

基于中西医临床病症特点的慢性萎缩性胃炎动物模型特点分析

蔡佳琳¹, 朱永苹²

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁

收稿日期: 2025年1月8日; 录用日期: 2025年2月11日; 发布日期: 2025年2月24日

摘要

目的: 本文基于慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的中西医临床病症特点, 对其现有动物模型进行整理分析, 评估各模型的临床吻合情况及其优缺点, 为临床研究提供更直观的参考。方法: 通过中国知网(CNKI)、PubMed等数据库检索CAG动物模型的相关资料, 并对其进行整理归纳。结合该病的中西医临床病症特点和现有的动物模型评价方法, 按照综合权重法, 对各模型组进行量化赋值, 后对CAG动物模型进行吻合度评价。结果: 根据该评价标准对现有的CAG动物模型评分, 得出中西医吻合度均较高的为多因素综合造模模型(西医吻合度: 85%, 中医吻合度: 84%), 中医病症结合模型通过多种干预手段的叠加, 模拟中医发病机制, 有较高的中医动物模型吻合度, 结论: 目前CAG动物模型以西医疾病模型为主, 中医病症特征在现有模型中难以体现, 中、西医临床特点吻合度均较高的模型较少。因此, 构建出与中西医临床病症特点紧密结合的CAG动物模型, 为该病中西医临床病症结合模型建立和完善提供参考。

关键词

中西医, 慢性萎缩性胃炎, 动物模型

Analysis of the Characteristics of Chronic Atrophic Gastritis Animal Models Based on Clinical Symptoms of Traditional Chinese and Western Medicine

Jialin Cai¹, Yongping Zhu²

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 11th, 2025; published: Feb. 24th, 2025

文章引用: 蔡佳琳, 朱永苹. 基于中西医临床病症特点的慢性萎缩性胃炎动物模型特点分析[J]. 中医学, 2025, 14(2): 738-746. DOI: 10.12677/tcm.2025.142112

Abstract

Objective: This article is based on the clinical characteristics of chronic atrophic gastritis (CAG) in both traditional Chinese and Western medicine. It summarizes and analyzes the existing animal models, evaluates the clinical consistency and advantages and disadvantages of each model, and provides a more intuitive reference for clinical research. **Method:** Retrieve relevant information on CAG animal models from databases such as CNKI and PubMed, and organize and summarize them. Based on the clinical characteristics of the disease in both traditional Chinese and Western medicine, as well as existing animal model evaluation methods, the comprehensive weight method was used to quantitatively assign values to each model group, and then the consistency of the CAG animal model was evaluated. **Result:** According to the evaluation criteria, the existing CAG animal models were scored, and it was found that the multi factor comprehensive modeling model with high compatibility between traditional Chinese medicine and Western medicine (85% compatibility with Western medicine and 84% compatibility with traditional Chinese medicine). The traditional Chinese medicine disease combination model simulates the pathogenesis of traditional Chinese medicine through the superposition of multiple intervention methods, and has a high compatibility with traditional Chinese medicine animal models. **Conclusion:** At present, CAG animal models are mainly based on Western medicine disease models, and the characteristics of traditional Chinese medicine diseases are difficult to reflect in existing models. There are few models with high consistency between clinical characteristics of Chinese and Western medicine. Therefore, a CAG animal model closely integrated with the clinical characteristics of traditional Chinese and Western medicine was constructed to provide reference for the establishment and improvement of a combined model of traditional Chinese and Western medicine clinical symptoms for this disease.

Keywords

Traditional Chinese and Western Medicine, Chronic Atrophic Gastritis, Animal Model

Copyright © 2025 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

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是以胃黏膜上皮细胞受到多种因素损害后导致为胃黏膜变薄,皱襞紊乱,固有腺体数目减少或消失等,是消化系统常见病之一[1],在1978年就被世界卫生组织列为胃癌的“癌前疾病”。Correa模式是经典的病理进展模式:正常胃黏膜→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌[2]。慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见[3]明确强调胃炎向胃癌发展最佳的干预时间为胃癌前病变,而CAG是癌前病变进展的第一步。因此,建立动物模型对于研究CAG的病因机制及干预CAG进一步发展或逆转其病理改变,阻断胃癌发展途径具有重要意义。

2. 慢性萎缩性胃炎病因病机

2.1. 西医病因病机

西医认为CAG的病因复杂多样,主要与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染、胆汁反流、非甾体抗炎药(Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)刺激、免疫因素、饮食因素、遗传因素等因素有关,病理学表明幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是导致慢性萎缩性胃炎发生的主要原因[4]。CAG

的发病机制主要包括胃黏膜炎症、胃黏膜损伤、胃黏膜萎缩等, Hp 能够携带细胞毒性相关基因 *cagA*, 通过该基因而编码致癌蛋白, 由 IV 型分泌系统直接注射到胃上皮细胞中, 导致胃黏膜损伤及腺体萎缩[5]。樊丽珍[6]等将纳入标准的 120 名 CAG 患者随机分为对照组和试验组, 对照组仅接受常规治疗, 试验组则在常规治疗基础上继续服用 NSAIDs。随访一年后发现对照组病人胃黏膜萎缩程度评分大幅降低, 而试验组病人胃黏膜萎缩程度评分降低不多且幽门螺杆菌的根除率低于对照组。

2.2. 中医病因病机

CAG 中医病名诊断以症状诊断为主, 可被归为中医学中“胃脘痛”“痞满”“反酸”“嘈杂”的范畴。其病因归结起来主要有外感六淫、内伤饮食、情志不畅、劳逸不调、素体脾虚等因素。CAG 病位在于胃腑, 与脾脏和肝脏关系密切, 病性为本虚标实、虚实夹杂。对于病机而言, 虚为脾胃虚弱, 以脾气虚和胃阴虚为本; 实为实邪内阻, 即以气滞、血瘀、湿热为标; 虚实夹杂则是两者兼而有之。其中脾胃虚弱是慢性萎缩性胃炎发病及其恶变的根本病机[7]。

3. 慢性萎缩性胃炎的诊断标准

3.1. 西医诊断标准

根据中华中医药学会编写的慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023) [8]和中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会编写的慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年) [9], 具体诊断标准见下表 1。CAG 的临床表现不具有特异性, 其确诊主要依赖于内镜与病理组织学检查。

Table 1. Western diagnostic criteria for chronic atrophic gastritis

表 1. CAG 的西医诊断标准

诊断方式	具体表现
I 内镜诊断	内镜影像学特征包括: ① 黏膜形态与色泽: 黏膜变薄, 色泽变浅以白相为主; ② 皱襞形态: 皱襞变平甚至消失; ③ 血管暴露; ④ 黏膜粗糙, 有颗粒或结节状表现等。
II 病理诊断	活检标本的组织学变化包括: ① 固有腺体萎缩, 包括化生性萎缩和非化生性萎缩; ② 幽门螺杆菌感染: 主要观察胃黏膜黏液层、表面上皮、小凹上皮和腺管上皮表面的 Hp; ③ 慢性炎症: 可根据黏膜层慢性炎性细胞的密集程度和浸润深度进行分级; ④ 活动性: 可根据中性粒细胞浸润的程度进行分级; ⑤ 肠化: 可根据肠化区占腺体和表面上皮总面积的比值进行分级。

注: 在评估西医临床症状吻合度时, 因病理活检提示固有腺体萎缩, 即可诊断为 CAG, 故“固有腺体萎缩”为临床病理金指标, 该项赋值为 60%, 其余符合每一项赋值 5%, 总分值 100%。

3.2. 中医诊断标准

CAG 的中医辨证标准参照中华中医药学会编写的慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023) [8]和中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会编写的慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年) [9], CAG 的中医证型主要有肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃湿热证、脾胃气虚证、脾胃虚寒证、胃阴不足证、胃络瘀阻证 7 类, 具体诊断标准见下表 2。

Table 2. TCM diagnostic criteria for chronic atrophic gastritis

表 2. CAG 的中医诊断标准

	证型	主症	次症	舌脉(参考)
肝胃不和证	肝胃气滞证	(1) 胃脘胀满或胀痛;(2) 胁肋部胀满不适或疼痛。	(1) 症状因情绪因素诱发或加重; (2) 暖气频作。	舌淡红, 苔薄白; 脉弦。

续表

	肝胃郁热证	(1) 胃脘灼痛; (2) 两胁胀闷或疼痛。	(1) 心烦易怒; (2) 反酸; (3) 口干; (4) 口苦; (5) 大便干燥。	舌质红, 苔黄; 脉弦或弦数。
	脾胃湿热证	(1) 脘腹痞满或疼痛; (2) 身体困重; (3) 大便黏滞或溏滞。	(1) 食少纳呆; (2) 口苦; (3) 口臭; (4) 精神困倦。	舌质红, 苔黄腻; 脉滑或数。
脾胃虚弱证	脾胃气虚证	(1) 胃脘胀满或胃痛隐隐; (2) 餐后加重; (3) 疲倦乏力。	(1) 纳呆; (2) 四肢不温; (3) 大便溏薄。	舌淡或有齿印, 苔薄白; 脉虚弱。
	脾胃虚寒证	(1) 胃痛隐隐, 绵绵不休; (2) 喜温喜按。	(1) 劳累或受凉后发作或加重; (2) 泛吐清水; (3) 精神疲倦; (4) 四肢倦怠; (5) 腹泻或伴不消化食物。	舌淡胖, 边有齿痕, 苔白滑; 脉沉弱。
	胃阴不足证	(1) 胃脘灼热疼痛; (2) 胃中嘈杂。	(1) 似饥而不欲食; (2) 口干舌燥; (3) 大便干结。	舌红少津或有裂纹, 苔少或无; 脉细或数。
	胃络瘀阻证	(1) 胃脘痞满或痛有定处。	(1) 胃痛日久不愈; (2) 痛如针刺。	舌质暗红或有瘀点、瘀斑; 脉弦涩。

注: 评价 CAG 动物模型与中医诊断标准吻合度, 按权重 100%进行量化分配, 主症可以归纳为: ① 胃脘或胁肋部疼痛、胀满或烧灼感; ② 身体乏力、困重感。每项主症赋值 30%; 次症可归纳为: ① 精神、情志改变: 低迷或亢进; ② 食欲、进食量、体重下降; ③ 嗝气、反酸、恶心等非特异性消化不良症状; ④ 口干、口苦、口臭或饮水量改变; ⑤大便质地异常: 干燥或溏烂, 每项次症赋值 8%, 共计 100%。

4. 慢性萎缩性胃炎动物模型分析研究现状

4.1. CAG 模型动物的选择

目前国内外研究该模型所采用的动物包括: 大鼠、小鼠、蒙古沙鼠(MG)、猪、狗、黑猩猩等灵长类动物[10]。CAG 常见模型动物以 Wistar 大鼠或 SD (Sprague Dawley)大鼠为主, Wistar 大鼠具有性情温顺、争斗少、死亡率低、耐受性强等优点故更为常用。性别上雄性大鼠比雌性大鼠有更高的易感性和耐受性, 年龄上多选择新生大鼠或未成年大鼠(4~8 周), 体质量在 50~200 g 不等[11] [12]。而蒙古沙鼠多用于 Hp 感染的动物实验研究中, 研究发现[13] MG 感染 Hp 后可出现与人体相似病理改变, Hp 能长期定植在 MG 的胃中, 并能单独或协同致癌剂诱发导致胃癌。

4.2. CAG 动物模型中西医吻合度观测指标

CAG 动物模型中西医吻合度观测指标主要包括: 一般形态学观察、行为学指标检测、血常规指标检测、组织形态学变化和病理组织学改变等方面[14]。

一般形态学观察: 观察大鼠毛发颜色变化; 每周称重一次记录大鼠的体质量, 观察大鼠体质量变化; 观察大鼠代谢排泄物情况: 性状、颜色、质地。

行为学指标检测: 观察大鼠整体的精神状态以及活动情况, 进行大鼠自主活动检测、抓力检测并观察小鼠是否扎堆[15]。自主活动次数检测: 选择黑暗环境, 并保持环境相对安静, 将大鼠放入自主活动仪器内适应 5 min 后, 检测并记录大鼠在 5 min 内的活动次数。抓力值检测: 手持小鼠尾根部, 将其放在抓力板的上端, 待大鼠抓持抓力板时迅速将大鼠向后方拉, 记录此时的数值, 测定 3 次, 取平均值。通过检测各组大鼠抓力判断模型动物是否出现胃痛无力症状。

血常规指标检测: 主要观察大鼠造模前后白细胞(WBC)、淋巴细胞(LYMPH)、淋巴细胞百分比(LYMPH %)、中性粒细胞(NEUT)和中性粒细胞比例(NEUT %)等指标的变化情况。

血清学检测: 检测大鼠血清中胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II 及胃泌素 17 含量。胃蛋白酶原 I 偏高与胃酸分泌增加有关, PGI 与 PG II 比值降低与腺体萎缩、上皮化生及异型增生相关, 胃泌素 17 偏低提示

可能出现胃黏膜萎缩、胃溃疡或胃癌等疾病[16]。

组织形态学变化：通过肉眼观察大鼠胃组织形态及胃黏膜损伤情况。

病理组织学检测：HE 染色后，光学显微镜下观察大鼠胃黏膜损伤情况，CAG 模型大鼠胃黏膜可出现固有腺体萎缩、结构紊乱、黏膜层变薄、腺腔体积增大、炎性细胞浸润等与人体类似的病理组织学改变，病理出现萎缩可作为 CAG 模型建立成功的金标准。

4.3. CAG 动物模型的中西医临床诊断标准吻合度(观测指标参照上文赋值情况，具体造模方法及吻合度见表 3)

Table 3. Consistency between chronic atrophic gastritis and clinical diagnostic criteria of traditional Chinese and Western medicine

表 3. 慢性萎缩性胃炎与中西医临床诊断标准吻合度

造模类型	造模方法	模型动物	造模原理	模型特点	临床吻合度
单一化学 制剂造模 法	氨水溶液造模法	Wistar 大鼠	氨水是碱性物质，能够破坏胃黏膜的酸性环境，破坏胃黏膜屏障，诱导炎症的发生。	操作较简单，但造模时间较长，现较少单独使用。	符合西医临床诊断指标 II ①，吻合度 60%。符合中医临床诊断主症：②次症：②，吻合度：38%
	脱氧胆酸钠溶液造模法	SD 大鼠	脱氧胆酸钠是一种胆盐，可以对胃黏膜造成损伤，促进胃黏膜腺体的萎缩。	该方法可模拟十二指肠液(包括胆汁)对胃的刺激，需溶解后造模，操作较简单，但成模率及模型稳定性较低。	符合西医临床诊断指标 II ①，吻合度 60%。符合中医临床诊断主症：②次症：⑤，吻合度：38%
	高渗盐水造模法 [17]	Wistar 大鼠、SD 大鼠	通过渗透压作用、脂质过氧化作用导致细胞脱水甚至死亡，从而破坏胃黏膜细胞的正常结构和功能。	该方法可模拟居民高盐饮食微环境，且操作相对简单，稳定性较高。	符合西医临床诊断指标 II ①③，吻合度 65%。符合中医临床诊断主症：②次症：①⑤，吻合度：46%
	水杨酸钠造模法	Wistar 大鼠、SD 大鼠	直接刺激胃黏膜作用并诱发胃黏膜的炎症反应。	该方法能造成大鼠胃黏膜的免疫损伤，导致胃黏膜萎缩，制模成功率高、重复性好、病理结果可靠。	符合西医临床诊断指标 I ① II ①，吻合度 65%，符合中医临床诊断主症：②次症：①⑤吻合度：46%
	MNNG 造模法 [18]-[20]	Wistar 大鼠	MNNG 可直接作用于胃黏膜上皮，使原有 DNA 链上的碱基发生突变，诱导胃炎、癌前病变或胃癌的发生。	该方法可模拟人体过多摄入硝酸盐而在胃中产生致癌物质的过程，操作简便、经济、重复性好、成模率较高，多用于胃癌前病变的动物模型。	符合西医临床诊断指标 I ① II ①③⑤，吻合度 75%，符合中医临床诊断主症：②次症：①② 吻合度：46%
复合化学 制剂造模 法	氨水 + 乙醇造模法 [21]	SD 大鼠	乙醇具有较强的刺激性及腐蚀性，氨水结合乙醇可加剧胃黏膜损伤，诱导组织炎症及萎缩的发生。	该方法较单一氨水造模法能更好地模拟 CAG 的病理变化，如胃黏膜层变薄、腺体数目减少等。	符合西医临床诊断指标 II ①③，吻合度 65%。符合中医临床诊断主症：②次症：①②⑤，吻合度：54%
	脱氧胆酸钠 + 乙醇造模法	Wistar 大鼠	模拟胆汁反流及酒精对胃黏膜屏障的刺激，引起组织炎症。	脱氧胆酸钠溶液的配制应该现配现用，并加入适量碳酸氢钠以助溶，调整溶液 pH = 7.8 为宜。	符合西医临床诊断指标 I ①② II ①③④，吻合度 80%；符合中医临床诊断主症：②次症：①②⑤，吻合度：54%

续表

	脱氧胆酸钠 + 氨水造模法[22] [23]	Wistar 大鼠、SD 大鼠	脱氧胆酸钠和氨水协同作用可加剧对大鼠胃黏膜的损伤, 从而加速慢性萎缩性胃炎的形成。	需要定期灌胃和配制溶液, 但整体操作相对简单。	符合西医临床诊断指标 I ①②③ II ①③, 吻合度 80%, 符合中医临床诊断主症: ②次症: ①②⑤, 吻合度: 54%
	MNNG + 水杨酸钠 + 脱氧胆酸钠造模法[24]	SD 大鼠	三种化学制剂复合作用于胃黏膜, 加剧细胞剥脱, 并抑制胃黏膜的生长。	相比其他以 MNNG 为主的造模方法, 该复合方法制备模型其死亡率更低, 稳定性、成功率更高。	符合西医临床诊断指标 I ①③ II ①③④⑤, 吻合度 85%, 符合中医临床诊断主症: ②次症: ①②④⑤ 吻合度: 62%
幽门螺杆菌(Hp)感染造模法	Hp 菌株灌胃[25]	无特定病原体级 BLAB/c 小鼠和 C57 小鼠	Hp 可定植于动物体内并诱导产生炎症, 造成胃黏膜损伤。	Hp 定植时间较短, 感染率偏低, 缺乏肠化生、异型增生、黏膜萎缩病变。	符合西医临床诊断指标 I ①②③ II ①②③, 吻合度 80%, 符合中医临床诊断次症: ①②④吻合度: 24%
手术造模法	幽门弹簧植入术造模法[26] [27]	Wistar 大鼠	通过将金属弹簧置入幽门环, 导致幽门环持久性扩张, 从而模拟胆汁反流的情况。	造模难度较大, 技术要求较高, 模型死亡率较高。术后动物需要接受特定的饮食和护理, 如灌胃高盐热淀粉糊等, 以加速模型的形成。	符合西医临床诊断指标 I ① II ①③④, 吻合度 75%, 符合中医临床诊断次症: ①②④吻合度: 24%
免疫法	皮下注射佐剂抗原[28]	Wistar 大鼠	免疫佐剂使动物产生抗胃壁细胞线粒体和因子抗体, 从而激活淋巴因子和补体。	操作过程较复杂, 成模时间较长, 模型稳定性好。	符合西医临床诊断指标 I ① II ①, 吻合度 65%, 符合中医临床诊断次症: ①②④吻合度: 24%
多因素综合造模法	Hp 菌液灌胃 + MNNG 溶液自由饮用 + 烫热高盐饮食[29]	C57BL/6 小鼠	复合因素造成胃黏膜损伤。	该方法能更全面地模拟 CAG 的病理变化, 但操作相对复杂, 需要严格控制各种造模因素的剂量和持续时间。	符合西医临床诊断指标 I ① II ①②③④⑤, 吻合度 85%, 符合中医临床诊断主症: ①②次症: ①②⑤ 吻合度: 84%
中医病症结合模型造模法	湿热环境 + 高脂高糖饮食 + 白酒法”综合造模法建立脾胃湿热证模型[30]	SD 大鼠	通过对大鼠给予蜂蜜水自由饮用, 白酒、油脂灌服以及高温高湿环境, 可造成大鼠脾胃功能损伤, 并为脾胃湿热的创造条件。	将疾病基础模型结合中医理论灌胃造模, 建立中西医结合模型, 但造模过程稍复杂。	符合西医临床诊断指标 I ① II ①③④⑤, 吻合度 80%, 符合中医临床诊断主症: ②次症: ①②④⑤ 吻合度: 62%
	脱氧胆酸钠 + 氨水溶液 + 饥饿失常法 + 夹尾刺激建立肝郁脾虚模型[31]	Wistar 大鼠	使用脱氧胆酸钠结合氨水溶液刺激胃黏膜, 结合饮食不节、情志刺激等中医病因病机造模法	造模方法包括化学试剂诱导、行为干预等多种, 造模过程稍复杂。	符合西医临床诊断指标 I ① II ①③④, 吻合度 75%, 符合中医临床诊断主症: ①②次症: ①②⑤ 吻合度: 84%
	MNNG 复合温热药及劳倦法建立脾阴虚型模型[32]	SD 大鼠	使用 MNNG 溶液结合温热药灌胃, 配合负重游泳法, 建立脾阴虚型模型	根据中医理论制备的病证结合模型, 造模过程较复杂, 成本较高。	符合西医临床诊断指标 I ② II ①③④, 吻合度 75%; 符合中医临床诊断主症: ②次症: ①②④⑤, 吻合度: 62%

5. 讨论

慢性萎缩性胃炎作为消化系统常见病之一, 其西医病因复杂多样, 其中 Hp 感染被认为是导致慢性萎

慢性胃炎发生的主要原因, 中医认为 CAG 发病以脾胃衰弱为基础, 气滞、血瘀、湿滞等为基本病因。CAG 的动物模型是疾病研究的关键环节, 最常选用的模型动物为啮齿类动物, 目前尚未发现与 CAG 发病过程完全一致的自发性动物模型, 本文根据中西医临床病症特点, 通过对常见的 CAG 动物模型梳理分析, 发现目前 CAG 动物模型的建模方法主要有单一化学制剂造模法、复合化学制剂造模法、Hp 感染造模、手术造模法、免疫造模法、多因素综合造模法以及脾胃湿热型、肝郁脾虚型、脾阴虚型等混合因素建模的病症结合模型。单一化学制剂造模法包括: 氨水溶液造模、脱氧胆酸钠溶液造模、高渗盐水造模法、水杨酸钠造模法、MNNG 造模法, 单一化学制剂造模法较其他造模方法而言近年来运用较少, 平均西医指标吻合度为 65%, 其中西医吻合度较高的为 MNNG 法, 其西医指标吻合度为 75%, 也是公认的 CAG 造模方法, 具有操作简便、经济、重复性好等优点。但该造模法仍存在争议, MNNG 是一种化学致癌剂, 可以模拟人摄入硝酸盐在胃内转化为亚硝酸胺等致癌物质的过程, 亚硝酸盐在胃内会被转化成亚硝基化合物, 进而产生氧自由基, 进一步会发生癌变。有研究表明[33][34]由于甲基化程度等因素的影响, 其对腺癌更具有亲和力, 与萎缩性胃炎的自然病程有差异, 不同给药浓度、途径也会影响 MNNG 溶液对胃黏膜的作用, 高浓度的 MNNG 溶液会加速其转化, 马林等[35]认为 MNNG 溶液在 CAG 的大鼠造模中浓度不宜超过 120 $\mu\text{g/mL}$, 可适当增加浓度以保证效果和预期摄入量, 为建立 CAG 的动物模型提供了参考意义。单一化学制剂造模法, 中医指标吻合度较低, 平均为 42.8%, 考虑原因为 CAG 中医病机较复杂, 单一化学制剂难以完全模拟人类的复杂生活环境, 不能完全模拟人类 CAG 的发生过程, 具有局限性, 故吻合度较低。复合化学制剂造模法包括氨水+乙醇造模法、脱氧胆酸钠 + 乙醇造模法、脱氧胆酸钠 + 氨水法及 MNNG + 水杨酸钠 + 脱氧胆酸钠造模法等, 复合化学制剂造模法可以较好地模拟 CAG 的病理变化, 如胃黏膜层变薄、腺体数目减少等, 平均西医指标吻合度为 77.5%, 平均中医指标吻合度为 56%, 均高于单一化学制剂造模法。大量科学研究已证实, Hp 是 CAG 的重要致病因素, Hp 感染造模法通过将 Hp 定植于动物体内诱导产生炎症, 造成胃黏膜损伤建立模型, 其定植时间较短, 感染率偏低, 缺乏肠化生、异型增生、黏膜萎缩病变。研究显示可通过 Hp 多联合其他方法, 解决 Hp 感染率低、胃部病变不显著等问题, 建立标准的 Hp 感染 CAG 模型[36]。手术造模法及免疫法使用率较低, 造模难度较大, 技术要求较高, 模型死亡率较高, 但稳定性较高, 中医指标吻合度较低。目前最常用的模型复制方式是多因素综合诱导法, 其中医及西医指标吻合度均高于其他造模法。该方法能更全面地模拟 CAG 的病理变化, 但操作相对复杂, 需要严格控制各种造模因素的剂量和持续时间。其中 MNNG 复合多因素法诱导的 CAG 大鼠模型存在全胃萎缩, 更趋向于萎缩性胃炎癌前病变的病理表现[37], 通过联合 Hp 感染、饮食调节等因素可辅助 MNNG 溶液更高效地发挥作用, 但应严格给药浓度, 监测大鼠胃黏膜病变情况, 以防止与研究目的相悖。近年来依据中西医临床病症特点的模型研究日益丰富, 病证结合的动物模型有利于加强研究的科学化、严谨化, 中医症状及证候通过一般形态学观察得出, 包括: 毛发颜色变化、体质量、饮水量、运动量、排泄物情况的性状、颜色、质地等内容。该复合方法平均西医指标吻合度为 76.7%, 平均中医指标吻合度为 69.3%, 其中医指标吻合度较其他造模方法高。该方法通过叠加多种干预手段, 可模拟中医发病机制, 但每种干预手段模拟机制较单一, 导致造模过程较复杂, 存在一定操作难度。并且动物模型的部分症状及体征难以客观记录, 如口干、口苦以及舌象和脉象等重要体征, 导致中医临床吻合度观测指标难以匹配, 对中医临床吻合度的评价带来一定难度。

总之, 中医药对治疗 CAG 有着不可替代的作用, 动物模型是进行 CAG 病机研究、探索新型治疗方法的基础。在未来建立 CAG 动物模型时建议优先采用中西医指标吻合度均高的多因素综合诱导法, 同时完善大鼠造模前后一般形态学观察、行为学指标、组织形态学和病理组织学等方面的观察与记录。在建立 CAG 中医病症结合动物模型时, 可叠加多种与其中医病机相符合的干预手段, 以提高中医临床吻合度。同时利用现代技术手段, 挖掘更多、更简便易行的干预手段, 降低实验难度。在中医证候上, 舌、脉

象是临床辨证的重要参考指标, 如何运用现代科学技术手段收集病证结合动物模型特有的疾病和证候等相关信息, 也是建立更全面、更优质的中西医结合病证特点的 CAG 动物模型及评价标准的着力点。目前关于建立简便、经济同时兼具中西医病证特点的 CAG 动物模型及评价标准还有难度, 因此仍需要广大研究者们进一步探索。

参考文献

- [1] Yin, J., Yi, J., Yang, C., Xu, B., Lin, J., Hu, H., *et al.* (2019) Weiqi Decoction Attenuated Chronic Atrophic Gastritis with Precancerous Lesion through Regulating Microcirculation Disturbance and HIF-1 α Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2019**, Article ID: 2651037. <https://doi.org/10.1155/2019/2651037>
- [2] Mehmood, K., Awan, A.A., Muhammad, N., *et al.* (2014) *Helicobacter pylori* Prevalence and Histopathological Findings in Dyspeptic Patients. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, **26**, 182-185.
- [3] 李军祥, 陈諳, 吕宾, 等. 慢性萎缩性胃炎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, 2018, 26(2): 121-131.
- [4] 朱长红, 叶红, 贺翔, 等. 慢性萎缩性胃炎的中西医结合治疗研究进展[J]. 中国医药指南, 2024, 22(11): 38-41.
- [5] Correa, P. (2013) Gastric Cancer: Overview. *Gastroenterology Clinics of North America*, **42**, 211-217. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.002>
- [6] 樊丽珍, 付韵玄. 非甾体类抗炎药对慢性萎缩性胃炎的影响及应对策略[J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2024, 40(5): 68-71.
- [7] 朱永钦, 朱永苹, 黄连梅, 等. 慢性萎缩性胃炎中医病因病机和辨证分型的临床研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 322-325.
- [8] 王萍, 卞立群, 杨倩, 等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023) [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 5904-5911.
- [9] 李军祥, 陈諳, 吕宾, 等. 慢性萎缩性胃炎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, 2018, 26(2): 121-131.
- [10] 易晋宇, 殷静, 石海莲, 等. 慢性萎缩性胃炎动物模型制备研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(1): 210-214.
- [11] Mitaka, T. and Tsukada, H. (1987) Sexual Difference in the Histochemical Characteristics of "Altered Cell Foci" in the Liver of Aged Fischer 344 Rats. *Japanese Journal of Cancer Research*, **78**, 785-790.
- [12] 周晶, 黄柳向, 喻斌, 等. MNNG 诱导胃癌前病变模型的探讨[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(11): 888-890.
- [13] Amalia, R., Panenggak, N.S.R., Doohan, D., Rezkitha, Y.A.A., Waskito, L.A., Syam, A.F., *et al.* (2023) A Comprehensive Evaluation of an Animal Model for *Helicobacter pylori*-Associated Stomach Cancer: Fact and Controversy. *Helicobacter*, **28**, e12943. <https://doi.org/10.1111/hel.12943>
- [14] 苗明三, 马林纳, 彭孟凡, 等. 中医药动物模型研究现状[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 141-146.
- [15] 韩丽萍. 胃尔宁改善慢性萎缩性胃炎伴肠化生的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- [16] 井贵平, 刘晓棠, 王莹. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 水平及 *H. pylori* 感染对慢性萎缩性胃炎的诊断价值[J]. 吉林医学, 2024, 45(11): 2778-2782.
- [17] 李岩, 王垂杰. 中药不同组方对胃癌前病变模型大鼠胃黏膜细胞 ROS、Ca²⁺表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(10): 447-449.
- [18] 彭敦煌, 尤德源, 洪才发, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸对大鼠慢性萎缩性胃炎的保护作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(2): 234-238.
- [19] 陈鹏, 丁志杰, 金永增. 大蒜素调控 JAK2/STAT3 信号通路对大鼠慢性萎缩性胃炎的影响[J]. 中医学报, 2023, 38(5): 1053-1060.
- [20] 段利颖, 朱明阳, 于泳, 等. 黄芩苷对慢性萎缩性胃炎小鼠 JAK1、STAT3 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(1): 200-206.
- [21] 杨建辉, 张峰. 大鼠慢性萎缩性胃炎脾胃虚寒型模型建立的实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(3): 66-69.
- [22] 罗文谦, 涂文玲, 洪银洁, 等. 基于网络药理学和实验验证的六君子汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制研究[J]. 中医药学报, 2024, 52(1): 49-57.
- [23] 韦玉娜, 罗旋特, 艾军, 等. 基于 FoxP3、ROR γ t 及相关细胞因子探讨半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎的干预机制[J].

- 广西医学, 2023, 45(13): 1577-1583.
- [24] 刘雨溪, 王璐, 龙凯花, 等. 慢性萎缩性胃炎及癌前病变复合造模法评价[J]. 山西医科大学学报, 2024, 55(2): 170-174.
- [25] 殷苗苗, 刘会云, 睢建亮, 等. 慢性萎缩性胃炎模型建立方法和病理检测指标研究[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(Z1): 54-60.
- [26] 李玉凤, 陈亮亮, 李学军. 基于 TGF- β 1/Smad3 通路探讨脾胃培源方对慢性萎缩性胃炎大鼠干预作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(2): 173-177.
- [27] 赵唯含, 于勇, 陈泳凝, 等. 两种慢性萎缩性胃炎大鼠模型的建立与比较[J]. 吉林中医药, 2020, 40(3): 375-378.
- [28] 陈永灿, 杨汐茵, 陈宇, 等. 半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠炎症因子的影响[J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(12): 876-877.
- [29] 李慧臻, 王天麟, 马佳乐, 等. 半夏泻心汤对 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎小鼠趋化因子 CXCL9、CXCL10 及炎症因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2316-2320.
- [30] 黄琴, 魏瑄, 王和生, 等. 王氏连朴饮对脾胃湿热胃癌前病变大鼠胃黏膜 IL-6、NF- κ b 表达的影响[J]. 山西中医, 2016, 32(2): 55-57.
- [31] 齐景馨, 黄凯悦, 罗文谦, 等. 慢性萎缩性胃炎肝郁脾虚证大鼠的代谢组学研究[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(7): 3650-3657.
- [32] 代玉亭, 陈佳永, 胡志华, 等. 霍山石斛对脾阴虚型慢性萎缩性胃炎大鼠免疫功能的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2024, 43(2): 67-72.
- [33] 张永欣, 曾勇, 王婷, 等. MNNG 亚慢性暴露致大鼠胃损伤及炎症反应机制研究[J]. 毒理学杂志, 2023, 37(1): 12-17+30.
- [34] 赵唯含, 于勇, 陈泳凝, 等. 两种慢性萎缩性胃炎大鼠模型的建立与比较[J]. 吉林中医药, 2020, 40(3): 375-378.
- [35] 马林, 李素荷, 王坤, 等. N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍诱发大鼠慢性萎缩性胃炎的浓度探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1544-1547.
- [36] 葛君玺, 秦格, 谢逸轩, 等. 基于数据挖掘的慢性萎缩性胃炎动物模型应用分析[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(6): 818-823.
- [37] 唐旭东, 张翠萍, 张琪, 等. 改良式 Hp 感染萎缩性胃炎大鼠模型的建立[J]. 青岛大学医学院学报, 2012, 48(3): 247-249, 252.