

· 专家论坛 ·

病证结合动物模型研究:从理论创新到技术挑战

吕爱平

病证结合是我国中医临床的基本模式,也是中西医结合医学的重要理论创新^[1]。动物实验研究是当代医药学研究过程中的重要过程。无论是医学的基础研究还是应用研究,动物模型已经成为研究的重要工具。疾病分类指导下的医学研究需要疾病动物模型,同样,证候分类理论下的中医学研究需要证候动物模型,病证结合理论指导下的中西医结合医学研究需要病证结合动物模型。虽然,中西医结合临床研究为临床疾病治疗提供了较好的临床疗效证据,但作用机制研究和新药研发仍缺乏病证结合动物模型的支撑,病证结合动物模型研究成为制约中西医结合医学研究的瓶颈。根据传统病因开展的疾病动物模型制作方法,很难照搬使用到病证结合动物模型的制作中,因此病证结合动物模型研究也面临重大技术挑战。随着临床研究的进步,系统生物学和网络药理学等先进技术的引入,病证结合动物模型研究有可能取得突破。但病证结合作为一种新的理论创新,病证结合动物模型的研究,特别是病证结合动物模型的规范化和标准化,直至得到国际医药界的认可,其道路还将会很漫长,还会有很多理论和技术问题需要逐步解决。

证候是通过望、闻、问、切四诊所获知的在生命过程中表现在整体层次上的机体反应状态及其运动、变化规律,是从时间和空间两个方面反映疾病的过程及其相互依存和联系的复杂关系,其是中医学辨证诊治的基础。由于人体和疾病的复杂性,临床证候研究中存在着诸多未知因素,中医研究要想实现质的飞跃,完成中医证候研究从人向动物、临床向实验室的过渡,需引入并借助中医证候动物模型这一载体。单纯疾病动物模型因其证候特征不明显而不能全面真实地反映辨证论治理论指导下的中医基础理论及药效学研究,因此探寻动物模型的中医证候特征,从而确定具有证候特征的动物模型是研究的关键。

传统意义上的证候信息是指人所特有的属性;要在动物身上模拟出拥有人所特有的特征信息,制作证候动物模型,其技术难题可想而知。中医证候动物模型研究

至今已近半个世纪,研究最多当数脾虚和肾虚相关证候动物模型。虽然其广泛应用于中医基础理论、药理学及毒理学研究^[2,3],但其对中医基础理论发展和中药研究的贡献依然不是十分显著。以证候动物模型的生物表征比照人的生物表征来判断动物模型某证建立成功与否的方法,依然缺乏足够的生物学依据来支撑。单因素造模模拟中医病因发病学的研究,虽能单独揭示某病因的单独作用,但现实疾病发生病因的复杂性决定了该方法在实验应用中可能有所受限,更何况中医的单一病因本身也是复杂因素;多因素模拟中医发病学来制造证候动物模型,看似较全面,但变量太多,可控性和可重复性都较差,难于被认可。但进一步反思我们可以发现判断证候的主要依据是患者的主观症状,这些主观症状如何在动物机体上表达是证候动物模型建立的最大难题,这也是目前证候动物模型可重复性和可推广性存在争议的关键问题。目前我国中药新药申报资料中,以中医证候动物模型进行主要药效学试验的资料也非常之少,除中医证候动物模型研究本身存在不足外,与单纯中医证候模型无法验证现代以西医病名表述的药物适应症也有很大的关系。因此,人们期望病证结合动物模型将可能是进行中药新药临床前研究,以及中西医结合基础研究的最佳动物模型。

病证结合是目前中医临床的重要诊疗模式,它要求在临床诊疗中既重视对西医疾病的诊断,又注重对中医证候的认识。为适应临床辨病辨证相结合的实际,建立病证结合动物模型也日益受到关注并逐渐成为中医实验动物模型发展的新方向。病证结合模型虽然很早就被提出^[4],但病证结合动物模型研究的成熟度远远不够,其成功应用的例子更是不多。其主要原因依然是病证结合动物模型制作过程所面临的技术困难。目前虽然已有相对系统的或较为成熟的病证结合动物模型建立方法报道^[5,6],但此项研究工作仍处于动物模型研究的初步阶段。以类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)病证结合动物模型研究为例,在利用Ⅱ型胶原诱导动物模型(collagen induced arthritis, CIA)作为疾病动物模型的基础上,我们探讨基于去势法(睾丸或卵巢切除)等多种肾虚因素的 RA 病证(肾虚)结合动物模型建立的思路与方法,并引入代谢组学方法进行病证结合

动物模型的生物标志物的研究^[7-9]。同时,我们也通过补肾方药益肾蠲痹丸以方测证,进一步证实该肾虚 RA 病证结合动物模型的合理性^[10]。

常用的病证结合动物模型制作有 3 种方法:(1)先构建疾病动物模型,在此基础上再施以中医病因造成相应的证候;(2)在中医病因造成中医相应的证候动物模型基础上构建疾病模型;(3)对疾病动物模型进行辨证建立的症证结合动物模型^[11]。无论哪种方法,病证结合动物模型必须反映出疾病和证候的双重特征。病证结合动物模型除了要面临中医证候动物模型的技术问题外,包括如何在动物身上模拟中医病因学因素和中医证候判断所依赖的患者主观症状,同时更面临着如何阐述清楚这些中医病因和主观症状与疾病模型的致病因素相互关系的更高层次上的技术难题。

当今医学已经进入系统医学时代。随着系统生物学技术和方法的进步,中医证候研究取得了不少进展。利用组学数据,可以发现一种特定疾病的不同中医证候的系统生物学特征以及相关的生物学标志网络^[12,13],利用网络药理技术和方法能否阐明用于治疗一种疾病中某一特定证候患者的药理学特征^[14],这些研究能够帮助我们从认识疾病的生物学角度审视中医证候的生物学特征和针对证候治疗方法的药理机制,为证候在动物身上模拟提供了生物学标志。此外,表型组学(phenomics)的提出^[15],也将为中医证候的生物学基础研究提供新的视角,能够帮助我们认识判断证候所依赖的主观症状的生物学基础。因此,随着证候现代研究和系统医学研究的不断深入,证候与生物学指标网络之间将能够建立相对稳定的联系,借助这些生物学联系,我们就有可能在动物身上阐明中医证候与疾病的生物学关系,也就有可能建立真正意义上的可以被世界公认的病证结合动物模型。这种病证结合动物模型既展示了中医证候现代研究的成果,又突出了中医证候诊断的临床价值,也利用了当代系统医学的技术和方法,其应用将对医学变革提供新的研究途径和工具。

参 考 文 献

[1] 陈可冀. 病证结合治疗观与临床实践[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1016-1017.

- [2] 吕爱平, 艾景录. 从实验性痹证病理学研究看证候病理学研究的途径和方法[J]. 北京中医药大学学报, 1995, 18(1): 35-37.
- [3] 王秀娟, 谭勇, 赵宏艳, 等. 基于证候理论观察白附片对正常和肾虚证大鼠心肌酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(11): 52-55.
- [4] 吕爱平, 陈小野. 论疾病模型证候化[J]. 医学与哲学, 1989, 10(3): 25-26.
- [5] 刘志刚, 柴程芝, 黄煌, 等. 病证结合方证动物模型构建思路的探索[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(8): 2123-2125.
- [6] 吴晏, 韩静, 郭淑贞, 等. 2 型糖尿病病证结合动物模型的研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(7): 1558-1560.
- [7] 赵宏艳, 王燕, 肖诚, 等. 不同品系、不同性别对大鼠 CIA 发病情况的比较研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, (9): 761-764.
- [8] 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.
- [9] 鞠大宏, 赵宏艳, 王燕, 等. 不同时间去势对大鼠 CIA 发病情况的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(8): 658-661, 667.
- [10] Zhao H, Li J, He X, et al. The protective effect of Yishen Juanbi Pill in arthritic rats with castration-induced kidney deficiency[J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2012: 102641.
- [11] Li S, Lu A, Li B, et al. Circadian rhythms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and cytokines of collagen induced arthritis in rats[J]. J Autoimmun, 2004, 22(4): 277-285.
- [12] 申定珠, 李家邦, 蒋荣鑫, 等. 证候蛋白质组学与中医证候学相关性探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(4): 366-368.
- [13] Lu A, Jiang M, Zhang C, et al. An integrative approach of linking traditional Chinese medicine pattern classification and biomedicine diagnosis[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(2): 549-556.
- [14] 何小娟, 李健, 陈杲, 等. 基于病证结合的中药网络药理学研究与新药研发策略[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(11): 1271-1273.
- [15] Gerlai R. Phenomics: fiction or the future[J]. Trends Neurosci, 2002, 25(10): 506-509.

(收稿: 2012-10-19)