

中医男科病证结合动物模型研究进展与展望

曹继刚^{1,2}, 柳健雄³, 萧闵^{2,4}, 江晓翠^{2,4}, 梁爱迪^{1,2}, 姜兴宇^{1,2}, 周艳艳^{5*}, 喻小明^{2,4*}
(1. 湖北中医药大学基础医学院, 武汉 430065; 2. 湖北时珍实验室, 430065;
3. 湖北中医药大学中医学院, 武汉 430065; 4. 湖北中医药大学实验动物中心, 武汉 430065;
5. 湖北省中医院, 武汉 430061)

[摘要] 中医男科病证结合动物模型是连接中医理论与现代医学研究的重要桥梁,为揭示男性特有疾病的“证-病”关联机制及筛选有效方药提供了关键实验载体。该文综述了前列腺疾病、性功能障碍及男性不育症等中医男科常见疾病的动物模型研究进展,重点分析了免疫诱导、激素干预、多因素叠加等造模策略在不同证型中的应用及其优缺点。然而,当前尽管在模型构建技术方面取得了突破,但仍面临着证候标准化程度不足、中医特色指标量化困难等诸多挑战。未来,需要结合现代技术优化模型评价体系,以推动中医男科研究朝着规范化和国际化方向发展。

[关键词] 中医男科; 病证结合; 动物模型; 评价体系

[中图分类号] R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)13-0303-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260244

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260121.1717.004>

[网络出版日期] 2026-01-22 10:17:22 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Disease-syndrome Combination Animal Models in Andrology of Traditional Chinese Medicine: A Review and Prospects

CAO Jigang^{1,2}, LIU Jianxiong³, XIAO Min^{2,4}, JIANG Xiaocui^{2,4}, LIANG Aidì^{1,2},
JIANG Xingyu^{1,2}, ZHOU Yanyan^{5*}, YU Xiaoming^{2,4*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;
2. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430065, China;
3. School of Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;
4. Laboratory Animal Center, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;
5. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

[Abstract] The disease-syndrome combination animal model in traditional Chinese medicine (TCM) andrology serves as an important bridge linking TCM theory with modern medical research, providing a key experimental platform for elucidating the 'syndrome-disease' correlation mechanism in male-specific diseases and for screening effective prescriptions. This article reviews recent progress in animal model research on common TCM andrological diseases, including prostatic diseases, sexual dysfunction, and male infertility, with a focus on analyzing the application, advantages, and disadvantages of various modeling strategies, such as immune induction, hormonal intervention, and multi-factor combination across different syndrome types. However, despite breakthroughs in model construction techniques, current research still faces several challenges, including insufficient standardization of syndrome differentiation and difficulties in quantifying TCM-specific indicators. Future studies need to optimize model evaluation systems by integrating modern technologies, in order to promote the standardization and internationalization of TCM andrology research.

[收稿日期] 2025-10-09

[基金项目] 国家中医药管理局科技专项(GZY-KJS-2025-011);湖北省自然科学基金项目(2024AFD259,2024AFD301)

[第一作者] 曹继刚,主任医师,教授,博士生导师,从事中医藏象理论及其应用、中医泌尿生殖系统理论及其临床、动物模型及其应用研究,E-mail:774941339@qq.com

[通信作者] *周艳艳,博士,教授,硕士生导师,从事中医藏象理论及其应用研究,E-mail:yanzhou@hbtcm.edu.cn;

*喻小明,博士,副教授,从事临床中药学研究及男科理论和临床研究工作,E-mail:244347442@qq.com

[Keywords] andrology of traditional Chinese medicine; disease-syndrome combination; animal model; evaluation system

中医男科以“辨病辨证论治”为核心,专注于研究男性特有疾病。然而,单纯依靠临床观察,很难深入开展对疾病机制的研究。病证结合动物模型作为连接中医理论与现代医学的桥梁,通过模拟疾病的病理进程及中医证候的特点,既能体现“病”的客观指标,又能展现“证”的整体表现,为揭示“证-病”之间的关联及进行药物筛选提供了关键的实验载体。近年来,尽管中医男科领域在动物造模技术方面取得了一定进展,但仍面临着证候标准化程度不高、机制阐释不够深入等挑战^[1]。本文将系统地梳理研究现状,剖析关键问题,以期推动中医男科动物模型研究的规范化发展。

1 前列腺疾病动物模型

前列腺疾病主要包括慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(CP/CPPS)、良性前列腺增生(BPH)和前列腺癌(PCA),其发病贯穿男性各年龄段。现代医学认为其病因涉及微生物感染^[1]、内分泌紊乱^[2]、炎症^[3]及免疫异常^[4]等,病理表现为炎症浸润、纤维化或肿瘤转移。中医将其归为“精浊”“癃闭”等范畴,病机属本虚标实,本虚以肾虚为主,标实多兼湿热^[5]、血瘀^[6]、气滞,与肝脾肾功能失调相关。现有病证结合模型多采用“先病后证”^[7]、“病证同发”^[8]或“多因素叠加”^[9]等策略,在西医疾病模型基础上融入中医病因学要素进行构建。

1.1 CP动物模型 CP是男性常见的泌尿生殖系统疾病,指各种病因引起前列腺组织的慢性炎症,表现为盆腔疼痛或不适,兼有尿频、尿痛等排尿异常的症状^[10],其病因复杂且缺乏有效治疗手段。建立可靠的动物模型对于研究其发病机制、病理变化及药物筛选具有重要意义。目前化学诱导、免疫刺激、病原体感染等造模方法被用于构建CP动物模型,以模拟人类疾病的炎症反应和组织损伤。

1.1.1 湿热下注证CP模型 湿热下注是CP最常见的中医证型,多因湿热之邪下注精室,膀胱气化失司导致。临床以尿频急涩痛、会阴坠胀、尿道灼热、小便黄赤、舌红苔黄腻为主症。现有2种自身免疫性前列腺炎动物模型可在不同层面模拟本证的病理过程。

前列腺蛋白佐剂模型(PPAM)是一种通过提取同种或异种动物前列腺组织蛋白与弗氏佐剂(CFA/IFA)乳化后免疫目标动物而建立的CP模型。该模型采用全身免疫(如腹腔注射)联合前列腺局部免疫增强策略,可定向激活前列腺免疫微环境,避免非特异性免疫反应。该模型能有效模拟人类自身免疫性前列腺炎的核心特征,即淋巴细胞和浆细胞浸润,晚期伴胶原沉积和腺泡萎缩,同时可见血清抗前列腺自身抗体升高,局部Th1型细胞因子[白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)]及趋化因子10(CXCL10)上调,部分模型出现下尿路症状(LUTS)。该模型为CP的发病机制研究和治疗策略开发提供可靠工具^[11]。

佐剂诱导性前列腺炎模型(AIPM)则通过在前列腺实质内直接注射CFA建立,可在1周内引发显著炎症反应和疼痛行为。该模型特点为快速激活局部免疫反应,导致单核/淋

巴细胞浸润及炎症因子释放,并强烈激活痛觉通路,模拟慢性盆腔疼痛的持续性特征。AIPM适用于免疫介导炎症机制研究(如免疫细胞募集、细胞因子调控)及强效抗炎镇痛药物评价,尤其适合快速验证药物对疼痛-炎症的协同作用。但其局限性在于:(1)急性强炎症与人类CP的慢性低级别炎症存在差异;(2)缺乏病原体参与,难以模拟感染后免疫记忆;(3)可能引发全身免疫应激,需设对照排除干扰。该模型更侧重急性炎症-疼痛研究,而非CP的渐进性病理过程^[12]。

1.1.2 湿热瘀滞证CP模型 卡拉胶诱导性前列腺炎模型(CIPM)是通过卡拉胶诱导的动物模型,常见于湿热瘀滞证CP模型的研究中。通过前列腺局部注射3%卡拉胶(50 μ L)模拟“湿热下注-瘀阻精室”的急性病理过程。该模型可快速诱导前列腺组织水肿及中性粒细胞浸润(对应湿热壅盛期),并激活痛觉通路产生持续性炎症疼痛,与CP/CPPS“湿热瘀滞”证的核心症状“会阴坠胀灼痛、小便涩痛”部分吻合。其优势在于模拟急性发作期湿热毒邪骤聚的病机,适用于清热利湿、活血止痛方药的初步药效评价。而该模型存在明显局限:(1)以急性中性粒细胞浸润为主,与临床CP湿热瘀滞证常见的淋巴细胞、巨噬细胞浸润及纤维化病理不符;(2)炎症持续时间仅2周,难以模拟湿热瘀结、病程缠绵的慢性化过程;(3)单一外源性刺激缺乏“饮食不节-情志失调-湿热瘀结”的中医复合病因,需联合免疫-化学双重诱导或长期刺激模型,以贴近湿热瘀滞证“邪实正虚、反复迁延”的临床特点。因此,CIPM更适用于探究湿热瘀滞证急性疼痛机制及清热化瘀方药的短期效应,而非CP长期病程及病机转化研究^[13]。

化学诱导造模,通过化学药物诱发局部炎症与瘀滞,如SD大鼠,于前列腺背叶注射角叉菜胶(50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),或向前列腺腹叶内注入3.3 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 甲醛-巴豆油(8:2)混合致炎致痛液(20 μ L)^[14];KM小鼠,于前列腺背侧叶注射25%消痔灵注射液(0.02 mL/只),造模周期均为7 d^[15]。造模后,模型动物出现前列腺腺体萎缩、腺泡结构减少、淋巴细胞浸润增加、间质纤维增多等瘀滞表现,且伴有尿频尿急、排尿困难等湿热症状,符合中医湿热瘀滞证特征。

1.1.3 脾肾两虚证CP模型 脾肾两虚证是CP/CPPS迁延阶段的常见本虚证型,病机为久病及肾,脾失健运,湿浊不化,精室失养,临床以会阴隐痛、坠胀喜温、尿频清长或余沥难尽、性欲减退、神疲乏力、舌淡胖边有齿痕、脉沉细为主证。

激素失衡性前列腺炎模型(HIPM)通过手术去势或药物干预扰乱雄/雌激素平衡,诱导腺体萎缩、间质纤维化及轻度慢性炎症,可在现代医学微观层面模拟脾肾两虚、精室失养的病理状态。HIPM基于临床CP与性激素紊乱的关联性建立,通过手术去势或药物干预改变雄/雌激素平衡,诱导前列腺萎缩、纤维化及轻度炎症。该模型特点在于特异性模拟内分泌失调相关病理(如腺体萎缩、间质纤维化),且炎症反应温和,贴近部分激素相关性CP/CPPS亚型。但其局限性在于(1)炎症轻微且非特异,与典型CP/CPPS的显著炎症-疼痛关联性不符;(2)无法涵盖免疫异常或神经敏化等多元机制;

(3)手术去势可能引起全身内分泌干扰,需谨慎解析前列腺特异性改变^[16]。总体而言,HIPM更适用于研究性激素失衡在CP/CPPS中的作用机制及激素调节药物的疗效评价,而非全面模拟CP/CPPS复杂病理。

自发造模亦是脾肾两虚证CP常见的造模类型,造模方法主要利用老龄动物自然衰老过程诱发。选用3~6月龄SD大鼠、12周龄Lewis大鼠、12周龄Wistar大鼠^[17]、20~30周龄NOD小鼠^[18]或5周岁实验犬^[19],随年龄增长自然成模,造模周期与动物年龄相关。造模后,模型动物出现毛稀竖立、黯淡无泽、弓背、懒动、精神萎靡、反应迟钝、采食饮水减少、睡眠增多及阴囊皱缩等类似脾肾两虚的证候表现,前列腺组织可见慢性炎症反应及纤维化。不足之处是建模周期较长,成本较高,品系依赖性大,动物个体之间的生长差异可能致使增生程度有所不同。

1.1.4 肾阳亏虚证CP模型 肾阳亏虚证CP模型(KYDM)通过去势手术联合雌激素干预建立,如SD大鼠去势后注射17 β -雌二醇0.25 mg·kg⁻¹^[20-21]。该模型能精准模拟下丘脑-垂体-性腺轴紊乱,诱导体温下降、畏寒蜷缩、小便清长等肾阳亏虚典型证候,并呈现前列腺局部病理改变(NO升高、免疫亢进)。其优势在于造模周期标准化(约31 d)且证候-病理结合紧密,适用于温补肾阳类药物的作用机制研究。但存在局限性:(1)外源性激素干预与中医自然发病过程存在差异;(2)侧重性腺轴调控,对肾阳亏虚涉及的脾肾互济等整体脏腑关系体现不足。该模型更适用于开展肾阳虚局部病理研究,而非模拟全身阴阳失衡的动态演变过程。慢性前列腺炎动物模型与中医证型对照表见增强出版附加材料。

1.2 BPH动物模型 BPH核心病理改变是前列腺间质和上皮细胞过度增生,发生与年龄增长及雄激素作用相关^[22]。

1.2.1 自发性BPH模型 一些动物如犬^[23]、猴^[24]等会随着年龄增长自发产生BPH,其病理过程与人类BPH高度相似。自发模型被认为是研究BPH的“金标准”,但其缺陷在于动物来源有限、价格昂贵、生长周期极长,不适用于大规模的药物筛选研究。

1.2.2 肾虚证BPH模型 通过激素诱导肾虚证BPH模型,是最为经典的BPH建模方法。其原理为模拟老年男性体内雄激素水平相对降低、雌激素水平相对升高的内分泌环境。针对去势后的雄性动物(例如大鼠、犬等),长期补充外源性睾酮(如丙酸睾酮),或联合使用雌激素,以此协同诱导前列腺增生^[25]。该方法能够较好地模拟BPH的组织学增生变化及部分下尿路梗阻症状。局限性在于建模周期较长(长达数月),成本较高,并且动物个体之间的差异可能致使增生程度有所不同。

1.2.3 肾虚血瘀证BPH模型 肾虚血瘀型前列腺增生模型(KDBSM)通过手术去势、激素干预联合物理刺激(冰浴)三因素联合构建。模型通过手术去势破坏性腺轴功能模拟“肾虚”本质,再用丙酸睾酮注射(5 mg·kg⁻¹, 21 d)诱导前列腺增生,同时予以冰浴刺激(30 min·d⁻¹, 21 d)诱发微循环障碍,三者协同形成“肾虚为本,血瘀为标”的复合病理。优势在于该模型可多因素叠加更贴近临床复杂病机,在符合肾虚证候

演变规律的同时,成功再现全血黏度升高、前列腺小血管扩张等血瘀特征;也可同步评价补肾活血药物的双重调节作用。但在造模过程中,应当严格标准化冰浴时长与温度,增设单纯去势或单纯激素组以明确各因素影响,筛选判定标准时,应当补充舌象、脉象等中医四诊参数,提升中医证候判定的客观性。该模型为补肾活血法治疗BPH的机制研究提供理想工具^[26]。

1.3 PCa动物模型 PCa模型构建的目标在于模拟肿瘤的发生、发展、侵袭及转移过程。其主要方法是在免疫健全的动物体内诱发自身肿瘤形成,或者将肿瘤移植到免疫缺陷动物体内来构建模型。这些模型为深入探究PCa的发病机制、进展规律及评估潜在治疗策略提供了关键载体。

1.3.1 激素/化学致癌物诱导PCa模型 *N*-甲基-*N*-亚硝基脲(MNU)联合睾酮诱导的大鼠前列腺癌模型是目前应用最广泛的化学诱导模型之一。该模型通过多阶段干预构建:首先使用抗雄激素药物(如醋酸环丙孕酮)预处理18~21 d诱导前列腺萎缩,随后联合睾酮丙酸酯(100 mg·kg⁻¹, 3次/d)促进上皮增殖和MNU(20 mg·kg⁻¹)静脉注射诱发癌变,整个诱导周期为13~14个月^[27]。该模型的主要优势在于能较好地稳定模拟人类前列腺癌发生的多步骤过程(萎缩-增殖-癌变),探讨炎症与癌变的关联机制,可用于化学预防药物研究。然而也存在明显局限性:诱导周期过长;大鼠前列腺解剖结构与人类存在差异;MNU可能引起多器官毒性;分子水平数据有限;部分实验难以稳定诱导肉眼可见的肿瘤病变和转移灶。该模型更适用于前列腺癌发生机制和化学预防研究,在药物疗效评价方面需结合其他模型进行验证。

1.3.2 人源肿瘤异种移植PCa模型 取自患者的新鲜前列腺癌组织块直接移植到免疫缺陷小鼠(如裸鼠或NOD-SCID鼠)的皮下或肾包膜下^[28]。该模型能最大程度地保留原代肿瘤的组织学结构、基因异质性和药物敏感性,被认为是临床前研究和个体化用药指导的理想工具。其主要挑战在于移植成功率受肿瘤来源、移植部位等多种因素影响,且模型维持成本高昂^[29]。

1.3.3 转基因PCa模型 通过基因工程技术,在前列腺上皮细胞中特异性地过表达原癌基因(如Myc)或敲除抑癌基因(如Pten)^[30],是目前PCa机制研究中最前沿和强大的工具。例如,转基因小鼠前列腺癌模型(TRAMP)是应用最广泛的PCa模型之一,其利用前列腺特异性启动子(Probasin)驱动SV40大T抗原的表达,小鼠从10周龄左右开始出现前列腺上皮内瘤变,并逐步发展为侵袭性、可转移的前列腺癌,完整地模拟了人类PCa的演进过程^[31]。

查找文献发现PCa多从西医机制入手,几乎没有与中医证型相关的动物模型,究其原因,可能与造模的复杂性有关:中医PCa认为其发病与肾虚、气滞、血瘀、痰凝、毒聚等密切相关,由于致癌因素复杂多样,且后期累及多个器官,外在表征交杂难以用常规标准衡量,目前缺乏统一的中医证型评价指标,如代谢组学、免疫微环境等客观化标准。另外,中医证型常见造模法(如药物、应激)与肿瘤微环境交互机制不明确。而且,前列腺癌动物模型本身存在局限性,叠加中医证

型后复杂度更高。现阶段,PCa病证结合模型研究处于起步阶段,未来需整合现代肿瘤模型技术与中医辨证理论,建立更精准的评价体系。

2 性功能障碍动物模型

男性性功能障碍(MSD)主要包括勃起功能障碍(ED)和早泄(PE)^[32],是严重影响男性生活质量的常见疾病。中医将其归为“阳痿”范畴,认为病位在宗筋,以肾为本,与肝、心、脾三脏密切相关^[33]。现代医学定义ED为持续无法获得足够勃起完成满意性生活^[34],PE则表现为射精潜伏期过短及射精控制力下降^[35]。由于ED和PE在神经生理机制上存在关联,现有动物模型多表现为复合性功能障碍而非单一症状。本部分系统梳理中医MSD动物模型,旨在为相关研究提供参考依据。

2.1 药物诱导MSD模型 帕罗西汀诱导的MSD大鼠模型是研究性功能障碍的经典实验方法。该模型通过对9~10周性成熟大鼠每日灌胃10 mg·kg⁻¹帕罗西汀,持续28 d建立。造模后大鼠表现出显著的性行为异常,包括骑跨潜伏期、插入潜伏期和射精潜伏期延长,以及骑跨次数和插入次数减少^[36-37]。该模型能稳定重现性欲减退、勃起功能减弱和射精障碍等MSD核心症状,具有高度可重复性,为研究MSD发病机制及药物干预提供了可靠的工具。其优势在于操作简便、周期适中,且能较好地模拟人类选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗过程中常见的性功能障碍不良反应。但该模型缺少中医证候相关的观察指标,无法明确判断证型,需要通过进一步实验研究弥补这一不足。

2.2 继发性MSD模型 本文所述的继发性男性性功能障碍模型,特指由其他原发性疾病(如糖尿病、高血压、血管病变等)引发的男性性功能障碍,以区别于原发性或心理性模型。查阅文献后发现,有关MSD动物模型以ED模型多见。

2.2.1 阴阳两虚证模型(糖尿病性ED) 在继发性男性性功能障碍中,以糖尿病性ED最为多见^[38]。链脲佐菌素(STZ)是最经典的糖尿病性ED建模方法,具体操作:将STZ溶于0.1 mol·L⁻¹(pH 4.4)柠檬酸盐缓冲液,腹腔注射1%STZ溶液(1次/d),剂量为75 mg·kg⁻¹,连续注射14 d后,骑跨潜伏期、插入潜伏期和射精潜伏期增加,骑跨次数和插入次数显著降低。该模型具有性腺功能低下等病理表现,符合ED的病理变化,为开展男性性功能相关研究提供实验基础^[39]。

实验中使用多次小剂量STZ诱导小鼠引起的高血糖,在发病机制和形态学变化方面更类似于1型糖尿病^[40],胰岛β细胞被破坏,引起胰岛素的绝对缺乏而致病。消渴日久,耗伤气阴,病程迁延,久病及肾,耗伤肾阴,进而损阴及阳,导致阴阳两虚,表现为模型动物出现的性腺功能低下、性欲减退及活动力下降。

该模型的核心优势在于操作便捷,可重复性强,病理生理高度相似,模拟了糖尿病性ED的现代医学核心病变。然而该模型是“消渴”的基础表现(如高血糖),还需要观察到其他中医证候的表现。因此,在利用该模型时需加强其模拟的病机特点,可叠加“劳倦过度”(采用慢性不可预知温和应激模拟情志劳倦),进一步耗伤气阴;同时给予高脂饲料,助湿

生热,加重代谢紊乱。在此基础上的证候评价,除血糖、代表勃起功能强弱的海绵体内压(ICP)等西医指标外,应引入中医证候评价,如测量体温、抓力(评价阳虚);观察饮水量、舌面干湿度(评价阴虚)等。

2.2.2 阴虚阳亢证模型(高血压性ED) 关于高血压动物ED的实验证据虽相对较少,但自发性高血压大鼠(SHR)模型仍是该领域研究的核心模型。根据中医理论,SHR模型所模拟的病理状态与肝肾阴虚、肝阳上亢继而导致脉络瘀阻的证候较为契合。SHR表现为持续性高血压、易激惹及交感神经兴奋,属肝阳上亢之象;阳亢日久耗伤肝阴肾阴,导致肝肾阴虚。阴虚失濡,阳亢化火,灼伤津液,加之高血压本身血流动力学的改变,共同引发脉络瘀阻,宗筋失于阴液的濡润和气血的充盈,故而痿软不用。

实验中可通过电刺激海绵体神经(CN)评估勃起功能,SHR对CN刺激的频率依赖性勃起反应显著降低,且其离体海绵体组织对内皮依赖性血管舒张剂乙酰胆碱(ACh)的松弛反应明显受损。这些结果明确提示,内皮功能障碍是SHR勃起功能改变的关键环节,也表明针对内皮功能的干预可能是延缓高血压性ED发生的重要治疗方向^[41]。

SHR模型的优势在于其自发性疾病进程与人类原发性高血压较为相似,较好地拟合了高血压这一慢性病的演变过程,海绵体内皮对ACh的反应性缺陷及勃起机制异常,可视作中医病机“阴虚阳亢,脉络瘀阻”在宗筋的微观体现。如若进一步验证为阴虚阳亢证之ED,需进行系统的证候学评价以特化其证候属性。除血压监测外,还可以借鉴中医四诊信息采集方法,通过旷场实验,观察其烦躁、易怒等“阳亢”行为,并借助相关检测方法获取与“阴虚”相关的客观指标,如血浆环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP),可部分反映阴阳平衡^[42]。同时,检测血液流变学参数^[43],检测血浆内皮素-1(ET-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)水平^[44]、阴茎组织中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的蛋白表达^[45],可一定程度上反映“血瘀”微观变化。

2.2.3 痰瘀互结证模型(慢性盆腔缺血/血管性ED) 动脉粥样硬化性慢性盆腔缺血(CPI)大鼠模型通过内皮损伤叠加高胆固醇饮食构建。血管性ED的核心病理为动脉流入障碍导致的组织慢性缺氧,其分子特征表现为阴茎海绵体内缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)表达上调、转化生长因子-β₁(TGF-β₁)介导的纤维化增强及eNOS表达受损,最终导致海绵体平滑肌含量减少、胶原沉积增多^[46],较好地反映了结构性勃起功能障碍的机制。

血管性ED病位多在肾与经络,与肾虚血瘀和宗筋失养密切相关。从中医角度看,高脂饮食摄入过多,易损伤脾胃,运化失司,则湿浊内停,聚而成痰;血管内皮损伤及血流不畅,则脉络损伤,瘀血内停。因此,该模型的中医证候可辨证为痰瘀互结。模型动物虽无典型“痰象”外征,但其内在的脂质代谢紊乱(痰浊)与微循环障碍、组织纤维化(血瘀)的病理基础高度契合中医“痰瘀同病”的理论。

对该模型证候的建立和强化,关键在于凸显“痰”和“瘀”的病理要素。可在造模期间,延长高脂高胆固醇饲料的喂养

周期,或采用“肥甘饮食+过度安逸”的饲养方式,以强化“脾虚生痰”的病机。在实验指标设计中,除测量勃起功能,即海绵体内压与平均动脉压之比(ICP/MAP),以及纤维化指标TGF- β_1 和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)外,应增加血脂谱,如总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)等,以作为“痰浊”的客观生化指标;同时,可检测血液流变学参数或血浆ET-1水平,以评估“血瘀”的微观状态。通过这种多指标联合评价,更能体现病证结合的内涵。

2.3 肝郁气滞证MSD模型 中医理论认为,肝主疏泄,与情志关系甚大,而心理性MSD模型与情志因素密切相关,该类模型可视为MSD模型。其构建采用慢性不可预知应激,包括单一因素和复合因素情志造模2种策略:单一因素模型通过渐进式束缚应激(每日增加10 min至480 min,持续50 d)模拟慢性心理压力,成功诱导出肝郁证候和性功能障碍^[47];复合因素模型则通过随机交替施加冰水浸泡、禁食禁水、电击等6种刺激(连续30 d),多维度模拟情志致病^[48]。

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴是人体调节应激反应、代谢、免疫和内分泌功能的重要神经内分泌系统,2种模型均通过HPA轴过度激活和交感神经兴奋解释肝郁致痿的现代机制,复合模型更全面覆盖中医情志不遂的病机但存在组织损伤干扰风险。该模型体系在模拟心理性ED进展方面具有优势,主要以神经系统功能紊乱为核心,但外周器质性病变不明显,检测指标应当集中于外在行为表现,同时也需注意复合模型中非心理性损伤因素对证候表现的干扰。

2.4 肾阳亏虚证MSD模型 肾阳虚型MSD模型构建主要采用病因造模和病理造模2种策略,但均与内分泌紊乱相关。

病因造模基于中医“房劳伤肾”理论,通过强迫游泳(至力竭)联合频繁交配(每日与5只动情雌鼠同笼)的双因素干预,在8周内成功诱导出畏寒蜷缩、生殖功能减退(NO/cGMP下降)等典型肾阳虚证候^[49]。该造模方法属于一种慢性应激诱导的神经内分泌功能衰竭模型,长期应激首先导致HPA轴过度激活(耗竭),进而可抑制下丘脑-垂体-性腺轴(HPG轴),而HPG轴是人体内调节生殖系统功能与性激素分泌的核心部分,通过抑制HPG轴的功能,最终引发性激素水平下降和勃起功能障碍。

病理造模包括氢化可的松法(25 mg·kg⁻¹×14 d,通过抑制HPA轴降低性激素)^[50]和腺嘌呤法(150 mg·kg⁻¹×30 d,通过肾小管沉积继发内分泌紊乱)^[51],二者均能模拟肾阳虚特征但各有侧重,氢化可的松法模拟了手术去势导致的睾酮降低;而腺嘌呤法则通过诱导慢性肾功能衰竭,肾功能下降,从而影响全身内分泌,最终导致MSD。该模型体系优势在于病因造模高度还原中医复合病因、病理造模操作简便且机制明确,但也存在腺嘌呤模型与临床肾阳虚本质存在偏差、生殖功能抑制均为继发性改变等局限性,需根据研究目标选择适宜的造模策略。

2.5 脾气亏虚证MSD模型 脾气亏虚证通常与慢性疲劳相关,通过每天均予大鼠灌胃大黄水煎液1次,并让大鼠负重游泳至力竭为度(大鼠鼻尖没入水面10 s),持续19 d,大鼠明显出现成群蜷缩、扎堆、拱背、精神倦怠、嗜卧、懒动、四

肢无力、反应迟钝、拉尾排便次数增多,肛门脱垂等脾气虚特点^[52]。且大鼠勃起潜伏期延长,射精潜伏期缩短,爬背次数减少,大鼠阴茎组织NOS含量明显下降。实验通过模拟中医理论中“劳倦伤脾”与“苦寒败胃”的病因病机,构建了脾气虚证ED模型。大黄苦寒泻下,加之过度游泳耗损体能,势必耗伤脾气。脾为后天之本,气血生化之源。脾气虚则宗筋弛纵,气血亏虚不能充养宗筋,同时后天之本脾难以培补先天肾,肾阳亏虚,肾气无法鼓动阴茎勃起。该实验检测了脾气虚证指标(血清胃泌素、血清D-木糖吸收率)及性功能相关指标(射精潜伏期、阴茎组织NOS活力),并使用四君子汤,以方测证,四君子汤能显著改善脾气虚大鼠的症状和体征,提高其血清胃泌素和血清D-木糖醇浓度,提高其阴茎组织活性,从而验证本模型设计的可行性。但游泳应激可能激活HPA轴,导致脾肺气虚特异性的全身应激反应。同时,HPA轴与肾虚的机制密切相关,实验中也要注意与肾虚症状进行鉴别。

2.6 肝郁肾虚证MSD模型 利用氢化可的松肌肉注射联合束缚四肢复合造模方法,按照氢化可的松注射液25 mg·kg⁻¹的标准,交替注射于大鼠后肢肌肉,并用弹力绷带细条束缚四肢,使之活动受限,每日束缚6 h,连续14 d。大鼠明显出现畏寒喜暖、精神倦怠、反应迟钝、自主活动减少、蜷曲拱背、毛发枯黄无光泽、大便稀、小便量多等肝郁肾虚症状^[53],大鼠爬背次数、插入次数、射精次数均下降,阴茎组织eNOS、cGMP表达含量明显下降^[54]。肝郁肾虚证有“肝郁”“肾虚”2个要素,肝郁气滞,疏泄不及,气血难以畅达宗筋;肾虚则性功能下降,同时水不涵木,加重肝郁,肝郁与肾虚互为因果,共同影响病情发展。故造模采用氢化可的松模拟肾虚证,合并束缚应激模拟肝郁证,从而契合临床上肝郁肾虚型MSD“虚实夹杂”的复杂病机。但最核心的不足在于难以证明这种复合方法产生的协同效应,必须通过设置关键对照组(单纯激素、单纯束缚、空白)和多维度评价指标,来证明动物模型的成功建立。性功能障碍动物模型与中医证型对照表见增强出版附加材料。

3 男性不育症

男性不育症是一种多种因素导致男性生殖功能障碍的疾病,近半个世纪以来,男性精子质量下降约50%,已成为继心血管疾病、肿瘤之后的当今第三大疑难疾病,严重威胁了人类生殖健康^[55]。在我国男性不育症的发病率约为10%,且发病率逐年升高^[56];因其发病因素较多、发病机制复杂,其主要与少弱精子症(OAS)等病变相关。OAS是导致70%男性不育的主要原因^[57],其特征为精子数量减少和活力下降。目前临床治疗面临药物疗效不稳定、不良反应明显及辅助生殖技术费用高昂等挑战^[58]。中医将其归为“无子”“精少”等范畴,传统以“肾主生殖”理论为指导,主要采用补肾法治疗^[59]。然而,随着现代环境、生活方式等因素变化^[60-61],单纯补肾疗法难满足临床需求,其局限性促使OAS病证结合模型发展。

3.1 肾精亏虚证OAS模型 药物诱导:主要包括雷公藤多苷诱导(40 mg·kg⁻¹·d⁻¹,28 d)和奥硝唑诱导(400~800 mg·kg⁻¹·d⁻¹,

20 d)。雷公藤多苷通过诱导睾丸生精障碍和氧化应激,导致精子浓度和活力显著降低,并伴随生殖激素紊乱,模型稳定性高^[62-63];奥硝唑则通过抑制精子能量代谢酶和降低帕金森病蛋白7(DJ-1)蛋白的表达,根据剂量高低选择性影响精子活力或同时损害受精能力,具有剂量依赖的可逆性特点^[64]。2种模型分别侧重睾丸生精功能障碍和附睾精子功能异常,为OAS机制研究和药物评价提供了针对性工具。物理诱导:主要包括热应激和电离辐射2种方法:热应激模型通过43℃水浴浸泡小鼠阴囊(20 min/次,5次/35 d),导致精子浓度和活力显著降低,伴随精子DNA损伤和生殖激素下降,证实睾丸生精功能与温度呈负相关^[65];电离辐射模型采用2115 MHz辐射暴露(2 h·d⁻¹,45 d),主要引起精子活力下降和畸形率升高,同时导致睾丸组织氧化应激,但对精子数量影响不显著^[66]。两种模型分别从温度和辐射角度模拟了环境因素对男性生殖功能的特异性损害。但需注意辐射可能造成永久性生精损伤,故不适用于药物疗效评价研究。

3.2 肝气郁结证OAS模型 通过对大鼠14 d慢性束缚结合夹尾激怒,构建肝气郁结证OAS模型。行为学实验中大鼠在旷场移动总距离和总时长降低、休息时间增加;糖水实验中大鼠对糖水的摄入逐渐减少,显示情绪受到刺激,快感缺失;观察舌象则见舌体颜色偏暗红或紫红色;睾丸切片显示模型组大鼠睾丸形态出现萎缩,睾丸生精细胞减少,细胞排列不规则;检测睾丸和附睾脏器指数、精子浓度、密度及成熟度降低^[67]。慢性束缚模拟持续的外界压力,夹尾激怒能引发情志波动,2种方式结合较好地契合了中医理论中肝气郁结的病因特点,旷场试验、糖水实验和舌体颜色均能很好地呼应肝气郁结证的表现,且该方法对精子生成和质量的不良影响,成功将肝气郁结与OAS关联起来。此外,目前的评价指标虽较为全面,但可考虑增加更多与肝气郁结相关的生化指标,如血清中与情绪、应激相关的激素水平等,以更精准地量化肝气郁结的程度,进一步增强模型的说服力。

3.3 肾阳亏虚证OAS模型 通过对成年SD大鼠每日以300 mg·kg⁻¹腺嘌呤连续灌胃28 d,可见大鼠精神萎靡不振,饮食减少,体质量减轻,毛发硬黄,四肢温感降低,小便增多等典型肾阳虚表现,以及大鼠精子密度与活力显著降低,睾丸生精小管内上皮细胞萎缩,排列紊乱等典型少弱精子症表现^[68-69]。腺嘌呤灌胃造模方法操作简单,易于重复,可控性强,且是普遍认可的肾阳虚模型造模方法,但造模周期较长,易因慢性肾衰竭导致动物死亡^[70]。

在前文已经探讨过,肾阳亏虚证MSD模型也用腺嘌呤或氢化可的松,尽管2种模型均以“肾阳虚”为共同中医病机基础,但他们是通过不同的观测终点和评价指标体系进行区分,即相似病理状态下不同的临床表现形式,类比于中医“异病同治”的思想,从而区分“性功能障碍”和“少弱精子症”这2种不同的疾病状态。因此,在设计此类实验时,实验设计者必须明确研究目的,如果研究性功能障碍,就应当以行为学指标为核心;如果研究少弱精子症,就以精液分析和睾丸组织学为核心。通过关注不同的疾病结局指标,将广义的“肾阳虚”模型具体化为特定的疾病模型。肾阳虚证MSD与

OAS模型造模方法与评价差异见增强出版附加材料。

3.4 肝郁肾虚证OAS模型 通过以腺嘌呤0.5 g·kg⁻¹灌胃SD大鼠,连续14 d,并在开始灌胃的同时给予慢性束缚应激刺激21 d。结果发现模型组大鼠精神萎靡、反应迟钝、懒动喜卧、弓背蜷缩、掉毛、尾巴苍白、大便稀溏、小便量增多,体质量和睾丸附睾湿质量下降明显,精子密度和精子活动率明显下降。

肝郁肾虚证本为肝郁与肾虚二者并见,故而造模分两步进行:腺嘌呤诱导肾阳虚型少弱精子症,在此基础上以慢性束缚应激刺激诱导肝郁,建立肝郁肾虚型少弱精症的病症结合复合模型^[71]。腺嘌呤灌胃和慢性束缚应激均是建立相关病症结合少弱精子症动物模型的常用方法,以二者叠加使用以建立肝郁肾虚型少弱精子症的复合动物模型有一定的可行性,但具体机制尚不明确,腺嘌呤对肾脏和生殖器官均有不可逆损伤,其作用机制尚需进一步研究阐明。

3.5 肾虚络阻证OAS模型 通过雷公藤多苷片40 mg·kg⁻¹灌胃4周后,隔日注射盐酸肾上腺素(Ah)0.3 mg·kg⁻¹,2 h后再将大鼠置于冰水环境10 min,持续28 d。可见大鼠饮食饮水量减少,大便稀溏,舌色偏紫黯,毛色晦暗不荣,蜷卧少动,精神萎靡等肾虚络阻表现。组织病理学可见睾丸曲细精管形态结构异常,排列不整齐,管腔萎缩变细,生精上皮的层数明显减少,细胞排列紊乱,精子、各级生精细胞与支持细胞的数量均明显减少。本法先以雷公藤多苷灌胃建立肾虚型模型,以皮下注射A复制血瘀证大鼠模型,同时加冰水浴模拟寒邪(即中医寒凝致血瘀),二者共同作用造成血瘀证状态,三法共用建立肾虚络阻型少弱精子症大鼠模型,其病理特点、症状表现及各项相关指标的改变与临床具有相似性^[72]。不育症动物模型与中医证型对照表见增强出版附加材料。

4 男科其他疾病

4.1 精索静脉曲张动物模型 精索静脉曲张(VC)是一种以精索静脉丛异常扩张为特征的疾病,临床患病率为15%~20%^[73],在男性不育病因中占比高达30%~81%^[74-75]。VC主要通过阻碍静脉回流和升高睾丸温度损害精子质量,其好发于左侧(90%),这与左侧精索静脉长度较长、直角汇入肾静脉的解剖特点而导致的静脉高压相关。值得注意的是,约90%的VC患者无明显症状,仅10%表现为阴囊/腹股沟区钝痛^[76]。中医将其归为“筋瘤”“偏坠”等范畴,认为病位在肝肾,与先天禀赋不足、情志内伤等因素相关,核心病机为肝肾亏虚、血瘀络阻^[77]。

4.1.1 肾虚血瘀证模型 肾虚血瘀证模型可类比于左肾静脉部分结扎VC模型。该模型最早由SAYPOL等^[78]在大鼠及狗上建立,但目前大部分研究都使用了大鼠模型。具体操作为:麻醉大鼠后,从腹部正中入路,将腹内容物推向右上腹,左侧腹膜后暴露左肾静脉,使用4-0无菌手术线联合直径0.85 mm细铁丝进行结扎,结扎完成后,抽出铁丝,可见左肾静脉恢复充盈,关腹缝合。1个月后可见大鼠左精索静脉直径>1 mm,静脉直径扩张3倍以上,同时亦可见大鼠睾丸一系列病理变化,如睾丸生精细胞的凋亡等。左肾静脉部分结扎VC模型对于VC中医学理论的补充极为重要,如周安方

等^[79]使用该模型发现VC相关性不育症存在“肾虚血瘀”的病机特点,并取得多项成果^[80-81]。

4.1.2 肝郁肾虚证模型 建立VC复合证型大鼠模型时以肝郁肾虚证多见,操作为在大鼠左肾静脉部分结扎术后,恢复2周,采用“夹尾激怒法”,用胶布和海绵裹住的止血钳夹住大鼠的尾巴尖部,刺激参数:每隔3 h刺激1次,每次30 min,2次/d,连续刺激14 d。该模型目的是建立肝气郁结、经络瘀阻、肾精不足的VC大鼠模型,但目前文献中未见其中医学评价^[82-83]。

4.2 睾丸感染动物模型 睾丸有丰富的血管和淋巴,有较强的抗感染能力,所以单纯的睾丸炎很少见,临床上以附睾-睾丸炎或附睾炎为多。睾丸炎多表现为单侧睾丸肿大、疼痛,以急性发作较为常见。附睾炎则表现为附睾肿大、结节和疼痛,急性附睾炎失治、误治常易转为慢性附睾炎。两病均能导致生殖细胞受损,且与男性不育密切相关。中医学上均属于“子痲”范畴。子痲病位在肾子。急性子痲为邪郁肝经,热壅血脉,肉腐成脓,多为实证、热证;若急性子痲失治误治,可转为慢性子痲,多为虚证、寒证,或本虚标实。尽管在子痲的治疗中,中医的优势明显,但关于子痲的中医动物模型目前仍然欠缺。

4.2.1 热毒内蕴证模型 常用造模方法有腹腔注射脂多糖(LPS)(1 mg·kg⁻¹腹腔内注射LPS,1次/48 h,共5次)、睾丸冰乙酸(注入15%冰乙酸0.02 mL;1 mg·kg⁻¹腹腔注射生理盐水,1次/48 h,共5次)、睾丸注射LPS(睾丸注入0.2 g·L⁻¹ LPS 0.02 mL,1 mg·kg⁻¹腹腔注射生理盐水,1次/48 h,共5次)3种睾丸炎小鼠模型的建立方法。其中睾丸注射LPS是3种改良的睾丸炎模型中最有效的,其次是睾丸注射冰乙酸^[84]。LPS可视作中医热毒之邪^[85],在中医理论中冰乙酸属“阴”,其质湿冷,其寒伤阳,于腹腔注射则寒邪盘踞下焦,久而化生湿热毒邪,即类似于机体炎症反应。

4.2.2 肾虚热毒证模型 采用慢性不可预测的轻度应激法对孕鼠进行刺激:剥夺食物24 h;缺水24 h;拥挤环境24 h;潮湿环境(湿度60%~70%)24 h;31℃水中游泳1 h;摇晃30 min;行为约束30 min;42℃热应激5 min;夹尾1 min。上述9种刺激方法随机安排,且7 d内不出现相同刺激方法,直至孕鼠分娩。新出生雄性大鼠可见睾丸组织生精小管形态不规整,生精细胞层数和数量明显减少,支持细胞大量脱落,生精小管有许多炎症细胞浸润,发生炎症反应(IL-6、TNF-α升高)^[86]。该模型通过慢性应激损害子代雄性大鼠的睾丸发育,由于睾丸是“肾主生殖”的功能载体,故该模型能更好地模拟中医先天不足型肾虚的特征。炎症细胞、炎症因子等类似于中医“毒热”“温毒”之邪,在该模型中属于内生温热毒邪,主因气血津液及脏腑等生理功能失调,肾为作强之官,参与水液代谢等多种生理活动,肾虚则生理功能下降,牵连多脏,从而导致机体内在代谢紊乱,出现炎症细胞浸润等现象。该模型为探究生命早期环境对子代发育的影响及生殖健康领域提供了重要基础手段。

4.3 附睾炎动物模型 鼠睾丸内注射LPS 3 mg·kg⁻¹ 200 μL,造模3周,模型组精子总数、活动精子百分比、前向

运动精子百分比、非前向运动精子百分比明显降低,不活动精子百分比显著升高,附睾中炎症因子水平[IL-1β、TNF-α、IL-6、核转录因子-κB(NF-κB)、NF-κB p65]升高、血清睾酮含量降低,成功建立附睾炎小鼠模型。脂多糖是常用的炎症模型造模药,炎症反应明显,模型稳定可靠^[87]。其中医病机与睾丸炎动物模型相似,可归于热毒内蕴证,故不再赘述。

4.4 迟发性性腺功能减退症动物模型 男性迟发性性腺功能减退症(LOH)指的是与代谢特征改变相关的睾酮随年龄而减少,其特征为患者随着年龄的增长,血清睾酮水平进行性下降并伴有性欲和性活动减少、勃起功能障碍和抑郁等症状^[88-89]。中医古籍未见LOH的病名记载,根据其临床症状及体征可大致属于“阳痿”“郁证”“不寐”“脏躁”等范畴,病因主要包括肾虚、肝郁、脾虚等,或多脏腑病机兼见^[90]。在中医理论中LOH的发病与“天癸”密切相关,其核心病机为“天癸渐竭,肾虚肝郁”^[91]。由于“天癸”来源于肾气的充实程度,故LOH基本病机为肾虚,查找文献也鲜少记载兼见证的动物造模,介绍以肾虚证动物造模为主。

4.4.1 自然衰老模型 选择24月龄雄性小鼠,从球后间隙收集每只雄性小鼠的血清,以进行血清睾酮定量,在此实验中,睾酮质量浓度低于8 μg·L⁻¹视为睾酮水平低下,作为LOH动物模型^[92]。实验中可评估肌肉质量、身体功能和精子质量,并检测血清总睾酮和游离睾酮、性激素结合球蛋白、二氢睾酮和代谢激素水平^[93],对睾丸进行组织病理学和免疫组织化学检查^[94],能够更全面地评估自然衰老导致LOH动物模型的符合情况。

4.4.2 化学诱导模型 造模方法是注射D-半乳糖(D-gal)诱导衰老模型:对小鼠进行腹腔注射生理盐水稀释后的D-gal(200 mg·kg⁻¹),造模6周后,收集血清及小鼠睾丸。通过相关检测后发现,衰老小鼠血清睾酮水平较年轻组小鼠显著降低,其睾丸组织中睾丸间质组织稀疏、基质减少,且睾丸间质细胞数量减少,且衰老标志蛋白p53和p21的表达水平明显上调;并发现在D-gal诱导TM3细胞模拟衰老的实验中,D-gal质量浓度达到30 g·L⁻¹时,与对照组比较,衰老标志物p53的上调及StAR的下调更为显著^[95]。由此可见,能通过D-gal成功诱导小鼠睾丸组织的衰老,完成睾丸衰老的动物造模。

5 小结和展望

本研究聚焦于前列腺病变、性功能障碍、男性不育等领域,对当下主流的中医男科证候与病证结合动物模型的构建方法展开了深入探讨。中医动物实验作为连接传统中医理论与现代科学研究的重要桥梁,在中医药现代化进程中起着关键作用,尤其在男性生殖系统疾病领域,通过建立不同证型与疾病的结合模型,为阐释中医病机理论、验证中药复方疗效、探索作用机制提供了重要实验活载体。

随着研究深入,中医动物实验的深层次问题愈发凸显,这些问题不仅是技术层面的操作难题,更反映了中医理论体系与现代实验科学在认知模式、研究方法、评价标准等方面的根本差异。中医强调“整体观念、辨证论治”,注重机体动态平衡与个体化治疗;现代动物实验则追求“标准化、客观

化”,强调可重复性和精确量化,这种理论范式的冲突是中医动物实验局限性的根本原因^[96]。

从病因模拟来看,中医病因学将疾病原因分为外感六淫、内伤七情、饮食劳倦等,强调病因与机体正气的相互作用,而现有造模方法多依赖化学药物或物理损伤,与中医病因学存在本质差异。化学造模有局限,如腺嘌呤灌胃模拟“肾虚”^[97],是通过抑制嘌呤代谢引起肾损伤,属于急性毒性反应,与中医“肾阳不足”的渐进性、功能性特征不符;物理造模存在偏差,如冰水浴模拟“寒邪”,仅能引起短暂生理应激,无法体现中医“寒邪”损伤阳气、凝滞气血的深层病理机制^[98]。同时,动物造模方法评价标准化至关重要,这是保障实验结果可靠性、可重复性及模型间可比性的基础,但目前中医证型构建在动物实验中仍处于研发阶段,造模方法、持续时间^[97,99-100]、模型评价等均缺乏统一标准。

此外,中医特色指标量化是动物中医证候模型长期存在的技术瓶颈。中医的“四诊合参”,辨证依据信息多源于患者主观感受及医师经验判断,在动物模型中难以获取或量化。例如,现有的“毛色观察”“精神状态评估”等主观性强,缺乏标准化评分体系;闻诊中,动物的声音、气味变化难以与中医理论中的“五音”“五臭”等概念对应;问诊则完全缺失,无法获取动物的疼痛性质、部位、程度等重要主观感受信息;切诊方面,动物脉诊虽在技术上可行,但脉象特征与人类差异显著,中医脉学理论难以直接应用。

当前,越来越多的中医动物证候模型被研发,规范的模型构建、评价标准及操作经验能为中医类研究提供可靠基础,创新技术的引入也能更好地挖掘和阐释中医的科学内涵。随着中医动物证候模型精进,推动中医药理论创新、助力精准诊疗,将成为实现中医药现代化与国际化关键基石。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] MJAESS G, KARAM A, ROUMEGUERE T, et al. Urinary microbiota and prostatic diseases: The key for the lock? A systematic review[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2023, 26(3):451-460.
- [2] DE NUNZIO C, ARONSON W, FREEDLAND S J, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(3):560-570.
- [3] SCIARRA A, DI SILVERIO F, SALCICCIA S, et al. Inflammation and chronic prostatic diseases: Evidence for a link?[J]. *Eur Urol*, 2007, 52(4):964-972.
- [4] LEMOS G, FERNANDES C M A D, SILVA F H, et al. The role of autophagy in prostate cancer and prostatic diseases: A new therapeutic strategy[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2024, 27(2):230-238.
- [5] 买鹏宇, 朱闽, 彭杰, 等. 基于Th17/Treg平衡探讨构建自身免疫性前列腺炎炎热证证结合小鼠模型[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1):124-129.
- MAI P Y, ZHU M, PENG J, et al. Establishment of a disease-syndrome combination mouse model of autoimmune prostatitis with damp-heat syndrome based on Th17/Treg balance[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(1):

- 124-129.
- [6] 于嘉莹, 张会永, 王凤, 等. 九种血瘀证动物模型造模方法研究进展与评述[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2022, 24(12):4855-4864.
- YU J Y, ZHANG H Y, WANG F, et al. Research progress and review on modeling methods of nine animal models of blood stasis syndrome[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2022, 24(12):4855-4864.
- [7] 陈燕清, 杨晶晶, 曹卓青, 等. 病证结合动物模型思考[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(5):628-629.
- CHEN Y Q, YANG J J, CAO Z Q, et al. Reflections on animal models of disease-syndrome combination[J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2017, 23(5):628-629.
- [8] 樊新荣, 颜苗, 何清湖. 前列腺增生症肾虚血瘀证大鼠动物模型的建立与评价[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(3):257-260.
- FAN X R, YAN M, HE Q H. Establishment and evaluation of a rat model of benign prostatic hyperplasia with kidney-deficiency and blood - stasis syndrome[J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2013, 19(3):257-260.
- [9] 彭紫凝, 邢玉凤, 庞欣欣, 等. 病证结合动物模型研究进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(7):2211-2216.
- PENG Z N, XING Y F, PANG X X, et al. Research progress of disease-syndrome combination animal models[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2020, 22(12):2211-2216.
- [10] BORGERT B J, WALLEEN E M, PHAM M N. Prostatitis: A review[J]. *JAMA*, 2025, 334(11):1003-1013.
- [11] 尹学来, 宋竖旗, 刘咏梅, 等. 实验性自身免疫性前列腺炎疼痛大鼠模型的制作探讨[C]//中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会, 广东省中西医结合学会泌尿外科专业委员会. 中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会第十四次全国学术会议暨2016年广东省中西医结合学会泌尿外科专业委员会学术年会论文集. 中国中医科学院广安门医院泌尿外科, 2016:1276.
- YIN X L, SONG S Q, LIU Y M, et al. Discussion on establishment of experimental autoimmune prostatitis pain rat model [C]//Urology Professional Committee of Chinese Association of Integrative Medicine, Urology Professional Committee of Guangdong Association of Integrative Medicine. Proceedings of the 14th National Academic Conference of Urology Professional Committee of Chinese Association of Integrative Medicine and 2016 Annual Academic Conference of Urology Professional Committee of Guangdong Association of Integrative Medicine. Department of Urology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 2016:1276.
- [12] 徐畅, 吴晓玲, 程凯, 等. 完全弗氏佐剂诱导大鼠慢性骨盆疼痛综合征炎性痛模型的制备[J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, 38(1):6-10.
- XU C, WU X L, CHENG K, et al. Preparation of a rat model of chronic pelvic pain syndrome inflammatory pain induced by complete Freund's adjuvant[J]. *Chin J Appl Physiol*, 2022, 38(1):6-10.
- [13] ZENG F, CHEN H, YANG J, et al. Development and validation of an animal model of prostate inflammation-

- induced chronic pelvic pain: Evaluating from inflammation of the prostate to pain behavioral modifications[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96824.
- [14] 樊千, 李明, 周玉春, 等. “瘀热”型慢性前列腺炎大鼠模型的两造模方法比较研究[J]. 江苏中医药, 2015, 47(3): 77-79.
FAN Q, LI M, ZHOU Y C, et al. Comparative study of two modeling methods for rat model of chronic prostatitis with blood stasis-heat syndrome[J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2015, 47(3): 77-79.
- [15] 杨晶, 袁博, 颜红, 等. 当归挥发油中藜本内酯对实验性非细菌性前列腺炎镇痛作用的研究[J]. 中国中医急症, 2014, 24(8): 1425-1427.
YANG J, YUAN B, YAN H, et al. Research on the analgesic effect of ligustilide in angelica volatile oil on experimental nonbacterial prostatitis[J]. Chin J Emerg Tradit Chin Med, 2014, 24(8): 1425-1427.
- [16] YAMAGUCHI H, KURITA M, YOSHINAGA R, et al. Experimental rodent models of chronic prostatitis: Effect of phosphodiesterase 5 inhibitor on chronic pelvic-pain-related behavior[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2019, 154(5): 259-264.
- [17] 曾瑾, 赵军宁, 邓治文, 等. 复方金钱草胶囊对消痔灵致大鼠慢性前列腺炎的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 161-163.
ZENG J, ZHAO J N, DENG Z W, et al. Effects of compound Jinqiancao capsules on chronic prostatitis induced by Xiaozhiling in rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2012, 28(5): 161-163.
- [18] PENNA G, AMUCHASTEGUI S, COSSETTI C, et al. Spontaneous and prostatic steroid binding protein peptide-induced autoimmune prostatitis in the nonobese diabetic mouse[J]. J Immunol, 2007, 179(3): 1559-1567.
- [19] 温泉法, 王兰金, 李勇, 等. 实验家犬前列腺炎的观察[J]. 上海实验动物科学, 1984, 4(3): 157-158.
WEN Q F, WANG L J, LI Y, et al. Observation on experimental prostatitis in dogs[J]. Shanghai Lab Anim Sci, 1984, 4(3): 157-158.
- [20] 王晶, 梁朝朝, 樊松, 等. 逼尿肌相关蛋白在慢性前列腺炎大鼠模型中的表达及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(8): 1072-1076.
WANG J, LIANG C Z, FAN S, et al. Expression and significance of detrusor-related proteins in a rat model of chronic prostatitis[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2015, 50(8): 1072-1076.
- [21] 黄建波, 张光霁, 楼招欢, 等. 补中益气汤加味对慢性非细菌性前列腺炎大鼠的治疗作用[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2038-2040.
HUANG J B, ZHANG G J, LOU Z H, et al. Therapeutic effects of modified Buzhong Yiqi decoction on rats with chronic nonbacterial prostatitis[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(6): 2038-2040.
- [22] INFANTE HERNANDEZ S, GOMEZ RIVAS J, MORENO SIERRA J. Benign prostatic hyperplasia[J]. Med Clin (Barc), 2024, 163(8): 407-414.
- [23] 何嘉欣, 胡敏华, 饶干. 比格犬自发性前列腺增生的病理分析和机制初探[J]. 四川畜牧兽医, 2025, 52(2): 30-33.
HE J X, HU M H, RAO G. Pathological analysis and preliminary exploration of the mechanism of spontaneous benign prostatic hyperplasia in Beagle dogs[J]. Sichuan Anim Vet Sci, 2025, 52(2): 30-33.
- [24] 谢金东, 杨燕燕, 周建华, 等. 猕猴前列腺增生动物模型的建立[J]. 动物学杂志, 2018, 53(6): 978-985.
XIE J D, YANG Y Y, ZHOU J H, et al. Establishment of a benign prostatic hyperplasia animal model in rhesus monkeys[J]. J Zool, 2018, 53(6): 978-985.
- [25] ZHANG J, ZHANG M, TANG J, et al. Animal models of benign prostatic hyperplasia[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021, 24(1): 49-57.
- [26] 郭琳, 苗明三. 基于前列腺增生症临床病症特点的动物模型分析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 261-264.
GUO L, MIAO M S. Analysis of animal models based on clinical characteristics of benign prostatic hyperplasia[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31(1): 261-264.
- [27] GONCALVES B F, DE CAMPOS S G P, GOES R M, et al. Dual action of high estradiol doses on MNU-induced prostate neoplasms in a rodent model with high serum testosterone: Protective effect and emergence of unstable epithelial microenvironment[J]. Prostate, 2017, 77(9): 970-983.
- [28] FRADET A, SOREL H, DEPALLE B, et al. A new murine model of osteoblastic/osteolytic lesions from human androgen-resistant prostate cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75092.
- [29] 师长宏. 前列腺癌异质性转化PDX模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(2): 242-247.
SHI C H. Research progress on PDX models for heterogeneous transformation of prostate cancer[J]. Acta Labor Anim Sci Sin, 2021, 29(2): 242-247.
- [30] WANG S, GAO J, LEI Q, et al. Prostate-specific deletion of the murine *Pten* tumor suppressor gene leads to metastatic prostate cancer[J]. Cancer Cell, 2003, 4(3): 209-221.
- [31] GREENBERG N M, DEMAYO F, FINEGOLD M J, et al. Prostate cancer in a transgenic mouse[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(8): 3439-3443.
- [32] 舒译, 周万友, 陈铮甲, 等. “心神”调控性功能中医理论探源[J]. 中国性科学, 2022, 31(4): 143-146.
SHU Y, ZHOU W Y, CHEN Z J, et al. Tracing the origin of traditional Chinese medicine theory on "heart-mind" regulating sexual function[J]. Chin J Hum Sexuality, 2022, 31(4): 143-146.
- [33] 郭军. 基于“脑-心-肾-精室”轴的男科用药原则与规律探讨[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(4): 291-294.
GUO J. Discussion on the principles and rules of medication in andrology based on the "brain-heart-kidney-essence chamber" axis[J]. Natl J Androl, 2021, 27(4): 291-294.
- [34] 中华医学会男科学分会勃起功能障碍诊断与治疗指南编写组. 勃起功能障碍诊断与治疗指南[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(8): 722-755.
The Writing Group for the Erectile Dysfunction Diagnosis and Treatment Guidelines of the Andrology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of erectile dysfunction[J]. Natl J Androl, 2022, 28(8): 722-755.
- [35] 中华医学会男科学分会早泄诊断与治疗指南编写组. 早泄诊断与治疗指南[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(7):

- 656-665.
The Writing Group for the Premature Ejaculation Diagnosis and Treatment Guidelines of the Andrology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation [J]. Natl J Androl, 2022, 28(7): 656-665.
- [36] NURUDEEN Q O, AJIBOYE T O, YAKUBU M T, et al. Aqueous root extract of *Lecaniodiscus cupanioides* restores nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in sexually impaired male rats [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 175: 181-184.
- [37] 刘巧斌, 龚春水, 张荣, 等. 赞育丹对帕罗西汀诱导大鼠性功能障碍的治疗作用及机制 [J]. 中医药通报, 2021, 20(4): 66-69.
- LIU Q B, GONG C S, ZHANG R, et al. Therapeutic effect and mechanism of Zanyu Dan on paroxetine-induced sexual dysfunction in rats [J]. Tradit Chin Med J, 2021, 20(4): 66-69.
- [38] XIN S, SONG W, MAO J, et al. Therapeutic potential of hesperidin in diabetes mellitus-induced erectile dysfunction through Nrf2-mediated ferroptosis and oxidative stress [J]. Andrology, 2025, 13(7): 1702-1714.
- [39] GUR S, PEAK T C, KADOWITZ P J, et al. Review of erectile dysfunction in diabetic animal models [J]. Curr Diabetes Rev, 2014, 10(1): 61-73.
- [40] 钱足平, 陈勇, 冉燕, 等. 糖尿病肾病模型: 动物模型、二维细胞模拟及三维类器官模型 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(17): 3632-3640.
- QIAN Z P, CHEN Y, RAN Y, et al. Diabetic nephropathy models: Animal models, 2D cell simulation and 3D organoid models [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(17): 3632-3640.
- [41] BEHR-ROUSSEL D, CHAMOT-CLERC P, BERNABE J, et al. Erectile dysfunction in spontaneously hypertensive rats: Pathophysiological mechanisms [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 284(3): R682-R688.
- [42] 徐伟超, 贾蕊, 李渡斌, 等. 中药归经现代实验研究的原理、方法及存在的问题 [J]. 中医杂志, 2012, 53(19): 1629-1631.
- XU W C, JIA R, LI D B, et al. Principles, methods and existing problems in modern experimental research on meridian tropism of traditional Chinese medicine [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 53(19): 1629-1631.
- [43] 贾淑红, 王燕丽, 吴之煌, 等. 益心方治疗气虚血瘀型不稳定型心绞痛的临床效果及对患者血液流变学参数的影响 [J]. 中国医药, 2021, 16(2): 175-178.
- JIA S H, WANG Y L, WU Z H, et al. Clinical efficacy of Yixin formula in treating unstable angina pectoris of qi deficiency and blood stasis type and its effect on hemorheological parameters of patients [J]. China Med, 2021, 16(2): 175-178.
- [44] 张芹, 刘志明, 刘如秀. 基于“阳微阴弦”理论探讨冠心病病机现代生物学内涵 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(8): 35-38.
- ZHANG Q, LIU Z M, LIU R X. Exploring the modern biological connotation of coronary heart disease pathogenesis based on the theory of "Yang deficiency and Yin stagnation" [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2024, 26(8): 35-38.
- [45] 张欣蕾, 王晓, 周子皓, 等. 芒果苷对急性血瘀大鼠血液流变性的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(3): 944-948.
- ZHANG X L, WANG X, ZHOU Z H, et al. Effect of mangiferin on hemorheology in rats with acute blood stasis [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(3): 944-948.
- [46] SHIM J S, KIM D H, BAE J H, et al. Effects of omega-3 fatty acids on erectile dysfunction in a rat model of atherosclerosis-induced chronic pelvic ischemia [J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(4): 585-589.
- [47] 张立侠, 王慧. 肝郁证勃起功能障碍大鼠模型建立的实验研究 [J]. 中国男科学杂志, 2006, 20(11): 29-31.
- ZHANG L X, WANG H. Experimental study on establishment of a rat model of erectile dysfunction with liver depression syndrome [J]. Chin J Androl, 2006, 20(11): 29-31.
- [48] 王丽, 张星平, 王万舜, 等. 肝气郁结证致ED大鼠模型建立的实验研究 [J]. 中医学报, 2017, 45(3): 9-13.
- WANG L, ZHANG X P, WANG W S, et al. Experimental study on establishment of a rat model of erectile dysfunction induced by liver Qi stagnation syndrome [J]. Acta Chin Med Pharm, 2017, 45(3): 9-13.
- [49] 金小虎, 苏洁, 陈思敏, 等. 无比山药丸对肾阳虚模型小鼠勃起功能障碍的作用及机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5400-5408.
- JIN X H, SU J, CHEN S M, et al. Effect and mechanism of Wubi Shanyao pill on erectile dysfunction in mice with kidney-yang deficiency model [J]. Chin Herb Med, 2022, 53(17): 5400-5408.
- [50] 潘志强, 钱宏梁, 李亚, 等. 糖皮质激素诱发小鼠药源性证候模型规范化研究及其评价标准 [J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(1): 20-24.
- PAN Z Q, QIAN H L, LI Y, et al. Standardization study and evaluation criteria of a glucocorticoid-induced iatrogenic syndrome model in mice [J]. J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2021, 35(1): 20-24.
- [51] 陈微, 李怀玉, 陈思洁, 等. 肾衰泄浊汤延缓腺嘌呤大鼠肾间质纤维化的机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(7): 1582-1586.
- CHEN W, LI H Y, CHEN S J, et al. Mechanism study of Shenshuai Xiezhuo decoction on delaying renal interstitial fibrosis in adenine-induced rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(7): 1582-1586.
- [52] 颜嘉君. 脾气虚对雄性大鼠生殖功能影响的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.
- YAN J J. Effect of spleen-Qi deficiency on reproductive function in male rats [D]. Wuhan: Hubei College of Traditional Chinese Medicine, 2009.
- [53] 周安方, 孙洁, 张茂林, 等. 补肾疏肝汤对肾虚肝郁大鼠性活力影响的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(1): 41-44.
- ZHOU A F, SUN J, ZHANG M L, et al. Study on the Effect of Bushen Shugan decoction on sexual vitality in rats with kidney deficiency and liver stagnation [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2004, 10(1): 41-44.
- [54] 李波男, 周海亮, 肖丹, 等. 雄蚕益肾方对肝郁肾虚ED大鼠阴茎eNOS、cGMP表达的影响 [J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(2): 167-173.
- LI B N, ZHOU H L, XIAO D, et al. Effect of Xiongcan

- Yishen prescription on expressions of eNOS and cGMP in Penis of ED rats with liver depression and kidney deficiency [J]. *Nat J Androl*, 2020, 26(2): 167-173.
- [55] MIN K, MIN J. Exposure to environmental noise and risk for male infertility: A population-based cohort study [J]. *Environ Pollut*, 2017, 226: 118-124.
- [56] 路兴军, 李晓东, 孙立宁, 等. 男性不育症病因研究进展 [J]. *中国生育健康杂志*, 2018, 29(4): 399-401.
LU X J, LI X D, SUN L N, et al. Research progress on etiology of male infertility [J]. *Chin J Reprod Health*, 2018, 29(4): 399-401.
- [57] CARSON S A, KALLEN A N. Diagnosis and management of infertility: A review [J]. *JAMA*, 2021, 326(1): 65-76.
- [58] 李波, 王广建. 少弱精子症中西医结合诊疗河北专家共识 (2022版) [J]. *河北中医*, 2022, 44(9): 1578-1584.
LI B, WANG G J. Hebei experts consensus on integrated traditional Chinese and western medicine diagnosis and treatment of oligoasthenospermia (2022 edition) [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2022, 44(9): 1578-1584.
- [59] 翟靖, 彭煜, 丁冠雄, 等. 《金匱要略》肾气丸组方特色及其指导下少弱精子症辨治思路探析 [J]. *江苏中医药*, 2025, 57(8): 66-69.
ZHAI J, PENG Y, DING G X, et al. Analysis on the formula characteristics of Shenqi pill in synopsis of the golden chamber and its guiding ideology for syndrome differentiation and treatment of oligoasthenospermia [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2025, 57(8): 66-69.
- [60] 陕帆逸, 何玉洁. 微塑料对生殖和胚胎发育毒性机制的研究进展 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2024, 32(9): 2209-2214.
SHAN Z Y, HE Y J. Research progress on toxic mechanism of microplastics on reproduction and embryonic development [J]. *Chin J Fam Plann*, 2024, 32(9): 2209-2214.
- [61] 杨天峰, 沈芸芸, 徐方忠. 心理压力对精子质量影响的机制研究 [J]. *预防医学*, 2024, 36(8): 683-686.
YANG T F, SHEN Y Y, XU F Z. Research progress on mechanism of psychological stress affecting sperm quality [J]. *Prev Med*, 2024, 36(8): 683-686.
- [62] 徐颖, 樊媛芳, 赵元, 等. 近40年雷公藤生殖毒性研究概述 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(16): 3406-3414.
XU Y, FAN Y F, ZHAO Y, et al. Overview of research on reproductive toxicity of *Tripterygium Wilfordii* Hook. f. in the past 40 years [J]. *China J Chin Mater Med*, 2019, 44(16): 3406-3414.
- [63] 丁劲. 龟鹿二仙胶调控 p62 自噬介导 Keap1/Nrf2 通路活化治疗少弱精子症的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.
DING J. Study on Guilu Erxian glue regulating p62 autophagy-mediated Keap1/Nrf2 pathway activation in treating oligoasthenospermia [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2024.
- [64] 张稳, 刘清珍, 商学军, 等. L-肉碱对奥硝唑所致弱精子症大鼠的治疗作用 [J]. *中华男科学杂志*, 2009, 15(7): 604-607.
ZHANG W, LIU Q Z, SHANG X J, et al. Therapeutic effect of L-carnitine on asthenospermia rats induced by ornidazole [J]. *Nat J Androl*, 2009, 15(7): 604-607.
- [65] ILKHANI S, MORADI A, ALIAGHAEI A, et al. Spatial arrangement of testicular cells disrupted by transient scrotal hyperthermia and subsequent impairment of spermatogenesis [J]. *Andrologia*, 2020, 52(9): e13664.
- [66] SAID R S, MOHAMED H A, KASSEM D H. Alpha-lipoic acid effectively attenuates ionizing radiation-mediated testicular dysfunction in rats: Crosstalk of NF- κ B, TGF- β , and PPAR-Upsilon pathways [J]. *Toxicology*, 2020, 442: 152536.
- [67] 张振斌, 萧闵, 赵纯纯, 等. 基于 GLUT4/IRS-1/PI3K-Akt 通路探讨疏肝补肾毓麟汤通过改善 HPA 轴治疗肝气郁结型大鼠少弱精子症 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(23): 75-84.
ZHANG Z B, XIAO M, ZHAO C C, et al. Study on Shugan Bushen Yulin decoction in treating oligoasthenospermia of liver Qi stagnation type in rats by improving HPA Axis based on GLUT4/IRS-1/PI3K-Akt pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(23): 75-84.
- [68] 胡海林, 刘子毓, 何清湖, 等. 龟鹿二仙膏对阳虚型少弱精子症大鼠的改善作用及 CFTR 蛋白表达的影响 [J]. *中医药信息*, 2021, 38(6): 15-20.
HU H L, LIU Z Y, HE Q H, et al. Improvement effect of guilu erxian ointment on oligoasthenospermia in Yang-deficiency rats and its influence on CFTR protein expression [J]. *Inf Tradit Chin Med*, 2021, 38(6): 15-20.
- [69] 周安方, 陈刚, 张茂林, 等. 生精毓麟汤对睾丸损害大鼠模型作用的实验研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 1999, 5(3): 20-22.
ZHOU A F, CHEN G, ZHANG M L, et al. Experimental study on the effect of Shengjing Yulin decoction on rat models with testicular injury [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 1999, 5(3): 20-22.
- [70] 徐珂, 黄学宽, 沈清, 等. 复肾功方对慢性肾衰竭大鼠 ACE-Ang II-AT1R 及 ACE2-Ang(1-7)-MASR 轴“调控-拮抗”作用的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(5): 62-69.
XU K, HUANG X K, SHEN Q, et al. Effect of Fushengong formula on the "regulation-antagonism" of ACE-Ang II-AT1R and ACE2-Ang(1-7)-MASR axes in rats with chronic renal failure [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(5): 62-69.
- [71] WEI W, CAO J G, XIAO M, et al. Establishment of a rat model of oligoasthenospermia with liver depression and kidney deficiency syndrome and preliminary evaluation of related indicators [J]. *J Jinan Univ: Nat Sci Med Edn*, 2021, 42(3): 293-302.
- [72] 陈央娣, 孙自学, 孙赫宇. 肾虚络阻型少弱精子症大鼠模型建立的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(13): 3071-3075.
CHEN Y D, SUN Z X, SUN H Y. Establishment of a rat model of oligoasthenospermia with kidney deficiency and collateral obstruction syndrome [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(13): 3071-3075.
- [73] EISENBERG M L, ESTEVES S C, LAMB D J, et al. Male infertility [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 49.
- [74] ALSAIKHAN B, ALRABEEAH K, DELOUYA G, et al. Epidemiology of varicocele [J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(2): 179-181.
- [75] CARTO C, GANDHI D A, NACKEERAN S, et al. Varicocele is underdiagnosed in men evaluated for infertility: Examination of multi-center large-scale electronic health record data [J]. *Andrologia*, 2022, 54(10): e14539.
- [76] CHUNG E. Postvaricocele embolization pain syndrome: A

- case series report and review of current treatment strategies [J]. *J Endovasc Ther*, 2023, 30(4):534-539.
- [77] 王权胜,戴玉田. 精索静脉曲张中西医结合诊断治疗指南 [J]. *中国性科学*, 2025, 34(2):1-7.
WANG Q S, DAI Y T. Guidelines for integrated traditional Chinese and western medicine diagnosis and treatment of varicocele [J]. *Chin J Hum Sex*, 2025, 34(2):1-7.
- [78] SAYPOL D C, HOWARDS S S, TURNER T T, et al. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs [J]. *J Clin Invest*, 1981, 68(1):39-45.
- [79] 周安方,张长城. 补肾活血方对精索静脉曲张性不育大鼠生育力的影响 [J]. *湖北中医杂志*, 2004, 26(1):6-8.
WANG Q F, ZHANG C C. Effect of Bushen Huoxue formula on fertility of rats with varicocele-induced infertility [J]. *Hubei J Tradit Chin Med*, 2004, 26(1):6-8.
- [80] KATZ M J, NAJARI B B, LI P S, et al. The role of animal models in the study of varicocele [J]. *Transl Androl Urol*, 2014, 3(1):59-63.
- [81] 黄江涛. 活血化瘀在治疗男性不育症中的作用 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(24):80-81.
HUANG J T. Effect of promoting blood circulation to remove blood stasis in the treatment of male infertility [J]. *Chin J Tradit Chin Med Mod Dist Educ*, 2011, 9(24):80-81.
- [82] DU B X, ZHENG J Z, LIU B, et al. Effect of Tongjingling on sperm DNA integrity and testicular oxidative stress in rats with experimental varicocele [J]. *Natl J Androl*, 2017, 23(11):1025-1031.
- [83] DU B X, CUI Y, ZHENG J Z, et al. Effect of Tongjingling on spermatogenic cell apoptosis and mitochondrial ultrastructure in varicocele model rats [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2019, 37(2):365-368.
- [84] 曹源, 颀鸿笙, 俞文君, 等. 3种睾丸炎小鼠模型建立方法的比较与评价 [J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(8):675-680.
CAO Y, XIE H S, YU W J, et al. Comparison and evaluation of three methods for establishing mouse models of orchitis [J]. *Natl J Androl*, 2019, 25(8):675-680.
- [85] 李红梅,王显. 基于脂多糖诱导人冠状动脉平滑肌细胞炎性活化的热毒生风型络风内动细胞模型构建 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8):3057-3062.
LI H M, WANG X. Establishment of an intracollateral wind movement cell model of heat - toxin inducing wind type based on lipopolysaccharide-induced inflammatory activation of human coronary artery smooth muscle cells [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2016, 31(8):3057-3062.
- [86] REN F N, CAO J G, XIAO M, et al. Mechanism of Zuogui pill regulating testicular inflammatory microenvironment to improve sperm quality via JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2025, 36(4):636-643.
- [87] LU B S, GUO P Y, LIU K L, et al. Role of nuclear factor- κ B/interleukin- β in lipopolysaccharide-induced epididymitis in mice [J]. *Zhejiang Med J*, 2020, 42(12):1232-1236.
- [88] KIM H Y, KWON H S, LIM J O, et al. Gonadal efficacy of *Thymus quinquecostatus* Celakovski: Regulation of testosterone levels in aging mouse models [J]. *Biomed Pharm*, 2024, 175:116700.
- [89] KIM S H, PARK J J, KIM K H, et al. Efficacy of testosterone replacement therapy for treating metabolic disturbances in late-onset hypogonadism: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(9):1733-1746.
- [90] Chinese Medical Association, Andrology Branch ; Expert Consensus Compilation Group on Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Diagnosis, Treatment, and Health Management of Male Late-Onset Hypogonadism. Expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine diagnosis, treatment and health management of late - onset hypogonadism in males [J]. *Natl J Androl*, 2024, 30(10):942-952.
- [91] 吴梅,宁港,李波男,等. 基于“天癸失于时序”论治男性迟发性性腺功能减退症 [J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(11):1501-1505.
WU H, NING G, LI B N, et al. Treatment of late - onset hypogonadism in males based on "disordered tiankui timing" [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2024, 47(11):1501-1505.
- [92] ZANG Z J, TANG H F, TUO Y, et al. Effects of velvet antler polypeptide on sexual behavior and testosterone synthesis in aging male mice [J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(4):613-619.
- [93] KWON H Y, LEE H, CHOI J S, et al. Fermented *Morinda citrifolia* extract improves late-onset hypogonadism in aged rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 189:118256.
- [94] EL K H, ABOZAIID E R, ABDULLAH D M. Humanin ameliorates late-onset hypogonadism in aged male rats [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2022, 15(7):996-1008.
- [95] LI Z G, WEI C, ZHAO L, et al. Inositol trisphosphate 3-kinase B induces testosterone synthesis disorder in senescent leydig cells by inhibiting mitophagy [J]. *Pract Med J*, 2024, 40(24):3427-3437.
- [96] PARTIN A W E. Campbell-Walsh-Wein Urology [M]. 12th ed. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021:234-240.
- [97] WANG F, MENG C X, SUN W J, et al. Intervention effect of electroacupuncture on sperm quality in rats with oligoasthenozoospermia of kidney-Yang deficiency type [J]. *Lishizhen Med Materia Medica Res*, 2025, 36(5):966-970.
- [98] 宋敏,刁婷婷,齐琪琪,等. 不同产地法半夏化学核苷类成分及其对寒饮蕴肺模型小鼠的作用研究 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(21):3260-3267.
SONG M, DIAO T T, QI Q Q, et al. Studies on nucleoside components of *Pinelliae Rhizoma Praeparatum* from different habitats and their effects on mice with cold fluid retention in lung model [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2024, 19(21):3260-3267.
- [99] LI Z H, XU P Y, LI J S, et al. Efficacy and mechanism of cistanches herba extract on reproductive function injury in rats with kidney-Yang deficiency syndrome based on metabolomics [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(7):1850-1860
- [100] 张森,马启凤,王艺霏,等. 黑参炮制前后对脾肾阳虚大鼠的疗效差异及机制研究 [J]. *中药材*, 2025, 48(5):1136-1143.
ZHANG M, MA Q F, WANG Y F, et al. Differences in efficacy and mechanism of *Scrophulariae Radix Preparata* before and after processing on rats with spleen-kidney yang deficiency [J]. *J Chin Med Mater*, 2025, 48(5):1136-1143.

[责任编辑 孙丛丛]