

思路与方法

脾虚证动物模型的造模思路

陈小野*

主题词 脾虚 疾病模型, 动物

近代及现代医学的进展是伴随整个生物界在理性基础上不断发展的一体化进程而取得的, 人与动物的模拟——医学动物模型还只是这一进程的初级阶段。因此, 中医动物模型的意义, 不仅在于它是一种现代形式的“比类取象”, 更重要的是它使整个生物科学成为中医学发展的基础。

脾虚模型是中医动物模型的一个代表。对现代医学来说, 脾虚证具有许多中医证候所共有的模糊的、全身性的、慢性的、虚性的、与正常体质呈渐变关系的病理特点, 这正是现代医学的病所缺乏的。而且辨证论治表明, 脾虚证往往比病更能反映疾病的本质。对中医来说, 脾虚证和肾虚证是两类最重要的脏腑虚证。因此, 发展脾虚动物模型, 以促进脾虚证的基础研究, 具有重要意义。

1 脾虚证动物模型的回顾

1.1 脾虚证动物模型的研究始于1977年, 17年来的基本研究思路是在造模方面, 即从造模方法的改进入手, 使模型尽量相似于临床脾虚证。这一思路反映在造模方法从简单到复杂的明显演变过程。

在造模要素上, 最早使用的限量营养法反映了对虚证与营养不良关系的最直观理解。这一方法的发展产生了不直接禁食、限食, 而以改变饲料(甘蓝、猪脂)来达到限量营养目的的饮食失节法。以后又发展为不改变饲料, 只改变饮食规律(隔日喂饲)以影响脾胃运化功能的饥饱失常法。继限量营养法之后的以大黄为代表的苦寒泻下法, 其着眼于改变机体功能, 其造模法显然较前者进步。进一步衍生的耗气破气法(青皮, 厚朴三物汤)目的在于避免苦寒泻下法伤阴亡阳之不足。与苦寒泻下法同时出现的利血平法(或新斯的明法)则模拟脾虚证较为肯定的植物神经功能紊乱病理。为防止这一模型自然恢复太快, 产生了利血平加更生霉素法。其后相继出现的造模要素有: 劳倦过度法, 涉及生活方式的改变; 偏食(酒醋)法, 纯五行理论的推衍; 溃

疡性结肠炎法, 利用病、证的相关性; 日本的遗传性脾虚模型等。

为了模拟临床脾虚证的多病因性及久病致虚的特点, 创建年份越晚的脾虚模型, 其造模要素数量越多, 造模时间越长。这一规律有统计学意义。徐复霖1990年用劳倦、寒冷、噪音、生化乏源四要素综合致虚。耗气破气加饥饱失常模型(大鼠, 驴)造模时间达42天。

临床上单纯脾虚证作为诊疗对象者较少, 与病结合者较多。脾虚证病结合模型虽从1980年开始出现, 但自1988年后才受到重视并上升到理论, 至今其数量居各证候模型之首, 而以脾虚型胃病、脾虚型肿瘤模型为主。

受试动物一般选择常用实验动物。北京师范大学发展用与人类同属灵长目的树鼯建立脾虚模型, 中国中医研究院基础所因为驴具有自发脾虚、舌脉可观察、有中兽医辨证经验等优点, 而以其建立脾虚模型。

1.2 脾虚模型在其自身发展10多年后, 已逐渐步入应用, 特别在中药新药药理研究方面。如目前已被用于健脾灵、绞股蓝总皂甙、益气聪明汤等20种中药新药药理研究; 卫生部药政局组织编写的《中药新药药效学研究指南》(修改稿)中列入部分脾虚模型等。在脾虚舌象的原理假设、脾主肌肉内涵的扩展(含骨骼肌、心肌、血管平滑肌、肠平滑肌、血小板)、脾虚与红细胞携氧功能等基础理论研究的应用上也取得进展。从研究指标看, 脾虚模型研究的病理形态学指标占50%以上, 大大弥补了临床研究之不足。

1.3 脾虚动物模型研究表明: 复制中医证候动物模型是可行的。证候的一些主要特点, 如诊断模糊, 重主诉, 重舌脉, 证与病因联系的不确定, 多病因, 慢性致病, 病理不明确, 情志致病, 病因粗略, 以及对人类与动物关系、中医与西医关系的理解等, 都是在复制证候模型时难以从现代医学病的模型复制经验中直接借鉴的, 这就大大增加了这一工作的难度。脾虚模型研究涉及这些难点的许多方面, 并和其他证候模型的研究经验共同证明这一障碍是可以克服, 而非根本性的。

1.4 脾虚模型研究促进其他证候模型研究的发展。脾虚模型研究较早, 其复制方法具有明显的病因模型、综合模型特征, 证、病结合模型研制较多, 故为其他证候模型的研究提供了丰富经验。

* 中国中医研究院基础理论研究所, 北京东直门内北新仓18号(100700)

收稿日期: 1994-07-31

2 脾虚证动物模型的造模思路

2.1 脾虚模型虽已步入应用,但自身的完善和发展仍是其面临的最主要及最艰巨的任务。就脾虚模型自身的发展而言,以往那种以不断创立新的造模方法为特点的外延式发展应让位于在现有造模方法框架内完善模型的内涵式发展,这主要指建立“精气夺则虚”脾虚模型和建立以实证思维为基础的脾虚模型及模型体系。对证病结合模型来说则还需建立较多的新模型。

2.2 建立“精气夺则虚”脾虚模型:现有脾虚模型普遍存在两个难以解决的不足之处。

其一,造模因素撤除后自然恢复快。绝大多数脾虚模型在造模停止后迅速恢复,不能类似临床脾虚患者那样难以自愈。统计 130 个国内报告的脾虚模型中有明确自然恢复时间记录的 17 个,以宏观指标(体重,体温,外观症状)为标准,其自恢时间为 2~14 天,平均 6.6 天。明显少于上述模型的平均造模时间(12.5 天)。17 个模型中,自恢时间长于造模时间的仅 3 个,二者相等 1 个,自恢时间短于造模时间的有 13 个。迅速的自然恢复使脾虚模型难以说明其虚证表现是由于机体的虚还是由于造模因素的作用。虚证属慢性疾病,“慢性”含义有二:一是指形成缓慢;二是指病程绵延,难以自愈。目前脾虚模型强调慢性实验多指前者(慢性造模),对后者(成模后模型稳定性)明显忽视。自然恢复快的不足涉及仅除溃疡性结肠炎外的所有脾虚模型。

其二,造模结果与强制性营养不良因素难以分开。强制性营养不良(如战乱、饥荒时的饥饿)是脾虚证的一种类型,也是脾虚证致病因素之一。但典型的、已形成的脾虚证的虚象是由机体自身对营养物质的吸收、利用(运化)功能障碍所致,因此,即使外界对机体营养供给充足,脾虚证依然存在。现有脾虚模型各造模要素中,除溃疡性结肠炎、寒冷、青皮、噪音、劳倦、厚朴三物汤之外,大黄、大承气汤、番泻叶、芒硝、利血平、新斯的明、限量营养、饮食失节、饥饱失常、内伤脾胃等均有明显的强制性限制营养物质摄入、增强营养物质排出及降低机体消化功能等作用,造成强制性营养不良。从造模要素比例看,这类要素占 62.5%;从模型种类的比例看,含这类要素的模型占 87.0%;从文献报告的造模个数看,含这类要素的模型的实际造模数量占 96.9%。这些要素在造模全程使用,一旦撤除则进入恢复阶段并如上文所述动物迅速恢复。这样,使得评价脾虚模型时,对脾虚表现是因机体虚所致还是强制性“饿”所致就难以分清。此外,强制性营养不良因素不排除,其他联合造模因素的作用也就难以体现和评价。

以上两个难点均说明现有脾虚模型外因性(对造模因素的依赖性)较强,内因性(机体本身的虚)较弱。造成这种情况的根本原因在于:现有脾虚造模方法未

能严重损伤模型动物机体内在的正气(脾胃功能),以“精气夺则虚”原理而言是机体精气未夺,从而使造模效果难以脱离造模因素,特别是营养不良因素而继续存在和发展,这是目前脾虚模型需要完善的一个重要方面。

2.3 建立实证性脾虚模型和模型体系:

2.3.1 中医传统理论及思维方法受时代局限,具有本质的非实证性特点。受此影响,脾虚模型研究的各环节普遍存在注重概念忽视实际的倾向。解决这一问题也是脾虚模型发展的前提。

2.3.2 建立逻辑构造型脾虚模型体系。同是某一种脾虚(如脾气虚或脾阳虚)的模型,造模方法差别很大,造模结果也可看出有明显不同,如大黄模型与利血平模型消化道排空速度不一,植物神经功能改变不一;溃疡性结肠炎模型更是与其他模型比较有独特病理。不同类的脾虚模型(如耗气破气模型和苦寒泻下模型,脾阳虚模型和脾气虚模型),其造模结果也有许多共同之处,如限量营养脾气虚模型和大黄脾阳虚模型均有胸腺萎缩;许多脾气虚模型和脾阳虚模型一样都有体温降低。同种脾虚的模型与人也有差异,如有人认为大黄模型在唾液腺分泌功能方面与脾虚病人不尽相符;利血平模型血液流变学改变也与大多数临床脾虚研究结果不一;所有脾虚模型所具有的一致的体重降低显然也与临床有很大区别。这些情况,都说明应该在各种脾虚模型的造模结果间进行精细的比较,既求同,又求异,以实际的同异构成模型间的联系而形成体系。脾虚模型与临床脾虚证也应进行同样的比较。

目前脾虚模型研究在这面可说是阙如的。在模型与临床关系上,只讨论相似的部分;各模型的造模结果间则未见比较研究。其根本原因,就在于在脾虚模型研究中,以概念上的同异联系,代替、掩盖实证上的同异联系。

近年已有对此问题的思考并开始模型间比较。仅见的两篇报告:陈小野对脾虚型溃疡病中耗气破气加饥饱失常和利血平两种脾虚造模方法进行对比,在实验范围内未见差异;徐复霖发现大黄和利血平两种不同脾虚造模方法之间所致小鼠模型肠液分泌量不同。

实际上,在临床脾虚证内也同样有开展比较研究的可能性和必要性。

2.3.3 复合因素造模的具体化理解。脾虚证的形成是多因素的,反映在脾虚模型上就是复合因素造模。但这一概念是笼统的,在理解上应做具体分析。其一,群体多因素与个体单因素。对一个证候来说,不同的人或群体有不同的致病原因,多种病因均可造成。但对具体某一个人或某一群体来说,病因则很可能是单一的。如对司机来说,脾虚的病因可能主要是饥饱不均;对热病后

患者来说,脾虚的病因只是过服寒凉;对饥馑时代患者来说,脾虚的主要病因是营养不良。其二,多因素与单因素的等价性。有时多因素并不能带来与单因素本质上的不同,而只是相当于加大单因素的作用量。对以非特异损伤为特点的脾虚证来说,更有可能如此。这说明脾虚的单因素造模是可能和可行的。其三,复合因素造模应有各因素单独造模作对照,以确认各因素在复合因素中是否起作用,以及起何种作用。绝大多数复合因素脾虚模型没有这种对照研究作为基础。目前各种复合因素脾虚模型均含有造模效果较确实的可导致强制性营养不良的要素,而其他要素在其中是否也起作用,还只是表面上的参与?从经验看确是需要研究的问题。

2.3.4 造模要素的实证性应用。脾虚证病因是概括性较强的概念。由这些概念产生具体造模方法的过程存在着非实证性理解的问题。如喂饲甘蓝和猪脂的饮食失节法,实际上可能是由于饲料热量不足和不适口而形成的限量营养法,与真正在饱食基础上的饮食失节的含义不同;一天喂饲足量饲料、一天饥饿的饥饱失常法,经测试其动物总食量是正常喂饲动物的75%,也是一种限量营养法,至于其中饥饱不均的因素是否起作用仍需证实;用爬滚筒或振荡方法能否使动物劳倦过度也由于劳倦过度法尚无单独造模而难以定论;厚朴三物汤中厚朴、枳实的耗气破气作用是否在大黄的泻下作用之外仍对造模发生影响,也有做拆方研究之必要,因为临床厚朴、枳实在脾虚证治疗中也时有应用。

2.3.5 模型标定的从实舍名。脾虚模型与其他证候模型之间、脾虚各模型之间在定性上,除了名实相符外,还存在无名有实,有名无实等情况,实际应用上应舍名从实。如《张氏医通》称:“苦寒能泻脾胃”,《内科摘要》载知母、黄柏、黄连、黄芩、山栀等皆能导致脾阳虚,所以目前的虚寒证模型实际上也是脾阳虚模型,或是包含这一病理;利水平阴证模型与利水平脾虚模型造模方法,病理均一致。临床用健脾法治疗肿瘤放疗、化疗引起的副作用,则环磷酰胺血虚模型、放射线损伤血虚模型、丝裂霉素血虚模型以及以类似方法造成的肾虚模型也均有脾虚证病理;限量营养法脾虚模型有血红蛋白降低,红细胞减少,用血虚证模型标准衡量也符合;利水平脾虚模型血液流变学有粘、浓、凝特征,符合血瘀模型标准;溃疡性结肠炎脾虚模型实际上也是脾虚型溃疡性结肠炎模型(证、病结合模型);一些脾气(阳)虚模型有血小板形态异常,与脾不统血有关。

2.4 发展脾虚证病结合模型:证病结合模型模拟临床辨证辨病相结合的情况,其实质是一类中西医结合模型。证病结合模型研究促进对病、对证、对完整疾病(证病统一体)的认识及相应模型的发展。病与脾虚证的相关是普遍的,危北海曾统计临床运用脾胃学说理

论和相应方药治愈的各种疾病有120种,在消化系统疾病、能量代谢低下或免疫功能低下等疾病中,据文献统计,60~70%左右的病例可出现脾虚证。因此,脾虚证证病结合动物模型是有待大力开展研究。同时,证病结合增加了模型的变量,使研究的复杂性和提供的信息量均大幅度增长。

脾虚证证病结合模型有几种可能的造模途径。其一,病即有证。如甲状腺功能亢进与阴虚,慢性溃疡性结肠炎与脾虚。其二,对一个病不同的造模方法使之有不同的证。如广州中医学院发现不同的造模方法形成之溃疡病对不同的辨证施治方药反应不同;又如用二肾一夹法形成的高血压属肾阴虚型,用肾上腺再生法形成的高血压属肾阳虚型。其三,由病致证。如感染性休克在其演变过程中分别发生热厥证,热厥气脱证,元气外脱证。其四,由证致病。如体虚、痰湿、血瘀等可导致多种病。其五,病与证分别发生而有时间上的同时性。如在建立脾虚模型基础上对动物接种肿瘤细胞而形成脾虚型肿瘤模型。目前的脾虚型病模型绝大多数运用第五种方法,其他方法尚有待利用。

六味地黄汤加味治疗脱发一得

高继贤* 姚凤芝*

孙××,女,8岁,1988年5月18日初诊。患儿母亲代述,患儿于1987年3月患高热1周,在当地用中医药(药名不详)对症治疗后退热。而后患儿渐瘦,开始脱发,当年10月头发脱光。当时患儿无明显不适。月前患儿面色憔悴,精神萎靡而来诊。

初诊:患儿形体瘦弱,精神萎靡,面色无华,头皮暗黄无发,肌肤干燥,脉沉细,舌质红、苔燥。体检及血象、尿常规、肝功能等均无异常改变。

患儿高热伤津,损及肾阴。肾藏精,其华在发。精血旺盛,发润乌黑,肾精亏损,脏腑失去充养,故神疲面黄无华,头发脱落,肤燥,舌红燥等一派肾精肾阴虚损之象。法当滋阴补肾,补血填精,养血润发。药用:熟地30g,山萸肉20g,茯苓10g,丹皮10g,泽泻10g,当归30g,首乌25g,山药25g,红花10g,丹参20g。每剂煎3次,合并煎液后浓缩至50ml,早晚分服。

复诊:6月11日患儿已连服20剂,精神振作,面色红活,皮肤濡润,毛发稀疏可见,身体已渐康复。药已对证,病情渐复,续服10剂巩固疗效。当年春节前患儿复诊,身体健壮,毛发乌黑。

* 黑龙江省方正县人民医院(150800)

收稿日期:1994-05-09