

基于中西医临床病证特点的急性胰腺炎动物模型分析

张林焱, 白明, 苗明三*

(河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

[摘要] 为复制出更加符合中西医临床病证特点的动物模型,完善急性胰腺炎的基础研究,促进其深层次的研究,作者通过对现有急性胰腺炎动物模型的造模方法、造模机制,模型优缺点进行总结分析,拟定中西医临床诊断标准,并进行中西医动物模型吻合度评价。结果显示缺乏胆碱的乙硫氨酸补充饮食(CDE)食物诱导法与中西医临床病证吻合度较高,操作简便死亡率小,但其造模过程并未涉及中医致病因素。分析可得现阶段急性胰腺炎动物模型造模方法虽然众多,但大多符合西医诊断标准,与中医临床病证特点吻合度较低,缺乏中医证候的体现。目前单纯的急性胰腺炎动物模型多用来研究中药、西药的药效和机制,无法满足中医药理论中辨证论治的要求,只有符合中医病证特点、与临床病证特征基本一致的急性胰腺炎中医证候动物模型才是研究中医病证本质的有力工具和研发创新中药的有力手段,因此建立能够同时体现急性胰腺炎中西医临床病证特点的动物模型,复制出更加真实、准确、全面的急性胰腺炎动物模型是今后研究的主要方向。

[关键词] 急性胰腺炎; 中西医; 临床病证特点; 动物模型

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)12-0196-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211104

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210408.0912.001.html>

[网络出版日期] 2021-4-8 10:49

Animal Model Analysis of Acute Pancreatitis Based on Clinical Syndrome Characteristics of Traditional Chinese and Western Medicine

ZHANG Lin-yi, BAI Ming, MIAO Ming-san*

(School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] This study summarized and analyzed the modeling methods, modeling mechanisms, and advantages and disadvantages of existing animal models of acute pancreatitis (AP) with the purposes of replicating animal models more in line with the clinical syndrome characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine, improving the basic research of AP, and promoting its in-depth research. Further, the clinical diagnostic criteria of TCM and Western medicine were drawn up, and the agreement was evaluated between animal models of AP and clinical syndrome characteristics of TCM and Western medicine. The results demonstrated that the AP model induced by choline-deficient ethionine-supplemented diet (CDE)-supplemented diet was highly consistent with the clinical syndromes of TCM and Western medicine, which was simple in operation and small in mortality. However, the modeling did not involve the pathogenic factors of TCM. Although many approaches have been proposed to establish animal models of AP so far, most of the models meet the diagnostic criteria of Western medicine but, lacking the manifestation of TCM symptoms, less agree with the clinical syndromes of TCM. At present, animal models of AP alone are mostly used to study the pharmacodynamics and mechanisms of Chinese and Western medicines, which fail to meet the requirements of

[收稿日期] 20210127(022)

[基金项目] 国家中医药管理局标准化项目(GZY-FJS-2020-219);河南省重大公益专项(201300310100);河南省药品监督管理局科技计划项目(2020DB034-49)

[第一作者] 张林焱,在读硕士,从事药理学研究,E-mail:1720018778@qq.com

[通信作者] *苗明三,博士,教授,从事中药药理学研究,Tel:0371-65962546,E-mail:miaomingsan@163.com

syndrome differentiation and treatment in TCM theories. Only the animal models of AP which conform to the TCM syndrome characteristics and are basically consistent with clinical syndromes greatly contribute to the essence study of TCM syndromes and the development of innovative Chinese medicines. Therefore, establishing animal models that can simultaneously reflect the clinical syndrome characteristics of AP in both TCM and Western medicine and replicating more realistic, accurate and comprehensive animal models of AP are worthy of further research.

[Key words] acute pancreatitis; traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine; clinical syndrome characteristics; animal model

急性胰腺炎(AP)是多种病因导致胰腺组织自身消化所致的胰腺水肿、出血及坏死等炎症性损伤^[1]。AP病因复杂且各因素之间互相独立又相互影响,临床以急性上腹痛及血淀粉酶或脂肪酶升高为特点^[2]。作为临床常见的急腹症,其发病率呈逐年升高趋势^[3]。目前国内外对AP的治疗仍是一个严峻的问题,西医治疗AP多采用控制胰酶的分泌和活化程度、进行液体复苏等方法,在对症治疗方面具有较高的意义,但有其局限性^[4]。而中医则综合采用内服方剂,外用中药灌肠、药物外敷、针刺、艾灸等多种方式,为治疗AP提供了更全面的方法和途径,但其也存在着辨证分型缺乏统一标准,研究样本量较小的问题^[5]。AP动物模型的建立和应用对其发病机制的研究与治疗药物的筛选具有重要意义。本文通过结合AP中西医临床证候特点,分析现有AP动物模型与临床症状的吻合情况,提出完善模型的建议,为研究AP发病机制和病理生理变化提供重要支撑,推进新药研发。

1 AP病因病机

1.1 AP西医病因病机 现代医学认为胆道疾病是AP的首要病因,除此之外严重感染、药物因素、血管性疾病、色素沉着病、遗传、酗酒、外伤、手术、内分泌和代谢性疾病等^[6-9]都可能导致AP的发生。AP发病机制众说不一,主要有以下几点,①胰酶自身消化学说认为胰腺腺泡内的胰酶复合物受到异常因素的刺激,在腺泡细胞内异常激活,导致胰酶对腺体自身消化从而引起AP^[10]。②钙离子(Ca²⁺)分布异常也会导致AP,胰腺细胞内Ca²⁺分布异常会导致胰腺细胞损伤从而引起AP,有实验证实AP患者胰腺细胞内Ca²⁺持续升高,且与其严重程度呈正相关^[11]。③胰腺腺泡凋亡,胰腺腺泡的凋亡指数与AP的严重程度呈负相关^[12]。④胰腺微循环的减少,在AP早期胰腺微循环的减少就已发生且在水肿型向坏死型胰腺炎的转化过程中发挥重要作用^[13-14]。

1.2 AP中医学病因病机 中医学中并无AP这一

病名,但“腹痛、脾心痛、膈痛、肝胃不和、胃脘痛、结胸、厥心痛”等病证的描述与AP的临床表现基本一致^[15]。中医认为AP病位在肝、胆、脾、胃、肠且腑气不通是其发病的主要原因^[16]。《张氏医通·诸痛门》提到“胃心痛者,多由停滞,滞则通之”;《杂病源流犀烛·心病源流》载“腹胀胸满,胃脘当心痛,上支两胁,咽膈不通,胃心痛也”。《黄帝内经·素问·五常政大论》也载有:“少阳司天火气下临,肺气上从,心痛,胃脘痛,厥逆,膈不通。”随着AP病因病机论述的不断发展、完善,中医各家大多以腑气不通,气滞血瘀,热毒壅盛,耗气伤阴认识该病^[17]。胡曼菁^[18]认为气滞呈胀痛,血瘀痛多呈针刺样,痛处固定不移,压痛明显,属瘀血之证。杨晋翔等^[19]认为该病病机主要是湿热瘀毒蕴结中焦导致腑气不通。任光荣指出AP的病情发展以气滞、湿热为因,血瘀为果^[20]。除此之外还有肝胆湿热证、腑实热结证和肝郁气滞证等病因。

2 AP中西医诊断标准及临床特点

2.1 AP西医诊断标准及临床表现 西医诊断标准参照《胰腺炎》^[21]和《中国急性胰腺炎诊治指南》^[22],将AP的诊断标准主要分为临床表现、影像学检查、生化指标检测3方面,西医诊断标准详见表1。为评价AP动物模型与西医临床诊疗标准的吻合情况,对表1各项指标进行标注,并根据其主次关系赋值,因临床症状①,检查①②,生化指标①为主要判定指标,故吻合临床症状①,检查①②,生化指标①的赋值15%,其余各项赋值8%。

2.2 AP中医诊断标准及临床表现 AP中医诊断标准参照《急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[26],中医临床证型分为肝郁气滞证、肝胆湿热证、腑实热结证、瘀毒互结证、内闭外脱证等。根据AP中医诊疗标准,主要分为临床主证、次证及舌脉表现。为评价AP动物模型与中医临床诊疗标准的吻合情况,见表2,每项赋值,符合主证:①腹部剧烈疼痛,向背部放射;②中脘腹部胀痛痞满;③体态

表 1 西医诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria of Western medicine

指标	症状
临床症状	①突然发作上腹或左上腹痛,疼痛向左腰或肩背部放射;②恶心呕吐、腹胀、肠鸣音减弱或消失,体温及白细胞计数升高;③上腹压痛与自觉疼痛部位相符,可有轻度肌紧张及反跳痛;④巩膜、皮肤、黏膜等部位发黄,尿液发黄
检查 ^[23]	①B超显像可见胰腺弥漫性均匀性增大;②增强计算机体层摄影/磁共振成像(CT/MRI)呈 AP 典型影像学改变(胰腺水肿或胰周渗出积液)
生化指标	①血清淀粉酶、脂肪酶含量升高 ^[24] ;②尿素氮、肌酐、降钙素原(PCT)升高,血钙降低;③血清标志物 C 反应蛋白(CRP) ^[25] ,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)升高

消瘦,精神不振;④大便不通。符合 1 项吻合度为 16%。符合次证:①胸闷不舒;②恶心或呕吐;③小

便短赤;④发热出汗;⑤口臭,暖气;⑥饮水量多,烦躁不安。符合 1 项吻合度为 6%。

表 2 中医诊断标准

Table 2 Diagnostic criteria of traditional Chinese medicine

辨证分型	主证	次证	舌脉
肝郁气滞证	脘腹胀痛,腹胀得矢气则舒	善太息,恶心或呕吐,暖气,大便不畅	舌淡红,苔薄白或薄黄,脉弦紧或弦数
肝胆湿热证	脘腹胀痛,大便黏滞不通	胸闷不舒,发热,烦渴引饮,小便短黄,身目发黄	舌质红,苔黄腻或薄黄,脉弦数
腑实热结证	腹满硬痛拒按,大便干结不通	日晡潮热,胸脘痞塞,呕吐,口臭,小便短赤	舌质红,苔黄厚腻或燥,脉洪大或滑数
瘀毒互结证	腹部刺痛拒按,痛处不移,大便燥结不通	躁扰不宁,皮肤青紫有瘀斑,发热,小便短涩	舌质红或有瘀斑,脉弦数或涩
内闭外脱证	意识模糊不清,大便不通	肢冷抽搐,呼吸喘促,大汗出,小便量少甚或无尿	舌质干绛,苔灰黑而燥,脉微欲绝

3 AP 动物模型研究现状分析

用于 AP 制模的动物主要有 Wister, Sprague-Dawley 大鼠、小鼠、负鼠、豚鼠、犬、猫、兔、猪、猴等^[27],不同类型模型在造模方法上也有所差异。自从 Cloude Bermand 于 1856 年制作出第一个 AP 动物模型之后,中外学者相继设计出多种 AP 模型,根据是否需要手术可将其大致分为侵入型和非侵入型。列举现有 AP 模型种类、造模方法、机制及优缺点。根据上述中西医临床诊断标准各项赋值,对不同 AP 动物模型与中西医临床吻合度进行评价。结果见表 3。

目前对于研究的经济性,应用性及标准化,AP 模型使用动物多为鼠类,且一般选用大鼠。由于 AP 动物模型通常不能自发产生,需要相关药物进行诱导,常见诱导 AP 模型的药物有 ST, L-Arg, CAE, CDE 等^[39-41]。AP 动物模型的评价指标主要包括行为学表现,动物饮食饮水量、情绪及活动能力;病理学变化,主要为胰腺弥漫性均匀性增大、水肿或胰周渗出积液,生化指标主要检测血清中淀粉酶(AMY)和脂肪酶(LIP)含量及炎症细胞因子如 IL, TNF- α 等^[42]。在探讨动物模型的基础上,根据上述评分标准,将其分为 3 类,较高吻合度、一般吻合度和低吻合度^[43]。

4 讨论

AP 在临床中的致病因素较多,较为繁杂,各种病因之间存在着一定的关联性,且相互影响。因此建立合适的 AP 动物模型对探究不同病因 AP 的发病机制和治疗方法具有重要意义。侵入型 AP 模型中,胆胰管逆行 ST 注射法与西医吻合度一般,与中医吻合度较低,适用于由胆汁反流引起的 AP 的机制研究,但由于其死亡率较高不宜长时间观察,对于药效的筛选具有一定限制性;胰腺被膜下注射法,与西医吻合度一般,与中医吻合度较低,适于 AP 病因学、发病机制及评价药物治疗效果;结扎法,与西医吻合度一般,与中医吻合度较低,适用于 AP 的发病机制研究,但由于其操作复杂且模型并发症较多,动物死亡率高,稳定性较差的缺点,导致该法较少用于药效研究;胰腺直接损伤法,与西医吻合度较低,与中医吻合度较低,可用于机制研究和治疗药物的筛选。非侵入型 AP 动物模型中, L-Arg 法,与西医吻合度较低,与中医吻合度较低,由于其致病机制尚未完全阐明,且一次实验动物所需量较大,现阶段应用此法进行 AP 研究并不是很理想; CAE 法,与西医吻合度较低,与中医吻合度较低,适用于水肿型 AP 机制及药效研究; CDE 食物诱导法,西医吻合度一般,与中医吻合度较低,此法复制的 AP 动物模型与人体较为相似,适用于治疗 AP 的

表3 AP动物模型与临床病症特点吻合度

Table 3 Agreement between AP animal model and clinical disease characteristics

分类	造模方法	机制	优缺点	与临床病症特点吻合度
AP模型	胆胰管逆行 牛磺胆酸钠 (ST)注射 法 ^[28]	模拟胆汁反流,直接损伤 胰腺腺泡细胞	优点:模型成功率高,病程进展可控,且具 有较好的重复性和可比性; 缺点:操作繁杂,病死率高,不利于长时间 观察	符合西医临床症状①②,检查 ②,生化指标①②③,吻合度约为 69%;符合中医临床症状主证②,次 证①②④,吻合度约为34%。
	胰腺被膜下 注射法 ^[29]	早期直接化学刺激损伤被 膜下胰腺组织,后期引起胆 盐激活胰酶产生自身消化	优点:建模可靠、制备简单、快捷,AP病程 进展缓慢,死亡率相对低	符合西医临床症状①②,检查 ②,生化指标①②③,吻合度约为 69%;符合中医临床症状主证①,次 证①④⑥,吻合度约为34%。
	结扎法 ^[30]	十二指肠腔内压力增高, 使胆汁反流入胰管,导致胰 腺组织的自我消化,造成胰 腺水肿、出血和坏死	优点:模型成本较低,稳定可靠,无关干扰 因素少; 缺点:操作复杂且模型并发症较多,动物死 亡率高,稳定性较差	符合西医临床症状①②,检查 ②,生化指标①③,吻合度约为 61%;符合中医临床症状主证①②, 次证①④,吻合度约为44%。
	胰腺直接损 伤法 ^[31]	模拟创伤或手术等致病因 素通过直接损伤胰腺组织及 腺管等方法,诱发创伤性AP	优点:适用于药物治疗的研究,还用于研究 创伤机制及诊断等方面; 缺点:创伤性AP的动物模型制作难度相对 较大,相关研究有限,制作方法有待进一步的 探索和标准化	符合西医临床症状①③,检查 ②,生化指标①②,吻合度约为 54%;符合中医临床症状主证③,次 证①②,吻合度约为28%。
非侵入型 AP模型	L-精氨酸 (L-Arg)法 ^[32]	发病机制尚未完全阐明, 可能与L-Arg诱导体内产生 氧自由基、一氧化氮、细胞因 子和炎性介质等因素有关	优点:操作简单、重复性和稳定性好,可控 制胰腺腺泡细胞的坏死程度,为研究AP提供 了稳定的动物模型; 缺点:个体差异极大,不同品系的动物胰腺 病变程度也有不同,因此1次实验通常需要较 多动物数	符合西医临床症状②④,检查 ②,生化指标①②③,吻合度约为 55%;符合中医临床症状主证③④④, 次证①⑥,吻合度约为44%。
	雨蛙素 (CAE)法 ^[33-35]	CAE具有较强的胆囊收缩 和胰酶分泌的作用,导致胰 蛋白水解酶分泌大量增加, 引起胰腺腺泡自溶	优点:易控制胰腺炎严重程度,创伤小,操 作方法简单、实验周期短、稳定性好; 缺点:价格昂贵且仅能诱导水肿型AP动物 模型,适用范围小	符合西医临床症状②④,检查 ②,生化指标①③,吻合度约为 54%;符合中医临床症状主证②,次 证①②,吻合度约为28%。
	缺乏胆碱的 乙硫氨酸补充 和饮食(CDE)食 物诱导法 ^[36]	CDE在体内与甲硫氨酸相 拮抗,干扰胰腺蛋白质和 RNA的代谢,造成胰腺腺泡 的损伤	优点:简便,损伤小,死亡率可通过调整喂 养时间控制且模型的病理生理、生化变化过 程与人体AP相似; 缺点:动物受性别、年龄和体重限制,雄鼠 对CDE饲料不敏感	符合西医临床症状①②③,检查 ①②,生化指标①,吻合度约为 76%;符合中医临床症状主证①③③, 次证②④,吻合度约为44%。
	自身免疫法 ^[37]	新鲜血浆直接与胰腺腺泡 接触,改变腺泡细胞膜的稳 定性,导致细胞坏死	优点:与免疫反应引起AP机制相似; 缺点:重复性差,病死率高,成本较高,临床 相关性尚未完全明确	符合西医临床症状①②,检查 ②,生化指标①,吻合度约为53%; 符合中医临床症状主证②,次证① ②④,吻合度约为34%。
	基因敲除模 型 ^[38]	识别调控AP的特定基因, 用无活性的突变基因替代	优点:敲除特定基因,揭示其功能;有望实 现特定细胞因子的功能研究; 缺点:模型重复性差、成本高、临床相关性 差	符合西医临床症状②,生化指标 ①,吻合度约为23%

注:动物模型吻合度的高低根据与中、西医临床症状吻合度的高低分类,较高吻合度为西医≥80%,中医≥85%;一般吻合度为60%≤西医<80%,65%≤中医<85%;低吻合度为西医<60%,中医<65%。

物快速筛选和机制研究;自身免疫法,与西医吻合度较低,与中医吻合度较低,该模型适于AP发病机制,AP相关免疫反应的研究,但由于重复性差,病死率高,成本较高限制了其研究应用;基因敲除模型,与西医吻合度较低,与中医无吻合度,由于成本较高且效果并不理想应用较少。

综上所述现有AP动物模型制备技术尚未完全成熟,许多模型不能完全复制人类疾病,且主要用

于AP发病机制的研究,缺少对于人类AP治疗方法和药物评估的动物模型。中医将AP分为多种证型,现有AP动物模型的建立多趋向于西医的发病机制,与中医证候吻合度较低。一个完善的动物模型不仅要有西医致病因素,还要能够体现中医证候。通过纳入中医的检测指标,不仅能够表现出单独西医模型无法体现的因素(中医的主证、次证),而且弥补了中医致病因素的模糊性,又使得西医发

病机制全面化,系统化^[44],更有利于临床对AP的治疗与药物评估。孙凯滨等^[45]突破性运用慢性不可预知刺激+L-Arg(CUS+L-Arg)法成功复制出肝郁气滞型AP动物模型。因此可将现有单因素动物模型结合各种不同的中医证候特点,复制出能够同时反映中西医临床病证特点的动物模型。目前临床对AP的治疗以中西医结合治疗为主,取得了良好的效果^[46]。中医药治疗AP具有巨大潜力,但只有符合中医病证特点、与临床病证特征基本一致的中医证候动物模型才是研究中医病证本质的有力工具和研发创新中药的有力手段。目前,虽然AP造模方法众多,但并没有建立AP动物模型制作的规范标准,同一造模方法中也会存在差异,可控性和重复性难以把握。因此,复制出更加真实、准确、全面的AP动物模型是今后研究的重中之重。

[参考文献]

- [1] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2004:466-198.
- [2] 高盼盼,李静. 急性胰腺炎临床特点的研究进展[J]. 锦州医科大学学报,2018,39(6):97-101.
- [3] MIRNEZAMI A, KNIGHT B, MORAN B, et al. Population-based observational study of acute pancreatitis in southern England[J]. Ann R Coll Surg Engl,2019,101(7):487-494.
- [4] 宋冰,汪永锋,张延英,等. 中医辨证诊治急性胰腺炎方法研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(2):88-91.
- [5] 袁铁超,陈国忠,王婕,等. 中医多途径治疗重症急性胰腺炎的研究进展[J]. 世界中医药,2020,15(16):2515-2518.
- [6] 陈其奎. 急性胰腺炎的病因和发病机制[J]. 现代消化及介入诊疗,2007,12(3):160-162.
- [7] 张芬,杨柳,王浩,等. 急性胰腺炎的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2016,16(15):2979,2983-2986.
- [8] 武亮,艾迎春. 急性胰腺炎相关发病机制及病因的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2019,40(5):618-620.
- [9] BARRETO S G, SACCONI G T. Alcohol-induced acute pancreatitis: the critical mass concept [J]. Med Hypotheses,2010,75(1):73-76.
- [10] PANDOL S J, SALUJA A K, LMRIE C W, et al. Acute pancreatitis: bench to the bedside [J]. Gastroenterology,2007,132(3):1127-1151.
- [11] PETERSEN OH. Ca²⁺ signaling in pancreatic acinar cells: physiology and pathophysiology[J]. Braz J Med Biol Res,2009,42(1):9-16.
- [12] XU X F, LOU W H, WANG D S, et al. Influence of glutamine on pancreatic blood flow and apoptosis pancreatic acinar in rats with severe acute pancreatitis [J]. Chin J Dig Dis,2006,7(2):121-126.
- [13] DOBOSZ M, HAC S, MIONSKOWSKA L, et al. Microcirculatory disturbances of the pancreas in cerulein-induced acute pancreatitis in rats with reference to L-arginine, heparin and procaine treatment [J]. Pharmacol Res,1997,36(2):123-128.
- [14] KLAR E, SCHRATT W, FOITZIK T, et al. Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas [J]. Dig Dis Sci,1994,39(12):2639-2644.
- [15] 李乾构. 中医消化病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2006:175-178.
- [16] 曲鹏飞,王红,刘鸿泽,等. 急性胰腺炎的诊治共识解读[J]. 中国中西医结合外科杂志,2015,21(2):207-211.
- [17] 孟秋菊,吕冠华. 急性胰腺炎的病机演变与中医证治思路探析[J]. 浙江中西医结合杂志,2014,24(2):116-118.
- [18] 胡曼菁. 化瘀通下法治疗急性胰腺炎80例[J]. 山东中医杂志,1995,14(9):398.
- [19] 杨晋翔,韩海啸,张学智,等. 急性胰腺炎的中医药研究现状及思路[J]. 北京中医药,2008,27(5):348-350.
- [20] 朱惠萍. 任光荣治疗急性胰腺炎的临床经验[J]. 江苏中医药,2013,45(9):29-30.
- [21] 张林国. 胰腺炎[M]. 北京:科学技术文献出版社,2001:273-276.
- [22] 杜奕奇,陈其奎,李宏宇,等. 中国急性胰腺炎诊疗指南(2019年,沈阳)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(12):2706-2711.
- [23] 何勇,合媛杰. 急性胰腺炎的CT检查与影像学表现研究[J]. 影像研究与医学应用,2020,4(19):22-23.
- [24] 沈雯雯,张玫. 血清淀粉酶、脂肪酶及C反应蛋白联合检验在急性胰腺炎诊断中的应用价值研究[J]. 中国临床医生杂志,2015,43(10):17-19.
- [25] 陈明. 超敏C反应蛋白联合淀粉酶在急性胆源性胰腺炎的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2015,19(4):575-578.
- [26] 张声生,李慧臻. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志,2017,32(9):4085-4088.
- [27] 谢文瑞,陈昱. 急性胰腺炎动物模型的研究进展[J]. 广东药学院学报,2005,21(5):133-135.
- [28] 黄骞,全竹富,石群立. 逆行胰胆管注射制备改良的大鼠急性坏死性胰腺炎模型[J]. 医学研究生学报,2005,18(7):661-662.

- [29] 薛建国,王宇,许元弟. 建立大鼠急性出血坏死性胰腺炎模型方法的改进[J]. 中华实验外科杂志, 1994, 11(5):313.
- [30] 王广义,刘铜军,尹为民,等. 三种实验性急性胰腺炎模型的比较[J]. 中华实验外科杂志, 1995, 12(1):56.
- [31] MCLAUGHLIN R J, HILL M N, GORZALKA B B. Association between probiotics and enteral nutrition in an experimental acute pancreatitis model in rats [J]. *Pancreatology*, 2014, 14(6):470-477.
- [32] 刘君君,陈昱,龙友明,等. L-精氨酸诱导大鼠急性坏死性胰腺炎模型的建立[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(10):1392-1394.
- [33] 扬值. 急性胰腺炎动物模型[J]. 中国实验动物学杂志, 1994, 4(4):239-240
- [34] 余崇林,杨品华,李瑞祥. 雨蛙素诱发的急性胰腺炎动物模型[J]. 解剖科学进展, 1999, 4:313-316.
- [35] 李全生,陈晓理,周总光,等. 雨蛙素腹腔注射法建立小鼠急性坏死性胰腺炎模型的实验研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2004, 11(4):335-337.
- [36] 雷道雄. 乙硫氨酸饮食诱发小鼠急性坏死性胰腺炎[J]. 中华实验外科杂志, 1991, 8(4):170-171.
- [37] CHAN Y C, LEUNG P S. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research [J]. *Pancreas*, 2007, 34(1):1-14.
- [38] D'HAESE J, WERNER J. Translational research for acute pancreatitis which results have really influenced our therapy[J]. *Visc Med*, 2018, 34(6):436-438.
- [39] 杜军卫,赵海平,靳君华,等. 急性胰腺炎动物模型研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(2):157-161.
- [40] 汤海涛,邢雪. 急性胰腺炎实验动物模型的建立方法及研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2014, 17(5):412-415.
- [41] 周秉舵,朱生樑,马淑颖,等. 急性胰腺炎动物模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(7):442-446.
- [42] 姜朝丽,李婷,付裕,等. 柴黄清胰活血颗粒对重症急性胰腺炎模型大鼠 JNK/P38MAPK 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5):130-134.
- [43] 田硕,白明,苗明三. 基于围绝经期综合征临床病症特点的动物模型分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(19):217-221.
- [44] 张瑞,白明,苗明三. 基于中西医临床病证特点的银屑病动物模型分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13):170-175.
- [45] 孙凯滨,孙蓉. 肝郁气滞型急性胰腺炎病证结合大鼠模型建立的研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23):162-167.
- [46] 杨成宁,刘礼剑,黄晓燕,等. 中医药治疗急性胰腺炎研究进展[J]. 河南中医, 2020, 40(9):1446-1449.

[责任编辑 周冰冰]