁奕辉, 董昊, 等. 苍术多糖与正丁醇部位对脾虚大鼠线粒体自噬的影响. 天然产物研究与开发, 2023, 35(8):1372-1379.
 - 22 中华中医药学会脾胃病分会. 脾虚证中医诊疗专家共识意见 (2017). 中医杂志, 2017, 58(17):1525-1530.
 - 23 危北海, 金敬善, 张绳祖. 对“脾主运化”的初探. 中医杂志, 1981, 22(3):61-63.
 - 24 张北华. IBS-D 肝郁脾虚型病证结合大鼠模型的建立与评价. 北京: 中国中医科学院博士学位论文, 2013.
 - 25 康楠, 王风云, 陈婷, 等. 参苓白术散加减方对结肠黏膜组织水通道蛋白4、水通道蛋白8表达的影响. 环球中医药, 2015, 8(6):683-687.
 - 26 2021 年度中医药十大学术进展. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14):1-12.
 - 27 杨维益, 梁嵘, 文平, 等. 脾气虚证大鼠骨骼肌的形态学和形态计量研究. 中国运动医学杂志, 1993, 12(3):157-159, 192.
 - 28 王淑娟, 马铁明, 张立德. 脾气虚大鼠肌电图及运动神经传导速度的变化研究. 辽宁中医杂志, 1998, 25(9):3-5.
 - 29 屈小虎, 黄玲, 陈慧, 等. 脾气虚证和脾不统血证模型大鼠脾主肌肉实质的探讨. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2):217-222.
 - 30 Frampton J, Murphy KG, Frost G, *et al.* Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nat Metab*, 2020, 2(9):840-848.
 - 31 Lahiri S, Kim H, Garcia-Perez I, *et al.* The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Sci Transl Med*, 2019, 11(502):eaan5662.
 - 32 黄辰, 李瑛, 赵妍, 等. 脾虚证动物模型评价方法评述. 辽宁中医杂志, 2018, 45(2):433-437, 447.
 - 33 王泉宇, 宁银霞, 高杰. 情志病证动物模型评价方法综述. 中医药导报, 2016, 22(9):92-95.
 - 34 李宁, 唐启盛, 赵瑞珍, 等. 慢性焦虑应激大鼠行为学的变化及高架十字迷宫的测评. 中华中医药学刊, 2010, 28(4):711-713.
 - 35 王建华, 连志诚. 论负荷在虚证本质研究中的意义. 中医杂志, 1986, 27(9):59-61.
 - 36 钟森杰, 李静, 李琳, 等. “以方测证”在中医证候模型研究中的应用述评. 中华中医药学刊, 2021, 39(2):48-50.
 - 37 薛红, 王风云, 张敏, 等. 脾虚证高乳糖腹泻模型建立和评价. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(10):1220-1224.
 - 38 卢梦雄, 黄金科, 王一帆, 等. 四君子汤对高乳糖饲喂脾虚证大鼠的治疗作用研究. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(9):1423-1427.
 - 39 康楠, 王风云, 陈婷, 等. 脾虚四号方干预大鼠腹泻模型后结肠黏膜微观结构的变化. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(1):1-4, 7.
 - 40 康楠, 王风云, 陈婷, 等. 脾虚四号方干预对功能性腹泻脾虚证模型大鼠肠上皮细胞微绒毛形态的影响. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17):79-83.
 - 41 李娟娟, 王风云, 吕林, 等. 香砂六君子汤对功能性消化不良脾虚证大鼠胃动力及 CRF, UCN2 表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3):1-7.
 - 42 吕林, 王风云, 唐旭东, 等. 脾虚一号方对脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织线粒体呼吸链复合物 IV 亚单位的影响. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7):102-108.
 - 43 吕林, 王风云, 唐旭东, 等. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织肌球蛋白轻链激酶蛋白及基因表达及脾虚 1 号方干预研究. 中华中医药杂志, 2017, 32(5):1933-1937.
 - 44 吕林, 王风云, 唐旭东, 等. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织 PERK 蛋白表达及脾虚一号方干预作用. 中华中医药杂志, 2017, 32(9):3963-3967.
 - 45 吕林, 王风云, 唐旭东, 等. 脾虚 1 号方对功能性消化不良脾虚证大鼠胃体组织 MLC 蛋白与基因表达的影响. 北京中医药大学学报, 2017, 40(9):729-735.
 - 46 吕林, 王风云, 唐旭东, 等. 脾虚 1 号方对脾虚型 FD 大鼠胃组织 CaM 蛋白及基因表达的影响. 时珍国医国药, 2018, 29(9):2057-2060.
 - 47 吕林, 王风云, 唐旭东, 等. 脾虚 1 号方对脾虚型 FD 大鼠胃平滑肌收缩力的影响. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7):825-831.
 - 48 吕林, 王风云, 唐旭东, 等. 脾虚一号方对脾虚型 FD 大鼠肝脏异柠檬酸脱氢酶的影响. 世界华人消化杂志, 2016, 24(32):4362-4369.
 - 49 吕林, 王风云, 唐旭东, 等. 脾虚 1 号方对脾虚型功能性消化不良大鼠肝脏细胞色素 C 氧化酶 IV 的影响. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(9):1234-1237, 1252.
 - 50 吕林, 王风云, 唐旭东, 等. 脾虚 1 号方对脾虚证功能性消化不良大鼠小肠葡萄糖转运蛋白 1 的影响. 北京中医药大学学报, 2017, 40(6):456-462.
 - 51 朱书斌, 刘金响, 张聪伟, 等. 病证结合便秘动物模型研究进展. 世界中医药, 2022, 17(13):1955-1958.
 - 52 尹园缘, 宾东华, 刘颖, 等. 溃疡性结肠炎病证结合动物模型的制备与评价. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(15):207-215.
 - 53 陈婉珍, 邵长乐, 朱方石. 基于代谢组学技术的脾虚证研究进展. 四川中医, 2018, 36(11):182-184.

A Review and Comment of Animal Models of Spleen Deficiency Syndrome

LU Mengxiong¹, XUE Hong², ZHANG Beihua², TANG Xudong^{1,2}

(1. Peking University Traditional Chinese Medicine Clinical Medical School (Xiyuan), Beijing 100091, China;

[Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica—World Science and Technology]

*2. Institute of Spleen–Stomach Disease, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences,
Beijing 100091, China)*

Abstract: The field of traditional Chinese medicine has a long history of applying modern science method in related research, and has made significant achievements in the field of disease and syndrome animal models. This paper reviewed the development history of the animal model of spleen deficiency syndrome, summarized and commented the modeling method, animal selection, evaluation index, digestive system disease and syndrome combination model. Small rodents, such as rats, are commonly used as representative animal models in research. Currently, the academic community mostly focuses on etiology and pathogenesis modeling, with limited use of chemical drugs and physical factors for modeling. The most common approach is the complex factor modeling method. Evaluation indicators include traditional Chinese medicine syndrome indicators, quantitative indicators related to "spleen" function and characteristics, as well as prescription counter-indicators. The focus of current research is the combination of disease patterns related to spleen deficiency, such as functional diarrhea/dyspepsia. The research on animal models of spleen.

Keywords: Traditional Chinese medicine, Spleen deficiency syndrome, Animal model, Evaluation index, Disease and syndrome combination model

(责任编辑: 李青)