

本文引用: 曾梅艳, 陈雪莲, 宋厚盼, 陈小娟, 陈新怡, 赵 沅, 蔡 雄, 喻 嵘, 谢梦洲. 脾气虚证动物模型造模方法与模型评价的研究概述[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(2): 284-288, 封三.

脾气虚证动物模型造模方法与模型评价的研究概述

曾梅艳^{1,2,3}, 陈雪莲⁴, 宋厚盼^{1,2,3*}, 陈小娟^{1,2,3}, 陈新怡^{1,2,3}, 赵 沅^{1,2,3}, 蔡 雄^{1,2,3}, 喻 嵘³, 谢梦洲^{1,2}

(1.湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208; 2.湖南中医药大学数字中医药协同创新中心, 湖南 长沙 410208; 3.湖南中医药大学中医学学院, 湖南 长沙 410208; 4.湖南中医药大学医学院, 湖南 长沙 410208)

[摘要] 脾气虚证为临床常见的病证之一, 证候动物模型是中医临床研究病因病机与疾病发展的基础, 其中脾气虚证动物模型的建立对于脾胃病证的研究意义重大。在三十余年来的研究发展进程中, 脾气虚证动物模型的构建经历了从单因素造模方法到复合因素造模方法的发展过程, 研究取得一定成果的同时也暴露了一些问题。本文整理了脾气虚证动物模型的构建方法及模型评价方法, 对其存在的问题进行探讨, 以期为今后脾胃病的基础与临床研究提供参考。

[关键词] 脾气虚证; 动物模型; 模型评价

[中图分类号] R223.1

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.02.031

A Research Overview of Modeling Method and Model Evaluation for Animal Models of Spleen-Qi Deficiency Syndrome

ZENG Meiyang^{1,2,3}, CHEN Xuelian⁴, SONG Houpan^{1,2,3*}, CHEN Xiaojuan^{1,2,3}, CHEN Xinyi^{1,2,3},
ZHAO Yuan^{1,2,3}, CAI Xiong^{1,2,3}, YU Rong³, XIE Mengzhou^{1,2}

(1. Hunan Provincial Key Laboratory of Diagnostics of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Cooperative Innovation Center of Digital Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 4. Medical College, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Spleen-Qi deficiency syndrome is one of common clinical diseases and syndromes. Syndrome animal model is the foundation for clinical studies of etiology, pathogenesis, and disease progression in traditional Chinese medicine. The establishment of animal models of spleen-Qi deficiency syndrome is of great significance for the study of spleen-stomach diseases and syndromes. Over the past 30 years, the establishment of animal models of spleen-Qi deficiency syndrome has developed from single factor modeling to multiple factor modeling. These studies have achieved certain results and also exposed some problems at the same time. This article reviews the establishment method and model evaluation system for animal models of spleen-Qi deficiency syndrome and discusses the existing problems, so as to provide a reference for future basic and clinical research on spleen and stomach diseases.

[Keywords] spleen-Qi deficiency syndrome; animal model; model evaluation

[收稿日期] 2018-07-27

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81703920); 湖南省中医药管理局一般项目(201780); 湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(2017280)。

[作者简介] 曾梅艳, 女, 助教, 研究方向: 调理脾胃方药的配伍规律及作用机制研究。

[通讯作者] * 宋厚盼, 男, 博士, 讲师, E-mail: hpsong2015@126.com。

脾气虚证是由于脾的运化统血功能失常,导致脾不能正常地将水谷转化为精微物质,并输运到全身各个组织,引起消化、免疫等多系统和器官功能紊乱,从而导致一系列证候,临床以纳少、腹胀、便溏、疲乏为主要表现。中医证候模型是利用动物的某些生物体表特征来模拟人体证候特征的一类生物表征模型,以此来诠释中医理论或解决中医临床问题^[1]。本文总结了当前脾气虚证各种造模方法及检测评价指标,分析现有模型存在的弊端,探究未来的研究方向,旨在寻求更符合临床症状与体征的脾气虚证动物模型。

1 脾气虚证动物模型的构建方法

1.1 单因素造模方法

1.1.1 苦寒泻下法 北京师范大学生物系消化生理教研组根据“大忌苦寒之药损其脾胃”的论述,选取昆明种雄性小鼠进行试验,给予中药大黄煎剂 1 g/mL 进行造模,发现模型组动物出现体质量减轻并有纳怠、少动、四肢无力、脱肛、便溏、毛发枯涩、畏寒、耐寒力低等与临床相似的“脾气虚”症状,以四君子汤反证,则症状好转^[2]。樊慧杰等^[3]通过给大鼠灌服大黄煎剂 20 g/(kg·d),连续灌胃 18 d,大鼠出现便溏、消瘦、精神萎靡、懒动、蜷缩、行动缓慢、脱肛等脾气虚症状。

1.1.2 饮食不节法 黄柄山等^[4]根据中医饥饱无度损伤脾胃的理论,给小鼠喂饲甘兰,每 2 d 加喂数量不限的猪脂 1 次,每批喂养 9 d,小鼠出现体温下降、体质量减轻、纳呆、脱肛、畏寒蜷缩、四肢不收、萎靡不振、毛色枯槁等症状,给予益气健脾中药治疗后症状消失。吴慧等^[5]依据“饮食自倍,脾胃乃伤”理论采用过食肥甘厚腻方法给小鼠每天喂以自制的高蛋白、高热量饲料(由鱼松、豆粉、面粉、牛奶粉按 1:2:1:1 的比例配成,搅拌均匀后,加水做成饼干,用电热恒温鼓风干燥箱烘干),同时喂以 50%牛乳 0.2 mL/10 g,自由摄食和饮水,连续 7 d,造成脾气虚证模型。

1.1.3 劳倦过度法 张景岳云:“脾胃之伤于外者,惟劳倦最能伤脾”,陈小野等^[6]人将小鼠放置于 22 °C 的水中,让小鼠游泳至连续“冒泡”5 次终止,2 次/d,2 次间隔 5 h,造模 12 d 后小鼠体温升高、D-木糖吸收率降低、胸腺指数下降、胸腺皮质厚度降低、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)含

量下调等改变。李锦灵等^[7]每天上午将大鼠置于(28±2) °C 的温水中游泳至力竭(判定标准为大鼠鼻部没入水下 5 s),造模过程中大鼠逐渐出现皮肤裸露处苍白、无血色、形体消瘦、食量减少等症状,且 D-木糖吸收、胸腺指数、脾脏指数下降,以此建立脾气虚证动物模型。

1.1.4 偏食五味法 《素问·生气通天论》云:“味过于酸,肝气以津,脾气乃绝。”根据上述理论,李花等^[8]通过采用过食酸味法给大鼠每日灌胃低、中、高剂量的山茱萸,发现大鼠第 3 天起出现竖毛、拱背、活动减少、四肢无力、便溏、体质量减轻、体温下降等症状。张吉仲等^[9]采用过食苦味法给大鼠每日喂饲 4.4 g/kg 黄芩、黄连水煎剂,连续 15 d,大鼠出现竖毛、嗜睡、四肢无力、便溏、肛周污秽等症状,停饲苦液后,用四君子汤反证,以上症状消失。罗光宇等^[10]用白酒加食醋进行造模,第 1 天用 50 °C 白酒 2 mL 灌胃,第 2 天起每天用食醋 2 mL 灌胃,大鼠出现体温下降、体质量减轻,动物剖检后可见胃肠黏膜水肿或糜烂、点状出血或片状出血,局部可见大小不一溃疡,病变部位多见于胃窦和十二指肠黏膜。

1.1.5 耗气破气法 《本草经疏》曰:“脾虚忌下、降泄、破气。”田蓉等^[11]依据“亢则害,承乃制”的原则,将大黄、厚朴、枳实(1:1:1)熬制后经口灌胃大鼠,每日 2 次,每次 2 mL,喂药后小鼠出现脾气虚症状,表现为:体质量减轻、精神萎靡、倦怠懒动、拱背清瘦、毛发无光泽、小肠组织钙调蛋白/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 表达升高,血清 IgG 含量降低、肺巨噬细胞吞噬百分数较对照组明显下降等。何秀丽等^[12]将枳实、厚朴、大黄(3:3:2)用冷水浸泡 30 min,武火煮沸后文火煎煮 20 min,将过滤液浓缩成 1 g/mL 浓缩剂,从第 1 天起给大鼠隔日灌服 1 次,每只 4 mL/次,同时隔日喂饲料,共造模 42 d,实验过程中观察到大鼠蹠卧、倦怠、懒动、眯眼、鼠毛杂乱无光泽、便溏等脾气虚症状。

1.1.6 秋水仙碱法 目前治疗肿瘤的化疗药物中,无论是生物碱还是抗代谢药及烷化剂,都可导致患者出现程度不等的脾气虚弱征象,刘士敬等^[13]结合上述临床现象采用秋水仙碱法单笼饲养每只大鼠,每日按 1.8 mg/kg 胃饲秋水仙碱水溶液,造模中大鼠出现腹泻、肛周污秽、竖毛、毛发逐渐枯槁、体质量日渐减轻、倦怠嗜卧等脾气虚症状,动物剖检结果显示

木糖吸收能力降低、血清胃泌素分泌减少、血小板计数及血清纤维蛋白含量下降等。

1.1.7 X射线照射法 腹部X线照射可致大、小肠黏膜溃疡、狭窄而发生吸收不良综合征,该征与中医脾气虚证密切相关,同时X线照射引起的肌肉萎缩、血小板减少而致的各种出血也都与中医脾气虚证密切相关。由此,刘士敬等^[14]通过X射线照射法将每只大鼠单笼养,按250 rad/min照射剂量进行腹外照射,结果显示大鼠体质量减轻、食量减少、悬空抵抗力下降,动物剖检后观察到模型组呈现胃肠黏膜水肿或糜烂、点状出血,局部可见大小不一的溃疡,病变部位主要见于胃窦及十二指肠、空肠、回肠,血清木糖浓度含量低于正常组,血清肌红蛋白含量高于正常组,提示X射线照射法可构建脾气虚证模型。

1.1.8 利血平法 利血平能够耗竭儿茶酚胺,使动物出现脾虚患者常见的交感神经功能低下、副交感神经功能偏亢等症状,故可采用注射利血平建立脾气虚证动物模型。刘佳等^[15]在大鼠颈部皮下注射利血平,注射剂量为每天0.33 mg/kg,连续注射7 d,发现大鼠体质量减轻、倦怠、乏力、尿D-木糖排泄率下降、葡萄糖吸收量下降等脾气虚症状。Haoxuan Luo等^[16]在小鼠皮下注射利血平,剂量为0.1 mg/kg,连续2周造模,造模后检测小鼠各项指标符合临床脾气虚表现,显示造模成功。

单因素造模法由于涉及的因素单一而常出现模型症状不明显、效果不稳定、维持时间短等情况,具有一定的局限性,随着研究者对脾气虚证病因病机的深入了解,后期出现复合因素造模法,此方法相较于单因素造模法实验结果更具有说服力,更贴合临床,可重复性好,效果稳定,成为近年来复制脾气虚证的主流方法。

1.2 复合因素造模法

1.2.1 苦寒泻下结合劳倦过度法 喻小明等^[17]每天上午以1.5 mL/100 g体质量灌胃大黄水煎液1次,每天下午让大鼠负重游泳1次,游泳时于大鼠尾根部缠绕重量为该大鼠体质量10%的保险丝,将其放入水深50 cm、水温(20±5) °C的水槽中游泳,至力竭为度(大鼠鼻尖没入水面10秒)进行脾气虚证造模。

1.2.2 苦寒泻下结合饮食失节法 李彤彤^[18]每日上午7:00-8:00按每只大鼠12.5 mg/g大黄制剂液灌胃,1次/d;每日上午8:00给食,下午18:00撤食,共

12 d,实验过程中观察到大鼠便溏、懒动、眯眼、毛发枯黄、抓取时挣扎无力等脾气虚症状。

1.2.3 劳倦过度结合饮食不节法 郭胜男等^[19]将大鼠适应饲养1周后开始试验,第1天先过量喂食,接着连续2 d禁食处理,不限制饮水,重复操作5次,每日35~37 °C常温水中游泳至力竭,以此建立脾气虚证模型。

1.2.4 耗气破气结合饮食不节法 文跃强等^[20]按厚朴:枳实:大黄=3:3:2(小承气汤)的比例混合中药材,浸泡30 min,共煎煮2次,每次30 min,合并滤液,60 °C恒温水浴浓缩至1 g/mL,0.45 μm微孔滤膜滤过除菌,以20 mL/kg的剂量灌胃,1次/d,采取隔天禁食造成饥饱失常,连续14 d,复制脾气虚证模型。

1.2.5 苦寒泻下、饥饱失常结合劳倦过度法 罗良等^[21]采用1 kg/L冰冷大黄汤剂灌胃,隔日禁食;大鼠负重游泳,于尾根部缠绕重量约为其体质量15%的砝码,放入水温23 °C,水深50 cm的水桶中游泳,以力竭为度(即大鼠鼻尖没入水面10 s),每日1次,连续14 d,构建脾气虚证模型。

1.2.6 耗气破气、劳倦过度结合饥饱失常法 成映霞等^[22]每天上午以7.5 g/kg·d大黄、枳实、厚朴药液灌胃;下午2:00使大鼠负重游泳并记录大鼠游泳耐力时间;每天8:00给予饲料、20:00撤去饲料并称重剩余量,隔日再给定量饲料,自由饮水,由此建立脾气虚证模型。

1.2.7 五味偏食、控制饮食结合劳倦过度法 施旭光等^[23]造模第1天按1 mL/100 g大鼠体质量灌胃50 °C白酒;造模第2天开始,每日上午9:00以1 mL/100 g大鼠体质量灌胃4 °C食醋,同时按体质量8%喂饲混合饲料,连续14 d;下午15:00,大鼠尾部负重(体质量10%的重物),放入深50 cm、水温20 °C的水槽中游泳,至游泳力竭(鼻尖没入水下3 s),连续14 d,成功制备脾气虚证动物模型。

1.2.8 饮食失节、疲劳过度结合情志失调法 冯玉华等^[24]将大鼠单日禁食,双日正常饮食;在25 °C水温中负重游泳至力竭;每天下午7:00,采用夹尾方法激惹大鼠进行脾气虚证造模。

1.2.9 苦寒泻下结合耗气破气法 马宾等^[25]选用生大黄、厚朴、枳实(2:1:1)制成200%浓度煎剂,广豆根、璇覆花、槟榔(3:1:1)制成250%浓度煎剂,上述两种药方交替灌胃,造模的前18 d,3次/d给药,造

模后 12 d, 4 次/d 给药, 造模成功后, 动物表现精神萎靡、倦怠懒动、拱背清瘦、乏力畏寒、毛色无光、行走歪斜、腹泻、体质量下降等表现, 说明脾气虚证造模成功。

1.3 其他造模方法

1.3.1 手术法 临床研究表明, 行右半结肠切除的患者在手术后相当长的一段时期里表现为气短、食少、腹胀、神疲乏力等脾气虚证症状。故此, 章学林等^[26]将大鼠麻醉后, 通过寻找盲肠、辨认血管、确定范围、切除-吻合等几个关键步骤, 切除回肠肠管长约 400 mm、结肠肠管长约 50 mm, 建立脾气虚证模型, 术后观察发现大鼠腹泻(大便次数增多, 质稀)、体质量下降或增长缓慢、少动无力、腹胀、腹围指数增大、进食少、贫血、免疫功能低下等脾气虚表现。

1.3.2 转基因小鼠模型造模法 孙学刚等^[27]认为基因敲除小鼠是当今最常用的疾病模型工具, 其中一些表型与中医脾气虚证的某一方面特征具有高度相似性, 该类小鼠兼具稳定性好、重复性好以及具有确切的疾病特征等优点, 是复制脾虚模型的重要选择之一。基因突变小鼠(如 APC^{min/+})、基因敲除小鼠(如 Txnip^{-/-}、IP3R2^{-/-}、db/db 小鼠)以及条件性敲除 Pten 小鼠具有易感肿瘤、肌肉失养、肥胖、能量代谢障碍等特征, 与脾虚运化失司、清阳不升、聚湿生痰和抗病能力降低相关, 该类模型具有较好的转化潜力, 将有助于深化脾气虚证候的本质研究。

2 脾气虚证动物模型的评价指标

2.1 宏观指标

依据《中医临床诊疗术语》^[28]及《中药治疗脾虚证的临床研究指导原则》^[29], 现有研究主要通过观察动物的整体症状与体征、毛发、活动状况、舌象、体质量、体(肛)温、体长、进食量、饮水量、游泳时间等宏观指标来判断是否建模成功。

陈小野等^[30]通过实验对宏观指标进行了较为全面的探索, 如: 精神倦怠、嗜卧、懒动、拱背、扎堆、眼眯, 毛色枯黄甚至稀少、耳尾色白, 受惊动时无神、抓取时挣扎无力、腹面皮毛憔悴, 便溏、泄泻、受激排便率增高, 舌淡苔少、体质量增长缓慢或下降、体温不变或略有降低、食量减少、游泳时间缩短等。田茸等^[31]依据卫生部药政局颁布的《中药治疗脾气虚证的临床研究指导原则》将大鼠的脾气虚症状通过评分来

进行判断是否建模成功: 倦缩扎堆 1 分; 眯眼弓背 1 分; 食量减少 1 分; 体质量减轻 1 分; 便形质软 1 分; 便形溏稀 2 分; 肛温下降 2 分; 游泳耐力下降 1 分。评分总和增加, 提示症状加重, 得分为 5 分以上者模型构建成功。

部分学者根据全国中西医结合虚证老年病防治学术会议制定的“中医虚证参考标准”及北京师范大学构造脾虚模型的标准^[32], 制定了相应的动物模型评价标准: (1) 泄泻严重者甚至脱肛; (2) 食少纳呆; (3) 消瘦, 体质量减轻; (4) 神态萎靡, 四肢不收, 毛色枯槁; (5) 蜷缩聚堆; (6) 易疲倦。第(1)(2)项为主症, 第(3)至(6)项为兼症, 具备 2 项主症及 2 项兼症时, 即可认定脾气虚证模型造模成功。

2.2 微观指标

近年来脾虚证诊断规范化研究引入“临床流行病学”方法, 力求开展半量化、量化、客观化和标准化诊断研究的各种探索; 力求建立西医微观指标与中医“证候”的联系, 国内外学者从细胞、分子水平、理化、免疫、代谢、微量元素等方面来筛查与中医证型相关的微观指标, 分析其内在的相关性, 从而构建评价脾气虚证的微观指标^[33]。

研究者们^[30,34-35]基于动物实验和临床研究, 从脏腑组织功能、细胞分子水平, 围绕免疫、内分泌、神经等多个层面提出了众多判定脾气虚证的理化、生物学等微观指标。(1) 细胞免疫功能下降: 胸腺萎缩、胸腺皮质厚度减少, 脾脏中央动脉周围淋巴鞘直径减少, 外周血 T 淋巴细胞总数(CD⁺₃ 细胞)减少, T 细胞亚群变化见 CD⁺₄ 细胞降低、CD⁺₈ 细胞不变或升高、CD₄/CD₈ 比值降低, 脾脏细胞增殖反应降低等; (2) 自然杀伤细胞(NK 细胞)活性降低(脾脏 NK 细胞对 YAC-1 肿瘤细胞杀伤率降低); (3) 巨噬细胞活性降低(脾脏巨噬细胞中性红吞噬活性降低); (4) 交感神经功能亢进、副交感和交感神经应激能力低下、血浆儿茶酚胺神经递质改变; (5) 内分泌腺(肾上腺、睾丸)萎缩、退变, 部分脏器萎缩、退变; (6) 胃黏膜实质细胞(主细胞、壁细胞、颈黏液细胞)幼稚化; (7) 血浆环磷酸腺苷(cAMP)含量降低、环磷酸鸟苷(cGMP)含量升高或不变、cAMP/cGMP 比值降低等; (8) 胃肠黏膜屏障 TLR-2、MyD88 蛋白表达上调等。

由于研究者自身因素及动物本身因素的影响, 能反映脾气虚证动物模型的微观指标差异较大、种

类较多,国内外学者对哪些指标能成为特异性指标并未达成统一共识。当前较为广泛认可的微观指标群包括:木糖吸收率;胸腺指数和脾脏指数;胃泌素;胃黏膜病理改变(G细胞的分布、形态结构);生长抑素;免疫相关指标如脑肠肽、P物质、白细胞介素2等;红细胞C3b受体花环率;血常规相关指标如白细胞、淋巴细胞、红细胞比容、红细胞平均血红蛋白量等;巨噬细胞吞噬百分比和吞噬指数;血清酶如血清淀粉酶、肌酸激酶等。

3 讨论与展望

“脾为后天之本,气血生化之源”,《脾胃论·脾胃虚实传变论》中“元气之充足,皆由脾胃之气无所伤,而后能滋养元气……脾胃之气既伤,而元气亦不能充,而诸病之所由生也”阐述了脾作为后天之本的重要意义,也诠释了脾气虚证为诸多临床疾病的基础证型之一。由于脾胃功能的重要性,学者们通过构建脾气虚证动物模型对脾胃病证进行了大量研究,在模型制备的过程中也遇到一些问题。部分学者认为现代医学方法(利血平法、秋水仙碱法、X射线法等)造模后动物体征虽然与脾气虚证有相似之处,但其效果是由药物的毒副作用引起的,甚至有可能引发除脾虚之外的肾虚症状,此类造模方法有悖于中医理论,不符合中医病因学说对疾病的认识,是否可以归属于脾气虚证尚存在一定争议。

根据中医学“有是证用是方”理论,部分研究者在实验过程中采用益气健脾类方药进行反证,以此来判断脾气虚证模型构建是否成功,常用的方药有补中益气汤、四君子汤、香砂六君丸及临床自拟方等。采用以方测证的方法体现了中医学理法方药环环相扣的特点,反证方剂很好地解决了人工复制的脾气虚证动物模型在辨证分型上模糊不清的问题。

由于疾病是一个不可控的因素,制备的某种证候动物模型可转化成其他的证候或者有其他证候相兼(例如脾气虚证动物模型易转化成脾阳虚、脾阴虚或者几种证候错杂),而实验动物表现出的宏观症状却时常相似,难以采用一个特定的指标来区分它们,模型成功与否也无法用准确客观的评价体系来评判。大量研究表明,脾气虚证的病因除早期发现的苦寒泻下、劳倦过度、耗气破气之外,微生物病毒感染、能量代谢紊乱、免疫功能紊乱、生活压力等导

致情志失常等原因亦可诱发脾气虚证,相关病因已有学者进行实验研究,但能够反映出脾气虚证证候本质,具有特异性和客观性的现代生物学指标依然未明确,仍需进一步筛选。

有学者根据藏象多态性理论指出,脾具有主运化、主统血、主肌肉等功能多态性,脾气虚证的评价指标众多,但各种指标均是反映中医学“脾”功能所涉及的局部而非整体,局部指标之间是否存在内在联系,局部的改变是否能反映整体功能,还有待进一步探索。近年来,系统生物学(基因组学、蛋白质组学、脂质组学、非编码RNA等)受到学者们越来越多的关注,其实质即为全面收集相关指标并对指标间的联系加以分析的研究思路。

随着现代生物科学技术的迅猛发展,脾气虚证的动物模型和评价方法研究已取得了阶段性的成果。与此同时,我们亦发现当前的大部分脾气虚证动物模型将疾病与证候分割,单独讨论证候而忽视了疾病,与临床实际相脱离。病证结合实验动物模型分别(或同时)根据中医病因学理论构建证候动物模型,根据西医发病原因复制疾病模型,令动物模型同时具备证候与疾病的特征,从而使探讨脾气虚证在某种具体疾病的证候表现成为可能,这与临床情况较为吻合,因此必要情况下亦可尝试建立西医疾病谱的脾气虚证动物模型。

总之,在未来研究脾气虚证的道路上,学者们应继续严格遵循中医学自身要求,深刻把握中医理论科学内涵,以中医学病因病机理论为基础,结合临床辨证思维和辨证过程,建立规范的证候标准,不断发掘更符合临床脾气虚证候特点的动物模型,构建能反映脾气虚证候本质的评价体系,筛选出具有特异性、灵敏性、易于检出的理化指标或指标群。

参考文献

- [1] 田金洲,王永炎,时晶,等.证候模型研究的思路[J].北京中医药大学学报,2005,28(6):18-21.
- [2] 吴天石,张会永,张哲,等.脾虚证动物模型造模方法述评[J].中医杂志,2015,56(11):978-983.
- [3] 樊慧杰,柴智,闫润红,等.补中益气汤对脾气虚证模型大鼠手术切口肌肉组织炎症反应和肉芽组织增生的影响[J].中医杂志,2014,55(3):238-241.
- [4] 黄柄山,毛翼楷,范隆昌,等.饮食失节所致的脾虚动物模型及中药治疗观察[J].中西医结合杂志,1983,3(5):295-296.