

引用:乔大伟,丁颖,江杰雯,夏靖,陈秋峰,缪娟,沈水杰,童萍,卜平.3种脾虚证小鼠模型的建立与评价[J].中医药导报,2026,32(1):82-86.

3种脾虚证小鼠模型的建立与评价*

乔大伟¹,丁颖²,江杰雯¹,夏靖³,陈秋峰¹,缪娟¹,沈水杰¹,童萍⁴,卜平⁴

(1.南通市中医院,江苏 南通 226001;

2.如皋市城北街道社区卫生服务中心,江苏 如皋 226500;

3.扬州市中医院,江苏 扬州 225001;

4.苏北人民医院,江苏 扬州 225001)

[摘要] 目的:评估3种脾虚证小鼠模型的优劣。方法:将72只BALB/c小鼠随机平均分为4组,其中采用生理盐水灌胃为A组,采用生大黄水煎液灌胃为B组,采用利血平皮下注射为C组,采用生大黄灌胃联合利血平皮下注射为D组。比较各组小鼠体质量、肛温、旷场实验(比较造模前后小鼠自发活动)、胸腺指数、脾指数、小肠炭末推进功能,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组小鼠血清5-羟色胺(5-HT)、白介素2(IL-2)、白介素6(IL-6)、生长抑素(SS)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血管活性肠肽(VIP)、胃动素(MTL)及胃泌素(Gastrin)的含量。结果:B、C、D组小鼠体质量、肛温均明显低于A组($P<0.01$);B、C、D组小鼠活动总路程及平均速度均明显低于A组($P<0.01$),D组小鼠活动总路程及平均速度均低于B、C组($P<0.01$);B组小鼠小肠炭末推进率明显低于A、C、D组($P<0.01$),C、D组小鼠小肠炭末推进率高于A、B组($P<0.01$),D组小鼠小肠炭末推进率高于A、B、C组($P<0.01$);B、C、D组小鼠胸腺指数、脾指数均明显低于A组($P<0.01$),C组胸腺指数、脾指数高于B、D组($P<0.01$),B、D组小鼠脾指数、胸腺指数差异无统计学意义($P>0.05$);C、D组血清5-HT水平明显低于A、B组($P<0.01$);B、C、D组小鼠血清IL-2、IL-6、SS、TNF- α 水平均明显高于A组($P<0.01$);C组VIP水平低于A组($P<0.01$),B组VIP水平明显高于A、C、D组($P<0.01$);C、D组小鼠血清MTL水平高于A组($P<0.05$),B组小鼠血清MTL水平低于A、C、D组($P<0.01$);B、C、D组小鼠血清Gastrin水平明显低于A组($P<0.01$),D组小鼠血清Gastrin水平低于B、C组($P<0.01$)。结论:3种方法均能构建小鼠脾虚证模型,其中生大黄苦寒泻下法建模更符合脾虚证特点,利血平注射法及生大黄苦寒泻下法联合利血平注射法建模倾向于建立小鼠脾虚肝郁证模型。

[关键词] 脾虚模型;BALB/c小鼠;生大黄;利血平;血液指标

[中图分类号] R256.3 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)01-0082-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.01.013

Establishment and Evaluation of Three Mouse Models of Spleen Deficiency Syndrome

QIAO Dawei¹, DING Ying², JIANG Jiwen¹, XIA Jing³, CHEN Qiufeng¹,

MIAO Xian¹, SHEN Shuijie¹, TONG Ping⁴, BU Ping⁴

(1.Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong Jiangsu 226001, China;

2.Chengbei Street Community Health Service Center of Rugao City, Rugao Jiangsu 226500, China;

3.Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yangzhou Jiangsu 225001, China;

4.Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou Jiangsu 225001, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the pros and cons of three mouse models of spleen deficiency syndrome. Methods: A total of 72 BALB/c mice were randomly and evenly divided into four groups. Group A received intragastric administration of normal saline; Group B received intragastric administration of raw rhubarb decoction; Group C received subcutaneous injection of reserpine; Group D received combined intragastric administration of raw rhubarb decoction and subcutaneous injection of reserpine. Body weight, anal temperature,

*基金项目:国家自然科学基金项目(81673736);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX18_0808)

通信作者:卜平,男,主任医师,教授,研究方向为消化系统疾病

open field test (comparing spontaneous activity before and after modeling), thymus index, spleen index, and small intestine charcoal propulsion rate were compared among groups. The serum levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), somatostatin (SS), tumor necrosis factor- α (TNF- α), vasoactive intestinal peptide (VIP), motilin (MTL), and gastrin were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Results: The body weight and anal temperature in groups B, C and D were significantly lower than those in group A ($P<0.01$). The total movement distance and average speed in groups B, C and D were significantly lower than those in group A ($P<0.01$), and the total movement distance and average speed in group D were lower than those in groups B and C ($P<0.01$). The small intestine charcoal propulsion rate in group B was significantly lower than that in groups A, C and D ($P<0.01$). The propulsion rate in groups C and D was higher than that in groups A and B ($P<0.01$), and the rate in group D was higher than that in groups A, B and C ($P<0.01$). The thymus index and spleen index in groups B, C and D were significantly lower than those in group A ($P<0.01$). The thymus index and spleen index in group C were higher than those in groups B and D ($P<0.01$), while no significant difference was observed between groups B and D ($P>0.05$). The serum 5-HT level in groups C and D was significantly lower than that in groups A and B ($P<0.01$). The serum levels of IL-2, IL-6, SS, and TNF- α in groups B, C and D were significantly higher than those in group A ($P<0.01$). The VIP level in group C was lower than that in group A ($P<0.01$), while in group B it was significantly higher than that in groups A, C and D ($P<0.01$). The serum MTL level in groups C and D was higher than that in group A ($P<0.05$), while in group B it was lower than that in groups A, C and D ($P<0.01$). The serum gastrin level in groups B, C and D was significantly lower than that in group A ($P<0.01$), and the gastrin level in group D was lower than that in groups B and C ($P<0.01$). Conclusion: All three methods can establish mouse models of spleen deficiency syndrome. Among them, the model established by the bitter-cold purgative method using raw rhubarb more closely aligns with the characteristics of spleen deficiency syndrome. The models established by reserpine injection alone or in combination with raw rhubarb tend to represent a syndrome of spleen deficiency with liver depression.

[Keywords] spleen deficiency model; BALB/c mice; raw rhubarb; reserpine; blood index

脾虚证为临床常见的虚证,是中医脾胃系疾病的重要证候。中医学认为,脾虚证多因饮食所伤,饥饱失常或恣啖生冷或过食肥甘,劳倦伤脾,或素体脾虚、禀赋不足,湿邪内困脾土,情志失调,怒思忧郁伤脾,久病年老,调养失慎,阳气不足,或他脏病变及脾,致脾的气、血、阴、阳虚损和功能失常^[1]。脾虚常见临床表现包括食欲下降、倦怠乏力、大便质稀、腹痛腹胀、畏寒肢冷等。利用动物构建脾虚证模型验证药物疗效及机制是从基础研究到临床应用的桥梁。目前脾虚证动物模型造模分为两种:一种是根据脾虚证病因病机进行造模,如苦寒泻下法、耗气破气法、饮食失节法、饮食偏嗜法、劳倦过度法等;另一种是根据化学药物和物理因素副作用类似脾虚证症状造模,如利血平注射法、秋水仙碱法、X射线照射法等^[2]。在前人基础上,模型逐渐多样化、复杂化,发展出目前主流的复合因素造模法,如饮食失节法+劳倦过度法、苦寒泻下法+饮食偏嗜法、饮食失节法+劳倦过度法+苦寒泻下法等,这些模型各有优劣,临床应用广泛。本研究利用苦寒泻下法联合利血平注射法构建脾虚动物模型,拟将两种造模方法结合(复合因素造模法),旨在探究能否更能模拟出临床脾虚证。该方法尚未见报道。鉴于此,本研究构建并比较生大黄苦寒泻下法、利血平注射法、生大黄苦寒泻下法联合利血平注射法3种造模方法,以供实验构建脾虚模型提供参考,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 6~8周龄SPF级雄性BALB/c小鼠72只,体重(20 \pm 2)g,购于扬州大学比较医学研究中心。动物生产许可证号:SCXK(苏)2022-0009;动物质量合格证号:A202312050050。饲养于南京中医药大学SPF级动物房,动物使用许可证号:SYXK(苏)2023-0077。饲养期间给予小鼠标准饲料及洁净饮用水。饲养环境:昼夜各半交替(明暗各12 h),湿度恒定,温度20~25℃。本次动物实验通过南京中医药大学实验动物伦理委员会审查(编号:22-090)。

1.1.2 主要试剂 生大黄(安徽惠隆中药饮片有限公司,批号:20180401),经2名副主任中药师鉴定为正品。利血平注射液(广东邦民制药有限公司,国药准字:H44021892,利血平1 mg/mL按1:100稀释备用);炭末[生工生物工程上海(股份)有限公司,批号:A502167-0001];羧甲基纤维素钠(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:F1927040);小鼠血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(批号:GR201902-1)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)ELISA试剂盒(批号:GR201903-1)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)ELISA试剂盒(批号:GR201903-1)、生长抑素(somatostatin, SS)ELISA试剂盒(批号:GR201903-1)、胃动素(motilin, MTL)ELISA试剂盒(批号:GR201903-1)、

胃泌素(Gastrin)ELISA试剂盒(批号:GR201903-1)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide,VIP)ELISA试剂盒(批号:GR201903-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)ELISA试剂盒(批号:GR201903-1)均购自武汉华联科生物技术有限公司。

1.1.3 主要仪器 酶标仪(北京普朗新技术有限公司,型号:DNM-9602);洗板机(芬兰Thermo Labsystems公司,型号:AC8);微量高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,型号:TG16W);隔水式恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司,型号:GNP-9080)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及干预 72只BALB/c小鼠随机分为A、B、C、D共4组,每组18只,每笼饲养6只,适应性喂养7 d。A组小鼠每天按0.3 mL/10 g灌服生理盐水(常温),2次/d,且每天按0.3 mL/10 g皮下注射生理盐水;B组小鼠每天按30 g/kg灌服生大黄水煎液(含生药1 g/mL,4℃),2次/d,且每天按0.3 mL/10 g皮下注射生理盐水;C组小鼠每天按0.3 mL/10 g灌服生理盐水(常温),2次/d,且每天按0.3 mg/kg皮下注射利血平注射液(稀释至0.01 mg/mL);D组小鼠每天按30 g/kg灌服生大黄水煎液(含生药1 g/mL,4℃),2次/d,且每天按0.3 mg/kg皮下注射利血平注射液(稀释至0.01 mg/mL)。共造模7 d,第8天上午进行模型评价,模型评价当天禁食、禁水。所有实验结束采用颈椎脱臼法处死小鼠,对动物处置符合2006年中华人民共和国科学技术部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》^[1]。

1.2.2 一般状况 从造模开始,每天观察小鼠活动、毛色、大便情况,每隔1 d测量1次小鼠的饮食、饮水量、体质量与肛温。

1.2.3 旷场实验(open field test,OFT)观察小鼠自发活动 造模结束后将各组小鼠置于箱型的旷场装置中,通过录像记录并分析小鼠在旷场中5 min的活动总路程和平均速度,研究小鼠自发活动。

1.2.4 小肠炭末推进功能 每组随机抽取9只小鼠禁食24 h,每只按10 mL/kg灌胃5%的炭末混悬液(用1%的羧甲基纤维素钠配制)。给药25 min后颈椎脱臼处死,打开腹腔,将小肠(上至幽门,下至回盲部肠管)平铺于硬板上,轻轻拉直,测出小肠总长度(cm),测出炭末远端至幽门肠内推进距离(cm)。用公式计算炭末推进百分率。炭末推进率=(推进距离/小肠总长度)×100%。

1.2.5 ELISA检测血清5-HT、IL-2、IL-6、SS、VIP、TNF- α 、MTL、Gastrin水平 每组随机抽取小鼠9只,摘除小鼠眼球,采集血液,于室温自然凝固10~20 min,随后离心20 min(2 000~3 000 r/min,离心半径8.5 cm)。收集上清,保存过程中如出现沉淀,再次离心。依次进行标准品的稀释与加样,实验血清加样,加酶,温育,配液,洗涤,显色,终止,测定。

1.2.6 脾指数、胸腺指数 将所有小鼠处死,剖开胸腔,找到心脏外包着的胸腺,用小镊子轻轻摘取,滤纸吸干残血后称质量(mg);剖开腹腔,于小鼠腹腔左侧方找到脾脏,小心将脾脏上缘、下缘游离,取出脾脏称质量(mg),分别除以小鼠体质量(g),得到胸腺指数和脾指数。胸腺指数=(胸腺质量/小鼠体质量)×10;脾指数=(脾脏质量/小鼠体质量)×10。

1.3 统计学方法 应用SPSS 26.0统计分析软件和EXCEL软件进行处理,计量资料以“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,数据正态分布且方差齐多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法,非正态分布或方差不齐组间比较采用非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况变化 造模期间,每日观察小鼠状态,与A组比较,B、C、D组小鼠活动度明显减少,饮食量、饮水量减少,且弓背、易惊,被毛枯黄、蓬乱、无光泽,大便性状由正常变为便溏,肛周粪污。与A、B组比较,C、D组小鼠各自孤立地弓背,易激惹,互相撕咬,甚至部分小鼠尾巴由于撕咬致变黑坏死脱落。与A组比较,B、C、D组小鼠体质量差、肛温差均明显低于A组,差异有统计学意义($P<0.01$);B、C组小鼠体质量差、肛温差均明显高于D组,差异有统计学意义($P<0.05$);B、C两组小鼠体质量差、肛温差比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。(见表1)

表1 各组小鼠一般情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	体质量差/g	肛温差/℃
A组	18	0.116±3.185	0.292±1.156
B组	18	-1.158±2.679 ^{ab}	-0.475±1.414 ^{ab}
C组	18	-0.915±2.958 ^{ab}	-0.519±0.820 ^{ab}
D组	18	-2.786±4.035 ^a	-1.568±1.206 ^a

注:结果为小鼠造模后与造模前之差。与A组比较,^a $P<0.01$;与D组比较,^b $P<0.01$ 。

2.2 旷场实验(OFT)结果 将4组小鼠置于箱型的旷场装置中,通过录像记录并分析小鼠在旷场中5 min(300 s)的活动总路程和平均速度。与A组比较,B、C、D组小鼠活动总路程及平均速度均明显低于A组($P<0.01$);B、C组活动总路程及平均速度均高于D组($P<0.01$);B、C两组小鼠活动总路程及平均速度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。(见表2)

表2 各组小鼠暗室中总路程与平均速度比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	总路程/mm	平均速度/(mm/s)
A组	18	6 315.27±518.25	21.05±1.73
B组	18	5 320.04±532.17 ^{ab}	17.73±1.77 ^{ab}
C组	18	5 384.59±550.87 ^{ab}	17.95±1.84 ^{ab}
D组	18	4 651.92±654.86 ^a	15.51±2.18 ^a

注:与A组比较,^a $P<0.01$;与D组比较,^b $P<0.01$ 。

2.3 小肠炭末推进功能 B组小鼠小肠炭末推进率均明显低于A、C、D组($P<0.01$),C、D组小鼠小肠炭末推进率高于A、B组($P<0.01$),D组小鼠小肠炭末推进率高于A、B、C组($P<0.01$)。(见表3)

表3 各组小鼠小肠炭末推进功能比较 ($\bar{x}\pm s$,%)

组别	<i>n</i>	炭末推进率
A组	9	70.68±3.47
B组	9	56.95±2.97 ^a
C组	9	76.68±3.62 ^{abc}
D组	9	83.73±6.07 ^{ab}

注:与A组比较,^a $P<0.01$;与B组比较,^b $P<0.01$;与D组比较,^c $P<0.01$ 。

2.4 脾指数、胸腺指数 B、C、D组小鼠胸腺指数、脾指数均

明显低于A组($P<0.01$);C组胸腺指数、脾指数高于B、D组($P<0.01$);B、D组小鼠脾指数、胸腺指数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。(见表4)

表4 各组小鼠胸腺指数、脾指数比较 ($\bar{x}\pm s$, mg/g)

组别	n	胸腺指数	脾脏指数
A组	18	0.012 1 \pm 0.002 5	0.057 2 \pm 0.008 3
B组	18	0.007 1 \pm 0.002 6 ^{ab}	0.029 7 \pm 0.011 4 ^{ab}
C组	18	0.008 6 \pm 0.003 3 ^a	0.036 0 \pm 0.013 0 ^a
D组	18	0.007 0 \pm 0.004 1 ^{ab}	0.023 4 \pm 0.010 0 ^{ab}

注:与A组比较,^a $P<0.01$;与C组比较,^b $P<0.01$ 。

2.5 血清5-HT、IL-2、IL-6、SS、VIP、TNF- α 、MTL、Gastrin水平 C、D组小鼠血清5-HT水平明显低于A、B组($P<0.01$);B、C、D组小鼠血清IL-2、IL-6、SS、TNF- α 水平均明显高于A组($P<0.01$);C组小鼠VIP水平低于A组($P<0.01$),B组小鼠VIP水平明显高于A、C、D组($P<0.01$);C、D组小鼠血清MTL水平高于A组($P<0.05$),B组小鼠血清MTL水平低于A、C、D组($P<0.01$);B、C、D组小鼠血清Gastrin水平明显低于A组($P<0.01$),D组小鼠血清Gastrin水平低于B、C组($P<0.01$)。(见表5)

3 讨 论

脾的主要生理机能是主运化,统摄血液。脾胃同居中焦,是人体对饮食物进行消化、吸收并输布精微的主要脏腑。人出生之后,生命活动的继续和精气血津液的化生和充实,均赖于脾胃运化的水谷精微,故称脾胃为“后天之本”。脾气的运动特点是主升举。脾为太阴湿土,又主运化水液,故喜燥恶湿^[4]。由于脾功能失常,引发脾虚的系列症状或病证,动物模型难以全面四诊合参,但可以根据人体症状类比动物的精神状态、毛皮光泽度、体质量、食量、大便形态、肛温等^[5]。宏观指标也是脾虚动物模型评价的重要部分。本实验中3种脾虚动物造模方法都能成功复制脾虚症状,生大黄苦寒泻下法联合利血平注射法表现更为明显,而利血平干预后,小鼠易激惹,相互撕咬,兼有肝郁特征^[6]。实验中,利用旷场实验客观评价模型小鼠活动量,更加说明脾虚模型的准确性^[7]。本实验中3种方法造模后的脾虚动物均提示活动量减少,其中生大黄苦寒泻下法联合利血平注射法活动量更少。“四季脾旺不受邪”,脾气是否健运决定了人体是否健康,脾与人体免疫功能息息相关。脾和胸腺是重要的免疫器官,脾脏指数与胸腺指数可在一定程度上反映免疫功能^[8]。本实验中3种脾虚动物造模方法均呈现脾脏指数与胸腺指数显著下降,提示小鼠免疫功能下降,其中生大黄苦寒泻下法及生大黄苦寒泻下法联合利血平注射法免疫功能更差。脾虚病证的发生发展与炎症因子关系密切,其中IL-2、IL-6、TNF- α 等促进炎症反应^[9-10]。本实验研究发现,3种脾虚动物造模方法均显示炎症指标偏高,可能与脾虚模型免疫力下降相关。

脾虚则消化、吸收、运输等功能减退,小肠推进功能是常用评价胃肠道功能方法,脾虚模型动物多表现为胃肠推进减缓^[11]。本实验中只有生大黄苦寒泻下法与此相符合,而利血平注射法干预,肠推进加快,可能与利血平使模型动物胆碱能神经功能亢进有关,使肠收缩力加强^[12]。理化指标中Gastrin能促进胃酸、胃蛋白酶的分泌,刺激胃肠道的蠕动,增加黏膜血流量,营养胃肠道黏膜。MTL对激活胃肠道平滑肌起作用,能促进消化道运动,加速胃排空,并刺激胃蛋白酶和胰液分泌。SS能抑制胃酸的分泌和胃的蠕动,可舒张平滑肌。VIP可抑制多种胃肠激素的分泌^[13]。本实验中3种脾虚动物造模方法均呈现SS含量增加,血清Gastrin水平含量降低,提示胃动力不足。而理化指标中采用生大黄苦寒泻下法的模型小鼠胃肠蠕动减慢,血清VIP水平增加,血清MTL含量减低,采用利血平注射法的模型小鼠肠蠕动加快,血清VIP水平、血清MTL含量增加。罗晓捷等^[14]采用利血平注射法制备小鼠脾虚消瘦动物模型,小鼠小肠推进率较高,胃泌素水平较低,胃动素水平较高。赵竞业等^[15]采用利血平腹腔注射制备肝郁脾虚小鼠模型,胃泌素含量显著降低,结果与本实验结果一致。

用利血平法建立脾虚证动物模型由北京市中医研究所首创^[16],是利用利血平的副作用产生类似脾虚的表现。利血平属于肾上腺能神经阻断剂,能遏制交感神经系统功能,副交感神经系统功能亢进,于是出现如肠运动亢进,大便次数增多、腹痛、腹泻等副作用^[17]。随后研究表明,利血平模型所造成的也不是纯粹的脾虚模型,利血平可导致肝郁脾虚证、抑郁症等模型^[15,18]。利血平自20世纪50年代起用于治疗高血压,是一种中枢镇静剂,后研究发现,长期使用利血平会出现抑郁症状^[19]。脑内单胺类物质脑内单胺类物质包括5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA),这些物质与情绪密切相关,是神经传递过程中的重要化学物质,具有兴奋或抑制神经元的作用^[20]。5-HT是大脑中一种调节睡眠、食欲、认知和记忆的神经递质系统,是一种重要的情绪调节剂。5-HT具有调节情绪的功能,在抑郁症的发病机制中起着关键作用^[21]。越来越多的研究表明,低5-HT水平导致抑郁症的发生发展^[22]。利血平通过消耗脑组织中的儿茶酚胺和5-HT来抑制中枢神经系统活动,可引起体温下降、体质量减轻、运动能力减弱、上眼睑下垂、快感缺失等^[23]。本实验中采用利血平注射法干预的模型血清5-HT含量降低,更加说明兼有肝郁特点。

4 结 论

本研究表明3种建模方法均可成功建立小鼠脾虚证模型,模型小鼠出现大便溏泄、食少、体质量减轻、体温降低、神态萎靡、毛色无光泽、蜷缩聚堆、活动量少等宏观典型脾虚证表现;胸腺指数减低、脾指数减低提示免疫功能下降,血清IL-2、IL-6、TNF- α 、SS含量增加,血清Gastrin水平含量降低进

表5 各组小鼠血清指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	5-HT/(ng/mL)	IL-2/(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	SS/(pg/mL)	VIP/(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)	MTL/(pg/mL)	Gastrin/(pg/mL)
A组	9	225.92 \pm 19.55	148.29 \pm 37.26	106.43 \pm 11.68	66.22 \pm 11.19	83.74 \pm 12.78	433.10 \pm 65.71	410.19 \pm 28.72	218.01 \pm 12.53
B组	9	227.71 \pm 11.09 ^e	229.52 \pm 19.05 ^{bf}	153.60 \pm 11.10 ^{bf}	99.07 \pm 9.71 ^{bf}	108.68 \pm 12.32 ^{be}	617.33 \pm 43.78 ^{be}	283.79 \pm 27.68 ^{be}	166.26 \pm 19.54 ^{be}
C组	9	154.69 \pm 34.84 ^{bf}	191.68 \pm 10.02 ^{be}	152.79 \pm 9.55 ^{bf}	93.89 \pm 6.01 ^{bf}	74.80 \pm 9.82 ^{be}	626.53 \pm 49.62 ^{be}	438.09 \pm 26.51 ^{af}	164.13 \pm 20.42 ^{be}
D组	9	154.26 \pm 16.95 ^b	241.68 \pm 30.97 ^b	159.20 \pm 11.85 ^b	97.85 \pm 9.82 ^b	87.62 \pm 8.48 ^c	566.52 \pm 25.00 ^b	439.67 \pm 14.60 ^a	137.95 \pm 20.64 ^b

注:与A组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$,^c $P>0.05$;与D组比较,^d $P<0.05$,^e $P<0.01$,^f $P>0.05$ 。

一步证实脾虚模型免疫低下、易感染、胃动力不足等特点。此外,采用生大黄苦寒泻下法的模型小鼠胃肠蠕动减慢,血清VIP水平增加,血清MTL含量减低,与脾虚证更相合,而采用利血平注射法的模型小鼠易激惹,相互撕咬,肠蠕动加快,血清VIP水平、5-HT含量降低,血清MTL含量增加,兼有肝郁证特点。因此,本团队认为采用生大黄苦寒泻下法建模更符合脾虚证特点,采用利血平注射法建模倾向于脾虚肝郁证,而采用生大黄苦寒泻下法联合利血平注射法建模脾虚肝郁证表现更为显著。

本实验尚有不足,首先,建模时间尚短(1周),后续仍需适当延长建模时间及进行观察脾虚症状是否存在自愈性来探究脾虚证模型的稳定性。其次,需以方测证,反证法验证模型是否成立,从而为提高药物评价的可靠性奠定基础。最后,至于生大黄苦寒泻下法联合利血平注射法构建脾虚肝郁证动物模型,还需进一步完善肝郁证相关验证,如动物模型脑组织中相关指标检测等。

参考文献

- [1] 胡玲,唐旭东.脾虚证中医诊疗专家共识(2023)[J].中医杂志,2024,65(12):1300-1308.
- [2] 卢梦雄,薛红,张北华,等.脾虚证动物模型研究述评[J].世界科学技术-中医药现代化,2024,26(3):652-658.
- [3] 中华人民共和国科学技术部.关于发布《关于善待实验动物的指导性意见》的通知[EB/OL].(2006-09-30)[2025-02-01].https://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgknr/fgzc/gfxwj/gfxwj2010before/201712/t20171222_137025.html.
- [4] 孙广仁,郑洪新.中医基础理论[M].北京:中国中医药出版社,2012:108.
- [5] 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.
- [6] 王凤,张会永,杨关林.肝郁证动物模型研究进展及实验应用现状[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(10):68-73.
- [7] 乔大伟.基于Hippo信号通路探讨结直肠癌肝转移脾虚证及中药干预机制[D].扬州:扬州大学,2020.
- [8] 王启航,陆瑞敏,陈萌,等.4种脾虚造模法的横向对比研究[J].天津中医药,2022,39(2):238-243.
- [9] 张永龙,马唯刚,钱星羽,等.脾虚证实验动物模型构建及评价方法的研究述评[J].中国实验动物学报,2024,32(3):385-396.

- [10] 陈秋霞,张书侨,王雄文,等.中医脾胃理论指导下的脾虚造模方法多维度评估[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(3):228-232.
- [11] 马玉朋,袁亚茹,邸志权,等.功能性消化不良动物模型的中医证型及其评价指标研究进展[J].药物评价研究,2024,47(4):889-896.
- [12] 刘学松,黄树明,李织,等.利血平致动物脾虚模型机制的研究[J].中国医药学报,1989,4(5):68-70.
- [13] 孟静一.基于苦寒泻下脾虚小鼠模型的党参多糖补脾作用研究[D].太原:山西医科大学,2021.
- [14] 罗晓捷,杨宜婷,刘硕.中草药与蛋白复配物对利血平所致脾虚消瘦动物模型的影响[J].中国民族民间医药,2012,21(8):57-58.
- [15] 赵竞业,杨菁华,张晓晨,等.肝郁脾虚外感小鼠模型的建立及评价[J].中华中医药杂志,2020,35(7):3602-3607.
- [16] 北京市中医研究所,北京中医医院.有关脾气虚实质的临床观察和实验研究[J].中华医学杂志,1982,62(1):22-26.
- [17] 张帆,伍春,明海霞,等.参苓白术散对利血平所致脾虚小鼠血清蛋白质组影响[J].中成药,2013,35(12):2586-2591.
- [18] 刘志恒,袁霞红,刘林,等.抑郁症动物模型及其在中医药研究运用进展[J].中国比较医学杂志,2022,32(9):109-114.
- [19] 宗阳,朱立静,孙冰婷,等.利血平诱导的抑郁模型的研究进展[J].中国药房,2016,27(19):2697-2699.
- [20] 刘佳,许可,张兰.肝郁脾虚证动物模型评价方法[J].中医药导报,2019,25(23):120-122.
- [21] BUKOWSKI L, STRØM M E, ANDERSEN J L, et al. 5-HT_{2A}TR: A versatile, label-free, high-throughput, fluorescence-based microplate assay to quantify serotonin transport and release[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 6541.
- [22] WANG M L, SONG Z Q, LAI S R, et al. Depression-associated gut microbes, metabolites and clinical trials[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1292004.
- [23] 王雪雪,陶柱萍,厉颖,等.抑郁动物模型的研究进展及在中医药中的应用[J].中国中药杂志,2020,45(11):2473-2480.

(收稿日期:2025-03-01 编辑:罗英姣)

(上接第56页)

- [16] 胡祥翔,张苇航.清代名医秦之桢《女科切要》研究述要[J].江苏中医药,2019,51(7):78-80.
- [17] 林姝彤,李军.郭志强基于“卵巢微瘢痕”理论探讨多囊卵巢综合征卵泡发育障碍相关性不孕症的防治思路[J].中医药导报,2025,31(3):204-207.
- [18] 王慧颖,张彩凤,向阳.青春期PCOS患者内分泌、代谢指标与中医证型的相关性研究[J].中医药导报,2018,24(18):86-88,92.
- [19] 周彤艺,杨正望,周芳,等.健脾化痰方结合二甲双胍治疗

脾虚痰湿证多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的临床研究[J].中医药导报,2021,27(11):95-99.

- [20] 杨雁,孙羽灵,孙建梅,等.山药活性成分药理作用研究进展[J].中国野生植物资源,2022,41(12):55-60.
- [21] 闫庆康,李向,杨东杰,等.莲子活性成分及其应用研究进展[J].食品安全导刊,2025(8):120-123.
- [22] 杨月莲.肠道菌群在多囊卵巢综合征发生和胰岛素抵抗中的作用及其机制研究[D].广州:南方医科大学,2019.

(收稿日期:2025-01-24 编辑:罗英姣)