

刘丽丽,周婉晴,高明周,等. 怒情志动物模型的造模方法及其研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(11): 1672-1679.

LIU L L, ZHOU W Q, GAO M Z, et al. Modeling methods and progress of anger research [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(9): 1672-1679.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.11.011

怒情志动物模型的造模方法及其研究进展

刘丽丽¹,周婉晴²,高明周³,胡明会⁴,赵月⁴,张浩^{4,5*}

(1. 山东中医药大学药学院,济南 250355;2. 山东中医药大学康复医学院,济南 250355;
3. 山东中医药大学创新研究院,济南 250355;4. 山东中医药大学中医药与脑科学实验平台,
济南 250355;5. 国家中医药管理局高水平中医药重点学科中医基础理论学科,济南 250355)

【摘要】 怒情志作为七情五志之一,是人体的正常情志反应,外部因素诱发产生刺激达到阈值就会使内脏、心理趋于各种不定变化之中,如若诱发因素较为突然、剧烈和持续就可能会导致系统疾病的产生。国家发布的《22个专业95个病种中医诊疗方案》将怒作为主症之一则表明了怒致病的普遍性。怒情志动物模型可以模拟人类在不同诱因下所致的怒情志异常并进行症状的治疗性研究,因此对其诱导产生疾病的治疗研究包括发病机制、药物开发和临床疗效评价等都有着重要的参考价值,而目前对怒情志的造模方法尚缺少系统性研究。文章基于病证结合动物模型对以攻击行为表现出来的怒情志展开综述,以期为怒情志相关模型制备、机制研究及药物研发提供参考。

【关键词】 怒情志;怒伤肝;动物模型研究;病证结合;临床研究

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 09-1672-08

Modeling methods and research progress in animal models of anger emotion

LIU Lili¹, ZHOU Wanqing², GAO Mingzhou³, HU Minghui⁴, ZHAO Yue⁴, ZHANG Hao^{4,5*}

(1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. School of Rehabilitation Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Institute of Innovation, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 4. Experimental Platform of Traditional Chinese Medicine and Brain Science, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 5. Key Discipline of Traditional Chinese Medicine Basic Theory, National Administration of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Corresponding author: ZHANG Hao. E-mail: zhanghaojune@126.com

【Abstract】 As one of the seven universal and five basic emotions, anger is a normal emotional response of the human body. When the external stimulation reaches certain thresholds, it affects both internal organs and psychology, which tends to induce a variety of unsettling changes. If the external stimulating factors are sudden, intense, and

[基金项目]国家自然科学基金(82305065,82204958),山东省自然科学基金(ZR2023QH078),山东省高等学校“青创团队计划”(2024KJJ061,2023KJ191),山东中医药大学教育教学改革研究项目(YJSJG2023024)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (82305065, 82204958), Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2023QH078), Youth Innovation Team Project of Shandong Colleges and Universities (2024KJJ061, 2023KJ191), Educational and Teaching Reform Project of Shandong University of Traditional Chinese Medicine (YJSJG2023024).

[作者简介]刘丽丽,女,在读本科生,研究方向:药物制剂。Email:3495821314@qq.com

[通信作者]张浩,男,博士,副教授,研究方向:情志病证动物模型构建平台的技术开发及应用。Email:zhanghaojune@126.com

persistent, it may lead to systemic-potentially chronic-diseases. Animal models can simulate abnormal anger emotions of human beings caused by different inducements and can offer a basis for therapeutic studies of anger-related symptoms. Thus, these models provide important reference value for the treatment of diseases induced by anger, including aspects such as pathogenesis, drug development, and clinical efficacy evaluation. However, systematic research on the modeling method of anger is still lacking. Therefore, this article presents a review of the literature about anger expressed by aggressive behavior, the analysis included a combination of disease and syndrome in animal models and clinical research. The findings provide a reference for the design of anger-related models, mechanism research, and drug development.

【Keywords】 anger emotion; anger impairing liver; animal model research; combination of disease and syndrome; clinical study

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

病证结合动物模型是将现代科学疾病、中医病因复制到动物身上进行研究的方法,具体与抽象、宏观与微观、广泛性与针对性的整合使其被学者们广泛接受并应用。要想基于此种造模方式对怒情志动物模型展开研究,首先必须得对怒情志相关理论进行探讨。《黄帝内经素问》记载“肝在志为怒,怒伤肝”^[1],“六郁”之中,气郁为先,气之调畅,其司在肝^[2]。肝作为全身性气机枢纽对通体气血运行、津液代谢、神情情志稳定起到关键的调节作用,怒情志会导致各种疾病,是中医的经典理论,也是文章的论述基石。但由于实验动物缺乏说话主诉能力,那么如何清晰的获知实验动物在不同实验阶段生理病理中各项指标的变化是决定实验能否成功的关键。徐铭悦等^[3]利用怒与攻击行为的正向关联性探究中药香芍的药理作用。王德敬等^[4]和刘玉国等^[5]利用以大怒产生攻击行为为理论依据建立的斯皮尔博格量表-II (state-trait anger expression inventory-II) 中“向外表达(anger-out)表”作为研究的基础支撑。VAN 等^[6]及 DENSON^[7]则直明怒情绪会引发攻击行为。由此得知怒的产生通常与攻击行为并行,也就是说大怒客观行为上表现为攻击。怒伤肝、攻击行为相结合就为怒情志动物模型研究提供了理论支撑。

1 对怒情志和攻击行为的认识

1.1 怒情志定义

《国际心理学手册》给出怒的定义:人类原始情绪之一,是目前人类社会出现的最典型、最常见的负面情绪之一^[8]。结合现代情绪理论,七版《中医基础理论》教材做出了如下阐述:怒是一种

紧张情绪体验,即因行为受挫、愿望受阻产生^[9]。刘玉国等^[5]也做出总结:怒是个体气血上逆不畅和前景受限产生的带有敌意的情绪并伴随着相关的表情行为与生理变化。可见,不管是从现代科学心理变化上还是中医病证上,怒都作为一种消极状态存在并受到广泛关注。

1.2 怒致病

怒作为一种消极情绪存在,常引发多种疾病。《黄帝内经素问》言:“怒伤肝”、“怒则气上”^[10],大怒导致机体内儿茶酚胺类物质大量分泌并作用于中枢神经系统,增加了对肝细胞的毒副作用。由此从肝论治成为研究、治疗的重要法则。另郁怒不通、肝气不解,引起肝功能紊乱,内分泌失调导致疾病,多显于月经不调、甲亢。再者,怒情志还通过引发气机升降失调而致病,具体为:怒则气上,肝气上逆,血随气升,并走于上,则会表现为面红目赤、头痛头晕、青筋怒张,甚则呕血,卒然昏厥等^[11]。在如今生活学习等各方压力并行的社会上,怒普遍且频繁的出现在各类疾病之中,随之而来的还包括胃溃疡、心肌缺氧、失眠、心理问题等一系列疾病。

1.3 攻击行为的定义

攻击行为是个体以损坏另一个体为主要意图的破坏性行为。在此概念的基础上,另有两种异于前者的攻击行为,即敌意性攻击行为和工具性攻击行为^[12]。前者是由愤怒引起,以伤害为目的;后者则是将攻击当作一种达到个人目标的工具。随着研究地不断深入,研究者们按照攻击者不同的行为原因又将其分为两种:反应性攻击,即个体认知受到威胁或挑衅时做出的情绪化反应;主动性攻击,即个体在思维及行为上表现出

具有伤害他人的倾向。这种攻击行为将认知过程和情绪唤醒结合,而被广泛接受和应用。不论哪种分类方法都表明,大怒最终都会以各种机体攻击行为特征表现出来,这种客观行为表现为研究者建立了一座与实验动物沟通的桥梁。本文也将基于此展开研究,意在通过特定形式将怒的表现更加具体化、形象化,为准确判断造模成功与否提供判断依据。

1.4 怒情志和攻击行为的关系

怒,是人体在遭受攻击、威胁和欺辱等强烈刺激作用下显露出来的极端反应,随之而来会是攻击等不可控行为。另外,怒还被当作是一种无法容忍而导致的负性情绪,极大危害人体健康。有调查显示,愤怒反刍是引起社会性创伤和自杀意念出现的主要原因,长期负性情绪积累肝失疏泄也会加速脑老化进程^[13-14]。攻击并不是一种内在的情绪化反应,也不属于发生在大脑中的思维过程,而是一种人们能够看到的外显行为,怒情志虽不必然与攻击行为相联系,但怒作为一种情绪基础不断诱发产生攻击行为,可见将攻击行为定位成一种评测标准探究怒情志的发展是一种较为理想而不乏科学性的途径。

2 怒情志动物模型

2.1 夹尾刺激法造模

国内学者参考郭氏夹尾造模以“怒伤肝,久则郁”为出发点,构建肝郁模型^[15-16]。实验中对实验动物进行反复的低强度刺激,并用尖端包扎胶布的止血钳夹在动物尾部远端 1/3 处,结果显示外部刺激激怒后实验动物产生攻击行为,模型构建效果良好。王凤等^[17]和覃思敏等^[18]也利用夹尾刺激致怒,成功建立肝郁动物模型。夹尾刺激法因具有操作简单、刺激强度便于控制、症状明显且影响因素单一等优势而广泛运用于各类研究中。但是该法在应用于制造怒情志动物模型时也具有不稳定性和主观性,研究表明,在造模停止后短期内大鼠会自行恢复正常,如需进一步的用药研究,仍需持续予以动物夹尾刺激^[19]。另外,通过行为特征判断模型的成功与否是缺乏科学性的,因此这种怒情志、攻击行为、肝郁三者相互关联、相互印证的方式只能用于初步判断造模的可行性,为接下来的实验确定方向,最终结

果还需利用动物行为学实验进一步验证才更为合理。

2.2 慢性束缚应激造模

束缚应激最先是由 DACHIR 等^[20]于 1993 年提出,目前大鼠作为实验动物制备情绪应激模型已是研究热点之一。在科学的时间范围内对实验动物进行束缚应激被认为是能够成功建立愤怒等模型的关键。王慧霞等^[21]利用慢性束缚应激成功制备了周期较长的怒情志大鼠模型。赵丹萍等^[22]联合使用孤养和慢性束缚应激的方法,制造郁怒动物模型并通过检测动物的状态变化、环核苷酸水平差异判断了模型的准确性。另外,怒作为肝郁的前提,束缚应激使得实验动物先怒后郁,让束缚应激造模法在肝郁模型建立方面逐渐成熟。如潘晓鸥等^[23]运用胶带束缚大鼠,其出现了激怒性厮打、嘶叫,则初步判断肝郁模型构建顺利;秦书敏等^[24]和刘磊等^[25]也利用此法成功建立了肝郁模型。该种造模形式不仅具有简便的操作过程而且将躯体刺激成分控制的十分合理,随机贯穿的心理应激因子干扰也同步增加了实验的科学性、准确性。另外适当的将单一应激因子的效用时间延长,通过不断对大鼠情志造成干扰,产生脾虚肝郁症状,对制备较长期的负性情绪应激动物模型是较为合适的。

2.3 择时挤压猕猴造模

择时挤压猕猴造模是研究经前期综合征 (premenstrual syndrome, PMS) 的经典造模方式,导致 PMS 发生是多方面综合影响的结果,但社会环境诱发所致的愤怒或郁怒是其产生的关键因素^[26]。按照魏盛课题组设定的方式,通过对猕猴择时挤压诱发其愤怒因子的变化,判断所建立动物模型的可行性,该造模方法思路新颖,便于对实验动物情绪演变规律进行跟踪和观察^[27-28]。选用的实验动物与人类关系更为密切,这使得研究结果更具有临床价值。但该造模方式的进行存在两大难题:一方面,介于猕猴的购买和饲养耗费较大,目前开展的相似性实验不多,可用于相互印证的实验结果相对缺乏,因此择时挤压方法在怒情志造模中尚不普及。相信日后将大鼠、小鼠等常用实验动物运用到择时挤压中时将会使怒情志动物模型更加精进与完善;另一方面,情绪与病证之间的定向诱发不稳,即二者并非一

一对对应的关系,这是目前构建动物模型时普遍存在的问题。

2.4 破坏膈区应激造模

膈区部位在怒情志诱发产生的神经性疾病研究中早已有了应用。如杨军平等^[29]利用膈区破坏法成功制备“怒伤肝”大鼠模型,以研究柴胡疏肝调节信号传导通路。膈区作为机体最重要的呼吸器官对生命维持起着重要作用,破坏膈区激怒造模,这就对研究者知识储备、操作技术有了相对较高的要求。然而根据术后怒行为反应直接判断造模结果,则使得其对怒情绪的界定都停留在描述性语言,缺乏定量标准,此后还应结合实验动物脉压、血流量等相关研究指标做定量的系统验证。

2.5 居住-入侵法造模

怒情志动物模型的复制应着力于降低躯体刺激,居住-入侵范式怒应激模型为国际所公认^[30]。作为社会心理应激行为学造模方法,居住-入侵是将实验动物单笼饲养形成社交隔离,会致使其对居住地产生领地占有感。当外来动物进入该笼时,它会表现出本能的攻击行为,这种愤怒情绪由本能攻击性诱导产生,被用来模拟人类精神障碍症状。其优势在于:减少了因人为干预对实验动物造成的伤害,效果更佳且更具生态学效度^[31]。但此造模方法也有一弊端,动物品系不同可能导致社交失败,造成应激差异^[32]。

另外张红梅等^[33]结合 MeganE 造模法记录并分析大鼠行为变化,印证了愤怒应激成功的造模实验动物会表现出兴奋性升高、敏感性增强等现象,且伴有认知功能的下降和紧张水平的升高。此类反应与愤怒应激后人的表现具有一定程度上的相似性,对于复制人类怒情绪具有科学的指导意义,于该次造模研究而言可参考性较高。然而,实验中涉及的某一对照组别未表现出明显差异性,原因也尚未查明,故此造模方式还有待进一步实操完善。

3 怒情志动物模型测评方法

由于实验动物无法实现临床四诊信息,使得造模结果停留在浅显的行为特征描述上,缺乏严谨性、科学性。动物行为学测试对所构建的动物模型本身进行综合评价,包括表面效度、结构效

度及预测效度 3 个方面,以促进成熟的实验动物模型的形成^[34]。动物疾病模型应展现出与人类疾病相一致和相似的行为表现和发病机理,并且对相关药物的治疗效果也应有所体现。在实验中重视操作的细节有助于成功建立动物模型。如下所述极具代表性的旷场实验、高架十字迷宫实验、攻击行为测试实验,验证怒情志动物模型的成熟性。

3.1 旷场实验

动物在新开阔的环境中因产生恐惧而主要在周边区域活动,在中央区域活动则较少,但实验动物天生的探究特性又促使其产生在中央区域活动的动机。摄像记录动物行为:(1)水平得分:经过箱底格子数;(2)垂直得分:两前爪离开地面的次数。旷场实验得分 = (1) + (2),同时,经怒诱发疾病造模后,实验动物中间区域活动量、移动速度、运动时间等数据比外周区域有着明显下降趋势,其行为表象与怒诱发的人类疾病具有一致性。与正常组相比,经白香丹胶囊、舒郁胶囊等临床药物治疗后效果明显,则怒情志动物模型制备具有成熟性^[34]。旷场实验的开展为怒情志建模结果的成功与否提供了客观依据,进一步确证了基于模型的药理、药效研究。

3.2 高架十字迷宫实验

在新异环境和高悬敞开臂中实验动物会表现出探索性和恐惧性特征,高架十字迷宫则利用该心理矛盾冲突产生焦虑,形成此种模型测试方法^[35]。实验开始时将小鼠面向开臂置于迷宫中心位置,用摄像头跟踪其在迷宫中 5 min 的自由活动,记录实验动物进入:(1)开臂时间;(2)闭臂时间;(3)开臂次数;(4)闭臂次数。计算小鼠进入开臂次数与时间在总次数(3) + (4) 和总时间(1) + (2) 中的占比。怒情志动物模型呈现出显著的下降趋势,与模型组相比丹皮酚组和芦丁组进入开臂次数与时间的总次数则显著提高,具有统计学意义($P < 0.05$),对改善经前肝气逆证的情绪和躯体症状有着明显的效果^[36-37]。表明模型可靠性强、有效性高且与人类怒情志病证高度吻合,可极好的模拟人类受外界刺激达到阈值引起的怒情志病证,可认为该动物模型具有成熟性。

3.3 攻击行为测试实验

一般认为攻击行为是由怒情绪作为基础引

发产生的,其测试结果的准确性为怒情志模型的成功建立提供数据支撑^[27]。测试实验记录动物攻击行为不同方面得分:(1)攻击次数;(2)攻击持续时间;(3)撕咬次数;(4)攀压持续时间;(5)竖毛次数。计算具有高复测信度的混合攻击行为得分(混合攻击行为得分 = (1) + 0.2 × (2) + (3) + 0.2 × (4) + (5))^[38]。给药后,氟西汀、白香丹、舒郁胶囊均能显著降低混合攻击得分($P < 0.05$),则表现出显著的临床疗效^[30]。该模型与人类怒情志表征的拟合度较高,建模具有一定的准确性、可行性。

实验中为保证实验结果的准确性应选择多种行为学测评方式进行综合测评,另外还可采用构建数学模型的方法对动物模型的建立进行综合评价^[39-40]。

4 展望

4.1 怒情志动物模型仍需探索

病证结合动物模型在不断发展、建立的同时评价体系也在不断完善,然而该模型的宏观指标评价仍有很大不足,多数实验仅通过观察法来判断动物的宏观体征,常具有主观性,缺乏科学性^[41]。另外,怒情志致病研究中多采用单一应激源刺激,与人类现实存在的复合多因素应激致病有一定的差距,而且多因素刺激较采用单一应激源刺激对情志致病影响更大^[42]。因此有必要进行如下改进,深度结合行为学设备,规范怒情志建模的定量分析方法;筛选出复制人类单情、多情交织情志致病最为理想的模型;完善宏观指标评价标准。

4.2 怒情志造模理论研究有待开拓创新

作为怒情志实验开展的基础,还需深入其理论研究。怒情志动物模型制造过程中主要依据就是实验动物的天性,这种研究方法优劣并存。优在天性客观、无法回避,劣在环境复杂、评价片面,因此着重聚焦工作在明确怒情志概念及怒情志病证内涵,在此基础之上不断促进怒情志动物模型的有效辨证、规范化、量化等系统研究工作的持续进行是十分必要的。

4.3 怒情志造模多学科融合研究亟待加强

近世纪西医大多数从神经影像学方面致力于愤怒研究^[43],虽然对怒造成的疾病有干预作

用,但却忽略了怒本身具有的多维性,只将其定义为一个单一的心理学现象是片面的。就中医而言,虽然对怒情志探讨不断深入,但治疗通路仍不具有清晰性、明确性,这就导致怒情志造模方法形式局限。如若紧系化学、生物学等领域中先进的科学技术,利用其对造模中影响因子进行控制将为实验的顺利进行、实验结果的可靠性打下坚实的基础。

4.4 怒情志造模临床研究方式尚待规范

调查问卷形式作为怒情志研究方式之一,该种方式在测量依据方面缺少必要说明,没有对核心概念和变量进行解说。从样本的代表性来看,对抽样过程的说明注解较为欠缺,且在问卷信度解释方面则表现出没有信度说明或者整体信度与分信度相分离的特点^[44]。因此,还需深入探究适合于怒情志的临床研究方式。

上述研究工作的展开,望对怒情志病因病理研究及药物研发提供研究基础,为人们摆脱怒之病证,健康生活提供科学依据。

参 考 文 献(References)

- [1] 何永, 马君, 何敬华. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 中国中医药出版社; 2022.
- [2] HE Y, MA J, HE J H. Huangdi Neijing Su Wen [M]. Beijing: China Press of Chinese Medicine; 2022.
- [3] 郭明冬, 黄悦, 吴宇飞, 等. 老年抑郁症阴虚肝郁证与“神经-内分泌-免疫”的关系研究 [J]. 世界中医药, 2022, 17(14): 2013-2016.
- [4] GUO M D, HUANG Y, WU Y F, et al. Relationship of syndrome of yin deficiency and liver depression with “neuro-endocrine-immune” network in senile depression [J]. World Chin Med, 2022, 17(14): 2013-2016.
- [5] 徐铭悦, 倪红梅, 何裕民, 等. 甘麦大枣汤对“怒”模型大鼠行为学特征的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2736-2739.
- [6] XU M Y, NI H M, HE Y M, et al. Effects of Ganmai Dazao Decoction on behavior characteristics in rat model of “anger” [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(6): 2736-2739.
- [7] 王德敬, 郭晓艳, 林乐军, 等. PET-CT 对肝气郁型经前期综合征患者郁怒症脑功能成像研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(2): 232-236.
- [8] WANG D J, GUO X Y, LIN Y J, et al. Study on brain functional image of depression and anger symptom for PMS patients with liver-qì obstacle by PET-CT [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2014, 41(2): 232-236.

[5] 刘玉国, 乔明琦. 生活事件引发愤怒抑郁情绪产生的中介因素探讨 [J]. 世界科学技-中医药现代化, 2011, 13 (5): 825-829.

LIU Y G, QIAO M Q. Discussion on intervening factor of life events inducing anger-in and anger-out emotion [J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med, 2011, 13 (5): 825-829.

[6] VAN DOESUM N J, VAN LANGE D A W, VAN LANGE P A M. Social mindfulness: skill and will to navigate the social world [J]. J Pers Soc Psychol, 2013, 105 (1): 86-103.

[7] DENSON T F. The multiple systems model of angry rumination [J]. Pers Soc Psychol Rev, 2013, 17 (2): 103-123.

[8] STEVENS J M, WEDDING D. The handbook of international psychology [M]. Oxford: Taylor & Francis; 2024.

[9] 孙广仁. 中医基础理论 [M]. 北京: 中国中医药出版社; 2007.

SUN G R. Basic theory of traditional Chinese medicine [M]. Beijing: China Press of Chinese Medicine; 2007.

[10] 田代华. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2017.

TIAN D H. Huangdi Neijing Suwen [M]. Beijing: People's Health Publishing House; 2017.

[11] 吴永青, 宁博, 李舒钰, 等. 基于络病理论从五脏之气络辨治双心疾病 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22 (5): 953-956, 960.

WU Y Q, NING B, LI S Y, et al. Based on collateral disease theory, differentiation and treatment of bocardiac diseases from qi collateral of five Zang organs [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2024, 22 (5): 953-956, 960.

[12] GANTIVA C, CENDALES R, DÍAZ M, et al. Is there really a relationship between empathy and aggression? Evidence from physiological and self-report measures [J]. J Interpers Violence, 2021, 36 (7/8): 3438-3458.

[13] 王泓懿, 张珊珊. 社会性创伤与研究生自杀意念的关系: 述情障碍和愤怒反刍的链式中介作用 [J]. 杭州师范大学学报(自然科学版), 2023, 22 (4): 373-380.

WANG H Y, ZHANG S S. The relationship between social trauma and suicidal ideation of graduate students: the chain mediating effect of alexithymia and anger rumination [J]. J Hangzhou Norm Univ (Nat Sci Ed), 2023, 22 (4): 373-380.

[14] 侯俊林, 周正, 刘永, 等. 基于“长期负性情绪积累肝失疏泄加速脑老化进程”假说的创新性研究 [J]. 世界科学技-中医药现代化, 2023, 25 (6): 1895-1900.

HOU J L, ZHOU Z, LIU Y, et al. An innovative study based on the hypothesis that “liver failing to facilitate the coursing of Qi caused by long-term accumulation of negative emotions accelerates the process of brain aging” [J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med, 2023, 25 (6): 1895-1900.

[15] 王光宁, 史梦娜, 黄月, 等. 广陈皮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响 [J]. 医药导报, 2023, 42 (9): 1312-1317.

WANG G N, SHI M N, HUANG Y, et al. Effect of guangchenpi on gastrointestinal motility in functional dyspepsia rats [J]. Her Med, 2023, 42 (9): 1312-1317.

[16] 郭海军, 林洁, 李国成, 等. 功能性消化不良的动物模型研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9 (3): 141-142.

GUO H J, LIN J, LI G C, et al. The animal model study of functional dyspepsia [J]. Chin J Integr Tradit West Med Gastro Spleen, 2001, 9 (3): 141-142.

[17] 王凤, 张会永, 李芹, 等. 肝郁证动物模型造模方法与模型评价研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (2): 934-939.

WANG F, ZHANG H Y, LI Q, et al. Research progress on animal modeling methods and model evaluation of liver depression syndrome [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36 (2): 934-939.

[18] 覃思敏, 谢云方, 邢博文, 等. 电针内关、公孙穴对功能性消化不良大鼠海马 GluR1、GluR2 及内脏高敏性的影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25 (5): 1673-1680.

QIN S M, XIE Y F, XING B W, et al. Effects of electroacupuncture at SP4 and PC6 on GluR1 and GluR2 in hippocampus and visceral hypersensitivity in functional dyspepsia rats [J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med, 2023, 25 (5): 1673-1680.

[19] 常雄飞, 沈凌宇, 张立宏, 等. 健脾理气方抑制肥大细胞改善十二指肠紧密连接蛋白表达治疗功能性消化不良的机制研究 [J]. 上海中医药杂志, 2021, 55 (11): 91-96.

CHANG X F, SHEN L Y, ZHANG L H, et al. Mechanism of Jianpi Liqi Decoction in treatment of functional dyspepsia by inhibiting mast cell activation and improving the expression of tight junction proteins [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2021, 55 (11): 91-96.

[20] DACHIR S, KADAR T, ROBINSON B, et al. Cognitive deficits induced in young rats by long-term corticosterone administration [J]. Behav Neural Biol, 1993, 60 (2): 103-109.

[21] 王慧霞, 詹向红, 李伟, 等. 情绪应激造模方法 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36 (10): 2530-2532.

WANG H X, ZHAN X H, LI W, et al. Mood stress modeling method [J]. Chin J Gerontol, 2016, 36 (10): 2530-2532.

[22] 赵丹萍, 张建军, 王旭, 等. 茜草内酯苷、茜草苷对慢性

束缚应激肝郁模型大鼠海马单胺类神经递质及 cAMP、cGMP 的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 146-150.

ZHAO D P, ZHANG J J, WANG X, et al. Effects of albiflorin and paeoniflorin on monoamine neurotransmitters and cAMP, cGMP in rats of liver depression by chronic immobilization stress [J]. World Chin Med, 2018, 13(1): 146-150.

[23] 潘晓鸥, 赵燕, 赵远桥, 等. 石斛碱对肝郁脾虚型肠易激综合征小鼠 GFAP、NGF、BDNF 表达及内脏敏感性的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(5): 1186-1190.

PAN X O, ZHAO Y, ZHAO Y Q, et al. Effects of dendrobine on visceral sensitivity associated GFAP, NGF, BDNF expressions in mice with irritable bowel syndrome of liver Qi-stagnation & spleen-deficiency pattern [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(5): 1186-1190.

[24] 秦书敏, 李玉龙, 杨元明, 等. 感染后肠易激综合征肝郁脾虚夹湿证病证结合动物模型构建及评价 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(1): 49-61.

QIN S M, LI Y L, YANG Y M, et al. Constructing and evaluating an animal model that combines post-infection irritable bowel syndrome and the pattern of liver depression and spleen deficiency with dampness [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2024, 47(1): 49-61.

[25] 刘磊, 李冰冰, 林家茂. “慢性应激—免疫微环境重塑”视角下的乳腺癌肝郁证治解读 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(9): 999-1003.

LIU L, LI B B, LIN J M. Interpretation of the treatment of liver depression in breast cancer from the perspective of “chronic stress immune microenvironment remodeling” [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2023, 22(9): 999-1003.

[26] REED S C, LEVIN F R, EVANS S M. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder) [J]. Horm Behav, 2008, 54(1): 185-193.

[27] 张惠云, 魏盛, 乔明琦. 愤怒郁怒诱发经前期综合征病证结合猕猴模型的建立及行为学评价 [J]. 实验动物与比较医学, 2010, 30(6): 406-409.

ZHANG H Y, WEI S, QIAO M Q. Establishing and Ethology evaluation of anger-out and anger-in inducing premenstrual syndrome macaque model [J]. Lab Anim Comp Med, 2010, 30(6): 406-409.

[28] 魏盛. 愤怒郁怒诱发经前期综合征猕猴模型不同脑区 γ -氨基丁酸含量分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2014, 38(4): 364-366.

WEI S. Analysis of γ -aminobutyric acid content in different brain regions of rhesus monkey model with premenstrual syndrome induced by anger [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2014, 38(4): 364-366.

[29] 杨军平, 王莹, 肖亮. 柴胡疏肝散调节“怒伤肝”大鼠信号传导通路机制 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3002-3005.

YANG J P, WANG Y, XIAO L. The mechanism of Chaihu Shugan powder regulating the signal transduction pathway in rats with “angry injury liver” [J]. Int J Lab Med, 2018, 39(24): 3002-3005.

[30] 蔡亚伟. 基于孕酮和四氢孕酮合成代谢转导途径研究 PMDD 肝气逆证发病及丹皮酚干预作用机制 [D]. 济南: 山东中医药大学; 2020.

CAI Y W. To Study the pathogenesis of liver qi inversion syndrome of PMDD and the intervention mechanism of paeonol based on the anabolic metabolic transduction pathway of progesterone and allopregnanolone [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine; 2020.

[31] 许佳玲, 刘坤, 邢影, 等. 喙齿类动物实验性经前烦躁症模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(9): 90-98.

XU J L, LIU K, XING Y, et al. Research progress of experimental premenstrual dysphoria models in rodents [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(9): 90-98.

[32] 魏盛, 王海萍, 乔明琦. 慢性束缚应激及居住入侵法制备经前期综合征肝气郁证大鼠模型的行为学观测与分析 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2012, 14(4): 1848-1852.

WEI S, WANG H P, QIAO M Q. Behavioral observation and analysis of PMS liver-qì depression rat model established by chronic restraint stress and resident-intruder paradigm [J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med, 2012, 14(4): 1848-1852.

[33] 张红梅, 刘晓伟, 曲宏达, 等. 愤怒心理应激动物模型的制作与行为学评估 [J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(2): 188-190.

ZHANG H M, LIU X W, QU H D, et al. Establishment and behavioural evaluation of animal model with psychological stress of anger [J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2005, 14(2): 188-190.

[34] 胡金, 韦姗姗, 彭君美, 等. 药物筛选的常用失眠动物模型的研究状况 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2708-2712.

HU J, WEI S S, PENG J M, et al. Research status of commonly used insomnia animal models for drug screening [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(18): 2708-2712.

[35] 张志博, 贾靖仪, 文睿婷, 等. 基于趋避冲突行为的精神药理学研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2024, 38(2): 144-152.

ZHANG Z B, JIA J Y, WEN R T, et al. Research progress in psychopharmacology based on approach-avoidance conflict

behavior [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2024, 38(2): 144-152.

[36] 罗丹妮, 李瑛, 周思远. 高架十字迷宫在焦虑大鼠模型判定中的应用 [J]. 福建医科大学学报, 2019, 53(2): 132-136.

LUO D N, LI Y, ZHOU S Y. Elevated plus maze is applied to judge rat models of anxiety [J]. J Fujian Med Univ, 2019, 53(2): 132-136.

[37] 张长龙, 马明钰, 李阳, 等. 丹皮酚和芦丁对经前烦躁障碍症肝气逆证大鼠行为、卵巢激素和神经递质的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(4): 508-515.

ZHANG C L, MA M Y, LI Y, et al. Effects of paeonol and rutin on behavior, ovarian hormones and neurotransmitters in premenstrual dysphoric disorder rats with liver qi ascending counterflow syndrome [J]. Shandong Univ Tradit Chin Med, 2022, 46(4): 508-515.

[38] 薄纯光, 魏盛, 高兴笑, 等. 攻击行为测试: 大鼠怒情绪评价方法的复测信度检验 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(4): 35-37.

BO C G, WEI S, GAO X X, et al. Aggressive behavior test as a method for evaluating test-retest reliability in anger emotion rats [J]. J Med Res, 2012, 41(4): 35-37.

[39] 曹向明, 奚蕾, 沈伟生, 等. 不同剂量红景天对阿霉素致心肌损伤大鼠 cTn I、BNP、AI 的影响及剂量-疗效关系模型的建立 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(24): 2402-2405.

CAO X M, XI L, SHEN W S, et al. The effect of different dosage of Rhodiola decotion on cardiac troponin I, brain natriuretic peptide, myocardial apoptosis of rats with Doxorubicin induced cardiomyocyte injury and establishment of mathematical model [J]. J Clin Exp Med, 2017, 16(24): 2402-2405.

[40] 高敏. 免疫力低下外感模型建立及麻黄细辛附子汤干预研究 [D]. 济南: 山东中医药大学; 2017.

GAO M. Establishment of immunosuppressed mice models infected with influenza A (H1N1) virus and study on the therapeutic mechanisms of Mahuang-Xixin-Fuzi decoction [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine; 2017.

[41] 崔钰伟, 臧凝子, 李品, 等. 痘证结合动物模型宏观表征指标评价方法研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 195-198.

CUI Y W, ZANG N Z, LI P, et al. Research progress on evaluation methods of macroscopical indicators of disease and syndrome combined with animal models [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(6): 195-198.

[42] 张丽萍. 情志病证的中医药研究现状与展望 [J]. 环球中医药, 2010, 3(3): 168-171.

ZHANG L P. Current status and prospects on the researches of emotional disorders in traditional Chinese medicine [J]. Glob Tradit Chin Med, 2010, 3(3): 168-171.

[43] GILAM G, HENDLER T. Deconstructing anger in the human brain [J]. Curr Top Behav Neurosci, 2017, 30: 257-273.

[44] 尼珍. 问卷调查法在西藏教育研究领域的应用现状分析 [J]. 开封文化艺术职业学院学报, 2020, 40(7): 97-99.

NI Z. An analysis of the application of questionnaire survey in the field of tibetan education research [J]. Kaifeng Vocat Coll Cult Art, 2020, 40(7): 97-99.

[收稿日期] 2025-01-04