

·综述·

本文引用:刘保松,白明,彭孟凡,刘田园,苗明三.基于中西医临床病症特点的干眼动物模型分析[J].湖南中医药大学学报,2020,40(1):114-116.

基于中西医临床病症特点的干眼动物模型分析

刘保松^{1,2},白明²,彭孟凡²,刘田园²,苗明三^{2*}

(1.驻马店市中医院,河南 驻马店 463800;2.河南中医药大学,河南 郑州 450046)

[摘要] 本文基于临床干眼疾病的中西医诊断标准,对现阶段干眼动物模型与临床病症的吻合情况进行分析与探究,总结干眼模型造模方法及特点,并与临床相关症状及标准进行对比,提出在评判干眼动物模型时应增加表现指标,并确定统一的评价体系,进一步完善和发展现有干眼动物模型。未来重点应放在制备病-证相结合的动物模型,以便为促进干眼的深层次研究提供理论基础。

[关键词] 干眼;临床病症;动物模型;诊断标准

[中图分类号] R276.7

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.01.025

Analysis of Dry Eye Animal Models Based on Clinical Features of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

LIU Baosong^{1,2}, BAI Ming², PENG Mengfan², LIU Tianyuan², MIAO Mingsan^{2*}

(1. Zhumadian Chinese Medicine Hospital, Zhumadian, Henan 463800, China; 2. Henan University of Chinese Medicine, Henan, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Based on the clinical diagnostic criteria of traditional Chinese medicine and western medicine in dry eyes, this paper analyzed and explored the current situation of the match between animal models of dry eye and clinical conditions, summarized the methods and characteristics of dry eye modeling, and compared them with clinically relevant symptoms and standards. It is proposed that in the evaluation of dry eye animal models, performance indicators should be added, and a unified evaluation system should be determined to further improve and develop the existing dry eye animal models. In the future, the focus should be on preparing animal models combining disease and syndrome in order to promote provides a theoretical basis for in-depth research on dry eye.

[Keywords] dry eyes; clinical disease and syndrome; animal model; diagnostic criteria

干眼是由一系列局部或全身性因素、外在或内在因素造成泪膜的稳定性下降、泪液的异常反应^[1],并可继发于其他疾病(如糖尿病、青光眼等疾病)。现今,干眼在全球成年人中发病率逐年递增,已成为眼科常见疾病之一,该病引起的各种眼部症状已影响到人们的日常生活,病情严重者会导致视力下降,甚至失明^[2-3],最终不同程度使患者生活、工作和活动水平受限。可见,进一步明确干眼的病因和发病机制,对指导干眼的临床治疗和改善干眼的临床症状

意义重大。在现阶段药理实验研究中,干眼动物模型的制备方法较多,但如何基于干眼临床病症的特点,制备与临床表现相一致的动物模型,应是目前研究的重点内容之一。本文根据干眼疾病中西医临床病症的特点,对现阶段的干眼动物模型进行分析和探究,提出在模型复制时增加干眼动物模型的具体表现指标,确定统一的诊断标准,完善干眼动物模型的制备,使其与临床干眼症状表现更为相符。

[收稿日期] 2018-04-23

[基金项目] 国家“十一五”支撑计划课题项目(2008BAI53B09);国家中医药管理局中医药标准化专项(2017-149-11);国家国际合作基地(国科外函 2016-65)。

[作者简介] 刘保松,男,硕士,研究方向:中药药理学。

[通讯作者] * 苗明三,男,教授,博士,E-mail:miaomingsan@163.com。

1 干眼的病因病机

1.1 现代医学病因病机

现代医学认为干眼病因多样,涉及自身因素和环境因素。自身因素如年龄、性激素、维生素 A 缺乏症、泪腺的炎症反应、泪液分泌神经刺激的紊乱、跨膜/分泌性黏蛋白表达异常、睑板腺功能受损等;一些外界环境因素如手机/电脑等电子屏幕的长时间刺激、眼部手术或者损伤史、眼部长期间用药等^[4-5]。

1.2 中医病因病机

中医依据干眼的临床特征将其归为“神水将枯”“神气枯痒”“白涩”等范畴,多数医者将其发病机制归于五脏六腑功能紊乱、十二经脉受损、气血津液失调^[6-7],认为该病与肝、肾等息息相关,肝肾阴虚、津液亏损为发病主要原因。

2 干眼的临床特点分析

2.1 西医诊断标准

参照 2013 年中华医学会眼科学分会所制订的《干眼临床诊疗专家共识》^[1],干眼主要临床表现为干涩、异物感、视疲劳等。详见表 1。

表 1 干眼西医诊断标准

指标	表现
临床症状	①疲劳感、视物模糊、视力下降等主观症状之一 ②有干燥、异物、疼痛感等主观症状之一 ③泪膜破裂时间 BUT \leq 10 s ④Schirmer I 试验(无表面麻醉) \leq 10 mm/5 min ⑤角结膜荧光素染色阳性

注:进行与临床症状符合度的判断,满足 1 项计 20%

2.2 中医诊断标准

参照国家中医药管理局 2012 年发布的《中医病症(眼科)诊断疗效标准》^[8]神水将枯症的诊断依据:干眼是由于气机郁结、津液不足等,从而使眼珠干涩,与泪腺分泌不足导致结膜干燥西医病理基本一致。详见表 2。

3 常见的干眼动物模型分析

干眼是一种常见眼部疾病,随着手机、平板等电

表 2 干眼中医诊断标准

辨证分型	主症	次症	舌脉(参考)
肺阴不足证	①目珠干燥乏泽,干涩、疼痛	①口干,鼻燥 ②大便干	①舌红少津 ②脉细数
阴虚湿热证	①目珠干燥乏泽,干涩、疼痛 ②畏光 ③视力模糊	①口鼻干燥 ②关节疼痛 ③小便黄 ④大便干	①舌质红,苔薄黄 ②脉数
气阴两虚证	①目珠干燥乏泽,干涩 ②畏光 ③眼疲劳,视力模糊	①口干 ②唇燥裂 ③神疲乏力	①舌质红 ②脉细弱

注:进行与临床症状符合度的判断,满足主症 1 项计 50%,次症计 25%

子产品的普及,以及人们平时用眼不卫生、过度用眼甚至环境污染等因素都导致了干眼发病率居高不下,给人们的学习、工作、活动和生活带来不便^[9]。建立合适的干眼动物模型对药物作用机制的探讨、药物疗效的评价以及干眼病因病机的研究都具有重大的意义。目前常见的病理性干眼动物模型见表 3。

现常见病理性干眼动物模型主要有手术致睑板腺功能障碍致动物干眼模型、化学试剂诱导动物干眼模型、机械阻止瞬目致动物干眼模型、泪液分泌不足和蒸发过度致动物干眼模型等^[18]。其中,摘取第三眼睑和板层角膜切开制备的模型成功率虽然较高,但技术要求高,对眼睑损伤较大,使局部炎症反应严重,损害眼表上皮细胞,影响泪膜稳定性。苯扎氯铵试剂诱导致动物干眼模型,主要起抑制泪液分泌,诱发眼表炎症作用,简单易行,形成的干眼模型较稳定^[19]。机械阻止瞬目致动物干眼模型,一般采用机械性阻止实验动物瞬目来制作干眼模型,可加快眼表蒸发,成模周期短,动物的泪腺正常,与人类临床干眼症状有一定相似性。泪液分泌不足和蒸发过强致动物模型,在制作泪液分泌不足动物模型的同时,给实验动物增加外部环境因素,使动物泪液蒸发过强,该模型状态稳定,较符合临床常见干眼患者发病的病理生理及环境基础。这些动物模型在反应干眼病的主观指标方面有一定局限,但在泪膜破裂时间 BUT、Schirmer I 试验、角结膜荧光素染色等方面,有较好吻合度。

表 3 常见的病理性干眼动物模型

造模方法	特点	符合西医临床症状	吻合度/%
苯扎氯铵试剂诱导 ^[10-11]	方便易行,临床表现与病理改变都与人类干眼相似	西医②③④⑤	80
机械阻止瞬目 ^[12-13]	模型的泪腺功能正常,从辨证方面反映了疾病的特点	西医②③④⑤	80
泪液分泌不足合并蒸发过强型 ^[14]	较符合临床常见干眼患者发病的病理生理及环境基础	西医②③④⑤	80
摘取第三眼睑联合板层角膜切开 ^[15-17]	手术有难度,成功率高,对动物有损伤,且不可逆,与临床干眼存在较大差别	西医②③④⑤	80

4 讨论

现阶段,干眼病因病机尚不明确,有多样性的眼表体征异常和各种各样的临床症状,现普遍认为其发病与炎症、细胞凋亡、环境等因素都有关系,而炎症是主要因素^[20-21]。目前,还没有统一的干眼诊断金标准,西医临床治疗一般将裂隙灯检查、角膜荧光素染色、泪膜破裂时间 BUT 和 Schirmer I 试验作为诊断干眼的标准。但中医药对干眼的基础研究仍位于初级时期,中医辨证分型尚无统一辨证标准和疗效评价标准。

动物模型是影响实验室研究结果的决定性因素,而动物模型评价体系是评定其模型成功与否的重要前提,是间接影响研究结果的重要因素。干眼动物模型是研究干眼病因病机的重要手段。只是单一的从某种病因来反映疾病,尚不能完全解释干眼病因病机的复杂性,且动物与人类的相似性存在不一致,基础实验与临床应用还有差距。基于中西医诊疗机制与思路的差异,疾病动物模型适合化药研究领域;而中医药的研究更适合以具有中医诊疗特点的动物模型为研究对象,譬如证候动物模型和病证结合型。但目前具有中医特点的能够进行证候分型的干眼动物模型依然欠缺。根据临床不同发病机制和不同类型的干眼特征建立合适的动物模型是进行试验研究的关键。现阶段基础研究中,干眼动物模型仅仅依据个别几个指标体现出干眼的临床某一些症状,吻合度较差;此外,这些模型均为病理性模型,较为符合西医诊断标准,严重缺乏中医药思维;以及在现阶段干眼诊断标准中,明显缺少外观表现类指标。因此,应对现阶段不同干眼动物模型的外观表现进行分类归纳,并对其进行吻合度判定,以便使其成为一种简单易得的判定标准,进一步评判动物模型;结合其具备的独特病理生化特点,制备出病症结合型动物模型。

总之,在干眼病因病机的基础上,将现阶段单因素动物模型关联起来,利用多因素造模方法模拟临床患者的发病因素,建立复合动物模型,建立起一套完整的与动物模型相适应的指标评价体系(行为学体系、生化指标体系、病理指标及其他指标体系),建立具有中医证候特点的干眼动物模型,更有利于为干眼的临床研究提供实验支撑。

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组.干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J].中华眼科杂志,2013,49(1):73-75.
- [2] CUEVAS P, OUTEIRINO L A, AZANAZ C, et al. Improvement in the signs and symptoms of dry eye disease with dobesilate eye drops[J]. Military Medical Research,2016,3(01):51-55.
- [3] 梁晓凡.人工泪液与普拉洛芬联合治疗干眼症的临床疗效观察[J].航空航天医学杂志,2019,30(10):1248-1249.
- [4] 张正,李银花,丁亚丽,等.干眼症的发病机制及治疗现状[J].中华眼科医学杂志(电子版),2014,4(2):44-46.
- [5] JAP G, AZAR D T, BAUDOUIN C, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report[J]. Ocular Surface,2017,15(3):511-518.
- [6] 胡锦涛,刘新泉,朱华英.干眼症的中医治疗[J].吉林中医药,2017,37(1):103-107.
- [7] 张雪,张晨迪,冯玮,等.针灸治疗干眼诊疗特点的文献分析[J].世界中医药,2018,13(12):3230-3234.
- [8] 国家中医药管理局.中医病症诊断疗效标准[S].北京:中国医药科技出版社,2012.
- [9] MCLAUGHLIN S, WELCH J, MACDONALD E, et al. Xerophthalmia—a potential epidemic on our doorstep[J]. Eye, 2014, 28(5): 621-623.
- [10] 李斌,孔宁.玻璃酸钠联合普拉洛芬对苯扎氯铵诱导新西兰兔干眼的改善作用[J].今日药学,2017,27(2):99-101.
- [11] LIN Z, LIU X, ZHOU T, et al. A mouse dry eye model induced by topical administration of benzalkonium chloride [J]. Molecular Vision, 2011,17(17) :257-264.
- [12] 杨雯,田琪,马贤德,等.中西医结合疗法对暴露性干眼症大鼠的干预研究[J].湖南中医杂志,2014,30(3):126-129.
- [13] 姚向超,王延东,黄楚龙.野菊花滴眼液治疗兔蒸发过强型干眼的疗效评价[J].中国药师,2015,18(3):404-406.
- [14] 吴莉峰,石镇港,曾贵荣,等.干眼症动物模型和药效评价研究进展[J].中南药学,2018,16(10):1355-1359.
- [15] 郑燕林,姚曼,彭晓丽,等.清润养目口服液对干眼兔模型结膜炎症细胞表达的影响[J].中国中医眼科杂志,2016,26(1):1-5.
- [16] 吴捷,向珊珊,张小玲,等.普通切口与小切口切除兔第三眼睑手术方式比较[J].中国医药指南,2013,11(1):404-405.
- [17] TOMLINSON A, BRON A J, KORB D R, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee[J]. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2011,52(4):2006-2049.
- [18] 王娇娇,高卫萍.干眼的实验模型及针刺治疗研究进展[J].中国中医眼科杂志,2015,25(4):300-302.
- [19] 吴莉峰,石镇港,曾贵荣,等.干眼症动物模型和药效评价研究进展[J].中南药学,2018,16(10):1355-1359.
- [20] 蒋鹏飞,彭俊,彭清华.浅析从阳虚角度论治干眼[J].湖南中医药大学学报,2018,38(4):410-412.
- [21] PFLUGFELDER S C, CORRALES R M, DE PAIVA C S. T helper cytokines in dry eye disease[J]. Experimental Eye Research, 2013, 117:118-125.