

基于中西医临床病证特点的胃溃疡动物模型研究进展

祝红, 张瑾, 黄胜楠, 苗明三*

(河南中医药大学 中医药科学院, 郑州 450046)

[摘要] 近年来随着人们生活节奏及生存环境的改变,胃溃疡的发病率呈现逐年增加的趋势,发病人群也愈发年轻化。为了进一步探索胃溃疡的发病机制及其系统、高效的诊疗方法,临床上已经建立多种胃溃疡动物模型,如应激型、化学因素型、幽门结扎型、螺杆菌感染型及病证结合型。笔者拟在回顾胃溃疡中西医病因病机及诊断标准的基础上,总结现有胃溃疡模型的造模方法和优缺点,发现非损伤应激法(束缚应激、束缚浸水应激及束缚冷冻应激等)+中医证候造模、乙酸灌胃法+中医证候造模为复制急性、慢性胃溃疡动物模型较为理想的选择。同时,分析各胃溃疡模型与中西医临床病证特点的吻合度,发现与西医诊断标准吻合度较高,而中医诊断标准吻合度较低,模型建立成功的判定也以西医诊断为主。总之,该模型研究深度及宽度均有不足,只是检测几个核心指标和主要指标,忽略了次要指标对疾病诊断的影响,有关病证结合法复制的模型也与疾病的中医临床病证存在较大差距。因此,应增强模型评判标准的深度与宽度,完善病证结合模型的评价体系,以期为胃溃疡模型的复制提供更为准确的参考,复制出中西医吻合度较高的胃溃疡动物模型以供研究用。

[关键词] 胃溃疡; 动物模型; 中西医结合; 临床病证; 应激性溃疡; 病证结合; 非损伤应激法

[中图分类号] R22;R96;R28;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)01-0234-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211756

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210528.1442.001.html>

[网络出版日期] 2021-05-28 15:56

Animal Models of Gastric Ulcer Based on Characteristics of Clinical Symptoms in Traditional Chinese and Western Medicine: A Review

ZHU Hong, ZHANG Jin, HUANG Sheng-nan, MIAO Ming-san*

(Academy of Traditional Chinese Medicine,

Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] In recent years, with the changes of people's life rhythm and living environment, the incidence of gastric ulcer has shown an increasing trend year by year, and the affected population has become younger and younger. In order to further explore the pathogenesis of gastric ulcer and its diagnosis and treatment methods, a variety of animal models of gastric ulcer have been established clinically, such as stress type, chemical factor type, pyloric ligation type, helicobacter infection type and disease-syndrome combination type. The authors intend to summarize the modeling methods and advantages and disadvantages of existing models on the basis of reviewing the etiology, pathogenesis and diagnostic criteria of gastric ulcers. It was found that the non-injurious stress method (restraint stress, restraint immersion stress and restraint freezing stress, etc.) + traditional Chinese medicine (TCM) syndrome modeling, acetic acid gavage method+TCM syndrome modeling were ideal choices for replicating animal models of acute and chronic gastric ulcer. At the same time, the analysis of the coincidence degree between each gastric ulcer model and the clinical disease characteristics of Chinese and

[收稿日期] 20210324(013)

[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(2020DB050-55)

[第一作者] 祝红,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:zm2455039518@163.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

western medicine showed that the coincidence degree of western medicine diagnostic criteria was higher than that of TCM diagnostic criteria. The successful judgment of the model was also based on western medicine diagnosis. In short, the model is insufficient in depth and breadth. It only detects a few core indicators and main indicators, ignoring the impact of secondary indicators on the diagnosis of the disease. There is also a big gap between the disease-syndrome combination model and the TCM clinical syndromes of this disease. Therefore, the depth and width of the model evaluation criteria should be strengthened, and the evaluation system of the disease-symptom combination model should be improved, in order to provide a more accurate reference for the replication of gastric ulcer models, and to replicate animal models of gastric ulcer with high coincidence degree of Chinese and western medicine for research purposes.

[Keywords] gastric ulcer; animal model; integrated traditional Chinese and western medicine; clinical symptoms; stress ulcer; combination of disease and syndrome; non-injurious stress method

胃溃疡以胃黏膜溃疡为主要特征,是消化性溃疡的一种类型^[1],由于现代人们快节奏的生活方式,胃溃疡已成为一种常见的胃部疾病,该疾病可发生于任何年龄段,以周期性的腹痛为最常见的临床表现^[2-3]。为了深入研究胃溃疡的内部发病机制及诊疗方案,临床已经创建了多种胃溃疡动物模型,如应激型、化学因素型、幽门结扎型、螺杆菌感染型及病证结合型等。如今随着胃溃疡动物模型制备方法的日益成熟,评价该动物模型的相关研究也逐渐增多,但这些研究大多只是针对模型造模方法的原理及具体操作进行总结,并未系统分析该动物模型与该疾病中西医临床病证特点的吻合度^[4]。因此,笔者拟在回顾胃溃疡中西医病因病机及诊断标准的基础上,总结现有胃溃疡模型的造模方法和作用特点,将中西医诊断标准中各项指标分别予以赋值,分析、量化各模型与中西医临床病证的吻合度,为后期胃溃疡动物模型的复制和改善提供更为准确直观的参考,以期复制出与中西医吻合度较高的胃溃疡动物模型。

1 胃溃疡的病因病机

1.1 中医病因病机 胃溃疡是现代医学病名,中医古籍文献中并无该疾病名称记载,根据其临床特征可以将其归入中医学“胃脘痛”“痞证”“心痛”“嘈杂吞酸”等范畴,胃脘痛之名最早记载于《黄帝内经》:“胃脘当心而痛,上支两胁”“食则呕,胃脘痛,腹胀善噫(时时嗳气)”^[5-6]。中医学认为机体感受外邪、内伤饮食、情志失调、气滞血瘀、劳倦过度、久病不愈等皆可伤及胃腑,致气机郁滞和胃脘不适,其主要病机为胃气失和、胃失濡养、脾胃气虚等^[7]。其中脾胃气机升降异常是导致胃溃疡的根本原因,故针对胃脘痛病因病机辨证施治之根本为通畅气机^[8]。

1.2 西医病因病机 胃溃疡的发病机制主要与胃

黏膜的损害因素和黏膜自身防御-修复因素之间失衡有关^[9]。损伤因子主要包括胃酸、胃蛋白酶、吸烟、药物、幽门螺杆菌(Hp)等;防护因子包括胃黏膜血流、碳酸氢盐、黏膜屏障、黏膜上皮细胞再生、前列腺素等。当胃黏膜表面损伤因子增强和(或)防护因子削弱时,胃消化液会将胃黏膜消化,从而导致胃黏膜损伤^[10]。其中,胃酸分泌异常,Hp感染,非甾体抗炎药(NSAIDs)如阿司匹林、吲哚美辛、布洛芬等的广泛应用是引起胃溃疡的最常见病因^[11]。

2 胃溃疡中西医诊断标准及临床特点

2.1 中医辨证分型及临床表现 在病证结合诊疗与研究的基础上,不同学者依据溃疡病辨证分型的流行病学研究结果,总结出溃疡病的中医辨证分型^[12]。《消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)》^[13]中将消化性溃疡分为6个类型,即肝胃不和证、脾胃虚(寒)证、脾胃湿热证、肝胃郁热证、胃阴不足证和胃络瘀阻证,具体辨证分型见表1。为量化胃溃疡动物模型与中医诊断标准的吻合度,将其临床表现归纳总结为主证和次证,并分别予以赋值,主证包括①胃脘痛(胀痛、隐痛、灼痛、刺痛、剧痛等);②食欲不振;③口苦咽干;④消瘦;符合其中1项赋值15%。次证包括①食少纳呆;②嗳气叹息;③恶心呕吐;④烦躁易怒;⑤四肢不温;⑥呕血黑便;⑦大便干结或稀溏;符合其中1项赋值5.7%。总分100%。

2.2 西医诊断标准及临床表现 胃溃疡西医诊断标准参考《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见》^[14]和《消化性溃疡》^[15],见表2。胃溃疡的症状较十二指肠溃疡规律性差,体格检查与胃酸分泌量测定也无较高价值,因此,根据该病的病史及临床表现,可初步诊断其可能为胃溃疡,进一步的确诊需依赖胃镜检查,在临床中对于不能接受胃镜检查的

表1 胃溃疡中医辨证分型及临床表现

Table 1 TCM syndrome differentiation and clinical manifestations of gastric ulcer

证型	主证	次证	舌脉(参考)	治法(参考)	主要方剂及出处
肝胃不和	①胃脘胀满或疼痛; ②两胁胀满	①每因情志不畅而发作或加重; ②心烦;③暖气频作;④善叹息	舌质淡红,舌苔薄白 或薄黄,脉弦或脉弦细	疏肝理气、 和胃止痛	柴胡疏肝散(《景岳全书》)
脾胃虚(寒)	①胃脘隐痛,喜温喜 按;②空腹痛重,得食痛减	①四肢倦怠;②畏寒肢冷;③口 淡流涎;④便溏;⑤纳少	舌淡胖,边有齿痕, 舌苔薄白,脉虚弱或迟缓	温中散寒、 健脾和胃	黄芪建中汤(《金匮要略》)
脾胃湿热	①脘腹痞满或疼痛; ②口干或口苦	①口干不欲饮;②纳呆;③恶 心或呕吐;④小便短黄	舌质红,苔黄厚腻, 脉滑	清热化湿、 理气和中	王氏连朴饮(《霍乱论》)
肝胃郁热	①胃脘灼热疼痛;②口 干口苦	①胸胁胀满;②泛酸;③烦躁易 怒;④大便秘结	舌淡苔白,脉缓弱或 脉细弱	健脾益气	化肝煎(《景岳全书》)+左 金丸(《丹溪心法》)
胃阴不足	①胃脘隐痛或灼痛, 时剧痛;②饥不欲食	①口干渴;②消瘦;③五心烦 热	舌红少津或舌裂纹 无苔,脉细或细数	健脾养阴、 益胃止痛	益胃汤(《温病条辨》)
胃络瘀阻	①胃脘胀痛或刺痛, 痛处不移	①夜间痛甚;②口干不欲 饮;③呕血黑便	舌质紫暗或有瘀点、 瘀斑,苔薄黄,脉细涩	活血化瘀、 通络止痛	失笑散(《太平惠民和剂局 方》)+丹参饮(《时方歌括》)

患者也可进行X射线钡餐检查。笔者拟将其诊断标准分为核心指标、主要指标和次要指标,并给3项指标分别赋值。临床上符合表2中IV①和②, V①任何1项即可明确诊断胃溃疡,为核心指标,符合1

项赋值33.3%,共100%。符合I①和②, II①,②和③, III①, V②,③和④可做基本诊断,为主要指标,符合1项赋值8.9%; III②和③, VI①,②和③为次要指标,符合1项赋值4%,共100%。总分200%。

表2 胃溃疡的西医诊断标准

Table 2 Western medicine diagnostic criteria of gastric ulcer

诊断手段	指标及表现
I 病史	①慢性、周期性发作,常与季节变化、精神因素、饮食不当有关;②长期服用NSAIDs等病史
II 临床表现	①疼痛部位:中上腹部偏高处,或在剑突下和剑突下偏左处;②疼痛性质:局限性、慢性上腹隐痛、灼痛或钝痛,常伴反酸、暖气、胃灼热感,服用碱性药物后缓解;③疼痛时间:好发于餐后0.5~2 h
III 并发症	①上消化道出血,呕血和(或)黑便、失血性休克、直立性低血压;②急性穿孔,急腹症状;③幽门梗阻,出现饭后饱胀、呕吐、宿食等
IV 影像学检查	①X射线检查:可见龛影及黏膜皱襞集中等直接征象;②胃镜检查:胃镜下见胃部黏膜缺损呈圆形、椭圆形、线形、不规则形,底部平坦,覆盖白苔、边缘整齐的溃疡;周围黏膜充血水肿;胃皱襞呈放射状聚集
V 黏膜活检病理检查	①明显的黏膜肌层缺损,与其下的纤维化黏膜下层融合;②再生的黏膜组织;③于黏膜中或再生黏膜下见炎性肉芽组织;④明显的成片坏死组织,而非少量炎性渗出物
VI 实验室检查	①胃酸分泌量测定:基础胃酸分泌量(BAO)及最大胃酸分泌量(MAO);②粪便潜血试验;③Hp检测:快速尿素酶试验,血清学试验, ¹³ C或 ¹⁴ C尿素呼气试验

3 临床胃溃疡动物模型分析

3.1 造模动物的选择 胃溃疡的病因病机较为复杂,存在许多外界诱发因素,故而用于胃溃疡动物模型中的动物种类也较多,主要有豚鼠、大鼠、小鼠、猪、猴、犬、兔等。目前,胃溃疡造模方法中常采用Wistar大鼠和SD大鼠作为造模对象,此类啮齿动物生命周期短、繁殖率高、易于实验操作,并且来源方便、价格便宜^[16]。由于Hp是人类胃黏膜上皮具有高度宿主特异性和依赖性的寄生菌,在动物胃内不易定植,所以Hp感染的动物模型研制较为困难。目前已成功的Hp感染动物模型有雪貂,猫,无菌小猪,屏障饲养小猪,BALB/c小鼠,C57小鼠,沙土鼠,Wistar大鼠等^[17]。有专家研究得知Hp感染沙土鼠

所致胃黏膜的病理改变与人类Hp感染发生的胃黏膜改变类似,且能长期定植于沙土鼠腺胃。因此,沙土鼠是Hp感染胃溃疡理想的造模对象^[18]。

3.2 造模方法与临床吻合度 临床常选用应激法、幽门结扎法、化学因素法、螺杆菌感染法和病证结合法等胃溃疡造模方法,不同造模方法中常选择雄性动物为造模对象,这可能与胃溃疡发病率男性高于女性有关。胃溃疡具体造模方法、模型特征和临床吻合度见表3。

4 讨论与展望

慢性、周期性、节律性上腹痛是消化性溃疡的典型症状,胃和十二指肠溃疡的鉴别诊断主要与进餐时间和疼痛时间有关。胃溃疡的腹痛多发生于

表3 胃溃疡动物模型与临床诊断标准的吻合度分析

Table 3 Analysis of coincidence degree between gastric ulcer animal model and clinical diagnostic criteria

分类	造模方法	实验动物	模型特征	吻合度
应激性溃疡	运动法:力竭运动和疲劳运动,如空腹冷水游泳法 ^[19-20]	雄性 Wistar 大鼠/雌性 SD 大鼠	优点:建模方法简单,省时,为研究运动应激性溃疡的产生机制及预防措施提供了有效的动物模型;缺点:运动因素刺激产生溃疡的内部机制尚且未知	符合中医诊断标准:主证①、②;次证①、④;吻合度41.4%。符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标II②、V②、③、④;吻合度102.2%
	损伤法:颅脑损伤,失血休克等 ^[21]	雄性 SD 大鼠	优点:操作简便、省时,对于研究急性脑出血、休克等临床急重症致消化道出血有积极意义;缺点:发病机制并不十分明确,有一定的动物死亡率	符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标V③;吻合度75.5%
	非损伤法:束缚应激、束缚浸水应激及束缚冷冻应激等,包括旋转、噪声、电刺激等损伤因子 ^[22-23]	Wistar 大鼠,雌雄不限	优点:模型制作时间短、过程简单、成功率高,为经典胃溃疡模型之一;缺点:不同造模方法之间缺乏通用的制作标准,影响模型的综合性评价	符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标II②、V③、④;吻合度93.3%
化学因素型	药物法:如NSAIDs阿司匹林、吲哚美辛、氯吡格雷、利血平等药物灌胃/腹腔注射 ^[24-28]	BALB/c 小鼠;雄性 Wistar 大鼠、小型猪、雄性 SD 大鼠	优点:溃疡发生率高且机制明确,适用于抗溃疡病药物和胃溃疡发病学研究;缺点:溃疡症状与人类典型的胃溃疡病变差异较大	符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标I②、V④;次要指标VI①、③;吻合度92.4%
	乙酸灌胃法 ^[29-31] /冰乙酸浆膜下注射法 ^[32]	Wistar 大鼠;雄性 SD 大鼠/KM 小鼠;雄性 小型猪	优点:模型制作简单、方便、易重复,溃疡外形、组织学特点、愈合和复发过程与人胃黏膜损伤类似;缺点:造模时间较长,不利于大样本实验,有一定的动物死亡率	符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标V②、③、④;吻合度93.3%
	乙酸浸渍法:冰乙酸涂抹胃窦浆液层 ^[33-34]	雄性 Wistar 大鼠/雌性 SD 大鼠	优点:模型重复性好,方法可靠简单,溃疡深而大,为经典慢性胃溃疡模型;缺点:要求在麻醉后进行手术操作,易发生感染,建模时间较长,不利于大样本实验	符合中医诊断标准:主证②、④;次证①;吻合度35.7%。符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标V②、③、④;吻合度93.3%
幽门结扎型	(全部/部分)幽门结扎联合贲门肌切开术 ^[35-37]	Wistar 大鼠/雄性 SD 大鼠	优点:模型重复性好,方法可靠、省时且效果甚好,造模成功率高;缺点:胃肠道手术制备模型创伤较大且手术时间长,动物死亡率较高	符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标V③;次要指标III②、VI①;吻合度83.5%
螺杆菌感染	热烙法+0.005 mL·g ⁻¹ (按大鼠体重质量计)Hp菌液(密度2×10 ⁹ 个/mL)灌胃 ^[38]	SD 大鼠	优点:Hp菌液培育简单、操作方便,建立的胃损伤模型的溃疡病因与人类胃溃疡病因非常接近;缺点:造模条件单一,与多因素致胃溃疡的机制有一定差距	符合中医诊断标准:主证④;次证①;吻合度20.7%。符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标V③;次要指标VI②、③;吻合度83.5%
病证结合型	肝郁脾虚证 ^[39-41] :采用随机组合的应激方法(冰水游泳、束缚、断食、断水、昼夜颠倒等)造肝郁脾虚证型;阿司匹林灌胃制胃溃疡模型	雄性 Wistar 大鼠/雌性 SD 大鼠	优点:该模型同时具备疾病和证候的特征;缺点:干扰因素偏多,若长期不加以控制的干预可能诱发动物偏离目的模型	符合中医诊断标准:主证②、④;次证①、⑦;吻合度41.4%。符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标V②、③、④;次要指标VI①;吻合度97.3%
	脾胃虚弱(寒)证 ^[42-44] :采用苦寒泻下(番泻叶灌胃)+劳倦过度(力竭性游泳)造脾胃虚寒证型;无水乙醇+阿司匹林灌胃诱导胃溃疡模型	Wistar 大鼠/SD 大鼠		符合中医诊断标准:主证②、④;次证①、⑤、⑦;吻合度47.1%。符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标V②、③、④;吻合度93.3%
	脾胃湿热证 ^[45-47] :蜂蜜水+灌服猪油脂及55度红星二锅头,然后将大鼠置于(32±2)℃和相对湿度95%的人工湿热试验箱造脾胃湿热证;无水乙醇灌胃诱导胃溃疡模型	雄性 Wistar 大鼠/雌性 SD 大鼠		符合中医诊断标准:主证②、④;次证①、⑥、⑦;吻合度47.1%。符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标V②、③、④;次要指标VI②;吻合度97.3%
	寒凝血瘀证 ^[48] :采用改良寒冷暴露法(低温冰柜冷冻1h后取出,每天1次,连续寒冷刺激5d)造寒凝血瘀证;吲哚美辛10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 灌胃诱导胃溃疡模型	雄性 SD 大鼠		符合中医诊断标准:主证①;次证①、⑤、⑦;吻合度32.1%。符合西医诊断标准:核心指标IV②、V①;主要指标V②、③、④;吻合度93.3%

注:动物模型吻合度的高低根据与中医、西医临床诊断标准吻合度的高低分类^[49]。动物模型较高吻合度:西医诊断标准吻合度>90%和(或)中医诊断标准吻合度>70%;动物模型一般吻合度:70%≤西医诊断标准吻合度≤90%和(或)40%≤中医诊断标准吻合度≤70%;动物模型较低吻合度:西医诊断标准吻合度<70%和(或)中医诊断标准吻合度<40%。

餐后0.5~2 h,其规律是进食-疼痛-缓解^[50]。胃溃疡目前已逐渐成为一种常见的胃部疾病,临床上亦已建立了多种胃溃疡动物模型来深入探究其发病机制,以期提出更准确、更有效的诊疗方案,如应激型、化学因素型、幽门结扎型、螺杆菌感染型及病证结合型。应激性溃疡是指机体受到刺激,特别是重大创伤时处于应激状态,胃和十二指肠出现急性糜烂、溃疡、出血甚至穿孔。运动应激法所致溃疡多位于胃黏膜皱褶处,与胃纵轴平行,呈点状、条索状出血或溃烂,常采用让造模动物空腹冷水游泳的形式进行疲劳运动和力竭运动,但这种运动因素刺激产生胃溃疡的内部机制尚不明确;该模型可为研究运动应激性溃疡的产生机制及预防措施提供有效的动物模型。损伤应激法常采用颅脑外伤、失血休克等方式建立应激性溃疡实验动物模型,该模型要求动物体积较大,否则容易死亡,故临床常选择大鼠为造模对象。实验过程中需注意保持大鼠体温,因为体温低时,动物病死率会明显增加。非损伤应激法包括束缚应激、束缚浸水应激和束缚冷冻应激等造模方式,模型制备简单、经济、易重复,溃疡发病率100%,适用于急性胃溃疡动物模型的建立,但由于该模型的不同造模方法之间缺乏制作的通用标准,造模过程中难以把握应激的强度、应激反应的程度和分期,因此会影响模型的综合性评价。乙酸灌胃法、乙酸浸渍法和幽门结扎法造模成功率高、造模过程简单,是复制慢性胃溃疡模型的常用方法,但动物死亡风险偏大,不利于大样本实验,尤其是乙酸浸渍法和幽门结扎法,要求操作者具备熟练的手术操作技能和动物具有较高的手术耐受性。病证结合法采用现代医学病因复制疾病动物模型+传统中医学病因复制证候动物模型的方法,使胃溃疡模型同时具备疾病和证候的特点。其现代医学病因易复制,但中医病因中如内外环境、情志、饮食等干扰因素较多,使得动物模型中医证候的复制不易控制,增加了造模的难度。综上所述,从可操作性、重复性、稳定性、经济性与可比性等多方面比较以上方法所复制的胃溃疡动物模型^[4],笔者认为非损伤应激法(束缚应激、束缚浸水应激及束缚冷冻应激等)+中医证候造模、乙酸灌胃法+中医证候造模是复制急性慢性胃溃疡动物模型较为理想的选择。

通过对胃溃疡动物模型及其中西医临床病证特点吻合度的分析,发现胃溃疡模型与西医诊断标准吻合度较高,而中医诊断标准吻合度较低,模型建立成功的判定也以西医诊断为主。在西医诊断

中符合胃镜检查及病理组织学检查即可确诊为胃溃疡,动物模型则主要依靠肉眼观察、病理组织学检查来判断造模成效,虽然部分实验性文章在可以诊断胃溃疡的基础上附加了生化指标检测,以用于探索胃溃疡的发病机制,同时进一步验证受试药物的疗效,但模型研究深度及宽度依旧不够,大多只是检测几个核心指标和主要指标,忽略次要指标对疾病的诊断,如病史、部分临床表现等指标在胃溃疡动物模型中尚未体现。临床中的病史是诊断胃溃疡的重要依据,若患者既往确诊过胃溃疡,或有长期服用NSAIDs的病史,应高度怀疑胃溃疡的可能性,再结合其临床表现及并发症,基本可以诊断胃溃疡。

虽然近年来胃溃疡模型的制备方法已日趋完善和成熟,也逐渐重视到疾病证候在模型建立及评价中的作用,但采用病证结合法复制的模型尚与疾病的中医临床病证存在较大差距。中医理论内容众多且细致繁杂,临床证候难作准确区分,疾病的中医辨证分型不够统一,致使胃溃疡动物模型的中医诊断标准吻合度判定会出现一定误差。应进一步探究胃溃疡的中医辨证分型,制定统一的中医辨证分型诊断标准,完善病证结合模型评价体系,以期病证结合模型的复制切入点提供更为准确的参考,复制出中西医吻合度较高的胃溃疡动物模型以供临床药物研究使用。

[参考文献]

- [1] 巩子汉,王玉,王艳威,等. 基于网络药理学的白及治疗胃溃疡的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(17): 2714-2716, 2720.
- [2] 魏广义,刘楠楠,王淑美,等. 抗胃溃疡中药实验研究进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(5): 228-232.
- [3] 李敏. 胃溃疡的临床治疗及预防措施[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(13): 91, 94.
- [4] 田硕,曹利华,苗明三,等. 基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 165-169.
- [5] 王江. 关于胃溃疡病的中医释名及病因病机证候演变的文献研究[J]. 现代中医药, 2013, 33(5): 137-139.
- [6] 孙玉鹤,张春风. 胃溃疡研究进展[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(11): 46-49.
- [7] 宫照东. 浅谈社会因素变化与胃溃疡中医病因病机的关系[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(8): 1505-1506.
- [8] 杜志杰. 胃炎胃溃疡发病机制与中医脾胃的相关性研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8

- (27):166,171.
- [9] 张昊,褚梦慧,王诗琦,等. 基于p62/Keap1/Nrf2信号通路探讨香砂愈疡汤对胃溃疡大鼠氧化损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(4):56-63.
- [10] 万军,包奇昌. 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用及机制研究[J]. 中草药,2020,51(18):4698-4703.
- [11] KUBOSAWA Y, MORI H, KINOSHITA S, et al. Changes of gastric ulcer bleeding in the metropolitan area of Japan [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(42):6342-6353.
- [12] 江泽丽,史红. 中医药治疗胃溃疡的研究述要[J]. 新疆中医药,2019,37(1):197-200.
- [13] 张声生,王垂杰,李玉锋,等. 消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志,2017,32(9):4089-4093.
- [14] 李军祥,陈諝,肖冰,等. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):112-120.
- [15] 房静远. 消化性溃疡[M]. 北京:科学出版社,2010:163-178.
- [16] 张瑾,李秀敏,苗明三. 基于中西医临床病症特点的心力衰竭动物模型分析[J]. 中国中药杂志,2021,46(4):786-791.
- [17] 李弘,颜丽萍,梁勇,等. 幽门螺杆菌感染动物模型最新进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(16):79-81.
- [18] 李勤,刘纯杰,陶好霞,等. 幽门螺杆菌长期感染蒙古沙土鼠导致胃炎、胃溃疡的实验研究[J]. 军事医学科学院院刊,2003,27(4):255-258.
- [19] 胡柏平,倪静. 运动应激性胃溃疡动物模型的建立及其行为学评价[J]. 体育科学,2007,27(11):55-60.
- [20] 毕云生,徐建江,张淑瑜,等. 胃得安片对大鼠应激性胃溃疡炎性因子和胃酸分泌的抑制作用[J]. 解放军药学报,2017,33(3):215-217.
- [21] 周小嫔,王衍廷,刘斌. Wnt1和LGR5在颅脑创伤后应激性胃溃疡大鼠胃黏膜中的表达变化[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(1):72-77.
- [22] 夏菁,杨广林,陈霞. 吴茱萸碱对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(18):2806-2809.
- [23] 潘俊平. L-谷氨酰胺哌仑酸钠颗粒对应激性胃溃疡保护和治疗的观察[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(32):60-61.
- [24] 王淑英,王天祺,朱琳森,等. 柚皮苷对小鼠阿司匹林性胃溃疡的保护作用[J]. 河南科技大学学报:医学版,2017,35(3):172-174.
- [25] 罗予,张燕,杜楠楠. 加味四君子汤对阿司匹林致大鼠胃黏膜损伤的修复作用[J]. 郑州大学学报:医学版,2011,46(1):77-79.
- [26] 王石健,赵瑞曼,陈旭丽. 伊托必利对氯吡格雷所致胃黏膜损伤动物模型的保护作用及机制[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(3):274-278.
- [27] AHMED O A A, FAHMY U A, BAKHAIDAR R, et al. Pumpkin oil-based nanostructured lipid carrier system for antiulcer effect in NSAID-induced gastric ulcer model in rats [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 2529-2539.
- [28] ATHAYDES B R, ALVES G M, DE-ASSIS A L E M, et al. Avocado seeds (*Persea americana* Mill.) prevents indomethacin-induced gastric ulcer in mice [J]. Food Res Int, 2019, 119: 751-760.
- [29] 于嘉兴,杜俊喆,李帅,等. 小鼠灌胃乙酸建立胃溃疡模型的可行性研究[J]. 山西医科大学学报,2013,44(7):579-581.
- [30] 田宇瑛,罗明富,徐一慧,等. 注入不同刺激性液体建立小型猪胃溃疡模型[J]. 实验动物科学,2009,26(4):32-34,70.
- [31] BYEON S, OH J, LIM J S, et al. Protective effects of dioscorea batatas flesh and peel extracts against ethanol-induced gastric ulcer in mice [J]. Nutrients, 2018, 10(11):1680.
- [32] 巩子汉,王艳威,段永强,等. 白及多糖对GU模型大鼠胃组织PI3K/Akt的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(6):52-57.
- [33] XUE Z Y, SHI G G, FANG Y Y, et al. Protective effect of polysaccharides from Radix Hedysari on gastric ulcers induced by acetic acid in rats [J]. Food Funct, 2019, 10(7):3965-3976.
- [34] KOBAYASHI S, NAKAJIMA N, ITO Y, et al. Effects of lansoprazole on the expression of VEGF and cellular proliferation in a rat model of acetic acid-induced gastric ulcer [J]. J Gastroenterol, 2010, 45(8):846-858.
- [35] 赵文娜,惠先,董旺青,等. 化生平合剂对幽门结扎型大鼠胃黏膜损伤的保护作用[J]. 西北药学杂志,2019,34(1):61-64.
- [36] 卢帅,索菲娅. 孜然乙醇提取物对大鼠幽门结扎型胃溃疡的影响[J]. 时珍国医国药,2015,26(8):1833-1834.
- [37] 张建锋,侯晓杰,刘文,等. 戊己丸对幽门结扎型胃溃疡大鼠GAS、MDA、SOD和PGE₂含量分布影响[J]. 时珍国医国药,2017,28(5):1030-1032.
- [38] 郝慧泉,田玉芝,曹径琳,等. 溃疡宁胶囊对大鼠幽门螺杆菌感染性胃溃疡实验研究[J]. 河北医药,2003,25(10):725-727.

- [39] 王敏,刘杰民,陈玲,等. 痛泻要方对大鼠肝郁脾虚证胃溃疡的治疗作用及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2016,27(10):2361-2365.
- [40] 郑小伟,王颖,宋红. 肝郁脾虚证胃溃疡大鼠胃窦组织差异蛋白质表达及柴黄胃溃宁的干预研究[J]. 中华中医药杂志,2011,26(12):2840-2843.
- [41] 邓金钗,郑小伟,余王琴,等. 柴黄胃溃宁对肝郁脾虚证胃溃疡模型大鼠脾IL-6、TNF- α mRNA表达的影响[J]. 新中医,2014,46(11):205-207.
- [42] 宋厚盼,曾梅艳,陈小娟,等. 脾胃虚寒型胃溃疡病证结合大鼠实验模型的建立及评价研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(4):468-473.
- [43] 白敏,段永强,杨晓轶,等. 黄芪建中汤对脾胃虚寒型胃溃疡模型大鼠JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(20):32-38.
- [44] 孙虎,丁永伟,王平,等. 脾胃气虚型胃溃疡大鼠病证结合模型的制备[J]. 山东中医杂志,2015,34(1):47-50.
- [45] 王洪京,赵明,杨瑞莲,等. 清热化湿愈疡合剂对实验性胃溃疡(脾胃湿热证)的影响[J]. 中国中医急症, 2006,15(7):768-770,812.
- [46] 翁一洁,郑学宝. 湿热型溃疡性结肠炎大鼠模型的建立与研究[J]. 时珍国医国药,2011,22(10):2522-2525.
- [47] 徐敏,王凤仪,赵党生,等. 芍药汤对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠TLR4、NF- κ B p65和IL-6表达的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(14):53-58.
- [48] 吴卓霖,林一帆,王承利,等. 寒凝血瘀型胃溃疡大鼠模型的建立及冬胃颗粒保护作用的观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(3):141-144.
- [49] 方晓艳,魏珍珍,白明,等. 基于中西医临床病症特点的血虚动物模型分析[J]. 中药药理与临床,2018,34(5):144-149.
- [50] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范(2016,西安)[J]. 中华消化杂志,2016,36(8):508-513.

[责任编辑 刘德文]