

李子祥,邱华明,吴延军,等. 小型猪在中医动物模型中的应用研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(9): 1186–1193.
Li ZX, Qiu HM, Wu YJ, et al. Progress in the application of minipigs as animal models of Chinese medicine [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(9): 1186–1193.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.09.010

小型猪在中医动物模型中的应用研究进展

李子祥,邱华明,吴延军,赵海,吴曙光*

(贵州中医药大学实验动物研究所,贵阳 550025)

【摘要】 中医动物模型是开展中医药研究的实验基础和必备工具。小型猪具有遗传特性稳定、体型小、易繁殖、性格温顺、易饲养、生理生化水平和疾病病理表现与人类相似等特点,是构建实验动物模型的理想选择,在医药领域具有广阔的应用前景及研究价值。目前已有学者利用小型猪构建了虚寒证、血瘀证、实热证、脾气虚证等单纯证候模型;动脉粥样硬化脾虚痰浊证和冠心病痰瘀互结证等中医病证结合模型,均取得较好成果。但目前小型猪在中医动物模型中的应用尚不广泛,值得进一步探索。

【关键词】 中医证候;小型猪;动物模型;病证结合;应用研究

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 09-1186-08

Progress in the application of minipigs as animal models of Chinese medicine

LI Zixiang, QIU Huaming, WU Yanjun, ZHAO Hai, WU Shuguang*

(Laboratory Animal Research Institute, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

Corresponding author: WU Shuguang. E-mail: wushuguang688@gzy.edu.cn

【Abstract】 Animal models of TCM are the experimental basis and necessary tools to conduct TCM research. Minipigs have stable genetic characteristics, a small size, easy breeding, docile nature, and similar physiology, biochemistry, and disease pathological manifestations to humans, which are ideal to establish experimental animal models and have broad application prospects and research value in the field of medicine. Researchers use small pigs to establish models of simple symptoms such as deficiency cold, blood stasis, actual heat, and spleen Qi deficiency. Models of atherosclerosis with spleen deficiency and phlegm turbidity and coronary heart disease with phlegm and phlegm stasis have achieved good result. However, the application of minipigs as TCM animal models is not widespread and worthy of further exploration.

【Keywords】 Chinese medical evidence; minipigs; animal models; combination of disease and evidence; application research

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

中医药动物模型是在中医基础理论指导下,在实验动物上模拟与人体疾病相同或相似的疾病或整体观念与辨证的基础上,根据中医病因病机,在证候模型,是开展中医实验的必要条件,也是开展

【基金项目】 国家自然科学基金(82160957),贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2021]一般148),2021年国家自然科学基金后补资金科研创新探索专项(2018YFL170810516),贵州中医药大学研究生教育创新计划自然科学项目(YCXZR2020008)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (82160957), Guizhou Province Science and Technology Program Projects (Qiankehe Support [2021] general 148), 2021 National Natural Science Foundation of China Subvention Funds for Research Innovation and Exploration Special(2018YFL170810516), Natural Science Project of Graduate Education Innovation Program of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine(YCXZR2020008).

【作者简介】 李子祥(2000—),男,在读硕士研究生,研究方向:中医动物模型研究。Email: 1205893830@qq.com

【通信作者】 吴曙光,女,硕士,高级实验师,硕士生导师,研究方向:中医基础理论和实验动物学研究。Email: wushuguang688@gzy.edu.cn

中医药实验的必要工具^[1]。中医研究的核心问题之一是对证候研究,目前证候研究的重点是建立“证候模型”和“病证结合”的动物模型。中医证候动物模型是根据中医研究目的,在中医整体观念及辨证施治思想指导下,运用藏象、经络学说及中医病因、病机理论,依据人类疾病原型进行模型构建,具有与人类疾病症状、病理改变相同或相似证候的动物模型^[2]。中医病证结合动物模型是采用不同致病因素诱导动物产生相应疾病,结合借用中医基础理论,将“证”形成的病因,如风寒暑湿燥火等六淫、七情的惊恐等直接施加在动物身上所构建的证而形成的“病+证”的动物模型^[3]。

与鼠类、犬、兔、猴等实验动物相比,小型猪在解剖和生理特性上与人类更相似,具有繁殖性能强、生长慢、体型矮小、性成熟早、抗逆性强等优点,广泛应用于医学研究领域,是理想的动物模型^[4]。小型猪作为理想的实验动物,广泛应用于中医药的现代化研究,在中医药基础理论研究^[5]、中药作用机制研究^[6]等方面发挥了重要作用^[7]。本文将综述小型猪中医证候应用研究进展,期望能够为中医证候的研究提供思路。

1 中医单纯证候模型

1.1 虚证

虚寒证是指因素体阳虚,久病伤阳造成机体的阳气失去温煦或者固摄无权作用而形成面色淡白或萎黄,精神萎靡、身疲乏力,心悸气短,形寒肢冷,自汗,大便滑脱,小便失禁,舌淡胖嫩,脉虚沉迟的证候^[8]。相波^[9]用氢化可的松琥珀酸钠 20 mg/kg 肌肉注射建立巴马小型猪虚寒证模型,模型组出现精神萎靡、目光呆滞、反应迟钝、大便不成形、小便清长、舌质淡白等类似人类虚寒证的表现,造模前后对比,外周血中 IgG 抗体 (immunoglobulin G, IgG)、IgM 抗体 (immunoglobulin M, IgM)、三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3)、促肾上腺皮质激素 (adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)、总蛋白 (total protein, TP) 的表达明显降低。虚寒证属于八纲辨证中的“寒证”,《素问》中说“阳虚则寒”,故虚寒证又称为阳虚证。采用注射氢化可的松琥珀酸钠过多损伤阳气的方法具有创新性,模型稳定、复制性好,但是关于“阳虚”的病机未明显体现出来,需要进一步完善及相关优化。

气虚证是指由于由久病体虚、劳累过度、年老

体弱等因素引起导致脏腑组织机能减退而形成以少气懒言,神疲乏力,头晕目眩,自汗,活动时诸证加剧,舌淡苔白,脉虚无力为主要表现的证候^[8]。李玉杰^[10]通过过度跑步训练模拟中医“过劳耗气”,建立巴马小型猪气虚证,造模成功后发现模型组小猪粪便性状明显稀溏,粪便划痕、皮毛光泽度以及口色等评分也低于正常组。《灵枢》中说“脾气虚则四肢不用,五脏不安,实则腹胀经溲不利”,采用过劳法建立气虚模型符合中医基础理论,值得肯定。

1.2 实证

血瘀证是因寒凝、气滞、气虚、外伤等,导致瘀血内阻而引起面色黧黑,肌肤甲错,口唇、舌体、指甲青紫色暗,痛如针刺,痛有定处,拒按为主要表现的证候^[8]。赵丽峰^[11]使用静脉注射 10% 高分子右旋糖酐溶剂 5 mL/kg 静脉注射复制巴马小型猪血瘀证模型,发现造模后呈现局部微循环缺氧状态,如凝血功能下降、血沉加快、血浆粘度增高、D-二聚体增高;造模后,高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-CH) 值降低;甘油三酯 (triglyceride, TG)、血糖、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-CH) 值升高。《血证论》中说“气结则血凝”,指出了血瘀的基本病机是气机运行不畅,导致血液瘀滞不通^[12]。利用高分子右旋糖酐溶剂注射会引起红细胞凝集为主的微循环障碍,不失为一种血瘀证的造模方式^[13]。但因导致血瘀证的病因很多,含有中医病因病机的血瘀证造模方式值得进一步探讨。

实热证是机体感受热邪导致恶热喜冷,口渴喜冷饮,面红目赤,烦躁不宁,痰、涕黄稠,小便短赤,大便干结,舌红苔黄而干燥,脉数为主要表现的证候^[8]。赵丽峰等^[14]利用内毒素溶液肌肉注射复制巴马小型猪实热证动物模型,造模成功后模型组表现为气息粗大、呼吸急促,反应较激烈,饮水次数增加,大便干、质地较硬、量少,小便量少、质稠色黄,舌质红;以及动脉血氧饱和度、动-静脉血氧饱和度差值、动-静脉血氧饱和度比值均升高,证实中医实热证候模型会有微循环组织高需氧、高耗氧、高代谢的特点。《素问》中说“今夫热病者,皆伤寒之类也”,注射内毒素注射类似外感毒邪的造模方法,较好地模拟了中医临床上感受时邪或疫邪导致高热情况,具有很好的借鉴意义。

上述单纯某一证候小型猪模型大多停留在八

纲辨证基础上进行研究的,缺乏与疾病或脏腑辨证结合,不能完全模拟临床疾病发生及进展。

2 中医病证结合模型

现代中医病证结合模型是在中西医结合体系下,在西医辨病的基础上结合中医病因病机理论而成,旨在将西医疾病的病理改变与中医证候相结合,以更全面地理解并解释相关疾病的发生机制。在病证结合动物模型中,既能观察到与西医疾病病理改变相关的变化,同时也发现了具备中医证候特点的相应表现。符合中医药的理论和临床实际^[7]。

2.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是心脑血管疾病的普遍病理基础,现代医学认为其主要发病机制是“损伤反应学说”,即先有内皮损伤,导致血流动力学异常,脂质积聚,最后形成纤维粥样斑块。而中医学中并无“动脉粥样硬化”这一病名,根据其临床表现,认为其与“虚损”“毒”“瘀”“痰”有关,单一证型临床少见,多为几种证型混杂^[15-17]。

王琪格等^[18]建立动脉粥样硬化脾虚痰浊证巴马小型猪模型,并对其表征、血清和部分脏器进行研究,发现动脉粥样硬化脾虚痰浊证巴马小型猪相较正常猪更趋向嗜睡、懒惰,这与人类的脾虚痰浊证的倦怠乏力表现类似;其食量减少、被毛差、皮毛不泽、粪便含水量增多等表现与人类脾虚痰浊证食少、面色萎黄、便溏等表现一致。后续研究发现,动脉粥样硬化脾虚痰浊证巴马小型猪心肌细胞 PGI₂ 蛋白表达显著下调;TAX 蛋白表达、ANP-2 蛋白表达显著上调;心肌线粒体活性氧 (reactive oxygen, ROS)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的生成增加,谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等抗氧化酶表达减少,说明心肌细胞氧化应激水平增加;心肌线粒体呼吸链复合物 II、III、IV、V 活性明显下降,ATP 合成减少,心肌细胞线粒体损伤加重^[19-22];心肌组织 LKB1/AMPK 信号通路相关分子表达下调可能为脾虚痰浊证的分子生物学基础^[23];脾虚痰浊证小型猪心肌存在葡萄糖代谢异常,与葡萄糖转运及代谢相关分子表达呈下降趋势^[24]。小肠组织线粒体呼吸链复合物 I、II、III、IV、V 活性均明显下降,ATP 合成酶减少,通过蛋白组学分析,认为小肠差异蛋白组学改变可能与炎症反应、甘油酯类代谢、胆汁酸分泌等密切相关^[25-26]。对血清研究显示,动脉粥样

硬化脾虚痰浊证巴马小型猪血清 TG、LDL-C 水平显著升高;HDL-C 水平显著降低,LDL 和 HDL 亚类分布异常,可能是导致动脉粥样硬化发生的重要原因之一^[27]。肝线粒体亦存在呼吸链复合物 I、II、IV、V 活性下降^[28]。对肾研究显示,动脉粥样硬化脾虚痰浊证巴马小型猪存在肾组织水通道蛋白 AQP1、2、3 表达下调及水液代谢激素的改变,调节水盐代谢的激素心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH)、神经降压素 (neurotensin, NT) 出现升高,肾组织肾小球及肾小管细胞肿胀^[29]。综合来看,脾虚痰浊证存在能量生成降低,呼吸运动下降的表现。

可以看出,目前小型猪动脉粥样硬化病证结合模型主要集中在“脾虚痰浊”证的研究上,主要是因脾虚不能化气行水而致痰浊。但实际临床中亦存在气虚、阳虚或兼血瘀的证型^[30],目前的动脉粥样硬化此证型尚无小型猪模型,值得具体挖掘。

2.2 冠心病

冠心病是一种由于冠状动脉发生粥样硬化,导致血管通道狭窄或完全阻塞,进而引发心肌缺血和缺氧的心脏疾病。冠心病是动脉粥样硬化在器官病变中最常见的类型之一。通过动脉通道的狭窄或阻塞,血液的供应受到限制,使心肌无法获得足够的氧气和营养物质,从而引发心绞痛、心肌梗死等严重后果^[31]。2019 年我国有冠心病患者 1139 万人,冠心病的死亡率逐年增加,严重威胁人类身体健康^[32]。陈超^[33]分析病历发现冠心病的主要证候要素是“气虚”“血瘀”和“痰浊”,这与动脉粥样硬化的“虚损”“毒”“瘀”“痰”因素致病相承。冠心病在中医中属于“胸痹”范畴,“血瘀”是其关键病机,临床多见血瘀与其他病理因素相结合致病,“痰浊血瘀”是最常见的复合证型,单一证型越来越少^[34]。

李欣志等^[35]用球囊介入损伤冠状动脉内皮,结合高脂饲料喂养建立了冠心病痰瘀互结证小型猪模型,并对其主症、兼症、舌象和舌下脉络、脉象等进行评价,发现均有明显改变,并且发现采用痰瘀同治方能有效降低上述评分,且效果比辛伐他汀好^[36-37]。痰瘀同治方能够减少心肌缺血程度,改善缺血导致的心肌结构和功能改变^[38]。对冠心病痰瘀互结证小型猪模型进行血液流变性及血脂研究发现,血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、TG、LDL-C 及极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density

lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 水平均明显升高, 5(1/S)和 60(1/S)切变率下的全血黏度均明显增加, 心肌缺血程度和范围也明显增加, 且痰瘀同治方治疗后有明显改善^[39]。血清蛋白组学研究, 发现 ApoE 蛋白表达上调, C4BP 蛋白表达下调, 提示冠心病痰瘀互结证可能有血管壁损伤、炎症细胞浸润、脂质沉积等病理过程^[40]; 进行血浆代谢组学研究发现, 冠心病痰瘀互结证小型猪组心肌细胞肥大, 部分心肌细胞融合, 心肌间质水肿, 大量胶原纤维增生; 血浆代谢物与正常小型猪差异明显, 胆酸类、脂肪酸类、氨基酸类、酰基肉碱类及其生物代谢途径参与冠心病痰瘀互结证发病过程^[41]。

2.3 心肌缺血

郭淑贞等^[42]通过在前降支主干上放置 Ameroid 缩窄环, 建立慢性心肌缺血模型, 发现在 4 周时会出现明显且稳定的血瘀证表现, 且 4 ~ 8 周会向气虚血瘀证转变, 8 ~ 12 周后成为稳定的气虚血瘀证模型^[43]。模型组小猪出现精神紧张、易激惹等心理状态改变, 表现出冲撞围栏等行为; 被毛杂乱、无光泽等表现, 舌色略见暗红或青紫; 前降支狭窄率在 90% 以上, 甚至完全闭塞^[44]。进一步研究发现心肌缺血血瘀证在心肌局部表现为氧化应激损伤、炎症以及心肌结构蛋白的改变^[45-47], 且发现同为血瘀证在疾病不同阶段时病理机制不同, 在 4 周时炎症反应是心肌缺血小型猪血瘀证主导的病理机制之一; 8 周后心功能的恶化加重了血瘀证的特征改变, 且 TNF- α 作为炎症因子参与了和心功能的改变, 其效能可能发生了从炎症因子到诱导心肌重构因素的转移蛋白的改变^[48]。益心解毒方干预后可以显著改善该气虚血瘀证表征^[49]。

潘永明等^[50]采用高脂饮食和静脉注射维生素 D3 (vitamin d3, VD3)、异丙肾上腺素 (isoproterenol, Iso) 复制慢性心肌缺血痰瘀互结证小型猪模型, 显示该模型发生发展与血清 TC、肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 和 IL-6 密切相关, 发现该证存在脂质代谢、血液流变学、心肌酶代谢变化和炎症反应。

3 展望与不足

从哲学的角度来讲, 生命科学的哲学核心是非线性问题。根据非线性观点, 人体是一个大量线性关系与非线性关系广泛混杂的整体^[51]。中医学和其他生命科学一样, 在探讨生命本质方面, 从哲学上来讲, 讨论的都是非线性问题。恩格斯在《自然

辩证法》中指出“不管自然科学家们采取什么样的态度, 他们总还是在哲学的支配之下”。中医学认为, 万物同源, 相互联系, 相互依存, 相互之间存在着非线性关系。在疾病治疗方面, 中医学以辨证论治的思想指导临床, 由于患者的差异性, 故而主张“因人、因时、因地制宜”, 且辩证看待病证之间的关系, 故而有“同病异治”“异病同治”等辨证论治的治疗方法。同样的道理, 在中医理论指导下复制的实验动物模型也不可避免地具有非线性特点。动物模型在疾病研究中起着重要的作用, 然而, 由于动物与人体的差异以及临床疾病的发生和发展受多种因素的影响, 完全复制人体疾病在动物上几乎是不可能的。动物疾病模型只在少数方面与原始疾病相似, 但从不完全相同。如利用冠状动脉结扎造成的心肌梗死模型, 虽然与心肌梗死患者的病理变化相似, 但实际临床上病情受血压水平、侧支循环形成情况、动脉硬化程度甚至患者心情等各种因素影响, 这些因素很难在动物模型上复制出来。动物模型往往抓住疾病的主要矛盾, 而许多对该主要矛盾产生影响的因素则容易被忽略。因此尚无一种动物模型能完全复制人类疾病真实情况, 模型只是一种间接研究, 只可能在一个或几个方面与人类疾病相似。

目前小型猪的病证结合模型集中在心血管疾病领域, 其他领域少有涉及。小型猪除心血管系统外, 消化系统、皮肤、骨骼发育及矿物质代谢等均与人类极其相似, 笔者认为可以继续开发其他模型, 例如已有人构建了肝硬化^[52]、慢性胰腺炎^[53]等模型, 可以在此基础上进行病证结合, 构建具有中医特色的病证结合模型。

我国小型猪资源丰富, 有贵州小型猪、巴马小型猪、西藏小型猪、五指山小型猪等多个品系, 目前使用小型猪构建中医动物模型的研究尚且不多, 亦存在一些困难, 如构建模型的评价标准不统一、模型的稳定性和可复制性有待加强、进行科学研究条件要求较高等。小型猪是构建动物模型的优良动物, 建议与中兽医学交叉, 完善相关指标, 逐步建立起统一合理的小型猪模型评价标准和评价方法。

参 考 文 献 (References)

- [1] 彭紫凝, 邢玉凤, 庞欣欣, 等. 病证结合动物模型研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(7): 2211-2216.
- Peng ZN, Xing YF, Pang XX, et al. Research progress on animal model combining disease and syndrome [J]. Modern

- Tradit Chin Med Mat Med-World Sci Tech, 2020, 22(7): 2211-2216.
- [2] 李思汉, 李书楠, 周福, 等. 关于中医证候动物模型研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3357-3361.
- Li SH, Li SN, Zhou F, et al. Thought on study of animal models of traditional Chinese medicine syndromes [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(8): 3357-3361.
- [3] 彭丹虹, 王燕萍, 刘晓琪, 等. 中医病证结合动物模型评价体系的现状分析 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8): 2027-2030.
- Peng DH, Wang YP, Liu XQ, et al. Analysis on present situation of evaluation system of disease and TCM syndrome combined animal model [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(8): 2027-2030.
- [4] 吴延军. STZ 和食物诱导的广西巴马小型猪 T2DM 模型肝脏转录组和蛋白质组差异分析 [D]. 南宁: 广西大学; 2019.
- Wu YJ. Differential analysis of the liver transcriptome and proteome of STZ-and diet-induced T2DM models of Guangxi *Bama* mini-pig [D]. Nanning: Guangxi University; 2019.
- [5] 李宏彦, 贾术永, 余锐萍, 等. 小型猪胃经与肾经不通模型的病理学比较 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2020, 47(8): 900-912.
- Li HY, Jia SY, She RP, et al. Comparison of the pathological changes between blocking the stomach meridian and the kidney meridian in mini-pigs [J]. Prog Biochem Biophys, 2020, 47(8): 900-912.
- [6] 噶文静. 芪参颗粒治疗心功能不全气虚血瘀证的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2014.
- Chuo WJ. Study on the mechanism of Qishen Granule in the treatment of Qi deficiency and blood stasis evidence of cardiac insufficiency [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2014.
- [7] 李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 104-110.
- Li L, Liu JX, Ren JG, et al. Research status and perspective of animal models in research and development traditional Chinese medicine [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 104-110.
- [8] 李灿东, 方朝义. 中医诊断学 (十四五 规划教材) [M]. 北京: 中国中医药出版社; 2020.
- Li CD, Fang ZY. Chinese medicine diagnostics (Fourteenth five-year plan teaching materials) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine; 2020.
- [9] 相波. 巴马小型猪虚寒模型的建立、评价及视网膜血氧饱和度的特征研究 [D]. 成都: 成都中医药大学; 2018.
- Xiang B. Study on establishment, evaluation and retinal oxygen saturation in *Bama* mini pig with deficiency-cold model [D]. Chengdu: Chengdu University of TCM; 2018.
- [10] 李玉杰. 运动过度对脾气虚证小型猪心功能及血管内皮的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学; 2018.
- Li YJ. Effect of excessive exercise on cardiac function and vascular endothelium in miniature pigs with spleen-qi deficiency syndrome [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2018.
- [11] 赵丽峰. 巴马小型猪血瘀证候模型的建立及其视网膜血氧饱和度的特征研究 [D]. 成都: 成都中医药大学; 2018.
- Zhao LF. Establishment of *Bama* miniature pig blood stasis syndrome model and study on the characteristics of retinal blood oxygen saturation [D]. Chengdu: Chengdu University of TCM; 2018.
- [12] 唐宗海. 血证论 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2005.
- Tang ZH. Blood syndrome theory [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 2005.
- [13] 张平, 刘莉, 杨武斌, 等. 新西兰兔的两种血瘀证模型比较研究 [J]. 医学动物防制, 2017, 33(12): 1276-1278.
- Zhang P, Liu L, Yang WB, et al. Comparative study of rabbit model of blood stasis syndrome [J]. J Med Pest Control, 2017, 33(12): 1276-1278.
- [14] 赵丽峰, 肖建强, 路雪婧. 中医实热证巴马小型猪视网膜血管血氧饱和度的特征 [J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(6): 86-90.
- Zhao LF, Xiao JQ, Lu XJ. Characteristics of retinal blood oxygen saturation in *Bama* miniature pigs with excess heat syndrome [J]. J Shaanxi Univ Chin Med, 2022, 45(6): 86-90.
- [15] 安冬青, 吴宗贵. 动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(5): 507-511.
- An DQ, Wu ZG. Expert consensus on integrated Chinese and western medicine treatment of atherosclerosis [J]. Chin Gen Pract, 2017, 20(5): 507-511.
- [16] 于俊生, 陈兆昌. 动脉粥样硬化从痰瘀毒论治探讨 [J]. 山东中医杂志, 2002, 21(8): 451-454.
- Yu JS, Chen ZC. Discussion on treatment of arteriosclerosis from phlegm, blood stasis and toxin [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2002, 21(8): 451-454.
- [17] 张艳, 杨关林, 于睿, 等. 动脉粥样硬化中医虚瘀痰毒病因病机实质研究探讨 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(6): 1513-1514.
- Zhang Y, Yang GL, Yu R, et al. Discussion on essence of arteriosclerosis from pathogeny and pathogenesis of traditional Chinese medicine about "qi" deficiency, blood stasis, phlegm and toxin [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2007, 18(6): 1513-1514.
- [18] 王琪格, 刘悦, 李佳, 等. 益气健脾化痰祛瘀方对脾虚痰浊动脉粥样硬化巴马小型猪探究行为的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60(13): 1147-1151.
- Wang QG, Liu Y, Li J, et al. Effects of Yiqi Jianpi Huayu qutan formula on the exploring behavioral of *Bama* mini pigs with spleen deficiency and phlegm turbidity syndrome of atherosclerosis [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(13): 1147-1151.
- [19] 武玉, 王琪格, 王钰, 等. 通过脾虚痰浊动脉粥样硬化巴马小型猪心肌血管活性因子的改变探究脾主肌肉的分子生物学机制 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 66-69, 265.
- Wu Y, Wang QG, Wang Y, et al. Exploring molecular biological mechanism of spleen governing muscle by changing myocardial vasoactive factors of spleen deficiency and turbidity AS *Bama*

- minipigs [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(6): 66–69, 265.
- [20] 程岩岩, 刘路, 贾连群, 等. 健脾化痰祛瘀方对动脉粥样硬化巴马小型猪心肌细胞氧化应激及凋亡的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 19–23.
- Cheng YY, Liu L, Jia LQ, et al. Invigorating spleen, removing phlegm and eliminating blood stasis method by oxidative stress improved spleen deficiency and phlegm turbidity atherosclerosis *Bama* mini-pigs with myocardial apoptosis [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(1): 19–23.
- [21] 程岩岩, 刘路, 贾连群, 等. 健脾化痰祛瘀方对 AS 巴马小型猪心肌细胞线粒体呼吸链复合物和 ATP 活性的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(11): 2438–2441.
- Cheng YY, Liu L, Jia LQ, et al. The effect of invigorating spleen, removing phlegm and eliminating blood stasis recipe on mitochondrial respiratory chain complex and ATP activity in spleen deficiency and phlegm turbidity atherosclerosis *Bama* mini-pigs [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2018, 45(11): 2438–2441.
- [22] 具星, 贾连群, 张哲, 等. 益气健脾化痰祛瘀方对脾虚痰浊动脉粥样硬化巴马小型猪心脏线粒体蛋白质组的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3659–3662.
- Ju X, Jia LQ, Zhang Z, et al. Effects of Yiqi Jianpi Huayu Qutan Formula on the heart mitochondrial protein of *Bama* mini pigs with spleen deficiency and phlegm turbidity atherosclerosis syndrome [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(8): 3659–3662.
- [23] 王巍, 张会永, 徐丽, 等. 脾虚痰浊证巴马小型猪心肌组织 LKB1/MPK 信号通路的变化 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(10): 2551–2553.
- Wang W, Zhang HY, Xu L, et al. Change of LKB1/AMPK pathway in cardiac muscle of *Bama* minipigs with spleen deficiency and phlegm turbidity syndrome [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(10): 2551–2553.
- [24] 王巍, 张会永, 王英, 等. 脾虚痰浊证巴马小型猪心肌糖代谢相关分子的变化特点 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1522–1524.
- Wang W, Zhang HY, Wang Y, et al. Changes of glucose metabolism related molecules in cardiac muscle of *Bama* minipigs with spleen deficiency and phlegm syndrome [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2017, 44(7): 1522–1524.
- [25] 王佳, 贾连群, 宋囡, 等. 中药干预下脾虚痰浊动脉粥样硬化巴马猪小肠差异蛋白组学及生物信息学分析 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(5): 756–762.
- Wang J, Jia LQ, Song N, et al. Differential proteomics and bioinformatics analysis of small intestine of atherosclerosis *Bama* pig with spleen deficiency and phlegm turbid under TCM intervention [J]. Acta Univ Med Anhui, 2020, 55(5): 756–762.
- [26] 王佳, 贾连群, 宋囡, 等. 健脾化痰祛瘀方对动脉粥样硬化巴马猪小肠线粒体呼吸链复合物及 ATP 活性的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2677–2681.
- Wang J, Jia LQ, Song N, et al. Effect of invigorating spleen and removing phlegm and eliminating blood stasis recipe on changes of mitochondrial respiratory chain complex and ATP activity in small intestine of AS *Bama* pigs [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(11): 2677–2681.
- [27] 杜莹, 贾连群, 宋囡, 等. 脾虚痰浊动脉粥样硬化巴马小型猪血清脂蛋白亚类分布的特征 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 657–660.
- Du Y, Jia LQ, Song N, et al. Distribution characteristics of serum lipoprotein subclasses in *Bama* mini pigs with spleen deficiency and phlegm turbidity atherosclerosis [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(2): 657–660.
- [28] 王英, 贾连群, 宋囡, 等. 健脾化痰祛瘀方药对脾虚痰浊动脉粥样硬化巴马猪肝脏线粒体能量代谢基因表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2427–2429.
- Wang Y, Jia LQ, Song N, et al. Effect of Jianpi qutan Huayu recipe on the gene expression related to liver mitochondrial energy metabolism in spleen deficiency and phlegm turbidity syndrome atherosclerosis *Bama* pig [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2017, 44(11): 2427–2429.
- [29] 石月萍. 益气健脾祛痰化瘀法对脾虚痰浊 AS 巴马猪肾组织 AQP 的影响及机制 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学; 2017.
- Shi YP. Effect and mechanism of supplementing Qi, invigorating spleen, eliminating phlegm and removing blood stasis on AQP in kidney tissue of *Bama* pigs with spleen deficiency and phlegm turbidity [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2017.
- [30] 余锋, 信梦雪, 洪永敦. 基于“虚-瘀-毒”理论探讨中医药防治动脉粥样硬化 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(19): 2720–2723.
- Yu F, Xin MX, Hong YD. Discussion on prevention and treatment of atherosclerosis by traditional Chinese medicine based on the theory of deficiency-blood stasis-toxin [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 31(19): 2720–2723.
- [31] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学 第 15 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2017.
- Lin GW, Wang JY, Ge JB. Practice of internal medicine 15th edition [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 2017.
- [32] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20–36, 40.
- China cardiovascular health and disease report writing group. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary [J]. Cardio Cerebrovasc Dis Prev Treat, 2022, 22(4): 20–36, 40.
- [33] 陈超. 冠心病及冠心病合并代谢综合征发病因素与中医证候特征分析 [D]. 福州: 福建中医药大学; 2022.
- Chen C. Analysis of pathogenic factors and TCM syndrome characteristics of coronary heart disease and coronary heart disease complicated with metabolic syndrome [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine; 2022.

- [34] 黄湘龙. 冠心病中医证候特征演变规律及其化验指标相关性 [D]. 天津: 天津中医药大学; 2022.
- Huang XL. The evolution law of TCM syndrome characteristics of coronary heart disease and the correlation of laboratory indexes [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 2022.
- [35] 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.
- Li XZ, Liu JX, Ren JX, et al. Establishment of coronary heart disease model of phlegm-stasis cementation syndrome type in mini-swines [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2009, 29(3): 228-232.
- [36] 李欣志, 马晓斌, 李磊, 等. 小型猪冠心病模型痰瘀互结证候诊断与评分 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(11): 825-827.
- Li XZ, Ma XB, Li L, et al. Diagnosis and scoring of phlegm-dampness and Qi stagnation in a small model of porcine coronary artery disease [J]. J Basic Chin Med, 2009, 15(11): 825-827.
- [37] 林成仁, 任建勋, 李磊, 等. 痰瘀同治方对冠心病痰瘀互结证小型猪模型中医证候评分的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4357-4361.
- Lin CR, Ren JX, Li L, et al. Effect of formula of removing both phlegm and blood stasis on Chinese medicine symptom complex score for coronary heart disease Chinese miniature swine model with phlegm-stasis cementation syndrome [J]. Chin J Chin Mater Med, 2013, 38(24): 4357-4361.
- [38] 李磊, 林成仁, 任建勋, 等. 痰瘀同治方对痰瘀互结证冠心病小型猪心功能的改善作用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 483-487.
- Li L, Lin CR, Ren JX, et al. Effect of formula of removing both phlegm and blood stasis in improving cardiac function of Chinese mini-swine with coronary heart disease of phlegm-stasis cementation syndrome [J]. Chin J Chin Mater Med, 2014, 39(3): 483-487.
- [39] 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液流变性及血脂的改善作用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 300-303.
- Lin CR, Li L, Ren JX, et al. Effect of formula of removing both phlegm and blood stasis in improving hemorheology and blood fat of mini-swine with coronary heart disease of phlegm-stasis cementation syndrome [J]. Chin J Chin Mater Med, 2014, 39(2): 300-303.
- [40] 刘建勋, 苗兰, 李欣志, 等. 中国小型猪痰瘀互结证冠心病模型的血清蛋白质组学研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(1): 73-76.
- Liu JX, Miao L, Li XZ, et al. Proteomics research of serum of Chinese experimental mini-pig model with syndrome of phlegm and blood stasis of coronary heart disease [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2010, 26(1): 73-76.
- [41] 刘建勋, 林成仁, 任建勋, 等. 痰瘀同治方对痰瘀互结证冠心病小型猪心肌组织的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(4): 726-731.
- Liu JX, Lin CR, Ren JX, et al. Protective effect of formula of removing both phlegm and blood stasis on myocardial tissues of Chinese mini-swine with coronary heart disease of phlegm-stasis cementation syndrome [J]. Chin J Chin Mater Med, 2014, 39(4): 726-731.
- [42] 郭淑贞, 王伟, 刘涛, 等. 小型猪冠心病(心肌缺血)血瘀证模型血液流变学及超声评价 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(4): 702-705.
- Guo SZ, Wang W, Liu T, et al. Hemorheology and echocardiography evaluation of pig models with coronary heart disease (chronic myocardial ischemia) at the stage of blood stasis syndrome [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2007, 25(4): 702-705.
- [43] 王勇, 李春, 吸文静, 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.
- Wang Y, Li C, Chuo WJ, et al. Establishment and evaluation on miniature pig model of ischemic coronary heart disease with qi-deficiency and blood-stasis syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2011, 31(2): 233-237.
- [44] 郭淑贞. 血瘀证(心肌缺血)动物模型及其相关蛋白质组学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2007.
- Guo SZ. Research on the animal model of blood stasis (myocardial ischemia) and its related proteome [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2007.
- [45] 王勇, 吸文静, 郭淑贞, 等. 基于小型猪冠心病心肌缺血模型的血瘀证蛋白质组学研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(7): 460-464.
- Wang Y, Chuo WJ, Guo SZ, et al. Proteomics of blood stasis syndrome based on myocardial ischemia model of coronary heart disease in minswines [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2011, 34(7): 460-464.
- [46] 刘蕾, 王伟, 宋剑南, 等. 心肌缺血血瘀证小型猪模型差异蛋白质组学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(6): 716-719.
- Liu L, Wang W, Song JN, et al. Quantitative and comparative proteomics analysis of chronic myocardial ischemia pig models with blood stasis syndrome [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2009, 24(6): 716-719.
- [47] 郭淑贞, 刘蕾, 许文玉, 等. 小型猪心肌缺血血瘀证的血浆蛋白质组学研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(10): 2063-2066.
- Guo SZ, Liu L, Xu WY, et al. Research on the plasma proteomic characteristics of blood stasis syndrome with myocardial ischemia by using an integrated animal model of mini swine [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2010, 28(10): 2063-2066.
- [48] 王勇, 郭淑贞, 李春, 等. 小型猪血瘀证模型炎症因子与心功能 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(10): 1563-1565.
- Wang Y, Guo SZ, Li C, et al. Study on relationship between inflammatory factors and cardiac function based on chronic

myocardial ischemia (syndrome of blood stasis model) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2010, 25(10): 1563-1565.

[49] 仇琪, 王勇, 杨克旭, 等. 益心解毒方对 Ameroid 缩窄环致气虚血瘀小型猪证候表征的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(5): 589-592.

Qiu Q, Wang Y, Yang KX, et al. Effects of Yixin Jiedu prescription on the syndrome characteristics of qi deficiency and blood stasis miniature pigs caused by Ameroid narrow ring [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2014, 20(5): 589-592.

[50] 潘永明, 陈亮, 徐孝平, 等. 痰瘀互结证慢性心肌缺血小型猪模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(9): 1-7.

Pan YM, Chen L, XU XP, et al. Establishment of a minipig model of chronic myocardial ischemia of phlegm-blood stasis syndrome type [J]. Chin J Comp Med, 2015, 25(9): 1-7.

[51] 王明艳, 周坤福, 徐力. 分子生物学与中医药研究 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社; 2000.

Wang MY, Zhou KF, XU L. Molecular biology and Chinese medicine research [M]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Press; 2000.

[52] 廖锦元, 黄仲奎, 黎宁钦, 等. 小型猪肝硬化模型肝脏病理及生化指标的变化 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(2): 8-11, 81.

Liao JY, Huang ZK, Li NQ, et al. Pathological and biochemical changes of the liver in mini-pig models of hepatic cirrhosis [J]. Chin J Comp Med, 2013, 23(2): 8-11, 81.

[53] 李晓栋. 小型猪阻塞性慢性胰腺炎高分辨核磁共振质子波谱代谢特征研究 [D]. 上海: 第二军医大学; 2012.

Li XD. Establishment of the models of obstructive chronic pancreatitis and investigate its CT features [D]. Shanghai: Second Military Medical University; 2012.

[收稿日期] 2023-03-23

《中国实验动物学报》稿约

国内刊号 CN 11-2986/Q 国际刊号 ISSN 1005-4847 邮局代号 2-748

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究快报和进展与综述。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》(北大核心)等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgswyd.cnjournals.com/>

期待您的来稿!