

## • 证的研究 •

## 自发性高血压大鼠早期中医证候的研究

屈会化 赵 琰 曲荣波 汤尔群 周 刚 谢 婷 王庆国

(北京中医药大学基础医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029)

**[摘 要]** 目的 探讨自发性疾病动物模型的中医证候属性, 建立病证结合动物模型。方法 通过对自发性高血压大鼠(SHR)一般行为、易激惹程度、旋转耐受时间、痛阈、大小便状况、毛发色泽、毛发生长速度、体重、舌象、眼球突出度、眼结膜色度、血压、心率等指标的观察, 并与正常鼠作对照, 对早期 SHR(14~18 周龄)的中医证候属性进行了宏观表征及行为学的研究。结果 SHR 早期的血压有随周龄增长而逐渐上升之势, 心率也较正常组明显偏高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 并且易激惹程度增加, 精神紧张, 痛阈提高, 旋转耐受时间降低, 眼球明显突出, 眼结膜色淡, 体重减轻, 毛色发黄而无光泽, 毛发脱落较多, 小便颜色偏黄, 大便颗粒较小、质地较干, 舌红等现象。结论 SHR 早期阶段(14~18 周龄)的中医证候类似人类高血压肝火上炎证。

**[关键词]** 自发性高血压大鼠; 中医证候; 病证结合动物模型

**Study on the Property of TCM Syndrome of Spontaneous Hypertension Rats**

QU Hui-hua, ZHAO Yan, QU Rong-bo, et al.

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

**ABSTRACT** **Objective** To establish the disease-syndrome integrated animal models suitable for the studies of TCM through differentiating the property of TCM syndromes of spontaneous diseased animal models. **Methods** With the observation on general behaviors, irritable degree, turning endurance time, pain threshold, urine and stools, luster of hair, growing speed of hair, body weight, tongue condition, degree of eyeball protruding, conjunctiva chroma, blood pressure, heart rate, etc. of spontaneous hypertension rats (SHR) and the comparison with normal rats, the study was carried out on the macroscopic description of property of TCM syndrome of SHR (14~18 weeks of age) and their ethology. **Results** The blood pressure of SHR at the early stage tended to raise with age growing. Compared with the normal group, the heart rate of SHR rats was obviously quicker ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Increased irritability and pain threshold, stress, decreased turning endurance time, serious eyeball protruding, light colored conjunctiva, reduced weight, yellowish hair without luster, falling of hair, yellow urine, smaller and dry granules of stools, and red tongue, were found in SHR rats at early stage. **Conclusion** The property of TCM syndrome of SHR at the age of 14~18 weeks is similar to the syndrome of liver fire flaring-up of human.

**Key Words** Spontaneous hypertension rats (SHR); TCM syndrome; Disease Syndrome integrated animal model

动物模型是中医药科学研究要解决的关键技术问题之一。目前普遍认为病证结合动物模型是适合中医药研究的模型。理想的“病证结合动物模型”病理生理特征和证候特征都应该是稳定的、均一的、可重现的。自发性动物模型由于本身的病理生理特征稳定、均一、可重现性强, 在其自身疾病的发展过程中, 中医证候属性也是相对稳定、均一的。因此, 对自发性动物模型本身的证候属性进行研究辨析, 更易于建立理想的“病证结合动物模型”<sup>[1]</sup>。为探讨上述思路的可行性, 本研究对自发性高血压大鼠(SHR)早期的中医证候属性进行了探讨。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30400599); 教育部新世纪优秀人才培养计划资助项目(NCET-04-0140)

通讯作者: 赵琰, zhaoyan229@eyou.com, (010)89642469

**1 材料与方法****1.1 动物及分组**

京都种 Wistar 大鼠(WKY), 雄性, 清洁级, 12 周龄; 自发性高血压大鼠(SHR), 雄性, 清洁级, 12 周龄, 均购于中国科学院上海实验动物中心, 动物质量合格证号为: SCXK(沪)2003-0003。WKY 大鼠 10 只设为正常对照组(WKY 组), SHR 大鼠 10 只设为证候观察组(SHR 组)。用苦味酸标记法随机编号。

**1.2 仪器**

RBP-B 型大鼠血压心率测定仪, 由中日友好医院研制。

**1.3 观察指标与方法**

**1.3.1 血压、心率的测量** 采用清醒状态下大鼠尾动脉间接测压法<sup>[2]</sup>, 在室温( $22\pm 2$ )℃条件下, 将清醒状

态大鼠于 39℃ 下预热(用温控器调节温度恒定)约 15 分钟,用 RBP-B 型大鼠血压心率测定仪,测量大鼠安静、清醒状态尾压,连续测量 3 次,取其均值。正式测压前训练若干次,每天测血压训练 1 次,连续 7 天。

1.3.2 一般行为与状况观察 观察大鼠的活动、神情、毛发色泽、毛发生长速度、眼结膜颜色、饮水量、饮水量、大小便状况、体温、体重、舌象等一般行为与状况。

1.3.3 易激惹程度观察及评分<sup>[3]</sup> I 级:捉持颈部时尖叫、惊跳,计 1 分;II 级:捉持颈部时激怒欲咬人,计 2 分;III 级:提尾部时即尖叫、惊跳,甚至欲咬人或同笼大鼠频繁打斗,频咬铁笼,计 3 分。上述情况不明显者为 0 级,计 0 分。

1.3.4 眼球突出度测量 将特制直尺置大鼠眼眶外侧,垂直眼眶平面放置,下端稍用力抵眶外皮肤,读取眼球最高点到眼眶平面的切线距离。

1.3.5 痛阈测定 采用尾热刺激法,将大鼠用合适的网笼固定,露出尾部,将尾部末端 5cm 放入 49℃ 水浴,记录从鼠尾放入到因疼痛而抬起的时间,

1.3.6 旋转耐受时间 根据文献自制旋转平台<sup>[4]</sup>,大鼠放置的方向位置保持一致,转速为 45 转/分钟,记录从旋转开始到大鼠跌倒的时间。如果转动 2 分钟后仍不跌下,则停止实验。

以上观察指标均待动物适应环境后测定,每周 1 次,在 14~18 周龄间连续观察 4 周。

1.4 统计学方法

采用 SAS8.2 统计软件包,定量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 两组大鼠血压及心率的变化

表 1 示,在 14~18 周龄期间,SHR 组大鼠血压明显升高,与 WKY 组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。并且 SHR 组与 WKY 组大鼠相比心率亦明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

2.2 两组大鼠一般行为比较

在 14~18 周龄期间,与同龄 WKY 组大鼠比较,可观察到 SHR 组大鼠神情较为紧张,同笼大鼠间经常有打斗等现象。另外,鼠毛色发黄而无光泽,脱落较多,小便颜色偏黄,量少,便颗粒较小、质地较干,舌质发红。而且上述现象在 14~18 周龄间有逐渐加重的趋势。

2.3 两组大鼠易激惹程度及眼球突出度比较

表 2 示,在 14~18 周龄期间,SHR 组易激惹程度增加,评分分值较同龄 WKY 组大鼠差异具有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。SHR 组眼球突出度明显偏大,与同龄 WKY 组大鼠比较差异亦具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.4 两组大鼠痛阈及旋转耐受时间比较

表 2 示,在 14~18 周龄期间,SHR 组大鼠痛阈增加,与同龄 WKY 组大鼠比较,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。而旋转耐受时间缩短,与同龄 WKY 组大鼠比较,差异具有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。

2.5 两组大鼠体重变化比较

表 2 示,随着周龄的增加,SHR 大鼠较 WKY 组体重增加缓慢,18 周龄时与 WKY 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 两组大鼠的血压及心率变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 鼠数 | 周龄 | 血压(mmHg)     | 心率(次/分钟) |
|-------|----|----|--------------|----------|
| WKY 组 | 10 | 14 | 99.7±9.4     | 381±31   |
|       | 10 | 15 | 101.1±6.1    | 397±19   |
|       | 10 | 16 | 97.2±10.5    | 396±36   |
|       | 10 | 17 | 101.1±6.6    | 408±12   |
|       | 10 | 18 | 101.8±7.1    | 407±17   |
| SHR 组 | 10 | 14 | 156.3±17.4** | 430±19** |
|       | 10 | 15 | 171.8±17.0** | 452±36** |
|       | 10 | 16 | 174.2±9.3**  | 430±19*  |
|       | 10 | 17 | 171.9±7.5**  | 450±25** |
|       | 10 | 18 | 174.4±10.4** | 442±24** |

与同周龄 WKY 组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

表 2 14~18 周龄大鼠易激惹程度、眼球突出度、体重、痛阈及旋转耐受时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 鼠数 | 周龄 | 易激惹程度(分)    | 眼球突出(mm)    | 体重(g)       | 痛阈(s)      | 旋转耐受时间(s)   |
|-------|----|----|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| WKY 组 | 10 | 14 | 0.60±0.52   | 2.95±0.50   | 320.3±15.6  | 7.2±2.1    | 74.5±38.4   |
|       | 10 | 15 | 0.50±0.53   | 3.00±0.33   | 331.6±16.5  | 6.7±1.6    | 78.6±34.6   |
|       | 10 | 16 | 0.40±0.70   | 3.05±0.37   | 350.3±18.5  | 9.1±2.9    | 77.7±41.8   |
|       | 10 | 17 | 0.60±0.51   | 3.10±0.32   | 355.7±17.5  | 8.3±2.8    | 91.4±39.1   |
|       | 10 | 18 | 0.50±0.53   | 3.20±0.25   | 363.4±18.3  | 9.3±2.5    | 82.3±45.6   |
| SHR 组 | 10 | 14 | 1.80±0.63** | 4.45±0.50** | 323.2±13.7  | 16.4±3.5** | 30.7±23.1** |
|       | 10 | 15 | 1.20±0.63*  | 4.20±0.42** | 340.4±23.7  | 17.2±2.5** | 34.5±32.4** |
|       | 10 | 16 | 1.40±0.97*  | 4.35±0.53** | 347.2±17.4  | 13.9±4.1** | 36.1±27.0*  |
|       | 10 | 17 | 1.50±0.85*  | 4.15±0.47** | 340.4±23.4  | 13.7±3.4** | 31.4±19.0** |
|       | 10 | 18 | 1.90±0.88** | 3.95±0.44** | 343.8±19.1* | 12.5±2.1** | 26.5±17.8** |

与同周龄 WKY 组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

### 3 讨论

SHR 是国际公认的原发性高血压实验研究的动物模型。既往研究表明,SHR 的症状、体征、组织学、病理学及生化指标等,都随周龄增长而发生变化<sup>[5,6]</sup>。如果对这些表现进行辨析,也应该具有相应的中医证候属性,并且伴随疾病的进展,其证候属性也会同人类患病一样发生阶段性的变化,但至今少有人对 SHR 的证候属性进行系统的研究。

我们系统检索了 SHR 的生物学特征研究文献,以及临床高血压的辨证分型标准以及中医动物模型证候属性研究等文献,并参照临床证候观察量表设计标准,初步确定了 SHR 证候属性观察指标,将临床定性的问诊内容,尽可能代以定量或半定量的同等意义的观察和测试指标,即将高血压临床中所表现的眩晕、头痛、面红目赤、烦躁易怒、心悸、便秘、尿赤、舌象等四诊信息,转化为一般行为、旋转耐受时间、痛阈、易激惹程度、饮水量、饮食量、大小便状况、毛发色泽、毛发生长速度、体温、体重、舌象、眼球突出度、眼结膜色度、血压、心率等宏观表征和行为学指标的观察,并建立了相应的观察和测定方法以及操作规范,采用上述方法,本研究针对早期 SHR 的证候属性进行了初步的宏观表征及行为学研究。

研究结果表明,14~18 周龄 SHR 早期的血压有随周龄增长而逐渐上升之势,心率也明显偏高。另外还可观察到此期 SHR 具有易激惹程度增加,精神紧张,痛阈提高,旋转耐受时间降低,眼球明显突出,眼结膜色淡,体重减轻,毛色发黄而无光泽,毛发脱落较多,小便颜色偏黄,大便颗粒较小、质地较干,舌红等现象。伴随血压上升,出现旋转耐受时间降低,提示有眩晕症状;出现痛阈增加,提示长期高血压可能存在慢性头痛,从而对疼痛的耐受性增加;出现易激惹程度增加,精神紧张,提示有急躁易怒症状;出现体重减轻,毛色发黄而无光泽,毛发脱落较多,提示火热灼津;出现心率偏快,提示有心悸脉数;出现小便颜色偏黄,大便颗粒较小、质地较干,舌质发红,提示便秘,尿赤,舌红。综合辨析所得到的信息,基本符合高血压中医辨证分型中肝火上炎证的诊断。因此 SHR 作为经典的高血压疾病模型,本身即存在可以辨析的证候表现,根据研究结果可以初步判定,SHR 早期阶段(14~18 周龄)的中医证候属性类似人类高血压肝火上炎证。下一步将增加观察样本数,并通过证候相关的实验室检测指标及药物反证研究,进一步确认其证候属性,这将为中医药防治高血压的研究提供一种较为理想的病证结合动物模型奠定基础。

我们还在实验过程中观察到,与同龄的 WKY 大鼠相比,14~18 周龄 SHR 普遍存在眼结膜颜色变淡的现象,与高血压引起的眼压增加等因素有关,与正常大鼠相比眼结膜色淡却与高血压临床所见的目赤相反,其原因可能与眼底动脉痉挛及硬化造成的局部水肿、炎性反应等有关。提示我们,实验动物毕竟与人存在差异,难以完全参照临床的辨证标准和模式,应结合实验动物固有的生物学特征,将得到的信息进行抽象概括,进而归属其证候类型。

### 参考文献

- [1] 屈会化,赵琰,王庆国. 自发性疾病动物模型的中医证候特征辨析思路与方法. 中华中医药学刊, 2007, 25(12): 2506~2508.
- [2] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 1991: 805~810.
- [3] 肖纯,金益强,胡随瑜,等. 潜阳方对高血压肝阳上亢证大鼠模型的实验研究. 湖南中医学院学报, 1999, 19(2): 8~10.
- [4] Kleiser B, Van Reempts J, Van Deuren B, et al. Favourable effect of flunarizine on the recovery from hemiparalysis in rats with intracerebral hematomas. Neurosci Lett, 1989, 103(2): 225~228.
- [5] Fukuda S, Tsuchikura S, Iida H. Age-related changes in blood pressure, hematological values, concentrations of serum biochemical constituents and weights of organs in the SHR/Izm, SHRSP/Izm and WKY/Izm. Exp Anim, 2004, 53(1): 67~72.
- [6] Ndisang JF, Wang R. Age-related alterations in soluble guanylyl cyclase and cGMP pathway in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens, 2003, 21(6): 1117~1124.

(收稿日期: 2007-05-23; 修回日期: 2007-10-18)

[编辑: 邓 媛]

### 传统医药临床应用与研究学术交流会征稿通知

为研究我国传统医药在理论和实践上的有益探索,拟于 2008 年 9 月在南京举行“传统医药临床应用与研究学术交流会”。征稿如下:传统医药在继承、创新、现代化研究等方面的理论探讨与实践探索;传统医药疗法治疗各种疾病的临证思路与方法。请注明“会议”字样。

为研究我国各地医生医案中的学术精华,我们拟将汇编《当代名医临床医案研究》。征稿如下:临床各科医案医论的整理与经验总结,包括个案分析、误诊医案分析、论述、论著等。请注明“医案”字样。

为研究我国各地优秀医疗专家的学术思想、临证经验、从医轨迹,我们拟将编纂《当代中国优秀医疗专家》,编纂分“上卷·专家经验”主要征集我国各地知名医生临床诊治各种疾病的思路与方法,治疗方法包括中药内服外用、针灸、推拿、理疗、膏药等方面的病例报告、研究、经验总结。“下卷·专家业绩”主要征集我国各地知名医生的简历,在简历中要详细介绍学术成就、业绩、及联系方式等。请注明“上卷”、“下卷”。

录用稿件将按《著作权法》发放稿酬,细则请见录用通知。截稿日期:2008 年 6 月 30 日。稿件请寄:江苏省南京市商埠街 27 号南京聚杰医药科技研究中心刘凤国收,邮编:210011,电话:(025) 86054929、86054939。电子邮件:tg@huaxia120.com。