

本文引用:陈宇霞,张书萌,肖清玄,罗佳敏,陈杏,王萍,陈伶俐,李杰.冠心病病证结合动物模型研究探讨[J].湖南中医药大学学报,2023,43(6):1144-1148.

## 冠心病病证结合动物模型研究探讨

陈宇霞<sup>1</sup>,张书萌<sup>1</sup>,肖清玄<sup>1</sup>,罗佳敏<sup>1</sup>,陈杏<sup>1</sup>,王萍<sup>2</sup>,陈伶俐<sup>1</sup>,李杰<sup>1\*</sup>

1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南省常德市武陵区疾病预防控制中心,湖南常德415000

**[摘要]**近年来冠心病的流行率、死亡率呈逐年上升趋势,中医药治疗冠心病的疗效显著,其优势在于分证论治。融合现代医学疾病概念与中医证候特点的病证结合动物模型,是中医药研究的基础和重要组成部分。目前,制备冠心病病证结合动物模型主要采用的是在西医疾病模型上建立中医“证型”的方法,其中又以药物联合中医病因致病、手术联合中医病因致病、手术联合药物致病3种方式最为常见,少部分则应用了基因缺陷鼠。现通过梳理相关文献,对常用的冠心病病证结合动物模型制备方法进行阐述,分析其特点,以期中医药防治冠心病研究提供参考和依据。

**[关键词]**冠心病;病证结合;动物模型;病因病机;中西医结合

**[中图分类号]**R259

**[文献标志码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.06.030

### Animal models for integrated differentiation of coronary heart disease and pattern

CHEN Yuxia<sup>1</sup>, ZHANG Shumeng<sup>1</sup>, XIAO Qingxuan<sup>1</sup>, LUO Jiamin<sup>1</sup>, CHEN Xing<sup>1</sup>, WANG Ping<sup>2</sup>, CHEN Lingli<sup>1</sup>, LI Jie<sup>1\*</sup>

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. Changde Wuling District Center for Disease Control and Prevention, Changde, Hunan 415000, China

**[Abstract]** In recent years, the prevalence and mortality of coronary heart disease have been increasing constantly. Chinese medicine is remarkably effective in treating coronary heart disease, with its advantage of treatment based on pattern differentiation. And the animal modeling for integrated differentiation of disease and pattern, integrating the concept of modern medical diseases with TCM pattern characteristics, is the foundation and an important part of TCM research. At present, the animal models for integrated differentiation of coronary heart disease and pattern are mainly prepared by establishing TCM pattern on the basis of western medicine disease model. Among them, drugs combined with TCM etiology, surgery combined with TCM etiology, and surgery combined with drugs are the most common ways, and a few models were established using genetically defective rats. By combing relevant literature, this paper expounds commonly used methods for preparing animal models for integrated differentiation of coronary heart disease and pattern, and analyzes their characteristics, so as to provide reference and basis for TCM prevention and treatment of coronary heart disease.

**[Keywords]** coronary heart disease; integrated differentiation of disease and pattern; animal models; etiology and pathogenesis; integration of Chinese and western medicine

冠心病是指冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄、闭塞或痉挛,进而导致心肌供血、供氧异常的一类冠状动脉性心脏疾病,临床表现包括心绞痛、胸闷、心慌、心悸、呼吸增快等。《灵枢·厥病》曰:“真心痛,手足青

至节,心痛甚,旦发夕死,夕发旦死。”张仲景在《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》中写道:“胸痹不得卧,心痛彻背。”诸代医家常说的“胸痹”“心痛”“真心痛”等病与现代的冠心病关系密切。胸痹心痛病情

**[收稿日期]**2022-11-22

**[基金项目]**国家自然科学基金项目(81874375);湖南省自然科学基金项目(2022JJ30430);湖南省中医药科研计划重点项目(2021024);湖南省教育厅科学研究重点项目(21A0231,22A0278);湖南中医药大学校级科研重点项目(2020XJJ002);湖南中医药大学研究生创新课题(2021CX45)。

**[第一作者]**陈宇霞,女,硕士研究生,研究方向:心血管病证候本质研究。

**[通信作者]\***李杰,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:317768870@qq.com。

复杂,大多为虚实错杂证,虚证以气虚、阴虚为主,实证则涵盖血瘀、寒凝、气滞、痰浊<sup>[1]</sup>。

在中医药治疗冠心病的作用机制研究中,证候是中医认识和研究疾病的核心和基础,因此,如何建立具有证候特征的药物动物模型成为关键问题<sup>[2]</sup>。病证结合动物模型兼顾了中医特色的证候表现与现代医学的病理特点,在近期的中医药动物实验中得到广泛应用<sup>[3]</sup>。本文总结了常用的几种冠心病病证结合动物模型,分析其特点,以期能为病证结合动物模型和中医药防治冠心病研究提供参考和依据。

## 1 病证结合模式是中西医结合研究的关键点

现代科学技术高速发展,新世纪的中医药学需建立起与之相适应的新体系,应用现代西医的科技手段和科研思路方法来扩充、创新自身。将病证结合作为诊治原则的思想早在《黄帝内经》中就有体现,随着现代科学技术的发展,西方医学对疾病的微观层次有了深层理解,现代医学疾病概念结合中医辨证论治的现代“病证结合模式”被广泛应用于中西医结合研究<sup>[4]</sup>。病证结合动物模型大多根据西医致病原理建立基础的疾病动物模型,并以中医药病因理论施加单因素或多因素作用复制证候模型,是用于中医证候基础性研究的重要载体。基于临床病理学基础,制备冠心病“病”的模型途径可分为手术、药物、基因编辑3种方法<sup>[5]</sup>,其中手术和药物模型应用较广,基因缺陷鼠的病证结合模型还有待探索。在冠心病证模型中,以中医理论为指导的致病因素常见的有高脂饮食、寒冷刺激、睡眠剥夺、惊吓、饥饿游泳、强迫跑步等,可见病证结合动物模型研究已取得一定的成果。

## 2 药物联合中医病因致病建立冠心病病证结合模型

### 2.1 冠心病血瘀证

王诗等<sup>[6]</sup>采用高脂饮食配合维生素D<sub>3</sub>(vitamin D<sub>3</sub>, VD<sub>3</sub>)灌胃、异丙肾上腺素皮下多点注射的方法复制SD大鼠冠心病血瘀证模型,通过血液流变学检测,发现血黏度升高和心电图改变,判定模型制备成功,心肌组织经HE染色可观察到冠状动脉粥样硬化斑块占比显著升高。前期研究表明,高脂饲料配合VD<sub>3</sub>可以加速破坏动脉血管内壁,形成钙化和脂质沉积,建立动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)模

型<sup>[7]</sup>,而血液出现脂质代谢紊乱、全血黏度增高等改变,可对应中医血瘀证血脉凝滞的表现;异丙肾上腺素是一种常用的诱导心肌纤维化和坏死的药剂,最终可引发冠心病。此模型应用时间较长,可复制性强,病证模型效果理想,缺点是过程耗时较长,药物剂量需在预实验中调试。

### 2.2 冠心病寒凝血瘀证

王朋等<sup>[8]</sup>采用单次注射大剂量垂体后叶素(5 s 匀速注射,6 U/kg,浓度为2 U/mL)的方法建立冠心病心绞痛动物模型,模型大鼠心电图造模后ST段显著抬高且大于0.1 mV,提示心肌缺血,说明大鼠出现冠脉痉挛性心绞痛,而肛温降低、心肌微静脉收缩、红细胞流速减慢、TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1</sub>α比值显著升高等结果,均证实该模型符合中医寒凝血瘀证的判定标准。李驰坤等<sup>[9]</sup>在此研究基础上进行改良,将模型组大鼠每日放进-15℃冰柜1 h并以高脂饲料喂养6周,最后3 d连续给予垂体后叶素20 U/(kg·d)腹腔注射,以模型组大鼠心电图ST段明显抬高、肛温降低、TXB<sub>2</sub>上升以及6-Keto-PGF<sub>1</sub>α下降判定该模型符合冠心病寒凝血瘀证的中西医临床特点。该模型中用到的全身冷冻法模拟了酷寒环境对机体的侵袭,且长达6周的造模时间足以使寒邪进入大鼠体内,造成无法自愈的损害。另有研究探索短期的寒冷刺激效果,对比了放入-20℃的冰柜3、7、14、20 d的大鼠,发现14 d后的模型大鼠实验室指标差异最大,同时表现出显著的微循环障碍和活动减少<sup>[10]</sup>。

### 2.3 冠心病阳虚血瘀证

寒为阴邪,易伤阳气,冠心病阳虚血瘀证与寒凝血瘀证的建立方法比较相似。王恩慈等<sup>[11]</sup>在阿霉素损伤心肌组织的基础上,将冰柜刺激法改为较温和的冰水浴,以心肌酶和血浆B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)显著升高判断慢性心力衰竭大鼠制备成功,模型大鼠造模后体温显著降低,表现出精神萎靡、活动量减少、被毛疏松、身体蜷缩等症状,可辨证为阳虚证,并且证实了冰水浴法可提高心阳虚模型的成功率和成活率。冠心病的阳虚血瘀证模型可参考此研究。大鼠是一种不耐低湿度的动物,在实验中持续的冷水刺激容易引起大鼠的尾部坏死,导致模型的病灶不单一,但此类模型操作简便,价格低廉,仍有很强的借鉴意义。

### 2.4 冠心病气阴两虚证

由于动物难以表现出阴虚证的宏观表征,故建

立冠心病气阴两虚证动物模型的研究甚少<sup>[12]</sup>。严蓓等<sup>[13]</sup>采用连续 10 d 皮下注射异丙肾上腺素(2 mg/kg)结合睡眠剥夺复制冠心病气阴两虚证,心肌病理切片显示模型组心肌损伤严重,对比普萘洛尔、生脉注射液和丹参注射液 3 种药物的治疗效果,以方测证,结果显示生脉注射液对大鼠代谢的调节显著优于其余两组,说明该模型更可能与气阴两虚证对应,模型组内皮素-1 的显著升高也验证了气阴两虚证的形成。中医理论强调“劳则气耗”,睡眠剥夺可使大鼠的精神与身体过度劳累,以达到阴精亏损的病证。但同时,过多的睡眠剥夺作为一种高强度的刺激因素,会对小鼠的学习记忆造成损伤<sup>[14]</sup>,实验中需控制睡眠剥夺的持续时间、间隔时间及次数以达到理想的平衡。

### 3 手术联合中医病因致病建立冠心病病证结合模型

#### 3.1 冠心病气虚血瘀证

冠心病流行病学资料显示,气虚、血瘀、痰浊是冠心病患者中医证候中高频率出现的证素,尤其以气虚血瘀证为最常见的虚实夹杂证<sup>[15]</sup>。进食少则气血生化乏源,运动多则疲劳耗气,在此理论的基础上,饥饿配合力竭游泳、疲劳跑步运动等方法被广泛用于制备气虚血瘀证模型<sup>[16]</sup>。王瑾茜等<sup>[17]</sup>设置限食力竭游泳组(连续 21 d)、冠状动脉左前降支结扎组以及前两者复合组共 3 种方法复制冠心病气虚血瘀证模型,经对比伍喜良课题组“舌质 RGB 数据分布范围表”,发现仅复合组舌色归属于紫舌,并且复合组舌组织血栓素 A2 水平变化最大,进一步证实病证结合模型更符合气虚血瘀证的特点。黄烁等<sup>[18]</sup>结合结扎冠脉手术,在 Wistar 大鼠疲劳跑步运动 2、4、6 周时综合评价一般表征、舌象、脉象、心脏功能、血管内皮功能等一系列指标,发现 6 周后的大鼠开始表现出明显的气虚血瘀证特征,可判定为造模成功。疲劳跑步法需要在特定的小动物跑步机上操作,相比之下力竭游泳法限制较小,更为便廉,但动物有溺亡的风险,在实际操作中需要保持较高的专注度,并注意一些可能影响成模效果的细节之处,比如大鼠游泳持续时间会随着温度降低而减短,实验动物不擦拭可能使其受寒湿之邪影响等。王勇等<sup>[19]</sup>选用小型猪在冠状动脉前降支放置 Ameroid 缩窄环,记录小型猪在术后第 8、12 周的相关评价指标,表明模型向

“气虚血瘀证”演变。相较于大鼠、兔等动物,大型哺乳动物的优势在于其心脏与人类具有更高的相似性,劣势则是成本高、不易控制,同时大型动物实验伦理争议大,故相关的实验报道较少。

#### 3.2 冠心病脾虚痰浊证

王俊岩等<sup>[20]</sup>设 5 只广西巴马小型猪为正常组,予以普通饲料喂养,对模型组 5 只小型猪予以高脂饲料喂养,第 2 周行球冠球囊挤压伴拉伤手术,第 6 周开始每日用跑步机强迫小型猪力竭,直至第 24 周后取材。观察冠状动脉 HE 染色结果,发现模型组动脉内侧有硬化斑块形成,血管内膜损伤严重,因此可判定冠心病模型复制成功;成模后期小型猪出现食少、神疲乏力、倦怠等表现,可辨证为脾虚证;用 PCR array 芯片检测 15 种与脂质转运和代谢相关的基因水平,发现模型组中有 10 种基因出现显著上调或下调,验证了模型组小型猪脂质代谢出现异常。实验仅通过动物宏观表征评价脾虚痰浊证的成模效果,缺乏可信度,还应增加脾虚证相关的理化指标,如 D-木糖含量、胃泌素含量<sup>[21]</sup>。

#### 3.3 冠心病痰瘀互结证

痰瘀互结型冠心病的主要症状包括胸闷心痛、肢体沉重、形体肥胖、咯吐痰涎、舌质紫暗、舌苔厚腻及脉滑涩<sup>[22]</sup>。肥胖者多恣食膏粱厚味,脾胃运化失司,聚而成痰,痰浊血瘀交结凝滞,两者互为因果,因此,经高脂饲料喂养的动物模型可用于中医痰浊血瘀证的研究。李磊等<sup>[23]</sup>将 24 只小型猪随机分成正常组、模型组、丹蒞片组和生脉胶囊组,用高脂饲料喂养 15~20 kg 的小型猪,结合冠脉球囊拉伤内皮方法建立小型猪冠心病痰瘀互结证模型,予以方证相应的丹蒞片、不相应的生脉胶囊分别干预 8 周,结果显示丹蒞片组血脂水平、血液流变学、心室射血分数明显改善,心肌梗死面积比例降低,中医四诊评分趋向正常值,表现优于生脉胶囊组,反向验证了该模型归属于痰瘀互结证。王朔等<sup>[24]</sup>联合高脂饲料及冠状动脉左前降支结扎术建立冠心病痰瘀互结证大鼠模型,结果表明大鼠出现血脂异常,血液流变学表现为高凝状态,心脏 HE 切片可见脂质沉积、心肌纤维形态改变,可看作是“痰”和“瘀”的病理状态,更接近临床病理状态。

#### 3.4 冠心病气阴两虚证

任建勋等<sup>[25]</sup>尝试建立小型猪冠心病气阴两虚证模型,采用介入技术球囊封堵冠状动脉左前降支,

30 min 后释放球囊内压恢复血液再灌注,并分别以气阴两虚证的对应方(通脉养心丸和生脉胶囊)给药4周,以方测证。研究显示,模型组小型猪心肌梗死和缺血面积明显增加,心功能和相应的舌象、脉象评分明显降低,通脉养心丸和生脉胶囊对小型猪模型在心肌缺血再灌注损伤后期出现的舌象、脉象及血液流变学异常变化的均具有一定的改善作用。

## 4 手术联合药物干预建立冠心病病证结合模型

### 4.1 冠心病肾虚血瘀证

周晨芳等<sup>[26]</sup>采用冠状动脉左前降支结扎结合连续7 d皮下注射氢化可的松的方法制作肾虚血瘀冠心病大鼠模型,采取惊吓、置于寒冷环境并皮下注射氢化可的松的方法复制肾虚血瘀证大鼠模型,收集大鼠体质量、一般表征、呼吸频率、心电图、血液流变学等指标,认为两种模型都符合中医临床肾虚血瘀证的诊断标准。虽然肾虚模型应用已久,却鲜有研究将证型细分为肾阳虚、肾阴虚或肾精亏虚,导致此类研究难以进一步精准化。

### 4.2 冠心病心脾阳虚证

陈桦等<sup>[27]</sup>将100只Wistar大鼠随机等分成正常组、模型组和附子注射液高、中、低剂量组,模型组行肩胛骨间棕色脂肪组织切除术,术后用高脂饲料饲养,并置于19℃低温环境连续21 d,第22天开始每日予以脑垂体后叶素(10 U/kg)皮下注射1次,连续7 d,以复制冠心病心脾阳虚模型,以心电图ST段及T波改变、心功能E/A比例下降判定冠心病诱导成功,大鼠出现肛温降低、体质量下降、行为学改变(大便稀溏、动物蜷伏懒动、喜扎堆、毛发稀疏无光),即可判定为心脾阳虚证。该模型通过切除肩胛骨间棕色脂肪组织,减少大鼠热量储备,再以寒冷刺激,结合饮食油腻,模拟“寒伤中阳”过程<sup>[28]</sup>,选用客观指标评价心脾阳虚的建立,并用具有回阳救逆、温中健脾功效的附子理中汤进行反证,从正反两个方面对模型进行验证,具有很强的借鉴意义。

## 5 基因缺陷小鼠冠心病病证结合模型

研究者通过敲除或过表达脂蛋白代谢中的关键基因,成功繁育了易患动脉粥样硬化的小鼠。ApoE缺陷小鼠在普通饲料喂养下会出现严重的动脉粥样硬化病变,特别是在主动脉近端,如果给动物喂食高脂肪饮食,病变的发展会加速并广泛传播<sup>[29]</sup>。冯曼等<sup>[30]</sup>将40只ApoE<sup>-/-</sup>小鼠随机分成血瘀组(冠状动脉左

前降支结扎)、痰浊组(高脂饲料喂养)和痰瘀互结组(冠状动脉左前降支结扎+高脂饲料),12周后对比各组白细胞介素-6、内皮素、CD40蛋白、MMP-9蛋白等指标,发现痰瘀互结组的动脉粥样硬化程度更高。

## 6 总结与展望

冠心病的发病机制及防治研究成果丰富,相关的中药药理研究亦发展迅速,但由于中医药研究起步晚,前期动物研究大多采用西方的病理模型,使得疾病与方药之间缺乏证的连接,脱离了中医药理论的核心。直至20世纪60年代,邝安堃等<sup>[31]</sup>研制首例阳虚证模型,国内研究者广受启发。中医药疗效是建立在辨证论治的基础之上的,如今病证结合动物模型在基础研究中得到广泛应用,疾病模型可以更精准地体现疾病在特定阶段的证型表征,这让中医药疗效变得更有说服力。

目前,建立冠心病模型的方法有3种,即手术、药物、基因编辑,三者各有优劣。手术造模的优点是复制稳定性高,与冠心病的生理病理贴合度较好,尤其以冠状动脉左前降支结扎术为最佳<sup>[32]</sup>,此类模型要求研究人员具有成熟的手术经验,实验中尽可能由一名研究者进行统一操作,以保证每只动物术后引发心肌梗死的面积较为一致<sup>[33]</sup>;缺点是需要大量练习,术后死亡率偏高。药物造模的简便性则高于手术,需要在预实验中调整剂量,平衡药效与存活率。现阶段研发的基因缺陷小鼠模型稳定性高,但成本昂贵、血液样本量较少。

上述3种方式制备的西医病理模型在成模后即有自身的证候属性,或是借助观察动物的一般表征,或是基于“方证相应”的逻辑,以不同证型的代表方来验证,可以判断出该模型所归属的证型,如吴涛<sup>[34]</sup>经实验推测冠状动脉左前降支结扎诱导的心力衰竭模型为瘀阻心脉证。研究者可根据所需证型选择相匹配的西医病理因素,再根据中医病因理论,通过模拟六淫邪气、饮食失宜、劳逸失度等病因侵袭人体的过程,诱导“证”的模型,则能复制出较为理想的病证结合模型。

由于人与动物之间的生理构造、精神情志等各方面存在差距,在病证结合动物模型的研制上仍有很多难题待解决:(1)在中医辨证的过程中,患者的主观症状是必不可少的信息,由于动物无法表达疼痛、怕冷等症状,仍需研究者们挖掘出证型的特异性生物标志物以辅助诊断;(2)动物模型证候没有统一

的评价标准,例如力竭运动后的大鼠,有人将其归属于气虚证,有人则划分至脾虚证,不同实验之间的模型质量有差距;(3)不同刺激因素的组合方式不固定,且刺激量的比例缺少标准,经过多因素刺激后的动物可能表现出不属于目的疾病模型的兼症。综上所述,在造模的动物选择上,研究者应更注重选择与人体病理生理特点相近的动物,其次,在模型的构建方面,应注重寻找贴合冠心病证候病机和诊断性指标的病理特点,增加实验在临床应用上的可靠性,使冠心病中医证候动物模型更符合中医病因病机,从而真正符合临床研究和基础应用的需要。

## 参考文献

- [1] 梅 琼, 曾祥法. 976例冠心病中医复杂证候分布规律研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1370-1372.
- [2] 赵慧辉, 王 伟. 病证结合证候模型研究基本思路[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(12): 762-764.
- [3] 宋亚刚, 李 艳, 崔琳琳, 等. 中医药病证结合动物模型的现代应用研究及思考[J]. 中草药, 2019, 50(16): 3971-3978.
- [4] 陈可冀, 宋 军. 病证结合的临床研究是中西医结合研究的重要模式[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2006, 8(2): 1-5.
- [5] 廖家葳, 黄 薇, 刘国庆. 小鼠冠心病模型研究进展[J]. 生理科学进展, 2014, 45(3): 201-204.
- [6] 王 诗, 李 杰, 刘垠杏, 等. 基于小肠黏膜菌群及肠紧密连接探讨养心通脉方对冠心病血瘀证大鼠的作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(8): 85-92.
- [7] 赵 娟, 李相军, 孙 波, 等. 维生素 D<sub>3</sub>联合高脂饲料建立大鼠动脉粥样硬化模型[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(21): 3569-3571.
- [8] 王 朋, 杨明会, 李绍巨, 等. 冠心病心绞痛寒凝血瘀证动物模型的建立[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(3): 309-311.
- [9] 李驰坤, 靳宏光, 成光宇, 等. 冠心病寒凝血瘀证动物模型的建立及评价[J]. 吉林中医药, 2021, 41(9): 1209-1212.
- [10] 赵珊珊, 郝艳玲, 袁凤刚, 等. 寒凝血瘀证动物模型的建立和优化筛选[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(8): 1048-1049, 1079.
- [11] 王恩慈, 霍艳颖, 吴实权, 等. 慢性心阳虚大鼠模型制备改良研究[J]. 北京农学院学报, 2021, 36(4): 64-69.
- [12] 殷 佳, 宋彦奇, 潘 晔, 等. 基于临床文献探讨冠心病气阴两虚证动物模型的评价标准[J]. 中草药, 2017, 48(4): 798-802.
- [13] 严 蓓, 阿基业, 郝海平, 等. 气阴两虚证心肌缺血模型方证对应的代谢组学表征[J]. 药学报, 2011, 46(8): 976-982.
- [14] 刘 陶, 郁 婧, 钱召强, 等. 两种睡眠剥夺模型对小鼠情绪和学习记忆的影响[J]. 陕西师范大学学报(自然科学版), 2018, 46(5): 77-82.
- [15] 毕颖斐, 王贤良, 赵志强, 等. 冠心病现代中医证候特征的临床流行病学调查[J]. 中医杂志, 2017, 58(23): 2013-2019.
- [16] 李 祥, 张 悦, 张文智, 等. 气虚血瘀证动物模型的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 228-234.
- [17] 王瑾茜, 蔺晓源, 刘 侃, 等. 冠心病气虚血瘀证病证结合大鼠模型的建立研究[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(5): 602-609.
- [18] 黄 烁, 刘建勋, 李 磊, 等. 双参通冠方对冠心病气虚血瘀证大鼠的干预作用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 3109-3116.
- [19] 王 勇, 李 春, 啜文静, 等. 基于小型猪冠心病慢性心肌缺血模型气虚血瘀证的证候评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 233-237.
- [20] 王俊岩, 姜钧文, 宋 囡, 等. 脾虚痰浊动脉粥样硬化巴马小型猪冠状动脉粥样硬化相关基因差异性表达研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1532-1536.
- [21] 李亚欢, 张冬梅, 王淑艳, 等. 脾虚证动物模型研制概况[J]. 中医药导报, 2019, 25(1): 100-102.
- [22] 张书萌, 张湘卓, 曾雪芹, 等. 冠心病血瘀证亚型的中医方药论治研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(1): 57-60.
- [23] 李 磊, 刘建勋, 任建勋, 等. 小型猪痰瘀互结证冠心病的方证相应研究[J]. 药学报, 2017, 52(11): 1698-1704.
- [24] 王 朔, 梁 如, 许慧愚, 等. 高脂饲料联合结扎冠状动脉左前降支探讨冠心病痰瘀互结证大鼠模型的建立与评价[J]. 天津中医药, 2018, 35(10): 727-731.
- [25] 任建勋, 李 磊, 尹云泽, 等. 通脉养心丸对小型猪心肌缺血再灌注损伤后期气阴两虚证的干预作用[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1612-1616.
- [26] 周晟芳, 刘如秀, 尹琳琳, 等. 心肌缺血型冠心病肾虚血瘀病证结合模型研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(9): 56-59.
- [27] 陈 桦, 唐汉庆, 李晓华, 等. 冠心病心脾阳虚证动物模型的建立及附子理中汤的反证效果[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 224-227.
- [28] 唐汉庆, 卢 兰, 李晓华, 等. 附子注射液对冠心病心脾阳虚证模型大鼠离体心肌的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(8): 933-935, 976.
- [29] 欧海龙, 张礼林, 何晓兰, 等. ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化模型的建立[J]. 生命科学研究, 2015, 19(2): 141-144.
- [30] 冯 曼, 殷 佳, 王鹏伟, 等. 基于PPAR $\gamma$ 通路的冠心病痰瘀互结证小鼠发病机制研究[J]. 中草药, 2020, 51(5): 1273-1278.
- [31] 邝安堃, 吴裕焯, 丁 霆, 等. 某些助阳药对于大剂量皮质素所致耗竭现象的影响[J]. 中华内科杂志, 1963, 11(2): 113-116.
- [32] 徐舒婷, 方晓艳, 王 萍, 等. 基于中西医临床病证特点的冠心病心绞痛动物模型分析[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(4): 92-96.
- [33] 李文佳, 王冰梅, 蔺禹帆, 等. 冠脉结扎术制备大鼠慢性心衰模型的实验改良[J]. 中国中医急症, 2017, 26(11): 1973-1976.
- [34] 吴 涛. 基于中药制剂干预心肌梗死心衰大鼠的中医证型研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.

(本文编辑 匡静之)