

# 心力衰竭蒙医寒证热证模型的建立方法及其评价

李 花<sup>1</sup>, 苏日古格<sup>1</sup>, 包泽阳<sup>1</sup>, 乌日汉<sup>1</sup>, 乌日柴胡<sup>1</sup>, 李芙蓉<sup>1</sup>, 孟永梅<sup>2\*</sup>

(1. 内蒙古医科大学蒙医药学院, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特 010059)

**【摘要】目的** 研究心力衰竭(简称心衰)蒙医寒证、热证模型的建立方法及其评价。**方法** 将68只Wistar大鼠随机分为正常对照组(Con), 阿霉素心衰组(ADR), 阿霉素+冰水心衰寒证组(ADR+IW), 阿霉素+阿魏、肉桂心衰热证组(ADR+MY), 冰水心衰寒证组(IW), 阿魏、肉桂心衰热证组(MY)等6组分别制作心衰寒证和心衰热证模型, 干预6周后做心脏彩超, 心肌组织做HE染色, 检测血清NT-proBNP, 心肌组织 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 及SDH活性。**结果** 与Con比较: ADR+IW和MY组体质量、体温, 心肌细胞 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 和SDH活性, EF%及FS%值均降低, 组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 血清NT-proBNP和LVIDs值升高, 组间差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 而ADR+MY和IW组大鼠体质量、EF%、FS%均降低, 组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 体温、心肌细胞、 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 和SDH活性、血清NT-proBNP及LVIDs均升高, 组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ), ADR+MY组 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 活性升高, 组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 但IW和MY组心功能评价指标未达到心衰标准。心肌组织HE染色示, 各模型大鼠心肌细胞出现不同程度组织病理学结构改变, 程度依次: ADR+IW>ADR>ADR+MY>IW>MY。**结论** 注射阿霉素的同时给予冰水或阿魏+肉桂能成功建立心衰寒证、热证动物模型。

**【关键词】** 心力衰竭; 寒证、热证; 动物模型; 建立方法及评价

中图分类号: R447.5

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)05-0462-05

心衰是多种心血管疾病发展的终末段, 具有发病率高、住院率高、病死率高等特点<sup>[1]</sup>。据统计, 心衰的5年病死率与恶性肿瘤致死率一致<sup>[2]</sup>。能量代谢异常和心室重塑是心衰的主要发病机制。蒙医中并无“心衰”之病名, 根据其病因病机、症状, 归于“浮肿”<sup>[3]</sup>“喘证”<sup>[4]</sup>等病证范畴。蒙医认为疾病本质上分为两种, 即热性病(热证)、寒性病(寒证)。疾病发生时表现的各种症状、体征, 其本质就是机体寒热(阴阳)内环境的失衡, 饮食寒热属性及寒热药性对机体的发病及治病有着重要的影响<sup>[5,6]</sup>, 是蒙医“辨证论治”的基础与前提。本研究旨在探究机体寒、热不同致病因素条件下心衰模型的不同制作及评价方法。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** SPF级Wistar大鼠68只, 雌雄各半, 7~9周, 体质量180~220 g, 购于斯贝福(北京)

生物技术有限公司动物中心, 许可证号为SCXK(京)2019-0010。

**1.1.2 主要试剂** HE试剂盒(批号20200721, 呼和浩特市双志商贸有限公司)。ELISA试剂盒: 钾-三磷酸腺苷酶试剂盒( $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ , 批号: 30315549), 钙-三磷酸腺苷酶试剂盒( $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ , 批号: 34376255), 琥珀酸脱氢酶试剂盒(SDH, 批号: 38402372), N末端B型利钠肽前体试剂盒(NT-proBNP, 批号: 202106)。生化检测试剂(北京柏定生化有限公司): 肌酸激酶(CK, 批号: 20211213), 谷丙转氨酶(ALT, 批号: 20211013), 谷草转氨酶(AST, 批号: 20211019), 乳酸脱氢酶(LDH, 批号: 20210910)。

**1.1.3 主要仪器** iMark-10970多功能酶标仪(美国Bio-Rad公司); 荧光显微镜(日本OLYMPUS公司); 组织切割机(RM2245; 德国LEICA公司); 石蜡包埋机(YB-77LF; 孝感市亚光医用电子技术有限公司); 飞利浦高分辨率超声系统(荷兰皇家飞利浦公司, EPIQ);

收稿日期: 2022-04-03; 修回日期: 2022-12-01

基金项目: 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202201210); 内蒙古自然科学基金项目(2020MS08050, 2018MS08083); 内蒙古自治区医科大学蒙药学“一流学科”蒙药专业研究生科研能力提升项目(Myxylxkky2021-18, Myxylxkky2020-24); 内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2018KJBW028)

第一作者: 李花(1974-), 女, 硕士, 副教授, 2019级在读博士研究生。研究方向: 蒙医基础理论研究。

E-mail: 907806792@qq.com

\*通信作者: 孟永梅, 女, 博士, 教授, 博士研究生导师。研究方向: 蒙医基础理论研究。E-mail: 794436526@qq.com

全自动生化仪(BECKMAN COULTER Au5800)等。

## 1.2 方法

### 1.2.1 心衰寒证、热证模型的建立

将SPF级68只Wistar大鼠(雌雄各半),随机分为正常对照组(Con)8只;阿霉素心衰组(ADR),阿霉素+冰水心衰证组(ADR+IW),阿霉素+阿魏+肉桂心衰热证组(ADR+MY),冰水心衰证组(IW),阿魏+肉桂心衰热证组(MY)等各模型每组12只。阿霉素模型组每周的周一一次性腹腔注射阿霉素:前3周3mg/kg/周,后3周2mg/kg/周;ADR+IW组给予阿霉素腹腔注射+灌胃0℃冰水(10mL冰水/kg/d),ADR+YM组阿霉素腹腔注射+阿魏+肉桂粉剂冲开水灌胃(1:1,0.27g/kg/d,体积为10 mL混悬液/kg);Con组灌胃等量体积生理盐水;IW组灌胃冰水(10 mL冰水/kg/d),YM组阿魏+肉桂粉剂冲开水灌胃(1:1,0.27g/kg/d,

体积为10 mL混悬液/kg)

### 1.2.2 模型建立成功标准及指标的检测方法

造模6周后检测大鼠心脏左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期内径(LVIDs)、左室射血分数(EF)、左室小轴缩短率(FS)、心率(RR1),采血留样,取心脏,心肌组织做HE染色。

#### 1.2.2.1 一般状况的评价

根据《蒙医基础理论》<sup>[7]</sup>《实用中医证候动物模型学》<sup>[8]</sup>及相关文献<sup>[6,9]</sup>,将大鼠耳廓、鼻唇、舌质、趾爪颜色、粪便形态、活动、性情改变等作为判断蒙医寒证、热证模型体征半定量评价的主要指标,并将每项指标分为3个等级,以达到证型诊断的计量化、标准化及客观化。模型动物的指标评分相加即可得模型动物体征评分(R)。R≥6时,为热证模型;6 < R ≤ 3时,为寒证模型;R < 3时,大鼠体征与正常对照组接近(见表1)。

表1 寒证热证模型体征评分

指标	0分	1分	2分	组别	N	达R值标准(N)	未达R值标准(N)	病死率(%)	成模率(%)	体征评分(R值)
耳廓、鼻唇、趾爪	粉红	淡白	红色							
舌质	粉红	青紫	红	Con组	8	8	0	0	100%	1.000 ± 0.926
粪便	成型	软烂	硬结	ADR组	11	8	2	1(8.3%)	72.73%	2.500 ± 1.069 <sup>*Δ▲▲&amp;&amp;</sup>
活动	正常	减少	增加	ADR+IW组	10	8	2	2(16.7%)	80.0%	4.375 ± 0.518 <sup>**▲▲</sup>
性情	温顺	淡漠	暴躁	ADR+MY组	11	8	3	1(8.3%)	72.73%	7.500 ± 2.000 <sup>**ΔΔ</sup>
				IW组		8	2	2(16.7%)	80.0%	4.625 ± 0.518 <sup>**▲▲</sup>
				MY组		8	3	1(8.3%)	72.73%	7.750 ± 1.165 <sup>***#ΔΔ&amp;&amp;</sup>

注:与Con组比较 $P^* < 0.05, P^{**} < 0.01$ ;与ADR+IW组比较 $P^{\Delta} < 0.05, P^{\Delta\Delta} < 0.01$ ,与ADR+MY组比 $P^* < 0.05, P^{**} < 0.01$ ;与ADR组比较 $P^{\#} < 0.05, P^{\#\#} < 0.01$ ,与IW组比较 $P^{\delta} < 0.05, P^{\delta\delta} < 0.01$ 。

#### 1.2.2.2 参考文献<sup>[9,10]</sup>将大鼠体温、体质量及基础代谢率等变化作为寒证、热证模型评价标准:

(1)每周测体重、体温:寒证体温降低、体质量升高,而热证则相反;(2)热证模型的心肌组织 $Na^+-K^+-ATP、Ca^{2+}-ATP、SDH$ 活性升高,而寒证的下降,用ELISA法检测。

#### 1.2.2.3 心功能的评价

(1)血清NT-proBNP显著增高;采用ELISA法检测;(2)心脏彩超出现收缩功能及结构改变,即EF小于55%并出现结构改变;(3)HE染色出现心肌细胞组织形态学改变;(4)大鼠血清ALT、AST、CK、LDH升高:用生化法检测。

### 1.2.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件实验数据,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,检验水准为 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。用Graphpad 9.3.1统计软件制图。

## 2 结果

### 2.1 一般情况及体征评分

Con组大鼠活动正常,精神状态佳,耳廓、舌质、

趾爪颜色正常;ADR组大鼠精神萎靡,形体消瘦,耳廓、舌质、趾爪颜色暗淡;ADR+IW和IW组大鼠精神不振,毛发竖立,蜷缩扎堆,行动迟缓,尾凉暗淡,肛门周围污秽,耳廓、舌质、趾爪颜色发白;ADR+MY和MY组大鼠气短、精神萎靡,毛发干枯,鼻翼煽动,形体消瘦,便秘,耳廓、舌质、趾爪颜色暗红,肛门红肿等(见表2)。

### 2.2 各组大鼠的体温、体质量情况

如图1所示,与Con组比较,5种模型组大鼠体质量均下降( $P < 0.05$ );与ADR+IW组比较,ADR和ADR+MY组大鼠体质量均下降( $P < 0.05$ );与ADR+MY组比较,ADR+IW组和IW组大鼠体质量均增高( $P < 0.05$ );与Con组比较,ADR+IW组和IW组大鼠体温下降( $P < 0.05$ )而ADR+MY组和MY组大鼠体温升高( $P < 0.05$ );与ADR+IW组比较,ADR、ADR+MY组及MY组大鼠体温升高( $P < 0.05$ );与ADR+MY组比较,ADR、ADR+IW组及IW组大鼠体温下降( $P < 0.05$ );与IW组比较,ADR组和MY组大鼠体温升高( $P < 0.05$ )。

表2 各组大鼠心脏彩超各值(̄x±s)

组别	N	EF%	FS%	LVIDs (mm)	LVIDd(mm)
Con组	8	84.064 ± 13.240	51.000 ± 14.813	2.104 ± 0.848	4.241 ± 0.525
ADR组	8	56.584 ± 6.702 <sup>**Δ</sup>	25.625 ± 4.135 <sup>**</sup>	3.650 ± 0.683 <sup>**▲</sup>	4.933 ± 1.001 <sup>Δ▲</sup>
ADR+IW组	8	47.895 ± 0.661 <sup>**▲</sup>	21.291 ± 3.427 <sup>**</sup>	3.246 ± 0.442 <sup>**</sup>	4.141 ± 0.526
ADR+MY组	8	55.084 ± 3.323 <sup>**Δ</sup>	25.291 ± 3.386 <sup>**</sup>	3.053 ± 0.520 <sup>**</sup>	4.080 ± 0.709
IW组	8	60.021 ± 4.022 <sup>**ΔΔ</sup>	27.459 ± 2.708 <sup>**</sup>	3.150 ± 0.611 <sup>**</sup>	4.341 ± 0.820
MY组	8	70.875 ± 4.055 <sup>**#ΔΔ▲▲&amp;</sup>	25.625 ± 4.135 <sup>**</sup>	3.650 ± 0.683 <sup>**</sup>	4.933 ± 1.009 <sup>▲</sup>

注:与Con组比较 P\* < 0.05, P\*\* < 0.01; 与ADR+IW组比较 P<sup>Δ</sup> < 0.05, P<sup>ΔΔ</sup> < 0.01, 与ADR+MY组比 P<sup>▲</sup> < 0.05, P<sup>▲▲</sup> < 0.01; 与ADR组比较 P<sup>#</sup> < 0.05, P<sup>#</sup> < 0.01, 与IW组比较 P<sup>&</sup> < 0.05, P<sup>&&</sup> < 0.01。

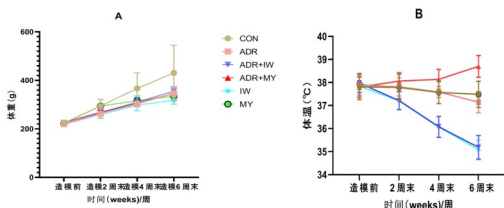


图1 A:体质量B:体温

2.3 各组大鼠心脏彩超值

如图2所示,与Con组比较,5组模型大鼠心脏彩超EF%和FS%值均降低(P < 0.05)、LVIDs值升高(P < 0.05),与ADR+IW组比较,其他4组模型大鼠心脏彩超EF%值升高(P < 0.05)。

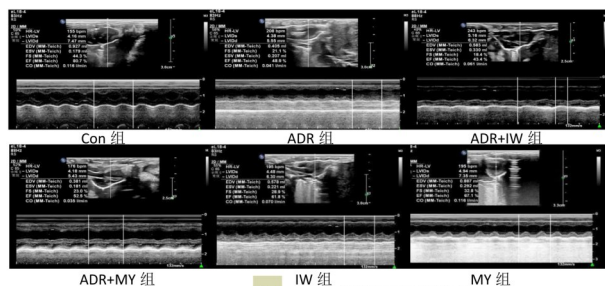


图2 大鼠心脏彩超图及其各值

2.4 各组大鼠心肌细胞组织病理学改变

HE染色结果示,Con组心肌细胞完整、排列整齐、着色均匀,细胞间隙正常。与Con组比较,ADR组、ADR+MY组及ADR+IW组心肌细胞出现了肥大、排列紊乱,细胞间隙增宽,间质增加伴胶原化,炎性细胞浸润,IW组和MY组心肌组织中只出现心肌排列紊乱等病理改变,程度依次:ADR+IW组 > ADR组 > ADR+MY组 > IW组 > MY组(见图3)。

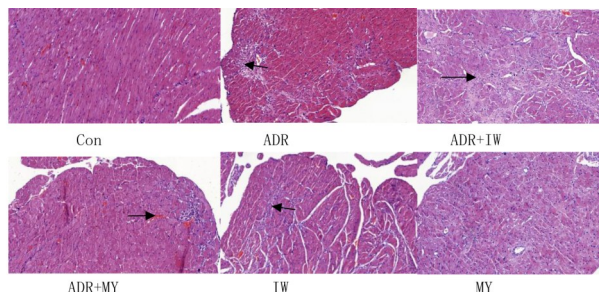


图3 大鼠心肌细胞病理学结构

2.5 各组大鼠血清NT-proBNP及心率

如图4-A所示,与Con组比较,5个模型组大鼠血清NT-proBNP均升高(P < 0.05);与ADR+IW组比较,其他4组大鼠血清NT-proBNP降低(P < 0.05),与ADR+MY组比较,IW组和MY组大鼠血清NT-proBNP降低(P < 0.05),与MY组比较,ADR组大鼠血清NT-proBNP升高(P < 0.05)。如图4-B所示,与Con组比较,ADR+IW组大鼠心率加快(P < 0.05)。

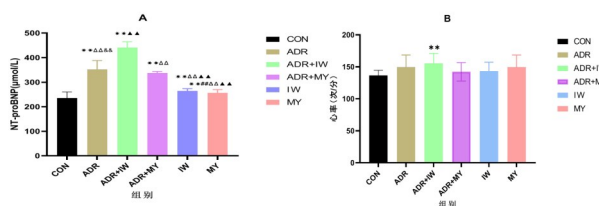


图4 A:NT-proBNP值B:心率

注:与Con组比较 P\* < 0.05, P\* < 0.01; 与ADR+IW组比较 P<sup>Δ</sup> < 0.05, P<sup>ΔΔ</sup> < 0.01, 与ADR+MY组比 P<sup>▲</sup> < 0.05, P<sup>▲</sup> < 0.01; 与ADR组比较 P<sup>#</sup> < 0.05, P<sup>#</sup> < 0.01, 与IW组比较 P<sup>&</sup> < 0.05, P<sup>&&</sup> < 0.01。

2.6 各组大鼠血清心肌酶:与Con比较,5组大鼠心肌酶值均不同程度升高(P < 0.05, P < 0.05, P > 0.05)(见表3)。

表3 各组大鼠血清心肌酶值(̄x±s)

组别	N	ALT(U/L)	AST(U/L)	CK(U/L)	LDH(U/L)
Con组	8	43.375 ± 7.520	114.125 ± 18.209	281.000 ± 13.898	379.875 ± 33.421
ADR组	8	67.00 ± 8.246 <sup>**▲&amp;&amp;</sup>	137.875 ± 7.415 <sup>**Δ&amp;</sup>	462.375 ± 10.980 <sup>**Δ▲&amp;&amp;</sup>	589.625 ± 142.426 <sup>**&amp;</sup>
ADR+IW组	8	72.250 ± 8.892 <sup>**▲▲</sup>	149.750 ± 6.714 <sup>**▲▲</sup>	512.375 ± 47.617 <sup>**▲▲</sup>	630.750 ± 184.195 <sup>**</sup>
ADR+MY组	8	52.875 ± 9.790 <sup>**ΔΔ</sup>	126.000 ± 8.734 <sup>**ΔΔ</sup>	349.500 ± 35.266 <sup>**ΔΔ</sup>	539.000 ± 78.851 <sup>**</sup>
IW组	8	53.125 ± 6.334 <sup>**ΔΔ</sup>	125.875 ± 5.436 <sup>**ΔΔ</sup>	310.875 ± 53.175 <sup>**ΔΔ</sup>	438.125 ± 110.339 <sup>**ΔΔ</sup>
MY组	8	51.000 ± 5.318 <sup>**#ΔΔ</sup>	117.000 ± 14.697 <sup>**#ΔΔ</sup>	296.375 ± 69.691 <sup>**#ΔΔ▲</sup>	437.750 ± 99.346 <sup>**#ΔΔ</sup>

注:与Con组比较 P\* < 0.05, P\* < 0.01; 与ADR+IW组比较 P<sup>Δ</sup> < 0.05, P<sup>ΔΔ</sup> < 0.01, 与ADR+MY组比 P<sup>▲</sup> < 0.05, P<sup>▲▲</sup> < 0.01; 与ADR组比较 P<sup>#</sup> < 0.05, P<sup>#</sup> < 0.01, 与IW组比较 P<sup>&</sup> < 0.05, P<sup>&&</sup> < 0.01。



### 2.7 各组大鼠心肌组织SDH、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP及Ca<sup>2+</sup>-ATP等酶活性

与Con组比较,ADR+MY组和MY组大鼠心肌组织Ca<sup>2+</sup>-ATP和SDH等酶活性均升高( $P < 0.05$ ),

ADR+MY组和MY组大鼠心肌细胞Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性升高( $P < 0.01$ ),而ADR+IW组和IW组Ca<sup>2+</sup>-ATP、SDH及Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性均降低( $P < 0.05$ )(见表4)。

表4 各组大鼠Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP、Ca<sup>2+</sup>-ATP及SDH酶活性( $\bar{x} \pm s$ )

组别	N	SDH活性(U/mL)	K <sup>+</sup> -Na <sup>+</sup> -ATP活性(U/mL)	Ca <sup>2+</sup> -ATP活性(pg/mL)
Con组	8	300.385 ± 8.873	346.374 ± 11.976	315.378 ± 8.830
ADR组	8	259.998 ± 29.061 <sup>**▲▲▲&amp;&amp;&amp;</sup>	289.950 ± 11.109 <sup>**▲▲▲&amp;&amp;&amp;</sup>	280.881 ± 9.369 <sup>**▲▲▲&amp;&amp;&amp;</sup>
ADR+IW组	8	176.815 ± 3.354 <sup>**▲▲</sup>	196.656 ± 7.235 <sup>**▲▲</sup>	180.386 ± 7.050 <sup>**▲▲</sup>
ADR+MY组	8	331.678 ± 3.118 <sup>**▲▲</sup>	368.464 ± 11.484 <sup>**▲▲</sup>	331.373 ± 11.478 <sup>**▲▲</sup>
IW组	8	164.401 ± 10.541 <sup>**▲▲</sup>	189.844 ± 4.535 <sup>**▲▲</sup>	180.386 ± 7.050 <sup>**▲▲</sup>
MY组	8	340.759 ± 4.996 <sup>**#▲▲&amp;&amp;&amp;</sup>	343.754 ± 16.679 <sup>#▲▲▲&amp;&amp;&amp;</sup>	341.053 ± 10.213 <sup>**#▲▲&amp;&amp;&amp;</sup>

注:与Con组比较 $P^* < 0.05, P^{**} < 0.01$ ;与ADR+IW组比较 $P^\Delta < 0.05, P^\Delta\Delta < 0.01$ ,与ADR+MY组比 $P^\Delta < 0.05, P^\Delta\Delta < 0.01$ ;与ADR组比较 $P^\# < 0.05, P^\#\# < 0.01$ ,与IW组比较 $P^\& < 0.05, P^\&\& < 0.01$ 。

### 3 讨论

蒙医学治疗心衰以三根平衡为前提,根据寒、热病性及病位等辩证分析疾病,改善气血运行受阻及心脏功能,对症治疗。

“蒙医寒热理论”是指导蒙医基础理论及临床的总纲<sup>[7]</sup>。寒、热性饮食,起居,药、术等致病条件引发寒、热相对应的寒证或热证。蒙药肉桂和阿魏药性均为热性,具有抑制赫依、祛心脏寒性病的功能,长期口服能致热性心脏病。阿霉素是常用制心衰动物模型法,其成模率高、操作简单,且接近心衰的发病机制。它们相互通过血管和白脉(神经)直接或间接联通,相互影响、相互作用,共同完成机体生理功能。病理条件下,当哪一方发生病变的时候必然影响另一方,长期冰水灌胃可引发寒性小肠疾病,进而致寒性心脏疾病,甚至心衰,故本研究分别设阿霉素+阿魏+肉桂和阿魏+肉桂等2种方法、阿霉素+冰水灌胃和冰水灌胃等2种方法各致心衰热证和心衰寒证模型。

文献研究发现<sup>[11]</sup>,能量代谢变化可以体现机体寒热差异,体质量、体温及ATP,SDH等酶活性可以作为寒性模型、热性模型证候的评价指标<sup>[12]</sup>。症状、体征、心脏彩超、血清NT-proBNP及心肌酶、心肌组织病理学等可作为评价心衰的评价指标。本研究结果表明,ADR+IW组和ADR+MY组的心衰评价指标达到心衰水平,且符合寒证和热证模型特征。此结果分析,长时间灌胃冰水可引发寒性心脏病,甚至认为可导致心衰,进一步加重ADR引发的能量代谢异常及心室重构,恶化心衰。另外,每天灌胃阿魏+肉桂可引发热性心脏病,甚至认为可导致热性心衰,也加重了ADR引发的心衰模型。

本研究发现 ADR+IW 组和 ADR+MY 组在症状

体征、心功能的损伤程度、能量代谢及心肌组织结构改变等方面存在区别。与 ADR+IW 组比较, ADR+MY 组大鼠左室收缩功能、能量代谢及心脏结构及心肌细胞组织形态学等方面明显改善。ADR+MY 与 ADR+IW 组:其一,在病因、病程及预后等方面都认为寒性浮肿是赫依、巴达干偏盛或者热性疾病在慢性过程中偏向寒性的一种疾病的终末期,即心衰寒证比心衰热证病程长、症状重、预后较差的阶段,故本实验的结果符合疾病的发展规律。其二,心脏位于胸部,蒙医三根位置来说处于总巴达干区域,也是普行赫依运行之道,三根位置及赫依的秉性均为“偏寒性”,热性的阿魏和肉桂可能抵消了其“偏寒性”,从而一定程度上减轻了心衰热证组的症状。另外,心脏从生理功能来说在气(赫依)血流动的作用下完成全身的营养与糟粕的运输等重要生命活动,蒙药阿魏、肉桂的药效均为抑制赫依或调解赫依功能,可能对心脏的气血运行有促进作用。即腹腔注射阿霉素的基础上给予蒙药阿魏、肉桂,可能因“寒者热之,热者寒之”以及调节气血运行的治则,致心衰热证的同时也在一定程度上治疗了热性心脏病,所以出现心衰热证比心衰寒证病情较轻。IW 组和 MY 组未达到心衰水平可能与造模时间不够长、造模干预因素过于单一有关,后期的研究中需要延长干预时间或多因素干扰来进一步完善实验方法。

本研究中 ADR+MY 组和 ADR+IW 组是在阿霉素的基础上用蒙医致病源条件成功建立心衰寒证、热证模型,该方法较符合现实人们饮食日常习惯,最大限度的模拟心衰寒证和心衰热证临床病证形成的机制,采用该方法制作心衰寒证、热证动物模型可行,能为该病症的研究提供客观、有效的动物模型的建立及评价方法。(下转第 470 页)

- [10]蒙古学百科全书编辑委员. 蒙古学百科全书·医学卷[M]. 1版. 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 2012:201
- [11]罗布桑主编. 蒙药学[M]. 1版. 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 2006, 8:33-52
- [12]蒙医学编辑委员会. 中国医学百科全书·蒙医学[M]. 上海:上海科技出版社出版, 1993:136
- [13]惠昱昱, 陈镛, 杨秀芳. 葶苈根化学成分及其抗肿瘤活性[J]. 中成药, 2021, 43(1):98-100
- [14]Guo Z, Xu J, Xia J, et al. Anti-inflammatory and antitumour activity of various extracts and compounds from the fruits of *Piper longum* L.[J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(7):1-10
- [15]张佳艺, 闫梓乔, 杜璐瑶, 等. 乌头抗肿瘤的应用及研究[J]. 中医药导报, 2019, 25(10):45-47
- [16]周长凯, 高静, 付蕾, 等. 川乌抗肿瘤作用研究进展及可行性分析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12):179-182
- [17]王萍, 石海莲, 吴晓俊. 中药草豆蔻抗肿瘤化学成分和作用机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 9(1):880-881
- [18]汤丽琴, 刘昊澄. 栀子黄色素提取、精制及药理活性的研究进展[J]. 食品工业科技, 2021, 11:428-435
- [19]董文南, 李克招. 姜酚抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国医学创新, 2021, 30:179-180
- [20]周欣悦, 刘夏阳, 李壮, 等. 辣椒素的抗肿瘤作用及分子机制研究进展[J/OL]. 中国中药杂志:1-8[2022-08-13].
- [21]占布拉道尔吉, 蒙药正典[M]. 根敦扎拉森译. 1版. 赤峰:内蒙古科学技术出版社, 2015:96-97
- [22]李晗, 张广平, 陈腾飞. 蒙药诃子配伍草乌的减毒增效机制研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 24:3701-3703
- [23]田其健, 包旭宏. 藏木香化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华民族医药杂志, 2021, 7:45-46

(上接第 461 页)

- [9]王春花, 孙雪芳. 基于网络药理学探讨葛根芩连汤治疗猪腹泻的靶点与通路[J]. 畜牧兽医学报, 2020, 51(11):2875-2885
- [10]姚海波, 邵钦树, 邵燕飞, 等. 整合素 A5 调控 FAK/Src/Rac1 信号通路促进胃癌增殖、侵袭和黏附能力[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(34):2692-2697
- [11]Skopelitou D, Miao B, Srivastava A, et al. A novel low-risk germline variant in the SH2 domain of the SRC gene affects multiple pathways in familial colorectal cancer[J]. J Pers Med, 2021, 11(4):262
- [12]Yang D, Hu Z, Zhang Y, et al. CircHIPK3 promotes the tumorigenesis and development of gastric cancer through miR-637/AKT1 pathway[J]. Front Oncol, 2021, 11:637-761
- [13]张锋利, 唐凤英, 沈舒文, 等. 桔梗枳壳汤加味对反流性食管炎模型大鼠 PI3K/Akt 信号通路及胃肠动力的影响[J]. 中医药导报, 2020, 26(10):36-41
- [14]苏淑伶, 苏龙, 郑丽丽, 等. HIF-1 $\alpha$ 、COX-2、CRP 及 ESR 在溃疡性结肠炎患者外周血及黏膜组织中的表达及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(4):415-419
- [15]杨立波, 张谦, 王丹. 基于网络药理学探讨中药复方黄连汤治疗胃溃疡的作用机制[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(3):294-297

(上接第 465 页)

## 参考文献

- [1]Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics- 2017 update: a report from the american heart association[J]. Circulation, 2017, 135(10):e378-e393
- [2]张广平. 药性理论指导的附子配伍减毒实验研究[J]. 世界中医药, 2014, (2):129-131
- [3]宇妥. 元旦贡布. 四部医典[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社, 1986:287-291
- [4]罗布桑却因丕勒. 哲对宁诺尔[M]. 内蒙古医学院中蒙医系编译, 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 1974:190
- [5]庄金龙, 陈华, 刘莉, 等. 参芪利心汤对心力衰竭大鼠血浆 N 端 B 型利钠肽原、血管紧张素 II 水平及心肌纤维化的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(1):75
- [6]李慧璇, 吕智豪, 覃景春, 等. 寒证和热证动物模型的建立方法及评价[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1):222-227
- [7]博. 吉格木德. 蒙医基础理论[M]. 呼和浩特:内蒙古大学出版社, 2014:274
- [8]陈小野. 实用中医证候动物模型学[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993:78-79
- [9]孙玉文, 陈康, 刘家强, 等. 中医证候研究及寒证量化方法探索[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(1):202-203
- [10]郑杰. 结直肠息肉和结直肠癌[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(1):9-10
- [11]任永申, 赵艳玲, 王伽伯, 等. 基于动物热活性检测的肾阴虚/肾虚模型寒热属性差异研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12):94-97+101
- [12]罗培灿, 文彬, 杨万斌, 等. 寒、热证候大鼠大肠癌启动时 ATP 酶和琥珀酸脱氢酶活性的变化[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2):310-312+516