

类风湿关节炎病证结合动物模型评价体系优化思路与框架探讨

董秤均^{1,2}, 余婧萍^{1,2}, 陈耀国^{1,2}

¹保山中医药高等专科学校, 云南 保山

²治疗痹症中医中药工程研究中心, 云南 保山

收稿日期: 2026年6月2日; 录用日期: 2026年7月10日; 发布日期: 2026年7月24日

摘要

动物模型研究是探索疾病发病机制的前提。近年来, 类风湿关节炎病证结合动物模型的评价体系虽逐渐趋于标准化, 但仍面临评价指标繁杂、整合不足及评价层次模糊等问题。研究旨在根据实验需求, 设想构建一个层次分明的模型评价体系框架。通过系统梳理疾病及证候的主次症状, 赋予不同指标以主次权重, 进而建立一个涵盖模型筛选与构建、证候评估、机制验证及药效评估全过程的评价体系框架, 以期对类风湿关节炎病证结合动物模型的评价研究提供一定参考。

关键词

类风湿关节炎, 病证结合动物模型, 评价体系

Discussion on Optimization of Evaluation System of Rheumatoid Arthritis Animal Model Combined with Disease and Syndrome

Chengjun Dong^{1,2}, Jingping Yu^{1,2}, Yaoguo Chen^{1,2}

¹Baoshan College of Traditional Chinese Medicine, Baoshan Yunnan

²Traditional Chinese Medicine Engineering Research Center for the Treatment of Paralysis, Baoshan Yunnan

Received: June 2, 2026; accepted: July 10, 2026; published: July 24, 2026

Abstract

Animal model research is the premise of exploring the pathogenesis of diseases. In recent years,

文章引用: 董秤均, 余婧萍, 陈耀国. 类风湿关节炎病证结合动物模型评价体系优化思路与框架探讨[J]. 中医学, 2026, 15(7): 178-191. DOI: 10.12677/tcm.2026.157376

although the evaluation system of rheumatoid arthritis syndrome combined with animal models has gradually become standardized, it still faces problems such as complex evaluation indicators, insufficient integration and ambiguous evaluation level. The purpose of this study is to construct a hierarchical model evaluation system framework according to the experimental needs. By systematically sorting out the primary and secondary symptoms of diseases and syndromes, and assigning primary and secondary weights to different indicators, an evaluation system framework covering the whole process of model screening and construction, syndrome evaluation, mechanism verification and drug efficacy evaluation is established, in order to provide a certain reference for the evaluation and research of rheumatoid arthritis syndrome combined with animal models.

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Disease-Syndrome Combined Animal Model, Evaluation System

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

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)属于中医“痹证”范畴。《黄帝内经》最早提出痹证病名,并对其病因病机予以详尽阐释。《素问·痹论》记载:“风、寒、湿三气杂至,合而为痹”;《素问·四时逆从论》记载:“厥阴有余病阴痹,不足病热痹。”《景岳全书·痹》亦言:“诸痹者,皆在阴分,亦总由真阴衰弱,精血亏损,故三气得以乘之,而为此诸证。”上述论述说明痹证病因存在内外之别,以体质禀赋亏虚为内在基础,以感受风寒湿热等外邪为外在条件。当外邪留滞于肢体筋脉、关节、肌肉等部位,致使筋脉痹阻,气血运行不畅,不通则痛,引发痹证。西医学认为,RA是以侵蚀性关节炎为核心表现的慢性自身免疫疾病,其病因病机与遗传、环境、免疫紊乱等因素均有关[1]。其中,免疫紊乱是RA发病的核心环节,免疫紊乱使得机体B细胞异常活化并产生抗体与类风湿因子,进一步激活滑膜巨噬细胞与成纤维样滑膜细胞,释放大促炎细胞因子并介导破骨细胞过度分化,最终引发关节软骨和骨的侵蚀性破坏及全身炎症损伤,到了晚期常导致关节畸形与功能丧失,给患者家庭和医疗保障系统带来巨大的经济压力[2]。鉴于RA尚无法根治,仅能通过症状控制改善病情,故基础研究对于揭示其发病机制至关重要[3]。

2. RA 病证结合动物模型建立与评价研究进展

然而,当前RA动物模型评价体系尚不清晰,尽管病证结合模型的研究已推动评价标准化,但仍存在评价指标冗余、整合不足、中医证候特征指标匮乏及部分证型动物模型模拟偏差等问题。本文系统总结了RA主要证型病证结合模型造模方法及评价指标,并对模型评价体系进行了初步优化。

多项RA证候分布研究显示,湿热痹阻证、寒湿痹阻证、肝肾不足证为RA三大核心证型,活动期以湿热痹阻证和寒湿痹阻证为主,中晚期以肝肾不足证为主[4]-[9]。其中,寒湿痹阻证与湿热痹阻证已有动物模型建立规范,2024年中华中医药学会标准办公室发布《类风湿关节炎寒湿痹阻证和湿热痹阻证动物模型建立规范》[10]。这两个证型的造模方法相对成熟,主要借助寒湿或湿热环境刺激,结合胶原或佐剂诱导,该规范中的模型建立方法及相关评价指标详见图1。目前,尚无相关文献对RA肝肾不足证的造模方法进行系统论述。在虚证型RA中,仅肾虚痹和脾虚痹有明确的造模方法。由于肾虚证的表现更贴近

肝肾不足证，故以“类风湿关节炎”“肾虚”“动物模型”“rheumatoid arthritis”“animal model”等作为关键检索词，在中国知网、万方、维普、PubMed 等国内外数据库进行系统检索，检索时间范围为建库至 2025 年 12 月，精读筛选出 RA 肾虚痹动物模型相关文献 16 篇[11]-[26]，总结造模方法和评价指标。手术切除法与药物诱导法均为建立肾虚痹手段，前者在稳定性、安全性及成模效果上更优[11] [25] [27]，将最优的模型建立方法及相关评价指标进行系统归纳，详见图 1。

证型	造模机制	造模方法	模型建立指标	
			证	病
寒湿痹阻	环境因素刺激法：在佐剂诱导型关节炎（AIA）模型基础上，给予环境因素刺激，诱导寒湿证和湿热证模型形成。	复制 AIA 模型 + 施加外界风寒湿刺激（风速 6 m·s ⁻¹ ，相对湿度均为 60%，温度为 4℃，每日 2h，连续 14d）。	(1)关节表面温度；(2)受累踝关节处皮肤颜色；(3)每日饮水量和尿量；(4)二便形状和颜色；(5)受累关节痛阈(机械痛、I 热辐射痛、冷痛)；(6)能量代谢相关指标：肝脏 Na ⁺ -K ⁺ -ATP 酶、Ca-Mg ²⁺ -ATP 酶、琥珀酸脱氢酶、乳酸脱氢酶、大鼠血浆 FT3、FT4、促甲状腺激素、促甲状腺释放激素表达水平；(7)血液流变学指标：血流变血液黏度、凝血因子、血细胞比容和受累肢体微血流量等。	(1)动物整体状态：精神状态、体质量、食欲、毛发色泽枯荣；(2)右后肢肿胀度、关节炎临床积分；(3)受累关节影像学改变；(4)炎症因子水平：动物血清中超敏 C 反应蛋白、TNF-α、IL-6、IL-17 和 IL-23；(5)动物血清中 IgG 和 IgM 含量。
湿热痹阻		复制 AIA 模型 + 施加外界风湿热刺激（风速 6 m·s ⁻¹ ，相对湿度均为 90%，温度为 37℃，每日 2h，连续 14d）。		
肝肾不足	手术切除法：通过切除卵巢、睾丸等诱导肝肾不足证模型，在此基础上，结合胶原诱导形成胶原诱导型关节炎（CIA）。	手术摘除大鼠双侧卵巢或睾丸，术后复制 CIA 模型。	(1)动物精神状态：萎靡、嗜睡、蜷缩、扎堆、活动少，对声音、触动刺激反应迟钝以及毛发光泽度差；(2)动物其他状态：体质量、食欲、二便状态；(3)肾虚证相关指标水平：肾上腺 cAMP 和 cGMP 含量测定；(4)肾虚证关节病理学改变：骨质破坏、骨质疏松；关节破骨细胞数量增多活跃。	(1)关节肿胀度、关节炎临床积分；(2)炎症因子水平：血浆抗 II 型胶原抗体、IL-6、IL-10、IFN-γ；(3)光镜下关节病理损伤观察：观察滑膜、软骨、骨的病理改变，并进行关节病理损伤半定量分析。

Figure 1. Summary of common RA TCM model modeling methods and evaluation indicators
图 1. 常见 RA 中医证型造模方法及评价指标总结

3. RA 病证结合动物模型评价体系构建思路

《建立规范》的发布标志着 RA 动物模型研究从经验化迈向标准化,但未来改进方向应聚焦于优化。当前 RA 病证结合动物模型评价指标体系繁杂,单一证型包含数十项检测细项,受实验条件、研究成本及研究目的制约,单次造模试验难以完成全部指标检测,仅能依据研究需求择取部分指标开展评价。然而,目前学界尚未明确区分模型评价的必测、选测指标,也未建立规范化的指标主次层级与量化权重标准,导致实际操作复杂且结果难以横向比较。为此,本研究设想构建一个分层次的 RA 病证结合动物模型评价体系,以便根据实验需求进行快速初步判断与精准终端判断。

临床中疾病与中医证候的规范化诊断,均以主症、次症的层级界定为核心准则。病证结合动物模型以服务临床为终极目标,其评价体系的构建需遵循与临床诊断同源的逻辑与方法,这也是保障模型临床转化价值的前提。刘建勋[28]提出病证结合动物模型“拟临床”的研究思路,即根据临床文献研究和实际临床病例研究,筛选、提炼目标疾病与对应证候的主证、兼证临床特征及核心微观生物学基础,将上述指标转化为“拟临床评价指标”,用于实验构建的病证结合动物模型的评价与验证;苗明三课题组[29]-[31]建立主次症权重赋值来计算动物模型中西医吻合度的量化评价方法;苗明三[32]指出,病证结合动物模型评价重点方向应在病和证“主次”交互基础上,全面考虑宏观指标、微观指标,并结合中医诊断思维进行评价。梁媛[33]等也认为构建和评价病证结合动物模型应把握证候本质,明确其主症、次证与微观病理、生物学特征的映射关系。

基于动物模型评价的现有基本原则,本研究确立的评价体系构建流程如下:首先,依据最新临床诊疗指南梳理目标疾病与证候宏观表征的主、次症,结合造模动物的生理病理特征完成指标筛选;其次,匹配与宏观主、次症相对应的客观量化指标,构建宏观-客观结合的评价指标池;最终,基于主次症划分与具体实验需求完成评价体系分层,并采用科学方法计算各层级模型吻合度,实现模型的量化评价。综上,本研究以临床理念、主次症层级划分、宏观客观结合为核心依据,进行病证结合动物模型评价体系的构建。

3.1. 疾病核心临床表现及评价指标

根据公认的 RA 临床诊疗指南:1987 年美国风湿病学会分类标准和 2010 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟分类标准[34][35]、2024 中国类风湿关节炎诊疗指南[36],结合 RA 核心发病机制总结出 RA 的主次症,梳理出与主次症相对应的微观量化指标。

RA 的主要临床表现包括关节肿胀、疼痛、晨僵、关节损害,其中关节肿胀为其核心临床表现[37][38]。RA 的核心病理环节是滑膜炎,炎症细胞释放的炎症因子诱导血管扩张、滑膜细胞增生及新生血管形成,致使组织液与炎性分泌物在关节腔滞留,进而引发关节肿胀;同时,炎症因子直接刺激关节内神经末梢,诱发疼痛[39]。晨僵的发生同样与炎症密切相关,夜间关节静息状态下,炎性代谢产物无法及时排出,加之夜间人体皮质醇水平下降、神经兴奋性降低,进一步增强炎症反应、降低局部炎症物质清除效率,导致关节液黏稠度升高、关节周围组织粘连,最终表现为晨起关节活动受限[40],而关节损害与功能障碍则与炎症持续发展密切相关[41]。结合 RA 动物模型评价的实际情况,发现晨僵表现并无成熟的评价和量化方法,故将此症状舍去,将“肿胀”确立为主症,将“疼痛、关节改变”列为次症,并分别梳理出与其相对应的微观生化和病理指标。最后,参照苗明三课题组动物模型指标赋值方法[29][31],拟定赋值标准:寒湿痹阻证和湿热痹阻证宏观指标赋值 60%,生化指标赋值 30%,病理指标赋值 10%,总计 100%;其中宏观指标主症 1 项,赋值 30%,次症 2 项,每项赋值 15%,生化指标 2 项,每项赋值 15%,病理指标 1 项,赋值 10%;因肝肾不足证多见于 RA 中晚期,此时关节损坏较早期证型突出,病理指标此时较为重要,故将宏观指标赋值 60%,病理指标赋值 20%,生化指标赋值 20%,总计 100%;其中宏观指标赋值同前,病理指标 1 项,赋值 20%,生化指标 2 项,每项赋值 10%。详见表 1,表 2。

Table 1. Main manifestations and evaluation indicators of RA disease
表 1. RA 疾病主症表现及评价指标

主症	宏观指标	微观生化指标
肿胀	关节临床积分高于正常大鼠。	① 炎症因子水平：动物血清中超敏 C 反应蛋白、TNF- α 、IL-6、IL-17 和 IL-23 高于正常大鼠。 ② 动物血清中 IgG 和 IgM 含量高于正常大鼠。

Table 2. Manifestations and evaluation indicators of RA disease subtypes
表 2. RA 疾病次症表现及评价指标

次症	宏观指标	微观病理指标
疼痛	机械痛阈检测低于正常大鼠。	与“肿胀”相同。
关节改变	受累关节影像学改变。	光镜下观察滑膜、软骨、骨出现病理改变。

3.2. 中医证候核心临床表现及评价指标

鉴于人与动物之间存在显著的种属差异，人体中医四诊信息无法直接照搬应用于动物模型评价。然而，RA 以关节症状为主症，具有相对的稳定性与特异性，这一特性为四诊信息从人向动物的转化提供了有利条件。此外，对四诊信息进行量化处理，是提升动物模型评价客观性与准确性的关键举措。当前，四诊信息的量化主要有两个维度：一是对证候核心属性的量化，二是对四诊具体表现的量化。在证候核心属性量化方面，主要有建立动物模型证候量表和将证候与有诊断价值的微观指标对应两种方法。如陈家旭[42]等以大鼠活动状态、精神状态、警惕性以及捉拿时的反应等作为评价条目，构建肝郁脾虚证大鼠评价量表；钟宇晨[43]等选取凝血功能、血液流变学指标作为血瘀证动物模型评价依据。在四诊具体表现量化方面，主要运用行为学试验评价法和行为积分量表两种评价方式。如王伟霖[44]等采用旷场试验和高架十字迷宫试验，对痰瘀互结证动物的“焦虑”行为进行评估；同时，通过用棉签揩拭动物的眼、鼻、唇、下阴分泌物，并依据棉签的污染程度以及分泌物被揩去的难易程度划分等级，分别进行积分，以此评价痰瘀互结证动物分泌物异常增多的表现。

	寒湿痹阻证	湿热痹阻证	肝肾不足证
主症	(1) 关节冷痛，触之不温，皮色不红； (2) 疼痛遇寒加重，得热痛减。	(1) 关节肿热疼痛； (2) 关节触之热感或自觉热感。	(1) 关节疼痛，肿大或僵硬变形； (2) 腰膝酸软或腰背酸痛。
次症	(1) 关节拘急，屈伸不利； (2) 肢冷，或畏寒喜暖； (3) 口淡不渴。	(1) 关节局部皮色发红； (2) 发热； (3) 心烦； (4) 口渴或渴不欲饮； (5) 小便黄。	(1) 足跟痛； (2) 眩晕耳鸣； (3) 潮热盗汗； (4) 尿频，夜尿多。

Figure 2. Syndrome differentiation criteria for RA cold-damp obstruction, damp-heat obstruction, and liver and kidney deficiency syndromes
图 2. RA 寒湿痹阻证、湿热痹阻证及肝肾不足证辨证标准

参照《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》等[45] [46]中医行业标准，RA 寒湿痹阻证、湿热痹阻证以及肝肾不足证的辨证标准详见图 2。将辨证标准与造模动物的生理病理特征，以及现有造模方法所能达到的动物模型模拟程度进行深度融合，对相关指标予以重新界定与筛选，系统总结动物模型证候表现，

具体内容见表 3。随后开展量化指标的对应工作，对证候核心属性的量化指标和四诊具体表现的量化指标进行总结，最后参照苗明三课题组动物模型指标赋值方法[29]-[31]，拟定赋值标准为：主症赋值 50%，症候核心量化指标赋值 30%，次症赋值 20%，总计 100%。寒湿痹阻证和湿热痹阻证主症 4 项，每项赋值 12.5%，症候核心量化指标 2 项，每项赋值 15%，次症 4 项，每项赋值 5%；肝肾不足证主症 1 项，赋值 50%，症候核心量化指标 2 项，每项赋值 15%，次症 4 项，每项赋值 5%，详见表 4、表 5。

Table 3. Traditional Chinese medicine symptoms and manifestations in RA animal models
表 3. RA 动物模型中医证候表现

中医证型	主症	次症
寒湿痹阻	① 关节颜色偏白；	① 每日饮水量少于正常大鼠；
	② 关节温度低于正常大鼠；	② 每日尿量少于正常大鼠；
湿热痹阻	③ 受累关节丙酮冷刺激痛敏感；	③ 便溏；
	④ 自发痛行为：动物时有抬足、舔足。	④ 尿液色白。
肝肾不足	① 关节颜色相较于正常大鼠显著偏红；	① 每日饮水量多于正常大鼠；
	② 关节温度显著高于正常大鼠；	② 每日尿量多于正常大鼠；
	③ 受累关节热辐射痛敏感；	③ 便秘；
	④ 自发痛行为：动物频繁舔舐、啃咬患肢。	④ 尿液发黄。
	动物精神状态：大鼠精神萎靡、嗜睡、蜷缩、	① 体质量低于正常大鼠，低于造模前；
	扎堆、活动少，对声音、触动刺激反应迟钝、毛发	② 每日饮水量多于正常大鼠；
	干枯、稀疏、无光泽甚至脱落。	③ 每日尿量多于正常大鼠；
		④ 肛温高于正常大鼠。

Table 4. Quantitative indicators of core attributes of traditional Chinese medicine syndromes
表 4. 中医证候核心属性量化指标

中医证型	证候核心属性量化指标
寒湿痹阻	① 能量代谢相关指标显著低于正常大鼠。
	② 血液流变学指标显著低于正常大鼠。
湿热痹阻	① 能量代谢相关指标显著高于正常大鼠。
	② 血液流变学指标显著高于正常大鼠。
肝肾不足	① 证候相关指标水平：cAMP/cGMP 比值异常；
	② 关节病理学改变：骨质疏松、关节破骨细胞数量增多活跃。

Table 5. Quantitative indicators and methods for specific manifestations of the four diagnostic visits
表 5. 四诊具体表现量化指标及量化方法

四诊指标	量化方法参考
动物自发痛行为	参考左薇、刘静[47] [48]等每天固定时间段观察大鼠自发对躯体下部、尾部、后肢搔抓、舔咬、自噬的发生次数以评价大鼠自发痛行为。
动物精神状态	参考王加林、李丹阳[49] [50]等以大鼠活动度、毛发、神情、抓取时抵抗等为条目建立肾虚证表征评分表。
尿量	参考 Hoffman [51]等用疏水沙或代谢笼收集尿液。
便秘/便溏	参考梁雪丹[52]等通过观察大便形态赋予不同分值以评价大便性状；参考司原成[53]等通过计算粪便含水量以评价便溏。

3.3. 评价体系分层

目前 RA 病证结合动物模型的评价主要存在以下问题：一是未形成统一标准与规范化流程，各研究

团队评价指标选取不一；二是疾病维度评价指标单一，大部分团队选取关节肿胀一项指标作为疾病模型成立指标；三是中医证候评价主观性强且特异性不足。如寒湿痹阻证与肝肾不足证均用动物蜷缩、扎堆、活动度下降等一般性行为改变作为辨证依据，无法有效区分；四是指标量化不足，多以肉眼观察、文字描述等定性方式评价；五是指标评价体系缺乏层次结构与逻辑关联，未能体现指标间的递进关系与主次权重。上述缺陷导致不同研究实验结果可比性、可重复性较差，降低了中医药疗效评价与机制研究结论的科学性、可信度，不利于相关研究成果的临床转化应用。

基于此，本研究设想构建一个分层递进式 RA 病证结合动物模型综合评价体系，详见表 6。该体系贯穿模型筛选与构建、证候评估、机制验证及药效评估全过程。在体系设计上，遵循“分层递进、科学量化、简便高效”的原则，采用“操作易→操作难、非侵入→侵入、宏观→微观、快速筛查→精准验证”的递进逻辑。在此基础上，运用病证结合动物模型评价的专用方法[29]-[31]，整合前期建立的中西医指标赋值标准，实现对不同层级模型中西医吻合度的量化评估。

Table 6. Evaluation system for combining RA symptoms with animal models
表 6. RA 病证结合动物模型评价体系层次

检验层划分	价值	指标	适用情况	中西医吻合程度评价(%)
宏观表征 筛查层	快速、无创筛查。 操作简单，反映疾病 基本功能限制和中医 证候的表征。	1) 疾病基本功能限制： 关节肿胀肉眼测量 2) 中医证候表征： 寒湿/湿热痹阻证： ① 关节温度测温枪测量 ② 关节颜色肉眼观察 ③ 动物自发痛行为观察 肝肾不足证： 动物精神状态、毛发、活动度 肉眼观察	1) 模型建立初期 成功率筛查 2) 长期实验日常 追踪监测	寒湿/湿热痹阻证： 西医吻合度： 30/3 = 10 中医吻合度： 12.5 + 12.5 + 12.5 = 37.5 肝肾不足证： 西医吻合度： 30/3 = 10 中医吻合度：50/3 = 16.7
		1) 疾病核心临床表现量化 ① 关节炎临床积分 ② 机械痛阈检测 ③ 受累关节影像学改变 2) 中医证候直接证据量化 寒湿/湿热痹阻证： ① 热/冷痛阈检测 ② 饮水量 ③ 尿量 ④ 二便状态 ⑤ 尿液颜色 肝肾不足证： ① 动物精神状态量表 ② 造模前后体质量 ③ 饮水量 ④ 尿量 ⑤ 体温	1) 动物模型造模 成功确认 2) 药效观察研究	寒湿/湿热痹阻证： 西医吻合度： 30 + 15 + 15 = 60 中医吻合度： 37.5 + 12.5 + 5 + 5 + 5 + 5 = 70 肝肾不足证： 西医吻合度： 30 + 15 + 15 = 60 中医吻合度： 50 + 5 + 5 + 5 + 5 = 70
精准量化 确认层	客观、定量确认。 在无创条件下，反映 疾病的核心临床表现和中医 证候证据的量化。			
微观机制 验证层	机制阐释，终端确认。取材 分析，反映疾病 肿胀的生物学本质，和中医 证候的生物学 本质。	1) 疾病生物学本质 炎症因子水平 2) 中医证候生物学本质 寒湿/湿热痹阻证： 能量代谢相关指标水平 肝肾不足证： cAMP/cGMP 比值异常	药物作用机制研究	寒湿/湿热痹阻证： 西医吻合度： 60 + 15 = 75 中医吻合度： 70 + 15 = 85 肝肾不足证： 西医吻合度： 60 + 10 = 70 中医吻合度： 70 + 15 = 85

续表

微观机制探索层	更深入的机制探索。	1) 疾病生物学本质 ① 血清 IgG 和 IgM 水平 ② 光镜下观察滑膜、软骨、骨出现病理改变 2) 中医证候生物学本质 寒湿/湿热痹阻证： 血液流变学指标水平 肝肾不足证： 骨质疏松、关节破 骨细胞数量增多活跃 1) 寒湿痹阻证： 治疗方：乌头汤[45]； 对照方：荆防败毒散。 2) 湿热痹阻证： 治疗方：宣痹汤[45]； 对照方：三仁汤。 3) 肝肾不足证： 治疗方：独活寄生汤[45]； 对照方：六味地黄丸。	寒湿/湿热痹阻证： 西医吻合度： 75 + 15 + 10 = 100 中医吻合度： 85 + 15 = 100 肝肾不足证： 西医吻合度： 70 + 10 + 20 = 100 中医吻合度： 85 + 15 = 100
	以方测证 验证层	以方测证，反向验证。 通过观察 动物模型对证 方剂的特异性 反应，反向验证 动物模型证候属性和 造模效果。	结合量化确认层、 微观机制层使用 1) 动物模型造模效 果反证评价 2) 动物模型造模 方法研究

注：涉及疾病的指标为三个证型共用，涉及证候的指标则寒湿痹阻证、湿热痹阻证与肝肾不足证分开使用。

在宏观表征筛查层中以关节肿胀、疼痛、关节温度与色泽、动物精神状态等疾病及证候主症为核心，用肉眼观察与定量检测结合完成动物模型的快速初筛。针对该层级某些指标肉眼观察无法精准量化的局限，本研究将肉眼观察指标按原赋值标准的 1/3 折算纳入成模吻合度计算，且不参与下一层次指标叠加，规避主观评价偏差，保证初筛结果的相对合理性。精准确认层则对疾病与证候的主次宏观表征开展无创精准量化检测，实现造模结果的客观核验。微观机制层进一步细化为验证层与探索层，分层界定核心确认指标与拓展探究指标，形成主次分明、精准适配的终端评价体系。

在微观机制层中，本研究对微观机制层进行了细致划分，明确区分为验证层与探索层。Marco-Bonilla 等[54]-[56]发现，抗体在 RA 动物模型中的检出率呈现不稳定性，与疾病实际严重程度的相关性较弱，且易受不同造模方法的干扰，尤其在 CIA 模型中，自身免疫反应的发展进程相对迟缓，难以实现有效检测。相比之下，炎症因子水平与病理损伤程度之间展现出较为稳定的平行关系[57]-[59]，因此更适宜作为动物模型终端确认的关键性指标，划入验证层。进一步分析能量代谢指标与血液流变学指标之间的内在联系，二者可分别反映内部能量代谢状态的改变以及外在微循环功能障碍的程度。根据《建立规范》中的阐述，可发现二者呈现相同变化趋势，但在鉴别寒热属性方面，能量代谢指标比血液流变学指标更具特异性，杨晓楠[60]等发现 RA 寒湿痹阻证与湿热痹阻证分别存在 19 个和 38 个特征性差异代谢物，且能量代谢通路的异常激活与 RA 寒证的发生发展密切相关，提示能量代谢指标可作为 RA 寒热证型鉴别的关键生物学依据。而血液流变学指标则与“血瘀证”具有较强的相关性，在众多研究中被确立为该证候的核心量化指标[43][61]-[66]，对寒热辨证没有特异性。另外，从病因学角度分析，中医经典理论如《素问·离合真邪论篇》所述“寒则血凝泣”及《伤寒杂病论》所载“热之所过，血为之凝滞”明确指出，寒邪与热邪均可导致血瘀病理状态。因此能量代谢指标更适宜作为动物模型终端确认的关键性指标，划入验证层。除此之外，本研究将疾病关节病理学改变和肝肾不足证关节骨质疏松病理改变划入探索层，原因在于，RA 早期证型中，寒湿痹阻证和湿热痹阻证的骨侵蚀尚不明显，而肝肾不足证与骨质疏松二者仅为高危相关性，而非绝对的、必然的因果关系，故将其划入探索层更为合理。微观机制探索层可结合具体的实验目的使用，如研究 RA 动物模型微循环障碍或免疫水平等。

最后，构建“以方测证”验证层，该验证层结合量化确认层与微观机制层指标的改善情况，反向检验造模方法的有效性。“以方测证”法使得动物模型拟临床思路形成完整闭环，显著提升了动物模型应

用于临床的有效性与说服力,是评价动物模型证候属性的重要手段。然而,中药复方具有多效应性特征,即同一中药复方可对多种不同证候产生改善效果。例如,一个具有补脾益气功效的复方,对肺气虚证亦能发挥一定程度的改善作用。从作用效果层面分析,中药复方与证候之间呈现出“一对多”的对应关系,故单纯采用“以方测证”法存在不够严谨的问题[32]。但从最佳疗效的角度考量,唯有当方药配伍与病变机制高度契合时,方能实现最优的治疗效果。基于上述理论,有研究者[67]提出设置“类方对照”的方法。此方法要求,不仅需证实治疗方剂对特定证候具有显著疗效,还需证明其他功效相似方剂对该证候的疗效低于治疗方剂,以此确保“以方测证”结果的特异性。因此,在“以方测证”验证层中,除设置与证候相对应的治疗方剂外,还选取与证候的对应性低于该治疗方,但功效相似的类方作为对照。

4. 反思和总结

病证结合动物模型是解析 RA 发病机制与演变规律的核心工具,其科学价值与临床转化意义不言而喻。然而,当前研究仍面临若干问题,可从证候模拟精准性与评价体系科学性两方面深入剖析。

4.1. 肝肾不足证模拟的困境与突破方向

目前 RA 肝肾不足证动物模型的构建存在显著局限性,单纯在肾虚痹模型基础上叠加外部因素难以实现有效模拟。以性腺切除术构建的肾虚痹模型虽在宏观精神状态上与肝肾不足证有一定相似性,但核心量化指标显示其主要表现为 cAMP/cGMP 比值降低的“肾阳虚”特征[68],与 RA 肝肾不足证“肝肾阴精亏虚”的核心病机存在本质区别。此外,RA 肝肾不足证并非肝阴虚与肾阴虚病机的简单叠加,而是具有明确的病理演进过程:作为 RA 中晚期最常见的证型,其形成大多源于早期风寒湿热之邪痹阻经络关节致气血运行不畅,久郁化热,热邪长期灼伤筋骨,持续耗伤肝肾阴血与津液,最终导致阴精亏虚[69]-[71]。基于上述演进特征,未来造模可优先选用炎症反复发作、慢性病程的 RA 大鼠或老年鼠,通过长期炎症刺激模拟临床中晚期病理状态;亦可先构建 RA 寒湿痹阻证或湿热痹阻证基础模型,待其炎症反复发作自然进展至中晚期后,采用“以方测证”法验证是否转化为肝肾不足证。上述策略虽在理论上更契合 RA 肝肾不足证的自然演进规律,但存在实验周期长、证型转化不确定性高等局限性。

此外,其他疾病领域中肝肾不足证动物模型的构建方法论,亦可为 RA 肝肾不足证模型的研制提供重要的借鉴。例如,在围绝经期干眼症、急性癫痫等疾病的模型构建中,研究者常采用“长期激怒法”和“温燥药物灌胃法”以复现肝肾不足的病理状态[72]-[74]。深入剖析其病机,这与 RA 由寒湿痹阻证向肝肾不足证转化的演进规律具有内在一致性:一方面,临床针对寒湿痹阻证的治疗常需运用温燥之品以散寒祛湿,然长期过量使用易耗伤阴血;另一方面,RA 肝肾不足证患者合并抑郁症的发生率较高[11][75],其机制在于长期慢性疼痛及关节功能受限,往往伴随持续的情志刺激与心理应激,而抑郁症会使身体长期处于慢性炎症状态,反过来诱发或加重 RA,形成恶性循环,这与“长期激怒法”所模拟的致病环境高度契合。已有研究证实 RA 与抑郁症存在双向相关性,两类患者外周血中均可见部分相同炎症因子水平升高,提示二者可能由共同的炎性机制介导[75]-[77]。动物模型的最终目的是服务于临床研究,因此关注临床中密切相关的共病关系,是动物模型“拟临床”构建思路的核心体现。

进一步而言,临床实际情况中患者的证候往往呈现动态演进特征,临床医师需根据证候变化调整治疗方剂,这与现有动物模型“一病一证”的静态特征存在显著差异。杨勇[78]认为,证候本身是疾病发生、发展的过程,反映的是机体的整体变化。苗明三[32]认为传统病证结合静态动物模型未能体现中医整体观念,主张构建动物模型时对证候发展进行动态监测,以提高模型与中医证型的匹配度。基于此,在[79]中,唐华燕等解析了系统性红斑狼疮动物模型“动态建模”策略的可行性与设计方法,提出应依据疾病中医证候演变规律,采用分阶段、分证型、分时机的动态药物干预建模法,并通过“熵权法”计算不同阶段指

标权重以评价动物模型。RA 肝肾不足证作为疾病中晚期最常见证型，具有明确的时序性特征，因此可借鉴“动态建模”思路提升模型的拟临床精准度。具体实施方案可设计为：第一阶段建立 RA 寒湿痹阻证基础模型；第二阶段在成模基础上联合采用温燥药物灌胃与长期激怒法，构建“寒湿痹阻证-肝肾不足证”动态转化模型；第三阶段采用“分层递进评价体系”结合“熵权法”对造模效果进行综合评价与验证。

4.2. 评价体系优化路径

现有 RA 中医证候动物模型评价体系存在辨证指标单一化的核心问题，过度依赖动物饮食、二便等宏观行为学参数，缺乏能够特异性反映中医证候本质的量化指标。针对寒热辨证，设想构建 4℃/27℃ 双温区选择箱实验系统，通过量化动物在不同温度区域的停留时长与穿梭频次，客观评估“畏寒喜暖”的证候特征；同时设计冷热板实验，记录动物在低温/高温板上的抬足次数与潜伏期，量化评价关节“得热痛减、得冷则舒”的表现。对于湿热痹阻证常见的“心烦”症状，可采用旷场实验进行行为学评估；而肝肾不足证的核心症状“腰膝酸软”，则可通过抓力实验、悬挂实验等肌力测试方法进行量化判定。从中医理论而言，“肾主骨生髓，肝主筋束骨”，肝肾亏虚则筋骨失养、痿软无力；从现代病理生理学角度分析，RA 中晚期患者因长期慢性炎症刺激与疼痛制动，普遍存在肌肉废用性萎缩、肌力下降及运动功能障碍，二者具有高度的病理契合性，因此肌力测试可作为评价“腰膝酸软”表现的客观指标。

此外，在构建寒热属性 RA 病证结合动物模型时，应重视动物品系与个体体质的选择。根据中医“从化”理论，外感寒热之邪侵袭机体后，其病理转归会随着宿主体质的寒热属性发生转化。陈小野[80]等发现，BALB/c 小鼠体质偏寒，ICR 小鼠体质明显偏热；后续多项研究进一步发现[81][82]，即使在同一品系内部，通过体质筛选法获得的常体、寒体及热体大鼠，在基础掌温、自主活动度、热痛阈值、血清代谢物谱及核心代谢通路等多个维度均存在显著差异。因此，在造模前应设计体质预筛选环节以提高寒热证模型稳定性与特异性。

4.3. 评价体系局限性反思

本文建立的分层评价体系对 RA 动物模型评价体系进行了初步优化，但仍存在以下局限：第一，指标的分层主要依据文献经验与专家判断，缺乏大样本实验数据验证；第二，不同 RA 动物模型(如 CIA、AIA 等)的病理机制与临床表型存在差异，本体系在跨模型适用性上尚未充分验证；第三，本体系是基于现有评价方法的理论分析，晨僵等核心临床表现在 RA 动物模型评价中仍缺乏成熟的量化方法。故未来研究应积极地传统动物模型评价体系基础上，融合现代人工智能技术。目前，人工智能已被广泛应用于动物模型的诊断筛选、行为学精准识别与量化分析等领域，显著提升了评价结果的准确性与客观性。Gautam 等[83]开发了基于动物姿态估计与监督式机器学习的视频分析系统，实现了癫痫小鼠模型发作严重程度的精准量化评估。与传统人工评估相比，该系统具有非侵入性、分析速度快、效率高且精准等显著优势。这种基于视频追踪的行为识别与分析技术，为 RA 动物模型的评价体系优化提供了重要借鉴。晨僵是 RA 的核心临床表现之一，也是疾病活动度的关键评估指标，目前尚无成熟的量化方法。本文提出一种可行的技术方案：在动物笼具侧面部署高清摄像头，于动物苏醒前后的关键时间点进行连续视频采集，通过人工智能算法自动提取并分析“动物从静止到迈出第一步的时间”、“晨僵时段运动平均速度”以及“膝关节角度”等关键运动学参数，从而实现对动物模型晨僵这一模糊表型的客观、精准量化。

随着人工智能技术的发展，AI 驱动的虚拟疾病模型有望逐步替代传统动物模型，其在疾病模拟精准度方面展现出显著优势。已有研究[84]-[86]系统论证了融合机器学习、深度学习、生理药代动力学模型的

AI 模拟技术, 可作为传统动物实验的替代与补充工具。该技术在药物研发全流程中的预测准确率较传统动物实验高, 能够显著减少实验动物使用量并降低研发成本。未来, “AI 早期模拟 + 关键节点动物验证” 的混合研究模式将成为生物医药领域的新范式。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目 2023J1807。

参考文献

- [1] National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases (Peking Union Medical College Hospital), Chinese Association of Rheumatology and Immunology Physicians, Rheumatology and Immunology Professional Committee of Chinese Rehabilitation Medical Association, *et al.* (2024) 2024 Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **63**, 1059-1077.
- [2] Misra, D.P. (2025) Clinical Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Including Comorbidities, Complications, and Long-Term Follow-Up. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **39**, Article 102020. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.102020>
- [3] Salvetti, F., Demaj, A., *et al.* (2025) Noto G. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: One Year in Review 2025. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **43**, 1533-1540.
- [4] 柳玉佳, 王莘智, 旷惠桃, 等. 类风湿关节炎中医证候、证素分布的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(1): 79-83.
- [5] 陈爱林, 刘茜, 朱红英, 等. 基于数据挖掘探讨陕西省名中医徐玲治疗类风湿关节炎的经验[J]. 基层中医药, 2025, 4(6): 90-96.
- [6] 王晨彤, 姜德友. 我国类风湿性关节炎中医证候分布频率 Meta 分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(4): 439-450.
- [7] 石垚, 危佳敏, 罗文花, 等. 200 例类风湿关节炎患者中医证型、疾病活动度及血脂相关指标之间的相关性研究[J]. 实用中医内科杂志, 2025, 39(11): 71-74.
- [8] 申钰瑶, 李晶涛, 杨煜辰, 等. 2506 例类风湿关节炎不同病程患者中医证型分布特点及中医药疗效评价——一项真实世界回顾性研究[J]. 中医杂志, 2025, 66(23): 2453-2459.
- [9] 魏海华. 活动期类风湿关节炎中医证型分布与实验室指标的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [10] 林娜, 张彦琼, 肖长虹, 等. 类风湿关节炎寒湿痹阻证和湿热痹阻证动物模型建立规范[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(6): 47-54.
- [11] 张文瑞, 杨爽, 吕新亮. 类风湿关节炎中医实验动物模型研究进展[J]. 西部中医药, 2024, 37(4): 106-111.
- [12] 叶亲彬. 二至丸联合甲氨蝶呤对肾虚痹证大鼠骨稳态失衡的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [13] 陶黎, 刘梅洁, 薛欣, 等. 益肾蠲痹丸对肾虚胶原诱导性关节炎大鼠踝关节骨质破坏的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(5): 420-426.
- [14] 张馨妍, 孙龙吉, 郑慧兰, 等. 基于 RANK/RANKL/OPG 通路探讨祛痹片对去势后胶原诱导性关节炎大鼠骨吸收的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(12): 1461-1468.
- [15] 石玉红, 杨欢, 冉海凤, 等. 基于 UPLC-MS 技术研究右归饮在正常大鼠和腺嘌呤所致肾虚大鼠的入血成分[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(9): 2287-2297.
- [16] 边雨婷, 张艳珍, 陶庆文, 等. 祛痹片调控 cGAS-STING 信号通路改善肾虚证胶原诱导性关节炎大鼠炎症水平机制研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(18): 5006-5015.
- [17] 佟金霖. 益肾蠲痹丸通过 SDF-1/CXCR4 信号轴改善骨髓破骨微环境抑制肾虚型类风湿关节炎骨侵蚀的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2025.
- [18] 孙龙吉. 祛痹片对去势后 CIA 模型大鼠踝关节形态学的影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [19] 张馨妍. 祛痹片调控 RANK/RANKL/OPG 通路干预去势后 CIA 大鼠骨吸收的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [20] 郑慧兰. 祛痹片调控 Wnt/ β -Catenin 通路干预去势后 CIA 大鼠的骨形成机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北

京中医药大学, 2022.

- [21] 王燕. 肾虚痹证(类风湿性关节炎)病证结合动物模型制作方法研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [22] 张新伟, 阿热艾·阿达力, 豆江移, 等. 类风湿关节炎病证结合动物模型研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(34): 3868-3871.
- [23] 魏艳霞, 李鑫, 林也, 等. 类风湿关节炎病证结合动物模型研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(10): 1485-1488.
- [24] 赵宏艳, 王燕, 于峥, 等. 益肾蠲痹丸对肾虚证与脾虚证 CIA 大鼠免疫因子的调节作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(3): 261-263.
- [25] 王燕, 赵宏艳, 刘梅洁, 等. 类风湿关节炎肾虚证大鼠模型的建立[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(9): 973-982.
- [26] 泮旭铭, 陆周翔. 金匱肾气丸对肾阳虚型类风湿性关节炎骨质疏松模型小鼠的保护作用机制研究[J]. 浙江中医杂志, 2023, 58(5): 316-319.
- [27] 陈颖颖, 罗静, 徐愿, 等. 肾阳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.
- [28] 刘建勋. 病证结合动物模型拟临床研究思路与方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [29] 徐舒婷, 姬叔梅, 方晓艳, 等. 川崎病动物模型的中西医临床病证特点分析[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(8): 87-91.
- [30] 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 165-169.
- [31] 朱正望, 朱平生, 苗明三. 基于中西医临床病证特点的胆汁淤积性肝病动物模型评价[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(12): 2959-2964.
- [32] 苗明三, 彭孟凡, 刘思哲, 等. 基于文献分析的中医药动物模型评价方法介绍[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 132-140.
- [33] 梁媛, 余楷杰, 巩子汉, 等. 证候动物模型研制的现状、瓶颈与发展路径探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3): 385-388+419.
- [34] Berglin, E. and Dahlqvist, S. (2013) Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **42**, 362-368. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.776103>
- [35] van der Linden, M.P.M., Knevel, R., Huizinga, T.W.J. and van der Helm-van Mil, A.H.M. (2011) Classification of Rheumatoid Arthritis: Comparison of the 1987 American College of Rheumatology Criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Criteria. *Arthritis & Rheumatism*, **63**, 37-42. <https://doi.org/10.1002/art.30100>
- [36] Tian, X.P., Wang, Q., Jiang, N., et al. (2024) Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis: 2024 Update. *Rheumatology and Immunology Research*, **5**, 189-208. <https://doi.org/10.1515/rir-2024-0028>
- [37] Di Matteo, A., Bathon, J.M. and Emery, P. (2023) Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, **402**, 2019-2033. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01525-8)
- [38] Jang, S., Kwon, E. and Lee, J.J. (2022) Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 905. <https://doi.org/10.3390/ijms23020905>
- [39] Iyer, P. and Lee, Y.C. (2021) Why It Hurts. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **47**, 229-244. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2020.12.008>
- [40] Kikyo, N. (2023) Circadian Regulation of Macrophages and Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12307. <https://doi.org/10.3390/ijms241512307>
- [41] Komatsu, N. and Takayanagi, H. (2022) Mechanisms of Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis—Immune Cell-Fibroblast-Bone Interactions. *Nature Reviews Rheumatology*, **18**, 415-429. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00793-5>
- [42] 陈家旭, 张凯文, 李晓娟, 等. 中医证候研究[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022.
- [43] 钟宇晨, 匡海学, 王秋红. 酒炙前后当归多糖对血瘀证大鼠的作用研究及机制探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(5): 495-501.
- [44] 王伟霖, 齐姝博, 王钰, 等. 痰瘀互结证小动物模型类人证候评价量表理论思路及类人证候测量方法构建[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(10): 68-73.
- [45] 姜泉, 巩勋, 焦娟, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南(2025 年) [J]. 中医杂志, 2025, 66(17): 1842-1856.

- [46] 巩勋, 姜泉. 类风湿关节炎“病证结合”诊疗模式探析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(4): 86-88.
- [47] 刘静, 穆敬平, 廖恒. 低频电针对脊髓损伤致急性自发痛模型大鼠急性痛超敏的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(10): 606-608.
- [48] 左薇, 穆敬平, 许明军. 夹脊穴电针对实验性脊髓损伤后中枢性疼痛模型大鼠自发痛行为学和痛超敏现象的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(27): 17-20.
- [49] 王加林, 陈柏辉, 杨斌, 等. 溃疡性结肠炎脾虚证动物模型的构建与评价[J/OL]. 中药药理与临床: 1-17. <https://www.cnki.net/doi/10.13412/j.cnki.zyyl.20250612.002>, 2025-06-17.
- [50] 李丹阳, 艾民, 周派, 等. 肾虚证阿尔茨海默病病证结合小鼠模型的构建及评价[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(5): 102-109.
- [51] Hoffman Jessica, F., Fan Anya, X., Neuendorf Elizabeth, H., et al. (2018) Hydrophobic Sand Versus Metabolic Cages: A Comparison of Urine Collection Methods for Rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, **57**, 51-57.
- [52] 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.
- [53] 司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 等. 脾胃虚弱型肥胖小鼠模型的建立与评价[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(2): 177-179+186.
- [54] Marco-Bonilla, M., Fresnadillo, M., de la Riva-Bueno, M., Herrero-Beaumont, G., Largo, R. and Mediero, A. (2025) Animal Models in Rheumatoid Arthritis: Is There a Correlation between Autoantibodies in Human Pathology and Animal Models? *Biology*, **14**, Article 460. <https://doi.org/10.3390/biology14050460>
- [55] Zhao, T., Xie, Z., Xi, Y., Liu, L., Li, Z. and Qin, D. (2022) How to Model Rheumatoid Arthritis in Animals: From Rodents to Non-Human Primates. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 887460. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.887460>
- [56] Vossenaar, E.R., Nijenhuis, S., Helsen, M.M.A., van der Heijden, A., Senshu, T., van den Berg, W.B., et al. (2003) Citrullination of Synovial Proteins in Murine Models of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **48**, 2489-2500. <https://doi.org/10.1002/art.11229>
- [57] 刘肃, 张鑫, 王春生. 类风湿性关节炎患者血清炎症细胞因子水平及其临床意义分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(9): 4100-4105.
- [58] 闫大伟, 万磊, 张孟雨, 等. 炎症相关细胞因子表达升高与类风湿关节炎病情程度的相关性分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(8): 715-722.
- [59] 李凌云. 炎症细胞因子与类风湿性关节炎活动度的相关性[J]. 浙江实用医学, 2025, 30(1): 33-35.
- [60] 杨晓楠, 束永康, 徐洁, 等. 整合多组学研究探讨类风湿关节炎中医寒热证型的差异[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(9): 4567-4571.
- [61] 王东平, 刘畅, 朱一豪, 等. 肾虚血瘀型 Kümmell 病大鼠模型的构建与验证[J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(4): 519-530.
- [62] 李晓燕, 唐苗苗, 赵彦彦. 芪蛭地黄汤联合缬沙坦治疗糖尿病肾病肾虚血瘀型患者的临床疗效及其尿蛋白和血液流变学的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2026, 21(2): 313-317.
- [63] 王阔枫, 蒋茂剑, 王蓉, 等. 益气养阴通络方联合达格列净治疗气阴两虚血瘀型糖尿病肾病的疗效及对肾功能、血液流变学的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2026, 43(2): 335-341.
- [64] 陈文佳, 李涛, 胥明珠, 等. 基于症状映射的类风湿关节炎瘀血阻络证生物内涵研究及其病证结合动物模型建立和评价[J]. 药学报, 2023, 58(8): 2434-2441.
- [65] 薄纯平, 杨智华, 杜海芳, 等. 基于病证结合动物模型探讨血瘀对类风湿关节炎骨破坏的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(9): 1078-1086.
- [66] 陈文佳. 瘀血痹阻缓解类风湿关节炎瘀血阻络证的“病-证-症-方”关联原理研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2025.
- [67] 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.
- [68] 唐维我, 张会永, 李芹, 等. 肾阳虚证动物模型造模方法及模型评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(4): 1317-1324.
- [69] 宋思淼, 王玲. 基于“筋骨-经脉”理论从肝、脾、肾三脏论治类风湿关节炎[J]. 中医临床研究, 2023, 15(12): 10-14.
- [70] 王秀芳, 赵衍振, 樊冰, 等. 早期类风湿关节炎患者的临床特点与中医证候分布规律研究[J]. 风湿病与关节炎,

- 2021, 10(8): 6-9.
- [71] 赵衍振. 早期类风湿关节炎的临床特点与中医证候相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [72] 田赛男, 刘桂成, 陈瑶, 等. 围绝经期干眼肝肾阴虚证大鼠模型的建立与评价[J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(9): 1270-1279.
- [73] 李瑞暖, 刁丽梅. 探索急性癫痫肝肾阴虚证病证结合动物模型构建思路[J]. 中医药学报, 2023, 51(2): 88-92.
- [74] 樊蔚虹, 岳广欣, 李素香, 等. 长期激怒致肝肾阴虚证动物模型研制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001(9): 67-69.
- [75] 林凤梅. 类风湿性关节炎并发抑郁症的影响因素分析及作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [76] 范凯健, 王丽彬, 黄琳, 等. 类风湿性关节炎与抑郁症的相关性研究进展[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(7): 666-668.
- [77] 张博. 类风湿性关节炎与抑郁症相关性研究进展[J]. 中国处方药, 2020, 18(11): 17-18.
- [78] 杨勇. 中医证候模型建立的若干关键问题思考[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 3869-3871.
- [79] 钦扬, 唐华燕. 系统性红斑狼疮动物模型的中医病证结合动态建模策略[J]. 中医杂志, 2025, 66(19): 2006-2013.
- [80] 陈小野, 张宇鹏, 张晓娟, 等. 4 种小鼠的寒、热体质研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2005(16): 2107-2110.
- [81] 陈芳. 寒、热体质大鼠代谢特征及中药调体作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [82] 闫宫花, 郭开恩, 曾鑫, 等. 知母、肉桂对寒热体质大鼠冷敏感通道 TRPM8、TRPA1 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(8): 2035-2039.
- [83] Sabnis, G.S., Hession, L., Mahoney, J.M., Mobley, A., Santos, M., Geuther, B., *et al.* (2025) Visual Detection of Seizures in Mice Using Supervised Machine Learning. *Cell Reports Methods*, **5**, Article 101242. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2025.101242>
- [84] Minagar, A. and Sahraian, M.A. (2026) From Rodents to Algorithms: The Rise of Virtual Animals in Drug Development and Neuroscience. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **260**, Article 109234. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2025.109234>
- [85] Diogo Gonçalves, S., Rodrigues, M., Avidos, M., Morais, A.B. and Caramelo, A. (2025) Use of Artificial Intelligence in Animal Experimentation: A Review. *Toxicology Letters*, **411**, 89-100. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2025.07.1417>
- [86] Gangwal, A. and Lavecchia, A. (2025) Artificial Intelligence in Preclinical Research: Enhancing Digital Twins and Organ-on-CHIP to Reduce Animal Testing. *Drug Discovery Today*, **30**, Article 104360. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2025.104360>