

小型猪痰瘀互结证冠心病的方证相应研究

李磊, 刘建勋*, 任建勋, 林成仁, 史跃, 马彦雷

(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091)

摘要: 观察比较了丹蒌片 (方证相应) 和生脉胶囊 (方证不相应) 对于小型猪冠心病痰瘀互结证的影响。随机将 24 只小型猪分为正常对照组、模型组、丹蒌片组 ($0.24 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 及生脉胶囊组 ($0.14 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)。采用高脂饲料喂养结合冠脉球囊拉伤内皮方法建立小型猪冠心病痰瘀互结证模型。于给药 8 周后分别测定小型猪血脂水平、血液流变学指标、超声心动图测定心室壁和室间隔厚度及心功能改变, 硝基四氮唑蓝液 (NBT) 染色测定心室梗死面积, 中医四诊评分法测定动物主症、兼症、舌象及脉象改变。结果显示, 方证相应药物丹蒌片可以显著降低小型猪血脂总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 改善血液流变学 ($P < 0.01$), 改善心室射血分数 (EF) 及缩短分数 (FS) 值 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 减小心肌梗死面积/心室面积 ($P < 0.01$), 显著降低中医四诊评分 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。方证不相应的生脉胶囊可以改善血液流变学指标 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 改善心功能 EF 及 FS 值 ($P < 0.05$), 降低舌象和脉象评分 ($P < 0.05$), 但对血脂代谢、心肌梗死面积及主症和兼症评分等方面无显著影响。以上结果表明, 虽然用于气阴两虚证冠心病的生脉胶囊在干预痰瘀互结证冠心病动物在一些指标上表现出治疗效果, 但模型的主要症状改善等方面受益有限。当方证相应时, 用于治疗痰瘀互结证的丹蒌片则对小型猪痰瘀互结证冠心病模型表现出全面和较好的治疗效果。

关键词: 方证相应; 痰瘀互结证; 气阴两虚证; 冠心病; 小型猪

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 11-1698-07

Relationship between prescription and syndrome on mini-swine phlegm-stasis syndrome of coronary heart disease

LI Lei, LIU Jian-xun*, REN Jian-xun, LIN Cheng-ren, SHI Yue, MA Yan-lei

(Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract: This study was conducted to investigate the effects of Danlou (correspondence between prescription and syndrome) tablet and Shengmai capsule (non-correspondence between prescription and syndrome) on mini-swine phlegm-stasis syndrome of coronary heart disease (CHD). 24 mini-swines were randomly divided into normal control group, model group, Danlou tablet group ($0.24 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) and Shengmai capsule group ($0.14 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Phlegm-stasis syndrome of coronary heart disease was established by high-fat feeding and coronary intervention balloon injury. After 8 weeks of administration, blood lipid levels and blood rheology was detected. Echocardiography was used to examine the changes in heart function, and the extent of infarction was determined by nitro blue tetrazolium (NBT) staining method. The main symptoms, accompanied symptoms, tongue and pulse signs of the coronary heart disease mini-swine with phlegm-stasis syndrome were observed according to the symptom-graded scoring method. The results showed that Danlou tablet decreased serum total cholesterol

收稿日期: 2017-06-22; 修回日期: 2017-07-12.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 资助项目 (2015CB554405).

*通讯作者 Tel: 86-10-62835601, E-mail: liujx0324@sina.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0595

(TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), improved the blood rheology ($P < 0.01$) and cardiac function, increased the left ventricular ejection fraction (EF) and fraction shortening (FS) value ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), reduced the myocardial infarction area/ventricular area ($P < 0.01$), significantly lowered the scores of four diagnosis in traditional Chinese medicine ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Shengmai capsule improved the hemorheology indices ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), EF and FS value ($P < 0.05$), reduced the tongue and pulse signs scores ($P < 0.05$). However, Shengmai capsule failed to show therapeutic effects on blood lipid metabolism, the myocardial infarction area and primary symptom and syndrome score. The results suggest that as a drug for the treatment of Qi and Yin deficiency syndrome of CHD, Danlou tablet has limited therapeutic effects on phlegm-stasis syndrome of CHD. Only by the prescription correspondence with syndrome, using drug for the treatment of phlegm-stasis syndrome of CHD to treat phlegm-stasis syndrome of CHD, the prescription has a comprehensive therapeutic effect.

Key words: correspondence between prescription and syndrome; intermingled phlegm and blood-stasis; Qi-Yin deficiency; coronary disease; miniature swine

辨证论治是中医学的理论基本特征之一,“证”是中医临床诊断疾病、遣方用药和观察疗效的基础。“病证结合”和“方证相应”是构成中医辨证论治体系的重要内容。“病证结合”强调了通过辨病与辨证的结合体现病变整体的纵横联系,在每一具体疾病的限定范围内体现证候的演变规律,对证候的基础和临床研究均具有重要的意义。“方证相应”则强调了方药与病证之间的高度对应性,证以方名,方为证立,方随证转,为中医临床处方用药最重要的原则之一^[1,2]。病证结合是中医证候表征和实质研究以及中医药现代化的重要内容,病证结合动物模型与中药疗效评价成为现代中医药研究的热点。

随着我国经济及生活水平的提高,嗜食肥甘厚味导致的痰浊内生、瘀血内阻的痰瘀互结证冠心病逐年增多。目前,针对痰瘀互结证冠心病中医临床常应用丹蒺片进行干预治疗。丹蒺片由瓜蒌皮、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补及郁金等 10 味中药组成,具有宽胸通阳、化痰散结和活血化瘀的功效。用于痰瘀互结所致的胸痹心痛,症见胸闷胸痛、憋气、舌质紫暗和苔白腻者。气阴两虚证冠心病同样是中医临床常见的证型之一,生脉胶囊是治疗该病证的最常用的药物,由人参、麦冬和五味子组成,具有益气复脉、养阴生津的功效,用于气阴两亏、心悸脉短和脉微自汗,对于气阴两虚引起的胸痹心痛有良好的治疗功效。从现代医学角度,丹蒺片和生脉胶囊均可以治疗冠心病心绞痛,而从中医学角度分析两种药物所主治的证候具有很大差异,丹蒺片适用于痰瘀互结证冠心病而生脉胶囊对气阴两虚证冠心病的治疗效果更佳。目前尚未见此两种药物的方证相应的研究报道,因此选取合理的动物模型进

行冠心病中医临床常用药物的方证相应研究对于揭示中药的作用特点具有一定的意义。

由于中医理论和实践的复杂性和特殊性,中医疾病病机过程与现代医学疾病病理生理的过程较难完全对应,许多采用西医发病病机建立的多种中医证候模型均存在许多争议^[3]。针对病证结合动物模型研究中存在的问题,作者提出了病证结合动物模拟临床研究的思路与方法^[4],并以小型猪痰瘀互结证冠心病模型为研究对象,阐述了“痰、毒、瘀”病机演变规律并建立了具有中医特色的药效学评价方法^[5-7]。本研究在前期研究的基础上,采用不同治则中药复方干预小型猪痰瘀互结证冠心病模型,观察了模型动物血脂代谢、心功能及中医证候等相关指标改变,明确不同治则中药对特定证候模型的影响,为方证相应研究提供参考依据。

材料与方法

动物 中国实验小型猪 (Chinese experimental min-swine, CEMS) 24 只,雌雄不拘,体重 15~20 kg,由北京北七家美乐养殖场提供,动物合格证号 SCXK(京) 2013-0005。丹蒺片 (吉林康乃尔药业有限公司,批号 20110601); 生脉胶囊 (正大青春宝药业有限公司,批号 1102005); 戊巴比妥钠 (德国进口分装,北京化学试剂公司提供,批号 020402); 76% 复方泛葡胺注射液 (上海旭东海普药业有限公司,批号 111101); 硝基四氮唑蓝 (nitroblue tetrazolium, NBT, 美国 Amresco 公司); 高脂饲料配方参考文献^[8]并加以调整,每 100 kg 高脂饲料中含:胆固醇 2 kg、胆盐 0.5 kg 和猪油 10 kg,由北京科澳协力饲料有限公司提供。

仪器 MP150 多导生理信息分析系统 (美国 Biopac 公司); BV Pulsera 型 C 型臂 X 光机 (荷兰飞利浦公司); BioZ 心脏血流动力学监测仪 (美国 THEICG 公司); 快速交换 PTCA 球囊扩张导管 (管径 1.3 : 1, 美国 Boston 公司); 导引导丝、6F Cordis 血管造影导管和球囊 (美国 Abbott 公司); ICECL31R 低温离心机 (美国 Thermo 公司); TEC-7621C 型心电图监护仪 (日本光电工业株式会社); Vivid S5 彩色超声诊断仪 (美国 GE 公司); HMIAS-2000 病理图像分析系统 (北京利金阳科技发展有限公司)。

痰瘀互结证冠心病小型猪模型 采用高脂饲料喂养结合冠状动脉血管内皮损伤的方法建立痰瘀互结证冠心病小型猪模型。具体方法: 小型猪以高脂饲料喂养 2 周, 每天每只 900 g 模拟饮食不节, 过食肥甘厚味, 导致动物脾失健运, 聚湿生痰。在高脂饲料喂养的基础上, 用介入法行冠状动脉血管内皮损伤: 耳静脉注射戊巴比妥钠 ($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 麻醉后, 分离右侧颈总动脉, 结扎远心端, 置入 6F 动脉鞘管, 从动脉鞘管的侧管注入肝素 ($200 \text{ u}\cdot\text{kg}^{-1}$)。在 C 型臂 X 光机透视下, 以 6F 35 L 右冠导引导管置于左冠状动脉开口行左冠状动脉造影, 观察猪冠状动脉的分布情况, 造影后置入交换导丝, 将导丝置入冠状动脉前降支 (left anterior descending branch, LAD) 中部, 将球囊沿导丝进入 LAD 中部。根据实验动物间 LAD 血管直径的差异进行球囊加压 8~12 大气压 (atmosphere, ATM), 持续 30 s, 反复 3 次, 每次间隔 1 min, 间隔期间球囊不加压, 扩张后维持球囊压力 4~6 ATM, 同时轻微拉动球囊, 距离约 0.5~1.0 cm。完成后撤除导丝、球囊, 再次造影观察 LAD 扩张情况, 撤除导引导管, 结扎颈总动脉, 伤口清创, 局部给予 150 万单位青霉素, 无菌缝合, 单笼喂养观察, 术中连续心电图监护。术后继续给予高脂饲料 (每只每天 900 g) 喂养 8 周。所制备的动物模型血脂水平升高, 血液黏度增加, 冠状动脉前降支动脉粥样硬化斑块明显形成, 心肌出现不同程度的缺血性改变, 提示小型猪痰瘀互结证冠心病模型成功。正常对照组仅冠脉造影, 不行介入损伤术, 仅给予普通饲料喂养, 每只每天 900 g。

实验分组 24 只小型猪随机分为 4 组 (每组 6 只, 雌雄不拘): 正常对照组、模型组、丹蒞片组 ($0.24 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 和生脉胶囊组 ($0.14 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)。术后第 2 天每天上午将药物拌于饲料中喂养, 连续给药 8 周。

血脂测定 各组动物给药 8 周后, 禁食 14 h, 锁

骨下静脉取血 3 mL, $1600\times\text{g}$ 离心 10 min, 分离血清, 采用全自动生化分析仪进行血脂测定, 包括总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。

血液流变学检测 各组动物给药 8 周后进行血液流变学检测。各组动物禁食 14 h 后, 锁骨下静脉取血 3 mL, 肝素抗凝, 取 1 mL 抗凝血用于 150、60 和 5 s^{-1} 切变率下全血黏度的测定, 剩余肝素抗凝血于 $1600\times\text{g}$ 离心 10 min 后, 取上清用于血浆黏度测定 (切变率 100 s^{-1})。

超声心动图检查 实验结束后 (给药后 8 周) 进行超声心动图检查。采用 3S 型心脏探头, 频率 1.5~2.6 MHz。小型猪麻醉后选取仰卧位, 取左室长轴切面在二维超声影像指导下用 M 型超声分别测量收缩和舒张状态的室间隔舒张期厚度 (IVS)、左心室内径 (LVID)、左心室后壁厚度 (LVPW)、心脏收缩功能指标射血分数 (EF) 及缩短分数 (FS)。

计算梗死区心肌面积和心室面积 实验结束后 (给药后 8 周) 放血处死动物, 立刻开胸取出心脏, 生理盐水冲洗, 称重, 冠状动脉 LAD 狭窄部位以下, 平行于冠状沟处均匀地将心室部分切成 5 片, 置于 0.1% NT-B 染液中, 常温、避光染色 15 min, 区分梗死区 (NT-B 非染色区) 与非梗死区 (NT-B 染色区)。采用病理图像分析系统描记梗死区心肌面积和心室面积, 计算梗死区占心室面积的百分数。

中医证候诊断及评分标准 冠心病痰瘀互结证小型猪中医证候诊断及评分标准参照前期工作基础^[7]。① 主症 (胸闷胸痛, 胸膈痞满, 刺痛固定): 以 30 点体表心电图 (BS-ECG) 进行评分, 计算心肌缺血程度 ($\Sigma\text{-ST}$: ST 段升高或降低总数) 及心肌缺血范围 (N-ST: ST 段升高或降低总点数); ② 兼症 (痰多体胖, 纳呆腹胀): 根据体重指数 (BMI) 和进食情况评分; ③ 舌象及舌下脉络评分: 采集数码图片, 模拟病理图像分析研究; ④ 脉象评分: 通过记录无创血流动力学指标, 包括心率 (heart rate, HR)、心输出量 (cardiac output, CO)、每搏输出量 (stroke volume, SV)、外周血管阻力 (systemic vascular resistance, SVR) 和左心做功 (left cardiac work, LCW) 等 5 项主要参数反映脉象的改变。

统计学方法 实验结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 one-way ANOVA (单因素方差分析) 方法, 方差齐性应用 Student-Newman-Keuls 检验, 方差不齐采用 Tamhane's T2 检验。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

结果

1 动物血脂水平的变化

与正常对照组比较, 模型组血清 TG、TC、LDL-C 及 HDL-C 水平均明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 丹蒞片组血清 TG、TC 和 LDL-C 水平均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 生脉胶囊组动物未见血脂水平显著改变。结果见表 1。

Table 1 Effect of Danlou tablet and Shengmai capsule on serum lipid level in Chinese mini-swine with phlegm and blood stasis syndrome of coronary heart disease. HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. $^{##}P < 0.01$ vs control group; $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ vs model group

Group	Triglyceride /mmol·L ⁻¹	Total cholesterol /mmol·L ⁻¹	HDL-C /mmol·L ⁻¹	LDL-C /mmol·L ⁻¹
Control	0.31 ± 0.05	1.81 ± 0.23	0.32 ± 0.05	1.02 ± 0.17
Model	0.60 ± 0.11 ^{##}	23.14 ± 4.48 ^{##}	0.64 ± 0.22 ^{##}	19.08 ± 4.65 ^{##}
Danlou	0.42 ± 0.05 ^{**}	14.34 ± 4.15 ^{**}	0.49 ± 0.04	11.78 ± 4.10 [*]
Shengmai	0.63 ± 0.16	20.01 ± 3.06	0.48 ± 0.12	17.67 ± 3.59

2 血液流变学参数的变化

与正常对照组比较, 模型组全血黏度在切变率 5 s⁻¹ 和 60 s⁻¹ 下均明显增加 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 丹蒞片可明显降低切变率在 5 s⁻¹ 和 60 s⁻¹ 下全血黏度 ($P < 0.01$); 生脉胶囊同样可以降低切变率在 5 s⁻¹ 和 60 s⁻¹ 下全血黏度 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组间的全血黏度在切变率 150 s⁻¹ 下均无明显差异, 血浆黏度在切变率 100 s⁻¹ 下亦均无明显差异。结果见表 2。

Table 2 Effect of Danlou tablet and Shengmai capsule on hemorheological parameters in Chinese mini-swine with phlegm and blood stasis syndrome of coronary heart disease. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. $^{##}P < 0.01$ vs control group; $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ vs model group

Group	Whole blood viscosity			Plasma viscosity (100 s ⁻¹)/Pa·s
	Low shear rate (5 s ⁻¹)/Pa·s	Median shear rate (60 s ⁻¹)/Pa·s	High shear rate (150 s ⁻¹)/Pa·s	
Control	1.288 ± 0.065	0.471 ± 0.031	0.363 ± 0.024	0.140 ± 0.010
Model	1.552 ± 0.100 ^{##}	0.566 ± 0.037 ^{##}	0.405 ± 0.059	0.140 ± 0.006
Danlou	1.386 ± 0.040 ^{**}	0.487 ± 0.042 ^{**}	0.388 ± 0.035	0.138 ± 0.002
Shengmai	1.398 ± 0.043 ^{**}	0.499 ± 0.048 [*]	0.404 ± 0.060	0.139 ± 0.014

Table 3 Effect of Danlou tablet and Shengmai capsule on cardiac function parameters of echocardiography in Chinese mini-swine with phlegm and blood stasis syndrome of coronary heart disease. IVSd: Interventricular septal thickness at diastole; IVSs: Interventricular septal thickness at end-systole; LVIDd: Left ventricular internal diastolic diameter; LVIDs: Left ventricular internal systolic diameter; LVPWd: Left ventricular posterior wall thickness end-diastole; LVPWs: Left ventricular posterior wall thickness end-systole. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. $^{\#}P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$ vs control group; $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ vs model group

Group	IVSd/mm	IVSs/mm	LVIDd/mm	LVIDs/mm	LVPWd/mm	LVPWs/mm
Control	1.12 ± 0.17	1.25 ± 0.16	1.92 ± 0.37	1.03 ± 0.08	1.03 ± 0.08	1.42 ± 0.15
Model	0.67 ± 0.14 ^{##}	1.02 ± 0.23	3.48 ± 0.35	2.42 ± 0.23 [#]	0.65 ± 0.14 ^{##}	0.98 ± 0.22 ^{##}
Danlou	0.83 ± 0.12 [*]	1.10 ± 0.17	3.13 ± 0.60	2.08 ± 0.45	0.80 ± 0.17	1.40 ± 0.11 ^{**}
Shengmai	0.77 ± 0.19	1.10 ± 0.09	3.32 ± 0.60	2.32 ± 0.47	0.85 ± 0.08 [*]	1.10 ± 0.34

3 动物超声心动的改变

实验结束后, 各组超声心动图显示心功能出现差异。与对照组比较, 模型组 IVSd、LVPWd、LVPWs、EF 和 FS 均明显减少 ($P < 0.05$), 而 LVIDs 明显增加 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 丹蒞片能明显增加 IVSd ($P < 0.05$) 及 LVPWs ($P < 0.01$), 升高 EF 和 FS 值 ($P < 0.01$); 生脉胶囊可以增加 LVPWd, 同时也可以明显增加 EF 和 FS 值 ($P < 0.05$)。IVSd、LVPWd、LVPWs 和 LVIDs 等结果见表 3。EF 和 FS 的结果见图 1。

4 动物心肌缺血程度的变化

与对照组比较, 模型组动物心肌出现明显的缺血性变化, 心肌梗死区明显增加。与模型组比较, 丹蒞片给药可以明显降低动物心脏梗死区/心室比值 ($P < 0.01$); 生脉片组的心脏梗死区/心室比值未见统计学差异。结果见图 2。

5 各组动物中医证候评分

实验结束时, 与对照组比较, 模型组动物四诊评分均明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 丹蒞片四诊评分均明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 生脉胶囊对主症及兼症评分未见显著影响, 但可以降低舌诊及脉诊评分 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

讨论

方证相应是指中药方剂与针对的中医病证之间存在的高度严格契合关系, 是中医辨证论治在中药方剂应用过程中的思维模式和具体方法。病证是疾病

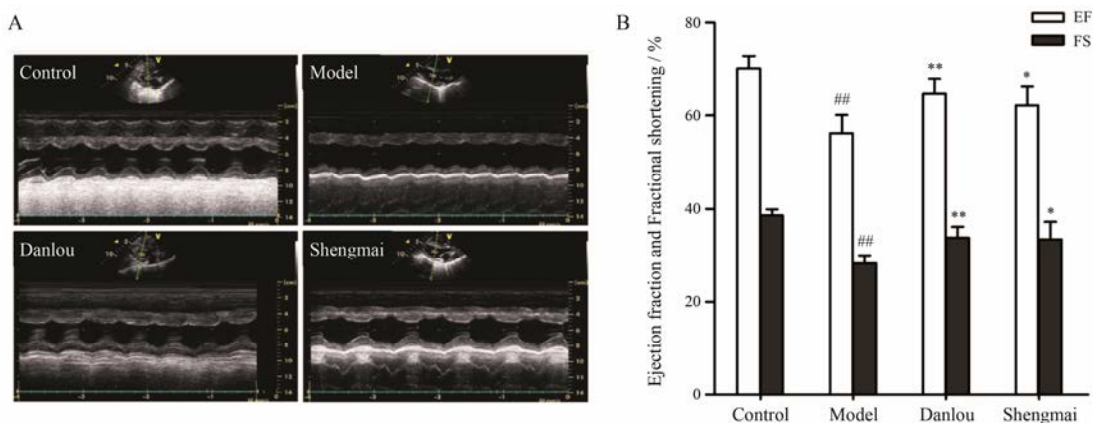


Figure 1 Effect of Danlou tablet and Shengmai capsule on left ventricular ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS) of echocardiography in Chinese mini-swine with phlegm and blood stasis syndrome of coronary heart disease. A: Representative echocardiography; B: ES and FS values of groups. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ vs model group

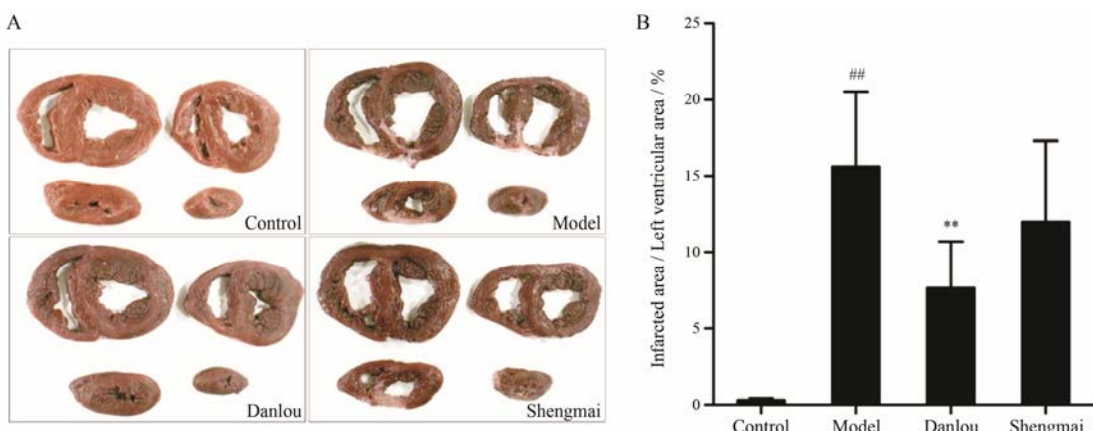


Figure 2 Effect of Danlou tablet and Shengmai capsule on infarcted area/left ventricular area in Chinese mini-swine with phlegm and blood stasis syndrome of coronary heart disease. A: Representative images of heart sections stained with NT-B; B: Percentage of infarct size of heart. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group

Table 4 Effect of Danlou tablet and Shengmai capsule on four diagnostic scoring in Chinese mini-swine with phlegm and blood stasis syndrome of coronary heart disease. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ vs model group

Group	Main symptom	Accompanied symptom	Tongue sign	Pulse sign
Control	1.50 ± 0.55	2.67 ± 0.52	1.33 ± 0.82	1.83 ± 0.75
Model	5.33 ± 0.52 ^{##}	5.33 ± 0.82 ^{##}	4.83 ± 1.17 ^{##}	4.83 ± 0.75 ^{##}
Danlou	3.17 ± 0.41 ^{**}	3.83 ± 0.75 [*]	2.00 ± 0.63 ^{**}	2.67 ± 1.63 [*]
Shengmai	4.67 ± 0.82	5.00 ± 1.10	3.17 ± 1.17 [*]	2.83 ± 1.83 [*]

处于某一阶段的病因、病性、病位、病势及病理要素的综合性表征，中医的方剂功效是作用于特定病证而显示出来的。方证相应不仅有助于理解方剂在临床运用中的一些经验现象，而且对于揭示中医病证内涵和方药作用机制也有重要的意义^[9,10]。本研究在前期研究的基础上，应用小型猪冠心病痰瘀互结证模型及评价方法研究了主要用于痰瘀互结证胸痹的丹蒌片及用于气阴两虚证冠心病的生脉胶囊的干预作

用。通过对动物模型的脂质代谢、血液流变学、心功能及心肌梗死改变等指标的观察，结合中医特色的四诊评分手段，综合评价了两种不同治则中药对同一病证的作用特点。

痰瘀互结证冠心病中痰浊和血瘀是贯穿病证的关键因素，现代研究认为冠心病血脂代谢紊乱在一定程度上反映了中医“痰浊”的致病特性，而血液流变学的异常改变则反映了动脉粥样硬化形成过程的血液高黏稠、高凝聚状态与中医“血瘀”密切相关^[11]。通过高脂饲料喂养可以造成动物血脂水平升高，冠脉动脉内皮损伤是动脉粥样硬化形成的始动环节，高脂饲料喂养结合冠状动脉血管内皮损伤的方法可以引起冠脉逐渐狭窄，造成小型猪慢性心肌缺血改变，模型动物的血流变及凝血指标均有类似临床痰瘀互结证的变化^[6,11]。冠心病气阴两虚证的主要临床表现为胸闷、胸痛、心悸、气短、倦怠懒言、面色少华、头晕目眩、失眠多梦、舌红少苔和脉细数等。

但由于神疲乏力、口干舌燥、气短、失眠多梦、大便干结等中医症状体征较难用于动物模型观察,至今未见研究建立冠心病气阴两虚证的动物模型^[12]。因此,本研究采用已经建立小型猪冠心病痰瘀互结证模型开展了方证相应研究,而未采用冠心病气阴两虚证模型,在今后的研究中将建立符合临床特征的冠心病气阴两虚证动物,进一步开展方证相关研究。本课题组前期研究显示辛伐他汀片对小型猪冠心病痰瘀互结证具有一定的治疗效果,尤其是在调节血脂代谢、减轻炎症反应等方面具有较好的效果^[11, 13],考虑到本研究的目的主要讨论中药复方作用特点及动物福祉等因素,因此未设置西药阳性对照组。根据本课题组前期研究结果和经验,本研究使用的丹蒺片及生脉胶囊的剂量是按临床等效剂量 2 倍量进行设计,以保证药物作用效果明显。本研究结果显示,针对痰瘀互结证小型猪模型方证相应药物丹蒺片可以有效地改善血脂代谢、降低血液黏稠状态,而方证未相应药物生脉胶囊对血脂代谢未见明显影响,只是对血液流变学有一定的改善作用。

本研究使用的小型猪冠心病痰瘀互结证模型模拟了临床高血脂状态下内皮损伤逐渐导致冠状动脉粥样硬化形成,最终导致慢性心肌缺血的变化。超声心动图检测可以心室肌壁厚度和室间隔厚度变化等指标,分析心室功能改变,是临床心血管常用的检测手段。本研究中模型动物的心室壁变薄、心腔扩大同时反映心脏功能的心室射血分数也出现了明显降低。心肌的大体组织 NBT 染色也证实了心肌梗死的发生与缺血部位及部分室间隔厚度变小。方证相应药物丹蒺片不仅可以有效地减小心肌梗死面积,还可以有效地减轻心室肌和室间隔厚度减小,并有效改善心功能。生脉胶囊虽然具有一定的改善室间隔厚度减小,改善心功能的作用,然而在效果上与方证相应药物丹蒺片比较有一定差距。并且,生脉胶囊对心室壁厚度、心肌梗死面积等指标并无显著改善作用。

中医对于证候的诊断是临床辨证和中药方剂运用的基础,也是方证相应的重要环节。在实验动物上复制中医临床四诊一直是中医现代化研究过程中的重点和难点,作者在前期的研究基础上制定了适合中国小型猪痰瘀互结证的中医特色四诊评分方法^[14, 15],即通过采用 30 点体表心电图特征性心肌缺血变化模拟冠心病胸痛的症状,通过 BMI 及进食情况反映痰多体胖、腹满纳呆等痰浊内阻证的症状,采用无创血流动力学的方法来反映脉象的改变,最后分析舌象变化。本研究中方证相应的丹蒺片可以有效地改善

动物四诊评分,提示方证相应时药物的作用效果可以在中医特色的诊断指标体现。方证未相应的生脉胶囊在一定程度上改善了痰瘀互结证动物舌象和脉象评分,然而对于主症和兼症评分的改善不明显。

综上所述,临床主要用于痰瘀互结证胸痹的丹蒺片在小型猪冠心病痰瘀互结证具有良好的治疗作用,可显著降低动物血脂水平,改善血液流变学,减小梗死面积,保护心功能,并显著改善中医四诊评分。而临床常用于气阴两虚证冠心病的生脉胶囊在干预型猪冠心病痰瘀互结证上虽然也表现出一定的治疗效果,如改善心功能,改善血液流变学及降低舌象和脉象评分,但在作用效果上不及方证相应药物丹蒺片,而且在血脂代谢、心梗面积及主症和兼症评分等方面更是受益甚小。因此,在临床应用方剂及基础研究阐述机制的过程中,应注意方证相应,发挥中医药治疗疾病的特色和最佳治疗效果。

References

- [1] Bian QL, Liu JP, Zou XJ, et al. Analysis on researches of TCM syndrome based on mode of combination of disease and syndrome [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2015, 30: 3199-3201.
- [2] Chai JB, Li J, Li SZ, et al. Application of "coordination of formula and pattern" in the study of "integration of disease and pattern" [J]. *World J Integr Tradit West Med* (世界中西医结合杂志), 2011, 6: 711-713.
- [3] Yin HJ, Huang Y. Research progress of the combination model of disease and syndrome [J]. *Chin J Integr Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2013, 33: 8-10.
- [4] Liu JX, Yu Z, Li XZ. Definition and application of clinical-mimetic research in animal models establishment of myocardial ischemic model in miniature swine by self-embolus [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2007, 23: 207-209.
- [5] Liu JX, Lin CR, Ren JX, et al. Experimental study on pathogenetic evolvement regularity of phlegm, toxin and blood-stasis syndromes in Chinese miniswine with phlegm-stasis cementation syndrome of coronary heart disease [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2013, 38: 4138-4143.
- [6] 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]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2013, 38: 4357-4361.

- [7] 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]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2014, 39: 483–487.
- [8] Orbe J, Rodriguez JA, Calvo A, et al. Vitamins C and E attenuate plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in a hypercholesterolemic porcine model of angioplasty [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 49: 484–492.
- [9] Wang J, Xiong XJ, He QY, et al. Exploration into the connotation and principle of prescriptions corresponding to syndromes [J]. *J Tradit Chin Med* (中医杂志), 2009, 50: 197–199.
- [10] Cao LX, Zhang L. Study on correlation of prescriptions with syndromes [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2016, 31: 3166–3169.
- [11] 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]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2014, 39: 300–303.
- [12] Yin J, Song YQ, Pan Y, et al. Evaluation criteria of animal model of coronary heart disease with qi and yin deficiency syndrome based on clinical literature [J]. *Chin Tradit Herb Drug* (中草药), 2017, 48: 798–802.
- [13] Ren JX, Li L, Lin CR, et al. Effect of formula of removing both phlegm and blood stasis on inflammatory reaction in Chinese mini-swine with coronary atherosclerosis [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2014, 39: 285–290.
- [14] Li XZ, Ma XB, LI L, et al. Diagnose and Chinese medicine symptom complex score for coronary heart disease model of phlegm-stasis cementation syndrome [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med* (中国中医基础医学杂志), 2009, 15: 825–827.
- [15] Li L, Lin CR, Ren JX, et al. Research on symptoms for coronary heart disease model of mini swine with phlegm-stasis syndrome type [J]. *World J Tradit Chin Med* (世界中医药), 2013, 8: 1132–1136.