

· 学术探讨 ·

功能性消化不良动物造模方法分析

吕 林^{1*} 黄穗平² 王 静² 唐旭东³ 王凤云³ 康 楠³

摘要 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是目前临床常见疾病。为明确 FD 发病机制,需制备合适的动物模型。FD 属于中医学“痞满”、“胃脘痛”、“嘈杂”范畴,是非器质性疾病,该病动物模型尚无统一标准。目前通常用脾虚证模型作为 FD 模型,但两者并不完全等同。笔者总结了目前常见的造模方法,并进行分析。

关键词 功能性消化不良;脾虚;动物造模

Analysis of Animal Modeling Methods for Functional Dyspepsia LV Lin¹, HUANG Sui-ping², WANG Jing², TANG Xu-dong³, WANG Feng-yun³, and KANG Nan³ 1 Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405); 2 Department of Digestive Disease, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510105); 3 Department of Digestive Disease, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT Functional dyspepsia (FD) is a common disease in clinics. It is necessary to establish suitable animal models for clarifying the pathogenesis of FD. FD belongs to "Piman" (abdominal distension), "Weiwantong" (epigastric pain), "Caoza" (epigastric upset) in Chinese medicine (CM). It is inorganic disease but functional disease. There is no unified standard for FD animal models. Pi deficiency syndrome model is often used as FD animal model now, but they are not completely the same thing. Authors summarized and analyzed common methods for FD modeling.

KEYWORDS functional dyspepsia; Pi deficiency; animal modeling

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是出现餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感的功能性疾病^[1]。为中医学“痞满”、“胃脘痛”、“嘈杂”范畴。FD 发病机制目前尚未明确,动物实验是进一步阐释发病机制及中药作用机理必不可少的重要环节,为进一步确认中药对 FD 的作用,必须有相应“证”的动物模型。由于有医疗设备检查不出器质性损伤,因而目前 FD 动物模型多以中医脾虚证模型为标准。

1 脾虚证动物模型

1.1 苦寒法 首次开始脾虚证动物造模的是 1979 年北京师范大学生物系消化生理教研组^[2],依

据“苦寒之药损其脾胃”理论^[3],以大黄、番泻叶等性味苦寒为依据,采用大黄水煎剂 1 g/mL,灌胃昆明种小鼠,每日 1 次,连续 8 天,成功造出脾虚证动物模型。并用四君子汤进行了 7 天的持续治疗来加以验证。刘汶等^[4]单独用番泻叶水浸剂灌胃大鼠 20 天也成功制备脾虚模型。

1.2 饮食不节和劳倦过度法 杨云等^[5]根据《脾胃论》:“劳倦伤脾”、“形体劳役则脾病”^[3];《素问·举痛论》:“劳则喘息汗出,外内皆越,故气耗矣”^[6]、《内经·痹论》:“饮食自备,肠胃乃伤”^[6]理论依据,将三批 Wistar 大鼠采用继电器控制振荡器劳倦和间日给食的饥饱失常方法制备脾虚模型。由于没有使用寒凉药物或过食生冷的方法;模型动物体温未降低;未用温脾阳药只用四君子汤也能复健,因而该模型是脾气虚模型。

1.3 偏食法 罗光宇等^[7]根据《灵枢·论勇篇》:“酒者,水谷之精,熟谷之液也,其气慄悍,其入于胃中,则胃胀”^[8]、《本草纲目》:“酒,天之美禄也……

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(No. 2013CB531703)

作者单位:1.广州中医药大学第二临床医学院(广州 510405);2.广东省中医院消化科(广州 510105);3.中国中医科学院西苑医院消化科(北京 100091)

通讯作者:唐旭东, Tel:010-62835001, E-mail:txdly@sina.com.cn

* 现在中国中医科学院西苑医院博士后流动站(北京 100091)

DOI: 10.7661/CJIM.2016.11.1378

痛饮则伤神耗血,损胃忘精”^[9]、《素问·生气通天论》:“味过于酸……脾气乃绝”^[6]、《素问·刺法论》:“欲令脾实,食无太酸”^[3]、《灵枢·五味篇》:“脾病禁酸”^[6]的理论依据,将 50 日龄 Wistar 大鼠灌胃 50 度白酒和食醋 10 天,造模第 3 天开始大鼠即出现竖毛、被毛逐渐失去光泽而枯萎、拱背、倦卧嗜睡、肛门污秽、腹泻、活动减少、体重减轻、体温下降。最终成功制备脾气虚证动物模型。

1.4 饮食失节法 黄柄山^[10]根据饮食失节,过食生冷,或过服寒凉药物,或饥饱无度,伤及脾胃,致使脾胃虚弱。气属阳,阳气不足,失于温煦,则寒从中生,故脾气虚进一步发展可引起脾阳虚的理论,用小白鼠喂饲甘兰,每 2 天加喂猪脂 1 次,数量不限,喂养 9 天。成功造模脾阳虚动物模型。

1.5 利血平法 刘学松等^[11]根据利血平使消化功能亢进而致大便次数增多、腹痛、腹泻、胃酸分泌增加、溃疡病的药理作用,给予大白鼠和家兔注射利血平。大鼠注射利血平 2~3 h 后出现大便增多,软便及稀便,肛门污染。家兔在注射利血平 20 h 后全部开始出理软便。同时伴有食量减少。多次注射后动物表现为消瘦、蜷伏、自由活动减少、被毛蓬松、眯眼、体重减轻、食量减少等衰竭症状。成功制备脾阴虚动物模型。

1.6 耗气破气法 阚甸喜等^[12]根据“亢则害,承乃制”^[6]这一原则,用大黄、厚朴、枳实按照(剂量比 1:1:1)组成方剂,给予 Wistar 大鼠连续灌胃 6 周,造模组动物出现体重增长速度减慢现象,表现出精神萎靡,倦愈懒动,拱背清瘦,乏力畏寒,毛色粗糙无光,但无溏便。更接近临床实际的脾气虚证。

1.7 耗气破气加饮食失节法 王淑兰等^[13]根据“亢则害,承乃制”^[6]和“安谷则昌,绝谷则亡”^[3]原则,采取将两者相结合的方式,对大鼠和驴进行灌胃,采用厚朴、枳实、大黄组方(剂量比 3:3:2),辅以间日喂食的饮食失节,造模 42 天,成功制备脾气虚动物模型。

1.8 综合法 王晓明等^[14]根据饮食不节,劳倦过度导致脾气虚证的理论,单日喂饲甘蓝,滚带式跑步机快跑,双日灌胃猪油脂,成功制备脾气虚动物模型。根据脾阳虚是脾气虚的进一步发展的理论,先以饮食不节,劳倦过度等因素造成脾气虚,在此基础上,以苦寒泻下伤脾阳造成脾阳虚。前 7 天造模法同脾气虚证组,从第 8 天起,单日喂饲甘蓝,滚带式跑步机快跑,双日灌胃猪油脂加番泻叶,成功制备脾阳虚动物模型。先以饮食不节,劳倦过度等因素造成脾气虚,然后以甲

状腺素、利血平伤阴造成脾阴虚。前 7 天造模法同脾气虚证组,从第 8 天起,单日喂饲甘蓝,滚带式跑步机快跑,双日灌胃猪油脂加甲状腺素、利血平,成功制备脾阴虚动物模型。

2 疾病动物模型

2.1 胃电节律失常法 张勇等^[15]根据 FD 患者常伴不同类型胃电节律失常,主要表现为胃动过缓、节律紊乱当胃电节律失常出现时,会伴有胃运动功能障碍。根据饥饿、不规律饮食是 FD 发病的诱因,且 FD 患者常有胃酸增多的依据,采用 Wistar 大鼠单日正常进食,双日禁食,以打乱正常的饮食规律。自由饮水,水中加入盐酸以破坏胃内酸碱平衡,造模 4 周。造模大鼠经病理检查证实胃黏膜除慢性浅表性胃炎外,无明显器质性改变。造模大鼠 90% 出现胃电节律失常,异常节律指数达 36.67%。该模型与 FD 病因相似,可以作为 FD 动物模型。

2.2 模拟情志因素法 郭海军等^[16]认为 FD 的众多因素中,精神因素的影响日益受到重视,结合中学认为本病属“心下痞”、“胃脘痛”等范畴,七情致病因素是导致其发生的主要病因,怒伤肝,思伤脾,肝木乘脾土,致胃失和降,脾失健运而出现消化不良。采用夹尾刺激引发大鼠打斗,用长海绵钳夹大鼠尾巴远端 1/3 处,以不破皮为度,令其暴怒,寻衅与其他大鼠撕打,以激怒全笼大鼠。每次刺激 30 min,每隔 3 h 刺激 1 次,每日 4 次,连续刺激 7 日。第 7 日进食量明显减少,毛发变暗、枯黄、不顺,并有紧张、焦虑。未发现大鼠器质性病变,符合 FD 诊断,并且胃收缩频率明显减少,收缩幅度明显减弱,成功模拟了胃动力障碍 FD。

3 分析 FD 属于中医学“痞满”、“胃脘痛”、“嘈杂”范畴,上述疾病的中医病因病机大多属于中焦脾胃虚弱,属于脾虚证。“证”常包括多种病,例如脾虚证就可表现为:脾失健运、脾不统血、卫外不固、水湿泛滥等多种疾病或病理过程。因此中医“证”的范围广,西医疾病的范围小,制作一种能够代表多种疾病的证的动物模型较容易;制作出某一种证只对应一种疾病的动物模型就比较困难。动物疾病模型不等于人体疾病,而且以整体性、动态性、平衡性为特征的中医欲进行实验研究并非易事,加之中医学理论是混合理论模型,其脏象等有很强的抽象性。在制作动物模型时其可操作性、可重复性、易用性较差。由于涉及疾病太多,加上体质、环境因素,寻找证的特异性试验指标时有极大困难^[17]。

制备出合格的 FD 疾病动物模型,需要从 FD 的发病机制入手,目前其与进食相关的症状主要发病机制

有胃排空延迟(23%),会出现恶心、呕吐及餐后饱胀感;内脏高敏感(35%),会出现腹痛、嗳气及体重下降;胃容受性舒张(40%),会出现早饱及体重下降^[18],以及胃酸分泌异常^[19]。由于脾虚会出现脾胃虚弱证,因此脾虚证动物模型通常会出现胃排空延迟,这符合 FD 胃动力障碍的发病机制。FD 患者会出现胃酸分泌异常,张勇等^[15]采用稀盐酸灌胃在改变胃电节律的同时也是降低了胃中 PH 值,因此符合 FD 动物模型。脾虚证模型动物均会出现纳差、体重降低的情况,而 FD 内脏高敏感和胃容受性舒张受损能够引起体重降低,是否存在内脏高敏感和胃容受性受损,需要进一步模型评价。模拟人类疾病的动物模型,是依据人类疾病发生的致病因素,采用相同的条件,使动物患病,从而复制出与人类类似的疾病,因此,寻找病因是复制动物模型的理论基础。FD 的动物模型必须符合两点要求:一是该动物应具有消化不良的症候,食欲不振或饮食量明显减少;二是该动物无其他器质性病变^[13]。根据这个标准,凡是能够造成胃肠道黏膜损伤及腹泻的中医脾虚证动物造模疾病就不能属于 FD,造模结果能够和 FD 相符合的仅有耗气破气加饮食失节法。

目前在研究中医药治疗 FD 功效方面,多数采用郭海军等^[16]的动物造模方式,由于其对动物没有造成器质性损伤,符合 FD 的诊断标准,但是由于采用的是中药治疗,所以必须确定相应的证型,因为中医学诊断思路是辨病与辨证相结合,必须确定疾病具体证候才能“因证施方”。根据造模特点来分析,该造模动物应该属于肝郁脾虚证,所以疏肝解郁类中药有很好疗效。但是 FD 的证型分类不仅仅只有此一证,还有虚寒证——脾胃虚弱(寒)证、实热证——脾胃湿热证、虚实夹杂证——脾虚气滞证、寒热错杂证^[20]。在应该鼓励运用证的动物模型来进行研究同时,也应当积极提倡复合性的造模方式,在造模过程中尽量多的考虑多种病因、以及其强度持续时间等,使动物模型尽量接近于实际情况。在此笔者认为能够造模出“病”、“证”结合的动物模型更有利于中医药动物实验研究,也是以后研究的一个重点方向。

参 考 文 献

- [1] Tack J, Talley NJ, Camilleri M. Functional gastroduodenal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1466–1479.
- [2] 北京师范大学生物系消化生理教研组. 中医脾虚证动物模型的造模[J]. *中华医学杂志*, 1986, 7(2): 83.

- [3] (金)刘河间, (金)张子和, (金)李东垣, (元)朱丹溪著, 叶川, 建一主编. 金元四大医学家名著集成[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 420, 430, 428.
- [4] 刘汶, 张敦义. 番泻叶致脾虚证动物模型的造型方法[J]. *中国中西医结合脾胃杂志*, 1998, 6(4): 231.
- [5] 杨云, 陈小野, 郭育芝, 等. 劳倦和饥饿引起的大鼠脾虚证模型的造型及实验研究[J]. *中国医药学报*, 1989, 4(2): 65–66.
- [6] (明)马蒔著, 王洪图, 李云编校. 黄帝内经素问注证发微[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1999: 255, 277, 25, 666, 458.
- [7] 罗光宇, 黄秀凤, 杨明均, 等. 偏食法塑造大鼠脾气虚证模型研究[J]. *中医杂志*, 1990, 31(4): 49–50.
- [8] 黄志杰, 姚昌绶, 俞小平主编. 黄帝内经·神农本草经、中藏经、脉经、难经精译[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1999: 360, 366.
- [9] (明)李时珍著, 俞小平, 黄志杰编校. 本草纲目精译[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1999: 467.
- [10] 黄柄山. 饮食失节所致的脾虚动物模型及中药治疗观察[J]. *中西医结合杂志*, 1983, 3(5): 295–296.
- [11] 刘学松, 黄树明, 李织. 利血平致动物脾虚模型机制的研究[J]. *中国医药学报*, 1989, 4(5): 68–69.
- [12] 阚甸喜, 滕静茹, 傅湘琦, 等. 用耗气破气理论塑造脾气虚动物模型[J]. *吉林中医药*, 1990, 12(2): 32–33.
- [13] 王淑兰, 陈小野, 于友华. 耗气破气加饮食不节方法制作脾气虚证动物模型的思路方法、理论依据及其评价[J]. *北京实验动物科学与管理*, 1994, 11(3): 48–50.
- [14] 王晓明, 易杰, 廖世新. 脾虚证动物模型的客观评估[J]. *中华中医药杂志*, 2006, 21(7): 406–407.
- [15] 张勇, 王振华. 大鼠胃电节律失常模型的建立[J]. *中国实验动物学杂志*, 1996, 6(1): 15–16.
- [16] 郭海军, 林洁, 李国成. 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.
- [17] 任延明. 从中医的发展谈辨证论治和辨病论治[J]. *青海医药杂志*, 1997, 27(10): 5.
- [18] Tack J, Caenepeel P, Corsetti M, et al. Role of tension receptors in dyspeptic patients with hypersensitivity to gastric distention[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(127): 1058–1066.
- [19] Di Stefano M, Vos R, Vanuytsel T, et al. Prolonged duodenal acid perfusion and dyspeptic symptom occurrence in healthy volunteers [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(7): 712–740.
- [20] 张声生, 陈贞, 许文君, 等. 基于“寒、热、虚、实”二次辨证的 565 例功能性消化不良证候分布特点研究[J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(9): 833–835.

(收稿: 2014-03-04 修回: 2016-07-06)