

李小茜,何建成. 充血性心力衰竭中医证候动物模型研究思考[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 831-836.

Li XQ, He JC. Thinking of study on animal model of TCM syndrome of congestive heart [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(6): 831-836.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.06.014

充血性心力衰竭中医证候动物模型研究思考

李小茜,何建成*

(上海中医药大学,上海 201230)

【摘要】 本文通过对现代医学动物模型的制备、中医证候动物模型的制备以及病证结合动物模型的制备等研究思路进行多方面的总结与归纳,提出建立本病一体化病证结合动物模型,贴合实际,可操作性强,对于深入开展充血性心力衰竭的中医药实验研究以及本病中医证候的客观化与规范化研究大有裨益。

【关键词】 充血性心力衰竭;中医证候;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 06-0831-06

Thinking of study on animal model of TCM syndrome of congestive heart failure

LI Xiaoqian, HE Jiancheng*

(Shanghai University of TCM, Shanghai 201230, China)

Corresponding author: HE Jiancheng. E-mail: hejc8163@163.com

【Abstract】 In this review, we summarized research approaches involved in animal model preparation of modern medicine, TCM syndrome, and the combination of disease and syndrome. Based on it, we proposed to set up integration animal model including congestive heart failure and TCM syndromes, which is realistic and strong operability, and will be of great advantage to carry out the experimental study, objectification and standardization research of TCM syndromes of congestive heart failure.

【Keywords】 congestive heart failure; TCM syndrome; animal model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)多发于各种器质性心血管疾病的终末阶段,为临床常见的重大疾病之一,发病率与致死率逐年攀升,如何积极有效的防治引发临床研究者的关注。中医药在CHF的防治方面发挥着越来越重要的作用^[1],病证结合是中医证候研究的指导原则。动物实验是本病发病机制及其中医证候研究的重要基础,其中动物模型的制备则为

关键所在。

目前有关CHF疾病的动物模型制备方法研究较多,亦有研究者对中医证候的动物模型制备进行探索。近年来,随着中医药现代化研究的发展与深入,制备符合中医证候特征的病证结合的动物模型,对于进一步揭示证候的物质基础、探求中药药物的靶向疗效机制具有较重要的理论指导以及临床实际意义。

【基金项目】 国家自然科学基金(81803996),中医临床基础学科建设(A1-Z20-302-0106),上海市卫生系统优秀学科带头人培养计划(XBR2011070)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(81803996), the Construction of Basic Clinical Disciplines of TCM(A1-Z20-302-0106), Shanghai Health System Outstanding Academic Leaders Training Program(XBR2011070)。

【作者简介】 李小茜(1979—),女,医学博士,副教授,研究方向:心力衰竭的基础与临床研究。Email: lixiaqian5258@126.com

【通信作者】 何建成(1966—),男,教授,医学博士,博士生导师,研究方向:中医诊断学和心力衰竭的基础与临床研究。

Email: hejc8163@163.com

1 CHF 动物模型的制备

建立符合人类 CHF 病理生理过程且稳定的动物模型,有助于更好地开展本病机制及药效的研究。对于目前本病的防治及新的治疗手段的研发而言,选择合适的动物模型亦极为关键。总体而言,CHF 的动物模型包括心肌缺血型、压力负荷型、容量负荷型和心肌病变型等,能够较好的复制本病的病理生理改变^[2-3],制备方法主要有药物诱导和手术制备等。

1.1 实验动物的选择

对于每一个基础实验的模型制备而言,实验动物的选择都十分重要,亦将直接影响实验结果的可信度及科学性。

一般而言,选择实验动物的原则主要根据相似性、经济性、标准化、特殊性、模型化和可重复性等^[4]。CHF 的动物实验研究所选用的动物主要有猪、羊、犬、家兔、大鼠、小鼠等。猪的心血管系统与人类相似,可以较好地反映 CHF 疾病的分子与生理表型^[5]。犬的血液循环系统发达,大鼠体型小、价格低廉,且易操作,小型啮齿类动物和人类之间的心肌能量代谢、收缩能力等方面也相对相似^[6],小鼠模型在 CHF 分子、细胞学基础与药效学研究等方面发挥重要作用^[7],可见各类实验动物有各自的优势。

总体来讲,较大动物的心脏解剖结构虽然更接近人类,但是存在造模成本较高、操作难度较大等问题,实际应用较少^[8]。CHF 实验动物的选择应根据造模方法(药物法或手术法)及其易操作性等来决定。建立稳定且可靠的 CHF 动物模型,成功选择动物、模拟类似人体 CHF 发病病理过程都是关键。一般认为,大鼠的电生理特性与人相似,且价格经济,便于操作。此外,由于其造模时间短、模型复制稳定等优势,研究人员较常应用 Wistar 大鼠于 CHF 的模型制备^[9]。

1.2 药物诱导制备 CHF 模型

药物法制备模型即通过药物诱导导致实验动物 CHF 发生,常用药物包括阿霉素、异丙肾上腺素、乙醇等。

阿霉素(ADR)是一种广谱抗肿瘤化疗药物,静脉注射数小时或数日即可能造成剂量依赖性且不

可逆转的慢性的心肌损害作用,进而导致 CHF^[10]。有研究指出 ADR 这种损伤心肌机制的发挥有可能与体内自由基的释放、线粒体的损伤以及代谢失衡相关^[11]。有学者应用腹腔注射 ADR 的方法制备 CHF 模型,发现这种方法的优点是简单易行,而且可以较精准预测出 CHF 出现的时间。但是同时因为 ADR 的剂量依赖性,短期内较大剂量的腹腔注射给药,可能会使动物的死亡率增加,导致模型的成功率较低,因此研究者更经常使用小剂量/低浓度、多次给药的方法^[12-13]。研究表明应用 ADR 制备的 CHF 动物模型,可出现心室增大、心室壁变薄以及射血分数(LVEF)减低等病变,适合用来探究心脏病、CHF 的发病机制,或某一种药物或治疗措施的评估等。吴慧颖等^[14]改变 ADR 入血方式,采用尾静脉注射法制备 CHF 模型,两周后检测心脏指数、血流动力学参数、组织病理学等指标,均提示诱导成功,且未发现腹水、腹膜肿胀等腹腔刺激的现象,提供了一种简单易行的制备方法。近来,ADR 还被运用到斑马鱼胚胎上,建立心脏毒性、心脏损伤模型,进而探讨其中发生机制^[15]。

异丙肾上腺素(ISO)属于 β 受体激动剂,临床应用能提高心率、增加心肌收缩力,如果长期大量的应用可能会导致心肌细胞的纤维化、心肌重构,导致 CHF 的发生。目前应用 ISO 制备 CHF 模型有皮下注射和腹腔注射两种方式,无创伤,易于重复且诱导时间较短,但是,动物的批次、给药途径的变化以及药量的差异都会影响模型制备的效果,所以实际制备的时候必须进行预实验,最终确定实际的实验方案。ISO 诱导 CHF 的模型主要是模拟交感神经兴奋进而引发 CHF 的病理过程,实际经常用于治疗药物的筛选以及药效发挥和交感神经兴奋或抑制的相关性等实验中。罗时珂等^[16]实验探讨皮下注射 ISO 制备 CHF 大鼠模型的有效剂量。给药 4 周后,观察大鼠左室收缩末期内径、血清脑钠肽(BNP)水平、心脏指数以及死亡率等指标的变化。实验结果发现,CHF 的大鼠模型制备以皮下注射 ISO 2.5 mg/(kg·d)较为合适。另外,王洋等^[17]通过对 ISO 诱导造模的 CHF 大鼠给药氧化苦参碱,发现氧化苦参碱可以逆转肌钙蛋白 I 水平的异常增加,改善左心室重构,明显改善 ISO 导致的心肌损伤等病理改变等。

此外,还有研究者应用乙醇诱导制备 CHF 模型。乙醇中毒会导致乙醇及其代谢物沉积在血中,致心肌细胞凋亡、使心肌收缩力减弱,左心房静息后的增强效应受到抑制,损伤心血管,最终导致 CHF。乙醇诱导 CHF 模型的作用机制可能与兴奋交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统、损伤血管内皮细胞以及加剧细胞凋亡等有关^[18]。这种方式造模的诱导时间虽然较长,但是以恒速进行静脉注射的话,则可控性良好。刘昊琛等^[19]曾对家兔恒速、颈外静脉注射乙醇,结果发现造模后,家兔的动脉收缩压、舒张压、左室收缩压以及左室内压上升与下降的最大速率均明显下降,而且心肌的病理变化符合 CHF 的病理特征,值得进一步探索研究。

1.3 手术制备 CHF 动物模型

目前常用于 CHF 动物模型制备的手术方法包括腹主动脉缩窄法与左前降支冠状动脉结扎法等。

应用腹主动脉缩窄法来建立 CHF 模型,是应用注射针头或者缩窄环类等工具,结扎部分腹主动脉,促使主动脉缩窄,进而使外周循环阻力增加,最终导致压力超负荷 CHF 的方法^[20]。这种造模方法在 CHF 的基础性研究中已经有较长时间的应用,手术方法较为简单,模型亦确切,是研究 CHF 发病以及病理变化机制、药物疗效等常用且较理想的模型制备方法。对于这种方法而言,动脉的缩窄程度影响着心脏的损伤程度,有研究表明,7 号注射针头可造成 Wistar 或 SD 大鼠约 70%~80% 的腹主动脉缩窄^[21];8 号注射针头则能造成 50%~60% 的腹主动脉缩窄^[22];而 9 号针头可使得动物腹主动脉缩窄减少达到 35%~50%^[23]。

左前降支冠状动脉结扎术是通过手术,结扎动物的左冠状动脉或左前降支及左旋支,导致心肌缺血,诱发心肌重构,最终导致左心衰竭。这种造模方法的操作难度比较大,需要经过长期训练的实验人员才能熟练掌握。此外,采用这种方法制备 CHF 模型时,需结合彩超检测心功能指标、心肌组织病理学分析,进而观察动物心室重构、心肌纤维化甚或心肌梗死的程度。辛伟等^[24]通过在小型猪冠状动脉前降支的近端放置 Ameroid 缩窄环的方法,较为成功地制备慢性心肌缺血性的 CHF 动物模型。对于在不同位置结扎冠状动脉对大鼠 CHF 模型的

影响,陈剑等^[25]研究发现,进针深度约 0.5 mm 左右,常规位结扎(距左冠状动脉开口 2 mm)可导致较大心肌梗死的面积、较显著的血液动力学改变及 CHF 等病理变化,但是造模的死亡率较高,达 33%~60% 左右。采用较低位置(6 mm)结扎左冠状动脉的方法则能提高模型的存活率到 85.7% 左右,明显节约实验的工作量且节省实验成本,值得推广应用。

2 CHF 中医证候动物模型的制备

随着中医药现代化研究的不断深入,单纯的疾病动物模型远不能满足基础研究的需要。中医证候的动物模型研究是从糖皮质激素诱导的阳虚证动物模型开始,模型的评价可由动物的四诊表征即症状和体征反映。比如根据模型动物毛发缺少色泽、蜷缩弓背、活动力差、懒动喜卧、行动缓慢等评价为肾阳虚证^[26]。这种评价方法虽然可直观反映动物状态,且贴近中医临床辨证方法。易受主观因素影响、动物在行为表现等方面与人类存在差异,导致四诊信息的采集准确性受到影响。

此外,中医证候的动物模型研究至今虽已达几十年之久,但是从中医学研究的趋势来看,单纯的证候模型缺乏对疾病完整性的反映,且证候的致病因素较易消减,而病证结合的思路则可以较好地弥补这一不足,有研究人员从病证结合角度提出综合评价复合模型的中医证候指标及微观免疫学指标,制备免疫力低下复合证候动物模型用于现代免疫学及中医学的相关研究^[27]。

有关 CHF 中医证候的动物模型研究,蔡虎志等^[28]认为建立 CHF 心阳虚证的病证结合动物模型,可以应用临床医学的疾病模型与中医的证候模型相结合的方式,并通过客观指标检测与药物反证等确定,但是在如何选择客观指标与反证药物方面仍需大量探索与实践。童妍^[29]选取雄性 SD 大鼠,腹腔注射 ADR 4 mg/kg,每周 1 次,连续 6 周,结果发现,与正常组比较,模型组大鼠动脉收缩压、舒张压、左室收缩内压显著下降,左室舒张末压明显增高,左室内压、左室压力最大上升及下降速度显著减小,且出现精神不振、多蜷缩、反应迟钝,活动、进食减少,竖毛且毛发无光泽、拱背、小便量多、大便稀薄等阳虚症状,进而提出这种方法可以制备 CHF 心阳虚证大鼠模型。赵明镜等^[30]提出 CHF 心

气虚证的病证结合动物模型的制备思路,认为心肌缺血冠状动脉结扎法造成心气虚证的动物模型符合临床流行病学、研究报告及实验研究的成果,并通过观测实验动物的一般情况,如体重变化、饲料的消耗、活动能力、精神体能、毛发情况等,定性角度来评价该模型的证候属性。

可见,有关 CHF 中医动物模型的制备研究不多,可复制性与推广性更是少之又少,研究人员提出较多思路,为更深入、更适宜的制备方法探索提供参考。

3 基于病证结合的 CHF 中医证候动物模型的研究与展望

CHF 的病因与发病机制纷繁复杂,动物模型的制备方式亦是多种多样。随着人们对中医药防治 CHF 机制研究的关注与深入,符合中医学特色和临床实际要求的,CHF 病证结合动物模型亟待全面建立与发展。病证结合是中医证候研究的指导原则,是故建立具有临床中医证候特征的病证结合的动物模型,对探究中医证候的物质基础、深入了解中医药疗效发挥机制等均有重要的意义。

本课题组长期致力于 CHF 的基础与临床研究,较早地建立了兔气虚血瘀型 CHF 动物模型^[31],结果证实模型组动物在发生心肌形态学改变的基础上有显著的血流动力学异常,符合 CHF 的特点;同时模型组动物具有符合中医气虚血瘀证的表现,存在血瘀证的客观指标,为之后的深入研究打下坚实基础。

我们认为,病证结合动物模型应该能够较好地体现中医对疾病发展规律的认识以及中医证候的阶段性特征,即西医的病和中医的证相结合或一体化共存的模型。无论是西医的疾病抑或是中医的证候,对于一个患者而言,出现的是同一种病理表现,虽然西医与中医的辨病、辨证理论体系大相径庭,但由于研究内容与目的相同,必然存在相通之处。

基于此,笔者认为首先要建立确切的 CHF 动物模型,通过四诊信息的判定、对标病因病机、客观指标协同、治法方药的反证等,同时结合动物实际表现等评价标准,共同来证明疾病模型确立后所表现出的中医证候类型,即为 CHF 病证结合的动物模

型。这种动物模型的干预因素相对较少,病理机制较单一,用之开展实验研究可保证研究结果的可靠性,而且结合中医学特色,证明为与该疾病模型联系最为直接的证候。在这个思路指导下,课题组在帕金森病(PD)病证结合动物模型的制备方面持续深入探究,通过模拟病因(6-羟基多巴胺立体注射于大鼠右侧纹状体)、模拟症状(对照震颤、肌强直、二便、舌象等临床症状,推断 PD 模型大鼠的证候属性)、客观指标验证(氧化应激状态)、药物反证(天麻钩藤饮、桃红四物汤、涤痰汤等),较早制备了阴虚动风证 PD 病证结合大鼠模型,证实模型具有疾病和证候的双重特征,并从不同时间点,从功能、细胞、蛋白、分子生物学角度持续进行深入的生物学基础与药效研究^[32]。目前我们也在通过不同的中药药物验证,摸索制备 CHF 常见证候的病证结合动物模型。

总而言之,CHF 病证结合的动物模型是本病中医药实验研究的重要前提与保障。众所周知,动物模型用于实验研究,不能完全复制出疾病的自然发生发展进程,且每种方法制备的模型都具有各自的优势和局限性。我们应该不脱离中医学的理论指导以及研究思路,同时结合自身研究项目的需求,权衡利弊,选择较适宜的模型制备方法。我们研究发现,CHF 临床上的中医证候呈现动态演变趋势,早中晚期都有不同的证候类型,这一结论亦影响着 CHF 病证结合动物模型的制备,即要考虑时间因素导致的动态证候,在实际操作过程中纳入时间因素、控制影响因素,尽量提高模型成功率,保证其可复制性,为之后的基础与临床研究夯实基础。

参 考 文 献(References)

- [1] 李小茜,何建成.充血性心力衰竭气阴两虚证临床特点[J].中国老年学杂志,2015,35(15):4205-4206.
Li XQ, He JC. Clinical characteristics on deficiency of qi and yin syndrome in congestive heart failure[J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(15): 4205-4206.
- [2] Haidara MA, Assiri AS, Yassin HZ, et al. Heart failure models: traditional and novel therapy[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2015, 13(5): 658-669.
- [3] Rai V, Sharma P, Agrawal S, et al. Relevance of mouse models of cardiac fibrosis and hypertrophy in cardiac research[J]. Mol Cell Biochem, 2017, 424(1-2): 123-145.
- [4] 邓青秀,彭成.中医药心力衰竭动物模型的研究现状[J].四

- 川动物, 2011, 30(2): 296-300.
- Deng QX, Peng C. Research status of heart failure animal model of traditional Chinese medicine[J]. Sichuan J Zool, 2011, 30(2): 296-300.
- [5] Silva KAS, Emter CA. Large animal models of heart failure: a translational bridge to clinical success[J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5(8): 840-856.
- [6] Riehle C, Bauersachs J. Small animal models of heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(13): 1838-1849.
- [7] 李晓梅, 马依彤, 杨毅宁, 等. 小鼠主动脉弓缩窄模型的建立及评价[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(11): 24-29.
- Li XM, Ma YT, Yang YN, et al. Establishment and evaluation of a mouse model of aortic arch narrowing[J]. Chin J Comp Med, 2008, 18(11): 24-29.
- [8] 徐创业, 蔺婉燕. 大动物心衰模型研究进展[J]. 北京生物医学工程, 2013, 32(5): 536-540.
- Xu CY, Lin CY. Research progress of heart failure model in large animals[J]. Beijing Biomed Eng, 2013, 32(5): 536-540.
- [9] 石峰, 李文杰. 心力衰竭动物实验研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(7): 1600-1603.
- Shi F, Li WJ. Advances in animal experiments on heart failure[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2014, 32(7): 1600-1603.
- [10] Anrigemma GP. Diastolic heart failure-a common and lethal condition by any name[J]. N Engl J Med, 2006, 355(3): 308-310.
- [11] Lu L, Wu W, Yan J, et al. Adriamycin-induced autophagic cardiomyocyte death plays a pathogenic role in a rat model of heart failure[J]. Int J Cardiol, 2009, 134(1): 82-90.
- [12] He KL, Dickstein M, Sabbah HN, et al. Mechanisms of heart failure with well preserved ejection fraction in dogs following limited coronary microembolization[J]. Cardiovasc Res, 2004, 64(1): 72-83.
- [13] 彭成. 中医药动物实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- Peng C. Animal experimental methodology of traditional Chinese medicine [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008.
- [14] 吴慧颖, 才子斌, 王芳, 等. Wistar 大鼠慢性心力衰竭模型的制备及指标判定[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(4): 778-779.
- Wu HY, Cai ZB, Wang F, et al. Preparation and index determination of Wistar rat model of chronic heart failure[J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(4): 778-779.
- [15] 徐卓然, 陈芳源, 沈莉著, 等. 阿霉素对斑马鱼心脏毒性的评估及机制探索[J]. 诊断学理论与实践, 2016, 15(1): 30-36.
- Xu ZR, Chen FY, Shen LZ, et al. Evaluation and mechanism exploration of adriamycin on zebrafish cardiotoxicity[J]. J Diagn Concept Pract, 2016, 15(1): 30-36.
- [16] 罗时珂, 李萍, 程晓曙. 异丙肾上腺素诱导慢性心力衰竭大鼠模型的建立[J]. 重庆医学, 2012, 41(4): 352-351.
- Luo SK, Li P, Cheng XS. Establishment of rat model of chronic heart failure induced by isoproterenol [J]. Chongqing Med, 2012, 41(4): 352-351.
- [17] 王洋, 徐烨华, 熊爱琴, 等. 氧化苦参碱抑制异丙肾上腺素诱导大鼠慢性心力衰竭及对 ADMA 代谢通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 471-477.
- Wang Y, Xu YH, Xiong AQ, et al. Inhibition of oxymatrine on isoproterenol-induced chronic heart failure in rats and its effect on ADMA metabolic pathway[J]. Chin J Chin Materia Med, 2014, 39(3): 471-477.
- [18] Di Minno MN, Franchini M, Russolillo A, et al. Alcohol do-sing and the heart: updating clinical evidence [J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(8): 875-881.
- [19] 刘昊琛, 邓忠, 张忆雯, 等. 乙醇致家兔急性心衰模型的建立[J]. 西安交通大学学报, 2012, 33(4): 435-438.
- Liu HC, Deng Z, Zhang YW, et al. Establishment of acute heart failure model induced by ethanol in rabbits[J]. J Xi'an Jiaotong Univ, 2012, 33(4): 435-438.
- [20] 李梦婷, 彭成, 谢晓芳. 心力衰竭小型动物模型研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 213-219.
- Li MT, Peng C, Xie XF. Advances in small animal models of heart failure[J]. Chin J Exp Formulol, 2018, 24(5): 213-219.
- [21] 侯剑辉, 叶博然, 刘钰君, 等. 大鼠慢性充血性心力衰竭模型的建立与评价[J]. 现代医院, 2012, 12(4): 26-28.
- Hou JH, Ye BR, Liu YJ, et al. Establishment and evaluation of rat model of chronic congestive heart failure [J]. Modern hospital, 2012, 12(4): 26-28.
- [22] 胡咏梅, 李法琦, 罗羽慧, 等. 腹主动脉缩窄大鼠模型制作及临床意义[J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(3): 322-324.
- Hu YM, Li FQ, Luo YH, et al. Establishment and clinical significance of abdominal aortic coarctation in rats [J]. J Chongqing Med Univ, 2004, 29(3): 322-324.
- [23] 柏胜男. 大鼠舒张性心力衰竭动物模型的建立[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(6): 897-898.
- Bai SN. Establishment of animal model of diastolic heart failure in rats[J]. Heilongjiang Med, 2011, 24(6): 897-898.
- [24] 辛伟, 朱堃, 蔡吉梅, 等. 小型猪慢性心肌缺血心衰模型的建立与评价[J]. 心脏杂志, 2011, 23(3): 326-330.
- Xin W, Zhu K, Cai JM, et al. Establishment and evaluation of miniature pig model of chronic myocardial ischemia heart failure [J]. Chin Heart, 2011, 23(3): 326-330.
- [25] 陈剑, 黄穗花, 柯剑婷, 等. 不同位置结扎冠状动脉对大鼠心肌梗死后交感神经重构的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(12): 1717-1715.

- Chen J, Huang SH, Ke JT, et al. Effects of ligation of coronary arteries at different locations on sympathetic nerve remodeling after myocardial infarction in rats[J]. *Guangdong Med*, 2012, 33(12): 1717-1715.
- [26] 潘向军, 楼百层, 朱延涛. 肾阴虚模型制备方法及其肾阴虚证研究进展[J]. *新中医*, 2019, 51(3): 23-27.
- Pan XJ, Lou BC, Zhu YT. Research progress of the preparation methods of the model of kidney yin deficiency and kidney yin deficiency syndrome[J]. *J New Chin Med*, 2019, 51(3): 23-27.
- [27] 刘美怡, 钱深思, 容蓉, 等. 后天继发性免疫低下动物模型研究及在中医证候模型的应用进展[J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(5): 708-715.
- Liu MY, Qian SS, Rong R, et al. Animal models of acquired secondary immunodeficiency and their application in traditional Chinese medicine syndrome models[J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(5): 708-715.
- [28] 蔡虎志, 余洪, 闫红, 等. 慢性心衰心阳虚型动物模型建立思考[J]. *中医药导报*, 2012, 18(7): 1-3.
- Cai HZ, Yu H, Yang H, et al. Thinking on the establishment of animal model of chronic heart failure with Heart Yang Deficiency[J]. *Chin Med Guide*, 2012, 18(7): 1-3.
- [29] 童妍. 温补心阳法治疗心阳虚型慢性心力衰竭大鼠的分子机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- Tong Y. Study on the molecular mechanism of warming heart-Yang method on model rat of heart-Yang deficiency of chronic heart failure[D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2012.
- [30] 赵明镜, 吴爱明, 王硕仁. 心衰心气虚病证结合动物模型的研究思路[J]. *北京中医药大学学报*, 2008, 31(5): 306-307, 311.
- Zhao MJ, Wu AM, Wang SR. The research idea of animal model of heart failure with heart Qi deficiency syndrome[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2008, 31(5): 306-307, 311.
- [31] 曹雪滨, 李培建, 黄河玲, 等. 兔气虚血瘀型心力衰竭模型的建立[J]. *实验动物科学与管理*, 1999, 16(3): 10-13.
- Cao XB, Li PJ, Huang HL, et al. Establishment of rabbit heart failure model with qi deficiency and blood stasis[J]. *Lab Anim Sci Manage*, 1999, 16(3): 10-13.
- [32] 冉秋, 何建成. 一体化病证结合帕金森病大鼠模型中医证候属性研究[J]. *中国实验动物学报*, 2011, 19(6): 465-471.
- Ran Q, He JC. Study on TCM syndrome properties of integrated syndrome and Parkinson's disease rat model[J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2011, 19(6): 465-471.

[收稿日期] 2020-10-09