

# 中医证候类动物模型构建方法概述

王笑铭<sup>1</sup>, 孟晨晨<sup>1</sup>, 范 鹿<sup>1</sup>, 李艳阳<sup>2</sup>, 张军平<sup>1</sup>, 吕仕超<sup>1</sup>

[1. 天津中医药大学第一附属医院(国家中医针灸临床医学研究中心), 天津 300193; 2. 天津医科大学肿瘤医院, 天津 300060]

**[摘要]** 探讨中医证候动物模型不同的构建方法及其优劣势, 并针对现有构建方法存在的问题提出优化策略, 以期构建既保有中医证候本质又符合现代科研规范的中医证候动物模型提供参考。本文以“中医”“证候”“动物模型”为关键词检索并浏览知网、万方以及维普数据库中有关中医证候动物模型的文章, 继而系统梳理了当前中医证候动物模型主要构建方法的理论依据、技术特点及存在问题, 并针对存在的问题提出相应的优化措施。中医证候动物模型的构建方法包括中医病因病机构建法、现代医学病因病理构建法以及中西医结合构建法。中医病因病机构建法以整体观为指导, 通过模拟六淫致病、情志失调等外因来构建证候模型; 该方法虽契合中医理论内涵、操作简便且可控性强, 但存在造模成功率低、病因-证候拟合度不足等问题。现代医学病因病理构建法基于微观病理机制, 采用药物干预、手术建模等可控性强的技术手段; 该方法虽具有客观指标明确、可重复性优的特点, 但存在偏离中医“证”的本质、安全性不足等缺陷。中西医结合法在证候本质还原度与技术可行性上呈显著互补性, 在方法论上实现了中医基础理论与临床辨证思维的系统融合, 并整合现代医学的客观评价体系, 提升了西医病理机制与中医证候演变规律的临床吻合度; 然而, 该方法仍面临证候辨识标准模糊、疾病进展模拟失真等共性挑战。中医证候动物模型的构建虽面临理论适配性差、技术标准化欠佳等问题, 但在验证方药疗效和推动中医药国际化方面仍具有不可替代的价值。未来应通过优化动物选择、完善制备方法理论依据、规范造模因素设置、明确造模成功标准等措施优化中医证候动物模型的构建。

**[关键词]** 动物模型; 中医证候; 中医病因病机; 病证结合; 辨证论治

**[中图分类号]** R-332; R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2025)05-0596-15



## An Overview of Strategies for Constructing Animal Models of Traditional Chinese Medicine Syndromes

WANG Xiaoming<sup>1</sup>, MENG Chenchen<sup>1</sup>, FAN Lu<sup>1</sup>, LI Yanyang<sup>2</sup>, ZHANG Junping<sup>1</sup>, LÜ Shichao<sup>1</sup>

[1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion), Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China]

Correspondence to: LÜ Shichao (ORCID: 0000-0002-4073-9083), E-mail: 372272027@qq.com

**[ABSTRACT]** This study aims to explore different construction methods for animal models of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and their advantages and disadvantages, to propose optimization strategies for existing problems in current construction methods, and to provide reference for constructing animal models of TCM syndromes that both preserve the essence of TCM syndromes and conform to modern scientific research standards. Using "traditional Chinese medicine", "syndrome", and "animal model" as key words, articles related to animal models of TCM syndromes from CNKI, Wanfang, and VIP databases are searched and reviewed. Then the theoretical basis, technical characteristics, and existing problems of the main construction methods of current TCM syndrome animal models are systematically sorted out, and corresponding optimization measures are proposed for the existing problems. The

**[基金项目]** 天津市教委科研计划项目“益气复脉方调控TMAO-NLRP3/Caspase-1通路介导的细胞焦亡干预慢性心衰急性失代偿的机制研究”(2023ZD029)

**[第一作者]** 王笑铭(1998—),女,硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病。E-mail: 13513912077@163.com

**[通信作者]** 吕仕超(1985—),男,博士,主任医师,博士生导师,研究方向:中医药防治心血管疾病。E-mail: 372272027@qq.com。ORCID: 0000-0002-4073-9083

construction methods of TCM syndrome animal models include TCM etiology and pathogenesis construction, modern medical etiology and pathology construction, and integration of TCM and Western medicine for diseases and syndromes. The TCM etiology and pathogenesis construction method is guided by a holistic perspective, constructing syndrome models by simulating external factors such as six pathogenic factors and emotional disorders. Although it conforms to TCM theoretical connotation and has simple operation and strong controllability, this method has problems such as low modeling success rate and poor etiology-syndrome fit. The modern medical etiology and pathology construction method is based on microscopic pathological mechanisms, adopting highly controllable technical means such as drug intervention and surgical modeling. Although it has the characteristics of clear objective indicators and excellent reproducibility, this method has defects such as deviation from the essence of TCM "syndrome" and insufficient safety. The integrated TCM-Western medicine disease-syndrome method shows significant complementarity in syndrome essence restoration degree and technical feasibility, achieves systematic integration of TCM basic theories and clinical syndrome differentiation thinking in methodology, and integrates the objective evaluation system of modern medicine, improving the clinical consistency between Western medicine pathological mechanisms and TCM syndrome evolution patterns. However, this method still faces common challenges such as ambiguous syndrome identification standards and distortion of disease progression simulation. The construction of TCM syndrome animal models faces challenges such as poor theoretical adaptability and poor technical standardization, but has irreplaceable value in verifying the efficacy of prescriptions and promoting the internationalization of TCM. In the future, the construction of TCM syndrome animal models should be optimized through measures such as optimizing animal selection, improving the theoretical basis of preparation methods, standardizing the setting of modeling factors, and clarifying the standard for modeling success.

**[Key words] Animal model; Traditional Chinese medicine syndrome; Etiology and pathogenesis of traditional Chinese medicine; Integration of disease and syndrome; Syndrome differentiation and treatment**

实验动物模型是以动物为载体建立的具备人类疾病特征的生物学样本<sup>[1]</sup>。作为基础医学与临床医学“沟通”的桥梁,实验动物模型在揭示疾病发病机制、阐明药物作用靶点、开发新型药物等方面发挥着重要作用<sup>[2]</sup>。随着中医药现代化的进展,突破单一的临床观察、经典文本研究模式,开展基础医学实验,从微观层面阐明中医药的理论内涵、作用机制、物质基础、疗效评价及新药研发成为中医药发展的主流方向<sup>[3]</sup>。其中,中医诊治疾病的特色是整体观念和辨证论治,如何构建符合中医诊治疾病特色的动物模型成为中医学开展基础研究的关键难题。中医证候动物模型充分体现了中医辨证论治的特色,是深化研究中医证候科学内涵的有效方法,有助于挖掘中医药诊疗疾病的靶点及优势,是解决中医学基础研究难题的突破点。

早期研究中,中医动物模型多为参照以西医学为主的现代医学构建的疾病模型,难以体现中医辨证论治的精髓。这一困局的突破始于20世纪60年代,邝安堃教授<sup>[4]</sup>开创性地使用肾上腺皮质激素构建出肾阳虚

模型。自此,中医证候动物模型研究的序幕被拉开,有学者将其研究历程分为4个特征鲜明的时期:1960—1976年的散在发生期、1977—1984年的方法尝试期、1984—1988年的初步总结期和1988—1990年的实用期<sup>[5]</sup>。历经近70年的研究,研究人员已用200多种方法建立出100余种中医证候动物模型<sup>[6]</sup>。当前,中医证候动物模型的构建方法可分为中医病因病机构建法、现代医学病因病理构建法和中西医病证结合法。中医病因病机构建法通过六淫外邪、劳逸失度、饮食失节等手段模拟致病因素,诱发相关中医证型;现代医学病因病理构建法通过施加特定的化学、物理或生物等因素损伤组织、器官,复制类似的中医证候;中西医病证结合法通过结合中医病因病机构建法和现代医学病因病理构建法,使动物模型兼备疾病的病理特点和中医证的证候特征。

然而,中医证候动物模型的构建仍面临一些亟待解决的问题。例如,模型重现性和稳定性较差、中医证候动物模型评价体系不完善等。因此,中医证候动

物模型的构建仍是在开展中医药基础研究、推动中医药现代化进程中面临的关键难题之一。本文系统梳理了中医病因病机法、现代医学病因病理法及中西医病证结合法3类构建方法,并提出了构建中医证候动物模型的优化策略,以期为中医药现代化研究提供更具实践价值的实验载体。

## 1 中医病因病机构建法

独具特色的病因病机学说,是中国中医药宝库中重要的组成部分。病因泛指各种致病因素,如:《医学源流论·病同因别论》<sup>[7]</sup>中所言“凡人之所苦,谓之病;所以致此病者,谓之因。”现代对中医病因的认识多遵从宋代陈无择所著的《三因极一病证方论》,将病因分为外因、内因和不内外因。其中,外因多为六淫所感,内因多为七情所伤,不内外因多指房室、金刃、虫兽、饮食、劳倦所伤。病机即发病机制、病变机制和病程演化机制,研讨了疾病演变的规律,囊括其发生、发展、变化和转归全过程的特点,《素问·至真要大论》<sup>[8]</sup>中言“审察病机,无失气宜。”中医病因病机学说认为,机体功能状态改变是内外环境综合作用的病理反应。中医病因病机学说结合阴阳五行学说和脏象经络学说,深入研究内外环境失调对不同个体的影响,系统地描述了疾病状态下人体生命活动的变化规律<sup>[9]</sup>。依据中医传统的病因病机理论,模拟中医证候的形成原因,结合对病机的认识,将六淫外邪、情绪失调、劳逸失度、饮食失节等致病因素施加在实验动物身上,使其表现出类似的中医证候,这是构造中医证候动物模型的有效手段。

### 1.1 六淫外邪

六淫外邪模型的建立主要是通过控制造模动物所暴露环境的风力、温度、湿度等参数来实现,常用于外感病证、疫毒病证的制备。曹兵等<sup>[10]</sup>将大鼠放置在自制的透风不锈钢丝笼内,采用寒冷刺激[室温3~5℃,相对湿度(40±5)%]、风扇吹风(风速5~6级)干预,使大鼠出现蜷缩、弓背、耸毛、打喷嚏、自发活动减少等症状,成功构造出风寒病证模型。朱淑敏等<sup>[11]</sup>通过在笼底铺与笼底面积相当的冰袋来制造寒湿刺激(设置环境温度为0~8℃、相对湿度为55%~90%),成功构建新型冠状病毒肺炎的寒湿证候。郭彩云等<sup>[12]</sup>通过对风速(外风)、温度(外寒、外热)和湿度(外湿)的不同组合,模拟出不同的气候环境来刺激小鼠,成功复制了风寒、寒湿和湿热

3个证候模型。六淫外邪模型不仅可用来构造外感病证,还可用于内伤病证的构建。王迪等<sup>[13]</sup>采用冰水浴法,每日将大鼠置于0~1℃的冰水中20 min,连续21 d,寒邪侵袭,血为寒凝,大鼠呈现畏寒、蜷缩少动、喜扎堆、反应迟缓、爪尾部及舌质紫黯、舌下脉络粗胀等寒凝血瘀证的征象。吕冠华等<sup>[14]</sup>将大鼠放置于人工气候箱中5 d[温度设置为(32±2)℃、相对湿度设置为95%],大鼠出现饮食进水量减少、体重增长缓慢、烦躁、易激惹、阴囊松弛下垂、粪便黏腻等湿热证候表现。高温环境能够导致机体津液外泄、阴液耗损,出现类似于阴虚证的症状。凌昌全等<sup>[15]</sup>将大鼠置于人工气候室内对其进行热应激,使其肛温维持在40℃左右,大鼠出现爪、耳、尾潮红伴呼吸急促等热象,从而构建出热盛伤阴的动物模型。

然而,中医强调“正气存内,邪不可干”,现有模型多依赖单纯外源性刺激,未考虑动物体质差异,导致模型与临床“内外合邪”的中医理论存在偏差。六淫外邪模型的构建需跳出“机械还原外因”的思维定式,关注“外邪-内虚-证候”的动态交互,通过复合内因干预、动态环境调控等,构建更贴近中医病因病机本质的动物模型,为阐明外感病证的分子机制及中药疗效评价提供可靠平台。

### 1.2 情绪失调

情绪失调模型的建立是通过施加相关刺激因子以引起动物情绪改变,继而引起一系列证候的出现,多用于肝、脾相关证候的制备<sup>[16]</sup>。其中,肝郁证模型的构建主要通过施加慢性不可预知温和应激和(或)慢性束缚应激来实现。慢性不可预知温和应激指通过每日不定时给予动物不同的较温和的刺激因子,如:禁食禁水、鼠笼倾斜、夹尾等,给动物造成长时间稳定的应激压力。李玉波等<sup>[17]</sup>每日随机给予大鼠禁食禁水、鼠笼倾斜30°、潮湿饲养、4℃冰水游泳、45℃热烘、束缚、夹尾、36 V电击刺激因子中的3种,通过收集大鼠宏观表征、采集舌色RGB值(R为红色,G为绿色,B为蓝色)、应用逍遥散方剂反证法等验证了肝郁脾虚证大鼠模型的成功构建。慢性束缚应激指通过束缚动物的活动范围刺激其产生郁怒的情绪。张怡等<sup>[18]</sup>将大鼠困于自制的圆柱形透气束缚瓶中,随着其体重、体型的增加,造模大鼠的活动严重受限,遂产生郁怒情绪,从而构建出肝郁气滞证型动物模型。此外,部分学者基于“恐伤肾”的中医理论,采用“猫吓鼠”“电子驱鼠仪恐吓孕鼠”等恐吓方式,

使造模动物产生恐惧惊怕之感, 长期施加, 则构建为肾虚证模型<sup>[19]</sup>。

然而, 动物情志与人类情绪存在物种鸿沟: 大鼠的应激行为(如蜷缩、理毛)虽可量化, 但与人类的郁怒、思虑等复杂情志存在本质差异。此外, 舌色RGB值、行为评分等指标评价易受主观因素影响, 导致无法区分“肝郁气滞”与“肝郁化火”等亚型证候, 限制模型的精细化应用。情绪失调模型的构建需超越“刺激-反应”的简单范式, 通过建立“情志-脏腑”映射的分子证据链、融合模型的多组学评价, 建立更贴近中医情志理论本质的动物模型, 为阐释“七情内伤”的现代生物学内涵及开发情志病靶向疗法提供关键工具。

### 1.3 劳逸失度

劳逸失度模型主要是基于“劳则气耗”“房事过劳, 必耗肾精”等理论, 使造模动物进行过度的体力劳动、脑力劳动或纵欲, 耗损体内精、气、神, 多用于构建气虚证、肾虚证等虚证<sup>[20]</sup>。黄彧<sup>[21]</sup>迫使大鼠每日进行负重力竭游泳, 劳其体力, 使之产生气虚证候。然而, 超负荷运动并非单纯气耗, 易引发全身性应激反应, 导致炎症指标白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6以及氧化应激指标丙二醛等含量升高<sup>[22]</sup>, 这与中医气虚的微观机制——线粒体能量代谢障碍存在偏差。于成瑶等<sup>[23]</sup>采用水环境小平台睡眠剥夺法, 强迫实验动物站立于直径为4.5 cm的小站台上, 并借此持续剥夺其睡眠192 h, 劳耗其心神, 构建出心气虚证候动物模型。李震等<sup>[24]</sup>将1只雄性小鼠与5只动情期雌性小鼠置于同一鼠笼, 并及时更换动情期雌性小鼠, 使雄性小鼠频繁交配, 以耗竭其肾精, 引起房劳, 制备出肾阳虚证候。

此外, 长时期超负荷运动可造成动物体内阴液大量损耗, 出现体温升高、体重下降、粪便干结等肾阴虚证候相关症状。然而, 劳则气耗, 气不足则温煦功能减退, 故尽管该造模方法在病因上比较符合临床且人为干扰较少, 但由于造模时间难以把控, 且容易出现阳虚证候, 在实际应用时受到了限制<sup>[25]</sup>。因此, 证候特异性不足是劳逸失度模型最大的缺陷。此外, 动物的个体差异(如游泳耐力、性活跃度)导致造模周期和强度难以统一, 后期可利用植入式心率监测芯片等实时追踪动物运动量、代谢率, 设定个体化造模阈值以标准化造模条件。

### 1.4 饮食失节

饮食失节动物模型的构建多基于“若饮食失节、寒温不适, 则脾胃乃伤”“饮食自倍, 肠胃乃伤”等理论, 可细分为饥饱无度法、过食肥甘法、五味偏嗜法, 这种模型的构建具有操作简便、易于控制、可重复性强等优势, 常用于脾胃相关中医证候的制备。陈丽娟等<sup>[26]</sup>对造模动物采用每周1次、每次禁食24 h, 隔日交替灌胃精炼猪油并喂食甘蓝, 连续干预4周的办法模拟现代人类饮食失节的生活特点以构建脾虚证候。张婷婷等<sup>[27]</sup>通过饲喂裸小鼠高脂饲料制备出痰证的裸小鼠模型。罗光宇等<sup>[28]</sup>以“味过于酸, 肝气以津, 脾气乃绝”为理论依据, 采用先饲酒后饲醋的偏食法, 亦成功建造出脾气虚证型的动物模型。然而, 五味偏嗜法可能因酸碱失衡直接损伤胃黏膜, 混淆“脾气虚”与“化学性胃炎”的病理差异, 削弱模型的中医理论解释力。

饮食失节模型中采用的高脂、不规律饮食等造模因素贴近现代生活方式, 与代谢性疾病病因高度契合。然而, 在相同高脂喂养条件和遗传背景下, 不同个体仍存在肥胖抵抗和易感性差异, 导致后续“肥甘厚味一湿热内生一脾失健运”的连锁病机激活效应不一。后期可开发人工智能驱动的饮食调控系统, 根据动物的血糖、血脂等实时代谢指标自动调整饲料成分, 实现“证候-饮食”的自适应匹配。

### 1.5 年老体衰

年老体衰模型基于《素问·上古天真论篇》中对人体自然衰老过程的论述, 如:“七七, 任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭”“八八, 天癸竭, 精少, 肾脏衰”等, 结合“肾藏精, 精化气, 肾精亏则肾气衰”的中医理论, 多用于肾虚证的构建。研究发现, 26~28月龄的自然衰老大鼠出现精神不振、倦卧、嗜睡懒动等肾虚症状, 血清皮质醇及三碘甲状腺原氨酸、四碘甲状腺原氨酸含量明显降低, 可用于肾虚证的制备<sup>[29]</sup>。梁华等<sup>[30]</sup>用20月龄的自然衰老雄性小鼠构建肾阳虚证型, 并以方测证, 采用金匱肾气丸验证了肾阳虚证的成功构建; 在此基础上, 结合蛋白质组学技术, 探讨了金匱肾气丸改善衰老相关肾阳虚证的作用机制。尽管年老体衰构建的模型符合人体自然衰老的生理病理特点, 但中医理论阐释衰老过程中的证型多限于肾虚证, 较为单一, 且造模周期较长, 限制了其应用的开展。《灵枢》言“五十岁, 肝气始衰”, 中医认为, 衰老是五脏渐虚的综合过程, 而现有模型仅聚焦于肾

虚证,忽略肝、脾、心等脏腑的协同衰退。年老体衰模型的构建需突破肾虚单证的局限性,转向“五脏虚损—精气衰败—证候演进”的系统研究,以期建立更贴近中医衰老理论的高效模型。

除了单因素模拟中医病因病机,多因素复合造模能缩短造模时间,提高造模的效率与质量。在开展中医药相关动物实验的实际过程中,多联合使用上述2种及以上方法来构建中医证候动物模型。蔡海洋等<sup>[31]</sup>通过联用恐惧情志失调法和低温环境致病法构建了先天性肾虚证动物模型。孙瑜嫒等<sup>[32]</sup>采用饮食失节加劳倦过度法,通过不规律喂食大鼠,并配合电击装置迫使其跑步的方式构建了脾气虚证大鼠模型。王琳等<sup>[33]</sup>通过慢性束缚应激、过度疲劳、饮食失节复合方法构建了肝郁脾虚大鼠模型。

尽管多因素复合造模通过叠加不同病因提升了证候模型的复杂性,与临床吻合度,但其局限性不容忽视。首先,多个因素同时作用会导致各个因素对证候的具体贡献难以区分。如上文所述,在肾虚模型中,恐惧情志和低温环境共同作用,“恐”与“寒”交互加剧肾阳虚的具体机制尚不明确。其次,多因素叠加易引发全身性应激反应,掩盖目标证候的特异性病理特征。最后,多因素复合造模涉及多变量的动态调控,导致实验条件难以统一。未来可通过分阶段动态干预以阐明因素交互机制,构建多模态评价体系、靶向筛选标志物等方式以突破多因素复合造模现有的局限,真正实现“以模释证”。

中医病因病机构建法的造模方法、实验动物选择、作用机制以及中医证型见表1。通过模拟中医病因病机构建的中医证候模型符合中医学认识,操作简单,理论上可控性较强,充分体现了中医辨证论治的特色,有助于中医基础实验的开展和中医“证”本质的揭示。然而,据此构建的动物模型尚存在一些共性问题,现总结为以下几个方面。首先,造模成功率低。有关中医证候病因病机的认识多从临床辨识而来,即所谓“审证求因”;因此,构建模型时采用的造模因子并非都是直接引起相应证候的客观决定因素,这就意味着证候造模的失败。其次,拟合度欠佳。病因与证候间并非呈线性对应关系,一种病因可引起多种证候,而一种证候又可由多种病因引起;因此,应评估病因与证候的相关性,确立病因干预时间、强度指南,以更好地拟合病因及其相关证候。最后,模型真实性及稳定性差。临床实践中的证型形成存在“量-时-证”关

系,多是一个慢性稳定的过程,而基于病因病机制备的中医证候模型多采用短时间、强刺激的急性损伤造模法;尽管可诱导出相似的外在表征,但其制备思路与病理特征均有悖于中医证候的真实形成过程,且一旦撤去干预因素,相关证候表现随之消失,所造模型拟合证候的真实性及稳定性有待考量。

## 2 现代医学病因病理构建法

随着科技的进步、仪器的精密化和理论的创新,人们逐渐从微观形态学层面挖掘疾病的本质。其中,现代医学界认为病因学研究不应局限于宏观的生活方式,而应借助电子显微镜、生化分析仪等仪器从微观层面追溯疾病的直接致病因子。在这一理念的影响下,现代医学将病因分为生物性因素、理化性因素、免疫性因素、精神心理因素和社会因素等。此外,在疾病发生、发展过程中,借助医学研究仪器观察到的机体功能代谢和形态结构的变化以及这些变化与临床表现(症状和体征)之间的关系被概述为病理变化<sup>[34]</sup>。模拟现代医学病因施加于实验动物,复制其器官、组织、细胞的病理学损伤,可导致实验动物出现固定中医证候的临床症状<sup>[1]</sup>。因此,立足于现代病因病理,构建中医证候动物模型切实可行,根据干预手段不同,常用的构建中医证候动物模型的方法可分为药物干预法、手术干预法、环境刺激法、生物因子干预法。

### 2.1 药物干预法

药物干预法是指通过饲喂或注射的方式将化学药物输至动物体内,影响动物代谢、氧化等生理过程,间接引起动物体内细胞、组织的病理改变,诱导相关中医证候的造模方法。邝安堃等<sup>[4]</sup>采用过量氢化可的松抑制垂体分泌促肾上腺皮质激素,继而抑制肾上腺分泌肾上腺素,最终导致机体出现体重下降、萎靡、耐寒力低等肾阳虚证症候群,制备出肾阳虚模型。这是中国最早的中医证候模型,开创了中医证候动物模型研究的先河。随着后续研究的深入,用于制备中医证候的药物日益丰富。左甲状腺素钠片引起的烦躁、消瘦、怕热、出汗等甲亢症状与阴虚证候表现相似,可用于阴虚证、虚热证的制备<sup>[35-36]</sup>;乙酰苯肼和环磷酰胺可导致小鼠乏力疲倦、行动迟缓,口唇颜色苍白等,符合临床血虚证特征,可用于血虚证的制备<sup>[37-38]</sup>;其他常用于中医证候造模的药物还包括:泼尼松龙、甲巯咪唑、丙硫氧嘧啶、雌二醇、孕酮、睾酮、羟基脲、腺嘌呤、利血平、右旋糖酐溶液等,在此不再细述。

表1 常见的中医病因病机构建方法、实验动物选择、作用机制以及中医证型

Table 1 Common construction methods, laboratory animal selections, mechanisms, and traditional Chinese medicine syndromes of etiology and pathogenesis of traditional Chinese medicine

| 造模方法<br>Construction methods                                                                                        | 实验动物选择<br>Laboratory animal selections | 作用机制<br>Mechanisms                                  | 中医证型<br>Traditional Chinese medicine syndromes |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 寒冷刺激加风扇吹风法 <sup>[10]</sup><br>Cold stimulation plus fan blowing <sup>[10]</sup>                                     | 雄性SD大鼠                                 | 外感风寒, 阻滞卫阳                                          | 风寒表证                                           |
| 寒冷刺激加潮湿环境法 <sup>[11]</sup><br>Cold stimulation plus humid environment <sup>[11]</sup>                               | 雄性KM小鼠                                 | 外感风寒湿, 郁遏肌肤                                         | 风寒湿证                                           |
| 冰水浴法 <sup>[13]</sup><br>Ice-water bath <sup>[13]</sup>                                                              | 雌性SD大鼠                                 | 寒邪侵袭, 寒性凝滞, 血为寒凝                                    | 寒凝血瘀证                                          |
| 湿热环境刺激法 <sup>[14]</sup><br>Humid and hot environment stimulation <sup>[14]</sup>                                    | 雄性SD大鼠                                 | 外感湿热, 阻滞皮肤, 发为湿热                                    | 湿热证                                            |
| 热应激法 <sup>[15]</sup><br>Heat stress <sup>[15]</sup>                                                                 | 雄性SD大鼠                                 | 热盛伤阴, 发为阴虚                                          | 阴虚证                                            |
| 慢性不可预知温和应激法 <sup>[17]</sup><br>Chronic unpredictable mild stress <sup>[17]</sup>                                    | 雄性SD大鼠                                 | 肝气郁结, 横乘脾土                                          | 肝郁脾虚证                                          |
| 慢性束缚性应激法 <sup>[18]</sup><br>Chronic restraint stress <sup>[18]</sup>                                                | 雄性SD大鼠                                 | 肝失疏泄, 阻滞气机                                          | 肝郁气滞证                                          |
| 猫吓鼠 <sup>[19]</sup><br>"Cat scared rat" <sup>[19]</sup>                                                             | SD仔鼠, 雌雄各半                             | 恐为肾志, 恐则气下, 过度惊恐导致肾虚                                | 肾虚证                                            |
| 负重力竭游泳法 <sup>[21]</sup><br>Forced swimming <sup>[21]</sup>                                                          | 雄性SD大鼠                                 | 劳则气耗, 发为气虚                                          | 气虚证                                            |
| 水环境小平台睡眠剥夺法 <sup>[23]</sup><br>Platform and sleep deprivation <sup>[23]</sup>                                       | 雄性SD大鼠                                 | 寐不得安, 劳耗心神, 心主神明, 损及心气                              | 心气虚证                                           |
| 房事不节法 <sup>[24]</sup><br>Sexual overstrain <sup>[24]</sup>                                                          | 雄性KM小鼠                                 | 房事不节, 耗竭肾精, 精不化阳, 肾阳亏虚                              | 肾阳虚证                                           |
| 长期力竭游泳法 <sup>[25]</sup><br>Long-term forced swimming <sup>[25]</sup>                                                | 雄性SD大鼠                                 | 过劳伤阴, 阴不制阳, 发为内热                                    | 阴虚内热证                                          |
| 饮食失节法 <sup>[26]</sup><br>Diet disorder <sup>[26]</sup>                                                              | 雄性C57小鼠                                | 饮食失节, 损伤脾胃, 气不化生, 发为脾虚                              | 脾虚型                                            |
| 高脂饮食法 <sup>[27]</sup><br>High-fat feeding <sup>[27]</sup>                                                           | 雌性BALB/c小鼠                             | 嗜食肥甘厚腻, 壅滞脾胃, 运化失职, 痰浊凝聚                            | 痰证                                             |
| 偏食法 <sup>[28]</sup><br>Partial feeding <sup>[28]</sup>                                                              | 雄性Wistar大鼠                             | 味过于酸, 肝气以津, 脾气乃绝                                    | 脾气虚证                                           |
| 自然衰老法 <sup>[29]</sup><br>Natural aging <sup>[29]</sup>                                                              | 雄性SD大鼠                                 | 八八, 天癸竭, 精少, 肾藏精, 精化气, 肾精亏虚                         | 肾虚证                                            |
| 恐惧情志失调法联合低温环境致病法 <sup>[31]</sup><br>Fear-mongering method combined with cryogenic environment <sup>[31]</sup>       | 雄性SD大鼠                                 | 恐伤肾, 寒伤阳                                            | 肾阳虚证                                           |
| 饮食失节联合劳倦过度法 <sup>[32]</sup><br>Irregular diet and overwork <sup>[32]</sup>                                          | SD仔鼠, 雌雄各半                             | 饮食失节伤脾, 劳则耗气, 二者结合, 发为脾气虚证                          | 脾气虚证                                           |
| 慢性束缚性应激联合过度疲劳、饮食失节法 <sup>[33]</sup><br>Chronic restraint stress, excessive fatigue and diet failure <sup>[33]</sup> | SD大鼠, 雌雄各半                             | 肝失疏泄, 气机郁滞, 发为肝郁; 劳则耗气, 饮食失节伤脾, 导致脾气虚弱。二者相合, 则为肝郁脾虚 | 肝郁脾虚证                                          |

药物干预法通过靶向调控特定生理通路快速诱导类似的中医证候，具有高效性与可重复性。然而，药物干预法忽视了中医“证”的整体性内涵——糖皮质激素诱导的肾阳虚模型虽出现畏寒、倦怠症状，但

未体现“肾主生殖”“肾主骨”等功能的同步衰退,与中医“肾为先天之本”理论存在区别。其次,药物的证候特异性饱受争议。一种证型的制备可通过多种药物途径实现,而一种药物又可构建出不同的中医证候。肾阳虚证候的制备不仅可通过使用糖皮质类激素抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴来实现,还可借助过量的腺嘌呤影响下丘脑-垂体-性腺轴或抗甲状腺药物抑制下丘脑-垂体-甲状腺轴实现<sup>[39]</sup>。此外,肾上腺素不仅可用于肾阳虚证候的制备,长期小剂量皮下注射肾上腺素还被广泛用于气滞血瘀证的造模<sup>[40]</sup>。这也为造模药物与目标证型对应关系的研究留下了较大的发展空间。最后,药物干预法模型生态效度不足,长期药物干预可能引发全身性毒性,掩盖证候核心病理。

## 2.2 手术干预法

手术干预法是指通过结扎血管、切除器官等直接引起相应细胞、组织、器官的损伤及病理学改变、导致实验动物出现相关中医证候症群的模型制备法。简维雄等<sup>[41]</sup>采用直接结扎大鼠冠状动脉的方式导致大鼠血运失畅、心脉瘀阻,血流动力学出现“黏、聚、凝、稠”等特征,构建出血瘀证的大鼠模型。许文玉等<sup>[42]</sup>通过在小型猪的冠状动脉前降支放置具有遇水膨胀特性的Ameroid缩窄环,并使之缓慢膨胀、压迫心脉、阻碍血行,亦造成舌青紫等血瘀证候。通过切除器官以构造动物模型的方法又被称为去势造模法,通常用来构建肾阳虚证。切除雌性大鼠的卵巢或雄性大鼠的双侧睾丸,会直接引起大鼠下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱、性激素分泌失调,基础代谢及体温调节能力下降,最终成功模拟出畏寒肢冷等肾阳虚证的症候群<sup>[43]</sup>。此外,切除甲状腺或肾上腺亦可抑制下丘脑-垂体轴,降低机体兴奋性,拟现活动减少、体重减轻及粪便性状稀软等症状,构建出肾阳虚证模型<sup>[39]</sup>。

尽管手术造模法成功率高、效果明显,但此法构建的证候进程与中医病机逻辑存在割裂,如:中医的血瘀证强调气滞、寒凝、痰阻等多因素交互,而冠状动脉结扎仅模拟了血行不畅,忽视了其他因素的协同作用;临床肾阳虚证多为渐进性功能衰退,切除性腺导致激素骤降,二者病理进程差异显著。此外,由于手术干预法对实验操作技术要求高、对实验动物创伤大且多为不可逆的损伤,与实际疾病的发生、发展规律并不完全契合等,该法在实际应用中并不被推崇。

## 2.3 环境刺激法

环境刺激法通过物理或化学手段改变实验动物的

生存环境,诱导特定病理改变以模拟中医证候,主要包括烟雾刺激法、辐射损伤法等。烟雾刺激法是指将实验动物置于香烟或浓烟烟雾模拟的空气污染烟熏室里,造成其呼吸系统的病理改变,常用于肺气虚证的构建<sup>[44]</sup>。肺气虚证多由久病耗伤肺气、肺失充养引起,与肺气充盈的机体相比,存在形态上的病理变化,具体表现为气道内炎性黏液分泌增多,支气管周围、血管壁和肺泡壁淋巴细胞、单核细胞和粒细胞等炎症细胞浸润增多,部分支气管腔内见上皮细胞脱落坏死并伴见渗出物,肺泡壁间隔破坏等。王永杰等<sup>[45]</sup>采用烟叶加刨花烟熏的方式刺激大鼠,促进气管核因子 $\kappa$ B表达及炎症因子生成,耗伤肺气,引起其咳嗽、呼吸急促等症状,诱导肺气虚证。此外,烟熏刺激法常配合其他手段增加脂质氧化、刺激炎症细胞因子受体的表达、促进炎症细胞在肺和支气管中的浸润,继而诱导氧化应激和炎症反应,引起肺组织的病理学改变,使得肺气失充,构建肺气虚证模型。然而,临床肺气虚证多由肺部疾病慢性迁延导致,这与短期内使用烟雾刺激法构建的模型存在显著病程差异。此外,根据五行生克理论,肺气虚患者常伴脾虚(土不生金)或肾虚(母病及子),但现有模型未顾及多脏器交互作用。烟雾刺激法需综合“正虚—邪侵—脏腑”交互模式,通过预调控内在因素、设定动态暴露模式等优化模型的构建,以期更深入地阐释“肺气”的科学内涵。辐射损伤法采用放射线作为损伤源,使电离辐射直接作用于骨髓微环境,诱导骨髓造血功能障碍,导致造血干细胞及祖细胞数量显著减少,并伴随外周血中白细胞、红细胞及血小板计数的全面下降,常用于血虚证的制备。郭平等<sup>[46]</sup>以3.5 Gy的剂量对C57BL/6J小鼠进行全身照射1次<sup>60</sup>Co $\gamma$ 射线后,制备出血虚证小鼠模型。此外,骨髓属肾精范畴,辐射损伤骨髓后导致精不化血、髓海空虚,可用于构建肾精亏虚证<sup>[47]</sup>。

辐射损伤法虽在模型构建方面具有显著效果,但其对实验室条件有较高要求,且当辐射参数控制不当时,可能诱发不可逆的免疫系统损伤。这不仅影响实验动物的生理稳态,更会导致中药干预效应的客观评估产生偏差。此外,受辐射处理的实验动物生存周期显著缩短,导致该方法在长周期实验研究中的应用受限。

## 2.4 生物因子干预法

生物因子干预法是指通过使用病毒、细菌及其产物等干扰实验动物,引起其体内病理生理学改变,从

而构建出相关中医证候动物模型的造模方法。内毒素是细菌死亡裂解后或自溶后的产物,其代表物质为脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),将其注射于动物模型体内,可刺激体内巨噬细胞产生IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ ,继而作用于下丘脑体温调节中枢,引起体温升高,故其可被视为热毒侵犯机体,常用来模拟温热邪气所致病证的构建<sup>[48]</sup>。江欢等<sup>[49]</sup>给大鼠腹腔注射LPS,导致其出现高热、心跳快、呼吸急促等热毒亢盛症状,解剖大鼠后于光学显微镜下可见各内脏组织内炎症细胞浸润、细胞变性坏死,并伴有广泛瘀血、出血现象,证明成功构建出热毒血瘀证模型。多数情况下,细菌、病毒通过刺激机体产生快速炎症效应,促进湿热证的构建,如:轮状病毒、登革热病毒常用于大肠湿热证的制备;而大肠埃希菌、伤寒沙门氏菌常需配合其他造模方式,如高脂高糖饮食、湿热环境等构建湿热证<sup>[50-51]</sup>。生物因子干预法借助微生物等直接触发机体免疫炎症反应,较好地还原了中医“外感热毒”“湿热蕴结”等病机理论,具有病理机制明确、临床吻合度高的优势。

然而,对于慢性非感染性疾病的湿热证候,生物因子诱导产生的湿热证候模型与其实际的病理变化不符,这也是限制生物因子干预法应用的原因。生物因子干预法需通过复合病因设计、基因-菌群调控等措施,超越病原体机械触发的初级模式,突破该方法在慢性非感染性疾病中应用的局限性。

现代医学病因病理构建法的造模方法、实验动物选择、作用机制以及中医证型等见表2。基于西医病因病理制备的中医证候动物模型伴有症状体征的明显变化,存在可客观评价的理化指标改变与病理学效应,其制备方法可操作性强、可重复性高、造模成功率优。然而,此类动物模型亦存在一些共性问题,现归纳为以下几个方面。首先,有悖于中医对“证”的认识。基于西医病因病理制备的中医证候动物模型过于追求症状体征与证候的吻合程度,而未考虑中医证候的形成是机体多脏腑对于致病因素产生的错综复杂的动态反应过程。现代医学病因病理构建法仅靠理化或生物损伤快速、短暂地模拟出的动物模型,割裂了机体多脏腑间对致病因素的反应过程;这种制备思路难以反映证候的本质;其模拟的证型与中医学所阐释的“证”有一定的差距。其次,安全性低。此类造模方法多采用手术的继发反应、药物的不良反应或毒性反应等,既无临床病因学支持,又会给实验动物带来不可逆的

损害,安全性有待考量。最后,规范性差。尽管此类造模方法成功构建出一批中医证候模型,然而,由于造模用药剂量、用药方式、用药时间等尚未形成统一的标准,同一药物可制备出相反的证型。这提示尚需进一步规范造模方法,以牢固其可靠性。

### 3 中西医病证结合法

根据中医临床实践规律,中医证候与疾病实体具有不可分割的关联性。证候的生成与转化始终伴随疾病的演进过程。中西医病证结合模型构建法作为近些年兴起的动物模型造模方法,在方法论上实现了中医基础理论与临床辨证思维的系统融合,并整合了现代医学的客观评价体系,显著提升了西医病理机制与中医证候演变规律的临床吻合度,为中医药研究提供了更具实践价值的实验载体。

中西医病证结合模型多采用中医病因法复合现代医学病理法构建。肝细胞对胆红素的转化、摄取、结合能力下降是黄疸常见的病理机制;湿热内蕴、血瘀阻滞是黄疸阳黄证的核心病机。异硫氰酸萘酯选择性损伤胆管上皮细胞、抑制胆盐转运蛋白的表达、破坏胆管上皮细胞间的紧密连接,导致胆汁淤积,触发肝细胞的坏死或凋亡,最终造成肝损伤<sup>[52]</sup>。朱继孝等<sup>[53]</sup>基于以上认识,在用异硫氰酸萘酯灌胃诱导大鼠肝损伤的基础上,结合高温高湿环境法、高糖高脂饮食法,造成大鼠外感湿热之邪,内伤脾胃、气机失调、湿热内蕴,成功构建了黄疸阳黄证大鼠模型。脂质浸润学说认为,脂质水平升高导致的脂质代谢障碍是冠心病的重要病理机制<sup>[54]</sup>。津液黏稠,以痰为饮,积久导致血瘀,痰瘀互结是冠心病的核心病机。王朔等<sup>[55]</sup>基于以上认识,采用高脂饮食饲养联合冠状动脉左前降支结扎法成功构建冠心病痰瘀互结证大鼠模型。失眠以难以入睡为特点,以心神失养为核心病机。廖艳等<sup>[56]</sup>采用灌服盐酸普萘洛尔结合负重耐力游泳运动法构建失眠心脾两虚证动物模型。其中,盐酸普萘洛尔对血脑屏障具有较高的渗透性,易引起睡眠障碍,用以构建失眠模型<sup>[57]</sup>。同时,盐酸普萘洛尔减慢心率、抑制心脏收缩力,导致心失所养;加之过劳伤脾,脾胃虚弱,气血生化无源,心神难以濡养,加剧心失所养,发为心脾两虚证失眠。病证结合模式下构建的失眠动物模型将其中医证型细化,有助于进一步开展中医药治疗失眠的现代化研究。病毒性肺炎具备流行性、传染性等特点,其基本病机为疫毒

表2 常见的现代医学病因病理构建方法、实验动物选择、作用机制以及中医证型

Table 2 Common construction methods, laboratory animal selections, mechanisms, and traditional Chinese medicine syndromes of etiology and pathology of modern medicine

| 造模方法<br>Construction methods                                                                                                                   | 实验动物选择<br>Laboratory animal selections                 | 作用机制<br>Mechanisms                                         | 中医证型<br>Traditional Chinese medicine syndromes |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 肌肉注射氢化可的松法 <sup>[4]</sup><br>Intramuscular hydrocortisone injection <sup>[4]</sup>                                                             | 雄性SD大鼠                                                 | 抑制促肾上腺激素及肾上腺素的分泌,导致机体出现体重下降、萎靡、耐寒力低等肾阳虚证的症候群               | 肾阳虚证                                           |
| 灌胃甲状腺片法 <sup>[36]</sup><br>Gavage thyroid tablet <sup>[36]</sup>                                                                               | 雄性KM小鼠                                                 | 甲状腺素含量升高,促进机体分解蛋白质、糖原和脂肪,导致机体基础代谢率升高,产热量增加,体温升高,体重下降       | 阴虚证、虚热证                                        |
| 腹腔注射环磷酰胺法 <sup>[37]</sup><br>Intraperitoneal cyclophosphamide injection <sup>[37]</sup>                                                        | KM小鼠,雌雄各半                                              | 抑制骨髓造血功能                                                   | 血虚证                                            |
| 皮下注射乙酰苯肼法 <sup>[38]</sup><br>Subcutaneous injection of acetylphenylhydrazine <sup>[38]</sup>                                                   | 雄性Wistar大鼠                                             | 干扰葡萄糖-6-磷酸脱氢酶对红细胞膜造成氧化损伤,造成溶血性贫血                           | 血虚证                                            |
| 皮下注射肾上腺素法 <sup>[40]</sup><br>Subcutaneous injection of epinephrine <sup>[40]</sup>                                                             | 雄性SD大鼠                                                 | 机体儿茶酚胺含量变化引发焦虑,肝气郁结,肝失疏泄,血液运行不畅                            | 气滞血瘀证                                          |
| 冠状动脉结扎法 <sup>[41]</sup><br>Coronary ligation <sup>[41]</sup>                                                                                   | 雄性SD大鼠                                                 | 血运失畅,心脉瘀阻                                                  | 血瘀证                                            |
| Ameroid 缩窄环压迫冠状动脉法 <sup>[42]</sup><br>Ameroid stenotic ring compression of coronary artery <sup>[42]</sup>                                     | 中华小型猪                                                  | 缩窄环缓慢膨胀,压迫冠状动脉,阻碍血行                                        | 血瘀证                                            |
| 去势法——切除性腺法 <sup>[43]</sup><br>Castration-removal of the gonad <sup>[43]</sup>                                                                  | 雌性SD大鼠                                                 | 下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱,性激素分泌失调,基础代谢及体温调节能力下降,出现畏寒肢冷等肾阳虚证的症候群       | 肾阳虚证                                           |
| 烟叶加刨花烟熏刺激法 <sup>[45]</sup><br>Smoke-stimulated method of tobacco leaf and wood shavings <sup>[45]</sup>                                        | SD大鼠,雌雄各半                                              | 模仿空气污染,诱导肺、气管及支气管发生氧化应激和炎症反应,耗伤肺气                          | 肺气虚证                                           |
| <sup>60</sup> Co $\gamma$ 射线全身照射法 <sup>[46-47]</sup><br>Whole body irradiation of <sup>60</sup> Co $\gamma$ <sup>[46-47]</sup>                 | 雌性C57BL/6J小鼠 <sup>[46]</sup><br>雌性SD大鼠 <sup>[47]</sup> | 电离辐射诱导骨髓造血功能障碍,血液生成乏源<br>电离辐射损伤骨髓,继而精不化血、髓海空虚,而肾主骨髓,导致肾精不充 | 血虚证<br>肾精亏虚证                                   |
| 腹腔注射脂多糖法 <sup>[49]</sup><br>Intraperitoneal injection of lipopolysaccharides <sup>[49]</sup>                                                   | 雄性SD大鼠                                                 | 外邪入侵、热盛为毒,热毒炽盛、炼血成瘀                                        | 热毒血瘀证                                          |
| 高脂高糖饮食、湿热环境联合感染登革病毒法 <sup>[51]</sup><br>High-fat and high-sugar diet, damp and hot environment combined infection dengue virus <sup>[51]</sup> | BALB/c和C57BL/6小鼠,雌雄各半                                  | 外感湿热,外湿引动内湿,加之病毒在机体内刺激炎症发生,促进形成湿热证                         | 湿热证                                            |

外侵，正气亏虚，肺脏受邪，归属于中医学“疫病”范畴<sup>[58]</sup>。庞博等<sup>[59]</sup>先使用人工气候箱提供湿热环境以模拟湿热疫毒袭肺，继而采用人冠状病毒稀释液滴鼻感染以引起肺部炎症，最终形成湿热疫毒袭肺证小鼠模型。类风湿性关节炎表现为持久反复的关节滑膜炎，关节畸形和功能障碍，归属于中医“痹证”范畴。《素问》曰：“风寒湿三气杂至，合而为痹也。”中医认为，风、寒、湿、热之邪外袭，痹阻关节，不

通为痛，发为痹证。Ⅱ型胶原可触发自身免疫反应，引起T细胞过度激活、促炎因子和Ⅱ型胶原特异性抗体表达上调等，造成软骨破坏、纤维蛋白沉积、滑膜细胞增生、血管翳形成、骨膜成骨等，可用于构建类风湿性关节炎模型<sup>[60]</sup>。单纯的Ⅱ型胶原诱导的类风湿性关节炎模型的中医证候特征不明确，而单纯的风寒湿和风湿热环境因素并不能引起类风湿性关节炎的病理学改变。丁子桐等<sup>[61]</sup>对Wistar大鼠进行皮内注射

Ⅱ型胶原以复制类风湿关节炎模型，继而对大鼠置于条件可控的动物实验箱中以模拟寒湿、湿热环境因素，最终成功建立寒湿痹、湿热痹病证结合模型。然而，痹证存在“风寒湿热痹阻—痰瘀阻络—肝肾亏虚”的证候演变规律，该模型尚不能系统地模拟证候随疾病进展的转化规律，后续可尝试通过在痹证的不同阶段，分别施加风寒湿热环境、营养干预等因素，动态模拟证候演变。

中西医病证结合构建法的造模方法、实验动物选择、作用机制及中医证型等见表3。中西医病证结合

法构建的中医证候模型突破了传统研究中“病”与“证”的割裂状态，兼具中医证候特征与西医病理表证双重属性，且相较于单一的西医病理模型或单一的中医病因病机模型，其更贴近中医药理论体系及临床实践需求，已成为现代中医药基础研究动物模型构建的重要方法。然而，该类模型仍面临以下局限性：其一，与单纯证候模型类似，存在证候辨识标准模糊的共性问题；其二，该模型尚未完全突破单纯西医模型与人类疾病存在异质性的瓶颈，模型的西医病理特征与临床患者实际病程的吻合度仍需提升。

表3 常见的中西医病证结合构建方法、实验动物选择、作用机制以及中医证型  
Table 3 Common construction methods, laboratory animal selections, mechanisms, and traditional Chinese medicine syndromes of integration of traditional Chinese medicine and Western medicine for diseases and syndromes

| 造模方法<br>Construction methods                                                                                                                                                                          | 实验动物选择<br>Laboratory animal selections | 作用机制<br>Mechanisms                                                                                        | 中医证型<br>Traditional Chinese medicine syndromes |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 异硫氰酸苯酯灌胃法结合湿热环境法、高糖高脂饮食法 <sup>[53]</sup><br>Oral administration of $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate along with the hot and humid environment and high-fat and high-carbohydrate diet <sup>[53]</sup> | 雄性SD大鼠                                 | 异硫氰酸苯酯灌胃强化肝损伤，胆红素代谢障碍，导致黄疸；外感湿热之邪、高糖高脂的饮食因素诱发脾胃气机失调、湿热内蕴，引起阳黄证                                            | 黄疸阳黄证                                          |
| 冠状动脉结扎法联合高脂饮食法 <sup>[55]</sup><br>Coronary artery ligation combined with a high-fat feeding diet <sup>[55]</sup>                                                                                      | 雄性Wistar大鼠                             | 冠状动脉结扎直接阻断血流，血行不畅，瘀阻脉络，符合“瘀证”；高脂饮食导致痰浊内生，壅塞脉道，阻滞气机，形成“痰证”；二者结合，形成痰瘀互结证                                    | 冠心病痰瘀互结证                                       |
| 灌服盐酸普萘洛尔法联合负重力竭游泳运动法 <sup>[56]</sup><br>Oral administration of propranolol hydrochloride solution and weight-loaded exhaustive swimming <sup>[56]</sup>                                               | 雄性KM小鼠                                 | 盐酸普萘洛尔减慢心率、抑制心脏收缩力；过劳伤脾，脾胃虚弱，气血生化无源；二者结合，导致心神失养，发为心脾两虚证失眠                                                 | 失眠心脾两虚证                                        |
| 病毒滴鼻感染法联合湿热环境法 <sup>[59]</sup><br>External damp-heat stimulation and viral intranasal infection <sup>[59]</sup>                                                                                       | BALB/c小鼠，雌雄各半                          | 滴鼻感染直接侵袭呼吸道黏膜上皮细胞；疫毒外侵，正气亏虚，肺脏受邪；湿性黏滞、热性炎上，湿热环境导致气机壅滞，津液输布失常，湿热内蕴，熏蒸肺卫，发为湿热疫                              | 人冠状病毒肺炎湿热疫毒袭肺证                                 |
| 皮内注射Ⅱ型胶原法结合寒湿环境法(或湿热环境法) <sup>[61]</sup><br>Intradermal injection of type Ⅱ collagen combined with the cold and damp environment (or hot and humid environment) <sup>[61]</sup>                       | Wistar大鼠                               | Ⅱ型胶原管翳形成及软骨破坏，寒湿侵袭关节，寒性收引、湿性黏滞，导致经络闭阻、气血运行不畅，形成寒湿痹证<br>Ⅱ型胶原管翳形成及软骨破坏，湿热内蕴，熏蒸关节，炼液成痰、灼血成瘀，瘀则不通，不通则痛，发为湿热痹证 | 类风湿关节炎寒湿证<br>类风湿关节炎湿热证                         |

4 总结与展望

中医证候动物模型的构建是开展中医药现代化研究的关键环节。当前，中医证候动物模型的研究取得了丰硕成果，其在一定程度上模拟了中医临床的实际情况，丰富了中医证候的科学内涵，极大地推动了中医药的现代化发展。本文系统梳理了中医病因病机构

建法、现代医学病因病理构建法及中西医病证结合法的研究进展，发现3类方法在模型构建逻辑与技术上呈现出一定的互补性。中医病因病机法通过模拟六淫外邪、情志失调等中医病因，较好地体现了中医整体观与辨证论治特色，但存在造模成功率低、病因-证候拟合度不足及模型稳定性差等局限；现代医学病因病理法基于微观病理机制，通过药物干预、手术建模等

技术实现了中医证候的构建,具有客观指标明确、可重复性高的优势,但存在偏离中医证候本质内涵、安全性不足等问题;中西医病证结合法则通过整合中医病机理论与西医病理特征,显著提升了模型的临床吻合度,但仍面临证候辨识标准模糊、疾病进展模拟失真等共性挑战。

鉴于上述归纳的3类不同构建方法的优劣势,未来有关构建中医证候动物模型的研究可围绕以下3个方向展开:(1)遵循多维适配标准选择实验动物——从中医证候适配性、疾病病理吻合度、研究目标导向性3个维度匹配符合目标证候生理病理特征、目标疾病生物学机制以及实验需求的模型动物种类;(2)量化造模因素——基于临床流行病学数据确定核心病因及病理机制并通过预实验优化干预强度与时间梯度,最后结合物种代谢特征量化造模参数以便于他人借鉴;(3)开发多维度的证候模型评价量表——基于中医整体观与辨证逻辑,收集动物体表征象、代谢数据、行为谱以及病证特异性指标等,开发涵盖“宏观表征-微观指标”的多维度证候模型评价量表以标准化中医证候动物模型构建效果的评价。

#### [作者贡献 Author Contribution]

王笑铭负责文献检索、数据提取和撰写论文;  
孟晨晨、范鹿协助文献检索及文献数据提取;  
李艳阳协助文献检索、修订稿件;  
张军平协助论文写作指导;  
吕仕超负责论文写作指导、审核论文。

#### [利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

#### [参考文献 References]

- [1] 李磊,刘建勋,任钧国,等.中医药动物模型研究现状及展望[J].中国比较医学杂志,2022,32(1):104-110. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.01.014.  
LI L, LIU J X, REN J G, et al. Research status and perspective of animal models in research and development traditional Chinese medicine[J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 104-110. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.01.014.
- [2] MUKHERJEE P, ROY S, GHOSH D, et al. Role of animal models in biomedical research: a review[J]. Lab Anim Res, 2022, 38(1):18. DOI:10.1186/s42826-022-00128-1.
- [3] 高振,刘莹莹,朱玉龙.中医证候模型:从定位基础到模拟临床[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1045-1050.  
GAO Z, LIU Y Y, ZHU Y L. Traditional Chinese medicine syndrome model: From basis research to simulated clinic[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(3):1045-1050.
- [4] 邝安堃,吴裕炘,丁霆,等.某些助阳药对于大剂量皮质素所致耗竭现象的影响[J].中华内科杂志,1963,11(2):113-116. DOI: 10.

3760/cma.j.issn.0578-1426.1963.02.109.

- KUANG A K, WU Y X, DING T, et al. The influence of certain yang-boosting drugs on the exhaustion phenomenon caused by high-dose corticosteroids[J]. Chin J Intern Med, 1963, 11(2): 113-116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.1963.02.109.
- [5] 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.  
LI S H, LI S N, ZHOU F, et al. Thought on study of animal models of traditional Chinese medicine syndromes[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(8):3357-3361.
- [6] 马程功,马跃荣.中医药证候动物模型的研究进展[J].成都中医药大学学报,2018,41(1):119-123. DOI: 10.13593/j.cnki.51-1501/r.2018.01.119.  
MA C G, MA Y R. Progress research in traditional Chinese medicine syndrome animal models[J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2018, 41(1): 119-123. DOI: 10.13593/j.cnki.51-1501/r.2018.01.119.
- [7] 杨敏春,申力,郭阳璐,等.病因学研究进展[J].中华中医药杂志,2017,32(1):206-209.  
YANG M C, SHEN L, GUO Y L, et al. Research progress of TCM etiology[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(1): 206-209.
- [8] 张秀梅,韩金祥.中医病机的科学内涵[J].中华中医药学刊,2012,30(11):2400-2402. DOI: 10.13193/j. archtcm. 2012.11.34. zhangxm.022.  
ZHANG X M, HAN J X. Discussion on scientific connotation of tradition Chinese pathogenesis[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2012, 30(11): 2400-2402. DOI: 10.13193/j. archtcm. 2012.11. 34.zhangxm.022.
- [9] 卢红蓉,刘孚嘉,贾海骅,等.2020—2022年中医病因病机学说研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(12):1915-1920. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2022.12.009.  
LU H R, LIU F J, JIA H H, et al. Research progress on etiology and pathogenesis of TCM from 2020 to 2022[J]. J Basic Chin Med, 2022, 28(12): 1915-1920. DOI: 10.19945/j.cnki. issn. 1006-3250.2022.12.009.
- [10] 曹兵,曾梦楠,张钦钦,等.基于风寒表证大鼠的麻黄升浮药性研究[J].中华中医药杂志,2022,37(12):7298-7305.  
CAO B, ZENG M N, ZHANG Q Q, et al. Study on the ascending and floating medicinal properties of *Ephedra* based on wind-cold exterior pattern rat[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(12):7298-7305.
- [11] 朱淑敏,宁为民,董明国,等.新冠肺炎寒湿疫小鼠模型的建立及其评价[J].中国比较医学杂志,2022,32(6):62-68. DOI: 3969/j.issn.1671-7856.2022.06.009.  
ZHU S M, NING W M, DONG M G, et al. Establishment and evaluation of a mouse model of COVID-19 as "cold-dampness epidemic"[J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6):62-68. DOI: 3969/j.issn.1671-7856.2022.06.009.
- [12] 郭彩云,高鹏,李俊莲,等.人工模拟不同外邪环境对正常及免疫低下小鼠一般情况的影响[J].中医杂志,2011,52(23):2034-2036. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2011.23.016.  
GUO C Y, GAO P, LI J L, et al. Influence of simulated exogenous pathogens on the general situations of normal and immunocompromised mice[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 52(23):2034-2036. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2011.23.016.

- [13] 王迪, 成秀梅, 李新华, 等. 加減温经汤对妇科寒凝血瘀证大鼠 Rho/ROCK 信号通路相关因子表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(8): 51-56. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.202001203.  
WANG D, CHENG X M, LI X H, et al. Effects of modified Wenjing decoction on Rho/ROCK signaling pathway related factors expression in rats with gynecological cold coagulation and blood stasis syndrome[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2020, 27(8): 51-56. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.202001203.
- [14] 吕冠华, 劳绍贤. 脾胃湿热证动物模型的建立与评价[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(3): 231-235. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3213.2005.03.020.  
LÜ G H, LAO S X. Establishment and evaluation of animal models of spleen-stomach damp-heat syndrome[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2005, 22(3): 231-235. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3213.2005.03.020.
- [15] 凌昌全, 李敏, 朱德增, 等. 阴虚证与糖皮质激素受体关系的临床与实验研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2001, 11(9): 532-533. DOI: CNKI:SUN:ZJZH.0.2001-09-002.  
LING C Q, LI M, ZHU D Z, et al. Clinical and experimental studies of the relationship between the weakness of Yin and Yang with glucocorticoid receptor[J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2001, 11(9): 532-533. DOI: CNKI: SUN: ZJZH.0.2001-09-002.
- [16] 刘志恒, 袁霞红, 刘林. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.09.015.  
LIU Z H, YUAN X H, LIU L. Progress on depressive animal models and their application in Traditional Chinese Medicine[J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(9): 109-114. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.09.015.
- [17] 李玉波, 于眉, 李君玲, 等. 方剂反证在构建病证结合动物模型中的作用: 以逍遥散反证抑郁症肝郁脾虚证为例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 44-50. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20212391.  
LI Y B, YU M, LI J L, et al. Role of counterevidence from Chinese medicinal prescription in construction of integrated disease-syndrome animal model: Xiaoyaosan as counterevidence for depression of liver depression and spleen deficiency syndrome[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(23): 44-50. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20212391.
- [18] 张怡, 张铭珈, 冯庭宇, 等. 肝郁气滞、肝郁脾虚证慢性应激模型大鼠外周血 Th17/Treg 平衡偏移的比较[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(2): 229-233. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.02.026.  
ZHANG Y, ZHANG M J, FENG T Y, et al. Comparison of Th17/Treg balance deviation in peripheral blood of chronic stress model rats with liver stagnation and qi stagnation and liver stagnation and spleen deficiency syndrome[J]. J Basic Chin Med, 2023, 29(2): 229-233. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.02.026.
- [19] 黄正团, 曹颖颖. 基于恐伤肾的阿尔茨海默病肾虚证大鼠模型的建立与评价[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(21): 2286-2291, 2296. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.21.002.  
HUANG Z T, CAO Y Y. Establishment and evaluation of a rat model of kidney deficiency syndrome combined with Alzheimer's disease based on fear of kidney injury[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 28(21): 2286-2291, 2296. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.21.002.
- [20] 李悦, 韩秀珍, 徐秋露, 等. 慢性疲劳综合征动物模型的构建与评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 234-242. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230999.  
LI Y, HAN X Z, XU Q L, et al. Establishment and evaluation of animal models of chronic fatigue syndrome[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(9): 234-242. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230999.
- [21] 黄彧. 人参治疗气虚型痴呆大鼠的药效及作用机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022. DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2022.001072.  
HUANG Y. Study on pharmacodynamics and mechanism of ginseng in treating dementia rats with Qi deficiency[D]. Changchun: Jilin University, 2022. DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2022.001072.
- [22] 胡中吉, 李艳玲, 邓常清. 力竭游泳联合大脑中动脉阻塞构建大鼠气虚血瘀型脑缺血再灌注模型的特征研究[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(4): 521-528. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20233103.  
HU Z J, LI Y L, DENG C Q. Study on the characteristics of qi deficiency and blood stasis type cerebral ischemia-reperfusion model induced by exhaustive swimming combined with middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2025, 42(4): 521-528. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20233103.
- [23] 于成瑶, 赵明镜, 王硕仁, 等. 水环境站台睡眠剥夺心虚证大鼠模型的再研究[J]. 山东中医杂志, 2005, 24(5): 297-300. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2005.05.028.  
YU C Y, ZHAO M J, WANG S R, et al. Re-study on rat model of sleep deprivation with heart deficiency syndrome in water environment platform[J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2005, 24(5): 297-300. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2005.05.028.
- [24] 李震, 贾素菊, 王华云, 等. 应用诱导劳倦过度、房事不节法建立肾阳虚模型的研究[J]. 山东中医学院学报, 1994, 18(6): 418-419. DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.1994.06.030.  
LI Z, JIA S J, WANG H Y, et al. Study on the establishment of kidney-Yang deficiency model by inducing overwork and sexual immorality[J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 1994, 18(6): 418-419. DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.1994.06.030.
- [25] 吴柳花, 吕圭源, 李波, 等. 黄精对长期超负荷游泳致阴虚内热模型大鼠的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1886-1891. DOI: 10.4268/cjcmm.20141025.  
WU L H, LV G Y, LI B, et al. Study on effect of *Polygonatum sibiricum* on Yin deficiency model rats induced by long-term overload swimming[J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(10): 1886-1891. DOI: 10.4268/cjcmm.20141025.
- [26] 陈丽娟, 高心雪, 吴瑾, 等. 脾虚型高脂血症模型小鼠的构建与评价[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(29): 6237-6242. DOI: 10.12307/2025.799.  
CHEN L J, GAO X X, WU J, et al. Construction and evaluation of spleen-deficiency hyperlipidemia mouse models[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(29): 6237-6242. DOI: 10.12307/2025.799.
- [27] 张婷婷, 李云英, 郭强中, 等. 痰证裸小鼠模型的建立及评价[J].

- 辽宁中医杂志, 2017, 44(4):842-844. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2017.04.058.
- ZHANG T T, LI Y Y, GUO Q Z, et al. Establishment and evaluation of nude mouse model of phlegm syndrome[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2017, 44(4):842-844. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2017.04.058.
- [28] 罗光宇, 黄秀凤, 杨明均, 等. 偏食法塑造大鼠脾气虚证模型研究[J]. 中医杂志, 1990, 31(4): 49-51. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1990.04.029.
- LUO G Y, HUANG X F, YANG M J, et al. Study on the model of spleen-qi deficiency syndrome in rats by partial eclipse method[J]. J Tradit Chin Med, 1990, 31(4):49-51. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1990.04.029.
- [29] 刘同林. 自然衰老SD大鼠肾阳虚模型的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2005. DOI:10.7666/d.y738100.
- LIU T L. Study on kidney Yang deficiency model of SD rats with natural aging[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2005. DOI:10.7666/d.y738100.
- [30] 梁华, 王燕, 朱明雪, 等. 基于方证相关探寻肾阳虚证物质基础的蛋白质组学研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12):10-13, 275. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.12.002.
- LIANG H, WANG Y, ZHU M X, et al. Proteomics on material basis of kidney-Yang deficiency syndrome based on relevance of formula and syndrome[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(12): 10-13, 275. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.12.002.
- [31] 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. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.09.027.
- CAI H Y, LI H, LI W H, et al. Effect of Rougui(cinnamonomi cortex) on blood glucose and lipids in rats with kidney-Yang deficiency[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(9):105-108. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.09.027.
- [32] 孙瑜嫻, 史鹏云, 王梓安, 等. 基于大鼠唾液生化指标的肾虚、脾虚体质差异研究[J]. 中医学报, 2021, 36(10):2178-2182. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.10.455.
- SUN Y R, SHI P Y, WANG Z A, et al. Study on differences of constitution of kidney deficiency and spleen deficiency based on biochemical indexes of saliva in rats[J]. Acta Chin Med, 2021, 36(10): 2178-2182. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.10.455.
- [33] 王琳, 张兰, 许可, 等. 基于SOCS13JAK-STATs信号通路探讨软坚消癭颗粒治疗肝郁脾虚型桥本甲状腺炎模型大鼠的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4):251-254, 301. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.04.053.
- WANG L, ZHANG L, XU K, et al. Experimental study of Ruanjian xiaoying granules(软坚消癭颗粒) in treatment of Hashimoto's thyroiditis model rats with liver stagnation and spleen deficiency based on SOCS13JAK-STATs signaling pathway[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(4): 251-254, 301. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.04.053.
- [34] 卞修武, 平铁芳. 我国病理学科发展面临的挑战和机遇[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(19):1815-1817. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201909212.
- BIAN X W, PING Y F. Pathology in China: challenges and opportunities[J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(19):1815-1817. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201909212.
- [35] 李玉洁, 魏丹丹, 魏茂林, 等. 基于动物物质与能量代谢检测评价3种肾阴虚证模型建立方法[J]. 中医学报, 2017, 32(1):83-88. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.01.020.
- LI Y J, WEI D D, WEI M L, et al. Evaluation of three kinds of kidney Yin deficiency modeling based on animal substance and energy metabolism detection[J]. Acta Chin Med, 2017, 32(1): 83-88. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.01.020.
- [36] 瞿昊宇, 谢梦洲, 何卫波, 等. 基于虚热证小鼠药效及机制分析的新五汁饮组方研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8):4670-4674.
- QU H Y, XIE M Z, HE W B, et al. Research of composite prescription of New Five-Juice Decoction based on pharmacodynamics mechanism analysis of deficiency-heat syndrome mice[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(8): 4670-4674.
- [37] 周俊, 黄丽萍, 吴素芬, 等. 三种血虚小鼠模型造模方法的比较研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8):2007-2008. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2011.08.093.
- ZHOU J, HUANG L P, WU S F, et al. Comparative study on three methods of blood-deficient mouse model[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2011, 22(8): 2007-2008. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2011.08.093.
- [38] 亢泽峰, 庄曾渊, 万素君, 等. 血虚证大鼠视网膜病理改变的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(3):43-46.
- KANG Z F, ZHUANG C Y, WAN S J, et al. Modeling method and evaluation of animal model of blood deficiency syndrome[J]. J Basic Chin Med, 2001, 7(3):43-46.
- [39] 李威, 王顺谱, 杨凤云. 肾阳虚证动物模型建立方法及评定标准研究进展[J]. 江西中医药, 2021, 52(8):74-76.
- LI W, WANG S P, YANG F Y. Research progress on establishment method and evaluation standard of animal model of kidney Yang deficiency syndrome[J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2021, 52(8):74-76.
- [40] 章正祥, 曹克刚, 王芬, 等. 皮下注射肾上腺素复制气滞血瘀模型的血流动力学初探[J]. 天津中医药, 2011, 28(1):9-11. DOI: CNKI:SUN:TJZY.0.2011-01-005.
- ZHANG Z X, CAO K G, WANG F, et al. Brief exploring of hemodynamics in model with Qi stagnation and blood stasis induced by subcutaneous injection of epinephrine[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2011, 28(1):9-11. DOI: CNKI:SUN:TJZY.0.2011-01-005.
- [41] 简维雄, 陈清华, 黄献平, 等. 大鼠心血瘀阻证心肌组织代谢组学的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(4):515-520. DOI: 10.7661/CJIM.2012.4.515.
- JIAN W X, CHEN Q H, HUANG X P, et al. Metabolomics study of the myocardial tissue of rats of cardiac blood stasis syndrome[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2012, 32(4):515-520. DOI: 10.7661/CJIM.2012.4.515.
- [42] 许文玉, 王伟, 郭淑贞, 等. 小型猪心肌缺血血瘀证动物模型的复制方法[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(4):409-413. DOI: CNKI:SUN:XBZX.0.2008-04-025.
- XU W Y, WANG W, GUO S Z, et al. Duplication of an animal model of myocardial ischemia with blood stasis syndrome in mini-swines[J]. J Chin Integr Med, 2008, 6(4): 409-413. DOI: CNKI:SUN:XBZX.0.2008-04-025.
- [43] 肖诚, 赵宏艳, 王燕, 等. 益肾蠲痹丸对肾虚证与脾虚证胶原诱导

- 性关节炎大鼠的疗效比较[J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(2): 102-107. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2014.02.010.
- XIAO C, ZHAO H Y, WANG Y, et al. Effect of Yi Shen Juan Bi Pill on CIA rats with kidney deficiency and spleen deficiency syndrome[J]. J China Jpn Friendsh Hosp, 2014, 28(2):102-107. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2014.02.010.
- [44] 邓亚胜, 林江, 黄慧, 等. 烟雾刺激法诱导呼吸系统疾病动物模型的研究及应用进展[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5):118-126. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.015.
- DENG Y S, LIN J, HUANG H, et al. Research and application progress of animal models of respiratory diseases induced by the smoke stimulation method[J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 118-126. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.015.
- [45] 王永杰, 魏丹丹, 王慧娟, 等. 参苓白术散对肺脾气虚反复呼吸道感染模型大鼠免疫功能的影响[J]. 中医药信息, 2020, 37(5):33-37. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.200126.
- WANG Y J, WEI D D, WANG H J, et al. Effects of Shenling Baizhu Powder on immune function in rats with recurrent respiratory tract infections of qi-deficiency of lung and spleen[J]. Inf Tradit Chin Med, 2020, 37(5): 33-37. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.200126.
- [46] 郭平, 王升启. 川芎嗪对血虚证小鼠骨髓细胞 IL-6 和 IL-18 基因表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(10):2152-2154. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2013.10.066.
- GUO P, WANG S Q. Effect of ligustrazine on IL - 6 and IL - 18 gene expression in bone marrow cell of blood deficiency mice induced by radiation[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2013, 40(10): 2152-2154. DOI: 10.13192/j. issn. 1000-1719.2013. 10.066.
- [47] 王惠琴, 丁晓南, 李淑萍, 等. 左归丸对<sup>60</sup>Co $\gamma$ 射线损伤大鼠外周血细胞及脾脏指数的影响[J]. 西部中医药, 2024, 37(12):11-15. DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2024.12.03.
- WANG H Q, DING X N, LI S P, et al. Influence of Zuogui pills on peripheral blood cells and the spleen indexes in rats with <sup>60</sup>Co $\gamma$ -rays injury[J]. West J Tradit Chin Med, 2024, 37(12):11-15. DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2024.12.03.
- [48] 唐永鑫, 曾南, 王建, 等. 病证结合“闭证”动物模型复制管见[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(5):848-850. DOI: 10.13192/j.ljtc.2009.05.179.tangyx.081.
- TANG Y X, ZENG N, WANG J, et al. My humble opinion on the reproduction of animal model with disease and syndrome combined with "closed syndrome"[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2009, 36(5): 848-850. DOI: 10.13192/j. ljtc. 2009.05.179. tangyx.081.
- [49] 江欢, 周岩, 孙晓红, 等. 中医“热毒血瘀证”模型大鼠血管内皮损伤及血小板功能障碍研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(4):425-428. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2009.04.022.
- JIANG H, ZHOU Y, SUN X H, et al. Study of vascular endothelial cells injury and platelet dysfunction in rats with noxious heat and blood stasis syndrome[J]. Chin J Integr Med Cardio /cerebrovascular Dis, 2009, 7(4):425-428. DOI: 10. 3969/j.issn.1672-1349.2009.04.022.
- [50] 陈佳美, 朱青, 朴胜华, 等. 湿热证动物模型造模方法的文献挖掘研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9):1399-1404. DOI: 10. 19945/j.cnki.issn.1006-3250.20210419.002.
- CHEN J M, ZHU Q, PIAO S H, et al. Research on literature mining of animal models with damp-heat syndrome[J]. J Basic Chin Med, 2021, 27(9): 1399-1404. DOI: 10.19945/j. cnki. issn.1006-3250.20210419.002.
- [51] 马丹娟, 黄仕营, 熊建英, 等. 两种品系小鼠建立登革病毒感染的湿热证模型研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6):820-824. DOI: CNKI:SUN:ZZXJ.0.2011-06-032.
- MA D J, HUANG S Y, XIONG J Y, et al. Study on two strains of mouse developing dampness-heat models infected by dengue virus[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2011, 31(6):820-824. DOI: CNKI:SUN:ZZXJ.0.2011-06-032.
- [52] MOSAOA R M, AL-RABIA M W, ASFOUR H Z, et al. Targeting SIRT1/AMPK/Nrf2/NF- $\kappa$ B by sitagliptin protects against oxidative stress-mediated ER stress and inflammation during ANIT-induced cholestatic liver injury[J]. Toxicology, 2024, 507: 153889. DOI:10.1016/j.tox.2024.153889.
- [53] 朱继孝, 李雪激, 李磊, 等. 栀子柏皮汤及其拆方对中医阳黄证黄疸大鼠退黄作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(1):25-30. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.01.007.
- ZHU J X, LI X W, LI L, et al. Therapeutic effects of Zhizi Baipi decoction and its separated prescriptions on relieving jaundice of jaundice rat with Yang-jaundice syndrome[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2015, 26(1):25-30. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.01.007.
- [54] DU J C, WU W, ZHU B R, et al. Recent advances in regulating lipid metabolism to prevent coronary heart disease[J]. Chem Phys Lipids, 2023, 255: 105325. DOI: 10.1016/j. chemphyslip. 2023.105325.
- [55] 王朔, 梁如, 许慧愚, 等. 高脂饲料联合结扎冠状动脉左前降支探讨冠心病痰瘀互结证大鼠模型的建立与评价[J]. 天津中医药, 2018, 35(10):727-731. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2018.10.03.
- WANG S, LIANG R, XU H Y, et al. Establishment and evaluation of phlegm and blood-stasis syndromn on coronary heart disease model by high-fat diet combined with ligation of left anterior descending coronary artery in rats[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2018, 35(10): 727-731. DOI: 10.11656/j. issn. 1672-1519.2018.10.03.
- [56] 廖艳, 热依拉·吐尔逊, 高鑫, 等. 补脾养心方对心脾两虚证失眠小鼠补益心脾及改善睡眠的研究[J]. 环球中医药, 2023, 16(7):1279-1287. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2023.07.001.
- LIAO Y, TUERXUN REYILA, GAO X, et al. A study on Bupiyangxin decoction on the improvement of the heart and spleen and sleep improvement in mice with insomnia with two deficiency of the heart and spleen[J]. Glob Tradit Chin Med, 2023, 16(7):1279-1287. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2023. 07.001.
- [57] XERFAN E M S, ANDERSEN M L, FACINA A S, et al. Sleep disturbances as an adverse effect of propranolol use in children with infantile hemangioma[J]. World J Pediatr, 2020, 16(5):537-538. DOI:10.1007/s12519-019-00335-2.
- [58] WANG S X, WANG Y, LU Y B, et al. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia based on the theory of traditional Chinese medicine[J]. J Integr Med, 2020, 18(4):275-283. DOI:10.1016/j.joim.2020.04.001.
- [59] 庞博, 张敬升, 郭姗姗, 等. 人冠状病毒 229E 湿热疫毒袭肺病证结合小鼠模型的建立及评价[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(1):40-45. DOI:10.19803/j.1672-8629.20220320.

- PANG B, ZHANG J S, GUO S S, et al. Establishment and evaluation of a mouse model combining disease with syndrome of HCoV-229E pneumonia with lung-attacking damp-heat syndrome[J]. Chin J Pharmacovigil, 2023, 20(1):40-45. DOI:10.19803/j.1672-8629.20220320.
- [60] ŠTEIGEROVÁ M, ŠÍMA M, SLANAŘ O. Pathogenesis of collagen-induced arthritis: role of immune cells with associated cytokines and antibodies, comparison with rheumatoid arthritis[J]. Folia Biol, 2023, 69(2): 41-49. DOI: 10.14712/fb2023069020041.
- [61] 丁子桐, 熊海霞, 高琴琴, 等. 胶原诱导性关节炎病/证模型大鼠血清细胞因子表达谱的初步研究[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(4):28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.04.005.
- DING Z T, XIONG H X, GAO Q Q, et al. Preliminary study on

serum cytokine expression profiles in rats with collagen-induced arthritis, cold-damp arthralgia or damp-heat arthralgia[J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(4): 28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.04.005.

(收稿日期:2025-03-13 修回日期:2025-06-07)

(本文编辑:丁宇菁)

#### [引用本文]

王笑铭, 孟晨晨, 范鹿, 等. 中医证候类动物模型构建方法概述[J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(5): 596-610. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2025.038.

WANG X M, MENG C C, FAN L, et al. An overview of strategies for constructing animal models of traditional Chinese medicine syndromes[J]. Lab Anim Comp Med, 2025, 45(5): 596-610. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2025.038.

## 《实验动物与比较医学》出版伦理声明

为加强科研诚信与学术道德建设, 树立良好学风和期刊形象, 建立和维护公平、公正的学术交流生态环境, 《实验动物与比较医学》承诺严格遵守并执行国家有关科研诚信和学术道德的政策与法规。同时, 为促进我国实验动物科学与比较医学科研成果的国际交流与认可, 本刊参照并遵循国际出版伦理委员会 (Committee on Publication Ethics, COPE) 和国际医学期刊编辑委员会 (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) 等国际通行的出版伦理规范。因此, 本刊根据目前实际情况, 特作以下声明, 借此规范作者、同行评议专家、期刊编辑等在投稿、审稿、编辑出版全流程中的行为, 并接受学术界和全社会的监督。

1. 所有来稿必须是作者的原创作品, 如文中使用先前发表的观点和数据等应准确引用, 如使用图片和表格则需要提供相关的版权及许可证明。

2. 本刊坚决抵制第三方代写或代投、抄袭 (即剽窃)、造假 (包括伪造及篡改) 等学术不端行为。一经发现, 编辑部立即撤稿, 该文所有作者均会被列入黑名单。

3. 本刊不接受重复发表文章 (包括不同语种), 也不允许作者一稿多投 (包括同时或错时)。稿件一旦受理, 编辑部将第一时间处理。若作者有加急需求, 可第一时间联系编辑部寻求帮助。

4. 作者投稿前须确认署名及顺序, 所有作者均须对该文的科研诚信负责。投稿时应登记所有署名作者的基本信息, 并在文末附作者贡献说明及利益冲突声明。职务作品投稿还应经得作者所在单位审批同意。

5. 涉及人体及实验动物的研究性论文需在研究开展前通过医学伦理或动物实验伦理审查, 投稿时需提交审查批件的电子扫描件。正文中应注明伦理审批机构名称及批号, 并在文末附中英文的医学伦理声明。

6. 若来稿有过投稿他刊的经历, 本刊鼓励作者第一时间如实说明, 并提供以往的审稿意见及修改情况 (包括补充论据或解释说明)。这样的诚信行为有利于提高该稿在本刊的审稿速度和录用概率。

7. 本刊实行严格的三审制度, 所有来稿均需通过编辑部初审、同行评议专家外审和主编定稿会终审共3个审稿环节, 才决定录用与否。

8. 本刊审稿专家和编辑均须公正、尽责对待所有来稿, 对学术不端行为不姑息、不偏袒, 努力维护期刊学术声誉, 并在文章未发表前不随意公开研究内容, 以保障作者的首发权。

9. 所有来稿若涉及学术不端行为, 均须由作者本人负责。本刊对已发现的学术不端作者, 保留通报其所在单位及同领域期刊社的权利。

《实验动物与比较医学》编辑部