

人工气候箱在“六淫”研究中的应用

赖鹏华*，王彦晖，何宽其，李鹏程，卢大为

(厦门大学医学院中医系，福建省厦门市思明区大学路 168 号，361002)

基金项目：国家自然科学基金资助项目(81302876)；福建省自然科学基金资助项目(2013J05123)

[摘要] “六淫”的发生与气候密切相关，人工气候箱可以模拟出自然界可能出现的各种气候类型，为“六淫”实验研究的最重要手段之一，已在风、寒、湿、燥邪等研究中取得一定成果。然而由于气候对人体的影响规律尚不明确，所以研究中还存在同种邪气气候箱条件设置各异、动物在气候箱放置时间各异等问题，也是“六淫”研究今后要深入探讨的问题。认为随着人工气候箱的发展，可以模拟出更精确、复杂的气候环境，可望在“六淫”和其他气候相关科研中发挥更大作用。

[关键词] 人工气候箱；六淫；气候要素

“六淫”源于“六气”之变。自然界中风、寒、暑、湿、燥、火六种正常的气候为“六气”。《素问·至真要大论》指出“夫百病之生也，皆生于风、寒、暑、湿、燥、火，以之化之变也。”“六气”出现异常变化则称为“六淫”，因此，六淫的发生与气候密切相关。然而不同时间、不同地域气候条件迥异，且受外界影响极大，若在自然气候暴露下进行“六淫”的相关实验研究，不仅实验可控性和可重复性差，且观察周期漫长，费时费力。

人工气候箱是一种在人工条件下通过对气候的三要素——温度、湿度、光照进行有目的的组合，模拟出自然界可能出现的各种气候类型来研究气候因素与研究对象的特性之间的关系，最后得出规律性结果以指导生产与研究的精密仪器^[1]。它克服了时间、空间的限制，使被观察对象所处的气候环境具有可控性和可重复性，被广泛应用于植物、微生物、医学等领域，也是目前中医“六淫”动物实验研究最主要的手段之一。现将人工气候箱在“六淫”实验研究中的应用综述如下。

1 风邪

“风为百病之长”，风邪为病多兼夹他邪，因此，对风邪的研究多以风寒、风湿等单位。郭影

云等^[2]将人工气候箱设置为风速 6 m/s 每隔 1 min 吹 1.5 min、温度 $(6 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(50 \pm 4)\%$ 模拟风寒，昆明种小鼠每天 8h 置于其中接受刺激，与正常组 [饲养环境为温度 $(21 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(50 \pm 4)\%$] 比较，3 天后风寒组小鼠精神萎靡、活动减少、体重减轻、进食和饮水量减少。张伟等^[3]在寒凉包括恒定低温 $(10^\circ\text{C}$ 、 0°C 、 -10°C) 和温差 $(20 \sim -10^\circ\text{C}$ 、 $20 \sim 0^\circ\text{C}$ 、 $20 \sim -10^\circ\text{C}$) 的人工气候箱中把相对湿度调为 $90\% \sim 100\%$ ，并加 5 级左右风力模拟风湿之邪，观察其对寒邪的影响，发现风湿能够明显加重寒邪对肺脏的损害，从而引起炎症相关细胞因子不同程度的变化。

2 寒邪

陈会敏等^[4]将昆明小鼠每天分别置于 4°C 、 0°C 的气候箱中 4h 模拟寒邪侵袭 (湿度均为 $45\% \sim 60\%$)，7 天后小鼠肺部出现明显的病理改变，肺泡内出现大量的渗出液，但是 14 天后肺部水液潴留情况好转，肺泡腔内未见明显渗出液，说明小鼠对寒冷刺激的病理反应主要发生于初期，随着时间推移，小鼠对寒流刺激产生适应则进入恢复期。张伟等^[5]把人工气候箱分别设置为 10°C 、 0°C 、 -10°C 饲养 2h 与把温度在 1h 内分别骤降 $20 \sim 10^\circ\text{C}$ 、 $20 \sim 0^\circ\text{C}$ 、 $20 \sim -10^\circ\text{C}$ 六种模式，观察低温和温差所形成的相对低温对 Wistar 大鼠的影

* 通讯作者: dlph@163.com (0592) 2188673

响,结果显示,两种形式均能导致大鼠机体 Th1/Th2 免疫应答不同程度的失衡,且温差所形成的寒邪较绝对温度所形成寒邪的致病力更强,说明温度的骤然变化较缓慢变化致病作用明显。刘晓燕等^[6]对模型组 SD 大鼠实施双肾双夹法后与正常组、假手术组一起置于温度 17℃、相对湿度 60% 环境中饲养 2 周,然后保持相对湿度不变,温度在 30min 内下调至 5℃,8h 后恢复至 17℃,第 2 天重复降温过程 1 次,结果模型组脑出血发生率为 65%、脑梗死发生率为 0,其余两组则未发生脑出血及脑梗死。

3 湿邪

早在 20 世纪 90 年代,王新华、吴仕九等^[7-8]就以自制调温调湿箱模拟湿热环境制造湿热证动物模型,他们通过不同造模方法比较,认为以模拟气候环境加高糖高脂饮食及致病生物因子的综合方法造成温病湿热证大鼠模型较理想。其中吴仕九等研究者把 Wistar 大鼠饲以高糖高脂饲料 10 天后,放入自动调温调湿造模箱(温度 35℃,相对湿度 95%) 96h 后,灌胃给予鼠伤寒沙门菌,120h 再加强感染 1 次,然后移出置自然环境。结果造模箱大鼠体温逐渐升高,大部分动物出现嗜卧、食欲不振、饮水少、行动呆滞、毛发蓬松,部分出现黄腻苔,接近中医湿热证临床表现。程方平等^[9]将 Wistar 大鼠在正常温度、湿度环境下,高脂饲料喂养 2 周后放入人工气候箱中(温度 35℃,相对湿度 95%),每天上午 8~12 时、下午 13~17 时刺激两次,12 天后,间隔 4h 灌服大肠杆菌 2 次,继续放入人工气候箱至第 4 周为造模完成。造模中大鼠出现倦怠、嗜卧懒动、耸毛、食少、饮水量减少,少数大便表面存在少许黏液等症状、体征,与中医学湿热证基本相符,表明造模成功。张六通、章敏等^[10-11]将人工气候箱分别设置为相对湿度(90±4)%和温度(21±2)℃、相对湿度(90±4)%和温度(6±2)℃、相对湿度(90±4)%和温度(33±2)℃模拟外湿、寒湿、湿热环境,Wistar 大鼠每日放入刺激 8h,分别在 30 天时和 108 天时与相对湿度(50±4)%和温度(21±2)℃的正常组比较,结果高湿度组均出现饮食、饮水量减少,体重增长速度减慢,大便不成形,符合湿易困脾、“湿盛则濡泻”的特征。

4 燥邪

丁建中等^[12-13]按“温度—相对湿度—风”模

式,根据气象学中“候平均气温”划分,建立早秋、中秋和晚秋气候特点的外燥动物模型如下:温度(22±2)℃、相对湿度(33±2)%为早秋(温燥)模型,温度(15±2)℃、相对湿度(33±2)%为中秋(常燥)模型,温度(8±2)℃、相对湿度(33±2)%为晚秋(凉燥)模型,温度(15±2)℃、相对湿度(70±2)%为常温常湿对照,各组风速均设定为 2.5m/s,并于第 7 天经鼻常规滴种金黄色葡萄球菌,隔日重复 1 次。实验结果显示,温燥组皮肤表皮皱缩、汗腺减少、皮下结缔组织增生、气道上皮鳞状化生、气管纤毛片状缺损、肺泡淤血、水肿,40%浆液腺上皮黏液腺化生,呼吸道黏多糖分泌减少,血液黏度和红细胞聚集,而凉燥组的病变则略轻,且两组病理变化均以第 14 天最为明显,符合“燥性干涩、易伤津液、以肺为主要病变部位”的特点,为建立外燥动物模型提供了依据。高振等^[14-15]则以人工气候箱温度 6℃、相对湿度 25%~32.8%,每天刺激 10h(11:00-21:00)的方法模拟新疆维吾尔自治区特有的寒燥环境,21 天后与室温(25±3)℃、相对湿度 60%~80%的对照组比较,模型组小鼠外周血中的去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)明显低于对照组($P<0.01$),5-羟色胺(5-HT)高于对照组($P<0.05$),而脑中 NE、DA 和 5-HT 含量均显著高于对照组($P<0.01$)。由此推论,寒燥环境是西北寒燥证形成的主要原因;且西北寒燥证不是机体某一脏器的改变,而是整体性、全身性、系统性的改变。

5 小结

综观“六淫”实验研究现状,存在最主要问题是同种邪气的实验方法尚未统一,差异主要为以下两方面。①同种邪气气候箱条件设置各异。如前所述,造模条件设置多数参考本地区或好发地区的气候条件,同种邪气不同地区的实验造模条件各异,形成了目前“地方性模式”的造模方法。然而综观上述研究,虽然同种邪气模拟气候箱参数设定各异,但这是“量”的差异而非“质”的差别。如人体最适宜的环境湿度为相对湿度 40%~70%,上述实验“燥邪”的湿度分别设置为(33±2)%^[11-12]、25%~32.8%^[14-15],均低于其下限;“湿邪”湿度分别设置为(90±4)%^[10-11]、95%^[7-9],均高于上限。这种现象虽然给造模方法的标准化带来障碍,然而究其原因,与“六淫”

具有地域性相关,恰是“六淫”的特性,不必强求统一。但是要通过流行病学调查,统计分析气象因子影响疾病的相关规律,得出相关气象数据作为实验温度、湿度等参数设置的临床依据,使实验设计更具针对性和可靠性。②暴露时间各异,即动物在气候箱放置时间各异。实验动物不能持续置于气候箱饲养,以预防动物产生习服反应。“习服”,指本来对某种气候不适应的动物,因反复或较长期处于该动物生理所能忍受的气候环境中,逐渐引起生理机能的变化,使原来因气候应激失常的生理指标和生产性能逐渐趋于正常或有所恢复,而能习惯于这种气候环境^[16]。如陈会敏等^[4]实验所示,小鼠置于低温环境中 7 天后肺部出现明显的病理改变,但是 14 天后情况好转,说明小鼠已对寒流刺激产生适应。然而实验动物暴露于环境中多久产生习服目前尚未有统一论,因此,暴露时间多为研究小组通过反复多次预实验后内部暂时拟定的时间。这一现象与气候影响疾病发生发展的机理尚不明确相关,也是“六淫”研究今后要深入探讨的问题之一。

“六淫”是中医病因学说的重要部分,对它的研究不仅可以丰富“六淫学说”的内容,而且在气候变化对全球卫生造成的威胁日趋严重的今天,更有助于我们应用中医药理论防治气候变化对人类健康造成的威胁。解决环境控制的问题是“六淫”研究的前提和关键技术之一,随着相关技术的发展,人工气候箱也由单纯控制温度、湿度、光照、风速等参数发展到目前实现对 CO₂、O₂ 压强等的控制,可以模拟出更精确、复杂的气候环境,我们相信,人工气候箱可望在“六淫”和其他气候相关科研中发挥更大作用。

参考文献

[1] 吴金华, 陈仕国. 人工气候箱的研究现状综述[J]. 机电技术 2012 41(6): 182-185.
 [2] 郭彩云, 高鹏, 李俊莲, 等. 人工模拟不同外邪环境对正常及免疫低下小鼠一般情况的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(23): 2034-2036.
 [3] 张伟, 曹景涛, 刘海瑜. 风湿之邪对寒邪犯肺证大鼠肺脏细胞因子的影响[J]. 中西医结合学报 2008, 6(7): 278-281.
 [4] 陈会敏, 张六通, 李蓉. 外寒对小鼠肺组织水通道蛋白-1 表达影响的实验研究[J]. 时珍国医国药 2012, 23(4): 1025-1027.

[5] 张伟, 刘海瑜. 不同梯度变化的寒邪对大鼠细胞因子影响之差异的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(8): 600-602.
 [6] 刘晓燕, 郭霞珍, 李立华, 等. 寒邪诱发高血压大鼠脑出血发病中血管活性因子的变化[J]. 中医杂志, 2012, 53(6): 507-510.
 [7] 王新华. 温病湿热证病理造型及实验研究[J]. 广州中医学院学报, 1990, 7(3): 183-186.
 [8] 吴仕九, 杨运高, 杨钦河, 等. 温病湿热证动物模型的研制及清热祛湿法机理的探讨[J]. 中国中医药科技, 1999, 6(2): 65-67.
 [9] 程方平, 李家庚, 刘松林, 等. 湿热证大鼠模型的研制与评价[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(12): 2550-2552.
 [10] 张六通, 梅家俊, 黄志红, 等. 外湿致病机理的实验研究[J]. 中医杂志, 1999, 40(8): 496-498.
 [11] 章敏, 陈刚, 王勇, 等. 外湿致病动物模型研制探讨[J]. 中华中医药学刊 2008, 26(4): 748-750.
 [12] 丁建中, 张六通, 邱幸凡, 等. 外燥对小鼠气管上皮纤毛运动与呼吸道液分泌的影响[J]. 中医杂志, 2006, 47(8): 607-609.
 [13] 丁建中, 龚权, 张六通, 等. 温燥致病机制的实验研究[J]. 中医杂志, 2007, 48(11): 1024-1027.
 [14] 高振, 阿地力江·阿布力米提, 哈木拉提·吾甫尔. 干燥寒冷环境对小鼠生物表征的影响[J]. 科技导报, 2008, 26(14): 84-87.
 [15] 高振, 阿地力江·阿布力米提, 胡汉华, 等. 西北寒燥证候动物模型的生物学基础研究[J]. 科技导报, 2009, 27(2): 91-92.
 [16] Lagerspetz KYH. What is thermal acclimation? [J]. J Ther Bio, 2006, 31(4): 332-336.

(收稿日期: 2013-11-06; 修回日期: 2014-03-05)

[编辑: 黄健]

欢迎邮购《中医杂志》

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 年(半月刊), 每册 9.80 元(缺 5、6 期), 2011-2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 《中医杂志》2006-2009 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700

电话: (010) 64014411-3036