

· 基础研究 ·

慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证大鼠模型的
建立与整合判定林家茂¹ 郭伟星² 王 莹³ 刘 颖⁴ 李亚茹⁴ 李 珩⁵ 周 杰³

摘要 **目的** 构建与评价慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证大鼠模型。**方法** 40 只 SD 大鼠随机分为正常对照(Control)组、丙基硫氧嘧啶(PTU)组、阿霉素(ADR)组、阿霉素联合丙基硫氧嘧啶(ADR + PTU)组,以生理盐水为各组造模药物的等量溶媒,Control 组以生理盐水灌胃及腹腔注射,PTU 组以 PTU 混悬液灌胃及生理盐水腹腔注射,ADR 组以 ADR 溶液腹腔注射及生理盐水灌胃,ADR + PTU 组以 PTU 混悬液灌胃及 ADR 溶液腹腔注射。PTU 剂量为每日饲料重量的 0.2%,每日 1 次;ADR 剂量为 3.5 mg/kg,每周 1 次;造模时间共 6 周。对四组大鼠的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening, LVFS)、B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、心率(heart rate, HR)、呼吸频率(respiratory rate, RR)、尿量、耳温、力竭性游泳试验(exhaustive swimming test, EST)、三碘甲腺原氨酸(tri-iodothyronine, T3)、四碘甲腺原氨酸(tetra-iodothyronine, T4)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、心重指数、肺重指数、肝重指数及心脏、肝脏、肺脏病理切片进行整合、比较。**结果** 与 Control 组比较,ADR 组、PTU 组、ADR + PTU 组的 LVEF、LVFS、BNP、HR、RR、尿量、耳温、EST、T3、T4、TSH、心重指数、肺重指数、肝重指数均有显著改变,差异均有统计学意义($P < 0.05$),心脏、肝脏、肺脏病理切片呈心力衰竭病理改变。与 ADR 组比较,ADR + PTU 组的 LVEF、LVFS、BNP、肺重指数、肝重指数、尿量、耳温以及 T3、T4、TSH 变化明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),且心脏、肝脏、肺脏病理切片亦病变较重。与 PTU 组比较,ADR + PTU 组 LVEF、LVFS、BNP、HR、RR、尿量、EST、T4、心重指数、肺重指数亦有变化,差异有统计学意义($P < 0.05$),且心脏、肝脏、肺脏病理切片亦病变较重。**结论** 阿霉素联合丙基硫氧嘧啶造模方法能够很好地建立模拟慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证的 SD 大鼠模型。

关键词 慢性心力衰竭;心气虚兼血瘀水肿证;动物模型

Establishment of Chronic Heart Failure Rat Model of Xin-qi Deficiency Complicated Blood Stasis and Edema Syndrome and Judgment of Diagnosis Information Integration LIN Jia-mao¹, GUO Wei-xing², WANG Ying³, LIU Ying⁴, LI Ya-ru⁴, LI Heng⁵, and Zhou Jie³ 1 Department of Internal Medical Oncology, Institute of Tumor Prevention and Treatment, Jinan (250117), China; 2 President Of fice, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan (250014), China; 3 Department of Cardiovascular Disease, Second Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250001), China; 4 First Clinical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250014), China; 5 College of Acupuncture and Moxibustion, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250014), China

ABSTRACT **Objective** To establish and evaluate chronic heart failure (CHF) rat model of Xin-qi

基金项目:山东省自然科学基金重点项目(No. ZR2009CZ007)

作者单位:1. 山东省肿瘤防治研究院肿瘤内科(济南 250117);2. 山东省医科学院院长办公室(济南 250014);3. 山东中医药大学第二附属医院心血管科(济南 250001);4. 山东中医药大学第一临床学院(济南 250014);5. 山东中医药大学针灸推拿学院(济南 250014)

通讯作者:周 杰, Tel:15153148811, E-mail:joseph.zj@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.12.1457

deficiency complicated blood stasis and edema syndrome (XQD-BSES). Methods Totally 40 SD rats were randomly divided into the normal control group (Control), the propylthiouracil (PTU) group, the adriamycin (ADR), and the ADR + PTU group. Normal saline was used as equivalent solvent of each group. Rats in the Control group were intragastrically and intraperitoneally injected with normal saline. Rats in the PTU group were intragastrically injected with PTU suspension and intraperitoneally injected with normal saline. Rats in the ADR group were intragastrically injected with ADR solution and intraperitoneally injected with normal saline. And rats in the ADR + PTU group were intragastrically injected with PTU suspension and intraperitoneally injected with ADR solution. The dose of PTU was 0.2% of daily forage weight, once daily. The dose of ADR was 3.5 mg/kg, once per week. The modeling lasted for 6 weeks. Left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fraction shortening (LVFS), brain natriuretic peptide (BNP), heart rate (HR), respiratory rate (RR), urine output, ear temperature, exhaustive swimming test (EST), Tri-iodothyronine (T3), tetra-iodothyronine (T4), thyroid stimulating hormone (TSH) as well as heart, lung, liver weight indices and their pathological sections were integrated and compared. Results Compared with the Control group, LVEF, LVFS, BNP, HR, RR, heart, lung, liver weight indices, urine output, ear temperature, EST, and T3, T4, and TSH changed significantly in the ADR group, the PTU group, and the ADR + PTU group with statistical significance ($P < 0.05$), and pathological changes of heart failure occurred in pathological sections of heart, lung, and liver. Compared with the ADR group, LVEF, LVFS, BNP, and lung, liver weight indices, urine output, ear temperature, T3, T4, and TSH changed significantly in the ADR + PTU group with statistical significance ($P < 0.05$), and pathological changes of heart failure were more serious in pathological sections of heart, lung, and liver. Compared with the PTU group, LVEF, LVFS, BNP, HR, RR, urine output, EST, T4, heart and lung weight indices changed significantly in the ADR + PTU group with statistical significance ($P < 0.05$), and pathological changes of heart failure were quite serious in pathological sections of heart, lung, and liver. Conclusion ADR + PTU was an appropriate method to establish CHF rat model of XQD-BSES.

KEYWORDS chronic heart failure; Xin-qi deficiency complicated blood stasis and edema syndrome; animal model

慢性心力衰竭是一种复杂而严重的临床综合征,心气虚兼血瘀水肿证是该病的重要证型之一,其病机多因心气受损、气血津液运行不畅,最终形成瘀血、水湿互结沉痾之疾^[1]。动物实验是连接医学基础与临床的桥梁与纽带,而证候是中医的核心和灵魂,研发病证结合的动物模型是中医基础实验研究的必要手段^[2]。因此开展慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证病证结合动物模型的建立和评价研究,可以为研究中医药在防治慢性心力衰竭中的疗效及作用机制提供必要的实验基础。

材料与方法

1 动物及分组 清洁级成年雄性 SD 大鼠 40 只,体重(200 ± 15)g,购自北京维通利华动物实验公司,动物合格证号:SCXK(京)2012-0001,每笼 1 只,室温 19 ~ 23 °C,相对湿度 40% ~ 50%,自然采光,以大鼠标准饲料进行喂养,自由饮水。适应性喂养 1 周后按体质量编号,并按随机数字表法分为 4 组,分

别为正常对照组(Control 组),丙基硫氧嘧啶组(PTU 组),阿霉素组(ADR 组),丙基硫氧嘧啶联合阿霉素组(PTU + ADR 组),每组 10 只。

2 药物 阿霉素(ADR,注射用盐酸多柔比星)10 mg/瓶,浙江海正药业股份有限公司生产,批号:121015,将 ADR 溶于生理盐水制成浓度为 1 mg/mL 的溶液,备用;丙基硫氧嘧啶片(PTU)50 mg/片,苏州东瑞制药有限公司生产,批号:130112007,将 PTU 溶于生理盐水制成浓度为 18 mg/mL 的混悬液,备用。

3 试剂及仪器 B 型脑钠肽(BNP)、三碘甲腺原氨酸(T3)、四碘甲腺原氨酸(T4)、促甲状腺激素(TSH)的 ELISA 试剂盒,购自美国 R&D 公司。VisualSonics Vevo770 型小动物心脏超声成像系统,购自加拿大 VisualSonics 公司;Softron BP-2010A 大鼠智能无创心率仪,购自北京软隆生物技术有限公司;德国 Braun IRT4520 耳温计,购自德国博朗公司;Multiskan MK3 酶标仪,购自美国 Thermo 公司;Lica DM4000B 正置生物显微镜,购自德国 Leica 仪器有

限公司。

4 造模方法 以生理盐水为各组造模药物的等量溶媒,PTU 组以 PTU 混悬液灌胃及生理盐水腹腔注射;ADR 组以生理盐水灌胃及 ADR 溶液腹腔注射;ADR + PTU 组以 PTU 混悬液灌胃及 ADR 溶液腹腔注射。Control 组给予生理盐水灌胃及腹腔注射。PTU 灌胃剂量为大鼠每日进食重量的 0.2%,每日 1 次^[3,4];ADR 腹腔注射剂量为 3.5 mg/kg,每周 1 次^[5,6];造模时间为 6 周。

5 证候指标整合判定策略 采用大鼠生理病理指标检测的方法对各组大鼠诊断信息进行整合判定,中医慢性心力衰竭心气虚兼血虚水肿证辨证标准参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]制定。将该辨证标准与大鼠诊断信息进行整合对比、等效关联,见表 1。

表 1 慢性心力衰竭心气虚兼血虚水肿证辨证标准与
大鼠诊断信息整合对应表

辨证标准	大鼠诊断信息
心悸	心率
胸痛	心肌病理切片、心重指数
胸闷气喘	呼吸频率、肺重指数、肺脏病理切片
浮肿尿少	尿量、水肿情况
胁下积痞	肝重指数、肝脏病理切片
疲劳乏力	力竭性游泳试验
形寒肢冷	耳温、T ₃ 、T ₄ 、TSH

6 检测指标及方法

6.1 一般情况 观察大鼠鼻色、爪甲以及毛色、精神状态等一般情况,并对死亡大鼠进行尸检,分析死亡原因。

6.2 左室射血分数(LVEF)、左室内径缩短率(LVFS)、耳温 造模后对各组大鼠行 Visual Sonics Vevo770 型小动物心脏超声成像系统检查,将大鼠以 10%水合氯醛按 0.3 mL/100 g 行腹腔注射麻醉后,仰卧固定于操作台上胸前区剃毛,采用心脏超声探头频率 10 MHz,运用 M 型多普勒超声沿胸骨旁长轴切面进行检查,采用 Teichholz 法测算 LVEF 和 LVFS。造模后用红外线体温计测量待测动物的耳温,测量 3 次,记录均值。

6.3 心率、呼吸频率、尿量及力竭性游泳试验 造模后通过 Softron BP-2010A 大鼠智能无创心率仪采用无创套尾法进行监测心率;上午 8:00—10:00 时(动物熟睡时),轻柔抓起大鼠,并使其胸腹向上,一人秒表计时,一人数呼吸 20 s,结果乘 3 得到呼吸频率;大鼠经早晨统一灌胃 5 mL 水后,置代谢笼中,每笼 1 只,收集 24 h 尿液,通过量筒测量,实验期间禁水;游

泳池水深 35 cm,池壁光滑,水池面积 0.8 m²,水温(31 ± 1)℃,大鼠连续反复下沉,沉入水下 3 次,每次超过 5 s 为力竭标准计时^[8]。

6.4 BNP、T₃、T₄、TSH 检测 造模后将大鼠以 10%水合氯醛按 0.3 mL/100 g 麻醉后,以 5 mL 注射器行腹主动脉取血,静置 2 h 后以 2 000 r/min 离心 20 min,取上层血清,−80℃超低温保存箱冻存,通过 ELISA 检测技术按照试剂盒说明书严格操作检测。

6.5 心重指数、肺重指数、肝重指数 造模后称量体重,并对各组大鼠腹主动脉取血后取其心脏、肺脏、肝脏,洗去残血,滤纸吸干,称量计算 4 组大鼠心重指数、肺重指数、肝重指数(各脏器指数 = 内脏质量/体重)。

6.6 心脏、肝脏、肺脏病理检验 造模后将每只大鼠心脏、肺脏、肝脏以 10%甲醛固定后,切取少量左室肌、肺脏、肝脏标本,进行 HE 染色,显微镜下观察并摄片。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,先行方差齐性检验,数据具有齐性时选择 Tukey 检验进行组间比较;不具齐性时选择 Games-Howell 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般情况 与其他组比较,ADR + PTU 组给药 1 周出现饮食量减少,生长缓慢,3 周后出现精神萎靡,活动力下降,喜欢聚团,毛色枯槁,爪甲紫绀,呼吸加快,时有便溏,造模 5 周后全部陆续出现了阴部、四肢水肿,甚则蛙状腹。实验终点时,共存活大鼠 37 只。正常组及 PTU 组无大鼠死亡,第 37 天 ADR 组死亡 1 只,第 34 天与第 39 天 ADR + PTU 组死亡 2 只。解剖 3 只死亡大鼠均发现肝大、腹水,考虑死亡原因为心力衰竭。

2 4 组大鼠 LVEF、LVFS 及 BNP 结果比较(表 2,图 1) 与 Control 组比较,ADR、PTU 及 ADR + PTU 组的 LVEF 及 LVFS 均明显降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$);与 ADR 组比较,ADR + PTU 组的 LVEF 及 LVFS 减低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 PTU 组比较,ADR 组、ADR + PTU 组的 LVEF 及 LVFS 均明显减低,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。3 种造模方法中 ADR + PTU 组的 LVEF、LVFS 值最低。经 6 周造模后,二维超声心动图及 M 超声心动图显示:3 个造模组大鼠的左室收缩功能都有不同程度的下降。

造模后,Control、ADR、PTU 及 ADR + PTU 组 BNP 分别为:(56.69 ± 5.48)、(65.80 ± 5.40)、

(63.76 ± 4.44) 及 (83.28 ± 11.76) μg/L。与 Control 组比较, ADR、PTU 及 ADR + PTU 组 BNP 均升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 且 ADR + PTU 组 BNP 明显高于 ADR 及 PTU 组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 2 4 组大鼠造模后心脏超声 LVEF、LVFS 值比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF	LVFS
Control	10	82.89 ± 4.25	44.33 ± 4.54
ADR	9	46.33 ± 5.61 *	22.18 ± 4.06 *
PTU	10	67.25 ± 6.09 *△△	33.96 ± 3.62 *
ADR + PTU	8	34.02 ± 6.81 *△△△	14.91 ± 4.05 *△△△

注: 与 Control 组比较, * $P < 0.01$; 与 ADR 组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$; 与 PTU 组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

3 4 组大鼠心率、呼吸频率、尿量、力竭性游泳试验及耳温结果比较 (表 3) 与 Control 组比较, ADR 组尿量、力竭性游泳试验时间明显降低 ($P < 0.01$), PTU 组心率、呼吸频率、尿量及耳温亦降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), ADR + PTU 组尿量、力竭性游泳试验及耳温亦降低, 而心率及呼吸频率却增高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与 ADR 组比较, PTU 组耳温及 ADR + PTU 组尿量、耳温均明显降低, 差异有统计

学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与 PTU 组比较, ADR + PTU 组心率、呼吸频率明显增高, 尿量及力竭性游泳试验明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

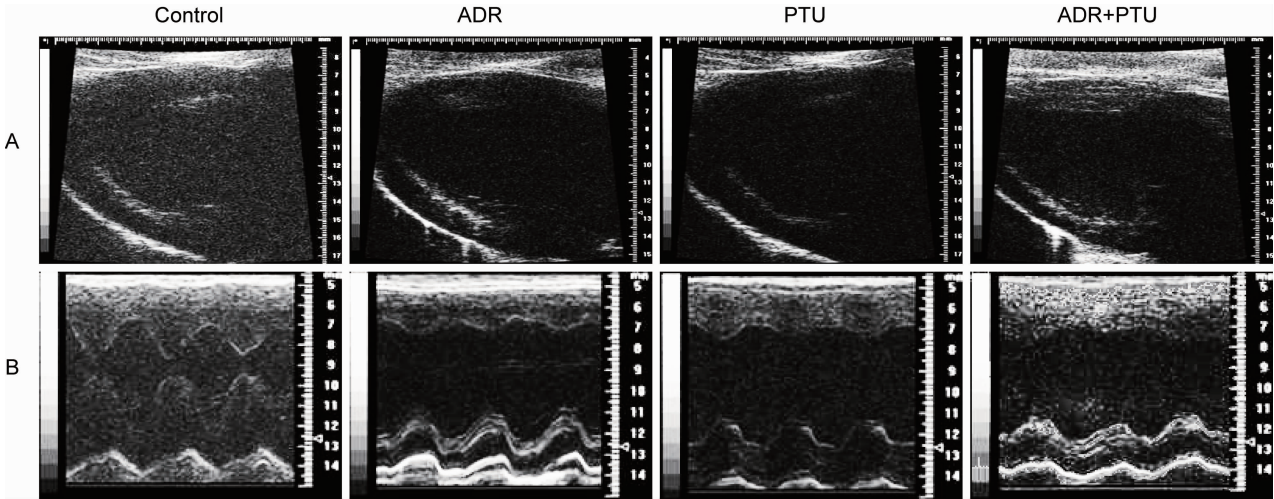
4 4 组大鼠 T3、T4、TSH 结果比较 (表 4) 与 Control 组比较, ADR 组 T3 降低 ($P < 0.05$), PTU 组、ADR + PTU 组 T3、T4 均明显降低, TSH 明显增加, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 与 ADR 组比较, PTU 组、ADR + PTU 组 T3 及 ADR + PTU 组 T4 均降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), PTU 及 ADR + PTU 组 TSH 明显增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 与 PTU 组比较, ADR + PTU 组 T4 明显降低, 差异有统计

表 4 4 组大鼠 T3、T4 及 TSH 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T3 (ng/mL)	T4 (nmol/L)	TSH (pg/mL)
Control	10	52.85 ± 7.03	103.67 ± 13.90	16.29 ± 1.62
ADR	9	43.38 ± 5.90 *	93.84 ± 9.37	16.29 ± 2.52
PTU	10	34.43 ± 8.51 **△	66.93 ± 9.61 **	26.24 ± 2.39 **△△
ADR + PTU	8	32.94 ± 5.80 **△	51.79 ± 3.03 **△△▲	31.82 ± 4.87 **△△

注: 与 Control 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 ADR 组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$; 与 PTU 组比较, ▲ $P < 0.01$

5 4 组大鼠心重指数、肺重指数、肝重指数比较 (表 5) 与 Control 组比较, ADR 组心重指数、ADR +



注: A 为二维超声心动图; B 为 M 超声心动图

图 1 4 组大鼠造模后二维超声心动图及 M 超声心动图结果

表 3 4 组大鼠造模后心率、呼吸频率、尿量、力竭性游泳试验及耳温结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	心率 (次/min)	呼吸频率 (次/min)	尿量 (mL/24h)	力竭性游泳试验 (min)	耳温 (°C)
Control	10	390.00 ± 50.14	93.60 ± 8.41	7.95 ± 0.39	95.90 ± 19.58	36.37 ± 0.25
ADR	9	428.38 ± 48.86	109.44 ± 17.13	3.38 ± 0.49 **	45.22 ± 19.07 **	36.29 ± 0.16
PTU	10	327.40 ± 38.72 *	78.40 ± 8.70 **	6.25 ± 0.75 **	83.70 ± 21.57	35.92 ± 0.36 *△
ADR + PTU	8	466.38 ± 46.57 **▲	122.00 ± 23.37 *▲	2.51 ± 0.56 **△▲	28.12 ± 13.38 **▲	35.89 ± 0.16 **△△

注: 与 Control 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 ADR 组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$; 与 PTU 组比较, ▲ $P < 0.01$

PTU 组心重指数、肺重指数及肝重指数均明显增加,差异有统计学意义(P 均 <0.01);与 PTU 组比较,ADR + PTU 组心重指数及肺重指数明显增加,差异有统计学意义($P <0.05, P <0.01$);与 ADR 组比较,ADR + PTU 组的肺重指数、肝重指数亦明显增高,差异有统计学意义(均 $P <0.05$)。

表 5 4 组大鼠造模后心重指数、肺重指数、肝重指数结果比较

组别	<i>n</i>	心重指数	肺重指数	肝重指数
Control	10	3.79 ± 0.95	4.47 ± 0.67	24.70 ± 3.94
ADR	9	5.43 ± 0.85 *	5.15 ± 1.05	27.75 ± 4.82
PTU	10	4.83 ± 1.24	4.89 ± 0.57	29.92 ± 5.27
ADR + PTU	8	6.17 ± 0.94 *▲	6.41 ± 1.22 *▲▲	39.32 ± 7.94 *△

注:造模后与 Control 组比较, * $P <0.01$;与 ADR 组比较, △ $P <0.05$;与 PTU 组比较, ▲ $P <0.05$, ▲▲ $P <0.01$

6 心脏、肝脏、肺脏病理切片结果(图 2) 与 Control 组比较,PTU 组部分心肌细胞轻度肿胀,个别心肌细胞胞浆疏松,心肌细胞溶解消失,部分心肌细胞横纹变浅或消失,心肌间质可见散在的慢性炎细胞浸润。ADR 组心肌细胞肿胀,部分心肌细胞胞浆疏松,少数心肌细胞溶解消失,心肌细胞横纹变浅或消失,心肌间质可见慢性炎细胞浸润。ADR + PTU 组可见较多的心肌细胞明显肿胀,心肌细胞胞浆染色变浅,浆疏松呈网状,部分心肌细胞核增大,部分血管周围心肌细

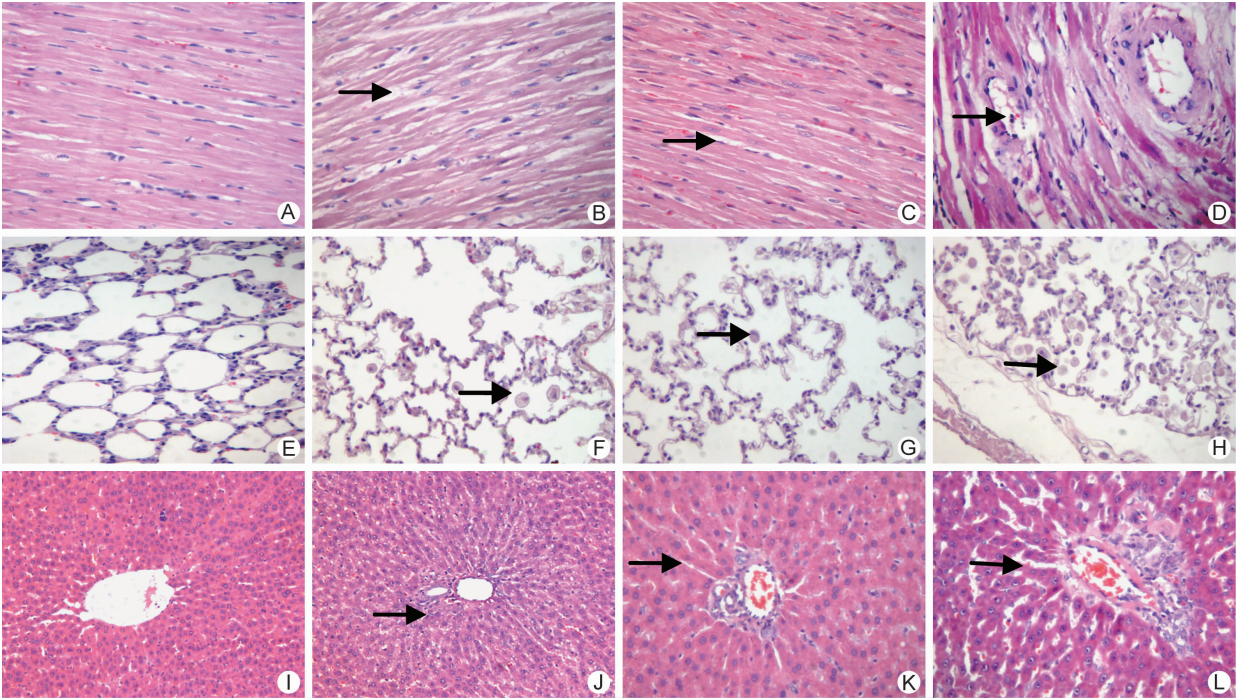
胞溶解消失,心肌细胞横纹变浅多数消失,心肌间质可见点灶状炎细胞浸润。

与 Control 组比较,PTU 组气管及肺泡腔未见明显渗出,少数肺泡腔可见肺泡巨噬细胞增大。部分肺泡隔轻度增宽可见少量炎细胞浸润。ADR 模型组气管及肺泡腔可见渗出,少数肺泡腔内可见少量水肿液,部分肺泡腔内可见肺泡巨噬细胞增大、聚集,部分肺泡隔增宽可见炎细胞浸润,血管及气管周围也可见炎细胞增多。ADR + PTU 组气管及肺泡腔可见渗出,多数肺泡腔内可见少量水肿液,多数肺泡腔内可见肺泡巨噬细胞增大、聚集,部分肺泡腔内可见巨噬细胞肺炎的改变,部分肺泡隔增宽可见炎细胞浸润,血管及气管周围也可见炎细胞增多,部分区域可见肺泡融合。

与 Control 组比较,PTU 组肝窦轻度扩张充血,肝细胞浊肿。ADR 组肝窦明显扩张充血,肝细胞浊肿,可见肝细胞点灶状坏死,并可见急慢性炎细胞浸润。ADR + PTU 组肝窦明显扩张充血,肝细胞浊肿,可见肝细胞点灶状坏死,并可见急慢性炎细胞浸润,个别区域可见肝细胞脂肪变性。

讨 论

在病证结合动物模型研发的过程中,由于动物和人体之间的差异性,如语言表述症状、舌象、脉象、肤色



注:A ~D 为左室心肌病理切片结果;E ~H 为肺脏病理切片结果;J ~L 为肝脏病理切片结果;A、E、I 为 Control 组;B、F、J 为 ADR 组;C、G、K 为 PTU 组;D、H、L 为 ADR + PTU 组;箭头所指为典型变化处

图 2 4 组大鼠心肌、肺脏、肝脏病理切片结果 (HE, ×400)

和情志症状等,决定了中医证候在动物身上模拟与判断的难度较大^[9]。因此,采纳西医病理造模因素与中医证候造模因素相叠加的思路,充分发掘动物身上具有诊断意义的信息特征,结合精确、量化的现代生理病理生化指标,再与中医证候诊断标准进行整合对比、等效关联,或许是实现人体与动物证候信息相互转换的重要途径^[10-12]。

国内有研究报告:该病心气虚证、兼阴虚证、兼血瘀证、兼血瘀水肿证 4 种辨证分型中,只有后者 LVEF 明显降低,且甲状腺激素 T3、T4 显著降低与 BNP 增高有可能是心气虚兼血瘀水肿证 LVEF 降低的重要原因^[1,13,14]。因此,本研究采纳疾病造模因素与证候造模因素相叠加的思路,利用 ADR 与 PTU 双重药物攻击的方法,在造成大鼠慢性心力衰竭疾病的同时形成心气虚兼血瘀水肿证的表现。其中 ADR 可造成剂量依赖性不可逆的慢性心肌损害,已经广泛应用于慢性心力衰竭大鼠的造模^[5],中医学研究证实其与心气(阳)虚以及气虚血瘀证都有一定的关联性^[6]。PTU 通过甲状腺功能过度抑制,不仅从血流动力学方面使心率减慢,心肌收缩力下降,心排量减低,还能造成甲状腺性心脏损伤。研究显示,甲减可导致心肌细胞间黏蛋白和黏多糖的沉淀,造成心肌间质水肿,心肌松弛,心肌动脉血管壁增厚,严重时导致心肌细胞坏死和凋亡^[15];PTU 可以提高动物对胆固醇的吸收能力,使大鼠发生动脉粥样硬化的几率增加,严重者影响心肌供血,进一步加重心衰^[16]。

本实验结果表明,与 Control 组比较,ADR 组的 LVEF、LVFS、BNP 差异均有统计学意义,但心率、呼吸频率、耳温、T3、T4、TSH 差异无统计学意义,说明 ADR 组能够模拟慢性心力衰竭疾病,却不能完全模拟心气虚兼血瘀水肿证,这与以前的报道是一致的^[6]。与单纯 ADR 造模法比较,ADR + PTU 组在模拟慢性心力衰竭疾病(LVEF、LVFS、BNP)方面有明显优势外,还能够更好地模拟心悸(心率)、胸痛(心肌病理切片)、胸闷憋气(肺脏病理切片)、胁下痞块(肝重指数、肝脏病理切片)、浮肿尿少(尿量)、形寒肢冷(耳温、T3、T4、TSH),但在模拟疲劳乏力(力竭性游泳试验)方面未见明显优势。综合评价后,无论在反应心衰疾病诊断指标方面,还是在心气虚兼血瘀证的整合信息指标方面,ADR + PTU 组明显优于其他组别,说明了 ADR + PTU 双重因子攻击法能够更好的模拟慢性心力衰竭心气虚兼水肿血瘀证。后期在该动物模型上进行了具有温补心脾、逐瘀行水的强心颗粒与常规西药

疗法的实验研究,发现强心颗粒能够较好地改善该动物实验模型的心功能以及证候学指标,从“药证相和”的角度进一步佐证了该动物实验模型的合理性。

参 考 文 献

- [1] 周杰,高晓玲,张宝州,等. 充血性心力衰竭患者中医辨证分型与左心室功能的相关性研究[J]. 中医杂志, 2003, 44(8): 615-616.
- [2] 吴同玉,高碧珍,林山,等. 病证结合动物模型的模式探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(12): 6-7.
- [3] 裴妙荣,王晓英. 用甲状腺功能减退症大鼠确立脾肾虚证之病证结合模型的探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(5): 299-301.
- [4] 张云芬,房辉,马青松,等. 温补脾肾法对脾肾阳虚型甲状腺功能减退症大鼠肾脏抗氧化能力的影响[J]. 四川中医, 2013, 31(2): 55-56.
- [5] 张书杰,姜凡,解翔,等. 高频超声评价阿霉素造模大鼠心功能的实验研究[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(1): 20-22.
- [6] 党万太,苗维纳. 阿霉素复制大鼠慢性心衰模型与心阳虚证候的整合判定[A]. 第七次中国中西医结合基础理论学术研讨会论文集, 2011: 201-204.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 77-84.
- [8] 郭庆军,常耀明,李金声,等. 大鼠游泳运动疲劳模型力竭标准的研究[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(15): 2855-2858.
- [9] 殷惠军,黄烨. 病证结合动物模型的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 8-10.
- [10] 纪冬琛,李昌煜. 病证结合动物模型的制作、评价与展望[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(4): 615-617.
- [11] 崔铁凡,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.
- [12] 赵慧辉,郭书文,王伟. 病证结合动物模型判定标准的建立[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(6): 365-367.
- [13] 酆旦明,蒋蓝英,付仲颖,等. 充血性心力衰竭老年患者中医辨证分型与甲状腺激素和血浆 BNP 水平相关性临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(5): 606-608.
- [14] 周杰,高晓玲,张宝州,等. 充血性心力衰竭中医辨证分型与心功能参数及甲状腺激素相关性的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(10): 872-875.
- [15] Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system[J]. N Engl J Med, 2001, 344(7): 501-509.
- [16] Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. JAMA, 2010, 304(12): 1365-1374.

(收稿:2013-11-25 修回:2014-09-01)