

气虚血瘀证动物模型的研究进展

李祥, 张悦, 张文智, 倪艳, 康永*
(山西省中医药研究院, 太原 030012)

[摘要] 中医证候模型研究起步较晚,发展迅猛,近年来随着中医病证方药的研究不断加深,为了中医现代化的发展,要求中医证候模型研究更加具体和深入。气虚血瘀证作为一种临床上常见证型,在心脑血管疾病、消化系统疾病、慢性肾病、癌症等疾病中多有出现。随着我国人口老龄化程度的不断加重,因老年人多气虚,多血瘀的体质特点,气虚血瘀证的研究已成为中医学界的热点问题。综合近年来气虚血瘀证动物模型造模方法,将其造模思路概括为病理造模、病因造模、病证结合造模三方面。通过观察实验动物出现符合中医理论的宏观表征、肢体行为学表现,以及血液流变学等指标,评价造模方法,为气虚血瘀证造模方法提供思路与借鉴,针对气虚血瘀证类模型的研究应遵循因-脉-证-治的思路,即病因-外在表征-病理机制-辨证论治,将中医证候模型研究同现代科学结合,令造模方法规范化发展,构建相对完善的气虚血瘀动物模型造模方法,为今后探究气虚血瘀证的发病机制及新的治疗思路提供模型支持。

[关键词] 气虚血瘀证; 动物模型; 多因素复合; 证候; 评价造模方法

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)02-0228-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192405

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190904.1357.006.html>

[网络出版时间] 2019-09-04 14:24

Animal Model of Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome

LI Xiang, ZHANG Yue, ZHANG Wen-zhi, NI Yan, KANG Yong*
(Shanxi Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China)

[Abstract] The study of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome model started late but developed rapidly. In recent years, with the deepening of the study of TCM diseases and prescriptions, to develop the modernization of TCM, the study of TCM syndrome model has been required to be more specific and went deeper. Qi deficiency and blood stasis syndrome, as a common clinical syndrome type, often occurs in cardiovascular and cerebrovascular diseases, digestive system diseases, chronic kidney disease, cancer and other diseases. With the increase in the aging of population in China, the research on Qi deficiency and blood stasis syndrome has become a hot topic in the field of TCM due to the physical characteristics of the elderly people with multiple Qi deficiency and blood stasis. The animal models of Qi deficiency and blood stasis syndrome established in recent years were classified into pathological model, etiological model and combined disease and syndrome model. By observing the macroscopical representation, limb behavior and hemorheology of experimental animals in line with the theory of TCM, this paper evaluates the method of modeling, and provides ideas and reference for the method of modeling for Qi-deficiency and blood-stasis syndrome. The research on the model of Qi-deficiency and blood-stasis syndrome should follow the thought of cause-pulse-syndrome-treatment, namely etiology-external manifestation-pathological mechanism-syndrome differentiation and treatment, and combine the study on the TCM syndrome model with modern science, so as to standardize the development of modeling methods and build relatively improved animal

[收稿日期] 20190505(001)

[基金项目] 山西省中药现代化关键技术研究振东专项(2016ZD0402)

[第一作者] 李祥,在读硕士,从事中药及其复方的药理毒理研究,E-mail:272281165@qq.com

[通信作者] *康永,硕士生导师,主任药师,从事中药及其复方的药理毒理研究,E-mail:sxky@163.com

models of Qi deficiency and blood stasis, and provide model support for exploring the pathogenesis of Qi deficiency and blood stasis syndrome and new treatment ideas in the future.

[Key words] Qi deficiency and blood stasis syndrome; animal model; multi-factor combination; syndrome; evaluation modeling method

中医证候动物模型研究起步较晚,1960 年邝安堃教授诱发小鼠产生类似人体阳虚的征象^[1],中医证候模型的探索直到 1964 年才开始,研究人员通过观察实验动物的相关行为学表现及体征,证实阴虚证模型造模成功^[2]。近 60 年来,中医证候动物模型的研究不断发展,从早期模仿西医构建病理模型,到根据中医理论调整为中医病因模型,再精确到疾病的病证结合模型,现如今更具说服性的多因素复合制作病证结合动物模型。中医证候动物模型随着科技的发展,使中医发展更贴合现代医学发展,为中医药现代化做出贡献。虽然中医证候动物模型的发展很快,但缺乏数据支持和条理性。目前,限制中医动物模型发展的最重要因素是评价指标的完善性与模型的可重复性。气虚血瘀证是心脑血管疾病、消化系统疾病、慢性肾病、癌症等疾病的常见证型^[3],该模型的建立,有助于相关临床疾病病理生理的研究,也可用于益气活血类方药的筛选以及致病机制和治疗机制的研究。本文将气虚血瘀证的建模方法归纳为病理造模、病因造模、病证结合造模等 3 种。通过观察实验动物出现符合中医理论的宏观表征、肢体行为学、统计其血液流变学指标等对各种造模方法进行评价,为气虚血瘀证动物模型的复制提供思路和参考。

1 病理造模

病理造模即根据气虚血瘀证的相关特征,将气虚血瘀证血液流变学指标以及肢体行为学表现作为模型动物特定病理变化的客观表现,采用特异的药物或手术等手段,令实验动物出现符合该证的血液流变学指标和肢体行为学表现,最终证实造模成功。

金莉等^[4]采取利血平注射液行股四头肌注射,每天 1 次,连续 14 d 的方式,制备小鼠脾虚血瘀动

物模型。结果显示,模型组与正常组相比血流变学指标异常,血液呈现高凝状态,同时小鼠出现脾气虚的临床表现如畏寒肢冷、蜷缩不动、大便溏稀等,表示脾虚血瘀证动物模型造模成功^[5]。

朱传武等^[6]用开颅法构建大鼠右侧大脑中动脉梗塞模型,通过电凝阻断大鼠大脑中动脉,采用随机电脉冲刺激仪刺激大鼠 30 d,以此制备中风后遗症气虚血瘀大鼠模型^[7]。根据大鼠相关行为变化、脑组织病理变化和神经功能评分等作为造模基本指标,观察脑组织和血清钠、钙、钾、镁离子含量及红细胞相关三磷酸腺苷(ATP)酶活性变化。实验结果表明,脑组织中模型组钠离子浓度和钙镁 ATP 酶活性均高于对照组。血液中血钠,血钙,血镁,红细胞钙镁 ATP 酶活性均显著低于正常组。根据上述比较,认为能量代谢紊乱与血液中离子紊乱是中风后遗症中气虚血瘀形成的原因之一^[8]。卢永康等^[9]沿用上述造模方式,观察了补阳还五汤对该模型的作用,发现模型组血糖及肌酸激酶含量较其他组显著降低,而乳酸及乳酸脱氢酶含量较其他组升高明显,表明了该造模方法具有可重复性,证实补阳还五汤可改善模型大鼠气虚血瘀状态^[10]。

罗泽飞等^[11]采用环磷酰胺 60 mg·kg⁻¹腹腔注射 3 d,建立环磷酰胺致大鼠气虚血瘀证模型。结果表明,模型组血流变学指标,凝血酶原时间(PT),部分凝血活酶时间(APTT)和内皮素-1(ET-1)均明显高于空白组,表明造模成功。环磷酰胺可直接损伤血管内皮细胞,引发内外凝血途径,抑制纤维蛋白溶解途径,引起血液高凝状态,导致血栓形成^[12-13]。这种高凝状态基本上类似于血瘀证。化疗药可以直接损害机体正气,中医认为,气为血之帅,气虚不运,血行不畅,停滞脉管,继而留瘀^[14],见表 1。

表 1 气虚血瘀证病理造模方法

Table 1 Pathological modeling of Qi deficiency and blood stasis syndrome

模型动物	制备方法	评价指标	参考文献
雌性 C57BL/6 小鼠	利血平注射液行股四头肌注射	血液流变学指标、相关行为学表征	[4]
Wistar 大鼠	电凝阻断大脑中动脉、随机电脉冲刺激	相关行为学表征、脑组织变化、神经功能评分、脑组织及血清相关离子及酶活性	[6]
SD 大鼠	环磷酰胺腹腔注射	血液流变学指标,PT,APTT,ET-1	[11]

利用病理因素构建气虚血瘀证模型,可在一定程度上满足实验的需要,其血液流变学和肢体行为学等特征指标满足临床病理学的需要。操作简便,可重复性较好,易于观察总结,但存在着一些无法忽视的缺陷,如无临床病因学支持,无法同中医理论相结合,使造模方法同中医理论割裂;一些病理性改变多为创伤性,术后恢复情况及感染等不可控因素较多;在评估动物模型是否成立时,无法确定其证型;中药对证型的作用非单一性,决定了其有效性衡量标准的不稳定性。所以,这种造模方法不能作为气虚血瘀证造模方法的首选,但仍有可借鉴之处^[15]。

2 病因造模

根据中医基础理论的病因学说,气虚无力运血,停而留瘀。王清任认为:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”从饮食劳倦、年龄等因素考虑,首先诱导实验动物产生气虚的症状,随后引起血瘀的产生,最终达到实验动物气虚血瘀的目的。病因造模主要包含 2 个方面,单因素造模和复合因素造模。即将每个致病因素看做一个因子,采用单一的致病因子或多种致病因子(复合因素)来复制气虚血瘀证动物模型^[16]。

郝婷婷^[17]采用睡眠剥夺法建立气虚血瘀证模型,在保证大鼠可在平台中自由进食饮水的情况下,将大鼠放入自制的水环境小平台盒中,每天睡眠剥夺 16 h 后取出,回笼,正常饮食饮水,连续 6 周^[18]。通过观察模型大鼠微循环状态的病理改变发现,模型大鼠脉搏、体表、耳廓、足底血流灌注量均有低下趋势,尾尖外周血细胞数量变化显著,中性粒细胞数量高于对照组,淋巴细胞数量低于对照组,出血时间

缩短,体内动脉血栓形成时间缩短,上述表现可将模型大鼠的“气虚血瘀”机制归咎于其微循环障碍。

赵瑛等^[19]将老年雄性大鼠作为慢性天然气虚血瘀动物模型,依据《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》:“年四十,而阴气自半也,起居衰矣;年六十,阴痿,气大衰,九窍不利,下虚上实,涕泣俱出矣。”《普济方·方脉总论》中也有“气者血之帅也,气行则血行,气止则血止,气有一息之不运,则血有一息之不行”的论述。研究结果表明,老年雄性大鼠的一般状态变化及血流变学指标的变化较正常组差异显著^[20],根据气虚血瘀证的基本特征,证实这一思路的可行性。

李雅君等^[21]采用饥饿和力竭游泳的方法构建气虚血瘀证模型,依据《黄帝内经·灵枢·五味篇》曰:“谷不如半日则气衰,一日则气少矣。”饥饿致模型大鼠气血生化乏源,同时因力竭游泳耗气及过度疲劳,正气损伤。中医认为,气为血之帅,气虚无力推动血行,血行受阻,继而留瘀。模型组大鼠血流变学相关指标和纤维蛋白原等凝血因子均明显降低证实造模成功^[22]。

潘琳娜等^[23]采用饥饿加高脂饲料喂养的方法制备气虚血瘀证小鼠,通过观察小鼠宏观表征,模型小鼠出现眼球暗红、蜷缩少动,抵抗力下降,毛发卷曲等症状表明气虚血瘀证造模成功。

此外,田露等^[24]在限食加游泳的基础上,注射肾上腺素,制备气虚血瘀证模型;李学荣等^[25]采用疲劳、饥饿、高脂饮食、寒湿等多因素方法制备气虚血瘀证模型,根据模型大鼠一般情况和血液流变学变化,证实造模成功^[26],见表 2。

表 2 气虚血瘀证病因造模方法

Table 2 Etiological modeling of Qi deficiency and blood stasis syndrome

模型动物	制备方法	评价指标	参考文献
雄性 Wistar 大鼠	睡眠剥夺法	体征、微循环状态的病理改变	[17]
老年雄性 Wistar 大鼠	常规饲养	一般状态、血液流变学指标	[19]
Wistar 大鼠	饥饿、力竭游泳	血液流变学指标、凝血 4 项	[21]
KM 小鼠	饥饿、高脂饲料	宏观表征	[23]
雄性 SD 大鼠	饥饿、力竭游泳、肾上腺素	血液流变学指标、相关血管内皮因子含量	[24]
SD 大鼠	游泳、饥饿、高脂、寒湿	血浆纤维蛋白原(Fg),P-选择素(P-sel)及 D-二聚体(D-D),血液流变学指标	[25]

气虚血瘀证的病因复制模型,多采用复合因素造模方法,因“劳则耗气”,制备气虚血瘀证模型多在力竭游泳的基础上,将其他致病因素结合起来诱导产生“气虚血瘀”,如饥饿、高脂喂养、衰老、激素

等方法。这类造模方法在中医理论的指导下,令实验动物出现的表征符合气虚血瘀证的要求,用中医理论对其机制进行解释,符合逻辑性,且相关指标确有统计学意义,对实验动物危害较小,意外死亡率较

低。但也同时存在着不可避免的缺陷,首先,在纳入标准一致的前提下,人为判断误差不可避免,单就力竭游泳中力竭的判断就存在不同;其次,造模过程中存在的影响因素可控性差,结论有待进一步证明,如力竭游泳之后,是否对实验动物进行擦拭及烘干,是否引入了寒冷和惊吓刺激。但引入寒冷和惊吓刺激,根据中医理论“寒凝血瘀”“惊则气乱”的观点,寒冷和惊吓确对气虚血瘀证造模有帮助。综上,利用气虚血瘀证的病因造模可行且有理论支持,相关动物实验生理生化各指标符合预期,对气虚血瘀证实验性研究有促进作用。同时不可控地引入其他因素,虽对造模有利,但带来造模条件不够精确的影响,势必影响模型的可重复性^[27-29]。

3 病证结合造模

病证结合造模即在充分考虑气虚血瘀证类疾病病因的前提下,通过现有科技手段人为地制造病理产物,定义由疾病引起的微观变化,同时使用一些动物体表特征来模拟人类证候特征的生物表征,最终以此来诠释中医理论和评价中药疗效^[30]。因有充分的临床指标作为支持,病证结合的复合造模方法成为目前气虚血瘀证造模应用方式最多的一种。

谭辉等^[31]为模拟气虚血瘀证脑缺血再灌注状态,通过改良线栓法结合多因素复合制作 MCAO-R 气虚血瘀证大鼠模型。在饥饿加力竭游泳的基础上,考虑低氧因素^[32-33],同时根据中医理论,嗜食肥甘厚味,可造成脾气虚弱,给予大鼠特制的脂肪乳,随后利用线栓法^[34]制作 MCAO-R 模型。再灌注以前,局部脑血流量降至初始水平的 70% 以上,且大鼠模型具备中医气虚血瘀证的生物学特征,证实“病证结合”模型制作成功^[35-36]。

赵辉等^[37]为模拟气虚血瘀证脑缺血状态,用双侧颈总动脉结扎法结合多因素复合制作气虚血瘀证脑缺血动物模型。选用月龄(18 ± 3)月的不

同性别大鼠给予饥饿,疲劳,寒湿,惊恐、高脂饮食等刺激 10 d,在第 11 天对大鼠进行双侧颈总动脉结扎,制备大鼠脑缺血模型。模型大鼠出现气虚血瘀症状,符合气虚血瘀证的要求^[38]。同时,在多因素刺激的时间段内,有大鼠出现自发性偏瘫。该现象证实,上述条件可导致大鼠出现气虚血瘀证中风。

徐亚林等^[39]模拟局灶性脑缺血气虚血瘀证,采用高脂饲料喂养联合泼尼松口服 4 周,随后利用线栓法建立局灶性脑缺血气虚血瘀证动物模型。在此期间,模型大鼠出现精神功能障碍的迹象,例如攻击性和对抗性减弱,活动度差等气虚症状。同时,出现四肢爪甲青紫、舌质暗红等血瘀症状。在手术之后,对模型大鼠进行神经功能缺损征的判断,随后对大鼠脑部进行切片并染色,具有边界清晰和范围较恒定的苍白色梗死灶,表示造模成功。中风患者大都存在元气虚及血液高黏状态^[40-41],高黏血症作为中风发病的危险因素之一,中医认为其是由于不同程度的气虚,甚至是气虚血瘀造成的。因此,有必要构建具有元气虚和血液高黏、高脂特征的气虚血瘀证动物模型。喂养 4 周强的松后,大鼠出现气虚类症状,其血液黏度、血小板聚集性和红细胞变形能力可作为“血行瘀阻”的指标^[42],高脂饲料喂养 4 周后模型大鼠出现血脂、血黏度升高等血瘀表现^[43],在此基础上,采用线栓法制备脑缺血动物模型,符合中医气虚血瘀证模型造模的要求。

同时,黄烁等^[44]采用疲劳跑步结合冠状动脉结扎的方法制备冠心病气虚血瘀证大鼠模型;王健等^[45]采用大黄泻下法制作大鼠脾气虚证模型,在此基础上,复合改良线栓法建立气虚血瘀证脑缺血再灌注动物模型,根据模型大鼠精神、活动等肢体行为学指标和血液流变学指标符合预期^[46-48],表示造模成功,见表 3。

表 3 气虚血瘀证病证结合造模方法

Table 3 Modeling of Qi deficiency and blood stasis syndrome

模型动物	制备方法	评价指标	参考文献
老龄 SD 大鼠	饥饿、力竭游泳、低氧、改良线栓法	凝血及纤融功能指标、水迷宫、脑梗死体积	[31]
Wistar 大鼠	饥饿、疲劳、寒湿、惊恐、高脂、双侧颈总动脉结扎法	血液流变学指标、相关行为学表征、血栓素相关含量、纤溶酶原相关活性、白细胞介素	[37]
Wistar 大鼠	高脂饮食、泼尼松龙、线栓法	血液黏度、游泳实验、神经功能缺损征、梗死灶	[39]
雄性 Wistar 大鼠	疲劳跑步、冠状动脉结扎	超声心动图检测、生物学标志物、证候评价	[44]
雄性 SD 大鼠	生大黄溶液灌胃、改良线栓法	肢体行为学指标、血液流变学指标	[45]

病证结合造模方法,参考中医理论的病因学说中有关气虚血瘀证的理论作为基础,《读医随笔·承制生化论》云:“气虚不足以推血,则血必有瘀。”嗜食肥甘厚味,饥饿,力竭游泳等条件造成气虚,在气虚的基础上,由于气虚无力促进血液流动,导致血液瘀滞,两者互相作用,构成气虚血瘀证。随后在属于气虚血瘀证的条件下,采用现代医学手段令实验动物出现病理改变,这种方法既参考中医理论和临床辨证,同时又积极参照现代医学评价指标及手术等科学手段,建立的动物模型同临床实际情况相吻合,造模成功后,通过现代分析检测技术,明确疾病引起的微观改变,将评价指标量化,便于构建统一规范的造模方法^[49-50]。同时,操作简便,可重复性好,符合逻辑且相关指标符合临床要求,现今气虚血瘀证造模方法多采用病证结合。

4 讨论

中医证候模型起步、发展晚,尚有不足之处。中国早已步入老龄化社会,老年人因体质等原因,多血瘀,且多气虚,故气虚血瘀病机在老年病中具有重要意义,临床和科学研究确实需要制备气虚血瘀证模型。鉴于气虚血瘀证的造模方法,三大类造模方法各有优势,但都存在不同程度的不足,无法同临床实际达到高度一致,针对构建气虚血瘀证类模型的研究应遵循因-脉-证-治的思路^[51],即病因-外在表征-病理机制-辨证论治。气虚血瘀证的病因层面可以考虑饥饿、力竭、饮食、年龄、药物刺激、手术等方法,但在造模时不能单纯参考中医某一理论,应进行多因素综合考察,制作气虚血瘀证动物模型^[52]。中医辨证需四诊合参,首先,造模病因要符合中医气虚血瘀证理论的致病因素:先天禀赋不足,缺血,少气,或后天失养,伤血,耗气,或肺脾肾功能失调而致气血生化不足。大多数气虚血瘀证都是先过多耗气或本身气血不足,而致气虚,随后因气虚无力推动血行,导致血行不畅,引起血瘀(但不应先考察血瘀,因随着血瘀的先行出现,造成的是气滞而非气虚)。其次,模型动物应出现相应的表征,如活动减少,皮毛萎黄甚至脱落,眼、爪、耳、鼻、唇及舌的色泽变暗甚至出现血丝。运用中医理论将模型动物出现的表征同病因条件下构建的生活环境相概括,总结其证型。如将力竭游泳作为实验动物出现气虚血瘀证的疾病诱因,则实验动物精神萎靡,被毛枯黄失去光泽,活动减少,对外界刺激反应迟钝,鼻尖、口唇、掌心、舌面均出现变暗变紫为气虚血瘀证模型动物应出现的表征,证候即对两者关联性的概括^[53]。治疗层面

上,气虚血瘀证多采用益气活血法治疗,故通常采用此类经典方剂药物对气虚血瘀证模型的治疗有效,反证造模成功^[54-55]。

气虚血瘀证作为一个复合证型对应多种疾病^[56-57],多种疾病亦存在该证型,造模中考虑条件众多,因其干预手段、刺激强度、造模时长等因素未能形成标准^[58],故难以评价其造模方法是否成功与稳定。同时,中药对证型的作用非单一性,无法仅仅依靠治疗有效,就反证造模成功^[59-60]。气虚血瘀证作为一大门类疾病的证型,随着科技的发展,发展方向应在模型动物表征满足气虚血瘀证的基础上,进一步使生化指标与临床上相一致,朝着规范化方向发展,切实找到稳定有效,成本低,操作简便的气虚血瘀证造模方法,为气虚血瘀证的研究提供有效的模型支持^[61-62],更好地为中医药发展开辟道路,提供模型支持。

[参考文献]

- [1] 邝安堃. 某些助阳药对大剂量皮质素所致耗竭现象的影响[J]. 中华内科杂志, 1963, 11(3): 113-115.
- [2] 上海第二医学院附属广慈医院舌像研究小组. 舌像之研究(一)[J]. 上海中医药杂志, 1964, 10(5): 8-10.
- [3] 袁颖, 郭忻, 金素安, 等. 气虚血瘀证大鼠模型血液流变学及 Th1/Th2 平衡研究[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(6): 1244-1245.
- [4] 金莉, 刘鲁明. 小鼠脾虚血瘀动物模型的建立[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(6): 352-352.
- [5] 李崇, 王世坤, 司红彬. 气虚证动物模型建立方法研究进展[J]. 动物医学进展, 2018, 39(9): 92-95.
- [6] 朱传武, 彭康, 许文学. 中风后遗症气虚血瘀大鼠模型能量代谢的研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(4): 602-604.
- [7] 佚名. 全国中西医结合活血化瘀基础及血瘀证动物模型研究学术会议纪要[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2): 125-126.
- [8] 范文涛, 王利胜, 范有明, 等. 补阳还五汤对大鼠脑血管内皮细胞氧糖剥夺再灌注损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 111-115.
- [9] 卢永康, 彭康, 朱传武, 等. 补阳还五汤对中风后遗症“气虚血瘀”大鼠模型能量代谢的影响[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(11): 2280-2283.
- [10] 窦倩. 复方地龙胶囊对气虚血瘀证大鼠基础指标及血管内皮损伤研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [11] 罗泽飞, 苏旭春, 孔嘉欣, 等. 黄芪多糖对环磷酸腺苷导致大鼠气虚血瘀证的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(1): 30-32.

- [12] 范宝化,赵君慧,骆玉霜.化疗对恶性肿瘤患者凝血功能的影响[J].青海医药杂志,2014,44(11):78-80.
- [13] 杨栋,张培彤.手术、放、化疗对恶性肿瘤患者血瘀证的影响[J].辽宁中医杂志,2015,42(1):16-18.
- [14] 郑洋,孙霏,董青,等.恶性肿瘤血液高凝状态中医治疗思路与方法[J].中国肿瘤,2013,22(12):1011-1014.
- [15] 傅益群,吕健.动物模型与中医证候关系释义[J].中医药学刊,2004,22(9):1665-1666.
- [16] 初杰,梁茂新.多种方法造模动物模型证属性判定逻辑问题剖析[J].世界科学技术—中医药现代化,2013,15(7):1665-1669.
- [17] 郝婷婷.气虚血瘀证模型大鼠微循环状态评价研究[D].北京:中国中医科学院,2018.
- [18] 陈进成,刘建勋,林成仁,等.基于“劳则气耗”理论研究气虚证动物模型的建立方法[J].中国中药杂志,2018,43(11):2177-2183.
- [19] 赵瑛,李蔚,陆艳芹,等.天然慢性气虚血瘀模型的研究[J].中医药学报,2005,33(5):32-34.
- [20] 魏丹.电针对气虚血瘀型脑缺血再灌注大鼠促进血管新生的作用机制[D].天津:天津医科大学,2014.
- [21] 李雅君,程嘉艺.纳豆+甘麦大枣加味汤对气虚血瘀证大鼠血液流变学和凝血功能的影响[J].长春中医药大学学报,2018,34(1):13-16.
- [22] 杜金行,史载祥.血瘀证中西医结合诊疗共识[J].中国中西医结合杂志,2011,31(6):839-844.
- [23] 潘琳娜,樊萍,杨畅,等.补阳还五汤对气虚血瘀证小鼠脑片氧糖剥夺损伤的保护作用及作用机制[J].时珍国医国药,2017,28(11):2601-2604.
- [24] 田露,孔旋,刘俊,等.黄芪丹参不同配伍对气虚血瘀模型大鼠血液流变学和血管内皮因子的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(9):1643-1647.
- [25] 李学荣,李荣亨,徐丹.复元胶囊对气虚血瘀证模型大鼠血液高凝状态的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(1):140-141.
- [26] 尹军祥,田金洲,宋崇顺,等.气虚血瘀证动物模型制作方法与评价[J].中华中医药杂志,2006,21(7):424-426.
- [27] 郑小伟.中医实验动物模型方法学[M].上海:上海中医药大学出版社,1999:13.
- [28] 张栋,孙静.中医证候动物模型复制方法的研究[J].吉林中医药,2009,29(8):655-658.
- [29] 刘婷,侯连兵.中医药动物模型制备依据与方法的研究概况[J].中国药业,2011,20(8):19-21.
- [30] 黄越燕.病证结合动物模型的研究现状与思考[J].世界中西医结合杂志,2018,13(10):1459-1462.
- [31] 谭辉,尹婷婷,王键,等.气虚血瘀证脑缺血再灌注病证结合大鼠模型的建立与评价[J].中国中西医结合杂志,2018,38(7):832-837.
- [32] Nakajima W, Ishida A, Takada G. Anoxic and hypoxic immature rat model for measurement of monoamine using *in vivo* microdialysis[J]. Brain Res Brain Res Protoc, 1999,3(3):252-256.
- [33] 胡定煜,李淳,戴荣继,等.常压低氧下Wistar大鼠脑组织中HIF-1 α 表达与脑损伤[J].化学通报,2010,73(11):1030-1034.
- [34] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke,1989,20(1):84-91.
- [35] 邓铁涛,李慧德.中医证候规范[M].广州:广东科技出版社,1990:145-147.
- [36] 匡调元,王庆其.中医证候病理学[M].上海:上海科学普及出版社,1995:89-92.
- [37] 赵辉,王键,李净,等.多因素复合制作气虚血瘀证脑缺血动物模型体会[J].河南中医,2001,21(4):18-20.
- [38] 刘抒雯,刘敬霞,刘超,等.扎里奴思方对气虚血瘀型脑缺血再灌注大鼠宏观表征、血液流变学及神经细胞凋亡相关机制的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(2):138-145.
- [39] 徐亚林,李承晏,王鹏.局灶性脑缺血气虚血瘀证动物模型的构建[J].湖北中医学院学报,2004,6(3):16-17.
- [40] 荣立洋,王明三,李毓秋.中风病气虚血瘀证证候特点概述[J].吉林中医药,2016,36(7):750-752.
- [41] 王少阳.中风病气虚证证治探讨[J].时珍国医国药,2002,13(7):416-417.
- [42] 杨可鑫,于莉,张会永,等.历年血瘀证诊断标准类文献比较与分析[J].辽宁中医杂志,2017,44(4):687-690.
- [43] 罗静,王安璐,赵维,等.实用血瘀证诊断标准及其可靠性与真实性评价[J].中国中西医结合杂志,2015,35(8):950-956.
- [44] 黄烁,刘建勋,李磊,等.4种冠心病气虚血瘀证大鼠模型建立方法的比较[J].中国中药杂志,2016,41(22):4216-4225.
- [45] 王键,魏丹,谢肆聪.气虚血瘀证脑缺血再灌注大鼠模型的建立[J].山东医药,2015,55(19):25-27.
- [46] 王磊沙,徐立,宋文婷,等.多因素复合建立多发性脑梗死气虚血瘀证大鼠模型的探讨[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(8):105-111.
- [47] 金洪键,杨世海.人参花提取物对气虚血瘀模型大鼠全血黏度及血浆黏度的影响[J].人参研究,2013,11(1):11-12.
- [48] 朱黎霞,张英丰.不同配比黄芪丹参对气虚血瘀证模型大鼠血液流变学及TXB₂、6-keto-PGF₁ α 影响的研究[J].中国医药导报,2014,11(22):14-15.

- [49] 郭春荣,李福凤.病证结合动物模型的研究进展[J].医学综述,2016,22(14):2806-2809.
- [50] 康洁,高碧珍.病证结合动物模型研究概况[J].中华中医药学刊,2009,27(11):2357-2359.
- [51] 徐浩,陈可冀.实用血瘀证诊断标准[J].中国中西医结合杂志,2016,36(10):1163-1163.
- [52] 郭宇.基于文献研究与流行病学调查的气虚血瘀证临床评价关键技术研究[D].北京:北京中医药大学,2015.
- [53] 安宇,王阶,何庆勇,等.基于现代文献的气滞血瘀证症状体征特点的研究[J].世界中西医结合杂志,2015,10(2):272-274.
- [54] 高嘉良,陈光,何庆勇,等.治疗气滞血瘀证中成药组方规律分析[J].中国中药杂志,2017,42(1):187-191.
- [55] 吴玉芙,刘晓红,郭伟成,等.补阳还五汤对气虚血瘀型脑梗死患者脑血管储备功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(12):162-167.
- [56] 崔轶凡,王庆国.证候动物模型对中医药研究的意义及方法学探讨[J].中华中医药学刊,2009,27(12):2525-2527.
- [57] 张静,赵建军,杨伟,等.基于中医证候特征的缺血性中风复发风险的横断面分析[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(12):194-198.
- [58] 任汝静,杜成成,李晓强,等.中医证候模型的发展及意义[J].中国中医药信息杂志,2018,25(12):8-10.
- [59] 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.
- [60] 朱龙.浅议“以方测证”法在中医动物模型研究中的运用[J].甘肃中医,2009,22(12):18-19.
- [61] 傅益群,吕健.动物模型与中医证候关系释义[J].中医药学刊,2004,22(9):1665-1666.
- [62] 王灿,苗艳艳,苗明三.中医药动物实验研究的再思考[J].中医学报,2015,30(4):548-550.

[责任编辑 周冰冰]

撤稿声明

本研究团队在《中国实验方剂学杂志》发表了论文《益肾骨康方对骨转移癌疼痛大鼠脊髓背角的作用》(2014年20卷第21期,作者:刘蔚霞,张平,周磊,冯利)和《益肾解毒方对小鼠肺腺癌骨转移瘤 RNase L 蛋白表达的调控作用》(2017年23卷第20期,作者:张平,孙凯,李永秀,邱成新,胡佩岩),由于发表作者与研究合作者署名存在争议,本研究团队决定将这两篇已经刊登的学术论文进行撤稿处理,并向广大读者和《中国实验方剂学杂志》编辑部表示诚挚歉意。

作者:中国中医科学院望京医院 张平
2019年12月5日

[按]《中国实验方剂学杂志》编辑部经过认真调查与沟通,同意作者单位及作者本人提出的撤稿要求。