



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102845365 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 02

(21) 申请号 201110259644. 9

(22) 申请日 2011. 09. 05

(71) 申请人 新疆医科大学

地址 830011 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市
新医路 393 号

(72) 发明人 哈木拉提·吾甫尔 阿地力江·伊明

(74) 专利代理机构 成都蓉信三星专利事务所
51106

代理人 杨春

(51) Int. Cl.

A01K 67/027(2006. 01)

A61D 7/00(2006. 01)

A61B 5/00(2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

维医动物模型的造模方法、模型、反证和综合评价方法

(57) 摘要

本发明公开了一种维医异常黏液质证候、病证动物模型的造模方法、模型、反证和综合评价方法,属维吾尔医学男科领域,异常黏液质证候动物模型的造模方法,成模后予以再分组、反证并综合评价。方法为将实验动物分为对照组和造模组;对照组于常规环境中以常规饮食饲养;造模组置于人工气候箱(设定温度 6° C,湿度 85%~95%)中,以湿寒性饲料饲养,对照组和造模组均随机饮食水;全程动态观测各组生物学表征与阴茎勃起功能、性行为学改变。本发明具有可靠的、可行的,并具有良好的重复性与科学性,并可用于维医异常黏液质证与异常黏液质阳痿病证的生物学基础研究和药物干预研究。

1. 一种维医异常黏液质证侯动物模型的造模方法,该方法如下:

将实验动物分为对照组和造模组;

对照组于常规环境中饲养,每组每日 20:00-22:00 给 300g 普通饲料,500 ml 水,更换垫料,垫料量为 80 g;造模组置于人工气候箱中饲养,设定温度 6℃,湿度 85%~95%,每组每日 20:00~22:00 给湿寒饲料 300g,500 ml 水,更换垫料,垫料量为 80 g;

对照组和造模组均随机饮食水;

动态观测。

2. 根据权利要求 1 所述的维医异常黏液质证侯动物模型的造模方法,其特征在于:所述实验动物为大鼠。

3. 根据权利要求 2 所述的维医异常黏液质阳痿病证动物模型的制备方法,其特征在于:所述大鼠为雄性 SD 大鼠。

4. 一种维医异常黏液质证侯模型,其特征在于:该方法采用上述权利要求 1-3 任一权利要求所述的维医异常黏液质证侯动物模型的造模方法。

5. 一种维医异常黏液质阳痿病证动物模型制备的反证和综合评价方法,该方法如下:

建立如权利要求 4 所述的维医异常黏液质证侯模型;

通过 APO 阴茎勃起实验并结合性行为学检测筛选出阳痿病证模型;

将阳痿病证模型随机分为病证模型组 A1、病证自然反证组 A2 和病证药物反证组 A3;未成阳痿的证侯模型随机分为证侯模型组 B1、证侯自然反证组 B2 和证侯药物反证组 B3,反证时间为 2 周;

反证结束时,再进行 APO 阴茎勃起实验与性行为学检测;

自然反证对照:将自然反证组 A2 和 B2 于常规环境下饲养 2 周,常规饮食,通过生物学表征观测及其与正常对照组比较后,确定模型自然恢复情况;

药物反证对照:将药物反证组 A3 和 B3 于常规环境下饲养 2 周,常规饮食,同时以对证药物伊木萨克片干预 2 周,并通过生物学表征观测及其与正常对照组比较后,确定对证药物的治疗效果;

性行为学检测:室内保持安静,灯光调暗至仅够观察,将雄性大鼠放在玻璃箱中适应环境 10 分钟,按 2:1 投入雌鼠,观测并记录 30 分钟内雄性大鼠的骑跨潜伏期、骑跨次数、插入潜伏期、插入次数、射精潜伏期、射精次数;

所述常规饮食为每组每日 20:00-22:00 给 300g 普通饲料,500 ml 水。

6. 一种如权利要求 5 所述的维医异常黏液质阳痿病证动物模型制备的反证和综合评价方法,其特征在于:所述药物反证组 A3 和 B3 每日是用 250mg 伊木萨克片/1kg 蒸馏水灌胃,自然反证组 A2、自然反证组 B2、病证模型组 A1 和证侯模型组 B1 每日是用 1kg 蒸馏水灌胃。

7. 一种如权利要求 5 所述的维医异常黏液质阳痿病证动物模型制备的反证和综合评价方法,其特征在于:所述 APO 阴茎勃起先将雄性大鼠放在观察箱中适应环境 10 分钟,灯光调暗,仅够观察即可,室内保持安静,然后每只大鼠在颈项皮肤松弛处注射阿朴吗啡(APO)85 μg/kg(APO 溶解于 0.5mg/kg 的维生素 C 与生理盐水中,调整体积为 5ml/kg),每只大鼠于注射后立刻观察 30 分钟,观察指标包括勃起潜伏期及勃起次数;阴茎龟头充血及末端阴茎体出现记为阴茎勃起一次。

8. 一种如权利要求 5 所述的维医异常黏液质阳痿病证动物模型制备的反证和综合评价方法,其特征在于:所述生物学表征观测为定性指标观测和定量指标观测。

9. 一种如权利要求 7 所述的维医异常黏液质阳痿病证动物模型制备的反证和综合评价方法,其特征在于:

所述定性指标观测为皮肤毛发在日光下观察,情绪反应以一笼内各大鼠相互反应为主观察 30 分钟,行为状态以此期间内的活动为主、安静环境下观察 30 分钟,兴奋程度以夹尾实验时的反应为主,舌象舌苔在日光下观察、记录并拍照,饮食水状态以各组同一时间喂饲观察饮食水状态,小便以各组大鼠当日正排尿时颜色为主,大便状态以当日正排大便时大便形态为主;

所述定量指标为避免生理节奏的影响,每天固定于 20:00-22:00 收集各项资料,其中体重:每天按规定时间称重并记录,以每笼总重量除以该笼大鼠只数,得出平均体重,并按下述公式得出模型组各笼体重比值并记录,体重比值 = 模型组平均体重 - 模型组初始体重 / 正常组平均体重 - 正常组初始体重;饮食量:每天 20:00 添加饲料 300g,次日 20:00 称食物余量,根据下述公式得出 100g 体重相对应的饮食量并记录;饮水量:每天 20:00 给水 500ml,次日 20:00 量剩余水量,计算得出 100g 体重相对应的饮水量并记录;尿量:造模第一天记录好给的干垫料重量,第二天按规定时间称含有尿液及大便的湿垫料的重量并记录,然后在恒温鼓风干燥箱 100℃下 2 小时烘干后再次称重,计算各组尿量;大便量:计算 100g 体重相对应的大便量并记录。

维医动物模型的造模方法、模型、反证和综合评价方法

技术领域

[0001] 本发明属于维吾尔医学男科疾病研究领域,具体涉及一种维医异常黏液质证侯动物模型的造模方法、一种维医异常黏液质证侯模型、一种维医异常黏液质阳痿病证动物模型制备的反证和综合评价方法。

背景技术

[0002] 阳痿是指男子阴茎不举或举而不坚为主要特征的病证,在现代医学中称为阴茎勃起功能障碍(erectile dysfunction,ED),并可见性欲减低与早泄等证状。当今社会男性因生活节奏加快,平均睡眠时间少、饮食结构与环境的变化,更因心理健康与其他各类致病因素导致阳痿的发病率逐年上升。现代医学研究资料显示在世界范围内于1995年ED患者达1.52亿人,在40-70岁的男性中,约有52%的男性有不同程度的ED,预计到2025年将会上升到3.22亿人;我国城市男性患病率达到26.1%,40岁以上总患病率为40.2%。目前对ED治疗药物与方法而言,虽然有V型磷酸二脂酶抑制剂、激素、AGEs抑制剂等多种方法可供选择,尤其是磷酸二酯键抑制剂的产生给ED的治疗带来了革命性的变化,然而与人们的期望值仍有较大差距,整体治疗效果尚有不足。

[0003] 维吾尔医学作为祖国传统医学的重要组成部分,在新疆医疗卫生体系中发挥着重要作用。维医学其以独立的理论体系与独特的治疗方法在男科疾病的治疗上有着独到之处和显著疗效,尤其是对阳痿、早泄类疾病的治疗是维医的一大优势特色。但因维医实验动物学起步较晚,不同证型阳痿的病证动物模型尚未建立,导致其生物学基础与现代医学发病机制的研究尚属空白,从而制约着维医男科科学诊疗的标准化与现代化。于此同时,在病证动物模型基础上的实验研究与新药研发、药效评价等工作无法开展,因此建立维医异常黏液质阳痿病证动物模型。

发明内容

[0004] 针对上述现有技术的不足,本发明的目的之一是提供一种维医异常黏液质证侯动物模型的造模方法,该方法可以应用与建立维医异常黏液质证侯模型。

[0005] 技术方案是:一种维医异常黏液质证侯动物模型的造模方法,该方法如下:将实验动物分为对照组和造模组;对照组于常规环境中饲养,每组每日20:00-22:00给300g普通饲料,500ml水,更换垫料,垫料量为80g;造模组置于人工气候箱中饲养,每组每日20:00-22:00给湿寒饲料300g,500ml水,更换垫料,垫料量为80g;对照组和造模组均随机饮食水;动态观测。

[0006] 作为优选,所述实验动物为大鼠。

[0007] 作为优选,所述大鼠为雄性SD大鼠。

[0008] 本发明的目的之二是提供一种维医异常黏液质证侯模型,该模型可应用于维医异常黏液质阳痿病证动物模型制备的反证和综合评价方法。

[0009] 技术方案是:一种维医异常黏液质证侯模型,该方法采用上述权利要求1-3任一

权利要求所述的维医异常黏液质证侯动物模型的造模方法。

[0010] 本发明的目的之三是提供一种维医异常黏液质阳痿病证动物模型制备的反证和综合评价方法,该方法可应用在阳痿病证临床试验中。

[0011] 技术方案是:一种维医异常黏液质阳痿病证动物模型制备的反证和综合评价方法,该方法如下:建立如权利要求4所述的维医异常黏液质证侯模型;通过APO 阴茎勃起实验并结合性行为学实验筛选出阳痿病证模型;将阳痿病证模型随机分为病证模型组A1、自然反证组A2和药物反证组A3;未成阳痿的证侯模型随机分为证侯模型组B1、自然反证组B2和药物反证组B3,反证时间为2周;反证结束时,再进行APO 阴茎勃起实验与性行为学检测;自然反证对照:将自然反证组A2和B2于常规环境下饲养2周,常规饮食,通过生物学表征观测及其与正常对照组比较后,确定模型自然恢复情况;药物反证对照:将药物反证组A3和B3于常规环境下饲养2周,常规饮食,同时以对证药物伊木萨克片干预2周,并通过生物学表征观测及其与正常对照组比较后,对证药物的治疗效果;性行为学检测:室内保持安静,灯光调暗至仅够观察,将雄性大鼠放在玻璃箱中适应环境10分钟,按2:1投入雌鼠,观测并记录30分钟内雄性大鼠的骑跨潜伏期、骑跨次数、插入潜伏期、插入次数、射精潜伏期、射精次数;所述常规饮食为每组每日20:00-22:00给300g普通饲料,500ml水。

[0012] 作为优选,所述药物反证组A3和B3每日是用250mg伊木萨克片/1kg蒸馏水灌胃,自然反证组A2、自然反证组B2、病证模型组A1和证侯模型组B1每日是用1kg蒸馏水灌胃。

[0013] 作为优选,所述APO 阴茎勃起先将雄性大鼠放在观察箱中适应环境10分钟,灯光调暗,仅够观察即可,室内保持安静,然后每只大鼠在颈项皮肤松弛处注射阿朴吗啡(APO)85 μ g/kg(APO溶解于0.5mg/kg的维生素C与生理盐水中,调整体积为5ml/kg),每只大鼠于注射后立刻观察30分钟,观察指标包括勃起潜伏期及勃起次数。阴茎龟头充血及末端阴茎体出现记为阴茎勃起一次。

[0014] 作为优选,所述生物学表征观测为定性指标观测和定量指标观测。

[0015] 作为优选,所述定性指标观测为皮肤毛发在日光下观察,情绪反应以一笼内各大鼠相互反应为主观察30分钟,行为状态以此期间的活动为主、安静环境下观察30分钟,兴奋程度以夹尾实验时的反应为主,舌象舌苔在日光下观察、记录并拍照,饮食水状态以各组同一时间喂饲观察饮食水状态,小便以各组大鼠当日正排尿时颜色为主,大便状态以当日正排大便时大便形态为主;

所述定量指标为避免生理节奏的影响,每天固定于20:00-22:00收集各项资料,其中体重:每天按规定时间称重并记录,以每笼总重量除以该笼大鼠只数,得出平均体重,并按下述公式得出模型组各笼体重比值并记录,体重比值=模型组平均体重-模型组初始体重/正常组平均体重-正常组初始体重;饮食量:每天20:00添加饲料300g,次日20:00称食物余量,根据下述公式得出100g体重相对应的饮食量并记录;饮水量:每天20:00给水500ml,次日20:00量剩余水量,计算得出100g体重相对应的饮水量并记录;尿量:造模第一天记录好给的干垫料重量,第二天按规定时间称含有尿液及大便的湿垫料的重量并记录,然后在恒温鼓风干燥箱100 $^{\circ}$ C下2小时烘干后再次称重,计算各组尿量;大便量:计算100g体重相对应的大便量并记录。

[0016] 通过本发明的实验发现,从模拟病因、证状表现、慢性过程与自然恢复反证和对

证药物反证方面建立的异常黏液质证侯与阳痿病证大鼠模型符合维吾尔医学异常黏液质证侯的认识特点,模拟出的一般状态改变符合维吾尔医学异常黏液质的证侯特征,筛选的ED模型,也较稳定。我们认为,本研究中建立的异常黏液质证侯与阳痿病证动物模型是可靠的、可行的,并具有良好的重复性与科学性。

[0017] 本发明异常黏液质阳痿病证的动物模型可用于异常黏液质证与异常黏液质阳痿病证的生物学基础研究和药物干预研究。

[0018] 本发明的有益效果在于:本发明通过采取湿寒环境和湿寒饲料饲养得到的异常黏液质阳痿病证动物模型。研究数据显示,造模组出现了蜷卧少动,喜扎堆,行动迟缓,毛发乱无光泽,舌质暗,舌苔白腻,口腔、鼻腔分泌物增多等现象。同时可见造模组体重增长缓慢,饮食量增加,饮水量减少,大小便量显著增多,且尿液清,色淡,大便时软时溏等情况,上述生物学表征符合维医临床证侯特点,从而从异常黏液质证侯大鼠模型中可成功筛选处阳痿病证大鼠模型,且该模型具有良好的科学性、可靠性和稳定性。

具体实施方式

[0019] 下面结合附表为本发明做进一步说明。

[0020] 维医异常黏液质阳痿病证动物模型的制备:

(1)实验动物 SD 大鼠,平均体重 203-237g,清洁级 SPF 级,新疆医科大学实验动物中心提供。

[0021] (2)主要试剂、药物及实验仪器:阿朴吗啡,美国 Sigma 公司;黄体酮,浙江仙琚制药股份有限公司;雌二醇,上海通用药业股份有限公司;RQH-350 型人工气候箱,上海精宏实验设备有限公司产品;伊木萨克片,新疆和田维吾尔药业有限责任公司。

[0022] (3)实验方法:100 只具有正常性功能的雄性 SD 大鼠,实验前 1-3 天均于常规环境中饲养。从中随机取 10 只为正常对照组,在常规环境中饲养(温度 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$,湿度 55%-65%,12h/12h 人工照明),每日 300g 普通饲料,500ml 水,80 垫料;其余 90 只为造模组,置于人工气候箱中饲养(设定温度 6°C ,湿度 85%-95%),9:00-19:00 放入,每日 300g 湿寒饲料,该湿寒饲料由每 1kg 常规饲料中加入芫荽实和菠菜实各 150g 制成,水和垫料与正常组相同。固定每日 20:00-22:00 给予饲料、饮水,更换垫料,观测生物学表征的变化。

[0023] 表一、维医异常粘液质阳痿病证动物模型的定向指标观察。

观察项目	造模阶段	
	正常组	造模组
皮肤毛发	有光泽	稍暗淡,无光泽
行为状态 兴奋程度	佳 对刺激敏感	倦怠蜷卧少动 对刺激敏感
睡眠状态	正常	喜扎堆,倦怠嗜睡
饮水状态	正常,有争水现象	无争水现象
尿量性质	浅黄色,量正常	清,色淡,量多
大便状态	成形	时软时溏
舌象舌苔	舌淡红	舌质暗,舌苔白腻

[0024] 异常黏液质阳痿病证动物模型的体重及体重比值变化。

[0025] 表二、体重均值的变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	造模前	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周	第 20 周
正常组	222.97 ± 8.42	377.97 ± 8.66	479.24 ± 6.11	553.79 ± 7.00	631.66 ± 2.89	662.57 ± 11.51
造模组	229.20 ± 7.81	333.48 ± 14.83*	403.13 ± 16.77*	465.59 ± 18.39*	509.49 ± 18.77*	528.70 ± 14.78*

造模前正常组和造模组体重均值比较无统计学差异 ($P > 0.05$)；造模第 4 周至第 20 周，造模组体重均值低于正常组 ($P < 0.05$)。

[0026] 表三、体重比值的变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周	第 20 周
----	-------	-------	--------	--------	--------

正常组	0.98±0.02	1.00±0.01	1.01±0.01	1.00±0.00	1.02±0.02
造模组	0.68±0.10 [*]	0.68±0.01 [*]	0.72±0.05 [*]	0.69±0.04 [*]	0.72±0.04 [*]

造模组体重比值亦显著小于正常组 ($P<0.05$)。

[0027] 异常黏液质阳痿病证动物模型的尿量及大便量变化：

经公式换算成 100g 体重大鼠的饮食量和饮水量进行比较。

[0028] 表四、造模阶段 100g 体重饮食量的变化 ($\bar{x}\pm s$)

分组	造模前	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周	第 20 周
正常组	17.81±2.69	8.69±0.51	7.39±0.56	7.80±0.58	7.61±0.41	7.71±0.42
造模组	16.65±1.75	11.85±0.97	10.41±0.97	10.63±1.12	10.68±0.15	10.25±0.57

造模前正常组和造模组的饮食量差异无统计学意义 ($P>0.05$)；造模阶段造模组饮食量均大于正常组 ($P<0.05$)。

[0029] 表五、造模阶段 100g 体重饮水量的变化 ($\bar{x}\pm s$)

分组	造模前	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周	第 20 周
正常组	16.19±2.11	11.94±0.58	11.12±1.11	11.45±1.33	10.59±0.63	10.40±0.29
造模组	16.04±2.71	11.31±1.98	10.22±1.55 [*]	9.89±1.26 [*]	8.83±0.76 [*]	8.91±0.70 [*]

造模前 8 周造模组与正常组间饮水量差异无统计学意义 ($P>0.05$)；第 8 周至第 20 周造模组饮水量均显著少于正常组 ($P<0.05$)。

[0030] 异常黏液质阳痿病证动物模型的尿量和大便量变化：

经公式换算成 100g 体重大鼠的尿量和大便量进行比较。

[0031] 表六、造模阶段 100g 体重尿量的变化 ($\bar{x}\pm s$)

分组	造模前	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周	第 20 周
正常组	3.18±0.44	2.81±0.43	3.68±0.57	3.75±0.47	4.18±0.41	4.37±0.30
造模组	3.66±0.63	6.94±1.51 [*]	7.57±1.19 [*]	8.01±1.46 [*]	10.95±0.58 [*]	10.12±0.54 [*]

造模前造模组与正常组尿量无统计学差异 ($P>0.05$)；造模阶段造模组尿量多于正常组 ($P<0.05$)。

[0032] 表七、造模阶段 100g 体重大便量的变化 ($\bar{x}\pm s$)

分组	造模前	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周	第 20 周
正常组	3.24±0.62	2.82±0.36	2.13±0.17	2.49±0.22	2.58±0.40	2.43±0.20
造模组	2.75±0.52	4.77±0.90 [*]	4.18±0.47 [*]	4.14±0.62 [*]	3.93±0.84 [*]	3.33±0.64 [*]

造模前造模组与正常组大便量无统计学差异 ($P>0.05$)；造模阶段造模组大便量多于正常组 ($P<0.05$)。

[0033] 异常黏液质阳痿病证动物模型的 APO 勃起实验：

饲养 20 周后，先将雄性大鼠放在观察箱中适应环境 10 分钟，灯光调暗，仅够观察即可，室内保持安静，然后每只大鼠在颈项皮肤松弛处注射阿朴吗啡 85 μ g/kg (APO 溶解于 0.5mg/kg 的维生素 C 与生理盐水中，调整体积为 5ml/kg)，每只大鼠于注射后立刻观察 30 分钟，观察勃起潜伏期及勃起次数（阴茎龟头充血及末端阴茎体出现记为阴茎勃起一次）。

[0034] 表八、造模阶段勃起潜伏期比较 ($\bar{x}\pm s$)

分组	造模前	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周	第 20 周
正常组	465.40±264.57	432.40±204.03	549.00±201.56	501.30±125.78	507.00±153.18	479.30±143.41
模型组	440.43±240.69	604.43±365.43	1107.50±502.03*	1306.85±553.37*	1361.38±562.31*	1381.43±536.81*

表九、造模阶段勃起次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	造模前	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 16 周	第 20 周
正常组	1.60±0.69	1.80±0.91	2.10±1.19	2.10±0.87	1.80±0.92	1.90±0.74
模型组	1.45±0.56	1.51±0.62	0.86±0.65*	0.51±0.59*	0.46±0.63*	0.49±0.67*

造模前造模组大鼠勃起潜伏期和勃起次数与正常组间均无显著性差异 ($P>0.05$) ;造模

阶段前 8 周造模组大鼠勃起潜伏期和勃起次数与正常组间差异无统计学差异 ($P>0.05$), 第 8 周至第 20 周随造模时间的延长, 造模组勃起次数较正常组减少, 勃起潜伏期渐趋延长, 且组间差异均具有统计学意义 ($P<0.05$), 至第 20 周造模组完全阳痿率达 56.7%。

[0035] 异常黏液质阳痿病证动物模型的反证:

在经过 APO 勃起实验后, 筛选出阳痿病证模型, 再将其随机分为病证模型组 A1, 自然反证组 A2 和药物反证组 A3; 未成阳痿的证侯模型再随机分为证侯模型组 B1, 自然反证组 B2, 药物反证组 B3; 反证时间为 2 周。

[0036] 自然反证: 分组完毕后, 将自然反证组于常规条件下饲养 2 周, 常规饮食, 并通过生物学表征观测及其与正常对照组比较后, 确定模型自然恢复情况。

[0037] 药物反证: 分组完毕后, 将药物反证组于常规条件下饲养, 常规饮食, 并以对证药物伊木萨克片干预 2 周, 即予以伊木萨克片 250mg/kg 灌胃, 并通过生物学表征观测及其与正常对照组比较后, 对证药物的治疗效果。

[0038] (1) 反证阶段定向指标的观察。

观察项目	反证阶段第一周	反证阶段第二周
	造模组	造模组
皮肤毛发	无改善	稍暗淡, 无光泽
行为状态 兴奋程度	无改善 对刺激敏感	A ₁ 、B ₁ 倦怠, 蜷卧少动, 余各组活动尚可 对刺激敏感
睡眠状态	无改善	A ₁ 、B ₁ 喜扎堆, 倦怠嗜睡, 余各组尚可
饮水状态	无争水现象	无争水现象
尿量性质	无改善	A ₁ 、B ₁ 清, 色淡量多, 余各组量稍少
大便状态	时软时溏	A ₁ 、A ₂ 、B ₁ 无改善, 余各组成形、湿软
舌象舌苔	无改善	A ₁ 、B ₁ 无改善, A ₃ 、B ₃ 舌质偏红, 舌苔薄白, A ₂ 、B ₂ 舌质稍暗, 舌苔白腻

[0039] (2) 反证阶段生物表征的变化。

[0040] 反证第 1 周比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

分组	体重均值	体重比值	100g 体重饮食量	100g 体重饮水量	100g 体重尿量	100g 体重大便量
N	671.10±12.25	1.07±0.13	8.03±0.19	10.47±0.27	4.79±0.41	2.47±0.26
A ₁	546.40±15.95	0.18±0.20	9.68±0.51	8.75±0.52	10.18±0.31	3.00±0.29
A ₂	541.29±1.83	0.32±0.15	9.23±0.53	8.46±0.46	9.31±0.51	3.19±0.45
A ₃	528.81±4.70	0.42±0.24	9.76±0.47	9.02±0.37	9.73±0.62	2.77±0.32
B ₁	533.81±2.79	0.20±0.12	10.13±0.44	9.32±0.45	9.84±0.69	3.85±0.60
B ₂	528.43±7.08	0.28±0.23	10.24±0.59	8.72±0.57	9.51±0.48	3.80±0.62
B ₃	525.81±7.77	0.89±0.21	10.06±0.55	9.32±0.67	10.12±0.61	3.80±0.33

体重及体重比值,反证阶段各模型组体重均值均显著低于正常组 ($P<0.05$), B₁、B₂、B₃ 体重均值均低于 A₁ 和 A₂, 组间差异均有统计学差异 ($P<0.05$); 体重比值结果显示, 反证第 1 周各模型组体重增长均少于正常组 ($P<0.05$);

饮食量和饮水量, 反证第 1 周各模型组 100g 体重饮食量均显著多于正常组 ($P<0.05$), 其中 A₂ 组大于 A₁ 组 ($P<0.05$), B₁、B₂、B₃ 之间差异无统计学意义 ($P>0.05$);

尿量和大便量,反证阶段各模型组尿量均显著多于正常组 ($P < 0.05$),第 1 周 A_2 、 A_3 尿量显著少于 A_1 组 ($P < 0.05$), B_1 、 B_2 、 B_3 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

[0041] 反证第 2 周比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

分组	体重均值	体重比值	100g 体重进食量	100g 体重饮水量	100g 体重尿量	100g 体重大便量
N	678.59 ± 12.92	1.08 ± 0.11	7.66 ± 0.30	10.45 ± 0.25	5.09 ± 0.19	2.85 ± 0.23
A_1	549.11 ± 15.04	0.25 ± 0.10	9.99 ± 0.28	8.44 ± 0.40	10.02 ± 0.32	3.19 ± 0.19
A_2	550.82 ± 5.06	0.68 ± 0.25	9.37 ± 0.38	8.74 ± 0.38	9.05 ± 0.46	3.01 ± 0.36
A_3	540.45 ± 6.58	0.86 ± 0.31	9.13 ± 0.60	9.25 ± 0.40	8.40 ± 0.37	2.56 ± 0.30
B_1	539.20 ± 3.21	0.40 ± 0.12	10.30 ± 0.26	8.78 ± 0.56	9.74 ± 0.37	3.40 ± 0.45
B_2	539.53 ± 9.34	0.74 ± 0.27	9.19 ± 0.30	9.89 ± 0.65	8.77 ± 0.62	2.65 ± 0.30
B_3	537.73 ± 11.00	1.17 ± 0.28	8.91 ± 0.38	10.00 ± 0.32	8.60 ± 0.52	2.66 ± 0.32

体重及体重比值,反证第 2 周 B_3 体重增重与正常组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),余各组仍少于正常组 ($P < 0.05$);

饮食量和饮水量,反证第 2 周各模型组饮水量仍显著少于正常组 ($P<0.05$), A_3 较 A_1 、 A_2 组显著增多 ($P<0.05$), B_2 、 B_3 组亦显著多于 B_1 组 ($P<0.05$);

尿量和大便量 反证第 2 周 A_1 、 B_1 组大便量均多于正常组, A_3 组少与正常组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), B_2 、 B_3 组大便量均少于 B_1 组 ($P<0.05$)。

[0042] (3) 反证阶段 APO 实验。

[0043] 反证前后各组 APO 实验结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	反证前		反证后	
	勃起潜伏期	勃起次数	勃起潜伏期	勃起次数
N	479.30±143.41	1.90±0.74	547.00±208.93	1.80±0.63
A_1	1800±0.00	0.00±0.00	1800±0.00	0.00±0.00
A_2	1800±0.00	0.00±0.00	1460.83±457.56	0.50±0.67
A_3	1800±0.00	0.00±0.00	680.00±584.80	1.67±1.23
B_1	720.63±210.90	1.19±0.40	713.45±581.79	1.36±0.92
B_2	730.27±211.81	1.27±0.47	887.36±518.29	1.45±0.69
B_3	757.90±173.56	1.20±0.42	680.00±357.98	1.60±1.07

反证结束后, A_1 、 A_2 勃起潜伏期、勃起次数与正常组间存在显著性差异 ($P<0.05$), 余各模型组在勃起潜伏期和勃起次数方面与正常组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$), A_1 和 A_2 之间亦无显著性差异 ($P>0.05$), A_3 与 A_1 、 A_2 组比较则勃起潜伏期显著缩短, 勃起次数显著增加 ($P<0.05$), B_1 、 B_2 、 B_3 之间勃起潜伏期与勃起次数的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

[0044] 反证结束时, 再行性行为学检测。

[0045] 发情雌鼠的制备: 雌性大鼠用 1% 戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 麻醉, 腹位固定。消毒皮肤进行双侧卵巢切除。术后肌注青霉素 2 万 U/kg-1. d-1, 共注射 7d。体息 2 周, 实验前 48 h 皮下注射苯甲酸雌二醇 (20ug/只), 实验前 24 h 再次注射相同剂量苯甲酸雌二醇, 实验前 4h 皮下注射黄体酮, 500ug/只, 苯甲酸雌二醇、黄体酮溶于香油中。

[0046] 性行为学检测: 室内保持安静, 灯光调暗, 仅够观察即可, 将雄性大鼠放在玻璃箱中适应环境 10 min, 按 2:1 投入雌鼠, 观测并记录 30 分钟内雄性大鼠的骑跨潜伏期、骑跨次数, 插入潜伏期、插入次数, 射精潜伏期、射精次数等。

[0047] 表十、造模阶段交配实验结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	组别	骑跨潜伏期	骑跨次数	插入潜伏期	插入次数	射精潜伏期	射精次数
	正常组	413.20±208.29	37.20±6.41	535.90±206.15	22.70±5.12	848.90±110.46	14.60±4.84
造模前	造模组	388.13±195.31	34.30±7.05	502.39±179.68	21.18±4.87	808.12±158.91	14.87±4.37
造模第 20 周	正常组	414.70±202.25	32.60±7.52	553.20±198.10	23.90±8.10	666.70±230.79	14.50±3.95
	造模组	879.76±567.50	14.49±12.30*	1420.43±568.84*	495±8.60*	1433.60±549.01*	2.63±4.61*

与正常组比 * $P<0.05$

反证 2 周后, 骑跨潜伏期、插入潜伏期和射精潜伏期 A_1 、 A_2 、 B_1 组均显著长于正常组 ($P<0.05$), 骑跨、插入、射精次数亦显著少于正常组 ($P<0.05$)。 A_3 组较 A_1 、 A_2 组插入潜伏期、射精潜伏期显著缩短 ($P<0.05$), 插入次数、射精次数显著增多 ($P<0.05$); B_3 与 B_1 组间比较, 插入潜伏期与射精潜伏期显著缩短, 骑跨次数、插入次数、射精次数显著增多 ($P<0.05$)。 同时可见, 骑跨次数与射精次数上 B_2 组与 B_1 组间存在显著性差异 ($P<0.05$)。 A_1 与 A_2 组、

B2 与 B3 组在各项指标上的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

[0048] 表十一、反证 2 周后各组交配实验结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	骑跨潜伏期	骑跨次数	插入潜伏期	插入次数	射精潜伏期	射精次数
N	426.60±143.59	29.20±9.55	512.60±181.28	21.90±7.49	559.20±164.11	11.70±4.42
A ₁	1101.08±770.89*	6.50±7.40*	1800.00±0.00*	0.00±0.00*	1800.00±0.00*	0.00±0.00*
A ₂	955.25±555.17*	10.83±9.31*	1491.75±489.38*	4.08±7.17*	1511.83±468.88*	2.42±4.60*
A ₃	890.58±737.89	13.75±16.00*	1087.50±715.86**	9.75±12.65**	1098.17±703.53**◆	5.92±7.90**
B ₁	910.55±608.40*	9.73±11.55*	1116.27±670.31**	6.55±9.07*	1149.64±645.62**	3.73±5.64*
B ₂	465.27±222.49*◆	20.82±10.99*▽	732.27±579.27*◆	14.18±10.53*◆	787.91±554.41*◆▲	10.45±8.51*▽
B ₃	480.00±231.79*◆	24.80±10.57*◆▲▽	589.60±234.21*◆▲▽	18.50±9.76*◆▲▽	600.70±236.32*◆▲▽	12.80±6.60*◆▽

与 N 比 * $P<0.05$; 与 A1 比 # $P<0.05$; 与 A2 比 ◆ $P<0.05$; 与 A3 比 ▲ $P<0.05$; 与 B1 比 ▽ $P<0.05$

研究结果表明,从模拟病因、症状表现、慢性过程与自然恢复反证和对证药物反证方面建立的异常黏液质证候与阳痿病证大鼠模型符合维吾尔医学异常黏液质证候的认识特点,模拟出的一般状态改变符合维吾尔医学异常黏液质的证候特征,筛选的 ED 模型,也较稳定。本研究中建立的异常黏液质证候与阳痿病证动物模型是可靠的、可行的,并具有良好的重复性与科学性;此可为异常黏液质证与异常粘液质阳痿病证的生物学基础研究与药物干预研究提供良好的动物模型。

专利名称(译)	维医动物模型的造模方法、模型、反证和综合评价方法		
公开(公告)号	CN102845365A	公开(公告)日	2013-01-02
申请号	CN201110259644.9	申请日	2011-09-05
[标]申请(专利权)人(译)	新疆医科大学		
申请(专利权)人(译)	新疆医科大学		
当前申请(专利权)人(译)	新疆医科大学		
[标]发明人	哈木拉提吾甫尔 阿地力江伊明		
发明人	哈木拉提·吾甫尔 阿地力江·伊明		
IPC分类号	A01K67/027 A61D7/00 A61B5/00		
代理人(译)	杨春		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种维医异常黏液质证候、病证动物模型的造模方法、模型、反证和综合评价方法，属维吾尔医学男科领域，异常黏液质证候动物模型的造模方法，成模后予以再分组、反证并综合评价。方法为将实验动物分为对照组和造模组；对照组于常规环境中以常规饮食饲养；造模组置于人工气候箱（设定温度6°C，湿度85%~95%）中，以湿寒性饲料饲养，对照组和造模组均随机饮食水；全程动态观测各组生物学表征与阴茎勃起功能、性行为学改变。本发明具有可靠的、可行的，并具有良好的重复性与科学性，并可用于维医异常黏液质证与异常黏液质阳痿病证的生物学基础研究和药物干预研究。

