

• 综述 •

中医脾胃理论指导下的脾虚造模方法多维度评估*

陈秋霞¹ 张书侨² 王雄文² 余荷¹ 李攀¹ 罗金¹ 莫灼锚¹ 刘嘉辉¹ 项婷¹ 张诗军¹

[摘要] 脾虚模型是开展中医脾胃学说研究的重要手段。苦寒泻下、饮食不节、劳倦过度、利血平和多因素造模脾虚模型是业界公认的脾虚模型经典方法。各个造模方法之间存在较大差异,缺乏模型之间的横向对比,根据实验目的选择造模方法往往存在困惑,因此,本研究拟从中医脾胃理论出发,从证候积分、脾的功能与特性(主运化、主统血、主思虑、主四肢肌肉)、“肝病实脾”与“四季脾旺不受邪”理论,涉及消化、免疫和代谢等系统,多维度评估脾虚造模方法,为脾虚证相关研究提供借鉴和指导。

[关键词] 脾虚证;脾虚模型;脾胃理论;脾虚造模方法

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.03.15

[中图分类号] R256 **[文献标志码]** A

A multi-dimensional evaluation of spleen deficiency modeling methods guided by the spleen-stomach theory in Traditional Chinese Medicine

CHEN Qiuxia¹ ZHANG Shuqiao² WANG Xiongwen² YU He¹ LI Pan¹ LUO Jin¹
MO Zhuomao¹ LIU Jiahui¹ XIANG Ting¹ ZHANG Shijun¹

(¹Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China; ²Cancer Center, the First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: ZHANG Shijun, E-mail: zhshjun@mail.sysu.edu.cn

Abstract Spleen-deficiency animal model is an important means to carry out the study of spleen-stomach theory of Traditional Chinese Medicine. The classical modeling methods of spleen deficiency, which are recognized in the industry, include the diarrhea of bitter and cold, improper diet, excessive labor, reserpine and the multi-factor. There are large differences between the various modeling methods, and there is a lack of horizontal comparison between those models, which is the reason why people often confuse to choose spleen-deficiency modeling methods based on different experimental purposes. Therefore, in this study, we propose to evaluate the spleen deficiency modeling methods from the point of view of Traditional Chinese Medicine spleen-stomach theory, the functions and characteristics of the spleen(transports and transform nutrients, controls blood, governs thinking, charges of the muscles), the theory of "treating liver by nourishing spleen" and "spleen is free from evil in all seasons", involving digestive, immune and metabolic systems, so as to provide reference and guidance for research related to spleen deficiency

Key words spleen deficiency syndrome; spleen deficiency animal model; spleen-stomach theory; methods of spleen deficiency model

脾虚证是中医临床常见的证型之一,《脾胃论·脾胃衰论》中“百病皆由脾胃衰而生也”^[1],脾虚证涉及多个系统多种疾病,已成为中医病症研究领域的重点脏腑证候。随着脾虚证诊断的标准化和中医证候研究的现代化,探究脾虚证的内在本质,是防治相关疾病的关键。脾虚模型是开展脾胃

学说研究的重要手段,构建稳定性、客观性良好的脾虚模型是中医脾胃理论本质现代研究的前提和基础,其中对脾虚造模方法的客观评价是模型研究能否成功的关键。苦寒泻下、饮食不节、劳倦过度、利血平和多因素造模脾虚模型是业界公认的脾虚模型经典方法。各个造模方法之间存在较大差异,缺乏模型之间的横向对比,根据实验目的选择造模方法往往存在困惑,因此,本研究拟从中医脾胃理论出发多维度评估脾虚模型,为脾虚证相关研究提供借鉴和指导。脾虚造模方法的评价不仅需要从

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82174173, No:81873248, No:81903967)

¹中山大学附属第一医院中医科(广州,510080)

²广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心

通信作者:张诗军, E-mail: zhshjun@mail.sysu.edu.cn

引用本文:陈秋霞,张书侨,王雄文,等. 中医脾胃理论指导下的脾虚造模方法多维度评估[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(3):228-232. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.03.15.

证候积分和脾之功能与特性切入,还需要从“肝病实脾”“四季脾旺不受邪”经典理论进行评价,涉及消化、免疫和代谢等系统的生化指标。

1 基于证候积分的脾虚造模方法评估

证候是连接基础理论和临床实践的关键桥梁,证候量化评分是根据各个症状在中医证候中所占比重不同赋予分值,一定程度上增强了证候量化标准的可操作性和客观化,是评估临床疗效的常用方法,在中医基础和临床研究中也是评估脾虚模型的重要指标。董一昕等^[2]采用利血平和复合因素造模脾虚模型,发现两个模型组大鼠证候量化评分各个单项及总积分均升高,且利血平组各个单项及总积分均高于复合因素组;两组大鼠自主活动均较正常组减少,利血平组更容易出现倦怠乏力的症状,且反应淡漠,喜欢蜷缩趋避;造模结束后利血平组自愈者较少,模型稳定性相对较好,提示两种造模方式都可造成大鼠脾气虚证候,利血平模型的脾虚特点更为明显。王启航^[3]采用苦寒泻下、饮食不节、劳倦过度、利血平分别造模小鼠脾虚模型,发现4组脾虚证候积分均高于对照组,利血平模型组得分最高,4组小鼠的体重、进食量、血清D-木糖含量均明显低于对照组,利血平模型组最低,进一步提示在证候积分方面利血平脾虚模型优于苦寒泻下、饮食不节、劳倦过度脾虚模型。梁雪丹等^[4]采用利血平皮下注射造模脾气虚大鼠模型,发现利血平0.8 mg/kg注射9 d或利血平0.6 mg/kg注射11 d,造模大鼠可达到外观体征评分(R)≥8分,与脾气虚模型评判密切相关的宏观指标(体重、摄食量、饮水量、肛温)明显下降,造模结束到大鼠自愈恢复使评分降至R≤1分时,利血平高剂量组所需要的时间更长,提示利血平为造模脾气虚大鼠模型的适宜方法。采用证候积分的方法能客观、定量反映利血平脾虚模型的症状较重、稳定性较好且覆盖全面,其造模结果较符合临床。

2 基于脾主运化理论的脾虚造模方法评估

《严氏济生方》有云“盖胃受水谷,脾主运化”^[5],饮食水谷中的营养成分必须依赖于脾的运化功能才转化为精、气、血、津液以维持机体正常功能,并通过脾气升清、散精的作用,调节水盐代谢,及时排出机体代谢废物。“脾失健运”,一方面表现为营养物质消化吸收障碍;另一方面表现为体内营养物质堆积形成高血糖、高血脂、肥胖及代谢物堆积形成的多痰、浮肿、热毒等病证^[6]。

2.1 脾运化水谷精微

《素问·奇病论》中“夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气”^[7],脾气将水谷化为精微,精微物质吸收后散布于全身,灌溉四旁,脾虚则会出现消化功能障碍的病理改变。梁雪丹^[8]采用不同剂量的利血平造模脾虚模型,发现脾气虚大鼠腮腺出现腺泡

萎缩、淋巴细胞浸润、腺体结构紊乱等病理改变,酸刺激后唾液淀粉酶活性较正常组大鼠下降,表明利血平所致的脾气虚大鼠唾液分泌出现障碍;脾气虚大鼠刀豆凝集素(ConA)结合率高于正常大鼠,其sAA N-糖基化蛋白、糖基转移酶(GnT-I、GnT-II)表达有下降趋势,尿D-木糖排泄率较正常组大鼠下降,说明脾气虚大鼠小肠吸收功能下降。以上研究提示利血平脾虚模型水谷精微运化障碍。陈玉龙等^[9]也发现利血平造模脾虚大鼠酸刺激后腮腺内残余的淀粉酶活性高于正常大鼠,经健脾方剂四君子汤治疗后脾虚大鼠的唾液淀粉酶的分泌基本恢复正常,从唾液淀粉酶分泌角度揭示利血平脾虚模型运化水谷精微的功能减退。王启航^[3]采用苦寒泻下、饮食不节、劳倦过度、利血平分别造模小鼠脾虚模型,发现利血平模型组血清D-木糖含量和淀粉酶活性最低,表明利血平脾虚模型肠道吸收障碍明显。以上研究从脾运化水谷精微的角度提示利血平复制的模型可能是苦寒泻下、饮食不节、劳倦过度、利血平4种模型中最优的脾虚模型。

2.2 脾运化水液

脾运化水液的功能障碍,导致水湿潴留或凝聚而成痰饮,或流注肠道而成泄泻,或溢于肌肤而成水肿,在现代医学中则表现为电解质等生化指标改变、黏膜水肿等异常。一些学者采用饮食不节结合劳倦过度法制备大鼠脾虚模型,发现脾虚证模型大鼠存在水盐代谢障碍及细胞水转运功能的异常^[10-11]。孙瑜嫣等^[12]采用饮食不节加劳倦过度法制备脾虚大鼠模型,发现脾虚大鼠血钠离子、氯离子水平显著降低,钾离子、总蛋白、白蛋白、谷草转氨酶(AST)、尿酸(UA)水平显著升高,大鼠生长发育、唾液腺组织形态和唾液生化指标发生改变。李婷婷等^[13]发现大黄水煎液灌胃7 d制备的脾虚动物模型存在结肠黏膜水肿等病理损伤。周克平等^[14]以小承气汤灌胃联合饮食不节进行脾虚大鼠造模,发现脾虚模型组大鼠胃黏膜损伤严重,病理显示黏膜呈轻微水肿。而另一研究采用利血平腹腔注射法建立脾虚证大鼠模型,发现模型组黏膜下水肿较重^[15],提示小承气汤灌胃联合饮食不节模型是脾虚胃炎模型的合适选择,而利血平脾虚模型在水液运化障碍方面表现明显。在苦寒泻下、饮食不节结合劳倦过度法、小承气汤灌胃联合饮食不节、利血平分别制备的脾虚模型中皆出现了水液运化障碍,且利血平脾虚模型表现更佳。

2.3 脾运化湿浊

《素问·至真要大论》云:“诸湿肿满,皆属于脾”^[7],脾失健运,湿浊滞留于体内,就会产生水湿痰饮等病变。有研究采用利血平造模脾虚模型,发现湿浊代谢以脾为枢纽,肝、胃、肾、大肠、小肠共同参与并发挥相应协调作用,与相关组织的有机阴离

子转运家族 (organic anion transporter polypeptide, Oatp) 表达密切相关^[16-18]。从 Oatp 的角度提示利血平造模脾虚模型湿浊转运障碍, 由于尚未见其他脾虚模型在湿浊转运方面的文献报道, 需要进一步的比较研究。

3 基于脾主统血的脾虚造模方法评估

脾统血, 一方面指脾为“后天之本, 气血生化之源”, 与血液质量密切相关, 另一方面指脾气有统摄血液在脉中规律循行, 不溢出脉外的生理功能^[19]。一些研究发现脾虚模型动物会出现血液质量下降的病理改变, 与苦寒泻下、饮食不节、劳倦过度、复合因素造模的脾虚模型相比较, 利血平脾虚模型血液质量下降更为明显, 选取小鼠血液中差异明显的蛋白点进行质谱鉴定, 发现维生素 D 结合蛋白、妊娠区带蛋白、载脂蛋白 A-I、载脂蛋白 A-IV、白蛋白和 β 球蛋白的下降与利血平脾虚模型密切相关, 提示血液中相关蛋白的异常改变可能是利血平致小鼠脾虚发生的关键病理环节^[3, 10, 20]。刘静^[21]也发现利血平造模脾虚犬血液中淋巴细胞数、红细胞数、红细胞平均容积、血红蛋白、血糖、IgG、IgA、IgM、溶菌酶、胃动素、胃泌素、血清淀粉酶、血清 D-木糖含量、粗蛋白、干物质和灰分表现消化率显著下降, 血液中性粒细胞数、红细胞、平均血红蛋白浓度及血清甘油三酯、总蛋白、白蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、尿素氮含量显著升高。可见, 利血平脾虚模型的血液质量下降较为符合“脾主统血”理论, 经健脾中药治疗后各指标逐渐趋于正常得以反证。在脾气虚脾不统血、血液溢出脉外证候动物模型方面则需要进一步的比较研究来评估选择合适的方法造模。

4 基于脾主四肢肌肉的脾虚造模方法评估

《素问·痿论》曰:“脾主身之肌肉”, 脾气健旺则肌肉丰满强力, 脾气虚弱则肌肉萎缩无力, 脾通过运化功能吸收水谷精微以滋养肌肉, 肌肉健壮是脾功能的重要体现^[7]。张广霞等^[22]发现劳倦结合饮食不节法复制的脾虚模型大鼠的抓握力、骨骼肌琥珀酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶、肌肉素、胆碱酯酶受体及钙离子泵均明显降低, 骨骼肌出现炎细胞浸润, 肌纤维排列紊乱, 粗细不匀, 肌丝松散及肌纤维空泡样变等病理改变, 可见“脾失健运”是导致“脾主肌肉”功能失调的基础。张霞等^[23]发现利血平大鼠脾虚模型中肝糖原和肌糖原显著升高, 故肝脏和肌肉组织中糖原的变化可能是脾虚证中脾主肌肉四肢障碍的物质基础。da Silva Brum 等^[24]也发现使用利血平小鼠皮下注射造模能引起小鼠肌肉力量的丧失。以上研究提示劳倦结合饮食不节脾虚模型能更好地体现脾虚“肌肉萎缩不用”特点, 利血平脾虚模型虽然引起肌肉力量的丧失和肌肉组织中糖原的减少, 但对骨骼肌的影响尚需进一

步验证。

5 基于脾主思的脾虚造模方法评估

《难经·三十四难》“脾主思, 故藏意与智”^[25], 指出脾主思, 有记忆、思维两方面的功能, 思虑太重可导致脾气郁结, 久则损伤正气, 出现人体的气血运化失常; 其次脾虚则心气不足, 子病及母, 心气无法调畅, 膈中之气无所出, 郁而发病。白敏等^[26]采用苦寒泻下加饮食失常加劳倦过度多因素造模法复制脾气虚证大鼠模型, 与对照组相比较, 脾虚模型组学习记忆能力显著下降, 且出现海马 CA1 区神经元细胞明显减少, 排列紊乱, 核仁不明显的病理改变。李硕等^[27]发现利血平脾虚大鼠模型记忆能力明显降低, 大脑皮层中脑源性神经生长因子和胶质源细胞性神经营养因子阳性的细胞明显减少。可见, 多因素脾虚模型和利血平脾虚模型皆能体现脾主思虑的功能下降。

6 基于“肝病实脾”理论的脾虚造模方法评估

《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》云:“夫治未病者, 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾。”^[28]肝主疏泄, 脾主运化, 肝性疏泄条达, 有赖于脾生化之水谷精微濡养, 肝脾在生理上紧密联系, 病理上相互影响。王宁等^[29]用利血平复制脾虚大鼠模型, 发现脾虚大鼠肝细胞体积减小, 核质比升高, 脂肪空泡增多, 肝索消失, 血清中肝细胞损伤标志性指标丙氨酸氨基转移酶、间接胆红素与胆汁酸含量显著升高, γ -谷氨酰转移酶含量升高伴随着肝细胞合成的碱性磷酸酶含量显著降低, 提示脾虚状态下大鼠肝脏结构受损, 肝脏物质代谢的能力下降, 且四君子汤对脾虚大鼠肝脏结构改变有修复作用, 在一定程度上回调肝功能指标, 并促进肝脏代谢胆红素与胆汁酸的能力恢复正常。郭延生等^[30]研究发现, 利血平复制的脾虚大鼠模型中肝组织发生广泛性颗粒变性和空泡变性, 肝细胞结构模糊、肝索消失及肝细胞溶解等病理改变。可见, 利血平脾虚大鼠模型印证了“肝病实脾”理论, 暂未见其他脾虚造模方法对“肝病实脾”理论的研究与描述。

7 基于“四季脾旺不受邪”理论的脾虚造模方法评估

《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》中的“四季脾旺不受邪”理论指出识别邪气和防御邪气是脾旺功能的体现, 在脾虚状态下存在相关免疫系统的变化^[31]。脾虚状态下免疫器官结构的改变往往是其功能异常的基础, 王启航^[3]采用苦寒泻下、饮食不节、劳倦过度、利血平分别复制小鼠脾虚模型, 发现苦寒泻下、利血平脾虚模型的脾脏和胸腺指数均明显下降, 利血平脾虚模型的脾脏和胸腺指数在各组中是最低的。吴玲霓等^[32]研究发现利血平脾虚模型小鼠的淋巴结、脾小体中淋巴细胞、胸腺皮质淋巴细胞等超微结构遭到严重破坏。在特异性免疫方面, 赵宁等^[33]发现利血平脾虚大鼠外

周血中 T 细胞增殖减弱、TGF- β 水平降低, T 细胞亚群 CD4⁺/CD8⁺ 的比值和 IL-6 含量降低, 此外, 利血平脾虚大鼠模型血清 IL-2、IFN- γ 水平也显著降低, 细胞免疫功能低下, 处于免疫抑制状态^[34]。赵盛云等^[35]发现苦寒泻下、饮食不节、劳倦过度三因素复合造模法复制的脾虚证大鼠模型中 CD4⁺ T 细胞减少, 其所标识的 Th 功能障碍, CD8⁺ T 细胞增多, 大鼠体内存在细胞免疫应答的紊乱。目前脾虚模型中与非特异性免疫的关系以肠黏膜免疫异常、固有免疫细胞和免疫分子的异常表达等方面的研究报道较多, 赵宁等^[36]研究发现皮下注射利血平复制的脾虚模型大鼠空肠黏膜 TGF- β 表达降低和 TNF- α 表达升高, 其肠道黏膜损伤, 机体的第一道防御作用减弱; 此外, 利血平脾虚模型小鼠廓清指数和血清溶血素含量下降, 巨噬细胞的吞噬作用、脾细胞活性明显降低, 均提示利血平脾虚模型小鼠非特异性免疫功能下降^[37]。可见, 脾虚动物模型的免疫器官结构改变、非特异性免疫和特异性免疫功能均下降, 利血平脾虚模型表现更为明显, 在造模脾虚肿瘤及炎症相关模型时可以优先考虑。

8 基于胃肠动力的脾虚造模方法评估

在脾虚状态下机体存在胃排空率、胃动素等水平降低的病理改变, 从胃肠动力来研究脾虚的实质是揭示脾主运化内涵的重要方面。帖晓燕等^[38]发现利血平脾虚模型大鼠胃动素、胃泌素和血管活性肠肽水平降低, 胃肠动力和分泌功能紊乱。孙胜振等^[39]采用苦寒泻下法复制小鼠脾虚泄泻模型, 用半固体营养糊法检测小鼠胃残留率和小肠推进率, 发现脾虚泄泻模型组小鼠的胃残留率和血浆中的胃动素含量明显降低, 小肠推进率和血浆血管活性肠肽含量明显升高。以上研究提示脾虚动物模型存在胃肠动力障碍, 利血平脾虚模型具有条件易控制、模型较稳定的特点, 而苦寒泻下法复制的小鼠脾虚泄泻模型则更符合临床的病因学规律, 在应用时可进行比较, 以选择合适的造模方法。

9 评价与思考

如今肿瘤、肥胖症、抑郁症、糖尿病等各类疾病的发生率急剧上升, 究其病机, 均与脾虚有着密不可分的联系, 探求脾虚证的内在本质是防治相关疾病的关键。随着疾病谱的变化, 脾虚证从脾失健运导致的消化系统紊乱、营养不良为主要证候, 逐渐演变为今天的免疫失调、能量代谢紊乱等, 故脾虚证造模亦不可忽视了疾病发展的时空演变。单因素造模如苦寒泻下、饮食不节、劳倦过度法等常出现症状不典型、模型维持时间短, 具有一定局限性, 多因素造模症状相对典型、模型维持时间相对较长, 更符合临床, 但多因素也造成模型的针对性差, 进而影响研究目的。综上分析各种脾虚模型, 笔者发现在单因素的造模中, 利血平模型在证候表现上

与中医脾虚证有高度相符的特点, 也在一定程度上表现出类似的病理改变, 更贴近临床, 甚至超过多因素造模(没有利血平在其中的)的脾虚模型, 在造模脾虚肿瘤相关等模型时应优先考虑。虽然脾虚模型研究取得了一定的进展, 但不足的是目前的研究主要是基于实验观察, 临床验证较少, 因此, 我们在今后的研究中应将脾虚动物模型与临床实践相结合; 其次, 对于证候模型动物的评估就相当于中医临床辨证的过程, 不仅要检测其生化指标和观察一些显而易见的宏观改变, 同时收集中医特色的信息(如舌象、脉象)也是必不可少的。以脾虚动物模型作为科研先导, 揭示脾虚本质, 弥补临床研究的不足, 开发与评价中药新药, 对中医药的现代化具有重要的推动作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] (金)李杲. 脾胃论集要[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2007: 19-25.
- [2] 董一昕, 李腾辉, 刘燕, 等. 两种脾气虚证模型大鼠临床证候特征的比较[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(2): 150-154.
- [3] 王启航. 脾家损伤小鼠模型对比研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [4] 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.
- [5] 王道瑞, 申好真. 严用和医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 34-37.
- [6] 台雪姣, 郭兴荣, 阮绪芝. 脾虚功能失调动物模型研究进展[J]. 中医药导报, 2017, 23(21): 123-125.
- [7] 田代华, 整理. 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 92-93.
- [8] 梁雪丹. 脾气虚大鼠模型优化及基于唾液淀粉酶影响因素观察四君子汤作用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [9] 陈玉龙, 张海艇, 李茹柳, 等. 四君子汤对利血平致脾虚大鼠唾液淀粉酶分泌的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(5): 465-467.
- [10] 李伟, 陈冉, 欧美凤, 等. 基于生物电阻抗评价大鼠脾虚水湿内停模型[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 49-54.
- [11] 王彦芳, 崔宁, 韩晓春, 等. 从激素水平探讨参苓白术散渗湿机制[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2113-2115.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 周克平, 宋文龙, 肖林秀, 等. 四君子汤通过影响 TNF- α 、IL-6 干预脾虚大鼠胃黏膜损伤的实验研究[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(19): 4-7, 16.

- [15] 杨红莲,段玉红,钱笑音.不同剂量黄连对脾虚大鼠胃黏膜病理形态及 CaM/MLCK mRNA 表达水平的影响[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(9):1975-1977.
- [16] Xiang T, Yang ZB, Sun BG, et al. Traditional Chinese medicine: pivotal role of the spleen in the metabolism of aristolochic acid I in rats is dependent on oatp2a1 [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4): 3243-3250.
- [17] 张书侨,胡浩,罗绍驹,等.肝癌脾虚内环境免疫机制研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1961-1963.
- [18] 徐诗画,罗浩轩,项婷,等.脾虚内环境对诱导型肝癌小鼠胃组织中 oatp2a1、oatp2b1、oatp4a1、oatp1b2 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2358-2362.
- [19] 王琦. 中医藏象学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2004:376-379.
- [20] 张帆,伍春,明海霞,等.参苓白术散对利血平所致脾虚小鼠血清蛋白质组影响[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2586-2591.
- [21] 刘静. 犬脾虚模型的建立及中药制剂的治疗效果[D]. 合肥:安徽农业大学, 2016.
- [22] 张广霞,刘碧原,张媛凤,等.脾虚证大鼠骨骼肌变化及中医补脾类方的作用比较[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(9): 739-743.
- [23] 张霞,程富胜,魏彦明.实验性脾虚证大鼠肝脏和肌肉组织中糖原变化的组织学观察[J]. 中兽医医药杂志, 2007, 26(1): 9-11.
- [24] da Silva Brum E, Fialho MFP, Fischer SPM, et al. Relevance of mitochondrial dysfunction in the reserpine-induced experimental fibromyalgia model [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(10): 4202-4217.
- [25] (明)王九思. 难经集注;清阮元本[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2016:82-89.
- [26] 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.
- [27] 李硕,张同园.捏脊疗法对脾虚大鼠学习记忆及其皮层 BDNF 和 GDNF 阳性细胞数目的影响[J]. 中医儿科杂志, 2013, 9(5): 8-11.
- [28] (汉)张仲景撰. 金匱要略:大字诵读版[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2018:2-11.
- [29] 王宁,郭凯军,甘静宜,等.四君子汤对脾虚大鼠肝脏结构与功能的影响[J]. 北京农学院学报, 2010, 25(2): 40-44.
- [30] 郭延生,吴玉泓,华永丽,等.胃肠宁对利血平所致大鼠脾虚模型的影响[J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(3): 242-245, 282.
- [31] 王双,吕美君,贾连群.基于“脾旺不受邪”理论探讨巨噬细胞胆固醇逆转运与焦亡的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(1): 194-198.
- [32] 吴玲霓,黄真炎,陈津岩,等.强肌健力口服液对脾虚小鼠脏器超微结构的保护作用[J]. 新中医, 2008, 40(12): 91-93.
- [33] 赵宁,贾红伟,张皖东,等.利血平所致脾虚大鼠脾阳虚证和脾气虚证的证候属性[J]. 中医杂志, 2008, 49(5): 449-452.
- [34] 肖爱波.太子参及其多糖对脾虚大鼠免疫功能的影响[J]. 现代畜牧兽医, 2021, 395(10): 50-53.
- [35] 赵盛云,王垂杰.四君子汤对脾虚证大鼠胃黏膜 T 细胞亚群的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(4): 204-206.
- [36] 赵宁,张皖东,贾红伟,等.四君子汤对利血平所致脾虚大鼠肠道黏膜 TGF- β 和 TNF- α 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(1): 44-46.
- [37] 舒晴,喻松仁,白洋,等.脾虚证的免疫学机制研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(6): 116-120.
- [38] 帖晓燕,张云鹤,张文广,等.纹党米炒前后体外抗氧化活性及干预脾虚泄泻大鼠的药效对比研究[J]. 中草药, 2021, 52(22): 6871-6880.
- [39] 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:2022-10-28)

(上接第 227 页)

- [24] Weise F, Vieth M, Reinhold D, et al. Gastric cancer in autoimmune gastritis: a case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research[J]. United European Gastroenterol J, 2020, 8(2): 175-184.
- [25] Massironi S, Zilli A, Elvevi A, et al. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(3): 215-222.
- [26] (清)程杏轩. 医述十六卷[M]. 合肥:安徽科学技术出版社, 1983:746-746.
- [27] (清)王清任. 医林改错[M]. 北京:人民卫生出版社, 1991:43-43.
- [28] 张瑞贤. 本草名著集成[M]. 北京:华夏出版社, 1998: 1102-1102.
- [29] (清)陈士铎. 本草新编[M]. 太原:山西科学技术出版社, 2011:11-11.
- [30] (明)张介宾. 景岳全书[M]. 北京:中国中医药出版社, 1994:400-400.

(收稿日期:2022-08-12)