

虚证动物模型的研究现状

徐启华¹, 胡明华², 马方励², 彭博¹, 贺蓉¹, 李建荣^{1*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 无限极中国有限公司, 广州 510180)

[摘要] 目前文献报道的虚证动物模型包括气虚、血虚、阳虚和阴虚 4 种类型。在中医证候模型上, 以扶正固本理论为指导研究中药的干预作用, 对于阐述中医从整体出发、调动机体内在因素、提高机体抗病能力, 以达到治疗虚证的目的具有重要意义。多年来经过学者们的积极探索, 现已建立了 40 多类中医证候动物模型, 但目前的虚证动物模型既有其特点, 又存在一定的片面性。如何使动物模型更接近临床, 已经成为当前虚证动物模型研制工作中的重大问题。由于反映扶正固本药物的综合干预作用多需要通过 2 种以上的虚证模型做出综合评价, 因此为更全面了解虚证模型的制备及应用情况, 就近年来虚证动物模型的制备方法、检测指标以及扶正固本药物在虚证动物模型上的应用情况进行综述, 以为虚证模型在药物研究方面的应用提供参考。

[关键词] 扶正固本; 气虚; 血虚; 阳虚; 阴虚; 动物模型

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)11-0307-06

Advanced Study on Animal Models with Deficiency Syndrome

XU Qi-hua¹, HU Ming-hua², MA Fang-li², PENG Bo¹, HE Rong¹, LI Jian-rong^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. Limitless Extreme Limited Corporation, Guangzhou 510180, China)

[Abstract] Animal models with deficiency syndrome included four types like Qi deficiency, blood deficiency, Yang deficiency and Yin deficiency. Under direction of the strengthening the body resistance theory of traditional Chinese medicine (TCM) the research work on interfering effects of herbs on animal models with deficiency syndrome plays an important role. Up to now, forty kinds of animal models related to syndrome and sign of TCM have been established, which have brought a wide application in the research work. But, on the other hand, some limitations and disadvantages existed. The key point lies in whether the animal models concerning syndrome and sign of TCM can be consistent with clinical symptoms. The interfering effects of Chinese herbs with strengthening the body resistance functions need be comprehensively evaluated in at least two kinds of the animal model. In order to understand current status about animal models with deficiency syndrome and to provide reference for researchers of TCM area, modeling methods of animal model with deficiency syndrome, observation indexes and application of Chinese herbs in the models were reviewed.

[Key words] Fuzheng Guben principle; Qi deficiency; blood deficiency; Yang deficiency; Yin deficiency; animal model

扶正固本法的理论基础是中医学的正邪理论, 是认识、诊断、预防和治疗疾病的理论依据之一。扶正就是扶助正气, 固本就是调护机体抗病之本。通过扶正固本, 促进生理机能的恢复, 以达到正复邪退治疗疾病的目的。近年来随着中医药研究的不断深入, 扶正固本理论被广泛应用到多种疾病的治疗中, 包括肿瘤、心脑血管疾病、肝脏疾病、肾病、肺病

等等。祖国医学认为, 疾病为人体正气虚损后, 外邪六淫不正之气乘虚而入所致。虚证一般分为气虚、血虚、阳虚和阴虚等不同类型, 气虚和阳虚表示机体脏腑功能的减退, 血虚和阴虚则表示体内津液的损耗, 二者之间的关系, 是人体阴阳相互平衡的关系。人体阴阳不平衡, 则可能出现阴盛阳衰, 或阳盛耗阴。扶正固本治则是从整体出发, 调动机体内

[收稿日期] 20110930(008)

[通讯作者] * 李建荣, 从事中药药理与毒理研究, Tel: 010-84252805-2209, E-mail: jrongliem@sina.com

在因素,提高机体抗病能力,调整机体的偏盛偏衰状态,使阴阳趋于平衡,以达到治疗虚证的目的。现将近年来虚证动物模型常用的制备方法和检测指标综述如下。

1 气虚模型

气虚模型可分为肺气虚、脾气虚、心气虚 3 种。

1.1 肺气虚模型 肺气虚是指肺的功能受损,临床以咳嗽无力、动则气喘、神疲乏力等为主要表现。目前国内制作肺气虚证动物模型多用烟熏法,先造成动物咳喘之证,进而发展成肺气虚证候。中医学认为久病咳喘,可以耗伤肺气,从而导致肺气虚,故烟熏造模法符合中医理论要求^[1]。

目前用于制备肺气虚模型的方法有单纯烟熏法^[2-3]、烟熏复合木瓜蛋白酶雾化吸入法^[4]、烟熏加感染法^[5]。单纯烟熏法采用刨花、锯末点燃烟熏大鼠,也可在此基础上加上烟叶、硫磺或雄黄等,或单纯用香烟烟熏。烟熏复合木瓜蛋白酶雾化吸入法则是目前制备慢性阻塞性肺病肺气虚证模型比较常用的方法之一。木瓜蛋白酶是一种蛋白水解酶,采用木瓜蛋白酶雾化吸入,可破坏肺组织,可促进肺气虚模型的形成。烟熏加感染法则是在烟熏法的基础上向动物气管内注入 LPS 等。此 3 种方法均可复制出肺气虚模型。模型动物可出现咳嗽无力,舌淡红等症状,与临床见证基本相同。此外还表现为活动减少,毛发蓬乱无泽,精神萎靡倦怠,饮食量减少,体质量增加缓慢等^[6]。

这类模型在制模上吸取了中、西医在造模方面的成功经验,既与中医理论相联系,又与现代医学的某些疾病相一致,且易于操作,重复性好,但由于中医的“证”和西医的病是两个概念完全不同的体系,理论上尚难统一,因此目前制作的模型在理论依据上尚不能完全反映传统中医的理论特色^[7]。

1.2 脾气虚模型 脾气虚模型的制备方法较多,如苦寒泻下法,过食肥甘法、限制饮食法、饥饿失常法、耗气破气法等。近年来利用双重或多重病因复制脾气虚模型,而且造模时间延长,认为这类模型更符合中医临床病因,表现更为稳定,故

应用越来越多^{[1]1075}。常用的多重因素造模方法有耗气破气加饥饿失常法^[8-9],苦寒泻下、劳累、饥饿失常 3 因素复合法^[10]。模型大鼠表现出嗜卧懒动,大便溏,食欲明显下降,体重、体温下降,毛色不荣等症状。

脾气虚的造模方法虽多,但大部分造模方法在选用上存在着争议。其突出的问题是在造模后自然恢复较快。而采用多因素造模法在造模后模型大鼠的症状、体征仍存在,说明多因素复合制备的脾气虚证大鼠模型稳定性良好,可克服单因素造模方法持续时间短、自愈性强的缺点^[11]。

1.3 心气虚模型 心气虚证动物模型的研究已有 30 多年的历史,造模方法通常采用睡眠剥夺法、高脂饮食配合免疫损伤加慢性放血法、限食加力竭配合大剂量心得安复合因素法、慢性放血法、冠状动脉结扎法等^[12]。其中前 4 种模型,多为生理性、一时性、可逆性的造模条件引起的结果,同时对所制作的动物模型缺少评价环节,致模型所反映的中医症候说明力度偏低。而冠状动脉结扎法致心肌梗死后心衰模型是西医最典型的心肌缺血模型,符合西医的病因病机。从中医病因病机上讲,此模型是由于血瘀闭阻心脉,致左心室收缩功能异常为特征的心气虚证,亦较符合中医理论^[13]。模型大鼠毛发较枯槁,毛色灰黄、倒竖,精神萎靡,喜扎堆蜷缩,抓取时反抗较轻微^[14]。高脂饮食配合免疫损伤加慢性放血法参考了动脉粥样硬化模型的复制方法,在造成动物心血管慢性损伤的基础上,结合多次少量放血以耗气,复制心气虚血瘀证模型。此法复制的动物模型与心气虚血瘀证患者的临床表现有相似之处,在一定程度上反映了心气虚血瘀证的特点^[15]。扶正固本药物基于气虚动物模型的检测指标见表 1:

2 血虚模型

血虚模型通常采用的的制备方法包括失血法、溶血法、化学损伤法、射线损伤法等。模型动物表现为懒动、竖毛、少食、体质量下降、唇爪苍白、闭目等现象。

表 1 扶正固本药物对气虚动物模型的检测指标

模型	造模方法	受试物	检测指标	检测样品	参考文献
肺气虚	烟熏复合木瓜蛋白酶雾化吸入法	参芪补肺汤	核因子- κ B (NF- κ B) ↓、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) ↓、组织型金属蛋白酶抑制物-1 (TIMP-1) ↓、小气道管壁厚度 ↓、平滑肌层增厚 ↓	大鼠支气管、肺	[4]
		参芪肺宝	超氧化物歧化酶 (SOD) ↑、丙二醛 (MDA) ↓	大鼠血清	[16]
		加减补肺汤	血栓素 B2 (TXB2) ↓、6-酮前列腺素 F1 α (6-K-PGF1 α) ↑、TXB2/6-K-PGF1 α ↓、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ↓、白介素-8 (IL-8) ↓	大鼠血浆、支气管肺泡灌洗液	[17,18]
	烟熏加感染法	玉屏风散	NF- κ B ↓、 γ -谷氨酰半胱氨酸合酶 (γ -GCS) ↓	大鼠肺组织	[19]
脾气虚	耗气破气加饥饿失常法	白术茯苓汤	血管活性肠肽 (VIP)	大鼠血浆和结肠组织	[8]
		参苓白术散	木糖浓度、肌酸激酶 (CPK) 活性、胃泌素 ↑	大鼠血清	[10]
心气虚	冠状动脉结扎法	党参、黄芪	左室内压上升/下降最大速率	大鼠心脏	[14]
	高脂饮食 + 免疫损伤 + 慢性放血法	益气活血中药	一氧化氮 (NO)、内皮素 (ET), SOD, MDA	家兔血清	[15,20]

注:表中 ↓ 表示下降或减少; ↑ 表示升高或增加(表 2~4 同)。

失血法可造成小鼠血液红细胞数及血红蛋白含量下降^[1]。此外,也有人在放血法的基础上采用强迫游泳的方法,制成血虚证模型^[21]。此方法简单,指标明确,不需要特殊设备,但小鼠失血量难以完全一致。溶血法是利用化学品乙酰苯胂的氧化作用,破坏红细胞膜,造成溶血。操作较失血法更为方便,但由于红细胞变形及碎片的干扰,镜检计数较困难,以红细胞压积法则更为准确方便。化学损伤法主要形成外周白细胞减少,常用抗癌药环磷酰胺造模,方法简便易行^[1]。辐射损伤法用⁶⁰Co γ 射线照射损伤骨髓,影响造血

功能,可使造血干细胞和祖细胞数目减少,此模型与再生障碍性贫血较为接近^[22]。

目前血虚动物模型制备一般采用综合的方法,除了采用溶血法与化学损伤法联合应用外,也有采用放血法与化学损伤法并用复制动物模型,动物在因失血造成血虚基础上伴有气虚。免疫抑制剂环磷酰胺在造成动物免疫功能低下的同时又抑制了骨髓的生长,减少了外周血细胞的生成,二者相互为用,从双重环节上造成动物血虚模型,更符合中医的血虚证^[23]。扶正固本药物基于血虚动物模型的检测指标见表2。

表2 扶正固本药物对血虚动物模型的检测指标

造模方法	受试物	检测指标	检测样品来源	参考文献
失血法	地黄	粒细胞-巨噬细胞集落形成单位(CFU-GM) \uparrow 、红细胞集落形成单位(CFU-E) \uparrow 、爆裂型集落形成单位(BFU-E) \uparrow	小鼠骨髓	[24]
	胶芪养血颗粒	红细胞 \uparrow 、促红细胞生成素(EPO) \uparrow	小鼠全血、血清	[25]
	四物汤	有氧化 \uparrow 、无氧酵解 \uparrow 、脂肪动员 \uparrow 、淋巴细胞增殖 \uparrow	小鼠血清,脾,胸腺,骨髓	[21]
溶血法	四物汤	全血黏度 \downarrow 、全血还原黏度 \downarrow 、聚集指数 \downarrow 、电泳指数 \downarrow 、凝血时间 \downarrow 、内皮素/降钙素基因相关肽 \downarrow	大鼠血清	[26]
	补血方	红细胞 \uparrow 、血红蛋白 \uparrow 、网织红细胞数 \uparrow 、蛋白质表达改变	大鼠外周血,肝	27
化学损伤法	补血方	白细胞 \uparrow 、红细胞数 \uparrow 、血小板数 \uparrow 、血红蛋白 \uparrow 、G ₁ 期缩短、S + G ₂ M期延长	小鼠全血、骨髓	[28]
溶血 + 化学损伤法	首乌	红细胞计数 \uparrow 、血红蛋白 \uparrow 、红细胞压积 \uparrow 、白细胞 \uparrow 、红细胞平均血红蛋白浓度 \downarrow	大鼠全血	[29]
	鸡血藤总黄酮	红细胞 \uparrow 、血红蛋白 \uparrow 、红细胞压积 \uparrow 、IL-3 \uparrow 、EPO \downarrow	小鼠全血、血清	[30]
辐射损伤法	芍药苷	CFU-GM \uparrow 、CFU-E \uparrow 、BFU-E \uparrow 、混合集落形成单位(CFU-mix) \uparrow 、IL-6 \uparrow 、白介素-4受体(IL-4R) \uparrow 、IL-7R \uparrow	小鼠骨髓	[31]
	圣愈汤及拆方	红细胞 \uparrow 、白细胞 \uparrow 、血红蛋白 \uparrow 、血小板 \uparrow 、EPO \uparrow		[22]

3 阳虚模型

阳虚模型又分为肾阳虚、脾阳虚、心阳虚3种模型。

3.1 肾阳虚模型 常用造模方法有过量糖皮质激素、损伤肾上腺、抑制甲状腺功能的药物、切除甲状腺、大剂量利血平、使用羟基脲等。

肾上腺皮质激素法是最早用于制造肾阳虚动物模型的方法。模型豚鼠出现活动迟缓、神态萎靡、倦卧、弓背、畏寒肢冷、体毛枯疏、尿多等肾阳虚征象^[32]。雌激素法可诱发鼠“下丘脑-垂体-性腺轴”受抑而造成肾阳虚模型。动物出现活动能力减弱,抗疲劳下降等表现^[33]。腺嘌呤法的机制是体内摄入的大剂量腺嘌呤,在黄嘌呤氧化酶作用下,转变为难溶于水的2,8-羟基腺嘌呤,这种腺嘌呤代谢产物沉积于肾小管,引起肾衰竭,并且代谢产物还可使肾组织中的糖、脂肪、蛋白质代谢有关多种酶活性受抑制,影响肾组织的能量代谢^{[1]1095}。

以上造模方法大都在某几个方面模拟肾阳虚证候,几乎

没有涵盖疾病全部症状的造模法,如应用腺嘌呤、性激素法主要表现为对生殖的影响,较适于研究不育症;甲状腺素法能引起动物甲亢,但对生殖影响小^[34]。

3.2 脾阳虚模型 脾阳虚模型的制备方法与脾气虚有很多类似之处,常用的方法有饮食失调、游泳、苦寒泻下复合法^[35]、游泳、利血平、苦寒泻下复合法^[36]。造模大鼠出现精神萎靡、四肢冰凉、蜷卧、反应迟钝、行动迟缓、甚至行走不稳、皮毛枯槁散乱、大便溏薄或泄泻、肛周污浊、饮食减少、消瘦等症^[35]。

3.3 心阳虚模型 心阳虚模型的制备尚无较统一的标准,有报道可于大鼠舌下静脉注射盐酸普罗帕酮,当 +LVdp/dt_{max}降到正常值的2/3以下,并维持5 min以上即视为模型形成^[37]。也可给大鼠静脉注射垂体后叶素使大白鼠心脏冠状动脉发生痉挛性收缩,产生典型的心阳虚和心肌缺血的一系列典型的心电图变化^[38]。

扶正固本药物基于阳虚动物模型的检测指标见表3。

表 3 扶正固本药物对阳虚动物模型的检测指标

虚证类型	造模方法	受试物	检测指标	检测样品来源	参考文献
肾阳虚	肾上腺皮质激素法	白附片	乳酸脱氢酶(LDH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、环磷酸腺苷(cAMP)/环磷酸鸟苷(cGMP)	大鼠血清	[39]
		沙苑子	精子畸形率↓、精子活率↑、精子密度↑、睾酮↑、黄体生成素(LH)↓、促卵泡生成素(FSH)↓	小鼠附睾、血清	[40]
	雌激素法	杜仲	肛温↑、游泳时间↑、自主活动↑、睾丸和精囊腺指数↑、血红蛋白↑、白细胞↑、血小板↑、肌酐↓、尿素↓	小鼠全血、血清	[33]
		冬虫夏草	促性腺激素释放激素释放激素(GnRH)↑	大鼠下丘脑	[41]
脾阳虚	腺嘌呤法	缩泉丸	尿素氮(BUN)↑、铬(Cr)↑、钠离子(Na ⁺)↓、钾离子(K ⁺)↑和氯离子(Cl ⁻)↓	大鼠尿	[42]
			cAMP↑、醛固酮↑	大鼠血清	[43]
	饮食失调+游泳+泻下复合法	附子	IL-1β↓、TNF-α↓	大鼠血清	[35]
		粳米汤			
		理中汤	尿D-木糖排泄率↑、胃液总胃酸度↑	大鼠尿、胃液	[36]

4 阴虚模型

阴虚模型分为肺阴虚模型、脾阴虚模型、肾阴虚模型 3 种。

4.1 肾阴虚模型 肾阴虚的造模方法包括过量糖皮质激素法、过量甲状腺激素法、甲状腺素加利血平法等等。其中过量糖皮质激素法是较为经典的方法。模型动物表现为体重明显下降,行动迟缓,背毛卷曲、灰暗,对外界反应迟钝等。缺点是经糖皮质激素处理后的小鼠免疫功能较差,可能出现病菌诱发感染死亡^[1]。

4.2 其他 肺阴虚模型通常采用灌服利血平、甲状腺素,同时辅以二氧化硫(SO₂)的方法加以制备。模型大鼠出现咳嗽、少痰、消瘦、皮毛枯槁、大便干等症,并进行性加重,饮水量增加,个别大鼠有哮鸣音和脱毛现象^[44]。脾阴虚模型

通常是在脾气虚模型的基础上采用辛热伤阴法制备^[45]。扶正固本药物基于阴虚动物模型的检测指标见表 4。

5 结束语

中医证候动物模型是在中医理论指导下根据中医病因病机理论,利用特定的致病因素在动物身上复制出与人体临床症状和病理改变相似的证候,它是开展中医证候实验研究的必要条件。如何使动物模型更接近临床,已经成为当前虚证动物模型研制工作中的重大问题。多年来经过学者们的积极探索,现已建立了 40 多类中医证候动物模型。但这些模型的复制方法均与特异性、单一的病理变化相关联,多数只反映临床病理的某个方面,多无明确的临床病因学基础,难以完全体现中医证候的全部特征和病理状态。

在血虚模型的研究中,有人比较了综合放血法和单纯放

表 4 扶正固本药物对阴虚动物模型的检测指标

虚证类型	模型方法	受试物	检测指标	检测样品来源	参考文献
肺阴虚	利血平、甲状腺素加 SO ₂ 法	沙参	分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)↑, IL-6↓, IL-1↓, TNF-α↓	大鼠肺泡灌洗液、血清	[44]
		麦冬汤			
脾阴虚	饮食不节、劳倦过度加辛热伤阴药法	理脾	胃动素↑	大鼠血清	[46]
		阴正方			
肾阴虚	过量糖皮质激素法	补肾阴	胸腺↑、脾脏↑、IL-2↑	小鼠血清	[47]
		中药合剂			
甲状腺素加利血平法	过量甲状腺激素	六味地黄丸	心率↓、尿量↑、体重↑、血糖↑、痛阈↑、甲状腺指数↑、免疫球蛋白 G(IgG)↑、血浆黏度↓、血清三碘甲状腺原氨酸(T ₃)↓、四碘甲状腺原氨酸(T ₄)↓、铜↓、铜/锌↓	大鼠血清	[48]
		六味地黄复方	体重↑、自发活动次数↑、增强抗疲劳↑、耐低温能力↑	小鼠	[49]
		忧虑康液	cAMP↓, cGMP	大鼠血浆	[50]

血法建立的血虚证小鼠模型,认为综合放血法能建立一种比较理想的血虚证动物模型,更加符合血虚证的病因、病机和临床表现^[51]。在肾阳虚模型的制备方法中,腺嘌呤诱导的肾阳虚模型较氢化考的松诱导的肾阳虚模型更符合要求。腺嘌呤诱导的肾阳虚模型 T_3 , T_4 水平较氢化考的松诱导的肾阳虚模型偏低,而且腺嘌呤诱导的肾阳虚模型大鼠尿量明显增多。随着病程的进展,肾单位大量丧失,出现“大白肾”,进而出现非常明显的阳虚症状。而氢化考的松诱导的肾阳虚模型,虽可致下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴反馈抑制,但肾脏基本无损伤,机体反馈性的调节这种抑制状态,从而使阳虚症状减轻,与临床病人持续性的肾阳虚症状不是很符合^[52]。在心气虚模型的诸多制备方法中,左冠状动脉结扎法造成的心肌缺血模型大鼠,其左室收缩功能显著下降,而且大鼠在安静状态下呼吸频率减慢,运动后呼吸急促,这些都与临床上的心气虚证患者表现类似^[53],被认为是目前制备心气虚模型较为理想的方法。

总之,中医临床最鲜明的特点就是辨证论治,强调疾病的动态变化。证候只有在疾病状态下才能够被放大,才能够被更清晰地观察,因此病证结合动物模型是证候动物模型发展的必然趋势^[54]。

动物模型规范化、标准化是保证中医药现代化研究结果的可靠性、重复性、创新性、先进性及科学性的基本前提。任何一种模型都有其特点,但也存在一定的片面性。实验时应根据研究目的和受试药治疗适应症选择至少两种模型进行药物有效评价,才能得出比较可信的结论。

[参考文献]

[1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:1054,1063,1075,1095,1097.

[2] 张新芳,蔡圣荣,方志斌,等. 肺气虚与肺阳虚大鼠肺组织中 TNF- α 及 IL-6 免疫表达的实验研究[J]. 甘肃中医学报,2010,27(2):14.

[3] 席斌,田道法. 变应性鼻炎肺气虚证与血清 IL-4 和 IFN- γ 相关性的实验研究[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2007,15(3):167.

[4] 张葵,张樱,陈翌江,等. 参芪补肺汤对肺气虚证慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重构中 NF- κ B 和 MMP-9, TIMP-1 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(18):2129.

[5] 王哲,王春田,任艳玲,等. 肺气虚模型大鼠血 ET, IL-1 β 及 TNF- α 含量的变化[J]. 中国老年学杂志,2008,28(24):2414.

[6] 任秀玲,赵清树,程振芳,等. “肺气虚”大鼠模型肺、皮肤、大肠 Fas、Fas-L 表达相关性的实验研究[J]. 中华中医药杂志,2007,22(7):478.

[7] 柴秀娟,宋康,骆仙芳. 肺气虚“证”的实验研究现状及展望[J]. 浙江中医学院学报,2003,27(1):75.

[8] 彭腾,贾波,邱建平,等. 白术茯苓汤不同提取方法对

脾虚大鼠血管活性肠肽的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(7):1685.

[9] 樊雅莉,李玉梅,陈小野,等. 大鼠脾气虚证模型初步规范化的部分细胞免疫功能研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(10):63.

[10] 胡久略,贺又舜. 参苓白术散对脾气虚证大鼠血清胃泌素影响的实验研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(12):3346.

[11] 宋红,郑小伟,王颖. 多因素复合建立脾气虚证大鼠模型及以方测证研究[J]. 浙江中医杂志,2008,43(3):136.

[12] 张芳梅,孙晖,张贺,等. 心气虚动物模型研究现状及展望[J]. 中医药信息,2011,28(1):74.

[13] 赵明镜,吴爱明. 心衰心气虚病证结合动物模型的研究思路[J]. 北京中医药大学学报,2008,31(5):306.

[14] 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.

[15] 明海霞,金戈,刘喜平,等. 益气活血中药对心气虚证家兔血浆 NO、ET 的影响[J]. 中医研究,2008,21(10):6.

[16] 耿晓照,谢达莎,刘良丽,等. 参芪肺宝预防性给药对 COPD“肺气虚证”大鼠血清 SOD, MDA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4):160.

[17] 李逊. 加减补肺汤对 COPD 肺气虚证大鼠血浆中 6-K-PGF1 α TXB2 含量的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,11(2):165.

[18] 张葵,刘良丽,欧江琴,等. 加减补肺汤对 COPD 肺气虚证模型大鼠支气管肺泡灌洗液 TNF- α , IL-8 的影响[J]. 天津中医药,2008,25(6):491.

[19] 张伟,张心月,邵雨萌,等. 中医药对各型慢性阻塞性肺疾病大鼠核因子 κ B 和 γ -谷氨酰半胱氨酸合酶表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(5):426.

[20] 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.

[21] 霍超,马增春,王穆,等. 综合放血法所致血虚证小鼠模型及四物汤反证的代谢组学研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(23):3194.

[22] 王均宁,刘粉叶. 圣愈汤及其拆方对血虚小鼠红细胞生成素影响的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报,2010,34(1):39.

[23] 苗明三,方晓艳,孙艳红. 血虚动物模型复制的思考[J]. 光明中医,2003,18(106):8.

[24] 崔瑛,房晓娜,王会霞,等. 地黄不同炮制品补血作用研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(1):20.

[25] 廖世初,孙建宁. 胶芪养血颗粒对失血叠加疲劳所致

- 气血亏虚小鼠体能及造血功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(10): 69.
- [26] 彭欣, 秦林, 邓华亮, 等. 四物汤对血虚模型大鼠血流变和凝血功能的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2008, 32(2): 163.
- [27] 龚文君, 沃兴德, 卢德赵, 等. 四物汤对血虚证模型大鼠肝线粒体蛋白质组的影响[J]. 中医杂志, 2010, 51(2): 160.
- [28] 王璐, 吴凤麟, 王金金, 等. 补血方对环磷酰胺所致小鼠血虚模型的影响[J]. 中药材, 2009, 32(3): 414.
- [29] 丘小惠, 宋艳刚, 孙景波, 等. 不同炮制工艺制首乌对大鼠血虚模型的作用研究[J]. 中药材, 2008, 31(1): 14.
- [30] 梁宁, 韦松基, 林启云. 鸡血藤总黄酮对血虚小鼠抗贫血作用及机理研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 362.
- [31] 郭平, 郭霞. 芍药苷对辐射致血虚证小鼠骨髓细胞白介素及其受体基因表达的作用[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(5): 25.
- [32] 赵彩娇, 谢感共, 范郁山, 等. 灵龟八法按时开穴灸对肾阳虚模型豚鼠血液流变学异常的预防作用[J]. 四川中医, 2009, 27(3): 16.
- [33] 范景, 吕圭源, 李恒辉, 等. 杜仲提取物对雌二醇致肾阳虚小鼠的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(1): 1.
- [34] 杜江, 李楠, 王和鸣. 肾虚模型造模方法及相关指标[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(5): 9433.
- [35] 陈继婷, 张芸. 附子粳米汤对脾阳虚大鼠 IL-1 β 、TNF- α 影响的实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(9): 195.
- [36] 羊燕群, 郭文峰, 李茹柳, 等. 脾阳虚大鼠模型建立及理中汤疗效观察[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1): 83.
- [37] 展海霞, 彭成. 附子与干姜配伍对心阳虚衰大鼠血浆肾上腺素、血管紧张素 II、醛固酮及 ANP、NT 的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(2): 12.
- [38] 孙宝琏, 杨广鉴. 心阳虚证动物模型及治疗实验[J]. 中国兽医杂志, 1986, 12(1): 41.
- [39] 王秀娟, 谭勇, 赵宏艳. 基于证候理论观察白附片对正常和肾阳虚证大鼠心肌酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(11): 52.
- [40] 黄崇刚, 李恒华, 梅小利, 等. 沙苑子补肾固精的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1): 123.
- [41] 徐维蓉, 王奕, 雍丽, 等. 人工栽培北冬虫夏草子实体对大鼠下丘脑 GnRH 细胞 mRNA 表达的调节作用[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(7): 73.
- [42] 操红缨, 吴清和, 黄萍, 等. 缩泉丸对肾阳虚多尿大鼠尿 BUN, Cr, Na⁺, K⁺ 和 Cl⁻ 离子浓度的影响[J]. 中医药临床杂志, 2009, 21(2): 117.
- [43] 操红缨, 吴清和, 黄萍, 等. 缩泉丸对肾阳虚多尿模型大鼠血 cAMP 和 ALD 水平的影响[J]. 新中医, 2009, 41(10): 101.
- [44] 洪素兰, 陈玉龙, 邵雷, 等. 沙参麦冬汤对肺阴虚型慢性支气管炎模型大鼠 SIgA 与 IL-1, IL-6, TNF- α 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(12): 948.
- [45] 尹德辉, 王彩霞, 李德新, 等. 脾阴虚证衰老模型大鼠心肌和脑组织线粒体 DNA 缺失情况[J]. 中国临床康复, 2006, 10(35): 100.
- [46] 宋雪娇. 理脾阴证方对脾阴虚证大鼠血清胃动素含量的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(1): 197.
- [47] 杜标炎. 肾阴虚造型及补肾中药对小鼠免疫功能的影响[J]. 广州中医学院学报, 1995, 12(4): 30.
- [48] 傅万山, 丁伯平, 杨解人. 六味地黄丸对甲亢型肾虚大鼠滋阴作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(5): 16.
- [49] 徐飞, 尹蓉莉, 赖庆宽, 等. 不同提取工艺的六味地黄复方提取物对肾阴虚模型小鼠的药理作用比较[J]. 中国药房, 2007, 18(6): 418.
- [50] 史冰, 李晟, 陈晓阳, 等. 忧虑康液对抑郁肾阴虚模型大鼠的滋肾阴作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 171.
- [51] 袁拯忠, 叶人, 陈增强, 等. 两种血虚证小鼠模型的比较[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(6): 1265.
- [52] 肖静, 何立群, 高建东, 等. 腺嘌呤与氢化可的松大鼠肾阳虚模型造模方法比较[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(3): 77.
- [53] 仇琪, 王勇, 李春, 等. 心肌缺血模型大鼠气虚证相关信息的评价[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 210.
- [54] 刘建勋, 李欣志, 任建勋. 中医证候模型拟临床研究概念的形成及应用[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(14): 1772.

[责任编辑 聂淑琴]