

中药药理动物模型的研究进展

毕津莲^{1*}, 张秀芹², 禹正扬¹, 邹渭洪¹(1.南华大学附属第一医院, 湖南 衡阳 421001; 2.南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)34-4877-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.34.40

摘要 目的:为中药药理实验研究提供理论基础。方法:以“中药”“药理研究”“动物模型”“Chinese traditional medicine”“Pharmacology”“Animal models”等为关键词,组合查询2005年1月—2015年6月中国期刊全文数据库、PubMed数据库中相关文献,对中药药理动物模型的作用、分类以及存在的问题进行综述。结果与结论:得到相关文献114篇,其中有效文献34篇。动物模型在中药的药理研究中可用于筛选中药成分、评价中药疗效、健全中药实验研究体系等;可大致分为疾病动物模型、证候动物模型和病证动物模型3类;目前应用中主要存在实验动物选择不适宜、照搬西医药物模型、缺乏标准的评价体系等问题。中药药理动物模型在中药研究中的重要意义,可通过不断丰富中医动物模型、总结分析相关理论、完善评价标准体系以促进其发展。

关键词 中药;药理研究;动物模型

中药是指在中医药传统理论的指导下应用的药物;而中药药理学是在中医药基本理论的指导下,运用现代科学技术研究中药与机体(含病原体)相互作用及作用规律的学科,已形成一门独立的学科体系。为了能更好地研究及发展该学科,中药药理学建立或引入了很多现代化的科学技术和方法,如中药血清药理学法、高通量组合化学法、谱效学法、代谢组学法、正交设计研究法、复制中药药理动物模型法等^[1]。其中中药药理动物模型的建立是中药药理实验研究的核心内容,是指根据中医药基本理论,为进行中药药理研究而建立的具有某种人类病证特征表现的动物实验对象及相关材料。

笔者以“中药”“药理研究”“动物模型”“Chinese traditional medicine”“Pharmacology”“Animal models”等为关键词,组合查询2005年1月—2015年6月中国期刊全文数据库、PubMed数据库中相关文献,得到相关文献114篇,其中有效文献34篇。对中药药理动物模型建立的意义、分类以及应用中存在的问题等进行分析总结,以丰富中药药理动物模型的理论依据,促进其发展。

1 建立中药药理动物模型的重要性

近年来,中药药理动物模型的建立及应用有了很大的发展。在中药药理实验研究中,是否能正确选择及准确复制动物模型已成为了评价实验质量的一个重要标准^[2]。因此,建立一个恰当的动物模型对中药药理实验研究来说具有非常重要的意义,主要表现在筛选中药成分、评价中药疗效和健全中药实验研究体系3个方面。

1.1 筛选中药成分

中药成分复杂,且临床多用复方,故对其“有效成分”和“无效成分”的辨识以及毒副作用的认知不够明确,对“证”的本质不够明了^[3],但又不能直接在人体上试验。所以为了解决这些问题,最好的办法就是进行动物实验。建立一个适宜的动物模型,全面反复地观察和研究,并运用现代化的科学技术,筛选“有效成分”以及预测药物的毒副作用。

1.2 评价中药疗效

人类疾病的转归除治疗手段外还受到诸多因素的影响,

*主任药师,副教授。研究方向:临床药学。电话:0734-8578930。
E-mail:1253308076@qq.com

如心理作用、精神状态、饮食劳逸、周边环境等,从而影响医师对药物疗效的判断^[4]。因此,为了能比较科学可靠地评价中药的疗效就需要严格控制这些影响因素。然而对人类而言,这些因素在大多数情况下是很难被严格控制的,但对于动物而言则比较容易得到控制,并且遗传、环境、饲养等方面的因素也能得到严格的控制和管理,以提高实验结果的可比性。

此外,随着现代医学信息的高速发展,有关中医药临床试验的报道也逐年增多,各家学说不断涌现,临床试验的质量也参差不齐,给使用者带来极大的困惑^[5]。因此,充分遵循循证医学的原则,应用系统评价/Meta分析等定量评价的手段对中医药的成果、疗效、安全性给予科学的评价,是中医药从“经验型”向“科学型”转变的最佳途径,文献系统评价是国际医学界公认的方法,而在文献的筛选、评价和资料提取过程中,动物模型的成功建立是重要的评价标准^[6]。

1.3 健全中药实验研究体系

中药临床研究主要依靠观察病例、整理病案、经验积累和治疗体验等手段,缺乏系统、完善的实验研究体系^[7],以致中药的研究发展受到了很大的限制。如一些发生、发展缓慢的疾病(如遗传性疾病、代谢性疾病、免疫性疾病等)潜伏期和病程均较长,很难在人体上进行长期的连续观察;且疾病一般多为零散发生,同一时期内难以收集足够数量的研究病例,特别是临床上一些不常见的疾病(如放射病、毒气中毒等)^[8]。而在动物实验研究体系中,研究者可选用发病率高的动物大量复制出合适的模型,通过严格控制实验条件,进行大样本的反复观察和研究,甚至可以进行几十代的长期观察,结果具有可比性。此外,动物实验还可以使研究者对中药药理的认识更加深入,以便发现一些更为确切、具体的规律;还可按研究者的需要来采集各种标本,以了解疾病全过程^[9]。尤其当需要从病理生理学、组织形态学等角度观察时,就更需要借助动物实验来完成。

2 中药药理动物模型的类别

根据中药药理动物模型造模病因理论依据的不同,大致可将其分为疾病动物模型、证候动物模型和病证动物模型3类。疾病动物模型首次记载于《本草拾遗》,唐代陈藏器给猫和犬喂食精米可造成脚气病模型;而证候动物模型的建立始

于20世纪60年代,邝安堃采用氢化可的松复制了第一个类似于“阳虚证”的动物模型。目前已可用200多种方法建立100余种证候动物模型,如寒证、热证、心虚证、肝郁证、脾虚证等;近年,还建立了病证结合的病证动物模型,如脾气虚证肺癌小鼠模型、阳虚血瘀证冠心病大鼠模型等。

2.1 疾病动物模型

此类模型是依据西医病因病理理论复制的模型,可分为诱发型和自发型。诱发型疾病动物模型是指研究者利用物理、化学或生物等方面的因素作用于动物,致使动物的组织、器官受到一定的损害,出现某些类似于人类疾病的模型,如高脂饮食诱发大鼠营养性肥胖^[10]、高糖高脂饲料加ip链脲佐菌素诱发大鼠2型糖尿病^[11]、气道内滴注弹性蛋白酶诱发小鼠肺气肿^[12]等。自发型疾病动物模型是指实验动物未经任何人为处理,在自然情况下出现的疾病模型。前者能大量复制,并能通过有效措施严格控制各种因素使复制出的模型适合研究需要。但诱发的疾病模型和自发的疾病模型是存在一定差异的,而且有些人类疾病至今仍不能用人工诱导的方法在动物身上复制出来。因此,研究者们对自发型动物疾病模型的建立同样十分重视,这类疾病模型的最大优点就是疾病的发生、发展与人类相应的疾病十分相似,其应用价值很高,如大鼠的自发性高血压^[13]、山羊的遗传性甲状腺肿^[14]、快速老化小鼠^[15]、小鼠的自发性胃癌^[16]等。但是这类模型获得较困难,有的研究者甚至对猫、狗的疾病进行大规模的筛选,以便发现自发型疾病模型,然后通过遗传学方法,将这种模型保留下来,以供研究^[17]。自发型疾病动物模型在遗传病、免疫缺陷病、代谢病等方面的应用日益增多。

2.2 证候动物模型

证候动物模型是在中医整体观念及辨证论治等中医药传统理论的指导下,把人类疾病原型的某些特征在动物身上加以复制,使其具有与人体疾病症状和病理改变相同或相似的证候,在中药药理动物模型中独具特色。张海燕等^[18]采用饥饱失常、劳倦、耗气破气法复制脾虚证大鼠模型;王晓英等^[19]采用ig丙硫氧嘧啶溶液的方法复制脾肾阳虚证大鼠模型;贾丹兵等^[20]采用肾上腺素加冰水浴复合低温冷冻法建立寒凝气滞血瘀证大鼠模型;杨超等^[21]采用ip内毒素建立热毒血瘀证大鼠模型等。证候动物模型的建立对揭示中医“证”的本质以及对中药药理、中药组方的研究都起到了巨大的促进作用。

2.3 病证动物模型

病证动物模型主要是指把现代医学的诊疗理论与中医传统的辨证论治相结合建立起来的动物模型,使之既有西医疾病的特点又有中医证候的特征。如艾叶盛等^[22]采用ig大黄浸泡液加左腿皮下接种肿瘤瘤株的方法建立脾气虚证肺癌小鼠模型;吴忆等^[23]采用iv链脲佐菌素以及大量ig中药青皮、枳壳和附子的方法建立气阴两虚证糖尿病大鼠模型;张明雪等^[24]采用高脂饲料喂养和每日冰柜冷藏以及配合sc脑垂体后叶素的方法建立阳虚血瘀证冠心病大鼠模型;杜中等^[25]采用ip利血平配合大鼠尾部scⅡ型胶原与不完全弗氏佐剂混合物的方法复制脾虚证类风湿性关节炎模型等。建立病证结合的动物模型是中药药理动物模型研究的新方向,此类模型在探讨疾病的病理生理变化与中医证候之间的关系,以及在研究同病异证的机制和同一中药(单方或复方)治病、治证、病证同治的

机制方面,表现出了显著的特点和优势^[26]。此外,病证结合模型很好地促进了中医药传统理论与现代科学技术的结合,使之能够从分子、细胞、器官以及整体水平多层次、多角度地探讨中医“证”的本质,丰富中医药理论体系。

3 中药药理动物模型研究中存在的问题

建立适宜的动物模型对中医药的研究进展尤为重要。近年来,中药药理动物模型的研究颇受重视,取得了较大的成果,但同时也暴露出不少问题。主要表现在实验动物选择不适宜、照搬西医动物模型和对中药药理动物模型缺乏系统的评价体系3个方面。

3.1 实验动物的选择不适宜

实验动物种类繁多,每种动物都有自身独特的生理结构特点,不同的实验有不同的研究目的和需要。如果实验动物选择不当,就有可能得不到适宜的动物模型,造成浪费,甚至会影响实验结果的科学性、可靠性。所以在造模前,要根据实验的目的、方法等方面的要求以及动物生理、病理等方面的特征来选择实验动物。原则上要选用与人结构、功能、代谢及疾病相似的实验动物,如猴、猩猩、狒狒等灵长类动物,它们是研究人类疾病的理想动物,但实际上这些动物不易或不能用于实验研究^[27]。所以,在不影响实验质量的前提下,应选来源广泛、经济实用的动物,如小鼠、大鼠。此外,也可根据实验刺激因素以及某些动物存在的特殊反应来选择,如家兔对温度的变化十分灵敏,适于发热、解热等实验研究^[28];大鼠的垂体-肾上腺功能比较发达,适于应激反应、垂体、肾上腺等内分泌实验研究等^[29]。

3.2 照搬西医动物模型

中药药理动物模型的复制应以中医药传统理论为依据,不能简单地把西医疾病模型当成中医“证”的模型。中医的证候与西医的疾病症状不完全相符,就如同一种西医的疾病,中医可能诊断为不同的证候;而对不同西医的疾病,中医也可能采用完全相同的诊治方法。所以要研究开发中药,发展中药药理学,就不能完全照搬西医动物模型,应根据中医药辨证论治的传统理论,复制体现中医药特色的动物模型^[30]。但这并不排除运用西医现代科学技术对中药进行研究。在模型复制时也可考虑选择性地将适用的西医模型中医化,扩大中药药理动物模型的数量。也可借鉴西医疾病模型的复制方法,改善或重新建立新的中药药理动物模型,提高其研究质量^[31]。

3.3 对中药药理动物模型缺乏系统的评价体系

目前评判动物模型的标准大多是建立在人的证候诊断标准的基础上,但是动物与人毕竟是有区别的,如果完全遵循临床模式的“望、闻、问、切”“四诊八纲”,这对于动物缺乏可行性^[32]。为了增加动物模型的准确性、可重复性和实用性,应该在模型复制过程中和复制成功后观察具有特异性的、更为客观的评价指标,并充分采用以方验证、以证测药。如借助西医的方法,主要有生物化学、血液流变学、组织形态学等指标来评价模型;采用代谢组学原理对模型动物的组织液进行研究,从而评价代谢物与证候的相关性^[33]。如刘树民等^[34]以2,4-二硝基苯酚诱导热病证候,再利用寒性药物和温性药物对比干预的实验研究,探讨动物模型的评价方法。此外,动物模型的评价指标应该不断完善,及时引入新技术、新方法,如电镜、同位素、免疫组化等。

4 结语

综上所述,随着现代科学技术以及现代医药学的快速发展,动物实验研究越来越受到研究者的重视。中药药理动物模型的研究和应用也得到了较大的进展,建模理论体系越来越丰富、科学,建模方法越来越多样化、现代化,所建模型的种类也越来越多。尽管在此发展过程中还存在一些问题,但我们应该用发展的观点来看待,总结分析相关理论、不断丰富中医药动物模型、完善健全建模的科研规范以及评价标准体系。如此,中药药理动物模型才能为实现中药现代化提供可靠的、科学的、可重现的实验结果,为中医药理论的发展提供坚实的实验基础。只有通过大量动物实验,并且引入现代先进科学技术和方法,中药研究才能与时俱进,进一步为人类疾病的治疗作出贡献。

参考文献

- [1] 王元清,严建业,师白梅,等.中药复方药效物质基础研究进展[J].中国中医药信息杂志,2012,19(5):99.
- [2] 吴爱萍.保肝药物活性筛选方法的建立及应用[D].昆明:云南中医学院,2012.
- [3] 岳广欣,刘丽梅,柏冬,等.“组分中药”药理研究内容和特点述评[J].中国中医药信息杂志,2015,22(3):121.
- [4] 孙可兴.《黄帝内经》逻辑思想与方法研究[D].天津:南开大学,2014.
- [5] 胡佳卉.基于循证医学的中医药治疗糖尿病肾病临床证据分析研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [6] 于亚萍.系统评价中药治疗帕金森病的临床疗效研究[D].济南:山东中医药大学,2012.
- [7] 胡人杰.中药方剂抗肿瘤作用的药理学研究进展:动物模型建立与评价指标的选择[J].亚太传统医药,2014,10(5):59.
- [8] 徐林.人类疾病的动物模型[J].动物学研究,2011,32(1):1.
- [9] 段开明.异氟烷对成龄和老龄大鼠海马蛋白质组影响的差异性研究[D].长沙:中南大学,2007.
- [10] 王根辈,栗志文,曹晶,等.高脂饮食诱发大鼠营养性肥胖动物模型的研究[J].吉林医学,2012,33(1):5.
- [11] 魏媛媛,李潇,阿吉艾克拜尔·艾萨,等.石榴花多酚对链脲佐菌素诱发2型糖尿病大鼠糖代谢的影响[J].中国医院药学杂志,2011,31(7):537.
- [12] Ferosellea C, Sanchez F, Barreiro E. Reduction of muscle mass mediated by myostatin in an experimental model of pulmonary emphysema[J]. *Arch Bronconeumol*, 2011,47(12):590.
- [13] 高婷,刘健,樊小农,等.自发性高血压大鼠模型的应用概况[J].实验动物科学,2013,30(6):57.
- [14] 梅文辉,梅欣,侯勇跃,等.山羊遗传性甲状腺肿杂合子互交及其后裔回交试验[J].畜牧与饲料科学,2010,31(6/7):198.
- [15] Chiba Y, Shimada A, Kumagai N, et al. The senescence-accelerated mouse (SAM): a higher oxidative stress and age-dependent degenerative diseases model[J]. *Neurochem Res*, 2009,34(4):679.
- [16] Ayako M, Hiroshi F, Yoshinobu E, et al. Loss of E-cadherin in mouse gastric epithelial cells induces signet ring-like cells, a possible Precursor lesion of diffuse gastric cancer[J]. *Cancer Science*, 2011,102(5):942.
- [17] Jaillardon L, Abadie J, Godard T, et al. The dog as a naturally-occurring model for insulin-like growth factor type 1 receptor-overexpressing breast-cancer: an observational cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2015,8(15):664.
- [18] 张海燕,陈君千,张望,等.脾虚证模型大鼠血清中血管活性肠肽和胆囊收缩素的变化及四君子汤的干预作用[J].吉林中药,2014,34(6):609.
- [19] 王晓英,苗得雨,裴妙荣.四逆汤对甲状腺功能低下脾肾阳虚证动物模型的影响[J].山西中医学院学报,2013,14(1):2.
- [20] 贾丹兵,于森,李乃民,等.寒凝气滞血瘀证大鼠动物模型的建立及评价[J].中医药信息,2014,31(4):75.
- [21] 杨超,周岩,孙晓红,等.具有中医“热毒血瘀证”表征的大鼠血液成分和流变学变化[J].中国比较医学杂志,2007,17(10):607.
- [22] 艾叶盛,包素珍,黄芪建.中汤抑制脾气虚证肺癌小鼠肿瘤转移的实验研究[J].山西中医学院学报,2013,14(2):16.
- [23] 吴忆,李敬林,张锐,等.2型糖尿病气阴两虚证动物模型研究及反证中药对证候的影响[J].辽宁中医杂志,2005,32(7):735.
- [24] 张明雪,刘宁,常艳鹏,等.温阳活血中药复方对冠心病阳虚血瘀证大鼠血小板超微结构及聚集率的影响[J].中国中医急症,2008,17(4):503.
- [25] 杜中平,赵宏艳,肖诚,等.类风湿性关节炎脾虚证病证结合动物模型的建立[J].世界科学技术:中医药现代化,2012,14(2):1384.
- [26] 李晓红,杨力强.中医证候动物模型研究述评[J].广西中医学院学报,2012,15(1):78.
- [27] 薛丽香,张凤珠,孙瑞娟,等.我国疾病动物模型的研究现状和展望[J].中国科学:生命科学,2014,44(9):851.
- [28] 杨斌,徐向东.白虎汤对内毒素致热家兔的解热作用及其机制研究[J].吉林中医药,2015,35(5):508.
- [29] 张连峰.我国常用实验动物资源的现状及对未来发展的思考[J].中国比较医学杂志,2011,10(21):39.
- [30] 王春田.动物模型在中医药实验研究中的应用[J].实用中医内科杂志,2011,25(5):46.
- [31] 曾茂贵,郑沁钿.中药药理研究中证候动物模型的选择和应用[J].福建中医药,2007,38(3):60.
- [32] 王灿,苗艳艳,苗明三.中医药动物实验研究的再思考[J].中医学报,2015,30(4):548.
- [33] 卢芳,刘树民,董培良,等.基于以药测证的热病证候模型评价方法研究[J].中医药信息,2008,25(6):61.
- [34] 刘树民,卢芳,王喜军,等.基于代谢组学的热病证候模型评价方法研究[J].中国药理学通报,2009,25(4):549.

(收稿日期:2015-04-14 修回日期:2015-07-25)

(编辑:林静)