

王云姣,张婉勤,张军平,等. 心气虚血瘀证动物模型的构建与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(3): 405-412.
Wang YJ, Zhang WQ, Zhang JP, et al. Construction and evaluation of an animal model of heart qi deficiency and blood stasis syndrome [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(3): 405-412.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.03.017

心气虚血瘀证动物模型的构建与评价

王云姣,张婉勤,张军平,吕仕超*

(天津中医药大学第一附属医院,天津 300193)

【摘要】 中医证候模型起步较晚,为推动中医现代化的发展,要求深入研究和探讨中医证候动物模型。气虚血瘀证作为心血管疾病常见的证型,其动物模型的建立是中医证候实验研究的热点问题,通过对各种心气虚血瘀证动物模型造模方法进行研究,观察实验动物的宏观体征、超声心动图、血流动力学等指标,客观评价其造模方法,同时提出当前中医证候动物模型研究中存在的问题,并对其进行了展望,为今后探究心气虚血瘀证的临床治疗提供模型支持。

【关键词】 心血管疾病;气虚血瘀证;动物模型;模型评价

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 03-0405-08

Construction and evaluation of an animal model of heart qi deficiency and blood stasis syndrome

WANG Yunjiao, ZHANG Wanqin, ZHANG Junping, LYU Shichao*

(First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Corresponding author: LYU Shichao. E-mail:372272027@qq.com

【Abstract】 Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome models have only recently been explored. To promote the modernization of TCM, in-depth research, and discussion of TCM syndrome, animal models are required. As a common syndrome type of cardiovascular disease, the establishment of an animal model of qi deficiency and blood stasis syndrome is a hot issue in the experimental study of TCM syndrome. Through research on various animal models of heart qi deficiency and blood stasis syndrome, the macroscopic signs, echocardiography, hemodynamics, and other indicators of experimental animals were observed, and the modeling method were objectively ly evaluated. At the same time, the current animal model of TCM syndrome was proposed. The existing problems in the study and prospects of heart qi deficiency and blood stasis syndrome clinical treatment could be addressed by the development of new models.

【Keywords】 cardiovascular diseases; qi deficiency and blood stasis; animal model; model evaluation

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

证候是证的外候,是疾病某一阶段病理状态的高度概括,是中医学理论体系的核心内容。证候的物质基础是中医现代化研究的核心。借助多种现代技术手段,统一证候名称,明确辨证分型,规范证候诊断标准,实现证候的标准化更是当务之急^[1]。

中医学认为“有诸于内,必形诸于外”,证候的宏观表现必定伴随着微观本质的改变^[2],而深入探索证候的物质基础,需要借助动物的证候模型。以中医病因病机理论为基础,利用特定致病因素,模拟疾病发生发展的特征,复制与人体证候特点相似的动

【基金项目】天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程,中华中医药学会青年人才托举工程(CACM-2018-QNRC2-B04)。Funded by Tianjin Health and Family Planning Industry High-Level Talent Selection and Training Project, Chinese Society of Traditional Chinese Medicine Youth Talent Promotion Project(CACM-2018-QNRC2-B04)。
【作者简介】王云姣(1995—),女,硕士,研究方向:中医药防治心血管疾病。Email: wangyunjiao180@163.com
【通信作者】吕仕超(1985—),男,副主任医师,硕士生导师,研究方向:中医药防治心血管疾病。Email: 372272027@qq.com

物模型,是开展中医证候研究的必要条件^[3]。动物证候模型是基础和临床相互转化的桥梁,也是中医理论阐明与创新的重要方法。气虚血瘀证是心系疾病的主要证候,其动物模型的研究对诠释中医药防治心血管疾病的科学内涵具有重大意义。因此,本文以心气虚血瘀证动物模型为切入点,梳理其造模与评价的方法,以期促进心气虚血瘀证动物模型的规范化、标准化的进程^[4]。

1 心气虚血瘀证的科学内涵

《素问·痿论》云:“心主身之血脉”,心气通过推动和调控血液在脉管内的正常运行以维持人体正常生理功能。《中医临床诊疗术语国家标准(证候部分)》将心气虚血瘀证定义为“心气虚弱,运血无力,心脉瘀阻,以心悸气短,胸闷心痛,神疲乏力,面色紫暗,舌淡紫,脉弱而涩等为常见症的证候”。不同心系疾病气虚血瘀证的特点存在差异,如《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》^[5]指出急性心肌梗死气虚血瘀证以胸部刺痛、闷滞,活动后加重,可伴心悸短气,汗出乏力,舌质黯淡或有瘀斑,苔薄白,脉虚无力或弦细无力为特征;《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[6]指出慢性心衰气虚血瘀证表现为气短/喘息、乏力、心悸为主,兼倦怠懒言,自汗,语声低微,面唇紫暗等,舌质紫暗,苔白,脉沉、细或虚无力;《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》^[7]指出稳定型心绞痛气虚血瘀证以胸痛胸闷,劳则诱发为特点,症见心悸气短,倦怠乏力,自汗,面色淡白或晦暗,舌黯淡胖大,脉沉涩。研究显示,心气虚血瘀证与心电图、心功能、血流动力学等理化指标密切相关。心气虚血瘀证患者心电图 ST 段多为上斜型改变,心脏搏出量、心输出量(cardiac output, CO)、心脏指数等明显异常,红细胞压积(red blood cell specific volume, HCT)、纤维蛋白原等明显升高^[8]。目前,心气虚血瘀证的研究多局限在以症状、体征、理化指标作为衡量标准,缺乏客观量化的指标,极大地限制了中医现代化的进程。

随着科技进步,中医证候的内涵不断被揭示,运用基因组学、蛋白质组学、代谢组学等技术从生物学层面探讨中医证候的科学内涵^[9]。基因组学研究显示,冠脉介入术后气虚血瘀组 CYP2C19*2 基因突变型与非气虚血瘀组相比显著升高,其突变可通过降低氯吡格雷的抗血小板作用进一步促进气虚血瘀证的形成^[10];通过对冠心病心绞痛气虚血

瘀证患者的基因集群研究,发现其与内分泌、炎症反应及信号传导等相关^[11]。蛋白组学研究显示,在冠心病不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者中,铜蓝蛋白、血清淀粉样蛋白、肌球蛋白 H11 及补体 C6 呈现高表达,而凝溶胶蛋白、载脂蛋白 A4、血红蛋白 B 及转铁蛋白等 6 种蛋白呈现为低表达^[12];心衰气虚血瘀证大鼠心肌线粒体中 Stress-70、Nucleophosmin 表达上调而 ATP- α 表达下调^[13]。代谢组学研究显示,心肌梗死恢复期气虚血瘀证患者可能存在能量代谢、磷脂代谢、脂肪酸代谢紊乱,其体内花生四烯酸、溶血磷脂酰胆碱、亚油酸、鞘氨醇类物质的代谢水平均下调^[14];不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者代谢产物中柠檬酸、氧化三甲胺、高密度脂蛋白等含量高于痰浊痹阻证组,而 N-乙酰糖蛋白、低密度脂蛋白、天门冬氨酸等含量相比较低^[15]。证候的科学内涵具有隐匿性、动态性和复杂性,与中医治未病、整体观念、辨证论治等理论相通,从基因、细胞、组织等不同层面,运用基因组学、蛋白质组学、代谢组学等方法探讨证候的生物学基础研究,可能进一步丰富气虚血瘀证的科学内涵。

2 单因素诱导的心气虚血瘀证模型

单因素诱导模型^[16]是选用一种干预因素复制心气虚血瘀证动物模型,多是通过药物诱导、手术干预、生活环境干预等方式进行造模,复制出临床上与心气虚血瘀证表现一致的模型。

2.1 药物造模法

药物诱导是构建心气虚血瘀证动物模型的重要方法之一。有学者运用去甲肾上腺素、阿霉素、丙基硫氧嘧啶等药物复制心气虚血瘀证模型,通过观察动物一般状态、心脏超声、病理形态评价模型。运用去甲肾上腺素构建兔气虚血瘀型充血性心力衰竭模型^[17],结果显示大耳白兔出现呼吸困难、活动减少、食欲不振等气虚症状,左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左室内压变化速率(left ventricular pressure change rate, $\pm dp/dt_{max}$)显著降低,左心室舒张期末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)、HCT、纤维蛋白原明显升高,病理显示部分心肌细胞空泡变性,心肌肌原纤维排列紊乱。运用阿霉素和丙基硫氧嘧啶复制慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证大鼠模型^[18-19],结果显示大鼠出现精神不振、呼吸频率加快、毛发枯槁、爪甲紫绀等症状,左室内径缩短、左心室射血分

数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低, B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、心重指数升高, 心肌细胞明显肿胀。

2.2 冠状动脉结扎法

通过结扎大鼠冠状动脉前降支建立慢性心力衰竭模型^[20-21], 结果显示术后第 7 天大鼠出现精神倦怠、活动度下降、呼吸频率增加、毛发枯槁、口唇爪甲紫绀等症状, 足底 RGB 值降低, 术后第 27 ~ 30 天大鼠旷场实验总运动距离缩短、游泳力竭时间下降, 左室收缩末期内径(left ventricular systolic diameter, LVEDs)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、LVEDP、-dp/dtmax 升高, 左室短轴缩窄率(left ventricular minor axis decurtation rate, FS)、LVEF、LVSP、+dp/dtmax 下降, 体重、心脏质量、心脏指数明显升高, 病理显示心肌坏死明显, 胶原纤维弥漫性生长, 提示冠状动脉前降支结扎术后第 7 ~ 28 天可以成功诱导慢性心衰气虚血瘀证大鼠模型。

2.3 游泳力竭法

中医学认为“劳则喘息汗出, 外内皆越, 故气耗矣”, 过度劳累易致耗气, 日久则致气虚, 气虚无力运血导致血瘀。有学者通过游泳力竭模拟过度疲劳复制心肌缺血气虚血瘀证大鼠模型^[22], 结果显示大鼠出现体重下降、精神萎靡、反应迟钝、游泳时间缩短、爪甲色淡、舌质紫黯等气虚血瘀证症状, 心率减慢, 异常 Q 波增多, LVEDs、LVEDd 增加, LVEF、FS 下降, 提示大鼠左心室功能下降^[23-24]。

3 复合因素诱导的心气虚血瘀证模型

复合因素诱导模型是采用 2 种及以上致病因素或中医病因与西医病理相结合的病证结合的方法复制心气虚血瘀证动物模型, 与单因素方法相比, 复合因素方法更贴合临床实际, 是当前数量最多, 涉及面最广的一类方法^[25]。

3.1 冠状动脉结扎联合其他因素法

病证结合造模可以是在中医“证”的基础上建立西医“病”的模型, 根据中医“谷不入半日则气衰, 一日则气少矣”、“劳则耗气”等理论, 有学者通过冠状动脉结扎联合游泳加控食、睡眠剥夺、高脂饮食等因素构建心气虚血瘀证动物模型, 通过观察动物一般状态、心电图、心功能、病理形态评价模型。例如, 通过冠脉结扎联合游泳控食法建立冠心病气虚血瘀证大鼠模型^[26-27], 结果显示大鼠出现精神萎

靡、倦怠乏力、毛发枯槁、口唇青紫、舌质紫暗等症状, 舌面 RGB 值下降, 旷场实验角落、周边活动时间减少, 中心活动时间延长, 每搏输出量(stroke volume, SV)、LVEF、组织型纤溶酶原激活剂含量降低, 收缩末期容量、舒张末期容量、血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1、血管性假血友病因子含量增高, 病理显示心肌细胞排列紊乱, 心肌细胞凋亡指数增大^[28]。采用冠状动脉结扎术联合睡眠剥夺法可复制心力衰竭大鼠气虚血瘀证模型^[29], 结果显示大鼠倦怠懒行、毛发脱落、黯淡无光, 体重、抓力、脉搏幅度及自主活动下降, 舌面 RGB 值明显降低, CO、SV、LVEF、FS 降低, 左室收缩末期容积、左室舒张末期容积、左室重量、LVEDs、LVEDd 增加。此外, 采用冠状动脉结扎术联合高脂饮食法复制高脂状态的冠心病气虚血瘀证大鼠模型^[30], 结果显示大鼠呼吸频率加快, 旷场内 3 min 自主运动距离、足底 RGB 均值下降, 术后第 7 天心电图出现 6 ~ 8 个病理性 Q 波, 术后第 7 ~ 28 天总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇均显著升高, LVEDs、LVEDd 增加, LVEF、FS 下降, 提示该模型在术后第 7 ~ 14 天可辨证为气虚血瘀证模型。

3.2 游泳力竭联合其他因素法

通过强迫游泳可使大鼠出现气虚症状, 可在此基础上联合冰水负重法、高脂饮食法等因素构建心气虚血瘀证动物模型。采用冰水负重游泳法建立气虚血瘀证慢性心肌缺血大鼠模型^[31], 结果显示大鼠心电图 ST 段抬高总毫伏数最高, 肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)明显升高, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)降低, 病理显示其心肌梗死面积比例最大。采用力竭游泳联合高脂饮食法^[32]构建气虚血瘀证大鼠模型, 结果显示大鼠出现毛发干燥易脱落、精神不振、活动度下降、纳差、便溏、眼球暗红、舌绛紫暗、尾部青斑或皮下瘀紫等气虚血瘀症状, 肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、LDH、MDA 升高, SOD 降低, 研究表明该方法建立的气虚血瘀证模型可用于心血管疾病药物的药效评价。

3.3 其他多因素联合法

根据中医“惊则气乱, 劳则气耗”、“寒凝血瘀”、“饥则损气”、“甘肥贵人, 则高粱之疾”等理论, 多数学者提出采用惊恐、疲劳、寒湿、饥饿、高脂饮食等

多因素复合方法复制气虚血瘀证心力衰竭大鼠模型^[33-34],通过观察动物的一般状态、血流动力学、血清学指标、病理形态评价模型。通过该方法构建心力衰竭气虚血瘀证大鼠模型,结果显示大鼠出现毛发枯槁、精神不振、活动无力、饮食不佳等气虚症状,心率、收缩压、舒张压、血管紧张素 II、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 水平升高, LVSP、LVEDP 等下降,心脏病理显示左心重量、左心质量指数增加,心肌细胞出现水肿、排列紊乱,并伴随炎性细胞浸润,细胞凋亡的阳性反应面积及凋亡指数明显升高^[35-36](见表 1、2)。

4 小结

心气虚血瘀证是心系疾病常见的证候类型,但临床上不同心系疾病的气虚血瘀证的证候表现不尽相同。心气虚血瘀证与多项理化指标密切相关,运用基因、蛋白质、代谢组学等方法探讨证候的生物学基础研究,进一步体现了心气虚血瘀证的科学内涵^[37]。证候动物模型研究是推动中医药现代化发展的关键环节,模型评价是其重要内容,通常从模型动物的宏观表现和微观指标进行客观评价,加强了模型科学性、稳定性和可复制性,促

进中医现代化进程^[38]。但目前其研究仍处于探索阶段,还存在以下不足^[39-41]:一是缺乏公认、客观的造模方法,病因造模法尽管可以模拟出所需证型,但人为因素较多导致操作性及稳定性差,而病证结合造模方法虽然符合中医理论与临床,但其操作困难、造模时间长、动物死亡率高,实验可行性差;二是人与动物体质存在差异,人与动物生理机能不同,对病因的敏感性和耐受性不同,不同品种、年龄的动物对同一种造模方法产生的生理反应也不尽相同;三是疾病与证候关联性不强,目前仍以西医造模方法为主,注重现代医学的病理检测,忽视中医证候临床表现,导致疾病与证候关联性不强;四是缺乏标准模型评价体系,目前评价动物模型的标准是建立在人的证候诊断标准上,故在判断模型成功与否时缺少规范化、标准化评价。因此,中医证候模型的建立可以从以下几个方面着手^[42-44]:(1)优化造模因素,多采用复合因素造模方法,将中医“证”与西医“病”结合,建立符合中医理论与临床实际的病证结合动物模型;(2)合理选用造模动物,应注重选择与人体生理病理特点相近的动物以更好模拟临床证型,从而提高造模成功率;(3)完善和规范证候动物模型评价体

表 1 单因素诱导的心气虚血瘀证模型

Table 1 Single factor induced heart-qi deficiency and blood stasis syndrome model			
造模方法 Modeling method	动物 Animal	制备方法 Preparation method	评价指标 Evaluating indicator
药物造模法 Drug modeling	大耳白兔 ^[17] 、 SD 大鼠 ^[18-19] White rabbit ^[17] 、 SD rats ^[18-19]	①耳缘静脉注射去甲肾上腺素 1 mg/kg ^[17] ①Intravenous injection of norepinephrine 1 mg/kg into the ear ^[17] ②丙基硫氧嘧啶灌胃,每日 1 次,腹腔注射阿霉素 3.5 mg/kg,每周 1 次,共 6 次 ^[18-19] ②Gavage of propylthiouracil, once a day, intraperitoneal injection of adriamycin 3.5 mg/kg, once a week, 6 times in total ^[18-19]	一般状态、血流动力学、超声心动图、BNP、病理形态 General status, hemodynamics, echocardiography, BNP, pathological morphology
冠状动脉结扎 Coronary artery ligation	SD 大鼠 SD rats	于大鼠左胸第 3、4 肋间开胸,暴露心脏,于左心耳与肺动脉圆锥间结扎大鼠冠状动脉左室支 ^[20-21] Open the chest between the 3rd and 4th ribs of the left chest of the rat, expose the heart, and ligate the left ventricular branch of the rat coronary artery between the left atrial appendage and the pulmonary artery cone ^[20-21]	一般状态、RGB 值、旷场实验、心电图、超声心动图、血流动力学 General state, RGB value, open field test, ECG, echocardiography, hemodynamics
游泳力竭法 Swimming exhaustion	SD 大鼠 SD rats	于水深 35 cm、水温 (30 $\pm$ 1)℃ 的 0.8 m ² 水池中游泳 ^[22-24] Swimming in a 0.8 m ² pool with a water depth of 35 cm and a water temperature of (30 $\pm$ 1)℃ ^[22-24]	一般状态、游泳时间、旷场实验、心电图、超声心动图 General state, swimming time, open field test, ECG, echocardiography

注:血流动力学:± dp/dtmax,左室内压变化速率;LVEDP:左心室舒张期末压;LVSP:左心室收缩压;超声心动图:CO,心输出量;FS:左室短轴缩短率;LVEDd:左室舒张末期径;LVEDs:左室收缩末期径;LVEF:左心室射血分数;SV:每搏输出量;BNP:B 型脑钠肽。
Note. Hemodynamics. ± dp/dtmax. Left ventricular pressure change rate. LVEDP. Left ventricular end-diastolic pressure. LVSP. Left ventricular systolic pressure. Echocardiography. CO. Cardiac output. FS. Left ventricular minor axis decurtation rate. LVEDd. Left ventricular end-diastolic diameter. LVEDs. Left ventricular systolic diameter. LVEF. Left ventricular ejection fraction. SV. Stroke volume. BNP. Brain natriuretic peptide.

系,可依据中医证候模型研究“生物表征”理论及“因、脉、证、治”建模思路。总之,以中医基础理论为指导,现代科学技术为手段,建立客观化、标准化的心气虚血瘀证动物模型及其评价体系,为疾病的诊疗和预后提供了有力支持,可大大推动中医药现代化发展^[45]。

表 2 复合因素诱导的心气虚血瘀证模型

Table 2 Multiple factor induced heart-qi deficiency and blood stasis syndrome model			
造模方法 Modeling method	动物 Animal	制备方法 Preparation method	评价指标 Evaluating indicator
冠状动脉结扎 Coronary artery ligation	SD 大鼠 SD rats	①结扎左冠状动脉前降支,第 2 周饲料减 1/2 量,同时游泳,每日 1 次,共 4 周 ^[26] Ligate the anterior descending branch of the left coronary artery, reduce the amount of feed by 1/2 in the second week, and swim at the same time, once a day for 4 weeks ^[26] ②游泳同时控食(正常食量的 1/2),每日 1 次,连续 10 d。第 11 天行左冠状动脉前降支结扎术 ^[27] Swim and eat at the same time (1/2 of normal food intake), once a day for 10 consecutive days. Ligation of the left anterior descending coronary artery on day 11 ^[27]	一般状态、RGB 值、旷场实验、心电图、LVEF、SV、病理形态 General state, RGB value, open field analysis, ECG, LVEF, SV, pathological morphology
		睡眠剥夺 3 周后,结扎冠状动脉左前降支,术后第 2 天继续睡眠剥夺持续 5 周 ^[29] After 3 weeks of sleep deprivation, ligate the left anterior descending coronary artery, and continue sleep deprivation on the second day after surgery for 5 weeks ^[29]	一般状态、RGB 值、超声心动图 General state, RGB value, echocardiography
	SD 大鼠 SD rats	高脂饮食同时结扎左冠状动脉前降支 ^[30] High-fat diet while ligating the left anterior descending coronary artery ^[30]	呼吸频率、旷场实验、RGB 值、血脂、超声心动图 Respiratory rate, open field test, RGB value, blood lipid, echocardiography
力竭游泳 Exhausted swimming	Wistar 大鼠 Wistar rats	0 ~ 5℃泳池中负重游泳,每日 2 次,连续 14 d ^[31] Weight-bearing swimming in the pool at 0 ~ 5℃, 2 times a day for 14 consecutive days ^[31]	心电图、心肌梗死面积、CK、LDH、MDA、SOD ECG, myocardial infarction area, CK, LDH, MDA, SOD
	SD 大鼠 SD rats	高脂饲料喂养 8 周,第 9 周游泳,每日 1 次,持续 16 d ^[32] Feed on high-fat feed for 8 weeks, swim in the 9th week, once a day for 16 d ^[32]	一般状态、LDH、CK-MB General status, LDH, CK-MB
饥饿+疲劳+惊恐+寒湿+高脂饮食 Hunger + fatigue + panic + cold dampness + high fat diet	SD 大鼠 ^[33-36] SD rats ^[33-36]	①饥饿:进食量为 40 mg/(kg·d) Starvation; 40 mg/(kg·d) ②疲劳:强迫游泳 Fatigue: forced swimming ③寒湿:游泳后自然风干 Cold and wet; natural air drying after swimming ④惊恐:未游泳大鼠听游泳大鼠挣扎声 Panic: Non-swimming rats listen to the struggling sounds of swimming rats ⑤高脂:脂肪乳剂每日按 5 mL/kg 灌胃 High fat: Fat emulsion is given by 5 mL/kg daily	一般状态、血流动力学、AngII、TNF-α、IL-6、病理形态 General state, hemodynamics, angII, TNF-α, IL-6, pathological morphology

注:血流动力学:± dp/dtmax;左室内压变化速率;LVEDP:左心室舒张期末压;LVSP:左心室收缩压;超声心动图;CO:心输出量;FS:左室短轴缩窄率;LVEDd:左室舒张末期内径;LVEDs:左室收缩末期内径;LVEF:左心室射血分数;SV:每搏输出量;AngII:血管紧张素 II;BNP:B 型脑钠肽;CK:肌酸激酶;CK-MB:肌酸激酶同工酶;IL-6:白介素-6;LDH:乳酸脱氢酶;MDA:丙二醛;SOD:超氧化物歧化酶;TNF-α:肿瘤坏死因子-α。
Note. Hemodynamics. ± dp/dtmax. Left ventricular pressure change rate. LVEDP. Left ventricular end-diastolic pressure, LVSP. Left ventricular systolic pressure. Echocardiography. CO. Cardiac output. FS. Left ventricular minor axis decurtation rate. LVEDd. Left ventricular end-diastolic diameter. LVEDs. Left ventricular systolic diameter. LVEF. Left ventricular ejection fraction. SV. Stroke volume. Ang II. angiotensin II. BNP. Brain natriuretic peptide. CK. Creatine kinase. CK-MB. Creatine kinase isoenzyme. IL-6. Interleukin-6. LDH. Lactate dehydrogenase. MDA. Malondialdehyde. SOD. Superoxide dismutase. TNF-α. Tumor necrosis factor-α.

参 考 文 献(References)

- [1] 陈茂华, 陈涛. 中医证候标准化研究简析 [J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(4): 3-4.
Chen MH, Chen T. Analysis on standardization of TCM syndromes [J]. J Pract Tradit Chin Inter Med, 2007, 21(4): 3-4.
- [2] 张杰, 李湔. 关于中医证候物质基础研究路径的思考 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(5): 394-395.
Zhang J, Li Y. Thinking on the research path of material basis of TCM syndromes [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2007, 13(5): 394-395.
- [3] 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.
Liu L, Guo SZ, Wang W. The present situation and development tendency of syndrome of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2008, 23(8): 661-663.
- [4] 娄金丽, 张允岭, 郑宏, 等. 气虚血瘀证动物模型研究的思路与方法 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(2): 87-90.
Lou JL, Zhang YL, Zheng H, et al. Thinking train and method in research of animal model with syndrome of qi insufficiency and blood stasis [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2006, 29(2): 87-90.
- [5] 中国医师协会中西医结合医师分会, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国中西医结合学会重症医学专业委员会, 等. 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 272-284.
Chinese Medical Association Integrated Traditional and Western Medicine Physician Branch, Chinese Society of Integrated Chinese and Western Medicine Cardiovascular Disease Professional Committee, Chinese Association of Integrated Chinese and Western Medicine Critical Medicine Professional Committee, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2018, 38(3): 272-284.
- [6] 冠心病中医临床研究联盟, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中华中医药学会心病分会, 等. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.
Chinese Medicine Clinical Research Alliance of Coronary Heart Disease, Chinese Association of Integrated Chinese and Western Medicine Cardiovascular Disease Professional Committee, Chinese Society of Traditional Chinese Medicine Heart Disease Branch, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of chronic heart failure [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(14): 1258-1260.
- [7] 中华中医药学会心血管病分会. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1880-1890.
Chinese Society of Traditional Chinese Medicine Cardiovascular Disease Branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina pectoris of coronary heart disease [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(21): 1880-1890.
- [8] 吴朦, 胡镜清, 江丽杰, 等. 冠心病中医证分类及其关联理化指标的研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(5): 776-785.
Wu M, Hu JQ, Jiang LJ, et al. Research on the syndrome classification of coronary heart disease and its associated physiochemical indexes [J]. Modern Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Tech, 2016, 18(5): 776-785.
- [9] 袁顺, 王宁, 孟丹丹, 等. 系统生物学在中医证候模型评价方法中的应用与研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(10): 1252-1257.
Yuan S, Wang N, Meng DD, et al. Application and progress of systems biology in evaluation of TCM syndrome models [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2020, 40(10): 1252-1257.
- [10] 张娅, 陈慧, 李灿东, 等. 冠脉介入术后气虚血瘀证与 CYP2C19 * 2 基因多态性的相关性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2521-2524.
Zhang Y, Chen H, Li CD, et al. Relationship between qi deficiency and blood stasis syndrome after percutaneous coronary intervention and polymorphisms of CYP2C19 * 2 gene [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 26(11): 2521-2524.
- [11] 刘婧玮. 冠心病心绞痛气虚血瘀证和气滞血瘀证的生物学网络特征初步研究 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2015.
Liu JW. A preliminary bionetwork research of qi deficiency and qi stagnation in the context of coronary heart disease angina pectoris [D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine; 2015.
- [12] 赵慧辉, 侯娜, 王伟, 等. 冠心病气虚血瘀证的蛋白质组学特征研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(6): 489-492.
Zhao HH, Hou N, Wang W, et al. Study on proteomic specificity of unstable angina with qi deficiency and blood stasis syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2009, 29(6): 489-492.
- [13] 李琪琳, 胡元会, 霍艳明, 等. 曲美他嗪干预气虚血瘀证心衰大鼠心肌线粒体蛋白质组学研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(11): 2001-2007.
Li QL, Hu YH, Huo YM, et al. Study on trimetazidine on myocardial mitochondrial proteomics in heart failure rats with qi deficiency and blood-stasis syndrome [J]. Modern Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Tech, 2018, 20(11): 2001-2007.
- [14] 朱明丹, 杜武勋, 姜民, 等. 心肌梗死恢复期气虚血瘀证的代谢组学研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(6): 1527-1530.
Zhu MD, Du WX, Jiang M, et al. The metabolomic study of qi deficiency and blood stasis syndrome of myocardial infarction convalescence [J]. Shi Zhen Guo Yi Guo Yao, 2016, 27(6): 1527-1530.
- [15] 华何与, 崔凯, 关山越. 不稳定型心绞痛痰浊痹阻证与气虚血瘀证血浆代谢组学研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(4): 578-581.
Hu HY, Cui K, Guan SY. Metabonomic study on plasma from unstable angina pectoris patients with phlegm-turbid syndrome and qi-deficiency and blood-stasis syndrome [J]. J Changchun

- Univ Tradit Chin Med, 2013, 29(4): 578-581.
- [16] 李祥, 张悦, 张文智, 等. 气虚血瘀证动物模型的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 228-234.
- Li X, Zhang Y, Zhang WZ, et al. Animal model of qi deficiency and blood stasis syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(2): 228-234.
- [17] 曹雪滨. 益气温阳活血化瘀法治疗充血性心力衰竭的中医机制探讨 [J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(23): 2618-2619.
- Cao XB. Discussion on TCM mechanism of treating congestive heart failure with Yiqi Wenyang Huoxue Huayu method [J]. Mod J Integr Tradit West Med, 2003, 12(23): 2618-2619.
- [18] 林家茂, 郭伟星, 王莹, 等. 慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证大鼠模型的建立与整合判定 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(12): 1457-1462.
- Lin JM, Guo WX, Wang Y, et al. Establishment of chronic heart failure rat model of xin-qi deficiency complicated blood stasis and edema syndrome and judgment of diagnosis information integration [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2014, 34(12): 1457-1462.
- [19] 房丽君, 李珩, 胡文玉, 等. 强心颗粒抑制慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证模型大鼠心肌细胞凋亡实验研究 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(2): 156-160.
- Fang LJ, Li H, Hu WY, et al. Experimental study of qiangxin granules inhibiting cardiomyocytes apoptosis in rat model of chronic heart failure with heart qi deficiency, blood stasis and edema syndrome [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2018, 37(2): 156-160.
- [20] 冯宏超, 郭淑贞, 武志黔, 等. 慢性心力衰竭模型大鼠气虚血瘀证相关信息的评价 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1563-1567.
- Feng XC, Guo SZ, Wu ZQ, et al. Evaluation of relevant information in chronic heart failure rats in qi deficiency and blood stasis syndrome [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2014, 29(5): 1563-1567.
- [21] 王硕仁, 赵明镜, 王振涛, 等. 建立心肌梗死心气虚血瘀证和心阳虚血瘀证病证动物模型的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 245-254.
- Wang SR, Zhao MJ, Wang ZT, et al. Study on establishing animal model of myocardial infarction of blood-stasis and xin-qi deficiency syndrome or blood-stasis and xin-yang deficiency syndrome type [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2008, 28(3): 245-254.
- [22] 于秀华, 欧喜燕. 人参花提取物对气虚血瘀模型大鼠血液流变学指标的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(10): 2071-2072.
- Yu XH, Ou XY. Effects of abstraction of ginseng flowers on hemorheology in qi-deficiency and blood-stasis model rats [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2012, 39(10): 2071-2072.
- [23] 扈新刚, 张允岭, 柳洪胜, 等. 气虚血瘀大鼠模型表征及血液流变学研究 [J]. 天津中医药, 2007, 24(2): 138-141.
- Hu XG, Zhang YL, Liu HS, et al. Characterization and hemorheology of rat model of qi deficiency and blood stasis [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2007, 24(2): 138-141.
- [24] 刘涛, 王伟, 赵明镜, 等. 心肌缺血动物模型气虚血瘀证的评价 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(4): 530-531.
- Liu T, Wang W, Zhao MJ, et al. The study on evaluating myocardial ischemia animal model for Qi-deficiency and blood-stasis syndrome [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2007, 34(4): 530-531.
- [25] 赵辉, 王键. 试论多因素复合作病证结合动物模型思路 [J]. 安徽中医学院学报, 2001, 20(5): 57-59.
- Zhao H, Wang J. On the idea of making animal model of disease syndrome combination by multiple factors [J]. J Anhui Coll Tradit Chin Med, 2001, 20(5): 57-59.
- [26] 杨硕, 张艳, 王思尹, 等. 参草通脉颗粒逆转慢性心衰气虚血瘀证大鼠模型疗效分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(5): 50-53.
- Yang S, Zhang Y, Wang SY, et al. Study of efficacy in Shencao Tongmai granules to qi deficiency and blood stasis syndrome rat model of CHF [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2015, 17(5): 50-53.
- [27] 王瑾茜, 胡国恒, 蔺晓源, 等. 益气活血方对气虚血瘀型冠心病模型大鼠的影响研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(5): 529-534.
- Wang JX, Hu GH, Lin XY, et al. Effects of Yiqi Huoxue formula on coronary heart disease rats with Qi deficiency and blood stasis syndrome [J]. J Hunan Univ Tradit Chin Med, 2020, 40(5): 529-534.
- [28] 王瑾茜, 蔺晓源, 刘侃, 等. 冠心病气虚血瘀证病证结合大鼠模型的建立研究 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(5): 602-609.
- Wang JX, Lin XY, Liu K, et al. Study on the establishment of a rat model of coronary heart disease with qi deficiency and blood stasis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(5): 602-609.
- [29] 任建勋, 尹春园, 史雅红, 等. 睡眠剥夺复合冠状动脉左前降支结扎建立心力衰竭气虚血瘀证大鼠模型的评价 [J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 428-434.
- Ren JX, Yin CY, Shi YH, et al. Evaluation of sleep deprivation combined with ligation of left anterior descending coronary artery to establish rat model of heart failure with qi deficiency and blood stasis syndrome [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(5): 428-434.
- [30] 卢令慧, 王景, 曹愿, 等. 冠心病复合高血脂状态病证结合动物模型的建立与评价 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1816-1821.
- Lu LH, Wang J, Cao Y, et al. Establishment and evaluation of animal model of coronary heart disease combined with hyperlipidemia [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31(5): 1816-1821.
- [31] 张聪, 欧阳竞锋, 洪毅, 等. 养心氏片对气虚血瘀证慢性心肌缺血模型大鼠缺血损伤的保护作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(18): 2107-2110.
- Zhang C, Ouyang JF, Hong Y, et al. Protective effects of

- yangxinshi tablet on chronic myocardial ischemia with qi deficiency and blood stasis modeel in rats [J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrova Dis, 2016, 14(18): 2107-2110.
- [32] 张伟健, 刘宏, 苏薇薇, 等. 高脂饲喂结合力竭游泳的气虚血瘀证动物模型的构建及评价 [J]. 中山大学学报(自然科学版), 2020, 59(2): 131-136.
- Zhang WJ, Liu H, Su WW, et al. Establishment and evaluation on the animal model of qi deficiency and blood stasis syndrome in hyperlipidemia rats with exhaustive swimming exercising [J]. J Sun Yat-Sen Univ Nat Sci, 2020, 59(2): 131-136.
- [33] 郭建队, 杨秀清, 陈梅. 气虚血瘀证脑梗死动物模型的制作 [J]. 现代中医药, 2005, 3(3): 1-3.
- Guo JD, Yang XQ, Chen M. Establishment of animal model of cerebral infarction with qi deficiency and blood stasis syndrome [J]. Modern Chin Med, 2005, 3(3): 1-3.
- [34] 邢俊娥, 吴鹏, 杨清华, 等. 益气活血方对气虚血瘀型心衰大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(3): 5-7.
- Xing JE, Wu P, Yang QH, et al. Effect of yiqihuoxue decoction on myocardial apoptosis in rats of heart failure with qi deficiency and blood stasis type [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2017, 39(3): 5-7.
- [35] 李瑜欣, 杨清华, 宫广舵, 等. 养心通脉颗粒 II 方对气虚血瘀型心衰大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 四川中医, 2011, 29(1): 12-14.
- Li YX, Yang QH, Gong GD, et al. Effect of Yangxin Tongmai granule II on cardiomyocyte apoptosis in rats with heart failure of qi deficiency and blood stasis type [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2011, 29(1): 12-14.
- [36] 宫广舵, 陈远平, 李瑜欣, 等. 养心通脉颗粒 II 方对气虚血瘀型心衰大鼠血清 Ang II, IL-6, TNF- α 水平的影响 [J]. 广西中医学院学报, 2010, 13(4): 1-3.
- Gong GD, Chen YP, Li YX, et al. Effect of Yangxin Tongmai granule II on serum ang II, IL-6, TNF- α levels in rats with heart failure of qi deficiency and blood stasis type [J]. J Guangxi College Tradit Chin Med, 2010, 13(4): 1-3.
- [37] 谷浩荣, 付桥桥, 李小会, 等. 中医证候研究进展及趋势 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1340-1343.
- Gu HR, Fu QQ, Li XH, et al. Research progress and trend of TCM syndrome [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(3): 1340-1343.
- [38] 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.
- Ma CG, Ma YR. Research progress of animal model of TCM syndrome [J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2018, 41(1): 119-123.
- [39] 宋亚刚, 李艳, 崔琳琳, 等. 中医药病证结合动物模型的现代应用研究及思考 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3971-3978.
- Song YG, Li Y, Cui LL, et al. Modern application and thinking of traditional Chinese medicine disease and syndrome combined with animal model [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2019, 50(16): 3971-3978.
- [40] 童元元. 中医动物模型研究现状及展望 [J]. 现代中医药, 2006, 26(3): 68-70.
- Tong YY. Research status and prospect of animal models of traditional Chinese medicine [J]. Modern Chin Med, 2006, 26(3): 68-70.
- [41] 李兴琴, 徐增年. 中医药动物模型研究述要 [J]. 中国实验动物学杂志, 2002, 12(6): 49-51.
- Li XQ, Xu ZN. On animal models of Chinese herbal drugs [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2002, 12(6): 49-51.
- [42] 殷惠军, 黄烨. 病证结合动物模型的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 8-10.
- Yin HJ, Huang Y. Research progress on animal model of combination of disease and syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2013, 33(1): 8-10.
- [43] 陈洁, 缪静, 周鑫斌, 等. 大鼠动脉粥样硬化痰瘀互结病证结合模型的建立及方药干预研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(9): 22-27, 87.
- Chen J, Miu J, Zhou XB, et al. Establishment of a rat model of atherosclerosis with syndrome of intermingled phlegm and blood stasis and intervention experiment with a Chinese medicine prescription Danlou tablet [J]. Chin J Comp Med, 2015, 25(9): 22-27, 87.
- [44] 田金洲, 王永炎, 时晶, 等. 证候模型研究的思路 [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(6): 18-21.
- Tian JZ, Wang YY, Shi J, et al. Research thinking on syndrome model defined by traditional Chinese medicine [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2005, 28(6): 18-21.
- [45] 李思汉, 李书楠, 周福, 等. 关于中医证候动物模型研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3357-3361.
- Li SH, Li SN, Zhou F, et al. Thought on study of animal models of traditional Chinese medicine syndromes [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(8): 3357-3361.

[收稿日期] 2020-11-30