

基于中西医临床病症特点的甲状腺功能亢进症动物模型分析

王梓仪, 黄淑敏, 张倩, 廖晓倩, 范星宇, 胡志希*

(湖南中医药大学, 长沙 410208)

[摘要] 甲状腺功能亢进症是以临床高代谢的症状体征和交感神经兴奋为主要表现的一种全身性疾病。该研究基于甲亢的各项中西医临床诊断标准,对现有的甲亢动物模型进行归纳总结及临床吻合度评价。在模型评价中,西医吻合度较高的模型有外源性给药模型、表达促甲状腺素受体(TSHR)的腺病毒免疫模型、核酸免疫模型、病证结合法中的阴虚火旺证模型,中医吻合度高的模型有外源性给药模型、表达TSHR的腺病毒免疫模型、病证结合法中的肝阳上亢证及阴虚火旺证模型,综合中西医吻合度及优缺点,较为理想的甲亢动物模型为外源性给药模型和表达TSHR的腺病毒免疫模型。该研究在评价甲亢动物模型的中西医临床吻合度外,分析了现有甲亢动物模型的优缺点及存在的问题,大部分甲亢动物模型与临床上甲亢的复杂性不相符,且尚未形成规范统一的证候模型辨证标准及四诊信息采集标准,对于中医病证结合的甲亢模型研究较少。对此提出了甲亢动物模型的改进方向及完善评价体系的必要性,使甲亢动物模型更贴近临床,为甲亢的中药疗效判定及探讨药理作用的探讨提供了理论基础,为后续研究甲亢的发病机制、防治措施提供理论依据,以期建立更完善的符合中西医临床特点的甲亢病证结合模型。

[关键词] 甲状腺功能亢进症; 动物模型; 临床病证; 中西医

[中图分类号] R25;R242;R2-031;R285;R581.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)06-0192-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220698

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220127.1418.001.html>

[网络出版日期] 2022-01-28 14:26

Analysis of Animal Models of Hyperthyroidism Based on Characteristics of Clinical Symptoms of Traditional Chinese and Western Medicine

WANG Zi-yi, HUANG Shu-min, ZHANG Qian, LIAO Xiao-qian, FAN Xing-yu, HU Zhi-xi*

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] Hyperthyroidism is a systemic disease characterized by clinical signs and symptoms of hypermetabolism and sympathetic nervous excitement. Based on the clinical diagnostic criteria of traditional Chinese and western medicine for hyperthyroidism, the present study summarized and evaluated animal models of hyperthyroidism. In model evaluation, the models with high coincidence degree in western medicine included the exogenous drug delivery model, the model immune to adenovirus expressing thyrotropin receptor (TSHR), the model immune to nucleic acid, and the model of yin deficiency and effulgent fire syndrome in the disease-syndrome combination. The models with high coincidence degrees in traditional Chinese medicine included the exogenous drug delivery model, the model immune to adenovirus expressing TSHR, and the model of liver-yang ascendant hyperactivity syndrome and the model of yin deficiency and effulgent fire syndrome in the disease-

[收稿日期] 2021-11-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774208);广东省重点领域研发项目(2020B1111100001);湖南省自然科学基金项目(2020JJ4062, 2019JJ50447, 2020JJ5408);湖南省研究生科研创新项目(CX20200784);湖南省学位与研究生教改重大课题(2020JGZX012);湖南省研究生培养创新基地项目(2019-45);湖南省中医药科研项目(2021180);湖南中医药大学科研基金项目(2019XJJ012)

[第一作者] 王梓仪, 博士, 从事心脑血管病中医证候本质与证治规律研究, E-mail: 464974834@qq.com

[通信作者] * 胡志希, 二级教授, 博士生导师, 从事心脑血管病中医证候本质与证治规律研究, E-mail: 515800272@qq.com

syndrome combination. In light of the coincidence degree, and advantages and disadvantages of traditional Chinese and western medicine, the ideal hyperthyroidism animal models are the exogenous drug delivery model, and the model immune to adenovirus expressing TSHR. In addition to the evaluation of the coincidence degree of animal models of hyperthyroidism in traditional Chinese and western medicine, this study also analyzed the advantages, disadvantages, and problems of the animal models of hyperthyroidism. Most of the animal models of hyperthyroidism were not consistent with the complexity of hyperthyroidism in clinical practice, and standardized and unified syndrome differentiation standards and four-examination information collection standards have not yet been formed. Besides, there have been few studies on the hyperthyroidism model in disease-syndrome combination in traditional Chinese medicine. To make the animal models of hyperthyroidism suitable for clinical practice, the present study proposed the improvement directions of animal models of hyperthyroidism and the necessity of promoting the evaluation system to provide a theoretical basis for the evaluation of the curative effect of Chinese medicine on hyperthyroidism, and exploration of its pharmacological action, as well as the follow-up research on the pathogenesis, prevention, and treatment of hyperthyroidism, which is expected to establish a perfect disease-syndrome model of hyperthyroidism in line with clinical characteristics of traditional Chinese and western medicine.

[Keywords] hyperthyroidism; animal models; clinical disease and syndrome; traditional Chinese and western medicine

甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢),是指由于各种原因引起甲状腺合成、分泌过量的甲状腺激素,随之导致机体代谢功能亢进,循环系统、神经系统、消化系统功能兴奋性增强的一种临床综合征^[1]。临床上主要表现为心悸、出汗、进食和大便次数增多及体质量减少等机体代谢亢进和交感神经兴奋的症状^[2]。多数患者还常常合并有突眼、眼睑水肿、视力减退等症状,严重影响了患者的生活质量^[3]。甲亢总发病率为3%,其中Graves病患率高达0.53%,亚临床甲亢患病率为0.44%,女性发病率高于男性,发病率呈现逐年增加及低龄化趋势^[4-5]。由于其病因及发病机制不明确,目前治疗主要以缓解临床症状为主,未经治疗或控制不良的甲亢患者存在并发骨质疏松症、心房颤动、心力衰竭等疾病的可能。建立良好的甲亢动物模型对其病因病机的研究及临床防治有着重要的意义,故本研究根据甲亢中西医临床病证的特点,对现有的甲亢动物模型的造模机制、优缺点、临床吻合度进行分析探讨,为建造符合中西医临床特点的甲亢动物模型提供参考。

1 甲亢的发病机制

1.1 现代病因病机 甲亢的病因主要与遗传因素、环境因素、精神因素、自身免疫等因素密切相关。其中最核心的因素是由体液免疫和细胞免疫共同参与而发病的自身免疫反应。其次,碘的摄入、吸烟、细菌感染、药物等外因也可导致甲亢的发生。

也有研究认为,自身原因也可导致甲亢的发生,比如精神刺激通过调控激素水平,使机体的免疫功能下降,从而诱导甲状腺自身抗体的产生,最终导致甲亢^[6]。

1.2 中医病因病机 甲亢属于全身性疾病,在中医学中并没有明确的病名,历代医家根据甲亢的症状及临床表现将其归为“瘰病”“瘰瘤”“内伤发热”的范畴^[7]。甲亢的病位在心、肝、脾,病机错综复杂,病理性质多为虚实夹杂。其主要的病因有先天禀赋不足、情志因素、饮食及水土失宜、外感邪毒4个方面。可将其病机概括为阴虚阳亢、痰瘀内结、气阴两虚、痰凝气滞、脾虚湿滞等^[8]。

2 甲亢的西医诊断标准与中医辨证标准

2.1 西医诊断标准及临床表现 西医诊断标准、临床表现参照《甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)》^[9]和向光大主编的《临床甲状腺病学》^[10],见表1。甲状腺肿分级量化参照《诊断学基础》(第3版)^[11],见表2。

在判断与西医临床症状符合度时,根据苗明三教授对中医药动物模型评价新方法^[12],西医诊断指标分为核心指标、主要指标、次要指标,西医吻合度对应占比分别为60%、30%、10%。核心指标为①临床高代谢的症状和体征;②甲状腺体征,甲状腺肿或甲状腺结节;③促甲状腺素(TSH)浓度降低,血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)浓度升高;④甲状腺彩超检查提示甲状腺呈

弥漫性肿大,血流丰富,内部回声密集且分布不均匀,部分有低回声小结节改变。每一项赋值15%。主要指标为⑤血清总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)、血清总甲状腺素(TT₄)升高;⑥皮肤湿润,胫前和足背皮肤色素沉着;⑦甲状腺能触及到震颤,并伴有血管杂音;⑧眼睛畏光、流泪、视力下降,肌无力、肌萎缩等。每一项赋值7.5%。次要指标为⑨甲状腺TSH受体抗体(TRA_b或TSA_b)阳性;⑩眼球突出或其他浸润性眼征。每一项赋值5%。以上总分值为100%。

表1 甲亢西医诊断标准
Table 1 Diagnostic criteria of western medicine for hyperthyroidism

指标	表现
临床表现	怕热多汗,皮肤温暖潮湿,体质量下降; 甲状腺呈对称性肿大,可随吞咽上下移动,无压痛; 烦躁易激惹,紧张焦虑,注意力不集中,双手手指和舌震颤,腱反射活跃
实验室检查	促甲状腺素(TSH)浓度降低; 血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT ₃)、血清游离甲状腺素(FT ₄)浓度升高; 甲状腺自身抗体(TRA _b 、TPOAb、TgAb)阳性
影像学检查	甲状腺彩超检查提示甲状腺呈弥漫性肿大,血流丰富,内部回声密集且分布不均匀; 甲状腺核素显像提示多发热结节或冷、热结节

表2 甲状腺肿大分级标准
Table 2 Grading standard for goiter

分度	定义
I度	甲状腺外观无异常,但手可触及肿大
II度	可见甲状腺肿大,肿大范围未超过胸锁乳突肌外缘
III度	可见甲状腺明显肿大,肿大范围超过胸锁乳突肌外缘

2.2 中医辨证标准 甲亢的中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》及《中医病证诊断疗效标准》^[13-14]中的辨证分型标准,将其分为痰火内扰证、心肝阴虚证、气滞痰凝证、阴虚阳亢证、气阴两虚证、脾肾阳虚证6种证型,见表3。为评价甲亢动物模型与中医临床诊疗标准的吻合情况,根据苗明三教授对中医药动物模型评价新方法^[12],对表3的各项指标标注,每项赋值,中医临床诊断指标根据2017年出版的《中医临床诊疗指南释义(气血津液病分册)》^[15]分为主证和次证,中医吻合度对应占比分别为60%、40%。共同主证为①颈前肿大;②烦躁易怒;③心悸多汗,心慌;④头晕目眩,目胀;⑤双手震颤。符合一项赋值为12%;次证为①汗出气促;②易饥饿,多食消瘦;③两眼外凸;④手足心热,口咽干燥;⑤颜面浮肿、足肿。符合一项赋值8%,总分值100%。

表3 甲亢中医辨证分型
Table 3 Traditional Chinese medicine syndrome differentiation of hyperthyroidism

分型	主证	次证	舌脉
痰火内扰证	颈前肿大,烦躁易怒,目胀多泪,口黏口臭	恶热多汗,多食消瘦,少寐多梦,手指震颤	舌质红,苔黄腻,脉滑数
心肝阴虚证	颈前肿大,烦躁易怒,心悸不安,少寐多梦	恶热多汗,倦怠乏力,口干目涩,手指震颤	舌质红,苔少,脉细数
气滞痰凝证	颈前肿大,烦躁易怒,心悸胸闷,口干口苦,两眼外凸	恶热多汗,胁肋部胀痛,纳差,喜叹息	舌质红,苔白腻,脉弦滑
阴虚阳亢证	颈前肿大,烦躁易怒,头晕目眩,耳鸣健忘,手足心热	恶热多汗,多食消瘦,少寐多梦,手指震颤	舌质红,苔少或中剥,脉细数
气阴两虚证	颈前肿大,心悸心慌,汗出气促,双手震颤,饥饿不欲食	夜寐不安,倦怠乏力,头晕耳鸣,下肢水肿	舌质红,苔少或淡,脉细数
脾肾阳虚证	颈前肿大,腰膝酸软,便溏,畏寒肢冷,颜面浮肿	表情淡漠,倦怠乏力,腹胀纳差,头晕目眩	舌质淡红,苔薄白,脉沉细

3 甲亢常见动物模型

3.1 模型动物的选择 目前用于制备甲亢动物模型的动物有大鼠、小鼠、家兔、恒河猴、食蟹猴、豚鼠等。由于操作的可行性、诱导的成功率及复制的稳定可持续性,最常用的实验动物是鼠类^[16]。造模方法中大多选择雌性动物为造模对象,考虑因为雌性小鼠更易于模型的诱导^[17],也与临床上甲亢女性患病率高于男性有关。

3.2 动物模型与临床吻合度 甲亢造模方法主要包括外源性给药、细菌感染、核酸免疫、表达促甲状腺素受体(TSHR)的细胞免疫、表达 TSHR 的腺病毒免疫、甲状腺球蛋白免疫、转基因动物模型、单克隆抗体模型等方法,现对以上动物模型进行分析,具体临床特点与吻合度及优缺点,详见表4。

表4 甲亢动物模型与中西医临床病症吻合情况
Table 4 Consistency between animal model of hyperthyroidism and clinical symptoms of Chinese and western medicine

模型	造模方法	实验动物	机制	优缺点	与临床病症特点的吻合度
外源性给药模型	按照 10 mL·kg ⁻¹ 灌胃给予 0.02 g·mL ⁻¹ 左甲状腺素钠片混悬液,每日给药1次,连续给药10 d ^[18]	SD 大鼠	通过给药提高体内甲状腺激素水平,使 T3、T4 升高,抑制下丘脑分泌 TSH,形成甲亢	优点:实用性强,易于操作,成模型率高; 缺点:药物代谢较快,不具有持续性	符合西医①③⑤⑥⑧,吻合度为 52.5%;符合中医主证②③⑤,次证①②④,吻合度为 60%
	甲状腺片悬浊液灌胃(200 mg·kg ⁻¹),连续给药 30 d ^[19]	Wistar 大鼠(雄性)			符合西医①②③⑤,吻合度为 52.5%;符合中医主证①②③⑤,次证①②④,吻合度为 72%
细菌感染模型	对大鼠尾静脉注射 5×10 ⁸ 个/mL 的小肠结肠炎耶尔森氏菌细菌悬液进行免疫造模 ^[16]	SD 大鼠(雌性)	刺激机体产生促甲状腺素受体抗体(TRAbs.)与促甲状腺激素受体结合,促进甲状腺激素增多,形成甲亢	优点:符合人类自然发生的甲亢,持续性好; 缺点:不够稳定,成模率低,重复性差,且复制繁琐	符合西医①③⑤⑥,吻合度为 45%;符合中医主证②,次证①②④,吻合度为 36%
表达 TSHR 的细胞免疫模型	腹腔注射 BALB/c 小鼠 B 淋巴干细胞系的 M12 细胞加霍乱毒素 B 亚单位的 Th2 佐剂 ^[20]	BALB/c 小鼠	真核细胞介导体内 T、B 淋巴细胞发生免疫反应,引起促甲状腺素受体抗体的自身免疫应答	优点:具备甲亢诸多特征; 缺点:存在局限性,不能适用于不同种类的鼠种,重复性较差,模型不稳定	符合西医①②⑤⑨,吻合度为 42.5%;符合中医主证①②,次证②,吻合度为 32%
表达 TSHR 的腺病毒免疫模型	胫前肌肉注射含有 TSHR-A 亚单位重组腺病毒进行免疫 ^[21]	BALB/c 小鼠(雌性)	具有免疫原性的 TSHR-A 亚单位进入机体,参与 TSH 和 TRAb 结合,诱导自身免疫从而诱发甲亢	优点:发生率高且稳定,可重复性较好; 缺点:操作繁琐且周期长,费用过高	符合西医①②③⑤⑥⑨⑩,吻合度为 70%;符合中医主证①②,次证②③④,吻合度为 48%
核酸免疫模型	分别用基因枪和肌肉注射 hTSHR-PCR TM 3.0 质粒 ^[22]	BALB/c 小鼠(雌性)	质粒载体上的 hTSHR 基因在动物体内持续表达天然 TSHR,诱导特异性免疫应答产生促甲状腺素受体抗体	优点:稳定性好,具有良好的抗原合成作用,免疫效果可维持较长时间; 缺点:不同的注射途径的免疫反应有差异	符合西医②③⑤⑨⑩,吻合度为 47.5%;符合中医主证①,吻合度为 12%
甲状腺球蛋白免疫模型	猪甲状腺球蛋白 50 μg/鼠+弗氏佐剂腹腔沟皮下注射进行初次免疫及加强免疫 ^[23]	C57BL6 小鼠(雌性)	主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ类分子异常表达引起发级联反应,TSHR 的抗原递呈作用诱导 TSAbs 与 TSHR 结合,刺激甲状腺上皮细胞增生	优点:在检测指标上有一定的优势; 缺点:造模成功率难以保证,建模机制有待进一步研究	符合西医②③⑤⑨,吻合度为 42.5%;符合中医主证①,吻合度为 12%
转基因动物模型	将 Tg-mTSHR-289 显微注射进小鼠的卵母细胞中,生成带有鼠-TSHR-A 亚基转基因的小鼠 ^[24]	NOD. H2 ^{h4} 小鼠	将外源基因导入胚胎细胞中,将其整合稳定表现出持久的自身免疫反应	优点:模型可进行传代,避免反复造模; 缺点:TSAbs 活性弱,传代后甲亢的发生率有待研究	符合西医①③⑤⑨,吻合度为 42.5%
单克隆抗体模型	静脉注射或肌肉注射阻断性单克隆抗体 K1-70 TM 给大鼠或食蟹猴 ^[25]	大鼠、食蟹猴	通过人工被动免疫的方式注射单克隆抗体,激动 TSHR 建立抗体介导的甲亢模型	优点:准确性高,可控性好; 缺点:药效学及毒性尚不明确,存在严重副作用的可能	符合西医①③⑤⑨,吻合度为 42.5%
病证结合模型	肝阳上亢证模型:予 10 mL·kg ⁻¹ 附子汤灌胃 3 周,1 mg·kg ⁻¹ 左甲状腺素钠灌胃 10 d ^[26]	SD 大鼠	提高体内甲状腺激素水平,抑制下丘脑分泌 TSH,加上中药灌胃形成有中医证候的甲亢模型	优点:实用性强,易于操作,成模型率高; 缺点:药物代谢较快,不具有持续性	符合西医①⑤,吻合度为 22.5%;符合中医主证①②③④,次证①②④,吻合度为 72%
	肾阴虚证模型:每只小鼠 3 mg T ₄ +20 mg 利血平灌胃给药 21 d ^[27]	昆明种小鼠			符合西医①③⑤,吻合度为 37.5%;符合中医主证③,次证①,吻合度为 20%
	阴虚火旺证模型:予 120 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 灌胃 15 d ^[28]	雄性 SD 大鼠			符合西医①③⑤⑥⑧,吻合度为 52.5%;符合中医主证②③⑤,次证①②④,吻合度为 60%

4 讨论

动物实验是临床研究之前的重要手段,动物模型则是完整的动物实验中不可或缺的重要基础^[29],探索成熟、理想的甲亢动物模型,对今后甲亢的研究具有重要意义。根据动物模型评价方法^[12],临床吻合度分为高、中、低3个大类。与西医吻合度高的模型有外源性给药造模法、表达 TSHR 的腺病毒免疫造模法、核酸免疫造模法、病证结合法中的阴虚火旺证造模法,与中医吻合度高的模型有外源性给药造模法、表达 TSHR 的腺病毒免疫造模法、病证结合法中的肝阳上亢证及阴虚火旺证造模法。综合中西医吻合度及优缺点,较为理想的甲亢动物模型为外源性给药模型和表达 TSHR 的腺病毒免疫模型。外源性给药造模法是模拟甲亢的症状来进行造模,利用外源性甲状腺素刺激造成高甲状腺素状态动物模型,实用性强,易于操作,成模率高,模型的病理指标改变明显,符合中医临床证候特点,常用于甲亢中医证候的研究,但由于药物的代谢,模型很快会恢复正常,持续性较差,也不能完全模拟自身免疫反应,故与临床甲亢患者存在一定的差异。表达 TSHR 的腺病毒免疫造模法的动物模型发病率较高,病理表现符合甲亢的临床病理表现,发病机制与人体相似,可重复性高,持续性好,便于观察病因及预后,协助新治疗,此造模方法虽然西医吻合度高,但相对而言缺乏中医证候研究及诊疗指标,且造模周期较外源性给药造模法长。吻合度较低的动物模型为甲状腺球蛋白免疫模型、转基因动物模型、单克隆抗体模型,这与这三种造模方式的成功率低、建模机制及毒性作用未完全明确有关,在一定程度上限制了模型的运用,为了完善动物模型的制备,可适当延长甲状腺球蛋白免疫模型的免疫时间并增加免疫次数,进一步研究转基因动物模型传代后甲亢的发生率,明确单克隆抗体模型的药效学及毒性、副作用。

大部分甲亢动物模型的造模方法均在一定程度上反映了甲亢的临床症状,但模型与临床上甲亢的复杂性不相符,临床上常见的某些高代谢症状、体征在现有的甲亢动物模型中未能充分体现,存在着差异性。针对此问题,可考虑从以下两方面进行完善,①实验动物的选择与模型的制备关系密切,应选择与甲亢发病人群体质相符合,同时易于满足甲亢病证相应特征的动物进行造模,以便于更好地模拟复制人类疾病。苗明三团队提出可模拟临床证型,根据不同证型选择相对应体质的动物,在此

基础上再进行造模既能提高造模成功率,也能更好的贴合临床甲亢的中西医诊断标准^[30]。②限制实验过程中的可变干扰因素,结合甲亢患者易受情志因素及饮食因素的影响,获得实验条件一致的动物模型,从生理指标、生化指标及分子生物学指标对甲亢动物模型进行全面且细致的评价,使其更具备说服力。

病证结合模型运用中医辨证思想,能同时表现疾病的中医临床证候特征及病理变化^[31]。目前,对于中医病证结合的甲亢模型研究较少,主要是由于尚未形成规范统一的证候模型辨证标准及四诊信息采集标准,大部分客观评价指标缺乏中医特色及特异性。为了构建更加科学合理的甲亢病证结合动物模型,阐明中医证候与西医疾病的内在联系,可从以下几个方面进行改进,①以中医“四诊”法对甲亢病证结合模型动物的体征进行量化、标准化的采集和评价。甲亢的病位在心、肝、脾,舌部热象图将舌划分为舌尖、舌中、舌左、舌边、舌根,分别对应中医藏象心、脾胃、肝、胆、肾^[32]，“中医舌诊专家系统”证明 RGB(红绿蓝光学三原色)值与舌苔颜色、厚薄等变化明显相关^[33],借助以上手段,能更准确地对于甲亢动物模型进行四诊信息采集;②“以方测证”进行反证。方药疗效是检验证型的可靠方法之一^[34-35],通过应用“有是证用是方”思路反向验证模型动物的证候属性,使模型的制备更具有科学性和合理性。例如曾梅艳等^[36]建立脾胃虚寒型十二指肠溃疡实验模型,通过观察干预前后的检测指标反测其证候属性。可考虑参考古籍、指南及文献中甲亢的辨证论治^[37-38],在建立甲亢动物模型时,分别加入二陈汤、酸枣仁汤合消瘰丸、柴胡疏肝散、阿胶鸡子黄汤、天王补心丹、保元汤合四逆汤干预,以方测证推测实验动物甲亢的证型;③从中医的病因角度推测判定证候属性。运用中医病因学说构建模型,体现中医病因型证候模型的优势特色^[39],例如黄正团等^[40]结合惊恐伤肾的理论,运用夹尾恐吓法建立肾虚证病证结合模型。甲亢最重要的两个病因为体质与情志^[41],《济生方·瘰瘤论治》有云:“夫瘰瘤者,多由喜怒不节,忧思过度,而成斯疾焉。”可考虑运用情志因素的影响建立心肝火旺证或气滞痰凝证的病证结合模型。④病与证不可独立存在。现有的甲亢动物模型中,“证”的病因因素并未参与“病”的形成,而是强行加之于实验动物上,缺乏明确逻辑关系。张译心等^[42]提出以西医疾病模型为基础,采用宏观与微观动态结合的方式检

测动物的体征变化,结合相关实验室指标,对疾病进程中的证候表现进行观察、分析与评价,这对建立吻合度高的甲亢病证结合模型有所启发,可考虑通过此方式动态观察甲亢模型的表现,从而判断其中医证候类型。

综上所述,目前吻合度较高的外源性给药造模法和表达TSHR的腺病毒免疫造模法最常用于甲亢动物模型,但吻合度一般的病证结合模型也具有应用价值,建立更完善的符合中西医临床特点的甲亢病证结合模型既能综合西医临床症状特点,从西医角度考虑甲亢病因病理的发病过程,又纳入中医证候特点,遵从辨证论治的基本原则,加强疾病与证候的关联性,为甲亢的中药疗效判定及探讨药理作用提供了理论基础,为后续研究甲亢的发病机制、防治措施提供理论依据。因此在现有造模方法的基础上继续完善,建立符合中西医临床病症特点的甲亢动物模型有望成为甲状腺疾病的研究热点,具有广阔的前景。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] 鲁阳侠,孟帆,周云蕾,等. 养阴清热消瘿方联合甲硫咪唑治疗甲亢疗效及对患者甲状腺素水平和骨密度影响的研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(3): 358-360.
- [2] SEBASTIAN K C, AMMAR A, JINWOO H, et al. Hyperthyroidism symptoms, management, and outcomes in children and adults seeking definitive surgical treatment[J]. Ann Surg, 2020 (10): 4053-4058.
- [3] KAHALY G J. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease-an update[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(12): 1-17.
- [4] 彭力科. 甲状腺功能亢进症流行病学特征研究进展[J]. 中国校医, 2015, 29(11): 867.
- [5] LI Y, TENG D, BA J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 Provinces of Mainland China [J]. Thyroid, 2020, 30 (4): 568-579.
- [6] 张军. 甲状腺机能亢进的病因及发病机制[J]. 山东医药, 2009, 49(17): 104-105.
- [7] 王丹妮,冯玛莉. 甲状腺功能亢进症在中医药方面的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(66): 127-128.
- [8] 徐丹,邓德强,张亚琼,等. 邓德强主任医师治疗甲亢案例举隅[J]. 新疆中医药, 2019, 37(2): 28-30.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019 (12): 1118-1119.
- [10] 向光大. 临床甲状腺病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 115-117.
- [11] 王肖龙. 诊断学基础[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2021.
- [12] 田硕,曹利华,苗明三,等. 基于临床中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.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 68.
- [14] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2012: 126-127.
- [15] 唐启盛. 中医临床诊疗指南释义(气血津液病分册)[M]. 北京:中国中医药出版社, 2017.
- [16] 刘树民,崔晓旭,陈平平,等. 两种甲状腺功能亢进症动物模型的对比研究[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(7): 3, 19-24.
- [17] 伍丽萍,施秉银,杨婧,等. 性别差异对 Graves病动物模型建立的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011 (6): 505-508.
- [18] ZHANG N, LI Z H, ZHAO H W, et al. Impact of extracts of Xuanshen on liver metabolome in rat model of hyperthyroidism [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2019, 42(1): 21-29.
- [19] 王翠平,蔺新英,刘丹,等. 海带有机碘与无机碘对甲亢大鼠血清FT₃和FT₄及尿碘的影响[J]. 环境与健康杂志, 2016, 33(4): 296-299.
- [20] KATHAMANA S, FAN J, OSUGA Y, et al. Induction of experimental autoimmune Graves' disease in BALB/c mice[J]. Immunol, 1999, 163(9): 5157-5164.
- [21] 袁泉. 化痰散结法干预 Graves病小鼠甲状腺肿大与功能亢进的免疫调控研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [22] 余毅恺,张木勋,胡蜀红,等. 基因枪注射 BALB/c 小鼠制备 Graves病模型[J]. 中国免疫学杂志, 2008 (8): 737-741.
- [23] 李丽,王鹏远,池莲祥,等. 猪甲状腺球蛋白免疫诱导小鼠 Graves病实验研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(11): 1065-1067.
- [24] MCLACHLAN S M, RAPOPORT B. A transgenic mouse that spontaneously develops pathogenic TSH receptor antibodies will facilitate study of antigen-specific immunotherapy for human Graves' disease [M]. Endocrine, 2019, 66(2): 137-148.
- [25] FURMANIAK J, SANDERS J, CLARK J, et al. Preclinical studies on the toxicology, pharmacokinetics

- and safety of K1-70TM a human monoclonal autoantibody to the TSHreceptor with TSH antagonist activity[J]. *Auto Immun Highlights*, 2019, 10(1): 11.
- [26] 周凌燕,陈泽奇,李炜,等. 甲状腺功能亢进肝阳上亢证大鼠下丘脑组织蛋白质差异表达的观察[J]. *中国中医药信息杂志*, 2007, 14(5): 18-20.
- [27] 黄江荣,李祥华,张家均,等. 六味地黄丸对甲状腺功能亢进肾阴虚型小鼠基础代谢的影响[J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(5): 1-3.
- [28] 张宁,李自辉,赵洪伟,等. 基于iTRAQ技术的玄参对阴虚火旺甲状腺功能亢进大鼠蛋白质组学研究[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(7): 4207-4211.
- [29] ANDERSEN M L, WINTER L M F. Animal models in biological and biomedical research experimental and ethical concerns[M]. *An Acad Bras Cienc*, 2019, 91 (Suppl 1): e20170238.
- [30] 宋亚刚,李艳,崔琳琳,等. 中医药病证结合动物模型的现代应用研究及思考[J]. *中草药*, 2019, 16: 3971-3978.
- [31] 黄越燕. 病证结合动物模型的研究现状与思考. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(10): 1459-1462.
- [32] 吴敏,宓越群,倪建俐,等. 700名健康学龄期儿童红外热像谱特征及中医望诊关联研究[J]. *上海中医药杂志*, 2012(3): 34-36.
- [33] 翁维良,黄世敬. 中医舌诊客观化研究[J]. *中国工程科学*, 2001(1): 78-82, 93.
- [34] 彭丹虹,王燕萍,刘晓琪,等. 中医病证结合动物模型评价体系的现状分析[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8): 2027.
- [35] 李玉波,于眉,李君玲,等. 方剂反证在构建病证结合动物模型中的作用——以逍遥散反证抑郁肝郁脾虚证为例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(23): 44-50.
- [36] 曾梅艳,宋厚盼,陈小娟,等. 基于以方测证理论法探讨脾胃虚寒型十二指肠溃疡实验模型的构建及模型评价研究[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(1): 183-188.
- [37] 倪青. 甲状腺功能亢进症病证结合诊疗指南(2021-01-20)[J]. *世界中医药*, 2021, 16(2): 193-196.
- [38] 孙科,高天舒. 甲状腺功能亢进症中医证候学调查[J]. *实用中医内科杂志*, 2019, 33(9): 1-3.
- [39] 董一听,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.
- [40] 黄正团,曹颖颖. 基于恐伤肾的阿尔茨海默病肾虚证大鼠模型的建立与评价[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(21): 2286-2291, 2296.
- [41] 黄雯洁,沈劼,郭丽. 中医辨治甲状腺功能亢进症研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(11): 1646-1648.
- [42] 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.

[责任编辑 王鑫]