

本文引用: 刘 熠, 黄湘宁, 冯芷莹, 黄家望, 朱小娅, 肖 凡, 喻 嵘. 原发性甲状腺功能减退症动物模型的中西医评价和病证吻合分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(9): 1734-1743.

原发性甲状腺功能减退症动物模型的 中西医评价和病证吻合分析

刘 熠^{1,2}, 黄湘宁^{1,2}, 冯芷莹², 黄家望^{1,2}, 朱小娅², 肖 凡², 喻 嵘^{2*}

1. 湖南中医药大学第一中医临床学院, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

[摘要] 原发性甲状腺功能减退症(简称甲减)是机体代谢功能减退的全身性疾病, 发病率逐年增高。目前西医治疗以甲状腺激素替代为主, 但仍存在个体剂量调整困难、部分患者疗效不稳定及长期用药潜在副作用等问题。中医药对原发性甲状腺功能减退症的防治具有一定优势, 但现有甲减动物模型多局限于单一西医病理指标构建, 缺乏对中医证候的动态模拟, 且评价体系不够完善。通过梳理分析不同造模方法的机制, 计算其中西医指标吻合度, 评价其优缺点及中医证型适配性, 并提出改进方向, 旨在为构建更贴合临床实际的原发性甲减中西医病证结合模型提供理论依据, 助力原发性甲减的机制研究与精准防治。

[关键词] 原发性甲状腺功能减退症; 动物模型; 评价标准; 中西医病证结合; 证型吻合特征

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.09.021

Evaluation of animal models of primary hypothyroidism in Chinese and Western medicine and analysis of the disease-pattern consistency

LIU Yi^{1,2}, HUANG Xiangning^{1,2}, FENG Zhiying², HUANG Jiawang^{1,2}, ZHU Xiaoya², XIAO Fan², YU Rong^{2*}

1. The First Clinical School of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] Primary hypothyroidism is a systemic disease characterized by reduced metabolic function in the body, and its incidence rate is increasing year by year. At present, the mainstay of Western medical treatment is thyroid hormone replacement, but there are still problems such as difficulty in adjusting individual doses, unstable therapeutic effects for some patients, and potential side effects of long-term medication. Chinese medicine (CM) has certain advantages in the prevention and treatment of hypothyroidism. However, the existing animal models of primary hypothyroidism are mostly limited to the construction of a single Western medical pathological indicator, lacking dynamic simulation of Chinese medicine patterns, and the evaluation system is not yet perfect. Through a review and analysis of the mechanisms underlying different modeling methods for hypothyroidism, this study has calculated the consistency rate of Chinese and Western medical indicators involved in these methods, evaluated the advantages and disadvantages of each method as well as their compatibility with CM pattern types, and proposed directions for improvement. It

[收稿日期] 2025-07-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(U21A20411, 82074400); 湖南省自然科学基金创新研究群体项目(2024JJ1007); 湖南中医药大学学科建设“揭榜挂帅”项目(22JBZ002); 中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地开放基金(2022FTKFJ06)。

[通信作者] * 喻 嵘, 女, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: yuron@21.cn.com。

aims to provide a theoretical basis for constructing a more clinically relevant combined disease-pattern hypothyroidism model of integrated Chinese and Western medicine, and to assist in the mechanism research and precise prevention and treatment of primary hypothyroidism.

[**Keywords**] primary hypothyroidism; animal model; evaluation criteria; disease-pattern combination of Chinese and Western medicine; characteristics of pattern type consistency

甲状腺功能减退症简称“甲减”，是一种因甲状腺激素合成或分泌不足导致机体代谢功能减退的全身性疾病，临床以乏力、畏寒、体质量增加、皮肤干燥及心率减慢等低代谢症状为主要表现^[1]。流行病学数据显示，2020年我国甲减患病率约为6.5%，女性发病率显著高于男性，且随年龄增长呈上升趋势，60岁以上人群患病率可达10%^[2]。甲减病因复杂，可分为原发性甲减和中枢性甲减。原发性甲减由自身免疫、甲状腺手术和甲亢¹³¹I治疗后本身甲状腺病变所致。中枢性甲减又称继发性甲减，通常由下丘脑和垂体病变引起激素水平紊乱所致。其中，原发性甲减占比超过90%，是最常见的类型^[3]。

目前，甲减的西医治疗以甲状腺激素替代为主，虽能缓解症状，甚至完全达到指标正常，但存在个体剂量调整困难、部分患者疗效不稳定及长期用药有潜在毒副作用等问题^[4]，亟须深入探究其病因病机及中西医结合治疗方案。动物模型是研究甲减的重要实验方法和手段，但现有甲减动物模型多局限于单一西医疗理指标构建，缺乏对中医证候的动态模拟，且评价体系不够完善。建立符合中西医临床病证特点的原发性甲减动物模型，是揭示其病理机制、评价中药疗效及开发新型疗法的关键基础。因此，本文基于原发性甲减的中西医临床诊断与辨证标准，系统分析现有动物模型的建模机制、优缺点及中医证型适配性，并提出改进方向，旨在为构建更贴合临床实际的原发性甲减中西医病证结合模型提供理论依据，助力原发性甲减的机制研究与精准防治。

1 原发性甲减的发病机制

1.1 西医病因病机

原发性甲减的病因包括自身免疫损伤(如桥本甲状腺炎)、医源性因素(甲状腺切除、¹³¹I)、碘代谢

异常(过量或缺乏)及药物干扰(如锂剂、胺碘酮)等，导致甲状腺激素合成或分泌不足，负反馈作用促使垂体分泌促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高，形成全身代谢减低综合征^[1]。

1.2 中医病因病机、治疗

甲减典型表现为疲劳乏力、畏寒、水肿，可伴有颈部肿大，在历代典籍中尚无对应的病名，根据其症状、体征多归属于“虚劳”“癭病”“劳瘵”“水肿”等范畴，其病位涉及脾、肾、心。甲减的中医病因以先天禀赋不足与后天失调为核心。病机属本虚标实、虚实错杂。其本为脾肾阳虚，温煦无权，水湿痰瘀内生；标实为气滞、痰凝、血瘀壅结，阻滞经络脏腑。治疗宜温补脾肾、益气活血固其本，疏肝化痰、祛瘀通络治其标，体现“扶正祛邪、动态调和”的整体观^[5]。

2 原发性甲减的西医诊断标准与中医辨证标准

2.1 西医临床诊断标准

原发性甲减的临床第一线诊断是TSH降低和游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、总甲状腺素(total thyroxine, TT₄)上升的异常变化，根据游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、TT₄正常或者升高分为亚临床甲状腺功能减退症(以下简称“亚临床甲减”)和临床甲状腺功能减退症(以下简称“临床甲减”)。本文参照《成人甲状腺功能减退症诊治指南》^[6]，设立原发性甲状腺功能减退症动物模型中西医临床吻合度评价标准。(1)亚临床甲减：TSH升高，但FT₄、TT₄正常。(2)临床甲减：TSH升高，且FT₄和/或TT₄降低。(3)伴随表现、辅助指标：发病隐匿，初期可以没有特殊不适症状，可出现典型低代谢症状群，如畏寒、乏力、嗜睡、反应迟钝、体质量增加、皮肤干燥、毛发稀疏、水肿、便秘等。可伴有甲状腺自身抗体升高、超声下甲状腺形态学改变、血脂异常、贫血、心肌酶升高等改变。

2.2 中医临床诊断标准

参照中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会 2023 年发布的《成人原发性甲状腺功能减退症病证结合诊疗指南》^[6]和 2017 年版《中医临床诊疗指南释义 气血津液病分册》^[7], 归纳原发性甲减辨证分型、临床特点和辨证要点。

亚临床甲减(重度):(1)肝郁痰阻证,其主症为颈前不适、肿胀、异物感;次症为情绪低落、肋肋胀满。(2)脾气虚弱证,其主症为颈前肿胀、异物感;次症为乏力懒言、腹胀纳差、便溏。

临床甲减:(1)肝郁脾虚证,其主症为颈部肿大、异物感、乏力懒言;次症为情绪焦虑抑郁、肋肋胀痛、食少便溏。(2)脾肾阳虚证,其主症为颈前漫肿、吞咽不适、形寒肢冷;次症为面色晄白、智力反应下降、腰膝酸软、水肿、皮肤干燥脱发、性功能障碍、月经异常、便秘或五更泻。(3)心肾阳虚证,其主症为颈部肿大、吞咽不适、倦怠嗜睡、形寒肢冷;次症为心悸胸闷、肢体浮肿、唇甲青紫、智力反应下降。(4)阳气衰竭证,其主症为甲状腺肿大或萎缩、神昏、四末不温;次症为声低息微、肌肉无力、血压下降、体温下降。

3 动物模型制备特点

3.1 常用动物

原发性甲减造模可根据实验需要选用小鼠、大鼠、犬、兔子、猪等实验动物,啮齿类动物(如 SD 大鼠、C57BL/6 小鼠)的甲状腺结构与人类高度相似,甲状腺激素调控通路及反馈机制(如下丘脑-垂体-甲状腺轴)具有保守性,能较好模拟人类甲减的低代谢状态,且繁殖快、易于饲养管理。因此,目前临床上最常用于研究人类原发性甲减的是小鼠和大鼠。小鼠的基因较易进行修饰,所以小鼠在自发性甲减的基因的甲减模型研究中应用广泛。大鼠由于体型更大,进行实验操作比小鼠更加方便,且对于缺碘的敏感性比小鼠更高^[8]。

3.2 动物模型与临床特点的吻合度

亚临床甲减造模采用药物诱导和甲状腺手术破坏^[9],临床甲减造模采用饮食、药物、甲状腺手术破坏、遗传、基因和放射等造模方法^[8](图 1)。动物无法表达人类的主观症状感受,因此对模型动物中医证型的判定,需基于可客观观察的行为学、生理学

及形态学指标进行模拟评价。本文根据中西医患者的诊断标准和证候表现为标准^[3,6],参照田硕等^[10]提出的中医药动物模型评价方法设定原发性甲减动物模型评价标准(表 1),以此对常见动物模型进行吻合度分析(表 2—3、图 2)。动物模型的中医辨证标准参照中医诊断标准,由两名具备中级以上职称的中医医师独立审阅每篇入选文献中关于模型动物行为学的观察结果、表观特征描述及相关数据,辨证判断其所属证型,旨在模拟和映射相应中医证候的核心外在特征。对于两位医师的独立辨证结果,采用背靠背方式进行,完成后进行比对。若出现分歧,则进行共同讨论,直至达成共识。最终形成的共识辨证分型结果用于统计分析吻合度。

使用 SPSS Modeler 28.0 将纳入评价的 20 种造模方法的中医吻合度评价结果进行信度和效度检验,结果显示其克隆巴赫 α 系数为 0.755, KMO 取样适切性量数为 0.668, $P < 0.01$ 具有显著性^[11]。西医评价标准(表 1)直接参照国际公认的《成人甲状腺功能减退症诊治指南》^[3]诊断框架设计,其效度由指南制定过程的系统文献综述和专家共识保障,说明原发性甲减动物模型评价标准(表 1)具备科学可靠性。

本文不同模型方法的代表性文献选择标准:通过对中国知网、万方、PubMed 数据库中甲减动物模型文献进行梳理分析,本研究在文献梳理分析过程中,特别关注动物模型的行为学表征描述。为确保用于中医辨证分析的文献资料具备必要的完整性和一致性,我们制定了以下筛选标准:(1)行为学观察项目的齐全性:优先选择明确报道了与甲减中医证候核心要素(如精神状态、活动量、畏寒、体温、体质量变化、皮毛状态、大便性状、反应灵敏度、攻击性等)相关的动物行为学或表观指标的文献。(2)观察记录的规范性:优先选择采用标准化方法(如游泳耐力测试、红外测温、体质量动态监测、毛发脱落量化评分等)进行行为学或表观指标观察和记录的文献,或对行为学改变有详细定性描述的文献。(3)数据呈现的清晰性:要求文献中行为学数据或描述能够清晰反映造模组与对照组的差异,或者明确说明模型动物的具体表现。(4)研究设计的可靠性:优先选择

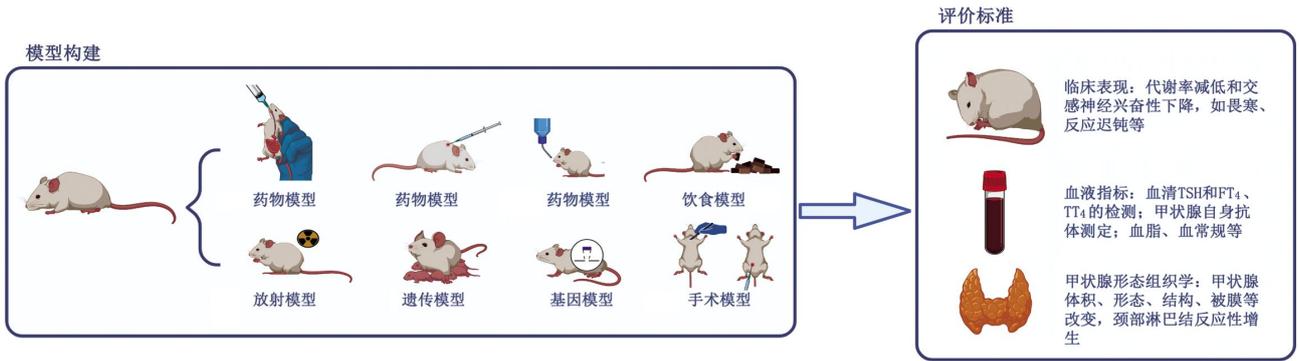


图 1 动物模型造模方法

Fig.1 Methods for establishing animal models

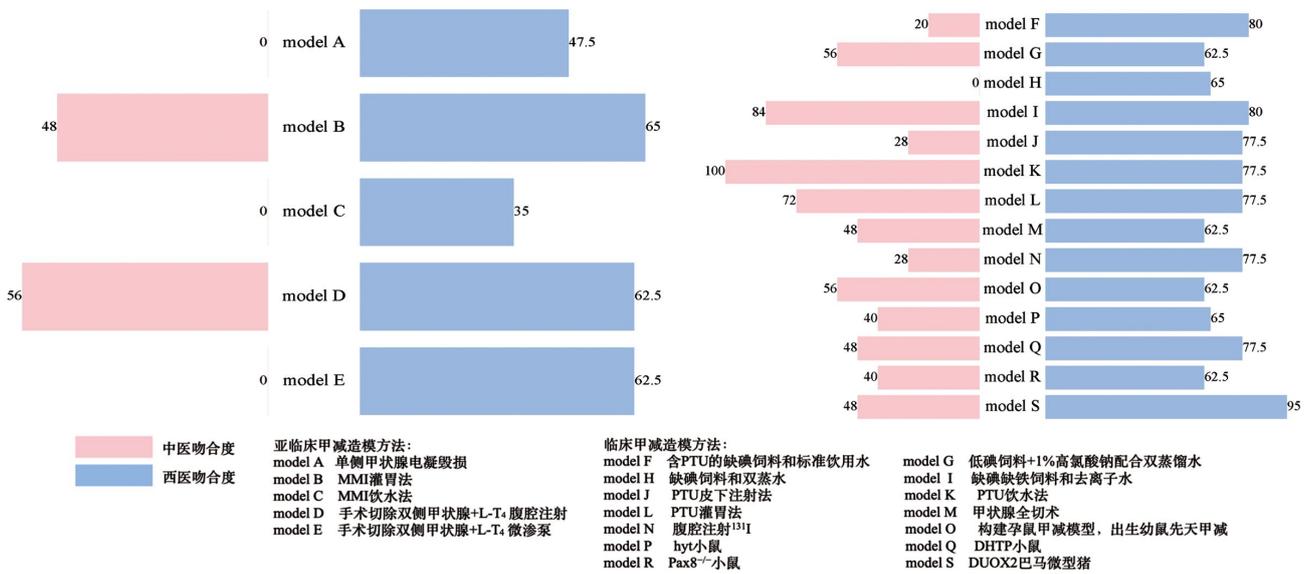


图 2 动物模型造模方法吻合度

Fig.2 The matching degree of methods for establishing animal models

表 1 原发性甲减动物模型评价标准

Table 1 Evaluation criteria for animal models of primary hypothyroidism

项目	评价标准
中医诊疗指标	主症(A): (1)精神状态、活动情况; (2)肛温、怕冷程度; (3)形体或生长情况。 次症(B): (4)毛发光泽、脱落情况; (5)口唇、眼球、爪甲和尾巴颜色; (6)大便稀溏或干结; (7)进食减退情况; (8)智力降低, 抓力、游泳耐力、捕捉时抵抗情况及攻击倾向减弱。
西医诊疗指标	I类指标(C): (9)外观指标为代谢率减低和交感神经兴奋性下降, 如畏寒、反应迟钝、嗜睡、记忆力减退、大便习惯改变等; (10)血清 TSH 和 FT ₄ 、TT ₄ 的检测。 II类指标(D): (11)甲状腺自身抗体测定; (12)甲状腺形态组织学改变。 III类指标(E): (13)家族遗传史; (14)放射性破坏后或甲状腺切除后; (15)服用胺碘酮、锂制剂、酪氨酸激酶抑制剂或缺碘饮食等引发; (16)血脂异常、贫血等。

注: 评价中西医临床吻合度时, 对评价标准进行量化加权, 公式如下: 中医吻合度 = $N \times 60 / (100 \times A) + M \times 40 / (100 \times B)$ (其中 A、B 分别为主症、次症数, N、M 分别为与主症、次症吻合数)、西医吻合度 = $N \times 60 / (100 \times C) + M \times 30 / (100 \times D) + P \times 10 / (100 \times E)$ (其中 C、D、E 为 I、II、III 级指标数, N、M、P 分别为与 I、II、III 级指标吻合数)^[10]。

发表在核心期刊、由知名研究团队完成、实验设计规范(如设置对照组、样本量合理、统计方法恰当)的文献, 以提高结果的可信度。基于上述标准, 我们对检

索到的文献进行了二次筛选, 综合各方面指标最终选取了 21 篇代表性文献用于后续的中医辨证分型评估。

表 2 亚临床甲减动物模型造模方法与吻合度

Table 2 Modeling methods and matching degrees of animal models for subclinical hypothyroidism

分类	动物(性别)	造模方法	造模特点	临床吻合度	参考文献
手术模型	Wistar 大鼠 (雌性、雄性)	单侧甲状腺电凝毁损。	机制:高频电凝毁损单侧及峡部甲状腺,保留一侧维持分泌。 优点:方法简便,成功率高,耗时较短,并发症较少。 缺点:术后恢复快,外观无明显改变,稳定性欠佳;需一定操作技术。	符合西医指标(10)(12)(14),吻合度47.5%。	[12]
药物模型	Wistar 大鼠 (雄性)	每日予MMI5 mg/kg灌胃,第6周造模成功。	机制:MMI抑制TPO,减少T ₃ 、T ₄ 的合成,从而HPT轴负反馈减弱,TRH、TSH分泌增加,促使下丘脑分泌TRH和TSH增加 ^① 。 优点:操作简便,成本低,成模率高;可保留甲状腺组织并模拟自然病程,能观察结构变化。 缺点:周期较长,剂量和周期需摸索;MMI有毒性,可能干扰结果。	符合西医指标(9)(10)(15)(16),吻合度65%; 符合中医指标(1)(3)(4),吻合度48%;该模型展现出脾气虚弱证型的核心特征。	[13]
	C57BL/6 小鼠(雄性)	每日予MMI 0.08 mg/kg饮水喂养12~20周。	机制:同MMI灌胃法 ^① 。 优点:优点同使用MMI灌胃,但与其比较,避免灌胃操作失误致死。 缺点:成模周期更长,余同灌胃法。	符合西医指标(10)(15)(16),吻合度35%。	[14]
复合模型	Wistar 大鼠 (雄性)	手术切除双侧甲状腺+左甲状腺素(L-T ₄)腹腔注射;手术摘除两侧甲状腺后,术后给予基础饲料及含有0.1%Ca ²⁺ 高钙水,术后进行3 d 5万单位青霉素注射,术后2~5周后每日进行颈皮下注射L-T ₄ (0.95 μg/100 g),为期9~21 d。	机制:切除甲状腺阻断T ₃ 、T ₄ 的合成与分泌,外源性L-T ₄ 补充维持血T ₃ 、T ₄ ,因缺乏甲状腺自我调节,TSH持续升高 ^① 。 优点:成模率高,模型稳定,接近术后亚临床甲减;适用于孕期模型;避免药物直接毒性。 缺点:手术创伤大,有技术要求;L-T ₄ 剂量不稳可能致甲亢;无法观察甲状腺形态。	符合西医指标(9)(10)(15),吻合度62.5%; 符合中医指标(1)(2)(4)(6),吻合度56%;该模型展现出脾气虚弱证型的核心特征。	[15]
	Wistar 大鼠 (雌性)	手术切除双侧甲状腺+L-T ₄ 微渗泵;手术完全切除甲状腺1个月,予微渗泵植入背部皮下,L-T ₄ 装入泵中,以1.0 μg/(100 g·d)浓度持续皮下泵入;如若造怀孕模型,自怀孕第15天剂量改为1.05 μg/(100 g·d)浓度持续皮下泵入。	机制:同手术切除双侧甲状腺+L-T ₄ 腹腔注射术机制 ^① 。 优点:造模方法优点同“甲状腺全切+L-T ₄ 腹腔注射”,微渗泵持续给药,节省操作时间,降低操作失误风险,缓解动物应激和痛苦。 缺点:微渗泵的应用较少,器材购买途径较少,造模成本增加;余缺点同“甲状腺全切+L-T ₄ 腹腔注射”。	符合西医指标(9)(10)(14),吻合度62.5%。	[16]

注:MMI. 甲硫咪唑;TPO. 甲状腺过氧化酶;T₃. 三碘甲状腺原氨酸;T₄. 四碘甲状腺原氨酸;HPT. 下丘脑-垂体-甲状腺;TRH. 促甲状腺激素释放激素;(1)-(16)对应表1的中西医诊疗指标。

4 讨论

本研究通过系统整理原发性甲减动物造模相关文献,建立中西医评价标准,发现并总结如下规律。(1)亚临床甲减可分为单因素造模方法(单侧甲状腺破坏术、甲硫咪唑灌胃法和甲硫咪唑饮水法)和复合

因素造模方法(甲状腺手术切除+L-T₄补充法)。其中,甲硫咪唑灌胃法西医指标吻合度最高(65%),其次是手术切除甲状腺+补充L-T₄法(62.5%),手术切除+L-T₄补充法与中医指标吻合度最高(56%)。(2)临床甲减可分为饮食模型(缺碘或缺碘合并其他因素饲料)、药物模型(PTU注射、饮水或灌胃法)、手

表3 临床甲减动物模型造模方法与吻合度

Table 3 Modeling methods and matching degrees of animal models for clinical hypothyroidism

分类	动物(性别)	造模方法	造模特点	临床吻合度	参考文献
饮食模型	C57BL/6J 小鼠(雄性、雌性)	喂养含 0.15% PTU 的缺碘饲料和标准饮用水 4 周。	机制:PTU 抑制 TPO,阻断 T ₄ 、T ₃ 的合成及转化;缺碘饲料减少碘储备,抑制甲状腺球蛋白碘化 ^[8] 。 优点:药物、饮食双重机制加速甲减形成,缩短周期;可调控甲减程度;代谢异常明显;操作简便,成本低。 缺点:碘缺乏影响其他器官(脑、乳腺、卵巢);停药后功能可恢复;PTU 毒性干扰代谢实验,需监测血常规。	符合西医指标(9)(10)(12)(15)(16),吻合度 80%;符合中医指标(3),吻合度20%。	[17]
	Wistar 大鼠(雄性、雌性)	Kolaja 法:饲以实验专用的低碘饲料(饲料碘含量为 20 μg/kg),同时喂 1%高氯酸钠 19 d 后停用,续喂双蒸馏水 2 d,共计 21 d。	机制:低碘、高氯酸钠协同阻断甲状腺功能,高氯酸钠特异性抑制碘摄取 ^[18-19] 。 优点:造模优点同 PTU+缺碘饲料造模法,高氯酸钠贴近碘缺乏病理机制。 缺点:可能影响其他钠/碘转运相关器官;停药后甲状腺快速恢复,稳定性较差;碘缺乏和碘利用障碍并存,与地方性甲肿等人类疾病病理进程不符。	符合西医指标(9)(10)(15),吻合度 62.5%;符合中医指标(1)(3)(6)(7),吻合度 56%;该模型展现出脾肾阳虚证型的核心特征。	[20-21]
	Wistar 大鼠(雄性、雌性)	食用缺碘饲料,含碘为 0.06 mg/kg,饮用双蒸水,喂养 3 个月。	机制:严重缺碘致 T ₃ 、T ₄ 下降,反馈性 TSH 升高;双蒸水进一步减少水源碘含量,加重缺碘 ^[20] 。 优点:自然病程,无药物毒性;高度贴近人类疾病;长期喂养模型稳定;操作简单。 缺点:周期长,成本高;难以模拟急性甲减。	符合西医指标(10)(11)(12)(15)(16),吻合度 65%。	[23]
	SD 大鼠(雄性)	食用缺碘缺铁饲料(碘含量为 0.061-0.066 mg/kg,铁含量为 9.6-15 mg/kg),饮用去离子水 4-6周。	机制:缺碘减少激素原料,缺铁抑制 TPO 与脱碘酶,加重代谢抑制和缺氧 ^[24] 。 优点:符合复合营养缺乏病理;无药物干预。 缺点:贫血可能掩盖甲减指标;饲料碘铁含量和摄入需严格监控;周期长。	符合西医指标(9)(10)(12)(15)(16),吻合度 80%;符合中医指标(1)(2)(3)(4)(5)(7),吻合度 84%;该模型展现出脾肾阳虚证型的核心特征。	[24-25]
药物模型	SD 大鼠(雄性)	PTU 皮下注射法:将 0.05%的 PTU 按 10 mg/kg 体质量溶于 0.3 mL 生理盐水中,每天在大鼠颈背皮下注射 PTU,连续 28 d。	机制:PTU 竞争性抑制 TPO,T ₃ 、T ₄ 下降,TSH 升高 ^[8] 。 优点:成模快,可控性强,机制明确,干扰少。 缺点:肝毒性风险;代偿性增生干扰;需持续给药。	符合西医指标 (9)(10)(12)(15),吻合度 77.5%;符合中医指标(3)(7),吻合度 28%;该模型展现出肝郁脾虚证型的核心特征。	[26]
	SD 大鼠(雄性)	PTU 饮水法:PTU 溶于饮用水,配成浓度 0.05% PTU 溶液喂养 4 周。为保持后续模型稳定,后续实验期间自由摄入 0.05%PTU 蒸馏水。	机制:同 PUT 皮下注射法 ^[8] 。 优点:操作简便,应激小,死亡率低。 缺点:饮水量差异导致剂量不均;肝毒性;代偿性增生干扰。	符合西医指标 (9)(10)(12)(15),吻合度 77.5%;符合中医指标 (1)(2)(3)(4)(5)(6)(8),吻合度 100%;该模型展现出心肾阳虚证型的核心特征。	[27]
	SD 大鼠(雄性、雌性)	PTU 灌胃法:将 PTU 与蒸馏水配成 0.1%的溶液,以 10 mg/kg 的剂量每日 1 次灌胃连续半月。为保持模型稳定,后续实验期间 0.1% PTU 溶液以 10 mg/kg 的剂量隔日 1 次灌胃,直至实验结束,以维持甲减状态。	机制:同 PUT 皮下注射法 ^[8] 。 优点:剂量可精确控制,给药策略灵活。 缺点:操作繁琐,应激大;肝毒性累积风险;代偿性增生干扰。	符合西医指标(9)(10)(12)(15),吻合度 77.5%;符合中医指标(1)(2)(4)(5)(6),吻合度72%;造模 2 周展现出肝郁脾虚证型的核心特征,造模 3~6 周展现出脾肾阳虚证型的核心特征,造模 7 周展现出心肾阳虚、阳气衰竭证型的核心特征 ^[28-29] 。	[28]

续表 3

分类	动物(性别)	造模方法	造模特点	临床吻合度	参考文献
手术切除模型	Wistar 大鼠(雄性)、SD 大鼠(雄性、雌性)	行甲状腺全切除术,术后为防止因手术操作不可避免损伤甲状旁腺、诱发低钙抽搐,术后饮水中加入 1.5%葡萄糖酸钙。	机制:切除甲状腺组织,彻底阻断激素和降钙素来源,导致不可逆甲减 ^[30] 。 优点:模型彻底,稳定性高;无药物干扰;适合急性甲减研究。 缺点:技术要求高;死亡率和并发症风险增加。	符合西医指标(9)(10)(14),吻合度 62.5%;符合中医指标(1)(3)(8),吻合度 48%;早期无药物干预展现出肝郁脾虚证型的核心特征。	[31]
放射模型	SD 大鼠(雄性)	腹腔注射 9.25 MBq 剂量 ¹³¹ I 4 周。	机制: ¹³¹ I 射线破坏甲状腺,引起炎症、萎缩及功能丧失 ^[32] 。 优点:操作简单、模型稳定,模拟 ¹³¹ I 治疗甲状腺功能亢进症后甲减。 缺点:放射性安全风险,剂量过大可损伤甲状旁腺或致癌。	符合西医指标(9)(10)(12)(14),吻合度 77.5%;符合中医指标(1)(7),吻合度 28%;造模 4 周展现出脾肾阳虚证型的核心特征,造模 12 周展现出阳气衰竭证型的核心特征。	[32]
遗传模型	SD 大鼠(雄性、雌性)	先天性甲减;在孕鼠的饮用水中添加 0.02%MMI,构建孕鼠甲状腺减退模型,出生的幼鼠伴有先天性甲减。	机制:母体甲减影响胎儿发育,药物直接抑制胎儿甲状腺功能与结构,HPT 轴失调致先天性甲减 ^[33] 。 优点:高度模拟妊娠期甲减病理;操作简便;可控性强。 缺点:孕鼠重度甲减可致流产;幼鼠生长迟缓或死亡,需护理;周期长,成本高;药物肝损伤干扰机制解析。	符合西医指标(9)(10)(13),吻合度 62.5%;符合中医指标(1)(3)(4)(8),吻合度 56%;该模型展现出脾肾阳虚肝证型的核心特征。	[33]
基因模型	hyt 小鼠(雄性、雌性)	hyt 小鼠先天促TSHR 基因失活突变,表现为先天性甲减。	机制:TSHR 突变致受体功能缺失,无法有效结合 TSH 或激活下游信号,形成原发性甲减 ^[34] 。 优点:精准模拟 TSHR 突变型甲减 ^[35] ;表型稳定,无外部干预;可长期观察病理;模型经典可靠。 缺点:繁殖和维持成本高;仅代表单一基因型 ^[36] 。	符合西医指标(9)(10)(13)(16),吻合度 65%;符合中医指标(1)(3),吻合度 40%;该模型展现出脾肾阳虚肝证型的核心特征。	[37]
	DHTP 小鼠(雄性、雌性)	NKX2-1 与 PAX8 双杂合子产生的后代,表现为先天性甲减退。	机制:两基因双缺陷协同破坏甲状腺发育,导致甲减 ^[38] 。 优点:模拟多基因互作型甲减;甲状腺呈发育不全;适合多系统研究。 缺点:繁殖与基因型筛选成本高;需额外排除甲状腺外器官表型对研究的干扰。	符合西医指标(9)(10)(12)(13),吻合度 77.5%;符合中医指标(1)(3)(8),吻合度 48%;该模型展现出脾肾阳虚肝证型的核心特征。	[38]
	Pax8 ^{-/-} 小鼠(雄性、雌性)	转录因子 Pax8 缺失,导致甲状腺发育不良,表现为先天性甲减。	机制:纯合子 Pax8 ^{-/-} 小鼠无功能性甲状腺组织或残留少量未分化细胞,无法形成滤泡 ^[39] 。 优点:精准模拟甲状腺发育缺陷;适合研究极端甲减;便于评估替代治疗效果;常伴肾脏病理,可用于合病研究。 缺点:高致死率;人类 Pax8 突变多为杂合,存在差异 ^[40] ;繁殖与维持成本高。	符合西医指标(9)(10)(13),吻合度 62.5%;符合中医指标(1)(3),吻合度 40%;出生早期展现出心肾阳虚证型的核心特征,后期展现出阳气衰竭证型的核心特征。	[41]
	DUOX2 基因突变的巴马微型猪(雄性、雌性)	在 Z0013 系中,一只 G1 野猪(005T118)与 6 只 G2 母猪杂交产生了 G3 后代,其中 22.3%表现为 DUOX2 基因的 c.1226A>G 突变,表现为先天性甲减。	机制:DUOX2 基因的隐性突变阻碍了 H ₂ O ₂ 的产生,导致甲状腺激素的合成失败 ^[42] 。 优点:猪在代谢与免疫特性上接近人类;机制明确,模型稳定;可呈现贫血、免疫缺陷等多系统表型。 缺点:造模成本与技术门槛高;难以覆盖人类多样病因。	符合西医指标(9)(10)(12)(13)(16),吻合度 95%;符合中医指标(1)(2)(4),吻合度 48%;该模型展现出脾肾阳虚肝证型的核心特征。	[42]

注:PTU. 丙基硫氧嘧啶;T3. 三碘甲状腺原氨酸;T4. 四碘甲状腺原氨酸;MMI. 甲硫咪唑;TSHR. 促甲状腺激素受体;Pax8. 配对盒基因 8; dual oxidase 2. 双氧化酶 2;H₂O₂. 过氧化氢;(1)~(16)对应表 1 的中西医诊疗指标。

术全切甲状腺模型、¹³¹I放射模型、遗传模型及基因模型。西医吻合度最高的是DUOX2基因突变巴马微型猪(95%),其次是饮食模型中含0.15%PTU的缺碘饲料配合标准饮用水喂养法和缺碘缺铁饲料配合去离子水喂养法(均80%),药物模型中PTU法和基因模型DHTP小鼠(均77.5%)西医吻合度尚可。中医指标吻合度最高的是PTU饮水法(100%),其次是缺碘缺铁饲料配合去离子水喂养法(80%)和PTU灌胃法(72%)。

制备甲减动物模型的方法众多,各有优劣:(1)综合评价下,亚临床甲减适合选用手术全切甲状腺+补充L-T₄法。该模型方法经典可靠,机制明确,成模率高(75%)^[43]。该方法通过腹腔注射L-T₄外源性补充T₄,后续研究者也创新性改用皮下微渗泵补充L-T₄^[46]。MMI灌胃法中西医临床吻合度尚可(西医临床吻合度65%,中医临床吻合度48%),陈巍等^[44]通过构建分析不同给药剂量和造模时间,发现MMI 5 mg/(kg·d)灌胃给药时90 d成模(成模率60%),MMI 10 mg/(kg·d)灌胃给药时45 d成模(成模率63%)且90 d时(成模率66%)稳定性好。(2)临床甲减适合选用药物模型,该方法模拟人类慢性甲减病程,适用面广泛。给药途径有3种,综合中西医临床吻合度、操作安全性等考虑,发现PTU灌胃法优于饮水法和皮下注射法。此外,已有研究者发现通过控制PTU灌胃剂量和周期能成功造模甲减的不同证型阶段^[29,45]。另一种吻合度较高的饮食模型,其高度模拟缺碘因素引发的原发性甲减,西医吻合度均较高,适用于公共卫生和膳食干预研究。但缺铁饲料导致贫血等掩盖混淆甲减特异性指标^[24];缺碘饲料联用PTU或高氯酸钠法均能显著缩短造模周期,但伴随肝毒性等风险^[46-47];单纯缺碘饲料喂养周期长、成本高^[8],且缺碘常伴代谢紊乱等混杂因素^[48-49],这些混杂因素可能降低甲减研究的特异性。如果需快速造模或要求变量一致性的研究,建议选用药物或手术模型。基因模型中DUOX2基因突变的巴马微型猪和DHTP小鼠西医吻合度高(95%和77.5%),精准模拟先天缺陷,对于研究先天性基因缺失人群的甲减药物治疗、生物工程治疗具有重要意义^[50]。但成本高昂,主要用于特定病因研究^[41]。综上,亚临床甲减宜采用手术+补充L-T₄,临床甲减宜采用PTU灌胃,其他模型则应结合研究目的和资源等因素合理选择。

动物模型是解析甲减病理机制、筛选有效药物、

验证中西医结合疗法的关键工具,在文献分析过程中,笔者发现并提出以下问题与思路。(1)病证结合模型的不足。目前动物造模方法主要包括西医病理造模、中医病因造模和病因加病理造模^[51],现有甲减动物模型研究其造模方式多局限于西医病理造模——单纯通过饮食干预、药物诱导或手术切除等手段破坏甲状腺功能,呈现低代谢综合征,类中医“阳虚”证候。但未能涵盖临床中脾肾阳虚、心肾阳虚等多种复合证型^[6]。宋洁等^[52]基于“劳倦过度、房室不节”的中医病因学说,构建了具有中医特色的肾阳虚证小鼠模型:实验组通过每日强迫雄鼠持续游泳至力竭模拟“劳倦过度”,同时与动情期雌鼠同笼诱导“房室不节”,旨探究肾阳虚证的甲状腺形态改变,该创新方法为构建甲减脾肾阳虚等复合证型模型提供了重要参考。2型糖尿病领域中,研究者们通过电针刺激、寒凉药物灌胃等病因加病理方法构建气滞血瘀等多种病证结合模型^[53],为甲减研究提供了可借鉴的路径方法。本研究虽采用严格文献筛选和双人辨证判定,但动物模型难以完全再现人类主观症状,如颈部异物感、胁肋胀满等。证型判定仍依赖客观指标如行为学、毛发状态及生理形态学参数,可能忽略临床中的情志或感觉症状。这些指标依据中医理论与临床证候特点设定,旨在尽可能模拟其核心特征。未来应结合中医病因学(如情志失调、劳倦内伤)与西医病理因素,探索病证结合造模方法,更贴近临床实际。(2)动物模型中医证型的评价标准尚缺。中医动物模型评价方法可大致分为4种:“四诊”表征、中医病因结合西医指标、以药(方)测证评价方法、现代“组学”技术系统评价方法^[54]。在甲减研究领域,中西医结合造模方法仍显不足。本文尝试通过症状与证型关联进行评价,而非直接套用临床辨证,以期研究者提供筛选参考。未来证型评价亟须整合四诊信息、西医指标与多组学技术,构建跨尺度、多维度的标准化体系。例如应用现代舌诊技术提高证型判定准确性^[55-56],利用代谢组学和转录组学挖掘潜在生物标志物^[57],并与四诊指标定量关联,从而揭示证候演变规律。代谢组学可解析血清、尿液代谢谱,转录组学则揭示甲状腺、肝肾等器官特异性分子差异,为精准证型提供支持。本研究对动物模型中医吻合度的评价存在一定的局限性,核心挑战在于原始文献中行为学记录的完整性与标准化不一,即便通过严格筛选与双人讨论,证型判定仍存不确定性。

未来应规范记录行为学、体温、体质量、毛发、大便等指标,结合现代技术形成多维量化体系,以提升证型评价的客观性与可靠性。

本研究系统评估了原发性甲减动物模型的造模方法与临床吻合度,发现亚临床甲减研究宜选用手术全切甲状腺+L-T₄补充法,临床甲减研究宜选用PTU灌胃法,但病证结合造模方法的缺乏、多系统中医评价体系不足等问题,限制了其在复杂病因研究中的应用。未来通过构建病证结合模型、建立跨尺度多维度评价体系,不仅能提高模型的临床吻合度,还能揭示中医证候的生物学基础,推动精准诊疗的发展。中西医病证结合、多系统评价体系的原发性甲减动物模型的建立仍有探索进步的空间和广阔前景。

参考文献

- [1] TAYLOR P N, MEDICI M M, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, et al. Hypothyroidism[J]. *Lancet*, 2024, 404(10460): 1347-1364.
- [2] LI Y, TENG D, BA J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: Epidemiological evidence from 31 provinces of China, mainland[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 568-579.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(2): 167-180.
- [4] BRENTA G, GOTTWALD-HOSTALEK U. Comorbidities of hypothyroidism[J]. *Current Medical Research and Opinion*, 2025, 41(3): 421-429.
- [5] 周雨, 陈惠, 倪青. 甲状腺功能减退症中医学病因病机探讨[J]. *北京中医药*, 2012, 31(3): 189-190.
- [6] 庞国明, 武楠, 倪青. 成人原发性甲状腺功能减退症病证结合诊疗指南[J]. *世界中医药*, 2023, 18(16): 2265-2272.
- [7] 唐启盛. 中医临床诊疗指南释义 气血津液病分册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 74-79.
- [8] 蒋云鹏, 李开龙. 甲状腺功能减退症的动物模型[J]. *生理科学进展*, 2023, 54(5): 409-414.
- [9] 吴美琴, 颜崇淮. 亚临床甲状腺功能减退症动物模型研究进展[J]. *动物医学进展*, 2019, 40(8): 102-105.
- [10] 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.
- [11] 宿庄, 叶运莉, 许传志, 等. 医学统计学[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 176-180.
- [12] 葛金芳, 赵斌, 彭磊, 等. 单侧甲状腺电凝毁损法构建大鼠亚临床甲状腺功能减退症模型[J]. *中国实验动物学报*, 2011, 19(1): 56-58, 95.
- [13] 黄婧, 郭天康, 刘静, 等. 亚临床甲状腺功能减退大鼠骨代谢改变及左旋甲状腺素疗效[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(1): 43-47.
- [14] ZHOU L, DING S, LI Y, et al. Endoplasmic reticulum stress may play a pivotal role in lipid metabolic disorders in a novel mouse model of subclinical hypothyroidism[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 31381.
- [15] 高艳超, 柳越, 王岩, 等. 基于 TGFβ1/Smad4 信号通路探究人参四逆汤对亚临床甲状腺功能减退症大鼠心功能的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(12): 1839-1844.
- [16] 于晓会, 刘爱华, 朱帅俊, 等. 孕期亚临床甲减大鼠模型的建立[J]. *实用预防医学*, 2015, 22(6): 686-689.
- [17] 梁玉婉. 母鼠妊娠期甲状腺功能减退诱导雌性子代生命早期糖脂代谢紊乱的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [18] KOLAJA K L, PETRICK J S, KLAASSEN C D. Inhibition of gap-junctional-intercellular communication in thyroid-follicular cells by propylthiouracil and low iodine diet[J]. *Toxicology*, 2000, 143(2): 195-202.
- [19] JANG H, CALDER L, CHOI J W, et al. Associations between exposure to sodium/iodide symporter inhibitors and markers of thyroid function: A systematic review and meta-analysis[J]. *Chemosphere*, 2025, 372: 144098.
- [20] 高天舒, 韩晓晴, 尹慧丝. 补中益气汤对甲状腺功能减退大鼠心肌细胞凋亡及 Fas, FasL 和 Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(10): 236-240.
- [21] 张靖, 高天舒, 范秋灵, 等. 补中益气汤对甲减肾损害模型大鼠肾脏功能、形态及 VEGF 表达的影响[J]. *天津中医药*, 2012, 29(2): 169-172.
- [22] 崇巍, 陈威, 滕卫平, 等. 缺碘性甲状腺肿动物模型的建立及评价[J]. *中国医科大学学报*, 2005(2): 111-113.
- [23] 崇巍. 长期慢性碘过量对缺碘甲状腺影响的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2004.
- [24] 李丽, 李红蔚, 宋岩, 等. 短期碘铁联合缺乏大鼠动物模型的建立[J]. *环境与健康杂志*, 2010, 27(7): 565-567.
- [25] 林来祥, 李永梅, 孙毅娜, 等. 碘铁联合缺乏大鼠动物模型的制备[J]. *中国地方病防治杂志*, 2011, 26(6): 407-410.
- [26] 张豪云, 李孟喜, 康淑娟, 等. 阿托伐他汀钙对甲状腺功能减退大鼠甲状腺功能、免疫应答及 JNK/p38 MAPK 信号通路的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(16): 49-55.
- [27] 李承沅. 温肾补虚方对甲减 SD 大鼠下丘脑-垂体-甲状腺/性腺轴功能影响的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [28] 王艳, 魏锦萍, 裴妙荣. 四逆汤药物有效组分配伍对大鼠甲状腺功能减退症的治疗作用及蛋白质组学研究[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(3): 18-21.
- [29] 裴妙荣, 王晓英. 用甲状腺功能减退症大鼠确立脾肾虚证之病证结合模型的探讨[J]. *世界中西医结合杂志*, 2007(5): 299-301.
- [30] 兰浩森, 张立, 毛雨, 等. 小鼠甲状腺功能减退模型的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(1): 40-47.
- [31] 张李熙. DRN-PFC 通路对甲状腺功能减退症大鼠抑郁样行为

- 的影响及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [32] 战莹, 武晓丹, 郝珊瑚. 放射性¹³¹I诱导的甲状腺功能减退大鼠模型的构建[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(17): 2631-2636.
- [33] 唐青英. 先天性甲状腺功能减退症通过下调CaMKIV影响齿状回颗粒细胞的树突棘生长[D]. 南通: 南通大学, 2021.
- [34] BIESIADA E, ADAMS P M, SHANKLIN D R, et al. Biology of the congenitally hypothyroid hyt/hyt mouse[J]. *Advances in Neuroimmunology*, 1996, 6(4): 309-346.
- [35] ZHANG H Y, WU F Y, LI X S, et al. TSHR Variant Screening and Phenotype Analysis in 367 Chinese Patients With Congenital Hypothyroidism[J]. *Annals of Laboratory Medicine*, 2024, 44(4): 343-353.
- [36] SUN F, ZHANG J X, YANG C Y, et al. The genetic characteristics of congenital hypothyroidism in China by comprehensive screening of 21 candidate genes[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2018, 178(6): 623-633.
- [37] ENDO T, KOBAYASHI T. Expression of functional TSH receptor in white adipose tissues of hyt/hyt mice induces lipolysis in vivo[J]. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2012, 302(12): E1569-1575.
- [38] GIACCO A, IERVOLINO S, CIOFFI F, et al. Brain abnormalities in young single- and double-heterozygote mice for both Nkx2-1- and Pax8-null mutations[J]. *Molecular Neurobiology*, 2025, 62(4): 4023-4041.
- [39] SUNDARAM S M, MARX R, LESSLICH H M, et al. Deficiency of thyroid hormone reduces voltage-gated Na⁺ currents as well as expression of Na⁺/K⁺-ATPase in the mouse hippocampus[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(8): 4133.
- [40] KOSTOPOULOU E, MILIORDOS K, SPILIOTIS B. Genetics of primary congenital hypothyroidism—a review[J]. *Hormones (athens, Greece)*, 2021, 20(2): 225-236.
- [41] BARTRAM M P, AMENDOLA E, BENZING T, et al. Mice lacking microRNAs in Pax8-expressing cells develop hypothyroidism and end-stage renal failure[J]. *BMC Molecular Biology*, 2016, 17: 11.
- [42] ZHANG Y, XUE Y, CAO C, et al. Thyroid hormone regulates hematopoiesis via the TR-KLF9 axis[J]. *Blood*, 2017, 130(20): 2161-2170.
- [43] 朱帅俊. 亚临床甲状腺功能减退症动物模型的建立[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2008.
- [44] 陈巍, 高天舒, 张凤暖, 等. 甲硫咪唑致亚临床甲减大鼠模型评价[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(1): 43-46.
- [45] 裴妙荣, 王晓英. 四逆汤不同提取液对甲减阳虚证大鼠生殖器官及性激素的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 50-52.
- [46] CLAVEL ROLLAND N, KIEHR B, ZHU M, et al. Toxicokinetic insights into distinct mechanisms of action of two thyroid toxicants: propylthiouracil and pregnenolone 16 α -carbonitrile[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2025, 498: 117282.
- [47] MINICOZZI M R, VON HIPPEL F A, FURIN C G, et al. Sodium perchlorate induces non-alcoholic fatty liver disease in developing stickleback[J]. *Environmental Pollution (barking, Essex: 1987)*, 2019, 251: 390-399.
- [48] RAHMANI A, SHIRINZADEH-DASTGIRI A, NEAMATZADEH H. The hidden effects of iodine deficiency on cancer patients: an urgent appeal for awareness campaigns[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 2024, 25(9): 2967-2968.
- [49] VÍTKOVÁ H, ANDERLOVÁ K, KRÁTKY J, et al. Iodine supply and thyroid function in women with gestational diabetes mellitus: a cohort study[J]. *Endocrine Connections*, 2024, 13(11): e240295.
- [50] ANTONICA F, KASPRZYK D F, OPITZ R, et al. Generation of functional thyroid from embryonic stem cells[J]. *Nature*, 2012, 491(7422): 66-71.
- [51] 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.
- [52] 宋洁, 孙静, 许翠萍, 等. 金匮肾气丸对“劳倦过度、房室不节”肾虚模型小鼠甲状腺病理形态学的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(5): 420-422.
- [53] 黄湘宁, 雷唯一, 史一帆, 等. 基于中西医临床病证特点的2型糖尿病动物模型分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(17): 211-219.
- [54] 任珍, 彭孟凡, 苗明三. 中医药动物模型评价方法的现状与思考[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(4): 219-222.
- [55] 邓玉芬, 钟凌云. 大鼠舌象扫描电镜探究不同姜汁制黄连的差异性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 6-9.
- [56] 曾常春, 董海新, 周正, 等. 应用光学相干层析成像技术对脾胃湿热证大鼠舌象的量化分析研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008(10): 685-688.
- [57] 胡珑潇, 高佳贝, 马维浩, 等. 基于代谢组学的痰瘀阻络证心肌缺血再灌注损伤大鼠模型的建立及评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(12): 41-51.

(本文编辑 苏维)