

· 综述 ·

表证模型研究概况与展望

战晓玲, 李沧海*, 姜廷良

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 针对目前中医证候模型研究的整体不足和进展缓慢,立足本课题组对表证方证的几十年研究经验基础上,结合现代科学技术最新进展,综合梳理表证模型相关研究,拟在新型表证模型的建立方面寻找新的切入点。通过检索知网、Pubmed等数据库查阅有关表证模型(或上呼吸道感染)的相关文献,按照造模方法进行了较为详细的阐述、分析和总结,展现进展、不足和可能突破口;近年来表证模型在造模方法、方剂反证、方剂研究、生化表征等方面均取得了长足发展,但也存在与临床联系不紧密、方证对应不理想、成模指标不一致、表证评定标准模糊等诸多不足;提出表证病理模型研究应突破原有的思想羁绊,大胆借鉴现代生命科学进展,努力建立多层次的、更加精细的表证病理模型体系。紧密结合临床加强模型研究,充分吸纳生命科学以及其他学科进展,建立多层次更精细的表证病理模型研究系统是日前亟待解决的核心命题,这关乎表证理论、解表方药及其临床实践的深入研究,也是面对日益严重的疫情下人民健康的迫切需求,同时也可对其他证候模型的研究提供借鉴和参考。

[关键词] 表证; 证候模型; 细胞因子; 造模方法

[中图分类号] R2-0;R22;R284.1;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)19-0213-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181935

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180711.1641.003.html>

[网络出版时间] 2018-07-12 10:05

Overview and Prospect on Superficies Syndrome Model Research

ZHAN Xiao-ling, LI Cang-hai*, JIANG Ting-liang

(Institute of Chinese Materia Medica, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] In view of the current overall deficiencies and slow progress in the study of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome models, related researches on superficies syndrome model were comprehensively analyzed based on the decades of research experience in superficies syndrome model as well as the latest advances in modern science and technology, so as to find a new breakthrough point in the establishment of the superficies syndrome model. Literature related to superficies syndrome model (or upper respiratory tract infection) was searched on CNKI, Pubmed and other databases, and was elaborated, analyzed and summarized in detail in accordance with the modeling method, showing the progress, shortage and possible breakthrough. Great progress has been made recently in many aspects such as modeling methods, prescription research and test, and biochemical characterization, but there are also many shortcomings such as poor clinical correlation, unsatisfactory correspondence between prescription and syndrome, inconsistent modeling indexes, vague criteria for evaluation of evidences. It is necessary to break through the original thought fetters and draw lessons from the progress on modern life science, and try to establish a multi-level and more elaborate system of pathological model for superficies syndrome. It is the core proposition to strengthen model studies by closely combining with the clinical research, fully absorb the progress of life science and other disciplines, and establish a more sophisticated and more detailed

[收稿日期] 20180130(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573838)

[第一作者] 战晓玲, 硕士, 从事中医证候模型的研究, E-mail:568237479@126.com

[通信作者] * 李沧海, 博士, 副研究员, 从事中药复方和青蒿素研究, Tel:010-64041008, E-mail:leechn@163.com

research system for superficies syndrome pathology model, all of which need to be solved urgently. This is helpful for the in-depth study of the superficies syndrome theory, prescription solution and its clinical practice, which can solve the urgent need of people's health in face of the increasingly serious outbreaks, and can also provide reference for researches on other syndrome models.

[Key words] superficies syndrome; syndrome model; cytokine; modeling method

中医证候模型是连接临床和基础研究的重要纽带,该方面研究进展缓慢是限制方剂、证候等基础研究深入进行的桎梏和瓶颈之一^[1]。表证是外感病证的早期阶段,指六淫、疫疠等邪气经皮毛、口鼻侵入机体,正气(人体阳气的一部分,其具有保卫肌表、抗御外邪的作用)抗邪所表现的轻浅证候。《景岳全书传忠录》记载:“表证者,邪气之自外而入者也。凡风寒暑湿火燥,气有不正,皆是也……病必自表而入者,方得谓之表证”,通常分为表寒证、表热证、卫分证等,临床以恶寒、发热、脉浮、苔薄白等为主证的证候,多见于现代医学的上呼吸道感染和多种传染病初期的证候群。祖国医学特别重视防病、治未病和早期治疗,表证是外感证候传变(六经传变和卫气营血传变等)起始端,且表证患者占比临床就诊患者约1/3以上,早期干预对于缩短病程,防止进一步内陷向里传变,提高疗效,减少患者苦痛和经济负担等,具有非常重要的意义^[2]。同理,表证证候模型的研究对于中医药基础研究的重要意义也可见一斑。

1 表证模型复制方法

传统的中医证候动物模型是在中医整体观念及辨证施治思想的指导下,运用中医脏象学说和病因、病机理论,把人类疾病原型的某些特征在动物身上加以模拟复制,使之具有人体疾病症状和病理改变相同或相似的证候动物^[3]。目前复制中医证候动物模型从方法学角度主要分为下列5种:①病因模拟;②病机模拟;③病理模拟;④病证结合模拟;⑤微环境模拟。本文依据上述造模方法对表证证候模型的研究概况进行总结和梳理,并提出不足,以期能总结过去,立足现在,展望未来,为表证乃至其他证候模型的深入研究提供参考和借鉴。

1.1 病因模拟复制表证动物模型 叶天士《温热论》记载“温邪上受,首先犯肺……肺主气属卫”^[4],诸多学者也根据临床表证多见于上呼吸道感染和多种传染病初期这个特点,采用病原微生物或其致病成分进行模型复制,是最早的也是文献报道最多的表证模型研究方法。

1.1.1 卫分证动物模型 1983年四川医学院温病

理论研究室熊启逵等^[5]采用大肠埃希菌耳静脉注射造成家兔卫气营血传变模型,以恶寒或寒颤,或已发热,或未发热,神清为卫分证特点进行观察,结果发现注射后15~25 min即出现典型卫分证候特征,家兔表现为蜷缩、耸毛、懒动、或喷嚏、不饮少食等,多数动物出现体温下降,呼吸加深变慢,球结膜充血不明显,二便及舌象无明显变化。同时伴随着肝糖原减少,多种酶(胞浆内膜酶、线粒体酶、以及溶酶体内酶的活性等)活性逐渐增强和体液免疫力(脾和淋巴结内B淋巴细胞和浆细胞数)逐渐增高。这种模型证候传变迅速,卫分证模型时间窗仅仅15~60 min,显然实用性受到限制^[6]。为解决该模型传变迅速,卫分模型时间窗短等问题,后期学者采用健壮家兔,改用适量肺炎双球菌菌液鼻腔接种,卫分证模型时间窗可延长至4~20 h,大大改善了模型适用性,并进一步使用银翘散进行了以方测证研究^[7]。

1.1.2 类表热证动物模型 1984年日本久保道德为研究伤寒论方剂的药理作用而制作中医“证”的动物模型,以病毒、细菌及致敏物质(异性蛋白和多糖抗原)造成太阳病模型,并用桂枝汤反证^[8]。1985年卫生部科教司与中医研究院图书情报中心合编的内部资料(题为“医学实验动物模型及细胞系研制与应用”)报道用20%啤酒酵母混悬液复制表证模型^[9]。其后,沈映君等^[10]经实验和部分经方反证也建议将注射酵母后3~8 h发热时相视为“类表热证”动物模型(详见类表寒证)。笔者课题组从上世纪90年代也利用该模型系统地研究了桂枝汤对体温的双向调节作用及其机制^[10-14]。杨进等^[15]在小鼠鼻腔滴入仙台病毒4 h后,动物先后呈耸毛、聚团、活动降低、饮食减少的表现,在8 h前小鼠的肺指数无明显变化,而在8 h后肺脏出现较轻的局灶性病变(肺泡无变化),12 h后肺泡壁明显增厚,显示多量单核细胞、淋巴细胞浸润,提示病变已由表入里,故建议把仙台病毒对小白鼠攻毒后4~12 h内定为表证阶段,并提议表证动物模型应具备下列基本条件,发生于病变初期;发热或恶寒;内脏无实质损害。

1.1.3 类表寒证动物模型 1992年沈映君等^[10]

进一步证实皮下注射一定剂量新鲜啤酒酵母后2~3 h大鼠先出现低体温时相,表现为耸毛、蜷缩、四肢发冷、耳壳苍白、肛温下降约1.5℃,3 h后逐渐升高转向高体温,7~8 h发热达峰值,类似临床表寒化热,故建议将上述低体温时相(2~3 h)视为“类表寒证”模型,而将后阶段3~8 h发热时相视为“类表热证”模型。大鼠皮下注射一定剂量的肺炎球菌活菌也具有类似现象,攻毒后2 h开始体温下降1℃左右,体温下降的同时伴有耸毛、蜷卧、活动减少,部分动物有寒颤现象,攻毒32 h后动物出现持续高热。课题组利用上述模型以及安痛定低体温模型,采用代表性辛凉方和辛温方进行了多方面表证相关的药效验证,以及银翘散部分机制的深入研究^[16-18]。”

1.2 病机模拟复制表证动物模型 这种表证动物模型根据:“肺主卫,主气,主皮毛。风寒先入皮毛,内应乎肺,又太阳主一身之表。故肺家之邪,即可以候太阳之表《伤寒指掌》等理论。”采用吹风和/或环境低温模拟风寒犯表而建立^[19-20]。陈克进等^[21]根据中医“肺朝百脉”的理论特点以及“重寒伤肺”的病机学观点,选用阉割的猪,用20%乌拉坦耳静脉注射麻醉后,在猪的两侧放置适量冰块,并相距电风扇1 m吹风,持续2 h,选择颞侧或鼻侧球结膜观察,造模后球结膜微血管网交点计数(微血管开放数量)减少、管径增粗(瘀阻)以及清晰度,走向、流变异常等,提示风寒伤卫可能与微循环障碍有关。杨士友等^[22]将SD大鼠置于不锈钢丝笼中,调节电风扇的距离和转速使风力达到5~6级,调低室温为(5±2)℃,湿度为(40±5)% ,造模时间为6 d,大鼠出现恶风寒、弓背毛松、喷嚏、流涕、摄食减少、饮水量增多、体温升高,体质量降低,血压略升高等,类似风寒表证的表现,疏风解表类药物可以减轻上述模型大鼠症状,但14 d后大鼠转为寒凝血瘀证。陈新等^[23]采用类似方法模拟风寒二淫,用自制风寒刺激箱刺激NIH小鼠,箱内用空调机、冰块控制温度,电扇控制风力。箱内工作指标,温度(10±3)℃,风速2.5 m·s⁻¹,将4组雄性小鼠分别于处死前1,3,5,7 d置于风寒刺激箱内,每天刺激1组每组刺激10 h,中间间隔1 h,以便动物摄食、饮水,结果发现小鼠网状内皮系统廓清功能(肝脾内单核巨噬细胞的吞噬功能)及巨噬细胞释放H₂O₂量(杀菌能力)均受到明显抑制第3天达到抑制高峰,第5~7天逐渐恢复和趋向正常。近来青海大学医学院对上述造模太阳病-风寒表证以及“欲解时”进行了部分验

证,发现造模后小鼠体质量先减后增,脾脏重量增加,而系数变化不明显,且系数高于对照组,胸腺质量变化不大,但系数下降明显;动物红细胞在疾病的极期水平升高,随后体积增大,推测红细胞参与了风寒表证的免疫反应^[24-30];风寒表证小鼠将要康复的时候,白细胞表现为昼高夜低的变化;对比风寒表证造模前后的小鼠外周血细胞-血小板变化可知,在发病的极期,血小板参数水平普遍升高;太阳病(风寒表证)“欲解时”白细胞介素(IL-1, IL-10)发现模型组IL-1, IL-10在发病第3,4天达到高峰,高于对照组,此后逐渐回落到,到第7天接近对照组水平,基本吻合了外感表证7 d自愈的“周节律”;模型组和对照组IL的表达呈现夜间高、白昼低的节律性。

1.3 病理模拟复制表证模型 雷娜等^[31]模拟急性上呼吸道感染模型,究其原因的原因是上呼吸道黏膜免疫功能低下,故从调节上呼吸道黏膜免疫功能的角度入手,将实验小鼠放入-20℃寒冷环境中刺激15 min,至上呼吸道黏膜免疫低下模型。

1.4 病证结合表证模型 病证结合动物模型是目前中医药领域中广泛使用的研究模式之一,也是目前公认度最高的模型之一^[32]。预防和治疗流感目前显得尤为急切,尤其是中西医结合治疗被寄予厚望,多位学者陆续建立了小鼠、雪貂等流感模型^[33-35]。研究发现用乙醚麻醉的小鼠,感染流感病毒亚甲型鼠肺适应株,小鼠于染毒后第2天开始出现饮食减少,第3天开始出现呼吸浅快,活动呆板,聚团蜷缩,畏寒发抖,饮食减少等表证症状,解表方剂可以明显改善上述症状^[36-37]。徐红日等^[38-39]用乙醚轻度麻醉小鼠后,以FM1株病毒液25 μL滴鼻,感染量为1半数致死量(LD50)。发现肺与血清中细胞因子变化几乎一致(也有时相等方面的小差别):FM1感染小鼠血清或肺中肿瘤坏死因子(TNF)-α, IL-6, IL-1, γ-干扰素(IFN-γ)的含量显著增加,而IL-10的含量在感染后第1天低于正常空白组,在感染后3~7 d明显高于正常组。辛温解表法在FM1感染后第5天同时显著降低血清/肺中TNF-α, IL-6, IL-1的含量,并在感染后第3天及第7天,明显增加血清IL-10, IFN-γ的含量。辛凉解表法在FM1感染后5~7 d,显著降低血清/肺TNF-α和IL-6的含量,虽在感染后第3天,可能升高血清/肺IL-1的含量,而在感染后第7天又明显降低IL-1的含量,同时在感染后第1~3天及第7天显著升高IL-10的含量。

1.5 内环境(或微环境)模拟表证之汤证模型(细

胞和动物) 内环境指人体细胞所处的液体环境。“微环境”指的特定细胞的间质及其内的体液成分,两者类似整体和个体的概念,它们是保持细胞正常增殖、分化、代谢和功能活动的重要条件,其异常变化可使细胞发生特定病变。

临床表证多见于感染性疾病尤其是急性上呼吸道感染早期,目前已经清楚机体免疫细胞对病原微生物(病毒和/或病菌)的识别和反应是引发因素,机体内环境或者微环境随之而变化引发的一系列病理过程,譬如禽流感死因目前认为主要与“细胞因子风暴”密切相关,即与免疫系统失控后短时间产生大量细胞因子有关。而识别这些病毒和/或病菌相关分子是模式识别受体(主要位于非特异性免疫细胞上,如巨噬细胞、树突细胞等),其中最重要的是Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs),如TLR4可识别细菌内毒素(LPS),TLR3的特异性配体是双链RNA,通过髓样分化因子88(MyD88)依赖/非依赖信号转导途径,诱导细胞因子的产生^[40]。

以聚肌胞[Poly(I:C)]模拟上呼吸道感染主要病毒,内毒素模拟病菌,笔者实验验证了解表方对病毒感染,清热方对细菌感染显示了良好的针对性和干预有效性^[1]。基于上述原理和前期研究,笔者课题组发展并结合含药血清体外实验技术,采用临床表证(麻黄汤证、桂枝汤证、桑菊饮证、银翘散证)患者血清刺激特定细胞(如肺巨噬细胞等)作为致证因子,并以上述方剂含药血清交叉干预,建立了更为精细的体外细胞表证模型——“汤证”模型^[41]。指标选用病原体相关分子模式识别受体——11个TLRs及其下游信号转导元件[MyD88, TRIF, IRF, 核转录因子- κ B(NF- κ B)等],和终端产物——细胞因子IL-1, TNF, IFN等,组成综合评价指标体系,利用主成分分析等方法验证了特定的方对于其相对应的“证”具有更好的治疗效果^[42-45]。同时利用Poly(I:C)和LPS以及他们的不同比例组合物刺激肺巨噬细胞复合造模,择选上述重要指标综合评价了上述4个解表方剂的干预作用,发现上述解表方剂对不同配比的Poly(I:G)-LPS组合物具有选择性干预效果(临床特定表证患者血清的生物特征得到较好的模拟),目前正利用该研究成果尝试建立大鼠的桂枝汤证^[46]、麻黄汤证、银翘散证等汤证模型(待发表)。

2 表证动物模型研究的进展和不足

2.1 进展 从20世纪80年代,人们日益重视证候模型的研究和应用,表证模型也得到了较快速的发

展,包含了病因、病机、病因、病证结合和内环境模拟等多个方面的探索,吸取了现代生命科学的诸多最新成果,取得了诸多成果(如杨氏提出的几个表证原则^[3],笔者课题组提出的汤证模型等^[40],见前,不再赘述),也得到了较为广泛的应用,这对于临床研究和揭示方剂作用规律都具有较积极的意义。见表1。

2.2 不足 这里拟稍加详细的阐述,以便引起学界重视并逐渐克服,拓宽并加深相关研究。

临床结合紧密度不足,忽视了一些中医基本原则。证候模型研究的目的是找到能够最大程度模拟临床的替代研究主体,而目前大部分研究脱离了中医实践的基本原则如“辨证施治”“方证相应”等。辨证施治不仅要八纲、六经、脏腑等到位,实际临床应用要具体到一类方或一个汤剂方能收到良好的疗效。张仲景采用以方名证,方证同条,比类相附的方式组织《伤寒论》框架,这种证方一体的方法一直为后世医家推崇并沿用,历代医家该方面均有精辟论述,如“一病必有一主方”“有是证,用是方”“有证而为,无证而不为”“仲景之方犹百钧之弩也,如其中的,一举贯革,如不中的,弓劲矢疾,去的弥远”(《金匱要略心典序》)“病皆与方相应者,乃服之”“方证相应了,就是特效方,就是必效方”等。体现了证-方特有对应性、统一性、优效性等特点,用一句话现代语言概括其内涵,特定的“方”对相应的“证”具有更好的治疗效果^[47]。按照上述中医理论和临床实践要求,理想的证候动物模型应该是如桂枝汤证、麻黄汤证、大承气汤^[48]等汤证的动物病理模型(这些模型的精细度足以相近方证,而不唯一类较粗犷的证候类型),才更具实际指导意义。目前,使用的表证动物模型基本与该证临床特征相距甚远,这无疑会严重阻滞具体经方及其相应汤证的现代药效药理、安全评价等研究进程,大大削弱基础研究对临床应用的推动作用,也于揭示经方荷载的大量中医学理论和经验信息的现代科学内涵不利。

思想包袱太多,胆子/步子均小。民族医学和现代医学研究的共同主体是人体,既然是同一对象,不管来自临床实践还是科学实验得来的,其自然规律的本质和内涵是相同的或相通的,只是描述方式或者角度不同而已。基于这个科学态度,笔者实在没有必要将中医-西医两者对立起来,而是应该相互借鉴,相互吸收,相互促进,为共同目的——减少人类疾苦而共同发展。目前,表证模型研究另外一个重要不足是过分拘泥于一些“传统”理念,固步自封。

表 1 中医表证动物模型造模方法一览

Table 1 A summary of modeling method of animal model in traditional Chinese medicine

按造模方法分类的中医表证动物模型	表证分类	造模动物	造模剂及造模方法	成模时间窗	体征	生化指标变化	方剂反证	主要作者	论文发表时间	备注
病因模拟复制表证动物模型	卫分证动物模型	家兔	大肠杆菌耳静脉注射	15 ~ 60 min	蜷缩、耸毛、懒动、或喷嚏、少食等,体温下降,呼吸变慢	白细胞及血小板计数均显著减少、多个器官组织内有轻度充血且肺脾组织内有少量中性白细胞灶性、肝糖原降低、十二指肠的绒毛上皮细胞和腺细胞内酶活性升高、肝细胞内的内浆网酶活性降低、肝细胞的 LDH 酶升高	-	熊启逵等	1983	-
		家兔、大鼠	切除甲状腺或喂饲他巴唑	1 d	消瘦、懒动、毛耸、无光泽、饮食减少、反应迟钝、畏寒喜暖、恶风、蜷缩、活动减少、耗氧量减少、趾温和肛温下降	网状内皮系统廓清功能受到抑制、腹腔巨噬细胞释放过氧化氢量显著下降、胸腺组织中 cAMP 含量和 cAMP/cGMP 比值均升高	玉屏风散	区永欣等	1992	-
		小鼠	麻黄汤发汗附加风寒刺激	10 d						
		小鼠	高温发汗复加风寒刺激	10 d						
类表寒证动物模型	大鼠	大鼠	皮下注射酵母	0.5 ~ 3 h	耸毛、蜷缩、四肢发冷、耳壳苍白、肛温下降约 1.5 ℃	-	麻黄汤、香薷饮、桑菊饮、银翘散	沈映君等	1992	-
		大鼠	皮下注射酵母	0.5 ~ 4 h	耸毛、蜷缩、四肢发冷、耳壳苍白、肛温下降约 1.6 ℃	-	桂枝汤	姜廷良等	2010	-
		大鼠	注射肺炎球菌活菌	2 ~ 7 h	体温下降 1 ℃, 耸毛, 蜷卧, 活动减少, 寒颤现象	-	麻黄汤	沈映君等	1992	-
类表热证动物模型	大鼠、家兔	大鼠、家兔	注射内生性致热源、啤酒酵母、过期疫苗	3 ~ 8 h	发热、头身疼痛	-	麻黄汤、九味羌活汤、桂枝汤、香薷饮、银翘散、桑菊饮	沈映君等	1992	-
		小鼠	滴鼻注射仙台病毒	4 ~ 12 h	耸毛、聚团、活动降低、饮食减少	肺脏有较轻的局灶性病变, 内脏尚未发生明显的器质性病变	-	杨进等	1996	-
体虚易感性	新西兰兔	新西兰兔	先天不足与后天失养	42 d	幼兔模型体温偏低、被毛散乱无光泽、皮松体轻、不耐寒冷、舌淡而白、体质量下降	-		朱升朝等	1998	-

续表 1

按造模方法分类的中医表证动物模型	表证分类	造模动物	造模剂及造模方法	成模时间窗	体征	生化指标变化	方剂反证	主要作者	论文发表时间	备注
	气虚邪侵型	白色中国本兔	禁水 7 天后腹腔注射伤寒、副伤寒三联菌苗	7 d	四肢蜷卧、喜挤堆、毛枯易脱、纳差、大便不调、舌质淡	-	补中益气汤	张丽萍等	1998	-
病机模拟复制表证动物模型	类表寒证动物模型	猪	降温吹风法	2 h	咳嗽	球结膜微循环的微血管网交点计数减少、微血管管径增大	-	陈克进	1994	-
		小鼠	降温吹风法	3 d	-	网状内皮系统 (RES) 廓清功能及腹腔巨噬细胞释放 H2O2 受到抑制	-	陈新等	1993	-
		大鼠	降温吹风法	6 d	恶风寒、弓背毛松、喷嚏、流涕、摄食减少、饮水量增多、体温升高、体质量降低、血压略升高	-	祛风药	杨士友	1997	-
		小鼠	降温吹风法	3~4 d	体质量减轻	脾脏重量增加、红细胞和血小板水平升高, IL 水平升高	-	李杰等	2013	高原
病理模拟复制表证动物模型	类表寒证动物模型	小鼠	-20℃ 寒冷刺激致上呼吸道感染黏膜免疫功能低下模型	15 min	-	唾液中溶菌酶活性, S-IgA 含量均降低	麻黄汤、银翘散、玉屏风散	雷娜等	2013	-
病证模拟复制表证动物模型	类表寒证动物模型	小鼠	滴鼻感染流感病毒亚甲型鼠肺适应株	3 d	呼吸浅快、活动呆板、聚团蜷缩、畏寒发抖、饮食减少	-	疏风宣肺抗流感方、解表清里抗流感方	周旭澍等	2013	-
内环境模拟表证动物模型	类表寒证动物模型	大鼠	腹腔注射不同比例的 Poly(1:C)-LPS	2 h	呼吸浅快, 聚团蜷缩, 体温降低, 毛色暗淡	肺匀浆的 IL-1 β , TNF- α 含量上升, 肺中 TLR-3, 4 表达增强	桂枝汤、麻黄汤、桑菊饮、银翘散	战晓玲等	2018	-

如于中医“独有”的整体理念,外在症状和中医病机等,几乎摒弃所有的离体/细胞证候探索,这样不利于形成中医自身的研究体系^[49]。目前有像现代医学形成的多层次动物模型研究体系,不利于多层次探讨中医药干预疾病的机制,不利用阐释中药多成分、多层次、多靶点的作用特点。

其他方面,如未充分利用现代科学技术进展,整体的、多个指标综合评价的技术方法应用较少^[50],造模时间较长,即使同一模型造模条件和效果也欠稳定^[51],以方验证和以相邻方剂对比验证重视不够^[48,52-53],以至缺少模型基本要求的稳定性、客观

性、易操作性、重复性、特异性等特征。

3 展望

目前,急性上呼吸道感染如禽流感, SARS 以及其他不明病原微生物引发的感染严重威胁着人类的健康,中药方剂的干预迫切需要中西医结合进行有效地早期干预,这对表证研究提出了更高的要求 and 急迫性,例如表证的分类的更加细致化^[54-56],甚至于针对某一汤剂的表证模型^[57-59]将会出现等。不久的将来,基于方证相应原理,表证模型研究,结合现代临床和基础研究的最新成就^[60-61],凭借多个指标体系的综合评价,有望象现代医学一样形成细胞-

离体-整体多层次的模型体系和研究框架,所有这些,将大大推进表证的深入研究,并影响和促进其他证候的深入研究。

[参考文献]

[1] 刘涛,王伟. 证候动物模型研究的思索[J]. 中华中医药杂志,2006,21(9):550-551.

[2] 郑新,田令群,杜树明,等. 卫气营血在内科热病的辨证论治规律探讨——附2391例分析报告[J]. 重庆医药,1980,6:8-12.

[3] 邢建华,翟红莉. 中医证候动物模型研究近况[J]. 中国疗养医学,2007,16(2):68-69.

[4] 王贾靖,刘涛. 论卫分证与太阳病的关系[J]. 浙江中医药大学学报,2011,35(3):452-454,458.

[5] 熊启逵,赵慧业,赵凌云,等. 实验性温病卫、气、营、血证候动物模型复制的研究[J]. 四川医学,1983,4(2):65-67.

[6] 曾祥国,陈钦材,周幼斌,等. 实验性温病卫、气、营、血四个时相的病理变化[J]. 四川医学,1983,4(3):129-133.

[7] 刘国强. 温病卫气营血证候动物实验研究[M]. 西安:陕西人民教育出版社,1992:17-32.

[8] 陈小野. 实用中医证候动物模型学[M]. 北京:中国协和医科大学北京医科大学联合出版社,1993:9.

[9] 卫生部科教司. 医学实验动物模型及细胞系研制与应用[M]. 北京:卫生部科教司,中医研究院图书情报中心,1984:56.

[10] 沈映君,王一涛,王家葵,等. 解表方药研究的思路与实践[J]. 中医杂志,1992,33(5):51-53.

[11] 富杭育,周爱香,查显元,等. 桂枝汤对体温双向调节作用的机理探讨——对下丘脑前列腺素E₂的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1993,13(1):667-669,645.

[12] 杜新亮. 桂枝汤“方证相应”的实验研究[D]. 北京:中国中医科学院,2009.

[13] 赵保胜. 桂枝汤等解表/清热方和相关成分对TLRs及其信号转导通路的影响[D]. 北京:中国中医科学院,2007.

[14] 李沧海. 桂枝汤和其有效成分体温双向调节作用的机理研究——PGE₂代谢及信号转导[D]. 北京:中国中医科学院,2003.

[15] 杨进,陆平成,龚婕宁. 表证动物模型研制的思路与方法[J]. 中国中医药科技,1996,3(1):35-36.

[16] 杜力军,凌一揆,沈映君,等. 银翘散解热机理的研究——I、银翘散等药对内生致热原致热家兔体温的影响[J]. 中药药理与临床,1991,7(3):4-5.

[17] 杜力军,沈映君,国月英,等. 银翘散解热机理的研究——II、银翘散对体外培养单核细胞产生内生致

热原的影响[J]. 中药药理与临床,1992,8(1):8-10.

[18] 杜力军,凌一揆,沈映君,等. 银翘散解热机理研究III、银翘散对大鼠视前区/下丘脑前部神经元放电频率的影响[J]. 中药药理与临床,1992,8(5):6-9.

[19] 旷惠桃. 伤寒论太阳病病机分析[J]. 浙江中医杂志,1982,4:34-35.

[20] 刘玉良,张文立.《伤寒论》太阳病篇多见肺病证的机理探析[J]. 中华中医药学刊,2011,29(12):2805-2807.

[21] 陈克进,刘青,俞良栋,等. 风寒犯肺(猪)模型球结膜微循环的观察[J]. 中国中医药科技,1994,1(6):8-9.

[22] 杨士友,孙备,裴月梅,等. 风寒表证和寒凝血瘀证动物模型的研究[J]. 中国中医基础医学杂志,1997,3(1):56-58,52,66.

[23] 陈新,区永欣,陈洁文. 人工风寒环境对小鼠单核巨噬细胞系统吞噬功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1993,13(12):739-740,710.

[24] 刘占厚,李杰,王仁媛,等. 高寒环境下太阳病风寒表证动物模型的建立[J]. 高原医学杂志,2013,23(1):18-20.

[25] 王树林,张发斌,李杰,等. 风寒表证模型小鼠体质量及脾脏和胸腺脏器系数变化的实验研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(9):2298-2299.

[26] 张广梅,吴萍,张发斌,等. 太阳病(风寒表证)一周红细胞变化规律的研究[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(9):1737-1739.

[27] 赵协慧,李杰,吴萍,等. 太阳病(风寒表证)“欲解时”白细胞变化规律探讨[J]. 时珍国医国药,2013,24(12):3050-3051.

[28] 陈湘宏,李杰,吴萍,等. 太阳病(风寒表证)“欲解时”一周血小板变化规律的分析[J]. 时珍国医国药,2014,25(1):140-142.

[29] 李杰,陆东明,吴萍,等. 太阳病(风寒表证)“欲解时”与白介素含量表达的相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(9):2752-2754.

[30] 李杰,陆东明,吴萍,等. 太阳病(风寒表证)“欲解时”与白介素节律变化的相关性研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(6):1508-1510.

[31] 雷娜,李艳,何芳雁,等. 解表方通过调节黏膜免疫保护上呼吸道感染模型小鼠的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(18):174-177.

[32] 崔轶凡,王庆国. 病证结合动物模型对中医药研究的意义及建模方法新思路[J]. 天津中医药,2009,26(6):375-378.

[33] 张烜榕,王涛,申元英,等. 甲型流感病毒感染BALB/c鼠动物模型的建立[J]. 大理学院学报,2007,6(10):25-27.

- [34] 鲍琳琳, 占玲俊, 邓巍, 等. 雪貂感染流感病毒 H3N2 动物模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(8): 5-9, 86.
- [35] 王思源, 平静, 南春红等. 双表法对流感病毒感染小鼠肺形态学改变及肺组织病毒载量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(12): 2638-2641.
- [36] 卢娜娜, 刘琪, 顾立刚, 等. 流感病毒性肺炎小鼠肺组织炎性细胞因子表达及疏风宣肺方和解表清里方的调控作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(3): 254-257.
- [37] 周旭澎. 疏风宣肺、解表清里两种抗流感方对流感病毒感染小鼠治疗作用的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [38] 徐红日, 王成祥, 王惠芳, 等. 益气清瘟解毒合剂拆方对流感病毒 FM1 感染小鼠血清炎性细胞因子的影响 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(19): 2599-2604.
- [39] 徐红日, 王成祥, 王惠芳, 等. 益气清瘟解毒合剂拆方 4 法对流感病毒 FM1 感染小鼠肺中炎性细胞因子表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2703-2709.
- [40] GAN H, HAO Q, Idell S, et al. Interferon-gamma promotes double-stranded RNA-induced TLR3-dependent apoptosis via upregulation of transcription factor Runx3 in airway epithelial cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(6): L1101-L1112.
- [41] 姜廷良, 赵保胜, 杜新亮, 等. 解表剂功能与 Toll 样受体 (TLR) [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(1): 115-117.
- [42] DU X L, SUI F, HUO H R, et al. Reciprocal effects of Guizhi decoction to the Guizhi decoction syndrome by toll-like receptor mRNA expression and cytokines secretion [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(11): 826-835.
- [43] 赵保胜, 李兰芳, 马悦颖, 等. 参苏饮含药血清对小鼠巨噬细胞 Toll 样受体及其下游信号转导通路的影响 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(4): 327-331.
- [44] 冯庆涛, 杨静, 张燕, 等. 参桂益心汤对慢性心力衰竭患者外周血单核细胞 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23): 146-151.
- [45] 赵保胜, 刘洪斌, 马悦颖, 等. 黄连解毒汤含药血清对 Toll 样受体 3、4 型及其下游信号转导通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5): 15-20.
- [46] 战晓玲, 唐恬, 徐文慧, 等. 桂枝汤含药血清对不同比例 Poly(I:C)-LPS 组合刺激肺巨噬细胞的干预效应 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 84-90.
- [47] 张家玮, 孙建宁, 张爱林. 建立中医证候动物模型与复方药物及其整体调节效应 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(15): 156-158.
- [48] 张喜奎, 杨克雅, 陈颖. 大承气汤证家兔动物模型研究 [J]. 山西中医, 2009, 25(3): 46-48.
- [49] 张兰凤, 王阶, 王永炎. 方证对应研究 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(1): 8-10.
- [50] 衷敬柏, 王阶, 赵宜军, 等. 病证结合与方证相应研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(2): 137-139.
- [51] 王睿, 赵宜军, 朱建平, 等. 科学观、方法学与中医研究之蠡见 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(5): 1-4.
- [52] 张喜奎, 陈颖. 调胃承气汤证兔动物模型的研制 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(9): 1593-1595.
- [53] 张喜奎, 陈颖. 小承气汤证兔动物模型的研究 [J]. 甘肃中医学院学报, 2009, 26(4): 3-7.
- [54] 蔡良俊, 刘英锋, 张莹莹, 等. 统一表证分类, 沟通辨证纲领: 临证运用篇 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9): 2737-2743.
- [55] 吴斌, 刘英锋, 黄波. 统一表证分类, 沟通辨证纲领: 方证列举篇 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2422-2429.
- [56] 刘英锋, 吴科, 黄波. 统一表证分类, 沟通辨证纲领: 理论问难篇 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2093-2096.
- [57] 何丽清, 盖江华, 郭鑫. 基于核磁共振的小青龙汤证大鼠肺组织的代谢组学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2338-2340.
- [58] 赵小华, 何丽清, 盖江华. 基于气相色谱-质谱技术的小青龙汤证大鼠血液代谢组学研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(4): 83-86.
- [59] 程怡, 黄少君, 范良, 等. 小青龙汤联合膀胱经姜疗辨证治疗肺胀外寒内饮临床疗效 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 160-165.
- [60] 李春, 叶梅. 0~3 岁反复上呼吸道感染患儿血清细胞因子 IL-6, IL-10 和 TNF- α 的水平及意义 [J]. 河北医药, 2017, 39(1): 14-16.
- [61] 林雪娟, 吴青海, 李灿东, 等. 基于医用电子鼻技术的表证患者气味识别分析 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 3028-3031.

[责任编辑 周冰冰]