

功能性消化不良中医证型动物模型制备近况

● 李妍* 刘华一

摘要 通过对近3年相关文献的整理,笔者从肝郁型(肝胃不和型),肝郁脾虚型,肝脾气滞型,脾胃虚寒型,脾气虚弱型,胃虚饮停型总结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 中医证型 动物模型 综述

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是消化科门诊的常见病和多发病,严重影响着人们的生活质量。较之西药,中医治疗该病有着明显的优势。近年来,有关该病的动物实验研究也有了较大的进步。通过以“功能性消化不良”、“实验研究”、“鼠”为关键词检索中国知网2010年1月至2013年5月的相关文献计55篇,通过整理发现,文献中明确记录制备中医证型动物模型的有22篇,涉及证型7种:肝郁型(3篇),肝胃不和型(5篇),肝郁脾虚型(8篇),肝脾气滞型(1篇),脾胃虚寒型(3篇),脾气虚弱型(1篇),胃虚饮停型(1篇)。其中肝郁型、肝胃不和型动物模型涉及造模方式1种(夹尾刺激法);肝郁脾虚型涉及造模方式5种(夹尾刺激法,改良夹尾刺激法,慢性束缚法,慢性束缚加饮食失节加孤养法,慢性束缚加过度疲劳加饮食失节法);肝脾气滞型涉及1种(慢性应激法(9种刺

激因素));脾气虚弱型涉及1种(不规则喂养法);脾胃虚寒型涉及造模方式2种(饮食失节加过食肥甘厚味法和食醋灌胃法);胃虚饮停型涉及1种(稀酸灌胃法)。现将具体方法进行综述,以期对该病的深入研究提供方法和依据。

1 肝郁型

丁宏^[1]、白璐^[2]、方银玲^[3]参考文献^[4]用夹尾刺激法制作FD肝郁大鼠模型。方法:每日四次(8:00, 11:00, 14:00, 17:00)用鼠夹夹大鼠尾巴远端1/3处,每次夹尾刺激持续30分钟(如有破损用碘伏涂擦),连续刺激7天。7天后出现进食量减少,体形渐瘦,溏便,毛发变暗、枯黄、不顺,易怒,常互相嘶咬,并有紧张、焦虑状态,提示造模成功。郭氏的造模方法应用最多,被认为是比较经典的FD模型制备方法。在文献的记录中,弭艳红^[5]、胡淑娟^[6]、刘松林^[7,8]、高帆^[9]亦采用该方法建立肝胃不

和型FD大鼠模型。

2 肝郁脾虚型

黄雅慧^[10]参考郭海军氏方法^[4]制作肝郁脾虚型功能性消化不良动物模型。连续刺激8天。于文靖^[11]、包海兰^[12]、吴艳慧^[13]参考文献^[4]采用改良夹尾刺激法制造FD肝郁脾虚模型。方法:每日用长海绵镊子钳夹大鼠尾巴末端1/3处,以令其尖叫挣扎但不破皮为度(如有抓伤破皮,则用0.5%碘伏消毒受伤部位,以防感染),使其暴怒并和其他大鼠厮打,每次持续30分钟,2次/d,连续刺激3周。造模期间,各组大鼠自由进食及饮水。经夹尾刺激后的大鼠,与正常对照组比较,出现进食量减少,体形渐瘦,溏便,毛发变暗、枯黄、不顺,易怒,常互相嘶咬,并有紧张、焦虑状态,提示造模成功。岳利峰,王玲等^[14]运用21d慢性束缚应激法造大鼠肝郁脾虚证模型。方法:将大鼠束缚于特制的束缚架上,每日3h,束缚时间点随机,连续束缚21d。郭建丽,冯玛莉等^[15]考虑到现代人压力大、易饮食失节、孤处易抑郁的特点,

* 作者简介 李妍,女,医学博士,主治医师。研究方向:从事脾胃病的临床研究。获市级科技成果奖1项,参与科技部课题1项。

• 作者单位 天津中医药研究院附属医院(300120)

应用慢性束缚加饮食失节孤养的方法成功创立符合中医证候特征的肝郁脾虚模型。方法:将造模大鼠放入自制的钢丝网笼中,令其身躯及四肢不能自由活动,每笼 1 只孤养,每天束缚 6h,从 9:00am-3:00pm。每周给大鼠不定时的禁食 2 次,造模时间 3 周。王玉杰^[16]、吕瑶^[17]采用慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节的方法制备模型。方法:实验前全部动物进行预游泳,剔除游泳时间少于 10min,大于 20min 的大鼠。合格造模大鼠于每天上午 8:00 置于束缚盒中限制 3h,下午 2:00 置于盛有温水(22±1℃)的大塑料桶中游泳 10min。隔日喂食(隔日禁食,隔日足量给食),连续 3 周。

3 肝脾气滞型

由于机体对单一应激源刺激易产生耐受性,因此肖政华^[18]参考文献^[19]运用多种不可预知的刺激方式交替进行,制备肝脾气滞型小鼠模型。小鼠适应性喂养 3 天,选取多种刺激因素对小鼠进行刺激,包括:①食物剥夺(24h);②饮水剥夺合并空瓶刺激(12h);③倒悬(30min);④束缚(30min);⑤夹尾(1h);⑥明暗颠倒(24h);⑦湿笼饲养(24h);⑧超声刺激(2h);⑨强迫游泳(45℃, 5min)。每天随机选取上述 9 种刺激中的一种,刺激项目相邻的两天不重复,让动物无法预料刺激的发生,应激处理方法在每日上午 08:30 开始更换,这样连续刺激 21d,每种刺激方法平均使用 2~3 次。

4 脾气虚弱型

刘富林等^[20]采用不规则喂养的方法,在小鼠胃电节律失常模型^[21]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。

5 脾胃虚寒型

陈苏宁^[22]、史业东^[23]按文献^[24]方法,用 4℃ 食醋给大鼠 10L/g 灌胃,每日 1 次,连续 10d。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,体重下降,便溏,皮毛粗糙稀疏,饮食及饮水量减少,12 项中有 9 项即为造模成功标准。沙兰,吴元祥^[25]制备脾胃虚寒模型采用的方法与人类的饮食失节、过食肥甘厚味等多种致病因素相一致。每日灌胃精炼猪油(1ml/100g),同时给以圆白菜喂养,连续造模 10d。

6 胃虚饮停型

临床上有类功能性消化不良病人表现为胃液体排空延迟,其临床表现类似于中医痞证中胃虚饮停证的表现。曹峰,傅延龄^[26]参考文献^[27]的造模方法将大鼠适应性喂养 3 天后,在温度为 0℃ 条件下,用浓度为 0.5mol/L 盐酸(用量按 0.8ml/100g)灌胃,每日 1 次,共造模 2 周。

7 小结和展望

建立符合中医证型的动物模型不仅是从事中医药物作用机制研究的基础,而且也是中药新药开发研制的平台,还可用于中药和方剂的药效评价。因此,研究和复制一些符合中医证候特点的动物模型有着十分重要的意义。

通过对近 3 年来功能性消化不良中医证型动物模型制备方法的总结,我们发现目前还存在以下问题:①FD 中医分型比较混乱,证型不统一,势必给分型造模带来不便;②合格的中医证型动物模型即要符合中医理论,又要满足 FD 的诊断标准,严格意义上讲,难度较大;③造模方法相对较为集中,多采用郭海军的夹尾激怒刺激法,如肝郁型和肝胃不和型的模型制作都采用了该方法;④模型制备成功与否缺乏客观检测标准;⑤不同制备方法间的优劣比较,研究较少,如肝郁脾虚型造模方法达 5 种之多,哪种方法好,缺乏进一步的研究。因此需要我们在日后的工作中逐步完善中医证型动物模型的制备,以便更好的进行中医药研究。

参考文献

- [1]丁宏.胃痛痞满方对功能性消化不良肝郁模型大鼠胃肠运动的影响的实验研究[D].辽宁沈阳:中国医科大学,2010:4.
- [2]白璐.和胃理气方治疗功能性消化不良的实验研究[J].四川中医,2012,30(2):25-27.
- [3]方银玲.胃痛痞满方对肝郁型功能性消化不良模型大鼠的疗效研究[D].辽宁沈阳:中国医科大学,2010:8.
- [4]郭海军,林杰,李国成.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.
- [5]栾艳红,郭璇,王小娟.舒胃汤对功能性消化不良大鼠胃排空、血清干细胞因子、一氧化氮的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(3):156-159.
- [6]胡淑娟.舒胃汤对功能性消化不良大鼠 ICC、SP 及 MTL 表达的影响[D].湖南长沙:湖南中医药大学,2010:16.
- [7]刘松林,梅国强,赵映前,等.疏肝和胃汤对功能性消化不良大鼠胃窦 iNOS、5-HT 及 SP 表达的影响[J].湖北中医学院学报,2010,12(4):3-5.

(下转第 66 页)

了高等中医药院校教学参考丛书定稿会,他受会议主持人的邀请,讲述了有关《金匱要略》研究的 20 个理论问题,受到该参考丛书主编李克光以及《金匱要略》教材编委殷品之、张谷才、周夕林、周衡、姚真敏、沈继泽等人的一致褒奖。

文革期间他自费在湖北省开展中医药现状调查,撰写的报告上报卫生部,受到时任中医司领导吕炳奎司长的高度赞赏,他的很多建议也体现在 1978 年中央关于中医

的 56 号文件里。

陈国权先生对于中医事业充满热忱,心里始终不忘中医学术传承。他赞赏国家局提倡的“读经典,做临床”活动,认为这是振兴中医药事业重要的措施。他说:“要想切实振兴中医,使中医事业后继有人、后继有术,特别是要想培养出一大批铁杆中医,至少要让学校向社会所输送的人才绝大多数都能姓‘中’,就必须首先从振兴中医

教育抓起,而振兴中医教育就应该踏踏实实地从抓中医经典的教学入手。连有些局外人都知道,《黄帝内经》、《伤寒论》、《金匱要略》、《神农本草经》及后世的温病学之所以被称为、视为经典,是因为它们是中医学不可或缺的重要基石。”

正是怀着这样的信念,他整理出版了《精华理论话金匱——金匱要略理论学用二十讲》。

(上接第 64 页)

[8] 刘松林,梅国强,赵映前,等. 疏肝和胃汤对功能性消化不良大鼠胃窦 iNOSmRNA, SSR1mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(10): 2122-2124.

[9] 高帆. 化浊疏肝法对肝胃不和型功能性消化不良大鼠食量瘦素及食欲素等影响的研究[D]. 河北石家庄: 河北医科大学, 2010: 15.

[10] 黄雅慧,王清晖,陈晓岩,等. 胃动灵胶囊治疗功能性消化不良的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(5): 1031-1033.

[11] 于文靖,陈苏宁,李慎贤,等. 胃痛消痞方对功能性消化不良大鼠血清及胃肠组织中 CCK、VIP 的影响[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(8): 461-463.

[12] 包海兰,梁靓靓,陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型 FD 大鼠胃泌素和生长抑素的影响[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(11): 691-694.

[13] 吴艳慧,于文靖,陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠血清及胃窦组织中 NT、SP 含量的影响[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(10): 613-615.

[14] 岳利峰,王玲,赵健,等. 肝郁脾虚证大鼠双侧海马 CA1 区注射 AMPA 后行为的变化

及逍遥散的调节作用[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(12): 817-821.

[15] 郭建丽,冯玛莉,宋美卿,等. 情志刺激致大鼠肝郁脾虚证模型的研究[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报), 2012, 27(11): 2976-2978.

[16] 王玉杰,谢鸣. 疏肝、健脾、疏肝健脾方对肝郁脾虚证模型大鼠消化系统的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(9): 1957-1959.

[17] 吕瑶. 小柴胡汤对实验性功能消化不良大鼠(肝郁脾虚型)胃肠运动及胃肠激素的影响[D]. 湖南长沙: 湖南中医药大学, 2012: 3.

[18] 肖政华. 四磨汤对功能性消化不良患者的临床疗效及模型小鼠 Ghrelin、GHSR 表达的影响[D]. 湖南长沙: 湖南中医药大学, 2012: 46.

[19] 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): 193.

[20] 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.

[21] 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.

[22] 陈苏宁,梁靓靓,史业东. 胃痛消痞方对脾胃虚寒型功能性消化不良大鼠胃肠动力和胃动素的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(7): 699-702.

[23] 史业东. 胃痛消痞方加减对功能性消化不良大鼠胃肠激素及胃肠动力影响的实验研究[D]. 辽宁沈阳: 中国医科大学, 2010: 13.

[24] 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, 24: 30-33.

[25] 沙兰,吴元祥. “开胃消食合剂”对饮食失节型脾虚大鼠的影响[J]. 中国医药指南, 2012, 10(15): 116-118.

[26] 曹峰,傅延龄. 茯苓甘草汤对功能性消化不良大鼠胃底 NO、ACHE 影响的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2011, 33(4): 43-46.

[27] 曹峰,刘小河,傅延龄. 功能性消化不良胃虚饮停证大鼠模型的建立与评价[J]. 吉林中医药, 2008, 28(12): 929-931.

欢迎订阅《中医药通报》杂志

邮发代号: 34-95