

· 学术探讨 ·

基于中西医临床病证特点的便秘动物模型分析

王萍, 方晓艳*, 苗明三*

(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 便秘是常见的功能性胃肠道疾病,以大便秘结不通、排便时间延长或欲大便而艰涩不畅等为主要症状,患病率逐年上升,复制出高度吻合中西医临床病证特点的动物模型是进行便秘相关研究的基础。笔者基于便秘的临床病证特点、病因病机、临床诊断标准和中医辨证分型,对常用动物模型与临床病证的吻合情况进行对比分析。发现现有动物模型多采用药物诱导法和非药物干预法复制,造模方法较为单一,与临床上发生便秘的多因素存在差异,评价指标以炭末推进率、排便功能、结肠组织及血清生化指标为主;中医辨证分型缺乏完善的评价体系,如排便费力、心慌气短、腹中冷痛等指标未能在动物模型中得以体现,且观测指标与中医诊断标准不统一,同一致病因素可致不同证候,如中医诊断标准中气短乏力、潮热盗汗既符合脾虚证又符合气阴两虚证,导致分型判断不够明确,因此,仍需进一步探索高度吻合中西医临床病证特点的便秘动物模型,以促进该疾病的临床治疗。

[关键词] 便秘;造模方法;中西医结合;诊断标准;临床病证;生化指标;胃肠道疾病

[中图分类号] R2-031;R256.35;R28;R442.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)20-0200-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211150

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210313.1103.002.html>

[网络出版日期] 2021-03-15 12:20

Analysis of Animal Models of Constipation Based on Characteristics of Clinical Symptoms of Traditional Chinese and Western Medicine

WANG Ping, FANG Xiao-yan*, MIAO Ming-san*

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

[Abstract] Constipation is a common functional gastrointestinal disease with obstructive constipation, prolonged defecation time, or difficulty in defecation as the main symptoms, its prevalence is increasing year by year. Copying the animal model that is highly consistent with the clinical characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine is the basis for the related research on constipation. Based on the clinical characteristics, etiology and pathogenesis, clinical diagnostic criteria and TCM syndrome differentiation of constipation, a comparative analysis of the anastomosis between common animal models and clinical symptoms was carried out. Existing animal models of constipation were mostly drug induction and non-pharmaceutical intervention methods, and the modeling method was relatively simple, which was different from the multi-factors of constipation in clinical practice, and the evaluation indicators were mainly charcoal-powder propelling rate, defecation function, colon tissue and serum biochemical indicators. TCM syndrome differentiation lacked perfect evaluation system, such as laborious defecation, palpitation, shortness of breath, forgetfulness, cold

[收稿日期] 20210109(006)

[基金项目] 河南省产学研合作项目(182107000029);国家国际科技合作基地项目(2016-65);国家中医药管理局中医药标准化专项(2017-149-11)

[第一作者] 王萍,在读硕士,从事药理学研究,E-mail:wangpingping0511@163.com

[通信作者] *方晓艳,博士,教授,从事中药药理的教学与研究,E-mail:fxylele@yeah.net;

*苗明三,博士,教授,从事中药药理的教学与研究,E-mail:miaomingsan@163.com

pain in the abdomen, and other indicators that had not been embodied in the animal models, and the observation indicators were inconsistent with the diagnostic criteria of TCM. The same pathogenic factor could cause different syndromes, such as shortness of breath and fatigue, hot flashes and night sweats in the diagnostic criteria of TCM. Therefore, it is necessary to further explore the animal model of constipation that is highly consistent with the clinical characteristics of TCM and western medicine, in order to promote clinical treatment of constipation.

[Keywords] constipation; modeling method; integrated traditional Chinese and western medicine; diagnostic criteria; clinical syndromes; biochemical index; gastrointestinal diseases

便秘是一种以排便困难、排便次数减少为主要症状的常见胃肠道疾病^[1],罗马IV标准将便秘分为功能性便秘、阿片类药物引起的便秘、便秘型肠易激综合征(IBS)及功能性排便障碍四类,其中功能性便秘发病率在10%~15%^[2-4],随着人们饮食结构的改变、生活节奏的加快,加上社会心理因素的影响,慢性便秘的患病率呈逐年上升趋势,65岁以上人群尤为明显,且女性多于男性^[5-7],严重影响了人们的生活质量^[8],目前便秘的确切发病机制尚不明确,仍需继续对此进行深入研究,因此,建立高度吻合中西医临床病证特点的动物模型,对进一步探究便秘发病机制、新药筛选等方面内容至关重要。基于此,笔者拟通过分析常用便秘动物模型与中西医临床病证特征的吻合情况,提出相应动物模型的评价及改进参考,以期促进后续临床治疗便秘及相关实验研究的发展。

1 便秘病因病机

1.1 现代医学发病机制 现代医学认为便秘病因主要有以下几个方面^[9-13]:①长期服用泻药;②影响结肠功能的疾病,如系统性硬化、帕金森病、肺气肿等;③不良的生活习惯,如饮酒过多、缺乏运动、嗜食辛辣及高热量食物等;④心理因素及长期主观抑制排便等。便秘的发病机制与结肠动力异常、结肠平滑肌异常、肠神经系统异常、胃肠激素异常、结肠卡哈尔间质细胞(ICC)功能异常、水通道蛋白(AQPs)表达异常、精神心理因素异常等有关。

1.2 中医病因病机 中医学认为便秘病位在大肠,病因病机主要从脾胃论治,常兼其他脏腑病变^[14]。常见病因为气血阴阳虚衰,以及饮食、情志、邪热、瘀结等^[15],根据便秘潜在的病因,又将其分为虚证和实证。实证的特点是热积或气滞,虚证主要与阴血亏虚、阳气不足引起大便干结、肠道推动无力有关^[16]。

2 便秘诊断标准及特点

2.1 西医诊断标准 现代医学诊断标准参照2013

年版《中国慢性便秘诊治指南》和2016年版《功能性胃肠病(FGIDs)罗马IV标准》中关于便秘的诊断标准,排除肠道及全身器质性因素、药物及其他原因导致的便秘,并符合以下4个标准^[17-19]:①必须包括下列2项或2项以上,至少25%的排便感到费力;至少25%的排便为干球状便或硬便;至少25%的排便有不尽感;至少25%的排便有肛门直肠梗阻感和(或)堵塞感;至少25%的排便需手法辅助;每周排便<3次。②不符合IBS便秘诊断标准。③不使用泻药时很少出现稀便。④症状在诊断之前已经出现至少6个月,而且近3个月症状符合以上标准。在判断便秘动物模型与临床表现的吻合度时,符合其中1项为25%。

2.2 中医诊断标准 中医诊断标准参照《中医内科病证诊断疗效标准》及《中药新药临床研究指导原则(试行)》中便秘的诊断依据拟定^[20-21],归纳主要有主证、次证及舌脉,主证主要归为①排便间隔延长,②排便费力,③大便干硬,④大便黏滞;次证主要归为①疲惫乏力,②纳呆少食,③小便短赤,④小便清长,⑤腹胀,⑥潮热盗汗。符合中医诊断主证1项为13%,次证1项为8%,总分值100%。具体情况见表1。

3 便秘动物模型的应用

3.1 模型动物的选择依据 目前常以小鼠、大鼠、家兔、猕猴、雪貂等为建模对象^[22],以“便秘动物模型”为主题进行文献检索,目前用于便秘建模的动物大多为大鼠和小鼠,且选择SD大鼠和KM小鼠的占比大约80%,大鼠和小鼠均具有易得、经济的优点,且大鼠具有经济、耐受力高等优点^[23],小鼠耐受力较大鼠弱,不适宜长期造模给药。观察排便试验宜用小鼠,观察肠道水吸收试验宜用大鼠,观察胃肠运动则小鼠、大鼠均可^[24]。家兔、猕猴、雪貂建模成本高、不易把控、不宜多样本复制。

3.2 观测指标 便秘动物模型的特征可以在炭末推进率、排便功能、血清及结肠组织等指标中体现。

表1 便秘的中医诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria of constipation in traditional Chinese medicine

辨证分型	症状	舌脉
实热	大便干结,腹胀腹痛,口干口臭,小便短赤,面红身热	舌质红,苔黄或黄燥,脉滑数
气滞	大便不畅,欲解不得,甚则腹中作胀,暖气频作,肠鸣矢气	舌淡红,苔薄腻,脉弦
阳虚	大便艰涩,排出困难,小便清长,面色白,四肢不温,喜热怕冷,腹中冷痛,或腰膝酸冷	舌淡苔白,脉沉细
阴虚	大便干结,状如羊屎,口干少津,心烦少眠,潮热盗汗	舌质红,少苔,脉细数
血虚	大便干结,排出不畅,头晕目眩,面色、口唇、爪甲淡白	舌质淡,脉细弱
血瘀	大便不通,可伴腹痛,痛位固定不移	舌质紫暗,脉涩
食积	大便不通,腹胀、暖气	舌苔白腻
寒积	大便艰涩,腹中冷痛,得温则减,四肢不温	舌淡苔白腻,脉弦紧
脾虚	排便困难,虽有便意,用力努挣则汗出短气,便后乏力,肢倦懒言,食少纳呆,情志抑郁等	舌淡苔白,脉虚
气阴两虚	排便困难伴气短乏力,潮热盗汗,神疲懒言	舌淡红,脉弦细

通常有3个类别:①常规指标有毛发状况、体质量、摄食饮水量、尿量、排便次数等;②排便功能指标有胃排空率、小肠推进率、粪便质量、粪便含水率、首次排便时间及24 h粪便粒数;③生化指标有肠神经递质5-羟色胺(5-HT),一氧化氮(NO),肠内P物质(SP),血管活性肠肽(VIP),AQP(包括AQP3, AQP4, AQP8)蛋白及其mRNA定量表达,血清中抗利尿激素(AVP)和环磷酸腺苷(cAMP)的含量,肠道ICC阳性表达面积,以及结肠酪氨酸激酶生长因子受体(c-kit mRNA)阳性表达率等。以上观测指标可为便秘实验及其药物筛选提供参考,从而更加确切地评价药效和探讨便秘发病机制。

3.3 造模方法与临床吻合度 目前有多种便秘模型制备方法,例如,可通过药物诱导、非药物干预等方法建立^[25]。这些方法均有其优点及局限性,见表2。

4 讨论

便秘是一种消化道的常见疾病,其病因病机尚不明确,目前常采用单纯的西药对症治疗,但易产生药物依赖性,疗效不理想^[40];中医辨证论治,采用中药复方、针灸、灌肠、穴位敷贴及耳穴贴压方法^[41],副作用小^[42],但缺乏统一的辨证标准。目前临床诊断一般以患者主观表述为标准,如排便费力、不尽感等,不同类型的便秘均表现为大便干燥或排便困难,对于便秘的诱因、分类及肠道病理变化缺乏深入且统一的诊断标准;因此,需建立符合中西医临床病证特点的动物模型,可为便秘的病因病机阐释和新药筛选等奠定基础。

通过分析发现,目前便秘动物模型以药物诱导造模法为主,如复方地芬诺酯、洛哌丁胺、吗啡、硫

糖铝等。由表2可知,其中复方地芬诺酯法和洛哌丁胺法与西医吻合度75%,与中医吻合度42%,适合探讨抗便秘药物的作用机制^[43]。其中复方地芬诺酯法常用于复制功能性便秘小鼠模型,通过兴奋肠道平滑肌,抑制肠道蠕动,减慢内容物的传输,较符合临床便秘患者的生理病理过程,但结束造模后有症状消失的现象,可运用造模+维持造模法提高模型稳定性^[44];洛哌丁胺法常用来复制大鼠便秘动物模型,同时洛哌丁胺可联合(慢性失血、甲状腺素、冰水刺激因素)分别复制血虚便秘、阴虚便秘、阳虚便秘大鼠模型,可用于开展虚证便秘的基础研究^[45]。泻剂结肠法、硫酸铝法、吗啡法与西医吻合度均为50%,与中医吻合度均<50%,此方法易致动物产生药物依赖性,可用于泻下药药效机制研究。复方苯乙哌啶法与西医吻合度50%,中医吻合度34%,通过促进肠内水分吸收致便秘,可用于制备慢传输型便秘,但建模周期长,应用较少。非药物干预造模法包括限水控食、低纤维饲料、冰水法等,中医临床吻合度均<50%,其中限水控食模型适用于功能性便秘的发生机制和通便药物的治疗作用研究,较为常用,但模型稳定性差^[22,46-47]。低纤维饲料法较符合临床真实的致病因素,但目前所用饲料配比无明确标准,且相关研究较少;冰水法模型适用于研究便秘型IBS发病机制,但冰水度数难以把控。且非药物干预法均为单因素造模。临床便秘患者大多是由于饮食习惯、药物、其他疾病并发症等多因素造成的,因此,利用多因素造模法更有利于便秘相关的研究,其中复方地芬诺酯+乙酰苯肼+环磷酸酰胺联合法、食醋+活性炭冰水法^[48]、饥饿失常+过度疲劳+缺水燥结法可分别用于复制血虚、阴虚、脾

表2 便秘造模方法及其临床吻合度

Table 2 Modeling methods of constipation and their clinical anastomosis

方法	造模对象	造模方法	作用机制	模型特点	临床吻合度
复方地芬诺酯法 ^[26-27]	雄性SD大鼠	复方地芬诺酯混悬液灌胃	通过兴奋肠道平滑肌,抑制肠道蠕动,减慢内容物的传输,利用不良反应导致便秘	优点:易操作,有利于快速筛选具有潜在通便作用的药效物质;缺点:若过量使用,有产生呼吸抑制和昏迷的风险	符合临床症状:西医①②③,吻合度75%;中医主证①③,次证①②,吻合度42%
复方苯乙哌啶法 ^[28]	雄性SD大鼠	给予混有复方苯乙哌啶的饲料	使动物肺、肠组织均出现明显病理变化,肠内水分吸收增加致便秘	优点:简单经济,可重复性强;缺点:造模时间较长	符合临床症状:西医①②,吻合度50%;中医主证①③,次证②,吻合度34%
限水控食法 ^[29]	雄性KM小鼠	灌胃番泻叶水煎剂,停用后采用饥饿失常法,隔天喂饲生大米,每次自由饮水0.5 h	通过减少摄水量致大便干结而形成便秘,使肠道发生炎症反应,且使杯状细胞明显减少,造成排便困难	优点:操作简单;缺点:造模期间,动物会因慢性失水、抵抗力下降等原因而死亡,便秘模型稳定性较差	符合临床症状:西医①③,吻合度50%;中医主证①③,次证①②,吻合度42%
复方地芬诺酯+乙酰苯肼+环磷酸胺法 ^[30]	KM小鼠雌雄各半	灌胃复方地芬诺酯混悬液联合皮下注射乙酰苯肼及腹腔注射环磷酸胺	乙酰苯肼缓慢氧化破坏红细胞膜,使红细胞数量减少,白细胞和粒细胞数量减少,双重环节造成血虚证。利用复方地芬诺酯作用于肠壁阿片受体,降低肠道敏感性,使肠蠕动减弱,产生收敛止泻作用	优点:动物存活率较高,血虚状态的持续时间相对较长;缺点:操作复杂,不易较大样本量的复制实验	符合临床症状:西医①③,吻合度50%;中医主证①③,次证①,吻合度34%
洛哌丁胺法 ^[31]	C57BL/6雄性小鼠	连续7 d口服盐酸洛哌丁胺	抑制肠道水分分泌和结肠蠕动,延迟粪便疏散时间和肠腔运输	优点:建模周期短,模型较为稳定,较符合临床便秘患者的病理生理特点;缺点:有时会导致呼吸抑制、嗜睡、昏迷等症状	符合临床症状:西医①②③,吻合度75%;中医主证①③,次证①②,吻合度42%
泻剂结肠法 ^[32]	SD大鼠雌雄各半	灌胃大黄细粉诱导	长期使用泻剂而致结肠肠神经系统失调和结肠动力发生障碍,同时对泻剂产生了依赖而对泻剂反应性下降产生便秘	优点:操作简单,模型较稳定;缺点:长期腹泻可导致动物水电解质紊乱,营养不良,甚至死亡	符合临床症状:西医①③,吻合度50%;中医主证①③,次证①,吻合度34%
吗啡法 ^[33]	KM小鼠雌雄各半	皮下注射盐酸吗啡45 d	通过中枢与外周阿片受体结合,使机体肠道推进减弱及排便数量减少	优点:适合研究与阿片受体相关的慢传输型便秘的发生机制;缺点:建模周期长	符合临床症状:西医①③,吻合度50%;中医主证①③,次证②,吻合度34%
冰水法 ^[34]	雄性SD大鼠	冰水灌胃刺激	通过冰水灌胃应激使动物肠功能紊乱	优点:简单易操作;适合研究便秘型IBS发病机制的模型;缺点:便秘症状不够持久	符合临床症状:西医①③,吻合度50%;中医主证①②,次证④,吻合度34%
蔗糖铝法 ^[35]	雌性SD大鼠	灌胃蔗糖铝溶液	附着在胃肠黏膜表面减少胃肠液体渗出,使胃肠道内液体减少,胃肠运动减慢致便秘	优点:操作简便,临床上主要用于消化道黏膜损伤的预防和治疗;缺点:动物易产生药物依赖性	符合临床症状:西医①③,吻合度50%;中医主证①③,次证②,吻合度34%
活性炭冰水法+食醋 ^[36]	SD大鼠, KM小鼠, 雌雄各半	给予食醋的同时灌胃给予0℃活性炭冰水刺激	通过食醋和活性炭冰水应激使动物肠功能紊乱	优点:与临床阳虚便秘证的某些症状相似,自然恢复较快;缺点:动物的排便时间和排便粒数受环境温度的影响较大	符合临床症状:西医①③,吻合度50%;中医主证①③④,次证②,吻合度47%
低纤维饲料法 ^[37]	雌性KM小鼠	连续5周喂低纤维饲料	粗纤维含量过低引起便秘	优点:简单,易于操作,可用于与结肠功能失调相关的致便秘机制研究;缺点:饲料无明确配制要求	符合临床症状:西医①③,吻合度50%;中医主证③,次证②,吻合度21%
饥饿失常+过度疲劳+缺水燥结法 ^[38]	NIH小鼠雌雄各半	采用隔日饮食加每天游泳联合禁水只喂大米	劳倦伤脾气耗、饮食失常损伤脾胃及缺水引起肠道缺少水分致便秘	优点:与临床脾虚便秘的部分症状相符;缺点:控食量、劳动量难以把控	符合临床症状:西医①③,吻合度50%;中医主证①③④,次证①,吻合度47%
甲状腺素+利血平法 ^[39]	雄性NIH小鼠	按甲状腺素3 mg和利血平0.02 mg灌胃,连续7 d	模拟甲状腺机能亢进,致出现阴虚便秘症状	优点:方法简便、成功率高、死亡率低;缺点:条件不容易控制	符合临床症状:西医①③,吻合度50%;中医主证①③,次证②⑥,吻合度42%

虚便秘模型;现有的多因素造模法虽然较符合临床发病特点,但应用不多,缺乏统一的模型评价标准,如何提高模型稳定性,是今后多因素造模法的研究重点。

现有动物模型的评价指标大多以炭末推进率、排便功能、结肠组织及血清生化指标为主,难以体现出西医诊断标准中排便费力及不尽感等主观指标,所测大便粒数、大便湿重、大便干重等排便功能和毛发状况、体质量、摄食饮水量、尿量等常规指标,大多可体现中医诊断标准主证中①排便间隔延长和③大便干硬,以及次证中②纳呆少食和⑤腹胀,其他判断指标如排便费力、心慌气短、健忘、腹中冷痛等指标在动物模型中未能体现,且观测指标与中医诊断标准不统一,同一致病因素可致不同证候,出现“一模多证”的现象,从而导致分型判断不够明确,如中医诊断标准中气短乏力,潮热盗汗既符合脾虚证又符合气阴两虚证;饥饿饮食和过度疲劳法既可以导致气虚型便秘,又可以导致阳虚型便秘。中医药治疗便秘的方法多样,且疗效持久、副作用小,在临床治疗中得到广泛的应用^[49]。中医证候模型是中医药研发和辨证论治机制研究的重要手段,但便秘的中医证候研究相对西医研究少,因此,应将单因素与多因素造模方法有机结合起来,并将中医检测指标纳入在内,复制出高度贴近临床特点的“病+证”相结合的便秘动物模型,以便更好地应用于探究便秘发病机制和新药筛选,同时也是今后便秘动物模型研究的发展方向。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 李海波,石宇,张虹玺. 助阳通便膏对大鼠便秘的肠道菌群及屏障功能的调节作用研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(7):1714-1717.

[2] BASILISCO G, COLETTA M. Chronic constipation: a critical review [J]. Dig Liver Dis, 2013, 45 (11) : 886-893.

[3] 包宏静,幺秀娟. 慢性便秘的诊断及治疗进展[J]. 医学理论与实践,2013,26(21):2833-2834,2836.

[4] 黎琼毅. 功能性便秘的中医治疗研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2020,34(4):20-24.

[5] 王冬冬,吴相柏. 功能性便秘的诊治进展[J]. 中国全科医学,2019,22(24):3016-3022.

[6] 孙滨滨,董金华. 当归龙荟片联合普芦卡必利治疗慢性功能性便秘的临床研究[J]. 现代药物与临床,2020,35(4):744-747.

[7] BASSOTTI G, BLANDIZZI C. Understanding and treating refractory constipation [J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2014, 5(2):77-85.

[8] 韦静,曾思敏,罗鹏基,等. 中医治疗功能性便秘研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(11):119-123.

[9] 杜丽东,雒军,吴国泰,等. 当归对血虚便秘模型小鼠结肠水通道蛋白4表达的影响[J]. 中药药理与临床,2017,33(5):103-107.

[10] 孔凡彪,邓巧明,邓洪强,等. 六磨汤高位灌肠联合生物反馈治疗混合型功能性便秘45例临床观察[J]. 中医杂志,2017,58(19):1654-1657.

[11] 佚名. 便秘的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊疗疗效标准》(ZY/T001.1-94)[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(4):210.

[12] 段鑫鑫. 慢传输型便秘中医综合治疗研究进展[J]. 内蒙古中医药,2019,38(5):152-153.

[13] 杨丹丹,马廷键,赵振国,等. 中医药治疗功能性便秘临床研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2019,17(12):123-125.

[14] 张自强,曹顺金,史秀宝,等. 功能性便秘的中医诊治进展[J]. 湖南中医杂志,2017,33(10):191-192.

[15] 林芬丹,熊哲锟,戈焰. 老年性便秘中医药治疗的现状[J]. 世界中医药,2009,4(2):112-114.

[16] 贾火生,陈威龙,陈泽刚,等. 便秘通治疗慢性非癌性疼痛患者阿片类药物相关便秘的临床研究[J]. 中药药理与临床,2020,36(1):201-206.

[17] 季洪赞,吴琳,吴晓尉,等. 强化细则罗马Ⅲ标准的一般疗法辅助普芦卡必利对老年功能性便秘的临床疗效观察[J]. 临床消化病杂志,2016,28(6):346-350.

[18] 李军祥,陈諳,柯晓. 功能性便秘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(1):18-26.

[19] 张声生,沈洪,张露,等. 便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志,2017,58(15):1345-1350.

[20] 王路,许明敏,曹炜,等. 便秘中医证候动物模型研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(3):419-422.

[21] 陈雁,郭佳,黄宗文,等. 运肠胶囊治疗功能性便秘的多中心随机、双盲、阳性药对照Ⅲ期临床研究[J]. 中药药理与临床,2019,35(3):161-164.

[22] 刘井如,季宇彬,陈明苍. 便秘动物模型的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(22):353-356.

[23] 辛玉,张红星,周利. 功能性便秘大鼠模型的研究进展[J]. 湖北中医杂志,2014,36(3):74-76.

[24] 王岚,彭成. 便秘动物模型的研究进展[J]. 广州中医药大学学报,2007,24(2):174-176.

- [25] 顾志坚,张建伟,蔡淦,等. 复方地芬诺酯大鼠便秘模型的改进方法研究[J]. 吉林中医药, 2019, 39(7): 930-933.
- [26] 石宇,于修永,张虹玺. 助阳通便膏对功能性便秘大鼠肠道酶活性的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1939-1942.
- [27] 朱建东,冯文哲,徐漠雨,等. 加味增液汤对慢传输型便秘大鼠血清SP、MTL、GAS的影响研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(26): 19-20.
- [28] 庄茜,张彩云,程昱,等. 结肠传输颗粒诊断慢传输型便秘大鼠的实验研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(12): 1675-1678.
- [29] 章洪鹏,徐家明,汤东,等. 洛哌丁胺、硫酸铝和限水法制作便秘大鼠模型的效果对比研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2018, 21(8): 594-598.
- [30] 杜丽东,雒军,吴国泰,等. 当归对血虚便秘模型小鼠结肠水通道蛋白8表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(7): 44-48.
- [31] 姚一博,王迪,王钱陶,等. 盐酸洛哌丁胺诱导的小鼠慢传输型便秘模型的实验研究[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 370-375.
- [32] 方弘,李清林,王晨,等. 四磨汤对泻剂结肠模型大鼠的干预作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(4): 888-890.
- [33] 郭占芳,张红武,杨如意,等. 益气滋阴通腑方对吗啡所致便秘小鼠肠道传输功能的影响[J]. 医学信息, 2019, 32(9): 156-157.
- [34] 段秀俊,赵丽娜,裴妙荣. 大黄附子汤不同制备方法温下作用的比较[J]. 山西中医学院学报, 2013, 14(3): 6-7.
- [35] BONASSA C E G, PEREIRA J A, DE-CAMPOS F G C M, et al. Tissue content of sulfomucins and sialomucins in the colonic mucosa, without fecal stream, undergoing daily intervention with sucralfate [J]. Acta Cir Bras, 2015, 30(5): 328-338.
- [36] 王岚,彭成,郭力. 附子大黄配伍对阳虚便秘动物的治疗作用及其机制研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14(2): 82-85.
- [37] 齐丽娟,聂燕敏,张维,等. 小鼠低纤维膳食便秘模型的初步研究[J]. 毒理学杂志, 2019, 33(5): 357-360.
- [38] 郑学宝,倪依东. 枳术汤对脾虚便秘小鼠结肠肥大细胞与胃肠激素的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(3): 167-170.
- [39] 刘瑶,张洪利,成金乐,等. 玄参破壁粉粒对便秘模型小鼠增液通便作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9): 2142-2143.
- [40] 谷雪松,刘一东,徐爱玲,等. 慢性便秘保守治疗概述与现存问题思考[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(99): 139-140.
- [41] 张锋利,李平. 功能性便秘的中医临床研究现状及思路[J]. 环球中医药, 2008, 1(5): 56-60.
- [42] 王芳. 中医治疗便秘的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(1): 171-173.
- [43] 谢建超,吴国泰,牛亭惠,等. 便秘动物模型的复制概况及评价[J]. 实验动物科学, 2016, 33(5): 64-67, 70.
- [44] 顾志坚,张建伟,蔡淦,等. 复方地芬诺酯大鼠便秘模型的改进方法研究[J]. 吉林中医药, 2019, 39(7): 930-933.
- [45] 杜丽东,任远,牛亭惠,等. 3种模拟中医体证的体虚便秘大鼠模型建立及效果观察[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(2): 140-145.
- [46] 郑倩,徐华. 便秘动物模型的研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2012, 24(3): 189-191.
- [47] 刘芳,魏先鹏,唐学贵. 枳实导滞丸加减治疗慢传输型便秘热积秘证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 92-97.
- [48] 彭成,王岚,赵小梅. SD大鼠阳虚便秘模型的建立及评价[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(3): 407-409.
- [49] 门唤钊,刘斌. 中医药治疗功能性便秘的研究进展[J]. 中国肛肠病杂志, 2020, 40(9): 73-74.

[责任编辑 刘德文]