

五苓散对高脂血症模型贵州小型猪的治疗作用

张 慧¹, 吴延军¹, 姚 瑾¹, 陆涛峰¹, 王郭琦², 赵 海¹, 姚 刚¹, 吴曙光¹

(1. 贵州中医药大学实验动物研究所, 贵阳 550025; 2. 重庆市巫山县中医院, 重庆 404700)

[摘要] 目的 研究五苓散对高脂饮食诱导的高脂血症模型贵州小型猪的治疗作用。方法 取12只健康贵州小型猪, 其中4只为正常组, 饲喂普通饲料; 另8只饲喂高脂饲料, 连续24周, 建立高脂血症模型。造模成功后, 分为模型组和五苓散治疗组, 均继续喂高脂饲料。治疗组饲料中每日加入五苓散0.55 g/kg。连续给药8周后, 监测各组体质量、体尺、腹围、血脂和主要中医证候体征变化。结果 造模完成后, 模型组小型猪较正常组体质量指数和腹围均值有所增加, 但差异不显著(均 $P > 0.05$); 模型组主要血脂指标血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显升高(均 $P < 0.05$), 血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显降低($P < 0.05$); 模型组动物表现出肥胖臃肿、腹部膨大、被毛稀少脱落、神疲乏力、好静懒动和粪便色淡稀软不成形等高脂血症表征。经五苓散干预后, 治疗组较模型组的体质量指数和腹围有所下降($P > 0.05$), 中医证候综合评分明显降低, 主要血脂指标TC、TG、LDL-C明显降低(均 $P < 0.05$), HDL-C明显升高($P < 0.05$)。结论 成功构建了高脂血症贵州小型猪模型, 五苓散干预能明显改善高脂血症模型的血脂代谢紊乱情况。

[关键词] 五苓散; 高脂血症; 痰湿证; 贵州小型猪

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)02-0138-05

Therapeutic Effect of Wuling Powder on Guizhou Mini-pigs of Hyperlipidemia Model

ZHANG Hui¹, WU Yanjun¹, YAO Jin¹, LU Taofeng¹, WANG Guoqi², ZHAO Hai¹, YAO Gang¹, WU Shuguang¹
(1. Institute of Laboratory Animals, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 2. Chongqing Wushan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 404700, China)

Correspondence to: WU Shuguang, E-mail: 243099502@qq.com

[Abstract] **Objective** To study the therapeutic effect of Wuling powder on hyperlipidemia induced by a high-fat diet in Guizhou mini-pigs. **Methods** Twelve healthy Guizhou mini-pigs were selected, 4 pigs fed a standard diet (normal group), and 8 pigs fed a high-fat diet for 24 weeks to establish a hyperlipidemia model. Further, the model pigs were divided into model group and Wuling powder treatment group, and fed a high-fat diet for 8 weeks. Wuling powder (0.55 g/kg) was added to the diet of the treatment group every day. Body weight, body size, abdominal girth, serum lipid parameters, and main syndromes and signs were measured and recorded. **Results** After the animal model was established successfully, body weight and body mass index (BMI) of the model group were found to be higher than that of the normal group, although the difference was not significant ($P > 0.05$). The levels of the following main blood lipid parameters: total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) increased significantly (all $P < 0.05$) in the model group, but high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level decreased significantly ($P < 0.05$) as compared with the normal group. The pigs in the model group showed obesity, abdominal enlargement, hair thinning, tiredness and fatigue, and light or soft stool, which are syndromes of hyperlipidemia. After Wuling powder treatment, body weight and BMI of the mini-pigs in the treatment group were lower than those in the model group ($P > 0.05$); the comprehensive score of traditional Chinese medicine syndrome was significantly reduced, in addition to the TC, TG, and LDL-C levels ($P < 0.05$);

[基金项目] 贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2020]1Y035)

[作者简介] 张 慧(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医学、实验动物学。E-mail: mofans318@163.com

[通信作者] 吴曙光(1971—), 女, 正高级实验师, 研究方向: 实验动物学、中药药理学。E-mail: 243099502@qq.com

HDL-C levels were significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion** The hyperlipidemia model is successfully established in Guizhou mini-pigs, and lipid metabolism disorder can be improved to a certain degree after intervention treatment with Wuling powder.

[Key words] Wuling powder; Hyperlipidemia; Phlegm dampness syndrome; Guizhou mini-pigs

高脂血症 (hyperlipidemia) 是由多种原因导致脂代谢紊乱的一种病理状态, 临床表现为血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高及血清高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 降低。高脂血症是引发心脑血管病变及其他脏腑病变的主要病因之一^[1]。因此, 降低和控制高脂血症, 对降低心血管疾病的发病风险和保护相关脏腑具有重要意义。

经典方剂五苓散来源于《伤寒论》、《金匱要略》, 由白术、猪苓、茯苓、桂枝、泽泻 5 种药物组成, 具有利尿湿、温阳化气的药用功效。近年来, 中医药治疗高脂血症的研究发现, 高脂血症的发病机制多指向痰湿积聚, 包括脏腑虚弱及其病因、偏爱高脂饮食等。《医学正传》云: “津液稠粘, 为痰为饮, 积久渗入脉中, 血为之浊。” 现代中医理论认为, 西医所说的高脂血症是由于身体痰浊不畅, 堵塞血脉, 血流不畅, 长时间陷入血瘀而致病^[2], 即该病的基本病机是痰瘀互结^[3]。在临床应用中, 五苓散的治疗范围很广^[4], 包括腹泻、水肿、眩晕、尿潴留等, 主要适应证为脾虚湿困, 以湿为主, 与高脂血症的基本病机非常契合。因此, 本实验探讨五苓散对贵州小型猪高脂血症模型的治疗作用。

现代研究发现, 血清中 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 等血脂生化指标的变化, 是高脂血症发生的主要表现, 也被认为是痰湿证的微观辨证指标^[5]。为了探讨五苓散对中医痰湿证所致高脂血症的影响, 本研究拟通过分析五苓散对贵州小型猪高脂血症模型体质量指数 (body mass index, BMI)、腹围、中医证候和主要血脂指标的变化, 进一步研究和确定痰湿证的定量指标。

1 材料与方法

1.1 实验动物

12 头成年普通级贵州小型猪, 1.5~2 岁, 体

质量为 (28 ± 3) kg, 从贵州中医药大学实验动物研究所自主培育的贵州小型猪种群 (经本单位长期进行遗传学和微生物学质量控制及监测, 符合普通级实验动物要求^[6-7]) 中随机挑选, 饲养于贵州中医药大学实验动物研究所普通级设施专门的小型猪笼具中。饲养期间各组动物自由饮水。所有实验操作均符合贵州中医药大学实验伦理福利要求 (审批号: 20190017)。

1.2 饲料、药品和试剂

实验组动物饲喂高脂饲料配方为 3.0% 胆固醇、0.5% 胆盐、0.2% 丙硫氧嘧啶、10.0% 猪油、86.3% 基础饲料; 对照组饲喂基础饲料, 基础饲料由重庆腾鑫生物技术有限公司配制加工。

五苓散由泽泻、茯苓、猪苓、白术、桂枝 5 种药材分别加工成粉状, 按质量比例 (茯苓 18.75%, 泽泻 31.25%, 猪苓 18.75%, 桂枝 12.5%, 白术 18.75%) 均匀混合而成, 药材购自贵州同济堂药店。TC (批号: D799800-0100)、TG (批号: D799796-0100)、LDL-C (批号: D711063-0048)、HDL-C (批号: D711214-0048) 试剂盒均购自生工生物工程 (上海) 股份有限公司。

1.3 实验仪器

电子地磅 (分度值 0.1 kg, 型号 XK3190-A12, 上海耀华体重系统有限公司); 纤维皮卷尺 (分度值 1 mm, 型号 SJ-440050, 海宁上匠工具有限公司); 电子天平 (型号 JYI001, 上海精密仪器有限公司); 离心机 (型号 TDL50-2B, 上海安亭科学仪器厂); Axio Lab.A1 系统显微镜德国 Carl Zeiss 公司; 全自动生化检测仪 (AU680, 美国 Beckman Coulter 公司)。

1.4 动物造模、分组及实验干预

选择 4 只贵州小型猪为正常组, 饲喂普通饲料。另外 8 只饲喂高脂饲料, 连续 24 周造模。造模成功后, 8 只高脂血症模型猪分为模型组 4 只和五苓散治疗组 4 只, 继续饲喂高脂饲料; 其中, 五苓散治疗组饲料中添加五苓散, 连续给

药 8 周。五苓散按照 $0.55 \text{ g}/(\text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})$ 的剂量, 混入少量饲料中, 使模型猪主动采食, 待采食完混药饲料后再补充核定量的高脂饲料。各组动物饲料总量相同, 每日饲喂 2 次。各组动物均自由饮水。

1.5 BMI 及腹围测定

分别在造模完成后 (24 周) 和用药干预结束后 (32 周), 测量各组动物的体质量 (WP, kg)、体长 (LP, m) 和腹围 (AC, cm), 计算体质量指数 (BMI) 值 ($\text{BMI} = \text{WP}/\text{L}^2$)。体长, 是指从两耳根中点连线的中部起, 用卷尺沿背脊量到尾根为止。腹围, 是指从中轴线背部最高处起, 用卷尺沿腹部量到第三乳头为止。

1.6 中医证候评分

观察各组动物中医证候变化, 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[8] 的相关规定对肥胖程度、腹部大小、被毛状况、神疲乏力程度、好静懒动程度、气短气喘程度、粪便形态 7 个典型症状表现 (表 1), 赋以分值来显示其症状的轻重程度, 分值设为 0~10 分, 总评分 0~70 分。在造模完成后的第 24 周和用药结束后的第 32 周, 分别对各组动物进行打分, 总分 $\leq$ 总分值的 30% (即 21 分) 为正常生理性表现, 总分 $>$ 总分值的 30% 即为痰湿证; 得分越高说明病情越严重。

1.7 血脂指标测定

分别在造模完成后的 24 周和用药结束后的 32 周, 于次日空腹采集各组动物的前腔静脉抗凝血, 检测血清中四项血脂指标。血脂指标在贵州省人民医院临床检验中心检测。

1.8 统计学分析

结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。所有数据均用 GraphPad Prism 5 软件处理, 多组间比较使用单因素方差分

表 1 贵州小型猪中医证候评分表

Table 1 Chinese medicine syndrome rating scale for Guizhou mini-pigs

症状表现	评分	评分说明
肥胖臃肿	0~10	肥胖程度越大, 分值越高
腹部膨大	0~10	腹部膨大程度越大, 分值越高
被毛稀少脱落	0~10	被毛稀少程度越大, 分值越高
神疲乏力	0~10	神疲乏力越严重, 分值越高
好静懒动	0~10	越不好动, 分值越高
气短气喘	0~10	气喘越严重, 分值越高
粪便色淡不成形	0~10	粪便不成形程度越大, 分值越高

析, 两组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 BMI 及腹围的变化

造模完成后, 模型组 BMI 和腹围均值均较正常组有所增加, 但差异无统计学意义 ($P=0.52$, $P > 0.05$) (表 2), 这可能与贵州小型猪对高脂饮食的耐受程度有关。

造模完成后, 治疗组给予五苓散治疗 8 周, 32 周用药结束后测定 BMI 和腹围的变化, 结果显示, 模型组 BMI 和腹围均值均较正常组有所增加, 但差异无统计学意义 ($P=0.45$, $P > 0.05$); 治疗组 BMI 和腹围均值较模型组有所下降, 但差异无统计学意义 ($P=0.65$, $P > 0.05$)。治疗组与正常组相比, BMI 和腹围均值也有所增加, 但差异无统计学意义 ($P=0.73$, $P > 0.05$), 结果如表 2 所示。结果表明, 经过五苓散治疗 8 周的治疗组, BMI 和腹围均值有一定程度的改善, 但各组之间差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 血脂水平变化

正常组饲喂普通饲料, 模型组和治疗组动物

表 2 贵州小型猪 BMI、腹围、血脂指标和证候评分

Table 2 BMI, abdominal circumference, blood lipid and syndrome scores in Guizhou mini-pigs

组别	实验时间	BMI	腹围	TG	TC	LDL-C	HDL-C	证候评分
正常组	24 周($n=4$)	36.34 ± 7.76	56.97 ± 8.12	0.28 ± 0.07	1.71 ± 0.38	0.72 ± 0.17	0.78 ± 0.04	12.05 ± 0.97
	32 周($n=4$)	37.78 ± 7.65	57.32 ± 9.16	0.29 ± 0.09	1.58 ± 0.53	0.79 ± 0.09	0.73 ± 0.16	12.42 ± 1.02
模型组	24 周($n=8$)	42.55 ± 7.92	69.15 ± 8.32	$0.64 \pm 0.05^{**}$	$2.59 \pm 0.27^{*}$	$1.19 \pm 0.06^{*}$	$0.39 \pm 0.06^{*}$	$58.28 \pm 1.39^{**}$
	32 周($n=4$)	43.23 ± 8.36	$69.98 \pm 8.09^{*}$	$0.64 \pm 0.07^{**}$	$2.56 \pm 0.30^{**}$	$0.40 \pm 0.09^{**}$	$1.14 \pm 0.07^{**}$	$59.73 \pm 2.64^{**}$
治疗组	32 周($n=4$)	40.07 ± 7.55	64.56 ± 5.30	$0.39 \pm 0.06^{##}$	$1.89 \pm 0.30^{##}$	$0.69 \pm 0.19^{##}$	$0.83 \pm 0.25^{#}$	$31.79 \pm 3.57^{***}$

注: BMI 即体质量指数, TG 即三酰甘油, TC 即总胆固醇, LDL-C 即低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C 即高密度脂蛋白胆固醇。与相同时间点正常组比较, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 与相同时间点模型组比较, $^{#}P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$ 。

饲喂高脂饲料,连续饲喂 24 周后,模型组较正常组血清中 TG、TC、LDL-C 水平均显著升高 ($P < 0.05$),而 HDL-C 水平显著降低 ($P < 0.05$) (表 2)。结果表明,高脂饲料饲喂 24 周能引起模型组贵州小型猪主要血脂指标明显改变。

造模完成后,治疗组给予五苓散治疗 8 周,各组饲料同前继续饲喂。第 32 周用药结束后,治疗组较模型组血清中 TG、TC、LDL-C 水平均显著降低 ($P < 0.05$),而 HDL-C 水平显著升高 ($P < 0.05$);治疗组与正常组相比,各项指标差异不显著 ($P > 0.05$) (表 2)。结果表明,经过五苓散治疗 8 周后,模型组贵州小型猪主要血脂指标能明显改善,并能基本恢复至正常组水平。

2.3 中医证候评分

连续饲喂高脂饲料 24 周后,模型组动物表现出肥胖臃肿、腹胀膨大、被毛稀少脱落、神疲乏力、身体困重、好静懒动、动则气短气喘和粪便色淡稀软不成形等表症。高脂血症模型猪经过五苓散治疗 8 周后,此类症状表现逐渐开始好转,身形渐转向匀称健壮,被毛光泽柔顺,活动量增多,呼吸频率均匀。

根据表 1 中的中医证候指标评分标准,对实验 24 周和 32 周各组动物表现予以评分,统计结果见表 2。造模完成时,模型组中医证候评分显著性增加 ($P < 0.01$);经过五苓散治疗 8 周后,治疗组较模型组中医证候评分显著性下降 ($P < 0.01$);但治疗组评分仍然显著高于正常组 ($P < 0.01$)。结果表明,给小型猪饲喂高脂饲料 24 周,可以表现出明显的痰湿证;经过五苓散治疗 8 周后,痰湿程度显著减轻,但尚未恢复至正常水平。

3 讨论

在中医理论体系中,高脂血症属于“痰浊”、“痰湿”、“湿浊”范畴。长期暴食膏粱厚味会损伤脾胃,导致脾阳不振、水湿内停、精谷不化,故脾虚湿困是本病最基本的病理基础^[9]。脾脏失运,不能正常运化水谷精微,导致“痰浊、水湿”等,不仅阻碍了脾运水化湿的功能,而且直接浸没血管,引起血管疾病。治疗高脂血症往往是从痰瘀互结入手,以化痰祛瘀

为主^[10]。五苓散的成分主要是温药,整个方剂具有较强的温经利湿作用,主要由茯苓、猪苓、泽泻、桂枝、白术组成。白术具有利尿、益气、健脾的作用,它可以加强水和津液正常分布,保持水的湿润而不积聚,适用于湿邪所致之病,可治痰湿之患^[11]。

有研究表明加味三才五苓散治疗脾虚痰湿型非酒精性脂肪性肝病患者具有良好的效果,能有效改善患者的中医症状、血脂等,并能降低 BMI,临床疗效确切^[12]。蔡小荣^[13]的研究成果表明,茵陈五苓散能降低高脂血症大鼠血清 TC、TG 和 LDL-C 的含量,提高 HDL-C 含量。刘婷等^[14]研究结果表明,在动物模型中使用五苓散的主要成分泽泻能有效抑制脂肪肝,不仅能促进肝脏脂肪代谢,而且能改善上焦的湿浊。因此,选用五苓散治疗高脂血症,其健脾降脂作用更为显著。临床研究显示,痰湿内阻型高脂血症观察组总有效率高于对照组, BMI、肥胖度及体质量百分率水平均低于对照组 ($P < 0.05$),表明五苓散加减联合中医治疗痰湿内阻型高脂血症效果较好,可提高临床疗效,改善患者体质量,减轻肥胖程度^[15]。王茜^[16]采用五苓散加减联合中医电针技术治疗高脂血症患者,有效率达到 91.49%,较对照组显著提高,进一步证实了痰湿内阻型高脂血症患者采用五苓散加减联合中医电针技术治疗的有效性。另外,五苓散对脂代谢紊乱相关疾病有一定的治疗作用^[17],具有保肝和降血脂作用,并能降低丙氨酸转氨酶活性^[18]。

目前,已有多种动物(大鼠、小鼠、兔、豚鼠、斑马鱼等)的高脂血症模型的研究报告^[19],但小型猪高脂血症模型只有五指山猪有建模成功的报告^[20-21]。本研究以贵州小型猪为实验对象,采用饲喂高脂饲料的方法模拟了过食肥甘引起的痰湿内阻,建立了贵州小型猪高脂血症痰湿证候组合模型,并用经典名方五苓散治疗观察。结果显示,造模完成后,贵州小型猪模型组主要血脂指标 TC、TG、LDL-C 水平明显升高 ($P < 0.05$),HDL-C 水平明显降低 ($P < 0.05$),模型组也表现出高脂血症表征,经五苓散干预后,治疗组各项指标有所改善,与李芹等^[22]研究结果一致。

值得注意的是,本研究中高脂饲料饲喂 24 周

后模型组贵州小型猪TC明显低于五指山猪高脂模型^[20-21]。贵州小型猪另外一项高脂饲料诱导动脉粥样硬化的研究^[23]显示,高脂饲料饲喂14周后实验组TC含量能达到对照组的2.23倍,与本研究获得的结果基本一致。成人正常TC参考值为2.9~6.0 mmol/L,《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》指出,TC>7.2 mmol/L为血脂异常高危人群,高危人群TC较成人正常值改变仅有1.2倍,因此高脂饮食造成小型猪TC指标过高不一定能很好复制人高脂血症模型。本研究结果表明,高脂饮食能造成贵州小型猪主要血脂指标的明显改变,也能引起高脂血症表征,但血清TC指标的改变没有五指山小型猪明显,进一步揭示贵州小型猪具有较强的血脂调节能力,与人临床上的血脂改变更为接近,可能更适合作为人高脂血症的动物模型。

参考文献:

- [1] 刘晶晶,贾连群,吕美君,等.高脂血症中西医结合研究进展[J].中华中医药学刊,2017,35(4):815-818. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2017.04.011.
- [2] 文颖娟.基于国医大师雷忠义痰瘀互结理论的临床思维启示[J].陕西中医,2020,41(7):948-950,998. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2020.07.033.
- [3] 刘璐,李文杰.李文杰教授巧从痰瘀论治冠状动脉粥样硬化性心脏病合并高脂血症的经验撷萃[J].中医临床研究,2019,11(14):23-26. DOI:10.3969/j.issn.1674-7860.2019.14.008.
- [4] 鞠庆波.张静生活用五苓散临证经验[J].辽宁中医杂志,2020,47(11):47-49. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2020.11.011.
- [5] 冯少玲,何采辉,李文纯,等.脾虚痰湿型单纯性肥胖症应用五苓散治疗的BMI及血脂变化观察[J].中国医药科学,2015,5(9):67-69.
- [6] 王思珍,郭闯,郭猛,等.巴马小型猪和贵州小型猪封闭群的遗传结构分析[J].中国兽医学报,2017,37(7):1389-1393. DOI:10.16303/j.cnki.1005-4545.2017.07.31.
- [7] 杨李厂,周文兵,丁隼,等.三品种实验用小型猪繁殖性能测定[J].实验动物与比较医学,2017,37(1):50-54. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2017.01.011.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:92-94.
- [9] 吴俊.五苓散加减治疗高脂血症临床疗效观察[J/OL].中西医结合心血管病杂志(电子版),2018,6(2):174. DOI:10.3969/j.issn.2095-6681.2018.02.139.
- [10] 吴胜.中西医结合治疗痰瘀型高脂血症的疗效观察[J/OL].中西医结合心血管病杂志(电子版),2020,8(18):190,196. DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.18.158.
- [11] 刘春柳,胡玉英.胡玉英运用五苓散治疗痰湿内阻型躯体形式障碍经验[J].湖南中医杂志,2019,35(10):23-24,46. DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.10.008.
- [12] 谭利莎.加味三才五苓散治疗非酒精性脂肪性肝病(脾虚痰湿型)的临床研究[D].成都:成都中医药大学,2019.
- [13] 蔡小蓉.中药复方茵陈五苓散的代谢组学研究[D].广州:广东药科大学,2018.
- [14] 刘婷,段刚峰.五苓散加减联合电针治疗痰湿内阻型高脂血症患者疗效研究[J].陕西中医,2018(3):307-309. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2018.03.011.
- [15] 赵红杰.五苓散加减联合中医治疗痰湿内阻型高脂血症的临床分析[J].当代医学,2020,26(35):139-140. DOI:10.3969/j.issn.1009-4393.2020.35.060.
- [16] 王茜.五苓散加减联合中医治疗痰湿内阻型高脂血症的效果研究[J/OL].中西医结合心血管病杂志(电子版),2019,7(33):172. DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2019.33.145.
- [17] 林巧云.周仲瑛教授从“痰瘀”辨治高脂血症的临床经验及学术思想研究[D].南京:南京中医药大学,2017.
- [18] CHU H, PARK C, KIM C, et al. Effectiveness and safety of Injinoryung-San-Gagambang (Yinchen Wuling powder) decoction on stroke patients with elevated serum liver enzymes: Three case reports[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(51):e13577. DOI: 10.1097/md.00000000000013577.
- [19] 王成,胡乃华,余琳媛,等.降脂模型研究进展[J].中国比较医学杂志,2020,30(4):121-130. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2020.04.019.
- [20] 谢忠忱,黄广勇,陈华,等.五指山小型猪高脂血症模型的建立[J].中国比较医学杂志,2006,16:537-540. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2006.09.006.
- [21] ZHAO Y, XIANG L, LIU Y, et al. Atherosclerosis induced by a high-cholesterol and high-fat diet in the inbred strain of the wuzhishan miniature pig[J]. Anim Biotechnol, 2018, 29(2):110-118. DOI:10.1080/10495398.2017.1322974.
- [22] 李芹,张会永,周鹤,等.健脾化痰方对高脂血症脾虚痰浊证模型小型猪血管内皮功能的影响[J].中医杂志,2020,61(10):886-889,895. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2020.10.015.
- [23] 孙仁俊,梁荣贵,吴淑敏,等.贵州香猪(小型猪)实验性动脉粥样硬化模型的建立及形态学观察简报[J].上海实验动物科学,1991,11(4):214-215,204.

(收稿日期:2020-11-07 修回日期:2021-02-20)