

· 数据挖掘 ·

基于数据挖掘的脾虚湿盛证动物模型应用分析

于清茜, 张翼飞, 张泽涵, 张炜悦, 王约博, 吴凤芝*, 李峰*
(北京中医药大学, 北京 102488)

[摘要] 目的:研究脾虚湿盛证动物模型的造模方法、评价方法,为脾虚湿盛证动物模型的规范化提供参考。方法:通过检索脾虚湿盛证动物模型的文献,将符合纳排标准文献的发表时间、文献来源、动物情况、涉及病种、造模方法、造模时间、宏观证候评价指标、宏观量化指标、实验室检测指标、干预方式、阳性对照及应用情况进行提取,建立数据库,进行定量统计、分析和可视化展示。结果:纳入符合标准的文献137篇。脾虚湿盛证动物模型的动物种类以SD大鼠为主。造模方法包括单因素法、双因素复合法及三因素复合法,各类模型广泛应用于药效验证与机制探讨研究。脾虚湿盛证动物模型评价指标主要包括宏观证候评价指标与宏观量化指标。实验室检测指标主要与水液代谢、胃肠功能等研究方向有关。当前研究涉及最多的方剂为参苓白术散和平胃散,最常用的阳性对照是自然恢复及使用西药柳氮磺嘧啶。结论:脾虚湿盛证动物模型的应用逐渐增多,已存在多种造模方式模拟脾虚湿盛证的典型特征,但仍存在许多值得思考与改进的地方。该研究为脾虚湿盛证动物模型证型名称规范、模型构建和评价体系的完善提供参考思路。

[关键词] 脾虚湿盛; 动物模型; 证候评价; 数据挖掘; 应用分析

[中图分类号] R285;R289;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2025)03-0235-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241218

[增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240820.1324.001>

[网络出版日期] 2024-08-20 15:22:58

Analysis of Application of Animal Model of Spleen Deficiency and Dampness Syndrome Based on Data Mining

YU Qingqian, ZHANG Yifei, ZHANG Zehan, ZHANG Weiyue, WANG Yuebo, WU Fengzhi*, LI Feng*
(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

[Abstract] **Objective:** The research focuses on developing modeling and evaluation methodologies for an animal model exhibiting spleen deficiency and dampness excess syndrome, with the aim of standardizing such animal models for future reference. **Methods:** By conducting a literature search on animal models of spleen deficiency and dampness excess syndrome, relevant publications meeting inclusion and exclusion criteria will be identified based on publication date, data source, types of diseases involved, animal characteristics, modeling methods, modeling duration, macroscopic syndrome assessment indicators, macroscopic quantification indicators, laboratory testing parameters, intervention approaches, positive controls and application context. A database will be established to facilitate the extraction of this information for quantitative analysis, statistical evaluation, and visual representation. **Results:** A total of 137 literature articles meeting the standards have been included in the research. The primary animal species used in animal models of spleen deficiency and dampness excess are SD rats. Modeling methods include single-factor, dual-factor composite, and triple-factor composite methods, with various models widely applied in validation of pharmacological effects and mechanistic explorations. Evaluation indices of animal models for spleen deficiency and dampness excess primarily consist of macroscopic syndrome evaluation indicators and macroscopic quantitative indicators. Laboratory testing indicators are mostly related to research areas such as fluid metabolism and gastrointestinal function. The most commonly studied herbal formulas currently include Shenling Baizhu San and Pingwei San, with natural recovery and the use of the western medicine

[收稿日期] 2024-06-23

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81874428);国家自然科学基金青年基金项目(82204978)

[第一作者] 于清茜,在读硕士,从事中医病证结合研究,E-mail:yuqqzy@163.com

[通信作者] * 吴凤芝,博士,副编审,从事中医病证结合研究,E-mail:275980205@qq.com;

* 李峰,博士,教授,博士生导师,从事中医病证结合研究,E-mail:lifeng95@vip.sina.com

metronidazole as the most frequently used positive controls. **Conclusion:** The application of animal models for spleen deficiency and dampness excess is gradually increasing, with various modeling methods already simulating the typical characteristics of this syndrome pattern. However, there are still many areas that are worth contemplating and improving. This study aims to provide reference and ideas for the standardization of symptom names in animal models of spleen deficiency and dampness excess, as well as for the improvement of model construction and evaluation systems.

[Keywords] spleen deficiency and dampness; animal models; syndrome evaluation; data mining; application analysis

脾虚湿盛证,又称脾虚湿困证、脾虚湿滞证,常因饮食不节、劳倦太过或思虑过度伤脾,脾运化水湿功能失常所致,是以脘腹胀满,食少纳呆,头身困重,倦怠乏力,大便溏泄,小便短少,舌淡苔白腻,脉濡缓为特征的证候^[1]。脾为太阴湿土之脏,能运化水湿,以调节体内水液代谢平衡,而脾气虚弱,则健运无权,水湿停聚形成脾虚湿盛证。脾虚湿盛证是消化系统疾病^[2]、免疫系统疾病^[3]、内分泌及代谢疾病^[4]等多种系统疾病中临床常见的证型,且在疲劳性亚健康群体中占比31.9%^[5]。中医证候动物模型是在中医整体观念及辨证论治思想指导下,利用物理、化学、生物等因素诱导建立的具有与人体疾病症状和病理改变相同或相似证候的动物模型^[6],是中医临床和基础研究、新药开发的重要工具。

相较于脾虚证动物模型,脾虚湿盛证动物模型需考虑的病因病机更为复杂,导致其造模方法与评价标准难以形成统一认识。对于脾虚湿盛证动物模型的相关研究,当前存在证型名称繁杂,造模方法多样,模型评价标准不规范,缺少量化的、客观化的证候评价标准,没有形成系统的整合等问题。故本研究拟通过数据挖掘对脾虚湿盛证动物模型构建方法与评价指标等进行系统回顾,以期为脾虚湿盛证动物模型的建立与评价提供科学依据,为未来脾虚湿盛证动物模型的科学构建提供参考,助力中医证候动物模型的相关研究。

1 资料与方法

1.1 文献来源于检索方法 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)等数据库,检索获取脾虚湿盛证相关动物实验类研究文献,检索时间限定为自建库至2023年12月31日。检索采用主题词和自由词相结合的方式,检索词包括脾虚湿盛、脾虚湿阻、脾虚湿困、脾虚湿蕴、脾虚湿重、脾虚湿滞、湿困脾胃、证候模型、动物模型、证候模型评价、模型评价、模型、造模方法、病证结合。

1.2 文献筛选标准

1.2.1 纳入标准 明确说明造模为脾虚湿盛证模型的相关动物实验类研究文献皆可纳入,符合纳入

条件的文献具体可表现为具备脾虚湿盛证动物模型的种类、造模方式、证候观察、检测指标及药效评价等造模要素,包括病证结合模型、病理模型、证候模型等。

1.2.2 排除标准 ①提及证候但没有明确造模要素的文章;②无法获取全文文献;③内容雷同,疑似重复发表的文献。

1.3 文献筛选与数据提取 使用Note Express软件进行文献管理,由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。初步检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(简称万方)、维普网(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)共获得1 615篇文献,去除重复文献610篇,通过阅读题目和摘要进行初筛,剔除综述、临床研究、细胞实验等与主题不符的文献325篇。复筛通过阅读全文排除文献148篇,最终获得符合标准的文献137篇。应用Excel 2021软件,录入文章年份、第一作者、文献类型、动物情况、涉及疾病名称、证型名称、造模方法、宏观评价指标、宏观量化指标、实验室检测指标、干预方式、阳性对照及应用情况等数据,实验动物名称、种类等均参照《实验动物学基础与技术》^[7]进行规范,建立脾虚湿盛证动物模型数据库。

1.4 统计分析 使用Excel 2021对模型数据库录入的数据进行整理、频次分析、制作图表展示。运用IBM SPSS Modeler 18.0中的Apriori算法对纳入数据库的宏观评价指标和宏观量化指标进行关联规则分析,并结合Cytoscape 3.7.1软件完成复杂网络的可视化分析。

2 结果

2.1 脾虚湿盛证模型造模动物应用情况 文献中所应用全部实验动物种类包括大鼠、小鼠、豚鼠和猪,其中使用最多的是SD大鼠(76次,55.47%),其次为Wistar大鼠(40次,29.20%);实验动物性别以雌雄各半(73次,53%)为主,雄性(60次,44%)、雌性(1次,1%);文献中明确说明的动物等级多为SPF级(66次,48.18%)。见表1。

2.2 脾虚湿盛证动物模型涉及疾病种类及证型名称 纳入研究的脾虚湿盛证动物模型共涉及13种

表1 脾虚湿盛证造模动物应用情况

Table 1 Application of spleen deficiency and dampness excess syndrome in modeling animals

项目	分类	频数/次	占比/%
大鼠	SD大鼠	76	55.47
	Wistar大鼠	40	29.20
	未说明	4	2.92
小鼠	昆明种小鼠	6	4.38
	C57BL/6小鼠	6	4.38
	ICR小鼠	1	1.46
豚鼠	白化豚鼠	2	1.46
猪	PIC猪	1	0.73
性别	雌雄各半	73	53.28
	雄性	60	43.80
	雌雄随机	1	0.73
	雌性	1	0.73
	未说明	2	1.46
级别	SPF级	66	48.18
	清洁级	22	16.06
	普通级	2	1.46
	未说明	47	34.31

不同疾病或异常状态,研究较多的疾病为消化系统疾病(38次,27.74%)与内分泌、营养及代谢疾病(15次,10.95%),其中消化系统疾病主要包括溃疡性结肠炎、功能性腹泻、肠易激综合征等,内分泌、营养及代谢疾病主要包括肥胖症、糖尿病、高脂血症等。此外还涉及银屑病等免疫系统疾病(10次,7.30%),湿疹性皮炎等慢性炎症性皮肤病(3次,2.19%)及中枢疲劳等神经系统疾病(1次,0.73%)。见增强出版附加材料。

对137篇文献中所应用的动物模型证型名称统计发现,以脾为病位,湿为病性的证型命名繁多但较为相近。证型命名频次最高的为脾虚湿困证(40次,29.20%),其次是湿困脾胃证(33次,24.09%)、脾虚湿阻证(21次,15.33%)、脾虚湿盛证(19次,13.87%)、湿阻中焦证(11次,8.03%)等。见表2。

2.3 脾虚湿盛证动物模型造模方法 所纳入文献中涉及的脾虚湿盛证动物模型造模方法有单因素法(21次,15.33%)、双因素复合法(35次,25.55%)及三因素复合法(81次,59.12%)。除化学病理法外,将造模方法按照中医病因学命名规则可概括为苦寒泻下、饮食失宜、过度劳倦、久居湿地、情志不遂等。饮食失宜+久居湿地+情志不遂的三因素复合

表2 脾虚湿盛证动物模型证型名称应用情况

Table 2 Application of syndrome type names in animal model of spleen deficiency and dampness excess syndrome

证型	频数/次	占比/%
脾虚湿困证	40	29.20
湿困脾胃证	33	24.09
脾虚湿阻证	21	15.33
脾虚湿盛证	19	13.87
湿阻中焦证	11	8.03
脾虚湿蕴证	5	3.65
湿阻证	3	2.19
脾虚水湿不化证	2	1.46
脾虚湿滞证	1	0.73
脾胃湿困证	1	0.73
湿盛困脾证	1	0.73

法频次最高(51篇),苦寒泻下(13篇)、饮食失节(5篇)、久居湿地(1篇)等单因素造模法较少。造模时间多在20~22 d,最少的是用化学病理法造模3 d。见表3。

2.4 脾虚湿盛证动物模型宏观证候评价指标 对纳入研究文献中提取得到的28个宏观证候评价指标,使用Apriori建模进行关联规则分析。设置最低条件支持度为35%,最小规则置信度为80%,最大前项数为4,提升度 ≥ 1 等条件,得到潜在宏观证候评价指标组合24种,其中置信度最高的评价组合为“大便情况-饮食情况-精神状态”。28个宏观证候评价指标关联规则分析结果见增强出版附加材料。使用Cytoscape 3.7.1软件中的CytoNCA插件,以同时大于节点中心性(DC)、中介中心性(BC)、接近中心性(CC)3个参数的中位数为筛选条件进行筛选,3个参数值意味着节点在网络中的重要性,最后得出网络11个核心靶点,分别为大便情况、被毛情况、精神状态、活动状态、饮食情况、生长体态、姿势状态、眯眼程度、肛周情况、刺激反应度及尾部颜色。见增强出版附加材料。

2.5 脾虚湿盛证动物模型宏观量化评价指标 在纳入的137篇文献中,共应用了53种宏观量化评价指标,累计366次。取应用频数不少于3次的量化评价指标统计,其中应用较多的指标包括体质量(92次,25.1%)、摄食量(92次,25.1%)、摄水量(92次,25.1%)、小肠推进率(92次,25.1%)、脾脏系数(92次,25.1%)等。见表4。

2.6 脾虚湿盛证动物模型涉及研究方向 将137篇文献中的实验室检测指标进行分类统计得

表3 脾虚湿盛证动物模型造模方法

Table 3 Modeling method of animal model of spleen deficiency and dampness-excess syndrome

分类	造模方法	造模时间/d	频数/次	分类	造模方法	造模时间/d	频数/次	分类	造模方法	造模时间/d	频数/次			
单因素法	苦寒泻下	7	3			21	1	三因素复合法	苦寒泻下+过度劳倦+久居湿地	7	1			
		10	4			饮食失宜+过度劳倦	21			6	饮食失宜+久居湿地+情志不遂	14	1	
		14	2				28			1		20~21	50	
		18	1				42			3		饮食失宜+久居湿地+劳倦过度	6~8	9
		21	1				48			1			10	2
		28	2				56			3			12	1
	饮食失宜	42	2				60		2	14		4		
		56	2			70	1		20~22	7				
		70	1			饮食失宜+久居湿地	6		1	24	1			
		化学病理法	3				1		14	2	28	2		
			14				1		20~21	8	48	2		
			久居湿地				9		1	48	1	56	1	
双因素复合法	苦寒泻下+饮食失宜	14~15	4	70	1									

出,这些常用的指标涵盖范围广,涉及种类多样,占比最高的是水液代谢(19%),其次分别是胃肠功能(18%)、炎症指标(16%)、免疫功能(13%)、胃肠黏膜机械屏障功能(12%)、脂质代谢(6%)、糖代谢(4%)、肠道微生物变化(4%)等。见增强出版附加材料。

2.7 脾虚湿盛证动物模型相关研究干预方式应用情况 纳入的137篇文献中,涉及干预方式的文献共有120篇,根据干预方式的不同可分为中药复方(104篇)、单味药(11篇)、中药单体(4篇)及针灸(1篇)。目前研究最多的是以健脾祛湿、理气和胃为主要治则的中药复方,包括参苓白术散(35篇)、平胃散(35篇)、藿香正气散(12篇)等。高频单味药苍术、白术、香薷等,用药特征以性温,味辛、苦为主。针灸治疗^[8]方面选择具有健脾除湿,润燥止痒功效的穴位。

2.8 脾虚湿盛证动物模型相关研究阳性对照应用情况 在137篇文献中,涉及到有阳性对照的文献共96篇,其中有5篇文献提供了两种阳性对照方式,故阳性对照总频数为100次。使动物自然恢复的方式频数最高,为31次,占比21.99%;给药方式中,中药以参苓白术散用药频数最高,为5次,占比

3.55%;西药以柳氮磺嘧啶用药频数最高,为16次,占比11.35%(取应用频数≥3次的西药)。见表5。

2.9 脾虚湿盛证动物模型应用情况 现阶段各类脾虚湿盛证动物模型主要应用于机制研究及药效验证。对137篇实验研究文献统计后发现,包含机制探讨内容的有92篇,占比67.15%,包含药效验证内容的有32篇,占比23.36%,另有13篇为模型构建研究,占比9.49%。在2种应用情况中均为饮食失节+久居湿地+情志不遂诱导的脾虚湿盛证候模型应用频率最多。见增强出版附加材料。

3 讨论

动物模型能够模拟人类疾病的特定方面,是理解疾病机制、评估治疗效果及开发新药物的关键工具。对于中医证候动物模型而言,其重要性在于能够将中医的辨证论治思想与现代科学技术相结合,给中医的“象”赋予现代指标体系,因能突出影响因素,排除干扰,最大限度减少误差,结论相对可靠,从而更准确地模拟和研究中医证候的内涵和外延,使中医理论具备验证性^[9]。脾虚湿盛证作为临床常见证型已经涉及到多系统疾病,严重影响了人们的健康,但是当前对脾虚湿盛证动物模型的研究还存在一些潜在问题与可优化的地方,主要有以下5个

表4 宏观量化评价指标应用情况

Table 4 Application of macroscopic quantitative evaluation indicators

宏观量化指标	频数/次	占比/%
体质量	92	25.14
摄食量	75	20.49
摄水量	32	8.74
小肠推进率	18	4.92
脾脏系数	14	3.83
二便排泄量	9	2.46
体长	9	2.46
胸腺系数	9	2.46
腹围指数	8	2.19
尾长	7	1.91
胃残留率	7	1.91
胃排空率	7	1.91
自发活动次数	7	1.91
疾病活动指数(DAI)评分	5	1.37
结肠组织损伤评分	5	1.37
Lee's 指数	4	1.09
粪便含水量	4	1.09
证候量化积分	4	1.09
内脏脂肪含量和脂体比	3	0.82
体温	3	0.82
尾根直径	3	0.82

表5 阳性对照应用情况

Table 5 Application of positive controls

方式	药名	频数/次	占比/%
自然恢复	-	31	21.99
中药	参苓白术散	5	3.55
	平胃散	4	2.84
	香砂养胃丸	1	0.71
西药	柳氮磺嘧啶	16	11.35
	美沙拉嗪	7	4.96
	奥利司他	7	4.96
	多潘立酮	3	2.13
	蒙脱石散	3	2.13
	甲氨蝶呤	3	2.13

方面。

3.1 规范证型名称 证候命名的规范是证候规范研究的基础,相应的证候只有具备了统一、规范的命名,证候的规范化研究才会具有针对性、特指性。《中医临床诊疗术语·证候部分》^[1]中以脾为病位、湿

为病性的证候共有5种,见增强出版附加材料。由于5种证型的相似性,临床辨证容易混淆,导致相应证候动物模型的构建更加困难,存在造模方法和评价标准相近,但模型命名混乱的现象,如造模方法均为饮食失节+久居湿地+情志不遂法时,动物模型却有脾虚湿困证^[10-11]、湿困脾胃证^[12]等多种命名方式。在一些早期研究中,还存在脾虚水湿不化证等不规范命名方式,给后续研究带来了诸多困难。因此应根据实验动物的生物学特性,将病因病机及症状相近的证型命名方式进行整合,简化复杂的证候分型名称^[13]。

3.2 选用合适实验动物 脾虚湿盛证动物模型造模常以SD大鼠等啮齿类动物为主,此类动物生长速度快、易于繁殖,且饲养成本较低,实验操作难度小,适合应用于长时间大样本的实验。SD大鼠生长发育较快,对性激素的敏感度高,更易受到应激因素的影响,常用于高脂饮食造模的实验中^[14]。且SD大鼠具有皮毛、尾巴和耳朵等部位颜色淡的特点,便于收集脾虚的四诊指标^[15]。随着时代进步,实验设计逐步规范,清洁级实验动物的使用逐步减少,在纳入的研究中实验动物基本上均使用SPF级,实验结果更为可靠。此外,由于此类模型的造模时间普遍较长,因此适应性喂养阶段建议应用周龄较短的实验动物,大鼠多选择5~6周龄,体质量180~220 g,小鼠多选择4~5周龄,体质量18~25 g。

3.3 改进造模方法 中医认为,湿邪的产生无外乎内外湿二因,外湿责之于冒雨涉水或久卧湿地,内湿责之于饮食失宜,脾为湿困,运化无权,故有“湿邪先困脾”“脾病必生湿”之说。中医病因造模法是将模拟导致“证”形成的致病因素作用于实验动物身上,从而使模型呈现某种特定的证候特征。本模型单因素造模法主要有苦寒泻下法、饮食失宜法、久居湿地法及化学病理法,多因素造模是在单因素造模的基础上采用上述2种及以上的方法来造模,使得造模更加符合临床实际复杂多变的病情。苦寒泻下法是基于“苦寒败胃,伤脾生湿”的原理,采用番泻叶、生大黄等苦寒伤脾的泻下剂灌饲动物。隔日禁食法已被广泛应用于脾虚证模型的构建^[17],结合冰水、糖水、猪油、高脂饲料等可模拟“饮食失宜、湿从内生”^[12,18]。此外,改变饮食结构亦是一种可行的饮食失宜法^[19]。将大鼠置于温度18~25℃,湿度90%±5%的造模箱内饲养^[20],并结合每日小平台^[21]或深水站立^[22]、潮湿垫料^[23],可模拟“久居湿地,外湿过盛”。正如李东垣有言:“形体劳役则脾

病”,劳倦过度则耗伤脾气,中土敷布无权则津液聚而成湿,困于内。采用每日让大鼠在水中自由游泳10~30 min^[24]、负重力竭游泳^[25]或疲劳性跑台训练30 min^[26],模拟“过于劳倦,损伤正气”,亦可构建脾虚湿盛证模型。目前脾虚湿盛证的病证结合模型应用在多系统疾病中,如在溃疡性结肠炎的研究中,较多采用灌食猪油、冰水配合隔日禁食结合深水站立、控制睡眠的三因素复合法构建动物模型;在肥胖症、高脂血症等内分泌、营养及代谢疾病的模型构建中,则多选用高脂高糖喂养结合力竭游泳造成损伤脾气的双因素造模法。

针对以上常用的造模方法,存在一些值得思考的问题:①不同研究的实验设计中,大黄与番泻叶的作用效应是否一致有待商榷。番泻叶煎剂造模时间多在3~4周,而生大黄煎剂造模时间多在7~14 d,两者造模时间差异较大。有学者认为在较短时间内以大剂量苦寒药物急性损伤脾气,虽可模拟相关症状,但当药物停止时症状甚则会随之改善,其兼具急重特征,不符合脾虚湿盛证发病具有长期性的临床特征^[16]。②深水饲养时水的深度存在差异。使用久居湿地法造模水深在1~5 cm不等,并无统一的标准,若造模初期实验动物的体格较小无法适应水深,可能会增加出组的风险。由于本模型造模时间普遍较长,应考虑调整营造外湿环境的实验条件,保证外湿侵袭的效果。③自由游泳的持续时间不统一。过度劳倦法让大鼠每日自由游泳的时间长短不一,从10~30 min不等,若自由游泳时间设置不当,不仅无法达到劳倦伤脾的目的,反而会因为规律的游泳锻炼,促进机体骨骼肌功能和运动能力的恢复^[27]。因此采用无负重游泳法造模时,要考量时间长短是否能到达“过劳”的效果。④部分造模因素的应用存在争议。如大部分研究者将采用深水站立或小平台站立控制大鼠睡眠的方法归为模拟“情志不遂”,但也有研究认为其是模拟“过于劳倦,损伤正气”^[28]。⑤造模时间不宜太短。脾虚湿盛证虽以湿盛邪实为主,但脾虚是其形成的内在因素,其形成是一个长期、慢性过程^[29]。采用游泳训练法的实验时间在7~10 d,采用增加湿度、饮食调控结合睡眠控制的方法大多持续20~21 d。短期造模形成的脾虚湿盛证有自然恢复的可能,并且连续湿证形成较慢,大鼠的20 d时间大致相当于人类的1年半^[30],造模时间在两周以上才可较为恰当地模拟临床实际的发病过程。

3.4 完善评价体系 中医辨识证候主要是通过收

集四诊信息,模型动物难以全面四诊合参,但可根据临床症状类比动物的精神状态、体质量、大便形态等体征表现。针对动物模型的证候评价指标通常为模型评价最基础的应用指标。脾具有运化水谷精微,以营养周身的功能,大鼠食欲减退、食后腹胀或饥不欲食等宏观表现可对应“脘腹痞胀或痛,泛恶欲吐,食少纳呆”的临床症状。大便软溏或黏腻或带血、肛周污秽不洁甚至脱肛等表现可以对应脾虚湿盛证“大便稀溏或泄泻”的临床症状。对动物的活动状态及精神状态的判断同样是评价动物模型宏观表现的常用指标,脾虚湿盛证“头身困重,倦怠乏力”的临床表现在大鼠可表现为嗜睡喜卧、蜷缩扎堆、精神萎靡、眯眼懒动等。外观表征中被毛情况的颜色、光泽、清洁程度便于观察,亦是评价的常用指标。当主观体征无法在动物身上直接表达时便需要借助仪器运用量化指标来精准、客观地描述体征。如用Casmach标准色卡对皮毛色泽、舌象等进行对照实现证候症状的可视化分析^[31];引入粪便含水量评判便溏程度^[32];记录体质量、摄食量、摄水量,或使用墨汁灌胃测量小肠推进率^[33]均可作为评价脾主运化功能的量化指标。此外,对于脾虚湿盛证的指标检测不能拘泥于水液代谢、消化功能等方面,要根据实际需要结合免疫炎症、能量代谢、氧化损伤等相关指标,进一步分析脾虚湿盛证的科学内涵。

脾虚湿盛证动物模型评价体系构建较脾虚证更加复杂与困难,当前评价指标多为研究者自选,存在诸多问题:①主观描述多、精确量化少。②评价指标缺乏系统性和整体性。脾虚湿盛证的客观指标主要集中在水液代谢、胃肠功能等方面,这些指标与脾虚证的指标重合度较高^[34]。但缺乏与“湿”相关的“金指标”,各研究常以单一或少数指标作为依据,易造成评价的偏差。③缺少动物模型证候评价量表。目前针对阴虚证^[35]、肝郁脾虚证^[36]的动物模型均已有较为成熟的证候评价量表,但还未见脾虚湿盛证相关的量表研究成果。

3.5 “以方测证”与阳性对照的选择 “以方测证”是中医学认识病证的研究方法,依据方剂的功效或其组成药物的功效,观察应用该方剂后所出现的药效反应,推测或反证研究对象的所属证型,此方法已广泛应用于证候动物模型的研究中^[37]。同时应用阳性药对照,也是评价证候模型成功与否的重要环节。本研究发现,纳入的实验研究中中药大多选用参苓白术散、平胃散、藿香正气散等经典方剂来

“以方测证”。以治疗消化系统疾病的柳氮磺嘧啶、美沙拉嗪或治疗内分泌、营养及代谢疾病的奥利司他等西药作为阳性对照药。但方与证并非“一一对应关系”，因此在涉及“以方测证”时，必须设立合适的其他方剂对照组^[38]，通过对其他治法的方剂干预效果观察，保证结果的特异性，以更精准地判别证型。且由于脾虚湿盛证可出现在不同系统疾病中，即使是应用广泛的临床治疗药物，也应根据研究目的酌情选用阳性药。

作为中医学实验研究的主要载体，中医证候动物模型造模水平关系着中医药现代化的进程，因此，进行中医证候动物模型研究意义深远。目前，脾病辨证研究领域在证候模型动物的标准化方面仍有很大研究潜力。本文通过对脾虚湿盛证动物模型文献的梳理与分析，并针对目前存在的不足之处提出疑问，以期提高脾虚湿盛证动物模型构建的科学性，从而为后续中医证候的规范化研究、机制研究提供参考。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 中医临床诊疗术语 第2部分: 证候: GB/T 16751.2—2021[S]. 北京: 全国中医标准化计数委员会, 2021: 195-196.
- National Market Supervision Administration, National Standardization Administration Committee. Terminology for Clinical Diagnosis and Treatment in Traditional Chinese Medicine Part 2: Syndromes: GB/T 16751.2—2021 [S]. Beijing: National Standardization Technical Committee for Traditional Chinese Medicine, 2021: 195-196.
- [2] 林欣蓉, 郭绍举, 李海文, 等. 腹泻型肠易激综合征病例证素分布及用药规律研究[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(3): 485-490.
- LIN X R, GUO S J, LI H W, et al. Retrospective study on the distribution of traditional Chinese medicine syndrome elements and medication rules for the patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2022, 39(3): 485-490.
- [3] 祖丽娅·吐尔地. 基于AQP3探讨健脾解毒汤治疗脾虚湿盛证银屑病机制研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- TUERDI Z. Study on the mechanism of Jianpi Jiedu decoction treatment of psoriasis with spleen deficiency and dampness syndrome based on AQP3 [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2023.
- [4] 王珠琳. 基于数据挖掘中医治疗单纯性肥胖病证治特点及用药规律[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- WANG Z L. Based on data mining, the characteristics of syndrome and treatment of simple obesity treated by

traditional Chinese medicine and the law of medication [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2023.

- [5] 林月斌, 黄献钟, 黄亦琦, 等. 207例疲劳性亚健康状态者中医证型及中医体质调查分析[J]. 福建中医药, 2018, 49(4): 13-15.
- LIN Y B, HUANG X Z, HUANG Y Q, et al. Analysis of traditional Chinese medicine syndrome types and constitutional types in 207 cases of fatigue-related subhealth status [J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2018, 49(4): 13-15.
- [6] 李思汉, 李书楠, 周福, 等. 关于中医证候动物模型研究的思考[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3357-3361.
- LI S H, LI S N, ZHOU F, et al. Thought on study of animal models of traditional Chinese medicine syndromes [J]. China J Tradit Chin Med Pharmacy, 2019, 34(8): 3357-3361.
- [7] 杨斐, 胡樱. 实验动物学基础与技术[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2010.
- YANG F, HU Y. Fundamentals and Techniques of Laboratory Animal Science [M]. Shanghai: Fudan University Press, 2010.
- [8] 汪秀梅. 针灸对湿热蕴肤证、血虚风燥证、脾虚湿蕴证三种湿疹模型表皮通透屏障功能影响的研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- WANG X M. Study the effect of acupuncture on the epidermal permeability barrier function in three types of eczema: spreading dampness-heat syndrome, syndrome of blood deficiency and wind dry and spleen deficiency and dampness accumulation type [D]. Urumqi: Xinjiang Medical Univers, 2021.
- [9] 梁媛, 余楷杰, 巩子汉, 等. 证候动物模型研制的现状、瓶颈与发展路径探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3): 385-388, 419.
- LIANG Y, SHE K J, GONG Z H, et al. Discussion on current situation, bottleneck and development path of animal model of syndrome [J]. J Basic Chin Med, 2023, 29(3): 385-388, 419.
- [10] 刘光华, 曲长江. 外湿对造模脾虚小鼠免疫学影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(5): 421-421.
- LIU G H, QV C J. Experimental study on the immunological effects of external dampness on spleen-deficiency model mice [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2003, 30(5): 421.
- [11] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织NF- κ B p65蛋白表达及相关炎症因子的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(5): 315-317, 360-361.
- LI Z H, WANG J, CAI R L, et al. Effects of Shenling Baizhu San on the protein expression of NF- κ B p65 and the serum level of related inflammatory cytokines in the colon tissue of rats with ulcerative colitis due to dampness retention and spleen deficiency [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2015, 38(5): 315-317, 360-361.
- [12] 张美, 龚晓猛, 熊瑞, 等. 平胃散中药炮制前后药效学比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 17-20.

- ZHANG M, GONG X M, XIONG R, et al. Comparative study on pharmacodynamics of Pingwei San with different raw material [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2016, 22 (2) : 17-20.
- [13] 王若冲. 中枢疲劳脾虚湿盛证病理生理基础及参苓白术散干预的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- WANG R C. Pathophysiological basis of central fatigue with spleen deficiency and dampness excess syndrome and mechanistic study of the intervention by Shenling Baizhu powder [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2022.
- [14] 肖颖馥, 盛文, 张锦明, 等. 基于数据挖掘的糖尿病前期动物模型应用特点分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29 (8): 1288-1295.
- XIAO Y F, SHENG W, ZHANG J M, et al. Analysis of application characteristics of animal models of pre-diabetes based on data mining [J]. *J Basic Chin Med*, 2023, 29(8) : 1288-1295.
- [15] 张裕惠, 薛丹, 王豫瑶, 等. 基于数据挖掘与德尔菲法的脾气虚证动物模型评价及用药特征分析[J]. *中草药*, 2023, 54 (14): 4590-4598.
- ZHANG Y H, XUE D, WANG L Y, et al. Evaluation of animal model with spleen Qi deficiency syndrome and analysis of medication characteristics based on data mining and Delphi method [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2023, 54 (14) : 4590-4598.
- [16] 钟森杰, 李琳, 胡思远, 等. 中医病因型证候模型建立的思考[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(2): 310-314.
- ZHONG S J, LI L, HU S Y, et al. Thoughts on establishment of etiological syndrome model in Chinese medicine [J]. *J Basic Chin Med*, 2022, 28(2) : 310-314.
- [17] 钱梦, 朱巳昊, 史拓, 等. 一种脾虚肌萎证小鼠模型的复制与评价[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(10) : 1610-1615, 1652.
- QIAN M, ZHU S T, SHI T, et al. Replication and evaluation of a mouse model of spleen deficiency and muscle atrophy syndrome [J]. *J Basic Chin Med*, 2022, 28(10) : 1610-1615, 1652.
- [18] 黄庆芳, 龚梦鹏, 陈艳芬, 等. 藿香正气口服液对湿困脾胃证大鼠肠屏障功能的作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45 (9): 2144-2150.
- HUANG Q F, GONG M J, CHEN Y F, et al. Effects of Huoxiang Zhengqi oral liquid on intestinal barrier function in rats with dampness obstructing spleen-stomach syndrome [J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(9) : 2144-2150.
- [19] 马美玲, 杨明霞, 张丽娟, 等. 消渴健脾胶囊传统工艺与现代工艺对脾虚湿盛2型糖尿病大鼠的疗效[J]. *新疆医科大学学报*, 2023, 46(5): 674-678.
- MA M L, YANG M X, ZHANG L J, et al. To investigate the effect of traditional and modern technology of Xiaoke Jianpi capsule on type 2 diabetic rats with deficiency and dampness [J]. *J Xinjiang Med Univ*, 2023, 46(5) : 674-678.
- [20] 张凯文, 黄秀深, 陈芳, 等. 肺为水之上源理论与湿阻中焦证致肺水通道蛋白变化的关联性研究[J]. *四川中医*, 2018, 36 (2): 56-60.
- ZHANG K W, HUANG X S, CHEN F, et al. Study on relevance of the theory of lung as the source of water and syndrome of dampness in middle Jiao caused the changes of aquaporins in the lung [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med*, 2018, 36(2) : 56-60.
- [21] 陈继兰, 黄秀深, 曾跃琴, 等. 平胃散调控湿困脾胃证大鼠肠道能量代谢的实验研究[J]. *山西中医学院学报*, 2012, 13(3) : 27-29.
- CHEN J L, HUANG X S, ZENG Y Q, et al. Effect of Pingwei powder on intestinal energy metabolism disorder of rats with syndrom of dampness blocking spleen and stomach [J]. *J Shanxi Univ Chin Med*, 2012, 13(3) : 27-29.
- [22] 李姿慧, 蔡荣林, 孙娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎脾虚湿困证大鼠结肠组织TLR2、MyD88、COX-2表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(1): 45-53.
- LI Z H, CAI R L, SUN J, et al. Effect of Shenlin Baizhu San on expressions of TLR2, MyD88, COX-2 in ulcerative colitis rats with spleen deficiency and dampness stagnation pattern [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2021, 44(1) : 45-53.
- [23] 姜宇珺, 张北雪, 马善鹏, 等. 4种不同来源的苍术和白术对偏于实证的脾虚大鼠药效学比较研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(8) : 142-146.
- JIANG Y J, ZHANG B X, MA S P, et al. Pharmacodynamic comparison of four different sources of Cangzhu (*Atractylodes Rhizome*) and Baizhu (*Atractylodes macrocephala*) on spleen deficiency syndrome [J]. *Chin Archives of Tradit Chin Med*, 2020, 38(8) : 142-146.
- [24] 孙冬月, 高慧. 香薷挥发油对湿困脾胃证模型大鼠的作用[J]. *中成药*, 2017, 39(12): 2441-2448.
- SUN D Y, GAO H. Effect of Moslae Herba volatile oil on rat models with the spleen and the stomach stranded by dampness [J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2017, 39(12) : 2441-2448.
- [25] 杨璋斌, 孙保国, 项婷, 等. 脾虚湿困大鼠有机阴离子转运肽2a1、2b1和4a1动态表达的探讨: 中医湿浊转运机理研究[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(8) : 2033-2036.
- YANG Z B, SUN B G, XIANG T, et al. Investigation on the dynamic expression of organic anion transporting peptide 2a1, 2b1, and 4a1 in rats with spleen deficiency and dampness retention: A study on the mechanism of dampness turbidity transformation in traditional Chinese medicine [J]. *Lishizhen Med Mate Med Res*, 2014, 25(8) : 2033-2036.
- [26] 肖艳, 陈鹏, 郭洁梅, 等. 高尿酸血症脾虚湿盛证病证结合小鼠模型的建立及其肠道菌群特征分析[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(8): 3815-3820.
- XIAO Y, CHEN P, GUO J M, et al. Establishment of hyperuricemia mouse model with spleen deficiency and dampness abundance syndrome and analysis of its intestinal flora characteristics [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(8) : 3815-3820

- [27] HART K J, SHAW J M, VAJDA E, et al. Swim-trained rats have greater bone mass, density, strength, and dynamics[J]. *J Appl Physiol*(1985), 2001, 91(4): 1663-1668.
- [28] 孙娟,王键,胡建鹏,等. 健脾化湿法对脾虚湿困证溃疡性结肠炎大鼠血清干扰素- γ 和白介素-4含量的影响[J]. *安徽中医学报*, 2013, 32(5): 62-65.
SUN J, WANG J, HU J P, et al. Effects of spleen-strengthening and dampness-removing prescription on serum interferon- γ and interleukin-4 levels in rats with ulcerative colitis and syn-drome of dampness stagnancy due to spleen deficiency[J]. *J Anhui Univ Chin Med*, 2013, 32(5): 62-65
- [29] 赵文晓,韩冰冰,王世军. 脾虚湿阻证动物模型复制方法探析[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(9): 1846-1848.
ZHAO W X, HAN B B, WANG S J. Analysis of reproducing methods for animal model of syndrome of dampness stagnancy due to spleen deficiency[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2014, 41(9): 1846-1848.
- [30] 曾跃琴. 从水通道蛋白亚型(AQPs)的定性定量表达研究湿困脾胃证的水液代谢机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
ZENG Y Q. Study mechanism of water metabolism about dampness obstructing spleen-stomach syndrome on qualitative and quantitative expression of aquaporins (AQPs) [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2013.
- [31] 张亚雯,王晓平,李伟利,等. 阿霉素诱导的心脏毒性小鼠模型中医证候探究[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(10): 1374-1381.
ZHANG Y W, WANG X P, LI W L, et al. Study on TCM syndromes of doxorubicin-induced cardiotoxicity mice model [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2023, 46(10): 1374-1381.
- [32] 丁焕章,吴迪,杨勤军,等. 慢性阻塞性肺疾病肺脾气虚证大鼠模型的建立及评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23): 47-55.
DING H Z, WU D, YANG Q J, et al. Establishment and evaluation of rat model for chronic obstructive pulmonary disease with lung-spleen Qi deficiency[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(23): 47-55.
- [33] 孟高达. 参苓白术散治疗脾虚湿阻型功能性腹泻模型大鼠的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015.
MENG G D. Experimental study on the treatment of Shenling Baizhu powder for functional diarrhea in rats with spleen deficiency and dampness obstruction syndrome [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2015.
- [34] 王若冲,吴凤芝,戴宁,等. 脾虚湿盛证动物模型构建方法探析[J]. *世界中医药*, 2024, 19(1): 88-93, 99.
WANG R C, WU F Z, DAI N, et al. Construction method of animal model of spleen deficiency and dampness excess syndrome[J]. *World Chin Med*, 2024, 19(1): 88-93, 99.
- [35] 孙福慧,刘文兰. 肝纤维化大鼠阴虚证评价量表的制定和评价[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(11): 91-96.
SUN F H, LIU W L. Study on Evaluation scale of Yin Deficiency of CCl₄ induced liver fibrosis rat [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2019, 21(11): 91-96.
- [36] 张轶芳. 慢性束缚应激肝郁脾虚证大鼠模型评价量表(2版)的研制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
ZHANG Y F. Development of a rating scale (2nd Edition) for the evaluation of rat models with chronic restraint stress-induced liver depression and spleen deficiency syndrome [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2013.
- [37] 钟森杰,李静,李琳,等. “以方测证”在中医证候模型研究中的应用述评[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2): 48-50.
ZHONG S J, LI J, LI L, et al. Review on application of "Syndrome differentiation through formula effect assessment" in TCM syndrome model research [J]. *Chin Archives Tradit Chin Med*, 2021, 39(2): 48-50.
- [38] 唐仕欢,杨洪军,黄璐琦. “以方测证”方法应用的反思[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(3): 259-262.
TANG S H, YANG H J, HUANG L Q. Rethinking on application of "syndrome differentiation through formula effect assessment" [J]. *Chin J Integrated Tradit Western Med*, 2007, 27(3): 259-262.

[责任编辑 顾雪竹]