

肾阳虚证动物模型研制进展与中药药效评价的思考

孙 蓉^{1*}, 杨 倩²

1 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014;

2 山东中医药大学, 山东 济南 250355

摘 要 肾阳虚证动物模型是建立最早的中医证候动物模型, 近 50 年来人们相继运用药物、激素、手术等方法建立了基于西医病理和中医病机的两大类多种肾阳虚动物模型。现有模型研究尚不能完全反映中医肾阳虚证的本质, 且造模方法不规范, 缺少模型方法学、造模影响因素、造模机理等方面的系列研究, 继而影响了温补肾阳药物的合理评价。为了更好地研究肾阳虚证的本质和提供更好的温补肾阳药的评价工具, 应在中医理论指导下, 以中医临床肾阳虚证的表现为依据, 结合现代病因、病机研究, 研制更符合临床实际和中医理论的肾阳虚病证结合动物模型。

关键词 动物模型; 药物评价; 肾阳虚证

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 01-0022-03

Advances in establishments of animal models with kidney-yang deficiency syndrome and thinking about efficacy evaluation of Traditional Chinese Medicine

SUN Rong^{1*}, YANG Qian²

1 Shandong Academy of Chinese Medicine, Shandong Jinan 250014, China;

2 Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Jinan 250355, China

Abstract Animal model with Kidney-Yang Deficiency Syndrome was the earliest animal model with traditional Chinese medicine(TCM) syndrome. Many kinds of animal models with Kidney-Yang Deficiency Syndrome were established with drug, hormone and operation successively in recent years. These animal models can be divided into two kinds according to mechanisms of model replicating methods: pathological model in western medicine and etiological model in traditional Chinese medicine. Available researches on animal model were far from reflecting the essence of Kidney-Yang Deficiency Syndrome completely. The model replicating methods is nonstandard and there is a lack of study of methodology, influencing factors and mechanisms. All these influence the rational evaluation of the drugs of warming and tonifying Kidney-Yang. An animal model with Kidney-Yang Deficiency Syndrome that is more suitable to clinical practice and TCM theory should be made based on the clinical manifestation of Kidney-Yang Deficiency Syndrome and combined with modern research of pathology and etiology. The animal model should be established under the guidance of TCM theory so as to research the essence of Kidney-Yang Deficiency Syndrome and provide a better tool for the evaluation of the drugs of warming and tonifying Kidney-Yang.

Key words animal model; drug evaluation; Kidney-Yang Deficiency Syndrome

肾阳虚证是指肾脏阳气虚衰, 以腰膝酸痛、畏寒肢冷、头目眩晕、精神萎靡、面色苍白、舌淡胖苔白、脉沉弱等为常见症的证候。现代医学研究表明, 下丘脑细胞的损害和功能紊乱是肾阳虚证的主

要病理基础, 下丘脑-垂体-靶腺轴(甲状腺轴、肾上腺轴、性腺轴)不同环节和不同程度的变化是肾阳虚证的主要病理环节。

肾阳虚证动物模型是最早建立的中医证候动物

收稿日期: 2009-12-12

基金项目: 重大新药创制新药研究开发关键技术: 中药复方药理学研究及药效学评价关键技术(课题编号: 2009ZX09502-015)。山东省中医药管理局项目(1999年第03号)。

作者简介: 孙蓉(1964—), 女, 山东省济南市人, 研究员, 博士, 从事中药药理与毒理研究。Tel: (0531) 82949843, E-mail: sunrong107@163.com。

模型, 20世纪60年代初, 邝安堃教授首次建立了“氢化考的松肾阳虚”动物模型, 第一次将科学实验方法引入传统中医药学的研究领域。肾阳虚动物模型的建立不仅推动了肾阳虚证本质的研究, 而且为中药温补肾阳药的药效评价提供了工具^[1]。目前肾阳虚动物模型的研制涉及西医病理学、中医病机学、分子生物学等领域, 根据造模机理总体分为两大类, 即: 西医病理模型和中医病因模型。现对目前存在的这两大类肾阳虚模型的造模方法及其在中药药效评价中的作用进行综述。

1 西医病理模型

西医病理模型主要是根据现代医学研究肾阳虚证的病理变化, 运用激素负反馈、药物毒副作用、手术损伤等手段影响动物的肾上腺皮质轴、甲状腺轴、性腺轴功能来模拟肾阳虚病理损伤。

给动物大剂量肾上腺皮质激素、甲状腺激素、性腺激素, 造成机体的负反馈, 使体内激素水平紊乱可造成临床类阳虚病理表现。如给动物氢化考的松^[2-3]、皮质酮^[4]等肾上腺皮质激素, 使动物出现一系列“耗竭”现象如拱背、蜷曲、游泳时间缩短、肢尾冷、肛温降低、神淡、反应迟钝、呼吸深迟、被毛疏松、消瘦、尿液白浊等类似肾阳虚症状, 胸腺指数及肾上腺指数明显降低, 皮质醇血清浓度下降及淋巴细胞转化率增强^[3,4]。该模型是目前最常用的肾阳虚模型, 主要用于中药温肾壮阳功效的评价。

给雄性动物应用雌激素, 如im苯甲酸雌二醇、乙烯雌酚等, 给雌性动物应用雄激素, 如im丙酸睾丸素、甲基睾丸素等, 模拟性激素水平降低而出现的临床肾阳不足的证候。该模型主要用于生殖系统疾病的中药温肾壮阳功效的评价^[5]。

药物可以抑制体内激素合成, 导致机体激素水平下降, 如氨基导眠能类药物抑制类固醇激素合成^[6], 硫脲类药物抑制甲状腺激素合成^[7,8], 腺嘌呤、雷公藤多苷抑制性激素合成^[9-12]等, 使动物出现类似肾阳虚症状及病理损伤。通过手术不同比例地切除动物肾上腺、甲状腺、性腺等造成体内激素水平下降, 建立肾阳虚证模型^[13-15]。这些模型也是目前应用的肾阳虚模型, 也有用于中药温肾壮阳功效评价的报道^[16,17]。

上述模型多单纯模拟肾阳虚证的某些病理损伤, 与中医的证候无关, 且缺乏方法学和相关影响因素的研究, 模型重复性差。目前模型验证的方法

多停留在对某些指标的检测上, 缺乏阳性药物的反证。而且虽然目前已建立了很多客观诊断指标, 但指标的客观性、可重复性等因素缺乏研究, 证候诊断标准的概念可信度、内涵的界定程度和与疾病本质的趋近程度均有待确认。

2 中医传统病因模型

肾主生长发育和生殖, 房事不节, 必耗肾精, 日久则伤阴损阳, 导致肾阳虚。张丹等^[18]根据上述中医理论诱导小鼠劳倦过度、房事不节建立了肾阳虚模型并利用传统治疗肾阳虚证的代表方——金匱肾气丸进行反证。目前尚未见此模型的方法学研究 and 影响因素研究, 模型的重复性、稳定性尚待确认, 因此在温补肾阳药的药效评价中应用较少。

“女子六七, 三阳脉衰于上……男子五八, 肾气衰, 六八, 阳气衰竭于上……七八, 天癸竭, 精少, 肾藏衰, 形体皆极。”肾藏精, 精化气, 肾精亏则肾气衰, 根据老年动物肾精亏虚致肾阳虚衰造成老年肾阳虚模型。根据这一中医理论, 刘春杰^[19]等利用16月龄雌性大鼠作为老年肾阳虚模型。这种老年肾阳虚模型与临床肾阳虚病证表现及病机并不尽相同, 因此用老龄动物做肾阳虚证模型需进行辩证筛选。

传统病因造模不具有普适性, 一个病因作用于不同体质的人, 有人发病有人不发病, 发病的人也会有不同的表现, 产生不同的证候, 动物也是如此。根据中医“异病同证”, 同是肾阳虚证在不同的疾病中表现不一, 没有单独脱离了疾病的证候, 单纯的证候模型与临床表现差距较远, 用其做一个药效评价模型具有一定的局限性, 目前应用较少。

3 对肾阳虚证动物模型及中药药效评价的思考与展望

中医讲究“理-法-方-药”的一致性, 中药的温补肾阳的药理研究与药效评价, 既要选择“疾病指标”也要选择“证候指标”, 还要注重“综合调理、机理指标”和适宜的中医“病证结合动物模型”上的药效验证与再评价, 这不仅关乎到中药“功效”与“药理作用”的一致性, 而且关乎到中药临床前“药效评价”与临床“疗效”的一致性。因此, 建立中医理论指导下的, 符合中医临床证候特点的, 基于病因和病机的肾阳虚病证结合动物模型是摆在中药药理学工作者面前一个十分迫切的命题。

中医肾阳虚证“病证结合动物模型”作为温补

肾阳药药效验证与再评价的工具应具有方法合理、重复性好、通用性强的特点,以为大部分中药温补肾阳药提供药效评价作用;中医传统的治疗方法也是病证结合,相同的证在不同的疾病中选用的方药是不同的,所以肾阳虚证“病证结合动物模型”的反证也应该采用不同的方药。

中医阴阳学说认为“阴阳对立制约”,阴阳双方中的一方过于亢盛则过度制约另一方而致其不足,即《素问·阴阳应象大论》所谓“阴盛则阳病,阳盛则阴病”。阴气亢盛时,必然会损耗和制约机体的阳气而出现阳虚。肾阳为诸阳之本,“五脏之阳气,非此不能发”。因此,可利用这一中医理论给动物服用补阴药致动物阴盛而建立肾阳虚模型,目前利用这一病机造模的较少。

“肾阳虚”动物模型的建立不仅在中药温补肾阳药的评价中具有重要作用,对于肾阳虚证本质的研究也是至关重要的。目前肾阳虚证的证本质研究已经达到了分子水平,并且通过比较肾阳虚模型与正常动物的肾脏蛋白质组学差异已经找到了大量有代表意义的差异蛋白质点,分析蛋白质组学与证候的内在联系,探求肾阳虚证的蛋白质学本质,同时采用多极质谱方法来发现肾阳虚异病同证相关多基因及可能的蛋白质表达、转录、翻译和调控方式是目前科研工作者们研究的热点。

参考文献:

- [1] 陈素红,吕圭源,范景,等.海马不同提取物对雌二醇致肾阳虚小鼠的影响[J].中草药,2009,40(2):258-262.
- [2] 施明珠,李有贵,钟石,等.北冬虫夏草对氢化可的松诱导的老龄小鼠肾损伤的保护作用[J].现代药物与临床,2009,24(3):160-163.
- [3] 刘天成,崔撼难.右归丸对肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-性腺轴影响的实验研究[J].吉林中医药,2007,

27(4):56-57.

- [4] 周文江,姚菊芳,彭秀华,等.肾阳虚证大鼠模型的建立[J].实验动物与比较医学,2007,27(4):242-243.
- [5] 刘金星.养精汤促排卵的临床及实验研究[J].中国中西医结合杂志,2001,21(2):94.
- [6] 蔡连香,李宏广,魏袁琳,等.养血补肾片对阳虚证动物模型卵巢功能的影响[J].中国中西医结合杂志,1998,18(10):620-622.
- [7] 秦路平,等.Osthol 和 Icarlin 对甲减小鼠血清甲状腺素的影响[J].第二军医大学学报,1998,19(1):48.
- [8] 陈小野,等.小鼠甲状腺机能减退肾阳虚模型的胃粘膜病理研究[J].吉林中医药,1997,(6):31.
- [9] 王海燕.肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社,1996.
- [10] Brenner B M. Brenner & Rector's The Kidney[M]. Saunders, 2007.
- [11] 陈光亮,徐叔云.高尿酸血症动物模型研究进展[J].中国药理学报,2004,20(4):369-373.
- [12] 傅晓晴,武一曼,陈阵彬,等.腺嘌呤制作肾阳虚型慢性肾功能衰竭大鼠模型的电镜病理学研究[J].福建中医学院学报,2002,12(3):41-43.
- [13] 陈小野,邹世洁,王震,等.大鼠肾上腺次全切除肾阳虚模型胃、舌病理观察[J].中国中医基础医学杂志,1999,5(11):20.
- [14] 李仪奎.中药药理实验方法学[M].上海:上海科技出版社,1991.
- [15] 董兴刚,徐建国.肾切除加阿霉素诱导“肾阳虚”动物模型的研制[J].中国医药学报,2002,17(2):84-85.
- [16] 杨鉴冰,崔小萍,王宗柱.肾阳虚型大鼠子宫发育不良动物模型的建立[J].中国中医基础医学杂志,2002,8(9):17.
- [17] 向德军.掌叶覆盆子提取物的温肾助阳作用研究[J].广东药学院学报,2002,18(3):217-218.
- [18] 张丹,李哲,朱庆均,等.“劳倦过度、房事不节”肾阳虚小鼠模型的建立及评价[J].实验动物科学,2008,25(4):9-11.
- [19] 刘春杰,康红钰,董丽珉,等.二仙汤对更年期肾阳虚大鼠的影响[J].光明中医,2008,23(6):731-732.