

李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 104-110.
Li L, Liu JX, Ren JG, et al. Research status and perspective of animal models in research and development traditional Chinese medicine [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 104-110.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 01. 014

中医药动物模型研究现状及展望

李磊, 刘建勋*, 任钧国, 付建华

(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 国家中医心血管病研究中心, 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091)

【摘要】 随着中医药现代化研究的不断深入,越来越多的疾病动物模型被广泛用于揭示中医基础理论、中药疗效评价及中药作用机制等研究中。本文梳理了中医药疾病动物模型的研究和发展现状,对中医药疾病动物模型建立和评价研究中常见的思路方法以及存在的问题进行介绍,为建立适合中医药特点的动物模型提供参考。

【关键词】 中医药;疾病动物模型;证候;病证结合

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 01-0104-07

Research status and perspective of animal models in research and development traditional Chinese medicine

LI Lei, LIU Jianxun*, REN Junguo, FU Jianhua

(Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing Key Laboratory of Chinese Materia Pharmacology, Beijing 100091, China)

【Abstract】 With the deepening of research on the modernization of Chinese medicine, disease animal model are widely used to study the basic theories of traditional Chinese medicine, treatment evaluation and mechanism of traditional Chinese medicine efficacy. This article comprehensive review the research and development status of disease animal models of traditional Chinese medicine, concluded the research ideas and method for the establishment and evaluation of disease animal models of traditional Chinese medicine and discusses the existing problems. The future development directions in this field are pointed out and may provide reference for further research.

【Keywords】 traditional Chinese medicine; disease animal model; syndrome; integration of disease and syndrome

实验动物模型是指以实验动物为载体,模拟医学、生命科学、食品安全和军事医学等科学研究,以及生物医药和健康产品研发中应用的与人类疾病、功能紊乱发生机制和临床表现高度相似的生物样本。中医药动物模型指用于中医药相关研究中的动物模型,其广泛应用于中医药的现代化研究,在

揭示中医药基础理论、中药作用机制、中药新药研究等方面发挥了重要作用,同时也丰富了动物疾病模型^[1]。目前用于中医药研究的疾病动物模型已有上百种,在中医证候动物模型、病证结合动物模型等方面也取得了长足的发展,但由于中医临床证候本质尚未明确、动物模型验证手段缺乏、动物模

【基金项目】 国家自然科学基金(82030124,82174015);国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202007);中国中医科学院科技创新工程项目资助(CI2021A00912)。

【作者简介】 李磊(1982—),男,副研究员,研究方向:中药心血管药理学。E-mail: lilei0502@126.com

【通信作者】 刘建勋(1955—),男,研究员,博士生导师,研究方向:中药药理学。E-mail: liujx0324@sina.com

型的临床相关性较差等问题依然存在,中医证候、病证结合动物模型仍然是制约中医药现代化的瓶颈问题。笔者概述了中医药疾病动物模型研究的历程、模型建立思路及评价方法,对研究中存在的问题进行了讨论,为建立适合中医药特点的疾病动物模型提供参考。

1 中医药动物模型发展历史

中国古代就有用动物观察验证中药作用以及中药治疗家畜疾病的记载。北宋《本草衍义》:“有人以自然铜饲折翅胡雁,后遂飞去。今人(以之治)打扑损。”明代兽医学专著《元亨疗马集》创立了八证论,即寒证论、热证论、虚证论、实证论、表证论、里证论、邪证论、正证论,用于动物疾病的中医辨证论治。1923 年,陈克恢用实验动物进行一系列的实验,发现麻黄碱具有增加心肌收缩力、促进血管收缩、舒张支气管、中枢神经兴奋等作用,确认了麻黄碱的兴奋交感神经作用,开创了现代中药药理研究的先河^[2]。1960 年,邝安堃发现过量使用肾上腺皮质激素的小白鼠一系列病态与中医阳虚证的临床特征基本相似:体重下降、萎靡、耐寒力低,1963 年又发现助阳药物附子、肉桂、肉苁蓉、淫羊藿等能减轻或纠正这种状态^[3]。自从中医阳虚证动物模型建立后,国内外学者开始致力于具有中医药特色的证候动物模型研究,其中具有代表性的是肾虚证、脾虚证及血瘀证动物模型。随着中西医结合研究的发展,病证结合动物模型体现了临床辨病辨证相结合,被认为是中医药现代研究中比较理想的动物模型^[4]。近

年来,刘建勋提出了病证结合动物模型拟临床研究的思路和方法(见图 1),即在临床文献的基础上,分析证候临床表现和实验室客观指标变化的特点,选择恰当动物模型诱发因素在实验动物进行模拟,以最大可能模拟中医临床实际操作过程,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,采用病证结合动物模型对复方中药功效和主治进行拟临床评价^[5-6]。该研究模式被认为促进了中医基础与临床研究的密切结合,标志着病证结合动物模型的研究达到了一个新的高度^[7]。

2 中医药动物模型的建立

中医药动物模型根据造模的因素可以分为单因素造模和复合因素造模,根据造模的病因特点可以分为西医疾病动物模型、证候动物模型以及病证结合动物模型。不同的病因建立的模型均有一定的优势和存在的问题(见表 1),总体来说病证结合动物模型即有西医疾病的病理特点,又有中医证候的特征,能实现中医和现代医学的结合,逐渐成为中医药动物模型发展的方向。

2.1 西医疾病动物模型

西医疾病动物模型是最早在中医药科研中应用的一类疾病动物模型,至今在中医药的研究中仍有广泛的应用,也是很多中医证候模型、病证结合动物模型的基础。采用模拟西医病因病理施加于实验动物,复制出西医的疾病动物模型,如采用冠脉结扎复制大鼠心肌缺血(再灌注)模型,在此基础上用中医药进行干预,可以开展中药作用机制、中

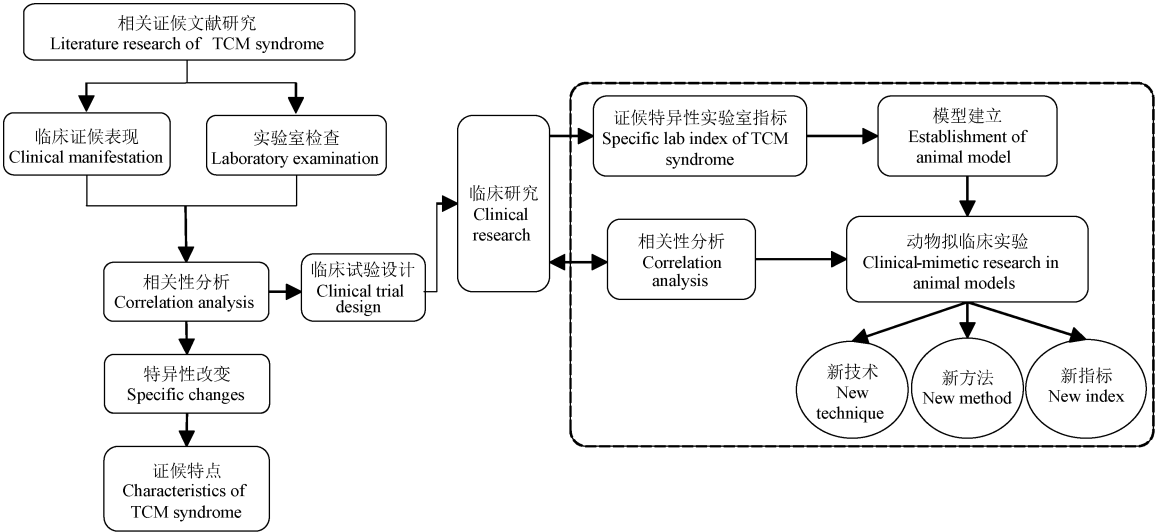


图 1 病证结合动物模型拟临床研究

Figure 1 Clinically derived study on an animal model combining disease and syndrome

药药效物质基础、针灸疗效评价等研究^[8-9]。这类模型具有较好的确认性、可控性和重复性,实验指标明确可靠,实验结果可信,容易被国际医学界所认同。实验动物除了整体动物之外,还包括实验动物的某一部分:器官、组织、细胞等。因此,采用实验动物来源的离体器官模型、组织模型,细胞株模型等进行的研究也应属于疾病动物模型的一部分,如离体心脏缺血-再灌注模型、心肌细胞缺氧复氧模型等。离体疾病动物模型排除了神经和体液因素的影响,可控制性强,可以相对独立地观察某一个因素(比如某种中药提取物)对器官的直接作用,在深入探索中药作用机制及有效物质的发现等方面做出了一定贡献^[10]。西医疾病动物模型有可以直接和现代医学接轨的特点,便于西医、中西医结合以及生物医药相关学科人员开展中医药研究,可以预计在今后还会有学者继续采用西医疾病动物模型开展中医药研究。然而,西医疾病动物模型在中医药研究中的应用存在着较为突出的问题,越来越

多的研究人员认为应该用更具有中医特色的疾病动物模型进行中医药研究。

采用西医疾病动物模型研究中医药会面临着两个主要的问题:一是模型与临床患者不一致,二是容易脱离中医理论。第 1 个问题是西医疾病动物模型的普遍性问题,即使研究西药同样存在。如临床上最常见的冠心病和脑卒中,其病理基础是动脉粥样硬化,冠心病和脑卒中是长期动脉粥样硬化、器官血流灌注不足的引发的,心脏和脑的内源性保护物质可能消耗殆尽或异常诱导。然而大多数的西医疾病动物模型是在没有动脉粥样硬化的动物上结扎冠脉或机械阻断脑血流建立的,这就可能存在药物对实验动物心肌梗死、脑卒中有效,但对临床上动脉粥样硬化基础上发展起来的冠心病、脑卒中无效^[11]。第 2 个问题是西医疾病动物模型在中医药领域应用的特殊性问题,即缺少中医药理论的指导,疾病动物模型的制作与中医学的治病因素、发病机制有较大差异,在模型评价指标方面也缺乏中医药的特色。

表 1 中医药研究中的动物模型

Table 1 Animal model in the research of traditional Chinese medicine (TCM)			
分类 Category	造模方法 Modeling methods	优势 Advantage	存在问题 Problems and deficiencies
西医疾病动物模型 Western medicine disease animal model	西医病因病理造模 Western medicine etiological and patholoical modeling	较好的确认性、可控性和重复性,与现代医学研究结果具有可比性 Good confirmation, controllability and repeatability, comparable to the results of modern medical research	脱离中医药理论指导,造模与评价缺乏中医药特色 Without TCM theoretical guidance, model building and evaluation have no TCM characteristics
	西医病因病理造模 Western medicine etiological and pathological modeling	操作简便、模型稳定,与现代医学研究具有可比性 Experiment is easy to be operated and the model is stable, which is comparable to modern medical research	用西药造成病理状态或中毒反应造模,与中医学理论有较大差异 Pathological state or toxic reaction caused by Western medicine possess profound differences from the theory of TCM
	中医病因病机造模 TCM etiological and pathological modeling	突出中医药理论的指导,造模因素具有中医药特色 Outstands the guidance of traditional Chinese medicine theory, modeling factors are full of traditional Chinese medicine characteristics	受中医病因的非特异性影响,模型的证候判别困难 Due to the non-specific influence of TCM etiology, it is difficult to distinguish the syndromes of the model
证候动物模型 TCM syndromes animal model	西医疾病动物模型基础上中医辨证 TCM syndrome differentiation based on western medicine disease animal model	一定程度上模拟了临床实际诊疗中病证一体的特点 To some extent, it simulates the characteristics of the integration of disease and syndrome in clinical practice	模型的证候判别模糊 It is vague when it comes to judging the syndrome of the model
病证结合动物模型 Animal model of western medicine diseases and TCM syndromes integrated	西医疾病复合中医证候动物模型 Animal modeling of western medicine diseases combining TCM syndromes	即具备中医证候的特点,又有西医疾病的病理改变 It has both the characteristics of TCM syndromes and the pathological changes of western medicine diseases	病、证因素施加时序性问题,模型的证候判别困难 When disease and syndrome factors coexist with temporal problems, syndrome identification of the model can be difficult

2.2 西医病因病理造模的证候动物模型

依据西医的病因病理,施加化学、物理或生物等因素,造成实验动物的组织器官损伤,复制出类似于中医临床证候的动物模型。这类模型中最常见的为化学药物干预方法造模,如大鼠皮下注射肾上腺素后全血及血浆粘度、红细胞压积、血浆纤维蛋白原等指标均明显升高,血液流变性呈“浓、粘、凝、聚”状态,复合临床血瘀证特征,是较为常用的血瘀证模型^[12]。利血平是一种用于高血压治疗的肾上腺素能神经抑制药,其不良反应常见腹泻、腹痛、大便次数增多、食欲缺乏等,可用于消化道溃疡动物模型的建立,给予利血平建立大鼠脾虚证模型常用于四君子汤、理中丸、参苓白术散等中药复方的疗效及作用机制研究^[13]。

西医病因病理建立的证候动物模型操作简便、模型稳定,与现代医学研究结果具有可比性。然而这类动物模型也存在着一定的争议,有学者认为用西药所造成的病理状态或中毒反应来模拟证候的表象与中医证候理论有较大差距,难以模拟人体证候的本质^[14]。也有研究人员认为,临床上中医证候构成的主要因素是临床表现,而不是病因。因此,中医证候动物模型建立的关键在于造模动物所产生的病变和中医证候表现是否能反映中医证的特点^[15]。

2.3 中医病因病机造模的证候动物模型

依据中医传统的病因病机理论,模拟中医证候的形成原因,将六淫外邪、劳逸失度、饮食不节等治病因素施加在实验动物上,模拟出与证候表现基本类似的动物模型,如将大鼠置于冰水造成寒凝血瘀模型、恐伤肾的肾虚模型以及饮食失节的脾虚证模型等。除了单因素模拟中医病因病机,多因素复合造模能缩短造模时间、提高造模的效率与质量。例如,采用疲劳、饥饿及受寒同时作用于小鼠,由于劳则气耗、饥则伤脾、伤脾则寒邪内袭,可建立虚寒证模型。通过模拟中医病因病机建立的证候动物模型,突出了中医药理论的指导,一定成程度上体现了中医辨证论治的特点,除药物研究之外还可用于中医证候研究,有学者在证候动物评价中引入了舌象、脉象等中医特色的观察指标,使得研究更加贴近中医临床实际。

此类证候动物模型的不足之处在于,中医传统病因病机不一定能直接造出相应的证候动物模型。中医的病因大多是非特异性的治病因素,同一病因

可能导致多个不同证候,而多种病因又可导致同一种证候。如给动物施加冰水游泳因素,动物可能会出现寒邪犯肺而形成表证,也可能出现寒凝血瘀证,还可能由于游泳耗气出现气虚证。这会影响实验动物的同质性,降低动物模型的规范性和可重复性^[16]。同时,由于中医临床证候本质研究尚处于探索阶段,中医证候的规范和评价标准体系尚未建立,这也造成了动物模型的中医证候属性判别的难度。

2.4 病证结合动物模型

传统意义的病证结合是指中医辨病与中医辨证的结合,现代的病证结合是在中西医结合体系下,在西医的辨病的基础上结合中医辨证论治。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领域。常见的病证结合动物模型制备思路有两种:单纯西医疾病动物模型观测法,西医病因病理复合中医病因病机造模法^[17]。

有学者认为,疾病与证候不可完全割裂看待,疾病发展过程本身就存在着中医证候的变化。在建立西医疾病动物模型基础上,观察疾病形成过程中的证的演变及疾病模型建立后表现的中医证型,进而确定某一特定的病证结合模型。例如,冯玄超等^[18]通过结扎大鼠左冠状动脉前降支建立心力衰竭模型,术后 4 周模型组大鼠心功能下降,术后多时点动态观察显示模型大鼠呼吸频率增加,口唇、耳廓、足部颜色逐渐紫暗,运动距离及速度降低,研究者将该模型术后第 7~28 天辨证为气虚血瘀证。这类动物模型人为干预因素较少,模型的稳定性和可靠性较高。在临床诊疗中,由于中西医认识角度的不同,同一患者西医给出疾病诊断为冠心病,中医可给出证候诊断为气虚血瘀证,上述动物模型在一定程度上模拟了临床实际诊疗中病证统一、病证一体的特点^[19]。

西医病理复合中医病因建立病证结合动物模型根据“病”、“证”因素施加顺序可分为:先证后病、先病后证及病证同步。一部分学者认为应采用先病后证的模式,原因是病模型的稳定性较好,证相对于病具有不稳定性,在病模型的制作过程中很难确保不会受到影响而引起证型的变化,对于病来说,变化的可能性相对较小,也与临床诊断先辨病再辨证的思路相吻合。如杨硕等^[20]采用冠状动脉

结扎后,配合饥饿、游泳等 4 周的方法造成了气虚血瘀证慢性心衰模型。但在实际研究过程中,有不少病证结合的模型是以先证后病或病证同步的模式制作,并且顺利制成了相应模型。如王磊沙等^[21]采用力竭游泳加睡眠剥夺建立大鼠气虚血瘀证动物模型,在此基础上向颈内动脉注射栓塞微球导致多发脑梗死形成脑梗气虚血瘀证模型。武曲星等^[22]同步采用睡眠剥夺复合免疫法建立免疫性血小板症气不摄血证模型。此类模型吸收了中、西医在造模方面的成功经验,发挥了各自学科对病证产生的致病特色,有利于中西医结合理论研究的发展。然而,由于中西医理论存在差异,两者结合的切入点相对较少。同时,中医证候是疾病某一阶段病因、病位、病理的概括,缺乏逻辑关系的将西医病理因素和中医病因因素强行叠加,可能造成证候与期待建立模型证候的阶段不一致。

病证结合动物模型即具备中医证候的特点,又有西医疾病的病理改变,较单纯的西医疾病模型和单纯证候模型更符合中医药的理论和临床实际。然而,病证结合动物模型仍然存在着与单纯证候模型一样的证候认定障碍问题,也存在着单纯西医疾病模型与临床患者不一致问题。例如,在小型猪左冠状动脉前降支放置 Ameroid 缩窄环制成冠心病小型猪气虚血瘀证模型,该模型需要开胸手术放置缩窄环与临床冠心病实际发生有很大差异^[23]。针对病证结合动物模型建立过程中存在忽略了中医临床对模型建立和评价的指导作用等问题,刘建勋及研究团队提出了病证结合动物拟临床研究思路与方法。在拟临床病证结合动物研究思路的指导下,结合前期冠心病痰瘀互结证文献和临床研究的结果,在小型猪高脂血症的基础上,采用心导管介入的方法造成冠脉前降支血管内皮损伤,促使内膜下的脂质沉积和动脉粥样硬化发生发展。通过脂质代谢,心肌缺血面积改变、心肌和冠脉组织病理学分析对冠心病小型猪模型进行评价。同时将中医反映痰多体胖的体重指数、舌象 RGB 三原色分析、脉象的无创血流动力学分析、胸痛的体表心电图等用于证候评价,建立的动物模型无论在冠心病客观检查方面,还是在痰瘀互结证的证候客观化指标方面都与临床非常吻合^[24-26]。该研究模式受到越来越多行业内的借鉴,如郭文鹤等^[27]参照相关资料及文献研究,结合动脉粥样硬化病因病机的演变规律,发病机制的现代研究,用冰水浴、灌胃脂肪乳和

尾静脉注射牛血清蛋白复合诱导方法建立了动脉粥样硬化气滞血瘀证大鼠模型,该模型与患者临床症状和体征表现相近。

3 中医药动物模型的评价

西医疾病动物模型多采用现代医学的评价指标体系,其模型评价因缺乏中医药特色在中医药研究领域的受到较多质疑。中医证候动物模型评价研究已有 30 余年的历史,1987 年陈小野^[28]就提出了中医证候动物模型评价 5 方面依据:症状(本证)、病因(正证)、治疗(反证)、相关因素(佐证)和客观指标(佐证)。当前,中医证候动物模型评价研究中,通过对动物模型进行“四诊”信息的采集,参照临床诊断、辨证的方法来辨识动物模型的证候是中医证候模型评价的主要手段。同时,将临床和基础研究中能够较客观地反映证候特征的客观指标、特异性指标,体现到动物模型评价中^[29]。如利用心电图变化反应动物心肌缺血情况,根据动物体重、抓力、旷场活动等程度不同进行半定量评分反应动物的饮食、体力、活动度等表现。通过宏观辨证与客观指标结合可以对动物模型进行较为有效的证候评价,然而上述方法仍存在症状选择判定尚无统一标准,与临床已形成的全国辨证标准也存在着差异,理化指标选择带有主观性,特异性差且具有直接临床证据的较少等问题。

以方测证作为动物模型宏观辨证、客观指标辨证方法的补充,广泛的应用在中医证候动物模型研究中。如宋红等^[30]以大黄法、游泳力竭法、饥饿法多因素复合建立了脾气虚证大鼠模型,在造模因素撤去后大鼠消瘦、大便溏泄、倦怠乏力等脾气虚证症状仍存在,血清木糖浓度、CPK 等客观指标未见明显改善,而给予黄芪建中汤动物则得到了恢复,研究者认为这是一种经得起药物反证、可行而稳定的脾气虚证造模方法。有学者对病证结合动物模型药物反证是只选用单方药提出了质疑,认为方剂具有多效性,没有设置“方不对证”治疗组,得出的结论缺乏说服力。因此,在开展以方测证研究时除了使用方证相应药物外,还应根据造模的具体因素,选择疗效可靠、功效明确但与动物模型方证不应的经典方剂进行对照研究^[31]。笔者比较了丹莪片(方证相应)和生脉胶囊(方证不相应)对于小型猪冠心病痰瘀互结证的影响^[32],结果显示用于痰瘀互结证胸痹的丹莪片可显著降低动物血脂水平、改

善血液流变学、减小梗死面积、保护心功能、改善中医四诊评分;而用于气阴两虚证冠心病的生脉胶囊虽然也有一定的疗效,如改善心功能,改善血液流变学及降低舌象和脉象评分,但在作用效果不及丹参片,而且在血脂代谢、心梗面积及主症和兼症评分等方面更是受益甚小。

随着现代科学技术的发展,越来越多的研究技术应用到中医证候模型评价中,如基因组学、代谢组学、蛋白质组学等“组学”技术能弥补以往采用少数几个观察指标评价的不足,可以与临床患者相关数据进行比对进一步增加动物模型的可信性。如苗兰等^[33]采用冠状动脉球囊拉伤结合高脂饲料喂养建立中国小型猪痰瘀互结证冠心病模型,发现模型组冠状动脉组织与正常组相比共有蛋白差异点 35 个,14 个上调点,17 个特异表达点,另外有 4 个点发生未知修饰变化,认为发现的差异蛋白可能与痰瘀互结证冠心病的形成、发展相关。李静等^[34]采用结扎大鼠左冠状动脉前降支方法制备冠心病血瘀证模型,利用超高效液相色谱-质谱联用技术检测尿液样本小分子内源代谢物,发现冠心病血瘀证模型大鼠尿液代谢组学出现改变,涉及能量代谢失衡,以及氨基酸代谢,糖代谢,嘌呤代谢紊乱及脂质堆积等多个层面。蛋白质组、基因组学、转录组学及宏基因组等多层面的组学数据并非相互独立,任一单组学都不足以系统地阐释中医药疾病动物模型与临床实际的对应关系。多组学联合具有系统性、关联性、动态性、整体性等优势,为中医药研究提供了新的平台,给了我们更多研究复杂疾病和中医证候的思路^[35]。目前,中医药多组学联合多集中在临床研究,随着系统生物学研究的日渐普及,可以预计多组学联合也将是中医疾病动物模型研究的必然趋势。很多非传统生命科学领域的技术也运用到实验动物研究中,如无线遥测技术可采集实验动物清醒状态下的连续生理信号^[36];计算机视觉技术和模式识别技术、使分析实验动物复杂行为模式成为可能^[37];有研究显示人工智能程序具有类似哺乳动物一样的寻路能力,研究人员甚至认为在将来可以用人工智能代替实验动物来进行研究^[38]。探索将这些新技术、新方法应用于建立和评价适合中医药特点动物模型可能是中医药动物研究的发展方向。

4 展望

一个好的疾病动物模型须尽可能满足与人类

疾病比较的“三性”特征,即发病机理同源性、行为表象一致性、药物治疗预见性,同时具有创建易行性、重现性与经济性的特点^[11]。因此,与临床紧密结合是中医药研究用疾病动物模型建立和评价中最重要的一个环节,在今后的研究中应继续加强动物模型与临床的相关性分析。在传统的动疾病物模症状、体征、客观指标等“像不像”研究基础上,运用现代生物信息学、组学等技术开展疾病动物模型生物学基础“像不像”的研究。

病证结合动物模型的建立研究是连接中医基础和临床的桥梁与纽带,是深化证候认识的方法,同时也是有效中药的筛选、药物作用机制深入研究的手段。然而,病证结合动物模型的建立和评价仍存在不少不足或者可探索之处,如绝大多数制造的是一病一证的病证结合模型。即围绕一种现代医学疾病,叠加中医干预因素后制作一个证的动物模型。如冠心病气虚血瘀证、高血压肝阳上亢证模型、2 型糖尿病气阴两虚证模型等等。这些病证结合模型研究中几乎很少从同种疾病的不同证候差异、不同病的同种证候异同角度进行过探索^[39]。因此,运用比较医学思想构建病证结合动物模型,通过对比、优选建立规范化、系统化的病证结合动物模型体系可能是今后中医药疾病动物模型的研究方向。

完美的动物模型几乎是不存在的,选择最适合的实验动物模型开展中医药研究是必然的方式。虽然有部分学者认为动物不能开口说话没有主诉,难以采集四诊资料,对中医证候、病证结合动物模型持怀疑和否认态度。但是,大多数中医药研究人员还是坚持中医动物模型是具有可行性的,能在一定程度上模拟中医临床的实际。目前,西医疾病动物模型尚未做到完全模拟西医临床患者,对具有中医药动物模型要求成熟规范、面面俱到就显得过于苛刻。通过妥善设计和仔细观察,具有中医药特色的疾病动物模型无疑是可以用于中医药理论和应用研究的。相信随着科技的发展和中医药研究的深入,具有中医药特色的证候动物模型、病证结合动物模建立与评价的重视程度和研究水平将不断提高,这对于扩大中医药的国际认可度、明确中医证候本质、创新中药开发等方面具有巨大的学术价值和经济意义。

参考文献:

[1] 彭紫凝,邢玉凤,庞欣,等.病证结合动物模型研究进展

- [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(7): 93-98.
- [2] 赵际勐. 近代中药药理研究与传统中医药学 [J]. 中华医史杂志, 2012, 42(2): 79-83.
- [3] 邝安堃. 某些助阳药对于大剂量皮质激素所致耗竭现象的影响 [J]. 中华内科杂志, 1963, 2(2): 113.
- [4] 宋亚刚, 李艳, 崔琳琳, 等. 中医药病证结合动物模型的现代应用研究及思考 [J]. 中草药, 2019, 8(16): 3971-3978.
- [5] 刘建勋, 李欣志, 任建勋. 中医证候模型拟临床研究概念的形成及应用 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(14): 1772-1776.
- [6] 刘建勋, 于震, 李欣志. 疾病模型动物拟临床研究概念的形成及其应用——自体血栓法制备小型猪心肌缺血模型的研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 207-209.
- [7] 邓文龙. 中医药临床与基础研究的紧密结合——《病证结合动物模型拟临床研究思路与方法》读后感 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 265-266.
- [8] 赵雨薇, 付建华, 李磊, 等. 双参宁心胶囊通过调控线粒体 ATP 敏感性钾通道减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 112-118.
- [9] 朱建刚, 宋先斌, 杨红娟, 等. 针灸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用 [J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(2): 18-21, 99.
- [10] 王勇, 刘学武, 代志, 等. 参附注射液对大鼠离体心肌缺血再灌注心肌组织自噬的调控作用 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(24): 3010-3015.
- [11] 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): 851-860.
- [12] 赵玲, 魏海峰, 李雅莉, 等. 从血液流变学的改变分析肾上腺素致血瘀证大鼠模型的建立 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2): 188-190.
- [13] 张帆, 伍春, 明海霞, 等. 参苓白术散对利血平所致脾虚小鼠血清蛋白质组影响 [J]. 中成药, 2013, 35(12): 2586-2591.
- [14] 徐海波. 中医证候动物模型研究中的几个误区 [J]. 山东中医药大学学报, 1999, 23(5): 338-340.
- [15] 张栋, 孙静. 中医证候动物模型复制方法的研究 [J]. 吉林中医药, 2009, 29(8): 655-658.
- [16] 马程功, 马跃荣. 中医药证候动物模型的研究进展 [J]. 成都中医药大学学报, 2018, 41(1): 119-123.
- [17] 钟森杰, 李静, 李琳, 等. 病证结合动物模型研究思路述评 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(8): 141-144.
- [18] 冯玄超, 郭淑贞, 武志黔, 等. 慢性心力衰竭模型大鼠气虚血瘀证相关信息的评价 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1563-1567.
- [19] 陈燕清, 杨晶晶, 曹卓青, 等. 病证结合动物模型的思考 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(5): 628-629.
- [20] 杨硕, 张艳, 王思尹, 等. 参草通脉颗粒逆转慢性心衰气虚血瘀证大鼠模型疗效分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(5): 50-53.
- [21] 王磊沙, 徐立, 宋文婷, 等. 多因素复合建立多发性脑梗死气虚血瘀证大鼠模型的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 105-111.
- [22] 武曲星, 王攀, 王冬芝, 等. 免疫性血小板减少症气不摄血证小鼠模型血管内皮活性物质变化动态研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(12): 56-61.
- [23] 张会永, 庞琳琳, 张哲, 等. 小型猪中医动物模型进展及在中医药研究中的应用 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1266-1269.
- [24] 李磊, 林成仁, 任建勋, 等. 痰瘀同治方对痰瘀互结证冠心病小型猪心功能的改善作用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 483-487.
- [25] 林成仁, 李磊, 任建勋, 等. 痰瘀同治方对小型猪痰瘀互结证冠心病血液流变性及血脂的改善作用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 300-303.
- [26] 李磊, 林成仁, 任建勋, 等. 小型猪痰瘀互结证冠心病证候诊断研究 [J]. 世界中医药, 2013, 8(10): 1132-1136.
- [27] 郭文鹤, 黄娜娜, 张晓亮, 等. 动脉粥样硬化(气滞血瘀证)病证结合大鼠模型的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(9): 32-41.
- [28] 陈小野. 证候动物模型诊断依据的设想预评价 [J]. 中国医药学报, 1987, 2(1): 2357-2359.
- [29] 王靖怡, 高嘉良, 王阶. 病证结合动物模型研究概述 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(7): 42-46.
- [30] 宋红, 郑小伟, 王颖. 多因素复合建立脾气虚证大鼠模型及以方测证研究 [J]. 浙江中医杂志, 2008, 43(3): 136-138.
- [31] 唐仕欢, 杨洪军, 黄璐琦. “以方测证”方法应用的反思 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(3): 259-262.
- [32] 李磊, 刘建勋, 任建勋. 小型猪痰瘀互结证冠心病的方证相应研究 [J]. 药学报, 2017, 52(11): 1698-1704.
- [33] 苗兰, 刘建勋, 曹进, 等. 中国小型猪痰瘀互结证冠心病模型的冠状动脉组织蛋白质组学研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1): 97-101.
- [34] 李静, 钟森杰, 李亮, 等. 基于尿液代谢组学的冠心病血瘀证模型大鼠生物学基础研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(3): 63-68.
- [35] 姜云耀, 孙明谦, 马博, 等. 组学技术在现代中药药理研究中的应用与思考 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(8): 1287-1295.
- [36] 姚元生, 郑丽飞, 朱进霞. 采用植入式生理信号无线遥测系统记录清醒大鼠自由活动状态下胃的肌电信号 [J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(2): 227-231.
- [37] 李丹, 陈一飞, 李行健, 等. 计算机视觉技术在猪行为识别中应用的研究进展 [J]. 中国农业科技导报, 2019, 21(7): 59-69.
- [38] Marblestone AH, Wayne G, Kording KP. Toward an integration of deep learning and neuroscience [J]. Front Comput Neurosci, 2016, 10: 94.
- [39] 梁茂新, 范颖. 中医证和病证结合动物模型研制的利弊与总结 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(7): 1656-1664.