

中医动物模型的研制方法

中医动物模型是根据中医理论,对人类疾病原型的某些特征进行模拟复制,创造出的人工疾病和证的实验动物。通过对动物模型的研究,探讨证的实质,提示辨证论治的基本规律,规范中药及复方的使用,使实验中医学与临床有机地结合,才能使中医理论的发展有所突破,从而有助于更方便、更有效地认识人类疾病的发生、发展规律和研究防治措施。

中医动物模型的建立,其造模方法的选择至关重要,造模方法大致可归纳为如下三种类型。

一、模拟中医传统病因建立动物模型

此类模型是依据中医传统理论,以研制开发“纯”中医病证动物模型为目的,一般不与现代医学疾病模型相等,造模方法有单因素和复合因素两种。

1. 单因素造模:如根据中医“恐伤肾”原理,采用猫吓孕鼠法,得到子代先天肾虚模型;用耗气破气理论,以中药(大黄、厚朴、枳实)灌喂大鼠,塑造脾气虚动物模型;以寒邪伤阳、迟脉主寒证的原理,用寒冷刺激法(大鼠在零下 15C 的冷环境中,持续 4H 左右),复制“迟脉”模型,然后应用温阳活血中药(附子、党参、丹参、红花等)使其复健。

2. 复合因素造模:用睡眠剥夺的小站台法,模拟中医理论的“惊”和“劳”等病因,在大鼠身上建立心虚证模型;用中医先天不足和后天失养的病因,复制仔兔体弱易感动物模型,以“捋捏、三揉、三里求”的按摩手法复健,表明此法具有扶正祛邪的作用;采用麻黄汤发汗复加风寒刺激和高温发汗复加风寒刺激制作小鼠卫气虚动物模型,玉屏风散对此模型具有纠正作用;根据血虚证其因不外生血少和耗血多两个方面的理论,用放血和限制饮食法复制“血虚”动物模型;采用饥饿、酒醋及大黄等综合方法塑造“脾虚证”大鼠模型,并经四君子汤在辰、戌两时治疗,结果提示,戌时比辰时治疗效果好。

二、采用西医病因病理复制动物模型

此种模型多是在特定的化学、生物、机械和物理的致病因素作用下,复制出西医或中医病名的动物模型,或再用中药或中医疗法观察疗效及监测病理改变,

其在造模时重视动物组织、器官或全身的病理损害，这是目前应用最广泛的一种实验形式。

1. 化学因素刺激法：如采用灌注地塞米松法，建立家兔糖皮质激素受抑模型，并观察到中药生地能减轻由糖皮质激素对兔垂体-肾上腺皮质系统和形态的影响；由家兔耳缘静脉注入 10% 高分子右旋糖酐液复制“血瘀”动物模型，实验证明川芎注射液对“血瘀”动物具有较好的治疗作用；采用胃饲大鼠适量秋水仙碱后，出现了一系列典型的脾气虚证候群及符合脾虚证的一些生化、组织指标的相应变化，运用补中益气汤可使这些病理改变得到有效的防治。

2. 生物因素刺激法：取新西兰小黑鼠与昆明小白鼠第五代杂交鼠具有自身 IgG 和抗核抗体的特点，经血清或组织液诱导形成类似人类内伤痹证的病理模型；以“气管内接种”肺炎双球菌作造模因素，初步建立了家兔邪热壅肺证动物模型，该实验用宣肺透热的代表方剂-麻杏石甘汤进行治疗，证实了麻杏石甘汤对邪热壅肺的治疗效应；在建立巴氏杆菌性家兔温病气营传变模型及小鼠模型的基础上，雅解毒凉营护阴注射液在阻断温病气营传变中的治疗作用，结果提示该药能够明显降低模型动物的高热，改善症状，控制病变，减轻病损，处长存活时间，从而达到阻断气营传变，促进机体恢复的治疗作用。

3. 物理、机械因素刺激法：用结扎大鼠一侧大脑中动脉(MCAO)造成局部灶性脑缺血模型，通过对 MACO 大鼠神经病学、被动性条件反射、脑梗死面积及脑组织病理学等多项指标的检查测定，显示出醒脑开窍针法对局灶性脑缺血的明显治疗作用；取体外直肠半结扎法建造“肺与大肠相表里”实验动物模型，着重指出，人工致直肠狭窄后模型鼠所出现的反应性肺损害，大承气汤对其有明显促修复作用；采用国产 G32 型电热灼器代替 Jane Boudet 法制作大鼠实验性慢性肾衰模型。实验中发现电灼所致慢性肾衰大鼠存在较严重的血瘀表现。

4. 综合因素刺激法：采用地塞米松、呋喃苯胺酸和大肠杆菌内毒素联合造模的方法，制作温病营热阴伤证家兔动物模型，方法简便，而且模型家兔在证候表现和病理改变上与传统中医理论相关性较高地；用静注 Pb-Acet 和 5-羟色胺(5-HT)，同时口灌 LPS 的方法，对大鼠进行肠源性内毒素血症(EETM)造模，而大承气汤对 EETM 模型出现的病理损害具有明显的保护作用；以氟氢可的松和肾上腺素使大鼠处于阴虚火旺状态复制慢性血瘀模型。

三、依据中西医结合病因学说塑造动物模型

这类模型的造模方法是既运用了中医的发病学说，又考虑了西医的致病原理，实际上是综合了上述两类型的造模特点而塑造的动物模型，这是目前应用较少的一种实验方法。如以Ⅱ型胶原免疫所致关节炎动物模型为基础，以风寒湿为痹证外因，肾虚为痹证内因的学说为依据，利用中西医结合肾本质研究的成果，采用复合因子方法制作痹证动物模型；用饮食不节、劳倦过度等因素塑成了大白鼠脾虚证模型，在此基础上并用氯化铝(AlCl₃)复制了 Alzheimer 型痴呆疾病模型，补益脾胃方药对其具有较好的疗效；将家兔在禁水禁食 18h 后，予速尿二度利尿脱水，造成“阴津亏虚”状态，然后注射大肠杆菌内毒素以致“热盛”，从而完成温病阴虚热盛模型的制作；采用中剂量链脲佐菌素腹腔内注射及肥甘饮食持续喂养 10 周的方法，复制实验性 NIDDM 大鼠模型(消渴病)；以给动物灌服寒凉药及结扎冠状动脉并逐渐缩窄升主动脉口径，制作家兔充血性心力衰竭少阴病阳虚水停证模型，加味真武汤注射可明显降低模型家兔血浆内皮素水平，是治疗该病证的作用机制之一。