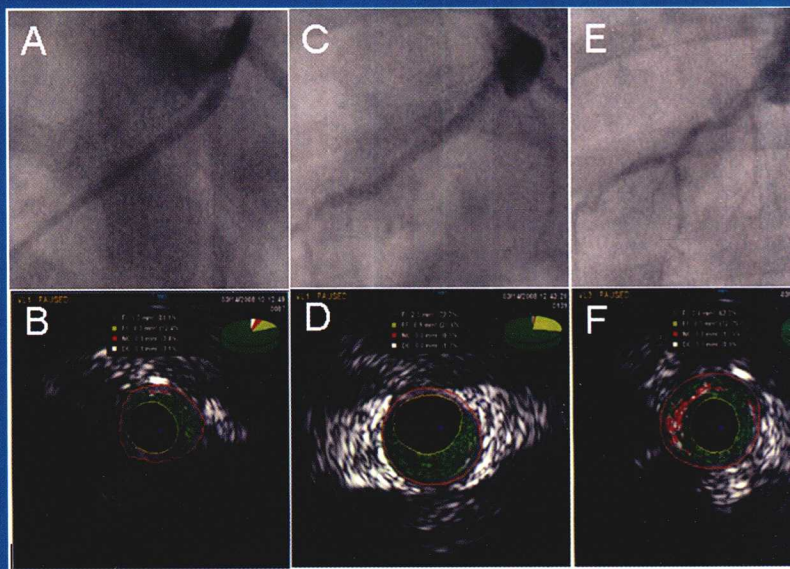


# 病证结合动物模型拟临床研究思路与方法

主编 刘建勋



南京鼓楼医院  
图书馆藏

 人民卫生出版社

R24  
0216

# 病证结合动物模型拟临床 研究思路与方法

主 编 刘建勋

副主编 林成仁 任钧国 任建勋

编 者 (按姓氏拼音排序)

|     |       |                    |
|-----|-------|--------------------|
| 丛伟红 | 副研究员  | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 葛争艳 | 研究员   | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 付建华 | 研究员   | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 洪晓华 | 研究员   | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 黄 晏 | 助理研究员 | 军事医学科学院毒物药物研究所     |
| 雷 蕾 | 副研究员  | 中国中医科学院中医药信息研究所    |
| 李 磊 | 助理研究员 | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 李欣志 | 副研究员  | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 林成仁 | 研究员   | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 刘建勋 | 研究员   | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 苗 兰 | 助理研究员 | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 任建勋 | 助理研究员 | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 任钧国 | 研究员   | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 孙明谦 | 助理研究员 | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 徐 立 | 研究员   | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 许 扬 | 副研究员  | 中国医学科学院药用植物研究所     |
| 姚明江 | 助理研究员 | 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所 |
| 张永祥 | 研究员   | 军事医学科学院毒物药物研究所     |
| 周文霞 | 研究员   | 军事医学科学院毒物药物研究所     |



B0010150

B0010150

南京鼓楼医院  
图书馆藏书

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

病证结合动物模型拟临床研究思路与方法 / 刘建勋主编.  
—北京: 人民卫生出版社, 2014  
ISBN 978-7-117-19258-3

I. ①病… II. ①刘… III. ①中医学—临床医学—研究 IV. ①R24

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 128586 号

|       |  |                                 |
|-------|--|---------------------------------|
| 人卫社官网 | <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询, 在线购书                     |
| 人卫医学网 | <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯 |

版权所有, 侵权必究!

病证结合动物模型拟临床研究思路与方法

主 编: 刘建勋  
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)  
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号  
邮 编: 100021  
E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)  
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830  
印 刷: 北京人卫印刷厂  
经 销: 新华书店  
开 本: 787×1092 1/16 印张: 19  
字 数: 462 千字  
版 次: 2014 年 8 月第 1 版 2014 年 8 月第 1 版第 1 次印刷  
标准书号: ISBN 978-7-117-19258-3/R·19259  
定 价: 68.00 元  
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)  
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

成就卓越



書頌

延師教授新著出版

陳可冀



馬年五月

## 序 一

中医学是中华民族丰富宝藏，是在中国传统文化的大背景下发展起来的为人类健康服务的传统医药学。随着现代医学科学技术的进步与发展，采用现代科学技术知识与方法研究中医学已成为中医学领域的主要任务和趋势，其目标就是通过中西合璧的方式阐明中医学的现代科学基础，赋予中医学新的生命力，融合中医学，为建立中国现代医学体系作贡献，促进人类大医学的发展，进一步提高防治疾病的能力。

中医学的现代研究主要包括以人为主体的临床研究和以动物为主体的基础研究。由于动物模型具有可控、易操作、重复性好的特点，弥补了临床研究的不足，因此，采用动物模型研究是开展中医学现代研究的关键与主要载体，在传统中医学向现代中医学发展过程中，具有非常重要的作用。

刘建勋研究员大学毕业后就在西苑医院开始从事中药药理学研究，业精炼成，矢志不渝，经过 30 余年的辛勤耕耘，在中药药理研究方面取得了一系列具有创新性的丰硕成果，在国内外产生了广泛的影响，受到业界的好评。《病证结合动物模型拟临床研究思路与方法》一书是刘建勋研究员及其团队在动物模型研究方面科研成果的总结与凝练。该书在以往中医证候模型与病证结合模型研究的基础上，针对病证结合模型研究的关键技术问题，紧密结合中医理论与临床，以心脑血管病、糖尿病等病证结合动物模型为切入点，系统论述了病证结合动物模型“拟临床研究”的新概念、新思路和新方法，是一本值得中医学科研人员学习参考的专著。这本专著不仅为中医学的现代研究提供了实用可靠的动物模型，更为科研人员提供了很好的借鉴与参考。

该书的出版，充分体现了中医学对临床的指导作用，是中医学临床与基础紧密结合的结晶，是当代转化医学研究领域的杰出代表，是中医学基础研究的典范，必能极大地推进中医学现代化的进程。

由于该书是刘建勋研究员多年科研工作成果和经验的积累与凝练，极具中医科研参考价值，愿应邀为此书作序。

中国科学院院士  
陈可冀

2014年3月20日

## 序 二

药理学是研究药物与机体(含病原体)相互作用及其规律和作用机制的一门学科。半个世纪以来,中药药理学不断发展、创新,逐渐成为一个系统完整的学科。中药药理学研究,除应用经典和现代的疾病实验动物模型、技术方法,对中药及复方的药理活性进行研究外,分子生物学、基因组学、代谢组学等现代最新方法和技术都已经在中药药理学研究中得到应用,提高了中药研究的整体水平。

但由于中药具有成分复杂,药理作用广泛等特点,在中药药理学研究方法和思路上仍存在着缺乏中医药理论指导、忽视中医药自身特点、脱离中医临床等许多问题。如何建立能够反映中医药特点的适合中药药理学研究的动物模型仍是制约中药药理学发展的关键问题。

西苑医院药理学研究开始于1974年,四十年来不断探索与创新,建立了中药药理从整体到细胞,从宏观到微观的多层次研究理念和方法,在心脑血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病及其并发症等方面致力于中药研究的理论创新、技术创新和方法创新,取得了一系列重大进展。

1994年,刘建勋研究员接任研究室主任后,率领这支团队,继承、创新,秉持中药研究“从临床中来,到临床中去”的研究理念,紧密结合临床,围绕病证结合动物模型这一关键问题,勇于探索,提出了“病证结合动物模型拟临床研究”的新思路,从基础到临床、从理论假说到研究实践,建立了冠心病气虚血瘀证、痰瘀互结证、脑梗死瘀血阻脉证等病证结合动物模型。所建立的这些病证结合动物模型可以很好地用于中药多靶点、多途径发挥药效特点的研究。

《病证结合动物模型拟临床研究思路与方法》是中药药理学有关方法学研究的最新成果之一。该著作为今后中药药理学研究提供了很好的思路,对于科学阐明中药作用规律和作用机制具有重要意义,是一本适合于从事中药现代研究的学者、研究生培养的重要参考书籍。

期盼该书早日付梓,希冀建勋研究员及其研究团队的所有学者们再接再厉,建立更多适合中药作用特点的动物模型和技术方法。乐为之序。

中国工程院院士



2014年3月25日

## 前言

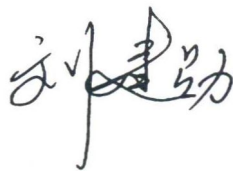
辨证论治是中医学的基本特征和优势,随着现代医学研究理念和模式的介入和发展,具有中医特色的病证结合动物模型建立与评价已成为当前中医基础研究领域的热点。近年来,国内外学者经过长期不断的艰苦努力,通过众多的论文和报告阐述了证候动物模型建立的思路和方法,极大地推动了中医证候的客观认识的发展,提高了中药新药临床前评价的水平;同时也为本书的编写提供了一定的借鉴和思考。然而,当前基于中医理论的病证结合动物模型的研究还存在部分的不足,忽视证候整体的外在表现,使得动物模型的发展仅仅与单一的、特异性的病理变化相联系,与中医理论的关联性降低;同时割裂了中医临床与基础研究之间的密切关系,使得证候临床表征难以在模型动物得到一定程度的表现。

因此,我们提出病证结合动物模型拟临床研究的思路和方法,开展了长期的探索性研究。将文献研究、临床研究、动物模型研究三者紧密的结合,相互联系、互为基础。在相关疾病临床文献研究的基础上,分析证候临床表现和实验室客观指标变化的特点;并选择恰当的诱发因素在实验动物进行模拟,从四诊表现和临床客观变化特征两方面评价病证结合动物模型的可靠性,用于中药非临床评价。随后多次在全国范围内的学术交流会议上,我们介绍了病证结合动物模型拟临床研究方法所取得的进展,引起了极大的关注,得到学术同行和专家的广泛肯定和支持,并希望能够对该研究思路和方法得到进一步的系统了解。这些有益的建议和要求推动我们编写一部实验动物拟临床研究思路和方法学的专著,详细介绍研究的背景、思路、方法及实践应用的系列过程。在国家十一五课题、国家自然科学基金项目,以及国内其他科研单位的支持下,通过对我们所有既往工作的整理,便有了本书的印刷出版。

本著作以中国社会现阶段威胁人民群众健康的冠心病、脑梗死、血管性痴呆、阿尔茨海默病和糖尿病及并发症等主要疾病为研究的切入点。研究内容涉及以上疾病的中医临床文献研究、主要证候的临床观察、相关疾病证候动物模型的建立和病机演化的探讨以及中药非临床评价等。本书总共分为八章,约25万字。较为系统地全面介绍病证结合动物模型拟临床研究的基本思路、研究方法、研究技术及其应用。病证结合临床与动物模型的研究是新中国成立以来逐渐发展起来的一个重要的研究领域,迄今为止,有关该领域研究的专著非常少见;与某些疾病证候临床和基础实验研究相关的,可供查阅和借鉴的文献数量难尽如人意,这是本书编写过程中所遇到的最大的实际困难。令人由衷感到欣慰的是参与本书编著的人员均为身在中医药基础或临床研究的一线,具有丰富的实践经验和较强科研能力的中青年业务骨干,他们大多视野开阔,思维敏锐。正是他们在工作和业余时间的辛勤努

力，使本书得以保证如期出版。

诚然，本书中的某些观点并不成熟，或者还值得商榷，但是如果能得到专家或同仁们的建议和批评，以期将来再次修订和完善，笔者将在此表示感谢。本书中所陈列药物之剂量仅供参考，选用何种剂量、用法应依据具体实验情况而定。由于时间仓促，完成匆忙，对于书中疏漏及谬误之处，敬请同仁和读者们指正。



2014年4月于中国中医科学院西苑医院



# 目 录

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| 导论                         | 1         |
| <b>第一章 病证结合动物模型研究现状</b>    | <b>3</b>  |
| 第一节 病证结合动物模型研究意义           | 3         |
| 第二节 病证结合动物模型的研制方法          | 4         |
| 一、单纯西医病因病理复制动物模型           | 5         |
| 二、中医病因造模                   | 5         |
| 三、多因素复合制作病证结合动物模型          | 6         |
| 第三节 病证结合动物模型研究中存在的问题       | 7         |
| 一、忽略中医药作用的规律及特点            | 7         |
| 二、忽略动物与人的沟通能力差异            | 7         |
| 三、完全照搬西医研究模式               | 8         |
| 四、缺乏有效的验证手段                | 8         |
| 第四节 病证结合动物模型研究新思路          | 9         |
| <b>第二章 病证结合动物模型拟临床研究</b>   | <b>12</b> |
| 第一节 病证结合动物模型拟临床研究的概念与思路    | 12        |
| 第二节 病证结合动物模型拟临床研究方法        | 14        |
| 一、中医临床文献的回顾性研究             | 14        |
| 二、前瞻性的临床研究                 | 14        |
| 三、病证结合动物模型的建立和评价           | 15        |
| 四、中药的药效学评价                 | 15        |
| 第三节 病证结合动物模型拟临床研究的意义       | 16        |
| <b>第三章 冠心病血瘀证动物模型拟临床研究</b> | <b>18</b> |
| 第一节 血瘀证临床文献回顾性分析           | 18        |
| 一、资料来源                     | 18        |
| 二、方法                       | 18        |

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| 三、结果                           | 19        |
| 四、讨论                           | 27        |
| 第二节 冠心病痰瘀互结证动物模型拟临床研究          | 28        |
| 一、冠心病痰瘀互结证临床文献研究               | 29        |
| 二、冠心病不稳定心绞痛痰瘀互结证的临床研究          | 33        |
| 三、冠心病痰瘀互结证动物模型的研究              | 36        |
| 四、讨论                           | 55        |
| 第三节 冠心病气虚血瘀证动物模型拟临床研究          | 62        |
| 一、冠心病气虚血瘀证临床文献研究               | 62        |
| 二、冠心病不稳定心绞痛气虚血瘀证的临床研究          | 66        |
| 三、冠心病气虚血瘀证动物模型的研究              | 70        |
| 四、讨论                           | 73        |
| 第四节 冠心病痰瘀互结证蛋白质组学与代谢组学研究       | 77        |
| 一、冠心病痰瘀互结证蛋白质组学的研究             | 78        |
| 二、冠心病痰瘀互结证代谢组学的研究              | 88        |
| <b>第四章 脑梗死血瘀证动物模型拟临床研究</b>     | <b>95</b> |
| 第一节 脑梗死临床文献研究                  | 95        |
| 一、材料                           | 95        |
| 二、方法                           | 96        |
| 三、结果                           | 96        |
| 第二节 急性脑梗死的临床研究                 | 100       |
| 一、急性腔隙性脑梗死肝阳上亢、络脉瘀阻证的临床研究      | 100       |
| 二、急性腔隙性脑梗死痰瘀互结、络脉瘀阻证的临床研究      | 104       |
| 三、急性腔隙性脑梗死痰瘀互结证和肝阳上亢证临床客观指标的比较 | 108       |
| 第三节 脑梗死络脉瘀阻证动物模型的研究            | 109       |
| 一、材料                           | 109       |
| 二、方法                           | 110       |
| 三、结果                           | 111       |
| 第四节 脑梗死瘀血阻脉证动物模型的研究            | 113       |
| 一、材料                           | 113       |
| 二、方法                           | 113       |
| 三、结果                           | 114       |
| 第五节 讨论                         | 116       |

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| 一、脑梗死临床文献研究·····                    | 116        |
| 二、脑梗死脉络瘀阻证的临床研究·····                | 117        |
| 三、脑梗死脉络瘀阻证病证结合动物模型的研究·····          | 119        |
| <b>第五章 血管性痴呆络脉瘀阻证动物模型拟临床研究·····</b> | <b>123</b> |
| 第一节 血管性痴呆临床文献研究·····                | 123        |
| 一、材料·····                           | 124        |
| 二、方法·····                           | 124        |
| 三、结果·····                           | 124        |
| 第二节 血管性痴呆络脉瘀阻证的临床研究概述·····          | 128        |
| 第三节 血管性痴呆络脉瘀阻证动物模型的研究·····          | 133        |
| 一、材料·····                           | 133        |
| 二、方法·····                           | 134        |
| 三、结果·····                           | 136        |
| 第四节 讨论·····                         | 141        |
| 一、血管性痴呆的临床文献研究·····                 | 141        |
| 二、血管性痴呆络脉瘀阻证的临床研究·····              | 141        |
| 三、血管性痴呆络脉瘀阻证病证结合动物模型的研究·····        | 142        |
| <b>第六章 老年性痴呆肾阴虚证动物模型拟临床研究·····</b>  | <b>145</b> |
| 第一节 老年性痴呆临床文献研究·····                | 146        |
| 一、材料·····                           | 146        |
| 二、方法·····                           | 146        |
| 三、结果·····                           | 146        |
| 第二节 肾阴虚证的临床客观化研究概况·····             | 150        |
| 一、肾阴虚证与神经内分泌·····                   | 150        |
| 二、肾阴虚证与免疫功能·····                    | 150        |
| 三、肾阴虚证与维生素及微量元素·····                | 151        |
| 四、肾阴虚证与生化指标·····                    | 151        |
| 五、肾阴虚证组学研究·····                     | 151        |
| 六、其他·····                           | 152        |
| 第三节 老年性痴呆肾阴虚证动物模型的研究·····           | 152        |
| 一、肾阴虚证动物模型的概述·····                  | 152        |
| 二、老年性痴呆肾阴虚证自然衰老大鼠模型的建立与评价·····      | 154        |

|   |            |
|---|------------|
| 三、PDAPP <sup>V717I</sup> 转基因小鼠老年性痴呆模型的建立与评价 ..... | 160        |
| 四、老年性痴呆肾阴虚证 SAMP8 小鼠模型的建立与评价 .....                | 165        |
| 第四节 讨论 .....                                      | 171        |
| 一、老年性痴呆临床文献研究 .....                               | 171        |
| 二、老年性痴呆肾阴亏虚证自然衰老大鼠模型的建立 .....                     | 172        |
| 三、PDAPP <sup>V717I</sup> 转基因小鼠老年性痴呆模型的建立与评价 ..... | 173        |
| 四、老年性痴呆肾阴亏虚证 SAMP8 小鼠模型的建立与评价 .....               | 174        |
| 五、老年性痴呆“肾阴亏虚、毒伤脑髓”病机演变分析 .....                    | 175        |
| <b>第七章 2型糖尿病气阴两虚、痰浊血瘀证动物模型拟临床研究 .....</b>         | <b>180</b> |
| 第一节 2型糖尿病临床文献研究 .....                             | 180        |
| 一、材料 .....  | 181        |
| 二、方法 .....  | 181        |
| 三、结果 .....  | 181        |
| 第二节 2型糖尿病气阴两虚、血瘀痰浊证的临床研究 .....                    | 187        |
| 一、2型糖尿病降糖消脂胶囊与二甲双胍的对照研究 .....                     | 187        |
| 二、2型糖尿病降糖消脂胶囊与吡格列酮的对照研究 .....                     | 194        |
| 第三节 糖尿病气阴两虚、血瘀痰浊证动物模型的研究 .....                    | 199        |
| 一、链脲佐菌素诱发糖尿病大鼠模型的建立 .....                         | 200        |
| 二、高脂饮食复合链脲佐菌素诱发2型糖尿病大鼠模型的建立 .....                 | 203        |
| 三、KK-A <sup>y</sup> 转基因小鼠糖尿病模型的建立 .....           | 209        |
| 第四节 2型糖尿病并发症动物模型的研究 .....                         | 216        |
| 一、糖尿病视网膜病变动物模型的研究 .....                           | 216        |
| 二、糖尿病肾病动物模型的研究 .....                              | 224        |
| 三、糖尿病并发皮肤溃疡动物模型的研究 .....                          | 231        |
| 第五节 讨论 .....                                      | 233        |
| 一、糖尿病临床文献研究 .....                                 | 233        |
| 二、糖尿病气阴两虚、痰浊血瘀证的临床研究 .....                        | 234        |
| 三、糖尿病气阴两虚、痰浊血瘀证动物模型的建立 .....                      | 235        |
| 四、糖尿病病证结合动物模型并发症的评价 .....                         | 236        |
| <b>第八章 病证结合动物模型拟临床研究方法的应用 .....</b>               | <b>238</b> |
| 第一节 祛痰化痰通脉颗粒“拟临床”药效学评价及机制研究 .....                 | 238        |
| 一、材料 .....  | 239        |

|  |     |
|--|-----|
| 二、方法·····                              | 239 |
| 三、结果·····                              | 243 |
| 四、小结·····                              | 259 |
| 第二节 塞络通胶囊的药效学评价及机制研究·····              | 260 |
| 一、塞络通胶囊治疗络脉瘀阻证血管性痴呆的前瞻性临床研究·····       | 260 |
| 二、塞络通胶囊对脑梗死络脉瘀阻证大鼠的药效学评价及机制研究·····     | 264 |
| 三、塞络通胶囊对血管性痴呆络脉瘀阻证大鼠“拟临床”药效学评价及机制研究··· | 273 |
| 致谢·····                                | 287 |

中国传统医学是在中国传统文化的基础上形成的,融会和交叉了中国人文科学和自然科学发展的伟大成就,为人类的发展作出了巨大的贡献。并逐渐为西方国家理解、重视、研究和采用。以中国古代哲学、自然科学以及长期临床实践为基础而形成的中医基础理论体系以其丰富的内涵、合理的逻辑结构、显著的特色及在其指导下所取得的临床疗效,成为中医药其他各学科的基础。因此,对中医基础理论进行全面、深入、系统的研究,不仅可以促使中医药理论继续深入发展、完善和创新,从而更好地指导临床实践,而且为中医药发展的现代化、国际化奠定了坚实的基础。整体观念与辨证论治是中医理论的主要特色,整体观念特别强调分析研究与处理问题时,必须注重事物本身所存在的统一性、完整性和联系性。对机体而言,它认为人体是一个有机的整体,构成人体的各个组织器官在结构上是相互沟通,在功能上是相互协调、相互为用;而在病理上相互影响。同时,机体也能够主动的适应环境,维持着自身稳定的机能活动。这一观念在中医学对生理、病理、辨证与治疗等各方面都得到了具体的体现。辨证论治则是整体观念这一思想在诊疗方面的系统总结。“证”是机体在疾病的发展过程中某一阶段的反应状态。“证”贯穿于中医基本理论,反映出了疾病的发生、发展过程中某一阶段病理变化的本质,它是疾病过程中病因、病机及机体形态、功能及代谢等变化的整体反映。辨证的过程就是对疾病的发展变化做出系统、正确、全面判断的过程,是临床治疗的前提。因此,对中医“证”的研究是对中医基础理论研究的重要内容之一。许多著名的中西医结合专家一致认为,研究中医理论,要从“证”入手,才能揭示中医理论的本质。因此在对中医基础理论的研究过程中,制作出相应的中医证候动物模型是研究的主要手段。中医“证”的动物模型已被视为实现中医药规范化,客观化乃至科学化的重要环节。中医证候动物模型研究是将临床证候复制在适宜的动物上制作证候动物模型,这不仅有利于深化对证候生理、病理的认识,发展中医的病因、发病以及病机理论,而且成功的证候动物模型必将推动中医药实验科学的全面发展,大大加快中药药理学等多学科的进步和中医药国际化进程,这也是中医药现代化研究必须面对和解决的问题。同时按照中医辨证与辨病相结合的要求,病证结合动物模型的复制越来越受到重视,与临床病因、病机以及客观征象密切相关的多因素复合病证结合动物模型的研究将成为中医实验动物模型发展的主流。

由于中医理论和实践的复杂性和特殊性,中医疾病病机过程与现代医学疾病病理生理过程无法完全对应,因此对许多采用西医疾病发病机制建立的多种中医证候模型存在许多争议。对此,我们在对已完成研究工作的整理和深入思考的基础上,提出了病证结合动物模型拟临床研究的思路与方法。简要来说,首先依据中医疾病证候的临床特点,在大样本回顾性临床文献研究的基础上,筛选分析、提炼反映中医证候的表现特征与客观指标;其次结合疾病的最新研究进展,进行临床前瞻性设计,并开展临床研究,进一步明确证候的表现

特征及其相应的客观指标；第三选择合适的动物创建病证结合动物模型，将其结果与临床研究进行相关性分析，使其与临床相关性最大，尽可能地符合疾病和证候的发展演变过程；最后以模型动物为载体，利用临床诊疗设备、技术和方法，结合实验医学的优势，在病证结合动物模型研究的基础上，开展疾病证候病机发展的研究及中药药效学研究及评价，阐释中药的作用机理，为临床应用提供理论依据和实验依据。

在病证结合动物模型拟临床研究思路和方法的指导下，以中国社会现阶段威胁群众健康的冠心病、脑缺血、老年性痴呆和糖尿病作为切入点，在相关文献研究的基础上，从临床疾病证候的研究出发，分别进行了冠心病、脑梗死和糖尿病前瞻性小样本的临床研究，为疾病证候动物的建立奠定前提和基础。结合现代医学对疾病病理生理过程的认识，采用多因素、多靶点的方法干预模型动物的生理过程，达到疾病与对应证候统一的目的。在病证结合动物实验基础研究中，利用动物模型研究的特点和优势，深入分析疾病证候的现代机制和生物学特征，并反馈到临床实践当中作为参考。这不仅促进中医疾病证候的进一步认识和发展，同时无论从基础实验还是临床研究都有助于深入的阐述中药及复方的作用特点及机制，引领了目前病证结合动物模型研究发展新的方向，值得广大中医药研究者借鉴，使当前中医理论研究的整体水平不断提高。

# 病证结合动物模型研究现状

医学研究常常使用相关疾病的动物模型作为临床和实验假说的试验基础,人类疾病的发生发展过程是非常复杂的,要深入探讨其机理及防治离不开动物实验研究。许多研究由于伦理道德的限制不可能也不允许在人体上实行,如中医《素问·宝命全形论》说“天覆地载,万物悉备,莫贵于人”。因而可通过实验动物而复制出类似人类各种疾病,并进行某些生命现象的研究,进而推及人体,控制疾病的发生发展。同样,中医作为一个开放性的学科,是在借鉴吸收其他不同学科的先进成果和思维发展模式而不断发展的。以疾病动物模型为载体,多学科交叉合作的现代医学基础科学的迅猛发展极大地促进了中医基础实验研究的广泛开展。中医动物实验研究是近代在现代医学科学的基础上发展起来的一门新兴学科。随着其广泛的应用,不仅验证和发展中医理论,为中医理论阐释提供实验科学依据,而且是评价中药发挥药效,预测药物毒性和副作用的一个重要手段和工具。

由于中医理论的复杂性,尽管中医疾病证候动物模型近年来取得了长足的发展,但是不可否认目前中医病证结合动物模型研究陷入一个瓶颈阶段,使临床与基础研究相对脱节。结合中医病因病机理论与实验动物学,可以认为单纯的外在致病因素对于实验动物而言,更多的是作为诱因促使或加速证候的产生和变化,在一定情况下并不一定是直接引起相应证候的客观因素。与临床疾病证候结合,作为诱导因素的综合性病因与机体的内在因素相互作用才是导致中医临床证候复杂性的关键所在。因此,与临床相关的双因素或多因素刺激将是病证结合动物模型制作方法的主流,亦充分体现中医“外邪侵袭,正气内损”相互作用的发病观点。而围绕临床疾病证候的症状表象和实验室检查客观证据则是评价模型成功与否的重要依据。以上研究设想和方法为病证结合动物模型拟临床研究思路和方法的建立奠定基础。

## 第一节 病证结合动物模型研究意义

医学研究常常将动物模型作为实验假说和临床假说验证的基础。通过对动物各种疾病和生命现象的研究,探讨疾病的发病机理、症状表现及药物疗效机制,由此进而用于人体,探索人类疾病的规律。人类疾病的动物模型,是医学科学研究中所建立的具有人类疾病模拟性表现的动物实验对象。使用动物模型是现代生物医学研究中的一个极为重要的实验方法和手段,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。病证结合是当前中医临床的重要诊疗模式,也是中西医结合的中医药理论创新,中医临床与基础实验相结合的需要。它要求在临床诊疗中既重视对西医疾病的诊断,又注重对中医证候



的认识。为适应中医临床辨病与辨证相结合的实际情况,建立病证结合动物模型也日益受到关注,并逐渐成为中医实验动物模型发展的新研究领域。

病证结合动物模型是指在模型动物疾病过程中同时具有病理生理和证候的特征,可供观察和研究疾病及证候的内在关系。其建立过程主要通过临床调查研究,选择有密切联系的疾病和证候,即找出两者在病理过程、临床表现和客观指标变化的结合点,分别或同时复制疾病与证候动物模型,使证中有病、病中有证。病证结合动物模型的优势表现在以下几个方面:首先以疾病模型为基础,模型的可靠性和稳定性较好;其次在模型中引入时间观念,系统动态地观察模型所出现的证候,能够很好地体现中医对疾病发展规律认识以及中医“证”的动态性、阶段性特征;第三,考虑到模型动物的种属、品系差别以及同一物种的个体差异,体现中医证候的个体性特征以及中医同病异证、异病同治的观念;最后,疾病与证候结合、宏观与微观结合,既能以中医理论为指导,又可用实验技术方法去证实,实用性强,最大可能地接近中医先诊病后辨证的临床实际。

长期以来,中医科研动物模型研究都处在一个非常艰难的境地,由于中医关于证候本质的研究尚未取得突破性进展,导致中医证候动物模型研究长期停留在简单造模探索阶段,难以深入到证候病理机制研究和实际应用。单纯采用现代医学疾病诱发因素的模式建立证候动物模型虽然能够模拟中医病因发病学的研究,单独揭示某病因的单独作用,但现实疾病发生病因的复杂性决定了该方法在实验应用中可能有所受限,更何况中医的单一病因本身也是复杂因素。在临床研究当中往往一病有数证同时存在,而同证又涉及不同的疾病,如心阳气虚证,多处于各种心功能不全的较严重阶段,常多种心脏疾病都可见到,同时病变不单纯在心,还涉及其他脏器,故临床表现有时大相径庭,加之病机复杂,这些都使病证结合动物模型建立的方法较难把握。多因素模拟中医病因学来制造证候动物模型,看似较全面,但涉及变量太多,因此因素可控性和可重复性都相对较差,难以被认可。此外,临床上患者原因的非特异性,有部分患者的发病带有自发性的倾向,即中医所谓的“素体”问题。反映在动物模型的制作上,即现有的多因素复制法多是采用人工诱发的形式制作,并不能完美地呈现患者素体虚弱而自发性致病的实际情况。

因此,中医病证结合动物模型的建立还存在很多的挑战。随着临床研究的进步,现代生物技术的发展,系统生物学和网络药理学等先进技术的引入,病证结合动物模型研究有可能在此基础上取得突破。病证结合动物模型的研究和发展,特别是病证结合动物模型的规范化和标准化,直至得到国际医药界的认可,其道路也许将会很漫长,还会有很多理论和技术问题需要逐步解决。

## 第二节 病证结合动物模型的研制方法

研究人类或动物的疾病,应在获得带有相应疾病的模型动物基础上,进行探索致病机制的基础研究,根据获得的相关信息设计和确定最终诊治方案。目前在中医药研究领域中存在中医证候模型和病证结合动物模型两个常见概念,其中病证结合动物模型融合了中医证候模型和现代医学病理学模型两方面共同的因素和特点,使模型动物同时具有西医疾病和中医证候特征,是揭示中医基本科学问题,阐明中医药基础理论和辨证论治关系较为理想的载体。这类模型从理论上讲,可以更为全面客观地反映中药药效作用情况,因此目前