

中医妇科病证结合动物模型研究思路

郅洁¹, 谢蓝², 巫海旺², 林娜³, 罗颂平^{2*}

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市三元里机场路 16 号, 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院; 3. 中国中医科学院中药研究所)

摘要 动物模型是医学实验假说和临床研究的实验基础, 妇科病证结合动物模型是结合西医疾病特征和中医证候因素而制备的动物模型, 符合临床实践并有利于中医妇科学的发展。目前中医妇科病证结合动物模型根据病种、证候、造模原理分为多种类型, 但存在研究病种和证候集中、造模因素叠加且逻辑关系证据不足、模型评价体系不健全等问题。基于此, 提出应基于优势病种广泛开展、把握中医证候的动态变化、构建证候模型体系、完善诊断依据、验证模型、规范模型制作标准等中医妇科病证结合动物模型研究思路, 为妇科病证结合动物模型的发展提供参考。

关键词 中医妇科学; 动物模型; 病证结合; 模型研究

动物模型是现代医学的科学研究方法之一, 是医学实验假说和临床假说的实验基础。妇科学研究尤其是生殖生理研究涉及医学伦理, 很大程度上依赖于实验动物研究^[1]。妇科疾病的病理机理研究较为复杂, 某些疾病的治疗方法、新药疗效及毒副作用的研究相对于人体更适合用动物复制疾病模型进行实验。

中医证候动物模型是中医学实验研究最早、研究最多的动物模型, 但随着研究的深入, 中医证候模型的研究却出现了互相矛盾的两种现象^[2], 一方面是大量的证候模型极少被实际应用, 另一方面是辨证治疗的中医新药药理研究仍单纯使用西医疾病模型。近年来, 既有西医疾病的特点又兼具中医证候特征的病证结合动物模型成为中医学实验研究的热点。病证结合是目前中医学领域正积极探索的科研方法和临床诊疗模式^[3], 病证结合动物模型的发展为研究现代医学疾病、中医证候本质、中医药临床疗效以及中药的新药开发创造了有利条件。

我国最早的妇科动物模型是 1975 年山西医学院用甲基胆蒽挂线法建立的子宫颈癌小鼠模型^[4], 此后妇科动物模型开始逐步发展, 从研究妇科肿瘤

到妇科内分泌疾病如多囊卵巢综合征、内分泌紊乱致不孕症等疾病模型, 现今妇科动物模型研究进入飞速发展的时期, 同时结合西医疾病特征和中医证候因素制备的妇科病证结合动物模型的研制也取得一定进展。

1 妇科病证结合动物模型分类概况

1.1 妇科病种分类

总体可分为: 1) 月经病: 经前期综合征肝气逆证模型^[5], 原发性痛经寒凝血瘀证模型^[6], 功能失调性子宫出血脾不统血证模型^[7], 更年期综合征阴虚内热证模型^[8]、肝气郁结证模型^[9]、肾阳虚模型^[10]。2) 妊娠病: 自然流产包括肾虚黄体抑制动物流产模型^[11]、脾虚黄体抑制动物流产模型^[12], 肾虚卵巢过度刺激综合征模型^[13]。3) 妇科杂病: 子宫内膜异位症包括气滞血瘀证子宫内膜异位症模型^[14]、气虚血瘀证子宫内膜异位症模型^[15], 不孕症包括肾虚排卵障碍型不孕模型^[16]、肾虚血瘀证子宫内膜异位症不孕症模型^[17], 胚胎着床障碍肾虚证模型^[18], 肾虚血瘀证子宫内膜容受性不良模型^[19], 痰瘀互结证卵巢囊肿模型^[20], 宫环出血肝郁血瘀证模型^[21]、阴虚血瘀证模型^[22]。

1.2 中医证候分类

总体可分为: 1) 肾虚证: 更年期综合征肾阳虚模型^[23]、肾虚黄体抑制动物流产模型^[11]、肾虚

基金项目: 国家自然科学基金(81001533); 中国博士后科学基金(20110490557); 广州市科技创新委员会、广州市财政局 2015 年产学研专项(155700014)

* 通讯作者: songpingluo@hotmail.com, (020) 36585434

排卵障碍型不孕模型^[14]、胚胎着床障碍肾虚证模型^[15]、肾虚卵巢过度刺激综合征模型^[16]、肾虚血瘀证子宫内膜容受性不良模型^[17]、肾虚血瘀证子宫内膜异位症不孕症模型^[18]。2) 脾虚证: 功能失调性子宫出血脾不统血证模型^[19]、脾虚黄体抑制动物流产模型^[20]。3) 血瘀证: 原发性痛经寒凝血瘀证模型^[21]、气滞血瘀证子宫内膜异位症模型^[22]、气虚血瘀证子宫内膜异位症模型^[23]、阴虚血瘀证宫环出血模型^[24]。4) 肝郁证: 经前期综合征肝气逆证模型^[25]、更年期综合征肝气郁结证模型^[26]、肝郁血瘀证宫环出血模型^[27]。5) 其他证候: 更年期综合征阴虚内热证模型^[28]、痰瘀互结证卵巢囊肿模型^[29]。

1.3 造模原理分类

总体可分为: 1) 病因造模: 更年期综合征肾虚模型^[14]、肾虚卵巢过度刺激综合征模型^[16]、肾虚血瘀证子宫内膜异位症不孕症模型^[17]、功能失调性子宫出血脾不统血证模型^[19]、原发性痛经寒凝血瘀证模型^[21]、气滞血瘀证子宫内膜异位症模型^[22]、气虚血瘀证子宫内膜异位症模型^[23]、经前期综合征肝气逆证模型^[25]、更年期综合征肝气郁结证模型^[26]、肝郁血瘀证宫环出血模型^[27]、更年期综合征阴虚内热证模型^[28]。2) 病理造模: 肾虚黄体抑制动物流产模型^[20]、肾虚排卵障碍型不孕模型^[14]、胚胎着床障碍肾虚证模型^[15]、肾虚血瘀证子宫内膜容受性不良模型^[17]、脾虚黄体抑制动物流产模型^[20]、阴虚血瘀证宫环出血模型^[24]、痰瘀互结证卵巢囊肿模型^[29]。

2 妇科病证结合动物模型研究思路

综上所述, 目前中医妇科病证结合动物模型存在以下问题: 1) 模型研究主要集中于月经病与妊娠病, 缺乏同一个疾病的多个辨证分型的系统研究, 中医证型较局限于肾虚证与血瘀证; 2) 模型多采用多因素复合造模, 但叠加的造模各因素之间的逻辑关系证据不足, 叠加的中医病因较少直接或间接参与西医疾病形成的病理过程; 3) 系统评价模型的综合评价体系尚未健全, 妇科学领域内未能有统一的病证结合造模评价体系, 并且模型的评测指标的病证关联性不强。

针对以上问题, 结合目前相关研究概况, 对中医妇科病证结合动物模型研究提出以下思路: 1) 中医妇科学临床应用的优势在于调经、止带、助孕、安胎、产后病及妇科杂病等^[30], 因此, 应开

展更多妇科疾病的模型研究如带下病、产后病等, 为妇科学的全面发展奠定基础。2) 中医妇科学认为, 脏腑功能失调相关脏器中以肾、肝、脾三脏与妇科疾病关系最为密切, 气血失常以“有余于气, 不足于血”为主^[31], 故在模型构建中应结合妇科疾病的生理病理特点, 在西医疾病模型的基础上, 不施加人为因素, 从疾病模型建立的全过程观测模型表现的中医证候如阴阳、虚实、寒热等, 从而更好地把握疾病的中医证候的节段性与动态变化。3) 完善各种中医证候模型的构建, 体现中医“辨证论治”的诊疗特点, 更全面表现疾病的各种证型, 有利于疾病的全面深入研究。4) 应注重实验动物的信息采集及系统分析, 规范模型评价标准, 用全面客观的指标去体现“证”的本质。模型的诊断依据应该以模型的症状为本证、病因为正证、治疗为反证、相关因素和客观指标为佐证五个方面共同组成, 一些临床诊断指标应该根据人与动物的生理差异进行适当的变通。在开发新的诊断依据时, 应该以单因素变动原则与重复使用传统依据原则进行添加^[32], 以保证疾病相关性研究的科学性与规范性。5) 应做到方药反证对照分析, 选用经典方、有效方对模型进行验证, 使模型更符合临床实际。6) 形成规范、可操作、统一的中医妇科病证模型的制作标准作业程序 (SOP), 方便同行广泛应用, 更利于客观评价, 让中医妇科实验研究工具与中医妇科临床规范化一致。

中医妇科病证结合动物模型是中医妇科学实验研究的基石, 是发挥中医、西医在动物模型建立的成功经验以及建立病证产生的致病特点的中西医结合研究的理想实验平台, 有利于中医学理论研究的再发展和创新, 并能更深入认识疾病。相信随着中医妇科病证结合动物模型研究的深入, 模型制作及其评价体系会得到不断修正与完善, 并通过实践的验证, 为中医妇科学的实验与临床研究注入新力量。

参考文献

- [1] 尤昭玲. 妇产科实验动物学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 63-64.
- [2] 陈小野. 实用中医证候动物模型学 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993: 78-81.
- [3] 刘丽梅, 王瑞海, 陈琳, 等. 病证结合方证相应证候动物模型研究中的应用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(1): 88-89.
- [4] 山西医学院肿瘤研究组. 甲基胆蒽诱发小鼠宫颈癌的实验性观察 [J]. 医卫通讯, 1975, 3(4): 43-47.
- [5] 张慧云, 乔明琦, 朱武成, 等. 大鼠模拟经前期综合征肝

- 气逆证血清激素与行为变化 [J]. 中成药, 2002, 24(2): 49-52.
- [5] 史征. 妇科痛经丸治疗原发性痛经(寒凝血瘀证)的临床及实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [6] 瞿德斌. 功能失调性子宫出血脾不统血证病理生理基础的理论与实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2003.
- [7] 尤劲松, 胡随瑜, 向群辉. 地贞颗粒对更年期拟阴虚内热证大鼠儿茶酚胺递质及促性腺激素水平的影响 [J]. 湖南医科大学学报, 2001, 26(1): 33-36.
- [8] 董莉, 吕荣, 洪岩, 等. 补肾解郁清心方对更年期抑郁症模型大鼠 HPO 轴及单胺类神经递质的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2003, 17(2): 38-40.
- [9] 王华富, 蔡宝昌, 高钦. 百合知母汤对自然衰老型围绝经期综合征肾虚证大鼠中枢神经递质含量的影响 [J]. 江西中医学院学报, 2009, 21(3): 53-55.
- [10] 宁艳, 罗颂平, 梁国珍. 补肾健脾中药复方对肾虚黄体抑制妊娠大鼠流产模型的实验研究 [J]. 中国医药学报, 2000, 15(6): 28-30.
- [11] 张铭. 助孕 3 号方对脾虚黄体抑制动物流产模型的作用 [J]. 广州中医药大学学报, 2000, 17(1): 64-68.
- [12] 吕瑞莎. 肾虚 OHSS 大鼠模型的建立与中西医结合治疗临床回顾分析 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [13] 刘丹彤, 马小娜, 张小勇, 等. 子宫内膜异位症气滞血瘀证大鼠模型的建立及评价 [J]. 中医药学报, 2012, 40(2): 31-33.
- [14] 杨鉴冰, 张朝红. 血瘀型子宫内膜异位症大鼠模型的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(10): 774-775.
- [15] 魏美娟, 俞瑾. 雄激素致高胰岛素与高雄激素性无排卵大鼠模型 [J]. 生殖医学杂志, 1993, 2(4): 216.
- [16] 冉青珍, 陈万群. 肾虚血瘀证子宫内膜异位症不孕症动物模型的建立与评价 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(1): 130-132.
- [17] 田滢舟, 静妍, 朱秀君, 等. 肾虚胚胎着床障碍小鼠病证结合模型的建立与评价 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(11): 14-18.
- [18] 冯倩怡, 何东杰, 许丽绵. 肾虚血瘀-子宫内膜容受性不良模型大鼠的建立 [J]. 河南中医, 2014, 34(4): 619-621.
- [19] 张仲林, 凌保东, 袁明勇, 等. 痰瘀互结型卵巢囊肿动物模型的建立及评价 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2157-2161.
- [20] 孟琼, 李慧, 雷磊, 等. 置 IUD 大鼠肝郁血瘀病症结合模型建立及相关细胞因子试验研究 [J]. 实用预防医学, 2010, 17(10): 2042-2045.
- [21] 邹蓉. 阴虚血瘀型宫环出血病证结合大鼠模型的建立及研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.
- [22] 俞丕超, 张建伟. 妇科病证结合动物模型的研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(3): 459-461.
- [23] 罗颂平, 谈勇. 中医妇科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 26-28.
- [24] 陈小野. 证候动物模型诊断依据的设想与评价 [J]. 中国医药学报, 1982, 2(1): 50-56.

Thoughts of Research of Animal Model of Combination of Disease and Syndrome in Chinese Medicine Gynecology

GAO Jie¹, XIE Lan², WU Haiwang², LIN Na³, LUO Songping²

(1. First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. First Clinical Medicine College of Guangzhou University of Chinese Medicine; 3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Animal model is the experimental basis of medical experimental hypothesis and clinical research. Gynecologic animal model with combination of disease and syndrome, a combination of western medicine disease characteristics and Chinese medicine syndrome factors, accords with clinical practice and is beneficial to the development of Chinese medicine gynecology. At present, according to disease category, syndrome, and principle of making model, animal model of Chinese medicine gynecology with combination of disease and syndrome can be divided into several types. There are problems in the following aspects: research focusing too much on a certain disease categories and syndromes, overlapping of making model factors with lack of evidence of logical relation, imperfect model evaluation system, etc. Based on these problems, the authors put forward research thoughts of animal model of Chinese medicine gynecology with combination of disease and syndrome, including wide development of the disease types with Chinese medicine treatment advantage, understanding dynamic changes of Chinese medicine syndrome, establishing syndrome model system, perfecting diagnostic basis and verifying model, standardizing the standards of making model, etc. Therefore, these thoughts may provide reference for development of gynecologic animal model with combination of disease and syndrome.

Keywords Chinese medicine gynecology; animal model; combination of disease and syndrome; model research

(收稿日期: 2015-10-14; 修回日期: 2015-11-11)

编辑: 崔京艳