

基于中西医临床病症特点血栓闭塞性脉管炎动物模型分析

王赛, 白明*, 苗明三*

(河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

[摘要] 基于血栓闭塞性脉管炎的临床病症特点,通过查阅相关文献,整理分析并建立血栓闭塞性脉管炎的西医诊断标准与中医辨证标准,总结血栓闭塞性脉管炎动物模型的造模方法、造模对象、模型优缺点。分析其与中西医临床病症特点的吻合度,总结发现血栓闭塞性脉管炎动物模型与西医临床病症吻合度较高,与中医寒湿阻络证和热毒伤阴证吻合度较高,与湿热毒盛证和气血两虚证吻合度较低,没有与血脉淤阻证相吻合的动物模型。患肢病变程度、病理、血液流变学指标(血液黏度、红细胞沉降率)为最常检测指标。现阶段相对于大量临床治疗血栓闭塞性脉管炎的病例报道,实验研究相对薄弱,建立合理的模型判断量化标准,复制与中医证候吻合度更高的动物模型是日后的研究重点。

[关键词] 血栓闭塞性脉管炎(TAO); 脱疽; 动物模型; 病证结合

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)08-0235-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210504

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210201.1746.004.html>

[网络出版日期] 2021-2-2 9:39

Analysis on Animal Models of Thromboembolic Vasculitis Based on Clinical Symptoms in Traditional Chinese and Western Medicine

WANG Sai, BAI Ming*, MIAO Ming-san*

(School of Pharmacy, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Based on the clinical characteristics of thromboembolic vasculitis, the diagnostic criteria in western medicine and the dialectical standard in traditional Chinese medicine (TCM) were analyzed and established by consulting relevant literature, and the modeling method, modeling objects as well as modeling advantages and disadvantages for the animal models of thromboembolic vasculitis were summarized in this paper. By analyzing its coincidence with the characteristics of clinical symptoms in traditional Chinese and western medicine, it was found that the animal model of thromboembolic vasculitis had a higher degree of coincidence with the clinical symptoms in western medicine, as well as cold and dampness blocking collaterals syndrome and heat toxin injury yin syndrome in TCM, but lower degree of coincidence with damp-heat toxin syndrome and Qi-blood deficiency syndrome. There is no animal model consistent with blood stasis syndrome. The pathological and hemorheological indexes (blood viscosity, erythrocyte sedimentation rate) were the most common indexes. Compared with a large number of cases reported in clinical treatment of thromboangiitis obliterans, the experimental research was relatively weak. It is the focus of future research to establish a reasonable model to judge the quantitative standard, and to establish the animal model with higher coincidence degree with TCM syndrome.

[Key words] thromboangiitis obliterans (TAO); gangrene; animal model; combination of disease and syndrome

[收稿日期] 20201125(018)

[基金项目] 国家国际合作基地项目(2016-65);河南省杰出外籍科学家工作室项目(GZS2019006);中原学者项目(162101510003)

[第一作者] 王赛,在读硕士,从事药理学研究,Tel:15138671551,E-mail:526723756@qq.com

[通信作者] *白明,硕士,教授,从事中药药理学教学与研究,E-mail:baiming666@126.com;

*苗明三,博士,教授,从事中药药理学教学与研究,Tel:0371-65962546,E-mail:miaomingsan@163.com

血栓闭塞性脉管炎(TAO)又称 Buerger's 病,是一种炎性闭塞性周围血管疾病^[1],病变部位主要在四肢远端中小血管、神经等,尤其是下肢血管^[2]。TAO的致病机制尚未完全明确,多与吸烟、寒冷、感染等相关,好发于中年男性吸烟患者,女性较少。临床常表现为患肢缺血、疼痛、怕凉、间歇性跛行^[3]伴有游走性血栓性静脉炎等,严重者会出现肢端溃疡或坏死,最终导致截肢^[4]。现有治疗手段主要依赖于手术,但手术难度大、差异性大、失败率高、价格昂贵^[5],中医药治疗以活血化瘀为主^[6],但还无法实现逆转坏死的器官,TAO的药物治疗及其致病机制的研究仍是未攻克的难点。1980年外国学者首次使用月桂酸钠成功建立TAO动物模型^[7],而后不断地由学者使用此法并进行改进,随着不断地深入研究近年来出现了烟草法、寒冻法、注射TAO免疫复合物法、性激素法等多种造模方,但由于本病病因复杂,完全复制动物模型较为困难,建立符合其发病机理的模型成功率较低,导致研究进展缓慢^[8]。动物模型是实验研究的基础,对于TAO动物模型的研究进展停留在2012年,且现有分析大都从发病机制进行分析,并没有结合中西医临床,本文通过总结TAO造模方法、造模对象及模型检测指标,分析其优缺点,总结并建立中西医诊断标准与中西医临床病症特点进行对照分析其临床吻合度,对模型的完善和应用方向提出建议,以期为TAO的基础研究提供参考。

1 TAO的病因病机

1.1 现代医学病因病机 在现代医学中TAO的病因与发病机制尚未清楚,目前主要认为与以下方面相关,①吸烟,在TAO的诊断中吸烟为重要条件之一^[9],吸烟可能导致四肢及肠道局部严重缺血,迅速启动过度的炎性反应,显著放大氧化应激的影响,导致血管炎症和内皮功能障碍^[10];②性激素^[11],TAO男性患病几率明显高于女性,某些前列腺素A(PGA),前列腺素E(PGE)有舒张血管、抑制血小板凝结的功能,过多丧失这些功能促使周围血管舒缩失常^[12];③内环境失衡(止血、凝血功能,炎症)^[13];④遗传^[14],血清学分型研究表明TAO的遗传易感性与HLA-B54-MICA-1.4单倍型有关^[15];⑤感染(真菌感染、立克次体感染、一般细菌感染)^[16];⑥寒冷^[17];⑦内皮细胞损伤^[18-19]。TAO病机复杂,绝不是单一因素造成,上述这些因素相互影响共同推动了TAO的病程进展。

1.2 中医病因病机 TAO,在中医学中归为

“脱疽”^[20]。《洞天奥旨》记载:“人身气血周流于上下,则毒气断不聚结一处。火毒聚于一处者,亦乘气血之亏也。脱疽之生,止四余之末,气血不能周到也,非虚而何?”清代《康熙字典》记载“疽者,五脏不调之所致,阴阻于阳则生疽。”指出此病与气血、脏腑功能失调有关^[21-22]。中医认为致病外因主要与寒湿入侵、外伤、烟毒有关,寒、湿均属于阴邪,寒冷则凝结,经脉瘀阻,湿易阻遏气机,善于趋下,故疾病好发于下肢^[23]。致病内因主要由饮食失调、情志不素、房劳过度从而导致心肝脾肾等脏腑亏虚,正气亏损,阳气不达四末从而致病^[24]。

2 TAO的西医诊断标准与中医辨证标准

2.1 西医诊断标准 西医诊断标准根据于德春,郑启云主编的《临床疾病诊断标准与国家体检标准》^[25],张宁仔,杜日映主编的《心血管病鉴别诊断学》^[26],沈绍功主编的《中医心病诊断疗效标准与用药规范》^[27],《血栓闭塞性脉管炎中西医结合专家共识》^[28]拟定。西医诊断标准见表1。

2.2 中医辨证标准 中医辨证标准参照沈绍功主编的《中医心病诊断疗效标准与用药规范》,王净净,龙俊杰主编的《中医临床病证诊断疗效标准》^[29],陈园桃主编的《中医病证诊疗常规》^[30]拟定。中医诊断标准见表2。

3 TAO模型分析

现有TAO动物模型造模方法主要有,月桂酸法、烟草法、寒冻法、性激素法、电击法、复合法。月桂酸有强烈的内皮损伤作用^[31],可造成血管内皮的脱落^[32],通过大鼠股动脉注射月桂酸造成下肢动脉内皮损伤从而形成血栓^[33],进一步发展为坏疽,此法一次成模,重复性强,是目前最常用的造模方法。烟草法,烟草中的尼古丁可导致血管炎症和内皮功能障碍,导致血管内皮损伤,继发血栓形成^[34],此模型适用于烟草致病的机制研究。寒冻法通过冰水混合物模拟受潮受寒的条件^[35],造成肢体寒凝血瘀,寒湿阻络与患病主要条件相一致,符合中医辨证中的寒湿阻络证。复合法造模是在烟草、寒冻、性激素的基础上,通过注射TAO患者的免疫提取物,免疫复合物不能被及时转运和消除就会在血液循环中堆积,导致沉积于受损的血管壁内膜,促进炎症反应发生,加重血管内膜的损伤,最终会导致血管的狭窄和闭塞^[36],见表3。

现有模型多通过观察体征变化和坏疽程度评价模型制备是否成功,血液流变性测定^[37]、炎症因子测定^[38]、血浆血栓素 B_2 (TXB₂)^[39]测定,6-酮前列

表1 西医诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria for Western medicine

项目	症状
临床表现	①疼痛:初起间歇性跛行,随着病情的发展,出现静息痛,程度剧烈,以夜间为甚,患者常屈膝抱足而坐; ②出现患肢发凉,怕冷,对外界寒冷敏感,随着病情发展加重,患肢出现针刺烧灼、麻木等异常感觉
主要条件	①青壮年男性,有长期吸烟史或受寒受潮史;②肢体缺血表现
检查	①多普勒超声检查:动脉搏动声降低消失,示波器上示动脉血流波幅降低或呈直线状; ②皮肤温度:在室温(15~25℃)条件下,肢体温度较对侧相应部位下降2℃以上,显示该侧肢体供血不足
分类诊断	①第一期(局部缺血期):患肢末节麻木、发凉、怕冷、酸胀和间歇性跛行,足背动脉或(和)胫后动脉搏动减弱或消失,可伴有游走性血栓性静脉炎; ②第二期(营养障碍期):除第一期的临床表现外,患肢缺血性疼痛由间歇性跛行转为静息痛,并出现患肢营养障碍,如见皮肤干燥,皮色苍白、瘀紫或潮红,趾甲变厚、变形,毳毛脱落,肌肉萎缩等; ③第三期(组织坏死期):除第一、第二期临床表现外,患肢出现缺血性溃疡、坏疽,开始为干性坏疽,继发感染后转为湿性坏疽

注:根据动物实际能表现的症状,去除重复性叙述后将其总结如下,①患肢疼痛;②患肢发凉,怕冷喜暖;③肢体缺血表现,皮色苍白、瘀紫或潮红,趾甲变厚、变形,毳毛脱落;④跛行;⑤患肢出现缺血肌肉萎缩,血性溃疡、坏疽。在分析动物模型与西医临床吻合度时每符合一项记20%。

表2 中医辨证

Table 2 Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome

证型	主证	次证	舌脉
I 寒湿阻络证	①喜暖怕凉; ②患趾(指)麻木疼痛,遇冷痛剧	③肤色苍白冰冷,小腿酸胀; ④间歇性跛行	舌质淡或暗,苔白腻,脉沉细,趺阳脉减弱或消失
II 血脉瘀阻证	①患趾(指)酸胀疼痛加重,下肢沉重	②肤色暗红; ③下垂时明显,可伴游走性红斑、结节、肌肉瘦削	舌质暗红或有瘀斑,苔白,脉弦或涩,趺阳脉搏动消失。
III 热毒伤阴证	①皮肤干燥,毫毛脱落; ②肌肉萎缩瘦削,肢端干性坏疽	③趾(指)甲增厚变形; ④身有低热,精神萎靡,纳呆食少	舌质红,苔黄,中间苔剥,脉弦细数。
IV 湿热毒盛证	①患肢疼痛剧烈,昼轻夜重; ②喜凉怕热; ③局部皮肤紫暗、肿胀、溃烂	④发热,疮面不鲜; ⑤口渴引饮,便秘	舌质红、苔黄腻,脉弦数。
V 气血两虚证	①患肢坏死组织脱落; ②疮面久不收口,脓液稀薄,肉芽暗红或色淡不鲜	③肢体乏力,精神倦怠,短气懒言,面色萎黄	舌质淡体胖,苔薄白。

注:判断动物模型中医吻合度时,符合主证一项记30%,次证一项记10%。

腺素 $F_{1\alpha}$ (6-K-PGF $_{1\alpha}$)^[40]测定、血栓分级^[41-42]为最常检测指标,见表4。因TAO伴随血栓、炎症因子等的形成使血液黏度增加,循环阻力升高,血流速度减慢,使其血液流变性质发生改变^[43]。在临床上动脉粥样硬化患者也会出现血浆6-K-PGF $_{1\alpha}$ 下降, TXB $_2$ 增加^[44], TXB $_2$ 是失活后的血栓素A $_2$ (TXA $_2$)^[45],由血小板产生, TXA $_2$ /前列环素I $_2$ (PGI $_2$)比值升高易于导致血小板聚集、血栓形成,促使动脉粥样硬化,由于TXA $_2$ 半衰期较短故常检测TXB $_2$ 含量。在正常生理状态下, PGI $_2$ 和TXA $_2$ 在血浆中的浓度保持相对恒定^[46]。其平衡失调与心、脑血管疾病发病关系密切。PGI $_2$ 很不稳定,生物半衰期约2 min,迅速转化为6-K-PGF $_{1\alpha}$ 。故测定6-K-PGF $_{1\alpha}$ 完全可以代表PGI $_2$ 水平。

4 讨论

通过对现有TAO动物模型分析得出,月桂酸造

模法西医临床吻合度100%吻合度较高,与中医寒湿阻络证吻合度80%吻合度较高;复合造模法与西医吻合度100%吻合度较高,与中医寒湿阻络证吻合度80%吻合度较高,这两种方法都包含通过损伤血管内皮引起炎症反应进而促进血栓形成的致病机制,与人TAO部分病因相符合,与月桂酸造模法相比,复合造模法虽然病因与临床更相似,但造模时间太长,过程复杂,月桂酸法一次成模,造模方法更成熟、更公认、更普遍。烟草造模法西医临床吻合度80%吻合度高,与中医热毒伤阴证吻合度70%吻合度较高;寒冻法西医临床吻合度80%吻合度较高,与中医寒湿阻络证吻合度80%吻合度较高,这两种造模方法分别与临床的烟毒和寒冷相对应,虽然吸烟是TAO的易感因素,但单独使用烟熏不一定能成模^[51]。在使用寒冻法时之所以使

表3 现有TAO动物模型分析

Table 3 Existing TAO animal model analysis

动物模型	建模方法	造模对象	用药范围	优缺点	临床吻合度
月桂酸 ^[47]	大鼠一侧后肢股动脉注射月桂酸	Wistar 雄性大鼠, SD 雄性大鼠	月桂酸 0.7~2 mg	优点:一次成模,可重复性强	西医符合①②③④⑤,吻合度 100%; 中医符合 I ①②③④ 吻合度 80%, III ②④ 吻合度 40%, V ①③ 吻合度 40%
烟草 ^[48]	取 30 g 烟草于燃烧罐内缓慢燃烧,将烟雾导入大鼠所在干燥容器内,每次 15 min,每日 1~2 次。再将 25% 的烟草提取液皮下多点注射于大白鼠后肢动脉周围,1 次/d	Wistar 大鼠, SD 雄性大鼠	烟草液注射每点每次不超过 0.01 mL,以打起皮丘为度,共 1 个月	缺点:造模时间较长,烟雾浓度不易控制,单独吸烟并不一定能引起大鼠 TAO	西医符合①②③④,吻合度 80%; 中医符合 I ①④ 吻合度 40%, III ①②④ 吻合度 70%, IV ②③ 吻合度 60%, V ①③ 吻合度 40%
冰冻 ^[49]	将大鼠后肢置于 0 °C 冰水混合物中	Wistar 大鼠	30 min/天,共 2 个月	缺点:造模周期长,易冻伤动物	西医符合①②③④,吻合度 80%; 中医符合 I ①②③④ 吻合度 80%, III ②④ 吻合度 40%, V ①③ 吻合度 40%
性激素 ^[49]	肌注丙酸睾酮 已烯雌酚胃灌	Wistar 雄性大鼠 SD 雌性大鼠	1 mg·kg ⁻¹ 2 mg·kg ⁻¹ , 每天 1 次共 15 周		西医符合①②④,吻合度 60%; 中医符合 I ④ 吻合度 10%, III ②④ 吻合度 40%, IV ① 吻合度 30%, V ①③ 吻合度 40%
复合 ^[36]	烟草+冰冻+性激素+后肢动脉周围注射 TAO 患者的免疫提取物	Wistar 雄性大鼠	TAO 患者的免疫提取物, 0.1 mL/次, 5 d 1 次, 共 3 次, 造模时间共 2 个月	缺点:造模周期长,造模方法复杂	西医符合①②③④⑤,吻合度 100%; 中医符合 I ①②③④ 吻合度 80%, III ①②④ 吻合度 40%, IV ③④ 吻合度 40%, V ①③ 吻合度 40%
电击 ^[50]	麻醉鼠后,分离右侧颈总,暴露 15 mA 长,用两根构型不锈钢电极,刺激后去除电极,测量血管远端皮肤温度,若有血栓形成则远端温度下降	Wister 大鼠	1.5 mA 直流电连续刺激 5 min	缺点:受环境影响较大,模型不够稳定可靠	西医符合②,吻合度 20%

表4 TAO动物模型指标分析

Table 4 TAO animal model index analysis

指标	所占比例/%	变化
患肢病变程度	72	随时间加重
病理	48	
血液流变学指标(血液黏度、血沉)	40	升高
TXB ₂	28	升高
6-K-PGF _{1α}	20	降低
血栓分级	20	
细胞间黏附分子-1(ICAM-1)	12	升高
血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)	12	升高
白细胞介素-1(IL-1)	8	升高
内皮素(ET)	8	升高
IL-6	8	升高
肿瘤坏死因子-α(TNF-α)	8	升高
血小板	8	升高
内皮细胞抗体(AECA)	8	升高
凝血功能指标	8	

用冰水混合物,一是模拟寒冷,二是用水模拟潮湿的环境,外感寒湿,寒湿经脉皮肉阻滞脉络,从而出现 TAO 的相应体征,但应注意防止体温骤降引起冻伤和死亡^[52],应循序渐进让动物逐渐适应。性激素造模法西医临床吻合度 60% 吻合度一般,与中医各证型吻合度均较低,临床显示 TAO 男性患者远高于女性,因此习惯以雄激素为主进行研究,近年来也有临床和实验研究发现雌激素可能参与本病的发生和发展^[53-54],性激素造模法与临床吻合度并不高,这种单因素造模法并不能完全反应 TAO 的临床病症特点,不建议使用此模型进行 TAO 研究。现有造模方法与西医吻合度较好,月桂酸法和复合法甚至与西医临床病症特点完全吻合,在中医吻合度中寒湿阻络证、热毒伤阴证吻合度较高,湿热毒盛和气血两虚吻合度较低,在所有的模型中并没有与中医血脉瘀阻证相吻合的动物模型,可看出对于中医证候的研究相对薄弱,是日

后需加强的方面。

TAO病情呈现进行性发展临床表现为四肢疼痛、动脉搏动减弱、跛行、肢端溃疡坏死,治疗效果不佳则需截肢,甚至导致死亡^[55],由于病机复杂单纯的药物治疗并不能达到很好的作用,而手术治疗又具有一定的风险且易复发^[56],寻找更有效更安全的治疗方法仍是未解决的问题。相对大量的临床治疗TAO的病例报道,实验研究相对薄弱,动物模型是实验研究的基础,动物模型虽不能完全反应临床特点、病因病机^[57],但不同的造模方法具有不同的特点,本文通过总结现有TAO造模方法,分析其优缺点、造模机制及检测指标,建立中西医临床诊断标准,分析模型与临床吻合度,研究者可根据实际实验特点及需要选择合适的动物模型,以期为TAO的实验研究提供基础。

[参考文献]

[1] 袁向科,江瑞. 加味凌霄花散对血栓闭塞性脉管炎术后患者的疗效及凝血功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(4): 196-200.

[2] 李雅倩,陈周,陈全,等. 血栓闭塞性脉管炎发病机制研究新进展[J]. 广东医学, 2017, 38(20): 3213-3218.

[3] 陈品英,刘建魁. 血管再通方治疗血栓闭塞性脉管炎跛行、疼痛、脉搏的变化分析[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(5): 1163-1165.

[4] 薛鹏,陈晓虎. 基于血管内皮细胞靶点血栓闭塞性脉管炎发病机制的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(2): 278-280.

[5] 刘思敏,周毅平. 从“阳化气,阴成形”论治血栓闭塞性脉管炎[J]. 四川中医, 2020, 38(3): 31-34.

[6] 张婧,李璇,刘明,等. 基于数据挖掘的中医药治疗血栓闭塞性脉管炎的用药规律研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(5): 850-857.

[7] ASHIDA S, ISHIHARA M, OGAWA H, et al. Protective effect of ticlopidine on experimentally induced peripheral arterial occlusive disease in rats [J]. *Thromb Res*, 1980, 18(1/2): 55-67.

[8] 周晓辉,刘忠德,朱晓男,等. 血栓闭塞性脉管炎造模方法的改进[J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(8): 378-379.

[9] 黄如冰,罗群强,韦积华,等. 血栓闭塞性脉管炎的治疗现状[J]. 右江医学, 2019, 47(10): 789-792.

[10] LIU X, WANG C N, QIU C Y, et al. Adipocytes promote nicotine-induced injury of endothelial cells via the NF- κ B pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1): 251-256.

[11] 吴效普,薛景勇. 中西医结合治疗血栓闭塞性脉管炎

疗效及相关指标的研究[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2013, 25(2): 47-51.

[12] 于爱莲,邓文,张丰雪,等. TAO患者T细胞亚群与性激素关系的研究[J]. 中国实验临床免疫学杂志, 1996, 81: 17-19.

[13] 吕开平,郭发才. 血栓闭塞性脉管炎的免疫相关性研究进展[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2018, 4(6): 556-560.

[14] HONG F F, YANG M W, LI M D, et al. Risk factors, mechanisms and treatments of thromboangiitis obliterans: an overview of recent research [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(35): 6057-6072.

[15] 李德卫. 血栓闭塞性脉管炎的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2003, 28(3): 391-393, 401.

[16] 赵文光,王嘉桔,孙思翹,等. 血栓闭塞性脉管炎的发病原因(百年回顾之二)[J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2010, 2(2): 76-78.

[17] 吴忠隐,王立军,吴晔,等. 银杏叶提取物股动脉灌注治疗组织坏死期血栓闭塞性脉管炎临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 248-250.

[18] SUN X L, LAW B Y, DE SEABRA RODRIGUES DIAS I R, et al. Pathogenesis of thromboangiitis obliterans: gene polymorphism and immunoregulation of human vascular endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 265: 258-265.

[19] 李亚南,刘小勇,宋兆华. 过山蕨总黄酮对TAO模型大鼠内皮功能及血栓相关因子的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 80-84.

[20] 王海红,郑学军. 中西医结合辨证治疗血栓闭塞性脉管炎的临床分析[J]. 智慧健康, 2020, 6(9): 60-61.

[21] 梁艳. 血栓闭塞性脉管炎中医研究进展[J]. 江西中医药, 2014, 45(2): 75-77.

[22] 王雁彬,李廷荃,化金凤. 血栓闭塞性脉管炎的中医治疗研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(10): 1259-1262.

[23] 于厚波. 脉管炎中医辨证治疗体会[J]. 黑龙江医学, 2005, 29(11): 874.

[24] 王海平. 血栓闭塞性脉管炎中医药治疗进展[J]. 陕西中医, 2015, 36(9): 1272-1273.

[25] 于德春,郑启云. 临床疾病诊断标准与国家体检标准[M]. 辽宁: 辽宁科学技术出版社, 1991: 56.

[26] 张宁仔,杜日映. 心血管病鉴别诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 125.

[27] 沈绍功. 中医心病诊断疗效标准与用药规范[M]. 北京: 北京出版社, 2002: 130-131.

[28] 中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会血栓闭塞性脉管炎专业委员会. 血栓闭塞性脉管炎中西医结合专家共识[J]. 血管与腔内血管外科杂志,

- 2019,5(6):471-479.
- [29] 王净净,龙俊杰. 中医临床病证诊断疗效标准[M]. 湖南:湖南科学技术出版社,1993:162.
- [30] 陈园桃,中医病证诊疗常规[M]. 南京:东南大学出版社,2008:189.
- [31] 朱海林,张大伟,孙隆儒,等. 白花丹参总酚酸提取物对大鼠血栓闭塞性脉管炎的影响[J]. 中草药,2012,43(8):1565-1569.
- [32] 沈成兴,梁春,陈良龙,等. 经冠状动脉内注射月桂酸钠构建大鼠冠状动脉微栓塞模型[J]. 中国动脉硬化杂志,2005,13(4):447-450.
- [33] DU Y M, DU B H, YANG J, et al. Effect of bradykinin on rats with thromboangiitis obliterans through PI3K/Akt signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(22):10169-10176.
- [34] 施道明,吴昊,沈超,等. 血栓闭塞性脉管炎发病机制的研究进展[J]. 血管与腔内血管外科杂志,2018,4(6):550-555.
- [35] 李光宗,庞鹤,曹建春,等. 脉络通瘀汤口服联合脱疽洗剂治疗血栓闭塞性脉管炎寒凝血瘀证临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(1):119-122.
- [36] 王懿,孙蓉. 血栓闭塞性脉管炎动物模型研究进展[J]. 中国药物警戒,2012,9(12):731-733.
- [37] 黄召谊,邹欣,王艳. 雷公藤多甙片对血栓闭塞性脉管炎大鼠红细胞免疫功能和血液流变性的影响[J]. 微循环学杂志,2010,20(3):23-26,78-79,81.
- [38] ZHANG Z R, JI J B, ZHANG D W, et al. Protective effects and potential mechanism of salvianolic acid B on sodium laurate-induced thromboangiitis obliterans in rats [J]. Phytomedicine, 2020, doi: 10.1016/j.phymed.2019.153110.
- [39] 洪芬芳,贺长生,刘晓军,等. 参附注射液减轻血栓闭塞性脉管炎模型大鼠损伤的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(14):222-225.
- [40] 朱海林,张大伟,孙隆儒,等. 白花丹参总丹参酮抗血栓闭塞性脉管炎的实验研究[J]. 中药材,2012,35(5):780-783.
- [41] 周青,贺菊乔,曹晖,等. 脉管通胶囊对血栓闭塞性脉管炎大鼠模型影响的研究[J]. 湖南中医学院学报,2003(4):4-6,31.
- [42] 刘静,田硕,苗明三. 三参草精油对大鼠血栓闭塞性脉管炎模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(4):18-22.
- [43] 杨月文,谢碧玉,罗安娜. 60例血栓闭塞性脉管炎的临床护理研究[J]. 中医临床研究,2018,10(19):128-130.
- [44] 黄南,鲍建敏,石玉丹. 通阳活血方熏洗治疗血栓闭塞性脉管炎32例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2018,53(6):395-396.
- [45] 柴守范,何国华. 佛手益气活血汤对血栓闭塞性脉管炎模型大鼠 TXB₂、6-Keto-PGF_{1α}、VEGF 表达的影响[J]. 西部中医药,2014,27(11):14-17.
- [46] 胡培良. 银杏叶提取物对血栓闭塞性脉管炎患者 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1α} 含量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(4):504-505.
- [47] 梁大连,程艳玲,董世波,等. 过山蕨总黄酮对大鼠血栓闭塞性脉管炎的改善作用[J]. 现代药物与临床,2011,26(6):481-484.
- [48] 罗成,郭轶. VCAM-1 和 E 选择素在血栓闭塞性脉管炎患者血管壁中的表达及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(10):1347-1348,1351.
- [49] 金星,张大伟,李昭辉,等. 血栓闭塞性脉管炎动物模型研究[J]. 医学研究通讯,2002,31(11):38-40.
- [50] 白俊崑. 通脉散治疗血栓闭塞性脉管炎的实验研究——对大鼠体内抗血栓形成和改善组织血液供应的影响[J]. 天津中医,1990(3):5-6.
- [51] 金星,王茂华,吴学君,等. 吸烟与大鼠血栓闭塞性脉管炎的关系探讨[J]. 山东医药,2011,51(6):29-30.
- [52] 刘莉,韩静,王玮,等. 血栓闭塞性脉管炎的中医药研究[J]. 内蒙古中医药,2009,28(15):41.
- [53] 张建斌,张圣栋. 雌激素在血栓闭塞性脉管炎中的作用探讨[J]. 山西职工医学院学报,2006,16(3):30-32.
- [54] SHIMA N, AKIYAMA Y, YAMAMOTO S, et al. A non-smoking woman with anti-phospholipid antibodies proved to have thromboangiitis obliterans [J]. Internal Medicine, 2020, 59(3):439-443.
- [55] 袁向科,江瑞. 加味凌霄花散对血栓闭塞性脉管炎术后患者的疗效及凝血功能的影响[J]. 中药药理与临床,2020,36(4):196-200.
- [56] 白俊龙,王江宁. 血栓闭塞性脉管炎的治疗进展[J]. 实用医学杂志,2015,31(10):1563-1565.
- [57] 赵晖,苗明三. 基于中西医临床病症特点的骨质疏松症动物模型分析[J]. 中华中医药杂志,2020,35(3):1332-1336.

[责任编辑 周冰冰]