

• 综 述 •

支气管哮喘病证结合动物模型建立方法的研究进展*

蓝凤齐¹, 唐汉庆^{2△}, 黄岑汉², 刘燕平¹, 张世田², 黄小珊¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000)

摘要: 总结近 5 年支气管哮喘动物中医病因造模的相关文献,从冷哮证、热哮证、虚哮证等方面综述其现代动物模型制备的最新进展,为支气管哮喘中医病证结合动物模型制备提供参考依据。

关键词: 支气管哮喘; 病证结合; 动物模型; 证候; 方证相关; 辨证论治; 研究思路

中图分类号: R256.12

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)06-0098-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.06.029

全球哮喘防治倡议新观点认为支气管哮喘是一种气道慢性炎症为特点的异质性疾病,具有多变的呼吸道症状(如咳嗽、喘息、气促及胸闷)和可变的呼气气流受限等特点^[1-3]。中华中医药学会肺系病专业委员会制定的支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)及支气管哮喘中医诊疗专家共识(2012)指出:本病多属于中医学“哮病”范畴。由于病势缠绵、迁延难愈,被列为四大顽症之一^[4]。哮喘是全球性的社会健康问题^[5],全球约有 3 亿、我国约有 3000 万患者^[6],发病率仍逐年上升^[7],给广大家庭带来了经济和精神负担。支气管哮喘证型较多,临床常见证包括实证类、虚证类和兼证类等 3 类 10 证^[8],其中外寒内饮证、寒饮蕴肺证属“冷哮”;痰热壅肺证、湿热证属“热哮”;肺气虚证、脾气虚证、肾气虚证、肾阳虚证属“虚哮”^[9]。许多学者对这些证型的病证结合模型的建立方法、条件及对象进行了相关的研究,现将近 5 年该方面的研究进展作一综述。

1 冷(寒)哮证

冷哮证多为典型过敏性(外源性)哮喘,有明确的过敏源^[10],是哮喘的常见类型,也是大多数哮喘发病的初始阶段。程氏^[11]选择 SPF 级雌性 BALB/c 小鼠,采用卵蛋白(ovalbumin, OVA)致敏激发复制单纯哮喘模型,在此基础上通过寒冷刺激建立寒哮模型,并通过小青龙汤进行药物反证。造模后,小鼠肺组织和

支气管黏膜下层出现典型的炎性浸润,小鼠在喘息基础上出现恶寒、扎堆少动、四肢不温、弓背毛耸、喷嚏、流清涕、唇周发白等寒证症候群,提示寒哮小鼠造模成功。经小青龙汤灌胃治疗后,小鼠肺组织病理改变和寒性证候表现均得到明显改善。严氏^[12]选用 SPF 级雄性 SD 大鼠建立冷哮模型,其造模方法、肺组织病理学改变及证候表现与程氏相同,并通过射干麻黄汤与三子养亲汤化裁而成的平喘宁进行药物反证。实验证明^[13]平喘宁可通过抑制 SD 大鼠肺组织中炎症因子、细胞因子的释放而减轻气道炎症和气道重塑来治疗冷哮。寒饮蕴肺证贯穿于冷哮的发生发展和变化之中,是由于外寒引动伏于肺间的寒饮而发为冷哮^[14]。刘氏^[15]依据“劳则气耗”“形寒饮冷则伤肺”的理论,选用 SPF 级 Wistar 雄性大鼠,采用 OVA 致敏激发+冰箱冷冻、冰水饲养、温水中游泳等多因素建立寒饮蕴肺证哮喘大鼠模型。造模后大鼠喘息,有哮鸣音,呼吸急促,精神萎靡,形体消瘦,四肢不温,喜扎堆,蜷卧不动,皮毛无光泽、脱落现象较为严重,与哮喘寒饮蕴肺证患者临床症状相符,且炎症指标 IL-5 和 IL-13 含量明显增多。并通过小青龙汤、温阳化饮方进行反证性治疗,治疗组大鼠行为学及炎症因子等方面的改善明显,证实造模成功。鲁氏^[16]采用腹腔注射 OVA 致敏,后将豚鼠置于冰水中浸泡的方法建立寒饮蕴肺证哮喘豚鼠模型。并与单纯哮喘

* 基金项目: 国家自然科学基金(81760759)

收稿日期: 2017-11-27

作者简介: 蓝凤齐(1992-),女,广西南宁人,在读硕士研究生,研究方向:中医诊法与辨证的客观化、规范化研究。

△通信作者: 唐汉庆, E-mail: phdtanghanqing@163.com

模型组比较,寒饮蕴肺证哮喘模型组能延长引喘潜伏期,降低哮喘反应级,表明了寒饮蕴肺证哮喘模型的可信性。

2 热哮证

热哮证多属内源性、混合性哮喘,大多有呼吸道感染,以感染和炎性细胞浸润为主,故白细胞和中性粒细胞明显增高^[17]。严氏^[18]采用 OVA 腹腔注射致敏+细菌脂多糖鼻滴致热复制大鼠热哮模型。其方法为:选用雄性 SD 大鼠,在第 1 天、第 8 天腹腔注射 10%OVA 1mL 致敏,同时 10%水合氯醛麻醉大鼠后,用移液管鼻滴 40 μ L LPS 稀释液入大鼠双侧鼻孔,从第 15 天开始每天以 1% OVA 溶液超声雾化诱喘 30min,连续 7d。造模后大鼠出现发热、汗出、口渴、烦躁、点头、喘促等热象,大鼠支气管及肺血管周围出现以中性粒细胞和嗜酸粒细胞浸润为主的病理形态学改变,是热哮大鼠模型成功的标志,该造模方法比单纯 OVA 致敏的哮喘大鼠模型更加符合中医热哮证型。卢氏等^[19]采用“高脂饲料饮食+湿热环境+大肠杆菌灌胃+哮喘激发”建立湿热证哮喘 SD 大鼠模型,造模后大鼠症状及体征符合湿热证哮喘模型诊断标准。经加味茵陈蒿汤干预后,模型大鼠诸症状及体征均明显改善,并可能通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路表达显著减轻湿热哮喘大鼠气道炎症和气道重塑^[20]。

3 虚哮证

3.1 脾虚证

苗氏^[21-22]采用饮食不节、过度疲劳和苦寒泄下等多因素建立脾虚大鼠模型,大鼠出现消瘦、进食进水量减少,腹泻、便溏,倦怠少动,皮毛光泽度下降等变化,提示造模成功。在脾虚造模成功后,采用 OVA 致敏和连续激发的方法建立哮喘模型,以激发时大鼠出现呼吸喘促、点头、腹肌抽动等呼吸困难症状提示哮喘模型造模成功。经培土生金法干预后,气道炎症和气道黏液高分泌明显改善^[23-24]。孙氏^[25]采用连续 7d 灌胃给予大黄煎剂的方法建立脾气虚小鼠模型,造模过程中小鼠出现体重下降、体温下降、便溏、倦怠少动等现象。造脾气虚模型 3 周后,采用 OVA 混悬液腹腔注射致敏+雾化器喷雾激发造哮喘模型,以激发时小鼠出现呼吸急促、耳廓发红等症状为造模成功。

3.2 肾气虚证

郑氏^[26]选用 SPF 级雄性 SD 大鼠,在单纯哮喘造

模的基础上,应用惊恐应激、悬吊应激和游泳疲劳法建立肾气虚哮喘病证结合大鼠模型。研究发现^[17-28]:血清 T、T₄、COR 在一定程度上反映机体哮喘发病和肾气虚的情况。造模大鼠出现拱背蜷卧,皮毛无光泽,体重增幅减小,食量减少,行动迟缓,悬尾抵抗力减弱,游泳时间缩短;哮喘激发后出现喘息、双肺闻及哮鸣音、呼吸困难、咳嗽、五官紫绀、尿便失禁等表现。随着实验的逐步进行上述症状和体征均有加重,且 T、T₄、COR 值明显呈降低趋势。并用益肾喘宁汤进行以方测证,中药干预后,大鼠毛发有光泽且逐渐变密,食量和体质量增加,整体活动状态得到逐渐改善,验证肾气虚哮喘大鼠模型建立成功。厉氏^[29]采用 OVA 致敏及激发诱喘建立肺气虚哮喘小鼠模型;在此基础上,使啮齿类动物因领地占领引起攻击模拟“恐伤肾”建立肾气虚模型。其方法为:选用鼠龄偏小的白色雄性 Balb/c 小鼠,OVA 致敏及雾化吸入诱喘后,第 22~24 天、第 26~28 天应激,即将鼠龄偏大、单笼饲养、攻击性强的一只黑色 C57BL/6J 小鼠作为入侵者放入有 3 只 Balb/c 小鼠的笼子里,使双方在同一饲养笼里相处 2h 后,将入侵者送回原饲养笼子。Balb/c 小鼠与 C57BL/6J 小鼠同笼期间,Balb/c 小鼠出现逃跑、双上肢抬起直立、蜷缩不动等类似服从行为学改变,且可能因“恐伤肾”致肾气不固而小便量增多。应激结束后,小鼠在旷场试验中表现出欲逃离,恐慌、焦虑的情绪,及蜷缩、反应迟钝、自主活动减少等类似肾气虚症状。除上述肾气虚症状外,在 OVA 激发过程中,小鼠呼吸急促、喷嚏、咳嗽、频繁洗面,随着激发次数的增多,出现毛色干枯、蜷缩倦怠、体重下降等类似肺气虚症状,肺组织病理 HE 染色显示小鼠肺组织周围血管、气管炎细胞浸润尤其是 EOS,上皮损伤及水肿情况明显。提示肺肾气虚哮喘模型建立成功。

3.3 肾阳虚证

有关肾阳虚模型的研究中,采取的造模方法主要分为药物造模、手术造模、中医病因造模,并且常常采取多因素复合造模。嵇氏等^[30]分别采用手术切除双侧全部肾上腺和注射氢化可的松建立肾阳虚大鼠模型^[31-32],再通过 OVA 致敏激发哮喘^[33]。并对不同造模方法对模型质量的影响进行对比研究。结果显示,两组大鼠模型均出现了拱背、蜷缩、脱毛、爪甲颜色变浅、食少、便溏、多尿、体重减轻、肛温降低、自主

活动次数减少等一系列机能衰减的症状体征,符合肾阳虚证候表现;OVA致敏激发后,除哮喘症状外,大鼠还存在较严重的炎症细胞浸润,说明肾阳虚证哮喘模型建立成功。在造模方面,氢化可的松组操作简便、对大鼠创伤少、不会造成不可逆损害且造模成本低;而手术组可以排除氢化可的松药物对实验结果产生的影响,获得的实验数据更可靠。陈氏^[34]采用灌胃地塞米松混悬液+腹腔注射OVA致敏及雾化激发的方法建立肾阳虚哮喘大鼠模型。大鼠出现消瘦,蜷缩,毛发无光泽,行动迟缓,反应迟钝,体温下降,大便粘软臭秽,有间断性明显哮鸣音,提示造模成功。

3.4 阴虚证

王氏^[35]采用腹腔注射、皮下注射OVA致敏及超声雾化吸入OVA激发复制哮喘BALB/c小鼠模型,在此基础上采用甲状腺素灌胃建立阴虚模型。小鼠出现抓鼻、挠痒及哮喘发作症状等哮喘行为学指标,肺功能明显下降,支气管壁炎性细胞浸润程度明显,提示哮喘造模成功。同时小鼠进食与饮水量明显增加,而体质量增长缓慢,肺组织湿重/干重比值下降,显示小鼠处于阴虚阳亢状态。应用当归干预治疗,发现其可通过抑制IL-4、IL-13、IL-17、TNF- α 的表达而缓解肺组织炎症反应^[36-39]。王氏^[40]采用SPF级SD雄性大鼠,在普通哮喘模型制备成功的基础上,注射地塞米松建立肾阴阳虚模型。激发后典型表现为呼吸急促,严重者呼吸减慢,节律不齐,喷嚏或咳嗽,活动明显减少或俯卧不动等哮喘症状及体质量明显减轻,毛发少泽,口鼻、四肢和尾尖轻度紫绀,小便量多,时有稀便,行动呆钝,饮水增多等阴阳两虚症状。

4 肝郁肺虚证

历代医家多将哮喘、喘证与肺脾肾联系在一起,忽视了肝脏的重要性。哮喘发作与肝密切相关,发作多在夜半丑时以后,按地支十二经流注理论,丑时为肝气所主,肝旺而侮肺^[41],且每遇情志刺激而诱发,肝郁气逆,肺失肃降而咳^[42]。李氏^[43]运用OVA混合液致敏联合束缚制动建立肝气郁结证哮喘大鼠模型。观察大鼠临床表现、肺通气功能、肺组织病理学变化,结果显示模型大鼠呼吸急促,咳呛,喷嚏,闻及喉中哮鸣音,毛色晦暗无光泽,食少便溏,肺通气功能下降,肺组织中炎症细胞浸润明显,符合哮喘症状特点。同时出现抓咬、烦躁不宁,或反应迟钝、行动迟缓等精神情绪证候特征,符合临床中肝气郁结证情

绪障碍以及部分躯体症状。王氏等^[44]采用OVA致敏激发基础上,增加烟熏及激怒法多因素复合建立肝郁肺虚哮喘大鼠模型。幼龄大鼠肺常不足,阴液亏虚,烟熏过程中,逐渐出现间断咳嗽、精神萎靡、毛色枯黄无光泽、活动量减少、食量减少、体重增长缓慢等表现,提示肺虚。长期激怒致肝气郁结,表现为躲避、挣扎,烦躁不安,抓咬模具,容易激惹,自发活动增多。综上大鼠证候表现,提示模型符合肺虚肝郁中医证候特点。并用肝肺同治法反证了动物模型,使气机调畅而无犯肺致哮之虞^[45-47]。

5 支气管哮喘病证结合动物模型研究现状

目前建立支气管哮喘病证结合动物模型有3种常用方法:①先复制哮喘动物模型,再施以中医病因建立相应的证候;②在中医药理论指导下建立相应证候动物模型,再致敏激发哮喘;③对哮喘动物模型进行辨证建立的病证结合模型。造模后从症候表现、客观指标及方药反证等方面进行分析,无论哪种方法,模型必须反映疾病和证候双重特点^[48]。最常用的复制哮喘模型方法为OVA法,即采用OVA通过致敏与激发两步来复制哮喘动物模型^[49]。其原理主要是注射致敏物质OVA后产生I型变态反应且雾化激发后能产生速发相与迟发相哮喘反应。常见的激发方式主要有雾化吸入和鼻滴给药,其中雾化吸入激发小鼠状态较好,致死率低,使用更为广泛^[50]。

6 问题与展望

目前,支气管哮喘病证结合动物模型还存在以下问题:①支气管哮喘病证结合动物模型以证候特征为客观评价指标,判断过程中存在较大误差,缺乏量化指标,如一些主要靠主观判断的望诊(望皮肤、皮毛、虚实、神色、运动步态)等。②动物模型与临床实际比拟性较差。临床上,虚证多是因先天禀赋不足,后天失养所致的慢性病程,但虚证动物模型考虑的是正常机体病因影响下的病理变化,使“虚证”模型变成了“急证”模型。③“以方测证”方法还存在方法学上的缺陷。目前运用方药反证动物模型的实验研究,多是选出一组方药对动物所属证型作出结论性判断,缺乏阴性对照和阳性对照,难以保证这组方药在认定动物模型病证属性方面具有排它性或特异性。病证结合动物模型的研究,特别是其规范化和标准化研究,还有很多理论和技术问题需要逐步解决,这对于支气管哮喘病理研究和中医药治疗效果判定

及原理揭示具有积极意义,进而惠及更多的哮喘患者。

参考文献:

- [1] 孙婉璐, 陈亚红. 2016 版全球哮喘防治倡议更新简介[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(7): 33-40.
- [2] Wong JJ, Lee JH, Turner DA, et al. A review of the use of adjunctive therapies in severe acute asthma exacerbation in critically ill children [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2014, 8(4): 423-441.
- [3] 冯帅, 陈波, 尹晓文, 等. 脑源性神经营养因子与儿童哮喘严重程度关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 167-170.
- [4] 张君, 邵素菊, 任重, 等. “三穴五针法”治疗寒饮伏肺型哮喘 98 例[J]. 中医研究, 2017, 30(9): 34-37.
- [5] 刘国梁, 林江涛, 陈萍, 等. 支气管哮喘对中国患者生活及情感影响及相关因素的调查分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(3): 232-235.
- [6] 刘传合, 洪建国, 尚云晓, 等. 中国 16 城市儿童哮喘患病率 20 年对比研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(8): 596-600.
- [7] 崔晓红. 合理用药治疗支气管哮喘患者的探讨 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(22): 756-757.
- [8] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. 支气管哮喘不同时期证候演变规律的临床调查研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(2): 136-139.
- [9] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. 支气管哮喘证候诊断的第二轮专家问卷调查分析 [C]//中华中医药学会第十八次全国中医肺系病学术交流大会暨青年委员会成立大会论文选编上册. 中华中医药学会肺系病分会. 合肥, 2014: 443-451.
- [10] 苏成程, 章匀, 唐艳芬, 等. 哮喘病各证型发病特点与微观指标分析[J]. 山西中医, 2012, 28(3): 14-15.
- [11] 程鹏举. 小青龙汤对寒性哮喘小鼠 TSLP 炎症启动因子的调控作用[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [12] 严郑元. 平喘宁调节寒哮大鼠肺组织 EGF、RAF、ERK2、P-ERK2、MEK2、C-JUN 干预气道重塑的研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- [13] 方向明, 朱佳琪, 王智星. 平喘宁对哮喘大鼠 Bcl-2, Bax, EGF mRNA 及 PDGF mRNA 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24): 88-93.
- [14] 范戈, 柴茂山. 从阳虚寒饮论治冷哮[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(3): 216-217.
- [15] 刘明. 支气管哮喘寒饮蕴肺证大鼠气道炎症机理及温阳化饮方作用机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [16] 鲁湘鄂, 关业枝, 刘静, 等. 喘平滴丸对卵白蛋白诱发哮喘结合寒饮蕴肺证豚鼠的药效学初步研究 [J]. 北方药学, 2016, 13(1): 97-98.
- [17] 严郑元, 方向明. 国内近年关于哮喘分型与微观指标关系的探讨 [J]. 中医临床杂志, 2015, 27(1): 11-13.
- [18] 严郑元. 中医热哮大鼠模型的建立 [J]. 今日健康, 2014(2): 212.
- [19] 卢立伟, 李燕宁, 周朋, 等. 湿热证哮喘大鼠模型的建立及评价[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(10): 771-774.
- [20] 卢立伟, 李燕宁, 吴金勇, 等. 加味茵陈蒿汤对湿热哮喘大鼠气道重塑的作用及机制研究[J]. 中医药导报, 2016, 22(5): 21-24.
- [21] 苗兰英, 郭隽馥, 赵丹玉, 等. 培土生金法对脾虚哮喘模型大鼠 NF- κ B 表达的影响 [J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(3): 208-212.
- [22] 苗兰英, 王艳杰, 郭隽馥, 等. 培土生金法对脾虚哮喘大鼠模型水通道蛋白 5 表达的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(2): 118-121.
- [23] 魏庆宇. 补脾益气中药对哮喘大鼠气道炎症调节作用的实验研究(摘要)[C]//第八次全国中西医结合变态反应学术会议暨首届深圳市中西医结合变态反应学术会议暨第十届深圳呼吸论坛论文汇编. 深圳: 中国中西医结合学会、中国中西医结合学会变态反应专业委员会, 2016: 2.
- [24] 刘燕, 张庆祥, 刘明. 中医脾肺关系及“培土生金”理论的现代研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(6): 1146-1149.
- [25] 孙丽平. 益气固本胶囊调控脾气虚哮喘小鼠血清 IL-2、IL-10、IL-12 的实验研究[C]//中华中医药学会儿科分会第三十一次学术大会论文汇编. 昆明: 中华中医药学会儿科分会, 2014: 3.
- [26] 郑小伟, 宋红, 王颖, 等. 肾气虚哮喘模型及中西药联合干预的实验研究 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(2): 129-131.
- [27] Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, et al. Reduced basal salivary cortisol in children with asthma and allergic rhinitis[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(11): 1705-1711.
- [28] 马斌, 田洁, 刘艳, 等. 实验性自身免疫性甲状腺炎小鼠体内 Th17 细胞检测的意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2011, 21(4): 319-321.
- [29] 厉蓓. 补肾益气方药治疗肺肾气(阳)虚型哮喘的现代临床及实验研究[D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- [30] 嵇冰, 寿旗扬, 崔凯恒, 等. 两种肾虚证支气管哮喘病证结合动物模型的建立与评价 [J]. 中医杂志, 2016, 57(23): 2032-2036.
- [31] 寿旗扬, 丁科, 周卫民, 等. 肾上腺切除肾虚大鼠佐剂性关节炎模型的建立 [J]. 甘肃中医学院学报,

- 2010, 27(4): 7-9.
- [32] 陈月圆, 孙丽平. 益气固本胶囊对肾虚哮喘模型小鼠脾淋巴细胞增殖功能及相关脏器指数影响的实验研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(1): 12-16.
- [33] Li B, Luo QL, Nurahmat M, et al. Establishment and comparison of combining disease and syndrome model of asthma with "kidney yang deficiency" and "abnormal savda" [J]. Evid Based Complement Alterna Med, 2013: 658364.
- [34] 陈博武, 贾茹, 钱晨, 等. 基于中医四诊方法对哮喘大鼠肾阳虚证模型建立的评价研究 [J]. 中国中医药科技, 2017, 24(5): 537-539.
- [35] 王志旺, 妥海燕, 任远, 等. BALB/c 小鼠阴虚型过敏性哮喘模型的建立与评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(9): 61-64.
- [36] 王志旺, 刘雪枫, 程小丽, 等. 当归对阴虚哮喘小鼠的平喘作用及肺组织中水通道蛋白 5 表达的影响[J]. 华西药理学杂志, 2016, 31(3): 235-238.
- [37] 王志旺, 刘雪枫, 妥海燕, 等. 当归对阴虚哮喘小鼠肺组织水通道蛋白 1 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 95-98.
- [38] 王志旺, 妥海燕, 任远, 等. 当归对阴虚哮喘小鼠模型 Th17 优势免疫应答的影响 [J]. 免疫学杂志, 2016, 32(1): 38-43.
- [39] 程小丽, 李荣科, 王志旺, 等. 当归对阴虚哮喘 BALB/c 小鼠 Th2 优势免疫应答的影响[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(3): 272-276.
- [40] 王培, 许利平, 金喜宏, 等. 糖皮质激素对哮喘模型大鼠肾阳虚证候演变的影响 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(1): 80-85.
- [41] 谢静思, 钟红梅. 疏肝解郁法治疗喘证[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(2): 52.
- [42] 蒋健. 郁证发微(十)——郁证喘咳论[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(5): 4-7.
- [43] 李长安. 心理应激哮喘大鼠模型的建立及调肝理肺法作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [44] 王文丽, 李冬梅, 施雷. 肝肺同治法风方治疗咳嗽变异性哮喘模型大鼠的疗效观察 [J]. 天津中医药, 2016, 33(8): 472-475.
- [45] 刘硕, 李耀辉. [J]. 临床医药文献杂志(电子版), 2017, 4(45): 8793.
- [46] 张新光, 薛征, 刘芳, 等. 虞坚尔教授“肝肺同治”儿童抽动症合并哮喘 1 例及临床分析 [J]. 世界中医药, 2015, 10(12): 1909-1911.
- [47] 段传皓, 张松青, 薛荃. 崔桐华老中医运用肝肺同治法治疗反复发作哮喘 1 例 [J]. 基层医学论坛, 2016, 20(2): 214-215.
- [48] 吕爱平. 病证结合动物模型研究: 从理论创新到技术挑战[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 6-7.
- [49] 马子凤, 尹磊淼, 冉君, 等. 小鼠过敏性哮喘模型制备的特点分析 [J]. 东南大学学报(医学版), 2014, 33(5): 650-655.
- [50] 袁丽粉, 乔建瓯, 王健. 建立小鼠哮喘模型两种不同方法的比较 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(8): 132-134.

(编辑:徐建平)

(上接第 88 页)

- [10] 韦日春, 刘秋燕. 中西医结合护理干预对稳定期慢性阻塞性肺疾病的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(14): 161-163.
- [11] Cruz J, Brooks D, Marques A. Walk2Bactive: A randomised controlled trial of a physical activity-focused behavioural intervention beyond pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chronic Respiratory Disease, 2016, 13(1): 57-66.
- [12] 李艳. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病疗效观察及护理方法[J]. 慢性病学杂志, 2015, 17(4): 421-422.
- [13] 陆静, 尹成, 张欣. 综合康复护理措施对老年慢性阻塞性肺病患者肺功能的影响分析 [J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(11): 83-84.
- [14] Bernocchi P, Scalvini S, Galli T, et al. A multidisciplinary telehealth program in patients with combined chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2016, 17(1): 462.
- [15] 贺胜男, 钮美娥, 倪静玉. 健康教育路径在慢性阻塞性肺疾病住院病人健康教育中的应用[J]. 护理研究, 2015, 29(5): 552-555.
- [16] 尹惠英. 综合性护理干预对慢性阻塞性肺疾病患者治疗效果的影响[J]. 母婴世界, 2017, 27(4): 204.
- [17] 伍绮荷. 老年慢性阻塞性肺疾病人性化护理干预临床分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 28(8): 155-156.
- [18] 梁艳. 老年慢性阻塞性肺疾病的中医护理干预效果观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(23): 140.
- [19] 阿依古力·克力木, 布阿提干姆·麦麦提. 临床护理干预对老年慢性阻塞性肺疾病患者生存质量的影响分析[J]. 东方食疗与保健, 2017, 21(12): 229.
- [20] 沈桂芝. 人性化护理干预应用于老年慢性阻塞性肺疾病护理中的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(8): 165-166.

(编辑:徐建平)