

围绝经期综合征病证结合动物模型构建方法与评价进展

林燕纯^{1*}, 杨蕊², 李欣欣², 李孝庆², 王根辈², 王维亭³, 郝春华³, 马晓慧^{2#}, 张凡^{1#}

¹中国药科大学中药学院, 江苏 南京

²天士力医药集团股份有限公司研发中心药理毒理研究部, 天津

³天津维佳医药科技有限公司, 天津

收稿日期: 2026年6月23日; 录用日期: 2026年7月16日; 发布日期: 2026年7月24日

摘要

围绝经期综合征(Menopausal syndrome, MPS)是女性绝经前后因卵巢功能衰退导致雌激素水平下降所出现的月经紊乱、潮热盗汗、烦躁易怒、头痛失眠等一系列躯体及心理症状, 严重影响患者生活质量。构建稳定可靠的动物模型是链接基础研究与中药研发的重要纽带。目前MPS疾病模型复制方法主要有去卵巢法、化学诱导法、物理应激法及自然衰老法, 评价以性激素水平、阴道脱落细胞指标为主。通过单一或复合诱因干预, 可进一步构建肾阴虚、肾阳虚、肾虚肝郁等病证结合模型, 证候评价体系涵盖宏观表征、行为学测试、微观指标检测及方药反证法。本文系统梳理MPS病证结合动物模型的复制方法与评价指标, 分析现存的核心问题并提出优化方向, 以期中药药效机制探究和临床新药研发提供实验支撑。

关键词

围绝经期综合征, 中医证候, 动物模型, 病证结合, 标准化

Establishment and Evaluation Progress of Disease-Syndrome Combined Animal Models for Menopausal Syndrome

Yanchun Lin^{1*}, Rui Yang², Xinxin Li², Xiaoqing Li², Genbei Wang², Weiting Wang³, Chunhua Hao³, Xiaohui Ma^{2#}, Fan Zhang^{1#}

¹School of Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

²Pharmacology and Toxicology Department, R&D Center, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin

³Tianjin Weijia Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Tianjin

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 林燕纯, 杨蕊, 李欣欣, 李孝庆, 王根辈, 王维亭, 郝春华, 马晓慧, 张凡. 围绝经期综合征病证结合动物模型构建方法与评价进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 2097-2106. DOI: 10.12677/acm.2026.1672738

Abstract

Menopausal syndrome (MPS) is characterized by a series of physical and psychological manifestations, including menstrual disorders, hot flashes, night sweats, irritability, headache, and insomnia. These symptoms arise from ovarian dysfunction and the consequent estrogen depletion, which seriously impair patients' quality of life. The development of stable and reliable animal models serves as a vital link between basic research and the development of Traditional Chinese Medicine (TCM). Currently, the mainstream approaches for establishing MPS disease models include ovariectomy, chemical induction, physical stress stimulation and natural aging. The evaluation of these models mainly focuses on sex hormone levels and vaginal cytological detection indices. On the basis of the above disease models, integrated MPS models with TCM syndromes such as kidney yin deficiency, kidney yang deficiency, kidney deficiency with liver qi stagnation, spleen-kidney yang deficiency and heart-kidney disharmony can be constructed via single or combined intervention strategies. The evaluation system for TCM syndromes mainly consists of macroscopic phenotypic observation, behavioral assessment, detection of microscopic biomarkers, and efficacy validation with corresponding herbal formulas. This study systematically reviews the modeling protocols and evaluation criteria of MPS disease-syndrome combined animal models, analyzes key challenges in current model, and puts forward corresponding optimization strategies, with the aim of providing experimental support for the investigation of the mechanisms of action of TCM and the development of new clinical drugs.

Keywords

Menopausal Syndrome, Traditional Chinese Medicine Syndromes, Animal Models, Disease-Syndrome Combination, Standardization

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

围绝经期综合征(Menopausal syndrome, MPS)又称更年期综合征,是指女性在 45~55 岁绝经前后,因卵巢功能生理性衰退导致雌激素水平下降,引发内分泌紊乱、免疫功能失调及自主神经功能紊乱的一组症候群[1]。流行病学数据显示[2],我国目前约有 1.3 亿围绝经期女性,预计 2030 年将增至 2.8 亿,全球同期将达 12 亿,其中 90%以上女性会出现不同程度的相关症状[3] [4],已成为当前值得关注的公共卫生议题。在中医理论中,本病归属于“经断前后诸证”,其病因病机以肾虚为本[5]-[7]。研究表明[8],中医药基于辨证论治,具备副作用小、整体调节等优势。成功构建稳定、可靠的病证结合动物模型,是探索中医药作用机制的前提及推动新药研发的重要基础[9]。近年来,围绕 MPS 中医证候动物模型的研究虽取得一定进展,但仍普遍存在造模方法不一、证候特征特异性不足、评价指标缺乏客观性等问题,制约了模型的可重复性。本文系统梳理 MPS 疾病模型与中医证候模型的建立方法及评价体系,并对现有模型的不足之处进行了探讨,以期为该疾病的新药研发提供参考依据。

2. MPS 疾病模型复制方法

MPS 大鼠模型的核心是模拟卵巢功能衰退、雌激素水平下降的病理状态,目前常见的造模方法包括

去卵巢法、化学法、物理法及自然衰老法，各方法在操作难度、模拟效果、适用场景等方面各具特点，具体对比如表 1 所示。

Table 1. Comparison of replication methods for menopausal syndrome disease models
表 1. MPS 疾病模型复制方法比较

方法	核心操作	优点	缺点	适用范围
双侧卵巢全切除法	切除双侧完整卵巢	操作简便、存活率高、周期短	激素骤降、偏离自然衰老	绝经后雌激素缺乏研究；抗绝经药物评估；绝经后疾病机制研究
单侧全切合并对侧部分切除法	单侧全切 + 对侧 80%切除	激素下降相对缓和	操作较复杂	围绝经期过渡状态研究；卵巢功能衰退评估；围绝经期内分泌机制研究
4-VCD 腹腔注射法	80 mg/kg 连续 15 d 腹腔注射	特异性损伤卵巢、给药简便	激素变化快、有一定毒性	卵巢储备衰竭研究；抗卵巢早衰药物评估；卵泡耗竭机制研究
无水乙醇卵巢注射法	卵巢内注射 0.2 mL 无水乙醇	操作相对简单	并发症多、感染风险高	卵巢功能不全研究；微创卵巢损伤模型评估；卵巢纤维化机制研究
X/γ 射线照射法	卵巢区/X 射线照射或全身 γ 射线照射	造模时长短	多器官损伤、死亡率高	医源性卵巢损伤研究；放疗后卵巢保护药物评估；卵巢辐射损伤机制研究
自然衰老法	选取 12~18 月龄大鼠	贴近人类生理进程	周期长、成本高、个体差异大	生理性围绝经期研究；衰老相关卵巢功能评估；自然绝经机制研究

2.1. 去卵巢法

该方法是目前应用最广泛的 MPS 大鼠造模方法，分为双侧卵巢全切除法与单侧全切合并对侧部分切除法。双侧卵巢全切除法操作流程：大鼠麻醉后俯卧位固定，于背部肋脊角剃毛备皮，切开约 1 cm 切口，分离脂肪团并暴露粉红色卵巢，结扎输卵管后切除卵巢，同法处理对侧[10]；单侧全切合并对侧部分切除法则在摘除单侧全卵巢后，切除对侧 80%卵巢组织[11]。

该方法的优势在于操作简便、并发症少、动物存活率高、实验周期短、成本较低，能够快速构建雌激素缺乏模型，实验性强，但局限性也较为明显，手术导致的激素水平骤降与人类卵巢自然衰老过程中的激素缓慢下降存在显著差异，难以完全模拟临床病理生理特点。

2.2. 化学法

2.2.1. 4-乙烯基环己烯二氧化物(4-VCD)腹腔注射法

大鼠适应性喂养 1 周后，按 80 mg/kg 剂量腹腔注射 4-VCD，连续 15 天即可复制 MPS 模型[12][13]。该方法给药方式简便，耗费时间相对较短，能够特异性损伤卵巢颗粒细胞，导致卵泡耗竭，模拟卵巢功能衰退过程，但同样存在激素水平变化过快的问题，且 4-VCD 具有一定毒性，可能引发并发症[14]。

2.2.2. 无水乙醇卵巢注射法

大鼠麻醉后腹位固定，于最末肋骨下、腋中线与脊柱外侧 2 cm 交叉处切开 1.5~2.0 cm 切口，分离脂

肪团找到卵巢,用 0.5 mL 注射器向卵巢内注射 0.2 mL 无水乙醇,缝合创面后肌肉注射青霉素预防感染[15]。该方法操作相对简单,但术后并发症较多,如卵巢粘连、感染等,可能影响模型稳定性。

2.3. 物理法

主要采用射线照射损伤卵巢,分为 X 射线与 γ 射线照射法。X 射线照射法:将大鼠固定于平板,置于电子直线加速器 2100 C 照射野下,野宽距 4 cm,照射下腹部卵巢区 2.5 min,总剂量 9 Gy [16]。 γ 射线照射法:大鼠全身暴露于 Co60 远程治疗机产生的 γ 射线(剂量 1、5、10 Gy),以 3.13 cGy/MU 平均剂量率平行对置场照射,分 3 次给药,间隔 2 min,辐射剂量与卵巢损伤程度呈正相关[17]。

该方法造模时长较短,费用可控,但射线缺乏器官特异性,可能损伤其他正常组织细胞,引发非预期并发症,甚至导致实验动物死亡,影响实验结果可靠性[18]。

2.4. 自然衰老法

该方法选取 12~18 月龄雌性大鼠(大鼠中年期 8~12 月龄,老年期 24 月龄以后),利用动物自然衰老过程中卵巢功能逐渐衰退的生理特点构建模型[19] [20]。其最大优势在于最贴近人类卵巢自然衰老进程,病理生理变化更符合临床实际,但存在实验周期长、成本高、个体差异大等问题,难以满足大样本、快速实验的需求[21]。

3. MPS 疾病模型判定方法

3.1. 主要判定指标

1) 内分泌指标:通过放射免疫法等检测血清性激素水平,模型应呈现典型的更年期内分泌改变,即血清雌二醇(Estradiol, E_2)水平显著降低,促卵泡刺激素(Follicle-Stimulating Hormone, FSH)与促黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)水平显著升高[22]; 2) 阴道脱落细胞涂片:动情周期消失,其阴道涂片持续表现为动情间期形态(以白细胞为主),未见任何周期性变化。其具体操作如下:每日使用移液枪吸取 50~80 μ L 生理盐水,轻柔插入大鼠阴道内约 3~5 mm,反复吹吸 3~5 次后回抽液体;取 10~15 μ L 悬液均匀涂布于载玻片,自然风干后进行镜检[12]。该方法能够直接、客观地反映卵巢功能状态,且操作简便、重复性好。

3.2. 辅助验证指标

1) 一般情况: MPS 模型动物体重显著增加、肛温升高[23] [24]; 2) 行为学观察: MPS 模型动物易出现烦躁、抑郁等情绪异常; 3) 器官形态学指标:子宫组织的 HE 染色切片应观察到明确的退行性病变,包括子宫萎缩及子宫内膜变薄等特征性结构改变[25]。

4. MPS 中医证候动物模型复制方法

MPS 中医证候模型基于“病证结合”理念,在构建 MPS 西医疾病模型基础上,通过施加中医病因相关干预,诱导特定证候表现。根据《更年期综合征中西医结合诊治指南(2023 年版)》[1],将 MPS 中医证候分为肾阴虚证、肾阳虚证、肾阴阳两虚证、肾虚肝郁证、脾肾阳虚证、心肾不交证 6 种证型,目前已有相关研究的证候模型包括前 5 种,其造模方法多采用单一因素或复合因素诱导,如表 2 所示。

4.1. 肾阴虚证

肾阴虚证模型核心是模拟“阴虚内热”的病理状态,造模方法以药物诱导为主[26]。梁汝圣等[27]采用甲状腺素灌胃(150 mg/kg/天),连续 28 天制备肾阴虚证大鼠模型;刘易[28]通过氢化可的松灌胃(50

mg/kg/天), 连续 6 天诱导肾阴虚证; 王志鑫等[29]采用甲状腺片联合利血平混悬液灌胃(150 mg/kg + 1 mg/kg), 连续 7 天构建模型。上述方法通过药物干预导致机体代谢亢进、耗伤阴液, 从而呈现肾阴虚证候特征。

Table 2. Modeling methods for syndrome-disease integrated animal models of menopausal syndrome
表 2. MPS 病证结合动物模型造模方法

中医证候	病因病机	造模方法
肾阴虚证	围绝经期肾阴亏虚, 虚热内生, 冲任失调	甲状腺激素灌胃(150 mg/kg/d), 28 d; 氢化可的松灌胃(50 mg/kg/d), 6 d; 甲状腺片 + 利血平混悬液灌胃(150 mg/kg + 1 mg/kg), 7 d
肾阳虚证	围绝经期肾阳不足, 虚寒内生, 气化失司	氢化可的松灌胃(0.1 mg/10 g) + 警报音频 + 游泳至疲劳, 4 d; 氢化可的松皮下注射(25 mg/kg), 14 d
肾虚肝郁证	肾虚精亏, 肝失疏泄, 气机郁滞, 冲任失和	慢性轻度不可预见性应激, 21 d; 氢化可的松肌肉注射(2 mg/次/天)15 d + 夹尾刺激(3 次/天, 30 min/次)7 d
脾肾阳虚证	脾肾阳气亏虚, 温煦失职, 水湿内停	腺嘌呤灌胃(200 mg/kg/d) 3 周 + 交替饮食 + 游泳 + 冰番泻叶水煎液灌胃 2 周; 丙基硫氧嘧啶灌胃 + 交替饮食 + 游泳 2 周 + 番泻叶水浸液灌胃 2 周
心肾不交证	肾阴不足, 不能上济心火, 心火独亢	复合应激 14 d + PCPA 注射(450 mg/kg) 3 d

4.2. 肾阳虚证

肾阳虚证模型聚焦“阳虚寒盛”病理特点, 造模方法包括单一药物诱导与复合因素诱导[30]。邓力等[31]采用复合造模法: 氢化可的松灌胃(0.1 mg/10 g), 同时配合警报音频刺激、上下午游泳至疲劳, 连续 4 天制备肾阳虚小鼠模型; 安冬等[32]通过皮下注射氢化可的松(25 mg/kg), 连续 14 天构建大鼠肾阳虚证模型。氢化可的松作为糖皮质激素, 长期使用可抑制肾上腺皮质功能, 导致机体阳气耗伤, 配合应激因素可增强阳虚证候表现。

4.3. 肾虚肝郁证

该证型的核心是肾虚为本、肝郁为标, 造模多采用“肾虚诱导合并情志应激”复合方法。王瑶瑶[33]采用慢性轻度不可预见性应激法, 连续 21 天给予大鼠随机不重复的应激刺激, 包括通宵照明 12 h、禁水 24 h、禁食 24 h、昼夜颠倒、冰水游泳 5 min、夹尾 1 min 等, 诱导肾虚肝郁证; 周安方等[34]采用氢化可的松肌肉注射(2 mg/次/天)连续 15 天, 第 16 天起每日 3 次、每次 30 min 夹尾刺激, 连续 7 天构建模型。两种方法均通过肾虚诱导联合情志刺激, 契合“肾虚肝郁”的病因病机特点。

4.4. 脾肾阳虚证

脾肾阳虚证模型需同时模拟脾阳虚与肾阳虚的双重病理状态, 造模多采用“药物诱导合并饮食干预合并运动应激”复合方案。张淼[35]通过腺嘌呤灌胃(200 mg/kg/d)连续 3 周, 同时单日、双日交替喂饲甘蓝(10 g/只)和精炼猪油(2 mL/只), 辅以每日下午游泳, 第三周起加用冰番泻叶水煎液灌胃(10 g/kg)连续两周, 总造模周期 28 天; 王晓英等[36]前两周早上灌胃丙基硫氧嘧啶(1 mg/100 g), 下午游泳至疲劳, 单日、双日交替喂饲甘蓝和精炼猪油, 第三周起加用 100%番泻叶水浸液灌胃(2 mL/只)连续两周, 构建脾肾阳虚

证大鼠模型。上述方法通过药物损伤肾阳、饮食失宜损伤脾阳、运动应激耗伤阳气，共同诱导脾肾阳虚证候。

4.5. 心肾不交证

心肾不交证的核心是心肾阴虚、水火失济，造模采用“复合应激合并药物诱导”方法[37]。李雪等[38]先给予大鼠 14 天复合因素刺激，包括禁食 24 h、夹尾 1 min、四肢束缚 2 h 等，第 15~17 天连续注射 DL-4-氯苯基丙氨酸(PCPA, 450 mg/kg)，通过应激耗伤阴液、PCPA 抑制 5-羟色胺合成，共同诱导心肾不交证大鼠模型，重点模拟失眠、情绪异常等核心症状。

5. MPS 中医证候模型评价方法

目前常用评价方法包括宏观表征观察、行为学测试、微观指标检测及方药反证法，多维度验证模型的有效性，如表 3 所示。

Table 3. Evaluation methods of TCM syndrome animal models
表 3. MPS 中医证候模型评价方法

评价维度	指标/方法	适用证型
宏观表征	体重、体温、毛发、饮食、饮水、大便、精神状态	所有证型
行为学测试	痛阈值、力竭游泳时间等	肾阴虚证
	悬尾试验(不动时间)	肾虚肝郁证
	旷场实验(活动距离)、睡眠监测	心肾不交证
	自主活动次数	脾肾阳虚证
微观指标	血浆 cAMP/cGMP 比值	肾阴虚证、肾阳虚证
	神经递质、激素、炎症因子	所有证型
方药反证	左归丸	肾阴虚证
	右归丸	肾阳虚证
	疏肝补肾毓麟汤、补肾疏肝汤	肾虚肝郁证
	四神丸	脾肾阳虚证
	自拟安神方	心肾不交证

5.1. 宏观表征观察

基于中医“有诸内必形诸外”理论，通过观察动物一般状态判断证候特征，具有直观、简便的特点。肾阴虚证表现为体重降低、消瘦，体温升高、多动，体毛枯疏，饮水量增加，大便干结[39]；肾阳虚证表现为体重与肛温显著降低，毛发色泽暗淡，倦怠乏力、精神萎靡、懒动喜卧，怕冷蜷缩，饮食减少，大便频数湿浊[31] [32]；肾虚肝郁证表现为体毛竖立、喜扎堆，大便稀或不成形，急躁易怒，对外界刺激敏感[33] [34]；脾肾阳虚证表现为大便溏稀甚至完谷不化，食欲减退，神疲懒言，毛色无光泽、粗糙，消瘦，体重减轻，畏寒肢冷，蜷缩聚堆，喘息无力[35] [36]；心肾不交证表现为体重降低，白天活动量增加、睡眠时间减少，精神萎靡，鼠毛干枯无光泽、发黄，尿量减少、颜色发黄，进食与饮水量明显增加，对外界刺激敏感、易激怒、易惊恐，打斗增多[38]。此类宏观表征仅具备较好表面效度，特异性与结构效度不足，仅能作为证候初筛辅助依据。

5.2. 行为学测试

通过特定行为学实验量化动物的功能状态,弥补宏观观察的主观性缺陷[40]。肾阴虚证动物的痛阈值降低,力竭游泳时间缩短[41];在悬尾试验中肾虚肝郁证动物表现出不动时间减少,反映抑郁样情绪[13][34];脾肾阳虚证动物则表现为自主活动次数下降,反映精力不足[35];心肾不交证动物在旷场实验中表现为总活动距离增加,也反映焦虑样行为,另外还有睡眠潜伏期延长、睡眠持续时间缩短,反映睡眠障碍等[38]。该类行为学检测具备一定结构效度与预测效度,但单一行为指标难以区分多种相关证型,需联合多维度指标共同判定。

5.3. 微观指标检测

另外,还通过检测血液、组织等样本的生化指标,反应各中医证候的变化[42]。其中,肾阴虚证动物的血浆环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷(cAMP/cGMP)比值升高[39],反映阴阳失衡,肾阳虚证动物血浆cAMP/cGMP 比值降低[31][32],反映阳气不足。另外甲状腺功能、肾上腺皮质功能、神经递质、激素、炎症因子等指标的变化[43],也初步揭示中医证候的分子机制,但目前缺乏特异性分子标志物。这类微观分子标志物拥有良好结构效度与预测效度,但多数指标缺乏证型特异性,单一标志物难以独立完成证候判定,仍有待标准化验证。

5.4. 方药反证法

基于中医“方证相应”理论,通过给予对应证候的经典方剂,观察动物症状与指标的改善情况,验证模型的有效性,也是中医证候模型评价的独特方法。肾阴虚证可用左归丸佐证[44],而肾阳虚证用右归丸佐证[31],肾虚肝郁证可用疏肝补肾毓麟汤、补肾疏肝汤佐证[34][45],脾肾阳虚证可用四神丸佐证[46],心肾不交证可用自拟安神方佐证[38]。该方法具备较高预测效度与结构效度,但仅能反向佐证模型方向,无法实现不同证型的直接区分,需搭配宏观、微观指标联合评价。

6. 总结与展望

目前 MPS 疾病模型与中医证候模型研究相互割裂,尚未形成可同步阐释二者内在联系的统一生物学理论,致使病证结合复合模型的造模方案、检测指标选取缺乏底层逻辑支撑。神经内分泌免疫(NEI)网络是 MPS 病理改变与中医病机内在关联的重要互通纽带[47],雌激素水平衰退则是扰动该网络稳态的核心始动因素。雌激素下降会减弱下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)负反馈、打乱自主神经平衡,叠加炎症紊乱造成 NEI 网络稳态破坏[48]。围绝经期人群肾精亏虚日久多伴随情志失调,衍生肝郁表现,现代研究普遍认为雌激素分泌水平与中医肾精充盈程度密切相关,卵巢功能衰退、雌激素耗减本质上对应肾精亏虚、肾主生殖机能衰减;而 HPA 轴亢进与自主神经紊乱诱发的烦躁、潮热等躯体情志症状,则归为肝郁气滞之标[49]。该对应关系可为病证结合动物模型构建与指标筛选提供理论支撑。

动物模型是临床前研究的基础。随着中医药现代化研究的深入,病证结合动物模型已成为阐释中医药作用机制和开发新药的重要工具[50]。近年来,更年期综合征病证结合动物模型日益受到关注,在造模方法与评价体系等方面已取得显著进展,但其构建和评价体系的标准化问题仍是当前的核心挑战,主要体现在以下三方面:1) MPS 动物模型多为单纯疾病模型,导致与临床表现不完全契合。目前 MPS 动物模型研究中,大多仅构建疾病模型,极少构建“病+证”相结合的复合模型,无法全面反映临床患者复杂的证候表现,同时难以体现中医药整体调节、辨证施治的特点。2) 造模方法缺乏标准化,导致证候诱导的特异性不足。现有中医证候模型的造模途径、剂量与时间差异显著,直接影响结果的可靠性与模型的可重复性。例如,在氢化可的松诱导肾阳虚证的模型中,造模剂量跨度大(从 0.1 mg/10 g 至 25 mg/kg

不等)[31][32],且给药途径与周期各异,严重削弱了不同研究间的可比性。另外,不同证候常采用相同或相似的造模因素,缺乏基于中医核心病机的特异性诱导标准。例如,氢化可的松既用于复制肾阴虚证,也见于肾阳虚证及肾虚肝郁证的模型构建,致使模型的证候属性界定模糊。3) 评价体系缺乏标准化与特异性的客观指标。“证”是中医学认识和治疗疾病的核心,它是整体层次上反映疾病发展至某一阶段病因、病性、病理的概括,并随时间和空间的改变而变化[51]。而中医证候动物模型难以获取舌象、脉象等中医核心四诊信息,评价多依赖体重、毛色、活动度等表观指标及少数生理指标,导致证候判定主观随意、标准不一。

当前,病证结合动物模型研究虽已取得初步成果,但仍面临上述根本性挑战。一个成功的中医证候模型,其造模病因必须与该证候的核心病机相符,且由此引发的病理变化应能稳定再现该证候的临床特征[52]。因此,未来研究可从以下几个方面加以完善:1) 贴合临床特征,提高模型准确性。完善 MPS 病证结合模型,需以临床数据为基础,明确证候的核心特征,提升模型与临床的符合性。2) 深化理论指导,提升证候特异性。模型构建应依据中医“病因-病机-证候”理论框架,并结合《中医证候诊断标准》,明确各证候的核心病机,并据此确定特异性的造模因素与关键评价参数。3) 建立标准化方案,确保模型可重复性。建议由权威机构牵头,开展大样本预实验,针对常用造模方法,确定能稳定复制典型证候且安全可控的“剂量-时间-途径”核心参数窗口,并最终形成可推广的标准化方案和团体标准。4) 构建主客观融合的评价体系,推动评价标准化。除宏观表征外,应整合代谢组学、蛋白质组学、微生物组学等现代技术,系统识别与证候相关的微观标志物,建立多层次、可量化、贴近中医临床的综合评价体系。

综上所述,未来新药研发应坚持以中医病因病机理论为指导,构建规范化的造模路径,增强模型与临床证候的相关性,从而全面提升模型的科学性、可重复性及临床转化价值。通过持续优化动物模型,不仅可为阐释中医药治疗更年期综合征“方证相应”的作用机制提供方法学依据,也将有力推动中医药现代化与国际化进程,最终为提升女性健康水平和深化更年期综合征研究奠定坚实基础。

基金项目

天津市课题“芪参益气滴丸的新质生产力培育项目”(24ZXZKSY00030)。

参考文献

- [1] 金志春, 黄佳梅, 蔡紫璨. 更年期综合征中西医结合诊治指南(2023 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(8): 799-808.
- [2] 贾钰, 周紫彤, 曹学华, 等. 中国 40~65 岁女性围绝经期综合征发生率的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(32): 4080-4088.
- [3] Yong, Z., Yang, Y., Yang, Y., Yang, L., Zhao, Y., Luo, X., et al. (2025) Prevalence and Severity of Menopausal Symptoms in Women of Different Ages—China, 2023–2024. *China CDC Weekly*, 7, 334-340. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2025.054>
- [4] 天薇, 邓亚胜, 黄慧, 等. 围绝经期综合征动物模型的制备方法评价指标分析[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(1): 74-84.
- [5] 张莉, 刘敏如. 国医大师刘敏如教授治疗经断前后诸证的临床经验[J]. 四川中医, 2025, 43(8): 1-4.
- [6] 马晓北, 晏蔓柔, 付静思, 等. 国医大师薛伯寿调治更年期综合征经验撷英[J]. 中国医药导报, 2025, 22(6): 147-150.
- [7] 刘洋, 程来洋, 郭中坤. 中医病症结合的围绝经期综合征动物模型研究进展[J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(5): 586-595.
- [8] 覃丽芬, 李善霞, 张丽晨, 等. 中医药治疗围绝经期综合征研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2025, 23(4): 175-177.
- [9] 宋玮, 张钟艺, 王楷, 等. 动脉粥样硬化中医证候动物模型研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(7):

- 1254-1257.
- [10] Wei, Y., Shi, J., Wang, J., Hu, Z., Wang, M., Wang, W., *et al.* (2024) Integrated Analysis of Metabolome and Microbiome in a Rat Model of Perimenopausal Syndrome. *mSystems*, **9**, e0062324. <https://doi.org/10.1128/msystems.00623-24>
 - [11] 李鹏飞. 锁阳总黄酮干预大鼠围绝经期模型的分子机制[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
 - [12] Xing, X., Su, L., Asare, P.F., Wang, L., Li, L., Liu, E., *et al.* (2016) Danzhi Qing'e (DZQE) Activates AMPK Pathway and Regulates Lipid Metabolism in a Rat Model of Perimenopausal Hyperlipidaemia. *Experimental Physiology*, **101**, 1406-1417. <https://doi.org/10.1113/ep085786>
 - [13] Mashimo, A., Oshida, R., Oka, Y., Kawabata, S., Takasu, C., Nihei, K., *et al.* (2025) Hormonal Fluctuations in Rodent Models Using 4-Vinylcyclohexene Diepoxide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormones and Behavior*, **168**, Article 105680. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2025.105680>
 - [14] Diaz Brinton, R. (2012) Minireview: Translational Animal Models of Human Menopause: Challenges and Emerging Opportunities. *Endocrinology*, **153**, 3571-3578. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1340>
 - [15] 夏斌, 孟琼, 林静柳, 等. 二仙汤及大豆黄酮对绝经综合征模型大鼠卵巢形态学及功能的影响[J]. 中医药导报, 2015, 21(1): 28-32.
 - [16] 曲显俊, 崔淑香, 李凤琴, 等. 谷维素注射液对 X 线致大鼠更年期综合症模型的治疗作用观察[J]. 山东医药工业, 1998(4): 1-3.
 - [17] Onder, G.O., Balcioglu, E., Baran, M., Ceyhan, A., Cengiz, O., Suna, P.A., *et al.* (2021) The Different Doses of Radiation Therapy-Induced Damage to the Ovarian Environment in Rats. *International Journal of Radiation Biology*, **97**, 367-375. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1864497>
 - [18] 黄冬妍, 吴建辉. 生殖毒理学研究动物模型的建立方法及应用评价[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(5): 550-559.
 - [19] 缪婷玉. 清心滋肾汤对围绝经期大鼠性激素、神经递质及卵巢细胞凋亡影响的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
 - [20] 周丹妮, 卫若楠, 康梦娇, 等. 围绝经期综合征动物模型研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 243-250.
 - [21] 马娴, 傅萍, 凌博越, 等. 自然衰老 ICR 小鼠围绝经期模型的建立与评价[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2394-2397.
 - [22] He, L., Fan, B., Li, C., Qu, Y., Liu, Y. and Zhang, T. (2023) Association between Body Mass Index and Diabetes Mellitus Are Mediated through Endogenous Serum Sex Hormones among Menopause Transition Women: A Longitudinal Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **20**, Article 1831. <https://doi.org/10.3390/ijerph20031831>
 - [23] 谢海纳, 潘志强, 曹琳娜. 双侧卵巢切除术和他莫昔芬给药诱发的潮热模型大鼠证候评价[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1545-1554.
 - [24] 谢海纳, 潘志强, 曹琳娜. 双侧卵巢切除模型大鼠潮热特征的初步探索及二仙汤的调节作用[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(3): 323-332.
 - [25] Deng, Y., Liang, T., Huang, H., Han, S., Fan, Y. and Lin, J. (2026) Seawater Pearl Hydrolysate Alleviates Perimenopausal Syndrome by Modulating Hypothalamic and Uterine ER α /MAPK/CREB Signaling in Ovariectomized Rats. *Frontiers in Pharmacology*, **17**, Article 1749728. <https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1749728>
 - [26] 王笑铭, 孟晨晨, 范鹿, 等. 中医证候类动物模型构建方法概述[J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(5): 596-610.
 - [27] 梁汝圣, 徐宗佩. 大鼠肾阴虚模型建立方法[J]. 吉林中医药, 2008(9): 685-687.
 - [28] 刘易. 铁皮石斛多糖对肾阴虚大鼠抗氧化活性和免疫调节影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
 - [29] 王志鑫, 崔艳艳, 宋婷婷, 等. 三种肾阴虚证动物模型造模方法比较研究[J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(3): 323-329.
 - [30] 杜利莉, 章丹宁, 薛梅, 等. 中医证候动物模型建立及评价方法研究[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(1): 11-18.
 - [31] 邓力, 孙泾汇, 陈金斌, 等. 右归丸与金匮肾气丸对肾虚小鼠免疫器官及精子质量影响的比较研究[J]. 中医药信息, 2025, 42(3): 22-26+41.
 - [32] 安冬, 梁永林, 李璐, 等. 右归丸及其拆方对肾虚大鼠肝线粒体能量代谢变化的影响[J]. 中成药, 2022, 44(3): 948-951.
 - [33] 王瑶瑶. 基于 β -内啡肽探讨慢性轻度不可预见性应激致大鼠肝郁肾虚证模型的机制研究[D]: [硕士学位论文].

厦门: 厦门大学, 2018.

- [34] 周安方, 孙洁, 张茂林, 等. 补肾疏肝汤对肾虚肝郁大鼠性活力影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004(1): 41-44.
- [35] 张淼. 人参不同炮制品对脾肾阳虚大鼠的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- [36] 王晓英, 苗得雨, 裴妙荣. 复合式造大鼠脾肾阳虚模型[J]. 山西中医, 2012, 28(7): 43-45+49.
- [37] 曾雪爱, 周春权, 郭昕子, 等. 交泰丸对心肾不交失眠模型大鼠睡眠时相和睡眠质量的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(11): 1080-1087.
- [38] 李雪, 徐雅, 杜庆红, 等. 自拟安神方对心肾不交证失眠大鼠的作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(11): 1806-1811.
- [39] 刘桂敏, 孙建辉, 李建良, 等. 肾虚证临床与动物实验研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(23): 269-280.
- [40] 魏盛, 李自发, 耿希文, 等. 基于证素辨证理论的情志病证动物模型评价的理论构想及实现路径探究[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(1): 26-29.
- [41] 曹国琼, 舒淇琳, 王梅, 等. 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠的影响[J]. 中成药, 2024, 46(4): 1347-1351.
- [42] 刘亚益, 贾云凤, 左一鸣, 等. 心气阴两虚证动物模型的构建方法与评价进展[J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(4): 411-421.
- [43] 邹海淼, 张彪, 孙伟, 等. 肾阴虚证生化指标的现代研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3607-3610.
- [44] 赵旭, 陈龙娇, 李平. 左归丸调控免疫-炎症网络治疗肾阴虚证的研究现状[J]. 中国药物经济学, 2026, 21(2): 117-121.
- [45] 江晓翠, 萧闵, 赵敏, 等. 疏肝补肾毓麟汤通过 Kcap1/Nrf2/GPX4 通路抑制睾丸细胞铁死亡改善肝郁肾虚型少弱精子症小鼠的精子质量[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(5): 46-51+275-277.
- [46] 唐梦华. 四神丸: 治疗脾肾阳虚泄泻的传世良方[J]. 药物与人, 2026(2): 90-91.
- [47] 李晓婷, 徐守竹, 柯俊, 等. 围绝经期抑郁动物模型构建及中药作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(4): 258-267.
- [48] 胡柳, 王淼, 卓泽伟, 等. 围绝经期女性情志异常机理探究[J]. 中医药通报, 2018, 17(3): 29-32.
- [49] 潘志强. 从全生命周期解析天癸的相关物质基础[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(2): 83-88.
- [50] 谢丹, 李舒冉, 耿子涵, 等. 呼吸道病毒感染肺炎病证结合动物模型构建及应用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(21): 61-69.
- [51] 王园. 中医“证”研究的哲学反思[J]. 医学与哲学, 2024, 45(23): 77-80.
- [52] 高云霄, 张秋艳, 彭菊琴, 等. 冠心病急性心肌梗死气阴两虚证动物模型的构建与评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4): 134-142.