

浅析血瘀证及其中西医动物模型的研究

张秋凤

广州市医药职业学校 中医药系 广东 广州 510000

摘要:血瘀证,目前中西医界研究最多和最广泛的一类中医证候,在气滞、气虚、痰凝、寒凝、血热和外伤等各类致瘀因素作用下,血瘀患者出现血液和血管两大方面的病理变化。本文综述了两大类血瘀证动物模型,一类是模拟中医学的血瘀之因,另一类是模拟西医学的血管或血液的病理特征,为血瘀证的生物学基础及活血化瘀疗法的研究提供参考。

关键词:血瘀证;活血化瘀;动物模型;综述

引言:

血瘀理论源自《内经》,张仲景在《伤寒杂病论》首次提出了“瘀血”的病名,而在《金匱要略》有血瘀专门的论述,经过历代不断的丰富和发展,逐渐成为中西医结合最紧密的研究领域之一^[1]。中医认为不通则痛,血瘀证主要是指在气滞、气虚、痰凝、寒凝、血热和外伤等各类致瘀因素作用下,产生血行不畅、脉道壅塞而引起的病证,血瘀最容易出现在血液流通缓慢、停滞不前的时候,而疼痛是血瘀的典型症状,这种疼痛多为刺痛或痛有定处且临床表现为肤唇暗紫、舌有紫色或瘀斑、脉涩等特征^[2]。而西医理论则认为,血瘀证与微循环障碍、血液流变性失常、血流动力学异常和结缔组织代谢异常等因素有关,其中微循环障碍与血液流变性异常是血瘀证最重要的两个客观指标^[3]。本文将从血瘀证的成因、病理特征、靶向血瘀证病因病机的治疗、多种血瘀证模型等方面全链条讲述血瘀证模型的研究进展。

1 血瘀证的病理特征

有研究表明^[4],血瘀证会引起全血和血浆黏度、红细胞比容(HCT)升高,同时也会引起血小板聚集性增强和纤维蛋白原增高等病理变化。此外,血瘀证还与血栓形成、微循环障碍、血管内皮细胞的损伤、动脉粥样硬化、局部缺血缺氧、内脏及肢体血流量分布异常等病理变化过程密切相关。一般血瘀证患者会产生血液及血管两大方面的病理变化。

1.1 血液方面

1.1.1 血液流变学

血液流变学基本指标包括血液和血浆黏度、红细胞比容(HCT)及血浆纤维蛋白原含量。而血瘀证的血液流变学大多呈现出“黏”、“浓”、“凝”、“聚”的共同特点。“黏”指全血和血浆黏度升高,血液粘度增高则会引起血流阻力增加和血流速度减慢,最后导致血流停滞。“浓”指红细胞比容(HCT)、球蛋白、 ρ 脂蛋白、胆固醇、甘油三酯等指标增加而呈现出血液“浓稠”的特点,而红细胞比容作为影响血液浓度的重要因素,血液浓度会随红细胞压积的增加而迅速增高。“凝”指纤维蛋白原含量增加,纤溶活性降低,血液凝度增加,进而影响血液循环、造成血栓。“聚”指红细胞及血小板在血浆中流动速度减慢,电荷吸引导致二磷酸腺苷(ADP)类诱导物质的聚集性增加^[5]。

1.1.2 红细胞的行为

红细胞在血液中的行为包括变形、取向、聚集和粘附,而这些行为也与血瘀证的发生发展有着密切的联系。有研究表明红细胞变形和聚集可以调节血液粘度和微循环有效灌注。当红细胞变形指数越小,代表红细胞的变形运动能力越差,会导致微循环阻力增加,容易造成血瘀形成。当红细胞聚集指数越大,红细胞会大量聚集容易导致血液出现黏滞,造成微循环灌注不足,也会促进血瘀证的形成。可见红细胞行为也是血瘀证的病理因素之一^[4]。

1.1.3 血小板活化

血小板活化是指血小板激活后表现出形态、粘附、聚集、释放等多种生理活性改变的过程,是血小板的止血作用和多种生理功能的基础。当血小板异常活化时释放的5-羟色胺(5-HT)、血栓素A₂(TXA₂)、儿茶酚胺等会引起血管收缩和血流量减少,并造成血液循环和微循环障碍^[6]。

1.2 血管方面

1.2.1 血管内皮损伤

血管内皮细胞不但是血液和血管平滑肌的屏障,还是高度活跃的代谢库,可以通过自分泌、内分泌和旁分泌等三种途径分泌多种血管活性物质,如一氧化氮(NO)、肽类大分子内皮素(ET-1)和前列环素(PGI₂)对血管的舒缩功能和血液的流动性起到重要的调节作用。此外,凝血与抗凝血、纤溶与抗纤溶也是血管内皮重要的生理

功能,其平衡对于维持凝血系统和微循环的正常功能具有重要的作用,当血管内皮细胞受损时,其分泌功能失调,使得血管内皮凝血-抗凝血、纤溶-抗纤溶功能失衡,导致血管内血栓形成^[7]。

1.2.2 动脉粥样硬化

动脉硬化是血瘀证出现在重要血管中的病变,是多种病变合并存在,如局部有脂质和复合糖类积聚、纤维组织增生和钙质沉着,并有动脉中层的逐渐退变、继发性病变尚有斑块内出血、斑块破裂及局部血栓形成^[8]。

1.2.3 血栓的形成

血瘀证与血栓的病例发展存在重要的关联。血液在相关因素(如血管壁损伤、血液流变学改变、血液成分的变化等)的作用下,机体凝血系统的凝血与抗凝平衡失调,导致血管内血栓的形成,造成血管腔部分或完全堵塞^[9]。

1.2.4 微循环障碍

微循环是微动脉与微静脉之间毛细血管中的血液循环,是循环系统中为组织和器官提供氧气和养料、排出二氧化碳及代谢废物的最基层的结构和功能单位^[10]。血瘀证与全身和局部微循环障碍有着密切关系,通过观察血瘀证病人,均有微循环的改变,包括两方面:微血管变形和血液流变学异常,进而导致微血管内的血液和液体渗出及出现血栓^[4]。

2 靶向血瘀证病因病机的治疗

2.1 改善血液流变学

血瘀证的血液流变学一般有血液浓度增高、血液粘稠、血液凝固性增加和血细胞聚集性增加等异常的表现。而活血化瘀药可以改善血液流变学,如益母草,袁忠治^[11]等人通过对中药益母草预防和抑制微小血管血栓形成进行实验研究,表明益母草注射液能减少红细胞、血小板、纤维素和白细胞在受伤的小血管内壁中聚集;使红细胞压积、全血比粘度低切部分、全血还原比粘度低切部分和粘度指数显著降低。还有三七,韩淑燕^[12]等人探讨了三七总皂苷对缺血性心脏病血液流变异常的作用,表明三七总皂苷能显著降低急性血瘀大鼠的全血粘度、血浆粘度、红细胞聚集率、红细胞压积和血小板凝聚率。

2.2 抗血小板作用

活血化瘀药抗血小板的作用主要是通过抑制血小板聚集,抑制血小板释放反应,影响血小板代谢过程,影响血小板内的信号转导及相关差异蛋白表达^[13]。研究表明^[14,15,16],众多活血化瘀的中药及复方,如芍药胶囊、复方丹参滴丸、阿魏酸、川芎嗪等能明显降低血

栓性疾病患者或动物模型的血小板聚集率;而丹红注射液、川芎嗪针剂、复方丹参滴丸等均可明显降低血小板活化后血小板膜糖蛋白的水平,明显抑制体内血小板活化^[17,18,19]。

2.3 抗动脉粥样硬化

活血化瘀中药具有抗动脉粥样硬化的作用,如余追^[20]等人研究中药当归注射液对家兔实验性主动脉粥样硬化形成的影响,表明25%的当归注射液能抑制家兔主动脉粥样斑块形成;其机制可能与其降低血清甘油三酯(TG)水平、抗过氧化损伤有关。魏领地^[21]等人进行抗栓胶囊活血化瘀作用的实验研究,发现大鼠灌胃给予抗栓胶囊(当归、丹参、僵蚕、壁虎等中药组成的复方制剂),对大鼠注射肾上腺素加冰水游泳造成的血瘀症有明显改善作用,在激光致栓动物体内观察到抗栓胶囊的抗血栓作用显著。动脉粥样硬化病变是血瘀证的重要病理基础,而活血化瘀药可通过其抗动脉粥样硬化的作用以达到治疗血瘀证。

2.4 改善微循环作用

国内许多研究者在应用现代医学研究方法探讨中医血瘀本质和活血化瘀原理时,发现血瘀是一个与微循环障碍密切有关的病理过程。而活血化瘀药可降低全血及血浆粘度,降低血管壁内膜的通透性,扩张血管并增加血流量,最后改善微循环。郑楚^[22]等人通过制造大鼠急性血瘀模型和大鼠肠系膜急性微循环障碍模型观察活血散瘀颗粒(含钩藤、竹节参、金银花等多味壮药)活血化瘀作用,表明了活血散瘀颗粒可以显著改善血液黏度及微循环,且活血散瘀颗粒能显著缩短体外血栓长度,并减轻血栓干、湿质量,降低凝血时间。杨宇杰^[23]等人研究山楂叶总黄酮(HLF)的活血化瘀作用,结果显示山楂叶总黄酮(HLF)可明显增加模型组小鼠耳廓毛细血管开放数量、微动脉及微静脉口径,显著改善耳廓微循环状态。

2.5 抗血栓形成

血栓的形成与血液粘滞性密切相关,而血液粘滞性主要由红细胞压积(HCT)、聚集性和变形性决定,因此可通过提高红细胞的变形能力和降低其聚集能力,从而控制血栓的形成。刘海云^[24]等研究发现中药提取物阿魏酸对血栓形成具有明显的抑制作用,可以延长小鼠凝血时间,中高剂量组明显延长大鼠凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间,各剂量组明显减轻了动物动静脉旁路模型血栓干、湿重,明显增加了血栓抑制率。

3 血瘀证的动物模型

动物模型是现代生物医学研究的一个重要基础,能够帮助人类更方便、更有效地认识疾病的发生、发展和防治规律。通过建立血瘀证的动物模型,有利于探寻血瘀证的生物学基础和揭示血瘀证病变的细胞和分子机制,并寻找到治疗血瘀证最有效和最全面的治疗方法。以下将从血瘀证的中医模型以及西医模型展开论述。

3.1 中医模型

此类模型是属于病因模型,依据中医学中血瘀证致病因素的理论,如外伤、情志失调、寒凝、热毒、血虚,阴虚阳虚等制成血瘀证模型。

3.1.1 外伤血瘀证模型

其原理是利用外力作用,损失血脉,血淤出脉外,导致血行不畅,形成血瘀证;王凤杰等人^[25]利用外物击打法作用于青紫兰家兔1.5h,出现了局部红肿、压痛,功能障碍,组织缺血、坏死,静脉扩张淤血的特征反应,使其微循环出现障碍,血管隐没,血流滞慢,全血黏度和血液黏度明显增加。此模型的血液流变学指数均出现异常,较好地展现出了临床上血瘀证的特征。

3.1.2 情志失调气滞血瘀证模型

中医理论认为“气结则血凝”,情志失调时,肝主疏泄功能失调,导致气机紊乱,气不行血,气血运行不畅,最终形成血瘀证。有研究者在光照条件用高脂饲料喂养大鼠,或利用声光电、夹尾、束缚、冰水浴联合刺激大鼠的方式建立气滞血瘀证动物模型;经过一段时间的刺激,使得大鼠的血管隐没,血流成断线状,全血黏度增加,红细胞压积和变形能力均升高^[26, 27]。此模型操作简单,重复性好,其病理特征也符合血瘀证的证候。

3.1.3 寒凝血瘀证模型

该模型的原理是机体受到外感风寒入侵时,寒邪凝滞于血脉,致使血脉挛缩,血液运行迟缓,渐渐导致血瘀证出现。而建立寒凝血瘀证模型的方法较多,有局部冷冻,全身冷冻,冰水浸润和药物浸泡等方法都能成功建立寒凝血瘀证模型^[28, 29, 30],而动物出现精神萎靡,肤色紫,耸毛,心跳加速等现象,其微静脉明显扩张,动脉与静脉(A/V)比例异常,局部有淤血、出血、坏死和血栓的形成。此模型主要模拟的是慢性微循环障碍,其生理病理变化与血瘀证的证候相似,故可利用此模型探讨血瘀证实质、发生机理及其方药疗法。

3.1.4 热毒血瘀证模型

热毒血瘀证模型根据的是中医学理论“热邪伤津,津液不足,不能载血运行”理论,最后导致血行淤滞;可采用给动物静脉注射绿脓杆菌、金黄葡萄球菌液、大

肠杆菌内毒素(LPS)或地塞米松与LPS联合,造模结果可见动物出现持续40℃高热,血管扩张、暗红充血,镜下可见红细胞聚集,血浆粘度明显升高,红细胞的变形能力降低,病理形态学检查发现,动物各脏器组织有明显的瘀血现象及广泛的微血栓存在^[31]。

3.1.5 血虚血瘀证模型

血虚血瘀证是由各种原因导致的营血亏虚,血枯不荣,脉道涩滞,血行不利,日久遂成瘀结所致。制备此模型的方法需要对家兔进行股动脉放血,放血量为家兔体重的3%,造模后可见动物出现红细胞和血红蛋白减少,血管隐没,全血黏度明显降低,血小板聚集等血瘀表现^[32]。

3.1.6 阴虚阳虚血瘀证模型

此类模型主要依据中医学理论“阴虚之甚者,其周身血脉津液,皆就黏稠”与“阴寒内生,损伤阳气,机体失于温煦,血行迟缓,甚则凝滞不行”。机体阴阳不平衡,对于血液运行,皆有影响。阴虚血瘀证模型的造模方法为:选择大鼠并连续一段时间进行肌肉注射氢化考地松,此后连续一段时间皮下注射肾上腺素的方法来制作;阳虚血瘀证模型可通过将大鼠置于低温冰箱的冷环境中持续受冻方法制作^[33, 34]。阴虚血瘀证模型操作较简单,成功率高,而阳虚血瘀证模型则要认真的观察动物的症候,注意与寒凝血瘀证模型区分。

此外,血瘀证的中医动物模型还包括还有痰浊血瘀证模型与气虚血瘀证模型,前者依据“痰阻血瘀”理论,主要采用高脂饲料喂养大鼠并对其注射肾上腺素,使大鼠体内的胆固醇、甘油三酯、脂蛋白明显增加,血小板聚集率、血小板活化表达均上升,这一结果符合痰浊血瘀证脂代谢和血小板功能变化特点^[35]。后者依据“劳则耗气、气虚则血行无力而瘀滞”理论,采用游泳疲惫法或饥饿法,使大鼠耗气伤精,无力运行血液而瘀滞,成功的建立气虚血瘀证模型^[36, 37]。

以上的动物模型在病的基础上贴近中医证的表现,将中医理论、证候表现与现代医学的病理、生理检测有机结合,有助于更方便、更有效地认识血瘀证的发生发展规律和研究防治措施。

3.2 西医模型

不同于中医模型,西医模型属于病理生理模型,主要是依据现代医学的血管病理,如微循环障碍、血管阻塞,动脉粥样硬化、内皮损伤等制成血瘀模型。

3.2.1 微循环障碍模型

微循环障碍在血瘀证的发病过程中起着重要作用,其表现有血液缓慢、淤滞以及血细胞聚集等,为了研究

微循环障碍与血瘀证发生发展的关系以及寻找治疗微循环障碍的治疗方法,国内研究者们^[38]采用给家兔耳缘静脉注射 10% 高分子右旋糖酐液 (HMWD) 的方法,剂量为 16ml/kg,每周注射两次,历时 10 周。造模后家兔眼球结膜微循环出现明显改变,毛细血管和微静脉中红细胞流明显减少,局部血流停滞;此外部分微血管有明显的血细胞聚集和流动的血细胞团块。此方法能够成功地复制微循环障碍模型,模型出现的各种病理特征符合微循环障碍的表现。

3.2.2 血管内凝血模型

血管内凝血现象是现代医学中血瘀常见的表现,该现象主要是因为血管的凝血系统被激活,凝血酶及血浆素在体内循环,导致微血管和大血管有血栓形成,阻碍血流等症状。建立模型的方法为给家兔耳缘静脉注射乌拉坦 (5ml/kg) 麻醉后,以 1ml/min×60min 自股静脉恒速滴注诱导剂凝血酶 100U/kg + 氨基己酸 50mg/kg,同时自耳缘静脉恒速滴注肝素 (1ml/min×60min)。氨基己酸能够抑制网状内皮系统对于凝血酶等活化的凝血因子的消除作用,而造模中加用氨基己酸可辅助凝血酶造成体内血栓形成^[39]。此模型时间短,效果明显,成功率高,且家兔血量丰富,适合做各项指标的检验。

3.2.3 动脉粥样硬化模型

研究发现,血瘀证患者其血管生理功能改变以观察到的动脉粥样硬化形态损伤出现为早。此类模型的建立方法常利用高脂 + 维生素 D 处理大鼠,90 天后通过比较血脂、血钙、胸主动脉的形态学改变、巨噬细胞和 α -平滑肌肌动蛋白含量可发现,给予大鼠高脂饲料及维生素 D 负荷的同时,予球囊损伤动脉可形成与人类动脉粥样硬化相似的较成熟的动脉粥样硬化斑块模型^[40]。损伤大鼠的内皮明显可见其胸主动脉 HE 染色见典型的且较成熟的动脉粥样硬化斑块。因此,大鼠可作为研究动脉粥样硬化的良好动物模型,高脂饮食结合维生素 D 配合内皮损伤可形成较成熟的动脉粥样硬化斑块,达到早期血瘀证效果。

3.2.4 血管痉挛模型

在目前的研究当中,人们也常使用血管痉挛模型模拟血流动力学不畅或血瘀现象。血管痉挛动物模型制作采用的方法多种多样,包括刺破动脉使血液聚集于周围、动脉周围置血、致痉挛物质或缩血管物质法、感染法、体外动脉条法、细胞培养法^[41,42]等,此模型方法简便,成模时间短,重复性好,为临床研究提供载体,有助于人们更好的研究血管痉挛前后的血流动力学。

3.2.5 结扎动脉导致的心肌梗塞或脑梗塞模型

为了模拟血流动力学不畅的血瘀现象,人们还常模拟心肌梗塞或脑梗塞现象来达到模型效果。其中,制备心肌梗塞的模型的方法有三种:开胸直接在相应冠状动脉分支结扎或放置缩窄器造成心肌梗塞模型;经股动脉或颈动脉插管至冠状动脉的相应分支,扩张导管的球囊来阻塞相应冠脉分支,造成心肌梗塞模型或经导管注入微粒,阻塞小的冠脉分支,造成多发小梗塞灶;用静脉注入垂体后叶素,造成心肌缺血模型^[43,44,45]。而制备脑梗塞的模型方法为:大鼠麻醉,背位固定,分离右侧颈总动脉颈外动脉和颈内动脉,结扎颈外动脉和颈总动脉。在颈总动脉靠近颈内和颈外动脉分支处切口,将 16mm-17mm 长尼龙线从切口处插入颈内动脉后结扎。完全插入即表示已插入大脑中动脉。苏醒后,可见动物向左侧做转圈运动,表示造模成功^[46]。这些模型由于长期被用于心脑血管病研究,因此造模成功率高,但这类造模常常难以模拟远端的血瘀病变。

3.2.6 动脉静脉血栓模型

诱导血栓形成是模拟血瘀现象的重要手段。动脉血栓形成初期主要由血管内皮受损、血小板聚集所致,而静脉血栓一般由血流缓慢或瘀滞引起。建立动脉血栓模型的方法有:动-静脉旁路血栓形成法,电刺激颈总动脉血栓形成法,脑动脉血栓形成法等。此外,还有冠状动脉血栓形成法、腹主动脉血栓形成,方法与以上几种模型类似,采用电击法或插管法。而静脉血栓形成法,包括鼠下腔静脉血栓形成,家兔耳缘静脉血栓,鼠耳静脉血栓形成;采用结扎法或结扎并注入凝血酶方法。综上,研究者们制备血栓模型,模拟血栓形成的因素,利用物理、化学等手段损伤血管内皮、诱导血小板粘附聚集、或使血流瘀滞、凝固,建立血栓形成的动物模型^[47,48]。

3.2.7 血管内皮损伤血瘀模型

内皮细胞形态结构的损伤及功能改变是血瘀证形成的重要原因,通过建立血管内皮损伤的血瘀模型,有助于人们加深对血瘀证实质的了解。此模型的制备方法可参考中医热毒血瘀证模型,利用腹腔注射给大鼠注射内毒素即脂多糖 (LPS),连续 8 周,即可检测血液的相关指标的变化。此外还可利用管内皮细胞制备血瘀证细胞模型,通常以人脐静脉内皮细胞为实验材料,以血瘀证患者的血清作为损伤因素,即可建立血瘀证细胞损伤模型。

小结:

综上,血瘀证及活血化瘀疗法是现代中西医结合研究中最活跃、成果最突出的领域之一;西医理论中提出的血瘀本质为微循环障碍与血液流变性异常,与中医理论主张的“有其内,必有其外”是一致的。本文分别从中医学和西医学的角度,综述了血瘀证的中西医病因病机、靶向血瘀证的中西医治疗以及几种常用的动物模型的研究概况,以期为中西医血瘀证模型制备及证候研究提供借鉴。

参考文献:

- [1] 孟锋,王笑红,卢红蓉.血瘀证源流考[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(05):569-570+574.
- [2] 肖雪,王乐琪,谢志茹,李莎莎.炎症介质:探讨血瘀证生物学基础新思路[J].中华中医药杂志,2021,36(01):32-36.
- [3] 李果,左冠超,齐鸣,任佳辉,李胜涛.中医血瘀证研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(05):71-73.
- [4] 何浩强,陈光,高嘉良,等.气滞血瘀证生物学基础研究进展[J].中华中医药杂志,2019,34(09):4167-4171.
- [5] 刘校彤,吕光华,王巧稚,王琼.血瘀证动物模型制备的研究进展[J].中国实验动物学报,2021,29(03):371-380.
- [6] 王紫艳,李磊,刘建勋等.血瘀证血小板改变及中医药作用研究进展[J].中国中药杂志,2021,46(20):5201-5209.DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210629.701.
- [7] 李苗,王丽丽,常冰梅.血管内皮细胞功能损伤机制的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(08):730-736.
- [8] 王艳蕾,颜旭,刘春华,等.动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2021,29(08):732-736.
- [9] 季顺东.血栓形成机制及抗凝药物的药理特点[J].中国计划生育和妇产科,2021,13(03):25-28.
- [10] 阳国彬,刘玉芳,刘松林.再生障碍性贫血微循环障碍与中医血瘀证的关系探析[J].云南中医中药杂志,2018,39(05):10-13.
- [11] 袁志治,李继云,王瑛.中药益母草预防和抑制微小血管血栓形成的作用[J].深圳中西医结合杂志,2003,13(3):148-150.
- [12] 韩淑燕,李海霞,文宗曜,等.三七总皂苷对急性血瘀大鼠血液流变学的改善作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2009,23(3):183-187.
- [13] 王佐梅,肖洪彬,牛雯颖,等.常见活血化瘀药对血小板的影响作用[J].中华中医药学刊,2021,39(02):78-81.
- [14] 袁蓉,王燕,丛伟红,等.芍药胶囊治疗心血管病研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(04):640-643.
- [15] 冯洁,王嗣岑.复方丹参滴丸对大鼠血小板聚集功能的影响[J].中国误诊学杂志,2006,6:2261-2263.
- [16] 许丹丹,宝艳儒,刘悦,等.中药抗血小板聚集作用机制研究概况[J].中国民族民间医药,2018,27(24):84-87.
- [17] 陈寅莹,李华,吴萍,等.丹红注射液治疗心脑血管疾病的药理作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(15):188-196.
- [18] 陈章强,洪浪,王洪,等.川芎嗪对急性冠脉综合征患者介入术后血小板活化因子及血管内皮功能影响[J].中国中西医结合杂志,2007,27:1078-1081.
- [19] 谷思洁,钟新林.复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗冠心病血瘀证临床观察[J].光明中医,2021,36(04):617-620.
- [20] 余追,欧阳静萍,刘永明,等.当归抗家兔主动脉粥样硬化形成的作用[J].中国动脉硬化杂志,2000,8(1):46-48.
- [21] 魏领地,周建平,王志斌.抗栓胶囊活血化瘀作用的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(6):32-34.
- [22] 郑楚,唐金良,杨冬业,等.活血散瘀颗粒的活血化瘀作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(16):191-194.
- [23] 杨宇杰,董晓强,郭金甲.山楂叶总黄酮活血化瘀作用实验研究[J].河北医学,2009,15(1):22-23.
- [24] 刘海云,林倩霞,纪玉龙,支雪萍,李会丽,陈爱社,侯本超.中药活性成分阿魏酸抗血小板活性和抗血栓作用的研究[J].江西中医药,2020,51(11):63-66.
- [25] 王凤杰,杨玉华,王婷,等.不同来源天南星外用对大鼠外伤性血瘀模型的影响[J].中医学报,2017,32(12):2408-2414.
- [26] 张蕊,郝春华,孙双勇,徐向伟,席文恭,赵专友,王维亭,汤立达.舒脑欣滴丸对寒凝气滞血瘀证大鼠血小板聚集和血液流变学指标的影响[J].现代药物与临床,2020,35(02):206-211.
- [27] 王婷婷,贾乘,陈宇,等.大鼠气滞血瘀证模型的建立及影响因素分析[J].中国中药杂志,2012,37(11):1629-1632.

[28] 于嘉莹, 张会永, 王凤等. 九种血瘀证动物模型造模方法研究进展与评述 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2022, 24(12): 4855-4864.

[29] 宋晓丹, 成秀梅, 周湘等. 寒凝血瘀证动物模型研究现状 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(15): 267-274. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221593.

[30] 李驰坤, 靳宏光, 成光宇等. 冠心病寒凝血瘀证动物模型的建立及评价 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(09): 1209-1212. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2021.09.023.

[31] 卞慧敏, 杨进, 陈德宁, 等. 不同造模方法所致“热毒血瘀证”模型家兔血液流变学改变的比较研究 [J]. 微循环技术杂志, 1996, 4(2): 99-101.

[32] 常复蓉, 王殿俊, 刘小浩, 等. 血虚血瘀证动物模型的研制 [J]. 南京中医学院学报, 1992, 8(1): 23-25.

[33] 王鹏, 欧阳兵, 王振国. 5种寒性活血祛瘀中药对阴虚血瘀证模型大鼠血清 5-HT、NE 含量的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(04): 359-361.

[34] 贾云波, 杜惠兰, 高星, 等. 补肾温阳化痰方对子宫内膜异位症肾阳虚血瘀证模型大鼠 HIF-1 α 、PHD2、VHL 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(10): 1210-1217.

[35] 张红霞, 刘剑刚, 马鲁波, 等. 柴胡、赤芍与醋柴胡、杭白芍对大鼠高脂血症作用的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(2): 21-23.

[36] 王云姣, 张婉勤, 张军平, 吕仕超. 心气虚血瘀证动物模型的构建与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(03): 405-412.

[37] 姜晓西, 王凤, 张会永, 李楠, 郭星池, 于嘉莹, 李威莹, 吴威, 杨关林. 气虚血瘀证动物模型的研究现状 [J/OL]. 辽宁中医药大学学报: 1-16 [2021-08-13]. <http://kns.cnki.net/https.cnki.gzzyy.yunsg.cn:2222/kcms/detail/21.1543.R.20210415.1629.002.html>.

[38] 金惠铭, 陈达信, 阎友珍, 等. 静脉注射高分子

右旋糖酐复制家兔急性微循环障碍模型的实验研究 [J]. 中国急救医学, 1982, 2(3): 37-41.

[39] 王艳春, 吕莉. 弥散性血管内凝血模型的改进 [J]. 第四军医大学吉林军医学院学报, 2005, 02.

[40] 王淑琪, 李慧, 杨晓强, 等. 建立大鼠动脉粥样硬化模型的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(12): 45-48+68.

[41] 王云鹏. 嗜酸乳杆菌调节 NO 及其氧化介质在动脉粥样硬化形成中的影响 [D]. 成都: 西南医科大学, 2019.

[42] 贾莉, 孙保亮, 张磊. 蛛网膜下腔出血性脑血管痉挛动物模型的制作 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(41): 8147.

[43] 翁锦龙, 熊尚全, 江澍等. 瓜蒌薤白半夏汤预处理对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的心肌保护作用及机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(12): 43-48+53.

[44] 赵威瑾, 李畅, 李知娟等. 川芎多糖对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. 陕西中医, 2023, 44(12): 1704-1708.

[45] Baer F M, Smolarz K, M Jungeh ü lding, et al. Feasibility of high-dose dipyridamole-magnetic resonance imaging for detection of coronary artery disease and comparison with coronary angiography [J]. American Journal of Cardiology, 1992, 69(1): 51-56. PMID: 1729867

[46] 王阳, 蓝海燕, 王镇波, 等. 脑梗塞大鼠病理模型神经干细胞的变化及中药的影响 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(21): 205-207.

[47] 朱聪, 毕衡. 动物深静脉血栓形成前后的实验性研究进展 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(19): 115-117.

[48] 郭闾廷, 张丽梅, 王悬峰, 石锦, 陈曦, 莫建文. 深静脉血栓形成动物模型现状及展望 [J]. 赣南医学院学报, 2021, 41(02): 136-141.