

· 综述 ·

心气虚动物模型的建立及其评价研究进展

黄烁, 刘建勋*, 林成仁

(中国中医科学院西苑医院, 基础医学研究所中药药理北京市重点实验室, 北京 100091)

[摘要] 心血管疾病是目前导致人类死亡与残疾的三大主要疾病之首, 严重危害人类健康和生活质量。心气虚证是心血管疾病中最为常见的中医证型, 因此心气虚动物模型的研究对心血管疾病的防治具有重要的指导意义和应用价值。动物模型是实验研究的基础, 建立动物模型的方法应与疾病的实际发展过程相符合, 动物模型的评价指标也应尽量与临床指标相对应。文章综述了心气虚动物模型制备和评价的研究现状, 提出了当前心气虚动物模型研制中存在的问题, 为该动物模型的建立与研究提供参考。

[关键词] 心气虚; 动物模型; 评价标准

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)04-0229-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016040229

Progress in Establishment and Evaluation of Animal Models of Heart Qi Deficiency

HUANG Shuo, LIU Jian-xun*, LIN Cheng-ren

(Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Beijing 100091, China)

[Abstract] Cardiovascular disease is the first cause of death and disability among three major diseases, seriously impairing human health and life quality. Heart Qi deficiency syndrome is the most common traditional Chinese medicine syndrome of cardiovascular disease, so the study of animal models of heart Qi deficiency has important guiding effect and great application value for the prevention and treatment of cardiovascular disease. The experimental study is based on animal models, so the methods to establish animal models shall be in line with the actual development process of disease, and the evaluation indicators of animal models shall also correspond to the clinical indicators to the greatest extent. This article introduces the research status of the establishment and evaluation of animal models of heart Qi deficiency, proposes the problems existing in the establishment of heart Qi deficiency-animal models, and provides reference for the establishment and study of this animal model.

[Key words] heart Qi deficiency; animal model; evaluation criteria

《素问·平人氣象論》曰：“心臟，血脈之氣也”。心臟的正常搏動主要依賴于心氣，心氣虛證于八綱辨證中屬虛證範疇，于臟腑辨證中屬心病，在臨床上主要涉及冠心病、心衰等重大心血管病，其證候主要表現為心臟功能的減退。多位學者採用統計學分析的方法，從中醫辨證角度將冠心病穩定型心絞痛

患者分為不同證型，發現在冠心病穩定型心絞痛患者中心氣虛證患者占絕大多數，心氣虛是引發的冠心病的重要因素。各類心臟病的重症階段均會引起心衰的表現，從中醫學角度判斷，心衰的病理基礎主要是心氣虛。因此，心氣虛動物模型的製備與基礎研究對於臨床診斷和治療具有重要的指導意義。有

[收稿日期] 20150117(015)

[基金項目] 國家“重大新葯創制”科技重大專項(2012ZX09301002-004-002); 國家重點基礎研究發展計劃(973計劃)項目(2015CB554405)

[第一作者] 黃烁, 碩士, 從事心血管藥理學研究, Tel:010-62835608, E-mail: huangshuo89@126.com

[通訊作者] * 劉建勛, 博士, 研究員, 從事心腦血管藥理學和新葯研究, Tel:010-62835601, E-mail: liujx0324@sina.com

学者以中医理论为指导,从中医病因病机出发,利用各种方法成功建立了一系列心气虚动物的模型,取得了丰富的研究成果和经验,同时也形成了有关建立心气虚动物模型的评价标准。尽管中医界学者在心气虚动物模型建立领域不断探索,方法日趋成熟,但模型与临床实际仍有一定差距。目前,对心气虚证相关诊断指标的深入研究已明确了射血前时间与左室射血时间的比值(PEP/LVET)为重要诊断指标,并得到了公认,但其他的实验室指标尚无法特异性地对心气虚证进行明确诊断。本文旨在对心气虚证的诊断指标进行全面严格评价,就建立较为规范化的心气虚证诊断标准展开综述与讨论。

1 心气虚动物模型建立方法

1.1 根据中医病因病机制论建立心气虚动物模型

“饥则损气”、“惊”、“劳”等是气虚证模型的重要造模因素。于成瑶等^[1]根据“惊”和“劳”是心气虚证产生的重要因素,选取 SD 大鼠为实验动物,用水环境站台的方法持续剥夺大鼠睡眠 192 h,成功复制出以“心主神明”理论指导的功能紊乱为特征的心气虚大鼠模型;并利用自然衰老法选取 12 月龄(约合人类 33.7 岁)和 18 月龄(约合人类 50.5 岁)的雄性 SD 大鼠,建立模拟人类生理性衰老的心气虚大鼠模型^[2]。龙子江等^[3]以昆明种小鼠为实验动物,以中医因“劳”而致心气虚证为理论基础,剥夺小鼠睡眠并结合腹腔注射垂体后叶素 15 d,成功建立了心气虚小鼠模型。李绍芝等^[4]根据中医“饥”、“惊”、“劳”是导致心虚证产生的原因,选取 NIH 小鼠为实验动物,制定饥饿、劳累、大剂量使用心得安并联合垂体后叶素的方案,产生心脏功能减退和心肌损害的效果模型。具体实施初步采用限制饮食,强迫游泳,灌服心得安相结合的方法,实验全程 24 d,成功制造出心气虚小鼠模型,之后在上述造模方法基础上加用垂体后叶素腹腔注射,发现 NIH 小鼠心气虚程度较使用垂体后叶素前症状明显加重^[5]。程志清等^[6-11]根据“饥”、“劳”耗气理论,认为灌服心得安能够耗损心气,选取 5 种实验鼠类(WKY 大鼠, Wistar 大鼠,昆明种小鼠, Balb/C 小鼠, SD 大鼠)为实验动物,“负重游泳并限制饮食”或“心得安灌胃并强迫跑步”两种方法持续 16~21 d,成功制造出多种心气虚鼠类模型。

1.2 中医基本理论联系西医病理机制建立病证结合动物模型 中医认为“痰饮”、“瘀血”等有形之邪既是病理产物,在一定条件下也是致病因素,它们产生发展的病理机制是由原始致病因素而引发,并可

能进一步转化成为继发性致病因素。

多位学者从不同角度采用多种方法成功复制出心气虚大鼠模型。王硕仁等^[12]利用结扎左冠状动脉的方法模拟中医理论中血瘀闭阻心脉导致心衰的病因病机。选取 Wistar 大鼠为实验动物,采用结扎大鼠左冠状动脉主干造成心肌梗后结合灌服左旋精氨酸(L-NNA)的方法,实验全程 12 周。金红姝等^[13]依据中医“气血相依”、“气随血脱”理论,结合高剂量 β 受体阻滞药可导致气虚乏力等不良反应的病理机制,选取 SD 大鼠为实验动物,采用多次少量放血并大剂量灌服心得安的方法,实验全程 6 周。吴齐雁等^[14]选取 Wistar 大鼠对其行腹主动脉-腔静脉穿刺,模拟临床因心气虚而导致血瘀的病理生理变化,实验全程 30 d,成功建立心气虚大鼠模型。也有学者对其他实验动物进行造模研究,程伟等^[15]发现西医诊断为心肌缺血的病人,常伴有心气虚的症状,采用急性心肌缺血再灌注的方法,以雄性成年犬为实验动物建立了心气虚犬模型。“气为血之帅”,“血为气之母”体现二者相互依存,互根互用,是“气”与“血”关系的概括,金雁^[16]将“气”与“血”互为根本的中医理论与西医血管损伤的病理基础相结合,选取家兔为实验动物,先造成其血管慢性损伤,并进行多次少量放血的方法,实验全程 8 周,成功建立了兔心气虚血瘀模型。

2 心气虚动物模型的评价方法

基于病因、症状、客观指标、药物反证四位一体相结合的中医不同证候动物模型的评价方法正在逐步完善,而心气虚动物模型还没有形成公认的评价方法与标准。总结建立心气虚动物模型的各种方法与思路,大多采取以中医病因病机制论为指导,结合西医病理机制的方法,建模过程中在参考中医证候动物模型评价内容的同时,也逐渐形成了多角度的心气虚动物模型评价标准。

2.1 体征与症状评价 目前冠心病心气虚证的诊断标准多采用中国中西医结合学会心血管学会于 1990 年新修订的诊断标准,认为气虚兼有心悸者是诊断冠心病心气虚的有力证据。心气虚证体现在精神状态上表现为疲乏、气短;舌脉表现为舌质淡胖嫩或有齿印、脉沉细、结代、促脉等^[17]。王硕仁等^[18]等根据以上标准应用于动物模型的评价,分别以心率异常、呼吸频率异常、力竭性游泳时间缩短等表现推测可能符合心悸、胸闷、乏力等评价指标。程志清等^[19]以分别负重游泳法、强迫跑步法等手段建立起来的心气虚动物模型,通过与正常组的比较发现模

型组动物基本都会在精神状态上呈现出不同程度的萎靡、活动量明显减少、背部皮质松软无弹性毛发稀疏、眼眶有轻微缩小、尾部颜色变白变淡、长期处于蜷缩状态、反应迟钝、行动缓慢等心气虚表现,在迫使实验动物活动之后心气虚症状更加明显。同时对实验动物上述行为进行量化评价,每隔 4 d 记录一次。评价标准是将皮肤及毛发的光泽柔软程度、精神状态、鼻尾颜色大便性状根据自定标准以“+”数量分级,然后进行各项“+”数量加和,根据“+”总数量评价心气虚程度。每 8 d 观察一次实验动物的舌质并做记录,对舌质舌色进行评价(正常、舌淡、嫩);对实验动物每 3 d 称量 1 次体重,时间均在 14:00 ~ 16:00;利用游泳法来检测评价大鼠的耐力,并对游泳时间进行记录;实验结束后将以上指标整合分析,评价动物模型心气虚程度。

2.2 心功能指标评价 心气虚模型每分输出量、每搏输出量、以及平均心室峰压、最大心室内压、平均心室内压、平均左心室内压最大上升速率($+dp/dt_{max}$)、心室峰压平均值、心率等反映心脏收缩功能的指标均应呈现出不同程度的下降趋势,而舒张间期平均值、平均左心室内压最大下降速率($-dp/dt_{max}$)等反映心脏舒张功能的指标则均应呈现出不同程度的上升趋势。以上心功能指标的变化在一定程度上可以反映心气虚的程度,因此可用于心气虚动物模型的评价。

2.3 生化检测指标评价 《素问遗篇·刺法论》曰:“正气存内,邪不可干”,《素问·评热病论》曰:“邪之所凑,其气必虚”,中医认为正气不足而卫外不固,导致人体免疫功能下调。实验者们为了研究心气虚患者在免疫功能方面的状态,从分子水平入手,分别选取具有典型上调机体免疫功能作用的 Th1 类细胞因子中的白细胞介素-2(IL-2)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α);及具有典型抑制机体免疫功能作用的 Th2 类细胞因子中的白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-10(IL-10)作为评价指标。程志清等^[19]提出心房利钠肽(ANF),环磷酸腺苷(cAMP),环磷酸鸟苷(cGMP),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)等也可以作为用来评价心气虚证的可靠指标。

2.4 药物反证法评价 在临床上多使用益气药配伍治疗心气虚证,中医角度认为这与人体各个器官的正常运转主要依赖于气的充盈有关,与现代生物学所表明的能量能够维持人体正常活动的观点相契合,说明气与能量有着十分密切的联系,气虚状态下人体也会表现出生理机能下降的状态,部分补气药

从现代医学角度来看具有改善能量代谢的功能^[20]。使用益气活血药对家兔心气虚模型进行干预,可以发现家兔血浆中超氧化物歧化酶、丙二醛、内皮素、一氧化氮以及血液流变学相关指标都会发生变化,从分子水平上说明了益气活血药对于治疗心气虚证有比较显著的功效^[21-22]。王硕仁等^[18]将造模成功后的心气虚动物随机分组,利用黄芪、党参、丹参、红花注射液进行治疗,观察比较心气虚动物治疗后较治疗前的左心室面积、心肌细胞凋亡程度,以及虚证、血瘀证的各项评价指标等均有不同程度改善。林谦等^[23]通过对动物模型进行党参、黄芪、党参+黄芪、卡托普利、联合用药的干预,得出与能量代谢相关的指标,比如三磷酸腺苷(ATP)含量、磷酸肌酸(PCr)含量、肌酸激酶(CK)活性等与模型组比较均呈现出不同程度的改善趋势。对于慢性心衰心气虚大鼠,党参和黄芪的干预可以明显影响血流动力学指标的变化,改善心功能,使心衰症状有所好转,对心衰具有延缓其发展的作用^[24]。以方测证在中医药研究中属于比较经典的一个方法,其原理是根据动物模型所表现出的不同证候表现来选择相应的经典复方或药物进行干预,进而用药物疗效反证其证候,这一方法在证候模型评价中具有十分重要的参考价值。

2.5 基因芯片技术评价 程志清等^[25]采用复合因素建立了大鼠心气虚模型,并利用芯片技术针对造模因素对心气虚大鼠和正常大鼠基因表达的影响进行了综合比较分析。结果发现心气虚组大鼠较正常组大鼠的 NM-016997 等基因的表达显著下调, NM-031345 等基因的表达显著上调,认为基因芯片技术可以成为心气虚证的评价方法之一。

3 讨论

根据表 1 总结得出,虽然通过各种不同的造模方法都可以实现实验动物表现出与临床相似的心气虚证,但每种方法都有各自的不足:睡眠剥夺法动物模型的证候表现过于复杂,大鼠模型不仅有乏力、精神萎靡的气虚表现,同时出现反抗激烈且变化不稳定的特点;跑步法容易引入不可控因素且成本较高,实验动物容易出现四肢抓伤出血,会降低实验进程的稳定性,同时造模器械相对比较复杂;还有一些方法在造成实验动物心气虚的同时,又易引发其他兼证,如高脂饮食、免疫损伤加慢性放血法会使实验动物在心气虚的同时伴有血瘀,力竭游泳法动物模型常伴有寒症,慢性放血法动物模型常伴有血虚和血瘀的表现;冠状动脉结扎法存在问题是实验动物的

表 1 几种心气虚证动物模型的制备方法及其评价指标

Table 1 Preparation methods and evaluation index of several animal model of hear Qi deficiency

实验动物	制备原理	制备方法	评价指标
Balb/C 小鼠	惊劳、饥饿结合 损耗心气 ^[9]	①饥饿:实验动物按照每日 15 g·100 g ⁻¹ 体重标准喂养 12 d;②惊劳:每天以 18 m·min ⁻¹ 的速度强迫跑步,持续 12 d;③损耗心气:第 13 天起每日灌服心得安溶液 2.4 mL·100 g ⁻¹ ,连续 4 d	①体征与症状;②心功能;③细胞因子;④心肌细胞超微结构
NIH 小鼠	惊劳、饥饿结合 损耗心气 ^[4]	①饥饿:实验动物按照每日 50 g·kg ⁻¹ 体重标准喂养持续 24 d;②惊劳:实验动物每日强迫负重游泳 10 min 持续 24 d;③损耗心气:实验 20 d 后灌服心得安 0.5 mL(含心得安 1 g·L ⁻¹)持续 4 d	①体征与症状;②心电图;③心功能 ④超氧化物歧化酶(SOD)
NIH 小鼠	惊劳、饥饿、损 耗心气结合心肌 缺血 ^[5]	①饥饿:实验动物按照每日 75 g·kg ⁻¹ 体重标准喂养持续 24 d;②惊劳:实验动物每天强迫负重游泳 10 min 持续 24 d;③损耗心气:20 d 后灌服心得安 0.5 mL(含心得安 1 g·L ⁻¹)持续 4 d;④心肌缺血:腹腔注射垂体后叶素 0.2 mL/只(5 U·mL ⁻¹)第 23 天开始持续 2 d	①体征与症状;②心电图、脉图;③心功能④超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),乳酸脱氢酶(LDH),肌酸激酶(CK)
SD 大鼠	惊劳 ^[1]	①惊劳:水温 30~32 ℃,室温 22~25 ℃持续剥夺睡眠 192 h	①体征与症状;②心功能;③收缩期血压
SD 大鼠	自然衰老 ^[2]	①对约 12 月龄与约 18 月龄的实验动物进行研究	①体征与症状;②心功能
SD 大鼠	惊劳、饥饿结合 损耗心气 ^[10]	①饥饿:实验动物按照每日 5 g·100 g ⁻¹ 体重标准喂养持续 24 d;②惊劳:水温 25~27 ℃每日负重游泳 2 次,间隔 10 min,持续 24 d;③损耗心气:第 21 天每日灌服心得安溶液 0.5 mL·100 g ⁻¹ (即 2.4 mg·100 g BM ⁻¹),连续 4 d	①体征与症状;②心功能;③SOD,MDA,血浆 cGMP,cAMP,血浆 ANP,免疫球蛋白 A,免疫球蛋白 G
SD 大鼠	慢性放血结合 损耗心气 ^[13]	①放血:室温控制在 30 ℃,剪鼠尾 0.3~0.5 cm,并浸于 30 ℃温水中,直至失血 5 mL,2 次/周,持续 5 周;②损耗心气:5 周后,每日灌服心得安溶液 5 mL(每毫升含心得安 1 mg),连续 5 d	①心功能
Wistar 大鼠	惊劳、饥饿结合 损耗心气 ^[7]	①饥饿:实验动物按照每日 5 g·100 g ⁻¹ 体重标准喂养 21 d;②惊劳:每天以 35 m·min ⁻¹ 的速度强迫跑步,持续 21 d;③损耗心气:17 d 后每日灌服心得安溶液 0.5 mL·100 g ⁻¹ (即 2.4 mg·100 g BM ⁻¹),连续 4 d	①体征与症状;②心功能;③SOD;MDA;血浆 cGMP,cAMP,血浆 ANP,心肌肌钙蛋白 I;④心肌细胞超微结构
Wistar 大鼠	惊劳、饥饿结合 损耗心气 ^[11]	①饥饿:实验动物按照每日 5 g·100 g ⁻¹ 体重标准喂养持续 22 d;②惊劳:水温 25~28 ℃每日负重游泳两次,间隔 10 min,持续 22 d;③损耗心气:第 18 天每日灌服心得安溶液 0.5 mL·100 g ⁻¹ (即 2.4 mg·100 g ⁻¹),连续 4 d	①体征与症状;②心功能
Wistar 大鼠	复制心肌梗死 模型 ^[12]	①麻醉,开胸,在动脉圆锥与左心耳之间下约 1 mm 处结扎左冠状动脉;②第 9 周以左旋精氨酸每日 100 mg·kg ⁻¹ 灌胃(1 mL·100 g ⁻¹ 体重),持续 4 周	①体征与症状;②心功能;③心电图;④脏体比值、单位面积心肌胶原含量、左室腔面积、心肌细胞凋亡率;⑤超声心动图
Wistar 大鼠	模拟临床因心 气虚而导致血瘀的 病理生理变化 ^[14]	①以 18G 针头对实验动物进行腹主动脉-腔静脉穿	①心功能;②血浆肾素活性(PRA),血管紧张素 II(AngII),I 型纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1)
WKY 大鼠	惊劳、饥饿结合 损耗心气 ^[6]	①饥饿:实验动物按照每日 5 g·100 g ⁻¹ 体重标准喂养 16 d;②惊劳:水温 25~27 ℃每日负重游泳两次,间隔 10 min,持续 16 d;③损耗心气:第 13 天每日灌服心得安溶液 0.5 mL·100 g ⁻¹ (即 2.4 mg·100 g ⁻¹),连续 4 d	①体征与症状;②心功能;③SOD,MDA,血浆 cGMP,cAMP,血浆 ANP
昆明种小鼠	惊劳结合心肌 缺血 ^[3]	①惊劳:小鼠小站台直径为 2 cm,剥夺睡眠每天 2 次,每次 30 min,持续 15 d;②心肌缺血:腹腔注射垂体后叶素 0.2 mL/只(5 U·mL ⁻¹),连续 15 d	①体征与症状;②心率
昆明种小鼠	惊劳、饥饿结合 损耗心气 ^[8]	①饥饿:实验动物按照每日 0.75 g·10 g ⁻¹ 体重标准喂养 21 d;②惊劳:每天以 25 m·min ⁻¹ 的速度强迫跑步,持续 21 d;③损耗心气:17 d 后每日灌服心得安溶液(1 g·L ⁻¹) 0.5 mg/只,连续 4 d	①体征与症状;②心功能;③血浆 cGMP,cAMP,血浆 ANP,细胞因子
成年犬	复制缺血再灌 模型 ^[13]	①麻醉,开胸,颈内动脉插管至左心室,于冠状动脉前降支第一分支穿套乳胶管,紧缩 2 min 造成缺血,然后再灌,共记录 9 个时间点	心功能

死亡率相对较高;自然衰老法的造模过程耗费时间过长,如何准确把握实验动物衰老的时间及周期也是其难点。以上总结提示笔者在建立动物模型的方法学上要尽可能减少对实验动物的过度刺激、避免对实验动物造成伤害、模拟人类发病的病因对实验动物实施干预。在心气虚证动物模型的评价过程中多以实验动物的一般状态为基础,比如体重、呼吸频率、皮毛光泽度、体温、活动量等;以心脏功能变化的考察为核心;并结合部分生化指标的检测以及经典的以方测证法。如何更加合理的将临床上四诊信息通过实验室指标在动物模型上反映出来,切实做到对实验动物进行准确的辨证是一项十分具有意义的工作,这不仅对动物模型的建立以及在模型的基础上进行药理、药效等各类工作的开展非常有必要,对于提高人类四诊的准确程度、客观程度同样具有重要的指导意义。

表 2 中笔者可以看到典型的益气药比如人参、党参、黄芪等对于心气虚动物模型的心功能都具有

改善的功效并且具有抗氧化作用,扶正固本理论对于虚证的治疗起到了指导作用,但是益气药能够治疗心气虚证的具体机制笔者尚未十分明确。心气虚动物模型建立方法的完善以及评价体系的完整可靠对于益气药治疗虚证的作用机制的研究也是十分重要的。中医学整体观念和辨证论治决定了中药及中药复方多成分多靶点联合作用于机体,而产生整体效应的特点。中药的疗效及证候的表现难以单纯通过实验室指标完全表达或反映出来,因此引入反映机体功能状态的代谢组学具有重要意义^[26-27]。心气虚证的微观本质能够以代谢组学的方法得以阐明,对心气虚过程中发生明显变化的内源性小分子化合物进行检测,来分析代谢通路的变化和病症机制,并通过进一步确定并量化心气虚证的生物标记物来判断病情的轻重程度及其发展趋势。以心气虚证的生物标记物作为动物模型的评价标准之一,再反过来指导心气虚动物模型的建立,这样制造出的心气虚动物模型才更加稳定、更加可靠。

表 2 几种益气药对心气虚动物模型的检测指标

Table 2 Effects of several Chinese traditional medicine of Yiqi on heart Qi deficiency animal model of detection index

造模方法	受试物	与模型组比较发生变化指标	检测样品来源
限食 + 力竭游泳 + 灌服心得安 ^[10]	人参	①心功能:最大心室内压↑,最小心室内压↑,平均心室内压↑,心室峰压平均值↑,发展压平均值↑,心率↑,平均 dp/dt _{max} ↑,平均 V _{pm} ↑,平均心室峰压×心率↑,收缩间期平均值↓,舒张间期平均值↓, t-dp/dt _{max} ↓,等容舒张期时间常数↓;②SOD↑,MDA↓	大鼠心脏、大鼠血清
限食 + 强迫跑步 + 灌服心得安 ^[7]	补心气口服液(人参、石菖蒲、薤白等)	①心功能:心室峰压平均值↑,发展压平均值↑,平均 dp/dt _{max} ↑,平均 V _{pm} ↑,平均-dp/dt _{max} ↓,等容舒张期时间常数↓;②cGMP↑,ANP↓,SOD↑,MDA↓	大鼠心脏、大鼠血清、大鼠血浆
结扎左冠状动脉前降支 ^[24]	党参、黄芪	①心功能:心率↓、平均动脉压↑、左室收缩压↑、左室内压上升最大速率↑、左室内压下降最大速率↓;②PCr↑,ATP↑;③呼吸频率↓;④CK 活性↑	大鼠心脏
结扎左冠状动脉前降支 ^[18]	党参、黄芪、丹参、红花	①心功能:SV↑,CO↑,CI↑;②边缘区细胞凋亡阳性颗粒个数↓;③左心腔面积↓	大鼠心脏
高脂饮食 + 免疫损伤 + 慢性放血法 ^[21]	益气活血中药(人参、黄芪、丹参、红花、川芎)	①一氧化氮(NO)↑,内皮素(ET)↓;②SOD↑,MDA↓;③全血黏度(低切、中切、高切)↓、血浆黏度↓、红细胞比容(HCT)↓	家兔血清

注:表中↓表示下降或减少;↑表示升高或增加。

在评价动物模型的技术手段上利用高分辨率小动物超声影像系统^[28]等先进仪器设备可以为评价指标的可靠性和稳定性提供保障;利用核磁共振波谱技术检测实验动物的 ATP 与 PCr 含量,从能量代谢的方向出发对心气虚证进行评价与病理机制的研究^[23]。刘建勋等^[29]提出的“病证结合动物模型拟临床研究”的概念,为建立更符合临床实际特点的

心气虚动物模型提供新的思路。在基础研究中要建立符合中医病因病机制论的、贴近临床疾病发生发展规律的、并有广泛临床应用价值的心气虚动物模型,首要的任务是需要对心气虚证的本质有明确的认识和深刻的理解。如果能够更加准确地把临床上用来诊断心气虚证患者的客观指标,如甲状腺激素^[30]、促甲状腺激素^[31]、儿茶酚胺^[32]、内皮素、降

钙素基因相关肽、一氧化氮、一氧化氮合酶^[33]等的含量及相关酶的活性的检测应用到心气虚证动物模型的评价中,势必能够为心气虚证的基础研究提供更加可靠的参考依据。

[参考文献]

[1] 于成瑶,赵明镜,王硕仁,等.水环境站台睡眠剥夺心虚证大鼠模型的再研究[J].山东中医杂志,2005,24(5):297-300.

[2] 于成瑶,王硕仁,赵明镜,等.试用自然衰老的方法建立心气虚证大鼠模型[J].中国中医基础医学杂志,2005,11(2):140-141.

[3] 龙子江,王桐生,吕晓英,等.心气虚动物模型的研制[J].中国中医药科技,2003,10(2):67-68.

[4] 李绍芝,朱文锋,李冰星,等.心气虚证动物模型的研究[J].中国中医药信息杂志,1998,5(12):21-22.

[5] 李绍芝,朱文锋,黄献平,等.心气虚证动物模型的研制[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(7):46-52.

[6] 程志清,唐烨霞,吴玉芙,等.WKY大鼠心气虚证模型的建立与评价[J].中医药信息,2004,21(1):45-48.

[7] 程志清,姚立,龚文波,等.Wistar大鼠心气虚证模型的建立与评价[J].中国医药学报,2003,18(11):654-657.

[8] 程志清,姚立,龚文波,等.强迫跑步法建立昆明种小鼠心气虚证模型[J].中医药信息,2003,20(3):52-53.

[9] 程志清,龚文波,姚立,等.强迫跑步法建立BALB/c小鼠心气虚证模型[J].浙江中医药大学学报,2003,27(6):42-45.

[10] 程志清,吴玉芙,唐烨霞,等.SD大鼠心气虚证动物模型的建立与评价[J].实验动物科学与管理,2003,20(3):1-6.

[11] 唐烨霞,程志清,姚立,等.大鼠心气虚模型制备方法[J].包头医学院学报,2009,25(1):5-6.

[12] 王硕仁,赵明镜,王振涛,等.建立心肌梗死心气虚血瘀证和心阳虚血瘀证病证动物模型的研究[J].中国中西医结合杂志,2008,28(3):244-246,253.

[13] 金红姝,林水森,杨戈,等.心气虚证大鼠模型心功能变化的超声评价[J].山东中医药大学学报,2007,31(1):75-77.

[14] 吴齐雁,胡小萍,李德新,等.心气虚证大鼠循环肾素血管紧张素系统激活与血浆纤溶酶原激活物抑制剂活性变化的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2001,21(5):367-369.

[15] 程伟,史载祥,武泽民,等.心气虚证左室舒张功能的临床及实验研究[J].中国中西医结合杂志,1993,13(3):139-143,131.

[16] 金雁.心气虚证动物模型研制[D].杭州:浙江中医学院,1989.

[17] 中国中西医结合学会心血管学会1990年10月修订.冠心病中医辨证标准仁[J].中国中西医结合杂志,

1991,11(5):257.

[18] 王硕仁,王振涛,赵明镜,等.心气虚证动物模型及其评价体系的构建[J].中国实验动物学报,2002,10(1):33-38.

[19] 程志清,吴玉芙,唐烨霞,等.昆明种小鼠心气虚证动物模型的建立与评价[J].中国中医药科技,2003,10(6):364-366.

[20] 张晶,王洪新,宋莹,等.黄芪甲苷抑制大鼠心肌肥厚及改善心肌能量代谢的作用观察[J].中成药,2012,34(5):924-928.

[21] 明海霞,金戈,刘喜平,等.益气活血中药对心气虚证家兔SOD、MDA影响的研究[J].甘肃中医,2008,21(9):56-57.

[22] 金戈,明海霞,董晓丽.益气活血中药对家兔心气虚证NO、ET及血液流变学的影响[J].中国老年学杂志,2011,31(15):2916-2918.

[23] 林谦,农一兵,李岩.利用核磁共振波谱研究慢性心衰心气虚证心肌能量代谢的病生理机制[C].郑州:第二届全国中西医结合心血管病中青年论坛暨第二届黄河心血管病防治论坛,2011:16.

[24] 李岩,武乾,林谦.补气药党参黄芪对慢性心衰大鼠血流动力学的影响[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(7):597-598.

[25] 程志清,姚立,唐烨霞,等.心气虚证复合因素造模法对Wistar大鼠基因表达的影响[J].浙江中医药大学学报,2006,30(2):165-168,173.

[26] 王喜军.基于药物代谢组学的中药及方剂中组分间协同增效作用[J].中国天然药物,2009,7(2):90-94.

[27] Tang H R, Wang Y L. Metabonomics: a revolution in progress[J]. Prog Biochem Biophys, 2006, 33(5):401-417.

[28] 许晴,魏华,李华,等.应用超高分辨力小动物超声影像系统三维重建技术测量严重联合免疫缺陷小鼠卵巢体积[J].中国医学影像技术,2014,30(2):185-188.

[29] 刘建勋,于震,李欣志.疾病模型动物拟临床研究概念的形成及其应用——自体血栓法制备小型猪心肌缺血模型的研究[J].中药药理与临床,2007,23(5):207-209.

[30] 谢梦洲,谢英,田浩梅,等.甲状腺激素与冠心病心气虚证患者心功能级别的相关研究[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(6):447-448.

[31] 谢梦洲,谢英,田浩梅,等.促甲状腺激素与冠心病心气虚证的相关研究[J].中国中医药信息杂志,2006,13(1):22-23.

[32] 白宇乾,刘海云,孙有智.心气虚证胸痹患者血浆儿茶酚胺变化及意义[J].江西中医学院学报,2007,19(6):24-24.

[33] 刘强,钟志国,王伯章,等.ET、CGRP、NO和NOS诊断心气虚证价值的评价[J].中国中医药现代远程教育,2004,2(5):29-32.

[责任编辑 周冰冰]