

## 关于复制中医动物模型的思考

张宏<sup>1</sup>, 彭成<sup>2</sup>, 秦路平<sup>1\*</sup>, 余成浩<sup>2</sup>, 李晋奇<sup>2</sup>

(1. 第二军医大学药学院生药教研室, 上海 200433; 2. 成都中医药大学)

**摘要:** 指出复制中医动物模型需要遵守 4 个基本的原则, 即以中医理论为指导; 复制的模型症状符合中医临床; 相应的药物能够反证治疗; 模型稳定, 能重复。同时, 认为复制理想的中医动物模型可以采取以下几个步骤, 即: 选择研究的病、证模型; 了解相应病、证临床表现、病因、病理和病机; 紧密关注临床, 找寻适当造模因素; 选择恰当造模动物; 评判指标的选择; 药物反证; 重复验证。

**关键词:** 动物模型; 中医; 复制

**中图分类号:** Q95-33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-7083 (2007) 01-0192-04

### Pondering on Copying Animal Model of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Hong<sup>1</sup>, PENG Cheng<sup>2</sup>, QIN Lu-ping<sup>1\*</sup>, YU Cheng-hao<sup>2</sup>, LI Jin-qi<sup>2</sup>

(1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433; 2. Chengdu University of TCM)

**Abstract:** The author thought that copying animal model of traditional Chinese medicine (TCM) needed to observe following basic principles. Firstly, that was done under the guidance of the theory of TCM. Secondly, the duplicated symptoms of animal model should conform to those of clinic of TCM. Thirdly, the symptoms could be healed by corresponding medicine. Finally, the model must be stable and could be duplicated repeatedly. At the same time, duplicating an ideal animal model of TCM several steps be followed. First of all, you should confirm what the researched animal model of sickness or syndrome is. Then, understand corresponding sickness or syndrome with clinical manifestation, cause of disease, pathology and pathogenesis, and pay close attention to clinic, look for the suitable factor and animal which would be used to copy model. Finally, appropriate judgement indications should be chosen, and medicine treatment, repetition confirmation should be considered too.

**Key words:** animal model; traditional Chinese medicine; copying

采用动物模型研究人类疾病, 古已有之, 如唐·陈藏器《本草拾遗》记载: “黍米及糯, 饲小猫、犬, 令脚屈伸不能行, 缓人筋故也”。《本草拾遗》中还记载了诸如六畜作为赤铜屑接骨作用观察的动物模型, 用牛、马作为大豆药性寒温观察的动物模型等。但因受古代哲学思想的影响, 中医动物模型的研究发展十分缓慢。直到最近 40 余年, 受现代医学和自然科学发展的影响, 中医动物模型的研究才得到较大发展, 为中医现代化作出了不小贡献。自然科学史表明, 各门学科只有当它步入科学实验领域后, 才能得到充分的发展, 中医要得到充分发展离不开动物模型的研究。然而, 任何事物的发展都不会一帆风顺, 只有靠我们一代一代不懈努力, 才能发展中医动物模型, 发展中医理论, 造福子孙

后代。关于能否用动物模型研究人类疾病和怎样复制中医动物模型, 在这里谈谈我的一点看法。

现在有一些人认为, “人为万物之尊”, “人为高等动物, 鼠、兔等为低等动物, 二者存在巨大差异, 用低等动物复制人类疾病模型与临床相差甚远<sup>[1]</sup>”, 并利用目前中医动物模型研究中存在的问题否定中医动物模型的价值, 这是极端错误的。上述观点是一种典型的非理性生物观的体现, 体现了惟人独尊的思想。人固然为万物之灵, 与低等动物有别, 但那仅仅是数亿年自然进化的结果, 数亿年前, 人类还仅仅是海洋浮游生物而已。人虽与低等动物有别, 但人还是属于“动物”范畴, 既然都属于动物, 就有其共通性, 用动物复制人的疾病模型就是利用共通性, 而尽量去除非共通性的干扰, 干

收稿日期: 2006-04-06

作者简介: 张宏 (1969~), 男, 2005 年 6 月毕业于成都中医药大学方剂学专业, 获医学博士学位, 研究方向: 疾病动物模型与中药复方药理, E-mail: huihong01@126.com \* 通讯作者, E-mail: lqqin@smmu.edu.cn

扰性越低,动物模型的复制就越接近人类疾病,这正是我们所追求的。

中医动物模型包括疾病动物模型、证候动物模型和病证结合动物模型<sup>[2]</sup>。模型一词,主要有两种含义:①规范(《词源》),模式,样式;②照实物的形状和结构按比例制成的物体,多用于展览或实验(《汉语大词典》)。从模型的角度来透视中医药几千年的病,指疾病单元;证,指证候类型。疾病是机体在致病因素作用下,因稳态破坏而出现的具有一定表象的病理过程的全称;证候是疾病过程中某一时相内,机体所呈现于外的综合的理论概括。由此可知,疾病的过程表现为若干相应证候的组合及演变;疾病单元是疾病过程中基本矛盾的纵向概括,证候是疾病过程某一阶段的横向概括。纵向研究能够把握疾病发生发展的动态过程,横向研究可以比较疾病同一时相的微观表现,而病证结合的纵横研究则使病动态化、证具体化,能够更准确地把握疾病的本质,临床病证结合诊治模式早已是中医诊治疾病独具一格的卓越成就。我们的祖先早在《内经》就记载了 180 多个病证,《伤寒杂病论》就是针对外感疾病和内伤杂病所作的第一部完整的辨病论治和辨证论治的专著。

## 1 复制中医动物模型的基本原则

复制中医动物模型需要遵守 4 个基本的原则,即①以中医理论为指导;②复制的模型症状符合中医临床;③相应的药物能够反证治疗;④模型稳定,能重复。但很多人或对中医不了解,或不能辨证的看待分析问题,对此不能正确理解,因此有必要一一加以阐释。

### 1.1 以中医理论为指导

既然复制的是中医动物模型,不是西医动物模型,也不是中西医结合动物模型,那么就不能游离于中医理论之外,这是前提。就像天然药物与中药一样,二者的本质区别就是天然药物的运用可以不以中医理论为指导,而中药则必须是在中医理论指导下的用药(虽然二者的研究对象大致相同)。但是,也不能僵化地看待问题,而应辨证地、动态地、发展地理解。中医基本理论是数千年来劳动人民实践经验的总结,由于社会在发展,人类的实践在发展,新的经验不断形成,也需要不断总结,并对旧的理论加以补充和完善,而不应抛弃。比如,某些人认为氢化可的松复制肾阳虚动物模型不是中医证候动物模型,理由之一就是氢化可的松是现代

药物,不符合中医传统病因<sup>[3]</sup>。

“氢化可的松阳虚”动物模型,虽然造模因素不符合传统病因的认识,超越了外感六淫、内伤七情、饮食劳倦的中医病因学范畴,但根据中医“审证求因”的原则,氢化可的松所致肾阳虚证实际,又丰富了中医病因学的范围,说明中医辨证论治的理论仍然适应于新形势下所产生新生疾病(现代医源性药物滥用疾病)的治疗。继“氢化可的松阳虚”动物模型以后,相继建立的甲状腺素、利血平所致肾阴虚,乙酰基苯肼所致血虚,噪音或辐射所致肾虚,废气(烟熏、SO<sub>2</sub>等)所致肺虚等动物模型,把药害、噪音、辐射、三废污染与中医的证结合起来,极大地丰富了中医病因学的内容,为中医治疗现代新生疾病提供了可靠的实验基础。“氢化可的松阳虚”动物模型不仅丰富了肾阳虚证病因学说的认识<sup>[4]</sup>,而且使肾阳虚证的发病机理、辨证分型、方药作用物质基础的认识更加深入,尤其为肾阳虚证的规范化、客观化认识提供了可靠的实验数据,为肾阳虚证的创新认识提供了可靠的保障。

### 1.2 模型症状符合中医临床

所复制的动物模型症状表现必须符合中医临床。我们研究中医动物模型是为了更好地采用现代自然科学手段研究中医临床疾病的本质,治愈疾病。若模型动物所表现出来的症状与中医临床病证不符,动物模型的研究则毫无意义。

在复制肾阳虚模型时,使用较大剂量氢化可的松一定时间后,动物出现一系列的“耗竭”现象,即拱背、蜷曲、游泳存活时间缩短(腰膝酸软),肢尾冷、挤卧在一起,肛温降低,耐寒时间缩短(畏寒肢冷),雄性动物阴茎勃起潜伏时间延长(性功能低下),神淡,反应迟钝,自发活动时间降低(精神不振),呼吸深迟(气短而喘),被毛疏松,失去光泽(脱毛),消瘦、尿夜白浊等病理状态,阳虚的特征性检查 cAMP、cGMP 异常。可以判断,外源性氢化可的松造成动物外观的病态表现符合中医肾阳虚证的临床表现,应辨证为“肾阳虚证”。故从动物模型的角度来看,“氢化可的松阳虚”动物模型是中医临床肾阳虚证主要病态的模拟。

有一点需要说明的是,自然和社会对人类的影响十分复杂,远远超过实验室造模因素,导致疾病临床症状表现繁多,且随着社会的发展,这种影响也越复杂,要想在实验室复制出临床疾病的全部症状似不太可能,就是临床医生诊病时也是以主要症

状为诊断指标,而不必诸症悉具。因此,复制模型时也主症符合即可,不必追求诸症悉具,否则会导致主次不分,舍本逐末。另外,这里的“症状”应是广义的,包括一些实验室检查。

### 1.3 能用相应药物反证治疗

中医动物模型复制成功后,必须能用相应的药物治疗有效,否则很难说明模型是成功的。例如,中山医学院病理教研室曾复制外单位的“低蛋白大鼠脾虚模型”,发现造模末期动物所有指标虽都类似人的“脾虚”表现,但治疗反证阶段除体温恢复较快外,四君子汤组与自然恢复组各项检测指标均无显著差别。据此而认为此模型不能代表脾虚证<sup>[5]</sup>。又如用氯化可的松复制肾阳虚模型后,用温肾阳药附子、鹿茸以及肾气丸均能纠正动物的病态,表明模型复制是成功的。但是应注意,所选用的药物或方剂适应证应是公认和无异议的,能纠正其症状的,最好选用经典方药,以免发生歧义。有人提出还应再用其它非适应证方药治疗显示无效,方能证明模型成立。对此,我们认为这种提法并不完全恰当。临床经常会遇到这样的情况,医生辨证不甚准确甚至错误,但在病人服药后可能会出现病情减轻,因为中药的多成分性决定了功效具有多样性,有时未预料到甚至不希望药效可能发挥重要的治疗作用,从而“纠正”了辨证的错误。当然若选用与模型证候相对的方或药进行论证治疗,这种可能性会比较小,但其证明模型是否成立的意义也就跟着减小。再一种情况就是,要注意动物和人在一些药物症状表现上的区别,如蒲公英为苦寒药有清热解毒作用,人多服易伤胃气,但鼠却喜食此物而无任何反应;人服少量巴豆即可致泄,大鼠口服却不敏感<sup>[6]</sup>。

### 1.4 模型能重复

所复制的动物模型必须在相同实验条件下能够完全重复,否则对中医药研究毫无意义,也不会得到承认。

如果所复制的动物模型能满足以上原则,则应是比较理想的。但是,很多情况下常常难以复制出理想的中医动物模型,主要原因有:①人和鼠、兔等动物解剖上存在较大差异;②人有很复杂情感,且生活在复杂的社会环境中,受社会和自然影响较大;③对人有效的致病因素未必对动物有效。动物适应能力极强,造模刚开始可能还有效,但很快就会适应,如人类有运动性疲劳综合征,有人欲用强行小鼠跑台跑步的方法复制运动性疲劳,但跑台很

快就成了小鼠的跑步机。如此等等。

其实,只要我们坚持用客观、辨证、动态、发展的观点看待中医动物模型的复制问题,这些困难也许并不难解决。只要动物的解剖器官系统与我们的研究对象相同或相似即可,其它部分大可不必过多顾虑。确实,复制中医情志病动物模型很棘手,但能否转换角度,用适合动物的造模因素刺激动物,或者用较高等动物进行实验;可用数倍于人类的致病因素加以刺激,或用复合因素,或频繁改变刺激方式,动物适应能力再强肯定有一个限度,怎样超过其适应限度或使其始终不能适应是我们解决的问题。

## 2 复制中医动物模型的基本步骤

对于怎样创新性复制较为理想的中医动物模型,我认为可以从以下几个方面入手。

### 2.1 选择要研究的病、证模型

确定要研究的病、证模型应是对临床价值比较大的,模型研究不甚理想的,而现阶段又需迫切解决的。比如心阳虚衰发病率高,对人类威胁较大,治疗方法还不完善。现有的心阳虚衰模型有用戊巴比妥钠、心得安等药物复制,有开胸结扎冠状动脉等手术造模,有药物和手术结合造模等,但均不甚理想。戊巴比妥钠安全剂量小,容易导致动物死亡;心得安不易使动物达到足够的虚衰状态,且持续时间短,恢复快;手术造模和药物-手术结合造模操作复杂,动物死亡较多等。这时就应该考虑是否有其它更简便可靠的造模方法。

### 2.2 了解相应病、证临床表现、病因、病理和病机

已经确定要复制急性心阳虚衰动物模型,那么接下来应了解心衰的临床症状表现、致病因素、心衰后的病理改变和(可能)发病机制。急性心衰以急性左心室衰竭较常见,主要表现为急性肺水肿,重者出现心源性休克的临床表现。急性收缩性左心衰的病因包括急性心肌弥漫性损害;急性容量负荷过重;慢性心衰患者,在一些诱因的促发下,药物对心肌收缩的抑制损害。急性舒张性左心衰的病因包括一些快速性心律失常、急性心腔扩大、急性左心室舒张受限、房室瓣膜损害的左心房衰竭等。以及心衰心脏的病理改变、(可能)发病机制等都应认识清楚,这一点对以后动物模型评判指标的选择十分重要。

### 2.3 紧密关注临床,找寻适当造模因素

对研究对象的临床表现、病因、病理和病机认识清楚后,就要找寻适当的造模因素,造模因素可以是单一的,也可多因素。二者各有优缺点,单因素便于控制,多因素更接近临床。在不过于苛求完美情况下,选用单因素更能体现疾病与致病因素的关系,便于临床控制。分析上述引起急性心衰病因、病理,以药物引起最为简单,那么首先选用药物造模。什么药物能够引起心衰?动物模型的最终研究目的是为临床服务,故造模因素应尽量从临床中找寻,这样的动物模型才更有价值。对引起急性心衰临床文献进行分析发现,心律平引起急性心衰的临床报道较多,查阅心律平药理为Ic类抗心律失常药,有传导阻滞和负性肌力的副作用。基本确定造模药物选用心律平,但是否适合动物,适合什么样的动物造模,还需进一步选择验证。

## 2.4 选择恰当造模动物

应选择解剖结构与人相似或接近的动物,灵长类动物与人最接近,但灵长类动物受国家保护,且研究成本很高,一般不作首选。一般情况下,数量繁多的低等动物中总能找到与人器官组织解剖生理基本或接近相同的动物,如研究人皮肤疾病时可选用香猪,因二者皮肤结构基本相同;作心血管研究时,猫和犬最为理想,大鼠亦可。虽猫和犬心血管系统与人最相似,但实验操作较复杂;大鼠体积较小,不开胸,易于操作,故心衰研究时可选用大鼠。

## 2.5 评判指标的选择

评判指标的选择十分重要,应尽量选择客观、有特异性、便于观察的症状体征作为主要观察指标,其它可作为辅助指标。对于疾病和证候的认识了解程度对评判指标的正确选择起着关键作用,故强调病证的临床症状、病因、病理和病机的认识。另外,了解造模药物的药理作用对以后药物作用机制的研究也有十分重要的作用。在急性心衰造模时,选择了左室最大上升速率和最大下降速率作为主要观察指标,因二者反映了心肌的收缩功能和舒张功能,任何原因引起的心衰最终均体现在心肌的收缩功能和舒张功能的降低。另外,根据心律平除了抑制心肌收缩力之外,尚有抑制房室传导作用,而这种作用的直接结果就是导致心律减慢,故亦选取心率作为主要指标,因可观察受试药物在强心的同时是否有改善传导阻滞的作用。其它症状如呼吸微弱、四肢不温等作为辅助指标。

## 2.6 药物反证

以上几个步骤做完之后就可以进行模型的复制了,具体造模药物用量及操作步骤不同的模型有不同的方法,在此不一一叙述。一般情况下造模药物应从临床剂量的十数倍开始逐渐递增,直至模型所表现的症状体征达到临床诊断标准,且稳定为止。到此还不能证明模型就成功了,所复制的模型是否与临床一致还不知道,药物反证治疗有效才能证明符合临床。反证治疗应选用公认的疗效确切的药物,如复制急性心阳虚衰模型时选用参附注射液,这是公认的经临床广泛应用证明回阳救逆有确切疗效的药物。经参附注射液对心律平心阳虚衰模型的反证治疗,模型大鼠心率显著回升,左室内压最大上升速率迅速上升,左室内压最大下降速率迅速下降,与蒸馏水模型组相同时点比较有极显著性差异,结果表明模型动物的症状表现符合临床心阳虚衰。

## 2.7 重复验证

复制的模型一定要能重复,只有客观、稳定、能重复的动物模型才有它存在的意义。一般需要重复验证2~3次。中医动物模型复制过程中,造模因素的选择十分重要,一旦选择不恰当,模型很难复制成功,或者复制的模型不理想,怎样从众多的相关致病因素中找出主要因素,抓住主要矛盾是造模成功的关键。

总之,对中医动物模型复制的基本原则要客观、辨证、发展地理解,切忌墨守成规、缘木求鱼、静止地看问题。凡是有益于中医发展的就是正确的,就是需要支持的,因为“发展才是硬道理”,对上述问题的理解能使我们少走弯路,早日实现中医事业的再辉煌。

## 3 参考文献

- [1]唐扩军,刘士敬.中医证型动物模型研究的反思[J].中医药信息,2000,(1):3~4.
- [2]彭成.试论中药药理动物模型[J].中药药理与临床,1999,15(5):47~48.
- [3]徐海波.中医证候动物模型研究中的几个误区[J].山东中医药大学学报,1999,23(5):338~340.
- [4]彭成.“氢化考的松阳虚”动物模型的反思[J].中国中医基础医学杂志,1998,4(2):55~57.
- [5]陈小野主编.实用中医证候动物模型学[M].北京:北京医科大学·协和医科大学联合出版社,1993:50~51.
- [6]朱秀珍,傅江南.中医实验动物模型之我见[J].北京实验动物科学与管理,1994,11(1):77~78.