

病证结合动物模型的研究进展

殷惠军 黄 烨

辨证论治的中医特色决定了证候研究的核心地位,证是中医理、法、方、药的关键环节。

中医证候动物模型的建立与研究是连接中医基础和临床的桥梁与纽带,是深化证候物质基础认识的方法,同时也是有效中药的筛选、药物作用机制深入研究的手段。证候是对人体疾病变化过程中某一阶段的病理状态的综合描述,换句话说,是疾病一个“横断面”,要想真正把握疾病的全过程,必须采用病证结合的模式。近年来有关病证结合动物模型研究取得了一定进展^[1]。

1 中医证候动物模型的研究现状

自 20 世纪 60 年代以来,中医证候模型研究进行了广泛的探索,取得了一定的进展,至今中医动物模型已涉及八纲辨证、脏腑辨证,建立了百余种证的动物模型^[2],形成了 4 种证候动物模型研究思路:病因型模型、症状型模型、病理型模型和病因病理叠加型模型^[3]。然而,证候动物模型的不足使得中医证候本质研究进入了瓶颈。中医病因中非特异性因素较多致使造模条件不易控制,模型难以评价,加之证候的生物学基础尚未完全揭示、内在机制尚不清楚,脱离疾病,构建某一证候的动物模型缺乏可行性,进而影响了中医病因模型在证候研究中的应用;通过使用化学或物理刺激方法得到的症状型动物模型往往不是单一证候的体现,难以进行后期研究;西医病理模型缺乏疾病与中医证候的联系,难以体现中医证候的特征;病因病理叠加型模型通常是病因造模与病理造模的简单叠加,但这种 1 + 1 的模型很难真实反映病证结合的确切含义。基于此,寻找既符合中医学理论、真实反映证候特征,又具有客观性和重现性的动物模型更能反映和满足中医药研究的需要,是中医动物模型研究的必然趋势。构建病证结合动物模型在此基础上应运而生。

2 病证结合动物模型

2.1 病证结合动物模型的概念

病证结合动物模型是指通过临床调查研究、选择有密切联系的疾病和证候,即寻找两者在临床的结合点,分别或同时复制两者特征用于观察研究的模型

动物^[4]。

2.2 病证结合动物模型建立的特点

病证结合动物模型是探究疾病发生机制以及筛选有效治疗中药的关键途径和手段,其特点体现于以下方面:(1)以疾病模型为基础,模型具有良好的可靠性和稳定性;(2)将时间观念引入模型,较好地体现出中医“证”的动态性与阶段性特征,从而体现出中医对疾病发展规律的认识;(3)疾病与证候结合,宏观与微观结合,既能以中医学理论为指导,又能用实验方法加以证实,实用性和操作性较强^[5];(4)病证结合动物模型使很多“证”的不确定因素由于“病”的限制变得更加清晰,更符合临床实际,更能精确地阐明中医证候的本质^[6]。

3 病证结合动物模型的模式 参考文献[7]。

3.1 多因素复合模型

多因素复合模型是基于中医药理论,结合现代医学理论与实验动物科学知识,分别或同时采用中医学病因复制证候模型和现代医学病因复制疾病动物模型,使模型动物同时表现出疾病和证候的特征^[8]。有学者采用高脂饲料喂养后经空腹尾静脉注射链脲佐菌素制备 2 型糖尿病大鼠模型,同时运用中药四气五味的药性理论,根据辛苦、大苦大寒、温热药物损伤机体阳气、津液的原理,通过给大鼠灌服不同中药分别研究阴阳两虚型、阴虚热盛型、气阴两虚型和血瘀气滞型 4 种临床常见的 2 型糖尿病动物模型,并通过考察不同行为体征变化和相应客观指标,对模型的合理性进行了药物干预的验证^[9]。

3.2 从西医病理判断中医的“证”

单一的病理因素作为病证结合模型疾病与证候共同的造模因素。有学者在采用冠脉 Ameroid 环缩术建立慢性心肌缺血模型基础上通过对四诊信息的采集,在出现宏观体征改变的时间点,从舌质紫暗、心电图提示出现心律失常(脉结代的替代指标)、冠脉造影显示冠脉狭窄或阻塞、全血黏度增高、心脏彩超观察心尖水平运动消失并伴有室壁膨出,并参照 1986 年中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的血瘀证诊断标准发现术后 4 周模型动物即出现血瘀证表现^[10]。

3.3 在中医“证”的基础上建立西医的“病”模型

基于传统中医学理论,运用中医特有的六淫、饮食、情志和劳倦等为致病因素建立符合中医病因的证候模型,再施以药物或手术等方法建立西医疾病模型。以脾胃胃癌病证结合动物模型为例,有学者根据中医学理论“味过于酸,肝气以津,脾气乃绝”,在过食酸味法建立脾气虚证动物模型基础上,连续灌胃 2-乙基亚硝胺 120 天,通过对动物摄食量、自发活动和体重变化情况以及荷瘤数、荷瘤面积指标验证脾胃胃癌动物模型制备成功^[11]。

3.4 基于西医“病”的模型进行辨证建立模型

在西医疾病模型的基础上,不施加人为干预因素,在疾病模型建立过程中或建成后,观察并检测模型是否具备中医某些“证”的特点。即观察疾病形成过程中“证”的动态演变过程以及疾病模型建成后表现出的中医证型,进而确定某一特定的病证结合模型。

4 病证结合动物模型的思考

4.1 合理选择造模用动物

病证结合动物模型所用的造模动物既要满足对造模药物敏感、模型特征出现迅速、持续和稳定的要求,又要满足易于造成所要研究的疾病和相应证候特征的要求^[12]。不同品系、不同性别的实验动物对造模因素的耐受程度和敏感度不同,进而对同等强度的造模因素作用于不同种系、不同生长阶段的动物上所表现出来的效果也不尽相同。此外,人和实验动物宏观和微观疾病变化规律也不完全一致。例如脾虚证所用动物就有大鼠、小鼠、豚鼠、家兔和驴等,使得造模标准难以统一^[13]。因此,需要寻找与人体组织器官相似的动物进行模型复制,或者针对某个系统或某个器官相似的动物进行造模。例如实验用小型猪的心脏解剖结构和侧枝循环与人类相似,且被毛稀少,皮肤组织结构与人相似,便于观察皮肤变化;此外可根据中医辨证施治要求进行舌诊观察;体型较大可反复大量采取血液和其他体液,便于动态观察血液流变学及其他生化指标^[14]。

4.2 优化病证结合动物模型造模因素,鼓励双因素或多因素造模

目前病证结合动物模型造模的因素很多,存在同一证候多种造模方法的问题。以脾虚证模型为例,不少学者根据中医传统病因思路,形成了苦寒泻下、限制营养、饮食失节、耗气破气等单因素或复合因素建造的脾虚模型,再加上用现代医学方法建立的模型,使脾虚证造模方法多达 24 种^[15],何种造模因素更能符合临床实际,造出较为典型的中医证型,目前尚未建立统一的造模方法评价体系。因此,建立中医证候动物模型

时,首先必须分清临床上导致证候出现的主次原因,根据中医发病规律优化造模因素,尽可能采用复合因素造模,使动物模型既符合中医的致病因素,又符合临床自然发病的实际过程。同时,对同一证多种造模方法应进行比较鉴别研究,从中筛选出一个能反映证候特征的最佳造模因素和模型构建方法^[16]。

4.3 建立符合中医学理论和临床实际的病证结合动物模型

证候的存在,必然有其赖以确立的关键物质基础。病证结合动物模型必然要基于疾病和证候的规范化诊断标准,才能体现中医特色并符合临床实际。然而目前,绝大多数模型是在西医疾病模型基础上利用人为干预手段采用化学药物或物理、化学和机械性刺激方法使动物生活环境、条件改变(进食量改变、温度改变、活动改变等)造成同时兼有证的模型。这种动物模型中证候的表现多是化学药物干预后的毒性反应或机械损伤,出现的病理状态和中医的某个证候生拉硬套,难以等同于人体的某一证候;同时这种模型虽然客观指标符合相应疾病和证候的外在表现,但动物体内的机能状态和病理生理可能已经发生较大变化,难以采用客观手段检测^[17]。因此,应在中医基础理论指导下,从病因、病机入手,根据动物自身的特性及相关疾病选择最适的动物复制中医证候动物模型。例如慢性疲劳复制虚证动物模型;苦寒泻下复制脾虚证动物模型;助阳伤阴复制阴虚证动物模型以及膏粱厚味伤脾加大肠杆菌感染复制的温病湿热证动物模型等基本都是能够真正揭示中医证候实质的中医证候动物模型^[18]。

4.4 规范病证结合动物模型的评价体系

病证结合动物模型建立成功与否,其评判标准如何,是一个极具价值的关键问题。目前,证候动物模型缺乏合理的评价标准和评价方式。大部分中医证候动物模型主要是通过病理改变、解剖形态学指标来衡量,这本身就与中医“证”的实质存在明显的差异。针对这种现状,建立病证结合模型评价体系应着眼于以下关键环节^[19]:(1)基于中医学理论指导。在中医病因、病机、藏象理论指导下,在中医人体证候规范化基础上,在动物身上复制出符合人体证候的动物模型,从而较好地反映中医病因病机理论特点;(2)着重症状和体征。将临床证候诊断标准中的部分内容赋予具有同等生物学意义的动物,注重挖掘动物身上具有诊断意义的信息特征,对模型进行恰当的辨证诊断,确定专门评判动物证候的标准,为建立证候模型评价指标体系群提供基础;(3)结合实验室指标。基因芯片技术

目前在中医药研究中得到广泛应用。当使用证的动物模型,或在疾病模型基础上通过辨证区分出不同的证,可利用基因芯片技术观察有关病变组织基因的变异,从而了解证与证以及证与病之间的差异^[20]。使用科学准确、微观量化的现代分子生物学客观指标来标示证候,为证候模型评价的客观化提供支持;(4)重视药物反证。根据“有是证用是方”的治疗思路,基于方证相应理论,采用药物的反证治疗能加强病证结合模型建立的合理性和科学性。

5 展望

自 20 世纪 60 年代邝氏成功地塑造了首例中医阳虚动物模型至今,不少学者通过深入探索,采用 190 余种方法,建立了 40 多类中医证候的动物模型,为揭示中医“证”的物质基础进而提高临床诊疗水平起到了至关重要的作用。然而,病证结合动物模型在中医证候研究中仍存在不少不足或者可探索之处。基于中医学理论,坚持中医特色,领悟中医本质,同时又掌握先进科学技术并灵活运用于科研工作,不断完善病证结合动物模型评价体系,建立既符合中医学理论和临床实际,又能充分体现证候实质的动物模型将是中西医学者探求和努力的方向,可以说是任重而道远。

参 考 文 献

- [1] 黄烨,殷惠军,陈可冀.病证结合的基础研究[J].中国中西医结合杂志,2012,32(3):299-303.
- [2] 刘丽梅,王瑞海,陈琳,等.病证结合方证相应证候动物模型研究中的应用[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(1):88-90.
- [3] 赵慧辉,王伟.病证结合证候模型研究基本思路[J].中华中医药杂志,2006,21(12):762-766.
- [4] 黄碧燕.关于病证结合动物模型研究现状的思考[J].中国中医药信息杂志,2010,17(1):4-8.
- [5] 赵辉,王健.试论多因素复合制作病证结合动物模型思路[J].安徽中医学院学报,2001,20(5):57-59.
- [6] 白云静,申洪波,孟庆刚,等.基于复杂性科学的中医医学发展取向与方略[J].中国中医药信息杂志,2005,12(1):2-5.
- [7] 吴同玉,高碧珍,林山,等.病证结合动物模型的模式探讨[J].中国中医药信息杂志,2009,16(12):6-8.
- [8] 康洁,高碧珍.病证结合动物模型研究概况[J].中华中医药学刊,2009,27(11):2357-2359.
- [9] 李敬林,王太一,王禄增,等.2型糖尿病证结合动物模型的研究[J].中国比较医学杂志,2007,17(8):473-475.
- [10] 郭淑贞,王伟,刘涛,等.小型猪冠心病(心肌缺血)血瘀证模型血液流变学及超声评价[J].中华中医药学刊,2007,25(4):702-705.
- [11] 张宏,林代华,余成浩,等.脾虚胃癌病证结合动物模型的建立[J].四川动物,2007,26(3):699-701.
- [12] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,2006:176-178.
- [13] 易杰,李德新.脾虚证动物模型研究思路和方法探析[J].上海中医药杂志,2001,5(3):40-42.
- [14] 许文玉,王伟,郭淑贞,等.小型猪心肌缺血血瘀证动物模型的复制方法[J].中西医结合学报,2008,6(4):409-413.
- [15] 郭书文,孟庆刚,王硕仁.中医动物模型研究存在的问题[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(2):63-65.
- [16] 郭书文,孟庆刚,王硕仁.病证结合模型的研究思路[J].中医药学报,2001,29(1):2-6.
- [17] 富琦,陈信义.建立病证结合动物模型的新思路[J].中国中医药信息杂志,2003,10(9):79-81.
- [18] 赵宗江,张新雪,牛建昭.中医证候动物模型存在的问题与对策[J].中国中医药信息杂志,2002,9(6):5-6.
- [19] 张艳霞,周红艳,李建生.病证结合模型的研究进展[J].河南中医学院学报,2008,23(5):97-99.
- [20] 肖芸,方肇勤.中医证候动物模型的研究进展[J].内蒙古中医药,2008,5(3):64-66.

(收稿:2012-10-29)