九种血瘀证动物模型造模方法研究进展与评述*

于嘉莹¹, 张会永^{2**}, 王 凤¹, 李威莹¹, 郭星池¹, 吴 威³, 杨关林^{1**}

(1. 辽宁中医药大学中医藏象理论及应用教育部重点实验室 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院 沈阳 110032; 3. 珠海科技学院 珠海 519000)

摘要:目的 探讨血瘀证动物模型造模方法以及模型评价的研究进展。方法 检索查阅中国知网、维普、万方数据库收录的从建刊-2021年9月20日的相关文献。结果 通过回顾血瘀证的造模方法,将其分为中医的造模方法和现代医学造模方法。将血瘀证动物模型按中医病因细分为寒凝血瘀、气滞血瘀、痰浊血瘀、热毒血瘀、气虚血瘀、阳虚血瘀、阴虚血瘀、血虚血瘀、外伤血瘀共九种证的造模方法。现代医学造模方法主要是通过注射肾上腺素、高分子右旋糖苷和四氯化碳(CCl₄)以及病证结合的方法进行造模。目前主要存在以下几个问题:①大部分血瘀证动物模型所对应的中医特征已经较明确,但仍有部分模糊,且模型评价种类繁多;②微观指标评价体系虽已经初步建立但还有不明确的地方;③宏观指标虽已经较明确但还没有规范化以及反证方剂的选择有些混乱,关于血瘀证动物模型还尚未形成一个标准的评价体系。结论 本文总结了现阶段血瘀证动物模型主要的造模方法和评价指标,希望为之后的血瘀证动物模型研究提供参考。

关键词:血瘀证 动物模型 肾上腺素 高分子右旋糖苷 寒凝血瘀证 气虚血瘀证 气滞血瘀证

doi: 10.11842/wst.20211009008 中图分类号: R965.1 文献标识码: A

根据《中医临床诊疗术语国家标准(证候部分)》^[1]定义血瘀证是指瘀血内阻,血行不畅,以局部出现青紫肿块、疼痛拒按,或腹内徵块、刺痛不移、拒按,或出血紫暗成块、舌紫或有斑点,脉弦涩为常见症的中医证候。《黄帝内经》认为,饮食、外邪、情志、外伤及他病等侵袭机体导致气血运行失常、停滞脉内是血瘀证形成的主要病因病机。血瘀证临床较为常见,涉及心脑血管、消化、妇科等多种疾病体系,病程较长,且患病率较高。动物模型是探讨人类疾病发生发展的重要手段。近20年血瘀证动物模型不断完善,经历了从仅注射肾上腺素单纯模拟临床表现的西医病理造模,到根据中医发病原理制备模型,再到与疾病紧密结合的

现代病证结合模型,发展较为迅速。中医主要通过模拟寒凝、气滞、痰浊、热毒、气虚、阳虚、阴虚、血虚及外伤共九个病因制备血瘀模型。现代医学主要从影响血流动力学、微循环、血小板及凝血功能等微观层面来制备血瘀模型。制备手段较为成熟,操作性较强,但是在造模过程中,出现了模型制备混淆、检测指标不统一等问题。且由于前期学者在进行血瘀证动物模型的研究过程中并未体现出造模方法的改进过程,故本文总结血瘀证动物模型造模方法及其改进过程以及评价指标、反证方剂等内容,以期为探讨血瘀证动物造模方法提供思路与见解,为临床治疗提供一定的借鉴意义。

收稿日期:2021-10-09

修回日期:2022-03-14

* 国家自然科学基金委员会青年项目(81603513):基于“脾病,脉道不利”探讨脾虚痰浊小猪dyHDL对冠脉内皮S1PR1/PI3K/AKT的分子调控机制,负责人:张会永;沈阳市科技局沈阳市中青年科技创新人才计划(RC190281):基于“脾虚生痰”探讨肠道菌群影响dyHDL及其亚类促动脉粥样硬化的作用及机制,负责人:张会永;国家中医药管理局岐黄学者-国家中医药领军人才支持计划(No. 国中医药人教发[2018]12号):中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者,负责人:杨关林。

** 通讯作者:张会永,主任医师,硕士生导师,主要研究方向:名老中医学术思想研究、中医古典方剂的文献整理研究、经典方剂的临床应用与实验研究;杨关林,教授,博士生导师,主要研究方向:心血管内科方向。

1 研究方法

本文通过检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方数据库录入的相关文献。进入高级检索页面,以“血瘀”和“动物模型”为检索词,以主题为检索项,检索时间截止至2021年9月20日,其余条件设为默认得到2673篇文献。

本文纳入标准:①研究类型:有关血瘀证动物模型的实验研究;②研究对象:血瘀证动物,动物年龄、雌雄不限;③干预措施:实验随机分组,使用药物制剂、模型器具、手术等方法复制模型,实验周期、所用器具、采取方式不限;④观察指标:模型动物的种属、年龄、性别、造模时间、模型方法。

文献排除标准:①三大数据库中重复的文献;②无法获取实验数据的文献。

2 模拟中医传统病因的造模方法

2.1 寒凝血瘀证

2.1.1 冰水浸泡法

毛腾敏等^[2]1985年第1次采用冰水浸泡的方法来建造寒凝血瘀证的动物模型,将Wistar大鼠浸入6℃冰水5 min左右,造模18 h。但除了全血粘度升高以外,其他均无变化。2005年成秀梅等^[3]对此方法进行了改良,将SD大鼠置于0-1℃冰水中20 min,每日1次,连续造模2周。大鼠出现寒战、蜷缩少动、爪尾耳部紫暗等表现。目前复制的动物模型使用方法较前无明显差异,大鼠均出现蜷缩少动,口、鼻、爪、耳色紫暗,毛色暗淡,喜扎堆等表现^[4]。冰水浸泡法是目前最常用的造模方法,其不拘泥于特定疾病,普适性较好。但造模过程中,施加因子的多样性如冰水浴后是否擦干、吹风等会对结果造成影响。

2.1.2 局部冻伤法

张珊珊等^[5]在1992年首次采用双下肢低温冷冻法,将家兔双下肢剃毛,围置冰袋,使其温度降至零下20-25℃,冷冻1.5 h。家兔出现耸毛、不活泼、蜷缩少动、局部皮肤呈紫色的表现。王学江等^[6]延续使用上述方法,大鼠出现局部冻伤引起紫绀、水肿、体温下降、畏寒、爪甲舌质紫暗等表现。

2.1.3 全身冷冻法

1999年郑小伟^[7]第1次采取低温冰箱冷冻法进行造模,将SD大鼠放入-15℃的低温冰箱中,持续受冻4 h。大鼠出现畏寒蜷缩易扎堆、朦胧欲睡、小便色淡、

大便粘滞、唇周发黑、耳色暗红的表现。近期造模多根据上述方法进行改良,在受冻4 h期间,每隔1 h通气5 s,其余同以前的方法相似^[8]。现在多采用徐小荟等^[9]的造模方法,每天特定时间将大鼠全身置于0℃冰水中,刺激30天,大鼠出现蜷缩易扎堆、反应迟钝、呼吸微弱、舌唇爪尾紫暗、皮毛无光泽、皮肤呈现青紫瘀斑等表现。该模型操作性强、重复性好,且由于不施加冰水、温度可控,减少了造模过程中的可变因素,效果较好。

2.1.4 风寒环境法

杨士友等^[10]在1997年第1次模拟伤寒发病病因来进行造模,将大鼠饲养于风(5-6级)、寒(3-7℃)等环境中,考虑到了血瘀证是多种因素长期相互作用的结果,所以造模时间延长至20天,6天之后大鼠出现畏寒喜暖、耳唇部暗红等表现,符合寒凝血瘀证的表现。唐照亮等^[11]在2000年稍作改良,将实验安排在了冬季进行,更加符合感受风寒的时间。陈湘宏等^[12]模拟太阳伤寒发病病因,将小鼠放置在温度2-5℃、湿度60%、风力4-5级的环境下饲养1周,小鼠普遍出现蜷卧少动、喷嚏流涕流涕、进食减少、肛温增加和体重下降等风寒表证的表现。该模型符合中医理论,但国际认可度较差,操作性较差,实验应用较少。

2.1.5 冰水浸泡加药物法

近年来论文大多采用冰水浸泡加皮下注射肾上腺素的方法来制备寒凝血瘀证动物模型。该造模方法简单、易于掌握、可重复性强,比较适合用于短时间制备寒凝血瘀动物模型。毛腾敏^[13]在1985年第1次采用了冰水浸泡加肾上腺素注射的方法来进行造模,给Wistar大鼠进行6℃冰水浴浸泡5 min并配合皮下注射0.1%肾上腺素0.2 mL,造模2天,大鼠出现全血粘度及血浆粘度增高的表现。1998年滕久祥等^[14]对上述方法进行了改良,进行2次皮下注射肾上腺素,在2次注射之间将大鼠冰水浸泡5 min,大鼠均出现全血粘度及血浆粘度比升高的表现。现在多像李凤金等^[15],将大鼠浸泡在0-1℃冰水中,造模2周再配合上述方法,注射2次肾上腺素且2次注射之间给大鼠进行冰水浸泡,大鼠出现血粘度升高,并伴有进食减少、毛色枯槁等表现。

由于寒凝血瘀证动物模型的制备方法较多,所以可能会出现其他兼证,像寒邪日久可能会出现阳虚的症状以及注射肾上腺素会出现肝郁气滞的症状。冰

水浸泡时大鼠头部多在水面以上,而实际上我们冬冬多是头面露在外面,最先受寒,故冰水游泳模拟实验并不理想,若改为低温冰箱中可能更接近人类发病规律,其次用冰水浸泡法制备动物模型过程中没有提到小鼠在冰水浴中浸泡之后是否吹干以及给小鼠进行吹风时是否会造成恐惧等问题。现在还有通过寒凉中药来进行寒凝血瘀证动物模型的造模^[16],虽然可以造成血瘀证模型,但是应该将其归为阳虚血瘀证模型的造模方法里。冰水浸泡加药物法操作性强,重复性好,且模型稳定,更符合气滞血瘀证动物造模。

2.2 气滞血瘀证

杨丁友等^[17]在2003年第1次采用激惹大鼠的方法来进行气滞血瘀证动物模型的造模。将雄性Wistar大鼠进行定时激惹,造模1周。赵日霞等^[18]采用改良多平台睡眠剥夺法(Modified multiple platform, MPPM)建立气滞血瘀动物模型,制作中间放置平台,水槽四周注满水,水温在22℃左右,水面距平台大约1 cm。大鼠可在平台上自由活动,当大鼠准备进入睡眠时,由于全身肌张力降低,会节律性垂头触到水面惊醒,从而不能进入快速动眼(Rapid eye movement, REM)睡眠期,结果大鼠出现探究行为和攻击性增强,对环境刺激的警觉性以及进攻行为增强和皮毛蓬乱无光泽的表现。

情致异常是肝郁气滞和气滞血瘀证的主要病因,目前认为情志内伤的主要病因是不良的生活事件形成的心理应激反应。2007年任建勋等^[19]采取不可预知的慢性刺激,包括大鼠电击刺激、噪声刺激、闪烁光刺激以及半高脂高糖饮食,使之出现肝郁气滞证、气滞血瘀证的特点,大鼠出现相互撕咬,易惹怒等行为,大鼠血液流变学中低中高切变率与血浆粘度明显升高。目前气滞血瘀证的造模大多采用声光电刺激、夹尾、束缚、冰水浴多种刺激联合应用和肾上腺素注射方法。该模型与人类发病规律更为相近,但由于无法精准判断其对实验动物的刺激程度,在复合因素造模时可能会在原有疾病基础上添加新的病种,如多因素刺激日久导致抑郁^[20]。

2.3 痰浊血瘀证

2002年郑学民等^[21]给雄性Wistar大鼠喂高脂饲料,造模4周,大鼠出现血粘度升高。赵玲等^[22]进行了改进,将大鼠放在室温23-25℃,相对湿度是55%±5%的环境下,并且对大鼠喂养高脂饲料,实验期间自由

进食,采取终点取齐法,造模16周。大鼠的高、中、低切变率下全血黏度和血浆粘度升高,红细胞变形指数升高。通过长时间给大鼠喂食高脂饲料,从而痰浊内生、气血运行受阻,导致血瘀,该类造模方法符合痰浊血瘀证的病机,但由于造模时间较长,过食肥甘的同时也易导致脾虚证。

2.4 热毒血瘀证

中医学认为热毒血瘀证乃感受温热疫毒邪灼伤人体津液,伤津耗液,煎熬阴血成瘀。在其形成过程中,温热毒邪深入营血是首要因素,营阴耗损、络损津伤是病理,热毒炽盛、热瘀交结、正虚外脱是发展趋势。

根据上述理论,许长照^[23]1988年第1次给家兔耳静脉注射内毒素的方法来进行热毒血瘀证模型的造模,造模时间为24 h,大鼠出现高热、眼球充血、皮下瘀血等表现。卞慧敏等^[24]分别采用注射金黄色葡萄球菌、大肠杆菌加内毒素和地塞米松磷酸钠加内毒素3种不同方法制备热毒血瘀证模型。前2组大鼠进行耳缘静脉注射,最后1组进行肌肉注射,造模时间分别为48 h、48 h、8 d。金葡菌造模后大鼠体温持续升高,并发现多个脏器微脓肿,内脏有大片瘀血。内毒素造模大鼠出现持续发热10 h以上,呈双峰热型,多脏器毛细血管瘀血、出血、微血栓等。而地塞米松磷酸钠加内毒素模型的大鼠血液呈高凝状态。张建军等^[25]于第7天给SD大鼠腹腔注射25 mg·kg⁻¹的角叉菜胶,并且尾静脉注射80 g·kg⁻¹内毒素,来制备热毒血瘀证动物模型,大鼠出现发热等表现。目前采用最多的热毒血瘀证方法均属于短期造模法,虽可在较短时间内制备模型,但不符合日久生瘀的中医理论,杨超等^[26]采用分时间段给大鼠腹腔注射2.5 mg·kg⁻¹的LPS,每周注射2次,造模进行8周,模型组大鼠与对照组相比持续体重增加缓慢、进食下降和活动减少、皮毛枯黄、爪甲枯燥、尾部紫暗,眼睛分泌物多、多处于闭目状,大便异常臭秽。长期造模法更能模拟热毒血瘀证的演变过程,符合中医“热毒血瘀证”的形成理论。

2.5 外伤血瘀证

1988年廖福龙^[27]第1次采用重物击打肢体的方法来进行外伤血瘀证动物模型的造模,大鼠的红细胞比积、血液粘度、血浆粘度、凝血时间、凝血粘度等均上升。沈欣等^[28]用自由落体打击仪击打健康SD大鼠右小腿外侧,大鼠的皮下、肌肉的肌外膜、肌束膜及肌纤

维均有不同程度的出血瘀斑以及软组织肿胀的表现。击打健康的SD大鼠右小腿外侧,大鼠出现皮下出血、肌肉的肌外膜、肌束膜、及肌纤维均有不同程度的出血、瘀斑以及软组织肿胀的表现。之后的外伤瘀血症动物模型的造模均采用重物击打方法。

2.6 气虚血瘀证

1997年庞树玲等^[29]第1次采用饥饿、疲劳、寒凉复合因素来进行气虚血瘀证动物模型的造模,第1周给中年Wistar大鼠喂正常食量的1/3,第2周加上疲劳冰水游泳,每次直至力竭捞出,造模3周大鼠出现倦怠少动、毛色枯槁、体重下降、尾部发凉、皮下瘀斑的表现。2001年赵辉等^[30]加以改进,增加了惊恐因素并配合高脂饮食,造模10天,大鼠同样出现了精神萎靡,倦怠乏力,不思饮食,舌、尾紫暗,眼球由暗红转为淡红的表现。张锦等^[31]将大鼠按照 $4\% \pm 0.5\%$ 体重负重然后放入泳池中。水温控制在 $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$,强迫其不停的游泳直至力竭捞出,力竭的标准为游泳动作失调、水淹没鼻尖、身体下沉超过10s不能浮出水面,持续21d,从而制备气虚血瘀证动物模型。大鼠均出现体重减轻、食欲减退和舌质紫黯的表现。黄烁等^[32]将大鼠饲养在 $22\text{--}25^\circ\text{C}$ 、湿度40%–55%的环境下适应性喂养1天,自由饮食饮水,并且进行2天适应性跑台训练。造模2周,逐渐增加强度,通过跑步疲劳建立模型。大鼠出现精神萎靡、活动度降低、皮毛枯黄无光泽、嗜睡以及对外界刺激反应迟钝、稀便和唇舌变紫变暗的表现。彭桂原等^[33]采用耗气破气加饥饱失常法制备气虚血瘀证豚鼠模型,具体方法为:采用“足量给食-限量给食”的循环方法,使用“小承气汤”作为破气苦降药,造模前10天,隔日灌药 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的小承气汤,给药当日禁食,次日自由进食;最后5天,给豚鼠灌服200%浓度 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的小承气汤,给药当日禁食,次日限制饮食。模型组豚鼠精神萎靡、行动迟缓、便溏、被毛枯槁脱落。该模型操作性强、重复性好,但用药剂量、造模时间及施加变量的刺激程度尚不统一,若涉及具体疾病时应注意服用苦寒药物过久易致阳虚,且把握施加变量的度,减少因刺激程度过大而导致造模动物抑郁或突然情绪激烈的现象。

2.7 阳虚血瘀证

1993年郑小伟等^[34]第1次用低温冰箱(-15°C)冷冻4h的方法来制备阳虚血瘀证动物模型,大鼠出现畏寒蜷缩、喜暖少动、耳色暗红的表现。贾云波等^[35]做

了改进,在笼中加入 $0\text{--}1^\circ\text{C}$ 冰水,再将其置于 4°C 冰箱中,造模30天,大鼠出现懒动、便溏、皮下瘀紫的表现。低温冰箱冷冻法是最常用的制备阳虚血瘀证模型的方法,但是要延长造模时间才更贴近人体“久病成瘀”的特点。

2.8 阴虚血瘀证

1991年马治中等^[36]第1次通过注射氢化可的松和肾上腺素的方法来制备阴虚血瘀证动物模型,造模时间为14天,大鼠的红细胞(Red blood cell, RBC)聚集性增强、红细胞比容(Red blood cell volume, HCT)增高、RBC变形能力降低。卞慧敏等^[37]每日SD大鼠皮下注射D-半乳糖 $48\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,从第32天肌肉注射地塞米松 $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。大鼠出现体温升高、呼吸困难、口唇紫绀、结膜出血、精神萎靡、蜷卧或抽搐惊、舌质欠润色深红或暗紫的表现。目前阴虚血瘀证动物模型大多是通过注射氢化可的松来模拟阴虚证的发病。但阴虚血瘀证是由于阴虚生内热而致瘀,采用注射氢化可的松和肾上腺素的方法是分别模拟阴虚和火旺,无法体现血瘀证的自然发展过程,但该方法可重复性较好。通过每天少量注射氢化可的松,并延长造模时间可更好还原人体血瘀证的发生发展过程。

2.9 血虚血瘀证

2007年谢萍等^[38]人第1次采用放血的方法来进行血虚血瘀证动物模型的造模,将雌性SD大鼠按照 $1\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重从眼眶底血管丛放血,隔日1次,进行5次放血造模,且最后1次放血后从眼眶底血管丛取血 $20\text{ }\mu\text{L}$,用于各项指标的检查,通过失血过多模拟血虚。该实验用产舒颗粒显著提高大鼠的RBC、血红蛋白(HB)浓度,可反证造模成功。也有通过注射乙酰苯肼^[39]、照射 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线^[40]的方法来制备损伤型血虚血瘀证模型的。但这些方法造模时间较短,多次放血的造模方法更贴近人类的发病规律。

2.10 复合因素法

在血瘀的形成过程中,往往有多个因素影响血液运行,从而导致血瘀。故近期实验大多是由多因素造模的方法。李炜等^[41]根据上述理论在14天皮下注射肾上腺素 $0.9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,4h后给予不可预见性刺激,分别为昼夜颠倒、冰水游泳、烤箱热烘、噪音刺激、悬尾实验,出现神疲少神、精神萎靡、淡漠的表现,且行为学实验中水平及垂直运动次数均减少,全血粘度增加。气滞血瘀证模型的造模方法就是运用多个因素

表1 血瘀证病因造模方法

中医证型	模型动物	制备方法	评价指标	参考文献
寒凝血瘀证	雌性SD大鼠	冰水浸泡法	宏观表征、微循环测定、血液流变学检测	[3]
	雄性昆明小鼠	局部冻伤法	宏观表征、血液流变学检测	[6]
	雌性Wistar大鼠	全身冷冻法	宏观表征	[9]
	雌雄昆明小鼠	风寒环境法	宏观表征、血小板检测	[12]
	SPF级SD大鼠	冰水浸泡加药物法	宏观表征、血液流变学检测、血清检测	[15]
气滞血瘀证	成年雌雄SD大鼠	睡眠剥夺法	宏观表征	[18]
痰浊血瘀证	雄性Wistar大鼠	高脂饮食	血脂检测、血液流变学检测	[21]
热毒血瘀证	雄性SD大鼠	角叉菜胶联合内毒素注射	血浆中前列腺素E2(Prostaglandin,PGE2)及环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)、血浆中炎症指标、凝血四项	[27]
外伤血瘀	成年雄性Wistar大鼠	击伤重创模拟外伤血瘀	纤维蛋白原、血液黏度、血小板聚集、凝血时间、凝血斜率	[28]
气虚血瘀	雄性Wistar大鼠	疲劳运动法	宏观表征、血液流变学检测、凝血功能	[32]
阳虚血瘀	雌性SD大鼠	低温冰箱冷冻	血液黏度	[35]
阴虚血瘀	雄性Wistar大鼠	注射氯化可的松+肾上腺素	血液流变学检测	[36]
血虚血瘀	雌性SD大鼠	眼眶底血管丛放血	血液流变学指标	[17]

来进行造模^[19]。

现在关于血瘀证的研究越来越多,且血瘀证的病机也很复杂,所以对不同的造模方法以及采用的模型动物、造模方法、评价指标做了一个总结,详见表1。

3 西医病理造模方法

3.1 盐酸肾上腺素注射液

目前应用最多的血瘀证造模方法就是皮下注射肾上腺素,肾上腺素与去甲肾上腺素可以诱发焦虑,所以这种方法制备的血瘀证模型具有“气滞”的证候属性^[41]。符合《血证论》所说的“气结则血凝”。赵玲等^[42]根据上述理论,制备慢性血瘀证动物模型和急性血瘀证动物模型,给大鼠皮下注射肾上腺素,且配合冰水游泳来制备血瘀证动物模型。

3.2 高分子右旋糖苷

尹军祥等^[43]给大鼠尾部静脉注射 $0.05 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的10%高分子右旋糖苷共3次。大鼠出现舌质紫暗和舌下脉络增粗增长、微血管密度增加、眼球暗红、尾根隐显静脉的表现。且全血粘度各项指标明显升高,红细胞压积、聚集指数和聚集面积显著升高。

3.3 CCl_4

任宏义等^[20]第1天给大鼠皮下注射 $0.5 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ 体重的 CCl_4 ,之后每隔4日皮下注射 $0.3 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ 体重,一共10次。由于鳖甲煎丸是治疗气滞血瘀证的著名成方,用鳖甲煎丸以方测证进行治疗,症状得到缓解,可反证气滞血瘀证造模成功。

3.4 病证结合造模方法

在分析传统医学的过程中我们可以发现,中医的优势在于辨证论治,包括整体辨证、局部辨证与微观辨证。在社会中有很多病其实只是“证”和“症”,而这些“病”是很难用现代医学检查出来的,也无法获得现代医学的诊断。虽然辨证是中医的优势,也是中医诊疗过程中主要的一步,但是对于现代中医学的发展来说是远远不够的。中医学的主要问题在于对病的认识不足,而这恰巧是现代医学的优势。以病为基础上,再根据不同证型造模更符合实际。

黄烁等^[45]根据上述理论将Wistar大鼠麻醉,用止血钳撑开大鼠左侧3、4肋间,用0号手术线结扎左前降支根部。制备心肌梗死模型,然后配合2周中强度的跑台运动,从而制备气虚血瘀冠心病模型。大鼠出现精神萎靡、活动度降低以及便秘,舌尖、口唇、掌心变紫变暗的表现。郭文鹤等^[46]给雄性Wistar大鼠灌 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 脂肪乳(25%猪油、10%胆固醇、1%丙基硫氧嘧啶、2%脱氧胆酸钠、25%吐温80、20%1,2丙二醇、17%水)持续进行3周,促进动脉粥样硬化的发病。配合每日冰水浴20 min,持续2-3周造模从而制备气滞血瘀证动脉粥样硬化的病症结合模型。

虽然西医造模方法更为精准,可重复性高,在国际上也受到认可,但是不符合中医理论,应将中医学与现代医学相结合,才能更好推动血瘀证以及相关临床疾病的研究进程。

4 血瘀证模型的评价方法

4.1 宏观表征

血瘀证以疼痛、出血、肿块、舌紫和脉涩为主要特征。理想的血瘀证造模方法应当具备以下条件:①模型典型症状应与血瘀证典型临床表现相一致;②具有重复性,保证同一方法、相同实验材料、同一条件下所得到的结果之间应该具有一致性;③实验简单、易于操作、可控性要强。例如跑台运动建造气虚血瘀模型,干预因素主要有动物种类、持续时间和速度。干预因素易于控制、操作简单,可重复性较高。又如风寒实验所致寒凝血瘀模型,对于环境温度、湿度以及风力要求较高,较复杂难以控制,故其可重复性较差。但是在阅读近些年的文献中发现对于造模后的中医宏观症状比较忽视,且在模型复制过程中也无法体现舌象和脉象,通过宏观表征也无法采集四诊信息,很难辨证论治,现在大多以微观指标作为判断造模是否成功的标准^[47]。

血瘀证模型宏观表征的共同特点为舌、爪尾部紫暗,毛发无光泽。但不同的造模方法所致的血瘀证模型具有其独特的个性特征。寒凝血瘀模型^[3]伴有嗜卧少动、行动迟缓、蜷卧喜扎堆、大便溏、小便清长;气滞血瘀证模型^[48]伴有活动量减少、攻击性增强、进食减少和体重增长缓慢;痰浊血瘀证模型^[49]伴有体质量下降、进食量下降;热毒血瘀证模型^[22]可见高热、血管明显充血、心跳加快以及呼吸急促的特点;外伤血瘀证模型^[27]伴见伤肢肿胀、皮下瘀血以及软组织损伤、局部皮肤以及深部肌组织、小血管受损、严重者出现肌纤维以

及胶原纤维的断裂以及组织充血坏死;气虚血瘀证模型^[31]伴见食欲减退、进食速度减慢;阳虚血瘀证模型^[33]伴有大便溏稀、喜暖少动以及体温下降;血虚血瘀证模型^[50]伴有食欲下降、行动缓慢、团缩嗜睡、毛蓬竖无光泽、尾苍白而凉;阴虚血瘀证模型^[51]伴有体重下降、躁动不安、饮水增加、粪便干结量少;复合因素法更加满足疾病的病因病机,但是个性特征并不明显;西药法不符合中医疾病的病因病机。相关评价详见表2。

4.2 微观指标

有关血瘀证动物模型的微观指标还有些混乱,没有形成固定的微观指标评价体系,但是其评价指标较为客观,其中血液流变学的改变是现在比较公认的客观评价指标,也和凝血功能、血小板相关指标有关。故将常见的与血瘀证联系密切的指标进行总结,详见表3。

4.3 反证方剂

反证方剂是验证血瘀证动物模型是否造模成功的一种方法。不同的证型具有不同的造模方法,所以反证方剂也各不相同。以四君子汤加血府逐瘀汤为例,四君子汤^[59]方中以人参为君药,健脾养胃,白术健脾燥湿,加强益气助运之力,使以炙甘草,益气和胃,调和诸药。主要治疗脾胃气虚证,作为气虚证的反佐方剂。血府逐瘀汤^[59]方中用桃仁破血行滞、红花活血祛瘀止痛共为君药,赤芍、川芎助君药活血祛瘀,牛膝活血祛瘀痛经,引血下行,共为臣药,与其他药共同作用起到活血祛瘀止痛的作用,并作为血瘀证的反佐方剂。丹七片^[60]以丹参活血祛瘀,三七祛瘀消肿,作为血瘀证的反佐方剂。补阳还五汤^[61]用黄芪补气,归尾、川

表2 血瘀证模型宏观表征的评价

分类	共性症状	个性症状	中医病因	兼杂证候	重复性	可控性	操作性
寒凝血瘀证		蜷卧喜扎堆、大便溏稀、小便清长	符合	较少	好	好	简单
气滞血瘀证		攻击性增强	符合	少	一般	好	一般
痰浊血瘀证		食量下降	符合	少	好	好	简单
热毒血瘀证		高热、血管充血、心跳加快、呼吸急促	不符合	少	好	好	简单
外伤血瘀证		肿胀、皮下瘀血、软组织损伤	符合	少	一般	差	一般
气虚血瘀证		食欲减退、进食缓慢	符合	较少	好	好	简单
阳虚血瘀证	舌、爪尾部紫暗,毛发无光泽	体温下降、大便溏稀、喜暖少动	符合	较少	好	好	简单
血虚血瘀证		尾苍白而凉	符合	较少	好	好	一般
阴虚血瘀证		躁动不安、饮水增加、粪便干结量少	不符合	少	好	好	简单
复合因素法		不明显	符合	多	一般	一般	一般
西药法(肾上腺素)		-	不符合	少	好	好	简单
西药法(高分子右旋糖苷)		-	不符合	少	好	好	简单
西药法(CCl ₄)		-	不符合	少	一般	一般	简单

表3 血瘀证微观模型的评价

指标	指标	趋势	参考文献
血液流变学指标	全血粘度(Whole blood viscosity, WBV)	升高	[51-52]
	全血还原粘度	升高	[51-52]
	血浆粘度(Plasma viscosity, PV)	升高	[51-54]
	红细胞压积(Hematocrit, HCT)	升高	[18,52,54]
	血沉(Erythrocyte sedimentation Rate, ESR)	加快	[51-52,54]
	红细胞变形指数	升高	[18,52]
凝血功能	纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)	升高	[25,53,58]
	血浆凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)	升高	[53,55]
	活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)	升高	[53,55-56]
	凝血酶时间(Thrombin time, TT)	升高	[27]
血常规检测	血小板计数(Platelet count, PLT)	升高	[12]
	血小板聚集率(Platelet aggregation, PAG)	升高	[54-55]
	平均血小板体积(Mean platelet volume, MPV)	增加	[57]

芎、赤芍、桃仁、红花活血,来作为气虚血瘀证的反佐方剂。气滞血瘀以香附四物汤^[62]为例,由于香附四物汤是气滞血瘀的代表方剂,故其给予香附四物汤以后发生病理变化的指标可以发生改善,再用其他症型代表方剂少腹逐瘀汤,发现微观指标无明显变化,则可反推模型具有气滞血瘀的特点。但是现在运用反证方剂来验证造模是否成功的并不多,且各个用于反证的方剂也各不相同,存在一定的不规范之处。

5 讨论

对于各个中医证型的模型制备,要根据疾病的病因病机演变规律,2000年左右血瘀证动物模型多采用单因素造模,而近些年多采用复合因素的方法进行造模,更加符合疾病发展特点。现在血瘀证动物模型的造模方法主要存在以下几个问题:①中医造模方法存在证型特点不明显的情况,以及造模时间长短不一,复合因素虽然造模比较成功,但是症状并不典型。②现代医学造模方法不符合中医病因病机的发展规律。③某一因素制备模型的同时也会导致其他的疾病,例如寒凝血瘀模型的制备同时也会导致寒邪伤阳的情况。寒凝血瘀的造模方法和阳虚血瘀的造模方法模糊不清,2000年左右的寒凝血瘀证和阳虚血瘀证的造模方法均采用低温冰箱冷冻法。④血瘀证模型评价不确切。⑤反证方剂的选择比较随意。

中医造模方法主要是分为单因素造模和复合因素造模。复合因素造模是现在采用最多的一种造模方法,但是该造模方法虽然对于血瘀证造模效果较

好,但是对于复合证型的造模来说症状并不典型。而单一造模方法虽然症状典型但是造模效果并不好。且一种病因可以导致其他证型,演变成其他疾病。例如:寒凝血瘀证和阳虚血瘀证的造模方法极其相似。仅用低温冰箱冷冻的造模方法会导致实证虚证的模糊。该方法既在寒凝血瘀证动物模型的造模过程中使用过,也在阳虚血瘀证动物模型的造模过程中使用过,会导致寒邪伤阳的情况。故应该将实证和虚证分开,进而来决定造模时间的长短。像气滞血瘀用冰水浴加肾上腺素的方法来进行造模,气滞血瘀的造模过程中可能还会夹杂着寒凝甚至是阳虚的证型。每一个模型的制备过程中都会或多或少的夹杂着其他证型的表现,与典型的血瘀证分型都会存在一定差异。由此可见血瘀证的造模方法需要进一步规范区分。

肾上腺素、高分子右旋糖苷、 CCl_4 等西药造模方法不符合中医的病因病机规律,多是通过单纯的病理损伤来模拟血瘀证的某些症状来建立模型。注射肾上腺素是模拟在生气的时候所分泌的物质,虽然简单易操作,但是持续时间较短。大剂量的肾上腺素结合冰水应激可加快血瘀的形成,模拟暴怒时释放大量肾上腺素,也证实了肾上腺增多可以导致血瘀证的形成。而高分子右旋糖苷从微观指标来看制备血瘀证模型效果更好,但是其血瘀证表现在2 h内就会消失。 CCl_4 虽然在一定程度上模拟了病因,损伤肝脏从而导致气滞,但是缺点是不易操作、可控性差且容易造成模型的死亡。肾上腺素和中医造模联合应用时也会出现时间偏倚。

在制备寒凝血瘀证动物模型与阳虚血瘀证动物

模型中所出现的表征大多相似,且在造模方法上也有许多相似的地方,故其宏观表征也基本一致。应该将实证和虚证区分开,进而来决定造模时间的长短。同一个血瘀证的造模方法可以导致不同的症型,因此模型评价的标准不够严谨,并且症状和体征依赖于主观评价,容易造成主观偏倚^[63]。例如气滞血瘀用冰水浴加肾上腺素的方法来进行造模,气滞血瘀的造模过程中可能还会夹杂着寒凝甚至是阳虚的证型。每一个模型的制备过程中都会或多或少的夹杂着其他症型的表现,与典型的血瘀证分型都会存在一定差异。由此可见血瘀证的造模方法需要进一步规范区分。

目前血瘀证评价指标仍存在争议,尚未形成统一标准。在模型的评价过程中主要有两个方面:①动物模型的宏观表征来直接辨别中医证型;②现代医学的微观指标。现代医学的微观指标是血瘀证模型中较常用的判断动物模型是否制备成功的标准,但宏观表征比较不常用。血液流变学是研究血液及其组分以及与血液接触的血管的流变性质的学科,现在已经广泛运用在临床中^[64]。且在利用宏观表征评价模型时,随意性强、缺乏客观量化的指标且判定较模糊。

反证方剂是通过“以方测证”的逆向思维来验证造模是否成功。模型制备完成后,运用相应证型的经

典方剂来进行验证。现在反证方剂运用的还不是很广泛,且存在一些不合理的地方。像方剂的选择较随意,没有固定的标准,其结果的可靠性受到质疑等问题。

目前血瘀证模型所选用的动物主要包括SD大鼠、Wistar大鼠、昆明小鼠、家兔等。而猪、猴等大型哺乳动物则更接近人的生理生化标准。故可以考虑将血瘀证动物模型扩展到此类动物更好的模拟血瘀证的病因病机。且血瘀证病证结合模型较少,大多是血瘀证冠心病、血瘀证痛经运用病证结合的造模方法。将疾病与症候隔离开,与临床实际不符。通过采用传统中医病因复制证候,现代医学病因复制疾病,使动物模型同时具有症候和疾病的特征,更加符合临床试验。

6 结语

中医动物模型的制备仍然是一个探索性的工作,仍然存在一定的局限性。但今后在中医理论的指导下,在造模的过程中加强对病因病机规范化制备。避免过多的干扰因素,保证动物模型的可重复性。注重反证方剂的运用,注重将中医理论、症候与现代医学的病理相结合,在实践中不断提高,必将进一步推进血瘀证动物模型制备的规范化、客观化。

参考文献

- 1 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语 证候部分: GB/T 16751.2—1997. 北京: 中国标准出版社, 2004.
- 2 毛腾敏, 林建和. “血瘀”病理模型探索(一). 北京医科大学学报, 1985, 17(4):246-248.
- 3 成秀梅, 杜惠兰, 李丹. 寒凝血瘀证动物模型的创建. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(8):604-605.
- 4 王迪, 成秀梅, 李新华, 等. 加减温经汤对妇科寒凝血瘀证大鼠 Rho/ROCK 信号通路相关因子表达的影响. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(8):51-56.
- 5 张珊珊, 倪瑾, 吴昱莉, 等. 寒凝血瘀证动物模型的研制. 南京中医药大学学报, 1992, 8(1):21-23.
- 6 王学江, 丰平. 寒凝血瘀证动物模型的实验观察. 北京中医, 2000, 19(5):44-45.
- 7 郑小伟. 寒凝血瘀证动物模型的量化研究. 浙江中医学院学报, 1999, 23(2):43-45.
- 8 潘亚辉, 李姝婧, 马玉宁, 等. 脐疗对寒凝血瘀型痛经大鼠扭体反应及神阙穴区 TLR4 的影响. 中华中医药杂志, 2019, 34(8):3697-3700.
- 9 徐小荟, 熊丽辉. 以药测证法对大鼠寒凝血瘀证关键证素的研究. 长春中医药大学学报, 2018, 34(4):656-658.
- 10 杨士友, 孙备, 裴月梅, 韩明向, 王钦茂. 风寒表证和寒凝血瘀证动物模型的研究. 中国中医基础医学杂志, 1997, 3(1):54-56.
- 11 唐照亮, 宋小鸽, 章复清, 陈全珠, 侯正明, 王宁新, 袁静. 艾灸对寒凝血瘀证大鼠血浆内皮素及一氧化氮的影响. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(3):57-58.
- 12 陈湘宏, 李杰, 吴萍, 等. 太阳病(风寒表证)“欲解时”一周血小板变化规律的分析. 时珍国医国药, 2014, 25(1):140-142.
- 13 毛腾敏. 丹参、鸡血藤、桃仁对大白鼠“血淤”模型之血液流变性影响. 中药药理与临床, 1985, 1(0):131.
- 14 滕久祥, 彭芝配, 郭建生, 刘宏波. 九气拮痛胶囊对大鼠“寒凝血瘀”模型的影响. 新中医, 1998, 30(11):32-33.
- 15 李凤金, 牛雯颖, 刘欣欣, 等. 基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨少腹逐瘀汤对寒凝血瘀证大鼠血管内皮损伤的保护作用及机制. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(1):31-37.
- 16 邱乐. 寒凝血瘀型 2 型糖尿病动物模型的研究. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士学位论文, 2003.
- 17 杨丁友, 朱庆磊, 吴兴利, 段学忠. 舒心益脉煎对气滞血瘀型大鼠动脉内膜损伤后细胞凋亡及基因蛋白产物的影响. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(1):41-43.

- 18 赵日霞,郭瑾,唐纯志,等. 针刺治疗对躁狂模型大鼠行为学及睡眠潜伏期的影响. 疑难病杂志, 2016, 15(4):412-415.
- 19 任建勋,林成仁,王敏,等. 多因素整合建立气滞血瘀证动物模型研究. 中药药理与临床, 2007, 23(5):210-211.
- 20 任宏义,任周新.“气滞血瘀”证动物模型的建立. 北京实验动物科学与管理, 1994, 11(3):29-31.
- 21 郑学民,林毅,乔文军,王琿,王英. 糖尿病大鼠早期肾病模型的实验研究. 中国实验动物学杂志, 2002, 12(5):288-291.
- 22 赵玲,魏海峰,张丽,等. 中医痰浊血瘀证候的生物学基础研究. 中华中医药杂志, 2008, 23(8):680-683.
- 23 许长照.“热毒血瘀证”动物模型的病理形态学基础. 中西医结合杂志, 1988, 8(10):632-633.
- 24 卞慧敏,杨进,陈德宁,等. 不同造模方法所致“热毒血瘀证”模型家兔血液流变学改变的比较研究. 微循环技术杂志, 1996, 2:99-101.
- 25 张建军,李伟,乐娜,等. 赤芍及芍药总单萜、芍药总酚对热毒血瘀证大鼠的清热凉血散瘀功效. 北京中医药大学学报, 2020, 43(3):196-202.
- 26 杨超,周岩,孙晓红,等. 具有中医“热毒血瘀证”表征的大鼠血液成分和流变学变化. 中国比较医学杂志, 2007, 17(10):607-612.
- 27 廖福龙. 血瘀证动物模型的研究——外伤致血瘀的大鼠模型. 中西医结合杂志, 1988, 8(10):632.
- 28 沈欣,赵宗平,李德凤,等. 致康胶囊对大鼠急性软组织损伤及外伤致血瘀的药效学研究. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(5):599-601.
- 29 庞树玲,高金亮. 中年大鼠气虚血瘀证的模拟及其机制探讨. 天津中医学院学报, 1997, 16(3):28-30.
- 30 赵辉,王键,李净,胡建鹏,李玉梅. 多因素复合作气虚血瘀证脑缺血动物模型体会. 河南中医, 2001, 21(4):18-20.
- 31 张锦,张允岭,李秀,等. 缺血性脑卒中气虚血瘀证大鼠模型的研究. 北京中医药大学学报, 2008, 31(9):590-593.
- 32 黄烁,刘建勋,李磊,等. 4种冠心病气虚血瘀证大鼠模型建立方法的比较. 中国中药杂志, 2016, 41(22):4216-4225.
- 33 彭桂原,李松键,杨黎,等. 气虚血瘀型Corti器毛细胞损伤动物模型的建立. 中国组织工程研究, 2016, 20(49):7384-7390.
- 34 郑小伟,李巍. 阳虚血瘀证凝血机制异常动物模型的实验研究. 吉林中医药, 1993, 13(3):39-40.
- 35 贾云波,杜惠兰,姚颖玉. 肾阳虚血瘀证子宫内膜异位症大鼠造模方法的建立与评价. 河北中医药学报, 2017, 32(3):9-12.
- 36 马治中,杨明,和岚,等. 血瘀病理模型探索(三)——模拟阴虚火旺复制慢性血瘀模型. 北京医科大学学报, 1991, 23(4):287-289.
- 37 卞慧敏,龚婕宁,魏凯峰,刘学风,俞晶华. 六味地黄汤对衰老加阴虚血瘀模型大鼠的保护作用. 中药药理与临床, 2005, 21(4):2-4.
- 38 谢萍,黄志娟,李涓,等. 产舒颗粒对气虚血瘀血虚大鼠免疫作用的影响. 中国中医急症, 2007, 16(1):76-78.
- 39 常复蓉,王殿俊,刘小浩,等. 血虚血瘀证动物模型的研制. 南京中医药大学学报, 1992, 8(1):23-25.
- 40 王均宁. 圣愈汤及其拆方调控血虚小鼠造血生长因子的研究. 北京:北京中医药大学博士学位论文, 2004.
- 41 李炜,刘培,段金廛,等. 香附四物汤对气滞血瘀证雌性大鼠神经-内分泌-免疫网络的调控与影响. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2):99-104.
- 42 章正祥,曹克刚,王芬,等. 皮下注射肾上腺素复制气滞血瘀模型的血流动力学初探. 天津中医药, 2011, 28(1):9-11.
- 43 赵玲,魏海峰,李雅莉,等. 从血液流变学的改变分析肾上腺素致血瘀证大鼠模型的建立. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2):188-190.
- 44 尹军祥,田金洲,王永炎,等. 三种血瘀证动物模型比较及评价. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(6):438-440.
- 45 黄烁,刘建勋,李磊,等. 双参通冠方对冠心病气虚血瘀证大鼠的干预作用. 中华中医药杂志, 2017, 32(7):3109-3116.
- 46 郭文鹤,黄娜娜,张晓亮,等. 动脉粥样硬化(气滞血瘀证)病证结合大鼠模型的研究. 中国比较医学杂志, 2019, 29(9):32-41.
- 47 王凤,张会永,李芹,等. 肝郁证动物模型造模方法与模型评价研究进展. 中华中医药杂志, 2021, 36(2):934-939.
- 48 王婷婷,李世大,白椿宇,等. 气滞血瘀型输卵管炎不孕症大鼠模型的建立. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(12):1691-1694.
- 49 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. 中华中医药杂志, 2016, 31(5):1816-1821.
- 50 金情政,汤玮. 当归补血汤与四物汤对血虚模型小鼠补血作用比较研究. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(11):919-922.
- 51 蔡光先,周兵,喻正科,王银山,胡学军,郑爱华,林琳. 便可通对阴虚血瘀型功能性便秘小鼠肠动力的影响. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(3):148-150.
- 52 刘旺华,周小青,李花,等. 丹龙醒脑片对血瘀证犬血液流变性和球结膜微循环的影响. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(5):36-38.
- 53 冯原,江颖,周颖,等. 补肺化痰汤对气虚血瘀证Lewis肺癌小鼠的影响. 中成药, 2019, 41(11):2625-2631.
- 54 史艳宇,徐惠波,纪凤兰,等. 复方降压片对血瘀模型大鼠血液流变性的影响. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(5):54-55.
- 55 张蕊,郝春华,孙双勇,等. 舒脑欣滴丸对寒凝气滞血瘀证大鼠血小板聚集和血液流变学指标的影响. 现代药物与临床, 2020, 35(2):206-211.
- 56 钟宇晨,匡海学,王秋红. 酒炙前后当归多糖对血瘀证大鼠的作用研究及机制探讨. 中药新药与临床药理, 2020, 31(5):495-501.
- 57 王玮,靳贺超,耿秀超,等. 血管性痴呆肾虚血瘀证病证结合大鼠模型的建立. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(6):748-752.
- 58 周世卿,张婷婷,李甜甜,等. 寒凝血瘀证裸小鼠模型的建立及评价. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2):415-417.
- 59 郑翔,郭勇,李妍. 乳腺癌气虚血瘀证小鼠模型的建立及益气活血法的干预研究. 北京中医药大学学报, 2017, 40(10):849-855.
- 60 郭淑贞. 血瘀证(心肌缺血)动物模型及其相关蛋白质组学研究. 北京:北京中医药大学博士学位论文, 2007.
- 61 周彬,范瑜洁,聂颖,等. 补阳还五汤联合BMSCs移植对脊髓损伤气虚血瘀证红核神经元的影响. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(5):568-572.
- 62 李炜,段金廛,刘培,等. 采用雌性SD大鼠探索建立适宜于气滞血瘀证妇科疾病特点的模型评价体系. 中国中药杂志, 2013, 38(8):1211-1218.

63 唐维我, 张会永, 李芹, 等. 肾虚证动物模型造模方法及模型评价. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(4):1317-1324.

64 李丽琴, 郭竹秀, 吴锐. 微循环改变与血液高凝状态在血瘀证中的研究进展. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(35):4640-4642.

Research Progress and Review of Nine Animal Models of Blood Stasis Syndrome

Yu Jiaying, Zhang Huiyong, Wang Feng, Li Weiyong, Guo Xingchi, Wu Wei, Yang Guanlin

(1. Liaoning Key Laboratory of Ministry of Education for Traditional Chinese Medicine (TCM) Viscera-State Theory and Applications, Liaoning University of TCM, Shenyang 110847, China; 2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China; 3. Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519000, China)

Abstract: Objective The purpose of this study was to explore the methods of animal models preparation and the evaluation of animal models of blood stasis syndrome. Methods Retrieve the database for relevant literature from its inception to September 20, 2021. Results By reviewing the modeling methods of blood stasis syndrome, it can be divided into modeling methods of modern medicine. The animal model of blood stasis syndrome was subdivided into cold coagulation and blood stasis, Qi stagnation and blood stasis, heat toxin and blood stasis, Qi deficiency and blood stasis, yang deficiency and blood stasis, yin deficiency and blood stasis, blood deficiency and blood stasis, and trauma blood stasis. Modern medical modeling methods are mainly through injection of epinephrine, macromolecule dextran, CCL₄ and the combination of disease and syndrome. At present, there are mainly the following problems: ①The corresponding characteristics of TCM to most animal models of blood stasis syndrome have been relatively clear, but some of them are still vague, and there are many kinds of model evaluations. ②Although the micro index evaluation system has been initially established, there is still some ambiguity. ③Although the macro indicators have been relatively clear, they have not been standardized, and the selection of anti-syndrome prescription is somewhat confused. A standard evaluation system for animal model of blood stasis syndrome has not yet been formed. Conclusion This paper summarizes the main modeling methods and evaluation indexes of animal models of blood stasis syndrome, hoping to provide reference for future animal model research of blood stasis syndrome.

Keywords: Blood stasis syndrome, Animal models, Adrenalin, High molecular dextran, Syndrome of cold coagulation and blood stasis, Qi deficiency and blood stasis syndrome, Qi stagnation and blood stasis syndrome

(责任编辑: 刘玥辰, 审稿人: 王瑀、张志华)