

方证相应的寒热证动物模型研究进展

高爱平, 华浩明*

(南京中医药大学基础医学院, 南京 210046)

[摘要] 对方证相应寒热证动物模型研究进展的文献进行整理和分析。以寒热证动物模型、方证相应为关键词,检索了近 20 年中国知识资源总库,得到相关文献 229 篇,逐篇阅读、甄别、梳理和选择。采纳参考文献 19 篇。以方致证的寒热证动物模型,有采用温热方剂制作热证动物模型,也有采用寒凉方剂制作寒证动物模型。其他方法致寒热动物模型及以方治证,有采用灌服冰水、干辣椒粉等方法致脾胃寒热证动物模型,并治以理中丸、大黄黄连泻心汤等温热、寒凉方剂,也有肠热证动物模型治以大承气汤,湿热证动物模型治以加味四妙散等。寒热证动物模型及方证相应的报道虽多,但有待上升到较统一的认识;建立准确的寒热证动物模型,进行方证相应的研究,须找到可供观察的特异性客观指标;在观察和评价寒热证的时候,要重视体质因素;可尝试用寒热偏性的方剂制作寒证热证动物模型,然后选用寒热偏性的方剂进行治疗。

[关键词] 寒热证动物模型;方证相应;方剂

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0313-04

Research on Animal Models of Cold and Heat Syndrome Based on Corresponding of Formulas and Syndromes

GAO Ai-ping, HUA Hao-ming*

(School of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] Collation and analysis of the research on animal models of cold and heat syndrome based on the corresponding of formulas and syndromes. Animal models of cold and heat syndrome, corresponding of formulas and syndromes as keywords. Retrieval the CNKI for nearly 20 years, find 229 literature, by - chapter reading, screening, sorting out and choosing. The adoption of the reference for 19. Animal models of cold and heat syndrome caused by formulas, using heat syndrome animal models to product the warm prescription, using cold syndrome animal models to product the cold prescription. The animal models of cold and heat syndrome caused by other means, stomach cold and heat syndrome animal model caused by the ice water, dried chili powder and so on, using the warm, cold prescription as Lizhong pill, Dahuang Huanglian Xiexin decoction to treat. Intestinal heat syndrome animal model treated by Dacheng Qi decoction, Damp - heat syndrome animal model treated by Modified Simiao Powder. The reports about animal models of cold and heat syndrome and the corresponding of formulas and syndromes are numerous, but it is necessary to be up to a more uniform understanding; we should find the specific observation of objective indicators to establish an accurate animal models of cold and heat, and research the corresponding of formulas and syndromes; in the observation and evaluation of the cold and heat syndrome, we should pay attention to physical factors; we also can try to establish animal models of cold and heat syndrome by given the formulas with cold or heat in nature, then treat with proof by contradiction of formulas with cold or heat in nature.

[Key words] animal models of cold and heat syndrome; corresponding of formulas and syndromes; formulas

寒热证是中医最基本的证候。现代有关寒热证动物模型 型的报道颇多,研究进展颇速。方证相应作为中医学的特

[收稿日期] 20120104(008)

[基金项目] 江苏省方剂重点学科开放课题(2011FJ5001);江苏高校优势学科建设工程项目(PAPD)

[第一作者] 高爱平,硕士,Tel:13851581204,E-mail:gaoaiping1986@sohu.com

[通讯作者] *华浩明,教授,博士,Tel:13913868450,E-mail:huahm@sohu.com

色,体现了中医辨证论治的思维方式,是中医药现代化研究的出发点和落脚点。本文主要就寒热证动物模型与方证相应的研究作一介绍。

1 以方致证的寒热动物模型

以方致证是指运用寒热偏性的方剂制作寒证热证动物模型。梁月华等^[1]通过用附子、干姜、肉桂复方喂养大鼠,观察其对垂体-肾上腺皮质系统、甲状腺系统、性腺系统的影响。结果表明:垂体内促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)合成加速释放增多,丘脑下部促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)释放增多,垂体内促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)释放活跃,血清内促黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)升高。梁月华^[2]用清热剂三黄汤(黄连、黄芩、黄柏)和知石汤(知母、石膏)造成大鼠寒证模型,观察其对上述三系统的影响。结果表明:两寒药复方使大鼠血清 TSH 下降,而垂体内 TSH 均高于对照组,反映丘脑下部 TRH 释放减少即垂体-甲状腺系统受抑制;三黄组的肾上腺内皮质素含量高于对照组,说明肾上腺皮质素的释放受抑制,进一步反映垂体内 ACTH 释放减少,垂体-肾上腺系统机能受抑制;两寒药复方均可延长大鼠的动情周期,而三黄组更为明显,且两组的 LH 含量在血清内均降低而垂体内均高于对照组,说明垂体的 LH 释放受抑制。贾雷等^[3]用冷热示差法研究了辛温解表剂麻黄汤和辛凉解表剂麻杏石甘汤的寒热药性。结果显示与对照组(给同体积生理盐水)相比,麻黄汤造成的热证模型组小鼠在高温区停留比例明显降低,而麻杏石甘汤造成的寒证模型组小鼠在高温区停留比例显著增加。麻黄汤组的 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性显著增高,而麻杏石甘汤组则显著降低。据以上结果推测两者寒热性与传统认识一致。

2 其他方法致寒热动物模型及以方治证

即通过其他各种方法造成寒证和热证动物模型,再根据中医寒者热之、热者寒之的治法,选用寒热偏性的方剂进行反证治疗。

2.1 脾胃寒热证模型及以方治证 李冀等^[4]采用灌服冰水和 8% 干辣椒粉、60% 乙醇混悬液的方法分别建立大鼠胃寒证、胃热证模型,观察其症状、体征及胃黏膜形态,并运用大鼠代谢笼检测受试大鼠饮水量、进食量、排尿量及排便量。结果显示:胃寒模型组大鼠日饮水量减少,粪便量增多,与空白组比较有显著差异($P < 0.01$),温中祛寒的理中丸治疗组以上症状有明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$)。胃热模型组大鼠日饮水量、进食量增加,粪便量减少,与空白组比较有显著差异($P < 0.01$),泻热消痞的大黄黄连泻心汤治疗组以上症状有明显改善($P < 0.05$)。实验从一定程度上体现了寒热方剂与其相应的证候动物模型之间的方证相应规律。他们还采用寒热因素结合幽门结扎法,以及醋酸涂抹法,分别建立大鼠胃溃疡的寒热证模型,在造模过程中,监测溃疡指数,大黄黄连泻心汤和理中丸治疗后,溃疡指数显著降低,且寒性方剂大黄黄连泻心汤对于热模型的治疗作用明显优于热性方剂理中丸;热性方剂理中丸对于寒模型的治疗作用明显

优于寒性方剂大黄黄连泻心汤($P < 0.05$)。提示大黄黄连泻心汤对热证模型胃黏膜损伤有显著的防治作用,而理中丸对寒证模型有明显的防治作用,有效降低其溃疡指数,体现了一定的方证相应规律^[5]。李冀等采用寒(冰水、NaOH)、热(8% 干辣椒粉的乙醇混悬液)因素,连续给药 7 d,建立胃寒、热证模型。随后给予寒性方剂大黄黄连泻心汤、热性方剂理中丸连续灌胃给药。腹腔注射消炎痛,建立消炎痛胃溃疡寒、热证之“病证结合”动物模型。采用放射免疫分析法、酶联免疫法分别检测受试大鼠血清胃泌素(GAS)、胃动素(MOT)的含量,比较寒、热方剂对其含量的影响。结果显示各模型组血清 GAS 含量均显著升高,与空白组比较有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与空白组比较,单消组(消炎痛模型)、寒消组(寒因素 + 消炎痛模型)、热消组(热因素 + 消炎痛模型)、单热组(单纯热因素) MOT 含量明显升高($P < 0.01$),且热因素组升高显著。大黄黄连泻心汤、理中丸可分别显著降低热模型组、寒模型组 GAS, MOT 含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。提示大黄黄连泻心汤对热性胃溃疡、理中丸对寒性胃溃疡的治疗作用,可通过降低血清 GAS, MOT 的含量而实现^[6]。

有关左金丸及其衍方反左金丸进行的方证相应的动物实验研究报道较多。如李茹柳等将乙醇和 NaOH 作为胃热和胃寒证的造模因素,分别造成大鼠胃寒热 I°、胃寒热 II° 以及胃寒 III° 等 5 种模型,实验结果说明随着寒因素的加强,寒性方剂左金丸药效下降而热性方剂反左金丸药效增强。由于在此两方剂中,左金丸中黄连量大,性偏寒,而反左金丸中吴茱萸量大,性偏热;故得出的结论是寒性方剂发挥作用在热证模型上,热性方剂发挥作用在寒证模型上,也充分印证了方证相应的客观性^[7]。山丽梅等采用辣椒汁加 60 度白酒灌胃大鼠两周,最后 3 天夹尾激怒引发大鼠胃热证模型。结果显示两周后模型组大鼠体温体重减少,饮水量增加,食量减少,大便量减少等主要症状体征,血浆中白细胞介素(interleukin, IL) -8, IL-2, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF) α , 血栓素(thromboxane, TX) B₂ 和 6-酮前列腺素(6-keto-PG) F1 含量明显增加,胃黏膜弥漫性充血,炎症损伤等,有胃热证的变化特征;成模后用左金丸治疗后,胃热证的生化和组织学检查等均有所改善^[8]。赵艳玲通过 ig 4 °C 冷水及 0.3 mol·L⁻¹ 冷 NaOH 建立大鼠胃寒证模型,考察左金丸及其类方对胃寒证大鼠胃黏膜损伤的作用及血清中相关细胞因子的作用。结果显示左金丸及其类方可不同程度改善胃寒证大鼠胃黏膜损伤;同时降低胃寒证大鼠血清中 IL-8, IL-2, INF- α , TXB₂, 6-keto-PGF1 水平。提示左金丸及其类方对胃寒证大鼠及相关细胞因子的作用与其方剂的寒热程度具有一定的相关性^[9]。

陈继婷等通过让大鼠饮食失节及劳倦过度,外加用苦寒泻下药番泻叶泻下伤及脾阳,造成大鼠脾阳虚模型。模型组以 1 mL/(200 g·d⁻¹) 番泻叶水浸液灌胃,每天 1 次以保持脾阳虚疼痛模型。大剂量组按 10.8 g·kg⁻¹·d⁻¹ 体重给与温中祛寒的大建中汤,小剂量组按 5.4 g·kg⁻¹·d⁻¹ 体重给药,每

天1次,连续15d。结果显示大建中汤能显著降低脾阳虚大鼠血中NO含量,升高脾阳虚大鼠血中 β 内啡肽(β -endorphin, β -EP)含量,大、小剂量组之间有量效关系,大建中汤大剂量组与消炎痛组之间的疗效比较无显著差异。提示大建中汤是治疗大鼠脾阳虚所致腹痛的有效方剂^[10]。刘茜采用4℃食醋法复制脾胃虚寒动物模型,小建中汤灌胃给药15d后,观察大鼠的一般情况,采用ELESA法、放免法测大鼠血清IL-6以及胃组织中促胃液素(gastrin,GAS)水平。结果显示小建中汤能明显改善脾胃虚寒的症状;明显降低大鼠血清IL-6水平,同时提高GAS含量,起到抗炎、保护胃黏膜的作用^[11]。唐汉庆等造成大鼠脾阳虚模型,用高效液相色谱测量能荷。观察到温热性质的附子理中丸增强解偶联蛋白3活性,降低骨骼肌能耗,提高机体产能,从而发挥了对脾阳虚的治疗作用。以寒凉复方黄连解毒汤作为反证对照,疗效不明显^[12]。汪月斐等采用苦寒泻下加饥饱失常法,复制脾阳虚泄泻动物模型。用温热性质的苓桂术甘汤水煎液高、中、低剂量治疗脾阳虚泄泻大鼠,结果发现高、中、低剂量组胃体、胃窦、回肠、结肠组织中水通道蛋白(aquaporin,AQP)3表达有不同程度的增强。温化水湿的苓桂术甘汤对于脾阳虚泄泻的作用机制,可能是通过增强大鼠胃肠道AQP3的表达实现的^[13]。沈科书等采用大黄苦寒法及Okabe乙酸涂抹法复制脾胃虚寒型胃溃疡模型,然后灌胃温胃饮(桂枝、藿香、苏梗、厚朴、陈皮、半夏、木香、砂仁、蒲黄、佩兰、五灵脂、甘草),采用放射免疫法观察研究温胃饮对脾胃虚寒型胃溃疡内分泌水平的影响机制。结果显示温胃饮可降低血清NO,NOS,GAS水平,提高血清胃动素(notilin,MTL)水平($P < 0.01$),从而减少黏膜攻击因子和增强胃黏膜保护而发挥抗溃疡的作用^[14]。

2.2 其他寒热证模型及以方治证 田在普以化学因素、客观指标、药物反证为依据复制动物模型,给大鼠尾静脉注射醋酸铅、5-羟色胺后,立即经胃内灌注脂多糖,进行肠源性内毒素肠热证造模。其造模结果与中医肠热腑实证基本吻合,而使用大承气汤具有明显的保护作用^[15]。赖名慧等采用免疫注射与湿热证造模的方法相结合,造成豚鼠多发性肌炎湿热证模型,用加味四妙散治疗,观察其疗效。结果显示加味四妙散对实验性多发性肌炎湿热证有良好的治疗作用,对细胞免疫反应有显著的抑制作用,控制了炎性细胞浸润,这可能是参与机体整体免疫状态的调节有关^[16]。刘健采用内毒素静脉注射的方法制作温病气分热证动物模型,观察白虎汤加减灌肠对温病气分热证家兔内毒素清除作用。结果显示腹腔注射组与模型组相比,有显著差异($P < 0.05$),白虎汤灌肠组与其他各组相比,有显著差异($P < 0.001$)。白虎汤加减灌肠对温病气分热证内毒素有强大的清除作用^[17]。李艳彦等采用气虚模型(过度疲劳+饮食失节法)复加冻伤模型(低温乙醇和水混合浸泡法)制备大鼠气虚冻伤模型,测定模型大鼠及黄芪桂枝五物汤、桂枝汤进行治疗后部分免疫细胞因子的变化。结果显示温经散寒的黄芪桂枝五物汤和辛温解表的桂枝汤均可抑制免疫应激和改善血循环障碍,

使组织损害的病理过程减轻或改善。但黄芪桂枝五物汤在对病理损害的改善、抑制或减轻冻伤所致炎症反应及抑制血小板聚集等方面明显优于桂枝汤。同为温热性质的方剂治疗大鼠气虚冻伤模型,黄芪桂枝五物汤与气虚冻伤模型的相关程度较桂枝汤更高,也从一定程度上体现了方证相应^[18]。成秀梅等人则将大鼠置于0~1℃冰水中20min,每日1次,连续2周,造成寒凝血瘀证大鼠模型,并经温经汤进行方药反证,结果模型大鼠寒性症状明显改善^[19]。

3 结语

近几年来有关寒热证动物模型的研究报道较多,产生了一些具有创造性的造模方法,观察指标也趋于多样化。但方证相应的寒热证动物模型研究尚缺少系统性,还不能上升到对方剂的寒性热性具有比较统一的认识。因此,有待理清思路,开展更广泛与深入的研究,以期得出一个比较清晰全面的认识。

舌象脉象也是中医寒热证的重要征象,但目前舌脉却在动物身上无法准确得知。动物没有语言,所以也没有主诉,一些反映机体阴阳盛衰的症状,如对寒热的喜恶,口渴的有无等,这些也无法通过问诊得知。因此,在今后的研究中必须找到可供观察的特异性客观指标,才能更好指导我们建立准确的寒热证动物模型,进行方证相应的研究。

体质与证既相互区别,又密切联系,而环境及禀赋遗传在一定程度上制约影响着体质的形成与发展。笔者应当充分认识到实验动物也存在寒热体质的差别,所以在对寒热证动物模型进行观察和评价的时候,体质因素同样具有重要的参考价值,应加以重视与研究。

以上研究报道尚未涉及运用寒热偏性的方剂制作寒热证动物模型,然后根据中医学寒者热之、热者寒之的治法,选用寒热偏性的方剂进行治疗。因此,在今后的研究中值得尝试与探索。

【参考文献】

- [1] 梁月华,施天华,任红.形成虚热证的中枢兴奋物质的研究[J].中医杂志,1998,39(8):493.
- [2] 梁月华,金星,任红.三黄汤和知石汤对神经内分泌的影响[J].中药药理与临床,1993,9(1):5.
- [3] 贾雷,赵艳玲,刑小燕,等.基于冷热示差法研究麻黄汤与麻杏石甘汤寒热药性差异[J].中国中药杂志,2010,35(20):2741.
- [4] 李冀,柴剑波,毕珺辉,等.大黄黄连泻心汤、理中丸对胃寒证、胃热证模型大鼠基础代谢的影响[J].中医药学报,2010,38(5):55.
- [5] 柴剑波,李冀,毕珺辉,等.黄连泻心汤、理中丸对幽门结扎型及醋酸涂抹型胃溃疡寒、热证模型的药效学比较研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5):134.
- [6] 李冀,柴剑波,李胜志,等.寒、热方剂对消炎痛胃溃疡寒、热证模型大鼠血清GAS,MOT含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(20):170.

外治癌痛中药的药性分析

董昌盛¹, 王菊勇^{1*}, 许玲¹, 张瑞新², 劳力行²

(1. 上海中医药大学附属龙华医院中医肿瘤研究所, 上海 200032;
2. 美国马里兰大学医学院结合医学中心, 马里兰州 21207-6697)

[摘要] 分析中医外治癌痛常用中药的药性, 探讨用药趋势。检索 1980 年 1 月~2011 年 12 月年在国内医学期刊公开发表的中医外治法治疗癌性疼痛的临床研究文献, 统计分析常用中药和药性的频次和频率。结果表明: 中药外治癌痛的药物主要为活血化瘀和解毒止痛药, 药性多温, 味多辛, 主要归肝经, 大多无毒。癌痛外治应考虑行气活血化瘀、解毒止痛的治疗方法, 注意辛味药辛香走窜的药理作用, 要酌情选用归肝经的药物, 并注意中药毒性, 确保用药安全。

[关键词] 癌性疼痛; 外治法; 中药; 药性

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0316-05

Chinese Herbal Medicine Analysis of External Treatment for Cancer Pain

DONG Chang-sheng¹, WANG Ju-yong^{1*}, XU Ling¹, ZHANG Rui-xin², LAO Li-xing²

(1. Longhua Hospital Cancer Institute Affiliated to Shanghai University
of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

2. Center for Integrative Medicine, University of Maryland, Maryland 21207-6697, USA)

[收稿日期] 20111223(009)

[基金项目] 中美(NIH)国际合作项目(1R03TW008375-01A1); 国家自然科学基金项目(81173225)

[第一作者] 董昌盛, 硕士, Tel: 021-64382321, E-mail: dongchangsheng2010@163.com

[通讯作者] *王菊勇, 博士, 副研究员, Tel: 2320-64385700, E-mail: wangjiuyong1@126.com

- [7] 李茹柳, 陈艳芬, 陈蔚文. 左金丸方证相应动物模型建立的回顾及其方证研究的意义[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(3): 236.
- [8] 山丽梅, 赵艳玲, 孔维军, 等. 大鼠胃热证动物模型的建立[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(2): 30.
- [9] 赵艳玲, 史文丽, 山丽梅, 等. 左金丸及其类方对胃寒证大鼠的影响(II)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(12): 62.
- [10] 陈继婷, 王俊霞. 大建中汤对脾阳虚疼痛大鼠模型血中 NO β -EP 影响的实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(12): 170.
- [11] 刘茜, 周永学, 王斌, 等. 小建中汤对脾胃虚寒大鼠 IL-6、GAS 水平的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(3): 368.
- [12] 唐汉庆, 张文通, 卢阿娜, 等. 附子理中丸对脾阳虚证大鼠骨骼肌能荷影响的实验研究[J]. 中国药师, 2010, 13(12): 1691.
- [13] 江月斐, 李奕祺, 吕冠华, 等. 苓桂术甘汤对脾阳虚泄泻大鼠水通道蛋白 3 表达的影响[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(1): 3.
- [14] 沈科书, 董宇翔, 沈英宇, 等. 温胃饮对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠内分泌水平影响的实验研究[J]. 吉林中医药, 2007, 27(12): 59.
- [15] 田在善, 李东华, 沈长虹, 等. 大承气汤对肠源性内毒素血症模型大鼠肝、肺、肾损害保护作用的病理学观察[J]. 天津中医, 1998, 15(1): 34.
- [16] 赖名慧, 刘友章, 符路娣. 加味四妙散治疗多发性肌炎湿热证的实验研究[J]. 中国中医药杂志, 2009, 24(7): 932.
- [17] 刘健. 白虎汤加減灌肠对温病气分热证家兔内毒素清除作用研究[J]. 山西中医, 2009, 25(7): 48.
- [18] 李艳彦, 白赞, 郭海龙, 等. 大鼠气虚冻伤模型的建立及黄芪桂枝五物汤和桂枝汤作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2313.
- [19] 成秀梅, 杜惠兰, 李丹. 寒凝血瘀证动物模型的创建[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(8): 604.

[责任编辑 邹晓翠]