

· 学术探讨 ·

“体-病-证”三位一体气虚啮齿类动物模型的构建与评价

邓亚胜^{1,2}, 林江³, 郝域江⁴, 周倩¹, 范燕萍², 李汶玥², 刘永辉², 倪召兵², 陈秋^{1*}, 明溪^{4*}
(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075; 2. 防城港市中医医院, 广西防城港 538000;
3. 广西中医药大学, 南宁 530200; 4. 云南中医药大学第一临床医学院, 昆明 650051)

[摘要] 中医体质学说是近年来新兴起的学科, 体质对疾病的发生发展变化和转归预后具有重要意义, 现如今部分临床学者采用“辨体-辨病-辨证”新型诊疗模式进行诊治疾病, 将体质视为诊疗过程中的核心要素。体质与病因、发病、病机、辨证、治疗均存在紧密联系。在此背景下, 基于体质的动物模型构建对于深化临床试验研究具有深远意义。该文聚焦于气虚啮齿类动物模型的构建与评估, 旨在探讨如何在气虚体质动物模型的基础上, 进一步诱导出气虚证候及相关疾病状态, 从而构建出“体-病-证”三位一体的综合动物模型。该模型的建立, 不仅为中医药领域针对特定体质、疾病及证候的新型疗法和药物研发提供了坚实的实验基础, 也极大地推动了中医药理论的现代化与科学化进程。通过综合运用多学科技术与方法, 对模型的有效性、可靠性及实用性进行了全面评估, 旨在为未来的中医药研究开辟新的道路, 促进中医药事业的发展。

[关键词] “体-病-证”三位一体; 气虚质; 气虚证; 气虚病证结合; 啮齿类动物模型

[中图分类号] R229; R241; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)08-0274-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20250312

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250217.0946.001>

[网络出版日期] 2025-02-17 19:23:46 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Construction and Evaluation of "Constitution-disease-syndrome" Trinity Model for Rodents with Qi Deficiency

DENG Yasheng^{1,2}, LIN Jiang³, XI Yujiang⁴, ZHOU Qian¹, FAN Yanping², LI Wenyue², LIU Yonghui²,
NI Zhaobing², CHEN Qiu^{1*}, MING Xi^{3*}
(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 610075, China;
2. Fangchenggang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fangchenggang 538000, China;
3. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;
4. The First Clinical Medical College, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650051, China)

[Abstract] The theory of constitution in traditional Chinese medicine (TCM) has emerged as a new discipline in recent years. Constitution plays a vital role in the onset, progression, transformation, and prognosis of diseases. At present, some clinical scholars have adopted a novel diagnostic and treatment model of "constitution differentiation-disease identification-syndrome differentiation", in which constitution is regarded as a core element throughout the diagnostic and therapeutic process. Constitution is closely associated with etiology, onset, pathogenesis, syndrome differentiation, and treatment. Against this background, the

[收稿日期] 2024-11-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060884, 82060825); 云南省基础研究计划重点项目(202401AS070809); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(ZYYZDXK-2023190); 云南省万人计划青年拔尖人才专项(YNWR-QNBJ-2019-196); 云南省兴滇英才支持计划-医疗卫生人才专项(XDYC-YLWS-2023-0092); 云南省高层次中医药人才项目(学科带头人-中医儿科学); 熊磊全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教函[2022]75号); 云南省教育厅科学研究基金项目(研究生类2024Y378); 广西名中医林江传承工作室项目(广西中医科教发展[2021]6号); “全国高校黄大年式教师团队”-广西中医药大学中西医基础课程教师团队项目(教师函[2022]2号); 中医学广西一流学科项目(桂教科研[2022]1号)

[第一作者] 邓亚胜, 在读博士, 从事内分泌代谢性疾病的中西医结合防治临床研究, E-mail: 1440362586@qq.com

[通信作者] * 陈秋, 博士, 教授, 主任医师, 从事内分泌代谢性疾病的临床与机制研究, E-mail: chenqiu1005@cdutcm.edu.cn;

* 明溪, 博士, 副教授, 副主任医师, 从事儿科肺系疾病研究方向, E-mail: 1791536722@qq.com

construction of animal models based on constitution holds far-reaching significance for advancing clinical research. This paper focuses on the construction and evaluation of rodent models with Qi-deficiency constitution, aiming to explore how to further induce Qi-deficiency syndromes and related disease states on the basis of Qi-deficiency constitution models, thereby developing an integrated animal model that embodies the trinity of "constitution-disease-syndrome". The establishment of this model not only provides a solid experimental foundation for the development of new therapies and drugs in TCM targeting specific constitutions, diseases, and syndromes, but also greatly promotes the modernization and scientific advancement of TCM theory. By comprehensively applying multidisciplinary technologies and methods, the study evaluates the model's validity, reliability, and practicality, with the aim of opening new avenues for future research in TCM and promoting the development of the field.

[Keywords] "constitution-disease-syndrome" trinity; Qi deficiency constitution; Qi deficiency syndrome; Qi deficiency disease-syndrome combination; rodent models

现阶段通过在动物模型上实施药物干预,是研发治疗疾病及减轻疾病症状药物的关键,是促进医药卫生发展的重要基础。动物实验已经成为现代科学实验研究中不可或缺的一部分,是使科学研究从分子、细胞水平引入到临床研究中能够实现的关键纽带,可深入探索到肉眼难以观察到的物质内部,揭示一些更加具体、更为准确的规律。但限于伦理、疾病差异及其他因素影响,无法在人体上复刻疾病的病理变化及疾病特征,因此构建合适的动物模型,使其能够最大限度地复现人类疾病,供人们探究其病变机制、明辨药理机制、观察疾病始终,也是一个好的办法。

现阶段动物模型的构建多为疾病病理特征的构建,常采用单因素、复合因素的造模方法模拟现代医学疾病发病机制,以求完美重现出疾病的病变特征和病理变化机制,构建出与临床疾病紧密相关的动物模型。病证结合动物模型作为实验动物模型发展的新方向,多利用中医病因造模或中医病因与西医病理造模相结合方式进行,在构建疾病外在表征及病理变化的同时,又注重中医辨证四诊合参的诊疗手段,极大增加了模型制备动物与人类疾病的吻合度。近年来,伴随体质学说的发展,广大学者认识到体质与疾病的产生和发展具有紧密的联系,部分学者采用“辨体-辨病-辨证”的新型诊疗模式进行疾病的诊治,把体质放在一个重要的位置^[1]。体质与病因、发病、病机、辨证均有密切联系,体质是辨证的基础,动物模型的建立应在适宜体质选择的基础上进行,因此制备“体-病-证”三位一体动物模型十分必要。笔者从气虚啮齿类动物的体质筛选构造及气虚证动物模型的制备入手,思考总结三位一体动物模型的构建与其评价指标,为构建更加科学化、规范化的气虚相关动物模型提供理论、方法上的指导。

1 “体-病-证”三位一体气虚模型构建方法

1.1 气虚体质动物模型的选择与制备

体质与疾病的中医证候具有相近性,体质是个体在遗传基础上加之后天内外环境的共同影响下形成,体质与中医证候的差异在于体质的形成、发展、变化具有先天遗传性和相对稳定性的个性特征^[2]。体质与中医证候在临床上常难以区分,但体质的形成受到遗传信息的影响,具有与亲代相类似的特征,特征一旦形成常难以改变。故体质模型具有的症状是稳定存在的,而疾病模型的证候一旦疾病痊愈则疾病特征会消失。

体质与疾病的区别在于体质模型本身没有特定的疾病,也不能用疾病诊断的指标评价。临床动物实验常选用的啮

齿类动物为鼠类,陈小野等^[3]通过对10种大鼠的外观、舌象、下丘脑-垂体-甲状腺轴功能等的检测进行判定动物存在偏颇体质。不同品系的鼠类从外观特征、舌象、大便、体温、脏器质量、下丘脑-垂体-甲状腺轴功能等显示出中医体质的虚实,气虚时细胞的免疫功能降低,可以从与其相关的肾上腺功能和胸腺、脾脏相关的免疫功能进行检查,以上研究结果表明鼠类存在体质的偏颇^[2,4]。评估气虚质动物模型,主要从宏观行为学指标和微观分子生物学指标进行评价。宏观指标主要从动物的整体症状与体征、毛发、活动时状况、应激反应、体质量、体长、进食量、饮水量、游泳时间、体(肛)温、肛门情况、舌象、二便等进行判定。微观指标主要从模型动物的细胞、分子水平、免疫、代谢、生化等多方面进行评价。气虚质鼠类偏颇体质宏观指标表现为精神萎靡,蜷缩懒动,反应迟钝,毛发干燥枯槁稀松,易脱落,鼻、唇、耳、爪等部位色泽苍白,饮食减少,体质量轻,力竭游泳时间、负重游泳时间缩短,舌质淡,脉弱等表现。微观指标:免疫功能降低,脏器系数降低、血清淀粉酶和D-木糖排泄率降低等方面的改变。

基于以上,笔者认为建立气虚质啮齿类动物模型可采取以下方法,在构建气虚证病相关疾病证候动物模型时,首先选择气虚质动物,再进行病证相关中医证候及疾病病理变化的构建。气虚体质动物模型的制备可从以下几点进行考虑:(1)根据气虚质动物的宏微观指标进行模型动物挑选。(2)气虚质具有可遗传性和相对稳定性的体质特征,鼠类具有易饲养繁殖特点,对气虚质鼠进行繁殖,子代可遗传亲代鼠的体质类型。同时体质受地域环境、饮食结构、劳逸、情志等的影响。故气虚体质的构建既要保证鼠的内在遗传稳定性,另一方面也要创造气虚偏颇体质具有的外部条件,①如在亲代孕育后代时,添加喂养不当、早产等易因素,促使子代鼠先天不足;②体质具有群体趋同性,可通过改变外部环境(高海拔、低气压环境)、饮食结构(喂养不当、摄入营养不足)、生活方式(长期持续过度疲劳),通过人为方式改变动物的形态结构和生理机能,使其向气虚质进行转化。通过上述方式可以增加气虚质动物模型的构建速度,提高成模率,减少误差。

1.2 气虚证动物模型的构建

气虚为中医学特有的证候。气虚证是指元气不足、脏腑功能减退,以气短、神疲、倦怠乏力、自汗、舌淡、苔白、脉弱等证候表现。形成气虚证的原因包括禀赋不足、后天失养、久病、重病耗气、劳累过度、年老体弱等。当前临床研究表明气虚与机体的免疫反应、内分泌调节、能量代谢、代谢反应等。

气虚证包括肺气虚、脾气虚、心气虚、肾气虚,气虚病证结合动物模型的造模方法多采用中医病因造模方法、西医病理造模方法、中医病因与西医病理结合的造模方法。主要造模方法可通过改变模型动物外在生活环境和自身条件造成该种疾病的证候表象(动物的生物学表现如舌、唇、耳、爪、眼球、毛发、尾尖及动物行为学表现上模拟与人相同或类似症状的表征),同时采用物理、化学、生物、物理或机械等致病因素人为干预模型动物,复制出某种由疾病引起的病理表现(如血尿等生化指标、炎症因子、组织器官病理损伤等微观变化),或者建立模型过程中采用中药或其他中医疗法进行治疗,观察其临床疗效和病理变化。最终形成既有中医证候表现特征又具有现代医学疾病特征的动物模型。

1.2.1 肺气虚证动物模型构建 肺气虚证主要是肺气虚弱,卫气不固,宣降无力所表现的证候,多因久病咳喘,肺气亏耗;或脾胃气虚,生化不足所致。主要临床表现为咳喘无力少气不足以吸,动则益甚,咳痰色白清稀,面色淡白,声低懒言等症^[5]。肺气虚证动物模型制备主要根据中医对肺气虚证病因病机的认识,中医学认为“肺主气,司呼吸”“肺为娇脏”“阳气者,卫外而为固也”等理论。目前肺气虚的模型制备方法多采用刨花、锯末、烟叶、二氧化硫等多种材料混合进行烟熏,诱导呼吸系统组织器官的氧化应激及炎症反应,部分模型制备实验采用细菌、脂多糖(LPS)、寒邪侵袭等方法。烟熏法适用于研究环境污染对呼吸系统影响的相关疾病,如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺癌等^[6-8]。烟熏结合冰水刺激法,适用于研究环境污染和冷应激对呼吸系统疾病的共同影响,以及探索相关疾病的发病机制和治疗方法^[9-10]。SO₂吸入结合冰水法^[10]与SO₂吸入+风寒刺激法^[11-12],适用于中医理论中的“风寒袭肺”相关疾病研究。烟熏+气管内注射LPS^[13]与烟熏、风寒刺激与气管内注射LPS相结合的方法^[14-15],适用于研究复杂疾病机制,如COPD、支气管哮喘等。呼吸道生物被膜铜菌滴鼻加冷水游泳的方法,适用于中医理论中的相关疾病研究,如慢性支气管炎、肺气肿等^[16-17]。见增强出版附加材料。

1.2.2 脾气虚证动物模型构建 脾气虚证主要是脾气不足,运化、受纳、腐熟功能失职所表现的证候。该证候由饮食失节、劳倦过度、思虑过甚、先天禀赋不足、素体虚弱,或由他脏病变转化,致使脾气亏耗,运化失常。主要临床表现为腹胀纳呆,食后胀甚,大便溏泄,胃脘部隐痛,少气懒言等症^[18]。脾气虚证动物模型制备主要根据中医对脾气虚证病因病机的认识,中医学认为脾为后天之本,主运化,为气血生化之源,脾虚则运化失司,气血生化乏源。中医学中有“劳则气耗”“劳倦伤脾”“苦寒降泻之药损伤脾胃”等理论,故脾气虚证临床动物实验的中医病因造模方法常采用苦寒泻下、疲劳过度、饮食失节、耗气破气等。病理造模主要根据现代医学对于脾气虚的研究结果,采用物理、化学等方法造模,使模型动物产生病理生理的改变,包括血细胞检测、D-木糖吸收排泄率、血清肌酸激酶、胃黏膜病理改变、脏器指数、交感神经及副交感神经功能等指标。

常见苦寒泻下法^[19],适用于研究苦寒药物对脾胃的影

响,包括消化吸收不良、免疫力下降等脾虚病理,以及健脾益气中药的疗效评估。饥饱失常法^[20]与饥饱失常+劳倦过度法^[21],适用于研究饮食不规律和劳累对脾胃功能的影响,以及两者共同作用下的病理机制。苦寒泻下+劳倦过度法^[22]与苦寒泻下+劳倦过度+饥饱失常法^[23],适用于研究多种因素共同作用下的脾胃损伤病理机制,以及评估治疗策略的效果。耗气破气法^[24]与耗气破气+饥饱失常法^[25],以及耗气破气+劳倦过度+饥饱失常法^[26],适用于研究脾气受损、运化功能下降的病理机制,以及评估治疗策略的效果。偏食五味法^[27-28],适用于研究过食某种味道对脾胃功能的影响,以及评估治疗策略的效果。秋水仙碱法,适用于研究免疫反应导致的多发性肌炎、重症肌无力等肌病的病理机制^[29-30]。新斯的明喂饲法,适用于研究腹泻病理机制及治疗方法^[31-32]。腹外X射线照射法,适用于研究肌肉萎缩、血小板减少等病理机制及治疗方法^[29,33]。结肠与回肠切除术,适用于研究术后应激反应、肠道营养吸收功能减弱等病理机制及治疗方法^[34]。利血平加饮食控制法,适用于研究脾虚症状及其相关病理机制^[35-36]。见增强出版附加材料。

1.2.3 心气虚证动物模型构建 心气虚证主要为心气不足,鼓动乏力所表现的证候,主要由久病体虚,或先天禀赋不足,或年老脏器虚衰,或暴病伤正所致。临床表现为心悸怔忡,胸闷气短,神疲乏力,动则诸证加重,自汗,面色淡白,舌淡,苔白,脉弱表现^[37]。心气虚中医证候动物模型的构建与中医理论紧密相关,中医学认为心主血脉、心藏神,心脏的正常搏动需要具备心气充沛、血液充足的条件。中医学中有“惊则心无所依,神无所归”“劳则气耗”“气为血之帅,血为气之母”“心脏,血脉之气也”等理论。故心气虚动物模型常用病因造模方法如惊、劳、慢性失血、限制饮食等方法。病理造模主要采用心得安、垂体后叶素降低冠脉血流量,引起心肌缺血,使模型动物产生心气虚症状及病理表现,主要会造成心功能、心肌酶、免疫功能、血流动力学等改变。

常见水环境站台睡眠剥夺、水环境站台睡眠剥夺+负重力竭游泳法,适用于研究中医气虚状态及其相关疾病的发病机制^[38-39]。自然衰老法,适用于研究自然衰老过程中的生理变化和抗衰老策略^[40]。睡眠剥夺结合垂体后叶素注射法,适用于研究心血管疾病、高血压等与血管收缩相关的疾病^[41-42]。强迫跑步+心得安法^[43]与控食、强迫跑步+心得安法^[44],用于研究体力消耗、应激状态与心脏及循环系统的关系^[36]。控食、负重力竭游泳+心得安法^[45]与控食、负重力竭游泳+心得安+垂体后叶素法^[46],适用于研究复杂疾病病理生理过程,尤其是需要综合多种因素模拟的疾病。免疫损伤合并动脉硬化法^[47],适用于研究动脉硬化与免疫损伤的关系,以及中医理论中的气血关系。慢性放血+心得安法,适用于研究气虚血瘀病理状态下的相关机制或药物效应^[48]。见增强出版附加材料。

1.2.4 肾气虚证动物模型构建 肾气虚主要为肾气亏虚,藏纳和收涩功能失职,生长生殖功能下降所表现的证候。主要由年幼肾气未充,或年高肾气亏虚,或房劳过度,或久病伤肾等所致。主要临床表现为腰膝酸软,耳鸣耳聋,尿频数清长,

夜尿频多等症^[49]。肾气虚证动物模型制备主要根据中医学对脾气虚证病因病机的认识,中医学认为肾为先天之本,藏精,主水,纳气。中医学中有“恐伤肾”“恐则气下”“劳则气耗”等理论。故临床模型制备中医病因造模常采取惊恐、悬吊应激、过度疲劳等方式。病理造模主要采用氨基糖苷类抗生素卡那霉素造成模型动物肾损伤,引起肾功能减退、肾小管损伤等机制,使模型产生肾气虚症状。

“惊恐伤肾”及“劳则气耗”理论^[50-51],适用于中医相关疾病的研究,特别是与情志因素和劳累相关的疾病,如肾虚、气虚等。卡那霉素诱导法^[52-53],适用于药物诱导的肾功能障碍研究,特别是需要模拟肾损伤药物作用的实验,见增强出版附加材料。

1.3 气虚病证结合动物模型的构建

1.3.1 肺气虚病证结合动物模型构建 肺气虚证病证结合动物模型构建常在肺气虚证构建基础上,添加疾病诱导因素或肺气虚证本身存在某些疾病的病理特征,如慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病。动物模型建立后常引起免疫功能、炎症病变、组织病理病变等微观指标变化。常见慢性阻塞性肺疾病动物模型:①单纯烟熏法^[54];②气管注射LPS联合烟熏法^[55];③烟熏结合木瓜蛋白酶吸入^[56-57];这些方法旨在探索COPD发病机制及治疗策略。慢性支气管炎动物模型:①烟熏法^[54];②气管注射LPS联合烟熏,模拟炎症病理^[58];③二氧化硫与烟叶交替烟熏,加剧呼吸道炎症^[59];④烟熏联合浓氨水雾化,刺激呼吸道黏膜形成炎症^[60]。这些方法旨在为研究慢性支气管炎发病机制和治疗方法提供实验基础。变应性咽炎动物模型。采用烟熏结合卵清白蛋白与氢氧化铝致敏法^[61],上述方法旨在模拟变应性咽炎病理过程。间质性肺炎动物模型。采用博来霉素(BLM)气管内注入法^[62]。见增强出版附加材料^[63-64]。

1.3.2 脾气虚病证结合动物模型构建 脾气虚证病证结合造模方法主要采用病因造模与病理造模相结合的方式,如在脾气虚证造模的基础上添加疾病造模因素,如采用劳过度、饮食失节结合抗生素法制备脾气虚反复呼吸道感染动物模型。常见反复呼吸道感染动物模型:①抗生素结合疲劳饮食法^[65];②利血平法^[66];变应性鼻炎动物模型^[67];2型糖尿病动物模型^[68-69];慢性萎缩性胃炎动物模型^[70]。见增强出版附加材料^[71-74]。

1.3.3 心气虚病证结合动物模型构建 心气虚证病证结合动物模型临床常用于心力衰竭、心肌梗死合并心力衰竭等疾病,多采用化学药物或手术造成心肌缺血,引起心气虚。常见心力衰竭^[75]、心肌梗死合并心力衰竭^[76-78]、充血性心力衰竭动物模型^[79],见增强出版附加材料^[80-81]。

1.3.4 肾气虚病证结合动物模型构建 肾气虚证病证结合动物模型临床上常见为支气管哮喘,主要采用病因与病理造模相结合的方式。常见支气管哮喘动物模型^[82-83],见增强出版附加材料。

2 “体-病-证”三位一体气虚动物模型评价体系

中医证候动物模型的观察与评价是对疾病模型是否成功建模的重要参考指标,动物模型无法复制中医学诊断疾病

时的四诊合参等诊断手段,因此对实验模型的判定主要通过观察动物的整体症状与体征、毛发、活动时状况、应激反应,体质量、体(肛)温、体长、进食量、饮水量、游泳时间、肛门情况、舌象、二便等宏观指标(生物学、行为学指标)及通过细胞、分子水平、免疫、代谢、生化等多方面进行筛选与中医证型相符合的微观指标变化,并且结合临床试验及经验,以此来对相关证候的建模进行认定与评价。

肺气虚在中医理论中是指肺功能减弱,导致气体交换、水液代谢及卫外功能等受损的病理状态,从而在体质上有所反映。在肺气虚动物模型中,可观察到免疫与呼吸系统相关指标的变化。免疫方面,免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM等免疫球蛋白水平降低,表明机体对外界病原体防御力减弱;T淋巴细胞转化率下降,显示T细胞免疫应答活性降低;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 α 等炎症细胞因子水平升高,反映肺气虚引发的炎症反应。肺功能方面,每分钟通气量(MV)、呼气峰值流量(PEF)及吸气峰流量(PIF)等指标降低,显示呼吸功能受损;血气分析显示酸碱度(pH)、氧分压(PO₂)、氧饱和度(SaO₂)下降,二氧化碳分压(PCO₂)升高,影响气体交换与酸碱平衡。此外,肺气虚还影响血液流变学,如黏度增高、电泳时间延长,可能与血液循环障碍相关。支气管肺组织形态学及灌洗液检查也显示肺组织形态及细胞成分、生化指标的变化^[11,84-85]。中医体质分类指标方面,肺气虚动物模型表现出以下生物学和行为学特征,如动物精神萎靡,消瘦,呼吸急促,叫声减弱,偶尔可闻咳嗽声、痰鸣音,鼻孔流出清稀分泌物等,这些体征与中医肺气虚理论相吻合,全面体现了肺气虚对动物体质的深刻影响。

脾为中医理论中的后天之本,与机体的消化吸收、气血生成及水液代谢等生理功能密切相关。同时,脾也具有重要的免疫调节作用,与机体的免疫细胞、免疫因子及免疫器官等共同构成了一个复杂的免疫网络。在脾气虚的动物模型中,由于脾的生理功能受损,机体的免疫功能也会受到相应的影响。具体而言,脾气虚会导致免疫细胞数量减少且功能下降,如外周血T细胞(CD4⁺/CD3⁺亚群)减少,NK细胞活性降低,削弱抗肿瘤与抗病毒能力;炎症细胞因子TNF- α 、IL-1 β 含量可能下降,抑制炎症反应,但也可能因个体差异导致过度释放,引发过度炎症。此外,脾气虚影响免疫器官,如脾脏萎缩或功能下降。同时,消化吸收功能减弱,表现为摄食量及饮水量减少,大便稀溏、不成形或脱肛,活动缓慢、活动量减少等行为学变化,均体现体质下降^[4,86-87]。

心气虚在中医理论中是指心脏功能减弱,导致血液循环、氧气供应、心脏节律及精神活动等全身机能受损的病理状态。心气虚动物模型展现出心血管系统相关的微观指标变化:心脏结构受损,如质量减轻、心肌细胞萎缩、纤维排列紊乱;心功能指标异常,包括心率、左心室压力及其变化速率等,体现心脏功能下降。血流动力学亦受影响,每搏输出量(SV)、每分输出量(CO)、心指数(CI)降低,外周血管阻力升高,表明血液循环障碍。心肌细胞代谢与能量供应受损,ATP含量下降,乳酸脱氢酶(LDH)活性变化,反映心肌细胞能量代谢异常及损伤。此外,中医体质分类指标如活动性、

反应灵敏度、体质量、毛发光泽度等,间接反映动物体质下降,如活动减少、反应迟钝、体质量下降、毛发枯槁。精神活动方面,模型动物表现出精神萎靡、活动力减弱,与中医“心主神明”理论相符。这些变化共同揭示了心气虚对动物体质的全面影响^[45,78,88-90]。

肾气虚在中医理论中是指肾脏功能减弱,导致生殖、生长发育、水液代谢、内分泌及骨骼健康等全身机能受损的病理状态。在动物模型中,肾气虚表现为一系列微观指标变化,生殖细胞数量减少、功能下降,如精子活动力、存活率降低,睾酮、雌二醇等激素水平异常,反映生殖与内分泌受损。同时,肾功能指标如血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)升高,尿液中尿蛋白、尿隐血变化,表明肾脏排泄与水液代谢障碍。此外,“肾主骨,生髓”,肾气虚会导致骨骼失去滋养,骨密度下降骨密度降低。肾功能不全时,还可能伴随甲状旁腺功能亢进等病理改变,甲状旁腺素(PTH)、降钙素(CT)等骨代谢激素水平变化,体现骨骼健康受损。肾气虚封藏功能失职,精微物质外泄,导致蛋白质合成与分解代谢异常,血液生化指标如总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)及白蛋白/球蛋白值(A/G)异常,反应全身营养功能降低。宏观体征方面,中医体质分类指标与肾气虚理论高度相符。生物学指标上,动物表现出精神萎靡、畏寒、小便频数清长、尿比重降低、食量下降、体质量增长缓慢及毛发稀疏等症状。行为学指标上,动物呈现蜷卧状态,力竭游泳时间和负重游泳时间均缩短,这反映了其活动能力和耐力的下降,这些变化共同体现了肾气虚导致的体质全面衰退^[50,91],见增强出版附加材料。

3 讨论

现阶段,动物模型的构建仍处于不断发展阶段,体质动物模型的构建是实现临床疾病由“辨病-辨证”迈向“辨体-辨病-辨证”诊疗模式的重要实验研究基石。当前体质动物模型的制备方法和模式尚不健全,临床可根据体质的宏微观指标进行适宜体质的筛选,同时根据体质受先后天因素影响的特点进行偏颇体质构建。体质动物模型的制备对于临床研究具有较为深远的意义,临床大量研究表明,偏颇体质是某些疾病的高危因素,如糖尿病、冠心病、高血压、抑郁症、过敏性鼻炎、慢性支气管炎等疾病,体质与疾病的发生发展紧密相关^[92]。每种体质都有其易转向证型,而每种疾病都有其侧重的偏颇体质,体质与证型存在趋同性,体质决定机体对疾病的易感程度和病变类型的倾向性,如气虚质患者易患证型多为气虚证^[93]。气虚体质群体容易患慢性阻塞性肺疾病、慢性支气管炎、间质性肺炎、哮喘、糖尿病、心衰等气虚证相关易感性临床疾病。体质可影响疾病的转向和转归,故临床诊疗需兼顾体、病、证3种因素,在气虚体质的基础上进行气虚证和相关疾病动物模型的构建。

3.1 “体-病-证”三位一体动物模型构建的优势 中医诊疗因证型不同,常采用“同病异治”“异病同治”的辨证论治手段,辨治的核心在于证候,证候改变的根本源于体质。同种病因或疾病,体质不同则可表现不同的证候,而相同的体质即便病因或疾病不同,也因体质相同出现同样的证候转变。体质因素在很大程度上决定了疾病的证候类型,并且深刻影

响个体对于治疗措施的反应差异。因此构建动物模型时,将体质因素纳入考量显得尤为重要,以便更精确地模拟和解析疾病与体质之间的复杂相互作用。

“体-病-证”三位一体构建动物模型,具有其特定的优势,首先是避免病证多样化。众所周知,体质与疾病的病因、发病、病机、辨证均有密切联系,不同偏颇体质对疾病的易感性和疾病发展深度和转归均存在差异,在明确疾病及其证候的前提下,增加其易感体质因素的介入,可以极大程度减少因体质不同造成的病证差异,减少疾病与证候的多样化;二是稳定性好。气虚偏颇体质与气虚证具有相似性,气虚偏颇体质的发病较易发展为气虚证相关疾病,采用气虚质动物进行气虚证的疾病模型构建较为容易。众所周知,采用中医病因造模,如苦寒泻下、力竭游泳、睡眠剥夺等制备的气虚动物模型具有自愈性,病因与病理因素相结合在一定程度上可以减少自愈的发生。在单纯病因造模或病因与病理相结合造模基础上添加体质因素,可以大大增加制备模型的稳定性,避免了因模型动物自愈性对实验造成的影响,也确保因体质差异构成疾病病情深浅的影响;三是具有可重复性。不同偏颇体质的筛选及其制备具有其特定的方法,病证模型构建在特定的体质基础之上,从而在相同病因或病理因素影响下,模型的制备方法、周期、药物剂量等可逐渐标准化,减少模型制备过程中的不可控因素,提高模型的制备效率,控制证型多样化,使模型的制备具有可重复性;四是面向疾病针对性高。在气虚偏颇体质基础上进行气虚证相关疾病动物模型的建立,采用中医药疗法进行治疗,较有利于研发具有针对性的治疗举措用于治疗明确偏颇体质和证型的相关疾病,增加了临床诊疗的精准性。对于研究开发中医药治疗体质、疾病、证型三位一体的新型疗法和药物存在深远的意义;五是模拟临床更真实。通过整合体质、疾病与证候3个维度,该模型能够更全面地模拟临床实际情况,反映疾病在不同体质背景下的复杂性和多样性。这不仅有助于深入理解疾病发生发展的机制,还能为中医临床诊断和治疗提供更加贴近实际的参考依据;六是便于中医理论验证与阐释。该模型为中医理论中的体质学说、证候理论等提供了实验验证的平台。通过观察和分析模型在不同体质、疾病和证候状态下的表现,可以进一步验证和阐释中医理论的科学性和合理性,推动中医理论的现代化发展;七是利于个性化医疗方案的制定。该模型能够模拟不同体质对疾病和治疗的反应差异,有助于制定更加个性化和精准的医疗方案。通过针对特定体质和证候类型进行干预和治疗,可以提高疗效并减少副作用,为患者提供更加优质的医疗服务;八是推动新药研发与创新。基于“体-病-证”三位一体的动物模型,可以开展针对特定体质和证候类型的新药研发工作。通过筛选和评估新药在不同体质和证候状态下的疗效和安全性,可以加速新药研发进程并推动中医药创新成果的转化应用。

3.2 模型应用局限性分析与建议 在中医药研究领域,“体-病-证”三位一体动物模型具有广泛的应用价值,可用于药效评价、作用机制研究、新药筛选和药效优化。通过给予中药或复方治疗,观察动物的行为学、生理指标、组织学及分子生

物层面的变化,从而评估药物的疗效并揭示其作用机制。然而,该模型在应用过程中也面临一些局限性。首先,动物间的生理、生化、遗传差异可能导致模型构建和评价出现偏差,需选择遗传背景相似、性别和年龄一致的动物,并进行严格筛选、分组及足够数量的实验以减小个体差异。其次,造模过程中的误差或偏差影响模型可靠性和准确性,应制定详细的造模方案和操作流程,进行标准化和质量控制,并定期进行监测评估。特别是在运用“惊吓”“疲劳”等主观性较强的造模方法时,虽然能较好地模拟出符合中医理论特征的模型,但需精确调控游泳时间、饮食摄入量及灌胃量等关键因素,以减少主观性因素对实验结果的影响,并探索更加客观、量化的评估指标以提升模型准确性和可重复性。此外,尽管该模型在模拟中医临床中患者体质、疾病与证候综合表现方面具优势,但动物与人类在生理、生化、遗传等方面的差异,可能导致模型在模拟人类疾病和证候方面存在局限性。为了缩小这一差距,后续研究应加强跨学科合作,运用现代科技手段如高通量测序、代谢组学等,开展临床前和临床试验的衔接研究,以验证模型在临床上的有效性和可靠性。最后,关于“体-病-证”三位一体动物模型的构建和应用,尚缺乏统一的标准和规范。这可能导致不同研究之间的结果难以比较和验证,限制了该模型在中医研究和临床实践中的广泛应用。因此,需要制定相关的标准和规范,以指导该模型的构建和应用,推动中医研究的规范化和标准化发展。

4 小结与展望

本文综述了“体-病-证”三位一体气虚啮齿类动物模型的构建方法及其评价体系。通过综合考量体质特征、疾病表现与证候类型,能够成功模拟出人类气虚证候特征的啮齿类动物模型,该模型不仅体现了中医“体-病-证”相结合的理论精髓,而且为气虚相关疾病的实验研究提供了可靠的动物平台。在模型构建过程中,应严格遵循中医基础理论,结合现代生物医学技术,对动物的体质进行了细致划分,并成功诱导出了具有气虚证候的疾病状态。同时,运用多种评价指标,从生理功能、代谢指标、形态学变化及分子生物学等多个层面对模型进行了全面评价,验证了其有效性和可靠性。展望未来,将继续深化和优化“体-病-证”三位一体气虚啮齿类动物模型的构建方法。具体方法:①深化模型构建的理论基础:进一步挖掘中医古籍中关于气虚证候的描述和理论,结合现代生物医学研究成果,不断完善和丰富模型构建的理论依据。②优化模型构建的技术手段:引入更多先进的生物医学技术,如高通量测序、蛋白质组学、代谢组学等,以更精细、更全面地揭示气虚证候的生物学基础。③拓展模型的应用范围:不仅局限于气虚相关疾病的研究,还将探索该模型在中医其他证候、疾病及中西医结合研究中的应用潜力。④加强跨学科合作与交流:与生物学、医学、药学等多学科领域的专家开展深入合作,共同推动中医药现代化和国际化进程。⑤探索中医临床诊疗的实际价值:通过该模型,将进一步探索中医临床诊疗方法的有效性和科学性,为中医诊疗技术的革新提供实验依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 俞若熙,曹晏齐,包雪洁,等.慢性睡眠障碍“辨体-辨病-辨证”诊疗模式的应用[J].中华中医药杂志,2023,38(12):5778-5782.
YU R X, CAO Y Q, BAO X J, et al. Application of "constitution differentiation-disease differentiation-syndrome differentiation" model for chronic sleep disorders[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(12): 5778-5782.
- [2] 王济,赵晓山,周玉美,等.基于九种体质分类建立体质医学研究动物模型思考[J].北京中医药大学学报,2021,44(4):318-322,357.
WANG J, ZHAO X S, ZHOU Y M, et al. Establishing animal constitution models for research on nine classification of TCM constitution[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2021, 44(4): 318-322, 357.
- [3] 陈小野,周永生,樊雅莉,等.10种大鼠的中医体质学初步研究[J].实验动物科学与管理,2000(4):33-39.
CHEN X Y, ZHOU Y S, FAN Y L, et al. A preliminary study on the physiognomy of 10 species of rats in Chinese medicine [J]. Lab Animal Sci Management, 2000(4): 33-39.
- [4] 周永生,樊雅莉,陈小野,等.脾气虚证动物模型规范化的初步研究——部分免疫功能方面[J].实验动物科学与管理,2003(2):1-5.
ZHOU Y S, FAN Y L, CHEN X Y, et al. Preliminary study on normalization of developing deficiency of Qi of the spleen in animals-A study on changes of part of immunologic functions [J]. Lab Animal Sci Management, 2003(2): 1-5.
- [5] 乔彬,张政一,史玉莲,等.五加参蛤蚧精对肺气虚模型大鼠药效学研究[J].中国现代应用药学,2024,41(7):906-910.
QIAO B, ZHANG Z Y, SHI Y L, et al. Pharmacodynamics study of Wujiashen Gejiejing on model rats with deficiency of lung Qi[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2024, 41(7): 906-910.
- [6] 邓亚胜,林江,黄慧,等.烟雾刺激法诱导呼吸系统疾病动物模型的研究及应用进展[J].中国比较医学杂志,2023,33(5):118-126.
DENG Y S, LIN J, HUANG H, et al. Research and application progress of animal models of respiratory diseases induced by the smoke stimulation method [J]. Chin J Comparative Med, 2023, 33(5): 118-126.
- [7] KIM V, DOLLIVER W R, NATH H P, et al. Mucus plugging on computed tomography and chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Res, 2021, 22(1):110.
- [8] LUGG S T, SCOTT A, PAREKH D, et al. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: Mechanisms for lung disease[J]. Thorax, 2022, 77(1): 94-101.
- [9] 刘英.利咽止痒颗粒对肺气虚型过敏性鼻炎大鼠作用机制的研究[D].成都:成都中医药大学,2020.
LIU Y. Effect of Liyan Zhiyang granule on pulmonary Qi deficiency allergic pharyngitis in rats [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [10] 杜祥月,李永亮,张俊,等.肺气虚证小鼠模型造模方法及其

- 对小鼠免疫功能的影响[J]. 华北农学报, 2014, 29(5): 92-98.
- DU X Y, LI Y L, ZHANG J, et al. Establishment of lung-Qi deficiency mice model and its effect on immune functional change[J]. Acta Agric Boreali-Sinica, 2014, 29(5): 92-98.
- [11] 杨胜, 张仲林, 袁明勇, 等. 玉屏风散对肺气虚证模型大鼠免疫功能的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3041-3044.
- YANG S, ZHANG Z L, YUAN M Y, et al. Effects of Yupingfeng powder on immune function of rats with lung-Qi deficiency syndrome[J]. China Pharm, 2016, 27(22): 3041-3044.
- [12] WIGENSTAM E, ELFSMARK L, BUCHT A, et al. Inhaled sulfur dioxide causes pulmonary and systemic inflammation leading to fibrotic respiratory disease in a rat model of chemical-induced lung injury [J]. Toxicology, 2016 (368-369): 28-36.
- [13] 丁薇, 汪文来, 刘珍洪, 等. 基于PLA2-TRPV1/TRPA1通路探讨苓桂术甘汤对慢性支气管炎的抗炎化痰作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(14): 1-9.
- DING W, WANG W L, LIU Z H, et al. Linggui Zhugantang treats chronic bronchitis in rats via PLA2-TRPV1/TRPA1 pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(14): 1-9.
- [14] 贺前松, 马萍, 陈瑶. “肺气虚外感”大鼠模型的实验研究[J]. 西南国防医药, 2018, 28(1): 51-53.
- HE Q S, MA P, CHEN Y. Experimental study on rat model of "deficiency of lung-Qi with exogenous cause" [J]. Med J National Defend Forces Southwest China, 2018, 28(1): 51-53.
- [15] CERVILHA D A B, ITO J T, LOURENÇO J D, et al. The Th17/Treg cytokine imbalance in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in an animal model of cigarette smoke exposure and lipopolysaccharide challenge association[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1921.
- [16] 李文丽, 刘红宁, 张高传. 肺气虚证的现代研究[J]. 中医基础医学杂志, 2022, 28(12): 2066-2070.
- LI W L, LIU H N, ZHANG G C. Modern research on lung Qi deficiency syndrome[J]. J Basic Chin Med, 2022, 28(12): 2066-2070.
- [17] THI M T T, WIBOWO D, REHM B H A. Pseudomonas aeruginosa biofilms[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8671.
- [18] 王毛毛, 宋沁洁, 王哲, 等. 炙红芪对脾气虚大鼠肠黏膜屏障保护的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(15): 2231-2235.
- WANG M M, SONG Q J, WANG Z, et al. Study of honey-processed Hedysari Radix on the protection of intestinal mucosal barrier in rats with spleen deficiency[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(15): 2231-2235.
- [19] 李婷婷, 苏韫, 龚红霞, 等. 归芪白术汤对脾虚小鼠免疫因子及水通道蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 805-808.
- LI T T, SU W, GONG H X, et al. Effects of Guiqi Baizhu Tang on the expression of immune factors and aquaporin in mice with spleen deficiency[J]. Lishizhen Med Mater Res, 2021, 32(4): 805-808.
- [20] 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.
- QIAO 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]. J Tradit Chin Med, 2023, 64(11): 1149-1156.
- [21] 勇入琳, 刘路, 董佳梓, 等. 电针足三里对脾气虚模型大鼠骨骼肌线粒体呼吸链复合物活性和ATP含量的影响[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(12): 1217-1222.
- YONG R L, LIU L, DONG J Z, et al. Effects of electroacupuncture at Zusanli (ST36) on the activities of mitochondrial respiratory chain complexes and ATP content in skeletal muscles of rats with spleen Qi deficiency [J]. Shanghai J Acupunct Moxibus, 2022, 41(12): 1217-1222.
- [22] 张毅靖, 甘剑峰, 王永福, 等. 健脾祛湿膏对脾虚腹泄大鼠结肠p38 MAPK信号通路相关蛋白及细胞因子的影响[J]. 中药材, 2021, 44(1): 186-189.
- ZHANG Y J, GAN J F, WANG Y F, et al. Effects of spleen-enhancing and dampness-eliminating ointment on proteins and cytokines related to p38 MAPK signaling pathway in colon of rats with spleen deficiency and diarrhea[J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(1): 186-189.
- [23] 孙宇靖, 宋沁洁, 王彦钧, 等. 基于盲肠内容物代谢组学的炙红芪干预脾气虚大鼠的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(4): 584-588.
- SUN Y J, SONG Q J, WANG Y J, et al. Honey-processed Hedysari Radix in treatment of spleen-Qi deficiency rats based on metabolomics of the cecum contents[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(4): 584-588.
- [24] 何秀丽, 王非, 王敏, 等. 从“脾不主时”理论出发用“四君子汤”治疗脾虚动物模型的实验研究[J]. 吉林中医药, 2017, 37(8): 814-817.
- HE X L, WANG F, WANG M, et al. Experimental study on the animal model of spleen deficiency using "Sijunzi decoction" based the theory of "spleen plays a role in all seasons"[J]. Jilin J Chin Med, 2017, 37(8): 814-817.
- [25] 任秀瑜, 康紫薇, 张妍春, 等. 四君子汤调控线粒体凋亡保护脾气虚模型大鼠视网膜膜脱离复位后感光细胞的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(2): 219-226.
- REN X Y, KANG Z W, ZHANG Y C, et al. Effect of Sijunzi decoction protecting rats' photoreceptor cells of reattached retina with Pi-Qi deficiency syndrome by regulating mitochondrial apoptosis pathway [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2023, 43(2): 219-226.
- [26] 张婷, 孙贵香, 厉佳俊, 等. 两种不同剂型四君子膏对脾气虚模型大鼠胃肠功能、AChE及NOS水平的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(2): 348-352.
- ZHANG T, SUN G X, LI J J, et al. Effects of two different dosage forms of Sijunzi cream on gastrointestinal function, AChE and NOS I levels in spleen Qi deficiency model rats [J]. Acta Chin Med, 2020, 35(2): 348-352.

- [27] 李花,刘旺华,刘建新. 过食酸味药山茱萸对中医“脾”影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(2):388-391.
LI H, LIU W H, LIU J X. Experimental study on the effects of overtaking sour-flavored chinese herbal medicine *Cornus Officinalis* on the expression of sinus ventriculi somatostatin [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2010, 28(2): 388-391.
- [28] 张吉仲,李利民,黄利,等. 半夏泻心汤及其拆方对脾虚大鼠胃泌素和生长抑素的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(1):15-17.
ZHANG J Z, LI L M, HUANG L, et al. Effects of hemixia laxative heart soup and its dismantling formula on gastrin and growth inhibitor in spleen-deficient rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2013, 29(1): 15-17.
- [29] 曾梅艳,陈雪莲,宋厚盼,等. 脾气虚证动物模型造模方法与模型评价的研究概述[J]. 湖南中医药大学学报,2019,39(2):284-289.
ZENG M Y, CHEN X L, SONG H P, et al. A research overview of modeling method and model evaluation for animal models of spleen-Qi deficiency syndrome [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2019, 39(2): 284-289.
- [30] 帖晓燕,张云鹤,张文广,等. 纹党米炒前后体外抗氧化活性及干预脾虚泄泻大鼠的药效对比研究[J]. 中草药,2021,52(22):6871-6880.
TIE X Y, ZHANG Y H, ZHANG W G, et al. Comparative study on effects of *Codonopsis Radix* before and after stir-baking with rice on anti-oxidation *in vitro* and regulation of immune function and digestive absorption in diarrhea rats with spleen deficiency [J]. *Chin Tradit Herbal Drug*, 2021, 52(22): 6871-6880.
- [31] 张继平. “脾虚”证动物模型研究进展及规范化钩玄[J]. 浙江中医学报,1989(3):37-39.
ZHANG J P. Progress in the study of animal models of "spleen deficiency" and standardization of Hook Xuan [J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 1989(3): 37-39.
- [32] 袁大为,唐焕峰,王华,等. 足三里注射联合腹部穴位贴敷对腹腔镜术后胃肠功能恢复及免疫功能、炎症状态的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2024,32(12):1111-1115.
YUAN D W, TANG H F, WANG H, et al. Effect of Zusanli injection combined with abdominal acupoint application on gastrointestinal function recovery, immune function and inflammatory state after laparoscopic surgery [J]. *Chin J Integr Tradit Western Med Diges*, 2024, 32(12): 1111-1115.
- [33] 卢梦雄,薛红,张北华,等. 脾虚证动物模型研究述评[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2024,26(3):652-658.
LU M X, XUE H, ZHANG B H, et al. A review and comment of animal models of spleen deficiency syndrome [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol*, 2024, 26(3): 652-658.
- [34] 章学林,顾宏刚,沈平,等. 部分肠切除大鼠“脾气虚”证模型的建立及以方测证研究[J]. 上海中医药大学学报,2007(3):52-54.
ZHANG X L, GU H G, SHEN P, et al. Establishment of rat model of deficiency of spleen Qi by partial enterectomy and study of determining syndrome from prescription [J]. *Academic J Shanghai Univ Tradit Chin Med*, 2007(3): 52-54.
- [35] 施旭光,王闽予,吴美音,等. 脾气虚证4种造模方法的比较研究[J]. 广州中医药大学学报,2013,30(2):196-199.
SHI X G, WANG M Y, WU M Y, et al. Comparative study on four methods of establishing animal model of spleen-Qi deficiency syndrome [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2013, 30(2): 196-199.
- [36] 杨铭,于德伟,赫慧,等. 人参白术枣仁颗粒对心脾两虚证失眠小鼠睡眠的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(10):6128-6131.
YANG M, YU D W, HE H, et al. Effects of Renshen Baizhu Zaoren granules on insomnia mice with syndrome of deficiency of heart and spleen [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(10): 6128-6131.
- [37] 魏佳明,刘承鑫,李卉,等. 益心泰有效组分干预慢性心力衰竭气虚兼血瘀水停证兔的疗效及作用机制研究[J]. 中华中医药杂志,2023,38(12):5748-5753.
WEI J M, LIU C X, LI H, et al. Therapeutic effect and mechanism of the effective components of Yixintai in chronic heart failure rabbits with heart-Qi deficiency complicated blood stasis and edema syndrome [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(12): 5748-5753.
- [38] 甘加宽,樊憬懿,王冬芝,等. 睡眠剥夺诱导小鼠气虚证模型的方法研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2016,18(10):1801-1806.
GAN J K, FAN J Y, WANG D Z, et al. The Establishment and evaluation of Qi deficiency syndrome of mouse model induced by sleep deprivation [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2016, 18(10): 1801-1806.
- [39] 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 J Chin Mater Med*, 2018, 43(11): 2177-2183.
- [40] 于江,唐家杨,李帅,等. 心力衰竭气虚证动物模型的建立与评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(15):60-67.
YU J, TANG J Y, LI S, et al. Establishment and evaluation of heart failure model with Qi deficiency syndrome [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(15): 60-67.
- [41] 龙子江,王桐生,吕晓英,等. 心气虚动物模型的研制[J]. 中国中医药科技,2003(2):67-68.
LONG Z J, WANG T S, LV X Y, et al. Development of an animal model of heart Qi deficiency [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2003(2): 67-68.
- [42] 王玉,董希瑶,刘昕,等. 葛根配伍人参对小鼠耐缺氧和大鼠抗心肌缺血的作用[J]. 中国老年学杂志,2024,44(12):2998-3001.

- WANG Y, DONG X Y, LIU X, et al. Effects of *Pueraria mirifica* with ginseng on hypoxia tolerance in mice and myocardial ischemia resistance in rats[J]. *Chin J Gerontol*, 2024,44(12):2998-3001.
- [43] 郁志华,林水森,陈久林. 心气虚证模型大鼠学习记忆和脑内胆碱能系统变化[J]. *中国老年学杂志*, 2010,30(19):2782-2784.
- YU Z H, LIN S M, CHEN J L. Changes of learning-memory and central cholinergic system in rats of heart-Qi deficiency syndrome[J]. *Chin J Gerontol*, 2010,30(19):2782-2784.
- [44] 程志清,姚立,龚文波,等. Wistar大鼠心气虚证模型的建立与评价[J]. *中国医药学报*, 2003(11):654-657+703.
- CHENG Z Q, YAO L, GONG W B, et al. To establish and evaluate heart-Qi deficiency syndrome model in wistar rat[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2003(11):654-657, 703.
- [45] 姜文月,韩淑丽,唐明哲,等. 五加参归芪精改善小鼠心气虚量效关系研究[J]. *亚太传统医药*, 2021,17(10):21-24.
- JIANG W Y, HAN S L, TANG M Z, et al. Dose-effect relationship of Wujiashenguiqijing on improving heart-Qi deficiency in mice [J]. *Asia-Pacific Tradit Med*, 2021, 17(10):21-24.
- [46] 王懿萍,尹晔,王盛民,等. 生脉膨化胶囊对心气虚小鼠的影响[J]. *西部中医药*, 2017,30(2):7-9.
- WANG Y P, YIN Y, WANG S M, et al. Influences of Shengmai Puffed capsules on mice with heart-Qi deficiency [J]. *Western J Tradit Chin Med*, 2017,30(2):7-9.
- [47] 唐曦,杨松,苟博,等. 高脂喂养联合免疫损伤建立兔动脉粥样硬化模型及评价[J]. *中国医药导报*, 2016,13(18):21-24, 195.
- TANG X, YANG S, GOU B, et al. Establishment and evaluation of rabbit atherosclerosis model associated with high fat feeding and immune injury[J]. *China Med Herald*, 2016,13(18):21-24, 195.
- [48] 金红妹,林水森,杨戈,等. 心气虚证大鼠模型心功能变化的超声评价[J]. *山东中医药大学学报*, 2007(1):75-77.
- JIN H S, LIN S M, YANG G, et al. Echocardiography evaluation about the heart function change on rat models of heart-Qi deficiency syndrome [J]. *J Shandong Univ Tradit Chin Med*, 2007(1):75-77.
- [49] 陈家旭. *中医诊断学*[M]. 北京:中国中医药出版社, 2015.
- CHEN J X. *Diagnostics of Chinese medicine* [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2015.
- [50] 郑小伟,宋红,王颖,等. 肾气虚哮喘模型及中西药联合干预的实验研究[J]. *浙江中医杂志*, 2012,47(2):129-131.
- ZHENG X W, SONG H, WANG Y, et al. Experimental study on asthma model of kidney Qi deficiency and combined intervention of Chinese and Western medicines[J]. *Zhejiang J Tradit Chin Med*, 2012,47(2):129-131.
- [51] 石幼琪,周志宏,王奎,等. 运动性疲劳肾气虚大鼠睾丸超微结构和性激素改变及补肾益元中药的作用[J]. *中国运动医学杂志*, 2007(2):216-218.
- SHI Y Q, ZHOU Z H, WANG K, et al. Ultrastructural and sex hormonal alterations in the testis of rats with renal Qi deficiency due to exercise fatigue and the effects of kidney tonifying and Yi Yuan tonic herbs[J]. *Chin J Sports Med*, 2007(2):216-218.
- [52] 吕晓明,宋囡,王德山,等. 脾气虚证与肾气虚证大鼠小肠组织cAMP-PKA信号转导通路变化的比较研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2018,41(7):579-584.
- LV X M, SONG N, WANG D S, et al. Changes of cAMP-PKA signal transduction pathways in small intestinal tissue between spleen Qi deficiency pattern and kidney Qi deficiency pattern in rats[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2018,41(7):579-584.
- [53] 杨宝学,林思梅. 肾脏药理学研究进展及趋势[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023,37(1):1-13.
- YANG B X, LIN S M. Research progress and developments in renal pharmacology [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2023, 37(1):1-13.
- [54] RIDZUAN N, ZAKARIA N, WIDERA D, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate airway inflammation in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):54.
- [55] ZHANG C, ZHU W, MENG Q, et al. Halotherapy relieves chronic obstructive pulmonary disease by alleviating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Ann Transl Med*, 2022,10(23):1279.
- [56] 张葵,滕久祥,彭芝配. 肺气虚证稳定期慢性阻塞性肺病大鼠模型的建立[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2009,15(3):179-181.
- ZHANG K, TENG J X, PENG Z P. Establishment of model of stable chronic obstructive pulmonary diseases with syndrome of lung-Qi deficiency[J]. *J Basic Chin Med*, 2009,15(3):179-181.
- [57] FLÓ C, LOPES F D, KASAHARA D I, et al. Effects of exercise training on papain-induced pulmonary emphysema in Wistar rats[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2006,100(1):281-285.
- [58] 刘荣强. 苓甘五味姜辛汤对慢性支气管炎模型大鼠的疗效及机制探讨[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- LIU R Q. Study on the effect and mechanism of Linggan Wuwei Jiangxin decoction on chronic bronchitis model rats [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [59] 温丽雅,余红,颜宇琦,等. 益气化痰组方对慢性支气管炎模型小鼠的药理学作用研究[J]. *河北医药*, 2010,32(21):2949-2951.
- WEN L Y, YU H, YAN Y Q, et al. Study on the pharmacological effect of Yiqihuatan prescription on mice with chronic bronchitis[J]. *Hebei Med J*, 2010,32(21):2949-2951.
- [60] 陈尘,张满云,孙荏苒,等. 桔梗皂苷胶囊对慢性支气管炎小鼠肺组织中抗氧化酶活性和自由基浓度的影响[J]. *中国中医药科技*, 2010,17(4):323-324.
- CHEN C, ZHANG M Y, SUN R R, et al. Effects of platycodonis saponin capsule on antioxidant enzyme activities

- and free radical concentrations in lung tissues of mice with chronic bronchitis[J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2010, 17(04):323-324.
- [61] 孙亚宁,曾佐静,刘慧霞,等. 利咽止痒方对肺气虚型变应性咽喉炎大鼠血清IL-1 β 及IL-17A水平的影响[J]. *中医眼耳鼻喉杂志*, 2022, 12(3):137-140.
- SUN Y N, ZENG Z J, LIU H X, et al. Effect of Liyanzhiyang recipe on serum of experimental rats with lung Qi deficiency type allergic pharyngitis the influence of IL-1 β , IL-17A levels [J]. *J Chin Ophthalmol Otorhinolaryngol*, 2022, 12 (3) : 137-140.
- [62] 李萌. 基于调控IKK/I κ B/NF- κ B通路的扶正通络消积方治疗肺纤维化疗效及远后效应机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- LI M. Mechanisms of efficacy and long-term effects of Fu Zheng Tongluo Elimination Formula for the treatment of pulmonary fibrosis based on the regulation of IKK/I κ B/NF- κ B pathway [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2017.
- [63] EIFAN A O, DURHAM S R. Pathogenesis of rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(9):1139-1151.
- [64] VALENCA S S, DONG B E, GORDON E M, et al. ASK1 regulates bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 66(5):484-496.
- [65] 初晓,王力宁. 抗复感合剂对脾虚复感小鼠胃肠蠕动调节作用的研究[J]. *右江医学*, 2007(5):491-494.
- CHU X, WANG L N. Gastrointestinal peristalsis regulating effect of KANGFUGAN complex on rat with deficiency syndrome of the spleen [J]. *Chin Youjiang Med J*, 2007(5): 491-494.
- [66] 刘佳,郭文峰,任理,等. 四君子汤对脾气虚证模型大鼠小肠葡萄糖吸收功能作用的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(10):1389-1393.
- LIU J, GUO W F, REN L, et al. Effect of Sijunzi decoction on the intestinal glucose absorption in model rats of Pi-qi deficiency syndrome: An experimental research [J]. *Chin J Integr Tradit Western Med*, 2013, 33(10):1389-1393.
- [67] 吴拥军,严道南,王宇,等. 益气温阳方对脾气虚变应性鼻炎大鼠模型的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(11):2602-2604.
- WU Y J, YAN D N, WANG Y, et al. Experimental study of Yiqi and Warm Yang formula on the rat model of allergic rhinitis with spleen Qi deficiency [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2014, 25(11):2602-2604.
- [68] 杨宇峰,王莉,石岩. 脾气虚证2型糖尿病大鼠模型的复制[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(12):2590-2592.
- YANG Y F, WANG L, SHI Y. Replication of deficiency syndrome T2DM rat model [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2013, 40(12):2590-2592.
- [69] 金勇,朱勇,吴南翔. 实验性链脲佐菌素诱导的大、小鼠糖尿病动物模型研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(3):80-82.
- JIN Y, ZHU Y, WU N X. Advances in experimental streptozotocin-induced rodent models of diabetes mellitus [J]. *Chin J Comparative Med*, 2009, 19(3):80-82.
- [70] 朱莹莹,王海丹,周继发,等. 仁术健胃颗粒对慢性萎缩性胃炎脾气虚证大鼠血清MTL、SS和GAS水平的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(7):1459-1461.
- ZHU X X, WANG H D, ZHOU J F, et al. Research on influence of Renzhu Jianwei granules on GAS, MTL and SS levels in CAG rats with deficiency of spleen-Qi [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2012, 30(7):1459-1461.
- [71] AWADELKARIM A M, IDRIS I, ABDELHAI M, et al. Daptomycin-associated diarrhea: A case report and review of the literature [J]. *Cureus*, 2022, 14(6):e26135.
- [72] OKUBO Y, MIYAIRI I, MICHIHATA N, et al. Recent prescription patterns for children with acute infectious diarrhea [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 68(1):13-16.
- [73] MIWA H, ENDO K, WADA R, et al. Cellular proliferation and differentiation in rat atrophic gastric mucosa induced by N'-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1997, 25(Suppl 1):S116-121.
- [74] 任金刚,杨洋,瞿先侯,等. 慢性萎缩性胃炎大鼠N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍复合造模法模型评价[J]. *中医杂志*, 2017, 58(22):1961-1964.
- REN J G, YANG Y, QU X H, et al. Evaluation of a compound modeling method with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine for establishing chronic atrophic gastritis model rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 58(22):1961-1964.
- [75] 雷洋,郭志华,刘承鑫,等. 益心泰颗粒对慢性心衰(心气虚兼血瘀水停证)大鼠AMPK、PGC-1 α 的影响[J]. *中国中医急症*, 2024, 33(2):200-203.
- LEI Y, GUO Z H, LIU C X, et al. Effects of Yixintai granules on the expression of AMPK, PGC-1 α in rats with chronic heart failure of heart Qi deficiency and blood stasis and water retention syndrome [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2024, 33 (2):200-203.
- [76] 李庆敏,瞿武林,陈伯钧. 铁皮石斛对缺血再灌注后心衰心气虚型大鼠心肌纤维化的抑制作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(15):83-88.
- LI Q M, QU W L, CHEN B J. Effect and mechanism of *Dendrobii officinalis* Caulis in intervening and preventing myocardial fibrosis in rats with heart failure and heart Qi deficiency syndrome after ischemia-reperfusion [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2019, 25(15):83-88.
- [77] 吴齐雁,胡小萍,李德新,等. 心气虚证大鼠循环肾素血管紧张素系统激活与血浆纤溶酶原激活物抑制活性变化的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001(5):367-369.
- WU Q Y, HU X P, LI D X, et al. Qi deficiency and blood stasis and circulatory renin-angiotensin system as well as plasminogen activator inhibitor activity in rats with cardiac Qi deficiency syndrome [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2001 (5):367-369.
- [78] 陈久林,郁志华. 心气虚大鼠学习记忆能力和脑内 β 淀粉样

- 蛋白变化[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2018, 1(2): 143-147.
- CHEN J L, YU Z H. Changes of learning-memory and amyloid-beta protein in rats with heart-Qi deficiency[J]. Chin J Alzheimer's Dis Related Disorders, 2018, 1(2): 143-147.
- [79] 王萧, 许庆文, 董浩然, 等. cAMP、cGMP及基因表达谱在心气虚型家兔心衰模型中的变化[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(4): 386-390.
- WANG X, XU Q W, DONG H R, et al. Changes of cAMP and cGMP levels and their gene expression profile in heart failure rabbit models with heart-Qi deficiency[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2012, 23(4): 386-390.
- [80] AMMAR EL S M, SAID S A, SUDDEK G M, et al. Amelioration of doxorubicin-induced cardiotoxicity by deferiprone in rats[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2011, 89(4): 269-276.
- [81] DANZI S, KLEIN I. Thyroid hormone and the cardiovascular system[J]. Minerva Endocrinol, 2004, 29(3): 139-150.
- [82] 宋红, 郑小伟, 王颖, 等. 基于核磁共振技术的益肾喘宁汤对支气管哮喘肾气虚证模型大鼠血清代谢组学的影响[J]. 中医杂志, 2016, 57(11): 962-965.
- SONG H, ZHENG X W, WANG Y, et al. Effect of Yishen Chuanning decoction (益肾喘宁汤) on serum metabonomics in rats model with bronchial asthma of kidney-Qi deficiency syndrome: Based on nuclear magnetic resonance technics[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 57(11): 962-965.
- [83] AZMAN S, SEKAR M, BONAM S R, et al. Traditional medicinal plants conferring protection against ovalbumin-induced asthma in experimental animals: A review [J]. J Asthma Allergy, 2021, 14: 641-662.
- [84] 王永杰, 魏丹丹, 王慧娟, 等. 参苓白术散对肺气虚反复呼吸道感染模型大鼠免疫功能的影响[J]. 中医药信息, 2020, 37(5): 33-37.
- WANG Y J, WEI D D, WANG H J, et al. Effects of Shenling Baizhu powder on immune function in rats with recurrent respiratory tract infections of Qi-deficiency of lung and spleen [J]. Inf Tradit Chin Med, 2020, 37(5): 33-37.
- [85] 吴孝政, 黄高, 刘杨, 等. 玉屏风散对肺气虚证大鼠 JAK1/STAT3 通路及炎症反应的影响及相关机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 42(3): 66-72, 268-269.
- WU X Z, HUANG G, LIU Y, et al. Effects of Yupingfeng powder (玉屏风散) on JAK1/STAT3 pathway and inflammatory response in rats with lung Qi deficiency syndrome and related mechanisms[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 42(3): 66-72, 268-269.
- [86] 孙豪嫻, 孙贵香, 邓琳蓉, 等. 颗粒剂四君子膏对脾气虚证模型大鼠心功能的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(5): 1378-1383.
- SUN H X, SUN G X, DENG L R, et al. Effect of Sijunzi ointment granule on cardiac function of rats with spleen Qi deficiency model[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(5): 1378-1383.
- [87] 史磊磊, 王欣, 张雨涵, 等. 补脾消积口服液对脾气虚证致肠系膜淋巴结炎小鼠的治疗作用[J]. 中国处方药, 2023, 21(11): 22-25.
- SHI L L, WANG X, ZHANG Y H, et al. Therapeutic effect of tonifying spleen and eliminating stagnation oral solution on mice with mesenteric lymphadenitis caused by spleen Qi deficiency[J]. J China Prescr Drug, 2023, 21(11): 22-25.
- [88] 马月香, 耿亚, 李晓. 益气活血方对冠心病心气虚证大鼠血浆儿茶酚胺类物质含量变化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3700-3702.
- MA Y X, GENG Y, LI X. Effects of Yiqi Huoxue formula on plasma catecholamine levels in rat model with heart Qi deficiency syndrome due to CHD[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31(9): 3700-3702.
- [89] 马月香, 邱丽芬, 孔春明. 益气活血方对冠心病心气虚证大鼠模型血浆环磷酸腺苷含量的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2216-2218.
- MA Y X, QIU L F, KONG C M. Yiqi Huoxue formula on plasma cyclic adenosine monophosphate (cAMP) for coronary heart disease (CHD) heart Qi deficiency syndrome rats model[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2015, 42(11): 2216-2218.
- [90] 石晶晶, 陈雯, 师帅, 等. 芪珀生脉颗粒对心气虚模型小鼠心肌结构、SOD、MDA及TNF- α 的影响[J]. 北京中医药, 2017, 36(5): 420-424.
- SHI J J, CHEN W, SHI S, et al. Effects of Qipo Shengmai granules on myocardium, SOD, MDA and TNF- α in model mice with heart Qi deficiency[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2017, 36(5): 420-424.
- [91] 余王琴, 孔丽娅, 罗玉玲, 等. 肾气虚哮喘大鼠 Th17 表达变化及益肾喘宁汤的干预作用研究[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(5): 331-332.
- YU W Q, KONG L Y, LUO Y L, et al. Changes of Th17 expression in asthma rats with kidney Qi deficiency and the intervention of Yishen Chuanning decoction [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2018, 53(5): 331-332.
- [92] 高云逸, 韦茂英, 李会敏, 等. 基于辨体-辨病-辨证诊疗模式防治桥本甲状腺炎经验[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 1143-1146.
- GAO Y Y, WEI M Y, LI H M, et al. Experience in preventing and treating Hashimoto's thyroiditis based on constitution-disease-syndrome differentiation[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(3): 1143-1146.
- [93] 狄冠麟, 刘桂颖, 胡珀, 等. 支气管哮喘缓解期中医体质和证候的分布及分析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1972-1974.
- DI G L, LIU G Y, HU P, et al. Distribution and analysis of traditional Chinese medical constitution and syndrome pattern of asthma in remission stage [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(6): 1972-1974.

[责任编辑 顾雪竹]