

脾胃虚寒型胃溃疡动物模型研究进展

刘子琪¹, 李云英¹, 李 钦^{1,2}, 李元涵¹, 何芳雁^{1,2}, 温伟波^{1,2}

(1. 云南中医药大学中药学院, 昆明 650500; 2. 云南省中西医结合慢病防治重点实验室, 昆明 650500)

[摘要] 胃溃疡 (gastric ulcer, GU) 是消化系统的常见病、多发病和顽固性疾病之一。脾胃虚寒是 GU 最常见且难以治愈的一种证型, 是医学研究领域的重点和难点。因此, 构建科学合理且符合临床实际的脾胃虚寒型 GU 动物模型并制定客观有效的评价标准, 对于深入研究 GU 的发病机制和治疗方法具有重要意义。本文通过系统梳理相关文献, 对脾胃虚寒型 GU 动物模型的制备方法进行了全面介绍: 首先介绍西医 GU 病理模型的构建方法, 如幽门结扎法、水浸-束缚应激法、乙醇诱导法、乙酸诱导法等; 阐述中医脾胃虚寒证候模型的建立方法, 包括饮食失节法、苦寒泻下法、过度劳倦法、耗气破气法和过食酸味法等; 重点讲述脾胃虚寒型 GU 病证结合模型的构建方法, 包括双因素造模法和三因素造模法。同时, 从多个角度总结了脾胃虚寒型 GU 动物模型的评价指标, 包括动物体征表征 (外观症状、动物行为和代谢指标)、组织形态与分子生物学指标 (胃功能、氧化应激、炎症因子、其他细胞因子、凝血 4 项、肠道菌群检测), 力求构建一个综合性的评价体系。本文进一步从方药反证的角度, 通过分析方剂的药物组成和药理作用效果, 推断其治疗的疾病动物模型所属的证型, 从而验证动物模型是否构建成功。通过本文综述, 以期构建与临床实际高度契合、体现中医药特色的 GU 中医证候动物模型提供有力参考, 从而推动 GU 中医证候研究和中医药治疗 GU 方法的深入探索, 促进中医药在 GU 治疗中的应用和发展。

[关键词] 胃溃疡; 脾胃虚寒; 病证结合; 动物模型

[中图分类号] R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(XXXX)XX-0001-12



Research Progress on Animal Models of Gastric Ulcer of Spleen-Stomach Deficiency Cold Type

LIU Ziqi¹, LI Yunying¹, LI Qin^{1,2}, LI Yuanhan¹, HE Fangyan^{1,2}, WEN Weibo^{1,2}

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Chronic Disease Prevention and Control, Kunming 650500, China)

Correspondence to: HE Fangyan (ORCID: 0009-0009-8945-8002), E-mail: hefangyan@foxmail.com;

WEN Weibo (ORCID: 0009-0009-9759-3765), E-mail: wenweibo2020@163.com

[ABSTRACT] Gastric ulcer (GU) is one of the common, frequently-occurring and intractable diseases of the digestive system. Spleen-stomach deficiency cold type is the most common and hard-to-cure syndrome pattern of GU, and is both a focus and a challenge in medical research. Therefore, constructing a scientific, reasonable, and clinically practical animal model of GU with spleen-stomach deficiency cold type and formulating objective and effective evaluation criteria are of great significance for in-depth research on the pathogenesis and treatment of GU. In this paper, the methods for constructing GU animal models of spleen-stomach deficiency cold type are comprehensively introduced by systematically reviewing the relevant literature. Firstly, the construction methods of pathological models of GU in Western medicine are

[基金项目] 国家重点研发计划“中医证候动物模型的建立及其在中药/民族药评价中的应用研究”(2023YFF0724803)

[第一作者] 刘子琪(2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理与应用。E-mail: 1947316311@qq.com。ORCID: 0009-0003-1432-1657;

李云英(1997—), 女, 硕士在读, 研究方向: 中药药理与应用。E-mail: 2594903717@qq.com。ORCID: 0009-0009-3030-237X

[通信作者] 何芳雁(1989—), 女, 硕士, 高级实验师, 研究方向: 中药药理与应用。E-mail: hefangyan@foxmail.com。ORCID: 0009-0009-8945-8002;

温伟波(1968—), 男, 硕士, 教授, 研究方向: 中药民族药治疗代谢性疾病及新发传染病研究。E-mail: wenweibo2020@163.com。ORCID: 0009-0009-9759-3765

introduced, including pyloric ligation method, water immersion-restraint stress method, ethanol-induced method, acetic acid-induced method, etc. This paper expounds the establishment methods for spleen-stomach deficiency cold syndrome type model in traditional Chinese medicine (TCM), including diet disorder method, bitter cold diarrhea method, excessive fatigue method, Qi consumption and Qi impairment method, and overeating sour-flavor method. This paper focuses on the construction methods for disease-syndrome combination GU models of spleen-stomach deficiency cold type, including two-factor modeling method and three-factor modeling method. Meanwhile, the evaluation indices of GU animal models of spleen-stomach deficiency cold type were summarized from various respects, including animal physical signs (appearance symptoms, animal behavior, and metabolic indices), and tissue morphology and molecular biological indicators (gastric function, oxidative stress, inflammatory factors, other cytokines, four coagulation parameters, intestinal flora detection), for constructing a comprehensive evaluation system. From the perspective of prescription-based verification, this paper further analyzes the drug composition and pharmacological effects to infer the syndrome type of the treated animal model, so as to verify whether the target animal model is successfully constructed. This review aims to provide a valuable reference for establishing a syndrome-specific GU animal model that closely aligns with clinical reality and embodies the principles of Chinese medicine. This will further advance research on TCM-pattern GU syndromes and deepen the exploration of herbal medicine-based treatments for GU, ultimately promoting the clinical integration and advancement of Chinese medicine in GU therapy.

[Key words] Gastric ulcer; Spleen-stomach deficiency cold; Disease-syndrome combination; Animal model

胃溃疡 (gastric ulcer, GU) 是以胃黏膜组织坏死、中性粒细胞浸润、血流量减少、氧化应激增加和炎症为特征的病变^[1]。流行病学调查研究表明,在我国某些省市, GU 发病率高达 6.1%^[2]; 发病高峰年龄为 40 岁以上, 男性患病率高于女性^[3]。GU 的发生由多种内源性和外源性因素共同作用引起, 包括幽门螺旋杆菌感染、胃黏膜缺血、不良饮食习惯、酗酒、吸烟、心理压力、应激反应、长期使用非甾体抗炎药等^[4]。GU 严重影响患者生活质量, 加重社会医疗负担, 成为亟待解决的医疗问题之一^[5]。

GU 在中医中可归属于“胃脘痛”“吐酸”“痞证”“嘈杂”等病的范畴^[6], 主要分为肝胃不和证、脾胃虚寒证、脾胃湿热证、肝郁脾虚证、胃络瘀阻证和胃阴不足证等^[7-9]。中医病机理论指出脾胃虚寒是 GU 发生和复发的核心病机^[7], 贯穿于 GU 的整个病理过程^[10], 其临床症候多表现为胃脘隐痛、喜温喜按、四肢倦怠、畏寒肢冷、大便溏薄、舌质淡, 可伴边缘齿痕、苔薄白、脉虚弱或迟缓。

近年来, 脾胃虚寒型 GU 动物模型的研究在国内外取得了显著进展, 包括模型构建方法与评价指标的初步建立、病证结合研究思路的提出和中医药治疗的初步探讨等^[1, 6, 11]。但仍存在一些亟待解决的科学问题, 如疾病模型的中医药特色不足、模型评价体系不

够完善、模型临床契合度低、国际化合作研究欠缺等。对于中医药治疗脾胃虚寒型 GU, 国内侧重“病证结合”的研究思路; 而国外更加注重病理机制研究和药物开发^[4-5]。基于已有报道, 本文通过总结脾胃虚寒型 GU 动物模型的造模方法、评价指标以及方药反证相关研究理论, 归纳总结构建脾胃虚寒型 GU 中医证候动物模型方法, 以期后续构建更加贴合临床的 GU 中医证候动物模型提供参考。

1 脾胃虚寒型 GU 动物模型的制备方法

当前, 脾胃虚寒型 GU 模型的建立多采用西医 GU 病理模型模拟溃疡损伤, 中医脾胃虚寒型模型模拟证候表现, 二者结合强调“病”与“证”的关联性。本部分将从西医 GU 病理模型、中医脾胃虚寒证候模型及脾胃虚寒型 GU 病证结合模型三部分系统阐述相关实验动物模型构建方法。

1.1 西医 GU 病理模型

GU 病理模型是一种专门用于研究 GU 疾病相关机制和影响的实验工具。在西医领域, GU 病理模型多侧重于模拟疾病的生理和病理变化过程, 通过各种实验手段再现溃疡的形成和发展。通过模拟这些致病因素, 可以在实验对象中构建出与人类 GU 相似的病理状态, 从而为 GU 的病因分析、发病机制、病理过程以及药物

治疗效果等方面的探索提供研究载体。

1.1.1 幽门结扎法

幽门结扎法诱导的GU是一种经典的实验模型，其原理是通过幽门结扎阻止食物排空，导致食物残渣在胃内滞留，从而刺激胃壁细胞，引发一系列病理变化，包括胃酸过度分泌、胃蛋白酶活性增加、胃黏膜屏障受损以及炎症反应，最终引起胃黏膜组织的溃疡形成。实验通常在术后18~20 h内处死动物并评估溃疡^[12]。刘霞^[12]、Abdel-Hamed^[13]和Al-Gabri^[14]将大鼠麻醉后沿腹中线切开腹壁，将胃暴露出来，结扎幽门并缝合切口，使大鼠胃酸和胃蛋白酶滞留胃内，引发胃黏膜溃疡形成，从而构建GU大鼠病理模型。

1.1.2 水浸-束缚应激法

已有研究表明大鼠或小鼠由冷水约束应激（cold water restraint stress, CWRS）或水浸应激（water immersion stress, WIS）诱导的GU模型在体征和组织病理学上都类似于人类消化性溃疡。Zhang^[15]和Figueiredo^[16]将大鼠保定并垂直浸入20℃左右的恒温水箱中，水位维持在大鼠剑突位置，7~10 h后大鼠胃黏膜发生出血、溃疡，成功构建GU疾病模型；Akmal^[17]将大鼠保定在束缚器中，后放入装有室温自来水的烧杯中，调整水位高度至大鼠颈部，大鼠束缚浸泡3.5 h后，胃腺体部分形成多处瘀点，成功构建GU疾病模型。

1.1.3 乙醇诱导法

乙醇是引发GU的常见因素^[18]。乙醇能溶解胃黏膜，并使胃壁组织暴露于胃酸和胃蛋白酶下，诱发胃

部损伤。乙醇诱导法可建立与人类急性GU相似的实验模型^[19-20]。姚晓艳^[21]将大鼠在常规条件下禁食但不禁水24 h后，灌胃70%乙醇（1 mL/200 g），病理结果显示大鼠胃黏膜受损严重，上皮层坏死脱落，形成溃疡，成功构建GU病理模型；Liu^[22]和樊继法^[23]通过无水乙醇灌胃（1 mL/只），也成功构建了大鼠GU病理模型。

1.1.4 乙酸诱导法

乙酸通过破坏胃黏膜结构进而诱导溃疡，这种造模方法基于乙酸的腐蚀性，它能够导致胃局部组织的坏死和炎症反应，并最终形成溃疡。Ipek^[24]和王建兵^[25]将大鼠在常规条件下禁食但不禁水12 h，麻醉后纵向切开腹壁暴露胃部组织，用浸泡过乙酸的滤纸涂抹胃前壁窦体交接处浆膜面30 s，后用生理盐水冲洗并缝合伤口，病理结果显示大鼠胃黏膜出现明显溃疡，黏膜层变薄，成功构建GU病理模型；马平平^[26]将大鼠在常规条件下禁食但不禁水12 h，麻醉后纵向切开腹壁暴露胃部组织，将自制塑料管垂直按压于胃前壁窦体黏膜面上，在塑料管中注入乙酸，1 min后吸出乙酸，缝合伤口，成功构建GU病理模型。

西医GU病理模型各造模方法的优缺点及适用范围见表1。

1.2 中医脾胃虚寒证候模型

中医认为脾胃虚寒是脾胃阳气虚衰，阴寒内盛所表现的证候^[27]。饮食失调、过食生冷、劳倦过度、久病或忧思伤脾等因素均可引起脾胃虚寒^[28]。在中医领域，脾胃虚寒证候模型更加注重从整体观念出发，模拟人体在脾胃虚寒状态下的各种症状和表现，有饮食

表1 西医胃溃疡(GU)病理模型的造模方法比较

Table 1 Comparison of modeling methods of gastric ulcer (GU) pathological models in Western medicine

方法 Methods	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	适用范围 Range of application	病理 Pathology
幽门结扎法 Pyloric ligation method	GU重复性好，实验结果稳定；实验造成的GU部位明确，溃疡程度可控	人为结扎为非生理性GU；实验操作技术要求高	急性GU研究；用于抗GU药物评估；GU相关机制研究	通过胃酸堆积、压迫血管，模拟GU
水浸-束缚应激法 Water immersion-restraint stress method	GU复制率高，重复性好；实验操作简单；能较好模拟应激引发的GU	操作过程缺乏量化标准；可能引发其他生理变化；个体差异影响较大；仅适用于短期研究	应激性GU研究；用于抗应激性GU药物评估；应激反应机制研究	通过束缚、水浸，模拟情志失调模型
乙醇诱导法 Ethanol-induced method	操作方法简单，重复性好，成模效果好；能短时间诱导胃黏膜损伤；GU溃疡程度可控	直接损伤胃黏膜为非生理性溃疡；不适用于长期慢性GU研究；死亡率较高	急性GU研究；用于抗GU、胃黏膜保护药物评估；胃黏膜屏障功能机制研究	通过乙醇灌胃，模拟寒邪或热邪侵袭
乙酸诱导法 Acetic acid-induced method	GU形成后持续时间长，重复性好；造模方法简单；溃疡程度可控	直接损伤胃黏膜为非生理性溃疡；诱导GU局限于慢性GU	慢性GU研究；用于促GU愈合药物评估；溃疡愈合相关机制研究	通过乙酸灌胃模拟寒邪或热邪侵袭

失节法、苦寒泻下法、过度劳倦法、耗气破气法和过食酸味法。

1.2.1 饮食失节法

采用高脂、高糖或者不规律喂食,模拟人类饮食不节导致脾胃功能受损,可引起动物消化系统功能紊乱,出现类似脾胃虚寒的症状。白敏^[29]给Wistar大鼠隔日喂食,采用不规律饮食的方法来创建脾胃虚寒证模型;张瑞欣^[30]每天给SD大鼠灌胃0℃纯净水(20 mL/kg),造模18天,通过过量食用寒凉食物的方法成功构建脾胃虚寒证模型。

1.2.2 苦寒泻下法

《证治汇补·心痛》记载“服寒药过多,致脾胃虚弱,胃脘作痛”,寒凉药物使用不当,容易耗伤脾胃阳气,导致脾胃虚弱^[31]。苦寒药伤胃与其寒性、用量和药物的毒副作用有关^[32]。在造模时,选择大黄、黄连之类苦寒中药,按照一定的剂量和周期对动物进行灌胃,长期给予这些苦寒药物会导致动物的脾胃阳气受损,出现脾胃虚寒症状。白敏^[29]每日给Wistar大鼠用大黄水煎液灌胃(20 mL/kg),10 d后造模结束,动物出现眯眼,懒倦嗜睡,被毛稀疏失泽等脾胃虚寒症状;谢建群^[33]每日用番泻叶煎剂给Wistar大鼠灌胃(20 mL/kg),两周后,大鼠出现稀便症状,成功构建脾胃虚寒证模型。

1.2.3 过度劳倦法

中医认为劳倦过度会导致脾胃功能减退、中气受损、气血运行受阻、寒邪侵袭及精神压力过大,从而引发脾胃虚寒。在实验动物造模中,通过让动物过度运动来模拟劳倦伤脾状态。宋厚盼^[9]、陈小娟^[34]和张瑞欣^[30]将SD大鼠放入装满常温自来水的水槽中,让其游泳至四肢无力,在其整体没入水中3 s时立即捞起,连续7~9 d,大鼠出现游泳耐力下降,毛发枯槁,大便稀软等症状,成功构建脾胃虚寒证模型。

1.2.4 耗气破气法

《本草经疏》中记载:“脾虚忌下、降泄、破气”,通过特定的药物或手段导致动物体内气机失调,从而形成脾虚证的动物模型。常使用厚朴三物汤、小承气汤等致虚药物,使大鼠破气泄泻,从而产生脾胃虚寒的动物模型。孙虎^[35]给Wistar大鼠隔日灌服厚朴三物汤1次,连续4周,大鼠出现精神萎靡,被毛张开,便溏脱肛等症状,成功建立脾胃虚寒证动物模型;韩运宗^[36]、陈思清^[37]和周赛男^[38]给Wistar大鼠隔日灌服小承气汤1次,连续10日,大鼠出现精神较差,毛

发稀疏萎黄,粪便不成形,体质量增长率明显降低等情况,也成功建立脾胃虚寒证动物模型。

1.2.5 过食酸味法

《素问·生气通天论》中提到“味过于酸,肝气以津,脾气乃绝”,饮食偏酸可损伤脾胃,长时间给予大量低温食醋会导致实验动物出现泄泻、体质量减轻等症状^[35],符合中医脾胃虚寒的腹痛喜温、纳少腹胀、大便溏薄清稀等临床表现,因此可采用冷食醋灌胃法构建脾胃虚寒动物模型^[39]。邵占梅^[40]和余凌英^[41]给Wistar大鼠每日灌胃4℃食醋(10 mL/kg),连续10 d,大鼠出现精神萎靡,动作迟缓无力,背毛疏散无泽,体质量显著减轻,大便溏泄,渐见体型瘦弱等症状,成功构建脾胃虚寒动物模型。

中医脾胃虚寒证候模型各造模方法的优缺点及适用范围见表2。

1.3 脾胃虚寒型GU病证结合模型

前文所述的两类模型存在明显的局限性:西医GU病理模型仅能反映疾病的生物学特征,而中医脾胃虚寒证模型则单纯模拟证候表现,两类均割裂了疾病与证候之间的内在联系。病证结合动物模型能够将西医的病理变化与中医的证候表现相结合,当前最常使用的脾胃虚寒型GU造模方法是服用寒凉药物同时加以寒凉刺激,之后使用乙酸或无水乙醇进行诱导^[28, 30, 34, 42]。

1.3.1 双因素造模法

脾胃虚寒型GU双因素造模法通常结合脾胃虚寒造模法和GU造模法,使得同时具有二者的病理特征。余凌英^[41]每日用4℃冰食醋10 mL/kg给大鼠灌胃损伤脾胃以建立脾胃虚寒模型,随后用无水乙醇1 mL/只灌胃破坏大鼠胃黏膜,建立脾胃虚寒型GU动物模型;柳俊辉^[43]和秦华珍^[44]每日用冰知母水煎液给SD大鼠灌胃(2 mL/kg),使其苦寒泻下建立脾胃虚寒模型,之后用冰醋酸灌胃腐蚀胃黏膜,连续给药4 d,建立脾胃虚寒型GU动物模型。

1.3.2 三因素造模法

三因素造模法是指通过双重因素刺激致使动物脾胃虚寒,再通过药物刺激或手术方式模拟脾胃虚寒型GU。宋厚盼^[9]首先给予大鼠番泻叶水煎液使其苦寒泻下同时每日将大鼠置于常温水游泳至力竭使其劳倦过度以建立脾胃虚寒模型,之后灌胃无水乙醇及阿司匹林破坏胃黏膜,联合建立脾胃虚寒型GU动物模型;白敏^[29]隔日给食致大鼠饥饱失常同时灌胃给予

表2 中医脾胃虚寒证候模型的造模方法对比

Table 2 Comparison of modeling methods of Traditional Chinese Medicine spleen-stomach deficiency cold syndrome models

方法 Methods	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	适用范围 Range of application	病因病机 Pathogenesis
饮食失节法 Eating disorder method	符合中医病因病机理论;造模方法简单;实验结果稳定	建模周期较长;可能引发其他生理变化;个体差异影响较大	中医证候研究;用于中药疗效的研发与评估;脾胃消化相关机制研究	通过脾胃功能失调,消化系统紊乱,引发疾病
苦寒泻下法 Bitter-cold purging method	造模方法简单;建模周期较短;模型严重程度可控;标准化程度高;模型可通过药物反应验证	病理因素单一,难以模拟自然多因素病情;可能引起其他生理变化;个体差异影响较大;模型局限于短期研究	中医证候研究;用于中药疗效的研发与评估;脾胃消化相关机制研究	通过药物使脾胃阳气受损,引发脾胃衰虚,导致腹痛泻下
过度劳倦法 Excessive fatigue method	可控制劳动程度及劳动时长;可重复性强;病理相关指标关联性强	需精准控制运动强度和精神刺激;模型指标难以量化;可能引发全身性应激反应	中医证候研究;慢性疲劳综合征研究;情志致病理论研究;脾胃消化、免疫相关机制研究	通过过度劳倦使气血耗伤,脏腑功能失调,引发脾胃虚寒
耗气破气法 Qi consumption and Qi impairment method	符合中医病因病机理论;实验条件简单,周期较短,易标准化;模型症状临床症状吻合度高	造成脾胃虚寒程度较轻;可能引起其他生理变化	中医证候研究;用于中药疗效的研发与评估;脾胃消化相关机制研究	通过损耗机体正气,使气机失调,破气泄泻,引发脾胃虚寒
过食酸味法 Overeating sour- flavor method	符合中医病因病机理论;操作简单,成本较低;实验贴近真实病理过程,模型与临床症状吻合度高	模型稳定性差,模型指标难以量化;可能引起其他生理变化	中医证候研究;用于中药疗效的研发与评估;脾胃消化相关机制研究	通过过度食用酸味食物,使脏腑功能失调,损伤脾胃,导致脾胃虚寒

大黄水煎液使其苦寒泻下以建立脾胃虚寒模型,之后通过手术用冰醋酸灼烧胃黏膜,联合建立脾胃虚寒型GU动物模型;韩运宗^[36]采用隔日禁食使大鼠饥饱失常同时灌胃小承气汤使其耗气破气以建立脾胃虚寒模型,之后用冰醋酸腐蚀胃黏膜,建立脾胃虚寒型GU动物模型;邵占梅^[40]通过大鼠灌胃冰醋酸使其过食酸味后接续灌胃猪油脂使其饮食失节,成功构建脾胃虚寒模型,之后用乙酸涂布法破坏胃黏膜,联合建立脾胃虚寒型GU动物模型。

脾胃虚寒型GU病证结合模型各造模方法的优缺点见表3。

2 脾胃虚寒型GU动物模型的评价指标

脾胃虚寒型GU动物模型的评价指标主要包括动物体征指标和组织形态与分子生物学指标两大类。通常以实验动物出现进食减少、疲倦少动、四肢温度降低,体质量显著减轻、大便变稀等体征表征初步判定造模成功,再通过评估胃黏膜溃疡指数,胃功能病理变化

表3 脾胃虚寒型GU病证结合模型的造模方法对比

Table 3 Comparison of modeling methods for GU disease-syndrome combination models with spleen-stomach deficiency cold type

造模方法 Modeling methods	具体方法 Experimental methods	动物 Animal	参考文献 Reference	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
双因素造模 Two-factor modeling	过食酸味+乙醇	SD大鼠	[41]	操作简单;病理特征明显;成本较低	病理机制单一;稳定性较差;仅适用于初步研究
	苦寒泻下+冰醋酸	SD大鼠	[43]		
	苦寒泻下+冰乙酸	SD大鼠	[44]		
三因素造模 Three-factor modeling	苦寒泻下+劳倦过度+乙醇、阿司匹林	SD大鼠	[9]	病理机制全面;稳定性和可重复性高;更贴近实际临床;适用于深入研究	实验操作复杂,实验周期长;成本较高;多种因素叠加动物死亡率
	饮食失节+苦寒泻下+冰乙酸	Wistar大鼠	[29]		
	耗气破气+饮食失节+冰醋酸	成年大鼠	[36]		
	饮食失节+过食酸味+醋酸涂抹	Wistar大鼠	[40]		

和相关分子生物学指标，进一步明确模型的可靠性^[28-36]。

2.1 动物体征表征

将动物的体征指标和中医证候表现相联系，通过观测动物活动情况、精神状态、毛发色泽、四肢和头面部血供、舌质、体质量、大小便、肛温、进食量和饮水量来判断模型是否成功。GU可引发脘腹不适导致

消化功能无力，饮水和饮食量下降，大便变得稀溏；营养物质摄取和转化不足，致使体质量减轻或增长缓慢；血运不畅会导致四肢末梢苍白，肛温降低和舌象青紫，间接引发毛发无光与干枯；脾胃虚弱导致机体阳气温煦功能下降，影响体温调节，导致畏寒怕冻；脾胃虚弱也会引发动物精神不振，倦怠懒动^[45-48]。脾胃虚寒型GU动物模型的体征评价指标见表4。

表4 脾胃虚寒型GU动物模型的体征评价指标

Table 4 Evaluation indices of physical signs in GU animal models with spleen-stomach deficiency cold type

症状体征 Symptoms and signs	观测指标 Observation indicators	变化趋势 Variation trend	参考文献 Reference
外观症状 Appearance symptoms	皮毛色泽 鼻唇、耳廓、趾爪颜色 舌象	疏散枯槁 鼻唇紫暗，耳廓淡白，趾爪不收 舌质青紫或紫暗，晦暗无光	[9,34] [9] [20]
动物行为 Animal behavior	精神状态 自主活动 寒热趋向	精神萎靡 活动缓慢倦怠扎堆，喜弓背，懒动 畏寒怕冻，喜扎堆	[38] [9,34] [9]
代谢指标 Metabolic indicators	饮水量 饮食量 体质量 肛温 粪便质地	减少 减少 下降或增长缓慢 下降 大便稀软，溏泄	[9] [9] [38] [9] [34]

2.2 组织形态与分子生物学指标

2.2.1 胃功能指标

胃泌素（gastrin，GAS）和胃动素（motilin，MTL）是消化道重要激素，也是消化性炎症及溃疡的重要指标。GAS可促进胃壁细胞泌酸，刺激胃肠黏膜增生，对消化道运动有促进作用。但GAS分泌过多，可引起胃酸过度分泌，导致胃黏膜屏障受损，从而影响溃疡愈合速度。MTL的分泌与胃肠运动密切相关，能促进胃肠道蠕动，提升胃肠消化和吸收能力^[31-32]。因此，常通过检测GAS与MTL变化趋势来判断动物模型的胃部基础状态，脾胃虚寒型GU动物模型中GAS与MTL含量应呈下降趋势，表明脾胃虚寒型GU动物胃部正常生理功能已遭破坏^[31,41]。

2.2.2 氧化应激和炎症因子指标

氧化应激和炎症反应是胃黏膜损伤的主要原因。当机体超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性降低，丙二醛（malonaldehyde，MDA）含量升高时，表明机体抗氧化调节功能失衡。SOD通过清除活性氧（reactive oxygen species，ROS），抑制ROS与胞膜不饱和脂肪酸反应形成MDA，保护细胞完整性，对于延缓和抑制黏膜损伤具有重要作用^[49]。因此，常通过

检测SOD与MDA的变化来反映模型动物的氧化应激水平。脾胃虚寒型GU动物模型中SOD含量降低与MDA含量升高，表明脾胃虚寒型GU动物的抗氧化机能受损。

炎症反应是引发GU和延迟GU愈合的重要因素。在GU发生发展进程中，肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF- α ）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、白细胞介素-1 β （interleukin-1 β ，IL-1 β ）等炎症因子上调最为显著^[31, 50]。Toll样受体2（Toll-like receptor 2，TLR-2）和髓样分化因子88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）能激活炎症反应，促进炎症因子释放^[9]。因此，常通过检测炎症因子水平评估胃黏膜的炎症程度及溃疡情况。脾胃虚寒型GU动物模型中促炎因子水平呈升高趋势。

2.2.3 其他细胞因子、凝血功能、肠道菌群指标

一氧化氮（nitric oxide，NO）作为胞内第二信使，通过促进上皮细胞增殖，舒张血管改善血运，可加速胃黏膜损伤后的修复，研究发现NO水平在脾胃虚寒型GU大鼠胃黏膜组织中显著降低^[9]。前列腺素E2（prostaglandin，PGE2）由环氧合酶-1（cyclooxygenase-1，COX-1）或COX-2催化花生四烯

酸而成, PGE2 不仅可抑制胃酸分泌, 还可增加黏膜血运, 促进上皮再生, 提高黏膜抵抗力。在苦寒泻下、劳倦过度、乙醇和阿司匹林联合构建的大鼠脾胃虚寒型 GU 模型中, 胃黏膜中的 PGE2 发生显著下调^[9]。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 因表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 结合而活化, 活化后的 EGFR 可促进胃黏膜上皮细胞的增殖与迁移, 增加胃黏膜黏液及糖蛋白的合成和分泌, 对于维护黏膜屏障完整性具有重要作用。在耗气破气、饮食失节联合冰醋酸诱导构建的脾胃虚寒型 GU 模型大鼠胃组织中, EGFR mRNA 和蛋白水平均发生了显著降低^[38]。

正常凝血系统可形成纤维蛋白凝块覆盖 GU 溃疡创面, 阻止创口持续出血、隔绝胃酸侵蚀、降低感染风险, 为 GU 修复营造稳定环境。脾胃虚寒型 GU 模型大鼠其凝血酶时间显著延长, 纤维蛋白原含量显著降低, 表明模型大鼠凝血系统功能受损, 较正常大鼠 GU 愈合能力有所下调^[41]。

调控肠道菌群水平、增加菌群多样性与抗 GU 效应密切相关^[51]。余凌英^[41]研究发现相对于正常对照大鼠, 脾胃虚寒型 GU 模型大鼠其肠道菌群丰度和多样性均有所下调。厚壁菌门和拟杆菌门细菌主要参与机体的能量代谢, 二者丰度比值反映了机体能量吸收与贮存的能力, 是肠道稳态的生理性指标, 比值越低则肠道菌群越稳定。变形菌门包含多种条件致病菌, 其相对丰度的升高可增加肠道对炎症的敏感性, 同时也是肠道菌群失调的标志^[52]。与正常对照大鼠相比, 脾胃虚寒型 GU 模型大鼠拟杆菌门相对丰度降低, 厚壁菌门、变形菌门相对丰度升高, 提示模型大鼠肠道菌群发生紊乱^[41]。从菌群属水平进行分析, 与正常大鼠相比, 模型大鼠肠道中对胃肠道有潜在抗炎保护作用的联合乳酸杆菌属^[53] 丰度亦显著降低^[41]。

脾胃虚寒型 GU 动物模型的组织形态与分子生物学指标见表 5。

3 方药反证

基于中医的辨证论治原则和“方证相关”原理, 通过分析方剂的药物组成和药理作用效果, 可推断其治疗的疾病动物模型所属的证型。

《素问·至真要大论》中“治寒以热, 治热以寒, 而方士不能废绳墨而更其道也”指出寒证应用温热药以祛除寒气^[55]。多项实验研究采用温中散寒类方药对

寒证 GU 模型进行验证: 秦华珍^[44] 研究发现高良姜和大高良姜中含有的黄酮类化合物, 能抑制由冰知母水煎液及冰乙酸水溶液灌胃导致的大鼠胃黏膜损伤、水肿及炎细胞浸润, 改善胃黏膜的防御功能并抑制炎症因子释放, 因此反证由冰知母水煎液及冰乙酸水溶液灌胃构造的大鼠病理模型是 GU 寒证。李明芳^[42] 研究发现红豆蔻中的乙酸乙酯能抑制由灌服冰知母水煎液及冰乙酸溶液导致的大鼠胃酸过度分泌, 促进胃黏膜愈合, 对寒证 GU 有治疗作用, 因此反证由灌服冰知母水煎液及冰乙酸溶液导致的大鼠病理模型是 GU 寒证。这些研究表明温热性质的药物对寒证具有显著的治疗作用, 同时通过“方药反证”原理反证了 GU 寒证动物模型的成功构建。

黄芪建中汤出自汉代张仲景《金匮要略·血痹虚劳篇》“虚劳里急, 诸不足, 黄芪建中汤主之”^[56]。韩运宗^[36] 使用黄芪建中汤治疗, 发现其可改善由耗气破气、饥饱失常和冰醋酸诱导的大鼠胃黏膜溃疡状况, 抑制炎症因子、调节 c-Met 表达, 进而说明耗气破气、饥饱失常和冰醋酸诱导的脾胃虚寒型 GU 模型构建的成功; 陈思清^[37] 和周赛男^[38] 均采用黄芪建中汤治疗耗气破气、饥饱失常及冰醋酸诱导的脾胃虚寒型 GU 大鼠模型, 陈思清发现该方通过升高 EGFR、减少炎症因子释放, 显著改善胃黏膜损伤; 周赛男证实该方能减轻炎症反应, 激活 HGF/c-Met 和 PI3K/AKT 通路以增强胃黏膜防御, 两项研究均验证了由耗气破气、饥饱失常及冰醋酸诱导的大鼠病理模型在病理改变和药物响应特征上符合脾胃虚寒型 GU 的特征。

4 总结与展望

西医 GU 病理模型侧重于疾病的病理展现, 中医脾胃虚寒证候模型则更注重疾病的病因病机, 脾胃虚寒型 GU 模型在脾胃虚寒病因诱导的同时兼顾 GU 的病理特征。目前, 脾胃虚寒型 GU 模型建立缺乏统一的标准方法, 同时也缺乏客观有效的评价手段。针对现有造模方法存在的问题, 首先要加深对中医证候形成受多种因素影响理论的理解, 研究者应根据研究目标选择相应的致病因素, 例如研究生冷食物和熬夜疲惫引起的疾病, 可选择苦寒泻下法和过度劳倦法等致病因素进行造模。此外, “辨证论治”是中医理论的核心, 同一疾病在不同发展阶段可能表现出不同的证候特点, 因此在实验过程中, 研究者需密切观察动物的生理和行为状态, 通过多次辨证分析, 动态评估证候变化并

表5 脾胃虚寒型GU动物模型的组织形态与分子生物学指标

Table 5 Tissue morphology and molecular biological indicators in GU animal models with spleen-stomach deficiency cold type

指标种类 Types of indicators	具体指标 Specific indicators	变化趋势 Variation trend	参考文献 Reference
胃黏膜溃疡 Gastric mucosa ulcers	胃组织 HE 染色	胃黏膜上皮有破损,皱襞有中断,上皮组织有点状溃疡及糜烂;黏膜肌层可见水肿、缺损,有明显炎症细胞浸润	[9,36,38]
	溃疡指数 (UI)	升高	[36-37]
胃液 Gastric juice	胃液酸 pH	胃液总酸度升高	[34]
	胃蛋白酶活性	胃蛋白酶活性升高	[34,54]
胃状态基础指标 Basic indicators of gastric status	胃泌素 (GAS)	降低	[50]
	胃动素 (MTL)	降低	[41]
	生长抑素 (SS)	显著下降	[50]
氧化应激指标 Oxidative stress indices	超氧化物歧化酶 (SOD)	降低	[54]
	丙二醛 (MDA)	升高	[9]
	还原型谷胱甘肽 (GSH)	显著下降	[54]
炎症因子 Inflammatory factors	髓样分化因子 88 (MyD88)	升高	[9,34]
	Toll 样受体 2 (TLR-2)	升高	[9,34]
	肿瘤坏死因子- α (TNF- α)	升高	[34,38]
	白细胞介素-6 (IL-6)	升高	[38]
	白细胞介素-1 β (IL-1 β)	升高	[38]
其他细胞因子 Other cytokines	环氧合酶-2 (COX-2)	显著增加	[29]
	前列腺素 E2 (PGE2)	降低	[9]
	一氧化氮 (NO)	降低	[9,34]
	磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)	显著降低	[38]
	胃黏膜表皮生长因子受体 (EGFR)	降低	[38]
	肝细胞生长因子受体 (c-Met)	显著上升	[38]
	肝细胞生长因子 (HGF)	显著上升	[38]
凝血 4 项 Four coagulation parameters	活化部分凝血活酶时间 (APTT)	有升高趋势	[41]
	凝血酶原时间 (PT)	有升高趋势	[41]
	凝血酶时间 (TT)	显著延长	[41]
	纤维蛋白原 (FIB)	显著下降	[41]
肠道菌群检测 Intestinal flora detection	拟杆菌门	相对丰度显著降低	[41]
	厚壁菌门	相对丰度有升高趋势	[41]
	变形菌门	相对丰度显著升高	[41]
	联合乳酸杆菌属	相对丰度显著降低	[41]
	罗姆布茨菌属	相对丰度显著增加	[41]

根据实际情况及时调整造模方案,从而更精准的模拟临床疾病的动态演变过程。对于模型构建的评价,本文论述的动物体征指标(如体质量下降、皮毛枯槁、舌质暗紫)和组织形态与分子生物学指标(如胃黏膜 HE 染色评估,血清 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平升高)均与文献报道一致,但模式动物间的品种和个体差异,中医证候和疾病的复杂性致使评价指标趋于多样化;通过综合中西医评价指标,虽可兼具中医整体观和西医量化标准化优点,但同时也会导致评价体系的复杂化。因此未来亟需研究并构建稳定性强、易于复制、与临床契合度高、体现中医药特点的脾胃虚寒

型 GU 动物模型及其评价标准,这对于阐述中药治疗脾胃虚寒型 GU 的具体作用机制及治疗效果,开发新型中药制剂具有重要意义。

[作者贡献 Author Contribution]

刘子琪负责文章内容构思、文献检索和论文撰写,同时使用 DeepSeek Chat V3 对论文中部分内容进行语言润色,并进行专业审查和修改;
李云英负责课题设计和论文修改;
李钦参与论文修改和校对;
李元涵参与资料收集和校对;
何芳雁、温伟波负责论文审核把关。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] GONG H Y, ZHAO N, ZHU C L, et al. Treatment of gastric ulcer, traditional Chinese medicine may be a better choice[J]. J Ethnopharmacol. 2024, 324: 117793. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117793.
- [2] LI Z S, ZOU D W, MA X Q, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal disease in China[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(12):2570-2577. DOI:10.1038/ajg.2010.324.
- [3] 薛彩霞, 张雁霞. 714例上消化道出血的临床特点、病因及危险因素分析[J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2022, 38(3):73-75, 85. DOI:10.3969/j.issn.1674-0874.2022.03.016.
- XUE C X, ZHANG Y X. Clinical characteristics, pathogeny and risk factors of 714 cases of upper gastrointestinal bleeding[J]. J Shanxi Datong Univ Nat Sci Ed, 2022, 38(3):73-75, 85. DOI:10.3969/j.issn.1674-0874.2022.03.016.
- [4] JIN Y, ZHANG M, WANG Y F, et al. Protective effect and potential mechanism of the traditional Chinese medicine Shaoyao-Gancao decoction on ethanol-induced gastric ulcers in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022:3069089. DOI:10.1155/2022/3069089.
- [5] WU T T, ZHANG H, JIN Y, et al. The active components and potential mechanisms of Wuji Wan in the treatment of ethanol-induced gastric ulcer: an integrated metabolomics, network pharmacology and experimental validation[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 23: 326: 117901. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117901.
- [6] 高月, 李佳. 黄芪建中汤对老年脾胃虚寒型胃溃疡患者的临床疗效及血清EGF、TIMP-1及PGE2的影响[J]. 中医药学报, 2025, 53(1):93-97. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.250017.
- GAO Y, LI J. Clinical efficacy of Huangqi Jianzhong decoction on elderly patients with spleen and stomach deficiency-cold type gastric ulcer and its effects on serum EGF, TIMP-1, and PGE2 levels[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2025, 53(1):93-97. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.250017.
- [7] 胡羽, 肖景东. 中医中药治疗胃溃疡的研究进展[J]. 中医临床研究, 2017, 9(29): 142-145. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2017.29.071.
- HU Y, XIAO J D. A review on treating gastric ulcer in TCM[J]. Clin J Chin Med, 2017, 9(29):142-145. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2017.29.071.
- [8] 扈丽萍. 李慧臻主任中医治疗胃溃疡经验初探[J]. 光明中医, 2021, 36(14): 2313-2315. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2021.14.015.
- HU L P. Discussion on the experience of director Li Huizhen in treating gastric ulcer with traditional Chinese medicine[J]. Guangming J Chin Med, 2021, 36(14):2313-2315. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2021.14.015.
- [9] 黄志强, 温孝荣. 黄芪建中汤联合督灸对脾胃虚寒型胃溃疡的影响[J]. 光明中医, 2024, 39(23):4772-4774. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2024.23.032.
- HUANG Z Q, WEN X R. Effect of Huangqi Jianzhong decoction combined with governor vessel moxibustion on gastric ulcer of spleen and stomach deficiency-cold type[J]. Guangming J Chin Med, 2024, 39(23):4772-4774. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2024.23.032.
- [10] 宋厚盼, 曾梅艳, 陈小娟, 等. 脾胃虚寒型胃溃疡病证结合大鼠实验模型的建立及评价研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4):468-473. DOI: CNKI:SUN:ZYJC.0.2020-04-019.
- SONG H P, ZENG M Y, CHEN X J, et al. Establishment and evaluation of the combination of disease and syndrome experimental model of spleen stomach deficiency cold type of gastric ulcer in rats[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2020, 26(4):468-473. DOI: CNKI:SUN:ZYJC.0.2020-04-019.
- [11] 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干预[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 258-266. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221845.
- 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]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(19):258-266. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221845.
- [12] 刘霞, 李静, 戴纯辉, 等. 牛乳铁蛋白对实验性胃黏膜损伤及胃溃疡大鼠模型的影响[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(6):757-763. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.06.007.
- LIU X, LI J, DAI C H, et al. Influence of bovine lactoferrin effects on experimental gastric mucosal injury and gastric ulcer rat model[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(6):757-763. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.06.007.
- [13] ABDEL-HAMED A R, ABO-ELMATTY D M, ESSAWY S S, et al. Antisecretory and antioxidative effects of the antidepressants fluvoxamine and mirtazapine on water immersion stress and pyloric ligation-induced gastric ulcer in rats[J]. Int J Health Sci, 2022, 16(3):25-34.
- [14] AL-GABRI N, ELNAGAR G M, SAGHIR S A M, et al. Preliminary study of gastroprotective effect of *Aloe perryi* and date palm extracts on pyloric ligation-induced gastric ulcer in experimental rats[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022(1): 9246785. DOI:10.1155/2022/9246785.
- [15] ZHANG D J, XIANG M, JIANG Y, et al. The protective effect of polysaccharide SAFP from *Sarcodon aspratus* on water immersion and restraint stress-induced gastric ulcer and modulatory effects on gut microbiota dysbiosis[J]. Foods, 2022, 11(11):1567. DOI:10.3390/foods11111567.
- [16] FIGUEIREDO F F, DAMAZO A S, ARUNACHALAM K, et al. Evaluation of the gastroprotective and ulcer healing properties by *Fridericia chica* (Bonpl.) L. G. Lohmann hydroethanolic extract of leaves. J Ethnopharmacol. 2023 Jun 12;309:116338. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116338.
- [17] AKMAL M N, ABDEL AZIZ I, NUR AZLINA M F. *Piper sarmentosum* Roxb. methanolic extract prevents stress-induced gastric ulcer by modulating oxidative stress and inflammation[J]. Front Pharmacol, 2023, 13: 971443. DOI: 10.3389/fphar.2022.971443.
- [18] EDITORS P O. Retraction: antioxidant properties and gastroprotective effects of 2-(ethylthio)benzohydrazones on ethanol-induced acute gastric mucosal lesions in rats[J].

- PLoS One, 2023, 18(11): e0294011. DOI: 10.1371/journal.pone.0294011.
- [19] IBRAHIM M Y, HASHIM N M, DHIYAALDEEN S M, et al. Retraction note: acute toxicity and gastroprotection studies of a new schiff base derived manganese (II) complex against HCl/ethanol-induced gastric ulcerations in rats[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):6792. DOI:10.1038/s41598-020-63217-y.
- [20] HAN Y M, SONG M Y, LEE D Y, et al. Gastric mucosal protective effects of *Cinnamomum cassia* in a rat model of ethanol-induced gastric injury[J]. Nutrients, 2023, 16(1): 55. DOI:10.3390/nu16010055.
- [21] 姚晓艳, 刘文, 宋信莉, 等. 左金对乙醇诱导致大鼠胃溃疡的治疗作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10):2404-2407, 2565. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.10.023.
- YAO X Y, LIU W, SONG X L, et al. Effect and mechanism of Zuojin pills on gastric ulcer induced by ethanol in rats[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(10):2404-2407, 2565. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.10.023.
- [22] LIU H F, CHEN Y Q, HU Y L, et al. Protective effects of an alcoholic extract of *Kaempferia Galanga* L. rhizome on ethanol-induced gastric ulcer in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 325:117845. DOI:10.1016/j.jep.2024.117845.
- [23] 樊继法, 曾海松, 刘吉华. 荜铃胃痛颗粒抗实验性胃溃疡作用研究[J]. 药物评价研究, 2022, 45(2):259-265. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.008.
- FAN J F, ZENG H S, LIU J H. Effect of Biling Weitong Granules in treating experimental gastric ulcer[J]. Drug Eval Res, 2022, 45(2):259-265. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.008.
- [24] IPEK E, EKREN AŞİCİ G S, EPIKMEN E T, et al. Evaluation of acetic acid-induced chronic gastric ulcer healing by propionyl-L-carnitine administration[J]. Chem Biodivers, 2023, 20(7): e202300210. DOI:10.1002/cbdv.202300210.
- [25] 王建兵, 刘二军, 张伟玲, 等. 电针联合健中愈疡片对实验性胃溃疡模型大鼠β-内啡肽及炎症因子的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(5): 925-929. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2018.05.037.
- WANG J B, LIU E J, ZHANG W L, et al. Effects of electroacupuncture plus Jianzhongyuyang Pill on β-endorphin and inflammatory factor in experimental gastric ulcer model rats[J]. J Southeast Univ Med Sci Ed, 2018, 37(5): 925-929. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2018.05.037.
- [26] 马平平, 毕瑁辉, 徐丹, 等. 良附丸对4种实验性胃溃疡模型大鼠的防治效果[J]. 中医药信息, 2018, 35(5):9-12. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.180053.
- MA P P, BI J H, XU D, et al. Therapeutic and preventive effects of Liangfu Wan on four experimental gastric ulcer models in rats[J]. Inf Tradit Chin Med, 2018, 35(5):9-12. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.180053.
- [27] 范东东, 郑丰杰. 从《伤寒论·平脉法》第32条谈中焦寒邪的上逆与下溜[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(1): 5-8. DOI:10.3969/j.issn.1006-2157.2018.01.001.
- FAN D D, ZHENG F J. On ascending counterflow and descending slide of middle energizer cold base on item 32 in Shanghan Lun-Pingmai Fa[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2018, 41(1): 5-8. DOI:10.3969/j.issn.1006-2157.2018.01.001.
- [28] 仇婧玥, 喻昶, 熊萌, 等. 理中汤干预MAPK通路治疗脾胃虚寒型胃溃疡大鼠的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(4):2-9. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20241012.002.
- QIU J Y, YU C, XIONG M, et al. Pharmacodynamic mechanism of Lizhong(理中)decoction in treatment of gastric ulcer due to piweixuhan(脾胃虚寒)in rats via MAPK signaling pathway[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2025, 41(4):2-9. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20241012.002.
- [29] 白敏, 段永强, 杨晓轶, 等. 黄芪建中汤对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4):397-400. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.04.012.
- BAI M, DUAN Y Q, YANG X Y, et al. Effect and mechanism of Huangqi Jianzhong Decoction on gastric ulcer of spleen stomach deficiency cold type in rats[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(4):397-400. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.04.012.
- [30] 张瑞欣, 杨志军, 黄蓉, 等. 不同配比生姜-黄芩药对对胃寒证模型大鼠能量代谢酶、胃肠动力及脑肠肽的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(22):2162-2169. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.22.013.
- ZHANG R X, YANG Z J, HUANG R, et al. Effects of Shengjiang (rhizoma zingiberis recens) -Huangqin(*Radix scutellariae*) herbal pair at different composition ratios on energy metabolism enzymes, gastrointestinal motility and brain-gut peptides in rats with stomach cold syndrome[J]. J Tradit Chin Med, 2022, 63(22): 2162-2169. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.22.013.
- [31] 吴春艳, 邢陈. 康复新液联合黄芪建中汤治疗胃溃疡对炎症因子、氧化应激的影响[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(12):2363-2366. DOI: 10.16448/j.cjtc.2022.1237.
- WU C Y, XING C. Observation on therapeutic effect of kangfuxin liquid combined with Huangqi Jianzhong decoction on gastric ulcer and its influence on inflammatory factors and oxidative stress[J]. Clin J Tradit Chin Med, 2022, 34(12):2363-2366. DOI: 10.16448/j.cjtc.2022.1237.
- [32] 李希新. 对苦寒药伤胃的理论探讨[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(11): 792-794. DOI: 10.3321/j.issn:1001-5302.2001.11.028.
- LI X X. A theoretical exploration on stomach impairment by bitter-cold herbs[J]. China J Chin Mater Med, 2001, 26(11): 792-794. DOI: 10.3321/j.issn:1001-5302.2001.11.028.
- [33] 谢建群, 陆雄, 马军, 等. 健脾温中法对脾胃虚寒型肠易激综合征模型大鼠生长抑素影响的实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2003, 15(4):56-58. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9431.2003.04.022.
- XIE J Q, LU X, MA J, et al. Experimental Study on the Influence upon Somatostatin in Rats of Irritable Bowel Syndrome of insufficiency of the spleen-Yang by Invigorating Spleen and Warming Mid-energizer[J]. J Jiangxi Coll Tradit Chin Med, 2003, 15(4): 56-58. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9431.2003.04.022.
- [34] 陈小娟, 曾梅艳, 宋厚盼, 等. 黄芪建中汤对脾胃虚寒证胃溃疡大鼠的影响[J]. 中成药, 2020, 42(4):867-874. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.04.009.
- CHEN X J, ZENG M Y, SONG H P, et al. Effects of Huangqi Jianzhong Decoction on rats with gastric ulcer of SpleenStomach Deficiency and Cold Pattern[J]. Chin Tradit

- Pat Med, 2020, 42(4): 867-874. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.04.009.
- [35] 孙虎, 丁永伟, 王平, 等. 脾胃气虚型胃溃疡大鼠病证结合模型的制备[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(1):47-50. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2015.01.032.
- SUN H, DING Y W, WANG P, et al. Preparation of the gastric ulcer rat model with deficiency of spleen and stomach[J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2015, 34(1):47-50. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2015.01.032.
- [36] 韩运宗, 陈思清, 刘琴, 等. 黄芪建中汤对脾胃虚寒证胃溃疡大鼠炎症因子及 HGF/c-Met 信号通路的影响[J]. 中国中医急症, 2024, 33(1):22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.01.005.
- HAN Y Z, CHEN S Q, LIU Q, et al. Effects of Huangqi Jianzhong decoction on inflammatory factors and HGF/c-met signaling pathway in rats with gastric ulcer of spleen-stomach deficiency and cold syndrome[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2024, 33(1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.01.005.
- [37] 陈思清, 周赛男, 韩运宗, 等. 黄芪建中汤对胃溃疡大鼠血清炎症因子、胃黏膜表皮生长因子受体表达的影响[J]. 陕西中医, 2023, 44(8): 1032-1036. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2023.08.008.
- CHEN S Q, ZHOU S N, HAN Y Z, et al. Effect of Huangqi Jianzhong decoction on serum inflammatory factors and expression of gastric mucosal EGFR in rats with gastric ulcer [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2023, 44(8):1032-1036. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2023.08.008.
- [38] 周赛男, 刘琴, 周妹, 等. 黄芪建中汤对脾胃虚寒证胃溃疡大鼠胃黏膜保护作用的机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(11): 1978-1985. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2023.11.007.
- ZHOU S N, LIU Q, ZHOU S, et al. Mechanism of action of Huangqi Jianzhong Decoction in protecting gastric mucosa of gastric ulcer rats with deficiency cold of the spleen and stomach pattern[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2023, 43(11):1978-1985. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2023.11.007.
- [39] 何杰滢, 桂蓓, 李梦秋, 等. 胃寒型功能性消化不良大鼠模型的构建[J]. 中药药理学与临床, 2022, 38(2):212-217. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2022.02.028.
- HE J Y, GUI P, LI M Q, et al. Construction of functional dyspepsia models of Wei-han (胃寒) syndrome in rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022,38(2):212-217. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2022.02.028.
- [40] 邵占梅, 仲继冬, 房玉明, 等. 格瓦斯对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠保护作用的研究[J]. 中国酿造, 2022, 41(1):64-69. DOI: 10.11882/j.issn.0254-5071.2022.01.011.
- SHAO Z M, ZHONG J D, FANG Y M, et al. Protective effect of Kvass on gastric ulcer rats with spleen-stomach deficiency [J]. China Brew, 2022, 41(1): 64-69. DOI: 10.11882/j.issn.0254-5071.2022.01.011.
- [41] 余凌英, 李星, 蔡平君, 等. 干姜和炮姜对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠药效学指标及肠道菌群的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(20):2460-2465. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.06.
- YU L Y, LI X, CAI P J, et al. Effects of *Zingiber officinale* and processed *Zingiber officinale* on pharmacodynamic indexes and intestinal flora on gastric ulcer rats with spleen-stomach deficiency and cold type[J]. China Pharm, 2022, 33(20):2460-2465. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.06.
- [42] 秦华珍, 李明芳, 丘海冰, 等. 红豆蔻、大高良姜乙酸乙酯部位对胃溃疡寒证大鼠胃组织 GAS、MOT、EGF、VEGF、6-keto-PGF1 α 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9):3886-3889. DOI: CNKI:SUN:BXYY.0.2018-09-043.
- QIN H Z, LI M F, QIU H B, et al. Effects of ethyl acetate parts of *Alpinia galanga* Will. and *Alpinia galangal*(L.) Will on GAS, MOT, EGF, VEGF and 6-keto-PGF1 α contents in gastro-tissue of gastric ulcer rats with cold syndrome[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(9):3886-3889. DOI: CNKI:SUN:BXYY.0.2018-09-043.
- [43] 柳俊辉, 罗君, 谢鹏, 等. 5 味姜属中药不同部位对胃溃疡寒证大鼠环核苷酸系统的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(12):2831-2833. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.12.006.
- LIU J H, LUO J, XIE P, et al. Effects of 5 kinds of Chinese herbal medicine *Alpinia* in different parts of gastric ulcer of rats with cold cyclic nucleotide system[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2017, 28(12): 2831-2833. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.12.006.
- [44] 秦华珍, 牛新迈, 谢旭格, 等. 高良姜、大高良姜黄酮类成分对胃溃疡寒证大鼠胃组织 PGE2、EGF 和血清 IL-8、TNF- α 等指标的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11):2612-2614. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.11.13.
- QIN H Z, NIU X M, XIE X G, et al. Effects of flavonoids from *Alpinia officinarum* and *Alpinia officinarum* on PGE2, EGF, and serum IL-8, TNF- α levels in rats with gastric ulcer cold syndrome[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(11):2612-2614. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.11.13.
- [45] 魏广义, 刘楠楠, 王淑美, 等. 抗胃溃疡中药实验研究进展[J]. 中药药理学与临床, 2020, 36(5):228-232. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2020.05.029.
- WEI G Y, LIU N N, WANG S M, et al. Experimental progress on traditional Chinese medicines against gastric ulcer[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(5):228-232. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2020.05.029.
- [46] 马玉朋, 袁亚茹, 邸志权, 等. 功能性消化不良动物模型的中医证型及其评价指标研究进展[J]. 药物评价研究, 2024, 47(4):889-896. DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.022.
- MA Y P, YUAN Y R, DI Z Q, et al. Research progress on animal models of functional dyspepsia in traditional Chinese medicine syndromes and evaluation indicators[J]. Drug Eval Res, 2024, 47(4): 889-896. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.022.
- [47] 吉琳, 申琪, 郭向东. 阳虚动物模型及检测指标的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(1):138-145. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.01.021.
- JI L, SHEN Q, GUO X D. Research progress in developing an animal model and detection index for Yang deficiency[J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(1):138-145. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.01.021.
- [48] 尉光艳. 基于颜色模型下不同证型胃脘痛患者舌象客观化特征研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022. DOI: 10.27213/d.cnki.glnzc.2022.000214.

- WEI G Y. Study on the objective characteristics of tongue image in patients with different syndromes of epigastric pain based on color model[D]. Shenyang : Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2022. DOI: 10.27213/d.cnki.glnzc.2022.000214.
- [49] 魏晴, 梁珊珊, 熊瑞, 等. 艳山姜提取物对急性胃溃疡模型小鼠的保护作用研究[J]. 中国药房, 2020, 31(18):2190-2195. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.03.
- WEI Q, LIANG S S, XIONG R, et al. Study on the protective effect of *Alpinia zerumbet* extract on acute gastric ulcer model mice[J]. China Pharm, 2020, 31(18):2190-2195. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.03.
- [50] 王璐瑶, 邓文艳, 周丹, 等. 电针合募配穴对胃溃疡模型大鼠血清生长抑素、胃泌素表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10):2543-2547. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.10.67.
- WANG L Y, DENG W Y, ZHOU D, et al. Effect of electroacupuncture at He-Mu acupoint combination on serum somatostatin and gastrin expression in gastric ulcer model rats[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(10):2543-2547. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.10.67.
- [51] 黄煥迪, 何瑞坤, 戴庆玲, 等. 高通量测序研究3味山姜属中药黄酮类成分对胃溃疡寒证大鼠肠道菌群的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(01):103-106+270-274. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2022.01.025.
- HUANG H D, HE R K, DAI Q L, et al. High-throughput Sequencing Study on Effect of Flavonoids from Three Kinds of *Alpinia* Herbs on Intestinal Flora of Rats with Gastric Ulcer Cold Syndrome s[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(01):103-106+270-274. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2022.01.025.
- [52] 秦百君, 唐曦平, 杨昕, 等. 清解化攻方调节重症急性胰腺炎模型大鼠肠道菌群及对肠黏膜屏障的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(15):1825-1832. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2022.15.07.
- QIN B J, TANG X P, YANG X, et al. Study on the effects of Qingjie huagong decoction on the regulation of intestinal flora and intestinal mucosal barrier in severe acute pancreatitis model rats[J]. China Pharm, 2022, 33(15):1825-1832. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2022.15.07.
- [53] GANGAIAH D, RYAN V, VAN HOESEL D, et al. Recombinant *Limosilactobacillus* (*Lactobacillus*) delivering nanobodies against *Clostridium perfringens* NetB and alpha toxin confers potential protection from necrotic enteritis. Microbiology-Open. 2022 Apr;11(2):e1270. DOI: 10.1002/mbo3.1270.
- [54] 仇婧玥. 基于高通量 mRNA 测序探讨理中汤对胃溃疡脾胃虚寒证大鼠的干预机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023. DOI: 10.27138/d.cnki.ghuzc.2023.000227.
- QIU J Y. Based on high-throughput mRNA sequencing, the intervention mechanism of Lizhong Decoction on gastric ulcer rats with spleen-stomach deficiency-cold syndrome was discussed[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2023. DOI: 10.27138/d.cnki.ghuzc.2023.000227.
- [55] 瞿琪, 姜瑞, 陈祎洲, 等. 基于"寒者热之"探讨温针灸在膝关节炎治疗中的应用[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(10):234-237. DOI:10.11954/ytctty.202410052.
- QU Q, JIANG R, CHEN Y Z, et al. Application of warm acupuncture in the treatment of knee osteoarthritis: exploring the concept of warming the cold[J]. Asia Pac Tradit Med, 2024, 20(10):234-237. DOI: 10.11954/ytctty.202410052.
- [56] 白敏, 段永强, 杨晓轶, 等. 黄芪建中汤对脾胃虚寒型胃溃疡模型大鼠 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20):32-38. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201908.
- BAI M, DUAN Y Q, YANG X Y, et al. Effect of Huangqi Jianzhongtang on JAK2/STAT3 signal pathway in rats with spleen-stomach deficiency cold type gastric ulcer[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(20):32-38. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201908.

(收稿日期:2025-01-24 修回日期:2025-06-10)

(本文编辑:陈毅)

[引用本文]

- 刘子琪, 李云英, 李钦等. 脾胃虚寒型胃溃疡动物模型研究进展[J]. 实验动物与比较医学, DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2025.015.
- LIU Ziqi, LI Yunying, LI Qin, et al. Research Progress on Animal Models of Gastric Ulcer of Spleen-Stomach Deficiency Cold Type [J]. Laboratory Animal and Comparative Medicine, DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2025.015.