

基于中西医临床病证特点的风湿性心脏病动物模型特点分析*

岳璐, 王琨, 苗明三, 白明**

(河南中医药大学 豫药全产业链研发河南省协同创新中心 郑州 450046)

摘要:目的 基于中西医临床病证特点,对现有的风湿性心脏病(RHD)模型进行总结,并从其优缺点方面进行分析,系统评价模型与临床的吻合度。方法 通过总结现有的RHD动物模型中西医病因病机及相关检测指标,分析模型优缺点并在中西医临床病证特点的基础上进行吻合度分析。结果 对现有的国内外文献汇总分析结果显示,RHD动物模型制备方法有A组乙型溶血性链球菌(GAS)未灭活诱导法、GAS-M蛋白诱导法和GAS灭活诱导法三大类;其中,以GAS未灭活静脉注射法的西医临床吻合度最高,与RHD的临床指标,超声心动图及病理指标等比较符合,具有参考意义。但现有RHD动物模型中医吻合度普遍较低,缺乏中医干扰因素及评价体系,且模型评价多以西医病理及实验室检测指标作为依据,缺少对表观指标的记录,具有一定的局限性。结论 RHD动物模型可以中医病机为依据,增加对动物表观行为的观察,提高对中医四诊及证候的体现,建立更加完善的具有中西医临床病证特点的RHD动物模型。

关键词:风湿热 风湿性心脏病 病证特点 动物模型

doi: 10.11842/wst.20231007005 中图分类号: R-058 文献标识码: A

风湿性心脏病(Rheumatic heart disease, RHD)又称为慢性风湿性心脏瓣膜病,简称风心病,是由A组乙型溶血性链球菌(GAS)感染后长期、反复发作的风湿性炎症导致心脏瓣膜严重损伤的一种自身免疫性疾病^[1-2]。由于风湿性炎症的反复性和持续性,RHD会经过变性渗出期、增生期和瘢痕期,导致瓣膜组织增生,局部形成疤痕灶,留下永久性瓣膜病变^[3]。目前,RHD的发生率和病死率逐步降低,但在发展中国家和低收入人群中的比例依然很高,每年约有3000万人受RHD影响,约30万人因RHD死亡^[4-5]。

RHD的现代发病机制认识确切,但无法根治,治疗上需长期甚至终身服用抗生素,其中大部分患者仍不可避免地发展到心力衰竭阶段^[6]。建立可用于观察RHD疾病表症及病理发展的动物模型,对探究人类

RHD的发生发展及防治措施有着重要意义。因此,本文对RHD动物模型的中西医病因病机、造模方法、模型特点及临床吻合度进行归纳分析,以期建立更加符合临床病证特点的RHD动物模型提供一定的参考。

1 风湿性心脏病的病因病机

1.1 现代医学病因

RHD的现代医学发病机制已经明确,是由机体接触GAS后,咽喉部被感染,引发风湿热,风湿病病变反复发作后,病变累及心脏全层组织所导致,属于自身免疫性疾病。除外界致病因素外,患者的易感性如种族、气候环境、营养状况、免疫功能等因素也影响RHD的发生;其中,有湿热家族史的患者,对比无家族病史的患者发生RHD的概率会提升5倍^[7]。

收稿日期:2023-10-07

修回日期:2024-03-04

* 国家自然科学基金委员会重大课题(82274119):基于“组分-性-效”论的鲜小蓟治疗慢性肾炎的分子机制,负责人:苗明三;河南省科技厅重大公益专项(201300310100):豫产道地中药材资源综合利用研究,负责人:苗明三;国家中医药管理局岐黄学者支持项目(国中医药人教函2022-6):负责人:苗明三。

** 通讯作者:白明,教授,主要研究方向:中药药理学教学与研究;苗明三,教授,主要研究方向:中药药理学。

1.2 中医学病因病机

根据RHD的临床表现,中医学将其归属为“心痹”“怔忡”“喘证”“水肿”等范畴^[8]。其病因起于风湿热的急性期,是由痹症演变而来,主要病机为风寒湿邪内侵,久而化热或风湿热邪直犯,内舍于心,阳气缺失,乃致心脉痹阻,血脉不畅,血行失度,心失所养,心神为之不安等^[9-11]。《素问·痹论》中提到“风寒湿三气杂至,合而为痹也”。《内经·痹论》中提到的“脉痹不已,复感于邪,内舍于心”,均指出了心痹的病因病机^[12]。

2 风湿性心脏病的中西医诊断标准

2.1 RHD的西医诊断标准

RHD主要包括二尖瓣关闭不全或狭窄、三尖瓣关闭不全或狭窄、主动脉关闭不全或狭窄、肺动脉瓣关闭不全或狭窄、联合瓣膜病和老年风湿性瓣膜病等类型^[13-14]。

西医诊断标准、临床表现参考中国人民卫生出版社发布的第二版《心脏病学》^[15],内蒙古科学技术出版社发布的《风湿热与风湿性心脏病》^[16]及相关文献指南^[17-18]。根据RHD的西医诊断标准并采用动物模型赋值评价新方法^[19]:RHD是由急性风湿热严重或反复发作导致,因此GAS感染后的风湿热状态,对于RHD动物模型的建立而言至关重要,属于I类指标(必要指标),符合这一条件的模型赋值30%;符合II、III中任意一项,赋值4%;符合一项实验室检测指标,赋值3.3%;符合一项心电图指标,赋值5%,总分值100%。

见表1。

2.2 RHD的中医诊断标准

参照中华人民共和国国家标准《中医临床诊疗术语-部分疾病》《中医内科疾病诊疗标准》《中医诊断学》《中药新药临床研究指导原则》及相关文献^[20-22],RHD可分为心脉瘀阻、心脾两虚、气阴两虚及心肾阳虚4个证型,见表2。符合4种证型中主症的每项赋值10%,包括①两颧紫红;②精神萎靡;③心悸;④肢体浮肿;⑤咳嗽喘息;⑥尿少无力;⑦下肢不温。次症每项赋值5%,包括①唇甲青灰;②形态肥胖;③气短;④面色苍白萎黄;⑤口渴喜饮;⑥面色晦暗。

3 风湿性心脏病常见动物模型特点分析

3.1 RHD模型实验动物的选择

RHD动物模型在国内外相关动物实验研究较少,常用的动物种类有Lewis大鼠、家兔等,由于RHD的造模方法不同,选用的实验动物也有一定差异,鼠类的静脉注射操作对比家兔而言有一定的难度,在采用静脉注射法造模时通常选用家兔。对于其他非静脉注射造模的方法通常选择Lewis大鼠,Lewis大鼠具有个体差异较小且纯合度较高、重复性好、价格便宜等优点,且极易感染诱发自身免疫性疾病^[23]。因此RHD动物模型常选用Lewis大鼠和家兔。

3.2 RHD动物模型介绍

目前RHD常用的模型复制方法主要有:GAS-M蛋白诱导法、GAS未灭活诱导法和GAS灭活诱导法三

表1 RHD西医诊断标准

指标	表现
I 必要指标(30%)	①GAS感染
II 临床指标(20%)	①心悸;②环形红斑;③呼吸困难;④心脏杂音;⑤疲乏、倦怠
III 超声心动图及病理指标(20%)	①心脏增大;②心瓣膜关闭不全或心瓣膜狭窄;③炎性细胞浸润;④出现风湿小体;⑤结缔组织肿胀或纤维组织增生
IV 实验室检测指标(20%)	①白细胞总数(WBC)↑;②中性粒细胞↑;③C反应蛋白(CRP)阳性;④红细胞沉降率(ESR)↑;⑤抗链球菌抗体,抗链球菌素O(ASO)↑;⑥CD4+T淋巴细胞↑
V 心电图(10%)	①PR间期延长;②ST-T改变

注:↑表示指标上升。

表2 RHD中医诊断标准

中医证型	主症	次症	舌脉(参考)
心脉瘀阻	①两颧紫红;②头晕乏力;③心悸怔忡	①唇甲青灰;②咳嗽甚则咯血或心痛	舌质青紫或有瘀斑,脉细涩或结代
心脾两虚	①心悸(动则尤甚);②肢体浮肿	①形态肥胖;②气短、汗出;③面色苍白萎黄	舌质淡胖有齿,痰清稀,脉细或濡弱
气阴两虚	①气短神疲;②胸闷隐痛、发作不定	①心悸不安、五心烦热;②口渴喜饮	舌红少苔,脉细数无力
心肾阳虚	①心悸怔忡;②咳嗽喘息;③尿少无力;④自觉下肢不温	①面色晦暗;②重者不得卧	舌淡苔滑,脉结代,细无力

大类。GAS-M 蛋白诱导法是选取链球菌 M 蛋白作为抗原与弗式完全佐剂(CFA)混合注射于 Lewis 大鼠后足部,在第 1 天和第 3 天腹腔注射 100 μL 全百日咳杆菌细胞(1×10^{10})佐剂。第 7 天,腹腔注射链球菌 M 蛋白,诱导自身免疫反应,大鼠出现行为异常、精神不振

等一般表现,心电图出现 PR 期延长现象,CRP 阳性,造成动物心瓣膜损伤,结缔组织增生,与临床病理表现非常相似,是诱导 RHD 的有效手段^[24-25]。同时,以 CFA 作为免疫佐剂,可特异性地刺激 T 细胞,增强机体对抗原的应答,促进模型的建立。

表 3 RHD 模型指标及临床吻合度

模型分类		动物	造模方法	检测指标	优缺点	临床吻合度
GAS-M 蛋白诱导法 ^[24-25]		Lewis 大鼠, IBALB/c 小鼠	后足垫注射 CFA 和重组 M6 蛋白菌液的混合剂。第 1、3 天,腹腔注射全百日咳杆菌细胞佐剂。第 7 天,腹腔注射重组 M6 蛋白菌液。	表观:行为异常,精神不振;病理:淋巴细胞浸润,局灶性心肌炎,结缔组织增生;实验室检查:CRP,淋巴细胞增殖;心电图:PR 延长。	优点:模型动物个体差异小;与临床病理表现相似。缺点:忽略了链球菌细胞壁及细胞膜内脂蛋白、致热外毒素在机体的发展,模型有局限性。	符合西医诊断标准: Ⅰ ①,Ⅲ ①②③⑤,Ⅱ ⑤,Ⅳ ③⑥,Ⅴ ①,吻合度 59%;符合中医主症②,吻合度 10%。
GAS 未灭活诱导法	GAS 未灭活非静脉注射法 ^[26]	家兔	眼睑结膜下注射 GAS 及草绿色链球菌菌株的菌悬液,每周 2 次,共 7 周。	病理:结缔组织增生,瓣膜病变;实验室检查:ESR、ASO、CRP、WBC。	优点:操作简便;发病情况与临床表现高度相似。缺点:造模周期长,病理很难表现与人类相似的风湿小体,成模率低,存在模型不确定性因素。	符合西医诊断标准: Ⅰ ①,Ⅲ ②⑤,Ⅳ ①③④⑤,吻合度为 51.2%。
	GAS 未灭活静脉注射法 ^[27]	家兔	静脉注射 GAS 菌悬液,3 天后注射青霉素 3 天,每周注射一次菌悬液,共 6 周。	表观:精神、饮食差,心率增快,肛温增高,前肢功能障碍;病理:心脏增大,淋巴细胞、中性白细胞浸润,结缔组织增生,多发性灶性疤痕;实验室检查:WBC、ESR、CRP、ASO。	优点:可控制感染程度,研究疾病发展过程。缺点:青霉素的注射可能会影响体内链球菌存活;成模率低;造模过程中可能引发心内膜炎;饲养环境高。	符合西医诊断标准: Ⅰ ①,Ⅱ ①⑤,Ⅲ ①②③⑤,Ⅳ ①②③④⑤,吻合度 70.5%;符合中医诊断标准:主症②③⑦,次症⑥吻合度 35%。
GAS 灭活诱导法	灭活 GAS 全菌体诱导法 ^[28-31]	Lewis 大鼠	后足垫注射灭活 GAS 全菌体抗原/CFA 混合液。初次免疫后第 1、2、3 周皮下重复注射混合液。	表观:关节红、肿、热,精神不振;病理:灶性炎症,淋巴细胞浸润及瓣膜炎症;实验室检查:ASO、RF、CRP。	优点:可保留细菌抗原成分;消除菌体后毒力作用;大鼠出现风湿症状。缺点:反复注射,造模时间长,风湿小体出现率低。	符合西医诊断标准: Ⅰ ①,Ⅱ ②⑤,Ⅲ ②③④,Ⅳ ③⑤,吻合度 56.6%;符合中医诊断标准:主症②,次症⑥,吻合度 15%。
	灭活 GAS 诱导法 ^[32-33]	Lewis 大鼠, A/J 小鼠	后足垫注射经灭活、超声及 CFA 乳化的 GAS,每 7 天于皮下注射一次上述抗原。3 次后改为注射未加 CFA 的 GAS 混悬液,持续 12 周。	病理:细胞间质水肿,黏液变性、赘生物形成和炎性细胞浸润。	优点:心脏瓣膜明显炎症;超声处理后抗原吸收性提高;造模效率提高。缺点:造模周期长,需抗原不间断刺激,过程复杂;重复性及成模率不稳定。	符合西医诊断标准: Ⅰ ①,Ⅱ ①②③,Ⅲ ②③④,Ⅳ ①④⑥⑩,吻合度 65%。

GAS未灭活诱导法分为GAS未灭活非静脉注射法和GAS未灭活静脉注射法,GAS未灭活非静脉注射法是将GAS同草绿色链球菌菌株配制成 6×10^8 CFU的菌悬液注射于结膜下、皮内、上颌窦等部位或喷于喉咙来诱导RHD模型,家兔血液中的WBC、ASO及ESR含量上升,CRP阳性,病理结果显示结缔组织增生以及瓣膜病变^[26];GAS未灭活静脉注射法是在家兔耳缘静脉注射未灭活的 $(8 \pm 1) \times 10^8$ CFU·mL⁻¹的GAS菌悬液并肌内注射青霉素,在GAS活菌感染后发现家兔的精神变差、心率增快,且前肢功能出现障碍,血液中的WBC、ASO及ESR含量上升,CRP阳性,病理显示心脏增大,淋巴细胞、中性白细胞浸润,结缔组织增生,并出现多发性灶性疤痕^[27]。

GAS灭活诱导法分为灭活GAS全菌体诱导法和灭活GAS诱导法,灭活GAS全菌体诱导法是在大鼠后足垫注射灭活GAS全菌体抗原/CFA混合液,初次免疫后的第1、2、3周皮下重复注射混合液,大鼠出现关节红、肿、热,精神不振等表现,类风湿因子(Rheumatoid factor, RF)及ASO升高,CRP阳性,病理显示灶性炎症及淋巴细胞浸润^[28-31];灭活GAS诱导法是在大鼠后足垫注射经灭活、超声及CFA乳化的GAS,每7天于皮下注射一次,3次后改为注射未加CFA的GAS混悬液,持续12周。大鼠病理显示细胞间质水肿,黏液变性、赘生物形成和炎性细胞浸润等明显炎症现象^[32-33]。

3.3 RHD动物模型与临床吻合度分析

现有的RHD造模方法,西医吻合度均能达到50%以上,其中GAS未灭活静脉注射法吻合度可达70.5%。GAS-M蛋白诱导的动物模型具有与人类似的RHD特征性病理表现,西医吻合度59%,适用于多种实验动物,在中医辨证分型中属于气阴两虚证。GAS未灭活静脉注射法制备RHD模型,中西医吻合度相对较高,出现下肢不温表现,符合中医诊断标准中的主症⑦,提供了中医心肾阳虚的证素。灭活GAS全菌体诱导法制备RHD模型,与西医诊断标准中的病理及实验室检测指标相符,西医吻合度56.6%;模型出现精神萎靡、皮下红肿热等表现症状,与临床风湿热症状极为类似,中医吻合度15%。灭活GAS诱导法将灭活GAS进行超声裂解,提高抗原注入动物皮下后的吸收性,符合西医发病机制,模型的西医吻合度为65%;同GAS未灭活非静脉注射法一样,因缺乏相关表现指标的检测,中医吻合度不明确。此外,RHD模型多在动

物后足垫注入GAS,因后足垫皮下存在丰富的抗原提呈细胞,免疫反应可充分激活淋巴细胞,提高模型的稳定性。详见表3。

4 讨论

RHD是风湿热导致心脏瓣膜损伤的结果,2020年发布的一项全球统计研究表明,RHD占心血管疾病死亡人数的1.6%,可导致全球每年约306 000人死亡^[34]。稳定可靠的动物模型是推动RHD临床研究的基础,通过对相关动物实验文献筛选分析发现,现存的RHD动物模型的建立共有5种方法,均是在GAS相关免疫或感染的基础上,通过对GAS不同方法的处理,对动物采取不同方式的接种或感染完成。其中GAS未灭活静脉注射法诱导的RHD动物模型中西医吻合度最高,发病过程与人类临床发病进展基本一致,且模型程度可控,易于观察疾病各个阶段的发展;但因经静脉注射GAS活菌,可能会导致动物感染过程中同时出现急性感染性心内膜炎,不利于之后的研究。GAS灭活诱导法包括灭活GAS全菌体诱导法和灭活GAS诱导法,GAS包括包膜、细胞壁和细胞膜,当细菌经过特定操作(福尔马林浸泡、超声)灭活后,细菌就会变的不活跃,无法产生外毒素和胞外酶,但可以保留细胞膜和细胞壁中的蛋白质、多糖和肽聚糖等作为抗原,可以用来免疫激活。灭活GAS全菌体诱导法是选用被福尔马林灭活的含CFA的GAS混合菌液,即使混悬液被灭活,但仍保留细菌蛋白质在动物体内的抗原性,同时基本消除链球菌外毒素注射后的毒力作用;灭活GAS诱导法与之相比,是采用超声裂解处理灭活后的菌液,对菌液做进一步处理,溶解性和吸收度进一步提高,成模率也大大提升,临床吻合度也有一定的提升,是优于灭活GAS全菌体诱导法的一种造模方法,但两者均存在造模周期长以及需不间断抗原刺激的问题。

GAS-M蛋白诱导法是RHD模型中较为独特的造模方法,通过制备相关蛋白对动物进行多次免疫,病理结果显示心肌和瓣膜组织出现明显的炎性细胞浸润,与临床病理相似性较高、同时M蛋白是GAS感染期产生的主要毒力因子,细菌在缺乏类型特异性的情况下通过吞噬作用逃脱破坏并调剂相关抗体的产生,在机体免疫方面具有较高优势,常作为RHD发病机制及药效研究的首选造模方法,但是GAS-M蛋白诱导

法忽略了链球菌细胞壁及细胞膜内脂蛋白、制热外毒素机体的影响,对RHD的研究具有干扰性。

通过对RHD造模方法的分析可以发现,RHD动物模型的评判标准多以西医为主,中医诊断标准尚未体现其中,缺少对动物表观指标的检测记录,因此中医吻合度低于西医吻合度。RHD的发生常伴随其他并发症,如心内膜炎,此时按照中西医诊断标准进行评判分析,致评价指标应用不科学,中西医吻合度赋值不明确,缺乏明确统一的指标对应其辨证分型^[8]。因此,可以在RHD造模中加入对中医各证型表现的变化观察,以西医检查如超声心动图及心电图等反映中

医证型表现(心悸,气短等),统一临床诊断标准。也可以采用中药反证法,选用多组治疗共同证型的方剂,以人体的治疗效果来评价治疗的症状,从而明确中医证型。

综上,现代医学虽对RHD有明确的病因分析,但仍未有完备的治疗方法。近几年中医对临床RHD有着明确的治疗效果,但存在治疗周期长的缺点,中西医结合是未来治疗RHD的必然趋势。因此积极构建符合中西医临床病证结合要求的RHD动物模型是实验研究的关键,可为深入研究RHD的中西医临床治疗奠定基础。

参考文献

- Marijon E, Mirabel M, Celermajer D S, et al. Rheumatic heart disease. *Lancet*, 2012, 379(9819):953-964.
- 生晓迪,陈超,张婷,等.中医药治疗风湿性心脏病随机对照试验评价指标的现状分析. *中国中药杂志*, 2022, 47(1):244-252.
- 陈平圣,冯振卿,刘慧. *病理学*. 2版. 南京:东南大学出版社, 2017, 298-299.
- Guan C, Xu W, Wu S, et al. Rheumatic heart disease burden, trends, and inequalities in Asia, 1990-2019. *Glob Health Action*, 2023, 16(1): 2215011.
- Liang Y, Yu D, Lu Q, et al. The rise and fall of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: a mini review. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1183606.
- 谭静琳,褚庆民,李秋明.麻黄加术汤治疗风湿性心脏病的网络药理学机制. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(6):1242-1248.
- Kaplan E L. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *Heart*, 2005, 91(1):3-4.
- 陈秋涵,周亚滨,杨建飞,等.中医药治疗风湿性心脏病的研究进展. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(17):3155-3158.
- 刘永胜.中医治疗风湿痹症的研究进展. *中国城乡企业卫生*, 2020, 35(12):56-58.
- 李满意,刘红艳,陈传榜,等.心痹的证治. *风湿病与关节炎*, 2021, 10(3):54-57.
- 张序文,陈晓.《黄帝内经》心痹病证若干问题探究. *中华中医药杂志*, 2020, 35(3):1119-1122.
- 李雨,罗小英,王豆,等.从“风寒湿三气杂至合而为痹”分期论治帕金森肌强直. *河北中医*, 2023, 45(3):483-486.
- 赵智慧,袁越,高路,等.急性风湿性心脏瓣膜炎临床特点分析. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(8):915-918, 932.
- 梅长林,李兆申,朱禄. *内科手册*. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2011:1183-1201.
- 毛焕元,曹林生. *心脏病学*. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2001: 914-936.
- 张延年,黄改荣. *风湿热与风湿性心脏病*. 呼和浩特:内蒙古科学技术出版社, 1999:69-185.
- Ralph A P, Noonan S, Wade V, et al. The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Med J Aust*, 2021, 214(5):220-227.
- 刘海峰.彩色多普勒超声检查在风湿性心脏病诊断中的应用价值. *中华心脏与心律电子杂志*, 2019, 7(1):56-58.
- 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. *中药药理与临床*, 2020, 36(4):219-222.
- 崔仕衡,孙阳.风湿性心脏病的中医辨证与治疗探析. *国医论坛*, 2018, 33(3):12-14.
- 叶路苟.风湿性心脏病的中医治疗体会. *深圳中西医结合杂志*, 2002, 12(6):363-364.
- 岳国荣.中医辨证治疗心血瘀阻型风湿性心脏病的效果分析. *河南医学研究*, 2017, 26(4):683.
- 李靖,曾志羽,桂春.风湿性心瓣膜炎动物模型研究进展. *内科*, 2014, 9(3):340-342.
- Rafeek R A, Hamlin A S, Andronicos N M, et al. Characterization of an experimental model to determine streptococcal M protein-induced autoimmune cardiac and neurobehavioral abnormalities. *Immunol Cell Biol*, 2022, 100(8):653-666.
- Lymbury R S, Olive C, Powell K A, et al. Induction of autoimmune valvulitis in Lewis rats following immunization with peptides from the conserved region of group A streptococcal M protein. *J Autoimmun*, 2003, 20(3):211-217.
- 余步云.链球菌眼结膜下注射诱发家兔风湿性心脏炎的初步报告(风湿性心脏炎动物模型的试制). *中山医学院学报*, 1983, 4(1): 68-75.
- 宋智钢,刘维永,晏培松,等.实验性风湿性心脏炎动物模型的建立. *第四军医大学学报*, 2002, 20:1853-1856.
- 李文婷,曾志羽,桂春,等. Lewis大鼠急性慢性期风湿性心脏炎模型比较. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(7):30-33.
- 黄建林,冯智英,谢旭晶,等.灭活A组链球菌全菌体抗原诱导风湿

- 性心脏炎的可行性. 中山大学学报(医学科学版), 2009, 30(1): 51-55.
- 30 姚峰, 刘珍君, 何思泉, 等. MiR-23 基因干扰通过下调 TGF- β 改善风湿性心脏病大鼠心肌纤维化和免疫紊乱. 免疫学杂志, 2021, 37(7):590-595.
- 31 Huang J, Xie X, Lin ZF, *et al.* Induction of myocarditis lesions in lewis rats by formalin-killed cells of group a *Streptococcus*. *J Int Med Res*, 2009, 37(1):175-181.
- 32 杨兵, 陈博, 陈健, 等. 微小 RNA-363 调控 1-磷酸鞘氨醇受体 1 与信号传导及转录激活蛋白 3 对风湿性心脏病的作用. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(11):1200-1204.
- 33 Xie X, Zhou H, Huang J, *et al.* An animal model of chronic rheumatic valvulitis induced by formalin-killed streptococci. *Rheumatol Int*, 2010, 30(12):1621-1625.
- 34 Rwebembera J, Beaton A Z, de Loizaga S R, *et al.* The global impact of rheumatic heart disease. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(11):160.

Analysis of the Characteristics of Animal Models of Rheumatic Heart Disease Based on the Characteristics of Clinical Symptoms of Traditional Chinese and Western Medicine

YUE Lu, WANG Kun, MIAO Mingsan, BAI Ming

(Henan University of Chinese Medicine, Henan Collaborative Innovation Center of Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Objective Based on the clinical characteristics of traditional Chinese and Western medicine, this paper summarizes the existing models of rheumatic heart disease (RHD), analyzes their advantages and disadvantages, and systematically evaluates the compatibility between the models and clinical practice. Methods By summarizing the etiology, pathogenesis, and related detection indicators of existing RHD animal models in traditional Chinese and Western medicine, analyzing the advantages and disadvantages of the models, and conducting a consistency analysis based on the clinical characteristics of traditional Chinese and Western medicine. Results The summary analysis of existing domestic and foreign literature shows that there are three main methods for preparing RHD animal models: GAS-M protein induction, GAS inactivation induction, and GAS inactivation induction; Among them, the Western medicine clinical fit of GAS inactivated intravenous injection method is the highest, which is consistent with the clinical indicators, echocardiography, and pathological indicators of RHD, and has reference significance. However, the existing RHD animal models generally have a low degree of conformity with traditional Chinese medicine, lack interference factors and evaluation systems in traditional Chinese medicine, and the model evaluation is mostly based on Western medicine pathology and laboratory testing indicators, lacking records of epigenetic indicators, which has certain limitations. Conclusion The RHD animal model can be based on the pathogenesis of traditional Chinese medicine, increase the observation of animal epigenetic behavior, improve the reflection of the four diagnostic methods and syndromes of traditional Chinese medicine, and establish a more comprehensive RHD animal model with clinical characteristics of traditional Chinese and Western medicine.

Keywords: Rheumatic fever, Rheumatic heart disease, Characteristics of the disease, Animal model

(责任编辑: 刘玥辰)