

本文引用:荆晓朔,汪顺伟,欧颖,张少辉,李静,李亮.益气活血自拟方对冠心病气虚血瘀证大鼠心功能的影响[J].湖南中医药大学学报,2023,43(2):211-217.

## 益气活血自拟方对冠心病气虚血瘀证 大鼠心功能的影响

荆晓朔<sup>1,2</sup>,汪顺伟<sup>1,2</sup>,欧颖<sup>1,2</sup>,张少辉<sup>1,2</sup>,李静<sup>1,2</sup>,李亮<sup>1,2\*</sup>

1.湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室,湖南长沙410208;

2.湖南中医药大学中医心肺病证辨证与药膳食疗重点实验室,湖南长沙410208

**【摘要】目的** 探讨益气活血自拟方(YQHXF)对冠心病气虚血瘀证大鼠心功能的保护作用。**方法** 将24只雄性SD大鼠随机分为假手术组、模型组、YQHXF组(17.1 g/kg)和西药组(单硝酸异山梨酯3.6 mg/kg),每组6只。除假手术组外,其余各组均采用“结扎冠状动脉左前降支合并游泳力竭”的方法制备冠心病气虚血瘀证动物模型,假手术组只穿线不结扎。造模结束后,分别对YQHXF组及西药组予以灌胃干预28 d。观察大鼠一般状态、体质量、心电图、血液流变学指标变化,彩色多普勒超声检查心功能,HE、Masson染色观察心脏组织。**结果** 造模后7、14、28 d,与假手术组比较,模型组体质量显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,YQHXF组和西药组体质量显著升高( $P<0.01$ )。造模后7、14 d,与西药组比较,YQHXF组体质量显著降低( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。与假手术组比较,模型组一般状态变差,心电图ST段抬高,心肌纤维排列紊乱,心肌细胞出现肿大、坏死,且有炎症细胞浸润,心肌纤维化增加;左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening, LVFS)均显著降低( $P<0.01$ ),左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic internal dimension, LVEDID)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic internal dimension, LVESID)、红细胞聚集指数、卡松黏度、全血黏度(低、中、高切黏度)、胶原容积分数均显著升高( $P<0.01$ )。与模型组比较,YQHXF组和西药组一般状态改善,心电图ST段降低,心肌纤维排列整齐,心肌细胞结构及形态改善,炎症细胞减少,心肌纤维化减少;LVEF、LVFS均显著升高( $P<0.01$ ),LVEDV、LVESV、LVEDID、LVESID、红细胞聚集指数、卡松黏度、全血黏度(低、中、高切黏度)、胶原容积分数均显著降低( $P<0.01$ )。与西药组比较,YQHXF组心肌纤维减少;高切黏度、胶原容积分数显著降低( $P<0.01$ )。**结论** YQHXF可以明显改善大鼠一般状态,调节血液流变学指标,抑制心肌组织病理损伤,提高心功能,从而有效治疗冠心病气虚血瘀证。

**【关键词】** 益气活血自拟方;冠心病;气虚血瘀证;病证结合;动物模型

**【中图分类号】**R256.29

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.02.006

### Intervention effects of self-drafted Yiqi Huoxue Formula on heart function of rats with coronary heart disease of qi deficiency induced blood stasis pattern

JING Xiaoshuo<sup>1,2</sup>, WANG Shunwei<sup>1,2</sup>, OU Ying<sup>1,2</sup>, ZHANG Shaohui<sup>1,2</sup>, LI Jing<sup>1,2</sup>, LI Liang<sup>1,2\*</sup>

1. Provincial Key Laboratory of TCM Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. Key Laboratory of TCM Heart and Lung Pattern Differentiation & Medicated Diet and Dietotherapy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the protective effects of self-drafted Yiqi Huoxue Formula (YQHXF) on the heart

**【收稿日期】**2022-07-20

**【基金项目】**国家自然科学基金项目(81874429);湖南省教育厅重点项目(19A380);湖南省中医药科研计划项目重点项目(202004)。

**【第一作者】**荆晓朔,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病。

**【通信作者】**\*李亮,男,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:superliang@126.com。

function in rats with coronary heart disease of qi deficiency induced blood stasis pattern. **Methods** A total of 24 male SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, YQHXF (17.1 g/kg) group and western medicine group (isosorbide mononitrate 3.6 mg/kg), with 6 rats in each group. Except for sham operation, animal models of coronary heart disease of qi deficiency induced blood stasis pattern were prepared by "ligation of left anterior descending coronary artery and swimming exhaustion" in the other groups. Only thread without ligation for the sham operation group was conducted. After modeling, YQHXF group and western medicine group were given gavage intervention for 28 d. The general state, body weight, electrocardiogram and hemorheology indexes of the rats were observed. The cardiac function was tested by color Doppler ultrasound, and the heart tissues were observed by HE and Masson staining. **Results** Compared with sham operation group, the body weight of model group decreased significantly 7, 14 and 28 d after modeling ( $P<0.01$ ). Compared with model group, body weight of YQHXF group and western medicine group significantly increased 7, 14 and 28 d after modeling ( $P<0.01$ ). Compared with sham operation group, the general state of the model group became worse, the ST segment of the electrocardiogram was significantly elevated, the arrangement of myocardial fibers was obviously disordered, the myocardial cells were swollen, necrotic and infiltrated by inflammatory cells, and the myocardial fibrosis increased; left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fraction shortening (LVFS) of model group were lower ( $P<0.01$ ), while left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic internal dimension (LVEDID), left ventricular end-systolic internal dimension (LVESID), erythrocyte aggregation index, Casson viscosity, whole blood viscosity (low, medium and high shear viscosity) and collagen volume fraction were higher ( $P<0.01$ ). Compared with model group, the general state of the YQHXF group and the western medicine group was improved, the ST segment of the electrocardiogram was reduced, the myocardial fibers were arranged neatly, the structure and morphology of the myocardial cells were improved, the inflammatory cells and the myocardial fibrosis were less. LVEF and LVFS of YQHXF group and western medicine group were higher ( $P<0.01$ ), while LVEDV, LVESV, LVEDID, LVESID, erythrocyte aggregation index, Carson viscosity, whole blood viscosity (low, medium and high shear viscosity) and collagen volume fraction were lower ( $P<0.01$ ). Compared with western medicine group, the myocardial fibers in the YQHXF group were reduced; high shear viscosity and collagen volume fraction decreased significantly ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Self-drafted Yiqi Huoxue Formula can significantly improve the general state of rats, regulate blood rheological indicators, inhibit myocardial tissue pathological damage, and improve cardiac function, thereby effectively treating coronary heart disease of qi deficiency induced blood stasis pattern.

[**Keywords**] self-drafted Yiqi Huoxue Formula; coronary heart disease; qi deficiency induced blood stasis pattern; differentiation of disease and pattern; animal model

心血管疾病严重威胁人类健康,流行病学调查显示,心血管疾病死亡率占全球总死亡率的 1/3<sup>[1]</sup>,其中,冠心病最为常见<sup>[2]</sup>。冠心病是由于冠状动脉粥样硬化,使管腔狭窄或阻塞,或冠状动脉痉挛导致心肌缺血缺氧而引起的心脏病<sup>[3]</sup>。冠心病归于中医学“胸痹”“心悸”等范畴,主要病机为心脉痹阻。气虚血瘀证是冠心病的核心证候,并贯穿疾病发生发展的始终<sup>[4]</sup>。益气活血自拟方(YQHXF)是本课题组前期研究糖尿病性心肌病气阴两虚、痰瘀互结证的加味生脉补心丹<sup>[5-6]</sup>进一步完善的处方,临床治疗冠心病

气虚血瘀证疗效显著。

病证结合动物模型的制备能够深入了解疾病证候且研究有效中药作用机制,是实现中医药现代化发展的关键<sup>[7-8]</sup>。为深入研究临床冠心病气虚血瘀证的治疗方法,本研究采用“结扎冠状动脉左前降支合并游泳力竭”的方法制备冠心病气虚血瘀证大鼠模型,通过观察 YQHXF 对模型大鼠一般状态、体质量的改变情况,以及对大鼠心电图、血液流变学指标、心功能及病理形态学的影响,从而为 YQHXF 对冠心病气虚血瘀证患者的临床治疗提供可靠的实验依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物

选用 24 只 SPF 级健康雄性 SD 大鼠,6~8 周龄,体质量(220±20) g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,使用许可证号:SYXK(湘)2019-0009。饲养于湖南中医药大学实验动物中心,温度 22~26 ℃,相对湿度 40%~70%,每笼 3 只。适应性喂养 7 d 后进行造模及灌胃干预。每日定时定量喂食,自由饮水。本研究经湖南中医药大学实验动物伦理委员会审批通过,伦理编号:LLBH-202111200002。

### 1.2 药物及主要试剂

YQHXF 由黄芪 20 g、丹参 15 g、太子参 10 g、水蛭 6 g、红花 8 g、当归 12 g、桂枝 10 g、桃仁 8 g、炙甘草 6 g 组成,中药饮片经现代工艺制成中药颗粒剂,由湖南省中医药研究院提供。单硝酸异山梨酯片(鲁南贝特制药有限公司,批号:07201217);注射用青霉素钠(华北制药股份有限公司,批号:F1052112);异氟烷(天津瑞普生物药业有限公司,批号:20210804);盐酸利多卡因注射液(山东华鲁制药有限公司,批号:XB21J08);生理盐水(四川科伦药业股份有限公司,批号:C22011704);TM-100 型医用超声耦合剂(天津津亚科技发展有限公司,批号:20190041);4%多聚甲醛通用型组织固定液(北京兰杰柯科技有限公司,批号:71041800);DAB 显色试剂盒(批号:ZLI-9018)、PBS 缓冲液粉末(批号:ZLI-9062)、通用二部法检测试剂盒(批号:PV-9000)均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;Masson 三色染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号:G1340-7);伊红染液(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号:CR2205132);无水苏木色精(国药集团化学试剂有限公司,批号:20210529)。

### 1.3 主要仪器

电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司,型号:ME204);数字心电图机(广州三锐电子科技有限公司,型号:ECG-5512G);呼吸机(深圳瑞沃德生命科技有限公司,型号:R407);麻醉机(长沙临科仪器设备有限公司,型号:GOWE F680);全自动血液流变测试仪(北京赛科希德科技发展有限公司,型号:SA-5600);便携式数字化彩色超声诊断仪(苏州

飞依诺科技有限公司,型号:VINNO 6);全自动封闭式生物组织脱水机(孝感耀楚医疗器械科技有限公司,型号:YT-12K);石蜡包埋机(型号:39507)、半自动轮转式切片机(型号:38355)均购自意大利 Diapath 公司;摊片机(济南博科医疗器械有限公司,型号:BT-1/B);光学显微镜(厦门麦克奥迪光学仪器有限公司,型号:BA410E/B);超低温冰箱(美国 Thermo 公司,型号:902GP)。

### 1.4 模型制备及分组干预

大鼠适应性喂养 7 d 后,随机分为 4 组:假手术组、模型组、YQHXF 组、西药组(单硝酸异山梨酯),每组 6 只。除假手术组外,将所有大鼠的冠状动脉左前降支进行结扎(术前禁食 12 h),以制备大鼠血瘀模型<sup>[9]</sup>。大鼠全身麻醉状态下,仰卧位固定于鼠板上,脱毛备皮,行气管插管术,以小动物呼吸机维持呼吸,随后用手术剪在心前区位置处剪开皮肤长约 3 cm,用镊子钝性分离皮下肌肉,拉钩扩大手术视野,暴露心脏,在左心耳下方用 6 号医用缝合线结扎冠状动脉左前降支,结扎后缝合肌肉和皮肤。假手术组只穿线不结扎。成模标准:结扎部位以下心肌即刻变白、心脏搏动减弱且心电图表现为 ST 段弓背抬高和(或)T 波高耸,或与其形成单向曲线<sup>[10]</sup>。术后连续 3 d 肌内注射 0.2 mL 青霉素钠以抗感染。术后 3 d,除假手术组外,其余所有大鼠进行“力竭游泳”14 d,以制备大鼠气虚模型<sup>[11]</sup>。将大鼠放入 40 cm×30 cm×50 cm 的桶内游泳,室温 24~25 ℃,水温 22~25 ℃,水深 30 cm,保证大鼠尾部无法接触桶底,当大鼠沉入水中,头部在 10 s 内不能浮出水面时,快速将其捞出,用毛巾擦干,放回鼠笼。成模标准:精神萎靡、四肢无力、毛发易脱落、叫声低弱、蜷缩扎堆、嗜睡<sup>[11]</sup>。力竭游泳造模的同时,控制摄食量。

本课题组前期研究结果表明,高剂量的 YQHXF 改善冠心病气虚血瘀证效果明显,因此,本实验直接采取 YQHXF 高剂量(即等效剂量的 2 倍)进行实验,按照 70 kg 成人和 200 g 大鼠的体表面积换算公式<sup>[12]</sup>计算治疗剂量,YQHXF 剂量为 17.1 g/kg;西药组单硝酸异山梨酯剂量为 3.6 mg/kg;假手术组和模型组大鼠每日给予生理盐水灌胃。各组大鼠造模成功后,第 2 天开始进行药物干预,连续灌胃 28 d。

## 1.5 指标检测

1.5.1 一般状态评价 在药物干预前后对大鼠活动状态、舌象、爪甲颜色等变化进行观察记录。分别于不同时间段观察各组大鼠中医宏观表征,对“气虚”“血瘀”进行定性比较。

1.5.2 体质量监测 记录各组大鼠造模前及造模后 7、14、28 d 的体质量,观察各组大鼠体质量变化。

1.5.3 心电图采集 在大鼠麻醉状态下,连接数字心电图机,采集治疗后各组大鼠的心电图。

1.5.4 超声检测心功能指数 末次灌胃后 12 h,将大鼠仰卧固定,超声检测心功能。记录大鼠左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening, LVFS)、左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic internal dimension, LVEDID)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic internal dimension, LVESID)。

1.5.5 血液流变学检测 心电图及超声检测后,大鼠腹主动脉取血,在 2~3 h 内采用全自动血液流变测试仪进行血液流变学检测,比较各组大鼠的卡松黏度、红细胞聚集指数、全血黏度。

1.5.6 HE 染色 剪下心脏,用生理盐水灌注冲洗干净后放置于 4%多聚甲醛中固定并室温储存。经脱水、石蜡包埋后进行切片,用于苏木精、伊红染色。最后以适量中性树胶封片,在光学显微镜高倍镜视野下,随机挑选各组玻片进行拍照,每组选 6 张玻片,每张玻片随机选择 6 个不同视野。

1.5.7 Masson 染色 经脱水、包埋好的心脏样本完成切片后进行 Masson 染色,方法按染色试剂盒说明书操作,完成中性树胶封片后在显微镜下观察,每组随机选 6 张玻片,每张切片随机选择 6 个不同视野拍照。保存图片后使用 Image J 软件进行纤维化定量,分析心肌胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)。

## 1.6 统计方法

采用 GraphPad Prism 8.0.2 软件对数据进行统计分析。数据均以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,均符合正态性和方差齐性,多组间比较采用单因素方差分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠一般状态

假手术组状态良好,毛色洁白有光泽;与假手术组比较,模型组精神萎靡、毛发黯淡、行动迟缓、嗜睡且便稀;与模型组比较,YQHXF 组和西药组精神状态显著改善,毛色有光泽,自主活动度增加。

### 2.2 各组大鼠体质量变化

造模前,各组体质量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。造模后 7、14、28 d,与假手术组比较,模型组体质量显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,YQHXF 组和西药组体质量显著升高( $P<0.01$ )。造模后 7、14 d,与西药组比较,YQHXF 组体质量显著降低( $P<0.05, P<0.01$ )。造模后 28 d,YQHXF 组与西药组间体质量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 1。

表 1 各组大鼠的体质量比较( $\bar{x}\pm s, g, n=6$ )

组别	造模前	造模后 7 d	造模后 14 d	造模后 28 d
假手术组	233.70±3.62	259.30±5.43	316.70±6.50	355.00±15.79
模型组	230.70±6.15	231.30±4.55 <sup>▲▲</sup>	250.80±5.49 <sup>▲▲</sup>	303.50±11.04 <sup>▲▲</sup>
YQHXF 组	233.20±4.79	256.70±9.33 <sup>###</sup>	275.30±12.44 <sup>###</sup>	334.30±14.24 <sup>##</sup>
西药组	235.50±6.09	267.30±5.79 <sup>##</sup>	310.00±9.96 <sup>##</sup>	333.80±14.63 <sup>##</sup>

注:与假手术组比较,▲▲ $P<0.01$ ;与模型组比较,### $P<0.01$ ;与西药组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

### 2.3 各组大鼠心电图结果

与假手术组比较,模型组心电图 ST 段显著抬高,类似“弓背向上”。与模型组比较,YQHXF 组和西药组心电图 ST 段均不同程度降低。详见图 1。

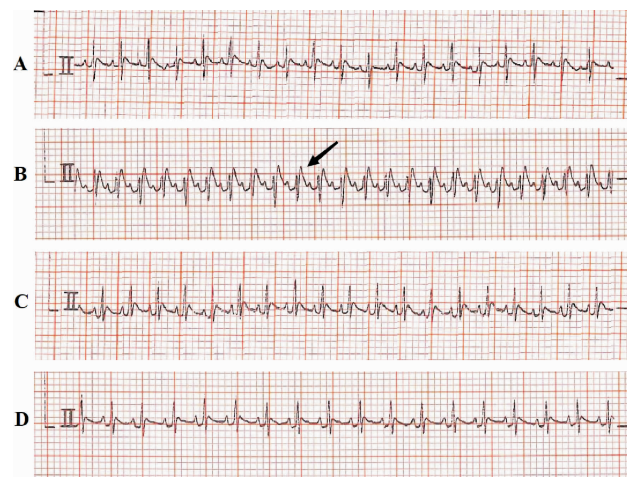


图 1 各组大鼠心电图结果

注:A.假手术组;B.模型组;C. YQHXF 组;D.西药组。箭头处 ST 段显著抬高。

## 2.4 各组大鼠心功能情况

与假手术组比较,模型组 LVEF、LVFS 均显著降低( $P<0.01$ ),LVEDV、LVESV、LVEDID、LVESID 均显著升高( $P<0.01$ )。与模型组比较,YQHXF 组和西药组 LVEF、LVFS 均显著升高( $P<0.01$ ),LVEDV、LVESV、LVEDID、LVESID 均显著降低( $P<0.01$ )。西药组与 YQHXF 组间 LVEF、LVFS、LVEDV、LVESV、LVEDID、LVESID 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。详见图 2、表 2。

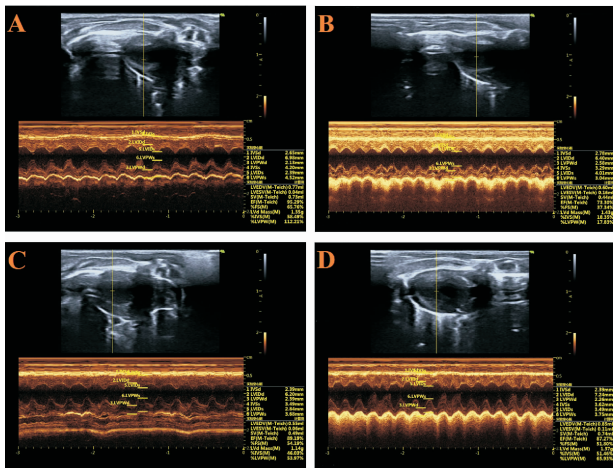


图 2 各组大鼠超声心动图

注:A.假手术组;B.模型组;C. YQHXF 组;D.西药组。

## 2.5 各组大鼠血液流变学结果

与假手术组比较,模型组红细胞聚集指数、卡松黏度、全血黏度(低、中、高切黏度)均显著升高( $P<0.01$ )。与模型组比较,YQHXF 组和西药组红细胞聚集指数、卡松黏度、全血黏度(低、中、高切黏度)均显

著降低( $P<0.01$ )。与西药组比较,YQHXF 组高切黏度显著降低( $P<0.01$ )。西药组与 YQHXF 组间红细胞聚集指数、卡松黏度、低切黏度、中切黏度比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 3。

## 2.6 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果

假手术组心肌结构规则,纤维排列紧密,细胞核完整且排列整齐。与假手术组比较,模型组心肌纤维排列明显紊乱,心肌细胞出现肿大、坏死且有炎症细胞浸润。与模型组比较,YQHXF 组和西药组心肌纤维排列整齐,心肌细胞结构及形态改善,炎症细胞减少。其中,YQHXF 组改善较明显。详见图 3。

## 2.7 各组大鼠心肌组织 Masson 染色结果

与假手术组比较,模型组心肌间质发现大量胶原纤维变成蓝色,CVF 显著升高( $P<0.01$ )。与模型组比较,YQHXF 组和西药组中蓝色胶原纤维减少,CVF 显著降低( $P<0.01$ )。与西药组比较,YQHXF 组心肌纤维化减少,CVF 显著降低( $P<0.05$ )。详见图 4、表 4。

## 3 讨论

近年来,心血管疾病中冠心病的发病率愈发升高<sup>[13]</sup>,其中,气虚血瘀证是该病临床中常见的证型之一,本证因气虚而无力推动血液运行,致血液停滞不前,痹阻于心脉,形成瘀血而引发<sup>[14]</sup>。为了更好地了解冠心病气虚血瘀证潜在的发病机制,需要建立合适的病证结合动物模型来探索相应的作用靶点和临

表 2 各组大鼠彩色多普勒超声检查结果比较( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	LVEF/%	LVFS/%	LVEDV/mL	LVESV/mL	LVEDID/mm	LVESID/mm
假手术组	87.72±3.64	52.83±4.95	0.70±0.08	0.10±0.03	6.62±0.68	3.49±0.31
模型组	69.04±8.74 <sup>▲▲</sup>	34.85±6.10 <sup>▲▲</sup>	1.34±0.45 <sup>▲▲</sup>	0.43±0.25 <sup>▲▲</sup>	9.13±0.43 <sup>▲▲</sup>	5.50±1.10 <sup>▲▲</sup>
YQHXF 组	87.27±2.20 <sup>###</sup>	51.24±2.00 <sup>###</sup>	0.73±0.13 <sup>###</sup>	0.10±0.02 <sup>###</sup>	6.94±0.50 <sup>###</sup>	3.51±0.12 <sup>###</sup>
西药组	85.08±5.75 <sup>###</sup>	49.78±6.81 <sup>###</sup>	0.86±0.15 <sup>#</sup>	0.14±0.08 <sup>###</sup>	7.34±0.54 <sup>###</sup>	3.53±0.67 <sup>###</sup>

注:与假手术组比较,▲▲ $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>###</sup> $P<0.01$ 。

表 3 各组大鼠血液流变学指标比较( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	红细胞聚集指数	卡松黏度/(mPa·s)	全血黏度/(mPa·s)		
			低切黏度	中切黏度	高切黏度
假手术组	4.26±0.60	3.88±0.28	21.38±5.01	4.08±0.29	3.04±0.37
模型组	7.24±0.66 <sup>▲▲</sup>	5.83±0.45 <sup>▲▲</sup>	42.48±4.30 <sup>▲▲</sup>	7.26±0.49 <sup>▲▲</sup>	5.69±0.45 <sup>▲▲</sup>
YQHXF 组	4.60±0.86 <sup>###</sup>	3.73±0.56 <sup>###</sup>	23.61±4.21 <sup>###</sup>	4.91±1.14 <sup>###</sup>	3.22±0.67 <sup>***</sup>
西药组	5.49±0.42 <sup>###</sup>	4.29±0.62 <sup>###</sup>	27.73±1.56 <sup>###</sup>	5.65±0.24 <sup>###</sup>	4.35±0.24 <sup>###</sup>

注:与假手术组比较,▲▲ $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>###</sup> $P<0.01$ ;与西药组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。

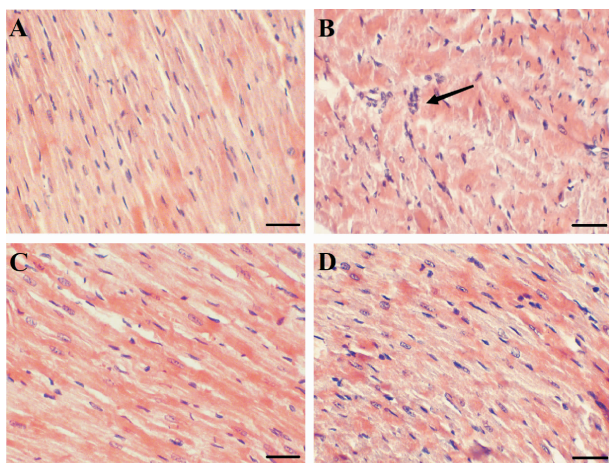


图3 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果( $\times 400$ , bar=50  $\mu\text{m}$ )

注:A.假手术组;B.模型组;C. YQHXF 组;D.西药组。箭头处示心肌细胞变形,有炎症细胞浸润。

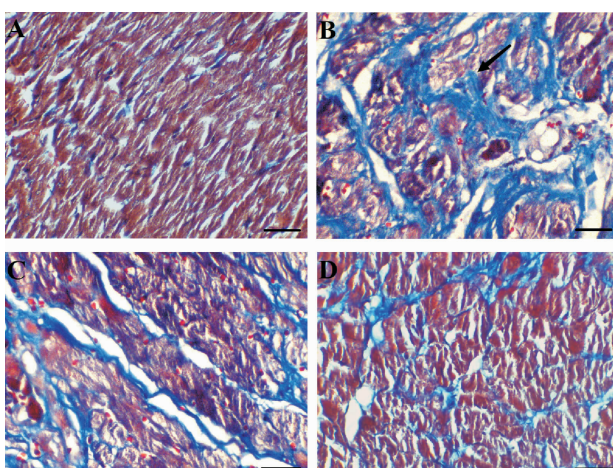


图4 各组大鼠心肌组织 Masson 染色结果( $\times 400$ , bar=50  $\mu\text{m}$ )

注:A.假手术组;B.模型组;C. YQHXF 组;D.西药组。箭头处示心肌间质出现大量蓝色胶原纤维。

表4 各组大鼠心肌组织 CVF 比较( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

组别	CVF/%
假手术组	9.86 $\pm$ 1.37
模型组	41.46 $\pm$ 3.17 <sup>▲▲</sup>
YQHXF 组	19.21 $\pm$ 3.23 <sup>*#</sup>
西药组	23.50 $\pm$ 1.90 <sup>#</sup>

注:与假手术组比较,▲▲ $P<0.01$ ;与模型组比较,## $P<0.01$ ;与西药组比较,\* $P<0.05$ 。

床治疗药物<sup>[15]</sup>。病证结合动物模型的建立研究为中医基础过渡到临床治疗提供了理论依据,已成为疾病证候研究的必然趋势<sup>[16]</sup>。随着中医“证”本质的深入研究,多学科参与,病证结合动物模型飞速发展,充分体现出中医辨病辨证的理念。

本实验通过“结扎冠状动脉左前降支合并游泳力竭”的方法制备冠心病气虚血瘀证动物模型,其中,结扎冠状动脉可直接造成心肌缺血使大鼠呈

现“血瘀”状态,强迫大鼠游泳使之疲劳耗气且限制饮食导致气血生化不足而呈现“气虚”状态。本研究结果显示,模型组大鼠出现精神萎靡、毛发黯淡、行动迟缓、嗜睡且便秘的体征,与假手术组比较,模型组大鼠体质量明显降低( $P<0.01$ )。心电图是诊断心肌缺血的主要方法之一<sup>[17]</sup>,通过分析心电图 ST 段变化可以判断心肌缺血的严重程度<sup>[18]</sup>。模型组大鼠心电图 ST 段显著抬高,即出现心肌缺血特异性表现;彩色多普勒超声检查结果显示,模型组大鼠心功受损严重。血液流变学指标是反应机体血流情况的重要指标,可判定血瘀程度<sup>[19]</sup>。与假手术组比较,模型组红细胞聚集指数、卡松黏度、全血黏度(低、中、高切黏度)均显著升高( $P<0.01$ )。HE 染色显示,模型组大鼠心肌纤维排列明显紊乱,心肌细胞出现肿大、坏死且有炎症细胞浸润。Masson 染色显示,模型组大鼠心肌间质有大量蓝色的胶原纤维出现。通过观察模型组大鼠的一般状态、体质量、心电图、彩色多普勒超声检查、血液流变学指标以及形态学染色的结果,可发现模型组大鼠符合冠心病气虚血瘀证的证候表现。

研究表明,治疗冠心病气虚血瘀证以益气活血为基本法<sup>[20]</sup>,YQHXF 方由黄芪、丹参、太子参、水蛭、当归、桂枝、红花、桃仁、炙甘草 9 味药组成,方中黄芪益气,丹参活血,二味共为君药;太子参助黄芪以增强养阴益气之功,水蛭增丹参破血逐瘀之效,二者共为臣药使瘀祛而不伤正;配以当归通心生血,红花、桃仁活血通经、祛瘀止痛,桂枝温通经脉、助阳化气,诸药配伍具有益气活血、化瘀通络之功效。本实验结果表明,YQHXF 干预后大鼠一般状态显著改善且自主活动度高,体质量升高,心电图 ST 段降低,心功能提高,血液黏稠度降低,心肌细胞及纤维结构、形态改善,炎症细胞浸润减少,心肌纤维化程度降低,从而缓解气虚血瘀的症状。通过上述实验结果证明,本课题组自拟方 YQHXF 治疗冠心病气虚血瘀证疗效显著。

综上所述,通过结扎大鼠冠状动脉左前降支、力竭游泳且限制饮食多因素复合制备的冠心病气虚血瘀证动物模型符合中医证候特征和西医病理学改变。该造模方法符合中医病因病机的发展规律,对模型动物的评价确切。YQHXF 中益气药与活血药配

伍对模型大鼠的气虚血瘀状态有一定的治疗作用,其可改善大鼠一般状态及心电图结果,降低血液黏稠度,减少心肌炎症细胞浸润,降低心肌纤维化程度,提高心功能,为临床治疗冠心病气虚血瘀证提供了一定的理论依据。

## 参考文献

- [1] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 study[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76(25): 2982–3021.
- [2] GUPTA R, WOOD D A. Primary prevention of ischaemic heart disease: Populations, individuals, and health professionals [J]. Lancet, 2019, 394(10199): 685–696.
- [3] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J].中国心血管病研究,2021,19(7):582–590.
- [4] 张婉勤,吕仕超,朱亚萍,等.冠心病气虚血瘀证的证候学研究现状[J].中医杂志,2021,62(12):1092–1096.
- [5] 潘继兴,邓文祥,曾光,等.加味生脉补心丹对冠心病气虚血瘀证大鼠动脉粥样硬化的影响[J].中国中医急症,2016,25(7):1303–1306.
- [6] 吴华英,夏帅帅,黄惠勇,等.加味生脉补心丹对 2 型糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用[J].湖南中医药大学学报,2019,39(4):453–458.
- [7] 李磊,刘建勋,任钧国,等.中医药动物模型研究现状及展望[J].中国比较医学杂志,2022,32(1):104–110.
- [8] 王靖怡,高嘉良,王阶.病证结合动物模型研究概述[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(7):2160–2164.
- [9] 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.
- [10] 李静,钟森杰,李亮,等.基于尿液代谢组学的冠心病血瘀证模型大鼠生物学基础研究[J].中国中医药信息杂志,2021,28(3):63–68.
- [11] 谭辉,尹婷婷,邓勇,等.益气活血中药脑络欣通促进脑缺血气虚血瘀证大鼠脑血管再生及机制[J].细胞与分子免疫学杂志,2020,36(8):712–718.
- [12] 叶兆伟.中药药理学[M].重庆:重庆大学出版社,2015:268.
- [13] GASKA I, SYGIT K M, CIPORA E, et al. Factors determining health behaviours of the 50+ population with cardiovascular diseases[J]. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2020, 27(1): 99–105.
- [14] 刘挺,曹守沛.冠状动脉粥样硬化性心脏病气虚血瘀证中医证治研究[J].中医临床研究,2022,14(4):130–133.
- [15] LIAO J W, HUANG W, LIU G. Animal models of coronary heart disease[J]. Journal of Biomedical Research, 2015, 30(1): 3–10.
- [16] 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.
- [17] 孟祥芳.动态心电图诊断无症状心肌缺血的价值分析[J].中国继续医学教育,2021,13(18):121–124.
- [18] 王汝. ST 抬高急性心肌梗死 J 波引起心律失常的分析[J].中国实用医药,2022,17(8):46–48.
- [19] 刘畅,邱新萍,马万千.加减消痹汤配合针刺对糖尿病周围神经病变炎症因子和血液流变学指标的影响研究[J].中华中医药学刊,2021,39(12):117–120.
- [20] 乔利杰,彭广操,卫靖靖,等.基于文献研究分析冠心病心力衰竭气虚血瘀证的用药规律[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(9):176–183.

(本文编辑 黎志清)