

南硕, 宫欢欢, 李秀敏, 等. 基于中西医临床病症特点的角膜炎动物模型分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(9): 113-120.
Nan S, Gong HH, Li XM, et al. Analysis of animal models of keratitis based on the characteristics of clinical conditions of traditional Chinese and Western medicines [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(9): 113-120.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.09.013

基于中西医临床病症特点的角膜炎动物模型分析

南 硕, 宫欢欢, 李秀敏, 苗明三*

(河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

【摘要】 角膜炎是眼科常见疾病,且具有较高的致盲率。本文查阅大量角膜炎动物模型的相关文献,总结和分析目前已有的角膜炎动物模型的机制,并结合已制定的中西医临床诊断标准,对模型进行中西医临床吻合度的评价,并对其优点和不足进行分析,并提出一些建议。发现现存模型大多是以西医理论为基础的造模方法,缺少中医诊断标准;模型多以单个因素造模,不能很好地模拟出疾病真实的病变过程;模型的诊断缺少表观指标;建议对动物采用病证结合的方式进行造模。制备具有较高临床吻合度的角膜炎动物模型,并建立完善的评价标准是非常重要的,在现代医学实验中能帮助我们更好地认识角膜炎的发生发展规律,并对其进行有效预防及治疗。

【关键词】 角膜炎;动物模型;病症结合;中西医;诊断标准

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 09-0113-08

Analysis of animal models of keratitis based on the characteristics of clinical conditions of traditional Chinese and Western medicines

NAN Shuo, GONG Huanhuan, LI Xiumin, MIAO Mingsan*

(School of Pharmacy Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

【Abstract】 Keratitis is a common ophthalmic disease with a high rate of blindness. This article reviews the relevant literature on animal models of keratitis, summarizes and analyzes the mechanisms of existing animal models of keratitis, and evaluates the clinical anastomosis degree of traditional Chinese and Western medicines in combination with the established clinical diagnostic standards of traditional Chinese and Western medicines, analyzes their advantages and disadvantages, and provides suggestions. Most existing models are based on Western medical theories and lack the diagnostic standards of traditional Chinese medicine. The model is mostly established by a single factor that cannot simulate the actual lesion process of the disease. Diagnosis of the model lacks apparent indicators. It is recommended that animals are modeled by combining disease evidence. It is very important to prepare animal models of keratitis with high clinical compatibility and establish efficient evaluation standards to better understand the occurrence and development of keratitis in modern medical experiments and effectively prevent and treat the disease.

【Keywords】 keratitis; animal model; combination of disease and symptom; traditional Chinese and Western medicines; diagnostic criteria

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金(82274119);岐黄学者(国中医药人教函2022-6);河南省重大公益专项(201300310100)。

【作者简介】 南硕(1999—),女,硕士研究生,研究方向:中药学。E-mail: 1462155133@qq.com

【通信作者】 苗明三(1965—),男,教授,研究方向:中药学。E-mail: miaomingsan@163.com

角膜类疾病是目前致盲的重要原因,其危害程度仅低于白内障。角膜炎有较高的致盲率,为临床最常见的眼科疾病,是导致视力损伤和失明的重要原因^[1]。临床症状主要有灼热、异物感、刺痛、怕光、流眼泪、视觉减退及分泌物增加等,且疾病持续时间较长^[2-3]。西医以抗病毒或抗生素等药物为主进行治疗,但易产生耐药性^[4]。中医认为角膜炎常见病因有饮食不当、外感六淫、劳倦、七情内伤等;病机为五脏功能失调,主要责于心、肝、胆、肺,病久不愈多为肾虚^[5]。在用药上,重视全身与眼部的辨证关系,在用清热解毒药时配合使用吴茱萸、炮姜等温热之品可以增加疗效^[6]。本文根据角膜炎的中西医临床特点,对现有常用角膜炎动物模型的制备方法进行归纳并分析,为相关角膜炎动物模型的进一步完善,以及为动物实验研究提供一定的参考。

1 角膜炎的病因病机

1.1 现代医学病因病机

角膜炎病因可能为外伤导致的细菌、真菌、病毒、原生生物等病原体感染或机体的免疫功能低等因素,反复发作,可单眼或双眼发病,对视力产生严重威胁^[7]。其病机主要是角膜上皮出现不同程度的缺损,炎症细胞浸润,角膜基质纤维出现不同程度的水肿^[8],还可能导致前房积脓,角膜穿孔,可能引起眼球萎缩或眼内炎^[9]。

1.2 中医学病因病机

角膜炎中医上称其为“聚星障”是因为外感风邪、挟热化火,导致黑睛生翳似细小星点状,且会伴有怕光、涩疼、流泪的症状^[10]。角膜炎常见病因主要有饮食不当、外感六淫、劳倦、七情内伤、瘀血内阻、痰湿内停六个方面,其中与本病发病关系最为密切的为湿、热、风、痰、瘀。病机多标实为主,或虚实夹杂^[11]。

2 角膜炎的临床特点分析

2.1 西医诊断标准及特点

西医主要通过临床症状、实验室诊断、显微镜检查及组织病理学特征等方式,结合患者的病史等对角膜炎做出临床诊断。本文参照 2013 年出版的《眼科学》和国家中医药管理局 1994 年发布的《中医病证诊断疗效标准》^[12]及文献^[13-16]的标准,拟定以下角膜炎西医诊断标准 5 条,参考模型评价新方法^[17],给以下诊断标准赋值:临床症状较为明显,赋

值为 30%,实验室诊断较为准确,赋值为 30%,组织病理学赋值 20%,其余各项各赋值为 10%,合计 100%,详见表 1。

2.2 中医诊断标准及特点

角膜炎的中医诊断标准根据 2019 年发布的《中医内科病证诊断疗效标准》^[18]和 2000 年发布的《中医眼科学》及相关文献^[19]所制定。中医临床证型分为风寒犯目、风热上犯、湿热蕴蒸、肝火炽盛、阴虚邪恋等。总结以下中医诊断标准,主症归纳为:(1)视觉模糊,(2)睫状体充血,(3)怕光流泪,(4)体温升高,(5)头痛小便短赤,(6)睫状体充血,(7)反复发作,(8)怕冷;次症归纳为:(1)热重寒轻,(2)喉咙痛,(3)寒重热轻,(4)头重胸闷。根据文献^[17],主症赋值 10%,次症赋值核心指标赋值 5%,合计 100%,详见表 2。

3 角膜炎动物模型分析

3.1 模型动物的选择

角膜炎动物模型常用的动物有兔、鼠、猴、树鼩等^[20]。猴子的价格昂贵,不能进行大规模的实验;树鼩的研究历史较短,获得的实验结果可靠性不高^[21],因此使用频率较高的是兔和鼠。

3.2 动物模型与临床吻合度

由于角膜炎发病率和致盲率的增加,严重威胁人类的眼部健康,为了更好地研究角膜炎的发病机制,建立贴合临床疾病发生发展的动物模型对于角膜炎的研究非常重要。根据文献^[17],将综合吻合度高于或等于 70%的模型确定为高吻合度模型,50%~70%的模型确定为一般吻合度模型,低于或等于 50%的模型确定为低吻合度模型。具体模型特点与吻合度见表 3。

3.3 吻合度分析

对以上模型吻合度进行分析可得:基质内注射法制备的真菌性角膜炎模型和损伤眼浅层角膜法制备的细菌性角膜炎模型西医临床吻合度为 70%属于高吻合度模型;角膜表面镜片术法和前眼房注射法为 60.7%属于一般吻合度模型;角膜表面划痕法模型的临床吻合度为 38.2%;角膜表面镜法制作的棘阿米巴感染模型吻合度为 25.7%;二者属于低吻合度模型。而通过对中医临床吻合度分析得:损伤眼浅层角膜法和角膜接触镜法吻合度为 65%属于一般吻合度模型,其他吻合度都较低属于低吻合度模型。基质内注射法操作方便,有很好的重复性,

表 1 角膜炎西医诊断标准
Table 1 Western diagnostic criteria for keratitis

分类 Classification	表现 Presentation
(1) 临床症状、病史 (1) Clinical symptoms, medical history	①角膜外伤史;②发病急,有疼痛、怕光、流泪、分泌物增加等。 ①History of corneal trauma;②Acute onset, pain, photophobia, tearing, increased discharge, etc. ①病灶刮片检查;病原体阳性。 ②血常规检查:中性粒细胞增多。
(2) 实验室诊断 (2) Laboratory diagnosis	③PCR 检测:阳性。 ①Lesion scraping examination; positive for pathogens. ②Blood routine examination; neutrophilia. ③PCR test; positive.
(3) 裂隙灯显微镜检查 (3) Microscopic examination of slit lamps	①真菌性可见菌丝苔被、浸润病灶或脓包,病变区灰白色隆起。 ②细菌性浸润区上皮水肿,有基质和脓性分泌物渗出。 ③病毒性见浸润,前房积脓,中央区脓包,角膜模糊,部分可见云翳。 ④棘阿米巴性角膜前基质层浸润,周围基质水肿,大量血管细微结构,白色浸润灶。 ①Fungal mycelial lichen, infiltrating lesions or pustules, and gray-white bulges in the lesion area. ②Epithelial edema in the bacterial infiltrate zone, with stromal and purulent discharge exudation. ③Viral see infiltration, anterior chamber empyema, central pustules, corneal blurredness, and some clouds. ④Acanthamoebic anterior stroma layer infiltration, surrounding stromal edema, a large number of fine structures of blood vessels, white infiltrates.
(4) 角膜激光共聚焦显微镜 (4) Corneal laser confocal microscopy	①真菌性病变区有真菌菌丝或孢子,基质纤维增生,炎症细胞浸润,菌丝杂乱。 ②细菌性病变区有大量炎症与树突状细胞,边缘组织水肿,病灶区结构不清。 ③病毒性有大量树突状细胞在基底膜下,神经纤维主干的分支、直径和密度减少。 ④棘阿米巴性包囊有厚壁结构,杂乱无章,部分存在基质内空腔。 ①Fungal lesions have fungal hyphae or spores, matrix fiber hyperplasia, inflammatory cell infiltration, and hyphae mess. ②There are a large number of inflammation and dendritic cells in the bacterial lesion area, edema of marginal tissue, and unclear structure of the lesion area. ③Virus has a large number of dendritic cells under the basement membrane, and the branches, diameter and density of the main stem of nerve fibers are reduced. ④Acanthamoebic cysts have a thick-walled structure, are disorganized, and some of them have intrastromal cavities.
(5) 组织病理学特征 (5) Histopathological features	①充血;②角膜有溃疡,黄色或灰白色浸润点,黄分泌物,荧光素染色阳性;③前房积脓,严重者角膜穿孔或化脓性眼内炎。 ①Hyperemia;② Cornea has ulcers, yellow or gray-white infiltrates, yellow secretions, fluorescein staining positive;③ Hypopyon, severe corneal perforation or purulent endophthalmitis.

也有较高的感染率;但此方法在一定程度上破坏了鼠角膜的正常结构,与人角膜自然感染过程存在不同,所以此基质内注射法感染角膜炎更多是用来判断其药物疗效和探究诊断方法^[21]。角膜接触镜法将感染角膜的过程进行了更好地还原,不但使感染率提高,而且还能研究其发病机制和过程;但该方法操作较为困难,花费时间较长,对实验动物的麻醉时间和操作人员有较高的要求。前眼房注射法所使用的病毒少、对角膜损伤小。但该操作对研究

人员的技术要求高。

4 讨论

角膜是一种无血管的透明组织,对视觉功能至关重要^[39]。角膜炎为眼科常见多发病,治疗角膜炎现代医学多采用药物治疗,如更昔洛韦联合糖皮质激素治疗单纯疱疹病毒性角膜炎^[40],纳他霉素配合伏立康唑治疗真菌性角膜炎^[41],左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎^[42]等。中医称角膜炎为聚星障,

表 2 角膜炎中医诊断标准
Table 2 TCM diagnostic criteria for keratitis

辨证分型 Syndrome differentiation of TCM	主要症状 Cardinal symptom	次要症状 Secondary symptom	舌脉 Tongue and pulse
风热上犯 Wind and heat offend	视觉突然模糊,睫状体充血赤红,体温升高,怕冷怕光。 Vision is suddenly blurred, the ciliary body is hyperemic and red, the body temperature rises, fear of cold, fear of light.	热重寒轻,喉咙痛。 Heat is heavy and cold, and the throat is sore.	舌苔薄黄,脉浮数。 Tongue is thin and yellow, and the veins are floating.
风寒犯目 Wind chill is invigorating	视觉模糊,睫状体充血微红,体温升高,怕冷,流泪,怕光。 Blurred vision, hyperemia and redness of the ciliary body, increased body temperature, fear of cold, tearing, fear of light.	寒重热轻。 Cold heavy and hot light.	舌苔薄白,脉浮紧。 Tongue is thin and white, and the veins are tight.
肝火炽盛 Liver is blazing	视觉模糊较严重,眼睑红肿头痛,小便短赤,怕光流泪。 Vision blur is more serious, eyelids are red, swollen and headache, urine is short and red, and tears are afraid of light.	白晶上血色鲜红。 Blood on the white crystal is bright red.	口苔苦黄,脉弦数。 Bitter moss in the mouth, pulse number.
湿热蕴蒸 Moist heat and steaming	视觉模糊,发作反复,小便短赤,病程长。 Blurred vision, recurrent seizures, short urine, long course of disease.	头重胸闷,大便不成形,口粘。 Heavy head and chest tightness, unformed stool, sticky mouth.	舌苔红或黄腻,脉濡。 Tongue is red or yellow, and the pulse is wet.
阴虚邪恋 Yin and evil love	病程长,长时间不痊愈,怕光,睫状体充血,微红。 Course of the disease is long, it does not heal for a long time, photophobia, ciliary hyperemia, reddish.	眼内干涩。 Dryness in the eyes.	舌红少津,脉细或数。 Tongue is red and less jin, and the pulse is thin or counting.

该病多由风邪犯目,风热相搏,肝火内炽,上攻于目,热病后损耗津液,复感风邪或阴虚致病^[43]。中医通过疏风清热、平肝泻火等方式进行治疗,根据病程可使用新制柴连汤加减,龙胆泻肝汤加减或银翘散等,临床疗效显著,能起到疏散风热,退翳明目的功效^[44]。但经研究表明,仅使用西药治疗角膜炎有不良反应多和复发率高的缺点,仅使用中药又有患者依从性差、疗程长的缺点^[45],而中西医结合治疗更符合治疗需求,对治疗更有针对性,且预后效果好。因此建立具有中西医临床病证特点的角膜炎动物模型是中西医结合治疗、药物选择的关键^[46]。

本文对现有角膜炎动物模型通过对中西医临床诊断标准进行赋值,并评价其吻合度,得到与西医诊断标准吻合度较高的模型有基质内注射法制备的真菌性角膜炎模型,角膜接触镜法制备的细菌性角膜炎模型,其次为角膜表面镜片术法,角膜表面划痕法,前眼房注射法。现有模型与中医诊断标

准的吻合度都比较低,主要是由于对模型动物的症状进行评价时缺少对中医证型的分析。一个好的动物模型,不但需要对西医临床症状进行诊断,还要结合中医证型进行混合分析评价,例如增加观察动物的舌苔、辨别寒热等来分析角膜炎的中医证型。采用中医相关指标的动物模型可以弥补仅有西医造模方法的不足,充分发挥中西医优势,利于临床治疗和药物研发^[47]。理想的动物模型应符合预测、结构、表观 3 个效度标准进行全面分析^[48]。角膜炎较明显的表观临床症状有怕光、流泪、分泌物增多等,但已有动物模型实验并未提到这几种症状,大多进行指标检测、解剖观察和显微镜观察,造成动物的浪费和耗材的增加。故角膜炎动物模型实验中可通过观察模型动物的是否有分泌物、流泪及畏光等表观指标作为参考。表观指标可作为造模成功标准的重要参考,用多个指标体系对动物模型进行综合评价可提高其造模方法的准确度^[49]。

疾病一般是由多个因素引起的,而目前所采用

表 3 基于中西医临床病症特点的角膜炎动物模型分析

Table 3 Analysis of animal models of keratitis based on the characteristics of clinical conditions of traditional Chinese and Western medicine

分类 Classification	模型 Model	造模方法 Molding method	动物 Animal	模型特征 Model character	与临床症状的吻合度 Consistency with clinical symptoms
真菌性角膜炎 Fungal keratitis	茄病镰刀菌感染模型 ^[22-23] <i>Fusarium nightshade</i> infection model	角膜基质内接种孢子悬液 Inoculate the spore suspension in the corneal stroma	雄性豚鼠 Male guinea pigs	机制:茄病镰刀菌的生物膜形成能力是致病的关键因素。 Mechanism: <i>Fusarium nightshade</i> 's biofilm-forming capacity is a key factor in pathogenesis. 优点:操作方便,有良好的重复性和感染率。 Advantages: Easy to operate, good repeatability and infection rate. 缺点:破坏了角膜的正常结构,与自然感染有差异。 Disadvantages: Destruction of the normal structure of the cornea, differing from natural infection.	符合西医指标:(1)②、(2)①②③、(3)①、(4)①、(5)①②③;中医:(1)①②③⑥ Meet the indicators of Western medicine: (1)②、(2)①②③、(3)①、(4)①、(5)①②③; traditional Chinese medicine: (1)①②③⑥
	白色念珠菌感染模型 ^[24] Model of <i>Candida albicans</i> infection	角膜表层镜片法 Corneal superficial lens method	小鼠 Mouse	机制:念珠菌通过胞吞作用侵入角膜上皮,入侵蛋白白导,并通过蛋白水解酶破坏角膜上皮细胞的紧密连接。 Mechanism: <i>Candida</i> invades the corneal epithelium through endocytosis, mediated by invading proteins, and disrupts the tight junctions of corneal epithelial cells by proteolytic enzymes. 优点:操作方便,有良好的重复性和感染率。 Advantages: Easy to operate, good repeatability and infection rate. 缺点:感染过程破坏了角膜的正常结构,与人角膜自然感染过程存在差异。 Disadvantages: Infection process destroys the normal structure of the cornea, which is different from the natural infection process of the human cornea.	符合西医指标:(1)②、(2)①②③、(3)③、(5)①②;中医:(1)①②③⑥ Meet the indicators of Western medicine: (1)②、(2)①②③、(3)③、(5)①②; traditional Chinese medicine: (1)①②③⑥
病毒性角膜炎 Viral keratitis	巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染模型 ^[25-27] Cytomegalovirus infection model	前眼房注射 CMV CMV is injected into the anterior atrium	大鼠 Rats	机制:CMV 在离开宿主细胞感染邻近细胞之前伪 G1 期复制和组装现象已被证明与角膜炎有关。 Mechanism: Phenomenon of pseudo-G1 phase replication and assembly of CMV before it leaves the host cell to infect neighboring cells has been shown to be associated with keratitis. 优点:病毒用量少、对角膜损伤小。 Advantages: Less virus dosage, less damage to the cornea. 缺点:对研究人员的技术要求高。 Disadvantages: High technical requirements for researchers.	符合西医指标:(1)②、(2)①②③、(4)③、(5)②③;中医:(1)①②③⑤⑧、(2)① Meet the indicators of Western medicine: (1)②、(2)①②③、(4)③、(5)②③; traditional Chinese medicine: (1)①②③⑤⑧、(2)①
	单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus, HSV-1)感染模型 ^[28-30] Herpes simplex virus infection model	角膜划痕接种 HSV-1 Corneal scratch inoculation with HSV-1	小鼠 Mouse	机制:HSV-1 使细胞坏死,并释放病毒粒子感染角膜。 Mechanism: HSV-1 causes cell necrosis and releases virions to infect the cornea. 优点:操作比较简单。 Advantages: Operation is relatively simple. 缺点:破坏了角膜的正常结构,与自然感染有差异。 Disadvantages: Destruction of the normal structure of the cornea, differing from natural infection.	符合西医指标:(2)②、(3)③、(5)①②;中医:(1)①④⑤⑦⑨、(2)① Meet the indicators of Western medicine: (2)②、(3)③、(5)①②; traditional Chinese medicine: (1)①④⑤⑦⑨、(2)①

续表3

分类 Classification	模型 Model	造模方法 Molding method	动物 Animal	模型特征 Model character	与临床症状的吻合度 Consistency with clinical symptoms
细菌性角膜炎 Bacterial keratitis	铜绿假单胞菌感染 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , PA) 模型 ^[31-34] Model of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection	角膜接触镜法: 给小鼠佩戴事先接触过 PA 的隐形眼镜 Contact corneal method: mice are given contact lenses that have been exposed to PA beforehand	小鼠 Mouse	机制: PA 分泌的一些蛋白酶能破坏角膜基质的胶原蛋白。 Mechanism: Some proteases secreted by PA can destroy collagen in the corneal stroma. 优点: 将感染角膜的过程尽可能进行模拟和还原。 Advantage: Process of infection of the cornea is simulated and restored as much as possible. 缺点: 操作具有难度, 实验动物的麻醉时间及实验操作人员有较高要求。 Disadvantages: Operation is difficult, the anesthesia time of the experimental animal and the experimental operator have high requirements.	符合西医指标: (1)②、(2)①②③、(3)②、(5)①②; 中医: (1)①②③④⑥⑧、(2)① Meet the indicators of Western medicine: (1)②、(2)①②③、(3)②、(5)①②; traditional Chinese medicine: (1)①②③④⑥⑧、(2)①
	金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) 感染模型 ^[35] Model of <i>Staphylococcus aureus</i> infection	损伤兔眼浅层角膜后感染金黄色葡萄球菌 Damage to the superficial cornea of the rabbit eye is followed by infection with <i>Staphylococcus aureus</i>	新西兰大白兔 New Zealand white rabbit	机制: 葡萄球菌蛋白酶增加了角膜细胞的粘附和侵袭。 Mechanism: Staphylococcal protease increases corneal cell adhesion and invasion. 优点: 细菌性角膜炎是目前眼科最常见和严重的, 具有典型性和代表性。 Advantages: Bacterial keratitis is currently the most common and serious in ophthalmology, typical and representative. 缺点: 局部感染后, 症状难以维持; 泪液所含抗菌物质使含菌量减少。 Disadvantages: After local infection, symptoms are difficult to maintain; Antibacterial substances contained in the tears reduce the amount of bacteria.	符合西医指标: (1)②(2)①②③、(3)②、(4)②、(5)①②③; 中医: (1)①②③④⑥⑧、(2)① Meet the indicators of Western medicine: (1)②(2)①②③、(3)②、(4)②、(5)①②③; traditional Chinese medicine: (1)①②③④⑥⑧、(2)①
致病性原虫 Pathogenic protozoa	棘阿米巴 (<i>acanthamoeba</i>) 感染模型 ^[36-38] Acanthamoeba infection model	角膜表面镜片术法 Corneal surface lensing	新西兰大白兔 New Zealand white rabbit	机制: 棘阿米巴与角膜发生粘附后, 产生各种蛋白酶入侵角膜基质层。 Mechanism: After the adhesion of Acanthamoeba to the cornea, various proteases are produced to invade the corneal stromal layer. 优点: 感染时间短, 发病率高。 Advantages: Short duration of infection, high incidence. 缺点: 操作具有难度, 对实验动物的麻醉时间与操作人员有较高要求。 Disadvantages: Operation is difficult, and the anesthesia time and operator of the experimental animal have high requirements.	符合西医指标: (2)①②、(3)④、(4)④(5)②③; 中医: 主证(1)①⑥ Meet the indicators of Western medicine: (2)①②、(3)④、(4)④(5)②③; traditional Chinese medicine: (1)①⑥

的仅用单个因素造模不能很好的模拟出疾病真实的病变过程。多因素复合造模方法不但可以提高造模的效率与质量, 而且能缩短造模的时间^[50]。相关文献记载的动物模型大多是通过不同方法感染微生物这一单因素引起的角膜炎, 这些模型缺少中医特色, 应结合中医病因建立多因素复合模型。中医认为角膜炎的病位在黑睛, 属于风轮, 风轮内应肝胆, 与五脏中之肝胆关系密切, 且发病多由风热犯目、肝胆火炽、湿热犯目, 阴虚内热这几个病因引起, 可以采用生物、物理、化学等因素引起的以上几

个致病因素施予动物, 结合以上因素, 从而建立角膜炎的复合模型^[50]。

中医理论认为眼与气血、津液、经络、脏腑关系密切, 眼部疾病是机体失调的局部反应, 诊断方面强调辨病与辨证相结合^[51], 因此建议造模时采用病证结合的方式。病证结合的造模思路一般分为两种: 一是病因和病理两种因素相复合造模, 就是中医病因因素“证”和西医病理因素所导致的“病”结合, 如上述角膜炎复合模型, 将二者同时或先后施于实验动物; 二是对疾病动物模型进行辨证造模,

也就是不用和“证”相关的致病因素,而是由正向思维进行评价或逆向思维进行反证,从疾病模型中找出中医证候的属性^[52]。该造模方法使“病”与“证”两者相互依存,是现代动物模型研究的发展趋势^[53]。有学者提出,证候与疾病不可以完全分裂看待,中医证候的变化原本就存在于疾病发展过程中。在建立西医角膜炎动物模型的基础上,观察其建立后中医证型的表现及形成过程中证的演变,从而确定该角膜炎病证结合模型^[54]。

动物模型不仅让我们了解了角膜炎感染的过程,而且有助于更好地研究宿主对其所做出的免疫反应,这是细胞或组织培养模型中所缺失的^[55]。通过开发和使用与生理有关的模型,并接近病原体感染人眼的环境和机制,将促进我们更全面的理解疾病的发生发展。

参考文献:

[1] 吕健,曾思明,蒋莉,等.活体共聚焦显微镜在微生物性角膜炎诊断中的应用进展[J].国际眼科杂志,2020,20(12):2070-2073.

[2] Gauthier AS, Noureddine S, Delbosc B. Interstitial keratitis diagnosis and treatment [J]. J Fr Ophtalmol, 2019, 42(6): e229-e237.

[3] Lakhundi S, Siddiqui R, Khan NA. Pathogenesis of microbial keratitis [J]. Microb Pathog, 2017, 104: 97-109.

[4] 邵月平.维生素C治疗角膜炎、角膜溃疡的效果与作用机制研究[J].中国现代药物应用,2017,11(24):88-89.

[5] 罗微媚,潘美丽,陈宇清.病毒性角膜方治疗单纯疱疹病毒性角膜炎临床观察[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(15):131,133.

[6] 庞荣,马军玲,王新玲,等.庞赞襄辨证治疗角膜炎的经验[J].临床合理用药杂志,2017,10(34):104-105.

[7] 冯莉娟,贾艳妮,李凤洁,等.棘阿米巴角膜炎角膜移植术后复发危险因素及治疗效果[J].中华实验眼科杂志,2021,39(7):619-625.

[8] 孙毅,鲜亿鲜,曾妮,等.真菌性角膜炎临床转归与病理分析[J].眼科新进展,2012,32(2):177-180.

[9] 裴玉喜,叶险峰.龙胆泻肝汤配合针灸治疗肝胆火盛型细菌性角膜炎临床研究[J].河南中医,2017,37(4):696-698.

[10] 陈水龄,陶方方,宋剑涛,等.益气解毒法治疗复发性单纯疱疹病毒性角膜炎临床经验[J].北京中医药,2022,41(3):296-297.

[11] 金明.从五脏-五轮辨析眼表炎症[J].中国中医眼科杂志,2020,30(3):162-165.

[12] 国家中医药管理局.国家中医药管理局发布中华人民共和国中医药行业标准——《中医病证诊断疗效标准》[J].中医药管理杂志,1994,2(6):2.

[13] 赵见敏,骆阳,骆晔,等.感染性角膜炎的流行病学特征及临床病理探析[J].现代实用医学,2020,32(10):1240-

1241, 1304.

[14] 郭俊松.浅析感染性角膜炎的规范化诊断及治疗效果[J].中国卫生标准管理,2017,8(3):40-41.

[15] 王俊,王宇,彭柿杰,等.PCR检测技术在真菌性角膜炎快速诊断中的应用[J].检验医学与临床,2020,17(9):1183-1185.

[16] 但超,谢华桃,王峥嵘,等.角膜激光共聚焦显微镜在单眼感染性角膜炎疾病诊断中的应用[J].现代生物医学进展,2022,22(8):1444-1449.

[17] 田硕,曹利华,苗明三,等.基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法[J].中药药理与临床,2017,33(6):165-169.

[18] 国家中医药管理局.聚星障的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》ZY/T001.1-94[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(4):191.

[19] 卢红宇.中西医结合治疗病毒性角膜炎临床观察[J].当代医学,2015,21(8):153-154.

[20] 刘科琳,王英,李君一,等.高血压动物模型的研究进展[J].中国耳鼻咽喉科杂志,2021,21(4):316-319.

[21] 李玉婷,李妍,王岚,等.微生物混合感染性角膜炎动物模型研究进展[J].国际眼科杂志,2022,22(2):230-234.

[22] 贺丹,高嵩,万雪,等.豚鼠镰刀菌性角膜炎模型的建立[J].中国老年学杂志,2014,34(18):5151-5153.

[23] Pinnock A, Shivshetty N, Roy S, et al. Ex vivo rabbit and human corneas as models for bacterial and fungal keratitis [J]. Albrecht Von Graefes Arch Fur Klinische Und Exp Ophthalmol, 2017, 255(2): 333-342.

[24] 晋秀明.真菌性角膜炎中NETs的形成与糖皮质激素对其影响的研究[A].2016年浙江省眼科学学术年会论文汇编[C];2016.

[25] Zhang S, Zang Y, Lu Q, et al. Establishing an animal model of cytomegalovirus keratouveitis in rats: broad infection of anterior segment tissue by cytomegalovirus [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(13): 22.

[26] 刘清娇,孙河.化坚二陈汤加减治疗湿热上犯型顽固性病毒性角膜炎案1则[J].中国中医眼科杂志,2021,31(8):587-588.

[27] 陈柳,邱敏,敏解杰.病原体感染角膜炎机制及动物模型研究进展[J].中国比较医学杂志,2022,32(4):137-144.

[28] Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of Herpes simplex keratitis: the host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation [J]. Ocul Surf, 2019, 17(1): 40-49.

[29] 聂爱芹,席蕾,席兴华,等.单纯疱疹病毒性角膜炎小鼠模型的建立及鉴定[J].国际眼科杂志,2012,12(11):2059-2061.

[30] 王珍,梁丽娜,马群英,等.双秦眼用凝胶对复发性单纯疱疹病毒性角膜炎小鼠的干预研究[J].中国中医眼科杂志,2022,32(9):684-690.

[31] Metruccio MME, Wan SJ, Horneman H, et al. A novel murine model for contact lens wear reveals clandestine IL-1R dependent

- corneal parainflammation and susceptibility to microbial keratitis upon inoculation with *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(1): 119-133.
- [32] 梁庆丰, 李彬, 张阳, 等. 兔铜绿假单胞菌性角膜感染后炎症失控反应发病机制及治疗研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(2): 125-131.
- [33] 王家良, 马宏杰, 冯磊, 等. 熊胆开明片对细菌性角膜炎肝经郁热型干预作用研究 [J]. *实用中医药杂志*, 2020, 36(12): 1522-1524.
- [34] 白玉玲, 安坤杰, 李兴双. 清热解毒、散风除翳法对细菌性角膜炎的作用机制研究 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(12): 1734-1738.
- [35] 缪明星, 陆琰. 阿奇霉素滴眼液对兔眼金黄色葡萄球菌及铜绿假单胞菌性角膜炎的治疗作用 [J]. *中南药学*, 2013, 11(7): 510-513.
- [36] 朱学军, 林秀丽, 胡建章, 等. 角膜表面镜片术建立兔棘阿米巴角膜炎模型 [J]. *眼科新进展*, 2010, 30(5): 418-421.
- [37] 冯宪敏, 王月华. 棘阿米巴角膜炎模型和实验室诊断研究进展 [J]. *吉林医药学院学报*, 2015, 36(2): 119-121.
- [38] 杜满, 亓晓琳, 刘廷, 等. 荧光染色法对组织病理诊断棘阿米巴性角膜炎价值的研究 [J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(11): 1922-1926.
- [39] Pang K, Lennikov A, Yang M. Hypoxia adaptation in the cornea; current animal models and underlying mechanisms [J]. *Animal Models Exp Med*, 2021, 4(4): 300-310.
- [40] 张彩玲, 温伟添. 更昔洛韦滴眼液联合小剂量糖皮质激素治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效 [J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(30): 145-148.
- [41] 李娜. 纳他霉素联合不同剂量伏立康唑治疗真菌性角膜炎的疗效与安全性评估 [J]. *中国处方药*, 2022, 20(1): 121-122.
- [42] 陶军. 左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎的效果、安全性与成本—效果分析 [J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(11): 33-35.
- [43] 吴豪, 魏伟. 魏伟辨证论治聚星障经验摘萃 [J]. *山东中医药大学学报*, 2018, 42(3): 246-247, 258.
- [44] 汤佳羽, 蹇文渊. 中医药治疗单纯疱疹病毒性角膜炎用药规律分析 [J]. *河南中医*, 2021, 41(2): 245-249.
- [45] 王莉, 齐梦, 李前进, 等. 系统评价中西医结合治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效 [J]. *生物加工过程*, 2019, 17(2): 195-201.
- [46] 梅玲, 勾雨丹. 中西医结合治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2019, 3(10): 118-119.
- [47] 张林焱, 白明, 苗明三. 基于中西医临床病证特点的急性胰腺炎动物模型分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(12): 196-201.
- [48] 苗明三, 彭孟凡, 刘思哲, 等. 基于文献分析的中医药动物模型评价方法介绍 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(1): 132-140.
- [49] 战晓玲, 李沧海, 姜廷良. 表证模型研究概况与展望 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(19): 213-220.
- [50] 任珍, 彭孟凡, 苗明三. 中医药动物模型评价方法的现状与思考 [J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(4): 219-222.
- [51] 梁丽娜, 李晓宇. 动物模型在中医眼科研究中的应用思考 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2022, 32(8): 589-593.
- [52] 钟森杰, 李静, 李琳, 等. 病证结合动物模型研究思路述评 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(8): 141-144.
- [53] 马程功, 马跃荣. 中医药证候动物模型的研究进展 [J]. *成都中医药大学学报*, 2018, 41(1): 119-123.
- [54] 李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展望 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(1): 104-110.
- [55] Astley R, Coburn P, Parkunan S, et al. Modeling intraocular bacterial infections [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 54: 30-48.

[收稿日期]2022-11-09