

# 糖尿病大血管病变“气阴两虚证”模型构建与评价

罗婷<sup>1</sup>, 梁清芝<sup>1</sup>, 彭茜<sup>1</sup>, 苏怡<sup>1</sup>, 谢红艳<sup>1</sup>, 谢春光<sup>1,2\*</sup>

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072;

2. 成都中医药大学附属医院, 代谢与慢病中医药防治四川省重点实验室, 成都 610072)

**[摘要]** **目的:**探索高脂饮食、链脲佐菌素(STZ)联合伤阴药构建糖尿病大血管病变(DMA)气阴两虚证大鼠模型,并对模型进行生物学基础评价。**方法:**将40只SD鼠随机分为空白组10只、造模组30只。除空白组外,造模组高脂饲料喂养4周后采用腹腔注射STZ(30 mg·kg<sup>-1</sup>)复制糖尿病疾病模型。将成功复制的糖尿病模型大鼠24只,随机分为模型组7只、气阴两虚证组8只和反证组9只,除模型组外,予以1.2 g·kg<sup>-1</sup>伤阴药灌胃8周;其中反证组再继续予1.69 g·kg<sup>-1</sup>参芪复方干预8周。通过观察记录各组大鼠一般状态及体质量,心前区温度、皮肤含水量、抓力、旷场实验及舌象等;酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1);全自动生化分析仪检测血糖、血脂四项、血液流变学和凝血功能;血管超声和苏木素-伊红(HE)染色评估血管病变情况。**结果:**证候指标方面,与空白组比较,模型组、气阴两虚证组和反证组大鼠体质量前5周增长较快,在第5周接受STZ腹腔注射联合伤阴药灌胃后,体质量显著下降( $P<0.01$ ),持续消瘦至实验结束,表现为活跃度降低、易激惹、毛发枯黄粗糙、脱落明显,伴多饮、多食、小便频多、大便干结等气阴两虚证候,以气阴两虚证组更为显著,且伴抓力下降,峰值时刻提前,旷场实验中活动总路程距离缩短,停留时间延长,心前区温度显著降低( $P<0.01$ ),四肢爪温明显升高( $P<0.05$ ),皮肤含水量和油分含量明显降低( $P<0.05, P<0.01$ )。疾病指标方面,与空白组比较,模型组和气阴两虚证组血糖显著升高,血糖 $>16.7\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,血脂四项明显升高( $P<0.05$ ),血管相关因子ET-1、MCP-1、VCAM-1、VEGF含量明显升高( $P<0.05, P<0.01$ ),IGF-1显著降低( $P<0.01$ ),主动脉瓣病理可见瓣膜增厚、结构紊乱,颈动脉内膜连续性中断,内膜下出现泡沫细胞,平滑肌排列紊乱、间隙增大。与模型组比较,气阴两虚证组和反证组ET-1、MCP-1、VEGF显著降低,其中ET-1、MCP-1的降低以气阴两虚证组显著( $P<0.01$ ),VCAM-1以反证组更明显( $P<0.05$ )。与空白组比较,气阴两虚证组APTT、TT、PT均显著延长( $P<0.01$ ),红细胞变形指数TK、红细胞沉降率、红细胞电泳指数、全血还原黏度低切均呈升高趋势,血管超声显示动脉血流速度缓慢,阻力高,且内膜增厚,未见斑块形成,主动脉内膜大多无显著增厚,仅偶见局部增厚及泡沫细胞,颈动脉损伤。**结论:**高脂饲料喂养、STZ腹腔注射联合伤阴药灌胃能够成功建立DMA气阴两虚证大鼠模型,参芪复方能够有效缓解“气阴两虚”证候,调节糖脂代谢,恢复血液动力学和凝血功能,减轻血管病变程度,早期预防和治疗DMA。

**[关键词]** 糖尿病大血管病变; 气阴两虚证; 病证结合; 链脲佐菌素(STZ)

**[中图分类号]** R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)13-0086-13

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20252037

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251103.1523.003>

**[网络出版日期]** 2025-11-04 09:50:14 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Establishment and Evaluation of Diabetic Macrovascular Atherosclerosis Model with Qi and Yin Deficiency Syndrome

LUO Ting<sup>1</sup>, LIANG Qingzhi<sup>1</sup>, PENG Xi<sup>1</sup>, SU Yi<sup>1</sup>, XIE Hongyan<sup>1</sup>, XIE Chunguang<sup>1,2\*</sup>

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China;

2. Hospital of Chengdu University of TCM, Sichuan Provincial Key Laboratory of TCM for the Prevention and Treatment of Metabolic and Chronic Diseases, Chengdu 610072, China)

**[收稿日期]** 2025-08-25

**[基金项目]** 国家中医药管理局人才交流中心中西医协同慢病管理研究项目(CXZH2024094);四川省中医药管理局中医药科技产业创新团队专项(2022C012);成都中医药大学委校联合创新基金项目(WXLH202401001)

**[第一作者]** 罗婷,在读博士,主治医师,从事中医药防治内分泌代谢疾病研究,E-mail:royluo1223@163.com;

**[通信作者]** \*谢春光,博士,教授,从事中医药防治内分泌代谢疾病研究,E-mail:xiecg@cduetcm.edu.cn

**[Abstract]** **Objective:** To explore the establishment of a rat model of diabetic macrovascular atherosclerosis (DMA) with Qi and Yin deficiency syndrome induced by high-fat diet, streptozotocin (STZ), and Yin-depleting herbs, and to evaluate its biological characteristics. **Methods:** Forty SD rats were randomly divided into a blank group ( $n=10$ ) and a modeling group ( $n=30$ ). Except for the blank group, rats in the model group were fed a high-fat diet for 4 weeks, followed by intraperitoneal injection of STZ ( $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) to establish a diabetic model. Twenty-four successfully modeled diabetic rats were randomly divided into a model group ( $n=7$ ), a Qi and Yin deficiency syndrome group ( $n=8$ ), and a counter-syndrome group ( $n=9$ ). Except for the model group, rats received intragastric administration of Yin-depleting herbs ( $1.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) for 8 weeks. The counter-syndrome group was further treated with Shenqi compound formula ( $1.69\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) for an additional 8 weeks. General condition and body weight were recorded, and syndrome-related indicators were assessed, including precordial temperature, skin moisture content, grip strength, open-field test performance, and tongue appearance. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin-1 (ET-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Fasting blood glucose, blood lipids, hemorheological parameters, and coagulation function were analyzed using an automatic biochemical analyzer. Vascular ultrasound and hematoxylin-eosin (HE) staining were used to evaluate vascular lesions. **Results:** In terms of syndrome manifestations, compared with the blank group, body weight increased rapidly during the first 5 weeks in the model, Qi and Yin deficiency, and counter-syndrome groups. After STZ injection combined with Yin-depleting herbal administration at week 5, body weight decreased significantly ( $P<0.01$ ) and continued to decline until the end of the experiment. Rats exhibited decreased activity, irritability, coarse and yellowish fur with obvious shedding, polydipsia, polyphagia, frequent urination, and dry stools, which were most pronounced in the Qi and Yin deficiency group. Grip strength decreased, peak activity time occurred earlier, total distance in the open-field test was reduced, and residence time was prolonged. Precordial temperature decreased ( $P<0.01$ ), while paw temperature increased ( $P<0.05$ ), and skin moisture and oil content were reduced ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). In terms of disease-related indicators, compared with the blank group, fasting blood glucose was significantly increased ( $>16.7\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) in the model and Qi and Yin deficiency groups, and blood lipid levels were significantly elevated ( $P<0.05$ ). Vascular-related factors ET-1, MCP-1, VCAM-1, and VEGF were significantly increased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), while IGF-1 was significantly decreased ( $P<0.01$ ). Pathological examination of the aortic valve showed valvular thickening and structural disorganization. Carotid artery examination revealed discontinuity of the intima, foam cell accumulation beneath the intima, disordered smooth muscle arrangement, and widened intercellular spaces. Compared with the model group, ET-1, MCP-1, and VEGF levels were significantly decreased in both the Qi and Yin deficiency group and the counter-syndrome group. The reductions in ET-1 and MCP-1 were more pronounced in the Qi and Yin deficiency group ( $P<0.01$ ), while the decrease in VCAM-1 was more significant in the counter-syndrome group ( $P<0.05$ ). Compared with the blank group, the Qi and Yin deficiency group showed significantly prolonged activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), and prothrombin time (PT) ( $P<0.01$ ). The erythrocyte deformability index (TK), erythrocyte sedimentation rate, erythrocyte electrophoresis index, and whole blood low-shear viscosity all showed increasing trends. Vascular ultrasound revealed reduced arterial blood flow velocity, increased vascular resistance, and intimal thickening without plaque formation. The aortic intima showed no obvious overall thickening, with only occasional localized thickening and foam cell presence, and carotid artery injury was observed. **Conclusion:** A rat model of DMA with Qi and Yin deficiency syndrome was successfully established using high-fat diet feeding combined with STZ injection and Yin-depleting herbal administration. Shenqi compound formula effectively alleviated Qi and Yin deficiency syndrome, regulated glucose and lipid metabolism, improved hemorheological and coagulation function, reduced vascular lesion severity, and demonstrated potential for early prevention and treatment of DMA.

**[Keywords]** diabetic macroangiopathy; Qi and Yin deficiency syndrome; disease-syndrome combination; streptozotocin (STZ)

糖尿病是全球及“健康中国2030”重点防控的慢性病之一,糖尿病大血管病变(DMA)作为其主要并发症<sup>[1]</sup>,是致死和致残的主要原因,65%~75%糖尿病患者死于大血管并发症<sup>[2-4]</sup>,病理上以动脉粥样硬化(AS)为特征,主要累及主动脉、冠状动脉、脑基底动脉及下肢动脉等大血管。AS的主要病理改变是动脉内膜脂质沉积,形成许多不均匀的动脉粥样硬化斑块,使血管腔变小、弹性差,使血管壁增厚硬化<sup>[5-6]</sup>。研究表明,气阴两虚证在2型糖尿病(T2DM)前期、DMA早期和(或)合并下肢动脉粥样硬化疾病/冠心病等占比最高,为40%~60%<sup>[7-11]</sup>,与

胰岛素抵抗、血管内皮功能障碍、踝臂指数(ABI)和炎症标志物升高密切相关<sup>[12-14]</sup>。采用“益气养阴”法治疗能有效改善临床症状并下调白细胞介素-6(IL-6)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的表达<sup>[15-17]</sup>。综上,表明气阴两虚证与DMA存在内在关联。

课题组前期基于“气阴两虚”核心病机<sup>[18-19]</sup>,提出“伏邪-代谢记忆-大血管损伤”体系,认为气虚、阴虚为基本证素且贯穿疾病全程<sup>[18-23]</sup>。消渴发病之初,浊邪伏于脉壁,暗耗正气,阻遏气血,致气血津液升降失常,血败脉损;“伏”为邪气渐积,血脉不畅,脉管绌急而生瘀,积于脉管,水津失调,气化不

行,津液失布而生痰,痰瘀互着于脉壁。消渴日久,气虚运血无力,阴虚血行艰涩,血液运行不畅而瘀阻经脉,形成恶性循环,引起DMA。为了更好地模拟临床DMA气阴两虚证这一核心病机,本研究采用高脂饲料喂养、链脲佐菌素(STZ)腹腔注射联合伤阴药灌胃的复合造模法构建病证结合模型,通过行为学、体温、舌象、生化指标、血管超声学及病理检测等多维度综合评价该模型,以期对DMA的中医药防治研究提供实验基础。

## 1 材料

**1.1 药物与试剂** 伤阴药由黑顺片(批号231201)、青皮(批号221024-1)、枳壳(批号240301)组成;参芪复方由生地黄(批号240601)、怀山药(批号240216-1)、山萸肉(批号240302)、生黄芪(批号161230809)、人参片(批号20231201)、丹参(批号20240405)、制大黄(批号240302)、天花粉(批号240101)组成;中药饮片由成都中医药大学附属医院药剂科提供,经成都中医药大学附属医院袁强华主管中药师鉴定,符合2020年版《中华人民共和国药典》规定,经四川省天府香疗健康技术研究院有限公司加工制成冻干粉。氨基甲酸乙酯、异氟烷(上海迈瑞尔生化科技有限公司,批号分别为51-79-6、26675-46-7);高脂饲料[北京华阜康生物科技股份有限公司,合格证号SCXK(京)2024-0003,货号H10060];STZ(美国Sigma公司,批号S0130);柠檬酸钠(北京索莱宝科技有限公司,批号C1013);生化复合定值质控品、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,批号分别为059323011、141623012、141723013、142024005、142123012);大鼠血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(上海茁彩生物科技有限公司,批号分别为ZC-37024、ZC-37513、ZC-36497、ZC-37427、ZC-37412);磷酸二氢钠、磷酸氢二钠[福晨(天津)化学试剂有限公司,货号分别为1010580101700、1010590101700];甲醛(AR级)(四川西陇科学有限公司,货号1340040101602);无水乙醇(AR级)(国药集团化学试剂有限公司,货号100092680);脱蜡剂/透明剂(无锡市江原实业技贸总公司,货号240131);苏木素染液(武汉塞维尔生物科技有限公司,货号G1004);伊红染液(合肥博美生物科技有限

责任公司,货号YE2080);盐酸(AR级)(成都市科隆化学品有限公司,货号7647-01-0);中性树脂(Biosharp生物公司,货号BL704A)。

**1.2 仪器** HGM-114型血糖测定仪[欧姆龙(中国)有限公司];YLS-13A型小鼠抓力测定仪(上海群弘仪器设备有限公司);Infinite 200 PRO型多功能酶标仪(奥地利Tecan公司);Mylab Twice型超声成像系统[百胜(深圳)医疗设备有限公司];FT3400型小鼠体温仪(淮北达斯加尔生物科技有限公司);RBX-916型皮肤水分测试仪(英国Real Bube公司);BS-460型兽用生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);SA-6600型全自动血液测试仪(北京赛科希德科技发展有限公司);CS2100i型全自动凝血分析仪[希森美康医用电子(上海)有限公司];Spectra MAX Plus384型酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司];转轮式切片仪(德国徕卡公司);自动脱水机(武汉俊杰电子有限公司);组织包埋机(常州郊区中威电子仪器厂);病理组织漂烘仪(常州市中威电子仪器有限公司);数字切片扫描仪[3DHISTECH(Hungary)];SQS-12P型数字病理扫描系统(深圳市生强科技有限公司)。

**1.3 动物** SPF级雄性SD大鼠40只,体质量(180±20)g,由华阜康(北京)生物技术有限公司提供,动物合格证号SCXK(京)2024-003,饲养于成都森威动物实验有限公司,实验单位使用许可证号SYXK(川)2020-0232,室温20~25℃,相对湿度40%~70%。

**1.4 伦理** 本实验经成都中医药大学附属医院实验动物伦理委员会审批,批准编号2024DL-036。

## 2 方法

**2.1 分组、造模及给药** 40只雄性SD大鼠,适应性喂养1周,将其随机分为空白组10只和造模组30只。空白组喂养普通饲料,造模组喂养高脂饲料。喂养4周后,大鼠禁食不禁水16h,造模组大鼠按STZ腹腔注射30 mg·kg<sup>-1</sup>复制糖尿病模型;空白组注射同等剂量的枸橼酸盐缓冲液。造模后第3、7天检测空腹血糖≥11.1 mmol·L<sup>-1</sup>或随机血糖值≥16.7 mmol·L<sup>-1</sup>,并出现典型的多饮、多食、多尿和体质量下降等症状,判断糖尿病大鼠模型造模成功。糖尿病模型建立过程中死亡6只,将糖尿病模型成功的24只随机分为模型组7只,气阴两虚证组8只,反证组9只进行后续实验,除模型组外,均灌服伤阴药8周<sup>[24]</sup>,伤阴药(黑顺片18g、青皮18g、枳壳15g)每只大鼠按1.2 g·kg<sup>-1</sup><sup>[24-25]</sup>,反证组后续再予参芪复方

(生地黄 10 g、怀山药 10 g、山萸肉 10 g 等)治疗 8 周,根据课题组前期研究参芪复方给药每只大鼠按  $1.69 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  为最佳剂量<sup>[26-27]</sup>。在实验结束前,对各组大鼠进行抓力测定、旷场实验、体温、皮肤含水量测定和舌象拍摄,评价大鼠气虚证指标和阴虚证指标。

**2.2 一般状态及体质量测定** 在安静环境下每日观察各组大鼠毛发及活动状态,每周记录大鼠的体质量。

**2.3 大鼠血糖测定** 大鼠禁食 16 h 后,取大鼠尾尖血测定血糖并记录数值。

**2.4 大鼠体温测定** 左手着厚手套抓稳大鼠后,使用大鼠红外体温仪检测大鼠心前区(需备皮暴露皮肤)和前后爪的温度,检测时需待仪器读数稳定后记录数值。

**2.5 大鼠皮肤含水量测定** 剔除大鼠背部区域约  $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$  毛发,为背部皮肤含水量检测区。使用便携弹性水分油光皮肤测试仪检测大鼠背部皮肤含水量,每周 1 次。

**2.6 大鼠舌象分析** 将大鼠仰卧面置于水平台上,用镊子轻柔拉出大鼠舌头,将 Casmatch 标准比色卡与舌面持平,保持数码相机参数固定、光源固定,对各组大鼠舌象进行采集。

**2.7 大鼠抓力测试** 将大鼠放在抓力测定仪上,手执大鼠尾部,平行于抓力板向后拉,记录抓力测试仪的读数,每只大鼠平行测定 3 次,计算平均值。

**2.8 大鼠旷场实验** 采用旷场实验方法评价各组大鼠自主活动情况。实验结束前,在安静、暗光条件下检测大鼠活动,先将大鼠单独放入自发活动实验仪中适应 2 min 后,轻轻将大鼠放入旷场箱中格内,观察 5 min 内大鼠活动情况,包括大鼠在旷场箱中的运动距离、平均速度及停留时间。

**2.9 大鼠颈部血管超声检测** 将大鼠用异氟烷麻醉后置于操作台,采用超声成像系统观察各组大鼠颈部血管情况,测定大鼠左、右颈动脉和主动脉峰值血流速度、平均血流速度和阻力指数。

## 2.10 生化指标检测

**2.10.1 血脂检测** 在实验结束时,将大鼠按照氨基甲酸乙酯  $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  麻醉后腹主动脉取血。采集血液后,以  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  在  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$  下离心 10 min(离心半径 10 cm),以分离血清,使用全自动生化分析仪检测血清中血脂四项: TG、TC、HDL-C、LDL-C。

**2.10.2 血管相关因子检测** 采用 ELISA 检测各组大鼠动脉血管组织中血管相关因子的表达,取其上清液按照试剂盒步骤进行 VEGF、ET-1、VCAM1、

IGF-1、MCP-1 含量的检测,记录数据并分析。

**2.10.3 凝血功能和血液流变学检测** 通过检测各组大鼠全血的凝血功能和血液流变学评估凝血和血流情况,采用腹主动脉取血,将全血用于检测。采用全自动生化分析仪检测凝血功能,包括活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间测定(TT)、凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原测定(FIB)和全自动凝血分析仪检测血液流变学,包括红细胞变形指数 TK、红细胞沉降率、红细胞电泳指数、全血还原粘度,记录数据用于分析。

**2.11 大鼠血管病理检测** 采用苏木素-伊红(HE)染色,制作流程为脱蜡,苏木素染色,伊红染色,脱水,封片,晾干。数字病理扫描系统扫片后观察切片主动脉瓣、颈动脉血管细胞形态学改变。

**2.12 统计学分析** 采用 Graphpad Prism 8.0、SPSS 24.0 版本软件进行统计学分析,实验主要以 6 个独立样本实验计量,计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,若符合正态分布,采用 *t* 检验;若不符合正态分布,采用秩和检验,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对 DMA 气阴两虚证大鼠一般情况和体质量影响** 空白组大鼠体质量持续增长至 12 周后趋于平稳,精神状态良好,毛发顺泽,行为活跃。与空白组比较,模型组大鼠在诱导期(1~4 周)体质量增长较快( $P < 0.01$ ),但在第 5 周接受 STZ 腹腔注射造模后,体质量显著下降,从第 8 周起持续显著低于空白组( $P < 0.01$ ),并呈现活跃度降低、易激惹、毛发枯黄粗糙、脱落明显,伴多饮、多食、小便频多、大便干结等气阴两虚证候,提示造模成功。与空白组比较,气阴两虚证组及反证组在造模后期(5~20 周)体质量均显著降低( $P < 0.01$ ),其中气阴两虚证组的下降程度更为明显。与模型组比较,气阴两虚证组在造模后期(7~20 周)体质量下降更为明显( $P < 0.05$ ),表现出更严重的虚损状态。与气阴两虚证组比较,反证组大鼠精神状态与毛发质量改善,体质量逐渐明显回升( $P < 0.05$ )。见表 1-表 3 及增强出版附加材料。

**3.2 对 DMA 气阴两虚证大鼠血糖的影响** 与空白组比较,在高脂诱导期,各组大鼠内血糖均未升高;在病证结合期,经腹腔注射 STZ 及伤阴药干预后,各组血糖显著上升,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),血糖  $> 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。与模型组比较,在病证结合期,气阴两虚证组和反证组血糖呈降低趋势,差异无统计学意义;在反证期,气阴两虚

表1 高脂饲料诱导+STZ造模期DMA气阴两虚证模型大鼠体质量变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 1 Changes of body weight changes during high-fat diet induction + STZ modelling period ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> |      | 1周                        | 2周                        | 3周                         | 4周                         | 5周                         | 6周                         |
|--------|-----------------------|------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|        | 伤阴药                   | 参芪复方 |                           |                           |                            |                            |                            |                            |
| 空白组    |                       |      | 378.17±14.61              | 383.95±15.40              | 402.23±24.70               | 410.72±19.93               | 453.77±19.27               | 468.18±21.64               |
| 模型组    |                       |      | 396.20±8.55 <sup>2)</sup> | 416.40±9.50 <sup>2)</sup> | 446.29±16.19 <sup>2)</sup> | 471.10±20.25 <sup>2)</sup> | 436.69±34.62               | 437.99±50.48               |
| 气阴两虚证组 | 1.2                   |      | 397.41±15.10              | 413.07±19.38              | 443.67±22.10               | 471.27±25.51               | 415.21±10.54 <sup>2)</sup> | 406.44±15.01 <sup>2)</sup> |
| 反证组    | 1.2                   | 1.69 | 386.30±16.94              | 395.84±25.15              | 426.06±38.83               | 450.38±45.15               | 404.74±48.67               | 406.12±42.06               |

注:与空白组比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01;与模型组比较<sup>3)</sup>P<0.05,<sup>4)</sup>P<0.01(表2-表12同)

表2 病证结合期DMA气阴两虚证模型大鼠体质量变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 2 Changes of body weight changes during disease-syndrome integration period ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> |      | 7周                         | 8周                         | 9周                         | 10周                        | 11周                        | 12周                        |
|--------|-----------------------|------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|        | 伤阴药                   | 参芪复方 |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
| 空白组    |                       |      | 488.92±28.13               | 492.67±27.98               | 498.72±31.26               | 507.80±33.08               | 519.05±34.25               | 530.38±37.05               |
| 模型组    |                       |      | 452.18±62.63               | 424.48±43.68 <sup>2)</sup> | 401.49±40.63 <sup>2)</sup> | 388.96±41.46 <sup>2)</sup> | 390.77±36.94 <sup>2)</sup> | 389.43±39.18 <sup>2)</sup> |
| 气阴两虚证组 | 1.2                   |      | 390.58±20.14 <sup>3)</sup> | 371.66±18.25 <sup>3)</sup> | 360.80±11.86 <sup>3)</sup> | 349.78±19.32 <sup>3)</sup> | 350.23±18.68 <sup>3)</sup> | 350.76±20.33 <sup>3)</sup> |
| 反证组    | 1.2                   | 1.69 | 396.58±41.30               | 378.72±42.97               | 369.12±44.37               | 371.92±45.14               | 363.80±46.00               | 362.16±51.83               |

表3 反证期DMA气阴两虚证模型大鼠体质量变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 3 Changes of body weight changes during counterproof period ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> |      | 13周                        | 14周                        | 15周                        | 16周                        |
|--------|-----------------------|------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|        | 伤阴药                   | 参芪复方 |                            |                            |                            |                            |
| 空白组    |                       |      | 539.62±35.45               | 550.73±39.92               | 540.73±34.87               | 542.95±34.40               |
| 模型组    |                       |      | 388.57±45.98 <sup>2)</sup> | 397.22±46.18 <sup>2)</sup> | 386.90±44.52 <sup>2)</sup> | 399.43±42.86 <sup>2)</sup> |
| 气阴两虚证组 | 1.2                   |      | 364.44±22.03 <sup>3)</sup> | 368.58±24.63 <sup>3)</sup> | 365.04±24.82 <sup>3)</sup> | 377.80±27.97 <sup>3)</sup> |
| 反证组    | 1.2                   | 1.69 | 360.32±53.47               | 359.56±57.16               | 358.80±57.37               | 368.50±55.57               |

| 组别     | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> |      | 17周                        | 18周                        | 19周                        | 20周                        |
|--------|-----------------------|------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|        | 伤阴药                   | 参芪复方 |                            |                            |                            |                            |
| 空白组    |                       |      | 550.47±37.36               | 556.90±34.70               | 569.77±35.14               | 569.75±36.29               |
| 模型组    |                       |      | 390.88±61.78 <sup>2)</sup> | 410.28±38.33 <sup>2)</sup> | 402.92±38.00 <sup>2)</sup> | 398.40±37.31 <sup>2)</sup> |
| 气阴两虚证组 | 1.2                   |      | 375.88±31.96 <sup>3)</sup> | 361.84±23.65 <sup>3)</sup> | 352.34±25.50 <sup>3)</sup> | 348.54±19.55 <sup>3)</sup> |
| 反证组    | 1.2                   | 1.69 | 369.70±55.28               | 371.55±42.24               | 370.43±45.18               | 366.98±43.04               |

证组及反证组血糖均低于模型组,其中反证组下气阴两虚证组比较,反证组血糖差异无统计学意义。见表4-表6。

表4 高脂饲料诱导+STZ造模期DMA气阴两虚证模型大鼠血糖变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 4 Changes of blood glucose levels during high-fat diet induction + STZ modelling period ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> |      | 1周        | 2周        | 3周        | 4周        | 5周                       | 6周                       |
|--------|-----------------------|------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------------|--------------------------|
|        | 伤阴药                   | 参芪复方 |           |           |           |           |                          |                          |
| 空白组    |                       |      | 5.40±1.79 | 5.58±1.71 | 6.25±0.75 | 4.88±0.40 | 5.28±0.41                | 5.52±0.97                |
| 模型组    |                       |      | 5.27±0.84 | 5.50±1.08 | 6.45±0.86 | 5.88±0.82 | 20.88±7.64 <sup>2)</sup> | 23.23±1.47 <sup>2)</sup> |
| 气阴两虚证组 | 1.2                   |      | 5.36±0.58 | 5.36±0.58 | 7.14±0.59 | 5.86±0.70 | 22.20±6.88               | 26.68±3.77               |
| 反证组    | 1.2                   | 1.69 | 4.88±1.08 | 4.88±1.08 | 7.16±1.61 | 5.60±0.31 | 27.10±5.20               | 26.92±3.41               |

3.3 对DMA气阴两虚证大鼠体温的影响 与空白组比较,模型组心前区温度明显升高(P<0.05),四肢爪温差异无统计学意义。与模型组比较,气阴两虚证组心前区温度显著降低(P<0.01),四肢

表5 病证结合期DMA气阴两虚证模型大鼠血糖变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> |      | 7周                       | 8周                       | 9周                       | 10周                      | 11周                      | 12周                      |
|--------|-----------------------|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|        | 伤阴药                   | 参芪复方 |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| 空白组    |                       |      | 5.03±1.31                | 5.90±0.95                | 6.68±0.63                | 6.25±0.86                | 5.97±0.31                | 7.82±1.36                |
| 模型组    |                       |      | 20.78±9.85 <sup>2)</sup> | 26.03±4.18 <sup>2)</sup> | 27.75±3.98 <sup>2)</sup> | 24.62±3.23 <sup>2)</sup> | 24.90±2.12 <sup>2)</sup> | 26.73±4.38 <sup>2)</sup> |
| 气阴两虚证组 | 1.2                   |      | 24.88±3.81               | 25.30±2.00               | 24.36±1.43               | 25.40±6.98               | 23.60±3.29               | 26.48±2.94               |
| 反证组    | 1.2                   | 1.69 | 22.82±3.28               | 23.80±1.04               | 23.24±3.90               | 25.68±1.70               | 25.56±1.85               | 23.00±1.65               |

表6 反证期DMA气阴两虚证模型大鼠血糖变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> |      | 13周                      | 14周                      | 15周                      | 16周                      | 17周                      | 18周                      | 19周                      | 20周                      |
|--------|-----------------------|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|        | 伤阴药                   | 参芪复方 |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| 空白组    |                       |      | 6.43±1.11                | 7.15±3.00                | 7.32±2.48                | 7.30±1.88                | 6.97±1.03                | 4.18±1.17                | 6.40±0.80                | 6.20±0.37                |
| 模型组    |                       |      | 24.52±4.13 <sup>2)</sup> | 27.42±5.22 <sup>2)</sup> | 31.67±1.98 <sup>2)</sup> | 24.17±3.21 <sup>2)</sup> | 22.97±3.85 <sup>2)</sup> | 28.07±3.27 <sup>2)</sup> | 21.72±3.64 <sup>2)</sup> | 24.35±4.05 <sup>2)</sup> |
| 气阴两虚证组 | 1.2                   |      | 26.82±3.49               | 24.96±6.22               | 28.90±4.84               | 32.32±1.50               | 28.88±5.20               | 28.12±4.78               | 23.86±2.87               | 28.26±5.38               |
| 反证组    | 1.2                   | 1.69 | 26.26±4.16               | 29.68±3.11               | 29.02±3.44               | 26.54±6.89               | 27.00±4.49               | 25.80±5.49               | 21.86±3.24               | 24.16±3.45 <sup>3)</sup> |

爪温明显升高,以左前爪、右后爪差异显著( $P<0.05$ )。经过参芪复方治疗后,反证组心前区温度较气阴两虚证组显著升高( $P<0.01$ ),四肢爪温呈

下降趋势。上述体温改变提示气阴两虚证组大鼠可能存在阴虚发热表现,参芪复方可通过调节体温明显改善阴虚证候。见表7。

表7 DMA气阴两虚证模型大鼠体温变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> |      | 左前爪                      | 右前爪        | 心前区                      | 左后爪        | 右后爪                      |
|--------|-----------------------|------|--------------------------|------------|--------------------------|------------|--------------------------|
|        | 伤阴药                   | 参芪复方 |                          |            |                          |            |                          |
| 空白组    |                       |      | 29.43±0.40               | 29.53±1.05 | 32.00±0.63               | 30.18±0.85 | 32.62±0.51               |
| 模型组    |                       |      | 28.90±0.64               | 29.93±0.70 | 32.42±1.56 <sup>1)</sup> | 28.98±1.98 | 30.03±1.07 <sup>2)</sup> |
| 气阴两虚证组 | 1.2                   |      | 32.17±0.67 <sup>3)</sup> | 30.57±1.26 | 31.07±0.40 <sup>4)</sup> | 30.02±0.90 | 31.73±0.76 <sup>3)</sup> |
| 反证组    | 1.2                   | 1.69 | 28.93±0.69               | 29.60±1.58 | 32.20±0.91 <sup>3)</sup> | 29.08±2.85 | 30.35±1.80               |

3.4 对DMA气阴两虚证大鼠皮肤含水量的影响 与空白组比较,模型组大鼠皮肤含水量显著升高( $P<0.01$ ),气阴两虚证组水分较模型组明显减少

( $P<0.05$ );模型组油分含量降低,反证组下降更为明显( $P<0.05$ );各组大鼠皮肤弹性差异无统计学意义;提示参芪复方可具有调节血脂代谢的作用。见表8。

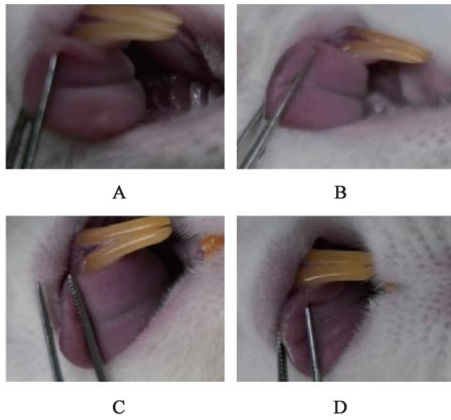
表8 气阴两虚证模型大鼠皮肤含水量(水分、油分、弹性)变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> |      | 水分                       | 油分                       | 弹性          |
|--------|-----------------------|------|--------------------------|--------------------------|-------------|
|        | 伤阴药                   | 参芪复方 |                          |                          |             |
| 空白组    |                       |      | 30.67±6.59               | 24.70±12.79              | 29.33±3.78  |
| 模型组    |                       |      | 54.50±5.86 <sup>2)</sup> | 27.00±9.20 <sup>1)</sup> | 27.83±8.26  |
| 气阴两虚证组 | 1.2                   |      | 39.33±6.25 <sup>3)</sup> | 21.80±5.92 <sup>3)</sup> | 30.83±4.88  |
| 反证组    | 1.2                   | 1.69 | 47.50±8.85               | 22.30±2.87 <sup>3)</sup> | 36.00±11.61 |

3.5 对DMA气阴两虚证大鼠舌象的影响 正常组大鼠舌色红润有光泽,苔薄白;模型组大鼠舌偏暗红,舌面少津,苔少白,舌体干燥;与模型组比较,气阴

两虚证组舌更淡,白苔增多,与气阴两虚证的舌象表现相符。见图1。

3.6 对DMA气阴两虚证大鼠抓力的影响 与空白



注:A.空白组;B.模型组;C.气阴两虚证;D.参芪复方组(图2和图3同)

图1 DMA气阴两虚证大鼠舌象变化

Fig. 1 Changes of tongue image in DMA rats with deficiency of both Qi and Yin

组比较,模型组抓力明显降低( $P<0.05$ ),峰值时刻提前,提示存在气虚乏力表现。气阴两虚证组抓力值进一步下降,峰值时刻出现更早,反映气虚症状加重;抓力与峰值时刻略有恢复,和抓握时长差异均

表9 DMA气阴两虚证大鼠抓力情况( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 9 Grasping force of DMA rats with deficiency of both Qi and Yin( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/ $g\cdot kg^{-1}$ |      | 抓力/gf                      | 峰值时刻/s                  | 抓握时长/s    |
|--------|----------------------|------|----------------------------|-------------------------|-----------|
|        | 伤阴药                  | 参芪复方 |                            |                         |           |
| 空白组    |                      |      | 645.00±153.03              | 3.36±0.94               | 6.34±2.86 |
| 模型组    |                      |      | 487.64±62.85 <sup>1)</sup> | 2.11±0.49 <sup>1)</sup> | 5.36±2.52 |
| 气阴两虚证组 | 1.2                  |      | 357.69±72.15               | 1.87±0.43               | 3.22±0.94 |
| 反证组    | 1.2                  | 1.69 | 435.64±66.52               | 2.30±0.60               | 3.85±0.77 |

表10 DMA气阴两虚证大鼠旷场实验情况( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 10 DMA open field experiment in rats with deficiency of both Qi and Yin( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/ $g\cdot kg^{-1}$ |      | 总路程/mm                          | 静止时间/s                     | 中央区域路程/mm               |
|--------|----------------------|------|---------------------------------|----------------------------|-------------------------|
|        | 伤阴药                  | 参芪复方 |                                 |                            |                         |
| 空白组    |                      |      | 19 098.15±4 303.9               | 62.01±4.62                 | 5.62±1.00               |
| 模型组    |                      |      | 16 318.96±1 237.97              | 69.91±21.00                | 5.75±3.52               |
| 气阴两虚证组 | 1.2                  |      | 8 283.09±5 721.62 <sup>3)</sup> | 120.92±63.32 <sup>3)</sup> | 3.28±2.09               |
| 反证组    | 1.2                  | 1.69 | 5 695.18±3 019.84 <sup>4)</sup> | 61.27±16.57                | 1.27±0.25 <sup>4)</sup> |

表11 DMA气阴两虚证大鼠血脂变化( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 11 DMA Qi and Yin deficiency rat blood lipid changes( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

mmol·L<sup>-1</sup>

| 组别     | 剂量/ $g\cdot kg^{-1}$ |      | TG                       | TC                         | HDL-C                     | LDL-C                     |
|--------|----------------------|------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
|        | 伤阴药                  | 参芪复方 |                          |                            |                           |                           |
| 空白组    |                      |      | 1.30±0.64                | 1.45±0.08                  | 0.64±0.01                 | 0.42±0.03                 |
| 模型组    |                      |      | 14.30±6.78 <sup>1)</sup> | 8.93±4.65 <sup>1)</sup>    | 1.30±0.05 <sup>2)</sup>   | 4.25±2.49 <sup>1)</sup>   |
| 气阴两虚证组 | 1.2                  |      | 13.30±7.85 <sup>2)</sup> | 10.06±4.92 <sup>2,3)</sup> | 1.34±0.21 <sup>2,3)</sup> | 4.98±3.07 <sup>2,3)</sup> |
| 反证组    | 1.2                  | 1.69 | 11.80±5.14 <sup>2)</sup> | 8.02±2.79 <sup>1,3)</sup>  | 1.16±0.23 <sup>2,3)</sup> | 3.81±1.51 <sup>3)</sup>   |

无统计学意义。见表9。

3.7 对DMA气阴两虚证大鼠旷场实验的影响 与空白组比较,模型组在总路程和中央区域停留时间无差异;与模型组比较,气阴两虚证组大鼠活动总路程距离明显减小( $P<0.05$ ),停留在中央区域的时间明显缩短( $P<0.05$ ),但静止时间相对延长,提示大鼠存在乏力、倦怠的证候。见表10及增强出版附加材料。

3.8 对DMA气阴两虚证大鼠生化指标的影响

3.8.1 对DMA气阴两虚证大鼠血脂的影响 与空白组比较,模型组、气阴两虚证组及反证组的TG、TC、LDL-C、HDL-C明显升高( $P<0.05$ ),其中气阴两虚证组升高最为明显( $P<0.05$ );与模型组比较,气阴两虚证组和反证组血脂指标呈下降趋势,但差异无统计学意义,反证组下降幅度较大,提示参芪复方可能具有一定的降脂作用。见表11。

3.8.2 对DMA气阴两虚证大鼠血管相关因子的影响 与空白组比较,模型组ET-1、MCP-1、VCAM-1及VEG均明显升高( $P<0.05, P<0.01$ ),

IGF-1 显著降低 ( $P<0.01$ ); 与模型组比较, 气阴两虚组和反证组 ET-1、MCP-1、VEGF 明显降低 ( $P<0.05$ ), 气阴两虚证组虽有下降但差异无统计学意义。见表 12。

表 12 DMA 气阴两虚证大鼠血管相关因子 ET-1、IGF-1、MCP-1、VCAM-1、VEGF 变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 12 Changes of vascular related factors ET-1, IGF-1, MCP-1, VCAM-1 and VEGF in DMA rats with deficiency of both Qi and Yin ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ |      | ET-1<br>/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ | IGF-1<br>/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | MCP-1<br>/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ | VCAM-1<br>/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | VEGF<br>/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|--------|-----------------------------------|------|---|--|--|---|---|
|        | 伤阴药                               | 参芪复方 |   |  |  |   |   |
| 空白组    |                                   |      | 19.74±2.49                              | 4.16±0.38                                  | 83.84±3.67                               | 49.12±5.19                                  | 45.29±7.37                                |
| 模型组    |                                   |      | 26.23±8.41 <sup>2)</sup>                | 3.59±0.13 <sup>2)</sup>                    | 103.19±10.37 <sup>2)</sup>               | 60.28±9.67 <sup>1)</sup>                    | 72.57±14.23 <sup>2)</sup>                 |
| 气阴两虚证组 | 1.2                               |      | 21.18±2.71 <sup>4)</sup>                | 3.74±0.19                                  | 86.88±2.69 <sup>4)</sup>                 | 54.03±6.38                                  | 49.02±7.52 <sup>4)</sup>                  |
| 反证组    | 1.2                               | 1.69 | 19.90±1.84 <sup>3)</sup>                | 3.67±0.13                                  | 87.33±9.07 <sup>4)</sup>                 | 49.20±3.69 <sup>3)</sup>                    | 48.84±8.33 <sup>4)</sup>                  |

3.8.3 对 DMA 气阴两虚证大鼠凝血功的影响 与空白组比较, 气阴两虚证组 APTT、TT 和 PT 均显著延长 ( $P<0.01$ ); 与气阴两虚证组比较, 反证组 TT 显著缩短 ( $P<0.01$ ), APTT 与 PT 差异无统计学意义。

FIB 在气阴两虚证组及反证组均高于空白组 ( $>2.5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 高于测量仪器最高值, 无具体数值), 提示纤溶活性增强及高凝状态, 可能促进炎症进展。见表 13。

表 13 DMA 气阴两虚证大鼠凝血功能变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 13 Changes of coagulation function in DMA rats with deficiency of both Qi and Yin ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ |      | APTT/s                    | TT/s                         | PT/s                    | FIB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|--------|-----------------------------------|------|---------------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|        | 伤阴药                               | 参芪复方 |                           |                              |                         |                                   |
| 空白组    |                                   |      | 57.05±6.85                | 70.45±9.81                   | 14.23±1.47              | 1.72±0.15                         |
| 气阴两虚证组 | 1.2                               |      | 25.74±14.32 <sup>2)</sup> | 26.20±30.49 <sup>3)</sup>    | 6.80±2.72 <sup>2)</sup> | -                                 |
| 反证组    | 1.2                               | 1.69 | 25.45±9.66 <sup>2)</sup>  | 15.23±17.94 <sup>2, 6)</sup> | 9.42±4.54 <sup>2)</sup> | -                                 |

注: 与空白组比较 <sup>1)</sup> $P<0.05$ , <sup>2)</sup> $P<0.01$ ; 与气阴两虚证组比较 <sup>3)</sup> $P<0.05$ , <sup>6)</sup> $P<0.01$ (表 14 和表 15 同)

3.8.4 对 DMA 气阴两虚证大鼠血液血流变的影响 与空白组比较, 气阴两虚证组红细胞变形指数 TK、红细胞沉降率、红细胞电泳指数、全血还原黏度低切均呈升高趋势, 差异无统计学意义。与气阴两

虚证组比较, 反证组红细胞变形指数 TK 红细胞沉降率、红细胞电泳指数、全血还原黏度低切均呈下降趋势, 以红细胞变形指数 TK 有显著差异 ( $P<0.05$ )。见表 14。

表 14 DMA 气阴两虚证大鼠血流变的变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 14 Hemorheology changes of DMA rats with deficiency of both Qi and Yin ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ |      | 红细胞变形指数 TK              | 红细胞沉降率/ $\text{mm}\cdot\text{h}^{-1}$ | 红细胞电泳指数    | 全血还原黏度(低切)/ $\text{mPa}\cdot\text{s}$ |
|--------|-----------------------------------|------|-------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|
|        | 伤阴药                               | 参芪复方 |                         |                                       |            |                                       |
| 空白组    |                                   |      | 0.90±0.05               | 0.10±0.00                             | 15.13±0.92 | 74.72±4.77                            |
| 气阴两虚证组 | 1.2                               |      | 0.98±0.10               | 0.18±0.13                             | 16.79±4.85 | 82.04±14.91                           |
| 反证组    | 1.2                               | 1.69 | 0.87±0.04 <sup>5)</sup> | 0.12±0.04                             | 14.80±1.42 | 71.29±3.90                            |

3.9 对 DMA 气阴两虚证大鼠血管超声的影响 与空白组比较, 气阴两虚证组左颈动脉血流速度降低, 右颈动脉及主动脉血流速度升高, 各血管阻力指数均呈上升趋势, 提示动脉血流缓慢、阻力增高并伴内膜增厚, 但未见斑块形成。与气阴两虚证组比较, 反证组左颈动脉平均血流速度增加且阻力指数降低, 主动脉各项血流速度和阻力指数均下降, 内膜增厚减轻, 表明参芪复方可能具有改善动脉血

流、降低血管阻力及减轻内膜增厚的作用。见表 15 及增强出版附加材料。

3.10 对 DMA 气阴两虚证大鼠颈部血管和主动脉瓣的病理影响 空白组主动脉瓣及颈动脉血管结构正常, 内膜光滑, 弹性纤维层完整, 平滑肌排列整齐。模型组与气阴两虚证组均可见瓣膜增厚、结构紊乱, 颈动脉内膜连续性中断, 内皮细胞缺失, 内膜下出现泡沫细胞, 平滑肌层排列紊乱、间隙增大。反证组主动脉内膜

表15 DMA气阴两虚证大鼠血管超声峰值血流速度、平均血流速度和阻力指数变化 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 15 Changes of peak blood flow velocity, mean blood flow velocity and resistance index of vascular ultrasound in DMA rats with deficiency of both Qi and Yin ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别     | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> |      | 左颈动脉                      |                           |           | 右颈动脉                      |                           |           | 主动脉                       |                           |           |
|--------|-----------------------|------|---------------------------|---------------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|-----------|
|        | 伤阴药                   | 参芪复方 | 峰值血流速度/cm·s <sup>-1</sup> | 平均血流速度/cm·s <sup>-1</sup> | 阻力指数      | 峰值血流速度/cm·s <sup>-1</sup> | 平均血流速度/cm·s <sup>-1</sup> | 阻力指数      | 峰值血流速度/cm·s <sup>-1</sup> | 平均血流速度/cm·s <sup>-1</sup> | 阻力指数      |
| 空白组    |                       |      | 66.40±26.90               | 29.40±14.48               | 0.78±0.14 | 49.70±18.65               | 17.53±5.34                | 0.70±0.07 | 32.63±20.11               | 10.90±6.26                | 0.69±0.16 |
| 气阴两虚证组 | 1.2                   |      | 48.25±13.62               | 21.00±10.89               | 0.79±0.11 | 55.31±16.20               | 21.63±6.52                | 0.82±0.06 | 61.93±25.43               | 24.03±12.42               | 0.82±0.09 |
| 反证组    | 1.2                   | 1.69 | 46.62±23.33               | 23.52±10.69               | 0.67±0.11 | 62.63±25.05               | 25.93±10.54               | 0.79±0.03 | 37.18±22.09               | 13.60±7.69                | 0.73±0.06 |

无显著增厚,仅偶见局部增厚及泡沫细胞,颈动脉损伤较模型组与气阴两虚证组减轻。见图2、图3。

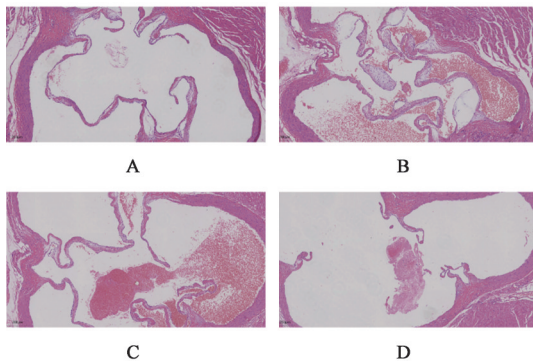


图2 DMA气阴两虚证大鼠主动脉瓣病理变化 (HE, ×100)  
Fig. 2 Pathological changes of aortic valve in DMA rats with deficiency of both Qi and Yin (HE, ×100)

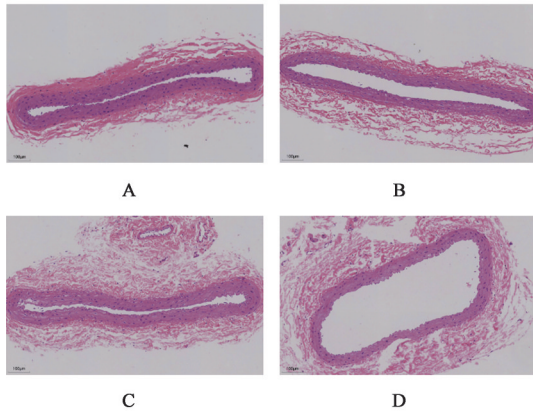


图3 DMA气阴两虚证大鼠颈部血管病理变化 (HE, ×200)  
Fig. 3 Pathological changes of cervical vessels in DMA rats with deficiency of both Qi and Yin (HE, ×200)

#### 4 讨论

基于高脂喂养12~20周<sup>[28-30]</sup>或高脂联合STZ腹腔注射是AS及T2DM<sup>[31-32]</sup>最常用的造模方式,结合唐杰等<sup>[31,33-34]</sup>通过糖尿病模型大鼠联合青皮与附子形成T2DM气阴两虚证模型和高脂联合小剂量STZ建立T2DM模型,复合单日游泳联合喂食甘蓝/双日灌服猪油脂,并增加伤阴药构建T2DM“脾阴虚”病

证结合模型<sup>[35]</sup>。因气阴两虚证在DMA早期诊断和治疗中具有重要意义,现有病证结合疾病模型未能诠释DMA进程中“气阴两虚证”证候具体化。本研究综合现有病证结合造模方式并进行改良,将DMA气阴两虚证的中医证候和西医相关指标进行结合,通过高脂饲料喂养、STZ腹腔注射联合伤阴药灌胃,建立DMA气阴两虚证病证结合动物模型,并从DMA相关指标及“气阴两虚”证候表现等2个维度进行综合评价。

本研究参照文献<sup>[24-25,35]</sup>方法,以附子、青皮、枳壳为伤阴药。《医宗金鉴·删补名医方论》言:“大热则伤阴”,附子辛甘大热,主要活性成分为乌头碱类生物碱,能提高机体代谢,促进产汗耗液而伤阴。因壮火食气,耗损阳气,又“气能生津”“气能摄津”,气虚则津液生化无源且固摄无权,津气俱损,故附子伤阴是其温燥偏性之过<sup>[36-37]</sup>。枳壳、青皮苦辛,能破气行滞,气损致津液生成不足和固摄无权,影响水液重吸收,破坏水液代谢平衡<sup>[38-39]</sup>。三药合用,以附子温燥为主,青皮、枳壳破气为辅,共奏温燥耗气、破气伤阴之效,模拟中医“气阴两虚”证候。本研究观察到,气阴两虚证组大鼠形体消瘦、活动减少,烦躁易激惹等行为异常;毛发枯黄、粗糙、无光泽且易脱落;抓力下降,活动距离缩短及停留时间延长,与倦怠乏力、形体消瘦等临床表现与气虚证候相符<sup>[33,40]</sup>。阴液亏虚则见咽干口渴、口渴多饮,该组大鼠表现为饮水量、饮食量均显著增加,皮肤含水量测定显示油分与水分均减少,进一步支持阴液亏虚的诊断。气虚失于温煦和气化,表现为小便清长;阴液不足致使肠道失润,出现大便干结;气阴两虚生内热,表现为心前区温度下降而爪足温度升高。舌暗红偏淡、少津干燥,提示气血推动无力、阴亏濡养不足。在糖脂代谢方面,该组多次血糖持续>16.7 mmol·L<sup>-1</sup>,伴血脂异常,存在明显糖脂代谢紊乱。此状态与血管内皮损伤密切相关<sup>[41]</sup>,内

皮细胞功能障碍与血管炎症是动脉粥样硬化的关键<sup>[42]</sup>，“糖脂代谢记忆”持续刺激内皮细胞，促使巨噬细胞吞噬大量LDL-C形成泡沫细胞<sup>[43]</sup>，后者分泌多种促炎因子和生长因子，刺激血管平滑肌细胞迁移和增殖，并促使血液中的脂质和脂蛋白降解物加速沉积于血管内膜；氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)亦可诱导内皮细胞产生细胞因子，加剧血管内皮功能障碍<sup>[32,44]</sup>。该过程与气阴两虚时“升清降浊”功能失常相对应，浊邪滞气，气滞则血行不畅，血郁日久成瘀，加之阴亏血脉不充，共同促进痰、浊、瘀互结，导致血液黏稠和血管损伤进展，从而促使DMA发生。研究表明，高胆固醇血症与高凝状态之间存在关联<sup>[45]</sup>，血浆脂蛋白的改变与血管疾病风险相关<sup>[43]</sup>，可直接影响抗凝和促凝途径的过程，APTT反映内在和共同凝血途径的完整性<sup>[46-48]</sup>，FIB能促使炎症反应加重；ICAM-1的表达上调可促进白细胞浸润和炎症反应，ET-1表达上调会降低内皮一氧化氮合酶(NOS)的表达和活化<sup>[49]</sup>，诱导脂质沉积、细胞增殖和炎症<sup>[50]</sup>，都加速AS的发生<sup>[6,51]</sup>。结合本研究结果，血管相关因子ET-1、MCP-1、VEGF显著降低，凝血功能中APTT、TT、PT均延长，FIB升高能促进炎症的进展，提示纤溶活性增加，呈高凝状态，说明可能出现瘀血阻滞，间接反映机体处于气阴两虚状态，以及血液流变学中红细胞变形指数TK、红细胞沉降率、红细胞电泳指数、全血还原黏度低切均呈升高趋势，提示血液流变学与凝血-纤溶系统之间与大血管病变演变规律有相关性，这与课题组前期研究结果气阴两虚证组的血流动力学呈代偿性改变相一致<sup>[18,22]</sup>。本研究血管超声和病理改变结果与临床糖尿病“气阴两虚证”患者颈动脉内-中膜(CIMT)增厚、脉搏波速度(PWV)升高有相似性，符合DMA早期损伤阶段。参芪复方是谢春光教授以“养阴益气活血”立法，针对DMA气阴两虚证的核心病机，应用于临床疗效明确的经验方，该方由人参、黄芪等8味中药组成，益气养阴，活血化瘀，补益不腻滞，行血不伤血，扶正祛邪，标本兼治。参芪复方能够有效缓解气阴两虚证候，调节糖脂代谢，减少ET-1、MCP-1的表达，改善血液动力学和凝血功能<sup>[52-53]</sup>，减轻血管损伤程度和减少泡沫细胞的生成，结合课题组前期多项大样本、多中心的临床研究显示参芪复方能够通过降低炎症反应及氧化应激水平阻止代谢记忆损伤，调节血管免疫微环境，抑制主动脉MCP-1 mRNA及蛋白表达，有效延缓动脉粥样硬化<sup>[23,54-55]</sup>，都体现了参芪复方能够早期干预和治疗

DMA。

综上，本研究通过构建DMA气阴两虚证大鼠模型，结合中医证候及西医疾病相关指标综合评估模型，并通过参芪复方进行“以方测证”，结果显示参芪复方能有效缓解气阴两虚证候，调节糖脂代谢，促进血液动力学和凝血功能恢复，减轻血管病变程度，在早期预防和治疗DMA方面表现出良好效果。课题组后续将完善转录组、蛋白质组和代谢组学测序，进一步挖掘DMA气阴两虚证核心蛋白质、基因和代谢生物标记物，为临床研究提供更充实的物质基础证据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] LI Y, LIU Y, LIU S, et al. Diabetic vascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 152.
- [2] GUO L, XI Y, JIN W, et al. A 5: 2 intermittent fasting meal replacement diet and glycemic control for adults with diabetes: The early randomized clinical trial [J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(6): e2416786.
- [3] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.
- [4] EINARSON T R, ACS A, LUDWIG C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007—2017 [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 83.
- [5] CREA F, LIBBY P. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment [J]. Circulation, 2017, 136(12): 1155-1166.
- [6] GAO S, ZHAO D, WANG M, et al. Association between circulating oxidized LDL and atherosclerotic cardiovascular disease: A Meta-analysis of observational studies [J]. Can J Cardiol, 2017, 33(12): 1624-1632.
- [7] 许帅. 基于AGEs-RAGE加味桃核承气汤防治T2DM大鼠血管病变的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.  
XU S. Effect of modified Taohe Chengqi decoction on preventing diabetic macroangiopathy in rats based on AGEs-RAGE pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou University Chinese Medicine, 2017.
- [8] 符诗, 王永和, 陈奕奕. 2型糖尿病患者不同中医证型与其下肢动脉粥样硬化病变程度及足部微血管改变的相关性分析 [J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(11): 2697-2701.  
FU S, WANG Y H, CHEN Y Y. Analysis of correlation of traditional Chinese medicine syndrome types in type 2 diabetes mellitus patients with lesion degree of lower extremity atherosclerotic disease and foot microvascular changes [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2023, 40(11): 2697-2701.

- [9] 李玲,呼兴华,王凌,等. 老年人T2DM合并下肢动脉粥样硬化疾病不同证型间相关指标分析[J]. 陕西中医药大学学报, 2020, 43(1): 84-88.  
LI L, HU X H, WANG L. Analysis of correlated indicators among different syndrome with type 2 diabetes mellitus complicated by lower limb atherosclerotic vascular disease [J]. J Shaanxi Univ Tradit Chin Med, 2020, 43(1): 84-88.
- [10] 赵志玥. 冠心病合并糖尿病各阶段中医四诊信息与理化指标客观化的规律研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.  
ZHAO Z Y. A Study on objectification in traditional Chinese medicine diagnosis and biochemical indicators of coronary heart disease complicated by diabetes mellitus [D]. Shenyang: Liaoning University Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [11] 吴吉萍,方朝晖,陆瑞敏,等. 丹蛭降糖胶囊对2型糖尿病合并下肢大血管病变患者临床疗效及血清Hcy、Cys C水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(18): 102-108.  
WU J P, FANG Z H, LU R M, et al. Clinical efficacy of Danzhi Jiangtang capsules on patients with type 2 diabetes mellitus complicated with lower-extremity macroangiopathy and serum levels of Hcy and Cys C [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(18): 102-108.
- [12] 郝一鸣,卢慧敏,金铭歆,等. 上海地区2型糖尿病气虚痰湿证患者血清生化指标观察[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 365-367.  
HE Y M, LU H M, JIN M X, et al. Observation of biochemical indicators in type 2 diabetes patients with Qi deficiency and phlegm-dampness pattern in Shanghai [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(2): 365-367.
- [13] 杨纬君,罗凡,杨毓彦,等. 161例糖尿病前期证候、证素分布特点及证素积分与代谢指标关系的研究[J]. 福建中医药, 2024, 55(2): 1-5.  
YANG W J, LUO F, YANG Y Y, et al. Study on syndrome, distribution characteristics of syndrome elements, and relationship between syndrome element scores and metabolic indicators in 161 patients with impaired glucose regulation [J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2024, 55(2): 1-5.
- [14] 苏君梅. 2型糖尿病气阴两虚证与血瘀络证证结合模型代谢组学研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.  
SU M J. Metabolomic study on model combining disease with syndrome of both Qi-Yin deficiency and blood stasis of type 2 diabetes mellitus [D]. Hangzhou: Zhejiang University Chinese Medicine, 2016.
- [15] 谢心,施海燕,郝娟,等. 益气养阴方对2型糖尿病合并动脉粥样硬化患者血清胆红素代谢及胰岛素抵抗影响的临床研究[J]. 世界临床药物, 2022, 43(7): 873-877, 884.  
XIE X, SHI H Y, HAO J, et al. The clinical research on Yiqi Yangyin recipe on serum bilirubin metabolism and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus combined with atherosclerosis [J]. World Clin Drugs, 2022, 43(7): 873-877, 884.
- [16] 杨博华. 中西医对糖尿病肢体血管病变的认识和治疗[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2013, 20(3): 10-12.  
YANG B H. Understanding and treatment of diabetic peripheral vascular disease in traditional Chinese and western medicine [J]. J Beijing Univ Chin Med (Clin Med), 2013, 20(3): 10-12.
- [17] 赵秋菊,智冰清,吕予,等. 益气养阴活血汤对2型糖尿病气阴两虚夹瘀证患者血管内皮及致炎因子的影响[J]. 中药材, 2024, 47(12): 3153-3156.  
ZHAO Q J, ZHI B Q, LV Y, et al. Effects of Qi and Yin nourishing and blood-activating decoction on vascular endothelial function and inflammatory mediators in type 2 diabetes patients with Qi and Yin deficiency with blood stasis pattern [J]. J Chin Med Mater, 2024, 47(12): 3153-3156.
- [18] 冷玉琳,高泓,富晓旭,等. 2型糖尿病大血管病变患者中医证候要素分布特征的多中心横断面研究[J]. 中医杂志, 2024, 65(17): 1794-1801.  
LENG Y L, GAO H, FU X X, et al. The multicenter cross-sectional study on the distribution characteristics of traditional Chinese medicine syndrome elements in type 2 diabetes macroangiopathy [J]. J Tradit Chin Med, 2024, 65(17): 1794-1801.
- [19] 冷玉琳. 2型糖尿病大血管病变中医证候要素分布特征的文献及临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.  
LENG Y L. The literature and clinical study on the distribution characteristics of TCM syndrome elements in type 2 diabetic macrovascular disease [D]. Chengdu: Chengdu University Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [20] 彭思涵,谢子妍,谢春光,等. 谢春光教授以气阴两虚为糖尿病核心病机的学术思想探析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 83-85.  
PENG S H, XIE Z Y, XIE C G, et al. Introduction of Xie Chunguang's academic thoughts of considering Qi and Yin deficiency as the core pathogenesis of diabetes [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(4): 83-85.
- [21] 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.  
PENG S H, XIE C G, GAO H, et al. Summarization of Qi and Yin deficiency [J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 2019, 37(10): 219-221.
- [22] 高泓,谢红艳,梁清芝,等. 中西协同糖尿病下肢动脉疾病防治体系的构建[J]. 四川大学学报: 医学版, 2025, 56(3): 633-639.  
GAO H, XIE H Y, LIANG Q Z, et al. Construction of the Chinese-Western synergistic system for the prevention and treatment of diabetic lower extremity arterial disease [J]. J Sichuan Univ (Med Sci Ed), 2025, 56(3): 633-639.
- [23] 谢春光. 伏邪理论指导下糖尿病大血管病变中医药防治体系的构建[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(8): 1205-1209.  
XIE C G. Construction of prevention and treatment system in TCM for diabetic macrovascular disease under guidance of incubative pathogen theory [J]. China J Basic Med Tradit Chin Med, 2022, 28(8): 1205-1209.

- [24] 王丽娜,方向明,胡建鹏,等. 芪地消渴方对2型糖尿病气阴两虚证模型大鼠C-肽、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6及胰腺组织病理变化的影响[J]. 安徽中医药大学学报,2017,36(6):72-75.  
WANG L N, FANG X M, HU J P, et al. Effect of Qidi Xiaoke prescription on C-peptide, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, and histopathological changes of the spleen in rats with type 2 diabetes with deficiency of both Qi and Yin [J]. J Anhui Univ Chin Med, 2017, 36(6): 72-75.
- [25] 王航利,张梦迪,黄绳武. 益气补阴方对气阴两虚证糖尿病大鼠的降血糖作用研究[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(8):912-917.  
WANG H L, ZHANG M D, HUANG S W. Hypoglycemic effect of Yiqi Buyin formula on diabetic rats with Qi and Yin deficiency [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharm, 2020, 31(8): 912-917.
- [26] 彭思涵,刘樨,谢春光,等. 参芪复方调控糖尿病GK大鼠肝脏circRNA表达谱改善糖脂代谢的作用机制[J]. 中华中医药杂志,2023,38(5):2418-2423.  
PENG S H, LI Y, XIE C G, et al. Mechanism of Shenqi compound in improving glucolipid metabolism by regulating circRNA expression profile in liver of diabetic GK rats [J]. Chin J Tradit Chin Med and Pharm, 2023, 38(5): 2418-2423.
- [27] 刘樨,张翕宇,谢春光,等. 参芪复方对糖尿病GK大鼠肝脏组织mRNA、lncRNA表达谱的影响[J]. 中华中医药学刊,2024,42(1):46-51,266-270.  
LI Y, ZHANG X Y, XIE C G. Effect of Shenqi compound on mRNA and lncRNA expression profiles in liver of diabetic GK rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(1): 46-51, 266-270.
- [28] 幸丽姿,李雨虹,何佳,等. 基于网络药理学及单细胞转录组学的芹菜素治疗动脉粥样硬化的作用机制探讨[J]. 药物评价研究,2025,48(8):2191-2203.  
XING L Z, LI Y H, HE J, et al. Exploration of mechanism of apigenin in treatment of atherosclerosis based on network pharmacology and single-cell transcriptomics [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(8): 2191-2203.
- [29] OTHMAN Z A, ZAKARIA Z, SULEIMAN J B, et al. Bee bread attenuates the progression of atherosclerosis by activating Nrf2/Keap1 and modulating TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B-associated mast cell migration and a mitochondrial-dependent apoptotic pathway in the obese rat model [J]. Food Funct, 2022, 13(15): 8119-8130.
- [30] SUNG J Y, KIM S G, PARK S Y, et al. Telomere stabilization by metformin mitigates the progression of atherosclerosis via the AMPK-dependent p-PGC-1 $\alpha$  pathway [J]. Exp Mol Med, 2024, 56(9): 1967-1979.
- [31] 张译心,王鑫,刘博,等. 2型糖尿病气阴两虚证结合动物模型的制备及评价指标的建立[J]. 中国实验动物学报,2021,29(2):219-229.  
ZHANG Y X, WANG X, LIU B, et al. Preparation of animal model of type 2 diabetes with Qi-Yin deficiency syndrome and establishment of evaluation index [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(2): 219-229.
- [32] 黄玫梅,尚画雨,夏志,等. 8周游泳运动对糖尿病大鼠模型主动脉血管内皮细胞功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(8):1849-1852.  
HUANG J M, SHANG H Y, XIA Z, et al. The effect of eight weeks of swimming exercise on aortic endothelial cell function in a diabetic rat model [J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(8): 1849-1852.
- [33] 唐杰,邱华明,李子祥,等. 2型糖尿病气阴两虚证大鼠血浆脂质组学探究[J]. 辽宁中医杂志,2025,doi:21.1128.r.20250214.1630.123.  
TANG J, QIU H M, LI Z X, et al. Exploring the plasma lipidomics of Qi-Yin deficiency syndrome in type 2 diabetic rats [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2025, doi: 21.1128.r.20250214.1630.123.
- [34] 马丽娜,毛新民,马晓丽,等. 蛋白干预对气阴两虚2型糖尿病大鼠氨基酸代谢谱的影响[J]. 中国中药杂志,2016,41(22):4226-4233.  
MA L N, MAO X M, MA X L, et al. Effect of protein intervention on amino acid metabolism spectrum of Qi and Yin deficiency type 2 diabetic rats [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(22): 4226-4233.
- [35] 梁丽娜,战丽彬,郑路平,等. 滋补脾阴方药对脾阴虚糖尿病大鼠下丘脑胰岛素信号的调控作用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2014,16(1):82-86.  
LIANG L N, ZHAN L B, ZHENG L P, et al. Spleen yin deficiency diabetes, cognitive decline, brain insulin resistance, Zibu Pi Yin recipe [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2014, 16(1): 82-86.
- [36] 馮修洁.《伤寒论》运用附子的辨证[J]. 中医杂志,1962(1):37,18.  
FENG X J. The application of aconite in differentiating syndromes in the treatise on febrile diseases [J]. J Tradit Chin Med, 1962(1): 37, 18.
- [37] 康素刚,侯佑柱,马凯,等.《伤寒论》生附子应用规律探析[J]. 中华中医药杂志,2021,36(5):2572-2574.  
KANG S G, HOU Y Z, MA K, et al. Analysis of the application law of unprocessed Radix Aconiti Lateralis Preparata in *Shanghan Lun* [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(5): 2572-2574.
- [38] 祝婧,黄艺,袁恩,等. “宽中除胀”功效关联的樟帮蜜麸壳饮片质量标志物(Q-marker)成分库预测分析[J]. 中草药,2019,50(19):4713-4728.  
ZHU J, HUANG Y, YUAN E, et al. Predictive analysis of Q-marker composition library of Zhangbang Aurantii Fructus pieces with honeyed bran associated with efficacy of "regulating vital energy and eliminating flatulence" [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2019, 50(19): 4713-4728.
- [39] 宁芯誉,罗雯雯,陆万冰,等. 青皮-枳壳药对中6种成分含量测定及其HPLC指纹图谱建立[J]. 中成药,2025,47(3):892-896.

- NING X Y, LUO W W, LU W B, et al. Determination of six components in the medicinal pair of Qingpi and Zhike and Establishment of their HPLC fingerprint profiles [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2025, 47(3): 892-896.
- [40] 张秋艳,李瑛,高云霄,等. 基于蛋白质组学的缺血性心脏病气阴两虚证小鼠模型的建立与评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(12): 52-61.
- ZHANG Q Y, LI Y, GAO Y X, et al. Establishment and evaluation of mouse model of ischemic heart disease with Qi and Yin deficiency syndrome based on proteomics [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(12): 52-61.
- [41] 程志伟,丁凌道,张留. 血脂分析联合冠状动脉CTA对糖尿病患者合并冠状动脉病变的预测价值研究[J]. *临床放射学杂志*, 2022, 41(9): 1776-1780.
- CHENG Z, DING L X, ZHANG L. The predictive value of blood lipid analysis combined with coronary CTA in patients with diabetes mellitus complicated with coronary artery disease [J]. *J Clin Radiol*, 2022, 41(9): 1776-1780.
- [42] KOELWYN G J, CORR E M, ERBAY E, et al. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6): 526-537.
- [43] EMANUELSSON F, BENN M. LDL-cholesterol versus glucose in microvascular and macrovascular disease [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 167-182.
- [44] 余柯葳. MS4A6A蛋白通过NF- $\kappa$ B通路介导ox-LDL对血管内皮细胞功能紊乱的调控及具体机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.
- YU K W. The MS4A6A protein mediates the regulation of ox-LDL induced endothelial dysfunction through the NF- $\kappa$ B pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou University Chinese Medicine, 2023.
- [45] LENTZ S R, MILLER F J J R, PIEGORS D J, et al. Anticoagulant responses to thrombin are enhanced during regression of atherosclerosis in monkeys [J]. *Circulation*, 2002, 106(7): 842-846.
- [46] TANG W, SCHWIEN BACHER C, LOPEZ L M, et al. Genetic associations for activated partial thromboplastin time and prothrombin time, their gene expression profiles, and risk of coronary artery disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(1): 152-162.
- [47] XIE J, YU X, CHEN L, et al. Whether coagulation dysfunction influences the onset and progression of diabetic peripheral neuropathy: A multicenter study in middle-aged and aged patients with type 2 diabetes [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(9): e70040.
- [48] TOAIMA D N, ABDEL-MAKSOU D K S, ATEF H M, et al. Magnesium, fibrinolysis and clotting interplay among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus; potential mediators of diabetic microangiopathy [J]. *Nutr Diabetes*, 2025, 15(1): 13.
- [49] BREWSTER L M, GARCIA V P, LEVY M V, et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function [J]. *J Appl Physiol*, 2020, 128(6): 1497-1505.
- [50] DA COSTA R M, NEVES K B, MESTRINER F L, et al. TNF- $\alpha$  induces vascular insulin resistance via positive modulation of PTEN and decreased Akt/eNOS/NO signaling in high fat diet-fed mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 119.
- [51] INCALZA M A, D'ORIA R, NATALICCHIO A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 100: 1-19.
- [52] 刘晓可. 参芪复方对2型糖尿病患者血液流变学影响的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- LIU X K. The clinical study on the effect of Shenqi Fufang on hemorrheology of patients with in type 2 diabetes [D]. Chengdu: Chengdu University Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [53] 李玲玲. 从血液流变学及CIMT角度评价参芪复方序贯疗法防止2型糖尿病大血管损伤的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- LI L L. To evaluate the effect of Shengi compound sequential therapy on preventing macrovascular injury in type 2 diabetes from the perspective of hemorrheology and CIMT [D]. Chengdu: Chengdu University Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [54] 张愿, 郅然, 谢红艳, 等. 健脾益气活血法对初诊2型糖尿病患者氧化应激损伤的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(11): 2347-2350.
- ZHANG Y, YAN R, XIE H Y, et al. Effect of strengthening spleen and supplementing qi and activating blood method on damage of oxidative stress in initial diagnosis type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2019, 46(11): 2347-2350.
- [55] 陈明秀. 基于“治未病”思想以参芪复方干预AGES、MDA、CRP、TNF- $\alpha$ 防治糖尿病大血管病变的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- CHEN M X. The clinical study on Interventing AGES, MDA, CRP and TNF- $\alpha$  with Shen Qi Fu Fang to prevent and treat diabetic macroangiopathy based on "Prevention theory" in TCM [D]. Chengdu: Chengdu University Traditional Chinese Medicine, 2019.

[责任编辑 孙丛丛]