

# 血瘀证模型研制进展

胡小勤\*

(广西中医学院药学院, 南宁 530001)

**[摘要]** 血瘀证模型研制取得了很大成绩, 主要包括动物模型和细胞模型的研制, 动物模型分为建立在病因基础上的模型和以病理改变为基础的模型, 又可分为病证结合模型和非病证结合模型。细胞模型的研制才刚刚起步。今后要进一步研制接近临床实际的模型供使用。

**[关键词]** 血瘀证; 模型; 综述

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0287-02

在证的基础研究方面, 血瘀证及活血化瘀法是现代中西医结合研究中最活跃、成果最突出的领域之一。其中作为实验研究中重要工具的模型的研制也取得了很大进展。

## 1 血瘀证动物模型

血瘀证动物模型的研制可以从血瘀证的病因和病理两个方面着手。根据中医病因建立血瘀证动物模型是现行的重要造模途径, 其病因包括外伤、寒凝、气滞、气虚、离经之血、肝郁、污秽之血及老年多瘀等; 采用现代医学病理模型模拟血瘀证中的病变也是常用的做法, 血流不畅、血管阻塞、微循环障碍、血栓形成和血流动力学障碍等都被广泛采用。

### 1.1 建立在病因基础上的模型

**1.1.1 病证结合模型** 梁爱华等<sup>[1]</sup>以细菌内毒素(LPS)与角叉菜胶(Ca)两种因素联合造模, 制备一种血瘀证和血栓形成病证结合动物模型, 结果该模型表现出微循环障碍以及全血黏度增高、血小板聚集率异常等血液流变学指标的改变, 表明该模型具有明显的血瘀证客观指标的改变, 符合炎症诱导的热毒血瘀证特点, 认为 LPS/Ca 联合造模可建立一种操作简便、稳定的热毒血瘀证与血栓形成病证结合动物模型。张允岭等<sup>[2]</sup>通过持续力竭性游泳复合线栓大鼠中动脉闭塞法建立缺血性中风气虚血瘀证大鼠模型, 结果持续力竭性游泳过程中模型鼠表现出体重增长相对缓慢, 进食相对延缓, 舌质变黯、舌下络脉增长等气虚血瘀状态的表征, 线栓法手术后模型鼠表现出少动或不动, 无力抵抗, 偏瘫, 舌色紫黯、舌下络脉青紫粗长等脑缺血气虚血瘀证的表征, 血液流变学检测提示模型鼠血液黏度增高、血小板聚集性增高, 脑组织形态学符合脑缺血改变特征。杨倩春等<sup>[3]</sup>采用抗胸腺细胞血清法诱发大鼠系膜增殖性肾炎, 造模过程中, 进行了大鼠游泳疲劳试验, 复制出慢性肾炎气虚血瘀证模型, 既具

有中医肾“病”的特征, 同时又具有中医“证”的特征, 造模过程中大鼠出现了精神不振, 摄食减少, 生长迟缓, 身体消瘦等症状, 与气虚症状相吻合, 机体存在细胞免疫功能紊乱, 造模大鼠出现尿纤维蛋白降解产物增多, 表明本实验大鼠慢性肾炎气虚血瘀证模型复制成功。孟繁甦等<sup>[4]</sup>采用“郁怒伤肝”和食饵性动脉粥样硬化两种造模方法相结合的复合因素造模方法建立气郁血瘀证高脂大鼠动物模型, 结果血脂和动物一般状态表明, 该方法成功模拟了气郁血瘀证高脂大鼠模型。周萌等<sup>[5]</sup>采用复合多因素造模, 用心得安制造豚鼠银屑病模型时, 多次静脉予去甲肾上腺素和小牛血清白蛋白, 喂养半高脂高糖饲料及冰水刺激以制造银屑病血瘀证模型, 发现银屑病血瘀证动物模型既具备银屑病的病理特征, 又符合中医血瘀证的证候表现。

**1.1.2 非病证结合模型** 崔笛等<sup>[6]</sup>采用 NaCl 溶液建立“盐胜血”血瘀证动物模型。结果模型组大鼠血液中纤维蛋白原的含量增加。郑小伟等<sup>[7]</sup>将大鼠放入 -15℃ 冰柜, 持续 4 h, 处死后光镜下观察其肺、肝、肾、舌等形态学改变, 发现存在瘀血现象。卞慧敏等<sup>[8]</sup>通过金黄色葡萄球菌、大肠杆菌内毒素、地塞米松加内毒素等 3 种不同的攻毒方法复制了“热毒血瘀证”的动物模型, 结果提示 3 种模型在血凝学指标上均表现为活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)明显缩短, 而在血液流变学指标上则有不同。成秀梅等<sup>[9]</sup>将大鼠置于 0~1℃ 冰水中 20 min, 每日 1 次, 连续 2 周, 造成寒凝血瘀模型。结果模型组大鼠出现寒战、蜷缩少动、爪尾部紫暗等症状, 耳部微循环、血液流变学异常, 血浆 ET 升高, NO 降低, 与正常组及对照组比较有统计学差异。

### 1.2 以病理改变为基础的模型

**1.2.1 病证结合模型** 丰平等<sup>[10]</sup>利用 S180 腹水瘤建立小鼠实体瘤, 结果该模型具有高血小板聚集性的特点, 符合临床“血瘀证”的表现。而且, 从胸腺的形态学变化上提示在血瘀证发展过程中出现免疫功能的下降。陈琢等<sup>[11]</sup>将制模动物每天置于固定的烟熏箱中被动吸烟 4 次, 每次 15 min, 燃烟量 3 支左右, 连熏 20 d, 模型动物红细胞膜的化学组分、膜

**[收稿日期]** 2010-12-27

**[通讯作者]** \* 胡小勤, 副教授, 博士, 从事血瘀证及活血化瘀药物研究, Tel: 15878766210, E-mail: hxqok6905@yahoo.com.cn

酶构象、膜脂流动性、膜电荷、红细胞膜 ATP 酶活性,红细胞形态与超微结构,红细胞免疫受体及脂质过氧化损伤方面均明显异常,该模型还具有血液浓缩,全血黏度增加,红细胞变形能力降低,呈串样聚集等浓、黏、聚、集的特征,并且在被动吸烟孕鼠胎盘中还可见到微血栓形成、坏死、增生等表现,基本符合血瘀证诊断标准。杨宇飞等<sup>[12]</sup>通过腹腔注射促红细胞生成素造成继发性红细胞增多症动物模型,结果模型外周红细胞计数、血色素、红细胞压积、血液黏度、红细胞聚集率和变形指数均有明显增加,提示该模型既符合继发性红细胞增多症疾病模型,又符合中医血瘀证模型。

**1.2.2 非病证结合模型** 卞慧敏等<sup>[13]</sup>将模型动物每日皮下注射 D-半乳糖  $48 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,自第 32 天始,再加用地塞米松  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  肌肉注射,使之出现“阴虚”现象。第 40 天腹腔注射速尿  $1.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  后 1 h 处死。实验结果提示,“衰老加阴虚血瘀证”模型大鼠血液黏度明显升高,红细胞变形能力下降,APTT,PT 时间缩短,体外血栓形成增加。

从以上分析可以看出,模拟病因的动物模型局限在气虚,寒凝,热毒及阳虚等几个方面,还有很多病因不能模拟,与临床实际发病情况有很大差距;而且,客观的量化检测指标多局限于微循环、血液流变学方面,与某些血瘀型专科疾病如结缔组织病、免疫异常、肿瘤等缺乏直接的相关性。

## 2 血瘀证细胞模型

目前,细胞模型的研制也越来越受到科研工作者的重视。研制的途径包括以下几个方面:①通过物理因素的作用;②通过化学因素的作用;③通过综合因素的作用;④利用基因工程的方法。血瘀证细胞模型的研制主要是通过综合因素的作用,尚处于起步阶段。

陈云波等<sup>[14]</sup>用血瘀证兔模型血管内皮细胞直接培养的方法和用血瘀证兔模型血清损伤培养的血管内皮细胞方法,研制血瘀证细胞损伤模型。结果第一种方法原代培养的血管内皮细胞出现了病理性损伤及内分泌功能的改变,初步表明能直接反映体内的病理状态,但其病理特征并未随细胞传代得以保留;第二种方法培养的细胞同样体现了类似前者的病理状态,且更易于复制。初步表明所建立的细胞损伤模型从功能和结构上都反映了血瘀证整体动物模型及部分临床病人的病理特征,可应用于探讨血瘀证实质和活血化瘀作用机制的研究。陈利国等<sup>[15]</sup>认为利用患者血清损伤培养的人脐静脉内皮细胞株,可以制作病证结合的血瘀证细胞模型。周永红等<sup>[16]</sup>对此进行了探索和实践,应用 2 型糖尿病血瘀证患者血清干预人脐静脉内皮细胞株,可以在体外表现出血管内皮细胞损伤的种种征象,初步建立了一种病证结合的血瘀证细胞损伤模型。

通过动物血清损伤细胞,虽然避免了致病因素单一的缺点,却仍然不能弥补动物模型本身的先天不足;利用患者血清制作的细胞损伤模型,既避免了造模因素单一的缺点,也从根本上解决了动物模型所存在的问题,较为接近人类疾病的实际情况,但是还不具备很好的稳定性和很强的应用性,

因此,在以后的工作中要考虑到这些优点和缺点,进行全面、深入的研究。

## 3 结语

综上所述,目前对血瘀证模型的研制主要是集中在动物模型,对细胞模型的研制尚处于起步阶段。病证结合模型越来越受到重视,表明人们认识到证候模型要接近临床实际才更有意义。今后应以中医理论为指导,从多角度、多病因、多指标等方面综合考虑来造模,同时可结合现代系统生物学的一些研究成果,制造出不同的血瘀证模型,探索出血瘀证的共同本质,为活血化瘀药物的研究提供良好的平台。

## [参考文献]

- [1] 梁爱华,丁晓霜,李文,等. 血瘀证与血栓形成病证结合动物模型的研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(20):1613.
- [2] 张允岭,张锦,扈新刚,等. 制作缺血性中风气虚血瘀证大鼠模型的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4):343.
- [3] 杨倩春,杨霓芝,陈伯钧,等. 黄芪注射液对慢性肾炎气虚血瘀证大鼠模型的药效学研究[J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(3):196.
- [4] 孟繁魁,陶雪飞,王大伟,等. 气郁血瘀型高脂动物模型的研究[J]. 中国中医急症, 2005, 14(9):878.
- [5] 周萌,伍秋云,陈会茹. 银屑病血瘀证动物模型的构建探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6):1161.
- [6] 崔笛,夏丽娜,赵云龙. “盐胜血”血瘀证动物模型的研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(8):250.
- [7] 郑小伟,梁淑玲. 阳虚血瘀证动物模型的研制[J]. 中国中医药科技, 1997, 4(4):199.
- [8] 卞慧敏,杨进,陈德宁,等. 不同造模方法所致“热毒血瘀证”模型家兔血液流变学改变的比较研究[J]. 微循环技术杂志, 1996, 2:99.
- [9] 成秀梅,杜惠兰,李丹. 寒凝血瘀证动物模型的创建[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(8):604.
- [10] 丰平,王学江. 病证结合血瘀证动物模型研究[J]. 北京中医, 2000, 6:52.
- [11] 陈琢,黄光英,焦新福,等. 血瘀证大鼠红细胞损伤模型的研制与应用[J]. 微循环学杂志, 2003, 13(1):4.
- [12] 杨宇飞,马麟麟,许勇刚,等. 继发性红细胞增多症血瘀证病证结合动物模型的建立及清血颗粒的活血化瘀作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(6):446.
- [13] 卞慧敏,龚婕宁,魏凯峰,等. 六味地黄汤对衰老模型大鼠血液流变性的影响[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(2):1.
- [14] 陈云波,王奇,赖世隆. 血瘀证动物细胞损伤模型的研制[J]. 广州中医药大学学报, 2001, 18(2):109.
- [15] 陈利国,胡小勤. 论病证结合血瘀证血管内皮细胞损伤模型的建立[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(3):267.
- [16] 周永红,陈利国,屈援,等. 2 型糖尿病血瘀证血管内皮细胞损伤模型的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(11):742.

[责任编辑 何伟]