

功能性消化不良中医证型动物模型的研究概况

邓娜 蔺晓源 蔡光先

【摘要】 功能性消化不良是临床上最为常见的一种功能性胃肠病。文献报道功能性消化不良动物模型的常用制作方法有夹尾激怒刺激,醋酸灌胃,禁食,束缚,明暗颠倒,超声刺激,冰水灌胃等。笔者根据功能性消化不良的中医分型,从肝郁气滞型、肝郁脾虚型、脾胃虚寒型、脾气虚弱型、胃虚饮停型阐述了符合中医证型的功能性消化不良动物模型制备现状。

【关键词】 功能性消化不良; 动物模型; 中医证候; 综述

【中图分类号】 R333 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.02.019

Research survey of the functional dyspepsia TCM animal models DENG Na, LIN Xiao-yuan, CAI Guang-xian. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China
Corresponding author: CAI Guang-xian, E-mail: lby1203@sina.com

【Abstract】 Functional dyspepsia (FD) is the most common form of clinical functional gastrointestinal disorders. The commonly used production method of FD animal models reported in the literature included the tail clamp angered stimulus, acetate orally, fasting, bondage, light and dark reversed, ultrasound stimulation, ice water orally and so on. Based on FD TCM types, author describes the preparation of animal model status from liver Qi stagnation type, Liver stagnation and spleen deficiency type, spleen deficiency type, temper weak type, empty stomach drink stop type.

【Key words】 Functional dyspepsia; Animal model; Syndrome of Traditional Chinese Medicine; Summary

模拟人类疾病的动物模型,是依据人类疾病发生的致病因素,采用相似的条件使动物患病,从而复制出与人类相类似的疾病,因此,寻找病因是复制动物模型的理论基础。目前,符合中医病证的动物模型并不多见,但由于人类受自身理解、实验条件的限制和伦理学的制约,以及中医证候涉及的范围往往遍及机体的多脏腑、组织或功能系统的特点,使中医证候研究难以在人体上获取研究用的合适样本。为解决证候形成机理研究上的困难,复制一些符合中医证候特点的动物模型变得越来越

重要^[1]。

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)又称非溃疡性消化不良,系指除器质性疾病而见的持续性或反复发作性上腹疼痛、食后饱胀、腹部胀气、暖气、早饱、厌食等上腹不适症状的一组临床症候群^[2]。中医古籍中没有“功能性消化不良”这一病名,但根据临床症状,多将其归属于“痞满”、“胃脘痛”等的范畴,其中痞满证与FD症状最为相似。中医学认为本病病位在胃,涉及肝脾两脏。多项研究发现^[3-4],以情志失调引起的FD居多,肝郁气滞、脾胃虚弱、运化失职、脾胃升降失常而发病。根据病因病机的分型论治是中医的治疗大法。而根据病因病机制作不同证型的动物模型则更为重要。不仅是从事中医药作用机制研究的基础,而且也是中药新药开发研制的平台,还可用于评价相关中药和方剂的药效^[5]。本文现就FD临床常见的中医证型动物模型制备方法阐述如下,以期中医药辨证

基金项目:国家重点基础研究计划(973)课题(2009CB523002)

作者单位:410007 长沙,湖南中医药大学[邓娜(硕士研究生)],省部共建中医内科学教育部重点实验室(蔺晓源、蔡光先)

作者简介:邓娜(1988-),女,2011级在读硕士研究生。研究方向:中医药防治胃肠疾病。E-mail: dengna1988@yeah.net

通讯作者:蔡光先(1951-),硕士,教授,博士生导师。研究方向:中医药防治消化、心脑血管疾病。E-mail: lby1203@sina.com

治疗 FD 的动物实验研究提供方法和依据。

1 肝郁气滞型

Daquila 等^[6]选取多种刺激因素对大鼠进行干预:(1)禁食 24 小时;(2)束缚 30 分钟;(3)超声刺激 2 小时;(4)夹尾 1 小时;(5)明暗颠倒 24 小时。随机选取一种,相邻 2 天的刺激不重复,造模 3 周。刘柏炎等^[7]选取多种刺激因素对大鼠进行干预制作不可预知的慢性应激模型:(1)食物剥夺 24 小时(即将笼盖上的食物全取去,令其饥饿 24 小时);(2)饮水剥夺合并空瓶刺激 12 小时(将水倒掉后,将空瓶照原样放好,12 小时后正常给水);(3)明暗颠倒 24 小时(白天给将其置暗室 12 小时,晚上给其光照 12 小时);(4)湿笼饲养 24 小时(将其垫料全部打湿 24 小时后再给更换垫料);(5)强迫游泳(令其于 45 °C 水中游泳 5 分钟);(6)倒悬(30 分钟);(7)行为束缚(将其中一只前肢和相对的后肢系在笼盖上 30 分钟后解除);(8)超声刺激(2 小时);(9)夹尾(1 小时)。每天按照相邻 2 天的刺激不重复的原则随机选取 1 种,连续刺激 21 天。各种刺激方法平均使用 2~3 次,应激处理在每日上午 8:30 开始更换。也有不少文献如王垂杰等^[8]参照郭海军夹尾激怒法^[9]制作 FD 肝郁气滞大鼠模型。每日用长海绵钳夹大鼠尾巴远端 1/3 处,令其暴怒,寻衅与其他大鼠撕打,以激怒全笼大鼠。每次刺激 30 分钟,每隔 3 小时刺激 1 次,每日 4 次,连续刺激 7 天。模型动物进食量明显减少,毛发变暗、枯黄、不顺,并有紧张、焦虑,即造模成功。此模型应用最多,被认为是比较经典的 FD 大鼠模型。郭海军的模型应用最多,被认为是比较经典的 FD 大鼠模型。但目前认为应用慢性应激制作肝郁模型符合中医理论^[10]。肝郁气滞型功能性消化不良实质是一些未知的不良生活事件所形成的心理应激造成的。故用慢性应激符合病因学说。关于其优劣还未被对比试验证实。

2 肝郁脾虚型

陈苏宁等^[11]采用改良夹尾刺激法制备 FD 肝郁脾虚模型,即每日用长海绵镊子钳夹大鼠尾巴末端 1/3 处,令其尖叫挣扎但不破皮为度,使其暴怒并与其他大鼠撕打,每次持续 30 分钟,每日 2 次,连续刺激 3 周。造模期间,各组大鼠自由进食及饮水,大鼠出现躁动等紧张、焦虑反应,且进食量明显

减少等,则认为造模成功。张国萍等^[12]以复合慢性束缚法制作肝郁脾虚大鼠模型,模型组大鼠束缚于特制的束缚框内,将大鼠的头和尾巴固定于框的两头,使大鼠在束缚期间不能随意翻转身体而活动,每天束缚 3 小时,早上 8:00~11:00。14:00 将模型大鼠放于盛有温水(22±1)°C 的大塑料桶中游泳,时间为 10 分钟。饮食失节采用隔日喂食法(隔日禁食,隔日给足量食),连续 3 周。韩秋艳等^[13]先将攻击组大鼠每笼放一只,用尖端包裹纱布和大弯止血钳,夹住攻击鼠大鼠的尾巴,大鼠暴怒,令其与其它大鼠撕打。每次刺激 30 分钟,一日 3 次,3 日后开始用大黄灌胃,每日 2 次,夹尾改为一日 2 次,每次 15 分钟。灌胃加夹尾同时进行共 10 天,造模共计 13 天。大鼠逐渐出现了扎堆、拱背、活动减少、倦卧嗜睡、纳食少、毛发枯蓬不泽、肛门污秽,体重减轻等肝郁脾虚之状,表示造模成功。

3 脾胃虚寒型

现有两种脾胃虚寒模型制作法。(1)冰氢氧化钠(NaOH)法:第 1 至 2 天大鼠自由进食,每 4 小时按 10 ml/kg 灌服冰水(4 °C)1 次,第 3 至 4 天禁食不禁水,以 3 mol/L 的冰 NaOH(4 °C)灌胃,每只 1 ml^[14]。(2)食醋法:用 4 °C 食醋按 10 ml/kg 给大鼠灌胃,每日 1 次,连续 10 天。大鼠出现活动减少、倦卧少动、扎堆、拱背、反应迟钝、唇色苍白,捉拿时反抗无力,渐见体型瘦弱,体质量下降,便溏,皮毛粗糙稀疏,饮食及饮水量减少,表示造模成功^[15]。据邱赛红等^[16]比较研究两种造模方法,得出了食醋法造模所制备的脾胃虚寒模型较稳定,并与中医证候更接近的结论。

4 脾气虚弱型

刘富林等^[17]采用不规则喂养的方法,在小鼠胃电节律失常模型基础上,加以超声波噪音刺激。即单日进食,逢双禁食,以打乱正常的饮食规律,自由饮水,并于每日 8:00~20:00 将超声波清洗机放置鼠笼附近,每 2 小时噪音干扰 1 次,每次持续约 30 分钟,持续 14 天,建立小鼠 FD 模型。胃电节律失常模型则按自行设计的不规则喂养方法饲养 4 周,即动物逢单日正常进食,逢双日禁食,以打乱正常的饮食节律;自由饮水,水中加入盐酸(每升水加 10 mol/L 盐酸 10 ml)以破坏胃内酸碱环境^[18]。

5 胃虚饮停型

有一类 FD 患者表现为胃液体排空减缓,其临

床表现类似于中医痞证中胃虚饮停证的表现。据报道,0.15~0.5 mol/L 盐酸可以刺激胃分泌,延缓胃排空^[19],依据其实验结论,可以推测这种方法可以造成一定时间内胃液量的增加,其表现类似于中医的胃虚饮停证。其方法为:SD 大鼠适应性喂养 3 天后,模型组给予温度为 0℃、浓度为 0.5 mol/L 盐酸(用量按 0.8 ml/100 g)灌胃,每日 1 次,共造模 2 周。1 周后观察其饮水、进食量等的变化发现模型组大鼠出现饮水量明显减少^[20]。

6 小结与展望

综上,FD 动物模型常用干预方法有夹尾激怒,醋酸灌胃,冰水灌胃,禁食,束缚,明暗颠倒,超声刺激等。符合中医证候的动物模型研究,一直是中医药研究的热点,也是难点。本文总结了 FD 的几种临床常见证型的动物模型制备法,发现目前针对中医证型 FD 模型研究还存在几个方面的问题。第一,模型制作方法比较单一,比如大量的文献报到制备肝郁气滞模型或肝郁脾虚模型都是运用郭海军等^[9]的夹尾激怒刺激法,而且主要集中于这两种模型的研究;第二,FD 中医分型比较混乱,各家分型不统一,这也给分型造模带来不便。第三,近年来对这方面的研究太少,某些模型缺乏造模成功的客观检测标准。依据中医理论和消化不良的病因学理论模拟的 FD 的动物模型,必须符合 FD 的诊断标准。FD 的模型动物不但应具有消化不良的症候而且该动物须无其他器质性病变。此外,亦缺乏不同造模方法的优劣对比研究,同时对于具体的分组匹配,以及成功率和死亡率都交代不清或没有交代。随着中医药现代化的发展,有关中医药作用机制的动物实验研究也越来越多,符合中医证型的动物模型制备成为关键。因此在日后的研究中要加强查漏补缺,逐步完善中医证型动物模型制备的研究,以便更好的开展中药的药理药效研究。

参 考 文 献

[1] 金光亮,南睿,郭霞珍.慢性应激肝郁证大鼠模型的建立[J].北京中医药大学学报,2003,26(2):18-21.
 [2] 武志娟,张大鹏,张志敏,等.疏肝理气法治疗功能性消化不良探讨[J].中医研究,2012,25(5):8-9.

[3] 孙维峰,刘玲,徐伟,等.军人功能性消化不良的中医证型分布及病因调查[J].临床医学杂志,2009,37(1):32-34.
 [4] 张厂,金周汉,张平蛟.功能性消化不良的辨治体会[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(6):44-45.
 [5] 陈艳芬,陈蔚文,李茹柳.寒、热型胃黏膜损伤模型的对比和应用研究[J].广东药学院学报,2005,21(3):290-291.
 [6] D'Aquila PS,Brain P,Willner P. Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression[J]. Physiol Behav,1994,56(5):861-867.
 [7] 刘柏炎,易健,蔺晓源,等.四磨汤对慢性应激小鼠多巴胺受体 D1, D2 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(3):192-194.
 [8] 王垂杰,白璐,姜巍.和胃理气方对功能性消化不良肝郁模型大鼠胃动素、P 物质的影响[J].世界中西医结合杂志,2009,4(2):91-94.
 [9] 郭海军,林洁,李国成,等.功能性消化不良的动物模型研究[J].中国中西医结合消化杂志,2001,9(3):141-142.
 [10] 金光亮,南睿,郭霞珍.慢性应激肝郁证大鼠模型的建立[J].北京中医药大学学报,2003,26(2):18.
 [11] 陈苏宁,礼海,史业东.胃痛消痞方对功能性消化不良大鼠血清及胃组织中 Ghrelin, Leptin 的影响[J].世界华人消化杂志,2010,18(26):2800-2803.
 [12] 张国萍,郭蕾,窦志芳,等.逍遥散和痛泻药方煎剂对肝郁脾虚证大鼠模型的改善作用[J].山西中医药学报,2012,13(1):18-20.
 [13] 韩秋艳,吴文尧,王敏.肝郁脾虚证动物模型的建立[J].贵阳中医学院学报,2001,23(3):59-61.
 [14] 陈艳芬,陈蔚文,李茹柳.大鼠寒热型胃黏膜损伤模型的研究[J].中国药理学与临床,2002,18(2):44-46.
 [15] 彭成,罗亮.过食酸味所致脾虚机理的实验研究[J].山东中医学院学报,1989,13(6):373-374.
 [16] 邱赛红,李飞艳,尹健康,等.两种大鼠脾胃虚寒模型制备方法的比较研究[J].湖南中医学院学报,2004,12(24):30-33.
 [17] 刘富林,易健,刘柏炎,等.超微枳术丸对功能性消化不良小鼠胃肠运动及 MTL、GAS 的影响[J].中国中医急症,2011,20(4):594-595.
 [18] 张勇,王振华.大鼠胃电节律失常模型的建立[J].华人消化杂志,1998,6(7):612-613.
 [19] Holzer P,Painsipp E,Jocic M, et al. Acid challenge delays gastric pressure adaptation, blocks gastric emptying and stimulates gastric fluid secretion in the rat[J]. Neurogastroenterol Motil,2003,15(1):45-55.
 [20] 曹峰,刘小河,傅延龄.功能性消化不良胃虚水停证大鼠模型的建立与评价[J].吉林中医药,2008,28(12):929-931.

(收稿日期:2012-11-12)

(本文编辑:秦楠)