

引用:刘俊杰,杜康佳,谭楠楠,章轶立,徐子轩,张建,王娟,赵慧辉,王伟. 动物实验系统评价在中医药疗效与安全性评价中的重要性及价值探讨[J]. 湖南中医杂志,2020,36(10):123-125.

动物实验系统评价在中医药疗效与安全性评价中的重要性及价值探讨

刘俊杰^{1,2},杜康佳¹,谭楠楠¹,章轶立¹,徐子轩²,张建¹,王娟¹,赵慧辉¹,王伟¹

(1. 北京中医药大学,北京,100029;

2. 南京市浦口区中医院,江苏 南京,211899)

[摘要] 动物实验是中医药疗效及安全性评价的重要方法,也是沟通基础与临床的桥梁。但是由于当前中医药动物实验研究存在诸多问题,使得动物实验对临床研究的指导价值受到质疑。而当前阶段,借助循证的方法对动物实验进行系统评价,可能是提升动物实验指导价值、促进成果转化相对较好的选择。本文即围绕动物实验系统评价在中医药疗效与安全性评价中的重要性及价值进行探讨。

[关键词] 动物实验;系统评价;中医药疗效;价值探讨

[中图分类号] R332 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.10.054

系统评价,又被称为系统综述,是指针对某一具体临床问题,在系统且全面的收集已发表及未发表的文献后,采用统一科学评价标准筛选出符合要求的文献,继而进行定性评价或定量分析,最终得出综合的结论^[1]。而定

量分析的过程则被称为 Meta 分析或荟萃分析。系统评价目前被认为是证据级别最高的研究方法,能够客观地合成和评价特定领域的研究发现,其所得出的结论将成为循证决策的重要依据,可以用于临床领域药物或治疗方法的有效性

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1700100)

第一作者:刘俊杰,男,2017级博士研究生,研究方向:中西医结合防治心血管病

通讯作者:王伟,男,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治心血管病,E-mail:wangwei@bucm.edu.cn

白或黄,脉弦。治以理气活血祛瘀为法,方用血府逐瘀汤加减(当归、生地黄、牛膝、川芎、赤芍、红花、枳壳、柴胡、桔梗、甘草)。

4 小 结

重症肌无力是以眼肌型重症肌无力导致的以上睑下垂为首发症状的疾病,若不进行治疗则可发展为全身型重症肌无力。而及早诊断和治疗将该病演变为全身型的可能性降低,因此及时运用中医辨证论治,对症下药,对患者的预后至关重要。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015[J]. 中华神经科杂志,2015,48(11):934-940.
- [2] 徐鹏,吕志国,王健,等. 重症肌无力中医循证性临床诊疗指南修订实践研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):1979-1983.
- [3] 田燕,魏世辉,于生元. 眼肌型重症肌无力的临床研究[J]. 中华眼底病杂志,2006,22(6):379-381.
- [4] 田国红. 眼肌型重症肌无力的诊疗要点[J]. 中国眼耳鼻喉杂志,2014,14(6):411-414.
- [5] 党丹. 我国 OMG 临床特点及其向 GMG 转化的预测因素探讨[D]. 西安:第四军医大学,2014.
- [6] 王元元,韩艾. 重症肌无力的中医临床治疗概述[J]. 辽宁中医药大学学报,2008,10(8):61-63.
- [7] 衷敬柏. 从《黄帝内经》肝主筋论慢性疲劳病因病机与证

治[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(12):1587-1587.

- [8] 吴俊,丁砚兵,陈俊. 涂晋文从中焦湿热论治睑废经验[J]. 湖北中医杂志,2018,40(5):17-18.
- [9] 邓中光,邱仕君. 邓铁涛对重症肌无力的认识与辨证论治[J]. 中华中医药杂志,1993,8(2):41-43.
- [10] 姚维琪,海英. 海英教授治疗眼肌型重症肌无力经验[J]. 亚太传统医药,2018,14(1):142-144.
- [11] 钱同,蒋旭宏,裘昌林. 裘昌林中医治疗重症肌无力经验[J]. 浙江中西医结合杂志,2016,26(8):687-690.
- [12] 林丽,曹惠芬,詹青. 孟如教授诊治重症肌无力思辨特点[J]. 北京:中医药大学学报,2011,34(7):486-487.
- [13] 刘少云. 尚尔寿教授诊治重症肌无力经验撷拾[J]. 中华中医药学刊,2001,19(4):306.
- [14] 洪霞,郭春莉,宁侠,等. 周绍华治疗重症肌无力经验[J]. 中医杂志,2016,57(13):1093-1095.
- [15] 焦少辉,吕新正. 补阳还五汤加加减治疗轻、中度重症肌无力 64 例[J]. 河南中医,2006,26(11):69-70.
- [16] 吴相春,来静. 吴以岭诊治重症肌无力的学术思想及经验[J]. 江苏中医药,2009,41(3):25-26.
- [17] 高拴生,朱春晖,李炜,等. 裴正学教授治疗眼肌型重症肌无力经验探析[J]. 甘肃医药,2014,33(3):219-221.
- [18] 陈济东,陈贯一. 辨证治疗重症肌无力 216 例[J]. 浙江中医药大学学报,2003,27(1):34-35.

(收稿日期:2019-12-17)

和安全性的评估,从而作为临床指南制定的重要参考^[2]。而随着循证医学的发展,系统评价不再局限于临床常规干预性随机对照的系统评价,也衍生出了非随机对照的系统评价、诊断性系统评价、方法学系统评价、系统评价的再评价等类型。而其研究及评价的对象也不再局限于人类,近年来针对动物实验对临床前研究进行的动物实验系统评价得到了越来越多的运用。

1 动物实验系统评价概述

动物实验是临床前研究的主体,方案完善、实施严谨的动物实验能够为临床研究提供可靠的基础数据,是沟通基础与临床的重要桥梁,其所获结论则是论证干预措施的有效性和是否可以开展临床试验的重要依据之一^[3]。然而由于动物实验容易受到研究方案设计方法、实验操作规范程度、实验室环境好坏以及物种与人类差异性等各种主客观因素的影响,使其在指导临床试验中的价值常常招致争论与质疑^[4]。而借助循证的方法,将同类研究进行合并可以极大地扩充样本量,继而对动物实验进行系统评价,与多个零散的、样本量小的动物实验所归类出的描述性综述相比,能够更加客观地评价研究结果,增加结论的可靠性、降低结果转化的风险^[5]。1996年以来,越来越多的动物实验系统评价得到发表^[6],其已经成为循证医学方法用于临床前研究的新趋势。目前临床前的动物实验系统评价的开展,仍然沿用临床研究系统评价的思路,主要围绕药物或非药物治疗干预措施的有效性与安全性进行评价,其所获结论将决定新干预措施能否进入下一阶段临床研究的重要依据,为I期临床试验提供保障。

2 动物实验在中医药疗效与安全性评价中的应用现状

传统中医学对药物或非药物治疗方法的疗效和安全性评价更注重宏观层面的临床观察、个案报道和经验总结上,却忽略了从方法学层面收集临床实证数据以及从微观层面探索药物作用机制和作用靶向等内在机制的过程,而缺少对药物疗效和安全性的实证,也就意味着缺乏与现代医学进行直接沟通的共同语言,自然会约束自身发展,限制有效方药进入市场,更会影响中医药的国际化进程。

而随着中医药现代化的发展,动物实验在中医药科学研究中得到了越来越广泛的运用。通过动物实验对中药药效进行验证或筛选方药、拆方研究、再组方等,继而进行机制探索等,已经成为中医药研究及新药开发过程中的必要环节^[7]。由于中医药理论的特殊性,在进行药效学评价的动物试验中,必须既要考虑到西医的病,更要考虑到中医的病^[8]。这就为中医学理论体系指导下的病证结合动物模型的研究创造了条件,这种模型要求在实验动物身上模拟、复制出与人体疾病、证候相同或相近的实验动物模型,使模型动物同时具有疾病与证候的特征^[9]。

笔者所在团队多年来在此方面做出了大量工作,以本

团队开展的一系列围绕芪参颗粒(又名益心解毒方)治疗慢性心衰气虚血瘀证的有效性、安全性疗效评价及机制探索的研究为例,最为关键的一步便是慢性心衰大鼠气虚血瘀证病证结合模型的构建。首先我们采用常用的SD大鼠左冠状前降支结扎的方法建立慢性心衰模型,继而在结扎术后多个时间点,不予治疗措施的情况下,动态观察大鼠耳廓、足底及舌面图像等宏观表征,评估大鼠中医证候变化情况;与此同时采集各项生命体征及左室射血分数等指标,评估大鼠心功能的改变。结果发现左冠状动脉结扎法造成的心肌缺血大鼠在术后7~28d内同时具备血瘀证和气虚证相关指征,可以评估为气虚血瘀证^[10]。据此,团队在后续芪参颗粒治疗慢性心衰大鼠气虚血瘀证的药效评价研究中,均采用左冠状前降支结扎的方法,并将1~4周作为常规用药的干预时间窗。

3 动物实验系统评价对中医药疗效与安全性评价的指导作用与价值

从临床研究层面来看,作为沟通基础和临床的桥梁,通过对临床前的动物实验进行系统评价能够从方法学上整合多个独立研究,通过合并同类研究能起到增大样本量、增加统计学检验功效和定量估计研究效应水平的作用,从而能够在后续开展的临床试验中计算效能时增加估计疗效的精度,更好地推进临床试验的设计和和实施,为降低临床转化风险提供保障,也将对是否开展进一步临床研究的决策、药品上市前后的药效再评价、药物的机制探索等方面至关重要^[11]。

从基础研究层面来看,动物实验系统评价的价值主要体现在以下5个方面:1)通过对具有同质性特征的结局指标进行归类合并,可以定量评估中药疗效及安全性^[12]。2)对药物作用机制进行定性的系统评价,构建已探索出的机制研究图,则可以为下一步的机制探索提供指引^[13]。3)借助于质量评价工具,如SYRCLE评估工具、CAMARADES量表等,对所纳入的研究进行质量评价打分,一方面可以评估过去研究的质量;另一方面,可以指导后续动物研究按照质量评价条目的要求进行实验设计和执行,从而提升后续单个动物实验研究自身的质量^[14]。4)在研究成果发表阶段,根据动物实验报告指南如ARRIVE指南、GSPC动物实验金标准报告清单的项目要求进行文章撰写和发表,则可以提升动物实验研究的报告质量^[15]。5)减少或避免实验资源的浪费。一项发表在柳叶刀杂志上的研究显示,全球每年有超过1000亿美元的资金被投放用于生物医学的研究,超过2/3的资金被用于基础研究上,然而由于研究方向选择不当、研究方法设计不合理、未能及时发表、发表偏倚、无用报道等原因,造成了超过85%的研究资源被浪费^[16]。可见基础研究是避免资源浪费的重要关键领域,而通过借助对临床前研究如动物实验进行系统评价,则可以帮助判断新的

研究是否具备必要性,这对研究方向的选择具有重要价值^[17]。

4 存在的问题

一直以来,动物实验的研究结果对临床研究的指导价值在国内外都存在巨大的争议,目前仍然缺乏可靠、公认的方法对动物实验结果的适用性进行严格评价。1项发表在JAMA上的研究发现,只有1/3的高引用率动物实验研究成果能够被后续随机临床试验复制,可见动物实验成果转化率是非常低的^[18]。而另一项发表在BMJ的比较动物实验与临床试验治疗效果一致性的研究分析认为,动物实验和临床试验的不一致可能源自物种不同,也可能由于实验方案设计和实施不合理等造成结果偏倚或模型与疾病匹配度不高所导致^[19]。

而中医药动物实验研究则更具备特殊性,目前相当多的中医药效评价的研究只遵循西医疾病模式,未能遵循中医学理论的指导,忽视了证的存在,或是所采用的造模方法并不能体现方药所主治的证候,这就可能导致病、证分离或者药、证分离等,从而出现临床有效验的方药在基础实验中无法验证,而动物实验中疗效较好的方药却无法在临床中得到体现^[20]。这就为病证结合模型的研究提出了更高的挑战和要求,然而目前中医药动物实验研究的方法尚未取得突破性的进展,仍然存在造模因素混杂、脱离临床、指标与证候关联度差等诸多问题^[21]。此外,动物实验系统评价发表的报告,尤其是中文系统评价的质量较低,在一定程度上也影响了对后续临床研究的指导价值,有可能造成结论上的误导和资源的浪费^[15,22]。

综上,尽管目前中医药动物实验研究在方法学上、成果发表及转化上存在诸多问题尚未解决,与此同时,动物实验系统评价的研究方法也存在一定局限,但作为当前可供选择的一种综合评价方法,动物实验系统评价能够对中医药有效性与安全性进行相对客观、全面的定性与定量评价,其在提高药效评价精确性的同时,也能够促进研究成果向临床转化,因此是目前相对可靠的选择。

参考文献

[1] 靳英辉,吴世文,拜争刚,等. 系统评价与Meta分析的内涵及价值[J]. 同济大学学报:医学版,2019,40(1):105-111.

[2] 曾宪涛,田国祥,张超,等. Meta分析系列之十五:Meta分析的进展与思考[J]. 中国循证心血管医学杂志,2013,5(6):561-563,587.

[3] 熊玮,魏强,刘雪梅. 动物实验研究的系统评价简介[J]. 中国循证医学杂志,2005,5(2):161-163,173.

[4] ZHENG Q, HUANG YY, ZHU PC, et al. Ligustrazine exerts cardioprotection in animal models of myocardial ischemia/reperfusion injury: preclinical evidence and possible mechanisms[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2018, 9(7):729.

[5] HOOIJMANS CR, RITSKES-HOITINGA M. Progress in using systematic reviews of animal studies to improve translational research[J]. *PlosMed*, 2013, 10(7):e1001482.

[6] PERNA A, REMUZZI G. Abnormal permeability to proteins and glomerular lesions: a meta-analysis of experimental and human studies[J]. *Am J Kidney Dis*, 1996, 27(1):34-41.

[7] 李禾,贺争鸣. 实验动物科学的发展及其在中医药研究中的应用[J]. 中国中医药信息杂志,1996,3(7):23-24.

[8] 刘蕾,郭淑贞,王伟. 中医证候研究的现状及发展趋势[J]. 中华中医药杂志,2008,23(8):661-663.

[9] 黄越燕. 病证结合动物模型的研究现状与思考[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(10):1459-1462.

[10] 仇琪,李春,王勇,等. 心肌缺血模型大鼠血瘀证相关信息的评价[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(9):974-977.

[11] POUND P, EBRAHIM S, SANDERCOCK P, et al. Where is the evidence that animal research benefits humans[J]. *BMJ*, 2004, 328(7438):514-517.

[12] KE-JIAN Z, JIA-ZHEN Z, XIAO-YI B, et al. Shexiang Baoxin Pills for Coronary Heart Disease in Animal Models: Preclinical Evidence and Promoting Angiogenesis Mechanism[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8(6):404.

[13] QUN Z, JIA-ZHEN Z, XIAO-YI B, et al. A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis of Astragaloside IV for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9(7):795.

[14] SUEN CM, ZHAI A, LALU MM, et al. Efficacy and safety of regenerative cell therapy for pulmonary arterial hypertension in animal models: a preclinical systematic review protocol[J]. *Systematic Reviews*, 2016, 5(1):89.

[15] 刘雅莉,张鹏,贺万斌,等. 提高动物实验报告质量促进动物实验系统评价发展[J]. 中国循证儿科杂志,2011,6(3):233-236.

[16] CHALMERS I, GLASZIOU P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence[J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2009, 374(9692):786-786.

[17] LUND H, BRUNNHUBER K, JUHL C, et al. Towards evidence based research[J]. *Bmj*, 2016, 355(1):i5440.

[18] HACKAM DG, REDELEOER DA. Translation of research evidence from animals to humans[J]. *JAMA*, 2006, 296(14):1731-1732.

[19] PEREL P, ROBERTS I, SENA E, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review[J]. *BMJ*, 2007, 334(7586):334.

[20] 王灿,苗艳艳,苗明三. 中医药动物实验研究的再思考[J]. 中医学报,2015,30(4):548-550.

[21] 彭丹虹,王燕萍,刘晓琪,等. 中医病证结合动物模型评价体系的现状分析[J]. 中华中医药学刊,2017,35(8):2027-2030.

[22] 赵韫,唐晓宇,寇城坤,等. 动物实验系统评价/Meta分析的质量和报告特征[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(8):871-877.