

病证结合模式下脾胃湿热证动物模型研究进展*

余霖¹, 高清华², 周燕萍¹, 周姝含¹, 张思依¹, 闫海琳¹, 吕文亮^{1**}

(1. 湖北中医药大学中医学院疫病研究所 武汉 430061; 2. 湖北中医药大学基础医学院 武汉 430065)

摘要:目的 系统梳理病证结合模式下脾胃湿热证动物模型构建及评价研究现状,为优化该证候的标准化研究提供参考。方法 通过文献检索近20年中国知网、万方、维普、PubMed等文献数据库,归纳分析脾胃湿热证动物模型的造模思路、评价体系及存在问题。结果 现有模型多采用高脂、高糖饲料联合湿热环境暴露,复合病原微生物感染或化学刺激构建病证结合模型,通过宏观体征、胃肠功能指标、炎症因子及肠道菌群等指标评价模型有效性,但仍存在模型稳定性不足、证候评价标准不统一等问题。结论 病证结合模式能较好模拟脾胃湿热证的临床特征,但需加强多模态评价体系构建与分子机制研究。可通过多学科技术融合推动动物模型标准化建设,为中医药现代化研究提供更精准的研究方法。

关键词:病证结合模式 脾胃湿热证 动物模型 研究进展

DOI: 10.11842/wst.20241113005 CSTR: 32150.14.wst.20241113005 中图分类号: R259 文献标识码: A

脾胃湿热证是指内伤脾胃兼有湿热之邪外犯,以致脾失健运,气机失畅,脾湿胃热胶结郁蒸而成的一种证候类型^[1]。本病以脘腹痞胀、呕恶纳呆、肢体困重、便溏不爽、或面目发黄、或身热不扬、汗出热不解、渴不多饮、舌红苔黄腻、脉滑数等为主要证候表现^[2]。其病因病机演变复杂、临床表现多样、病程缠绵反复、涉及病种广泛,人群患病风险较高,因此近年来一直是临床研究的热点与难点^[3-5]。中医对脾胃湿热证的认识和治疗有其独特的理论体系和丰富的实践经验。

为深入探究脾胃湿热证的发病机制、病理变化,并为临床诊疗提供依据,而现代中医对该证型的实验研究多以建立动物模型为切入点。因此,系统梳理脾胃湿热证的证候规律特征及其动物模型研究进展具有重要意义。本文旨在综述近年来病证结合研究模式下该证型动物模型的构建与应用现状,以期为后续相关研究提供参考。

1 脾胃湿热证动物模型建立的立论依据

脾胃湿热证中医理论发展已渐趋完善,近年来,随着中医药现代化研究的不断深入,脾胃湿热理论得到了进一步的完善。现代实验研究多以构建脾胃湿热证动物模型为基础,在此基础上研究其相关病理机制,探究新治法及其作用机制。因此,动物模型的建立与评价就显得尤为重要。脾胃湿热证动物模型建立的理论依据主要以脾胃湿热证的病因为基础,包括内因和外因两方面。

1.1 内因

1.1.1 脾胃功能失司

《黄帝内经》“正气存内,邪不可干”的经典理论提示,脾胃虚弱是湿热证形成的内在基础。现代研究证实,当脾失健运、胃失和降时,水谷精微运化失常,湿浊内生,久郁化热,形成“脾虚-湿滞-热化”的病理演变链。动物实验常采用复合损伤法模拟此状态,如饮食失节联合劳倦过度等干预手段。

收稿日期:2024-11-13

修回日期:2025-02-25

* 湖北中医药大学“双一流”建设重点类专项科研项目(2023ZZXJB003):慢性胃炎脾胃湿热证生物学基础研究及方证效应验证,负责人:吕文亮。

** 通讯作者:吕文亮(ORCID:0009-0003-6760-057X),本刊副主编,博士生导师,教授,主任医师,主要研究方向:运用温病理论防治重大感染性疾病的研究。

1.1.2 情志应激致病

根据“肝脾相关”理论,处于过度思虑和情志不畅的状态会严重干扰肝的疏泄功能,肝主疏泄的功能之一为维持脾升胃降、气机和调,进而促进脾胃运化功能健旺,即“土得木而达”。若肝失疏泄,气机失调,则会导致脾胃的升降功能失常,脾失健运而生湿。随着病程的进展而出现湿郁化热、湿热交织等症状,形成脾胃湿热证。情志失调通过神经-内分泌-免疫网络影响消化功能。张景岳提出的“思虑伤脾”机制在现代研究中得到印证:慢性应激可导致下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱,引发胃肠动力障碍和消化酶分泌异常。动物模型构建多采用复合应激模式,包括昼夜节律紊乱(48 h睡眠剥夺)、社会应激(群体隔离)及物理应激(冷水游泳)等组合干预^[6-8]。

1.1.3 过劳耗损机制

《脾胃论》强调“劳倦伤脾”的病机特点,《素问·举痛论篇》亦有“劳则喘息汗出,外内皆越,故气耗矣”的描述,过劳伤气耗血损脏,脾气受损,水湿不得转输布达而困于脾胃,湿碍气行,气郁湿滞则化生湿热胶结于脾胃。同时,现代中医研究表明,慢性疲劳可导致线粒体功能受损、能量代谢障碍,继而影响胃肠黏膜屏障功能。实验动物模型常采用力竭游泳联合限制饮食的方法,模拟“劳则气耗”的病理过程,观察指标包括血清乳酸脱氢酶、肌酸激酶等代谢标志物的动态变化^[9-11]。

1.1.4 体质易感性特征

体质因素反映人体正气的强弱,决定发病与否;不同的体质类型对特定类型的疾病具有易感性,且能影响机体的发病与证候演变。湿热体质人群则易患与湿热相关的疾病,是因为体质是先天禀赋与后天环境共同作用的结果。目前在动物模型上难以体现体质相关影响因素。

1.2 外因

1.2.1 查外感湿热

由于“脾为湿土之脏”,故湿邪最易伤脾;胃为阳明燥土,喜润而恶燥,故易受燥邪侵袭;胃燥脾湿相合即为湿热。久居湿热之地以及长夏季节,外界环境中的湿热之邪则易侵入人体而致病。目前研究多用人工气候箱模拟高湿热生活环境,调节其温度为 $32^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度为95%为目前较为公认的造模方式^[4, 12]。

1.2.2 其他因素

其他因素主要包括具有强烈致病性的湿热疫戾之气等外感病邪。疫戾之气为害颇似火热致病,且常挟湿毒等秽浊之气,故其致病险恶。现代实验研究多以灌胃致病因子,如大肠杆菌内毒素、大肠埃希氏菌、鼠伤寒沙门氏菌等来模拟湿热疫戾之气^[4],进而建立相关疾病脾胃湿热证模型。

2 脾胃湿热证证型常见造模方法

病证结合动物模型是中医药实验研究发展的重要成果,作为传统医学与现代医学研究的结合模式,兼具西医疾病模型和中医证候模型两者的优势^[13],逐渐成为中医药实验动物模型发展的热点,在中医药基础研究中应用广泛^[14, 15]。疾病模型的建立多以西医病因为基础,而证候模型则以证候病因为基础。

2.1 湿热外因

吕冠华等^[12]以普通喂养后放入温度为 $32^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 相对湿度为95%的人工气候箱制备脾胃湿热证动物模型。梁丹等^[16]以室温度 $22^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度50%-60%环境构建食蟹猴急性酒精性脂肪肝脾胃湿热证模型。此模型单纯以湿热环境作为脾胃湿热证的主要病因,仅能呈现其部分症状,且其建模过程短暂,难以精确反映脾胃湿热证的复杂病理机制,认可度较低,因此现单用此方法构建动物模型的研究较少。

2.2 湿热内因

翁一洁等^[17]以蜂蜜水(200 g/L)+隔日交替灌服油脂(15 g/kg)+白酒(20 mL/kg)方法分别造模10、20和30 d,建立脾胃湿热动物模型,结果显示造模20 d较为合适。段继昌等^[18]也采用了相似的造模方式,将灌服白酒体质量标准替换为10 mL/kg,共造模30 d,采用此方法构建脾胃湿热证动物模型时,以传统中医的病因理论作为指导,能较为精准地模拟和体现中医学中该病证的特点和复杂性,也符合叶氏所述“酒客里湿速盛”“素饮必有湿热”等理论^[19];但此模型忽略了湿热证是内外因素共同作用的结果,薛氏言“太阴内伤……内外相引,故病湿热”,因湿热外因也是诱发本病症的重要原因之一,故此模型难以完全体现脾胃湿热证“内外相引”的基本病机。

2.3 湿热内因+湿热外因

吕冠华等、段继昌等^[12, 18]以蜂蜜水自由饮用(200 g/L)+交替灌服油脂(10 g/kg)+白酒(10 mL/kg),

10 d后放入温度为 $32\pm 2^{\circ}\text{C}$ 相对湿度为95%的人工气候箱中,共45 d。胡小勤等、曾常春等^[20, 21]也用了相同的内因湿热和外因湿热诱发因素,但外因湿热诱发为第16-20 d,造模共20 d。此种造模方式较好地模拟了脾胃湿热证“内外相引”的发病机制。

2.4 湿热内因+湿热外因+其他因素

江望等^[22]采用高脂饲料联合大黄末饲养10日,随后将实验大鼠置于人工湿热箱(温度 $32^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $95\%\pm 1\%$)每日6小时连续5日,最后隔日给予 $1\times 10^9\text{CFU}\cdot\text{mL}^{-1}$ Hp菌液0.3 mL/只,共5次灌胃干预。严安、王敏^[23, 24]改进了饲料配方(普通饲料与蜂蜜、猪油按1:1比例混合),维持持续高脂饮食,虽保持相同Hp菌液浓度与给药频次,但将灌胃体积调整为0.2 mL/只,且未施加湿热环境干预。张思依^[25]则在以下三方面进行改良:将蜂蜜添加方式改为30%蜂蜜水自由摄取、新增连续7日10 mL/kg白酒灌胃干预、延长湿热暴露时间至每日8小时并持续一周,其温湿度参数仍参照江望方案。胡锦洋等^[26]采用乙醇-Hp联合干预策略(50%乙醇0.1 mL/只+Hp菌液0.5 mL/只,共5次),在维持与张思依团队相同湿热条件基础上,进一步调整饲料成分为高脂高糖配方。喻斌等^[27]的建模方案虽延续江望组的高脂饲料与湿热参数,但在Hp干预环节调整为隔日接种(共3次)后延长定植期至2周,但未明确报告菌液浓度参数。

3 病证结合模式下脾胃湿热证动物模型评价

3.1 宏观表征

目前多数脾胃湿热证相关研究在模型评价时,主要以动物的宏观表征为主,包括体重增长缓慢、精神倦怠、活动缓慢、饮食饮水减少、毛发粗糙、阴囊松弛下垂、小便偏黄、大便偏稀、肛温升高甚则出现烦躁不安等表现^[2, 4, 12, 14, 18, 20, 22-24, 27]。

3.2 微观生物学指征

3.2.1 炎症

研究表明,炎症小鼠血清中IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-17a、IL-18、IFN- γ 、IFN- β 、TNF- α 、IP-10呈升高趋势,而IL-4、IL-10、TGF- β 含量明显降低;胃组织中NOD1、iNOS、HO-1、COX2、RIP2 mRNA表达量增高;而胃组织中p-NF- κB 、p-p65、p65、NLRP3、IL-1 β 蛋白表达升高, α -胰蛋白酶抑制剂重链H4、C-反应蛋白含量降低,炎症反应明显增强^[22, 25, 28-31]。脾胃湿热证

动物模型胃黏膜常表现为急性充血、水肿、糜烂或伴出血点等急性改变,多为活动性炎症,这与炎症急性期和亚急性期的病理表现相吻合,所以其炎症反应明显,而抗炎表现相对较弱。

3.2.2 免疫调节

研究表明,脾胃湿热证时备解酶B因子、Th1、Th2、Th17、Treg细胞呈上升趋势,而补体C3、 α -巨球蛋白均呈降低趋势,进而出现了免疫失衡,免疫平衡向Th1、Th17偏倚^[25, 32, 33]。脾胃湿热证临床表现主要以消化、吸收、营养障碍等为主要证候,脾胃功能障碍影响消化吸收,进而影响免疫功能。

3.2.3 氧化应激

研究表明,脾胃湿热证大鼠血浆中SOD、GSH-Px、NO、SOD、GSH-Px活性降低,MDA、ROS水平升高^[18, 32, 34, 35]。湿热内蕴导致脏腑功能失调,湿气阻滞气血,热邪扰乱代谢,进而打破正常的氧化还原平衡,产生大量自由基及其他氧化产物,这些具有强反应性的物质会损伤细胞膜、蛋白质和DNA等重要大分子。与此同时,湿热的存在还会抑制抗氧化系统的功能,如超氧化物歧化酶和谷胱甘肽等,从而使机体的抗氧化能力下降,导致氧化损伤逐渐积累,进一步加重脏腑功能紊乱,形成恶性循环,表现为疲劳、皮肤暗沉以及免疫力低下等症状。因此,湿热内蕴不仅扰乱了体内的代谢平衡,还减弱了机体对氧化压力的应对能力。

3.2.4 凋亡

研究表明,脾胃湿热证模型胃黏膜组织中PTEN、FoxO3a蛋白表达升高;FasL、Bim、Bcl-2、P53、caspase-1、Caspase-3、Bax基因、蛋白表达均升高;PI3K、p-Akt、P27基因、蛋白表达降低,Fas蛋白表达降低^[25, 35-40]。正常体内抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白都会有,其表达相对量的多少能控制细胞凋亡,进而调节细胞数量维持动态平衡。由此推测,脾胃湿热证模型大鼠存在蛋白介导的凋亡抵抗,而蛋白呈强阳性表达,阻止细胞凋亡的发生,细胞凋亡不足使活性细胞不能及时清除而大量聚集,产生针对自身组织的免疫反应,使得脾胃湿热证机体处于免疫功能亢进状态。细胞凋亡蛋白表达减少,抗凋亡蛋白表达增多,细胞增殖与凋亡平衡紊乱。这可能是脾胃湿热证胃黏膜病变的分子生物学基础之一。

3.2.5 代谢组学

李思汉^[39]研究表明,L-组氨酸、柠檬酸、异柠檬酸

等25个差异代谢物可作为脾胃湿热证的生物标志物,与苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成在内的14条代谢通路相关,显著差异性代谢物及富集通路结果显示主要与氨基酸代谢相关。于静波等^[41]研究表明,脾胃湿热证与组氨酸代谢、三羧酸循环、乙醛酸和二羧酸代谢等代谢通路相关,涉及内源性代谢物活性/失活状态失衡、机体免疫应答、物质及能量代谢、炎症反应和肠道菌群等方面,与其他研究成果相印证。代谢组学是以机体内源性小分子代谢物为研究对象,从整体、动态的角度观察生物体代谢系统在生理、病理上的改变,能综合分析生物体机能状态的特点,与中医学的系统观、整体观相一致,因而可以很好地揭示中医“证”的本质,也体现了将组学引入中医研究的必要性^[42, 43]。

3.2.6 肠道菌群

李思汉^[39]研究显示,脾胃湿热证模型大鼠肠道菌群多样性显著降低,且在门水平上厚壁菌门最占优势,在目水平上梭菌目菌群相对丰度降低,在科水平上瘤胃球菌科、韦荣球菌科、消化球菌科相对丰度明显降低;而毛螺菌科、乳杆菌科相对丰度明显升高,在属水平上梭状芽孢杆菌属、未定义属、乳杆菌属、阿克曼氏菌属、布劳特氏菌属相对丰度均增加,且毛螺菌科布劳特氏菌属、 γ -变形菌纲肠杆菌科、肠杆菌目、大肠杆菌志贺氏菌属以及变形菌门等34条微生物信息相对丰度增高。由此表明,脾胃湿热证发生、发展过程与肠道微生态改变密切相关。

3.3 动物模型建立及评价指标研究现状

基于病证结合模型研究脾胃湿热证,动物模型的建立已较为成熟,已从单因素造模发展到复合因素造模,使模型更加准确,符合中医“病证”理念。然而,仍存在一些不足。证因模拟方法缺乏统一标准,方法多样且具有较高主观选择性,不同方法间稳定性和准确性差异较大。疾病的发生与证候的动态变化应视为统一整体,证候是对表里、寒热、虚实、阴阳等关系的高度概括,贯穿整个疾病始终;目前的研究大多为机械式的证因叠加,未能充分考虑“病-证”的动态变化及其阶段性特征。证候的客观量化物质基础尚不明确,证型是否成功构建主要依赖主观判断,缺乏统一的量化标准。此外,中医病因通常为非特异性因素,同一病因可能引发多种不同的证候。因此,脾胃湿热证动物模型的微观生物学机制仍需进一步深入研究。

在模型评价方面,对于脾胃湿热证证候模型评价

缺乏统一标准和客观量化指标,主观性较强,主要体现在证候表型下的生物学基础不清,致使不同文献之间可比性降低、动物模型质量参差不齐,公认度有待提高。

4 动物模型建立及评价指标展望

随着中医药现代化研究的推进,病证结合模式下脾胃湿热证动物模型的构建与评价体系逐渐向多维度、动态化、精准化方向发展。结合当前研究进展及存在的问题,未来研究可从以下方向突破。

4.1 标准化造模体系的建立

当前脾胃湿热证动物模型的造模方法虽多样化,但缺乏统一的标准化流程,导致模型稳定性与可重复性不足。未来需基于中医病因病机理论,明确“内外相引”的核心病机,制定造模因素的量化标准。例如,通过优化湿热环境参数(温度、湿度、暴露时长等)与饮食干预(高脂高糖饲料配比、乙醇浓度等)的协同作用,结合病原微生物感染的剂量与频次,建立分阶段、分层次的动态造模方案。此外,可引入基因编辑技术模拟湿热体质易感性,弥补现有模型在体质因素模拟上的不足。

4.2 多模态评价体系的整合与创新

现有评价指标多聚焦于单一生物学层面,难以全面反映证候本质。未来应整合宏观表征、分子生物学、代谢组学、微生物组学等多模态数据,构建“病-证-效”三位一体的评价体系。例如,通过人工智能算法对宏观症状(如毛发状态、活动度)进行图像识别与量化分析;结合代谢组学筛选特异性生物标志物(如L-组氨酸、柠檬酸),联合肠道菌群动态监测(如厚壁菌门/拟杆菌门比值),建立多维评价模型。同时,需开发中医证候量表,将主观症状转化为客观评分,减少评价主观性。

4.3 动态演变与分子机制研究

脾胃湿热证的病理过程具有动态性与阶段性特征,而现有模型多采用静态叠加的造模方式。未来需借助时间序列分析技术,动态监测证候演变过程中炎症因子(如IL-6、TNF- α)、凋亡通路(如PI3K/Akt/FoxO)、氧化应激(如SOD/MDA)及免疫平衡(Th1/Th2/Th17/Treg)的时序变化,揭示“湿-热-瘀-虚”转化的分子机制。此外,可运用单细胞测序技术解析胃黏膜微环境中细胞异质性,明确关键调控靶点(如NLRP3炎

性小体、Tim-3/galectin-9通路),为精准干预提供理论依据。

4.4 多学科技术融合与临床转化

推动中医药理论与现代技术的深度融合是未来研究的核心方向。例如,利用类器官模型模拟人源化胃微环境,结合CRISPR-Cas9技术构建基因-环境交互模型;通过大数据挖掘分析临床病例与动物模型的关联性,验证模型的临床预测价值。此外,需加强基础研究与新药开发的衔接,以动物模型为平台筛选中药复方(如连朴饮、三仁汤)的效应靶点,并通过临床

随机对照试验验证其疗效,形成“基础-模型-临床-转化”的闭环研究体系。

4.5 国际化标准与数据库共享

为提升脾胃湿热证动物模型的国际认可度,需制定符合国际规范的证候诊断标准与实验操作指南,推动中医术语的标准化翻译。同时,建立开放共享的数据库平台,整合全球研究数据(如代谢组学、微生物组学、转录组学),促进跨区域、跨学科合作,加速中医药现代化研究的国际化进程。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- 邹积隆, 丛林, 杨振宁. 简明中医病证辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.
- Zou J L, Cong L, Yang Z N. 简明中医病证辞典[M]. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 2005.
- 张声生, 黄恒青, 方文怡, 等. 脾胃湿热证中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017, 58(11):987-990.
- Zhang S S, Huang H Q, Fang W Y, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of spleen-stomach damp-heat syndrome in traditional Chinese medicine (2017)[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 58(11):987-990.
- 吕文亮, 周姝含, 孙易娜, 等. 基于病证结合的脾胃病湿热理论的创新与应用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8):2601-2606.
- Lv W L, Zhou S H, Sun Y N, et al. Research on innovation and application of damp-heat theory in spleen-stomach diseases based on the combination of disease and syndrome[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(8):2601-2606.
- 李威莹, 吴威, 孟岩, 等. 湿热证动物模型造模方法及评价研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(12):4441-4451.
- Li W Y, Wu W, Meng Y, et al. Research on modeling methods and evaluation of animal models of damp-heat syndrome[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(12):4441-4451.
- 张成明, 刘莹莹, 赵梅梅, 等. 脾胃系疾病脾虚湿热证研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(6):14-17.
- Zhang C M, Liu Y Y, Zhao M M, et al. Research on spleen-deficiency and damp-heat syndrome in spleen-stomach system diseases[J]. Journal of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, 2023, 46(6):14-17.
- Zhang G, Lian Y, Li Q, et al. Vagal pathway activation links chronic stress to decline in intestinal stem cell function[J]. Cell Stem Cell, 2025, 32(5): 778-794.
- 宋怡然, 梁笑楠, 李忱阳, 等. 《2020年中国肠易激综合征专家共识意见》解读[J]. 临床荟萃, 2021, 36(7): 628-631.
- Song Y R, Liang X N, Li C Y, et al. Interpretation of the expert consensus on irritable bowel syndrome in China (2020)[J]. Clinical Focus, 2021, 36(7): 628-631.
- 单晓梅, 赖鹏华, 吴狄, 等. 各种应激源对胃肠相关功能影响的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(4):1020-1023.
- Shan X M, Lai P H, Wu D, et al. Research progress on the effects of various stressors on gastrointestinal-related functions[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(4):1020-1023.
- 张乔波, 刘婧, 李丹丹, 等. 基于饮食劳倦伤脾理论的五种脾气虚证造模方法的比较[J]. 中医杂志, 2023, 64(11):1149-1156.
- Zhang Q B, Liu J, Li D D, et al. Comparative study on five modeling methods of spleen Qi deficiency syndrome based on the theory that “diet and fatigue damage the spleen”[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 64(11):1149-1156.
- 陈进成, 刘建勋, 林成仁, 等. 基于“劳则气耗”理论研究气虚证动物模型的建立方法[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(11):2177-2183.
- Chen J C, Liu J X, Lin C R, et al. Study on establishment of an animal model of Qi deficiency syndrome base on theory of over exertion leading to Qi consumption in traditional Chinese medicine [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2018, 43(11):2177-2183.
- 李仙晓, 韦云. 疲劳症的三因阐述[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3538-3540.
- Li X X, Wei Y. Discussion on three types of disease causes of fatigue [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2018, 33(8): 3538-3540.
- 吕冠华, 劳绍贤. 脾胃湿热证动物模型的建立与评价[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(3):231-235.
- Lv G H, Lao S X. Establishment and evaluation of animal models for spleen-stomach damp-heat syndrome [J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2005, 22(3):231-235.
- 李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展望[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1):104-110.
- Li L, Liu J X, Ren J G, et al. Research status and prospects of animal

- models in traditional Chinese medicine[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2022, 32(1):104-110.
- 14 胥文娟, 汪龙德, 牛媛媛, 等. 消化系统病证结合动物模型的研究进展及中医药靶点[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19):258-266.
Xu W J, Wang L D, Niu Y Y, et al. Research progress of digestive system disease and syndrome combined animal model and traditional Chinese medicine target intervention: A review[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2022, 28(19):258-266.
 - 15 钟森杰, 李静, 李琳, 等. 病证结合动物模型研究思路述评[J]. 中国中医药信息志, 2021, 28(8):141-144.
Zhong S J, Li J, Li L, et al. A review of research ideas in combination of disease and syndrome animal models[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2021, 28(8):141-144.
 - 16 梁丹, 李晓红, 唐耀平, 等. 食蟹猴急性酒精性脂肪肝脾胃湿热证模型的建立与评价初探[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3):1374-1378.
Liang D, Li X H, Tang Y P, et al. Preliminary study on establishment and evaluation of spleen-stomach damp-heat syndrome model of cynomolgus monkey with acute alcoholic fatty liver[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2021, 36(3):1374-1378.
 - 17 翁一洁, 郑学宝. 大鼠内因湿热造模方法研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2): 479-480.
Weng Y J, Zheng X B. 大鼠内因湿热造模方法研究[J]. Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine, 2010, 21(2): 479-480.
 - 18 段继昌, 曹路, 柴晶美, 等. 湿热中阻方对脾胃湿热证小鼠氧化应激和炎症因子影响研究[J]. 吉林中医药, 2021, 41(5):647-653.
Duan J C, Cao L, Chai J M, et al. Study on the effect of Shire Zhongzha Fang on the oxidative stress and inflammatory factors in mice with the spleen and stomach dampness-heat syndrome[J]. Jilin Journal of Chinese Medicine, 2021, 41(5):647-653.
 - 19 清·叶天士. 临证指南医案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008:608.
 - 20 胡小勤, 曾雪霞, 付蓉, 等. 黄芩、苍术对脾胃湿热证大鼠燥湿作用的性效关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13):35-42.
Hu X Q, Zeng X X, Fu R, et al. Property-efficacy relationship of *Scutellariae radix* and *Atractylodis rhizoma* in drying dampness in rats with spleen-stomach dampness-heat syndrome[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2021, 27(13):35-42.
 - 21 曾常春, 董海新, 钟会清, 等. 光学相干层析成像技术在脾胃湿热证大鼠舌诊中的量化研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 22(3): 184-185.
Zeng C C, Dong H X, Zhong H Q, et al. 光学相干层析成像技术在脾胃湿热证大鼠舌诊中的量化研究[J]. Journal of Basic Chinese Medicine, 2008, 22(3):184-185.
 - 22 江望, 田生望, 贺单, 等. 三仁汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证大鼠消化吸收功能及Akt/NF- κ B通路的影响[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(12):1663-1670.
Jiang W, Tian S W, He D, et al. Effect of Sanren decoction on digestion and absorption function and Akt/NF- κ B pathway in rats with helicobacter pylori-associated gastritis and spleen and stomach damp heat syndrome[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2024, 41(12):1663-1670.
 - 23 严安. 基于Keap1/Nrf2/ARE轴探讨灭幽汤对HP相关性胃炎脾胃湿热证小鼠氧化应激的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
Yan A. Exploring the effect of Mieyou decoction on oxidative stress in mice with HP-associated gastritis and spleen-stomach damp-heat syndrome based on the Keap1/Nrf2/ARE axis [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2023.
 - 24 王敏. 基于microRNA-204-5p及TLR4/NF- κ B信号通路探讨灭幽汤对HP相关性胃炎脾胃湿热证小鼠胃黏膜上皮细胞的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
Wang M. Investigating the effect of Mieyou decoction on gastric mucosal epithelial cells in mice with HP-associated gastritis and spleen-stomach damp-heat syndrome based on microRNA-204-5p and TLR4/NF- κ B signaling pathways [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2023.
 - 25 张思依. Hp感染对胃微生态影响的临床观察及连朴饮对Hp相关性胃炎脾胃湿热证模型大鼠的作用机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
Zhang S Y. Clinical observation of the effect of Hp infection on gastric microbiota and study on the mechanism of Lianpu decoction in model rats with HP-associated gastritis and spleen-stomach damp-heat syndrome [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2021.
 - 26 胡锦涛, 蒋士生, 肖梅英, 等. 健脾解毒活血汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证模型小鼠IL-1 β 、GAS的影响[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(10):144-146.
Hu J Y, Jiang S S, Xiao M Y, et al. Effect of Jianpi Jiedu Huoxue decoction on interleukin-1 β and gastrin in mice with Helicobacter pylori-associated gastritis with spleen-stomach damp-heat syndrome [J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 35(10): 144-146.
 - 27 喻斌, 夏蓉, 王小娟, 等. 灭幽汤对HP相关性胃炎脾胃湿热证小鼠模型中NF- κ B p65蛋白, IL-8的表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(24):146-150.
Yu B, Xia R, Wang X J, et al. Effect of Mieyou decoction on the expression of NF- κ B p65 protein and IL-8 in HP related gastritis of spleen stomach damp heat syndrome mouse model[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2014, 20(24):146-150.
 - 28 周凡, 李生强, 柯晓, 等. 脾胃湿热型溃疡性结肠炎模型大鼠超氧化物歧化酶活性和丙二醛水平的实验研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(3):177-179.
Zhou F, Li S Q, Ke X, et al. Levels of SOD and MDA in rats with ulcerative colitis and spleen stomach dampness heat syndrome[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2010, 18(3):177-179.
 - 29 李翰嵩, 贾纯亮, 梁磊, 等. 蒲公英甾醇通过NOD1/NF- κ B通路对Hp相关性胃炎脾胃湿热证小鼠改善作用研究[J]. 中医药导报,

- 2021, 27(11):25-29.
- Li H S, Jia C L, Liang L, et al. Effect of taraxasterol on improvement of Hp-associated gastritis mice with spleen stomach damp heat syndrome through NOD1/NF- κ B pathway[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2021, 27(11):25-29.
- 30 王红梅, 陈志鹏, 胡锦涛, 等. 健脾解毒活血法对脾胃湿热型幽门螺杆菌性胃炎小鼠胃部炎症的影响研究[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(5):164-165.

Wang H M, Cheng Z P, Hu J Y, et al. Study on effect of spleen-strengthening, detoxicating, and blood-activating therapy on gastric inflammation in mice with dampness-heat of spleen and stomach and Helicobacter pylori-associated gastritis[J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 31(5):164-165.

 - 31 杜中华. 灭幽汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证模型鼠的机理研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.

Du Z H. Study on the mechanism of Mieyou Decoction in treating model rats with Helicobacter pylori-associated gastritis and spleen-stomach damp-heat syndrome [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2014.

 - 32 崔瑾, 张振巍. 加味三仁汤对脾胃湿热证大鼠氧化应激、能量代谢及免疫平衡的影响[J]. 中成药, 2022, 44(11):3677-3680.

Cui C, Zhang Z W. Effects of modified Sanren Decoction on oxidative stress, energy metabolism, and immune balance in rats with spleen-stomach damp-heat syndrome[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2022, 44(11):3677-3680.

 - 33 廖荣鑫, 刘小虹, 许仕杰. 脾胃湿热证大鼠模型血清蛋白质组学差异表达研究[J]. 新中医, 2018, 50(7):15-18.

Liao R X, Liu X H, Xu S J. Study on differential expression of serum proteomics in rat models with spleen-stomach damp-heat syndrome [J]. Journal of New Chinese Medicine, 2018, 50(7):15-18.

 - 34 盛小燕, 叶勇峰, 丁懿宁, 等. 清热祛湿凉茶对脾胃湿热证大鼠血清中 NO、SOD 和 MDA 水平以及结肠中 Nrf2/HO-1 表达影响[J]. 中南药学, 2019, 17(10):1631-1636.

Sheng X Y, Ye, Y F, Ding Y N, et al. Effect of Qingre Qushi herbal tea on the serum level of NO, SOD and MDA and Nrf2/HO-1 expression in rats with spleen-stomach damp-heat syndrome[J]. Central South Pharmacy, 2019, 17(10):1631-1636.

 - 35 彭林佳, 刁建新, 薛文秀, 等. 三仁汤对脾胃湿热型大鼠 NLRP3、Caspase-1 蛋白的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(6):1899-1904.

Peng L J, Diao J X, Xue W X, et al. Effect of Sanren decoction on NLRP3 and caspase-1 protein in rats with spleen-stomach damp-heat[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2020, 22(6):1899-1904.

 - 36 李合国, 劳绍贤. 清浊安中汤对慢性胃炎脾胃湿热证大鼠模型细胞凋亡及 Bcl-2 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21):189-192.

Li H G, Lao S X, et al. Influence of Qingzhuo Anzhong decoction on apoptosis and Bcl-2 in rat model with splenogastric hydropyrexia syndrome of chronic gastritis[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(21):189-192.

 - 37 曹路. 湿热中阻方对脾胃湿热小鼠炎症因子和免疫功能的影响研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2021.

Cao L. Study on the effects of Shire Zhongzu formula on inflammatory factors and immune function in mice with spleen-stomach damp-heat syndrome [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2021.

 - 38 廖莹峰. 王氏连朴饮对脾胃湿热证大鼠 Th1/Th2 细胞因子、胃粘膜上皮细胞凋亡蛋白 Bcl-2、P53 的实验研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.

Liao Y F. Experimental study on the effects of Wang's Lianpu decoction on Th1/Th2 cytokines, apoptotic proteins Bcl-2 and P53 in gastric mucosal epithelial cells of rats with spleen-stomach damp-heat syndrome[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2013.

 - 39 李思汉. 从 β -catenin 介导焦亡机制和多组学研究萎缩性胃炎脾胃湿热证生物学基础[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.

Li S H. Research on the biological basis of spleen-stomach damp-heat syndrome in atrophic gastritis based on β -catenin-mediated pyroptosis mechanism and multi-omics studies[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021.

 - 40 曾蓉. 灭幽汤对 HP 相关性胃炎脾胃湿热证模型小鼠 PTEN-PI3K-Akt-FoxO 凋亡信号通路的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.

Zeng R. Effects of Mieyou Decoction on the PTEN-PI3K-Akt-FoxO apoptotic signaling pathway in model mice with HP-associated gastritis and spleen-stomach damp-heat syndrome[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2019.

 - 41 于静波, 韩越, 谢新, 等. 脾胃湿热证大鼠模型的尿液代谢组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(10):166-173.

Yu J B, Han Y, Xie X, et al. Metabolomic analysis of urine in rat model with spleen-stomach damp-heat syndrome[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2023, 29(10):166-173.

 - 42 刘畅, 苟小军, 黄迪, 等. 基于代谢组学方法的湿热证“异病同证”研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(3):392-407.

Liu C, Gou X J, Huang D, et al. Study on “different diseases of the same syndrome” damp-heat syndrome based on metabonomics[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2017, 19(3):392-407.

 - 43 张静, 刘龙, 颜新, 等. 中医证本质研究与代谢组学技术: 现状与思考[J]. 中西医结合报, 2012, 10(10):1069-1076.

Zhang J, Liu L, Yan X, et al. Study of the syndromes of traditional Chinese medicine in terms of metabonomics technology: The current situation and considerations[J]. Journal of Integrative Medicine, 2012, 10(10):1069-1076.

Research Progress of Animal Model of Spleen and Stomach Damp-Heat Syndrome under the Combination of Disease and Syndrome

YU Lin¹, GAO Qinghua², ZHOU Yanping¹, ZHOU Shuhan¹, ZHANG Siyi¹, YAN Hailin¹, LYU Wenliang¹

(1. Institute of Epidemic Research, College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 2. Basic Medical College of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

Abstract: Objective To systematically sort out the current situation of animal model construction and evaluation of damp-heat syndrome of spleen and stomach under the pattern of combining disease and evidence, references for optimizing the standardized research of this syndrome were provided. Methods The references in the past 20 years from CNKI, Wanfang, VIP, PubMed and other databases were searched to summarize and analyze the modeling ideas, evaluation systems and problems of the animal models of spleen-stomach damp-heat syndrome. Results Most of the existing models used high-fat and high-sugar feeds combined with hot and humid environment exposure, compound pathogenic microbial infection or chemical stimulation to construct the combined disease and evidence model. The model validity was evaluated by macroscopic signs, gastrointestinal function indexes, inflammatory factors, and intestinal bacterial flora, etc. However, there were still problems of insufficient stability of the model, and inconsistencies in the criteria for evaluation of the evidence. Conclusion The combination of disease and evidence model can better simulate the clinical characteristics of spleen and stomach damp-heat syndrome, but it is necessary to strengthen the construction of multimodal evaluation system and molecular mechanism research. The standardization of animal models can be promoted through the integration of multidisciplinary technology, which can provide a more accurate method for the modernization of traditional Chinese medicine research.

Keywords: Combined model of disease and evidence, Spleen and stomach damp-heat syndrome, Animal model, Research progress

(责任编辑: 刘玥辰)