

功能性消化不良动物模型的中医证型及其评价指标研究进展

马玉朋^{1, 2, 4, 5, 6}, 袁亚茹^{2, 3, 4, 5, 6}, 邸志权^{2, 4, 5, 6}, 姜溪^{2, 4, 5, 6}, 胡金芳^{2, 4, 5, 6*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617
2. 天津天诚新药评价有限公司, 天津 300462
3. 安徽医科大学, 安徽 合肥 230032
4. 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300462
5. 天津市药代动力学和药效动力学重点实验室, 天津 300462
6. 天津市新药非临床评价技术工程中心, 天津 300462

摘要: 功能性消化不良(FD)作为功能性胃肠病, 中医临床通过病症结合的方式进行治疗, 将其分为脾虚气滞证、肝胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚寒证、寒热错杂证、肝郁脾虚证、肝郁气滞证等证型。FD动物模型的构建依据证型特定的发病机制来模拟人体症状, 检测指标常采用行为学、胃肠动力学及相关蛋白水平等评估模型与FD患者的相似度。符合病症的动物模型是开展药效研究和药效评价的前提和基础, 对FD中医证型的造模方法及检测指标进行整理和分析, 旨在完善和优化动物模型, 为后续的药物研究提供支持。

关键词: 功能性消化不良; 动物模型; 中医证型; 病症结合; 评价指标

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)04-0889-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.022

Research progress on animal models of functional dyspepsia in traditional Chinese medicine syndromes and evaluation indicators

MA Yupeng^{1, 2, 4, 5, 6}, YUAN Yaru^{2, 3, 4, 5, 6}, DI Zhiquan^{2, 4, 5, 6}, JANG Xi^{2, 4, 5, 6}, HU Jinfang^{2, 4, 5, 6*}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. Tianjin Tiancheng Drug Assessment Co. Ltd., Tianjin 300462, China
3. Anhui Medical University, Hefei 230032 China
4. National Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin 300462, China
5. Tianjin Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin 300462, China
6. Tianjin Engineering Research Center of Drug Preclinical Assessment Technology, Tianjin 300462, China

Abstract: Functional dyspepsia (FD), as a functional gastrointestinal disease, is treated in traditional Chinese medicine through a combination of symptoms and symptoms. FD is divided into spleen deficiency and qi stagnation syndrome, liver stomach disharmony syndrome, spleen stomach damp heat syndrome, spleen stomach deficiency and cold syndrome, mixed cold and heat syndrome, liver depression and spleen deficiency syndrome, and liver depression and qi stagnation syndrome. The construction of FD animal models is based on the specific pathogenesis of syndrome types to simulate human FD symptoms, and detection indicators often use behavioral, gastrointestinal dynamics, and related protein levels to evaluate the similarity between the model and FD patients. Animal models that meet the symptoms are the prerequisite and foundation for conducting pharmacological research and evaluation. The modeling methods and detection indicators of traditional Chinese medicine syndrome types in FD are currently organized and analyzed, aiming to improve and optimize the FD animal model and provide support for subsequent drug research.

Key words: functional dyspepsia; animal models; traditional Chinese medicine syndrome types; combination of disease and syndrome; evaluating indicator

收稿日期: 2023-09-14

基金项目: 国家科技重大新药创制资助项目(2015ZX09501004); 天津市科技计划资助项目(16PTGCCX00090, 17ZXXYSY00020)

第一作者: 马玉朋, 男, 硕士研究生, 研究方向为毒理药理。E-mail: myp1682022@163.com

*通信作者: 胡金芳, 女, 研究员, 研究方向为毒理药理。E-mail: hujf@tjipr.com

功能性消化不良(FD)被认为是由胃和十二指肠功能紊乱引起的具有餐后饱胀、早饱感、中上腹痛或中上腹部烧灼感中1种或多种症状,并且没有任何器质性、系统性或代谢性疾病能够解释这些症状^[1]。FD在全球的发病率约为18%~35%^[2],病情具有反复、间断发作,不易彻底治愈等特性。近年来,中医药在FD治疗方面显现出独特的优势,根据辨证论治的原则,给予患者针对性的药物治疗。

为了研发及评价FD的治疗药物,需要构建出与临床上中医证型吻合的动物模型,完善疾病-模型-药物之间的联系。《功能性消化不良中医诊疗专家共识意见》将FD证型分为脾虚气滞证、肝胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚寒证、寒热错杂证^[3]。此外,临床常见证型还有肝郁脾虚证^[4]及肝郁气滞证^[5]。药物评价多根据上述证型建立FD动物模型^[6],现有有关FD中医证型的动物模型文献^[7]多从造模方式及原理进行整理,但缺乏动物模型在药物评价方面的研究。而FD作为非器质性疾病,动物模型缺乏有效的评价标准,导致后续的药效评价指标不够精确。本文对FD不同证型的动物模型进行分析,在总结造模方式和评价指标的同时,探究其用于新药研发及药物评价的价值,希望为中医药治疗FD提供理论依据,同时推动动物模型的创新,优化药物评价研究。

1 FD不同中医证型的动物模型研究进展

1.1 脾虚气滞证

根据中医理论,脾虚气滞多由于素体脾胃虚弱,或病后脾失健运,气机阻滞,升降失常,从而形成了脾虚气壅、气滞不畅的病理变化。为了研究疾病机制并探究相应的药物疗效,研究人员通过构建动物模型来模拟人体的疾病状态。吴晓芳等^[8]采用慢性束缚、游泳、饮食不节等复合因素制备脾虚气滞证大鼠模型。每日束缚SD大鼠,强制游泳并且隔日进食,连续21 d。造模后检测五磨饮组大鼠和模型组大鼠血浆、胃窦及下丘脑中胃促生长素(Ghrelin)、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)、胆囊收缩素(CCK)、血管活性肠肽(VIP)、降钙素基因相关肽(CGRP)的表达。何桂花^[9]采用ig给予含碘乙酰胺的蔗糖溶液以及禁食、平台训练等操作制备SD幼鼠的脾虚气滞证模型。造模后观察大鼠出现活动减少、反应迟钝、毛发枯乱、大便偏软、体质量增长缓慢等脾虚证的症状表现。研究发现健脾理气颗粒组与模型组大鼠胃排空率、血清中VIP、Ghrelin、MTL、胆囊收缩素8肽(CCK8)表达具有差

异性。

综上所述,吴晓芳和何桂花所采用的模型方法与中医的脾虚气滞证候相匹配。在中医理论中,脾虚常导致消化功能减退、气机不畅等症状,而这些模型中的操作可以引起类似的症状表现。需要注意的是评价指标中都涉及到胃肠激素的检测,但取血后选择血清或血浆检测并未统一标准。

1.2 肝胃不和证

中医五行理论将肝比作木,脾比作土。《素问·保命全形论》中提到“木得土则达”,中焦升降失常,脾土不运则反侮肝木,此为肝脾不和,即现代医学中的肝胃不和型FD。肝胃不和证FD模型最常用郭氏夹尾刺激法^[10],严子兴等^[11]采用夹尾刺激后Wistar大鼠会出现体质量减轻、紧张和易怒,胃排空率和小肠推进率降低等表现。安中汤干预后,检测血清中Ghrelin、VIP、P物质(SP)、5-羟色胺(5-HT);检测胃窦组织Ghrelin、C型钠尿肽(CNP)的蛋白表达,胃窦黏膜HE染色后镜下观察组织病理学形态。另一种常用方法是夹尾刺激法联合不规则喂养,王宇等^[12]采用夹尾刺激法的同时,通过双日禁食和单日足量饲料喂养建立FD肝胃不和动物模型,Wistar大鼠表现出活动量减少以及紧张、易激等症状。观察大鼠胃排空率及小肠推进率,采用蛋白免疫印迹法检测肠黏膜中VIP、血管活性肠肽受体1(VPAC1)、CGRP及其受体活性修饰蛋白1(RAMP1)的表达,基因重组法和逆转录聚合酶链反应法检测VIP mRNA、CGRP mRNA及RAMP1 mRNA的表达。另外,龚彦溶^[13]采取三联一复合应激法,即慢性束缚、疲劳游泳、电击、慢性不可预知应激(CUMS)合用建立肝胃不和型FD小鼠模型喂养、复合应激型。观察小鼠的一般情况、胃残留率,旷场实验和糖水偏好实验结果,组织切片中细胞形态,判断模型建立成功,并检测血清中MTL、SP、5-HT和脑组织中5-HT的含量。

此类模型的建立主要通过夹尾刺激、不规则刺激等方式造成动物焦虑、抑郁从而模拟人肝胃不和的状态。如模型动物表现出的精神萎靡、毛发干枯不顺、糖水消耗减少、大便溏稀等症状与中医的肝气郁结造成气滞、气郁及脾虚造成的气血虚弱有关。值得注意的是,上述模型在动物种属选择上没有标准,考虑到疾病会有脑-肠轴之间的联系,有些药物在进行评价时还会加入对脑组织中5-HT含量的检测,但脑组织的取材部位也未有标准。

1.3 脾胃湿热证

脾胃湿热证多由饮食不节、暴饮暴食、脾虚不运等原因引发湿热内阻、气机不畅、脾胃失调等症。目前,尚无可靠的脾胃湿热型FD的动物模型,根据异病同证的原则,研究者可参考脾胃湿热证其他疾病模型的建立方法,如外因湿热法、内因湿热法、内因+外因及复合因素法等^[14]。外因湿热法主要是利用人工气候箱模拟闷热潮湿的环境,诱发脾胃湿热之邪^[15],诱导出饮食减少,体质量增长缓慢、毛发粗糙、情绪低落、阴囊潮湿、粪便稀溏,肛温升高等类似脾胃湿热的症状。内因湿热法^[16]采用高糖、高脂饮食模拟人嗜食肥甘厚腻,导致湿浊内生、脾胃逐渐受损的过程,模型出现食量减少、体质量降低、精神倦怠、毛发无光泽、大便稀溏等症状。复合因素^[17]致病模型是外因湿热联合内因湿热及细菌等致病因子模拟人体湿热蕴生的产生,造模后动物常出现懒动、食欲下降、皮毛枯燥、体质量减轻、大便稀溏、肛温升高的症状。

脾胃湿热会影响脾胃的正常消化吸收功能,使动物对营养物质的摄取和利用受到影响,影响营养物质的输送和皮肤的滋养,上述造模后出现的食量减少、体质量降低、皮毛无光泽、阴囊潮湿松弛下垂、大便黏滞、稀溏等症状,符合脾胃湿热证的表现。当前脾胃湿热证动物模型多用于器质性疾病,而FD这类非器质性疾病模型还没有可靠的建立方法,为了相关药物的评价,研究人员对FD模型的建立应加以重视。

1.4 脾胃虚寒证

脾胃虚寒多由素体脾胃虚弱,或病后脾失健运,寒邪侵袭,导致脾胃运化失职、气血运行受阻,形成脾胃虚寒证。何杰滢等^[18]使用郭氏夹尾法、不规则喂养和不同温度的盐酸或生理盐水来建立脾胃虚寒型FD大鼠模型。观察大鼠胃肠动力减弱旷场实验和糖水偏好实验、胃窦和结肠中5-HT水平,胃窦组织病理形态等特征,判断脾胃虚寒证模型是否制备成功。史业东^[19]采用4℃食醋给Wistar大鼠ig建立脾胃虚寒模型后,发现胃痛消痞方加减可升高大鼠胃肠激素MTL、GAS,降低血清一氧化氮(NO)含量,提高胃排空率和肠推进率。

上述模型的优点是可以在造成脾虚的基础上,通过灌胃的方法将寒邪引入脾胃,加重其脾胃虚寒的症状。此类FD模型的难点是不好掌握灌胃溶液的类型及温度,操作不当会导致胃黏膜损伤,影响后续评价。

1.5 寒热错杂型

寒热错杂是由于脾胃功能失调导致消化功能减退、食欲不振、腹胀腹泻等症状,同时又有口渴欲饮、舌质红等热症以及肢冷、面色苍白、畏寒厌冷等寒症,这是脾虚气滞和寒热错杂的复杂病理状态。因为实验造模难度大,所以寒热错杂型FD模型的研究仍较有限。蔡扬^[20]使用8周龄Wistar大鼠,在夹尾法基础上加入不规则喂养和冷热水(4℃和40℃)交替喂养14d制备动物模型,检测大鼠胃排空能力,血浆MTL、CCK和血清GAS含量对黄连吴茱萸配伍比例进行药效分析与作用机制研究。廖志成^[21]通过分析模型中乙酰胆碱酶、乙酰胆碱酯酶和乙酰胆碱转移酶水平以筛选黄连吴茱萸最佳配位比例。

该法在建立脾虚证的同时,通过不同水温交替刺激来模拟寒邪、热邪相互纠结的状态。研究者认为通过该法建立了寒热错杂型FD模型,但评价指标中的大鼠胃肠推进能力下降以及相关酶水平的降低仅能体现出胃肠功能下降,并且灌服冷热水过程中寒热刺激会相互抵消,加上造模时间短,导致造模难度大,证型的产生难以判断。

1.6 肝郁脾虚证

肝郁脾虚证是由肝气郁结及脾胃虚弱共同导致的证候,常采用复合因素造模。范明明等^[22]等采用转棒疲劳仪+悬尾刺激+饮食失节连续28d的方法制备FD模型,观察大鼠一般情况、体质量、进食量、胃排空率及小肠推进率,检测胃窦中SP、GAS、MTL、VIP的表达,实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测SP mRNA的表达,探究柴术理胃饮ig治疗FD的作用机制。在上述的刺激联用基础上,张萍等^[23]使用0.1%碘乙酰胺水溶液ig制备肝郁脾虚证动物模型。探究平胃胶囊对C型钠尿肽(CNP)、B型钠尿肽受体(NPR-B)、cGMP依赖性蛋白激酶(Prkg1)的影响。有研究分别采用冰0.9%NaCl溶液ig^[24]、番泻叶水煎剂ig^[25]、饮用水加酸^[26]等方式,联合夹尾刺激与不规则喂养进行造模。造模成功的大鼠表现为喜成堆蜷缩、反应迟钝、情绪低落、粪便为黄绿色稀便,给予治疗药物后检测胃肠激素的表达。胡俊秀^[27]采用侧重情绪方面的孤笼豢养法和温和应激(CUMS)进行造模。每天给予不同刺激,使大鼠无法适应每天刺激从而模拟现实生活的压力情景。通过大鼠的一般状态、体质量、胃残留和小肠推进功能,旷场实验和糖水偏好实验,检测尿D-木糖等评估造模是否成功。造模

成功后研究了逍遥散对大鼠钠尿肽和脑源性神经营养因子(BDNF)及大鼠粪便菌群的干预作用。

以上模型制备方法、造模后症状表现均与脾虚气滞证类似,如摄食量和饮水量减少、大便稀溏、活动减少、喜好扎堆在角落,此外皮毛失去光泽、体质量减轻也因脾虚消化吸收不好,导致营养不良。一方面由于“肝郁脾虚”与“脾虚气滞”在中医理论中都涉及到脾气的功能失调,且肝和脾在中医五脏理论中是相互影响的,所以即使是两种不同的证候,在症状表现上可能会有一定的相似性。另一方面,模型动物无法完全模拟人类复杂的心理、社会活动,像人一样主诉,导致模型症状可对应多种证型,所以采用哪种方法组合来具体模拟不同的证型仍是需要解决的问题。

1.7 肝郁气滞证

肝郁气滞常因情志不调、饮食不节引起,导致水运湿化异常、气血失调,并侵犯脾胃造成气机升降异常^[28]。谭树慧等^[29]选取SD大鼠,采用CUMS造模,每天随机选取任意1种刺激,相邻2d的刺激不重复,使大鼠不能预知刺激的产生。给予醋制乌药-木香后检测大鼠体质量、胃排空率、肠推进率、胃窦组织病理情况及血清中MTL、GAS、CCK的含量。

这种造模方法主要通过造成大鼠的情绪异常,从而模拟人体肝气郁结的情况。肝郁脾虚证与肝郁气滞证的造模均可采用这种慢性不可预知的刺激来建立。但在实际操作中,由于压力源多,且刺激强度与持续时间的难以控制,具有一定局限性,同时检测仅涉及到胃肠激素指标,没有体现出肝郁气滞证独特的药物评价指标。

2 动物模型的评价指标

2.1 宏观表征和行为学

在实验中,将动物的检测指标与中医证候表现联系,通过活动情况、精神状态、毛发色泽、体质量、二便、肛温、舌质、进食量和饮水量等来判断模型是否成功,动物活动减少可能与中医证候中的气滞有关。中医理论认为,气滞可能导致气血运行不畅,从而影响机体的运动功能。体质量减轻可能与中医证候中的脾胃虚弱有关。脾胃虚弱可能导致消化功能减弱,摄取的营养无法充分吸收,进而导致体质量减轻。大便稀溏可能与中医证候中的脾胃虚弱和湿热有关。脾胃虚弱可能导致消化功能无力,导致大便变得稀溏。湿热则可能代表湿气和热气在体内的不平衡,也可能导致大便异常。毛发不顺可能与中医证候中的肝血不足有关。中医认为

肝血不足可能导致毛发无光泽、干枯、脱发等问题。

动物模型的制备不会完全符合中医证型中的证候,只会一定程度上引起相似的表现,并且由于1种证候会有多种表现,不同证候也会有相同的表现,需要根据具体造模方式进行判断。目前检测指标尚无统一衡量的标准,多根据研究者经验进行主观判断,研究者可以通过动物(多为大鼠)的外在表现直观地对造模情况有初步的评价,结合旷场实验和糖水消耗实验^[13]来评估实验动物的精神状态。此外,研究中采用胃排空^[9]、胃残留^[13]、小肠推进^[12]来评价胃肠道功能,在检测胃排空、肠推进功能时可以进行胃窦组织和小肠组织形态学检查,通过与正常实验动物进行比较,模型动物多表现为胃排空延缓、胃内残留增多、肠推进减缓。

2.2 微观指标

在对实验动物进行胃肠道检查后,会根据研究目的不同检测不同的微观指标。当前的研究已经采用酶联免疫吸附法测定一系列的胃肠激素,这些激素在调控饥饿感、食物摄入、胃肠蠕动和消化液分泌中起到重要作用,常常被用来评价药物对FD动物模型的药效。吴晓芳^[8]建立脾虚气滞FD大鼠,给药后检测血浆中Ghrelin、MTL、GAS、CCK、CGRP的表达情况,发现与模型组比较,中药组大鼠血浆中Ghrelin、MTL、GAS含量明显增加,CCK和CGRP的含量明显降低,表明药物能调节胃肠激素水平,影响机体胃肠运动。

严子兴等^[11]评价治疗肝胃不和药物时检测血清Ghrelin、VIP、SP、5-HT,与对照组比较,模型组大鼠血中VIP、SP、5-HT水平升高,Ghrelin水平降低。与模型组比较,安中汤组大鼠血VIP、SP、5-HT水平下降,Ghrelin水平升高。这说明药物可通过影响以上激素水平改善胃肠运动,减轻FD症状。在研究药物对比对寒热错杂型FD大鼠血浆中MTL、GAS、CCK的水平的影响时,发现与模型组比较,给药后MTL、GAS的表达上调,CCK水平受到药物配比的影响^[20]。

谭树慧等^[29]探究药物对比对肝郁气滞型FD大鼠血清中MTL、GAS、CCK的影响,发现与模型组比较,给药后MTL、GAS的表达上调,CCK水平显著降低。在进行药物评价时,也会考虑NO的检测,史业东^[19]在给模型动物治疗后检测大鼠血清中NO水平,发现各治疗组均低于模型组水平。有研究发现药物可提高乙酰胆碱酶、乙酰胆碱酯酶、乙酰胆碱转移酶水平^[21],推测药物治疗可能与胆碱能神经系

统有关,可作为潜在的评价指标。

除了酶联免疫吸附法外,研究还利用蛋白质印迹法检测胃窦组织中 Ghrelin、CNP^[11]SP、GAS、MTL、VIP^[22]、胃黏膜促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)、干细胞因子受体(C-KIT)^[30]、腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)、结节性脑硬化复合物(TSC2)、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)^[31]蛋白水平,检测小肠黏膜中VIP、VPAC1、CGRP、RAMP1水平^[12],脑组织中5-HT^[13]。有研究采用RT-PCR法检测CGRP mRNA及其受体RAMP1 mRNA表达,模型组大鼠CGRP mRNA、RAMP1 mRNA的表达水平显著高于空白组,给药后水平降低^[12]。李润法等^[31]采用RT-qPCR法检测AMPK、TSC2、mTOR、Ghrelin mRNA表达,发现模型组大鼠AMPK、TSC2、Ghrelin mRNA表达降低,mTOR mRNA表达升高,给药后大鼠AMPK、TSC2、Ghrelin mRNA表达升高,降低了mTOR mRNA表达,表明可调控AMPK/TSC2/mTOR通路来改善大鼠胃动力。

除了基因和蛋白水平的测定,还可利用透射电镜观察胃窦Cajal间质细胞结构形态和线粒体数量,禄宝平等^[32]观察到FD模型组大鼠胃窦Cajal间质细胞结构形态改变明显,胃窦Cajal间质细胞与周围细胞和平滑肌之间的连接较少,线粒体肿胀,治疗药干预后情况有明显改善。采用16S rRNA基因测序技术检测模型动物粪便中菌群多样性,将有害菌丰度前后变化作为药物评价指标之一。胡俊秀^[27]使用逍遥散治疗FD大鼠,采用测序仪分析粪便种类多样性及分布情况,发现模型组大鼠体内蓝藻、厚壁菌门与变形杆菌的相对丰度高于正常组,逍遥散干预后恢复到正常大鼠水平。王婷^[33]采用16S rDNA扩增子测序技术对大鼠肠道菌群进行分析,发现FD大鼠肠道中厚壁菌门相对丰度降低,拟杆菌门、变形菌门相对丰度增加,给药治疗后可调整菌群结构。郑敏思^[34]根据各组动物肠道菌群结构分析,发现FD大鼠肠道菌群中厚壁菌门/拟杆菌门比值显著性降低,给药组大鼠厚壁菌门/拟杆菌门比值显著性升高,与患者肠道厚壁菌降低、拟杆菌增加、厚壁菌门/拟杆菌门降低结果一致^[35]。随着脑-肠轴调控功能的研究,有研究者^[36]对下丘脑进行组织检查,通过检测下丘脑神经元活动的变化情况,来分析下丘脑对CCK的潜在调控机制。

3 结语

3.1 FD动物模型及评价指标的研究现状

中医药治疗FD有独特的优势^[37],目前的动物

模型已不限于《功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)》^[1]中的脾虚气滞证、脾胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚寒证、寒热错杂证6个证型。随着研究深入和动物模型的发展,发现造模过程中的慢性应激会使动物产生和人类肝郁证类似的生理和心理变化,从而建立了肝郁脾虚证及肝郁气滞证等不匹配指南中证型的动物模型。

动物模型常采取多因素造模法代替夹尾刺激的单因素造模法,以更好地贴近患者发病过程。在脾虚气滞证、脾胃虚寒证、肝郁脾虚证等脾虚为主的证型中,大多采用夹尾联合不规则饮食来干扰动物正常的胃肠运动。肝郁证相关模型中,多采用不同刺激来使动物情绪异常,长时间刺激下建立的模型稳定,但是操作复杂并且造模周期较长,需根据实验条件选择适合的造模方法。

虽然研究人员已经根据中医证型开发出了多种FD动物模型,其中脾虚气滞证、脾胃不和证、脾胃虚寒证、肝郁脾虚及肝郁气滞证的模型已被用于药物评价方面,而有关建立脾胃湿热证和寒热错杂证的动物模型文献较少,由于动物模型证型的短缺导致相应的药物评价工作也受到限制。在评价指标方面,对于同一种证型的动物模型,在其造模过程中也会选择不同的检测指标来评估模型的构建情况,一般从血清、血浆检测胃肠激素Ghrelin、MTL、GAS、CCK,胃窦、十二指肠或下丘脑检测蛋白指标。在进行药物评价时多根据研究目的进行指标检测,多根据不同的药物靶点选择相应的信号通路进行药效作用机制研究。检测指标不论是宏观的一般情况、行为学和组织病理学情况,还是微观指标的激素水平、蛋白水平、细胞结构、基因水平等,虽然在进行药物评价时选择的指标都与疾病相关,也能反映药物具有治疗效果,但是一方面体现出了评价指标选择主观性强,另一方面体现了现有药物评价体系不完善的缺点。模型作为非器质性疾病,依据中医药证型建立造模方式,却没有确定完善的中医证候指标进行佐证,导致现有的评价模式无法全面准确地反映药物的效果。

3.2 FD动物模型的展望

研究人员需要持续优化动物模型与药物评价体系。未来的工作方向包括建立寒热错杂证与脾胃湿热证的FD动物模型,以全面覆盖各种中医证型。此外,FD治疗涉及的药物作用机制研究需要进一步深入探讨。针对特定证型的药物评价,应建立标准化的评价指标,以提高评价过程中的一致性和

准确性。为了实现这样的评价标准,需要将生物学、药理学、统计学以及计算模型的方法集成到中医药研究中,利用交叉学科走向多元化的评价,建立一套包括中医证候指标、西医客观指标的药物治疗评价标准,如除行为学和组织病理学外的检测模型粪便中的肠道菌群,这样的多元化评价可以为不同证型的药物评估提供更为详尽和可靠的依据。从而提高药物评价的可靠性,可以预见到采用这些方法将加深对传统中医理论的理解,并提高传统中药在治疗FD中的应用,这种集成化方法还有可能为中医药的国际化现代化铺平道路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李军祥, 陈詒, 李岩. 功能性消化不良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, 2017, 25(12): 889-894.
Li J X, Chen W, Li Y. Consensus on the diagnosis and treatment of functional dyspepsia combining traditional Chinese medicine and western medicine (2017) [J]. Chin J Integr Tradit West Med Digest, 2017, 25(12): 889-894.
- [2] 郑松柏. 老年人功能性消化不良诊治专家共识 [J]. 中华老年病研究电子杂志, 2015, 2(3): 1-7.
Zheng S B. Expert consensus on the diagnosis and treatment of functional dyspepsia in the elderly [J]. Chin J Geriatr Res, 2015, 2 (3): 1-7.
- [3] 张声生, 赵鲁卿. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2595-2598.
Zhang S S, Zhao L Q. Expert consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of functional dyspepsia (2017) [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2017, 32 (6): 2595-2598.
- [4] 邓焕庆, 宋诵文, 赖权财, 等. 疏肝和胃冲剂治疗肝郁脾虚型功能性消化不良患者的临床研究 [J]. 基层中医药, 2023, 2(4): 38-43.
Deng H Q, Song S W, Lai Q C, et al. Clinical study on Shugan Hewei Chongji in the treatment of patients with liver depression and spleen deficiency type functional dyspepsia [J]. Prim Care Chin Med, 2023, 2(4): 38-43.
- [5] 许力, 朱燕. 加味柴胡疏肝散联合多潘立酮治疗肝郁气滞证功能性消化不良临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52 (8): 52-54.
Xu L, Zhu Y. Clinical research on modified Chaihu Shugan Powder combined with Domperidone in the treatment of functional dyspepsia with liver depression and qi stagnation syndrome [J]. New Tradit Chin Med, 2020, 52(8): 52-54.
- [6] 刘昊, 王馨媛, 李文静, 等. 病证结合的功能性消化不良动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31 (10): 1342-1350.
Liu H, Wang X G, Li W J, et al. Research progress on the animal model of functional dyspepsia based on syndrome patterns combination [J]. Chin J Lab Anim Sci, 2023, 31 (10): 1342-1350.
- [7] 石敬依, 周滔, 蔡文君, 等. 基于中医证型的功能性消化不良动物模型的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(17): 1923-1928.
Shi J Y, Zhou T, Cai W J, et al. Research progress on the animal model of functional dyspepsia based on traditional Chinese medicine syndrome type [J]. J Mod Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(17): 1923-1928.
- [8] 吴晓芳, 甘国兴, 冯伟勋, 等. 五磨饮对脾虚气滞证功能性消化不良大鼠脑肠肽的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 814-820.
Wu X F, Gan G X, Feng W X, et al. Effects of Wumou Drink on substance P in rats with functional dyspepsia of spleen deficiency and qi stagnation syndrome [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(7): 814-820.
- [9] 何桂花, 钟子劭, 叶振昊, 等. 健脾理气颗粒对脾虚气滞证功能性消化不良大鼠胃肠运动功能及胃肠激素的影响 [J]. 广西医学, 2020, 42(8): 985-989.
He G H, Zhong Z S, Yu W F, et al. Effect of Jianpi Liqi Granules on the gastric and intestinal motility function and gastrointestinal hormones of rats with functional dyspepsia of spleen deficiency and qi stagnation syndrome [J]. Guangxi Med J, 2020, 42(8): 985-989.
- [10] 郭海军, 林洁, 李国成, 等. 功能性消化不良的动物模型研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(3): 141-142.
Guo H J, Lin J, Li Guo C, et al. Study on animal models of functional dyspepsia [J]. Chin J Integr Tradit West Med Digest, 2001, 9(3): 141-142.
- [11] 严子兴, 林晓英, 刘幼妹, 等. 安中汤对肝胃不和型功能性消化不良大鼠胃肠功能的影响 [J]. 福建中医药, 2022, 53(10): 23-27.
Yan Z X, Lin X Y, Liu Y M, et al. The effects of Anzhong Decoction on gastrointestinal function in rats with liver-stomach disharmony type of functional dyspepsia [J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2022, 53(10): 23-27.
- [12] 王宇, 陈海铭, 李惠平, 等. 和胃理气方对肝胃不和型功能性消化不良大鼠VIP与CGRP水平及相关受体影响研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 42-46.
Wang Y, Chen H M, Li H P, et al. Effects of Hewe Liqi Formula on VIP and CGRP levels and related receptors in rats with functional dyspepsia of liver-stomach disharmony type [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med,

- 2020, 22(12): 42-46.
- [13] 龚彦溶, 梁晓霞, 王术玲. 肝胃不和型功能性消化不良小鼠模型的建立 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 218-222.
Gong Y R, Liang X X, Wang S L. Establishment of a mouse model of functional dyspepsia of liver-stomach disharmony type [J]. Chin J Pharmacol Clin Appl, 2020, 36(1): 218-222.
- [14] 李威莹, 吴威, 孙凡雅, 等. 脾胃湿热证动物模型的构建与评价研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 77-82.
Li W Y, Wu W, Sun F Y, et al. Research progress on construction and evaluation of animal models with damp-heat syndrome of spleen and stomach [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(11): 77-82.
- [15] 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.
Lv G H, Lao S X. Establishment and evaluation of animal models with damp-heat syndrome of spleen and stomach [J]. J Guangzhou Univ Chin Med, 2005, 22(3): 231-235.
- [16] 段继昌, 曹路, 柴晶美, 等. 湿热中阻方对脾胃湿热证小鼠氧化应激和炎症因子影响研究 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(5): 647-653.
Duan J C, Cao L, Chai J M, et al. Study on the effects of Shire Zhongzu Fang on oxidative stress and inflammatory factors in mice with damp-heat syndrome of spleen and stomach [J]. J Jilin Univ Tradit Chin Med, 2021, 41(5): 647-653.
- [17] 徐秋颖, 韩佩玉. 肠易激综合征慢性轻度不可预见性应激联合脾胃湿热动物模型的建立及评价 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(6): 149-151.
Xu Q Y, Han P Y. Establishment and evaluation of an animal model of irritable bowel syndrome with mild chronic unpredictable stress combined with damp-heat syndrome of spleen and stomach [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2015, 31(6): 149-151.
- [18] 何杰滢, 桂蓓, 李梦秋, 等. 胃寒型功能性消化不良大鼠模型的构建 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 212-217.
He J Y, Gui B, Li M Q, et al. Construction of a rat model of cold stomach type functional dyspepsia [J]. Chin J Pharmacol Clin Appl, 2022, 38(2): 212-217.
- [19] 史业东. 胃痛消痞方加减对功能性消化不良大鼠胃肠激素及胃肠动力影响的实验研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.
Shi Y D. Experimental study on the effect of Weitong Xiaopi prescription addition and subtraction on gastrointestinal hormones and gastrointestinal motility in rats with functional dyspepsia [D]. Shenyang: China Medical University, 2010.
- [20] 蔡扬. 黄连吴茱萸配伍对实验性功能性消化不良大鼠胃排空及胃肠激素的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
Cai Y. Effect of *Coptis Chinensis* and *Fructus Evodiae* combination on gastric emptying and gastrointestinal hormones in rats with experimental functional dyspepsia [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2013.
- [21] 廖志成. 黄连吴茱萸不同比例配伍对寒热错杂型功能性消化不良大鼠胆碱能神经系统的影响机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
Liao Z C. Study on the mechanism of the effect of different proportions of Huanglian and Wuzhuyu compatibility on the cholinergic nervous system in rats with cold-hot mixed type functional dyspepsia [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2014.
- [22] 范明明, 林伟, 韩海瑞, 等. 疏肝健脾法对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠 SP、GAS、MTL、VIP 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(8): 1027-1033.
Fan M M, Lin W, Han H R, et al. Effects of liver soothing and spleen strengthening method on substance P, Gastrin, motilin, and vasoactive intestinal peptide in rats with liver depression and spleen deficiency type functional dyspepsia [J]. J Mod Integr Tradit Chin and West Med, 2022, 31(8): 1027-1033.
- [23] 张萍, 毛兰芳, 汪龙德, 等. 平胃胶囊对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响 [J]. 华西药学杂志, 2023, 38(1): 47-51.
Zhang P, Mao L F, Wang L D, et al. Effects of Pingwei capsule on gastrointestinal motility in rats with liver depression and spleen deficiency type functional dyspepsia [J]. West China J Pharm Sci, 2023, 38(1): 47-51.
- [24] 宋瑞平. 运脾颗粒对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠胃肠激素影响的研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
Song R P. Study on the effect of Yunpi Granules on gastrointestinal hormones in rats with functional dyspepsia and liver depression and spleen deficiency [D]. Lanzhou: Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [25] 普行艺, 耿耘, 曾代文, 等. 疏肝和胃汤不同部位提取物对肝郁脾虚证功能性消化不良大鼠的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(5): 22-25.
Pu X Y, Geng Y, Zeng D W, et al. Effects of different extracts of Shugan Hewei Decoction on functional dyspepsia rats with liver depression and spleen deficiency syndrome [J]. Mod Chin Med Res Pract, 2017, 31(5): 22-25.

- [26] 龙晓芝, 耿耘, 曾代文, 等. 疏肝和胃汤水提醇沉液对肝郁脾虚功能性消化不良大鼠胃肠动力、MTL、GAS及Ghrelin的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 2951-2954.
Long X Z, Geng Y, Zeng D W, et al. Effects of aqueous-alcohol precipitation extract of Shugan Hewei Decoction on gastric motility, MTL, GAS and Ghrelin in rats with functional dyspepsia and liver depression and spleen deficiency syndrome [J]. Chin J Chin rnal of Tradit Med, 2016, 34(12): 2951-2954.
- [27] 胡俊秀. 肝郁脾虚证FD大鼠脑及胃肠道内CNP与BDNF的关系及肠道菌群的变化[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
Hu J X. The relationship between CNP and BDNF in the brain and gastrointestinal tract of rats with liver depression and spleen deficiency syndrome FD and changes in intestinal microbiota [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2020.
- [28] 鲁小艳, 喻斌. 加味柴胡疏肝散治疗功能性消化不良(肝郁气滞证)临床疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(4): 60-63.
Lu X Y, Yu B. Clinical observation of Modified Chaihu Shu gan Powder in the treatment of functional dyspepsia (liver depression and qi stagnation syndrome) [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2016, 36(4): 60-63.
- [29] 谭树慧, 任卫琼, 夏伯候, 等. 醋炙乌药-木香对肝郁气滞型功能性消化不良模型大鼠胃排空及胃肠激素的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(5): 684-688.
Tan S H, Ren W Q, Xia B H, et al. Effects of vinegar-processed *Fructus Evodiae* and *Fructus Amomi* on gastric emptying and gastrointestinal hormones in rats with functional dyspepsia of liver depression and qi stagnation syndrome [J]. Chin Pharm, 2019, 30(5): 684-688.
- [30] 包瑞玲, 刘文滨, 丁瑞峰, 等. 舒肝解郁胶囊联合莫沙必利对功能性消化不良大鼠胃黏膜CRF、C-KIT表达的影响[J]. 中成药, 2021, 43(2): 506-509.
Bao R L, Liu W B, Ding R F, et al. Effects of Shugan Jieyu Capsules combined with mosapride on expression of CRF and C-KIT in gastric mucosa of rats with functional dyspepsia [J]. Chin Pat Med, 2021, 43(2): 506-509.
- [31] 李润法, 段永强, 白敏, 等. 香砂六君子汤对脾胃虚弱型功能性消化不良大鼠胃动力的作用[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1108-1113.
Li R F, Duan Y Q, Bai M, et al. Effects of Xiangsha Liu junzi Tang on gastric motility in rats with functional dyspepsia of spleen and stomach weakness syndrome [J]. Chin Pat Med, 2023, 45(4): 1108-1113.
- [32] 禄保平, 陈晓乐, 刘湘花. 胃香乐方对功能性消化不良大鼠胃动素及胃窦Cajal间质细胞超微结构的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(1): 118-120.
Lu B P, Chen X L, Liu X H. Effect of Weixiang Le Formula on gastrin and ultrastructure of interstitial cells of Cajal in the gastric antrum of rats with functional dyspepsia [J]. Chin J Tradit Chin Med Mod Dist Edu, 2020, 18(1): 118-120.
- [33] 王婷. 基于内质网应激-肠道菌群探究枳实麸炒前后对功能性消化不良大鼠的影响[D]. 成都: 西南交通大学, 2022.
Wang T. Study on the effect of *Aurantium Fructus* before and after stir-frying on rats with functional dyspepsia based on endoplasmic reticulum stress-intestinal flora [D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University, 2022.
- [34] 郑敏思. 基于肠道菌群-免疫调控的六神曲治疗功能性消化不良的机制研究[D]. 北京: 中央民族大学, 2021.
Zheng M S. Mechanism study on the treatment of functional dyspepsia by Liushenqu based on intestinal flora-immune regulation [D]. Beijing: Central University for Nationalities, 2021.
- [35] 张静, 王肖泉, 周怡, 等. 肠道菌群与疾病相关性的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(2): 243-247.
Zhang J, Wang X, Zhou Y, et al. Research progress on the correlation between intestinal microbiota and diseases [J]. Basic Clin Med, 2020, 40(2): 243-247.
- [36] Yamaguchi N, Hosomi E, Hori Y, et al. The combination of cholecystokinin and stress amplifies an inhibition of appetite, gastric emptying, and an increase in c-Fos expression in neurons of the hypothalamus and the medulla oblongata [J]. Neurochem Res, 2020, 45(9): 2173-2183.
- [37] Liu B, Kou Z X, Chen B G. Effects and mechanisms of traditional Chinese medicines on functional dyspepsia: A review [J]. Chin Herb Med, 2023, 15(4): 516-525.

[责任编辑 李红珠]