

·综述·

本文引用:任宇婷,郭婉琴,王语晴,肖洪彬,牛雯颖,李凤金. 阳虚证大鼠模型的制备方法研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(9): 1564-1569.

阳虚证大鼠模型的制备方法研究进展

任宇婷¹, 郭婉琴¹, 王语晴¹, 肖洪彬¹, 牛雯颖^{1*}, 李凤金^{2*}

(1.黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2.黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨 150036)

〔摘要〕阳虚证是中医临床中常见的证候,阳气虚衰会引起很多临床疾病,因此,建立系统的阳虚证大鼠模型造模方法对临床疾病的研究具有重要的意义。按照中医脏腑辨证,将阳虚证分为心阳虚、脾阳虚、肾阳虚、肺阳虚、脾肾阳虚、心肾阳虚,对其造模方法进行论述,为中医临床相关疾病的实验研究提供参考。

〔关键词〕阳虚证;大鼠模型;造模方法;脏腑辨证;评价标准

〔中图分类号〕R25

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.09.025

Research progress in the preparation method of rat models of Yang deficiency syndrome

REN Yuting¹, GUO Wanqin¹, WANG Yuqing¹, XIAO Hongbin¹, NIU Wenyong^{1*}, LI Fengjin^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China;

2. Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150036, China)

〔Abstract〕Yang deficiency syndrome is common in traditional Chinese medicine (TCM) clinic. Deficiency of Yang Qi causes many clinical diseases. Therefore, a systematic modeling method of rat model with Yang deficiency is significant. According to the syndrome differentiation of Zang and Fu organs, the Yang deficiency syndrome is divided into heart Yang deficiency, spleen Yang deficiency, kidney Yang deficiency, lung Yang deficiency, spleen and kidney Yang deficiency, heart and kidney Yang deficiency. The modeling methods are discussed, which can provide reference for the experimental research of clinical related diseases in TCM.

〔Keywords〕Yang deficiency syndrome; rat models; modeling method; syndrome differentiation of Zang and Fu organs; evaluation criteria

阳虚是中医病机概念,是指机体阳气不足,温煦功能减退,不能抵御阴寒之气表现出的证候,临床特征表现有畏寒、肢冷、口淡不渴、喜热饮、自汗、面色㿔白、尿少不利、大便稀薄、舌淡胖、苔白滑、脉沉无力等。常见于现代医学中腹泻、慢性肠胃炎、糖尿病、更年期综合征、勃起障碍、月经不调等^[1-2]。从脏腑角度,将阳虚证分为心阳虚、脾阳虚、肾阳虚、肺阳虚、

脾肾阳虚、心肾阳虚^[3-4]。动物实验研究结果可以应用到临床研究中,因此,建立相应大鼠模型对中药治疗具有重要意义。本文就阳虚证大鼠模型的建立进行综述,为阳虚证的实验研究提供参考。

根据临床常见阳虚证,实验研究时建立相似的动物模型,如心阳虚、脾阳虚、肾阳虚、肺阳虚、脾肾阳虚、心肾阳虚的动物模型。通过查阅文献发现,心

〔收稿日期〕2021-11-29

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(82074326,81703981);黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目(2017PT07);黑龙江省自然科学基金项目(LH2019H093)。

〔第一作者〕任宇婷,女,硕士研究生,研究方向:药理学。

〔通信作者〕*牛雯颖,女,研究员,硕士研究生导师,E-mail:nwy012603001@126.com;李凤金,男,博士,E-mail:wklifengjin@163.com。

阳虚大鼠模型一般采用阿霉素、普罗帕酮、垂体后叶素、手术结合寒冷刺激等方法,其中阿霉素和普罗帕酮使用较广泛^[5-6]。脾主运化,即对营养物质的消化、吸收和运输的功能,脾阳虚则是由于脾阳虚衰,缺少温运,而产生的虚寒症状,因此脾阳虚大鼠模型一般使用药物干预法、棕色脂肪切除法、寒湿困脾法以及复合法造模。肾阳虚是研究较多的一种证型,通过查阅文献发现,肾阳虚大鼠模型常用的造模方法有:氢化可的松、腺嘌呤、抗甲状腺药物、腺体切除术、房劳过度,其中氢化可的松是目前使用最多的造模药物,成模率也较高^[7-10]。肺阳虚一词在临床上较少提及,查阅文献只发现一种造模方法,即采用香烟熏结合冰水游泳^[11],此方法易于操作,但香烟用量难以掌握,用量过大会造成大鼠死亡,用量过小难以达到造模效果,可通过预实验确定香烟最佳用量。脾肾阳虚、心肾阳虚常用的造模方法是由脾阳虚和肾阳虚、心阳虚和肾阳虚的造模方法结合而成,脾肾阳虚多采用灌胃苦寒泻下药如番泻叶、大黄水煎液结合注射氢化可的松或腺嘌呤造模,心肾阳虚则通常采取注射阿霉素结合手术切除双侧甲状腺进行造模。这些造模方法是近年来使用较多且成功率较高的方法,能够更加准确地造成相应的阳虚证模型。

1 心阳虚模型

1.1 阿霉素造模

阿霉素为抗肿瘤药,对心脏毒性大,可导致心脏功能减退,同时加上强寒冷刺激造成虚寒证,即可造成心阳虚证模型^[12]。

主要以阿霉素、阿霉素联合冰水浴冷刺激法造模。刘蓉芳等^[13]每周给大鼠注射一次阿霉素,连续10周,大鼠出现蜷缩拱背、精神萎靡、呼吸微弱、畏寒喜暖等行为学变化,且模型组大鼠血管性血友病因子、内皮素-1均增高。郭雨楠等^[14]每天给予大鼠腹腔注射盐酸多柔比星(主要成分为阿霉素)后置于冰水中游泳,造模后大鼠表现出精神萎靡、畏缩扎堆、大便稀溏、体温降低等虚寒症状。余洪等^[15]以阿霉素结合低温刺激方法制作心阳虚模型,造模时间短,操作简便,成功率高,心功能减退的同时,伴有虚寒症状,符合心阳虚病证,但是阿霉素诱发心阳虚的确切病理机制尚未明确。

1.2 普罗帕酮造模

普罗帕酮是治疗阵发性室性心动过速和室上性心动过速的抗心律失常药物,但它同时拥有促心律失常的作用,会产生心动过缓、传导阻滞的不良反应,利用该不良反应建立实验动物心阳虚模型。

姚风云等^[16]按大鼠体质量灌胃给予盐酸普罗帕酮片水溶液,隔天1次,持续给予8次,建立大鼠心阳虚模型,大鼠表现出精神萎靡,活动量减少,被毛疏松、无光泽、呈黄白色,身体蜷缩,有明显畏缩和扎堆现象,大便稀溏等阳虚症状。潘媛等^[17]则采取手术方法,于股静脉注射盐酸普罗帕酮注射液,利用四道生理记录仪记录,左心室内压最大上升速率和左心室内压最大下降速率降到正常值的2/3以下,保持5 min,并且无上升趋势,视为心阳虚造模成功。灌胃操作难度较小、较安全,对大鼠的损伤小,因此大鼠状态较差时可以选择此方法,确保造模成功率,减少大鼠死亡损失。普罗帕酮会造成大鼠心率失常,更适宜建立心阳虚型心律失常模型。

1.3 垂体后叶素造模

垂体后叶素可导致心脏冠状动脉产生痉挛性收缩,造成心肌缺血,大剂量垂体后叶素可引起严重的心律失常,甚至导致死亡,可见对心脏的损害严重。

张明雪等^[18]给予大鼠高脂饲料喂养后,将大鼠放置于-2~-4℃冰柜2 h后皮下多点注射垂体后叶素,造模后大鼠有蜷缩少动、精神萎靡、皮毛枯燥、体温下降、舌暗红、足背水肿等体征变化,造模后大鼠心功能减退,心肌损伤程度严重。利用垂体后叶素造成心肌缺血,再结合寒冷刺激造成虚证而建立心阳虚模型,但垂体后叶素造模的确切机制暂不明确,且用量不易掌握,因此,近几年这一方法应用较少。

1.4 手术结合寒冷刺激造模

心阳虚除了心气虚症状加重外,还有“寒象”。手术将大鼠腹主动脉结扎造成后负荷过重型慢性心衰模型,加入寒冷刺激因素,以造成中医中所对应的“寒象”。

徐攀等^[19]将大鼠麻醉后,在肾动脉上方0.5 cm处将9号针头与腹主动脉共同结扎,造成腹主动脉管腔环形缩窄,然后拔出针头,结扎2周后,放置于-5℃中寒冷刺激2 h,连续3周。造模后大鼠出现蜷缩、拱背、精神萎靡、毛发枯槁等状态,并且在手

术后发现大鼠心率和呼吸频率明显加快。该方法操作较复杂,且手术易出现意外,造成大鼠死亡,可控性较差。

2 脾阳虚模型

2.1 泻下药造模

泻下药物药性寒凉,易导致实验动物脾阳虚衰,通常使用的泻下药物有大黄、番泻叶等,还有方剂大承气汤、小承气汤等。霍巧玲等^[20]每天灌胃给予大鼠 50% 浓度大黄水煎液,连续 10 d,造模后大鼠表现出乏力、毛发竖立无光泽、便溏、肛周污秽、体质量减轻等症状。李秉岳等^[21]分为两个阶段进行模型的建立,两个阶段使用的大承气汤剂量不同,第一阶段为 0.017 5 mL/g,损伤大鼠的脾气,第二阶段为 0.020 0 mL/g,损伤大鼠的脾阳,造模结束后大鼠脾脏组织出现不同程度的损伤,同时伴随胰腺组织的变化。此方法操作简单,较符合中医理论。

2.2 利血平造模

利用西药制造脾阳虚模型,使用最多的为利血平。利血平是一种降压药,其原理是阻断肾上腺素能神经元,但是利血平不是临床常用降压药物,因利血平服用过程中可能会出现不良反应和毒副作用,所以不推荐为一线药物。脾阳虚模型的建立则是利用利血平的胃肠道不良反应。

郭健等^[22]按照大鼠体质量腹腔注射利血平,连续 3 d,造模后大鼠出现大便稀溏,进食量减少,体质量减轻,精神不振,皮毛疏松、粗糙无光泽等症状。羊燕群等^[23]在造模期间,每天给造模大鼠灌胃服用 4 ℃ 番泻叶液,每隔一天给大鼠皮下注射利血平,同时与游泳交替进行,造模 3 周后,大鼠身体消瘦,毛色枯槁不荣,畏冷蜷缩,大便稀溏,肛周有污物,使用理中汤进行反证,发现理中汤组与正常组各指标无显著性差异,反证了该法建立脾阳虚证大鼠模型的可行性。

利用苦寒泻下药和劳倦过度可以加深利血平造成脾阳虚的症状,以确保造模成功。通过查阅文献发现,使用利血平造模远多于使用泻下药,使用利血平造成的脾阳虚证模型稳定性、重复性较好,是建立脾阳虚模型的经典方法之一。

2.3 棕色脂肪切除术造模

棕色脂肪组织是动物的重要产热组织,将其切除后大鼠产热减少,阳气衰减。之后采取高脂饮食和寒冷刺激结合造模,高脂饮食滋腻碍脾^[24],寒伤中阳,阳虚与脾虚共存,造成脾阳虚模型。

宁晚玲等^[25]采用肩胛骨棕色脂肪组织切除术造模,手术后使用高脂饲料饲养,同时每隔一天进行寒冷刺激,造模后大鼠出现畏冷、寒战、拱背少动、体毛不荣等阳虚表现,以及食欲不振、倦怠、腹胀、消瘦、便溏等脾气虚现象。由于肩胛骨棕色脂肪切除存在切除不完整、不利于操作、对大鼠伤害较大等缺点,所以此方法应用较少。

2.4 寒湿困脾法造模

脾为五脏之一,主化生气血、运化水湿^[26]。章敏等^[27]使用人工气候箱模拟寒湿环境,保持湿度为 90%±4%,温度为(6±2) ℃,每天刺激 8 h,观察 30 d,大鼠出现饮食减少、大便不成型、精神萎靡、喜卧懒动、毛发粗糙、暗无光泽等脾阳虚症状。寒湿困脾是由于饮食不节,过食生冷,或者久居湿地导致寒湿内盛,中阳受困所表现出的证候,此方法只造成寒湿环境,应同时控制饮食,造成大鼠饮食不节,更加符合寒湿困脾的证候。

2.5 复合法造模

复合法相较于单一因素法造模更加贴合临床脾阳虚的形成原因,常用的复合法是在脾气虚的基础上合用苦寒泻下药物伤其脾阳,从而达到脾阳虚的模型。王湃等^[28]首先采用饮食失节和劳倦法建立脾气虚模型,再建立苦寒泻下型脾阳虚证模型,即连续 7 d,每天早晚灌胃给药番泻叶水浸剂,造模后大鼠出现畏寒便溏、食少消瘦等脾阳虚证,说明造模成功。此方法操作简单,不易造成大鼠伤亡,且符合中医脾阳虚病证,较为常用。

3 肾阳虚模型

3.1 氢化可的松造模

氢化可的松是一种糖皮质激素,大量使用会导致实验动物肾上腺皮质功能减退,是肾阳虚证模型中最常用的造模药物,冯莉婷等^[29]每天给予大鼠后腿肌内注射氢化可的松注射液,连续 15 d,造模完成后大鼠出现体质量增长缓慢、不思饮食、大便软

烂、肛温降低、精神萎靡、体毛枯疏无光泽等现象。闵友江等^[30]在大鼠的双后肢肌内注射氢化可的松,左右交替,连续进行14 d,造模后大鼠体质量减轻、毛发无光泽、弓背、扎堆、活动减少、阴囊皱缩、尿量明显增多。氢化可的松是比较成型的造成肾阳虚的药物,此方法重复性较好,操作简单,应用较多。

3.2 腺嘌呤造模

腺嘌呤主要用于防治各种白细胞减少症,腺嘌呤的毒性代谢产物可导致肾衰竭,影响肾组织能量代谢。

张希等^[31]按照体质量给予大鼠腺嘌呤连续1个月,造模后肉眼观察肾组织表面颜色为粉白色,质地稍硬,体积增大,形状色泽类似大白豆样。鞠成国等^[32]每天灌胃给予大鼠腺嘌呤混悬液,连续28 d,造成肾阳虚模型。此方法操作简单,造模成功率较高,使用率较高。

3.3 抗甲状腺药造模

甲硫咪唑是主要用于预防和治疗甲状腺功能亢进症的药物,其造模机制主要是模拟下丘脑-垂体-靶腺轴(肾上腺、甲状腺、性腺)受抑制时的状态,导致动物产生类似“肾阳虚”的症状。

王馨雅等^[33]灌胃给予大鼠甲硫咪唑,连续15 d,造模后大鼠体毛松懈,行为迟缓,精神状态不佳,畏寒聚堆,体质量下降。丙硫氧嘧啶也是一种抗甲状腺药物,卢德赵等^[34]每天给予大鼠丙硫氧嘧啶,连续20 d,大鼠出现饮食减少、体质量降低、反应迟钝、耸毛拱背、毛色无光泽、大便稀溏等症状,表示造模成功。

3.4 腺体切除术造模

手术法造肾阳虚模型一般是切除甲状腺、肾上腺、性腺后,导致动物激素水平下降。卢德赵等^[35]将大鼠两侧甲状腺切除,使大鼠出现肾阳虚症状。吕银娟等^[36]将大鼠双侧肾上腺均切除3/4,4周后大鼠出现精神不振、喜蜷卧、反应迟钝、活动减少,毛发稀疏、干枯无光泽等表现。SHANG等^[37]将雌性大鼠双侧卵巢切除,并让其恢复8周,之后大鼠毛发稀疏直立,精神萎靡,饮水量减少,舌和尾呈深紫色,眼睛呈暗红色。此方法操作难度较大,并且大鼠伤亡率较高,故应用较少。

3.5 房劳过度造模

房劳过度造模方法是采用病因模型,使用某种方法造成动物生理心理上的变化,诱导其出现身体异常的状况,这一方法更符合中医疾病的理论。娄勇军等^[38]每天以20%体质量的负重让雄性大鼠在水中游泳,造成大鼠过度疲劳,之后与两只发情期的雌性大鼠合笼,诱导大鼠房事不节。造模后雄性大鼠出现体毛枯疏无光泽、易脱落,畏寒蜷缩,反应迟钝,活动量明显减少等症状,提示造模成功。此方法对于大鼠的个体差异要求较高,且对大鼠身体伤害较大,重复性、可控性较差,因此该方法不提倡使用。

4 肺阳虚模型

肺主气而司呼吸,肺之阳气是推动肺生理功能运行的基础,肺阳一虚,则进一步影响肺之宣发肃降,使其功能失常^[39]。李笑等^[11]采用香烟烟熏后常温游泳,然后冰水中游泳,自由饮用冰水,造模后大鼠毛色晦暗,集结成缕,拱背蜷卧,口鼻潮湿,有明显的鼻鸣咳嗽声音,时有喉中痰鸣音。因肺阳虚很少被提及,关于肺阳虚的动物实验研究较少,肺阳虚造模方法也很少,通常采用上述的复合方法,该方法简便易操作。

5 脾肾阳虚、心肾阳虚模型

脾肾阳虚、心肾阳虚模型一般采用复合法造模。脾肾阳虚造模方法由脾阳虚和肾阳虚的造模方法结合而成,脾肾阳虚模型多采用灌胃苦寒泻下药如番泻叶、大黄水煎液结合注射氢化可的松^[40-41]或腺嘌呤^[42],利用苦寒泻下药使动物出现脾阳虚症状,而注射氢化可的松或腺嘌呤则是造成肾阳虚,以此两种方式结合造成脾肾阳虚模型。

心肾阳虚造模则通常采取注射阿霉素结合手术切除双侧甲状腺^[43],切除双侧甲状腺后动物甲状腺素水平降低,出现肾阳虚症状,再通过注射阿霉素造成动物心肌损伤,而表现出心肾阳虚的症状。有研究者采用同时注射阿霉素和氢化可的松的方法制造心肾阳虚模型^[44],但是这种方法应用较少。实验中多采用手术法结合注射阿霉素,此方法造模成模率更高、成模更快,应用较多。

6 评价标准

本文从脏腑角度论述了几种阳虚证的造模方法,对于阳虚证大鼠模型的评价没有规范化的标准,一般采用的方法有:宏观指标即行为学特征,微观指标以及药物反证。

阳虚证典型的行为学表现为:畏寒肢冷、体温下降、体质量减轻、抱团蜷缩、毛发稀疏无光泽、大便稀溏等,但大鼠个体存在差异,因此评价标准应结合微观指标进行判断,例如,针对心阳虚大鼠模型,可检测心率、心输出量、每搏心输出量、动脉收缩压、动脉舒张压等;针对脾阳虚大鼠模型,可检测脏器指数(脾和胸腺)、胃泌素含量、肠道菌群数量、水通道蛋白、线粒体功能、尿木糖排泄率等;针对肾阳虚大鼠模型,可检测环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷的含量、三碘甲腺原氨酸及甲状腺素的含量、雄鼠血清中睾酮含量、雌鼠血清中雌二醇含量等;针对肺阳虚大鼠模型,可进行肺组织病理观察、肺功能检查(气道压力、肺容积、气道阻力、肺顺应性、肺通气功能)等;针对心肾阳虚大鼠模型,可检测左心室功能以及甲状腺功能;针对脾肾阳虚大鼠模型,可进行肠道动力评估、环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷的含量测定。

药物反证也是评价阳虚证大鼠模型是否成功的常用方法,利用一些具有温阳补阳的药物或方剂进行干预,例如,心阳虚可以用人参、黄芪、肉桂或者方剂桂枝甘草汤和人参汤等来补心阳;脾阳虚可以用附子、人参和干姜,也可以使用中成药四神丸、人参健脾丸、附子理中丸等进行反证;肾阳虚可以用白附子、菟丝子、淫羊藿或金匱肾气丸、右归丸等进行反证;因肺阳虚比较少见,多为肺气虚,结合寒证发展为肺阳虚,因此肺阳虚可以使用黄芪、炒白术、党参等补肺气的中药进行反证。通过药物或者方剂的干预,可以改善模型动物的阳虚症状,以此来反证动物造模是否成功。现有的实验研究发现,判断阳虚证大鼠模型是否建造成功的标准有以上3种方式,在评价时应将行为学特征、微观指标、药物反证三者结合起来进行判断。

7 总结与展望

阳虚证造模方法模拟其病证造模,但是成模的

判断标准不一,与临床阳虚证表现也不完全相符,并且受动物、药物、剂量、给药方式和时间以及一些人为因素的影响,成模的程度出现差异性,其结果是否真实可靠也存在一定的质疑。因此,在造模时应考虑这些因素的影响,优化及规范化造模方式。近年来,有专家学者主张研究以中医病机为切入点造模,这种方法更加符合中医的理论,同时,也为传统中医药的研究提供参考,具有很好的发展前景。但是,由于中医病因病证的多样性、复杂性,所以用某种单一的病因作为依据进行造模并不能确定其是某种证,还应进行辨证分析,这给病因造模带来的难题值得在未来研究中进一步攻克,为中医药实验和临床研究提供依据。

参考文献

- [1] 付小奎,倪代梅,王朝亮.自拟芪苈扶正强心汤对慢性心力衰竭(阳虚证)患者临床症状、心功能的影响[J].湖北中医药大学学报,2020,22(4):64-66.
- [2] 钟懿珠,高静,叶艳,等.补虚劳经典药膳粥改善脾肾阳虚证慢性疲劳综合征患者临床症状研究[J].中国现代医学杂志,2018,28(36):37-43.
- [3] 袁智宇,王琳琳,白倩,等.袁海波从脾辨治阳虚证经验[J].北京中医药,2020,39(11):1176-1178.
- [4] 赵智强,商庆新.从中医阳虚探讨亚健康状态[J].山东中医杂志,2016,35(5):371-372,380.
- [5] 王恩慈,霍艳颖,吴实权,等.慢性心阳虚大鼠模型制备改良研究[J].北京农学院学报,2021,36(4):64-69.
- [6] 魏瑾.参仙升脉口服液干预心阳虚证缓慢性心律失常大鼠的实验研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2016.
- [7] 苏健,杜晓琴,叶娟,等.促排合剂对肾阳虚排卵障碍模型大鼠生殖调控机制研究[J].天津中医药,2022,39(7):917-923.
- [8] 程芬,杨长花,宋艳丽,等.盐炙杜仲对大鼠肾阳虚的影响及机制研究[J].中国药房,2022,33(12):1460-1465.
- [9] 周蓓,朱巧凤,陈誉丹,等.人参与蛤蚧配方颗粒配伍对肾阳虚模型大鼠神经内分泌免疫网络的调节机制研究[J].中国药房,2022,33(11):1313-1319.
- [10] 蔡海洋,李晗,李炜弘,等.肉桂对肾阳虚大鼠血糖血脂的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(9):105-108.
- [11] 李笑,贾新华,韩晓春,等.补肺阳方对慢性阻塞性肺疾病肺阳虚证大鼠T淋巴细胞及血清免疫球蛋白亚型的影响[J].中国中西医结合杂志,2020,40(5):614-619.
- [12] 童妍,党万太,苗维纳.参附汤对心阳虚型慢性心力衰竭钙调神经磷酸酶-活化T细胞核因子3信号转导通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):199-201.

- [13] 刘蓉芳,郑洪波,黄火剑,等.慢性心衰心肾阳虚证、心阳虚证大鼠 vWF、ET-1 表达差异研究[J].江西中医药,2019,50(10):37-40.
- [14] 郭雨楠,霍艳颖,吴实权,等.贝那普利对心阳虚模型大鼠心功能相关指标的影响[J].北京农学院学报,2021,36(2):72-77.
- [15] 余洪,陈新宇,卢青,等.大鼠慢性心衰心阳虚型模型的建立[J].中医药导报,2013,19(3):6-8.
- [16] 姚风云,刘成,刘春花,等.《伤寒论》桂枝、甘草配伍对心阳虚证大鼠心肌能量代谢酶活性的影响[J].中医研究,2015,28(1):59-62.
- [17] 潘媛,彭成,周彦希,等.参附注射液治疗心阳虚急性心衰大鼠的实验研究[J].光明中医,2015,30(6):1189-1191.
- [18] 张明雪,常艳鹏,曹洪欣.温阳活血中药复方调控冠心病(心)阳虚血瘀证大鼠血小板内受体、信号转导的作用机制研究[J].中华中医药杂志,2008,23(6):494-497.
- [19] 徐攀,许海顺,陈京,等.慢性心力衰竭心阳虚证大鼠模型的建立与评价研究[J].中华中医药学刊,2016,34(8):1957-1960.
- [20] 霍巧玲,温彬宇,杨成城,等.抗生素相关性腹泻与脾阳虚证的代谢组学研究[J].中国中西医结合杂志,2020,40(10):1225-1232.
- [21] 李秉岳,李杰,郑靖,等.太阴病(脾阳虚证)脾与胰腺组织结构变化实验研究[J].亚太传统医药,2019,15(11):36-39.
- [22] 郭健,赵淑英,席时芳,等.运脾止泻方治疗脾虚腹泻的机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):189-192.
- [23] 羊燕群,郭文峰,李茹柳,等.脾阳虚大鼠模型建立及理中汤疗效观察[J].中药新药与临床药理,2009,20(1):83-86.
- [24] 唐汉庆,张文通,王勇,等.脾阳虚证大鼠胃生长素改变的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(12):1136-1137.
- [25] 宁晚玲,王有科,唐汉庆,等.脾阳虚模型大鼠“运”“化”功能的增龄性变化[J].中华中医药学刊,2017,35(8):2112-2115.
- [26] 孟凡征,李亚男,赵金生,等.“脾虚证”实质的现代研究进展[J].时珍国医国药,2019,30(12):2975-2977.
- [27] 章敏,陈刚,王勇,等.外湿致病动物模型研制探讨[J].中华中医药学刊,2008,26(4):748-750.
- [28] 王湃,刘文俊,刘旭东,等.脾阳虚大鼠胃失通降的观察及其发生机制的初步研究[J].辽宁中医杂志,2020,47(8):176-178.
- [29] 冯莉婷,周蓓,陈誉丹,等.西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠 HPA 轴、HPG 轴的影响[J].中药新药与临床药理,2021,32(4):499-504.
- [30] 闵友江,周璇,姚海华,等.艾条悬灸对皮质酮肾阳虚大鼠 MR、GR 基因和蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2021,36(3):1654-1658.
- [31] 张希,廖宇娇,杨卓,等.覆盆子盐制前后对肾阳虚多尿大鼠肾脏改善作用研究[J].中华中医药学刊,2021,39(2):140-142,276.
- [32] 鞠成国,李媛媛,王巍,等.仙茅不同炮制品对腺嘌呤致肾阳虚大鼠的作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(16):101-107.
- [33] 王馨雅,高慧,王晓婷,等.五味子不同炮制品对大鼠肾阳虚的改善作用研究[J].现代药物与临床,2018,33(1):10-14.
- [34] 卢德赵,沃兴德,李毅,等.温补肾阳药对丙基硫氧嘧啶引起肾阳虚大鼠肝线粒体蛋白质组的影响[J].中华中医药杂志,2007,22(2):102-107.
- [35] 卢德赵,沃兴德,沃立科,等.温补肾阳药对甲状腺切除的肾阳虚大鼠肝线粒体蛋白质组的影响[J].中国中药杂志,2009,34(10):1251-1256.
- [36] 吕银娟,周安方,张智华,等.双侧肾上腺大部切除肾阳虚动物模型的建立[J].湖北中医药大学学报,2013,15(5):21-23.
- [37] SHANG Q, ZHAO W, SHEN G, et al. Jingui Shenqi Pills regulate bone-fat balance in murine ovariectomy-induced osteoporosis with kidney Yang deficiency[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020(9):1-9.
- [38] 姜勇军,王佳,黄玉秋,等.巴戟天及其炮制品对肾阳虚大鼠 HPA 轴功能的改善作用[J].中成药,2018,40(11):2535-2539.
- [39] 王加豪,张伟.浅论阳虚在间质性肺疾病中的作用[J].中华中医药杂志,2021,36(2):1126-1128.
- [40] 吴玉泓,许雅清,李海龙,等.脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠模型的建立[J].中国实验动物学报,2016,24(2):116-119.
- [41] 王燕,柳荣,朱向东.四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的免疫组化影响[J].中国实验动物学报,2021,29(1):42-48.
- [42] 王建军,汤永全,海妮,等.复方药艾条对脾肾阳虚型肥胖症大鼠模型血脂影响的实验研究[J].中国美容医学,2018,27(8):127-129.
- [43] 黄剑,马晓彤,张亚杰,等.真武汤对心肾阳虚型心力衰竭大鼠心肌细胞保护的自噬机制研究[J].中国比较医学杂志,2020,30(8):49-56.
- [44] 张明飞.细辛附子不同配比对心肾阳虚缓慢性心律失常大鼠模型的影响[D].成都:成都中医药大学,2014.

(本文编辑 周旦)