

引用:李云锋,李琳.心力衰竭中医证候动物模型研究进展[J].湖南中医杂志,2021,37(8):188-190.

心力衰竭中医证候动物模型研究进展

李云锋,李琳

(湖南中医药大学,湖南长沙,410208)

[关键词] 心力衰竭;动物模型;中医证候;综述;学术性

[中图分类号] R259.416 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.08.061

心力衰竭(简称心衰),是由多种原因造成的心脏结构和(或)功能的异常改变,导致心脏收缩和(或)舒张功能发生障碍的一组复杂的综合征,其主要临床表现为呼吸困难、乏力和液体潴留(肺淤血、体循环淤血及外周水肿)等^[1]。中医学中并无“心力衰竭”之名,但根据其临床致病特点可将其归为“心水”“心悸”“喘证”“水肿”等范畴。《灵枢·天年》中便有对心衰相似症状的描述,如“心气始衰,苦忧悲,血气解惰,故好卧”。心衰之证主要为本虚标实,本虚指阴虚、阳虚、气虚,标实指痰饮、血瘀、水停,其病理特征为标本俱病,虚实夹杂^[2]。近年来,学者们主要通过创建动物模型来阐释心衰的致病机制、生理病理学基础以及探究治疗心衰的新方法。开展动物实验研究的首要因素便是建立动物模型,针对中医证候的动物模型是以中医整体观念和辨证论治思想为指导,运用藏象学说及病因病机理论,在动物身上模拟人类疾病临床证候的某些特征^[3]。近年来,心衰中医证候模型研究取得了一定的进展,本文就目前使用广泛的心衰中医证候动物模型的研究现状综述如下。

1 心气虚型

心气虚为心力衰竭的主要病理基础,也是主要病机之一,伴随心衰发生发展的整个过程^[4]。《素问·举痛论》曰:“劳则喘息汗出,外内皆越,故气耗矣”,因此可以通过“控食、力竭”的方法制作心气虚模型。王燕等^[5]、陈华德等^[6]对SD大鼠采取游泳法建模,控制SD大鼠的饮食并强迫其负重游泳20 d(大鼠尾部缚以自身体质量5%的铅条使大鼠负重游泳致力竭,每天1次,每次2回,中间相隔10 min),在游泳的基础上大剂量灌服心得安溶液(2.4 mg/100 g)4 d,建立心气虚型心衰模型。对比临床心气虚型心衰症状,当大鼠出现气短、乏力、精神萎靡、毛发干枯、舌质紫暗、鼻翼煽动的表现,同时反映心脏收缩功能的指标下降、心脏舒张功能的指标上升,表示造模成功。此外,也有通过模拟西病因与病理因素制作的心气虚证模型。如李庆敏等^[7]通过结扎左冠状动脉前降支,成功建立了心气虚型心衰大鼠模

型,以探讨铁皮石斛干预并预防缺血再灌注心力衰竭和心气虚证大鼠心肌纤维化的作用机制。这些方法都能模拟心气虚证的一些表现,但这种方法制作的动物模型可出现自然恢复和其他兼证的可能,并且多因素的控制和量化还存在一定困难,尚需进一步探讨和研究^[8-9]。

2 心阳虚型

徐攀等^[10]和杨喆等^[11]遵循中医整体观念,通过对雄性SD大鼠进行腹主动脉缩窄术后继而冷刺激的方法建立心阳虚型心衰大鼠模型,其选用SD大鼠进行腹主动脉结扎,造成腹主动脉管腔环形的缩窄,由此复制出腹主动脉狭窄诱导型的心衰模型大鼠。在大鼠腹主动脉结扎后2周,每天将其置于5℃下的冰柜中寒冷刺激2 h,连续刺激3周,然后进行阳虚型造模。当大鼠陆续出现体温降低、毛发竖立、精神不振、蜷缩扎堆、行动迟缓、尾凉暗淡和足背水肿等现象时,即符合阳虚型大鼠模型标准,表明造模成功^[11]。同传统的腹主动脉缩窄术相比,运用此方法造模,其阳虚症状更为明显,而且成功率较高,确立了模型主症为阳虚,次症为心衰的症状和体征,既体现了阳虚的证候,也体现了脏腑定位,建立了紧密联系临床的心阳虚型心衰动物模型。樊讯^[12]手术结扎大鼠冠状动脉左前降支,在手术后第9~12周加用左旋硝基精氨酸(L-NNA)进行腹腔注射,利用此种联合造模的方法制作心阳虚心衰证候的大鼠模型。实验中证实了模型大鼠有心阳虚证的表现。这种前期结扎冠状动脉左前降支,后期注射L-NNA的方法,通过使用呼吸代谢系统可实时监测模型动物的状态和生理功能状况,可以准确地判断出模型出现的时间窗,由此为心阳虚型慢性心衰的模型建立提供了一种客观的判断方法^[13]。这种方法制作的心阳虚型心衰动物模型是近几年来辨病与辨证相结合的较好的中医动物证候模型。余洪等^[14]选用阿霉素诱导结合低温刺激法建立心阳虚型心衰大鼠模型,用盐酸阿霉素(ADM)对SD大鼠进行腹腔注射,诱导心衰疾病模型,同时将大鼠置于冰柜(-2℃~-4℃),每天冷冻2 h,共5周。低温刺激可以模

基金项目:湖南省教育厅项目(18B235)

第一作者:李云锋,男,研究方向:心血管疾病的中医证治研究

通讯作者:李琳,女,博士,讲师,研究方向:心血管疾病的中医证治研究,E-mail:471920830@qq.com

拟寒邪伤阳,致阳气不足而无力推动血液运行和津液输布的中医病因造模效果。而且阿霉素加低温刺激造模与单纯的阿霉素诱导法相比,前者的造模时间相对较短,生存率相对较高,阳虚程度也较为明显,能够更加有效地模拟心阳虚型心衰证候。

3 心气阴虚型

李欣春等^[15-16]在研究高血压心衰大鼠的证候本质以及药物干预时,用8%氯化钠(NaCl)高盐饲料喂养 Dahl 盐敏感性大鼠 20 周,复制高血压心衰大鼠模型,并用参麦注射液和参附注射液对模型大鼠的治疗效果进行比较,发现参麦注射液使模型大鼠的病情明显好转,用“以方测证”的方法证明高血压心衰大鼠模型属于心气阴虚证。该实验通过长期保持大鼠的高血压状态,导致大鼠心脏功能和结构受损,从而引起心力衰竭,这种发病机制与人类高血压心脏病造成的心衰十分类似,而用“以方测证”的方法证明证型不失为一种新思路。除上述方法外,通过对实验小鼠联合皮下注射异丙肾上腺素(ISO)合并小站台水环境法剥夺睡眠,也可以构建气阴两虚型心衰动物模型。杨鸣等^[17]连续 30 d 给予小鼠皮下注射 ISO 以建立心衰小鼠模型,第 1 天 20 mg/kg,第 2 天 10 mg/kg,第 3~14 天 5 mg/kg(递减剂量),从第 31 天开始采用小站台水环境法剥夺小鼠睡眠,时间为 48 h,成功建立了心气阴虚型小鼠模型。该实验立足于中医理论,与“整体观念”及“司外揣内”的中医辨证思维模式相符,又结合了图像技术分辨小鼠体征的微细差异,并引入旷场试验测量小鼠活动程度,动态评价气与阴的盛衰程度。采用中西医结合对模型心衰程度以及气阴两虚程度进行评价,具有创新性和客观性。

4 心肾阳虚型

邹燕^[18]在研究真武汤对心衰大鼠的影响时,用左冠状动脉前降支结扎法建立慢性心衰大鼠模型,待大鼠伤口愈合后,每天进行一次冷水力竭式游泳,15 d 后形成心肌梗死后心衰心肾阳虚模型。左冠状动脉结扎能降低或阻断冠状动脉血供或增加心肌耗耗,导致心阳虚,而冷水力竭式游泳能损耗肾阳,按照病证结合的思路构建了符合标准的心肾阳虚型心衰模型。刘蓉芳等^[19]运用甲状腺手术切除和阿霉素腹腔注射的方法,将大鼠腹腔注射麻醉后,分离双侧甲状腺并切除。甲状腺分离后 10 d,对实验大鼠用 0.02% 阿霉素按 1 ml/100 g 的剂量进行腹腔注射,每周 2 次,共 3 周。观察到大鼠鼠毛疏松、无光泽、大量脱落,且大鼠精神萎靡,体态蜷缩,严重腹水,生长基本停滞,多数大鼠便溏,符合心肾阳虚证,从而建立起心肾阳虚型心衰大鼠模型。该实验通过病证结合的原则,使动物的表现和体征与“心肾阳虚证”的临床表现大致相同,比较客观地模拟了人类心肾阳虚证,是较为理想的中医动物模型。

5 气虚血瘀型

杨硕等^[20]选用冠状动脉结扎术并饥饿、游泳等方法建立气虚血瘀型慢性心衰大鼠模型,将大鼠麻醉后打开胸腔,

暴露心脏,打开心包,结扎左冠状动脉前降支。手术后常规喂养大鼠 1 周,第 2 周将大鼠饲料减少 1/2,同时每天配合游泳(每天 1 次,共 4 周)。多普勒超声心动图测左室射血分数:心脏指数(CI) $\leq 180 \text{ ml}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ 即为合格的心衰模型。通过观察心电图,血栓素 B₂、纤溶酶原激活物抑制物(PAI)-1 等指标,同时大鼠出现体质量减轻、精神萎靡、毛色无光泽的表现,客观证实了模型为气虚血瘀证型,符合中医气虚血瘀证的证型标准^[21]。冯玄超等^[22]选用左冠状动脉前降支高位结扎法成功制作了心衰的动物疾病模型,在进行结扎手术后的多个时间点,动态观察大鼠宏观体征的改变,计算大鼠应激后的呼吸频率,收集大鼠足底图像并进行色度分析。在手术后的第 27~30 天,对大鼠分别进行游泳力竭实验、旷场实验、超声心动检测和血流动力学检测。结果发现:从手术后的第 7 天开始,实验大鼠应激后的呼吸频率在各个时间点均明显增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),足底 R、G、B 值降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);手术后第 27 天,实验大鼠旷场实验总运动距离明显缩短,平均运动速度明显降低;手术后第 28 天,实验大鼠游泳力竭时间减少;手术后第 29 天,超声心动数据和手术后第 30 天的血流动力学检测数据均显示实验大鼠心功能下降。实验大鼠应激后呼吸频率增加、旷场实验总运动距离缩短、平均运动速度降低、游泳力竭所需时间减少的表现与“心气虚证”表现的心悸、少气、乏力、脉虚等症状均相关。实验大鼠耳廓、鼻尖口唇颜色、前后爪颜色变紫暗及足底 R/G/B 值降低与心脉瘀阻证的唇舌紫暗的相关,由此可辨证为气虚血瘀证。该造模方法做到了中医证候和现代指标结合,但有些在指南和临床应用中广泛存在的指标在该实验中没有体现,因此仍有待完善。

6 脾肾阳虚型

李晓宇等^[23]在进行评价附子对脾肾阳虚型心衰大鼠的功效率和毒性的实验中,选取皮下注射 ISO 的方法建立大鼠慢性心衰模型,模型建立后再给大鼠灌胃大黄粉悬液制造脾肾阳虚型模型,即每天上午皮下注射 0.9 mg/ml 盐酸异丙肾上腺素(10 ml/kg),同时用 15% 大黄粉悬液进行灌胃(10 ml/kg),连续 9 d。下午进行冰水游泳力竭实验(判断力竭的标准为大鼠全身下沉,水至没颈,不能坚持游泳)。当大鼠出现蜷卧、畏寒、消瘦、毛发枯槁、精神萎靡、便溏脱肛、纳呆、活动度降低、肛门红肿、四肢不收等表现时,表明脾肾阳虚型心衰造模成功。该模型的制备也采用了病证结合的方法,皮下注射 ISO 符合慢性心衰的西医病理过程,冰水游泳致力竭实验使模型具备中医证候特征,最后参照大鼠宏观表征对实验进行评价,是较为标准的造模方法。

7 小结与展望

目前中医药治疗心衰的相关实验所采用的动物模型大多以病证结合的动物模型为主,即先建立疾病模型,再根据所需要的中医证候添加干预因素,获得病证结合模型。基于中医学的基本特点,即整体观念和辨证论治,病证结合的动物模型更符合中医理论,也更贴切中医证候的特点,并且

可以用科学的实验方法对病证结合模型进行评价和证实,是较为理想的动物模型制备方法。但其有效性仍受到模造工具和操作方法不统一、造模动物个体差异性等的影。而且病证结合的造模方法与中医的方法论也存在差异^[24]。有学者指出:“采用西医造模方法和检测手段寻求证候特异性和灵敏性指标的思路存在一定问题”^[25]。而对于心衰中医证候动物模型来说,中医证型复杂多样,目前缺少系统、客观、规范的中医慢性心衰评价体系,需要研究者今后的积极探究^[26]。许多学者认为现代医学检测在中医证候动物模型的评加中受到限制,而以药测证和以方测证的评价方法也因为自身的一些缺陷而作用有限。然而,病证结合是中医证候动物模型的发展方向之一,病证结合的动物模型已被视为现代中医药研究模式的发展趋势,而这种多物种、多系统、多病种、多证型之间的病证结合动物模型研究,也将是研究者们今后共同努力的方向^[27]。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文),2018,2(4):196-225.
- [2] 王娟. 慢性心力衰竭中医证候生物学诊断模式及代谢组学研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.
- [3] 王艳梅,董浩然. 心气虚证动物模型造模方法研究进展[J]. 中国医药科学,2015,5(23):62-65.
- [4] 史振羽,靳利利. 慢性心力衰竭动物模型的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志,2012,20(9):1427-1429.
- [5] 王燕,陈华德,郑燕青,等. 穴位注射不同药物对心气虚大鼠血流动力学、血清 SOD 及心肌组织的影响[J]. 甘肃中医学院学报,2013,30(1):1-4.
- [6] 陈华德,郑燕青,王燕,等. 穴位注射不同补泻手法对心气虚证模型大鼠心功能的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2014,38(1):1-4,12.
- [7] 李庆敏,瞿武林,陈伯钧. 铁皮石斛对缺血再灌注后心衰心气虚型大鼠心肌纤维化的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(15):83-88.
- [8] 赵远,孙娜,刘蓬蓬,等. 生晒参、红参和平性参对气虚大鼠作用的比较研究[J]. 中医药导报,2014,20(4):12-15.
- [9] 赵兴梅,王燕,陈华德. 同一药物不同剂量足三里穴位注射对心气虚证的效应对比研究[J]. 中国比较医学杂志,2014,24(2):38-41,43.
- [10] 徐攀,许海顺,陈京,等. 慢性心力衰竭心阳虚证大鼠模型的建立与评价研究[J]. 中华中医药学刊,2016,34(8):1957-1960.
- [11] 杨喆,柴洪佳,王大伟. 阳虚型慢性心力衰竭 SD 大鼠模型的制备及指标判定[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(14):1593-1596.
- [12] 樊隽. 《伤寒论》温阳三方对心梗后心衰心阳虚大鼠证候模型的对比研究[C]//中华中医药学会仲景学说分会. 全国第二十二次仲景学说学术年会论文集. 呼和浩特:中华中医药学会,2014:5.
- [13] 侯衍豹,尹翠翠,高敏,等. 基于呼吸代谢系统动态监测慢性心衰(心阳虚证)大鼠模型的建立及评价[J]. 中国中医急症,2015,24(8):1335-1338.
- [14] 余洪,陈新宇,卢青,等. 大鼠慢性心衰心阳虚型模型的建立[J]. 中医药导报,2013,19(3):6-8.
- [15] 李欣春,梁昊,胡志希,等. 高血压心力衰竭大鼠动物模型的研制[J]. 湖南中医药大学学报,2017,37(3):245-248.
- [16] 李欣春,梁昊,胡志希,等. 高血压心衰大鼠证候本质及药物干预研究[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(8):853-857.
- [17] 杨鸣,王达洋,龚媛媛,等. 气阴两虚型心衰病证结合小鼠模型的构建与评价[J]. 中国中医急症,2015,24(12):2076-2078,2092.
- [18] 邹燕. 真武汤对心力衰竭大鼠心室重构及心功能的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016.
- [19] 刘蓉芳,毛以林. 心康冲剂对慢性心衰心肾阳虚证大鼠 CD31、VEGF 蛋白表达的作用研究[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(3):83-86.
- [20] 杨硕,张艳,王思尹,等. 参茸通脉颗粒逆转慢性心衰气虚血瘀证大鼠模型疗效分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(5):50-53.
- [21] 张艳,廖佳丹,王彩玲. 不同中药复方对慢性心衰大鼠 MMP-2、TIMP-2 的影响[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(6):409-412.
- [22] 冯玄超,郭淑贞,武志黔,等. 慢性心力衰竭模型大鼠气虚血瘀证相关信息的评价[J]. 中华中医药杂志,2014,29(5):1563-1567.
- [23] 李晓宇,栾永福,孙蓉. 附子对脾肾阳虚型心衰大鼠的效-毒关联评价[J]. 中国药物警戒,2015,12(8):449-453.
- [24] 林志健,张冰,刘小青,等. 中医证候动物模型评价研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(8):2217-2221.
- [25] 王少贤,白明华,陈家旭,等. 关于建立中医证候模型评价量表的思考[J]. 中华中医药杂志,2011,26(3):531-534.
- [26] 杨婷,王迪. 中医药治疗慢性心力衰竭研究简况[J]. 实用中医内科杂志,2015,29(11):174-176.
- [27] 陈新宇,蔡虎志,余洪,等. 慢性心衰心阳虚型病证动物模型的研究进展与评析[J]. 中医药导报,2011,17(8):108-111.

(收稿日期:2020-12-27)

中医药防护“四要点”(二)

常食药膳防肠道传染病 由于洪灾可引起水源及食物的污染,所以肠道传染病是洪灾后最常见的传染病。就餐时可配合具有预防作用的食疗方。如马齿苋对于夏季常见的湿热泄泻或痢疾有较好的作用。可用干马齿苋 10g、粳米 100g,同煮粥食用,每天 2 次。或以鲜马齿苋 100g 捣烂滤汁服用。或取乌梅 10 个煎浓汤,饭前空腹饮服,有截疟驱虫的功效。或每天生食 1~2 个大蒜,预防肠道传染病。(http://www.cntcm.com.cn/news.html?aid=176741)