

# 基于中西医临床病证特点的多囊卵巢综合征 动物模型探索\*

罗嘉俊<sup>1</sup> 黄晓桃<sup>2△</sup> 吴云霞<sup>3△</sup><sup>1</sup>华中科技大学同济医学院第二临床学院,武汉 430030<sup>2</sup>华中科技大学同济医学院附属湖北省妇幼保健院中西医结合科,武汉 430070<sup>3</sup>华中科技大学同济医学院药学院生物药理学系,武汉 430030**关键词** 多囊卵巢综合征;动物模型;病因病机**中图分类号** R-332 **文献标志码** A

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)系育龄期妇女常见疾病,世界范围内约有 15% 的女性受其困扰<sup>[1]</sup>。患有 PCOS 的女性因雄激素分泌过多、排卵不规则导致生育能力低下且容易合并多种并发症,包括 2 型糖尿病、肥胖、精神疾病等。成年女性被诊断为 PCOS 需要满足以下 3 个标准中的 2 个:①高雄激素血症;②排卵减少;③符合鹿特丹标准的 PCOS 形态<sup>[2]</sup>。高雄激素血症在 PCOS 的发病过程中起关键作用。雄激素可抑制卵泡成熟并导致大量小窦卵泡的出现及无排卵<sup>[3]</sup>,并表现出家族遗传性,预估遗传率为 70%,但在 PCOS 中只有一部分遗传性可通过已确定的易感位点来解释<sup>[4]</sup>。PCOS 临床表现存在高度异质性,且其病因复杂,涉及遗传、生殖、内分泌代谢及环境等多种因素,而 PCOS 动物模型有利于促进我们对 PCOS 病因学和病理生理学的理解。啮齿动物因体型小、繁殖周期短,用于实验研究较为方便,成为目前建立 PCOS 模型最常用的实验动物。本文主要总结 PCOS 啮齿动物模型特点并对 PCOS 中医证候模型进行探索,以便为将来更好地评价药物特别是中药防治 PCOS 提供借鉴与参考。

## 1 PCOS 啮齿动物模型

### 1.1 雄激素造模

1.1.1 DHEA 造模法 脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)是青春期女性体内首个出现的

雄激素,也是第一种用于诱发 PCOS 动物模型的药物。当经外源性途径增加体内 DHEA 水平致使雄烯二酮水平升高时,雌酮和睾酮也随之升高,从而引起高雄激素血症,并出现卵泡发育不佳、排卵障碍以及卵巢多囊样改变等症状<sup>[5]</sup>。Lee 等<sup>[6]</sup>在 1991 年通过对大鼠皮下注射 DHEA 成功诱导出了 PCOS 模型。

1.1.2 TP 造模法 在高雄激素环境中垂体对下丘脑的刺激不敏感,致使黄体生成素(luteinizing hormone, LH)持续性分泌,卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)的促排卵作用由于雌激素持续分泌产生负反馈效应而受到抑制,因此出现排卵障碍等 PCOS 相关症状<sup>[5]</sup>。Azeemuddin 等<sup>[7]</sup>对大鼠给予溶于橄榄油的丙酸睾丸酮(testosterone propionate, TP)溶液 1.25 mg/d 发现,模型组出现睾酮升高、体质量增加、动情周期不规则及胰岛素抵抗等 PCOS 样症状。

1.1.3 DHT 造模法 双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)是睾酮在体内非芳香化的代谢产物,有较高的雄激素活性,能减少颗粒细胞的数量和降低芳香化酶的活性,导致雌激素合成减少和卵泡闭锁<sup>[5]</sup>。Gao 等<sup>[8]</sup>选用 21 日龄雌性 SD 大鼠并连续给药 DHT,发现大鼠出现体质量增加、卵泡闭锁、激素水平改变及代谢紊乱等 PCOS 症状。

### 1.2 基因敲除模型

1.2.1 ErbB4 基因敲除小鼠 在与 PCOS 相关的 20 个单核苷酸多态性中有表皮生长因子受体 4(ErbB4)基因<sup>[9]</sup>。根据人类蛋白质图谱, ErbB4 在大脑、内分泌器官和女性组织中强烈表达。有研究将颗粒细胞中的 ErbB4 条件性删除,以确定它是否促进 PCOS 样生

\* 湖北省中医药管理局中药重点项目(No. ZY2023Z006);华中科技大学大学生创新创业训练计划项目(No. DELC2023029)

△共同通信作者, Co-corresponding author, E-mail: huang68xt@sina.com; wuyunxia@hust.edu.cn

殖功能障碍的发展,并研究相关分子机制<sup>[10]</sup>。将带有柔化 ErbB4 基因的小鼠与 Amh-Cre 小鼠杂交,并特异地删除卵巢中的该基因发现,ErbB4-Amh cre 雌鼠出现发情周期中断、排卵延迟和次级阶段卵泡阻滞及低生育力,表明 ErbB4 信号参与调节卵泡发育<sup>[10]</sup>。

1.2.2 DENND1A 基因敲入和敲除小鼠  
DENND1A 是另一个与 PCOS 相关的易感位点。为了建立过表达人 DENND1A 的转基因小鼠模型,有研究使用了 3 个启动子:CMV、Lhcgr 和 Tet<sup>[11]</sup>。这些都没有导致 DENND1A、V2 蛋白的过表达,可能其他技术如 CRISPR/Cas9,能成功将人类 DENND1A、V2 样基因引入小鼠。值得注意的是,在 DENND1A 基因敲除小鼠中发现该基因对胚胎发育至关重要<sup>[12]</sup>。因此通过敲入和敲除基因来确定易感位点在 PCOS 生殖、代谢和行为表型中的作用,对于理解 PCOS 模型也有重要价值。

### 1.3 女性产前雄激素暴露模型

通过小鼠产前 DHT 暴露,可了解母体雄激素过量对后代生育健康的影响。产前 DHT 暴露会导致生殖功能障碍,睾酮和 LH 升高,女性月经周期不规则和 PCOS 样形态<sup>[13-15]</sup>。近期研究表明,产前雄激素暴露小鼠的神经激肽 B 和下丘脑腹内侧核细胞中雄激素受体增加,孕激素受体和强啡肽蛋白表达减少,表明孕激素负反馈受损<sup>[16]</sup>。研究认为,早期开始抗雄激素治疗可增加 PCOS 妇女自发受孕和分娩的可能性<sup>[17]</sup>。此外,雄激素受体缺陷保护雌性 F1 后代在成年时不会发展成 PCOS 样表型<sup>[18-19]</sup>,这提示通过雄激素受体介导 PCOS 样发展的重要性。

### 1.4 女性产前 AMH 暴露模型

研究表明,产前抗缪勒管激素(anti-Mullerian hormone,AMH)暴露引发母亲促性腺激素释放激素(gonadotrophin releasing hormone,GnRH)驱动的雄激素过量,导致 PCOS 样生殖障碍表型,如阴道发育和青春期延迟、动情周期不规则,成年雌性后代在 5 个月时出现 LH、睾酮和 AMH 的升高<sup>[20]</sup>。另一方面,产前 AMH 暴露的雄性后代尽管青春期开始延迟,但是循环中的 LH、睾酮或 AMH 与雌性后代相比没有差别,这表明产前 AMH 暴露的效应在性别上有差异<sup>[20]</sup>。研究表明,产前 AMH 暴露的影响通过 GnRH 途径介导,但并不能排除雄激素受体途径的作用<sup>[20-21]</sup>。为此,研究人员使用了吻素蛋白(kisspeptin,KISS)特异性雄激素受体缺陷小鼠<sup>[20]</sup>,并发现产前暴露于 AMH 的 KISS 特异性雄激素受体缺陷小鼠在 F1 雌性和 F1 雄性后代中均不受 PCOS 样生殖特征的

影响,这表明 AMH 和雄激素在产前存在密切的相互作用。

## 2 PCOS 的中医病因病机

### 2.1 肾虚

《素问·上古天真论》曰:“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子”。肾藏先天之精,主生殖,为人体生命之本原。肾具有贮存、封藏精气的作用。肾所藏之精称为肾精,可分为先天之精和后天之精。先天之精禀受于父母,是人体生长发育和生殖的物质基础。后天之精来源于脾胃化生的水谷之精,可化生五脏精气,维持脏腑的生理功能,并下输肾中,充养先天之精。二者相互作用,共同促进人的生长发育和生殖。肾精化生肾气,又称元气,是化生脏腑之气的根本。人出生以后随着肾气的充盈而产生天癸,天癸来至,女子月经来潮,生殖器官发育成熟。肾气分为肾阴和肾阳,肾阳为一身阳气之本,能温煦脏腑,促进精血津液运行。若肾阳虚衰,其温煦作用减弱,则脾土不温,气血生化无力,致血海空虚,胞宫失养,可导致女子月经不调、宫寒不孕。阴无阳不生,若阳气亏虚,则阴精生化无源,卵子生长发育缺乏物质基础,难以成熟;又因阳气虚衰,推动和激发作用减弱,则排卵受阻。

又肾主水,具有主司和调节全身水液代谢的作用。若肾阳不足,气化无力,升降失司,则水湿停聚,日久则成痰湿。故《证治汇补》曰:“痰之源,出于肾,故劳损之人,肾中火衰,不能收摄,邪水、冷痰上泛”。痰湿为阴邪,其性黏滞,易袭阴位,故易壅塞、阻滞胞宫,卵巢无法正常排卵,导致孕育困难。研究表明,瘀血滞留可明显增加 PCOS 的发病<sup>[22]</sup>。流行病学研究显示,临床有 40%~50% PCOS 患者被辨证为肾虚痰湿型<sup>[23]</sup>;曾倩等<sup>[24]</sup>的研究显示,在 PCOS 患者中,单一证型出现频率最高是肾虚证,占 94.7%。由此可知,PCOS 主要病机为肾虚。

### 2.2 脾虚失运

《素问·太阴阳明论》曰:“脾与胃以膜相连”。脾胃同居中焦,脾主运化,胃主收纳,共同完成消化饮食、化生水谷精微的作用,故称脾胃为“仓廪之本”。脾主运化,一可运化水谷,若脾失健运,则水谷不化,气血不充,脏腑失于濡养、功能受损;二可运化水液,若脾失健运,转输功能失常,则水液停聚,以致水湿痰饮,痰湿困于胞宫则致女子不孕。《万氏女科》载:“妇人女子,经闭不行,乃脾胃损”。张琼<sup>[25]</sup>报道 PCOS 从痰论治,每获良效。《医镜》载:“肥人多湿,其痰易结,

亦有因湿而血滞者”。李娜<sup>[26]</sup>运用补肾化痰方药治疗 PCOS 实验动物模型,发现其对改善内膜容受性有较好的效果。

### 2.3 肝郁

肝主疏泄,可疏通、畅达全身气血津液。肝主疏泄,调畅各脏腑经络之气的升降出入。若肝失疏泄,则肝气不舒,气机郁结,可导致情绪抑郁不乐、焦虑,或肝郁化火,症见性情急躁、易怒。当情志受各种诱因波动反馈至下丘脑的情绪调节中枢时,下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴作用于内分泌系统而引起卵巢的一系列变化。因肝克脾,肝郁可致脾失健运,运化失司则水湿汇聚成痰;又因肝肾同源,肝郁气滞日久病变可累及肾脏,造成肝肾同病。肖雯晖等<sup>[27]</sup>研究表明,七情中的情志不舒因素最容易导致 PCOS,并引起激素分泌紊乱和激素水平低下。

### 2.4 冲任虚损

冲任二脉均起于胞中,任脉在腹面正中线走行,与各阴经均有联系,故被称为“阴脉之海”。其可调节全身阴经气血,亦可调节女子生殖功能,又有“任主胞胎”之称。冲脉则容纳和调节十二经脉的气血,故被称为“十二经脉之海”,又被称为“血海”。天癸可调节任脉和冲脉的盛衰,天癸充足才能任脉通、冲脉盛,进而接受来自各经脉的气血,注入胞宫以维持生殖功能。若任、冲二脉气血亏虚或气滞血瘀,则会影响女性生殖功能,出现月经不调、不孕等症状。

## 3 PCOS 相关中医证候模型探讨

上述提到并已建立的西医 PCOS 动物模型均较为成熟且符合人类 PCOS 的表现。而目前中医根据肾虚、肝郁、脾虚等证候特点已广泛建立相应的动物证候模型,但尚无中西医结合 PCOS 模型报道,而单用西医的 PCOS 模型来评价中药的疗效明显有其局限性,因此本文提出,尝试运用二者相结合的模式用于中药的筛选和机制研究,以符合中医的辨证思想和特点,具体探索如下:

### 3.1 PCOS 肾虚模型探讨

有研究者<sup>[28]</sup>通过肌肉注射氢化可的松和灌胃甲状腺片的方式分别制造肾阳虚和肾阴虚大鼠模型,并观测造模后大鼠与正常大鼠的行为活动差异、体重和体温的变化、cAMP/cGMP 比值变化,以判断造模是否符合肾阳虚和肾阴虚的特点。另有学者通过灌胃腺嘌呤<sup>[29]</sup>、雷公藤多苷<sup>[30]</sup>等直接损伤肾组织,使实验动物表现出肾虚证候。另有通过手术摘除肾脏<sup>[31]</sup>、甲状腺<sup>[32]</sup>、卵巢<sup>[33]</sup>等,影响机体相关激素的分泌,以达

到建造肾虚模型的目的。而根据“恐伤肾”的中医理论,可通过惊吓或恐吓实验动物的方式使动物出现肾虚相关证候。沈雁等<sup>[34]</sup>利用“猫吓鼠”的方式制造肾虚模型,并发现造模后实验动物出现生殖功能受损的情况。另外,“劳则气耗”,通过强迫实验动物游泳而过度劳累的方式也可使动物出现肾虚证候<sup>[35]</sup>。在实验中,可以选择雄激素给药、产前雄激素或 AMH 暴露、基因敲除 PCOS 模型中的一种或者多种与上述肾虚造模方法中的一种或多种相结合来模拟 PCOS 肾虚模型。

### 3.2 PCOS 肝郁模型探讨

吕爱平等<sup>[36]</sup>用钳夹大鼠尾部激怒大鼠使其处于斗争状态,模型复制后大鼠出现易怒撕咬的表现。李杨等<sup>[37]</sup>分离大鼠颈部迷走神经后连接生物信号分析系统进行刺激,发现造模后大鼠出现食欲减低、倦怠乏力、毛发变暗等表现。张小丽等<sup>[38]</sup>用 0.2 mL 0.1% 肾上腺素灌胃刺激大鼠后,大鼠出现烦躁不安、激怒、相互撕咬,几日后毛色变黄、精神萎靡、饮食变少等表现。在实验中,可以选择雄激素给药、产前雄激素或 AMH 暴露、基因敲除 PCOS 模型中的一种或者多种与上述肝郁造模方法中的一种或多种相结合来模拟 PCOS 肝郁模型。

### 3.3 PCOS 脾虚模型探讨

董一昕等<sup>[39]</sup>采用利血平构建脾虚模型,发现大鼠出现倦怠乏力、反应淡漠、喜欢蜷缩等症状,提示脾虚模型成功。李婷婷等<sup>[40]</sup>发现大黄水煎液灌胃 7 d 的动物模型存在结肠黏膜水肿等病理损伤。孙瑜嫄等<sup>[41]</sup>采用饮食不节加劳倦过度法制备脾虚大鼠模型,发现大鼠唾液腺组织形态和唾液生化指标发生改变。孙胜振等<sup>[42]</sup>采用苦寒泻下法——冰水复合大黄水煎液灌胃复制小鼠脾虚泄泻模型,发现模型组小鼠的小肠推进率和血浆血管活性肠肽含量明显升高,胃残留率和血浆中的胃动素含量明显降低。在实验中,可以选择雄激素给药、产前雄激素或 AMH 暴露、基因敲除 PCOS 模型中的一种或者多种与上述脾虚造模方法中的一种或多种相结合来模拟 PCOS 脾虚模型。

## 4 结语与展望

目前 PCOS 动物模型的建立已经有一定的成果,包括注射雄激素法、产前雄激素暴露法和基因编辑等均取得较为满意的效果,但各种造模方法的具体表现不尽相同,比如:来曲唑诱导的大鼠模型有血清中孕酮浓度降低的特点,而雄激素造模的动物模型血清中睾酮明显增高;但均能符合人类 PCOS 的表现。中医

根据肾虚、肝郁、脾虚等证候的特点已经广泛建立相应的证候模型,但目前尚没有与 PCOS 的直接关联报道。目前,中医药在 PCOS 的预防和治疗上发挥越来越重要的作用,因此有必要制造适合评价中医药疗效的动物模型,而有关中西医结合的 PCOS 动物模型尚未见报道。若能将中医 PCOS 模型与现代医学模型结合,比如利用组织特异性雄激素受体敲除结合中医肾虚、脾虚和肝郁等特点分别造模或联合造模,创建出既符合中医证候又满足现代医学评价标准的 PCOS 动物模型,对于评价中医药治疗 PCOS 的疗效和推进相关研究将有重要的作用。

### 参 考 文 献

- [1] Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(5):487-525.
- [2] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1):19-25.
- [3] Dumesic DA, Abbott DH. Accounting for the follicle population in the polycystic ovary; Current Controversies, from the Ovary to the Pancreas[J]. Humana Press Inc, 2008, 231(2):9-24.
- [4] Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a syndrome: genomic insights into PCOS causal mechanisms and classification [J]. *Endocr Rev*, 2022, 231(2):1210-1221.
- [5] Stener-Victorin E, Padmanabhan V, Walters KA, et al. Animal models to understand the etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(4):538-576.
- [6] Lee MT, Anderson E, Lee GY. Changes in ovarian morphology and serum hormones in the rat after treatment with dehydroepiandrosterone [J]. *Anat Rec*, 1991, 231(2):185-192.
- [7] Azeemuddin M, Anturlikar SD, Onkaramurthy M, et al. Effect of "DXB-2030," a polyherbal formulation, on experimental polycystic ovary syndrome associated with hyperandrogenism [J]. *Adv Pharmacol Sci*, 2019, 2019:8272850.
- [8] Gao Z, Ma X, Liu J, et al. Troxerutin protects against DHT-induced polycystic ovary syndrome in rats[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1):106.
- [9] Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a syndrome: genomic insights into PCOS causal mechanisms and classification [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(6):927-965.
- [10] Veikkolainen V, Ali N, Doroszko M, et al. Erbb4 regulates the oocyte microenvironment during folliculogenesis[J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(17):2813-2830.
- [11] Teves ME, Modi BP, Kulkarni R, et al. Human DENND1A, V2 drives Cyp17a1 expression and androgen production in mouse ovaries and adrenals[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2545.
- [12] Shi J, Gao Q, Cao Y, et al. Dennd1a, a susceptibility gene for polycystic ovary syndrome, is essential for mouse embryogenesis[J]. *Dev Dyn*, 2019, 248(5):351-362.
- [13] Sullivan SD, Moenter SM. Prenatal androgens alter GABAergic drive to gonadotropin-releasing hormone neurons: implications for a common fertility disorder[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(18):7129-7134.
- [14] Moore AM, Prescott M, Campbell RE. Estradiol negative and positive feedback in a prenatal androgen-induced mouse model of polycystic ovarian syndrome[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(2):796-806.
- [15] Fornes R, Maliqueo M, Hu M, et al. The effect of androgen excess on maternal metabolism, placental function and fetal growth in obese dams[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8066.
- [16] Moore AM, Lohr DB, Coolen LM, et al. Prenatal androgen exposure alters KNDy neurons and their afferent network in a model of polycystic ovarian syndrome[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(11):bqab158.
- [17] Elenis E, Desrozier E, Persson S, et al. Early initiation of anti-androgen treatment is associated with increased probability of spontaneous conception leading to child-birth in women with polycystic ovary syndrome: a population-based multiregistry cohort study in Sweden[J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(5):1427-1435.
- [18] Caldwell AS, Eid S, Kay CR, et al. Haplosufficient genomic androgen receptor signaling is adequate to protect female mice from induction of polycystic ovary syndrome features by prenatal hyperandrogenization [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(4):1441-1452.
- [19] Caldwell AS, Middleton LJ, Jimenez M, et al. Characterization of reproductive, metabolic, and endocrine features of polycystic ovary syndrome in female hyperandrogenic mouse models [J]. *Endocrinology*, 2014, 155(8):3146-3159.
- [20] Ho EV, Shi C, Cassin J, et al. Reproductive deficits induced by prenatal antimüllerian hormone exposure require androgen receptor in kisspeptin cells[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(12):bqab197.
- [21] Tng EL. Kisspeptin signalling and its roles in humans [J]. *Singapore Med J*, 2015, 56(12):649-656.
- [22] 华苓, 柴松岩治疗多囊卵巢综合征经验[J]. *北京中医药*, 2011, 30(7):494-498.

- [23] 张晓金,陈允钦,归绥琪,等.不同体质量多囊卵巢综合征患者的中医证型分布及代谢特点研究[J].上海中医药杂志,2014,48(7):11-14.
- [24] 曾倩,黄晨曦,李宛静,等.多囊卵巢综合征患者中医证型分布特征及与内分泌情况的相关性分析[J].辽宁中医杂志,2021,48(2):126-130.
- [25] 张琼.多囊卵巢综合征的中医治疗[J].中国现代药物应用,2020,14(18):246-248.
- [26] 李娜.补肾祛痰汤对肾虚痰湿型多囊卵巢综合征子宫内膜容受性影响的临床研究[D].太原:山西中医药大学,2019.
- [27] 肖雯晖,张婷,裘秀月,等.七情因素与多囊卵巢综合征中医证型及性激素水平相关性研究[J].中华中医药学刊,2013,31(8):1714-1716.
- [28] 张子怡,陈宝军,张英杰,等.肾阳虚、肾阴虚证大鼠模型的建立与稳定性观察[J].福建中医药,2015,46(1):51-54.
- [29] 符卓韬,孟聪,符林春.羊藿巴戟口服液对肾阳虚大鼠性激素和精子的影响[J].新中医,2018,50(5):11-14.
- [30] 谌婕,吴克明,王家葵,等.雷公藤多苷致雌性小鼠肾虚生殖功能低下动物模型的研究[J].中药新药与临床药理,2007,18(3):208-211.
- [31] 唐利华,卢德赵,沃兴德,等.肾上腺切除的肾阳虚大鼠肝组织蛋白质双向电泳图谱的建立与分析[J].浙江中医学报,2005,29(5):51-54.
- [32] 卢德赵,沃兴德,沃立科,等.甲状腺切除的肾阳虚大鼠肝线粒体蛋白质组的研究[J].中医学报,2008,36(4):11-15.
- [33] 韩清民,刘洪江,梁祖建,等.补肾方对肾虚型大鼠膝关节炎软骨病变基因表达谱的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(46):9036-9040.
- [34] 沈雁,匡调元,张伟荣,等."恐伤肾"的实验研究[J].中国医药学报,1991,(1):13-16,64.
- [35] 曹继刚,周安方,黄琼霞,等.中医疲劳综合征大鼠模型的建立与评价[J].湖北中医杂志,2008,30(1):7-8.
- [36] 吕爱平,陈小野,邹世洁,等.大鼠脾虚和肝郁型胃炎的实验研究[J].中国中医药科技,1994,1(2):9-12.
- [37] 李杨,王学习,陈彦文,等.电刺激单双侧迷走神经对肝郁证大鼠模型血浆 ACTH,CORT 及 6-keto-PGF1 $\alpha$ ,TXB2 的影响[J].甘肃中医学报,2011,28(6):12-14.
- [38] 张小丽,闫惠勤,李重平.畅胃胶囊对肝郁证大鼠治疗作用的实验研究[J].华西药理学杂志,2002,17(3):173-174.
- [39] 董一听,李腾辉,刘燕,等.两种脾气虚证模型大鼠临床证候特征比较[J].湖南中医药大学学报,2020,40(2):150-154.
- [40] 李婷婷,苏韞,龚红霞,等.归芪白术汤对脾虚小鼠免疫因子及水通道蛋白表达的影响[J].时珍国医国药,2021,32(4):805-808.
- [41] 孙瑜嫣,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.
- [42] 孙胜振,刘晓兰,杨丽萍,等.苍术白术配伍对于脾虚泄泻小鼠的药效学比较研究[J].河北中医药学报,2020,35(2):39-42.

(收稿日期:2023-06-04)