• 数据挖掘与循证医学 •

基于数据挖掘与德尔菲法的脾气虚证动物模型评价及用药特征分析

张裕惠[1, 2, 3]，薛　丹[1, 2]，王憭瑶[1, 2]，贾瑞婷[1, 2]，宋朱谨[1, 2]，虞吴敏[1, 2]，朱爱松[1, 2*]

1. 浙江省中医“瘀毒”证重点实验室，浙江 杭州　310053
2. 中医“治未病”智慧健康浙江省工程研究中心，浙江 杭州　310053
3. 嘉兴市第二医院，浙江 嘉兴　314000

摘　要：目的　全面分析脾气虚证动物模型并明确模型评价指标，为该动物模型的规范化研究提供参考。**方法**　在中国知网数据库中检索脾气虚证动物模型相关实验性研究文献，分别对动物品系、造模方法、取材部位、评价指标和用药特征进行数据提取及分析。以此为基础聚焦高频评价指标进行德尔菲专家问卷调查，通过均数和变异系数等明确高效能的脾气虚证动物模型评价指标。同时，基于用药特征分析结果，通过以方测证进一步探讨脾气虚证动物模型的客观性和科学性。**结果**　共纳入 146 篇文献，动物模型以 SD 大鼠和雄性占比最高，取材部位依次为小肠、胃和脾脏，饮食失宜和游泳力竭双因素复合法是最常用的造模方法。德尔菲专家问卷调查表明，高效能的脾气虚证动物模型评价指标主要包括表观指标（大便溏泄、神疲乏力、皮毛枯槁无华等）、生化指标 [胃动素、线粒体三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）水平、*D*-木糖吸收率等] 和其他指标（食量减少、体质量下降、抓力下降等）。其中 75 篇文献报道了有效的治疗方药，最常用的方剂为四君子汤，高频药物为白术、甘草、茯苓、黄芪、党参和人参等，用药特征以性温、味甘、归脾经为主。**结论**　脾气虚证动物模型的构建主要为 SD 大鼠，多采用饮食失宜与游泳力竭的双因素复合法。综合表观指标、生化指标和其他指标的系统性模型评价方法具有科学性和合理性，将为脾气虚证动物模型的规范化提供参考。

关键词：脾气虚证；动物模型；评价指标；德尔菲法；用药特征；四君子汤

中图分类号：R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2023)14 - 4590 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.14.020

Evaluation of animal model with spleen *qi* deficiency syndrome and analysis of medication characteristics based on data mining and Delphi method

ZHANG Yu-hui[1, 2, 3], XUE Dan[1, 2], WANG Liao-yao[1, 2], JIA Rui-ting[1, 2], SONG Zhu-jin[1, 2], YU Wu-min[1, 2], ZHU Ai-song[1, 2]

1. Zhejiang Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for “Blood-Stasis-Yoxin” Syndrome, Hangzhou 310053, China
2. Zhejiang Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine for Preventive Disease, Hangzhou 310053, China
3. The Second Affiliated Hospital of Jiaxing University, Jiaxing 314000, China

Abstract: Objective　To comprehensively analyze the animal model with spleen *qi* deficiency syndrome and clarify its evaluation index, so as to provide reference for the standardization research of the animal model. **Methods**　Experimental studies related to the animal model with spleen *qi* deficiency syndrome was retrieved from the database of China National Knowledge Infrastructure, and the data of animal species, modeling method, sampling parts, evaluation indexes and medication characteristics were extracted and analyzed. On this basis, the Delphi expert questionnaire was constructed focusing on the high-frequency evaluation indicators, and the evaluation indicators of the animal model with spleen *qi* deficiency syndrome were defined by means of the mean number and coefficient of variation. At the same time, based on the analysis results of medication characteristics, the objectivity and scientific nature of the animal model of spleen *qi* deficiency syndrome was further confirmed by the prescription analysis. **Results**　A total of 146 studies were included, SD rats and male rats accounted for the highest proportion. The sampling parts were small intestine, stomach and spleen in order. The two-factor complex method of improper diet and swimming exhaustion was the most commonly used method

收稿日期：2023-02-21

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82174246）；浙江省卫生创新人才项目（浙卫办[2020]18 号）

作者简介：张裕惠（1996—），女，硕士研究生，从事中医藏象理论及其应用研究。E-mail: yhzhang0601@163.com

*通信作者：朱爱松，女，教授，博士生导师，主要从事中医病因病机、中医治未病及心血管疾病研究。E-mail: liaoningzhongyi@hotmail.com

for modeling. According to the results of Delphi expert questionnaires, the highly effective evaluation indexes of animal model with spleen *qi* deficiency syndrome mainly include apparent indexes (loose stool, fatigue, and withered fur, etc.), biochemical indexes [motilin, mitochondrial adenosine triphosphate (ATP) level, *D*-xylose absorption rate, etc.] and other indexes (decreased food intake, decreased weight, decreased grasping power, etc.). A total of 75 studies reported effective prescriptions, the most commonly used was Sijunzi Decoction (四君子汤), and the most frequently used traditional Chinese medicines were Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*), Gancao (*Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma*), Fuling (*Poria*), Huangqi (*Astragali Radix*), Dangshen (*Codonopsis Radix*), Renshen (*Ginseng Radix* et *Rhizoma*), etc. The drug characteristics were mainly warm property, sweet taste and belong to the spleen meridians. **Conclusion** The animal model with spleen *qi* deficiency syndrome was mainly constructed in SD rats, and the two-factor complex method of improper diet and swimming exhaustion was used. The systematic model evaluation method which synthesize apparent index, biochemical index and other index phases is scientific and reasonable. This study provides reference for the standardization of animal model of spleen *qi* deficiency syndrome.

Key words: spleen *qi* deficiency syndrome; animal model; evaluation index; Delphi method; medication characteristic; Sijunzi Decoction

证候是证所表现的具有内在联系的症状和体征，是中医辨证的结果和论证的依据[1]。证候的规范化是中医学走向现代化、规范化的基石，而构建完善的中医证候动物模型是证候规范化研究的基本方法。脾气虚证是中医基础证候类型之一，以倦怠乏力、大便溏稀、食欲减退为主要表现[2]，是临床多种疾病的常见证型[3-5]。目前，关于脾气虚证动物模型的研究主要涉及模型制备与评价方法等方面，但仍存在一些问题，如造模方法复杂多样，评价指标差异大、种类多，脾气虚、脾虚及气虚模型的研究常相互混杂，没有形成系统性的整合，这些问题导致了脾气虚证实验研究无法标准化和规范化，也阻碍了中医证候科学研究进程。

本研究通过数据挖掘对脾气虚证动物模型的构建方法和评价指标进行全面整理，结合德尔菲法[6]对评价指标进行专家意见征询，构建较为系统的脾气虚证动物模型评价方法。同时，通过以方测证探讨脾气虚证动物模型成功构建的客观性和科学性。以期为脾气虚动物模型的建立与评价提供科学依据，为中医证候动物模型的规范化研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

1.1.1 文献检索与筛选

（1）检索策略：以“脾气虚”“动物模型”等为主题词在中国知网进行检索，时间为 2010 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 1 日。

（2）动物模型文献筛选：纳入标准是 1）脾气虚证动物模型造模成功的实验研究性文献；2）同一作者进行拆分数据发表的文献最终仅计入 1 次；3）同一篇文献中同一指标采用不同方法进行检测最终仅计入 1 次。排除标准是 1）会议论文、理论性研究、综述及资料不全的文献；2）脾虚证、脾阳虚证及气虚证等非脾气虚证或指代性不明的文献；3）重复发表的文献。

（3）用药特征文献筛选：纳入标准是 1）中药治疗有效改善模型动物脾气虚证的文献；2）处方信息完整的文献。排除标准是 1）仅有方名无药物组成的文献；2）处方药物记载不全的文献；3）无治疗措施或非中药治疗手段的文献。

由 2 名评价者根据纳入、排除标准独立进行筛选，阅读全文，剔除不合格文献。如出现分歧，由第 3 名评价者判定，直至意见一致。

1.1.2 数据录入 以实验动物品系、性别、取材部位、造模成功时间、评价指标、处方名、具体用药及药物性、味、归经为分类依据，提取数据并录入 Excel 表，建立脾气虚证动物模型数据集。

1.1.3 术语规范化 参照《中医实验动物模型方法学》[7]及《实用中医证候动物模型学》[8]规范模型要素数据，如“大便溏泄、便溏、泄泻”归为“大便溏泄”。参照《中国药典》2020 年版一部[9]及《中药学》[10]规范中药名及性、味、归经，如将“生黄芪、炙黄芪、黄芪”归为“黄芪”，将“微甜”“微甘”归为“甘”等。

1.2 德尔菲专家问卷调查

1.2.1 调查问卷 选取文献研究中高频评价指标（频次≥5）构建条目池，制定《脾气虚证动物模型评价指标专家意见征询问卷》[6]，邀请专家根据重要性进行评价。

1.2.2 评价指标及量化 通过对评价指标进行归纳，将其分为定性指标和定量指标。定性指标为表

观指标，主要是对动物的外观、行为状态以及排泄物性状等由主观观察得出的定性结果。定量指标分为生化指标和其他指标，强调通过客观化、多维度视角对动物的功能状态进行评估。生化指标是从分子水平检验动物的功能状态，其他指标从动物的体质量、食量及运动量等方面进行评估。评价指标的重要性采用 Likert 的五尺度评分法[11]，根据“很不重要、不重要、一般、重要及很重要”分别赋 1、2、3、4、5 分。

1.3 统计分析

Excel 2021 软件用于统计模型要素及用药特征条目的频次与频率。SPSS 25.0 用于统计专家问卷指标，包括：1）专家积极系数，用回收率表示（回收率＝回收份数/总份数）；2）专家意见集中程度，以平均数（ $\bar{X}$）、满分率（K，满分频数/总频数）、等级和（S，专家对某项指标赋值后的总得分）表示，这些指标越高，表明专家的意见越集中；3）专家意见的协调程度，以变异系数（CV，标准差/均值）和肯德尔和谐系数（W）表示，CV 越小，提示专家对该指标重要性评价的一致性越高[12]；W 是专家对所有指标评价的协调程度，其值在 0～1，P＜0.05 认为有统计学意义，W 值越大，协调程度越高，德尔菲法的 W 值多在 0.5 上下波动[13]。将满足以下条件的指标纳入脾气虚证动物模型的评价标准：1）均数≥3.5；2）等级和≥70；3）CV≤0.3。

2 结果

2.1 文献筛选

共检索出 442 篇文献，包括学术期刊 279 篇、学位论文 145 篇、会议论文 18 篇。根据纳排标准筛选后，纳入 146 篇文献。其中，有 75 篇文献中报道了具有改善脾气虚证较好的方药，涉及到 67 个方剂和 48 味中药。

2.2 动物模型、造模方法、取材及评价指标

2.2.1 动物模型 在脾气虚证动物模型中，使用频次最高的动物品系依次为 SD 大鼠（105 篇，71.92%）、Wistar 大鼠（25 篇，17.12%）、C57BL/6 小鼠（8 篇，5.48%）。性别以雄性最多（81 篇，55.50%），其次为雌雄各半（54 篇，37.00%），见表 1。

表 1 实验动物品系、性别频次分布

Table 1 Species and gender frequency distribution of experimental animals

动物品系	频次	频率/%	动物性别	频次	频率/%
SD 大鼠	105	71.92	雄性	81	55.50
Wistar 大鼠	25	17.12	雌性各半	54	37.00
C57BL/6 小鼠	8	5.48	雌性	11	7.50
昆明种小鼠	4	2.74			
Balb/c 小鼠	4	2.74			

2.2.2 造模方法 有饮食失宜法、游泳力竭法、耗气破气法、苦寒泻下法、情志所伤法、睡眠剥夺法、跑步疲劳法和利血平皮下注射法共 8 种造模方法。这些造模方法经过组合后，使用频次排序为双因素复合法 102 篇、3 因素复合法 31 篇、单因素法 24 篇。其中饮食失宜、游泳力竭的双因素复合法（78 篇，49.68%）频次最高。造模时间分布情况中，频次最高的为造模 14～16 d 的饮食失宜和游泳力竭复合法，见表 2。

2.2.3 取材部位 小肠频次最多（37 篇，25.70%），其次为胃（27 篇，18.80%）和脾脏（23 篇，16.00%），见表 3。

2.2.4 评价指标 经统计高频指标共有 64 个，其中表观指标 16 个、生化指标 37 个、其他指标 11 个，各类型指标排序前 8 的指标分布情况见图 1。由于评价指标较多，导致模型评价存在一定的困难，因此，本研究进行了德尔菲专家问卷调查以明确动物模型的高效评价指标。

2.3 专家问卷

本次调查共 2 轮，共邀请 40 名中医专家参与问卷调查。涉及华东（上海市、浙江省、江苏省、福建省、江西省）、华北（北京市、天津市、河北省、山西省）、华中（湖北省、湖南省）、东北（辽宁省）、华南（广东省）、西南（四川省）、西北（青海省、宁夏回族自治区）共 16 个省市，地域分布范围广，地域影响小。所有专家均具有高级职称，且 90%的专家学历为研究生及以上。2 轮问卷全部回收，专家积极系数为 100%。问卷中，各指标的均数、满分率、等级和及 CV 见表 4。

第 1 轮问卷表观指标、生化指标、其他指标的

表 2 造模方法分布

Table 2 Distribution of modeling methods

单因素法			双因素复合法			3 因素复合法		
造模方法	造模时间/d	频数	造模方法	造模时间/d	频数	造模方法	造模时间/d	频数
苦寒泻下	12～14	4	饮食失宜及游泳力竭	14～16	62	苦寒泻下、饮食失宜及游泳力竭	21	12
	21	3		21	6		14～16	10
	8～9	2		28	4		28	1
	18	1		42	2		30～35	2
利血平皮下注射	9～12	3		30～31	2		42	1
	14～16	3		24	1	耗气破气、饮食失宜及游泳力竭	35	2
	7	1		84	1			
饮食失宜	14	1	饮食失宜及耗气破气	14	4	饮食失宜、睡眠剥夺及跑步疲劳	28	1
	21	1		42	4			
	36	1		56	1	饮食失宜、游泳力竭及情志所伤	21	1
	84	1	苦寒泻下及耗气破气	30	3		28	1
耗气破气	30	1		35	1			
	45	1	饮食失宜及苦寒泻下	21	2			
游泳力竭	21	1		12～14	2			
				30	1			
			苦寒泻下及游泳力竭	21	1			
			泻下伤脾及游泳力竭	39	1			
			耗气破气及游泳力竭	14	1			
				21	1			
				28	1			
			饮食失宜及睡眠剥夺	28	1			

表 3 取材部位分布

Table 3 Distribution of sampling parts

取材部位	频次	频率/%
小肠	37	25.70
胃	27	18.80
脾脏	23	16.00
胸腺	14	9.70
海马	12	8.30
心脏	11	7.60
骨骼肌	10	6.90
肝脏	10	6.90

W 值分别为 0.257、0.159 和 0.247，χ^2 为 41.149、54.212 和 44.397。第 2 轮问卷 W 值分别为 0.533、0.345 和 0.259，χ^2 为 85.23、117.246 和 46.668，见表 5。2 轮专家 W 值均有统计学意义，第 2 轮专家 W 值较第 1 轮有较大提高，表明专家对脾气虚证动物模型评价指标判定条目的认同度明显提高。根据专家问卷结果，最终确定脾气虚证动物模型评价指标见表 6。

2.4 方药分析

经统计，高频有效方剂中四君子汤（26 次，39%）使用最多，其次为白术茯苓汤（7 次，10%）、补中益气汤（5 次，7%）及香砂六君子汤（5 次，7%），其余为自拟方。频次＞5 的药物共 17 味，依次为白术、甘草、茯苓、黄芪、党参、人参等，见表 7。

药物性味归经分析发现，温性药物占比最高（23 次，47.92%），其次为平性（13 次，27.08%）、寒性（10 次，20.83%）。药味中，甘味药占比最多（31 次，41.33%），其次为苦性（20 次，26.67%）、辛性（18 次，24.00%）。归经中，药物归脾经最多（34 次，25.37%），其次为肺经（25 次，18.66%）、胃经（21 次，15.67%），归经频次前 6 位见图 2。

3 讨论

中医证候的规范化研究是中医基础理论研究的

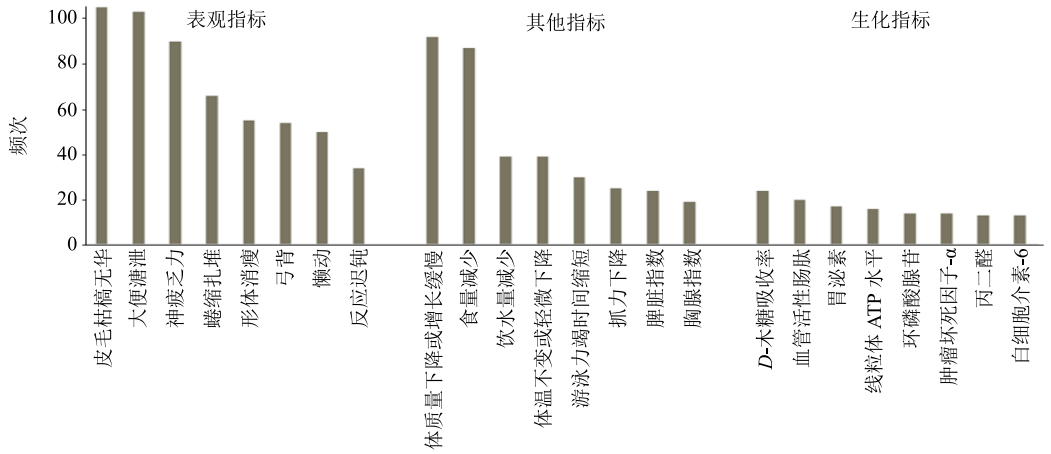

图 1　高频指标分布

Fig. 1　High frequency index distribution

表 4　评价指标问卷调查结果

Table 4　Questionnaire survey results of evaluation index

指标条目		第 1 轮问卷				第 2 轮问卷			
		$\bar{X}$	*K*/%	*S*	CV	$\bar{X}$	*K*/%	*S*	CV
表观指标	大便溏泄	4.55	65	91	0.15	4.85	85	97	0.08
	神疲乏力	4.50	60	90	0.15	4.90	95	98	0.09
	皮毛枯槁无华	4.20	40	84	0.20	4.25	40	85	0.17
	蜷缩扎堆	4.05	35	81	0.20	4.40	50	88	0.15
	形体消瘦	4.00	30	80	0.21	4.20	40	84	0.18
	肛周污秽	4.15	15	83	0.16	4.05	30	81	0.19
	足蹼鼻爪或耳尾色白	4.05	30	81	0.19	4.00	20	80	0.16
	弓背	3.70	30	74	0.29	3.45	10	69	0.20
	眯眼	3.40	30	68	0.26	3.15	0	63	0.12
其他指标	食量减少	4.05	35	86	0.10	4.90	90	98	0.06
	体质量下降或增长缓慢	3.75	15	76	0.15	4.55	65	91	0.15
	抓力下降	3.80	15	80	0.11	4.35	45	87	0.15
	饮水量减少	3.55	10	68	0.20	4.30	35	86	0.13
	游泳力竭时间缩短	3.90	30	85	0.11	4.20	40	84	0.18
	旷场实验（运动距离、站立次数等下降）	3.80	20	75	0.18	4.15	40	88	0.16
	脾脏指数下降	3.80	20	72	0.18	4.20	35	84	0.17
	受激排便率增高	3.80	5	64	0.16	4.40	35	84	0.11
	体温不变或轻微下降	3.55	25	74	0.21	3.70	30	83	0.15
	胸腺指数下降	3.55	10	62	0.19	4.20	5	74	0.17
生化指标	胃动素	3.90	25	78	0.20	4.10	15	82	0.11
	线粒体 ATP 水平	4.05	25	81	0.17	4.00	10	80	0.11
	D-木糖吸收率	3.90	20	78	0.18	3.95	15	80	0.13
	环磷酸腺苷	4.05	30	81	0.19	3.85	10	80	0.15
	胃泌素	4.00	25	80	0.18	3.85	10	79	0.15
	线粒体呼吸链复合物（complex I～IV）	3.95	35	79	0.22	4.00	10	77	0.11

续表 4

指标条目		第 1 轮问卷				第 2 轮问卷			
		$\bar{X}$	*K*/%	*S*	CV	$\bar{X}$	*K*/%	*S*	CV
生化指标	线粒体膜电位	3.95	25	79	0.19	4.00	10	77	0.14
	血清免疫球蛋白 A	3.75	20	75	0.23	3.75	0	75	0.12
	血红蛋白	3.70	20	74	0.23	3.35	5	74	0.18
	血管活性肠肽	3.55	15	71	0.23	3.50	0	72	0.15
	P 物质	3.60	15	72	0.23	3.70	0	71	0.15
	酪蛋白裂解酶	3.70	20	74	0.23	3.25	0	70	0.14
	超氧化物歧化酶	3.55	15	71	0.23	3.45	5	70	0.15
	生长抑素	3.55	15	71	0.23	3.55	0	69	0.14
	淋巴细胞比值	3.60	20	72	0.25	3.30	0	66	0.14
	炎症因子	3.55	25	71	0.28	3.20	5	67	0.13
	丙二醛	3.40	10	68	0.20	3.60	0	64	0.14

表 5 专家意见协调系数

Table 5 Coordination coefficient of expert opinion

咨询轮次	指标分类	重要性		
		W	χ^2	*P* 值
第 1 轮	表观指标	0.257	41.149	＜0.001
	生化指标	0.159	54.212	＜0.001
	其他指标	0.247	44.397	＜0.001
第 2 轮	表观指标	0.533	85.230	＜0.001
	生化指标	0.345	117.246	＜0.001
	其他指标	0.259	46.668	＜0.001

表 6 脾气虚证动物模型评价指标

Table 6 Evaluation indexes of animal model with spleen *qi* deficiency syndrome

指标分类	具体指标
表观指标	大便溏泄、神疲乏力、皮毛枯槁无华、形体消瘦、蜷缩扎堆、肛周污秽、足蹼鼻爪耳尾色白
生化指标	胃动素、线粒体 ATP 水平、*D*-木糖吸收率、环磷酸腺苷、胃泌素、线粒体呼吸链复合物（complex Ⅰ～Ⅳ）、线粒体膜电、血清免疫球蛋白 A、血红蛋白、血管活性肠肽、P 物质、酪蛋白裂解酶、超氧化物歧酶
其他指标	食量减少、体质量下降或增长缓慢、抓力下降、饮水量减少、游泳力竭时间缩短、旷场实验（运动距离、站立次数等下降）、脾脏指数下降、体温不变或轻微下降

重要内容，是揭示中医证的本质研究的重要途径。基于文献的数据挖掘可为证候研究提供数据来源，德尔菲专家问卷调查可提高证候标准的科学性与指导性，将数据挖掘和德尔菲法相结合，能够对脾气虚证动物模型做出全面、科学的评价，促进中医证候的规范化研究。

前期文献调研发现，脾气虚证动物模型在 2010 年之前研究力度和学术关注度较低，在近 10 年出现阶梯式增长，得到广泛关注，故本研究基于近 10 年的文献资料进行展开。本研究显示，在模型动物选择上，SD 大鼠是主要的模型动物。SD 大鼠具有皮毛、尾巴和耳朵等部位颜色淡的特点，便于收集脾气虚证的四诊指标。目前，脾气虚证造模方法较多且以中医病因造模法为主。中医病因造模法是基于中医学病因学说与发病理论，模拟导致“证”形成的致病因素并作用于实验动物，使模型呈现特定的证候特征的造模方法[14]。本研究发现，饮食失宜和游泳力竭复合法最为多见。饮食失宜主要包括饥

表 7　药物使用频次分布

Table 7　Frequency distribution of herbs use

药物	频次	频率/%	药物	频次	频率/%
白术	64	15.17	柴胡	14	3.32
甘草	57	13.51	大枣	10	2.37
茯苓	47	11.14	半夏	9	2.13
黄芪	31	7.35	生姜	8	1.90
党参	26	6.16	桂枝	6	1.42
人参	26	6.16	丹参	6	1.42
陈皮	20	4.76	饴糖	6	1.42
当归	14	3.32	白芍	6	1.42
升麻	14	3.32			

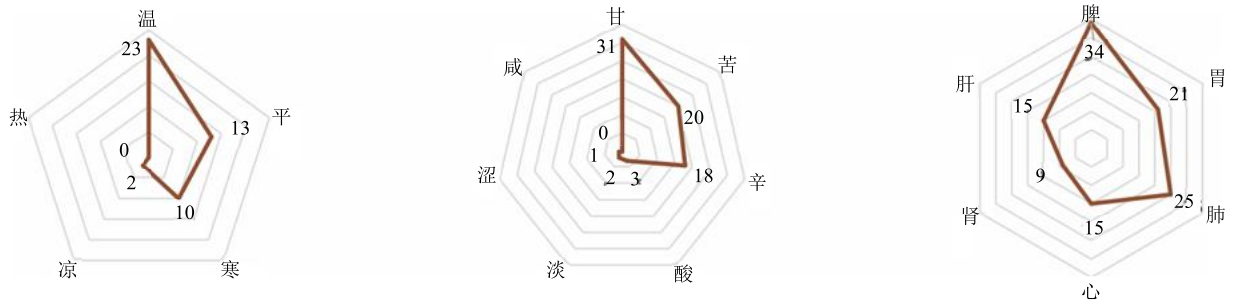

图 2　药性、药味、归经分布图

Fig. 2　Distribution map of property, taste and meridian of herbs

饱失常和饮食偏嗜。饮食物主要是依赖脾胃的纳运作用进行消化吸收，过饥、过饱均会损伤脾胃。饮食偏嗜是遵循《素问 • 生气通天论》中“味过于酸，肝气以津，脾气乃绝”“味过于苦，脾气不濡，胃气乃厚”的理论。游泳力竭法是使模型动物负重后游泳，直至劳倦。《脾胃论 • 脾胃胜衰论》：“形体劳役则脾病”，劳倦过度会耗伤大量气血。脾为气血生化之源，脾气健旺则气血生化有源，而劳倦过度易损耗脾气导致脾气亏虚。杨关林等[15]采用饮食失宜和游泳力竭法，损伤大鼠脾胃，造成脾气虚证。此外，苦寒泻下、耗气破气也是脾气虚证动物模型常用的方法。《本草经疏 • 五脏六腑虚实门》：“脾虚，忌下、降泄、破气、苦寒。”苦寒泻下、耗气破气法可导致脾气虚损。郑小伟等[16]采用苦寒泻下的大黄水煎剂进行灌胃，谢磊等[17]则在隔日喂食的基础上结合耗气破气的小承气汤进行灌胃，均造成了大鼠脾气虚症状。利血平皮下注射是利用利血平的胃肠道不良反应，使动物出现消瘦、腹泻、纳呆等与脾气虚证类似的临床表现。梁雪丹等[18]通过利血平皮下注射导致大鼠出现毛色无泽、便溏，体质量、食水量下降等症状，成功建立脾气虚动物模型。此外，情志刺激、睡眠剥夺及跑步疲劳也与脾气虚证密切相关。在脾气虚型亚健康状态中，研究人员在饮食失宜与游泳力竭的基础上结合情志所伤法，造成脾气虚模型[19]，睡眠剥夺与饮食失宜及跑步疲劳结合也可造成模型动物脾气虚[20]。

在取材部位上本研究发现脾气虚证动物模型研究的焦点或所关联的疾病与“小肠、胃、脾脏、胸腺、海马、心脏、骨骼肌”等相关，这与中医“脾”的生理功能和特性息息相关。脾主运化，脾气亏虚则运化水谷的功能障碍，可见腹胀、便溏之症。现代医学认为肠道中的胆囊收缩素（cholecystokinin，CCK）、血管活性肠肽等脑肠肽具有调节胃肠道运动的作用[21]，其表达情况可以反映脾主运化的功能。脾主升，胃主降，脾气亏虚升而不及，则胃通降失常，研究观察到脾虚组大鼠的胃排空率低于对照组[22]。脾脏和胸腺是重要的免疫器官，因此脾脏指数和胸腺指数常用来评价动物的免疫功能[23]。脾藏意、主思，海马是学习记忆的关键部位，脾气虚大鼠可见记忆功能下降、海马神经元数量减少[24]。脾为气血生化之源，血为水谷之精气，总统于心而生化于脾。若脾气亏虚，则生化乏源，气血衰少，脉道失盈，亦见统摄无权、行血异常，进而导致“脉道不利”，影响心主血脉的功能，最终导致心脏病变，故心脏在脾气虚证中也受到广泛关注。《灵枢 • 本神》：“脾气虚则四肢不用”，若脾虚运化失司，肌肉失养，则见肌肉萎缩、四肢无力。基于此，研究人员发现脾气虚大鼠可见肌力减退、肌肉萎缩、腓肠肌线粒体受损、肌细胞凋亡及炎症因子浸润[25]。

在脾气虚证动物模型中，表观体征一直是脾气虚证的常用评价指标，但研究人员对表观体征进行评价时往往存在一定的主观性，缺乏更加科学化的

客观指标的支持。本研究使用德尔菲法科学评价脾气虚证评价指标，汇聚了众多专家的意见，以达成对动物的脾气虚证诊断共识。结果显示，表观指标的专家意见集中程度最高、协调性最好，表明表观指标可能是脾气虚证动物模型主要的评价手段。其中大便溏泄、神疲乏力、皮毛枯槁无华、蜷缩扎堆及形体消瘦等指标受到专家的高度认可，便溏、神疲乏力、体瘦是临床脾气虚患者的症状，而皮毛枯槁无华与蜷缩扎堆则是脾气虚证动物特有的表现[26]。食量减少、体质量下降、抓力下降等其他指标是脾气虚患者“食欲减退、肌瘦无力”的临床表现。生化指标分析发现，脾气虚不仅与消化吸收功能相关，还与现代医学线粒体能量代谢、免疫功能、神经内分泌、血液质量、氧化损伤、炎症反应等息息相关。基于“脾为后天之本”为机体提供生命活动所必须的能量，与线粒体通过三羧酸循环产生 ATP 为细胞提供能量存在相似性，认为线粒体能量代谢障碍与脾气虚密切相关[27]，脾气虚动物会出现 ATP 水平下降[28]。《灵枢·五癃津液别》：“脾为之卫”，《脾胃论·脾胃盛衰论》：“内伤脾胃，百病由生”，《金匮要略·脏腑经络先后病脉证第一》：“四季脾旺不受邪”均指出了脾在防病驱邪方面的重要作用，这与现代医学的免疫功能内涵不谋而合。脾气虚与神经系统密切相关，脾通过“脑-肠轴”，将胃肠道与中枢神经系统联系起来，调节胃肠道运动以及内分泌平衡[29]。脾气虚与血液质量密切相关，《灵枢·决气》：“中焦受气取汁，变化而赤，是谓血”，中焦脾胃功能正常，则运化水谷精微上输心肺，奉心化赤为血，参与血液的生成。脾气虚与氧化损伤密切相关，脾气虚会导致体内自由基代谢的紊乱，导致抗氧化酶清除自由基的活性降低、脂质过氧化损伤增强，应用具有健脾益气功能的四君子汤治疗可以起到抗氧化的作用[30]。此外，研究发现脾气虚大鼠的手术伤口炎症反应失调，中性粒细胞散在分布，提示炎症反应与脾的功能也是密切相关的[31]。

“以方测证”是中医学认识病证的重要方法，其通过处方的药物构成与功效，并结合用药后的反应，可推测研究对象的所属证型[32]，故选择正确的处方是验证模型准确性的关键。本研究对脾气虚证动物模型的有效方药进行分析发现，经典补气方剂“四君子汤”是目前使用最多的方剂。白术、甘草、茯苓、黄芪、党参等是有效的高频药物，其功效多以益气健脾为主，可以显著改善模型动物的脾气虚症状。药物药性以温、平为主，药味以甘、苦、辛为主，药物归经以脾经、肺经、胃经为主。甘味药能补益，苦味药能燥湿，辛味药能发散、行气，能发挥补脾、醒脾并防止湿困脾的作用。入脾、胃经药物可直达病变脏腑以调理脾胃功能，入肺经药物则可通过“母子关系”达到肺强脾健的效果。可见，方药分析结果与模型病机相吻合。

综上所述，中医的“脾”不仅仅与消化吸收有关，而是一个涵盖现代医学中消化系统、免疫系统、能量代谢系统、神经系统、造血系统、运动系统、氧化系统的多元系统单位。脾气虚证动物模型的构建主要动物为 SD 大鼠，多采用饮食失宜与游泳力竭的双因素复合法。模型的评价应更加科学、全面地反映消化吸收、运动及免疫功能的表观指标和其他指标，与其量化的胃肠激素、能量代谢、免疫、血液质量、氧化损伤及炎症因子等微观生化指标相结合。模型的辨证应当选择与其病机相符的方药，可选择药性温、平，药味以甘、苦、辛为主，归脾、胃、肺经的药物。本研究通过对脾气虚证动物模型的建立、评价及用药特征的全面分析，以提高脾气虚证实验研究的准确性、科学性，从而为中医证候的规范化研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 谷浩荣, 付桥桥, 李小会, 等. 中医证候研究进展及趋势 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1340-1343.

[2] 张声生, 胡玲, 李茹柳. 脾虚证中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中医杂志, 2017, 58(17): 1525-1530.

[3] 张北华, 高蕊, 李振华, 等. 中医药治疗慢性胃炎的专家经验数据挖掘分析 [J]. 中医杂志, 2015, 56(8): 704-708.

[4] 张嘉皓, 朱爱松. 从脾气虚角度论动脉粥样硬化 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 353-355.

[5] 申睿, 刘苗, 朱向东, 等. 中医药治疗溃疡性结肠炎实验研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1721-1725.

[6] 张颖, 季聪华, 李秋爽, 等. 中医临床实践指南制修订中德尔菲法的统计分析方法 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 249-251.

[7] 郑小伟. 中医实验动物模型方法学 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 1999: 29.

[8] 陈小野. 实用中医证候动物模型学 [M]. 1993: 145-193.

[9] 中国药典 [S]. 一部. 2020.

[10] 钟赣生. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.

[11] 何雯青, 冯贞贞, 春柳, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候疗效评价要素研究: 基于文献研究结合专家

咨询 [J]. 中医杂志, 2022, 63(5): 481-487.

[12] 黄为钧, 赵进喜, 王世东, 等. 基于德尔菲法形成慢性肾脏病风邪证候要素判定专家共识的研究 [J]. 中医杂志, 2017, 58(23): 2004-2007.

[13] 马雪颜, 于河, 吴力群, 等. 基于德尔菲法的儿童胃肠积热评价量表条目筛选 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 851-854.

[14] 钟森杰, 李琳, 胡思远, 等. 中医病因型证候模型建立的思考 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(2): 310-314.

[15] 杨关林, 宋囡, 贾连群, 等. 基于 iTRAQ 技术分析脾气虚证大鼠回肠蛋白质的差异 [J]. 中医杂志, 2017, 58(24): 2124-2127.

[16] 郑小伟, 王颖, 宋红. 三种脾气虚证模型大鼠血清胃泌素及胃窦 G 细胞的比较研究 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(6): 338-340.

[17] 谢磊, 贾波, 罗云波, 等. 白术茯苓汤及水煎液提取分离组分对脾气虚大鼠血管活性肠肽受体亲和力的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(8): 2186-2188.

[18] 梁雪丹, 林传权, 曾信平, 等. 基于体征半定量指标评价的利血平致脾气虚大鼠模型的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(1): 26-32.

[19] 冯玉华, 杨育同, 王坤芳. 脾气虚慢性疲劳型亚健康状态大鼠模型的构建及评估 [J]. 山西中医学院学报, 2015, 16(3): 21-23.

[20] 邹明, 高丕明, 虞亚明, 等. 不同强度运动训练对脾气虚质大鼠免疫学指标的影响研究 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2019, 11(3): 50-55.

[21] 丛培玮, 尚冰, 王艳杰, 等. 脾气虚和脾阳虚模型大鼠脑肠肽与下丘脑葡萄糖转运体 1 及葡萄糖转运体 3 表达水平变化的实验研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(18): 2201-2205.

[22] 高云航, 李晗, 宋玲, 等. 参苓健脾胃颗粒对脾虚模型大鼠胃肠道调节的药效学研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 1992-2001.

[23] 王珺, 高云芳, 姚洋. 不同剂量四君子汤对脾虚证小鼠消化和免疫功能的影响 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 558-564.

[24] 白敏, 段永强, 李能莲, 等. 基于脑肠肽四君子汤对脾气虚证大鼠运化功能以及学习记忆功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(13): 1696-1699.

[25] 范方馨, 朱昊如, 钱梦, 等. 脾虚证模型大鼠腓肠肌损伤及其机制的探查 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(1): 77-86.

[26] 白敏, 段永强, 虎峻瑞, 等. 基于 BDNF/PI3K/AKT 信号通路探讨四君子汤对脾气虚证大鼠学习记忆功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 22-25.

[27] 杨晔, 刘悦, 张帆, 等. 基于线粒体研究论脾虚与脏腑疾病的相关性 [J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1742-1746.

[28] 戴娜, 何兰, 胡晶, 等. “脾主肌肉”的理论探讨及其临床意义 [J]. 中医杂志, 2018, 59(2): 95-99.

[29] 高晓宇, 张哲, 王洋, 等. 现代复杂适应系统思想在脾藏象理论中的应用 [J]. 中医杂志, 2020, 61(19): 1702-1706.

[30] 纪云飞, 王瑞君, 李晓波. 复方四君子汤的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(5): 837-843.

[31] 樊慧杰, 柴智, 闫润红, 等. 补中益气汤对脾气虚证模型大鼠手术切口肌肉组织炎症反应和肉芽组织增生的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(3): 238-241.

[32] 钟森杰, 李静, 李琳, 等. “以方测证”在中医证候模型研究中的应用述评 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 48-50.

[责任编辑 潘明佳]