

• 综 述 •

糖尿病前期及其中医证候动物模型的构建策略

王景霞¹, 姜斯佳¹, 刘双巧¹, 高 晶¹, 冯颖童¹, 张建军¹, 高学敏^{1*}, 岳明明^{2*}

1. 北京中医药大学, 北京 100029

2. 新疆医科大学中医学院, 新疆 乌鲁木齐 830011

摘 要: 糖尿病前期 (prediabetes mellitus, Pre-DM) 为正常糖代谢向糖尿病过渡的必经阶段, 在该阶段进行有效干预和治疗是降低糖尿病发病率的关键。目前, Pre-DM 发病机制尚不明确, 治疗方式和手段缺乏有力依据。中医辨证保健是 Pre-DM 这一亚健康期的优势干预措施, 中医证候模型有利于更好地评价中药复方保健产品, 是其深入研究的基础和支撑。通过对 Pre-DM 的诊断标准、临床研究现状、中医病因病机和辨证分型及现有造模方法进行全面的梳理和总结, 并在此基础上提出 Pre-DM 动物模型造模方法和评价策略, 进一步探讨其中医证候模型的合理性, 为阐释 Pre-DM 病理生理变化与中医证候间的关系, 为中医有效预防和保健措施提供参考。

关键词: 糖尿病前期; 辨证分型; 中医证候模型; 评价策略; 以方测证

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)01-0297-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.01.030

Prediabetes mellitus and construction strategy for its traditional Chinese medicine syndrome animal model

WANG Jingxia¹, JIANG Sijia¹, LIU Shuangqiao¹, GAO Jing¹, FENG Yingtong¹, ZHANG Jianjun¹, GAO Xuemin¹, YUE Mingming²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. School of TCM, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract: Prediabetes mellitus (Pre-DM) is a necessary stage in the transition from normal glucose metabolism to diabetes mellitus, and effective intervention and treatment at this stage is the key to reducing the incidence of diabetes mellitus. Currently, the pathogenesis of Pre-DM is not clear, and the treatment and methods lack strong evidence. Traditional Chinese medicine (TCM) evidence-based health care is an advantageous intervention for Pre-DM, a sub-health status, and the TCM evidence model is conducive to a better evaluation of TCM compound health care products, which is the basis and support for its in-depth study. By comprehensively combing and summarizing the diagnostic criteria of Pre-DM, the current status of clinical research, the TCM etiology and pathogenesis and syndrome differentiation, as well as the existing modelling methods, and proposing the modelling methods and evaluation strategies of the animal model of Pre-DM on this basis, we can further explore the reasonableness of the TCM evidence model, so as to elucidate the relationship between the pathophysiological changes of Pre-DM and TCM evidence-based model, and provide a reference for effective prevention and healthcare measures in TCM. The results of this study will provide reference for the interpretation of the relationship between the pathophysiological changes of Pre-DM and TCM symptom, and for the effective prevention and health care measures in TCM.

Key words: prediabetes mellitus; syndrome differentiation; traditional Chinese medicine syndrome model; evaluation strategy; testing syndrome by prescription

收稿日期: 2023-07-12

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1706803)

作者简介: 王景霞 (1976—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药性理论研究。E-mail: wjx20131210@163.com

*通信作者: 高学敏 (1938—), 男, 教授, 博士生导师, 从事中药基础理论及临床应用研究。E-mail: xuemingao2011@163.com

岳明明 (1975—), 女, 博士, 副教授, 从事中医药治疗妇科及代谢类疾病研究。E-mail: 1498408748@qq.com

糖尿病前期 (prediabetes mellitus, Pre-DM) 指血糖调节受损 (impaired glucose regulation, IGR)、空腹血浆葡萄糖 (fasting plasma glucose, FPG) 和 (或) 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 糖负荷后 2 h 血糖 (2 h plasma glucose, 2hPG) 升高但未达到糖尿病的诊断标准, 即存在空腹血糖受损 (impaired fasting glucose, IFG), 或糖耐量减退 (impaired glucose tolerance, IGT), 或二者兼具。Pre-DM 为正常糖代谢向糖尿病过渡的必经阶段, 近年来我国成年人患病率高达 38.1%^[1], 该部分患者 20 年内糖尿病转化率高达 93%^[2]。而积极的防治和保健措施, 可在一定程度上逆转糖代谢紊乱, 降低糖尿病的发病率^[3-4]。相对于生活方式改善, 中医对于 Pre-DM 这一亚健康阶段进行辨证施治和保健颇具特色。但需要对其进行客观评价和机制探索, 从而指导临床精准用药。因此建立 Pre-DM 证候动物模型尤为重要。但目前 Pre-DM 临床诊断标准尚未统一, 疾病动物模型尚未完备, 动物证候模型也无统一标准。因此, 本文通过总结和梳理 Pre-DM 的诊断标准、临床研究现状、中医对 Pre-DM 病因病机和辨证分型的认识, 及 Pre-DM 造模方法

等相关文献, 提出 Pre-DM 病证结合动物模型造模方法和评价策略, 并在此基础上探讨 Pre-DM 中医证候模型的合理性, 为阐释 Pre-DM 病理生理变化与中医证候间的关系, 深入挖掘 Pre-DM 的中医诊疗特色, 为筛选 Pre-DM 的有效预防和保健措施提供参考。

1 Pre-DM 的临床研究现状

1.1 Pre-DM 的诊断标准

目前国际组织对 Pre-DM 的诊断标准尚未达成共识 (表 1), 主要依据 FPG、2hPG 进行划分, 但血糖切点值及是否以糖化血红蛋白作为诊断标准之一并未统一。2014 年《中国成人 2 型糖尿病预防的专家共识》^[8]及《糖尿病前期中医药循证临床实践指南》^[9]参考美国糖尿病协会血糖值诊断标准。而 2020 年《中国成人糖尿病前期干预的专家共识》^[10]则结合世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 和美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) Pre-DM 诊断标准制定我国诊断标准, 并推荐将糖化血红蛋白作为诊断标准。Pre-DM 临床诊断标准的不统一为动物模型判定标准的制定带来了一定困难。

表 1 国际组织 Pre-DM 诊断标准

Table 1 International diagnostic criteria for Pre-DM mellitus

国际组织	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2hPG/(mmol·L ⁻¹)	糖化血红蛋白/%	文献
美国糖尿病学会	5.6~7.0	7.8~11.1	5.6~6.4	5
世界卫生组织	6.1~7.0	7.8~11.1	—	6
国际专家委员会	—	—	6.0~6.4	7

1.2 Pre-DM 的干预手段

Pre-DM 诊断标准虽不统一, 但多数情况下从控制危险因素出发进行干预。Pre-DM 危险因素除年龄、家族史等已知固定因素外, 更多的与患者自身不良生活方式如吸烟、饮酒、含糖饮料摄入等导致的肥胖、高血压、高胆固醇血症、高三酰甘油、高低密度/低高密度脂蛋白胆固醇血症等密切相关^[11]。通过合理饮食、运动锻炼、减轻体质量等生活方式, 及药物治疗等可延缓甚至逆转其转化为糖尿病。我国历时 30 年的大庆糖尿病预防研究表明, 通过增加运动、控制饮食、适度减重的生活方式干预, 可降低 Pre-DM 患者的糖尿病发生风险^[12]。

采用生活方式干预效果不显著时, 则应在此基础上加用药物治疗, 进一步降低糖尿病发病风险。临床研究表明, 二甲双胍^[13]、阿卡波糖^[14]、西格列

汀^[15]等药物干预均可降低 Pre-DM 患者发展为糖尿病的风险。其中, 二甲双胍和阿卡波糖在 Pre-DM 患者中长期应用的有效性和安全性证据较为充分, 阿卡波糖也是目前唯一在我国获得 IGT 适应证的药物。胰高血糖素样肽 1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 激动剂在降低肥胖 Pre-DM 患者发生糖尿病的风险方面也有一定效果^[16], 但未获批用于预防糖尿病的适应证。虽然化学药对阻断 Pre-DM 向糖尿病发展有一定的疗效, 但仍然存在药物不良反应和患者用药依从性差等问题, 如腹痛、腹泻、腹胀等胃肠道反应为其常见的不良反应; GLP-1R 激动剂类药物给药方式为针剂皮下注射, 患者接受度较差。

中医药在防治糖尿病的过程中不仅具有整体观念、辨证论治、扶正祛邪、预防为主的理论优势, 还

具有丰富的资源优势。我国拥有大量的药食两用中药资源,具有悠久的临床应用历史和良好的安全性。此外,还具有独特的法规优势,自 1996 年卫生部出台《保健食品管理办法》至今,我国保健食品相关政策法规不断完善,已经有了良好的法制管理基础,辅助降血糖是中药保健食品特定的 27 个保健功能之一,在降低疾病风险、预防糖尿病方面发挥着重要作用。据初步统计,辅助降血糖的保健食品 90%是以中药为原料的复方产品,其安全性比药品高,生物活性比普通食品强,值得进一步深入研究和推广。

2 中医对 Pre-DM 病因病机的认识

2.1 Pre-DM 的中医范畴

中医学并无 Pre-DM 这一病名,据其症状表现特点,多数医家将其归属于“脾瘅”范畴^[17]。“脾瘅”之名首见于《黄帝内经》。《素问·奇病论》曰:“有病口甘者,病名为何?何以得之?岐伯曰:此五气之溢也,名为脾瘅,此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也,肥者令人热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”。指出过食肥甘厚味为脾瘅重要病因,进而伤及脾胃运化功能,致脾失健运、气机不畅、中焦郁热,出现内热口干之象。

2.2 Pre-DM 的中医病因病机

不同医家对 Pre-DM 的病因病机认识尚未统一,以从脾辨病为主流观点。因患者喜食肥甘或先天禀赋不足,或劳逸过度损伤脾胃运化功能,致饮食不化、停积脾胃、郁久化热、邪热过剩、耗损阴液,发为脾瘅。国医大师吕仁和认为脾胃积热是脾瘅的关键病机,肥胖是脾瘅的核心症状。患者胃热则消谷善饥,食欲增加,所过食甘美肥腻之品不得运化,化为膏脂积于腰腹,出现肥胖。脾运不及,不能运化水液精微,则成痰湿之邪。有形之膏脂与无形之痰湿则是推进疾病向消渴期发展的重要因素,二者阻滞气机,致中焦气机不畅,加重内热,产生恶性循环,推动疾病进展^[18]。陈筱云等^[19]认为脾虚是 Pre-DM 发生的根本原因,水谷精微输布异常是 Pre-DM 的病理基础。杨晨等^[20]从脾虚湿盛论治 Pre-DM。王艺飞等^[21]认为脾瘅与现代医学中 Pre-DM 即葡萄糖调节受损相对应,其基本病机为脾虚热郁。黄山等^[22]对 Pre-DM 患者进行证素调查发现 Pre-DM 发病主要与湿、痰、气滞、热等病理因素相关,认为痰湿困脾是 Pre-DM 的核心病机。

脾胃发挥正常生理功能是以肝脏条达为前提。若

因情志不遂致肝气郁结,影响中焦气机升降,致脾胃运化失司,从而形成肝郁脾虚的核心病机,郁则生脂(痰瘀)、生湿(水停)、生热(胃热、肝热)^[23]。徐翔等^[24]从肝木克土、肝火犯胃、肝郁致瘀等角度阐述肝在 Pre-DM 发病机制中的关键地位,并从“疏肝气、清肝热、养肝血、平肝阳、通肝络、暖肝阳、泻肝浊”7 个方面对该病进行论治。赖夏兰等^[25]从“六郁”特征探讨 Pre-DM 发病机制,认为气郁、湿郁、痰郁、热郁、血郁、食郁在 Pre-DM 发病过程中具有重要作用,六郁为脾瘅核心病机,实为从气滞、痰湿、内热、血瘀、食滞此类病理产物的角度进行病机的阐述。

笔者认为,Pre-DM 病机认识虽有从肝、脾及六郁分析阐述其不同,但总以脾胃为核心。因脾胃为中焦之枢纽,主气机升降及水谷运化,所生痰湿、瘀血等病理产物皆可责之于脾;见肝之病,知肝传脾,肝脾生理关系密切,病理上可相互传变,肝病及脾,为从肝论治脾瘅之关键。

2.3 Pre-DM 的中医辨证分型

Pre-DM 辨证分型尚无统一标准,各医家对于 Pre-DM 证型看法不一。《糖尿病前期中医药循证临床实践指南》^[9]将 Pre-DM 分为 4 型:湿热蕴脾证、肝郁气滞证、脾虚湿盛证和气阴两虚证。《脾瘅(糖尿病前期)中医综合防治方案》^[26]将 Pre-DM 分为气滞痰阻证、气虚痰湿证、阴虚气滞证。《糖尿病前期病证结合诊疗指南》^[27]则将 Pre-DM 分为脾胃壅滞证、湿热蕴结证、脾虚痰湿证、肝郁气滞证和气阴两虚证 5 种证型。有研究通过对临床病例的整理和挖掘,探索 Pre-DM 的辨证分型,发现主导证型为脾虚湿热证和湿热蕴脾证^[28]。任明等^[29]通过对 Pre-DM 中医证型分布与演变规律的多中心临床研究发现占比前 3 的证型依次为气虚证、阴虚证、脾虚湿阻证。另有相关研究证明脾虚痰湿、气阴两虚为 Pre-DM 最为常见的证型^[30-31]。徐名一等^[32]研究也发现此 2 种证型为主要证型。从体质学说角度进行分析研究,痰湿质和气虚质为 Pre-DM 的主要证型^[33-35]。总体而言,脾虚湿盛/痰湿证和气阴两虚证为 Pre-DM 较为常见的 2 种证型。

综上,Pre-DM 中医的辨证分型不统一,使病证结合动物模型类型多样化,且难以制定统一标准和规范,针对这一现状应有的放矢,应先对常见的中医证候类型进行动物模型的造模方法的探索,再循序渐进完善和规范证候模型类型及标准。

3 Pre-DM 的动物证候模型研究现状

目前, Pre-DM 动物证候模型的造模方法大致可分为 3 类: (1) 采用高能饲料喂养, 或结合活动空间限制、小剂量注射链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 等方法; (2) 采用药物造模法; (3) 采用转基因鼠造成自发模型联合证候造模因素。

3.1 采用高能饲料喂养建立 Pre-DM 模型

3.1.1 单纯高能饲料喂养 采用高脂高糖饲料喂养 SD 大鼠 12 周建立 IGR 模型, 在参考成人 Pre-DM 血糖值的基础上, 结合对照组大鼠血糖水平进行模型判定, 评判标准为: IGR 组以 FPG 或 (和) 2hPG 高于对照组相应血糖最高数值, 且 $FPG < 7.0 \text{ mmol/L}$ 、 $OGTT \text{ 2hPG} < 11.1 \text{ mmol/L}$ 及随机血糖 $< 16.7 \text{ mmol/L}$ 时, 判定此时大鼠即为 IGR 造模成功^[36-38]。杜雪^[39]以高脂饲料喂养进行 Pre-DM 大鼠造模, 依据实验大鼠正常血糖值相关研究制定模型血糖判定标准, 第 12 周时进行尾尖取血, 血糖 $\geq 7.5 \text{ mmol/L}$ 且 $< 16.7 \text{ mmol/L}$ 即为 IGR 大鼠造模成功。肥胖为 Pre-DM 常见临床表现, 故造模可以体质量及肥胖 Lee's 指数为判定标准。赵亚等^[40]采用高糖高脂饲料喂养方式建立肥胖 Pre-DM 大鼠模型, 以体质量为模型评判指标, 在饲养 12 周后, 以普通饲料喂养的对照组大鼠体质量为参照, 判定超出其体质量均值 20% 的大鼠为成功模型。周子妍等^[41]以机体产生胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 而空腹血糖维持正常界定 Pre-DM 状态, 高脂造模组给予高脂饲料喂养, 对照组给予普通饲料喂养, 连续饲喂 12 周, 测定空腹血糖和 IR 指数, 造模组大鼠未出现空腹血糖异常, IR 指数较对照组显著升高, 判定其处于 Pre-DMIR 阶段, IR 模型复制成功。

3.1.2 高能饲料喂养结合活动空间限制 马伯艳等^[42]采用高脂饲料喂养 20 周结合活动空间限制的方式, 建立 IGT 痰湿瘀热证病证结合模型, 模拟“肥膏厚腻、多坐少动”的不良生活方式, 更加贴近人类代谢类疾病的发病过程。以空腹血糖 $< 5.6 \text{ mmol/L}$, 2hPG 介于 $7.8 \sim 11.1 \text{ mmol/L}$ 为 IGT 造模成功标准。中医证候层面, 模型组大鼠存在中心性肥胖、毛色稀疏、小便增多、垫料馊臭、大便黏稠发暗、血液黏稠色暗等痰湿郁热证表征; 血清胰岛素升高, 血清总胆固醇、三酰甘油升高明显, 血液流变学异常, 糖耐量受损, 胰岛功能异常及脂代谢异常, 符合中医“痰湿”的客观指标; 而血黏稠色暗结合血液流变学异常符合中医“血瘀”表现及微

观指标。客观指标方面, 模型组大鼠空腹血糖正常, 而餐后血糖升高, 2hPG 与对照组差异显著 [$(7.5 \pm 0.7) \text{ mmol/L}$ vs $(6.3 \pm 0.3) \text{ mmol/L}$]。该研究制定了大鼠“痰湿瘀热”证候表征观察指标和生化指标。进一步采用此造模方法及 IGT 模型判定标准, 高脂高糖喂养 20 周后, 大鼠血糖均满足 IGT 诊断标准, 造模成功^[43-45]。李寒等^[46]以高脂饮食喂养联合高温高湿环境及少动的不良生活方式成功诱导 IGT 模型, 探究黄连温胆汤改善 IGT 的相关机制。

3.1.3 高能饲料喂养结合小剂量注射 STZ 谷英敏等^[47-48]采用雄性 SD 大鼠高脂饲料喂养 3 周后, 于禁食不禁水 12 h ip 1% STZ 溶液 20 mg/kg , 继续予以高脂饲料喂养, 建立 IGT 模型。因研究中对照组大鼠 2hPG 显著高于人类正常值, 故未参考人类对应血糖标准, 根据对照组拟定 IGT 血糖范围。以正常组大鼠空腹血糖范围为 $5.1 \sim 6.6 \text{ mmol/L}$, 2hPG 范围为 $7.3 \sim 9.4 \text{ mmol/L}$, 设定空腹血糖 6.6 mmol/L , $10 \text{ mmol/L} < 2\text{hPG} < 16 \text{ mmol/L}$ 为 IGT 大鼠成模, 成模率为 78%, 并在后续研究中参考上述方法设定成模标准, 成模率为 80%。张悦等^[49]采用高脂高糖饲料喂养 5 周, ip 2% STZ 溶液 20 mg/kg 持续 3 d 进行造模, 测定 FPG 并进行 OGTT 试验, 设定 $FPG < 7 \text{ mmol/L}$ 、2hPG 在 $7.8 \sim 11.1 \text{ mmol/L}$ 为造模成功标准; 血糖未达标的大鼠继续 ip 2% STZ 溶液 10 mg/kg , 第 6 周末大鼠均可达到 IGT 造模标准。古丽娜扎尔等^[51]通过研究 Pre-DM 大鼠模型分子机制, 选取 SPF 级雄性 Wistar 大鼠 10 只, 采用 ig 高脂乳剂和 ip 小剂量 STZ, 建立糖调节受损大鼠模型, 连续 32 d ig 高脂乳剂, 第 33 天 ip 小剂量 1% STZ 25 mg/kg 后测定大鼠 FPG、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、OGTT, 计算胰岛素抵抗指数, 结果显示与对照组比较, 大鼠 FPG [$(6.24 \pm 0.20) \text{ mmol/L}$ vs $(4.56 \pm 0.35) \text{ mmol/L}$] 及 2hPG [$(8.63 \pm 0.61) \text{ mmol/L}$ vs $(5.10 \pm 0.20) \text{ mmol/L}$] 均显著升高, 胰岛素抵抗明显, 但该研究未明确说明模型评判标准。张少兰等^[51]参考 Barrire 的造模方式^[52], 采用高糖高脂联合 ip 小剂量 STZ 少量多次法建立 Pre-DM 大鼠模型, 高脂饲料喂养 8 周后, ip 小剂 STZ (每次 10 mg/kg , 累积 30 mg/kg), 大鼠体质量、空腹血糖及糖耐量升高, 则认为造模成功。

3.1.4 高能饲料喂养结合 STZ、T4 注射及力竭游泳 课题组前期^[54-55]对 Pre-DM 病证结合模型进行了一系列研究, 通过采用力竭游泳、T4 注射、高脂喂养

结合 STZ 注射复合因素建立“气阴两虚型胰岛素抵抗糖脂代谢紊乱动物模型”，造模周期为 33 d，造模成功后测定 FPG、OGTT 0.5hPG、2hPG，FPG 值 ≥ 10 mmol/L 或 0.5、2 h 任一时间点血糖升高或血糖曲线下面积升高，与对照组相比差异性显著，判定糖代谢紊乱模型成立。

3.2 采用药物造模方法造成 Pre-DM 模型

汤海梅等^[55]研究表明饮食中所含 3-脱氧葡萄糖醛酮 (3-deoxyglucosone, 3DG) 是 Pre-DM 的独立致病因子，大鼠 ig 3DG 溶液 50 mg/kg 连续 2 周，可导致胰岛 β 功能受损，空腹血糖和 FINS 水平显著升高，糖耐量异常，形成 IGR，并将该方法用于 Pre-DM 造模^[56]。

3.3 采用转基因鼠造成 Pre-DM 模型

蔡嘉洛等^[57]采用 BKS-DB 小鼠高脂饲料连续喂养 5 周，饲养 7 d 后，每周周日固定时间测量小鼠血糖，以连续 4 周空腹血糖在 6.7~11.1 mmol/L 表示造模成功，造模小鼠均达到标准。刘海逸等^[58]选用 Zucker 糖尿病肥胖 (Zucker diabetic fatty, ZDF) 大鼠高脂饲料喂养 3 周，可成功建立 IGT 模型，2hPG > 11.1 mmol/L 或峰值血糖 > 16.7 mmol/L 为模型成功判定标准。

综上，Pre-DM 动物模型多选用雄性 SD 大鼠和 Wistar 大鼠为造模动物，部分研究选用基因工程模型如 ZDF 大鼠、BKS-DB 小鼠，但是成本较高，难以推广，且尚无研究表明转基因鼠本身是否存在特定证候或在实验过程中存在证候演变，再叠加其他造模因素不能保证证候模型的稳定性和可重复性，见表 2。造模时间多与造模方法有关，结合药物造模所用周期较短。模型评价以血糖为主要评价标准，但是由于临床 Pre-DM 诊断标准不统一，研究者多根据 Pre-DM 的临床表现或发生机制的不同进行造模，所以各个造模方法的成模判定标准各异，主要参考成人 Pre-DM 诊断标准或以当次试验鼠空腹血糖水平为基准设定正常值范围，但血糖诊断切点值暂未统一，部分研究未明确阐明成模标准。而且，由于研究角度不同，只有少数造模方法进行了中医证候的界定，所以 Pre-DM 病证结合模型研究较为匮乏，为中医预防和干预及中药复方保健产品干预效果机制研究带来困难。

4 Pre-DM 中医证候模型的构建原则及评价策略

4.1 Pre-DM 中医证候模型的构建原则

构建人类疾病动物模型即利用动物复制人类

疾病模型，为疾病的预防、治疗提供依据，应具备与人类疾病病理变化的相似性，还需有可重复性，因而特定疾病动物模型应设定评判标准，包括特异性客观指标、症状表现等方面。另外，经济成本和易行性也是模型复制方法和指标观察应考虑的重要因素。

血糖升高为 Pre-DM 首要特征，血糖值为诊断的重要检验指标之一。与人类糖尿病诊断标准相对应，Pre-DM 动物模型的血糖值范围可参照 IFG 或 IGT 的血糖值标准，或二者兼具。此外，由于 Pre-DM 发病机制尚未完全明确，以胰岛素抵抗和胰岛 β 功能障碍为主要环节，所以造模也可以是否出现胰岛素抵抗为依据。而中医药基础研究中动物模型在具备西医病理特点的同时，应体现辨证论治的核心理念，即需兼具中医证候表征，因而病证结合模型是最符合中医药研究需求的模型。

Pre-DM 是一种慢性消耗性证候群，发病机制尚未完全明确，只是发展成糖尿病的高危状态，并不是疾病状态，并非独立的糖尿病，当以预防和保健为主，中医证候则是疾病发展某一阶段病理生理的概括，在中医证候复制上应体现保健原则，需注意以下几点：(1) 造模方法的干预因素不宜过多，过多干预因素的动物模型重现性较差^[60]；(2) 造模周期适中，中医的“证”是一种阶段性、动态性特征，周期过长易出现证候的转化或对动物造成不可逆伤害，周期过短则指标无差异，一般 30~45 d 为宜^[61]；(3) 造模方法以不对实验动物造成实质性伤害为宜，如手术切除肾上腺而成的肾阳虚动物模型^[62]；(4) 造模停止后，应可自行恢复；(5) 证候表征观察指标应与临床一致。

造模方法方面，现有研究多以高脂高糖饲料喂养为基础，或结合活动限制进行造模，该方法安全性高、对动物危害小，但成模时间较长，多需 8~20 周饲喂才可达模型血糖标准。采用高脂饮食联合 ip 小剂量 STZ 更佳，通过饮食诱导引发胰岛素抵抗后再用 STZ 破坏胰岛细胞，引起胰岛素分泌缺乏，导致血糖升高，使成模动物表现出长期稳定的高血糖状态^[63]，并可使其出现气阴两虚证候表征^[64]，该方法可缩短造模时间、减少造模成本。可见某些单一造模因素同时造成疾病病理改变和中医证候形成，采用这些因素为病证模型构建的优先选择。

表 2 Pre-DM 动物模型造模方法汇总
Table 2 Summary of modeling methods for Pre-DM animal models

动物	造模方法	Pre-DM 判定标准	证候判定	文献
SD 大鼠	高能饲料喂养	FPG 或（和）2hPG 高于正常对照组血糖最高数值, 且 FPG<7.0 mmol·L ⁻¹ 、OGTT 2hPG<11.1 mmol·L ⁻¹ 及随机血糖<16.7 mmol·L ⁻¹ , 判定 IGR 模型	无（以方测证-脾瘵宁-脾虚湿热）	36-38
SD 大鼠	高能饲料喂养	7.5 mmol·L ⁻¹ ≤血糖<16.7 mmol·L ⁻¹ , 判定 IGR	脾虚湿盛（益气健脾化湿法）：皮毛蓬乱无光泽、不思饮食、行动迟缓、对外界敏感度降低	39
SD 大鼠	高能饲料喂养	超出对照组体质量均值 20%为肥胖 Pre-DM 模型	阳虚证：（温阳复方）体质量明显增长、皮毛发黄、活动减少、动作迟缓	40
SD 大鼠	高能饲料喂养	FPG 正常, IR 指数较对照组显著升高, 判定其处于 Pre-DMIR 阶段	无（以方测证-葛根芩连汤-湿热证）	41
SD 大鼠	高能饲料喂养结合活动空间限制造成痰湿瘀热证	以 FPG<5.6 mmol·L ⁻¹ , OGTT 2hPG 介于 7.8~11.1 mmol·L ⁻¹ , 判定 IGT 模型	痰湿瘀热证：嗜卧少动、腹型肥胖明显, 毛色暗淡稀疏, 小便黄、大便溏且异味明显, 血液颜色瘀黯而黏稠; Lee's 指数增加, 血脂增高, 全血黏度、血浆黏度增加红细胞变形能力下降	42-45
SD 大鼠	高能饲料喂养联合高温高湿环境及少动不良生活方式	以 FPG<5.6 mmol·L ⁻¹ , OGTT 2hPG 介于 7.8~11.1 mmol·L ⁻¹ , 即 IGT 造模成功	无（以方测证-黄连温胆汤-痰热内蕴）	46
SD 大鼠	高能饲料喂养结合 STZ	根据对照组拟定 IGT 血糖范围	无（以方测证-参麦汤-气阴两虚）	47-48
SD 大鼠	高能饲料喂养结合 STZ	FPG<7 mmol·L ⁻¹ 、2hPG 在 7.8~11.1 mmol·L ⁻¹ 为造模成功标准	无（针刺研究, 无证型）	49
Wistar 大鼠	高能饲料喂养结合 STZ	FPG、2hPG 较对照组显著升高, 胰岛素抵抗明显	无	50
SD 大鼠	高能饲料喂养结合 STZ	体质量、空腹血糖及糖耐量较对照组显著升高	无（以方测证-津力达颗粒-气阴两虚）	51-52
SD 大鼠	力竭游泳、T4 注射、高脂喂养结合 STZ 造成气阴两虚证	FPG、葡萄糖 ig 后 0.5 h、2 h 的血糖值, FPG≥10 mmol·L ⁻¹ 或 0.5、2.0 h 任一时间点血糖或 AUC 升高, 与对照组比较有显著性差异	气阴两虚证：多饮、多食、多尿的“三多一少”症状, 饮水量、饮水量、排尿量都显著升高, 肛温也明显升高, 能食、精神不振、毛发枯黄、无光泽、易脱落、体质量下降、舌色淡红	53-54
SD 大鼠	ig 3DG	空腹血糖和 FINS 水平显著升高, 糖耐量异常	无	55-56
BKS-DB 小鼠	基因突变自发糖尿病模型、高脂饲料喂养结合强制游泳	血糖值：以连续 4 周空腹血糖在 6.7~11.1 mmol·L ⁻¹ 表示造模成功	脾虚痰湿证：形体肥胖、被毛油腻、活动迟缓、倦怠蜷卧、毛色枯黄、大便稀软、脾虚积分等	57
ZDF 大鼠	基因突变自发糖尿病模型	2hPG > 11.1 mmol·L ⁻¹ 或峰值血糖 > 16.7 mmol·L ⁻¹ 为模型成功判定标准	无	58
ob/ob 小鼠	基因突变自发 Pre-DM 模型	无（自发性胰岛素抵抗）	无	59

4.2 Pre-DM 中医证候模型的评价策略

中医病证结合模型的评价与单一疾病模型相比, 其特殊性在于除现代医学对疾病的评价标准外, 更应从中医证候角度出发, 从中医四诊信息及与证型相关的西医微观指标、组织病理形态学等多个方面进行模型评价。使模型在体现疾病的

病理变化的同时具备中医证候特征,为中医药治疗的研究提供支撑,从而更充分地突显传统医学对疾病治疗的优势。

Pre-DM 中医证候模型的评价也应按照以上原则,客观评价指标方面应以血糖值为主要评判指标,同时糖脂代谢异常和胰岛功能损伤为 Pre-DM 的内在机制,胰岛素含量、胰岛素抵抗指数、体质量、血脂等相关指标应综合考虑。

证候判定方面,应针对不同证型制定相应的标准,应囊括动物一般行为和状况、体质量、活动度、毛色、二便情况等,依据现有动物病证结合模型或以临床证候表现为依据,制定相关实验动物证候评价标准,并结合证型相关生物学指标。本文以脾虚痰湿证、气阴两虚证、痰瘀互结证为例对证候模型的构建和评价策略进行探讨。

4.2.1 Pre-DM 脾虚痰湿证证候模型 《内外伤辨惑论》言:“饮食失节,伤之重者必有渴。”饮食失节使脾胃受伤,致脾气亏虚,脾不运化水湿,湿聚成痰,表现为脾虚痰湿证。脾虚证造模方法有苦寒泻下法(大黄煎剂)^[65]、饮食失节法(白酒、食醋或硝黄饲料喂养/高脂饲料喂养)^[66]、劳倦伤脾法(力竭游泳)等。其中大黄的降糖作用会干扰降糖药物疗效观察,不适用于 Pre-DM 脾虚模型的建立,故推荐通过力竭游泳和(或)高脂饲料喂养构建脾虚模型^[67]。而高脂饮食不利脾胃运化,脾失健运,易生痰湿,还可促进胰岛素抵抗的病理变化,故适用于 Pre-DM 脾虚痰湿证的造模,但单采用该因素造模时间较长,且模型不稳定,联合 ip 小剂量 STZ 可缩短造模周期,所以使用高脂饲料+STZ 复合因素造模为宜。模型判定除通过常规血糖相关指标进行疾病模型评判外,还可制定动物证候表征分级量化评分标准,包括形体肥胖、被毛油腻、活动迟缓、倦怠蜷卧、大便黏等表征及血脂、肝脂等客观指标进行脾虚痰湿证证候评价。

4.2.2 Pre-DM 气阴两虚证证候模型 Pre-DM 阶段,或素体阴虚,或脾气亏虚,虽起点不同,但最终转为气阴两虚,气阴两虚是从前期阶段进入糖尿病本病期的关键节点^[68]。建议以高脂饲料模拟饮食不节致脾气虚,合并甲状腺素注射造成甲亢型阴虚,联合 ip STZ 以缩短造模周期,构建气阴两虚型 Pre-DM 模型。除满足血糖值判定标准外,可根据证候表征及生化指标进行模型判定,从证候表征角度而言,气阴两虚动物模型应兼具精神不振、行动

迟缓、抓力下降、呼吸、脉搏减弱、毛发枯黄、无光泽、舌色淡红的气虚证候表现,及饮水量增加、肛温升高、体质量减轻的阴虚表现。客观指标上,主要通过环核苷酸和内分泌激素判定阴虚,以胸腺、脾脏免疫器官指数及免疫功能指标判定气虚。

4.2.3 Pre-DM 痰瘀互结证证候模型 Pre-DM 以脾虚为本,脾胃运化失职,津液不化则成痰,血行不畅则成瘀。痰浊与瘀血脾虚后所生重要病理产物,反过来又困遏脾气,可贯穿脾瘵始终。造模方式上,在 ip STZ 基础上采用高脂饲料长期喂养可模拟 Pre-DM 痰瘀互结证模型,但造模时间较长,可在此基础上联合其他血瘀证造模方式,常见方法包括冰水浸泡(寒凝血瘀)^[69]、内毒素注射(热毒血瘀)^[70]、激惹或睡眠剥夺(气滞血瘀)^[71]、肢体击打(外伤血瘀)^[72]、博莱霉素注射(气虚血瘀)^[73],及 sc 肾上腺素等西医病理造模方法^[74],因高脂饲料喂养已较好还原 Pre-DM 痰瘀互结证病因,建议联用肾上腺素皮下注射法,可缩短造模周期并保证模型的稳定性。模型评价包括血糖指标、血液流变学指标(全血黏度、血浆黏度、红细胞变形指数、血沉)、凝血功能(血浆凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间)、血常规(血小板计数、血小板聚集率、平均血小板体积)、血脂、肝脂,及形体肥胖、被毛油腻、活动迟缓、倦怠蜷卧、大便黏等痰湿证候表征,舌面、爪及尾部紫暗舌面瘀点瘀斑等血瘀证候表征。

在以上方法的基础上,可通过以方测证评价中医证候模型的成功与否。“以方测证”是中医探究病证的研究方法,同样用于证候动物模型研究当中,应根据方剂的药物构成与功效,观察应用该方剂后所出现的药效反应,从而推测研究对象的所属证型。所以,可以通过设置特定的方剂组别作为对照,根据药效来判定证候模型是否成立,推荐使用对应证型经典方剂。脾虚痰湿证可选择六君子汤健脾化湿验证模型^[75],玉液汤益气生津用于气阴两虚证模型研究,以二陈汤合桃红四物汤为痰瘀互结证对照方剂^[76]。

因 Pre-DM 为糖尿病的前期阶段,二者的病因病机基本一致,故在造模方法上,同一证型多采用同样的造模方式。但二者因病期不同,病情有轻重之分,故在同样造模方法的情况下,Pre-DM 造模周期应较糖尿病更短。证候类型方面,因脾瘵以过食肥甘伤于脾胃发病,易生内热耗气伤阴,故在

Pre-DM 以气阴两虚证、脾虚湿困证为主, 随着病情进展, 因虚致瘀, 瘀久化热, 导致兼夹瘀血或痰热等病理因素, 变证由生, 故在糖尿病模型构建时应注意复合瘀血、痰热等造模因素。Pre-DM 为正常糖代谢向糖尿病过渡的必经阶段, 故研究应覆盖糖尿病由健康到亚健康, 至发展为疾病状态的全过程, 观察证候演变, 才能采取适宜的防治保健措施, 指导临床精准用药, 及时阻断 Pre-DM 向糖尿病转变, 从而降低糖尿病患病及并发症风险。

5 结语

本文对目前 Pre-DM 的研究现状进行了系统梳理, 提出了 Pre-DM 病证结合动物模型构建的一点浅见。Pre-DM 证型认识多样, 模型构建方法多样, 评价方法尚未统一, 但存在主流趋势。在此背景下, 实现 Pre-DM 动物证候模型标准化十分必要。根据 Pre-DM 病因病机, 高脂饲料联合小剂量 STZ 可作为基本造模方法, 在此基础上联合其他适合的干预措施构建不同的证候类型, 且干预方式不宜过多, 造模时间不宜过长。证候评价方面, 应在结合临床证候诊断的基础上进一步优化动物模型相应证候表征的判定, 建立和完善证型评价量表, 发掘证候表征与微观指标内在关系, 发掘证候生物学本质的同时为证候评价提供客观支持, 减少主观因素的影响, 但不可取代证候表征评估。笔者已经在 Pre-DM 气阴两虚证动物模型方面做了一定的研究, 未来将继续探索 Pre-DM 中医证候模型的合理性和可行性, 建立科学的评价方法, 实现辨证保健、精准保健。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang L M, Peng W, Zhao Z P, *et al.* Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018 [J]. *JAMA*, 2021, 326(24): 2498-2506.
- [2] 李光伟, 张平, 王金平, 等. 中国大庆糖尿病预防研究中生活方式干预对预防糖尿病的长期影响: 20 年随访研究 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(10): 854-855.
- [3] 赵能江, 杨叔禹, 李博. 参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病临床应用专家共识 [J]. *中草药*, 2020, 51(17): 4383-4387.
- [4] 吴延莉, 余杨文, 周婕, 等. 健康生活方式与糖尿病前期人群糖尿病发病关系的前瞻性研究 [J]. *现代预防医学*, 2022, 49(8): 1350-1355.
- [5] Association A D. Standards of medical care in diabetes: 2010 [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(Suppl 1): S11-S61.
- [6] WHO (World Health Organ.). 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate. Rep, WHO, Geneva.
- [7] Committee I E. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1327-1334.
- [8] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病预防的专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(4): 277-283.
- [9] 方朝晖, 仝小林, 段俊国, 等. 糖尿病前期中医药循证临床实践指南 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(3): 268-272.
- [10] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 中国成人糖尿病前期干预的专家共识 (2023 版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(6): 484-494.
- [11] 赵振平, 李镒冲, 王丽敏, 等. 2013 年中国成人糖尿病前期的地理分布及相关因素分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(2): 158-164.
- [12] Gong Q H, Zhang P, Wang J P, *et al.* Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(6): 452-461.
- [13] Warrilow A, Somerset S, Pumpa K, *et al.* Metformin use in prediabetes: Is earlier intervention better? [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(11): 1359-1366.
- [14] 柴丽青, 阎爱荣. 阿卡波糖治疗糖耐量损伤疗效的系统评价 [J]. *中国药房*, 2015, 26(18): 2509-2512.
- [15] 张力心, 魏畅, 韦晓娣, 等. 西格列汀治疗糖尿病前期合并非酒精性脂肪肝作用效果分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(8): 120-122.
- [16] le Roux C W, Astrup A, Fujioka K, *et al.* 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: A randomised, double-blind trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10077): 1399-1409.
- [17] 曾山容, 邓小敏, 张欣, 等. 基于“脾瘅理论”从湿热论治糖尿病前期 [J]. *实用中医内科杂志*, 2023, 37(4): 75-77.
- [18] 薛泰骑, 王世东, 陈小愚, 等. 吕仁和分期辨治糖尿病经验阐介 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(5): 412-415.
- [19] 陈筱云, 段正胜. 2 型糖尿病前期中医病机探讨 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(1): 4-5.
- [20] 杨晨, 苏维广. 从脾虚湿盛论治糖尿病前期 [J]. *实用中医内科杂志*, 2020, 34(5): 61-64.
- [21] 王艺飞, 王东. 从脾虚热郁论治脾瘅 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(24): 2144-2146.
- [22] 黄山, 刘纳文, 于雷, 等. 486 例糖尿病前期人群的中医证素特点研究 [J]. *天津中医药*, 2018, 35(10):

- 736-739.
- [23] 张海华, 林远方, 易玮, 等. 浅谈脾瘵从肝论治 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(18): 14-16.
- [24] 徐翔, 倪青. 糖尿病前期从肝论治七法 [J]. 环球中医药, 2020, 13(4): 717-719.
- [25] 赖夏兰, 邓小敏, 田开芹, 等. 从“六郁”特征探讨糖尿病前期发病机理及治疗概况 [J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(8): 1548-1552.
- [26] 方朝晖, 赵进东, 石国斌, 等. 脾瘵 (糖尿病前期) 中医综合防治方案及其临床研究 [J]. 天津中医药, 2014, 31(10): 583-587.
- [27] 糖尿病前期病证结合诊疗指南 (2021-03-02) [J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 533-538.
- [28] 徐翔. 糖尿病前期中医证治特点及 PRO 量表研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [29] 任明, 霍达, 孙晓, 等. 糖尿病前期中医证型分布与演变规律的多中心临床研究 [J]. 中医杂志, 2018, 59(9): 769-772.
- [30] 王景, 田国庆, 梁晓春, 等. 糖尿病前期患者 101 例中医证候特点及相关指标分析 [J]. 环球中医药, 2012, 5(11): 808-813.
- [31] 柴可夫, 慎知, 马纲, 等. 151 例糖耐量低减患者中医证候及聚类情况分析 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 359-361.
- [32] 徐名一, 张振法. 71 例糖尿病前期人群的中医证型的各类指标分析 [J]. 中国伤残医学, 2013, 21(5): 394-395.
- [33] 詹佳佳, 卫艺芬, 沈璐. 从脾气虚兼痰湿体质论治糖尿病前期 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 101-105.
- [34] 蒋培文, 张定华, 张亚婷, 等. 糖尿病前期痰湿体质的个体化干预研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(9): 78-80.
- [35] 许璇璇, 李玲孺, 郑燕飞, 等. 从痰湿体质切入干预糖尿病前期预防糖尿病 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 614-616.
- [36] 孙秀颖. 脾瘵宁对糖调节受损大鼠胰岛 β 细胞功能及 Fas 表达影响的研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [37] 刘洋, 王东. 脾瘵宁对糖调节受损大鼠脂肪中 NF- κ B 通路调控作用的实验研究 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(12): 1633-1637.
- [38] 曾祥哲. 脾瘵宁对糖调节受损大鼠胰岛 β 细胞功能及 GLUT-2 蛋白表达的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [39] 杜雪. 益气健脾化湿法对糖尿病前期人群的干预及对糖调节受损大鼠 Nrf2、HO-1 因子表达的影响 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [40] 赵亚, 谢芳一, 陈长青, 等. 温阳药对糖尿病前期大鼠降糖作用的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(2): 139-143.
- [41] 周子妍, 曾国威, 盛译萱, 等. 葛根芩连汤干预 2 型糖尿病前期大鼠的代谢机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(2): 245-251.
- [42] 马伯艳, 宋颖星, 张洋, 等. 高脂诱导大鼠 IGT 模型“痰湿瘀热”证候研究 [J]. 中医药学报, 2014, 42(5): 14-17.
- [43] 姜广坤, 马伯艳, 牛雯颖, 等. 温胆汤、化痰温胆汤对糖耐量低减大鼠 PI3K 通路作用的研究 [J]. 中医药学报, 2015, 43(3): 36-38.
- [44] 田苗, 马伯艳, 张贺, 等. 化痰温胆汤对糖耐量低减大鼠肝细胞线粒体 SOD 及 MDA 水平的影响 [J]. 中医药学报, 2018, 46(2): 33-35.
- [45] 商春爽, 田苗, 张福利. 化痰温胆汤对 IGT 大鼠胰腺脂肪浸润的作用研究 [J]. 中医药学报, 2021, 49(10): 28-31.
- [46] 李寒, 王宁, 马伯艳. 基于肝细胞焦亡的黄连温胆汤干预 IGT IR 的机制 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(13): 3394-3401.
- [47] 谷英敏, 柴可夫, 朱玮华, 等. 参麦汤对糖耐量低减大鼠肿瘤相关因子 SF 及 TNF- α 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 3910-3914.
- [48] 谷英敏, 柴可夫, 王磊, 等. 糖耐量低减大鼠血管内皮炎症反应及加参麦汤的干预作用 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4117-4121.
- [49] 张悦, 李少源, 王俊英, 等. 经皮耳穴-迷走神经刺激对糖耐量受损模型大鼠血糖及胰岛素受体表达的影响 [J]. 针刺研究, 2020, 45(11): 882-887.
- [50] 古丽娜扎尔, 艾比拜·玉素甫, 麦合苏木·艾克木. 糖调节受损模型大鼠肝脏组织 PPAR- γ 、GLUT2、InsR mRNA 表达水平及胰岛 β -细胞超微结构变化 [J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(4): 457-461.
- [51] 张少兰, 侯云龙, 马坤, 等. 津力达颗粒对糖尿病前期大鼠内脏脂肪蓄积的影响 [A] // 第十九届国际络病学大会论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会络病分会, 2023: 9.
- [52] Barrière D A, Noll C, Roussy G, *et al.* Combination of high-fat/high-fructose diet and low-dose streptozotocin to model long-term type-2 diabetes complications [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 424.
- [53] 孟靓, 王景霞, 孟智睿, 等. 基于中医辨证保健理论探索辅助降血糖功能评价方法 [J]. 世界中医药, 2022, 17(16): 2292-2298.
- [54] 孟智睿, 李丽, 邵紫萱, 等. 参竹降糖方对糖尿病气阴两虚证大鼠模型血糖、血脂及神经内分泌免疫功能的影响 [J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1322-1328.

- [55] 杨海梅, 李杰, 宋秀道, 等. 半夏泻心汤对 3-脱氧葡萄糖醛致糖尿病前期大鼠保护作用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(11): 1211-1214.
- [56] Zhang L R, Zhou L, Song X D, *et al.* Involvement of exogenous 3-deoxyglucosone in β -cell dysfunction induces impaired glucose regulation [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2976-2984.
- [57] 蔡嘉洛, 朱貽霖, 李晓屏, 等. 基于转录组测序技术探讨黄精芡实汤治疗糖尿病前期模型小鼠的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 1032-1042.
- [58] 刘海逸, 张欣荣, 岳晓丹, 等. 黄连解毒汤对糖耐量减低大鼠的糖尿病延缓作用 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(3): 149-154.
- [59] 陈书, 苏冷高娃, 张耀丹, 等. 菩人丹调控 ob/ob 小鼠胰腺组织信号传导机制探索 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(9): 1229-1233.
- [60] 吕爱平. 病证结合动物模型研究: 从理论创新到技术挑战 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 6-7.
- [61] 赵慧辉, 王伟. 病证结合证候模型研究基本思路 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(12): 762-764.
- [62] 陈颖颖, 罗静, 徐愿, 等. 肾虚动物模型造模方法评价及进展 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2697-2700.
- [63] 黄湘宁, 姚心怡, 谭艳, 等. 基于数据挖掘的 2 型糖尿病动物模型应用分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 159-165.
- [64] 吴晏, 韩静, 黄黎明, 等. 糖尿病模型大鼠表征及其证候动态演变研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(11): 2279-2283.
- [65] 张译心, 王鑫, 刘博, 等. 2 型糖尿病气阴两虚病证结合动物模型的制备及评价指标的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(2): 219-229.
- [66] 吕林, 黄穗平, 王静, 等. 功能性消化不良动物造模方法分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(11): 1378-1380.
- [67] 王东, 李敬林, 姜良铎. 从“脾虚致消”建立 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(12): 2538-2540.
- [68] 彭思涵, 谢子妍, 谢春光, 等. 谢春光教授以气阴两虚为糖尿病核心病机的学术思想探析 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 83-85.
- [69] 成秀梅, 杜惠兰, 李丹. 寒凝血瘀证动物模型的创建 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(8): 604-605.
- [70] 杨超, 周岩, 孙晓红, 等. 具有中医“热毒血瘀证”表征的大鼠血液成分和流变学变化 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(10): 607-612.
- [71] 赵日霞, 郭瑾, 唐纯志, 等. 针刺治疗对躁狂模型大鼠行为学及睡眠潜伏期的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(4): 412-415.
- [72] 沈欣, 赵宗平, 李德凤, 等. 致康胶囊对大鼠急性软组织损伤及外伤致血瘀的药效学研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(5): 599-601.
- [73] 牛雯颖, 袁茵, 邓思瑶, 等. 补阳还五汤对气虚血瘀模型大鼠血小板生物学指标的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3261-3265.
- [74] 谢梦洲, 田浩梅, 陈楚淘, 等. 2 型糖尿病心血瘀证模型大鼠血脂、血液流变学、微循环的变化 [J]. 中医杂志, 2007, 48(12): 1119-1121.
- [75] 郝志婧. 健脾化湿法干预糖尿病前期 (脾虚痰湿证) 的理论与临床研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [76] 杨渤, 谭宏韬, 林明欣. 基于“痰瘀互结”辨治糖尿病前期 [J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(2): 448-451.

[责任编辑 赵慧亮]