

心气阴两虚证动物模型的构建方法与评价进展

刘亚益^{1,2}, 贾云凤^{1,2}, 左一鸣^{1,2}, 张军平^{1,2}, 吕仕超^{1,2}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381)

[摘要] 病证结合动物模型是探究中医证候本质的重要研究工具。目前, 动物模型的构建手段、评价方法等已初步具备规范化发展的基础条件。气阴两虚证是心血管疾病中常见的中医证型, 是致使心血管疾病发生、病理产物产生的重要病因, 是导致心血管疾病缠绵难愈, 甚至诱发他病的重要病机。建立具有气阴两虚证特色的心血管疾病动物模型以及客观规范的评价体系, 已成为现代心血管疾病研究的重要内容。近年来, 关于心气阴两虚证动物模型的构建和评价研究有所增长, 但是其构建方法和评价标准却各不相同, 且与其他动物模型相比, 心气阴两虚证动物模型的构建和评价研究的文献量较少, 缺乏统计与整体性分析。因此, 从心气阴两虚证的科学内涵出发, 本文系统综述了该证候动物模型的评价体系, 涵盖宏观表征评估、理化指标与客观评价、以方测证等多维度方法; 阐述了具体的模型构建策略, 包括单因素诱导法(睡眠剥夺法、慢性间歇性缺氧法、动脉阻塞法、高盐饲料喂养法)及复合因素诱导法(睡眠剥夺联合药物法、慢性间歇性缺氧联合药物法、力竭游泳联合药物法); 同时列举了各模型在研究中的应用实例, 深入分析了当前模型构建与评价中存在的问题, 并提出优化方向, 例如推广复合因素诱导策略、提升评价标准的客观性等。本文旨在为构建符合中医特色的心气阴两虚证动物模型提供理论参考, 进而为中医药防治心血管疾病奠定科学基础。

[关键词] 心血管疾病; 气阴两虚证; 动物模型; 病证结合

[中图分类号] R285.5; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2025)04-0411-11



Progress and Evaluation of Animal Model of Heart Qi-Yin Deficiency Syndrome

LIU Yayi^{1,2}, JIA Yunfeng^{1,2}, ZUO Yiming^{1,2}, ZHANG Junping^{1,2}, LÜ Shichao^{1,2}

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China)

Correspondence to: LÜ Shichao (ORCID: 0000-0002-4073-9083), E-mail: 372272027@qq.com

[ABSTRACT] Animal models combining disease and syndrome are important research tools to explore the nature of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes. At present, the construction and evaluation methods of animal models have preliminarily established the foundation for standardized development. Qi-yin deficiency syndrome is a common type of TCM syndrome in cardiovascular diseases. It is an important pathogenic factor causing the onset, pathological damage, and chronic nature of cardiovascular diseases, as well as triggering other illnesses. The establishment of an animal model of cardiovascular disease with the characteristics of Qi-yin deficiency, along with an objective and standardized evaluation system, has become an important part of modern cardiovascular disease research. In recent years, research on the construction and evaluation of animal models of heart Qi-yin deficiency syndrome has increased, but the construction methods and evaluation criteria vary. Compared with other animal models, the literature is limited, lacking statistics and overall analysis. Therefore, based on the scientific connotation of heart Qi-yin deficiency syndrome, this article systematically reviews the evaluation system of its animal model, covering multidimensional methods such as macroscopic

[基金项目] 天津市教委科研计划项目“益气复脉方调控TMAO-NLRP3/Caspase-1通路介导的细胞焦亡干预慢性心衰急性失代偿的机制研究”(2023ZD029); 天津市教委科研计划项目“基于Nrf2/SLC7A11/GPX4介导铁死亡探讨益气复脉方干预慢性心衰急性失代偿的效应机制”(2022ZD044)

[第一作者] 刘亚益(1999—), 女, 硕士, 研究方向: 中医药防治心血管疾病。E-mail: yayi1999@163.com

[通信作者] 吕仕超(1985—), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治心血管疾病。E-mail: 372272027@qq.com。ORCID: 0000-0002-4073-9083

characterization assessment, physicochemical indicators and objective evaluation, and syndrome differentiation based on prescriptions. The specific model construction strategies are described, including single-factor induction methods (sleep deprivation, chronic intermittent hypoxia, arterial occlusion, high-salt feeding) and the compound-factor induction methods (sleep deprivation combined with drug method, chronic intermittent hypoxia combined with drug method, exhaustive swimming combined with drug method). Meanwhile, application examples of each model in the research are listed, the existing problems in the current model construction and evaluation are analyzed, and optimization directions are proposed, such as promoting the compound factor induction strategy and improving the objectivity of the evaluation criteria. This article aims to provide theoretical references for constructing an animal model of heart Qi-yin deficiency syndrome that conforms to TCM characteristics, and thereby laying a scientific foundation for the prevention and treatment of cardiovascular diseases with TCM.

[Key words] Cardiovascular disease; Qi-yin deficiency syndrome; Animal models; Combination of disease and syndrome

随着人口老龄化的进展、人群寿命的延长,心血管疾病(cardiovascular disease)的发病率持续上升,已经成为全球沉重的疾病负担^[1]。中医药学以其独特的理论体系和丰富的临床经验,证明了其在预防和治疗心血管疾病方面的有效性。证候是中医认识和治疗疾病的关键,在中医药研究领域,病证结合的理论体系为动物模型的选择和应用提供了新的视角^[2]。将中医证候与西医疾病联系起来构建的病证结合动物模型,能够更好地将中医思维与现代疾病相结合,既涵盖西医的病理特点,又借助中医的思维方式,研究者运用不同研究方法来模拟中医证候的复杂内涵与特点,从而构建出与人体疾病症状和病理改变相同或相似证候的动物模型,促进基础研究与临床应用的相互转化^[3]。

气阴两虚证是各系统疾病中的常见病证^[4],指人体元气不足与阴液亏耗同时存在的病理状态。构建心气阴两虚证动物模型,对于理解心气阴两虚证的病因、病机和治疗具有重要意义。然而,目前的心气阴两虚证动物模型构建与指标评价体系仍存在一些不足,需进一步完善^[2]。因此,本文以构建心气阴两虚证动物模型为切入点,梳理其科学内涵,总结探讨不同的构建思路与方法,并对不同动物模型的构建方法提出改进建议,以期为规范化的心气阴两虚证动物模型研究提供参考。

1 心气阴两虚证的科学内涵

1.1 中医学对心气阴两虚证的认识

气阴两虚证是气虚与阴虚同时存在的复合证候,饮食不节、过度劳累、年老体衰、慢性疾病等均可导

致气阴两虚证的发生,其病机记载最早可追溯到《黄帝内经》中。《素问·举痛论》曰:“汗大泄,故气泄。”与《灵枢·本神》曰:“伤则失守而阴虚,阴虚则无气”^[5],均间接阐述了气阴两虚证的病机,阴亏则无以载气,气无所依则气散气耗,一者受损则二者皆伤,致使气阴两虚发生。心系疾病在中医多被归于“胸痹”“心悸”等病名中^[6]。气阴两虚是心系疾病发生的根本,《医方考》曰:“心动悸者,动而不自安也,亦由真气内虚所致”^[7],《景岳全书》曰:“惟阴虚劳损之人乃有之”^[8],明确心气阴的耗伤可诱发心悸。因证立法,《明医杂著·发热》曰:“益气补阴,皆内伤症也”^[9],为内伤杂病气阴两虚证提出了“益气补阴”的治疗大法。心气虚与心阴虚为心气阴两虚证发生的根本,因此临床多以益气养阴为根本治法。随法选方,《丹溪心法》将生脉散确立为气阴双补的代表方剂^[9],为其在气阴两虚证的应用奠定了基础。《医方论·卷三·清暑之剂》曰:“肺主气,心主血,生脉散养心肺之阴,使气血得以荣养一身。”明确指出生脉散具有益气养阴之功,并说明其在心系疾病中的治疗作用^[10]。综上,心气阴两虚证可由多种原因引发,其病机主要可归结于气与阴的相互作用,气虚、阴虚二者相互影响,气阴两虚,心体失养。治疗上可以益气养阴、气阴双补为基本治则,以生脉饮为代表方,依据病因、病位的不同有所侧重地选择相应方药。

1.2 现代医学对心气阴两虚证的认识

心血管疾病的发生主要是因为复杂的内外部因素相互作用(环境因素、遗传因素、生活方式等),导致心脏出现结构、功能上的病理变化。根据现代医学,认为心血管疾病的气阴两虚证病位应在血脉,且其发

生、发展多贯穿疾病的始末,既是疾病发生的共同病因,也是病理产物产生的主要原因。当心气不足时,阳气衰微不能鼓动气血津液运行,阴血虚弱经脉失荣,脉道不通,日久则阴虚内热炼血成瘀、炼液为痰、为脂。正如《灵枢·五癰津液别》所云:“五津之津液和合而为膏。”膏脂为津液所化,源于水谷,是人体之精微物质。气阴俱虚,气血流动受阻,津停液凝,膏脂壅塞,聚而生痰、成脂^[11]。这可能引发动脉内膜表面的内皮细胞出现形态或功能的异常变化或进一步发生坏死,致使脂类代谢异常(特别是胆固醇),促使血管内膜增厚和硬化,进而引起心血管疾病;或是因气血不足,运行受阻,致使血栓形成,又或是因血脉失于濡养,出现血管痉挛等,引发心肌的损伤坏死、血流动力学障碍、血管内皮炎症反应等变化,加快疾病发生、发展。由此可见,气阴耗伤、虚实兼夹致使心血管疾病的发病更加复杂、病情缠绵难愈。相关研究证实,心气阴两虚证患者冠状动脉血管狭窄或阻塞时,心肌供血不足,致使内皮细胞受损,患者血流动力学、凝血因子、内皮功能相关指标异常。例如:血管性血友病因子、血浆纤维蛋白原升高,一氧化氮(nitric oxide, NO)释放减少,超敏C反应蛋白(high-sensitivity C reactive protein, hs-CRP)明显异常等^[12]。此外,在由脂糖代谢异常引起的微血管病变导致心肌损害的心气阴两虚证患者中,发现胰岛素抵抗、总胆固醇、高或低密度脂蛋白等相关指标异常^[13]。因此,心气阴两虚证的主要特征可概括为本虚标实,本虚可指交感神经、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system)调节失衡、体液稳态失调等;标实可指脂质代谢异常、血管内皮功能紊乱、血流动力学障碍、血液流变学异常和炎症反应等。二者相互作用,共同构成心气阴两虚证“本虚致标实,标实加重本虚”的恶性循环,促进了心气阴两虚证的发生、发展。

2 心气阴两虚证动物模型评价体系的建立

2.1 宏观表征评估

“有诸于内,必形诸于外”,内在的不同变化可以通过外在的不同表征体现,观察动物所体现出来的外在表征是否具有证候相应特征是进行模型评价必备内容之一^[14]。通过利用中医四诊、脏器指数、旷场实验、脉搏幅度、舌面RGB值等方法来对动物的皮色、体温、精神状态、活动行为、体长、体重、饮水进食量、排尿排便情况、舌象或脉象改变等进行审查评估。

气阴两虚证动物模型若出现毛色暗淡粗糙,爪尾颜色暗淡,精神萎靡,反应迟钝,潮热,烦躁,自汗盗汗,口鼻暗红,食欲减退,饮水增多,活动减少,学习、记忆能力降低,舌体瘦,舌质偏红,舌苔或少,脉细弱无力或数等气阴两虚证的外在表现^[15-17],可说明模型在宏观表征上符合气阴两虚证的特点。

2.2 理化指标与客观评价

气血流动受阻,则津停液凝,血液流速降低,血管中血流量减少,全血黏度、血浆黏度升高。若血脂异常相关的病理产物蓄积体内日久伤及血脉,在多种因素的共同作用下,可能引发血管内皮细胞的损伤及炎症级联反应,贯穿整个心气阴两虚证的发生与发展过程。血液流变学、内皮功能、血脂及炎症因子的指标检测能够反映心血管疾病中心气阴两虚证的病理表现。相关研究显示,在血液流变学中心气阴两虚证患者的血管性血友病因子、血浆P-选择素、血栓素B2、纤维蛋白原水平均显著升高^[18]。气阴两虚证患者在内皮功能检测中出现血管内皮细胞受损,NO释放减少,内皮依赖性舒张功能降低^[12,19]。在血脂检测中,胆固醇(cholesterol)、甘油三酯(triglyceride)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein)作为评估血脂异常的重要指标,在心气阴两虚证患者中均出现不同程度的升高^[20]。在炎症因子检测中,hs-CRP、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-18、IL-6、IL-8等因子水平也出现明显的变化。同时,发现hs-CRP的水平降低,这提示气阴两虚证的发生^[21]。因此,血液流变学、内皮功能、血脂及上述炎症因子常作为心气阴两虚证的理化指标,为评估心气阴两虚证模型提供参考依据。除此之外,冠状动脉造影、超声心动图、心电图、病理形态学等监测疾病进展的相关客观评价方法,也是评估心气阴两虚证动物模型的重要手段^[22]。例如,通过冠脉造影、超声心动图等评估冠状动脉内腔的狭窄程度、病变位置及性质、左心室和右心室的大小、壁厚及其收缩与舒张功能(如左心室射血分数)等。通过肉眼观察、HE染色、油红O染色及电子显微镜观察等方法,定量检测血管内膜中膜厚度比值、斑块面积等^[23]。

2.3 以方测证

“以方测证”是使用心气阴两虚证的代表方剂对动物模型进行反证的一种评估方法,多以益气养阴的经典方剂生脉饮为底方,对所构建的动物模型进行佐证。

依据“方证对应”理论,在进行佐证时可设定其他合适证型的代表方剂为对照组,对比2种方药疗效差异,若所构建的动物模型中心气阴两虚证代表方组的动物模型症状改善较之明显则可推测该动物模型构建成功。该理论最初源于《伤寒论》,用于探讨疾病的病因与病机,从方药的性味与功效出发,分析相应条文中所列症状,从而推演病机,旨在更为精确地进行中医辨证论治^[24]。在通过慢性间歇性缺氧^[25]、动脉阻塞^[26]、高盐饲料喂养法^[27-28]构建心力衰竭、高血压、心肌缺血再灌注气阴两虚证的动物模型过程中,均采用了此方法,且模型构建成功,这表明,此法在评估心气阴两虚证的动物模型中具有一定的可行性。

2.4 多组学联合分析应用

目前,仅通过中医四诊、理化指标、以方测证等来评价心气阴两虚证模型并不完善,现代系统生物学技术(基因组学、蛋白质组学、代谢组学)可以从生物学角度克服传统中医诊疗方式的局限,为研究中医证候的科学内涵提供了可靠依据^[29-31]。基因组研究表明,在气阴两虚证中,发现其与引起冠心病发生的独立危险因素等位基因 $\epsilon 4$ 及载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 3/4、E4/4 基因型密切相关^[32]。此外,等位基因 $\epsilon 4$ 是冠心病发生的独立危险因素,若等位基因 $\epsilon 4$ 携带者的 ApoE 水平显著降低可使冠心病风险增加近 2 倍^[33]。蛋白质组研究表明,在冠心病心气虚和肾阴虚的患者中,均出现不同个数的蛋白差异点,主要的差异蛋白有凝血酶原、 α -2 巨球蛋白、膜联蛋白 A5 等,涉及凝血、补体、脂代谢、激肽释放酶-激肽系统等^[34]。此外,在慢性心衰气阴两虚患者中,发现甘露糖结合凝集素 2 (mannose binding lectin 2, MBL2) 显著上调并位于蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction) 网络的中心位置,因此,MBL2 可作为气阴两虚证的潜在生物标志物^[35]。代谢组学研究表明,冠心病气阴两虚证患者的 4-羟基脯氨酸、色氨酸、肌酸酐、4-乙酰氨基丁酸、琥珀酸、丙氨酸、犬尿氨酸代谢物水平均降低,且与氨基酸代谢、嘌呤代谢、脂质代谢、三羧酸循环等多个代谢通路相关^[36]。以上这些发现,为心气阴两虚证提供了分子水平上的证据支持。在此基础上,进一步对心气阴两虚证生物标志物进行挖掘与验证,可使心气阴两虚证动物模型的评价体系更规范^[29]。

3 心气阴两虚证动物模型的构建方法及评价

3.1 单因素诱导心气阴两虚证动物模型

单因素诱导是通过单一的因素致使动物出现既定心气阴两虚证的方法,根据中医对证候的病因、病机认识及辨证要点,分别采用睡眠剥夺、慢性间歇性缺氧法、动脉阻塞法、高盐饲料喂养法构建心气阴两虚证动物模型,构建要点详述如下。

3.1.1 睡眠剥夺法

睡眠剥夺是心系疾病发生的重要诱因,睡眠具有维持人体阴阳平衡的作用,长期的睡眠不足,易致气虚阴虚,劳神过度,心血心神受损,血脉失养,心系疾病随之而生。改良多平台水环境法(modified multi-platform method, MMPM)是目前对啮齿类动物进行睡眠剥夺的常用方法^[37]。该方法将动物放入自制水环境小平台装置后,使动物保持站立姿势,进入睡眠后,动物会因全身肌张力下降垂头而触水惊醒,因平台狭小难以移动,动物长期站立导致劳而不眠。采用 MMPM 法,将大鼠反复置于自制小平台(直径 6.5 cm,高 8.0 cm)装置中,注水进行睡眠剥夺,连续 96 h^[22],大鼠的抓握力下降,体温、旷场实验、舌脉、环腺苷酸水平等证候指标均出现明显异常,这表明心气阴两虚证大鼠模型构建成功。应用该模型研究显示,构建的动物模型具有下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴亢进的特点,这说明心肌梗死气阴两虚证的发生可能与 HPA 轴的调节存在重要关联^[25]。

睡眠剥夺法虽然根据中医病因病机对动物进行模型构建,证候针对性较强,但可能存在造模过程中使动物心功能损伤及相关症状不够典型的问题。此外,长期的睡眠剥夺与空间限制,可能会引起造模动物较大的应激反应,掩盖动物因睡眠剥夺导致的生理变化,影响模型构建的准确性。

3.1.2 慢性间歇性缺氧法

慢性间歇性缺氧是常见构建缺氧动物模型的方法,长期处于缺氧状态的小鼠易因气、津消耗过度而出现气阴两虚心体受损。首先尝试诱导动物缺氧的方法是钠石灰缺氧法^[38],将小鼠置于 200 mL 密闭广口瓶中(每瓶预先加入钠石灰 15 g),持续缺氧 20 min,氧浓度逐渐降低,每日一次,持续 42 d^[38];当小鼠出现体重降低、食物摄入量、自发活动减少、心率加快、T 波持续性升高等气阴两虚的症状后,又采用低压氧仪

失氧法对小鼠进行造模,在氧分压7%~8%的环境下,使小鼠每日持续缺氧20 min,持续42 d。为比较2种方法的效果,同时采用2种方式对小鼠进行诱导^[15],发现均能使小鼠出现心气阴两虚证的主要典型症状,结果相近。为进一步判断可行性,在前期观察指标的基础上,添加了超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、NO等评价心气阴两虚证的相关氧化应激指标,发现MDA含量和内皮NO合酶浓度均升高,而SOD酶活力、NO浓度均降低^[39]。以气阴两虚证经典方生脉散^[25]进行反证,证实了采用慢性间歇性缺氧法构建气阴两虚证动物模型的可行性。应用该模型验证了慢性心脏病具有心肌细胞凋亡、心功能下降等关键病理特点,该模型为揭示气阴两虚型心脏病的科学内涵提供了可靠依据^[39]。

慢性间歇性缺氧法与睡眠剥夺法类似,仅依靠中医病因病机对动物模型进行构建,所造动物模型的症状可能不够典型。且造模中小鼠缺氧的持续时间和频率可能需要进一步优化,每日缺氧20 min的时间设置可能不足以模拟某些病理状态下小鼠的缺氧情况,无法准确地反映气阴两虚证的发展过程。

3.1.3 动脉阻塞法

气阴两虚证是心肌缺血再灌注损伤后,心功能不全冠心病的常见证型^[26,40]。长期的灌注不足、循环失调、血流受阻、内皮受损,引起气阴两虚证的发生。有学者通过冠状动脉血管介入并利用球囊加压阻断冠状动脉的血流供应,来尝试构建以小型猪为研究对象的心肌缺血再灌注损伤气阴两虚证动物模型^[26]。小型猪经麻醉后分离右颈总动脉,结扎远心端,注入肝素200 U/kg后,通过造影观察小型猪动脉分布情况,采用介入技术球囊封堵冠状动脉左前降支30 min后,撤出球囊进行再灌注损伤,小型猪出现精神萎靡,食欲减退,活动下降,皮肤杂乱、无光泽,反应迟钝,挣扎力弱,叫声低沉,口腔黏膜苍白,舌面略干白、偏暗,舌、脉象评分均增加,心脏缺血区和梗死区的面积均明显增加,每搏输出量(stroke volume, SV)、心输出量(cardiac output, CO)均降低,外周血管阻力、左心做功均上升的表现^[26],后采用益气养阴方药佐证,验证了冠脉阻塞法可以成功构建心气阴两虚证小型猪模型。此外,也有学者通过腹主动脉缩窄法结扎腹主动脉制作心力衰竭气阴两虚证大鼠模型^[41-42]。应用心气阴两虚证小型猪模型验证得出通脉养心丸具有保护心肌组织,改善心肌缺血再灌注损伤后期心脏血

流动力学异常状态的作用^[26]。此外,也有研究表明,益气复脉方具有缓解慢性心衰大鼠的循环障碍、维持基质金属蛋白酶-2/金属蛋白酶组织抑制剂-2的动态平衡、抑制基质金属蛋白酶的活性、改善慢性心衰大鼠的心室重构、缓解心衰症状的作用^[42]。

动脉阻塞法仅通过阻塞手段对动物模型进行构建,不施加其他中医病因病机方法可能无法保证构建证候的单一性,且对小型动物适用性较差,构建方式较为复杂。

3.1.4 高盐饲料喂养法

高盐饲料喂养是通过饮食失宜的方法打破机体的平衡状态,饮食不节、停滞脾胃、化热伤阴、气津耗伤,最终导致气阴两虚证的发生。用8%的氯化钠(NaCl)对Dahl盐敏感性大鼠进行喂养,以构造气阴两虚证大鼠模型^[27-28],不限制饮水,每只大鼠每日提供20 g饲料。每2周进行一次鼠尾血压检测,经过20周的喂养后,对大鼠进行心脏超声检查及血清氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)含量测量,评价模型是否建立成功。通过参麦、参附注射液对高盐饲料诱导构建的动物模型进行反证,证实该模型符合心气阴两虚证动物模型的构建要求。后期有学者将该模型分为3组进行了对比验证^[43],结果显示,高盐诱导组在注射参麦注射液后症状明显改善。应用该模型研究显示,参麦注射液对心力衰竭气阴两虚证具有良好的治疗效果,参麦注射液能够提高舒张功能指标,抑制模型大鼠的心肌肥厚,上调心肌细胞 β 受体^[41]。相关内容见表1。

高盐饲料喂养法仅在Dahl盐敏感性大鼠上进行验证,缺乏广泛适用性,其他不同种类动物对高盐饮食的反应可能存在差异。且不限制饮水,可能使动物摄入水量过多,减轻高盐饮食对动物的影响,最终导致所造动物模型症状不够典型。此外,该方法还存在模型构建时间长、缺乏中医证型相关评价指标的缺陷。

3.2 复合因素诱导心气阴两虚证动物模型

复合因素诱导模型构建是将中医致病因素与现代医学病理相结合,采用2种或2种以上的途径结合的方式诱导病症结合的动物模型,更能体现出中医证候病因病机的复杂特点,同时又符合现代医学的临床病理,目前是更为推荐的动物模型构建方式^[2],构建要点详述如下。

3.2.1 睡眠剥夺联合药物构建法

采用睡眠剥夺联合异丙肾上腺素、垂体后叶素2

表1 单因素诱导心气阴两虚证动物模型
Table 1 Animal models of heart Qi-yin deficiency syndrome induced by single factors

造模方法 Modeling method	实验动物 Laboratory animal	制备方法 Preparation method	评价指标 Evaluating indicator
睡眠剥夺法 Sleep deprivation method	SD大鼠	将大鼠置于自制小平台(直径6.5 cm,高8.0 cm)装置中,注水睡眠剥夺连续96 h ^[22]	一般状态、超声心动图、旷场实验、RGB值、脉搏幅度、病理形态、cAMP、cGMP、TNF-α、IL-18、SOD、MDA
慢性间歇性缺氧法 Chronic intermittent hypoxia method	ICR小鼠	①将小鼠置于15 g钠石灰的200 mL广口瓶中20 min,每隔1 min测量其氧浓度,每日1次,持续42 d ^[15,38] ②将小鼠置于低压氧仪缺氧箱中(氧分压为7%~8%),持续缺氧20 min,每日1次,连续42 d ^[15,25,39]	一般状态、旷场实验、心电图、尾部出血时间、病理形态、NO、MDA、SOD
动脉阻塞法 Arterial obstruction method	小型猪	采用介入技术球囊封堵小型猪冠状动脉左前降支30 min后,撤出球囊进行再灌注损伤 ^[26]	一般状态、RGB值、血流动力学、心肌缺血程度、舌象与脉象评分、CO、SV
动脉阻塞法 Arterial obstruction method	Wistar大鼠	采用腹主动脉缩窄法在大鼠双肾动脉上方0.5 cm处将腹主动脉结扎,使腹主动脉管腔环形缩窄约50%~60% ^[41-42]	一般状态、超声心动图、病理形态、血管紧张素Ⅱ、血管内皮素浓度
高盐饲料喂养法 High-salt feeding method	Dahl盐敏感性大鼠	高盐(8%NaCl)饲料饲养,给予每只大鼠每日20 g饲料,自由取水,饲养20周 ^[27-28,43]	一般状态、心脏超声、NT-proBNP、LVEF、LVFS、病理形态

注: cAMP, 环磷酸腺苷; cGMP, 环鸟苷酸; TNF-α, 肿瘤坏死因子-α; IL-18, 白细胞介素-18; MDA, 丙二醛; SOD, 超氧化物歧化酶; NO, 一氧化氮; CO, 心输出量; SV, 每搏输出量; LVEF, 左心室射血分数; LVFS, 左心室短轴缩短率; NT-proBNP, 氨基末端脑钠肽前体。
Note: cAMP, Cyclic adenosine monophosphate; cGMP, Cyclic guanosine monophosphate; TNF-α, Tumor necrosis factor-α; IL-18, Interleukin-18; MDA, Malondialdehyde; SOD, Superoxide dismutase; NO, Nitric oxide; CO, Cardiac output; SV, Stroke volume; LVEF, Left ventricular ejection fraction; LVFS, Left ventricular fractional shortening; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

种药物构建心力衰竭与心肌缺血气阴两虚证动物模型^[44-45]。以恒定剂量(5 mg/kg, 连续30 d)和递减剂量(第1日20 mg/kg, 第2日10 mg/kg, 第3~14日每日5 mg/kg)的异丙肾上腺素对小鼠进行皮下注射;在第31天时,将小鼠置于自制小平台中,注水连续睡眠剥夺48 h^[44]。发现小鼠精神萎靡,反应迟钝,被毛粗糙,爪尾颜色暗淡,口鼻暗红,耳部血管充盈,舌面RGB值下降,周边活动时间减少,心脏、肺脏重量或胫骨长度增加,左心室内径增大,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)降低,这表明,心力衰竭气阴两虚证小鼠模型构建成功。

将垂体后叶素溶解于蒸馏水中,以人体用量的10倍对大鼠进行灌胃给药,持续7 d。4 d后,将大鼠置于自制的小平台上进行注水,以实施96 h的睡眠剥夺,从而构建心肌缺血气阴两虚证大鼠模型^[45]。结果显示,大鼠的心电图J点抬高,T波低平、双向、倒置,ST段下移,心律不齐,左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室压力最大上升速率(maximal left ventricular pressure rising rate,

dp/dt max)均降低,NO、环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)含量均升高,并通过以方测证验证得出益气养阴方药组大鼠的心电图及心功能指标均有明显改善,说明心肌缺血气阴两虚证大鼠动物模型构建方法可行。

睡眠剥夺联合异丙肾上腺素构建法在评价标准中,虽采用了如舌象RGB值等客观量化标准,但其对动物的精神状态、被毛颜色等评价仍较为主观。在睡眠剥夺联合垂体后叶素构建法中,虽选取气阴两虚证的代表方剂对证型进行验证,但其方与证之间的对应关系可能无法保证,且仅通过以方测证去证实模型构建成功,说服力较差,缺乏验证中医证型的动物宏观表征观察和相关指标检测。

3.2.2 慢性间歇性缺氧联合药物构建法

采用慢性间歇性缺氧复合异丙肾上腺素的方法建立模型^[46]:从每晚9点开始,小鼠持续禁食12 h;第2天9点前,将其放入低压氧仪中持续缺氧20 min(氧分压为7%~8%),每日1次,连续14 d;第15天时,小鼠经尾静脉注射异丙肾上腺素5 mg/kg。结果显示,小鼠心电图的T波抬高,LVEF、血清中肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)

以及hs-CRP明显升高,小鼠出现形体消瘦、食欲减退、疲倦乏力、烦躁等气阴两虚证的表现。同时发现,与单纯给予异丙肾上腺素的小鼠相比,由该方法构建的心气阴两虚证小鼠的心肌形态及功能损伤更加严重。将该模型应用到对心衰气阴两虚证模型大鼠病理生理动态变化的研究中,利用代谢组学技术深入探究气阴两虚证心衰的病理机制,发现心衰气阴两虚证模型大鼠病理生理动态变化与氨基酸、蛋白质、脂代谢紊乱及炎症反应等多方面密切相关,为心衰气阴两虚证的诊疗提供方向^[17,27]。

慢性间歇性缺氧联合药物构建法虽然采用将中医病因和西医病理相结合的复合诱导法对动物模型进行构建,但其通过先证后病的方式,在已经构建好气阴两虚证的模型上施加药物诱导心血管疾病发生,难以保证在“病”模型的制作过程中不引起“证”的变化。此外,对所造动物模型的中医证候评价不够充分客观,缺乏如舌象RGB值等,能对动物宏观表征进行评价的客观标准和中医证型相关的指标检测。

3.2.3 力竭游泳联合药物构建法

力竭游泳是利用啮齿类动物怕水的生理特点,引

发动物机体出现紧张、恐慌和疲惫等消极情绪的一种方法,长时间的强制游泳使大鼠处于紧张疲劳的状态,极易使大鼠出现气阴两虚证,故联合舌下静脉注射垂体后叶素构建心肌缺血气阴两虚证大鼠模型^[47]。每日上、下午,大鼠各游泳2 h,在大鼠末次灌服蒸馏水1 h后,于舌下静脉注射垂体后叶素1 U/kg(浓度为1 U/mL),并以益气养阴经典方剂生脉饮对其进行反证研究。观察大鼠的一般状态、心电图、血清学指标。发现大鼠出现形体消瘦,疲倦乏力,烦躁,毛色暗淡,精神不振,体重下降,食欲减退,活动减少,学习、记忆能力降低的表现。大鼠的心电图出现缺血性改变,血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶活性明显上升,SOD活性明显下降,血清中MDA含量显著增高,说明此法构建心肌缺血气阴两虚证大鼠模型可行。将该模型应用到研究中,发现生脉饮能够改善模型动物的心电图,降低血清CK及乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的活性,提高血清SOD活性并显著降低血清MDA含量,从而起到保护心肌的作用^[47]。相关内容见表2。

力竭游泳联合药物构建法与睡眠剥夺、慢性间歇

表2 复合因素诱导心气阴两虚证动物模型

Table 2 Animal models of heart Qi-yin deficiency syndrome induced by compound factors

造模方法 Modeling method	实验动物 Laboratory animal	制备方法 Preparation method	评价指标 Evaluation indicator
睡眠剥夺联合异丙肾上腺素法 Sleep deprivation combined with isoproterenol	SD大鼠	恒定剂量(5 mg/kg,连续30 d)和递减剂量(第1日20 mg/kg,第2日10 mg/kg,第3~14日5 mg/kg)的异丙肾上腺素对小鼠进行皮下注射,在第31天时,将小鼠置于自制小平台中,注水连续睡眠剥夺48 h ^[44]	一般状态、超声心动图、旷场实验、舌面RGB值、脉搏幅度、病理形态、LVID、LVEF、LVFS
睡眠剥夺联合垂体后叶素法 Sleep deprivation combined with pituitrin	Wistar大鼠	将大鼠置于自制小平台(直径4 cm,高10 cm),注水进行睡眠剥夺96 h,经颈外静脉注入垂体后叶素 ^[45]	心电图、左室心功能、NO、NOS、cAMP、cGMP、dp/dt max、LVSP
慢性间歇性缺氧异丙肾上腺素法 Chronic intermittent hypoxia combined with isoproterenol	ICR小鼠	将小鼠置于低压氧仪中持续缺氧20 min,每日1次,连续14 d,第15天,经尾静脉注射异丙肾上腺素0.1 mL/10 g ^[46]	心电图、超声心动图、病理组织、CK-MB、hs-CRP
力竭游泳联合垂体后叶素法 Exhaustive swimming combined with pituitrin	Wistar大鼠	每日上、下午,大鼠各游泳2 h,在大鼠末次被灌服蒸馏水1 h后,于舌下静脉注射垂体后叶素1 U/kg,浓度为1 U/mL ^[47]	心电图、CK、LDH、SOD、MDA

注: LVID, 左室舒张末期内径; LVEF, 左心室射血分数; LVFS, 左心室短轴缩短率; NO, 一氧化氮; NOS, 一氧化氮合酶; cAMP, 环磷酸腺苷; cGMP, 环鸟苷酸; LDH, 乳酸脱氢酶; MDA, 丙二醛; SOD, 超氧化物歧化酶; dp/dt max, 左心室压力最大上升速率; LVSP, 左心室收缩压; CK-MB, 肌酸激酶同工酶; hs-CRP, 超敏C反应蛋白; CK, 血清肌酸激酶。
Note: LVID, Left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, Left ventricular ejection fraction; LVFS, Left ventricular fractional shortening; NO, Nitric oxide; NOS, Nitric oxide synthase; cAMP, Cyclic adenosine monophosphate; cGMP, Cyclic guanosine monophosphate; LDH, Lactate dehydrogenase; MDA, Malondialdehyde; SOD, Superoxide dismutase; dp/dt max, Maximal left ventricular pressure rising rate; LVSP, Left ventricular systolic pressure; CK-MB, Creatine kinase isoenzyme-MB; hs-CRP, High-sensitivity C-reactive protein; CK, Creatine kinase.

性缺氧联合异丙肾上腺素构建法相似,可能存在无法保证证型变化、缺乏评估动物宏观表征的客观标准和中医证型相关指标检测的缺陷。

4 讨论与展望

从目前的研究中可看出,心气阴两虚证的动物模型构建方法越来越多元化,从最初采用中医病因、现代病理的单因素诱导法逐渐发展到现在更为推荐的两因素复合诱导法;评价方法也发展为从症状体征、以方测证、客观指标等方面进行综合评价,尽管存在不足,但也为后续研究提供了一定的参考,在未来可采取以下方法进一步优化完善^[2-3,48-49]。

模型构建中多采用复合因素诱导。单因素诱导法和复合多因素诱导法虽各有优缺点,但复合多因素诱导法形成的模型更符合中医理论中气阴两虚证的复杂特点,该法诱导的动物模型症状更典型,更能诠释出心气阴两虚证的中医内涵。此外,采用“病证同步”的施加方式,以复合因素诱导构建模型,可避免“先证后病”中“病”对“证”的影响,弥补不足。

提高动物模型评价标准中的客观性。在动物模型评价时,应采用现代化的观测手段,将动物模型中主观的证候表现客观化。例如,可运用数字图像的比色技术分析动物被毛色泽,还可运用疲劳试验或自主活动指标评判动物精神状态。同时,可通过遴选不同的心气阴两虚证动物模型评价指标,并对指标进行赋分量化,用数据将中医证型的评价客观化,以形成标准、可行的操作细则与评价体系。

增加气阴两虚证的模型评价方式。目前的研究中,多数研究者仅将客观指标作为疾病评价标准,缺乏能明确评价气阴两虚证的特异性指标。运用系统生物学技术能在整体层面上揭示心气阴两虚证动物模型的多水平指征变化,将其发掘出的心气阴两虚证生物标志物运用到动物模型的评价中,能更好地诠释心气阴两虚证的发生。此外,在以方测证中,可根据所选的疗效指标,选择其他具有明确临床疗效,但方证不相应的经典方剂进行对照,增加对动物模型证型判断的可靠性。

建立公认的动物模型评价标准。目前,心气阴两虚证动物模型的研究大多是独立的,且在证型的评价方法和观测指标的选择上主观而分散,缺乏能将研究结果及时互通共享的研究数据平台。因此,可在增加心气阴两虚证动物模型构建研究的基础上,收集不同研究单位、研究者对于心气阴两虚证动物模型的研究

结果,并标准化研究结果的各项信息,构建出分类统一和多方认可的数据库。在此基础上,全面分析大量数据中的宏观指标、微观指标及方药效应等,归纳出其对气阴两虚证病理特征的模拟程度以及心气阴两虚证的现代生物学特点,并经多方面验证后,建立公认的模型评价标准,使动物模型构建方式标准化。

总之,目前的心气阴两虚证结合动物模型仍处于起步阶段,后续应以中医基础理论为指导,现代科学技术为手段,研究者进一步完善心气阴两虚证动物模型,以推动中医药客观化、标准化、现代化的研究进展。

[作者贡献 Author Contribution]

刘亚益负责检索和分析文献、制作图表、撰写论文;
贾云凤协助检索文献及制作图表、修改论文;
左一鸣协助检索文献、修改论文;
张军平参与论文初稿指导;
吕仕超负责指导、审核论文。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告2023》概要(心血管疾病流行及介入诊疗状况)[J].中国介入心脏病学杂志,2024,32(10):541-550. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2024.10.001.
LIU M B, HE X Y, YANG X H, et al. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2023[J]. Chin J Interv Cardiol, 2024, 32(10):541-550. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2024.10.001.
- [2] 李缘缘,高碧珍.中医证动物模型的发展现状、问题与对策思考[J].中华中医药杂志,2024,39(1):49-53.
LI Y Y, GAO B Z. Development status, problems and countermeasures of animal models of traditional Chinese medicine[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(1):49-53.
- [3] 董雨蓉,解存,刘畅,等.基于病证结合的冠心病动物模型制备研究进展与思考[J].天津中医药,2024,41(2):264-272. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2024.02.20.
DONG Y R, XIE C, LIU C, et al. Research progress and thinking of coronary heart disease animal model based on the combination of traditional Chinese medicine disease and syndrome[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2024, 41(2):264-272. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2024.02.20.
- [4] LEUNG A Y L, ZHANG J L, CHAN C Y, et al. Validation of evidence-based questionnaire for TCM syndrome differentiation of heart failure and evaluation of expert consensus[J]. Chin Med, 2023, 18(1):70. DOI: 10.1186/s13020-023-00757-1.
- [5] 赵琼,严石林,陈为,等.论气阴两虚证发展源流[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(10):853-854,860. DOI: 10.19945/j.cnki.

- issn.1006-3250.2010.10.001.
- ZHAO Q, YAN S L, CHEN W, et al. The origin and development on syndrome of Qi-yin deficiency[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2010, 16(10):853-854, 860. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2010.10.001.
- [6] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 87-113.
- ZHANG B L, WU M H. Internal medicine of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: China Press of Chinese Medicine, 2017:87-113.
- [7] 吴昆. 医方考[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 325.
- WU K. Medical formula examination[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021: 325.
- [8] 张介宾. 景岳全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 731.
- ZHANG J B. Jingyue's complete works[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 731.
- [9] 彭思涵, 谢春光, 高泓, 等. 气阴两虚证概述[J]. 四川中医, 2019, 37(10):219-221. DOI: CNKI:SUN:SCZY.0.2019-10-075.
- PENG S H, XIE C G, GAO H, et al. Summarization of Qi and Yin deficiency[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2019, 37(10):219-221. DOI: CNKI:SUN:SCZY.0.2019-10-075.
- [10] 关芳, 康雅隆, 谭娟娟, 等. 中药复方专利治疗心肌梗死数据挖掘分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(3): 58-63. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202408386.
- GUAN F, KANG Y L, TAN J J, et al. Data mining and analysis of TCM compound patents for treatment of myocardial infarction[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2025, 32(3): 58-63. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202408386.
- [11] 李明珠, 陈谦峰, 陶文娟, 等. 基于“膏脂”生理特点与病理变化探析慢性代谢性疾病的防治[J]. 中医杂志, 2022, 63(4):307-311. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.04.002.
- LI M Z, CHEN Q F, TAO W J, et al. Prevention and treatment of chronic metabolic diseases based on the physiological characteristics and pathological changes of "lipids"[J]. J Tradit Chin Med, 2022, 63(4):307-311. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.04.002.
- [12] 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. DOI: 10.11842/wst.2016.05.011.
- WU M, HU J Q, JIANG L J, et al. Research on the syndrome classification of coronary heart disease and its associated physiochemical indexes[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2016, 18(5):776-785. DOI: 10.11842/wst.2016.05.011.
- [13] 黄娟, 姚小芹, 熊祎虹, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病中医证型与冠状动脉造影及血液生化指标相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(2):149-155. DOI: 10.7661/j.cjim.20230923.249.
- HUANG J, YAO X Q, XIONG Y H, et al. Correlation of coronary angiography and blood biochemical indexes among different Chinese medicine syndromes of coronary atherosclerotic heart disease[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2024, 44(2): 149-155. DOI: 10.7661/j.cjim.20230923.249.
- [14] 张晓因, 吴敏, 孙长鑫, 等. 基于病证结合探讨动脉粥样硬化瘀毒证的模型构建与评价[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(1):98-105. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2023.01.012.
- ZHANG X N, WU M, SUN C X, et al. Construction and evaluation of a model of atherosclerotic blood-stasis and toxic syndrome based on a combination of disease and syndrome[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(1):98-105. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2023.01.012.
- [15] 王文萍, 柴程芝, 寇俊萍, 等. 2种慢性间歇性缺氧小鼠模型模拟气阴两虚证临床指征的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17):171-176. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2011.17.087.
- WANG W P, CHAI C Z, KOU J P, et al. Comparison of clinical indications simulating deficiency of both qi and Yin syndrome induced by two types of chronic intermittent hypoxia in mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2011, 17(17):171-176. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2011.17.087.
- [16] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组. 慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022年)[J]. 中医杂志, 2023, 64(7):743-756. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.07.016.
- Project Group of Traditional Chinese Medicine Guideline for Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, China Association of Chinese Medicine. Traditional Chinese medicine guideline for diagnosis and treatment of chronic heart failure(2022)[J]. J Tradit Chin Med, 2023, 64(7):743-756. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.07.016.
- [17] 钟森杰, 李欣春, 李杰, 等. 心气阴两虚证心力衰竭大鼠血浆代谢组学研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(9):981-985. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2018.09.003.
- ZHONG S J, LI X C, LI J, et al. Plasma metabonomics of rats with heart failure with heart-qi Yin deficiency syndrome[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2018, 38(9):981-985. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2018.09.003.
- [18] 项志兵, 汪卫东, 张莉芬, 等. 冠心病中医证型与血浆vWF、Ps、hs-CRP、FIB、TXB₂、6-keto-PGF_{1α}关系的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(1):66-68, 79. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2015.01.028.
- XU Z B, WANG W D, ZHANG L F, et al. Clinical research on expression of v WF, ps, hs-CRP, FIB, TXB₂, 6-keto-PGF_{1α} of differential TCM syndrome of coronary heart disease[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2015, 21(1): 66-68, 79. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2015.01.028.
- [19] 田静, 马英杰, 王鹏, 等. 血管内皮功能障碍及其评估技术[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7):130-140. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.017.
- TIAN J, MA Y J, WANG P, et al. Vascular endothelial dysfunction and its functional assessment[J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(7):130-140. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.017.
- [20] 王永刚, 钟伟, 于远望, 等. 冠心病中医证型与血脂及冠脉造影所见的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(7): 770-771. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2013.07.002.
- WANG Y G, ZHONG W, YU Y W, et al. Correlation of TCM syndrome with blood lipid and coronary angiographic observation in coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med Cardio/cerebrovascular Dis, 2013, 11(7):770-771. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2013.07.002.
- [21] 王庆盛, 高慧, 夏雨墨, 等. 冠心病气阴两虚证患者中医证候特征及其与生化指标和冠状动脉造影相关性研究进展[J]. 中国中医

- 药信息杂志, 2021, 28(11):142-145. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202101409.
- WANG Q S, GAO H, XIA Y M, et al. Research progress on TCM syndrome characteristics of coronary heart disease patients with qi Yin deficiency syndrome and its correlation with biochemical indexes and coronary angiography[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2021, 28(11): 142-145. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202101409.
- [22] 高云霄, 张秋艳, 彭菊琴, 等. 冠心病急性心肌梗死气阴两虚证动物模型的构建与评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4):134-142. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20232038.
- GAO Y X, ZHANG Q Y, PENG J Q, et al. Establishment and evaluation of animal model of acute myocardial infarction with syndrome of Qi and Yin deficiency[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(4):134-142. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20232038.
- [23] 罗诗雯, 罗权烨, 聂娟, 等. 基于中西医临床病证特点的动脉粥样硬化动物模型分析[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(8):115-127. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.08.014.
- LUO S W, LUO Q Y, NIE J, et al. Animal model analysis of atherosclerosis based on clinical symptoms in traditional Chinese medicine and Western medicine[J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(8):115-127. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.08.014.
- [24] 李欣春, 王菲, 赵振宇, 等. 基于"以方测证"探讨阿霉素诱导慢性心衰小鼠模型中医证候属性与鸢尾素表达特点[J]. 中药药理学与临床, 2024, 40(10):74-79. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20240912.004.
- LI X C, WANG F, ZHAO Z Y, et al. Characterization of TCM syndromes and expression of IRISIN in mouse model of doxorubicin-induced chronic heart failure based on syndrome differentiation by formulas[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(10): 74-79. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20240912.004.
- [25] 王文萍, 柴程芝, 寇俊萍, 等. 基于"方证相应"理论验证慢性间歇性缺氧模型气阴两虚证候属性的初步研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(1):50-52. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2012.01.025.
- WANG W P, CHAI C Z, KOU J P, et al. Primary study on verifying the Deficiency of both Qi and Yin Syndrome attribute of chronic intermittent hypoxia mice model based on the theory of "Syndrome Differentiation through Formula Effect Assessment"[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2012, 18(1): 50-52. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2012.01.025.
- [26] 任建勋, 李磊, 尹云泽, 等. 通脉养心丸对小型猪心肌缺血再灌注损伤后期气阴两虚证的干预作用[J]. 中草药, 2018, 49(7):1612-1616. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.07.019.
- REN J X, LI L, YIN Y Z, et al. Intervening effects of Tongmai Yangxin Pills on miniature pigs with syndrome of deficiency of both qi and Yin in later stage of myocardial ischemia reperfusion injury[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(7):1612-1616. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.07.019.
- [27] 钟森杰, 李静, 黄淑敏, 等. 慢性心衰气阴两虚证模型大鼠的粪便代谢组学研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(6):660-665. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2020.06.004.
- ZHONG S J, LI J, HUANG S M, et al. Study on fecal metabolomics of heart-qi Yin deficiency syndrome model rats of chronic heart failure[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2020, 40(6):660-665. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2020.06.004.
- [28] 李欣春, 梁昊, 胡志希, 等. 高血压心衰大鼠证候本质及药物干预研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(8):853-857. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2018.08.003.
- LI X C, LIANG H, HU Z X, et al. Study on the essence of syndrome and drug intervention in rats with hypertensive heart failure[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2018, 38(8):853-857. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2018.08.003.
- [29] 方心怡, 苗润宇, 魏佳华, 等. 现代组学技术在中医证候研究的进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9):132-137. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.09.027.
- FANG X Y, MIAO R Y, WEI J H, et al. Progress of modern omics technology in TCM syndromes research[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(9):132-137. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.09.027.
- [30] YANG J, TIAN S S, ZHAO J, et al. Exploring the mechanism of TCM formulae in the treatment of different types of coronary heart disease by network pharmacology and machining learning[J]. Pharmacol Res, 2020, 159: 105034. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105034.
- [31] GUO R, LUO X L, LIU J J, et al. Omics strategies decipher therapeutic discoveries of traditional Chinese medicine against different diseases at multiple layers molecular-level [J]. Pharmacol Res, 2020, 152:104627. DOI:10.1016/j.phrs. 2020.104627.
- [32] 韩旭, 李七一, 赖仁胜, 等. ApoE基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病中医证型的相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(11):2323-2330. DOI: 10.13193/j.archtcm.2009.11.84.hanx.006.
- HAN X, LI Q Y, LAI R S, et al. Correlative study between apolipoprotein E(ApoE) gene polymorphism and TCM syndrome types of coronary atherosclerotic heart disease (CHD)[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2009, 27(11):2323-2330. DOI: 10.13193/j.archtcm.2009.11.84.hanx.006.
- [33] 李佳营, 王洋. 人类表型组学在冠心病和中医研究方面的应用 [J]. 实用中医内科杂志, 2025, 39(4): 103-107. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20241105.
- LI J Y, WANG Y. Application of human phenotypes in coronary heart disease and traditional Chinese medicine research[J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2025, 39(4): 103-107. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20241105.
- [34] 周媛, 徐京育, 李启注, 等. 中医药防治冠心病的蛋白质组学研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(1):109-115. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.01.021.
- ZHOU Y, XU J Y, LI Q Z, et al. Advances in the proteomics research on Traditional chinese medicine for the prevention and treatment of coronary heart disease[J]. World Chin Med, 2024, 19(1):109-115. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.01.021.
- [35] JIANG Y, ZHAO Q, HUANG S M, et al. Identification and comparison of potential biomarkers by proteomic analysis in traditional Chinese medicine-based heart failure syndromes [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 6338508. DOI:10.1155/2022/6338508.
- [36] 仲东生, 姚魁武, 李娜, 等. 代谢组学在中医药诊疗冠心病研究中

- 的应用进展[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(7):3597-3602.
- ZHONG D S, YAO K W, LI N, et al. Application progress of metabonomics in diagnosis and treatment of coronary heart disease by traditional Chinese medicine[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(7):3597-3602.
- [37] 王若冲, 戴宁, 李儒婷, 等. 平台水环境法构建人类疾病动物模型的应用与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22):205-213. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20222293.
- WANG R C, DAI N, LI R T, et al. Application and thinking of platform method in construction of animal model of human disease[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(22):205-213. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20222293.
- [38] CHAI C Z, KOU J P, ZHU D N, et al. Mice exposed to chronic intermittent hypoxia simulate clinical features of deficiency of both qi and Yin syndrome in traditional Chinese medicine [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011:356252. DOI:10.1093/ecam/nep226.
- [39] 莫蔚兰, 庄先飞, 柴程芝, 等. 慢性间歇性缺氧模型与气阴两虚型心脏病的相关性研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(12):1292-1295. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.141210.
- MO W L, ZHUANG X F, CHAI C Z, et al. Correlative study between chronic intermittent hypoxia model and heart disease of Qi and Yin deficiency[J]. World J Integr Tradit West Med, 2014, 9(12):1292-1295. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.141210.
- [40] 徐一兰, 高杉, 邓兵, 等. 通脉养心丸干预冠心病稳定性心绞痛气阴两虚证的临床生化基础研究[J]. 天津中医药, 2019, 36(1): 18-22.
- XU Y L, GAO S, DENG B, et al. Clinical and biochemical basic research of the qi and Yin deficiency syndrome of coronary heart disease stable angina[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2019, 36(1): 18-22.
- [41] 贺泽龙, 郭振球. 参附液和参麦液对实验性心衰大鼠血流动力学和心肌 β 受体影响的比较研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(5):36-38. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2003.05.014.
- HE Z L, GUO Z Q. Comparing study on effects of Shen-fu and Shen-Mai injection on haemodynamics and myocardial cell β -adrenergic receptor of heart failure in rats[J]. China J Basic Med Tradit Chin Med, 2003, 9(5): 36-38. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2003.05.014.
- [42] 张秋月, 王保和, 刘伟爽, 等. 益气复脉方对慢性心衰大鼠基质金属蛋白酶活性调节作用的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(8):825-829. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.08.009.
- ZHANG Q Y, WANG B H, LIU W S, et al. Regulative effects of yiqifumai injection on the activity of matrix metalloproteinase in rats with chronic heart failure[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovascular Dis, 2016, 14(8):825-829. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.08.009.
- [43] 余怡媛, 梁昊, 董文波, 等. 三种心力衰竭大鼠模型的病理差异及中医证候评价[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5):737-743. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2024.05.004.
- YU Y P, LIANG H, DONG W B, et al. Pathological differences and Chinese medicine pattern evaluation of three rat models of heart failure[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2024, 44(5):737-743. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2024.05.004.
- [44] 杨鸣, 王达洋, 龚媛媛, 等. 气阴两虚型心衰病证结合小鼠模型的构建与评价[J]. 中国中医急症, 2015, 24(12):2076-2078, 2092. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2015.12.003.
- YANG M, WANG D Y, GONG A Y, et al. The construction and evaluation of the Qi and Yin deficiency pattern of hart failure mouse model[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2015, 24(12):2076-2078, 2092. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2015.12.003.
- [45] 章忱, 盛学仕, 吕嵘, 等. 动物心肌缺血中医证型规范化标准化研究(二)[J]. 上海中医药杂志, 2003, 37(3):42-45. DOI:10.16305/j.1007-1334.2003.03.018.
- ZHANG C, SHENG X S, LÜ R, et al. Standardization of Chinese medical syndromes of myocardial ischemia in rats: part two[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2003, (3):42-45. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2003.03.018.
- [46] 庄先飞, 柴程芝, 寇俊萍, 等. 气阴两虚证易诱发心血管事件的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(1):47-49. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2016.01.021.
- ZHUANG X F, CHAI C Z, KOU J P, et al. Experimental study on cardiovascular events can be easily induced by the Qi-Yin deficiency syndrome[J]. J Basic Chin Med, 2016, 22(1):47-49. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2016.01.021.
- [47] 蔡小军, 许惠琴, 方泰惠, 等. 生脉饮对气阴两虚型心肌缺血病证结合大鼠模型的研究[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(2):3-6. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2011.02.002.
- CAI X J, XU H Q, FANG T H, et al. Counterevidence study on rat models of Qi(气)-Yin(阴) deficiency with acute myocardial ischemia[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2011, 27(2):3-6. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2011.02.002.
- [48] 崔钰伟, 臧凝子, 李品, 等. 病证结合动物模型宏观表征指标评价方法研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6):195-198. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.06.040.
- CUI Y W, ZANG N Z, LI P, et al. Research progress on evaluation methods of macroscopical indicators of disease and syndrome combined with animal models[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(6):195-198. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.06.040.
- [49] 梁媛, 余楷杰, 巩子汉, 等. 证候动物模型研制的现状、瓶颈与发展路径探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3):385-388, 419. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.03.006.
- LIANG Y, SHE K J, GONG Z H, et al. Discussion on current situation, bottleneck and development path of animal model of syndrome[J]. J Basic Chin Med, 2023, 29(3):385-388, 419. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.03.006.

(收稿日期: 2024-11-22 修回日期: 2025-02-05)

(本文编辑: 丁宇菁)

【引用本文】

刘亚益, 贾云凤, 左一鸣, 等. 心气阴两虚证动物模型的构建方法与评价进展[J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(4): 411-421. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.176.

LIU Y Y, JIA Y F, ZUO Y M, et al. Progress and evaluation of animal model of heart Qi-yin deficiency syndrome[J]. Lab Anim Comp Med, 2025, 45(4): 411-421. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.176.