

冠心病心肌缺血血瘀证动物模型分型综述^①

冯悦¹, 黄岑汉^{2②}, 唐汉庆², 庞路路¹, 宁晚玲¹, 刘燕平¹, 赵秋华²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001 E-mail: 1004615526@qq.com;

2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000)

摘 要: 总结近几年冠心病心肌缺血血瘀证动物模型分型研究的相关文献, 从气虚血瘀、痰瘀互结、寒凝血瘀、阳虚血瘀四个方面综述了其现代动物模型的制备和其相关指标的最新进展, 为冠心病心肌缺血血瘀证动物模型的建立和研究提供文献参考依据。

关键词: 冠心病; 血瘀; 模型动物; 综述

中图分类号: R-332

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)05-0527-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.05.025

冠心病(冠状动脉粥样硬化性心脏病)也叫缺血性心脏病, 属中医学“胸痹”、“真心痛”范畴, 是当前国内外最常见和危害最大的心脏病^[1]。1990 年中国中西医结合学会心血管学会修订的“冠心病中医辨证标准”将冠心病分为标实和本虚两类: 标实证包括痰浊、血瘀、气滞、寒凝四型, 本虚证包括气虚、阳虚、阴虚、阳脱四型^[2]。随着现代医学对冠心病病因病机研究的深入, 认为气虚血瘀为冠心病的基本病因^[3], 血瘀是病理关键。现有研究表明, 稳定型心绞痛多为气虚; 不稳定型心绞痛以血瘀、气滞、寒凝等实性证素为主^[4]。张明雪等^[5]认为心发生病变气虚是基础, 其他如寒凝、痰浊、气滞均是在此基础上发展而来, 寒凝、痰浊、气滞均可导致或加重血瘀。

医学科学不断发展的今天, 动物实验有着不可替代的作用, 动物模型的建立, 可以更好更直观地观察科学研究指标。中医动物模型是中医药现代化过程中具有承上启下重要作用的环节^[6], 病证结合动物模型是基于动物表征与生物学指标, 模拟临床辨病、辨证的一类模型, 是探求中医证候的生物学基础和评价中医药疗效的前提与关键^[7]。因而在中医冠心病心肌缺血血瘀证的研究中, 需要建立其动物模型。现就冠心病心肌缺血血瘀证不同分型的动物模型制备及其相关指标综述如下:

1 气虚血瘀型

该模式的理论依据为“气为血之帅, 血为气之母”。据不完全统计, 气虚血瘀动物模型的制备有两种: 一种是复合造模法, 即先建气虚模型, 再造心肌缺血模型的方法^[8-9]; 另一种是通过冠状动脉结扎或者注射垂体后叶素制备血瘀模型^[10-11], 该模型从“血瘀证”向“气

虚血瘀证”发生了过渡与演变^[12]。术后 7~28 d 为气虚血瘀证稳定的时间段^[13]。造模结束后, 气虚血瘀模型各组出现明显的蜷缩少动(气短乏力)、眼球暗红、不同程度的稀便、对抗性降低、毛发结穗打卷等症状, 提示气虚血瘀证造模成功^[8]。

刘洁等^[9]在冠心病气虚血瘀证模型制备时, 采用小鼠气虚血瘀证模型与心肌缺血模型结合的方法造模。予以小鼠每日摄食量的 60% 高脂饲料进行饥饿喂养 4 周, 以完成气虚血瘀证模型的制备。后按 30 U/kg 剂量注射垂体后叶素, 观察心率和 T 波高度变化来判断心肌缺血造模是否成功。李玲秀等^[10]采用小鼠冠状动脉结扎复制冠心病心气虚模型, 得出血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)与心肌肌钙蛋白 I(cTnI)含量水平的变化与气虚型胸痹的发病机制有一定的相关性。冯玄超等^[11]利用左冠状动脉结扎术制备大鼠心肌梗死后心力衰竭动物模型, 通过宏观表征(根据游泳力竭实验结果、呼吸频率、爪颜色等, 来确立术后 7~28 d 模型大鼠主要表现是否为气虚血瘀证)判定该疾病模型的证候属性。詹亚梅等^[14]则通过腹腔注射异丙肾上腺素及进行游泳刺激复制大鼠“气虚血瘀证”心肌缺血模型。

2 痰瘀互结型

目前, 由于现代人的饮食习惯, 临床上冠心病尤以痰瘀互结证多见^[15]。“气虚痰瘀互结”是冠心病心肌缺血血瘀证的主要病因病机^[16], 经临床与实验研究发现高脂血症是痰浊的生化物质基础, 故有脂必多痰。瘀血与血液乳糜程度、血液流变及微循环等改变密切相关^[17]。近年来国内外研究者越发认识到冠心病痰瘀互结证动物实验研究应从易患危险因素高脂血症着

① 基金项目: 国家自然科学基金项目(81460658)

② 通讯作者, E-mail: hchgx@sina.com

手,并在此基础上进行药物法或手术法诱发冠状动脉狭窄及梗死。由于大鼠、小鼠对体内胆固醇具有天然抗性,不易自发动脉粥样硬化,家兔为食草性动物,长期喂食动物脂肪易拒食,增加了操作难度。因而大多痰瘀互结模型都用猪来进行^[18]。采用冠状动脉球囊拉伤结合高脂饲料喂养建立中国小型猪痰瘀互结证冠心病模型。

林成仁等^[19]研究中可以看出,在痰瘀互结证冠心病模型中血清 TC、TG 和 LDL-C 水平均明显升高;同时实验结束时(高脂饲料喂养 10 周),60/s、5/s 切变率(1/s)下的全血黏度亦升高。而心电图 ST 段变化也提示心肌缺血状态的存在。这都从不同角度验证了中国小型猪痰瘀互结证冠心病模型的可靠性和可行性。李欣志等^[20]和苗兰等^[21]通过高脂饲料喂养结合冠状动脉球囊拉伤造成血管内皮损伤,建立中国实验小型猪痰瘀互结证冠心病模型。上述痰瘀互结证冠心病模型的建立着眼于高脂血症和冠心病的相关性,将高脂血症和中医“痰浊”的特殊意义相联系,具有一定的创新性。

3 寒凝血瘀

寒凝血瘀是冠心病心肌缺血的主导病机之一^[22]。谷万里等^[23]根据寒冷刺激可诱发心肌缺血的自然发病规律和气温突变时心肌缺血易发作的流行病学资料,结合人类冬季的活动规律和人类在寒冷环境中心肌缺血的发病特点模拟发病条件,制作病证结合的复合动物模型。采用间断反复冷应激方法与垂体后叶素(Pit)联合造模。造模前后进行外观评价,测定耳温、肛温、心电图,取血测定血清 FT3、FT4、TSH 和 ET、NO,最后取心脏,做病理检查。认为寒凝血瘀心肌缺血大鼠模型符合中医证候特点。王朋等^[24]认为注射 Pit 大剂量造模具有明显的寒邪致病特点,采用垂体后叶素静脉注射造模,符合临床急性心绞痛寒邪直入心脉的发病特点。通过对模型宏观表征(大鼠唇周、爪子、体温等)和微观指标(心肌活体微循环检测,血浆 TXB₂/6-Keto-PGF1 α 值)的辨证分析,认为大鼠冠心病心绞痛寒凝血瘀证模型成功建立。

4 阳虚血瘀型

张明雪^[25]采用中西医结合复合造模方法:①喂食高脂饮食,使痰浊内生;②皮下注射 Pit 使冠脉痉挛、缺血,导致血运不畅,使瘀血内生。大鼠皮下注射 Pit 后约 15 min 出现鼓颌战栗,蜷卧扎堆,外观皮毛竖立,周身瑟瑟抖动,继之瘫软乏力,卧之不起,体温下降与寒邪伤阳病因相符。③冰柜冷藏 2 h/d,意在模拟寒邪损伤阳气,使阳气亏虚,无力温运推动血液和输布津液,导致瘀血、痰浊病理产物形成,从而使造模结果近似于临床冠心病阳虚血瘀的病机特点。

中医证候动物模型是以中医理论为指导,应用实验手段在实验动物身上复制中医的“证”,用以开展中医证候研究的实验方法^[26]。动物模型在中医证候研究和中药药理研究两个领域的应用与发展将为中医药现代化提供重要的基础研究工具^[27]。以上从不同症状的病证结合造模方式及其相关实验检验指标的概述,均符合冠心病心肌缺血血瘀证的发病机制和临床症状特征,为冠心病的研究提供了有参考价值的研究方法和客观指标。尽管对冠心病的研究颇多,但在模型建立方面,仍旧缺乏既能模拟临床发病情况,又重复性好、成功率高的模型^[28]。冠心病作为严重威胁我国人民健康的主要疾病^[29],受到社会广泛关注,动物模型的建立和相关指标的研究还需要进一步探索和不断完善。

参考文献:

- [1] 石毓澍.实用冠心病学[M].天津:天津科技翻译出版公司,2005:1.
- [2] 中国中西医结合学会心血管学会.冠心病中医辨证标准[J].中西医结合杂志,1991,11(5):257.
- [3] 孙艺军.冠心病的基本病机为气虚血瘀[J].长春中医药大学学报,2011,27(1):51-52.
- [4] 娜仁格日勒,张明雪,杨舒,等.冠心病血瘀证辨治述要[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(3):87-89.
- [5] 张明雪,车红花,常艳鹏.从气虚血瘀探讨冠心病发病机制[N].中国中医药报,2007-11-16(5).
- [6] 王硕仁,王振涛,赵明镜,等.气虚病证动物模型及其评价体系的构建[J].中国实验动物学报,2002,10(1):33-38.
- [7] 陈婵,郭淑贞,王伟,等.气虚血瘀证(心肌缺血)大鼠模型单核细胞炎性因子表达的相关性探讨[J].中医药学报,2010,38(4):16-19.
- [8] 刘洁,白鹤,刘喜平,等.冠心病气虚血瘀证小鼠血清 NO、ET-1 的变化及参参康心胶囊的干预作用研究[J].光明中医,2014,29(3):486-488.
- [9] 刘洁,白鹤,刘喜平,等.参参康心胶囊对冠心病气虚血瘀证模型小鼠 TXB₂、6-keto-PGF1 α 的影响[J].中医研究,2014,17(1):62-64.
- [10] 李玲秀,王宗殿,汪克明,等.气虚型胸痹模型大鼠血清 VEGF、cTnI 水平变化的实验研究[J].中国中医急症,2007,16(7):840-841.
- [11] 冯玄超,郭淑贞,武志黔,等.益心解毒方对气虚血瘀证心衰大鼠心肌组织中血小板——内皮细胞黏附分子和血管内皮生长因子表达的影响研究[J].环球中医药,2015,8(4):419-423.
- [12] 王勇,李春,暖文静,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.

(下转第 534 页)

全部实验对象的选择为全日制本科实习生,进而有效降低实验对象基本素质的差异性。②随着不同院校实习同学间的相互熟悉,实验组与对照组之间对该培训内容的交流将会更深入,将会在一定程度上影响到最终的研究结果。故首次考核定于入科第三个月,从而降低因对照组同学对培训内容的熟悉而导致研究结果的偏差。

总之,以国外培训体系为基础,结合我院实际,设计出该医患沟通能力培训模式,并在教学中不断实践和应用。就目前初步收集的数据经分析显示,使用该模式培训后的实习生客观评价、主观评价的得分均高于未培训的学生。因此,该培养模式的运用对提高医学生的医患沟通能力切实有效。

参考文献:

[1] 彭丽,冉素娟. 医学生医患沟通课程教学设计现状与反思[J]. 重庆医学,2011,40(25):2594-2595.

[2] Terry Stein, Richard M, Edward Krupat. Enhancing clinician communication skills in a large healthcare organization: A longitudinal case study[J]. Patient Education and Counseling, 2005, 23(7): 4-12.

[3] 孙莹炜,刘芳. 生命观教育的伦理思考与实践[J]. 中华医学教育探索杂志,2013,12(3):294-297.

[4] 张瑞丽,刘攀,包永星. 临床带教培养肿瘤专业学生医患沟通能力研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(19):98-99.

[5] 张海平,孙清超,常海霞,等. 加强实习生医患沟通能力的实践与思考[J]. 新疆医学,2013,43(8):175-176.

[6] 马菊华,程红平,王茜,等. 本科阶段医学生医患沟通能力的多维建构设计[J]. 中华医学教育探索杂志,2013,12(6):573-576.

[7] 黄自发,姚志文,鲁翔,等. 医学生医患沟通培养模式和考评体系探讨[J]. 医学与社会,2011,24(2):87-89.

[8] 班雅洁. 从医患关系看当前医患沟通教育[J]. 右江民族医学院学报,2015,37(2):329-330.

[9] 徐峰. 医患沟通过程技巧: Calgary-Cambridge 指南[J]. 药品评价,2010,7(9):32-34.

[13] 刘涛,徐秋玲,王伟,等. 气虚血瘀证大鼠模型缺血心肌蛋白质组学研究[J]. 江苏中医药,2010,42(7):67-69.

[14] 詹亚梅,游绍伟. 人参汤对实验性气虚血瘀证心肌缺血大鼠抗心肌缺血的实验研究[J]. 四川中医,2010,28(5):18-19.

[15] 张晗,康立源,张伯礼. 心脑血管疾病痰瘀互结证述析[J]. 天津中医药,2009,26(2):172-174.

[16] 崔源源,高铸烨,史大卓. 冠心病(胸痹)气虚痰瘀互结病机辨析[J]. 北京中医药,2014,33(2):117-119.

[17] 韩学杰,沈绍功. 高脂血症(痰瘀互结证)是冠心病心绞痛的始动和诱发因素[C]. 中华中医药学会学术年会: 创新优秀论文集,2002.

[18] 高杉,张敏,李琳,等. 冠心病痰瘀互结证动物模型的建立及机制探讨[J]. 天津中医药,2013,30(12):729-731.

[19] 林成仁,李磊,任建勋,等. 痰瘀同治方对小型猪痰瘀互结证冠心病血流流变性 & 血脂的改善作用[J]. 中国中药杂志,2014,39(2):300-303.

[20] 李欣志,刘建勋,任建勋,等. 痰瘀互结证冠心病小型猪模型的建立[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(3):228-232.

[21] 苗兰,刘建勋,曹进,等. 中国小型猪痰瘀互结证冠心病模型的冠状动脉组织蛋白质组学研究[J]. 中药药理与

临床,2011,27(1):97-101.

[22] 谷万里,史载祥. 寒凝血瘀证心肌缺血的证治研究[J]. 中国中医急症,2006,15(11):1240-1243.

[23] 谷万里,史载祥,贾海忠,等. 寒凝血瘀心肌缺血动物模型的建立和评价研究[J]. 中药药理与临床,2009,25(4):82-84.

[24] 王朋,杨明会,李绍旦,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.

[25] 张明雪. 冠心病心阳虚证动物模型的制作[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(4):71-75.

[26] 汤家铭. 医学实验动物学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:7.

[27] 崔轶凡,王庆国. 病证结合动物模型对中医药研究的意义及建模方法新思路[J]. 天津中医药,2009,26(6):446-448.

[28] 贾明贤,余婕,张媛,等. 冠心病动物模型建立研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化,2013,15(8):1735-1740.

[29] 陶贵周,丁雪波. 从冠心病主要危险因素的流行特点谈医学模式的转变[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版,2010,31(1):11-16.

收稿日期:2016-06-20;修回日期:2016-07-25

(上接第 528 页)

收稿日期:2015-11-18;修回日期:2016-10-13