

胃溃疡中西医临床病证结合动物模型分析

陈力铭¹, 刘国政², 杨硕², 李言¹, 周丽杰¹, 孙阳阳¹, 赵一霖¹, 肖景东³

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第四医院, 辽宁 沈阳 110101;
3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要:胃溃疡因其高发病率、高复发率以及高医疗负担而受到人们的广泛关注。建立科学合理的胃溃疡动物模型在胃溃疡发病机制及相关药物的研究中有着重要意义。文章通过检索中国知网(CNKI)、PubMed等数据库,对现有常见的胃溃疡动物模型进行归纳总结,并根据胃溃疡中西医临床病证特点对其进行临床吻合度评价。目前各造模方法与西医临床特点吻合度普遍较高,均符合西医诊断标准核心指标;中医临床特点吻合度大多较低。其中西医临床吻合度最高的是乙酸浸渍模型,中医临床吻合度最高的是肝郁脾虚证胃溃疡模型。可以通过完善宏观指标以及纳入微观指标两方面对模型评价方法进行改进以构建更加贴合中医临床特点的胃溃疡模型。

关键词:胃溃疡;动物模型;病证结合;评价标准;中西医结合

中图分类号: R256.3 文献标志码: A DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.08.008

Analysis of Animal Models of Gastric Ulcer Chinese Clinical Syndrome and Western Disease

CHEN Liming¹, LIU Guozheng², YANG Shuo², LI Yan¹, ZHOU Lijie¹,
SUN Yangyang¹, ZHAO Yilin¹, XIAO Jingdong³

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine Hospital Subsidiary Fourth, Shenyang 110101, Liaoning, China; 3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: The gastric ulcer has received widespread attention because of its high incidence, high recurrence rate and high medical burden. The establishment of scientific and reasonable animal models of gastric ulcers is of great significance in the study of gastric ulcer pathogenesis and related drugs. In this article, we searched CNKI and PubMed databases to summarize the existing common animal models of gastric ulcers and evaluated the degree of clinical consistency according to the characteristics of gastric ulcers in Chinese and Western medicine. The current modeling methods and Western clinical features generally have a high degree of agreement, all in line with the core indicators of Western diagnostic standards; most of the Chinese clinical features have a lower degree of agreement. The model with the highest degree of clinical agreement between Chinese and Western medicine is the acetic acid impregnation model; the model with the highest degree of clinical agreement between Chinese medicine is the gastric ulcer model of liver depression and spleen deficiency. The model evaluation method can be improved by refining macro indicators and incorporating micro indicators in order to construct a gastric ulcer model that is more in line with the clinical characteristics of TCM.

Keywords: gastric ulcer; animal model; combination of disease and syndrome; evaluation criteria; integrated traditional Chinese and Western medicine

胃溃疡是一种以周期性上腹痛为主要临床表现的常见消化系统疾病。其具有高发病率、高复发率和高医疗负担的特点^[1-3]。胃溃疡的发病机制目前尚不完全清楚,虽然过去几十年来由于质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂及抗菌药物的广泛使用,胃溃疡的发病率有所下降,但胃溃疡复发率及并发症的发生率依旧没有得到有效控制^[4]。所以为了研究胃溃疡病理机制、疗效机制及新药研制,构建科学可靠的胃溃疡动物模型,特别是与中西医临床病证特点相吻合的胃溃疡动物模型至关重要。本文归纳分析现有胃溃疡中西医动物模型,分析各动物模型与胃溃疡中西医临床病证特点吻合情况,总结各造

模方法的优缺点,以期完善胃溃疡动物模型提供参考。

1 胃溃疡的病因病机

1.1 现代医学病因病机

现代医学对胃溃疡的病因及发病机制尚未完全阐明,一般认为本病是由黏膜的损害因素与黏膜的保护、修复因素失衡所导致,损害因素包括胃酸、胃蛋白酶、幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染、非甾体抗炎药物、应激、酒精、胆汁反流等^[5-9]。保护及修复因素包括胃黏膜黏液—碳酸氢盐屏障、黏膜循环血流、表皮生长因子、细胞更新等^[10-11]。一旦损害因素超过保护及修复因素时就会发生溃疡,

基金项目:国家自然科学基金(82074296);辽宁省教育厅高校科研基金项目(L202063)

作者简介:陈力铭(1999-),男,辽宁大连人,硕士在读,研究方向:消化系统疾病中医药治疗研究。

通讯作者:肖景东(1971-),男,辽宁丹东人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医消化病治疗研究。

其中幽门螺杆菌感染和非甾体抗炎药损害胃黏膜屏障作用,从而导致胃溃疡发生是最常见的病因。

1.2 中医病因病机

中医对于胃溃疡尚无统一病名,根据胃溃疡临床症状及内镜下表现,可将其归属于中医“胃脘痛”“痞证”“嘈杂”“胃疡”“胃痛”等范畴^[12-14]。各医家对胃溃疡的病机认识各不相同,中医普遍认为胃溃疡病位在胃,与肝、脾功能失调关系密切,病因主要有外邪犯胃、饮食不节、情志内伤、素体虚弱等。胃腑气机失和,不通则痛,脉络失养,不荣则痛为胃溃疡的基本病机^[15]。国医大师周学文教授又提出“毒热”病因学说,认为毒热是胃溃疡发生的关键,病由毒起,热由毒化,“热盛则肉腐,肉腐则为脓。”(《灵枢·痈疽》)进而发为胃溃疡^[16]。这一创新学说目前也被广泛认可。

2 胃溃疡临床特点及诊断标准

2.1 西医临床特点及诊断标准

根据《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[17]、《消化性溃疡基层诊疗指南(2023年)》^[18]及《消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022年,上海)》^[19]归纳胃溃疡西医诊断标准。参考田硕等^[20]提出的动物模型评价方法将胃溃疡西医诊断标准分为核心指标、直接相关指标、间接相关指标,并予以赋值。由于胃溃疡临床症状、体征缺乏特异性,确诊必须依靠胃镜及病理学检查,故将胃镜及病理学检查作为核心指标赋值60%:①胃溃疡在胃镜直视下通常呈圆形、椭圆形或线形,边缘锋利,基本光滑,为灰白色或灰黄色苔膜所覆盖,周围黏膜充血、水肿,略隆起;②病理组织学检查:组织缺损,充血水肿,腺体排列紊乱,有炎性细胞浸润。直接相关指标赋值30%,包括症状:①慢性、周期性、节律性上腹(偏左)痛;②饭后30 min后痛,至下次餐前缓解;③可伴有恶心、呕吐、反酸、烧心、嗝气、上腹部饱胀不适、食欲减退、体质量下降等症状及心理症候群;体征:④上腹部正中或偏左有局限性压痛。间接相关指标赋值10%,包括并发症:①出血:贫血、呕血或黑便;②穿孔:突然发生上腹部剧烈疼痛,查体有腹部压痛、反跳痛甚至板状腹;③幽门梗阻:查体可见胃型,振水音阳性;其他辅助检查:④钡餐检查:X线下出现壁龛或龛影;⑤Hp检测:包括非侵入性检测(¹³C尿素呼气实验、¹⁴C尿素呼气实验)与侵入性检测(血清学检测、胃镜下活检);⑥CT检查:对穿透性溃疡或穿孔及幽门梗阻有诊断意义;⑦粪便隐血及血常规检查:评估是否有活动性消化道出血;既往史:⑧既往胃病和治疗史;⑨Hp感染史;⑩药物应用史。

2.2 中医临床特点及诊断标准

目前各文献对胃溃疡的辨证有所差异^[21],本文暂根据《消化性溃疡中医诊疗专家共识(2023)》^[15]及相关文献^[22-23]将胃溃疡分为肝胃不和证、脾胃湿热证、肝胃郁热证、胃络瘀阻证、胃毒热证、脾胃虚弱(寒)证、胃阴不足证、肝郁脾虚证8种证型并归纳辨证依据。其中肝胃郁热证与胃毒热证虽辨证要点相似,但由于二者病机不同,故分别列出。具体辨证分型见表1。为分析胃溃疡动物模型与中医临床特点的吻合度,参考田硕等^[20]提出的动物模型评价方法为临床表现赋值,主症赋值60%,次症赋值40%。

表1 胃溃疡中医诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria of gastric ulcer in Chinese medicine

辨证分型	主症(60%)	次症(40%)
肝胃不和证	①脘腹胀满或疼痛;②两胁胀满	①每因情志不畅而发作或加重;②心烦易怒;③嗝气频作;④善叹息
脾胃湿热证	①脘腹痞满或疼痛;②口干或口苦	①口干不欲饮;②纳呆;③恶心或呕吐;④小便短黄;⑤大便黏腻
肝胃郁热证	①胃脘灼热疼痛;②口干口苦	①胸胁胀满;②泛酸;③烦躁易怒;④大便秘结
胃络瘀阻证	胃脘胀痛或刺痛,痛处不移	①夜间痛甚;②口干不欲饮;③呕血或黑便
胃毒热证	①胃脘灼痛;②泛酸;③急躁易怒	①嘈杂;②口干;③口苦
脾胃虚弱(寒)证	①胃脘隐痛喜温喜按;②得食痛减	①四肢倦怠;②畏寒肢冷;③口淡流涎;④便溏;⑤纳少
胃阴不足证	①胃脘痛隐隐;②饥而不欲食	①口干渴;②消瘦;③五心烦热
肝郁脾虚证	①胃脘胀痛或不适;②纳少;③便溏	①烦躁易怒;②失眠多梦;③嗝气反酸;④食后腹胀;⑤神疲乏力

3 胃溃疡动物模型分析

3.1 模型动物选择

胃溃疡动物模型的实验动物主要有猪、犬、猴、豚鼠、大鼠、小鼠等。猪、犬、猴等动物,其胃与人类具有相似的解剖和生理特征。但建立较大型的动物模型饲养条件要求高,价格昂贵,模型难以推广。实验室通常采用啮齿类动物如小鼠、大鼠、豚鼠等进行实验,虽然啮齿动物胃的解剖结构与人类胃的结构明显不同,但因其具有个体差异小、繁殖能力强、饲养简单、价格低廉的优点,故在实验中广泛应用^[24-27]。目前,大鼠是实验室最常用的胃溃疡造模对象,包括SD大鼠、Wistar大鼠。实验中选用雄性大鼠居多,认为可能与临床胃溃疡男性发病率高于女性有关。

现代医学认为, Hp感染是胃溃疡发生的重要病因。但由于Hp是人类胃黏膜上皮特有的寄生菌,不易在其他动物胃内定植。现虽已成功建立了猪、恒河猴、Balb/c小鼠、雪豹、猫等Hp感染动物模型^[28],但以上动物并不会因Hp感染而发生胃溃疡,无法很好地模拟人类Hp感染所致的胃溃疡。有学者研究发现Hp可在蒙古沙鼠的胃黏膜定植,并能引起胃溃疡的发生,被Hp感染的沙鼠胃病理改变与人类相似^[29],因此蒙古沙鼠是目前Hp感染型胃溃疡的最佳造模对象。

3.2 动物模型观察指标

胃溃疡动物模型通常以如下观察指标作为评价依据。①形态学观察:肉眼观察可见胃黏膜溃疡损伤;②组织病理学观察:胃黏膜组织标本HE染色,光镜下观察胃黏膜病理改变;③胃黏膜溃疡指数测定;④胃液检测:胃液体积、胃液总酸度、胃蛋白酶活性;⑤Hp检测:Hp尿素酶检测、细菌培养与鉴定、血清抗体检测;⑥相关因子测定:前列腺素E、超氧化物歧化酶、丙二醛、血清胃泌素(gastrin, GAS)、肿瘤坏死因子、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等;⑦一般症状与体征:精神状态、总体活动状态、食欲状态、

毛发光泽、粪便性状、体质量、进食量、饮水量、肛温；⑧局部外观改变：舌象、鼻唇、耳廓、爪趾；⑨以方测证。实验中常用⑦⑧⑨验证胃溃疡病证结合动物模型的中医证型。^[30-35]

3.3 造模方法及临床吻合度评价

通过查阅文献，总结近年来常用的胃溃疡动物模型制作方法，大致可以分为应激型、药物诱导型、酒精型、乙酸型、幽门结扎型、幽门螺杆菌感染型、复发型以及中医病证结合型8大类。并对各模型的临床病证特点吻合度进行量化计算，评价其优缺点。以期为胃溃疡动物模型制备的改进及标准化发展提供依据。具体造模方法及相关评价如下。

3.3.1 应激性胃溃疡动物模型

3.3.1.1 束缚—水浸应激致胃溃疡模型

造模动物：Wistar大鼠/SD大鼠。造模方法：将大鼠捆绑固定后直立浸于(20±5)℃的水箱中，液面保持在胸骨剑突水平，水浸7h以上后取出。模型评价：优点：操作简单，成模率高。缺点：溃疡表浅，无法诱发穿透性溃疡，与人类常见胃溃疡病理特点不相符。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②；吻合度60%。^[36-40]

3.3.1.2 束缚—冷应激致胃溃疡模型

造模动物：Wistar大鼠。造模方法：将大鼠置于单独的固定器内，在低温(4±1)℃下静止不动3.5~4h。模型评价：优点：操作简便，耗时短。缺点：发生溃疡表浅；造模方法缺乏统一标准。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②；吻合度60%。^[41-43]

3.3.1.3 运动应激致胃溃疡模型

(1)跑台运动力竭致应激性溃疡。造模动物：SD大鼠。造模方法：对大鼠进行每周5次，共6~8周的递增负荷训练。模型评价：优点：模拟运动应激病因，可用于研究运动应激性溃疡发生机制以及防治措施。缺点：运动时间、运动量、力竭标准等不统一。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②，直接相关指标①③，吻合度75%。符合中医肝胃不和证：主症①，次症②，吻合度40%；脾胃湿热证：主症①，次症②，吻合度38%；肝胃郁热证：主症①，次症③，吻合度40%；胃络瘀阻证：主症①，吻合度60%；胃毒热证：主症①③，吻合度40%；脾胃虚弱(寒)证：主症①，次症①④⑤，吻合度54%；胃阴不足证：主症①，次症②，吻合度43.3%；肝郁脾虚证：主症①②③，次症①⑤，吻合度76%。^[44-45]

(2)游泳力竭致应激性溃疡。造模动物：Wistar大鼠/SD大鼠。造模方法：大鼠尾部系2%体质量的金属丝，负重游泳至力竭。模型评价：优点：对研究运动应激性溃疡发生机制以及防治措施有积极意义。缺点：胃黏膜损伤较轻。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②；吻合度60%。^[46-47]

3.3.1.4 创伤应激致胃溃疡模型

(1)创伤性脑损伤致应激性溃疡。造模动物：SD大鼠。造模方法：大鼠麻醉后固定，切开头皮，分离骨膜，用电子皮质损伤撞击仪打击硬膜。模型评价：优点：对研究库欣溃疡有积极意义。缺点：造模所需条件较高；胃黏膜损伤轻浅，与库欣溃疡临床特点不符。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②；吻合度60%。^[48]

(2)尾状核脑出血致应激性溃疡。造模动物：SD大鼠。造模方法：大鼠麻醉后，切开顶部皮肤，钻穿颅骨，取尾静脉血由钻孔注入右脑实质，将切口皮肤缝合。模型评价：优点：可用于研究脑出血致急性应激性溃疡发病机制。缺点：造模难度较高，实验动物有一定死亡率；胃黏膜损伤轻；成模率较低。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②；吻合度60%。^[49]

3.3.2 药物诱导胃溃疡动物模型

3.3.2.1 阿司匹林致胃溃疡模型

造模动物：ICR小鼠/SD大鼠。造模方法：一次性或多次给予200 mg·kg⁻¹阿司匹林溶液灌胃。模型评价：优点：造模方法简便易行；造模原理明确。缺点：模型胃黏膜损伤轻，与人类典型胃溃疡不符。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②；间接相关指标⑩；吻合度61%。^[50-51]

3.3.2.2 吲哚美辛(消炎痛)致胃溃疡模型

造模动物：SD大鼠/Wistar大鼠/昆明小鼠/ICR小鼠。造模方法：一次性或连续多日给予吲哚美辛(消炎痛)溶液灌胃或腹腔注射。模型评价：优点：方法简便易行；模拟临床常见病因，原理明确。缺点：模型胃黏膜损伤轻；造模给药途径及剂量暂无统一标准。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②；间接相关指标⑩；吻合度61%。^[52-57]

3.3.2.3 利血平致胃溃疡模型

造模动物：昆明小鼠/ICR小鼠。造模方法：一次性或连续多日给予10 mg·kg⁻¹利血平腹腔注射。模型评价：造模方法简便易行；可用于胃溃疡发病机制的研究。缺点：模型胃黏膜损伤轻，与人类典型胃溃疡差距较大。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②；间接相关指标⑩；吻合度61%。^[58-60]

3.3.3 酒精性胃溃疡动物模型

3.3.3.1 无水乙醇致胃溃疡模型

造模动物：SD大鼠/昆明小鼠。造模方法：大鼠一次性给予5~6 mL·kg⁻¹体质量剂量的无水乙醇灌胃；小鼠一次性给予10 mL·kg⁻¹体质量剂量的无水乙醇灌胃。模型评价：优点：造模方法简单，成模速度快，重复性好；形成的溃疡特点与人胃黏膜损伤类似，可用于探讨胃溃疡发病机制及药物对胃黏膜的保护作用。缺点：有一定的动物死亡率。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②；吻合度60%。符合中医脾胃虚弱(寒)证：次症①②；吻合度16%。肝郁脾虚证：次症⑤；吻合度8%。^[56,61-63]

3.3.3.2 乙醇溶液致胃溃疡模型

造模动物：C57BL/6J小鼠/ICR小鼠/昆明小鼠。造模方法：一次性给予10 mL·kg⁻¹体质量剂量65%~90%乙醇溶液灌胃。模型评价：优点：造模方法简便，用时短；缺点：模型胃黏膜损伤较无水乙醇造模轻浅，乙醇溶液配置浓度无统一标准。中西医临床吻合度：符合西医核心指标①②；吻合度60%。^[64-65]

3.3.3.3 盐酸乙醇溶液致胃溃疡模型

造模动物：SD大鼠。造模方法：一次性给予10 mL·kg⁻¹体质量剂量且盐酸浓度为150 mmol·L⁻¹的盐酸/乙醇溶液灌胃。模型评价：优点：盐酸/乙醇复合因素损伤胃黏膜，加速胃黏膜的破坏；缺点：模型较无水乙醇单因素造模复杂。中西医临床吻合度：

符合西医核心指标①②;吻合度60%。^[66-67]

3.3.4 乙酸致胃溃疡动物模型

3.3.4.1 乙酸注射致胃溃疡模型

造模动物:Wistar大鼠/SD大鼠/BABL/C小鼠。造模方法:实验动物麻醉后,打开腹腔,游离出胃,自胃窦部浆膜层将冰乙酸或乙酸溶液注入黏膜肌层至黏膜下层;待胃壁出现白色溃疡环,还纳胃于腹腔,关闭腹腔。模型评价:优点:溃疡诱导过程简单,溃疡发生率为100%,重复性好;所致溃疡大小及严重程度能够保持一致。缺点:实验动物有一定死亡几率;溃疡面易与肝脏粘连。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②,间接相关指标①②,吻合度62%。符合中医胃络瘀阻证:次症③,吻合度13.3%;脾胃虚弱(寒)证:次症①②,吻合度16%;肝郁脾虚证:次症⑤,吻合度8%。^[68-71]

3.3.4.2 冰乙酸浸渍致胃溃疡模型

(1)冰乙酸—空心管接触致胃溃疡。造模动物:SD大鼠/Wistar大鼠。造模方法:大鼠麻醉后,打开腹腔,游离出胃;将空心管装置紧贴于胃窦部浆膜面上,向管内注入20 μL 冰乙酸持续30~60 s;用0.9%氯化钠溶液清洗创口后还纳胃于腹腔,关闭腹腔。模型评价:优点:操作较乙酸注射法简单,溃疡发生率100%,重复性好;所致溃疡大小及严重程度可控,所致溃疡与人类溃疡特点高度相似。缺点:实验动物有一定死亡率,溃疡面易与肝脏粘连。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②,直接相关指标①③,间接相关指标①,吻合度78.5%。符合中医肝胃不和证:主症①,吻合度30%;脾胃湿热证:主症①,次症②⑤,吻合度46%;肝胃郁热证:主症①,吻合度30%;胃络瘀阻证:主症①,次症③,吻合度73.3%;胃毒热证:主症①,吻合度20%;脾胃虚弱(寒)证:主症①,次症②④⑤,吻合度54%;胃阴不足证:主症①,吻合度30%;肝郁脾虚证:主症①②③,次症⑤,吻合度68%。^[72-74]

(2)冰乙酸—滤纸接触致胃溃疡。造模动物:SD大鼠。造模方法:大鼠麻醉后,打开腹腔,游离出胃;将冰乙酸浸泡过的合适大小圆形滤纸敷于浆膜表面30 s \times 2次;后用0.9%氯化钠溶液棉签将冰乙酸拭去,还纳胃于腹腔,关闭腹腔。模型评价:优点:溃疡发生率高,重复性好,所致溃疡大小及严重程度可控,与人类溃疡特点相符;缺点:溃疡面易与肝脏粘连。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②,直接相关指标③,吻合度67.5%;符合中医胃阴不足证:次症②,吻合度13.3%。^[75]

3.3.5 幽门结扎型胃溃疡动物模型

造模动物:SD大鼠/Wistar大鼠/ICR小鼠。造模方法:实验动物麻醉后,打开腹腔,使胃暴露在切口处,在胃幽门下穿线将幽门结扎(勿伤及血管),缝合腹壁切口。模型评价:优点:方法可靠,成模用时短,重复性好;缺点:幽门结扎手术难度较大,耗时较长,有实验动物死亡可能,不利于大样本实验。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;吻合度60%。^[76-79]

3.3.6 幽门螺杆菌感染性胃溃疡动物模型

3.3.6.1 热烙法+Hp菌液灌胃建立Hp感染性胃溃疡模型

造模动物:SD大鼠。造模方法:先将大鼠麻醉,

打开腹腔,电烙铁加热至45 $^{\circ}\text{C}$,灼烙胃壁5 s制作烧灼性胃溃疡模型;在灼烙后6 h给予大鼠5 mL \cdot kg⁻¹体质量剂量的Hp(SS1)菌液(2×10^9 菌 \cdot mL⁻¹)灌胃,连续3 d使其感染Hp,制造Hp感染性胃溃疡模型。模型评价:优点:模拟Hp感染因素;造模方法简便,用时短。缺点:模型胃溃疡发生与Hp感染无因果关系,与人类Hp感染性胃溃疡有差异。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②,直接相关指标③,间接相关指标⑤⑨,吻合度69.5%。符合中医脾胃虚弱(寒)证:次症①,吻合度8%;胃阴不足证:次症②,吻合度13.3%;肝郁脾虚证:次症⑤,吻合度8%。^[80]

3.3.6.2 Hp感染诱导自发胃溃疡模型

造模动物:蒙古沙土鼠。造模方法:给予蒙古沙土鼠0.5 mL Hp(ATCC 43504)菌液灌胃,感染Hp 24周后可诱导胃溃疡发生。模型评价:优点:模拟人类胃溃疡Hp感染病因,模型胃黏膜在感染Hp后病理变化与人类类似;缺点:造模时间长,其间不稳定因素较多。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②,间接相关指标⑤⑨;吻合度62%。^[81]

3.3.7 胃溃疡复发动物模型

3.3.7.1 氯吡格雷诱导胃溃疡复发模型

造模动物:SD大鼠。造模方法:先通过乙酸浸渍法制作大鼠胃溃疡模型;待25 d后溃疡愈合,予8.0 mg \cdot kg⁻¹氯吡格雷(用0.5%羟甲基纤维素钠溶解氯吡格雷为最终注射浓度)灌胃,连续30 d制作胃溃疡复发模型。模型评价:优点:模拟胃溃疡复发,可用于胃溃疡复发机制及药物安全性的研究;缺点:造模周期长,成本高,方法难以推广。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②,间接相关指标⑦⑩;吻合度62%。^[82]

3.3.7.2 白细胞介素-1 β (IL-1 β)诱导胃溃疡复发模型

造模动物:Wistar大鼠。造模方法:先通过乙酸浸渍法制作大鼠胃溃疡模型;待90 d后观察溃疡愈合,予0.1~1 $\mu\text{g}\cdot$ kg⁻¹ IL-1 β 腹腔注射或1 $\mu\text{g}\cdot$ kg⁻¹ IL-1 β 静脉注射,48 h后诱导胃溃疡复发。模型评价:优点:模拟胃溃疡复发,可用于探究胃溃疡复发的病理机制;缺点:模型溃疡复发间隔时间长,期间不稳定因素多。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②,间接相关指标⑦;吻合度61%。^[83-84]

3.3.8 中医病证结合胃溃疡动物模型

3.3.8.1 肝胃不和证

造模动物:SD大鼠。造模方法:慢性不可预见性刺激法(刺激包括断水24 h;断食24 h;夹尾5 min;摇晃5 min,1次/s;昼夜颠倒;电击足底,电压50 mV,每5 s刺激1次,间歇5 s,共刺激10次;束缚2 h;每天随机选择1种刺激,每种刺激平均使用3次,相邻的2 d之中同一刺激不在相同个体上重复执行,共21 d)制造肝郁模型。肝郁造模第10日通过冰乙酸浆膜下注射制备胃溃疡模型;胃溃疡模型制作成功后继续进行慢性不可预见性刺激,刺激满21 d为止。模型评价:优点:多因素刺激制作肝郁模型,贴近临床肝郁病因。缺点:病证结合不紧密;造模方法较繁琐,造模周期长,不利于大样本实验。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②,直接相关指标③,间接相关指标①,吻合度68.5%。符合中医脾胃湿热证:

次症②⑤,吻合度16%;胃络瘀阻证:次症③,吻合度13.3%;脾胃虚弱(寒)证:次症①④⑤,吻合度24%;肝郁脾虚证:主症②③,次症⑤,吻合度48%。^[85-86]

3.3.8.2 脾胃湿热证

造模动物:Wistar大鼠。造模方法:将大鼠饲养于潮湿环境中,自由饮水,隔日进食;自第5日起,将饮水替换为10%蜂蜜与10%白糖混合液50 mL;并隔日予猪油20 g,每隔3 d予56°白酒灌胃至第29日以制造脾胃湿热模型;于第30日通过无水乙醇灌胃法制造胃溃疡模型。模型评价:优点:高油高糖饮食、饮酒及潮湿环境等因素很好地模拟了湿热病因;缺点:造模时间较长,方法较繁琐,不利于大样本实验。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②,吻合度60%。^[87-88]

3.3.8.3 胃络瘀阻证

造模动物:SD大鼠。造模方法:将大鼠置于(-10±2)℃冰柜中,并把含氮量91.5%的氮氧混合气体袋放入冰柜中缓慢放气,1 h后将大鼠取出,随后予大鼠10 mg·kg⁻¹吡啶美辛灌胃,连续5 d以制备寒凝血瘀型胃溃疡模型。模型评价:优点:采用冷暴露法模拟寒邪,寒邪收引凝滞,寒凝血瘀,导致胃络瘀阻证;造模方法简便,安全性高。缺点:血瘀造模因素单一,仅体现了寒凝血瘀一种类型,不能完全代表胃络瘀阻证,还缺少气滞、气虚、血虚等因素致血瘀模型。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;间接相关指标⑩;吻合度61%。符合中医脾胃湿热证:次症①⑤,吻合度16%;胃络瘀阻证:次症②,吻合度13.3%;脾胃虚弱(寒)证:次症①②④,吻合度24%;肝郁脾虚证:主症③,次症⑤,吻合度28%。^[89]

3.3.8.4 胃毒热证

造模动物:SD大鼠。造模方法:改良乙酸注射法,用镊子夹住距幽门3 mm胃体部区域,向夹闭区的胃腔内注射0.18 mL矿物油及0.02 mL 60%乙酸,45 s后从胃腔中吸出乙酸,并注入2 mL 0.9%氯化钠溶液,1 min后吸出以终止反应。还纳胃于腹腔,切口内滴入0.1 mL青霉素钠注射液,关闭腹腔。模型评价:优点:模型将乙酸作为毒邪,模拟外毒因素蕴结于胃损伤胃黏膜,诱导IL-6、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)增加,内毒自生,内外合邪,加重胃黏膜损伤,导致胃毒热证;乙酸造模在病理特征与愈合过程方面与人类溃疡类似;改良乙酸胃腔内注射法造模溃疡面积及深度稳定可控,并解决了传统乙酸造模法的粘连问题。缺点:模拟毒邪种类较少(如Hp感染、胆汁反流等)。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;吻合度60%。^[90]

3.3.8.5 胃热证

造模动物:Wistar大鼠。造模方法:予大鼠8%辣椒粉的60%乙醇混悬液10 mL·kg⁻¹体质量灌胃,每日2次,连续7 d以制作胃热模型。后通过幽门结扎法、消炎痛灌胃法或乙酸浸渍法制作胃溃疡模型。模型评价:优点:模拟辛辣饮食病因制作胃热证模型;造模方法简便。缺点:病证结合不紧密;干预时间较短,无法保证造模成功;虚实证型不明确。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;吻合度60%。^[91-92]

3.3.8.6 胃寒证

(1)冰水+NaOH溶液灌胃法致胃寒证。造模动

物:Wistar大鼠。造模方法:予大鼠冰水及0.3 mol·L⁻¹ NaOH溶液10 mL·kg⁻¹体质量灌胃,每日各1次,连续7 d以制作胃寒模型。后通过幽门结扎法、消炎痛灌胃法或乙酸浸渍法制作胃溃疡模型。模型评价:优点:模拟生冷饮食结合化学因素制作胃寒证模型;造模方法简便。缺点:病证结合不紧密;干预时间较短,无法保证造模成功;虚实证型不明确。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;吻合度60%。^[91-92]

(2)冰知母水灌胃法致胃寒证。造模动物:SD大鼠。造模方法:早上予大鼠20 mL·kg⁻¹冰知母水煎液(生药浓度0.5 g·mL⁻¹,温度4℃)灌胃,下午予1 mL 15%乙酸溶液灌胃,连续4 d。模型评价:优点:模拟寒凉伤胃制作胃寒证模型;造模方法简单易行。缺点:病证结合不紧密;虚实证型不明确。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;吻合度60%。^[93-94]

3.3.8.7 脾胃虚弱(寒)证

(1)大黄苦寒泻下法致脾胃虚弱证。造模动物:SD大鼠/Wistar大鼠。造模方法:予大鼠10 mL·kg⁻¹大黄水煎液(生药浓度2 g·mL⁻¹,温度4℃)灌胃,每日2次,连续14 d以制造脾胃虚弱模型;脾胃虚弱模型造模成功后通过无水乙醇灌胃法或冰乙酸浸渍法制作胃溃疡模型。模型评价:优点:模拟苦寒泻下因素损伤脾胃,导致脾胃虚弱,贴合临床病因;造模方法简便易行。缺点:病证结合不紧密;造模因素单一。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;直接相关指标③;吻合度67.5%。符合中医脾胃湿热证:次症②⑤,吻合度16%;脾胃虚弱(寒)证:次症①②④⑤,吻合度32%;胃阴不足证:次症②,吻合度13.3%;肝郁脾虚证:主症②③,次症⑤,吻合度48%。^[95-97]

(2)冰食醋灌胃法致脾胃虚寒证。造模动物:SD大鼠。造模方法:予大鼠10 mL·kg⁻¹ 4℃的食醋灌胃,连续10 d以制造脾胃虚寒模型;于第11日予大鼠1 mL无水乙醇灌胃以制造胃溃疡模型。模型评价:优点:造模简便,可重复性高,利于推广;缺点:造模因素不够贴近临床。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;直接相关指标③;吻合度67.5%。符合中医脾胃湿热证:次症⑤,吻合度8%;脾胃虚弱(寒)证:次症①④,吻合度16%;胃阴不足证:次症②,吻合度13.3%;肝郁脾虚证:主症③,次症⑤,吻合度28%。^[98]

(3)冰食醋+猪油灌胃法致脾胃虚寒证。造模动物:Wistar大鼠。造模方法:早上予大鼠10 mL·kg⁻¹ 4℃的食醋灌胃,下午予大鼠猪油(脂肪含量≥98%,30~33℃)灌胃,连续10 d以制造脾胃虚寒模型;脾胃虚寒模型造模成功后通过冰乙酸浸渍法制作胃溃疡模型。模型评价:优点:造模方法简便,利于推广。缺点:病证结合不紧密。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;直接相关指标③;吻合度67.5%。符合中医脾胃湿热证:次症①②⑤,吻合度24%;胃络瘀阻证:次症②,吻合度13.3%;脾胃虚弱(寒)证:次症①②④⑤,吻合度32%;胃阴不足证:次症②,吻合度13.3%;肝郁脾虚证:主症②③,次症⑤,吻合度48%。^[99]

(4)饥饱失常+大黄苦寒泻下法致脾胃虚寒证。造模动物:Wistar大鼠。造模方法:大鼠单日禁食,双

日足量喂食,并予大鼠每日 $20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的100%大黄水煎液灌胃,连续10 d以制造脾胃虚寒模型;脾胃虚寒模型造模成功后通过冰乙酸浸渍法制作胃溃疡模型。模型评价:优点:模拟饮食不节及苦寒泻下因素损伤脾胃,导致脾胃虚寒,贴合临床病因。缺点:病证结合不紧密。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②,直接相关指标③;吻合度67.5%。符合中医脾胃湿热证:次症②⑤,吻合度16%;脾胃虚弱(寒)证:次症①②④⑤,吻合度32%;胃阴不足证:次症②,吻合度13.3%;肝郁脾虚证:主症②③,次症⑤,吻合度48%。^[100-102]

(5) 劳倦过度+番泻叶苦寒泻下法致脾胃虚寒证。造模动物:SD大鼠。造模方法:予大鼠 $2\text{ mL}\text{ }1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 番泻叶水煎液灌胃,随后将大鼠放入装满水的水桶中(水温维持在 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右)游泳使其力竭,鼻唇部没于水面后立即捞起,连续7 d以制造脾胃虚寒模型;自第8日起,予大鼠 $1\text{ mL}\text{ }40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 阿司匹林溶液+ 2 mL 无水乙醇灌胃,连续4 d以制造胃溃疡模型。模型评价:优点:模拟劳倦过度及苦寒泻下因素损伤脾胃,导致脾胃虚寒,贴合临床病因。缺点:病证结合不紧密;造模方法较复杂。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;直接相关指标③;间接相关指标⑩;吻合度68.5%。符合中医脾胃湿热证:次症①②⑤,吻合度24%;胃络瘀阻证:次症②,吻合度13.3%;脾胃虚弱(寒)证:次症①②④⑤,吻合度32%;胃阴不足证:次症②,吻合度13.3%;肝郁脾虚证:主症②③,次症⑤,吻合度48%。^[31,103-105]

3.3.8.8 寒热错杂证

造模动物:SD大鼠。造模方法:先予大鼠大承气汤 $10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃,每日1次,连续10 d以制作脾胃虚寒模型;第11日起,予大鼠8%辣椒粉的60%乙醇混悬液 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃,每日1次,连续10 d,制作寒热错杂模型。于第21日通过乙酸溶液浆膜下注射法制造胃溃疡模型。模型评价:优点:采用寒热因素复制寒热错杂证模型,贴近临床病因;缺点:病证结合不够紧密。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;直接相关指标③;吻合度67.5%。符合中医脾胃湿热证:次症②⑤,吻合度16%;脾胃虚弱(寒)证:次症①②④⑤,吻合度32%;胃阴不足证:次症②,吻合度13.3%;肝郁脾虚证:主症②③,次症⑤,吻合度48%。^[106]

3.3.8.9 肝郁脾虚证

(1) 大黄苦寒泻下+应激法致肝郁脾虚证。造模动物:SD大鼠/Wistar大鼠。造模方法:每日上午予大鼠 3 mL 生大黄制剂液灌胃并用木夹夹大鼠尾中部30 min,下午将大鼠放入深50 cm水槽(水温 $28\text{ }^{\circ}\text{C}$)中负重游泳至力竭(大鼠鼻尖没入水面10 s),连续14 d以制造肝郁脾虚模型;于第15日通过乙酸法制造胃溃疡模型。模型评价:优点:选用运动力竭与夹尾令大鼠应激诱导肝郁,苦寒泻下法损伤脾胃造成脾虚,肝郁与脾虚兼顾,基本符合临床肝郁脾虚证特点;缺点:病证结合不紧密,无法体现临床中肝郁致脾虚的病机先后特点。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;直接相关指标①③;吻合度75%。符合中医肝胃不和证:主症①,次症②,吻合度40%;脾胃湿热证:主症①,次症②⑤,吻合度46%;肝胃郁热

证:主症①,次症③,吻合度40%;胃络瘀阻证:主症①,吻合度60%;胃毒热证:主症①③,吻合度40%;脾胃虚弱(寒)证:主症①,次症①②④⑤,吻合度62%;胃阴不足证:主症①,次症②,吻合度43.3%;肝郁脾虚证:主症①②③,次症①⑤,吻合度76%。^[107-111]

(2) 多种不同应激法致肝郁脾虚证。造模动物:Wistar大鼠。造模方法:先通过阿司匹林灌胃法制造大鼠胃溃疡模型;胃溃疡模型造模成功后,使用随机组合的多种不同应激方法(包括冰水游泳、束缚、断食、断水、昼夜颠倒等)对大鼠进行情志刺激,连续14 d以制造肝郁模型;随着造模时间的推移,大鼠出现脾虚现象。模型评价:优点:通过多种不同应激方法对大鼠进行情志刺激诱导肝郁,进而导致大鼠出现脾虚,符合临床肝郁脾虚证特点;采用多种不同应激方法造模,降低大鼠耐受度,提高造模成功率。缺点:病证结合不紧密。中西医临床吻合度:符合西医核心指标①②;直接相关指标①③,间接相关指标⑩;吻合度76%。符合中医肝胃不和证:主症①,次症②,吻合度40%;脾胃湿热证:主症①,次症②⑤,吻合度46%;肝胃郁热证:主症①,次症③,吻合度40%;胃络瘀阻证:主症①,吻合度60%;胃毒热证:主症①③,吻合度40%;脾胃虚弱(寒)证:主症①,次症①②④⑤,吻合度62%;胃阴不足证:主症①,次症②,吻合度43.3%;肝郁脾虚证:主症①②③,次症①⑤,吻合度76%。^[112-113]

4 讨论与展望

动物模型现今已成为现代医学认识人类疾病的主要工具,建立理想的人类疾病动物模型是实验研究结果真实可靠的基础保障。尽管目前对胃溃疡的研究已取得长足进展,但仍存在许多问题待解决。中医药治疗胃溃疡疗效显著,且具有复发率低、不良反应小等优势,如今中西医结合的治疗方法在临床中应用广泛。因此符合胃溃疡中西医临床病证特点的动物模型对胃溃疡临床及实验研究具有十分重要的意义。

本文通过文献检索总结了胃溃疡中、西医动物模型的制造方法,将现有的胃溃疡动物模型分为应激型、药物诱导型、酒精型、乙酸型、幽门结扎型、幽门螺杆菌感染型、复发型以及中医病证结合型8类。通过中西医病证特点吻合度量化发现各造模方法西医临床特点吻合度普遍较高。所有造模方法均符合西医核心指标,胃黏膜均可出现不同程度损伤,但其中应激法、药物诱导法、幽门结扎法等大部分造模方法所致的胃黏膜损伤均较轻浅,溃疡表现不典型,更接近于胃黏膜急性炎症病变。冰乙酸法所致溃疡深达黏膜肌层,在病理特征和愈合机制上与人类溃疡高度相似,对抗溃疡药物反应灵敏^[114],且本研究显示乙酸浸渍法制造胃溃疡模型西医临床特点吻合度最高,达78.5%,模型特征贴近人类胃溃疡西医临床表现;此外,该模型中医胃络瘀阻证临床吻合度达73.3%,故亦可通过改进乙酸浸渍法来建立符合临床特点的胃络瘀阻型胃溃疡模型。才丽平等^[90]采用改良乙酸胃腔内注射法制作出大小深度可控的溃疡灶,并解决了粘连问题。该模型的建立为胃溃疡的实验研究提供了很好的选择。目前认为Hp感染为胃溃疡的主要诱发因素,但现有Hp感染型胃

溃疡模型普遍存在造模周期长、饲养条件及成本高或与人类病理特点不符等问题^[28],因而建立更加合理的Hp感染胃溃疡模型可作为未来的研究方向。束缚—水浸应激法也是实验中广泛使用的胃溃疡造模方法,该方法通过对实验动物的精神情绪产生强烈应激刺激引发溃疡,较好地模拟了人类的应激反应状态,且制作简单,短时间内便可成模,造模成功率100%,但同样存在胃黏膜损伤轻浅、溃疡表现不典型的问题。

研究发现目前各造模方法中医临床特点吻合度大多较低,这可能与胃黏膜的局部损伤对实验动物的外在表现影响不大,或部分文献中模型评价标准不全面不统一有关。其中肝郁脾虚型胃溃疡模型中医临床特点吻合度最高,肝郁脾虚证临床吻合度达76%,说明肝郁脾虚型胃溃疡模型较贴近临床特点。通过对各造模方法所致实验动物一般表现的整理,发现其他种类模型多数也具有脾虚表现,说明脾虚病机可能贯穿于胃溃疡各个证型中。大部分中医病证结合模型都存在病证结合不紧密的问题,目前通常采用将“病”模型的干预因素与“证”模型的干预因素结合使用来建立病证结合模型,这样便造成了病与证相对独立的情况。傅斌等^[87]与王洪京等^[88]制作脾胃湿热型胃溃疡模型采用无水乙醇灌胃诱导胃溃疡,其中无水乙醇既可以作为湿热病因也可以造成胃溃疡发生;才丽平等^[90]建立胃毒热证胃溃疡模型,采用乙酸法诱导胃溃疡,将乙酸作为外毒病因。以上方法采用同一因素诱发病与证,使病证结合更加紧密,可以为中医病证结合模型的改进提供参考。

为构建更加贴合临床特点的胃溃疡病证结合模型,明确模型中医临床特点吻合度,笔者认为可以从以下2个方面对模型评价方法进行改进:①完善宏观指标:望、闻、问、切是中医诊断病证的主要手段。在动物模型的病证诊断中,“望”即观察实验动物毛发色泽、稀疏程度,精神状态及舌象、鼻唇、耳廓、爪趾等;“闻”即听实验动物叫声是否低弱或高亢,闻实验动物排泄物及自身体味是否有异常^[115];因实验动物具有口不能言以及身体结构与人类不同的特点,无法进行问诊与切诊,故可用观察实验动物一般状态代替问诊,如进食量、饮水量、二便性质、体质量、肛温、异常行为(如舔舐或轻咬腹部、伸展身体、收缩腹部、侧扭、拱背、腹部痉挛等可代表腹部疼痛^[116])等,并对其量化赋值以减少实验者主观判断的影响;切诊可通过测心电图、测体温、测量肿块替代^[117]。②纳入微观指标:全小林院士提出,现代中医临床治疗中存在“态强靶弱”的问题,从而提出“态靶理论”,认为要把中医宏观辨证与西医微观诊断结合起来,“辨证微观化”是中医学基础理论革新的方向^[118]。研究中医证型与微观指标变化的关系,在临床症状不明显时便可以通过微观指标对疾病进行辨证,解决了胃黏膜的局部损伤对实验动物的外在表现影响小的问题。如才丽平等^[90]研究通过大鼠血清IL-6、IL-8升高表明胃毒热证模型的内毒病机;侯欣等^[107]研究通过大鼠血清GAS、5-羟色胺降低,去甲肾上腺素升高表明模型为肝郁脾虚证。

综上所述,西医临床吻合度相对较高的为乙酸

浸渍模型,是现有较为理想的胃溃疡实验模型。目前胃溃疡模型与中医临床特点吻合度较低,其中相对较高的为肝郁脾虚证胃溃疡模型。为构建更加贴合中医临床特点的胃溃疡模型,建议通过完善宏观指标以及纳入微观指标两方面对模型评价方法进行改进。随着中医药现代化的深入发展,病证结合模型的研究有着巨大的前景与重要意义。◆

参考文献

- [1] LI Z S, ZOU D W, MA X Q, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal disease in China[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(12): 2570-2577.
- [2] KAWAI T, SUZUKI C, HONDA Y, et al. Long-term safety and effectiveness of vonoprazan for prevention of gastric and duodenal ulcer recurrence in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan: a 12-month post-marketing surveillance study[J]. Expert Opin Drug Saf, 2023, 22(5): 425-431.
- [3] SONG H J, KWON J W, KIM N, et al. Cost effectiveness associated with *Helicobacter pylori* screening and eradication in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or aspirin[J]. Gut Liver, 2013, 7(2): 182-189.
- [4] DADFAR A, EDNA TH. Epidemiology of perforating peptic ulcer: a population-based retrospective study over 40 years[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(35): 5302-5313.
- [5] HUNT RH, CAMILLERI M, CROWE SE, et al. The stomach in health and disease[J]. Gut, 2015, 64(10): 1650-1668.
- [6] BINDU S, MAZUMDER S, BANDYOPADHYAY U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 180: 114147.
- [7] 万军,包奇昌. 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用及机制研究[J]. 中草药, 2020, 51(18): 4698-4703.
- [8] 苏中华,郝伟,谌红献,等. 中国五地区饮酒情况及相关问题调查 II 饮酒者健康状况调查[J]. 中国心理卫生杂志, 2003, 17(8): 540-543.
- [9] 马家乐,王鑫玉,靳凤玉,等. 沉香提取物保护胆汁酸诱导胃黏膜损伤的药理机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 793-794.
- [10] 姜海行,李景南,蔺蓉,等. 胃肠道黏膜保护临床专家共识(2021年,福州)[J]. 胃肠病学, 2022, 27(11): 665-679.
- [11] 刘亚文,刘红,吴静. 胃黏膜保护机制与药物研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(10): 8-12.
- [12] 王江. 关于胃溃疡病的中医释名及病因病机证候演变的文献研究[J]. 现代中医药, 2013, 33(5): 137-139.
- [13] 国家市场监督管理总局,国家标准化管理委员会. 中医临床诊疗术语 第1部分:疾病: GB/T 16751.1—2023[S]. 北京: 中国标准出版社, 2023.
- [14] 肖景东,周学文. 创新“毒热”理论以病论治消化性溃疡[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(6): 1166-1168.
- [15] 李玉锋,王垂杰,蔡敏,等. 消化性溃疡中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中医杂志, 2024, 65(10): 1086-1092.
- [16] 周学文. 胃溃疡活动期的中医证治[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(9): 1775-1776.
- [17] 李军祥,陈詒,肖冰,等. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 112-120.
- [18] 中华医学会. 消化性溃疡基层诊疗指南(2023年)[J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22(11): 1108-1117.
- [19] 中华消化杂志编辑委员会,邹多武,谢渭芬,等. 消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022年,上海)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(4): 208-225.
- [20] 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.
- [21] 李影迪,梁茂新. 消化性溃疡中医辨证存在的问题及解决策略[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1548-1551.
- [22] 郑洪新,王垂杰,王文萍,等. 胃溃疡活动期“毒热”创新病因的系统研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(5): 557-560, 567.
- [23] 黄国欣,王静滨,舒晓霞,等. 柴芍六君子汤治疗肝郁脾虚型

- 消化性溃疡的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(1): 14-16.
- [24] KUSTERS JG, VAN VLIET AHM, KUIPERS EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(3): 449-490.
- [25] 陈伟良, 伍振峰, 邓中银, 等. 中医药在抗胃溃疡研究应用中的现状与进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 362-367.
- [26] 卞海, 王雅娟, 李亚军, 等. 胃溃疡病证结合动物模型的实验研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(6): 645-646.
- [27] 祝红, 张瑾, 黄胜楠, 等. 基于中西医临床病证特点的胃溃疡动物模型研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 234-240.
- [28] 李笋, 戚远通, 苟强, 等. 建立幽门螺杆菌感染动物模型需考虑的因素[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(10): 914-920.
- [29] YOKOTA K, KUREBAYASHI Y, TAKAYAMA Y, et al. Colonization of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa of Mongolian gerbils[J]. Microbiol Immunol, 1991, 35(6): 475-480.
- [30] 魏广义, 刘楠楠, 王淑美, 等. 抗胃溃疡中药实验研究进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(5): 228-232.
- [31] 宋厚盼, 曾梅艳, 陈小娟, 等. 脾胃虚寒型胃溃疡病证结合大鼠实验模型的建立及评价研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4): 468-473.
- [32] 伍倩, 李丽, 唐庆年. 胃溃宁抗胃溃疡的研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 143-145.
- [33] FENG L, BAO T, BAI L, et al. Mongolian medicine formulae Ruda-6 alleviates indomethacin-induced gastric ulcer by regulating gut microbiome and serum metabolomics in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 314: 116545.
- [34] 刘钰, 钟佑秀, 陈敬, 等. 幽门螺杆菌在BALB/c小鼠中的定植及初步评价[J]. 中国生物制品学杂志, 2019, 32(12): 1343-1349.
- [35] GUTH PH, AURES D, PAULSEN G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine[J]. Gastroenterology, 1979, 76(1): 88-93.
- [36] 夏菁, 杨广林, 陈霞. 吴茱萸碱对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(18): 2806-2809.
- [37] 哈丽娟, 王富春, 刘晓娜. 针刺单穴和膻穴配伍对胃溃疡大鼠的干预效应及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1131-1136, 1346.
- [38] 姜阳, 王朝辉, 李丽, 等. 基于TLR4/NF- κ B通路的合募配穴对应激性胃溃疡调节作用机制研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(5): 1264-1267.
- [39] 闫醒予. 针刺中脘穴对胃溃疡治疗作用的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(2): 154-155.
- [40] 李婧婷, 关翰宇, 马佳佳, 等. 艾灸对应激性胃溃疡大鼠血清及脑中促肾上腺皮质激素释放激素及促肾上腺皮质激素含量的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(5): 347-351.
- [41] ELSHAZLY SM, ABD EL MOTTELEB DM, IBRAHIM IAAE. Hesperidin protects against stress induced gastric ulcer through regulation of peroxisome proliferator activator receptor gamma in diabetic rats[J]. Chem Biol Interact, 2018, 291: 153-161.
- [42] 杨宗保, 王亚东, 刘密, 等. 电针胃经穴对胃溃疡大鼠胃黏膜组织代谢物谱表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1033-1036.
- [43] MEGALA J, GEETHA A. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic fruit extract of *Pithecellobium dulce* in different experimental ulcer models in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 142(2): 415-421.
- [44] 胡柏平, 倪静. 运动应激性胃溃疡动物模型的建立及其行为学评价[J]. 体育科学, 2007, 27(11): 55-60.
- [45] 曹艳霞, 白光斌. 白术多糖对运动应激性胃溃疡大鼠抗氧化作用和胃黏膜Bcl-2, Bax表达影响的实验研究[J]. 西北大学学报(自然科学版), 2016, 46(4): 553-557.
- [46] 罗敏怡, 潘华山, 郑嘉怡, 等. 半夏泻心汤对运动应激性胃溃疡大鼠相关因子的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(4): 1325-1331.
- [47] 李志坤, 初海平, 王福文. 大鼠运动应激性胃溃疡模型的建立以及苦苣总黄酮的预防作用[J]. 胃肠病学, 2015, 20(1): 14-18.
- [48] 周小嫻, 王衍廷, 刘斌. Wnt1和LGR5在颅脑创伤后应激性胃溃疡大鼠胃黏膜中的表达变化[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(1): 72-77.
- [49] 黄幸青, 饶文霖, 刘晓燕, 等. 脑出血致应激性胃溃疡大鼠模型的建立[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(21): 3636-3639.
- [50] 魏丹丹, 郭盛, 宿树兰, 等. 黄秋葵种子油对急性胃溃疡小鼠的保护作用[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(3): 334-342.
- [51] 曹春芽, 肖聪颖, 郑钦芳, 等. 紫珠对实验性胃溃疡的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 56-60.
- [52] 张环, 刘文, 伍天苔, 等. 戊己丸对叫咪美辛诱导大鼠胃溃疡的保护作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 129-134, 277-283.
- [53] AHMED O A A, FAHMY U A, BAKHAIDAR R, et al. Pumpkin oil-based nanostructured lipid carrier system for antiulcer effect in NSAID-induced gastric ulcer model in rats retraction[J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18: 2255-2256.
- [54] 刘睿, 郝云涛, 刘欣然, 等. 核桃低聚肽对叫咪美辛致大鼠胃溃疡的作用研究[J]. 食品研究与开发, 2021, 42(12): 72-77.
- [55] 贺海波, 李小琴, 李小妹, 等. 木瓜总三萜和奥美拉唑联用对叫咪美辛诱导大鼠胃溃疡的治疗作用研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2338-2347.
- [56] 周臻, 李嘉俊. 龙须藤多甲氧基总黄酮对小鼠的急性毒性及抗胃溃疡作用研究[J]. 中草药, 2018, 49(12): 2942-2945.
- [57] 钟露苗, 夏新华, 姜德建, 等. 景天三七药材不同提取部位对小鼠胃黏膜保护作用的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3): 208-211.
- [58] LI Q, YANG L L, FAN L L, et al. Activity of *Brucea javanica* oil emulsion against gastric ulcers in rodents[J]. Asian J Pharm Sci, 2018, 13(3): 279-288.
- [59] YI R K, WANG R, SUN P, et al. Antioxidant-mediated preventative effect of Dragon-pearl tea crude polyphenol extract on reserpine-induced gastric ulcers[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(1): 338-344.
- [60] LI G J, SUN P, WANG R, et al. Preventive effect of polyaccharide of *Larimichthys crocea* swim bladder on reserpine induced gastric ulcer in ICR mice[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2014, 18(2): 183-190.
- [61] 周慧英, 邓红雨, 康瑞萍, 等. 孜然枯茗醛对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(5): 946-952.
- [62] 方敬贤, 张炼, 李晶, 等. 基于网络药理学及动物实验探究白及非多糖成分治疗胃溃疡的作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(16): 4446-4458.
- [63] 薛红洋, 张智, 包瑞敏, 等. 猴头菇益生菌发酵对小鼠酒精性胃溃疡的保护作用[J]. 现代食品科技, 2023, 39(2): 135-144.
- [64] 蔡维震, 张雷, 丁宁, 等. 海参蒸液对小鼠酒精性胃溃疡的预防作用[J]. 中国食品学报, 2022, 22(11): 173-180.
- [65] 祝敏, 靳林, 赵浩安, 等. 紫穗槐蜂蜜对小鼠急性酒精性胃溃疡的预防作用[J]. 食品科学, 2021, 42(9): 77-84.
- [66] 向西, 郭辉, 龚曼, 等. 丁香茄乙酸乙酯部位防治酒精性胃溃疡的药效评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(7): 105-114.
- [67] 张阳, 郭辉, 连飞鹤, 等. 基于p38 MAPK/NF- κ B信号通路探讨中华雪胆醇提物对盐酸/乙醇诱导的大鼠急性胃溃疡的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 37-44.
- [68] 夏德尧, 黄晨哲, 赵依如, 等. 蛇菰多糖对大鼠乙酸型胃溃疡的治疗作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(1): 193-199.
- [69] 杨雪, 郑璇, 袁伟, 等. 降钙素基因相关肽在胃溃疡模型小鼠穴位敏化中的作用研究[J]. 上海针灸杂志, 2024, 43(1): 81-88.
- [70] 袁月, 姜剑伟, 唐波, 等. 食欲刺激素对乙酸致大鼠胃损伤的保护作用及机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(3): 177-184.

- [71] 杨芳,葛桂萍,周国雄,等. 除幽愈疡免煎颗粒对胃溃疡模型大鼠的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(2): 211-216.
- [72] 支姗,池文婕,张旭,等. 苦参碱通过HMGB1/TLR4/NF- κ B通路对胃溃疡大鼠溃疡修复的影响[J]. 中药药理与临床,2024,40(1): 42-47.
- [73] 潘海春,汪玲羽,顾赞华. 胃复春胶囊通过抑制AQP3调节炎症性水液代谢障碍改善大鼠急性胃溃疡[J]. 中国现代应用药学,2023,40(6): 765-772.
- [74] 巩子汉,王艳威,段永强,等. 白及多糖对GU模型大鼠胃组织PI3K/Akt的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(6): 52-57.
- [75] XUE Z Y, SHI G G, FANG Y Y, et al. Protective effect of polysaccharides from *Radix Hedysari* on gastric ulcers induced by acetic acid in rats[J]. Food Funct, 2019, 10(7): 3965-3976.
- [76] 刘霞,李静,戴纯辉,等. 牛乳铁蛋白对实验性胃黏膜损伤及胃溃疡大鼠模型的影响[J]. 中国现代应用药学,2022,39(6): 757-763.
- [77] 张建锋,侯晓杰,刘文,等. 戊己丸对幽门结扎型胃溃疡大鼠GAS、MDA、SOD和PGE₂含量分布影响[J]. 时珍国医国药,2017,28(5): 1030-1032.
- [78] 卢帅,索菲娅. 孜然乙醇提取物对大鼠幽门结扎型胃溃疡的影响[J]. 时珍国医国药,2015,26(8): 1833-1834.
- [79] 林刻智,赵娜,孔咪咪,等. 酪酸梭菌预防小鼠幽门结扎型胃溃疡的机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2015,31(7): 1309-1314.
- [80] 郝慧泉,田玉芝,曹径琳,等. 溃疡宁胶囊对大鼠幽门螺杆菌感染性胃溃疡实验研究[J]. 河北医药,2003,25(10): 725-727.
- [81] 李勤,刘纯杰,陶好霞,等. 幽门螺杆菌长期感染蒙古沙土鼠导致胃炎、胃溃疡的实验研究[J]. 军事医学科学院院刊,2003,27(4): 255-258.
- [82] LUO J C, PENG Y L, CHEN T S, et al. Clopidogrel inhibits angiogenesis of gastric ulcer healing via downregulation of vascular endothelial growth factor receptor 2[J]. J Formos Med Assoc, 2016, 115(9): 764-772.
- [83] 申定珠,李家邦,蒋荣鑫,等. 建立并优化胃溃疡复发大鼠蛋白质组分析的双向凝胶电泳技术[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(4): 699-702,803.
- [84] WATANABE T, ARAKAWA T, FUKUDA T, et al. Role of neutrophils in a rat model of gastric ulcer recurrence caused by interleukin-1 beta[J]. Am J Pathol, 1997, 150(3): 971-979.
- [85] 孙剑端,任路,李静,等. 电针对胃溃疡肝郁证模型大鼠镇痛作用研究[J]. 中国针灸,2015,35(4): 361-366.
- [86] 邓雪,任路,李静,等. 电针“肝俞”穴对抑郁型胃溃疡大鼠胃窦黏膜、下丘脑组织P物质和海马5-羟色胺的影响[J]. 针刺研究,2014,39(2): 124-129.
- [87] 傅斌,陈建章,范姝,等. 清中愈疡汤对脾胃湿热型胃溃疡作用的实验研究[J]. 中国医学创新,2022,19(16): 28-34.
- [88] 王洪京,赵明,杨瑞莲,等. 清热化湿愈疡合剂对实验性胃溃疡(脾胃湿热证)的影响[J]. 中国中医急症,2006,15(7): 768-770,812.
- [89] 吴卓霖,林一帆,王承利,等. 寒凝血瘀型胃溃疡大鼠模型的建立及冬胃颗粒保护作用的观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(3): 141-144.
- [90] 才丽平,蒋宁,曲怡,等. “毒热证”胃溃疡大鼠模型的制备与评价[J]. 中华中医药杂志,2011,26(3): 501-504,416.
- [91] 李冀,柴剑波,李胜志,等. 寒、热方剂对消炎痛型胃溃疡寒、热证模型大鼠血清GAS、MOT含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(20): 170-172.
- [92] 柴剑波,李冀,毕焯辉,等. 大黄酒连泻心汤、理中丸对幽门结扎型及醋酸涂抹型胃溃疡寒、热证大鼠模型的药效学比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(5): 134-136.
- [93] 秦华珍,牛新迈,谢旭格,等. 高良姜、大高良姜黄酮类成分对胃溃疡寒证大鼠胃组织PGE₂、EGF和血清IL-8、TNF- α 等指标的影响[J]. 时珍国医国药,2022,33(11): 2612-2614.
- [94] 尹优,何瑞坤,黄焕迪,等. 基于UPLC-Q-TOF/MS技术分析大高良姜醇提物的化学成分及胃溃疡寒证大鼠口服后的入血成分[J]. 中华中医药学刊,2022,40(11): 142-147.
- [95] 李迎秋,肖瑶,宋文华,等. 阳和汤对脾虚型胃溃疡大鼠的疗效及机制研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(5): 1103-1105.
- [96] 刘岩,刘志洋,王馨怡,等. 木香顺气丸对脾虚胃溃疡模型大鼠能量代谢和物质代谢的影响[J]. 中成药,2019,41(10): 2495-2499.
- [97] 张泓,郭华,张雨辰,等. 艾灸对脾虚胃溃疡模型大鼠胃组织表皮生长因子受体、磷酸化细胞外信号调节激酶的影响[J]. 针刺研究,2014,39(5): 351-357.
- [98] 余凌英,李星,蔡平君,等. 干姜和炮姜对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠药效学指标及肠道菌群的影响[J]. 中国药房,2022,33(20): 2460-2465.
- [99] 邵占梅,仲继冬,房玉明,等. 格瓦斯对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠保护作用的研究[J]. 中国酿造,2022,41(1): 64-69.
- [100] 范珉珉,段永强,虎峻瑞,等. 景芪愈溃胶囊对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠的作用及其机制[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(9): 1596-1602.
- [101] 白敏,段永强,杨晓轶,等. 黄芪建中汤对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(4): 397-400.
- [102] 白敏,段永强,杨晓轶,等. 基于网络药理学探讨黄芪建中汤对胃溃疡的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床,2020,36(4): 75-80.
- [103] 宋厚盼,陈小娟,曾梅艳,等. 理中汤调控Raf/MEK/ERK信号通路抗大鼠胃溃疡的效应与机制[J]. 中国药理学通报,2021,37(9): 1291-1298.
- [104] 陈小娟,曾梅艳,宋厚盼,等. 黄芪建中汤对脾胃虚寒证胃溃疡大鼠的影响[J]. 中成药,2020,42(4): 867-874.
- [105] 曾梅艳,宋厚盼,陈小娟,等. 基于方证对应理论探讨脾胃虚寒型DU病证结合大鼠模型构建及模型评价的实验研究[J]. 时珍国医国药,2019,30(10): 2540-2544.
- [106] 王江,周永学,谢勇波. 半夏泻心汤拆方对胃溃疡大鼠胃组织GAS、MTL与血清PAF、ET、NO的影响及其寒热并用配伍的意义研究[J]. 中华中医药学刊,2016,34(11): 2776-2779.
- [107] 侯欣,宋红,沈琰,等. 柴黄胃溃宁对肝郁脾虚证胃溃疡大鼠肠道菌群的影响[J]. 中华中医药杂志,2023,38(10): 4924-4929.
- [108] 罗蔚,唐友明,韩叶芬,等. 基于iTRAQ技术的安胃汤干预胃溃疡肝郁脾虚证大鼠蛋白质组学研究[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(1): 72-81.
- [109] 余王琴,郑小伟,孔丽娅,等. 肝郁脾虚证胃溃疡大鼠ERK通路中TFF1及ERK2的表达及柴黄胃溃宁干预研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(11): 5190-5193.
- [110] 徐嫚丽,邓金钗,刘晓谷,等. 柴黄胃溃宁对肝郁脾虚证胃溃疡模型大鼠脑组织HSP70 mRNA和Caspase-3 mRNA表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2014,32(12): 2866-2868.
- [111] 郑小伟,王颖,宋红. 肝郁脾虚证胃溃疡大鼠胃窦组织差异蛋白质表达及柴黄胃溃宁的干预研究[J]. 中华中医药杂志,2011,26(12): 2840-2843.
- [112] 王敏,刘杰民,陈玲,等. 基于蛋白质组学方法研究痛泻要方对肝郁脾虚证胃溃疡的干预作用[J]. 中药材,2016,39(11): 2598-2604.
- [113] 王敏,刘杰民,陈玲,等. 痛泻要方对大鼠肝郁脾虚证胃溃疡的治疗作用及机制研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(10): 2361-2365.
- [114] OKABE S, AMAGASE K. An overview of acetic acid ulcer models—the history and state of the art of peptic ulcer research[J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(8): 1321-1341.
- [115] 苗明三,马林纳,彭孟凡,等. 中医药动物模型研究现状[J]. 中国比较医学杂志,2022,32(1): 141-146.
- [116] MIAMPAMBA M, CHÉRY-CROZE S, GORRY F, et al. Inflammation of the colonic wall induced by formalin as a model of acute visceral pain[J]. Pain, 1994, 57(3): 327-334.
- [117] 方肇勤,潘志强,付晓伶,等. 小鼠四诊采集项目标准的建议[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(9): 692-694.
- [118] 仝小林. 态靶医学——中医未来发展之路[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(1): 16-18.