



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107157997 A

(43)申请公布日 2017.09.15

(21)申请号 201710229736.X

(22)申请日 2017.04.10

(71)申请人 江汉大学

地址 430056 湖北省武汉市沌口经济技术开发区新江大路8号

(72)发明人 凌智群 杨敏 黄念芳 艾永循

(74)专利代理机构 北京华沛德权律师事务所
11302

代理人 房德权

(51) Int. Cl.

A61K 31/475(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

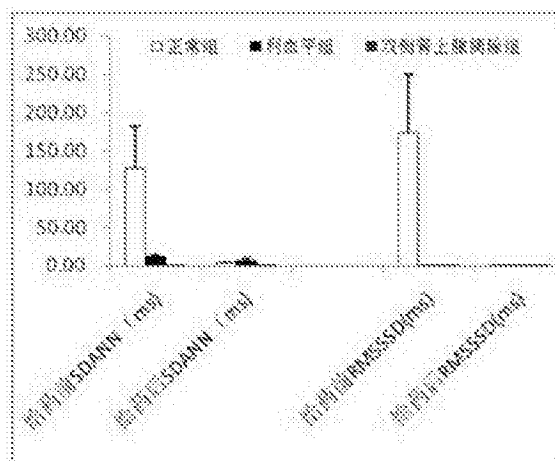
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

一种基于心率变异性的动物模型的构建方法及其应用

(57)摘要

本发明提供了一种基于心率变异性作为检测指标的动物模型的构建方法及其应用,属于实验动物技术领域。该构建方法通过利血平诱导而形成的,在实验动物皮下注射0.01~10mg/kg.d的利血平,每天一次,连续3~60天,观察心率变异值。本发明提出了利用利血平诱导的、基于心率变异性作为检测指标的动物模型构建方法,该构建无创,低成本,周期短,可重复,不仅可以模拟脾虚症、抑郁症的部分病理生理变化,作为一种新的医药研究手段来探讨相关分子机理机制和建立药物筛选平台,而且还具有中、西医理论融合特色,为临床研究相关疾病发病机制、诊断治疗相关疾病以及筛选、研究治疗相关疾病药物创造条件,具有好的应用前景。



1. 一种基于心率变异性的动物模型的构建方法,其特征在于,所述构建方法是以心率变异性作为检测指标、通过利血平诱导而形成的。
2. 根据权利要求1所述的基于心率变异性的动物模型的构建方法,其特征在于,在实验动物皮下注射0.01~10mg/kg.d的利血平,每天一次,连续3~60天,观察心率变异值。
3. 根据权利要求2所述的基于心率变异性的动物模型的构建方法,其特征在于,所述在实验动物皮下注射利血平期间每日口服灌胃动物番泻叶、芒硝、大黄或大承气汤中至少一种的生药浸煎液。
4. 根据权利要求3所述的基于心率变异性的动物模型的构建方法,其特征在于,所述生药浸煎液每1ML含1g广豆根、旋覆花、槟榔中至少一种,口服灌胃剂量为每100g体重灌0.2-4.0ML。
5. 根据权利要求4所述的基于心率变异性的动物模型的构建方法,其特征在于,所述生药浸煎液的PH值为 $2 \leq \text{PH} < 7$ 。
6. 根据权利要求5所述的基于心率变异性的动物模型的构建方法,其特征在于,所述生药浸煎液的温度为 4°C 。
7. 根据权利要求1所述的基于心率变异性的动物模型的构建方法,其特征在于,在实验动物静脉一次性注射利血平0.01~10mg/kg.d,观察心率变异值。
8. 根据权利要求1至7任一项所述的基于心率变异性的动物模型的构建方法,其特征在于是以心率变异性作为检测指标、通过利血平诱导而形成的,所述实验动物为小鼠、大鼠、驴、兔。
9. 基于心率变异性的动物模型的应用,其特征在于是以心率变异性作为检测指标、通过利血平诱导而形成的,所述动物模型可以用于脾虚症的建模。
10. 根据权利要求9所述的基于心率变异性的动物模型的应用,其特征在于是以心率变异性作为检测指标、通过利血平诱导而形成的,所述动物模型可以用于抑郁症的建模。

一种基于心率变异性的动物模型的构建方法及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于实验动物技术领域,特别涉及一种基于心率变异性作为检测指标的动物模型的构建方法及其应用。

背景技术

[0002] 心率变异性(heart rate variability,HRV)是心电图R-R间期的微小涨落,反映了交感神经和副交感神经(迷走神经)活动的紧张性和平衡性。心率变异性降低反映迷走神经张力减弱,交感神经张力增强,说明自主神经系统功能下降。当自主神经系统处于机体应激状态时,会激活交感神经系统释放儿茶酚胺类激素,如去甲肾上腺素,肾上腺素,5-羟色胺等,伴随着自主神经系统功能增强,机体心率加快、汗腺分泌增加、细支气管扩张等。

[0003] 自1965年HRV的临床意义被认识到以来,HRV已有肯定应用价值的领域如急性心肌梗死和糖尿病,以及阵发性心律失常、心力衰竭、高血压、冠心病等,显示出HRV的监测对疾病早期诊断、病中监护和预后评估等有重大意义。目前HRV的分析方法主要有基于线性分析的时域分析、频域分析和非线性分析这三类,前两种分析HRV方法已经很成熟,其中常用的时域分析法指标包括:均值标准差(SDANN),差值均方的平方根(RMSSD),PNN50(相邻间期差值>50ms的百分比,)等,常用的频域分析法指标包括:总功率(TP)、高频(HF)、超低频(UHF)、极低频(VLF)、低频(LF)等,LF/HF提示交感神经和迷走神经张力的平衡状态,并广泛地应用在临床评价和各种生理实验中。HRV作为一种公认的无创性定量自主神经系统功能评价指标,近年来临床医务工作者越来越关注HRV分析在诸如功能性消化不良、肠易激综合征、失眠症、抑郁症、精神障碍、神经官能症等疾病的临床意义。

[0004] 脾胃为后天之本,气血生化之源,脾的主要功能是主运化、主升清和统摄血液,对于整个人体的生命活动至关重要,是一身气机升降的枢纽,是长养五脏六腑之根,是一身正气的源泉,是人体抗邪防病、愈病康复、保养生生之气、延年益寿的根本。金元四大家的李杲在《脾胃论》中不仅提到“百病皆由脾胃衰而生也”,而且将脾胃与元气联系起来,元气是人体健康之源,脾胃伤则元气不充,中医脾虚是一组比较集中地反映脾胃各种生理功能不足的综合证。脾虚可导致脏腑虚损、气血虚弱,从而导致疾病、加速衰老的进程。“脾在志为思”,脾具有思考、思虑的功能。脾气健运,水谷精微充足,气血旺盛,则遇事能够周密思考,从而协助心神正确处理事务,提升自我调节的功能。“思伤脾”,一旦过渡思虑或所思不遂,就会影响气的正常运行,导致脾气壅塞结滞,影响运化功能,出现纳少、腹胀、便溏、肢体倦怠、少气懒言、消瘦等症状,人的自我调节能力下降。随着现代社会工作节奏日益加快,临床上具有自主神经功能失衡的多种疾病中,往往常见伴有中医辨证的脾虚证候,各种因素导致类似相关症状的亚健康人群临床多见,如果有诊断脾虚证的客观量化指标,则可有助于诊断或鉴别诊断,或用药后客观地及时追踪治疗效果。

[0005] 脾虚包括脾气虚、脾阳虚、脾阴虚及脾虚兼证等多种证型。脾虚动物模型的建立推动了与脾虚相关的现代医药实验研究。利血平脾虚证动物模型为采用副交感神经功能亢进法建立的脾虚模型,不仅应用多和适应范围广,而且可靠性和重现性强,具有简便、经济、易

行的特点。副交感神经功能亢进法原理：利血平主要影响节后交感神经末梢递质去甲肾上腺素的储存和释放，并能降低脑内和外周神经中单胺类递质（如去甲肾上腺素、肾上腺素、5-羟色胺等）的含量，从而降低交感神经的功能，使副交感神经功能相对或绝对亢进，同时又引起腹泻而耗气。适量利血平制成的脾虚模型与临床上患者自主神经功能紊乱相一致。

[0006] 抑郁症是一组以情感障碍为突出表现的心理疾病，表现为一种持久的抑郁状态，伴情绪低落、躯体不适和睡眠障碍等症状。目前关于抗抑郁药物作用机理的认识，包括单胺类神经递质及其受体、细胞信号传导通路中的关键调节因子、各种神经肽、神经营养因子、NMDA受体、HPA轴和HPT轴、炎症细胞因子等。

[0007] 腹腔注射利血平构建抑郁症模型已被广泛应用。对利血平引起的行为和生理变化的拮抗是最早发展的抑郁症动物模型。利血平为受体阻断剂，主要抑制囊泡膜胺泵对儿茶酚胺类神经递质的主动摄取过程，使囊泡内贮存的神经递质逐渐耗竭，当神经递质排空后，必须等待新的囊泡形成，才能恢复神经功能，并且神经递质的合成需要一定时间，神经递质排空后再加大剂量也没有神经递质释放。而留在囊泡外神经递质，易被单胺氧化酶降解，从而使儿茶酚胺类神经递质如NE、E、5-HT耗竭，引起行为和生理上的变化。从模型构建的机理来说，利血平脾虚证动物模型与利血平抑郁症动物模型都是与利血平耗竭儿茶酚胺类神经递质有关，都涉及到自主神经调节作用。

[0008] 因此，HRV的变化，作为一个无创性定量评价指标，利用利血平诱导的动物模型，能很好地反映出脾虚证或抑郁症建模是否成功。但是现有的技术中均没有该技术的提出和记载。

发明内容

[0009] 为解决上述问题，本发明提供了一种基于心率变异性作为检测指标的动物模型的构建方法及其应用。

[0010] 一种基于心率变异性的动物模型的构建方法，所述构建方法是以心率变异性作为检测指标、通过利血平诱导而形成的。

[0011] 进一步地，在实验动物皮下注射0.01~10mg/kg.d的利血平，每天一次，连续3~60天，观察心率变异值。

[0012] 进一步地，所述在实验动物皮下注射利血平期间每日口服灌胃动物番泻叶、芒硝、大黄或大承气汤中至少一种的生药浸煎液。

[0013] 优选地，所述生药浸煎液每1ML含1g广豆根、旋覆花、槟榔中至少一种，口服灌胃剂量为每100g体重灌0.2-4.0ML。

[0014] 更优选地，所述生药浸煎液的PH值为 $2 \leq \text{PH} < 7$ 。

[0015] 更优选地，所述生药浸煎液的温度为4℃。

[0016] 进一步地，在实验动物静脉一次性注射利血平0.01~10mg/kg.d，观察心率变异值。

[0017] 优选地，所述实验动物为小鼠、大鼠、驴、兔。

[0018] 基于心率变异性的动物模型的应用，所述动物模型可以用于脾虚症的建模。

[0019] 进一步地，所述动物模型可以用于抑郁症的建模。

[0020] 本发明具有以下优点：

[0021] 本发明提出了利用利血平诱导构建基于心率变异性作为检测指标的动物模型方法,该构建无创,低成本,周期短,可重复,不仅可以模拟脾虚症、抑郁症的部分病理生理变化,作为一种新的医药研究手段来探讨相关分子机理机制和建立药物筛选平台,而且还具有中、西医理论融合特色,为临床研究相关疾病发病机制、诊断治疗相关疾病以及筛选、研究治疗相关疾病药物创造条件,具有好的应用前景。

附图说明

[0022] 图1为实施例1构建的基于心率变异性显著变化的利血平诱导的模型大鼠造模后HRV值(n=6):实验组与正常对照组(心率变异性部分指标)相比,P<0.01;

[0023] 图2为实施例2构建的基于心率变异性显著变化的利血平诱导的模型大鼠造模后HRV值(n=6):实验组与正常对照组(心率变异性部分指标)相比,P<0.01。

[0024] 具体实施方法

[0025] 以下通过对本发明具体实施方式的描述说明但不限制本发明。

[0026] 实施例1

[0027] 1.造模方法和分组

[0028] 实验动物SD大鼠,体重 $180 \pm 20\text{g}$,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供。将动物随机分为为1个模型组和1个正常对照组。模型组每只动物皮下注射利血平 $0.2\text{mg}/\text{Kg} \cdot \text{d}$,连续11天。

[0029] 2、检测指标及检测方法

[0030] 末次给药后次日麻醉,利用多道生理信号采集处理系统检测HRV值。

[0031] 3.统计学处理方法

[0032] 数据的处理采用EXCEL统计分析,各组数据比较运用方差分析。

[0033] 4.结果

[0034] 图1为正常组大鼠麻醉后、利血平脾虚模型组大鼠麻醉后、肾上腺双侧摘除大鼠麻醉后尾静脉注射一定剂量利血平前后的SDANN值、RMSSD值(心率变异性部分指标)对比(n=6):实验组与正常对照组(心率变异性部分指标)相比,P<0.01。

[0035] 实施例2

[0036] 1.造模方法和分组

[0037] 实验动物SD大鼠,体重 $180 \pm 20\text{g}$,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供。正常大鼠麻醉后,利用多道生理信号采集处理系统检测HRV值。之后尾静脉一次性注射利血平 $1.0\text{mg}/\text{Kg} \cdot \text{d}$ 后检测HRV值。对比静脉注射利血平前后HRV值。

[0038] 2、检测指标及检测方法 同实施例1

[0039] 3、统计学处理方法 同实施例1

[0040] 4、结果

[0041] 图2为正常大鼠麻醉后尾静脉注射利血平前后的SDANN值、RMSSD值、TINN值(心率变异性部分指标)对比(n=6):实验组与正常对照组(心率变异性部分指标)相比,P<0.01。

[0042] 本发明提出了利用利血平诱导的、基于心率变异性作为检测指标的动物模型构建方法,该构建无创,低成本,周期短,可重复,不仅可以模拟脾虚症、抑郁症的部分病理生理变化,作为一种新的医药研究手段来探讨相关分子机理机制和建立药物筛选平台,而且还

具有中、西医理论融合特色,为临床研究相关疾病发病机制、诊断治疗相关疾病以及筛选、研究治疗相关疾病药物创造条件,具有好的应用前景。

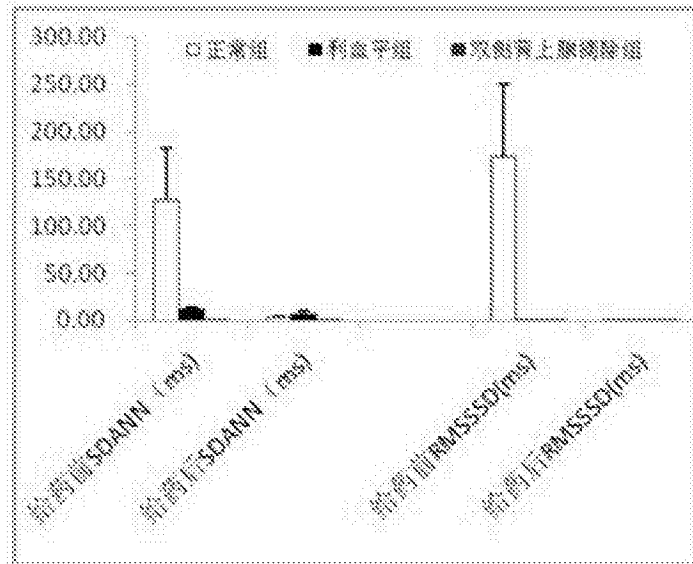


图1

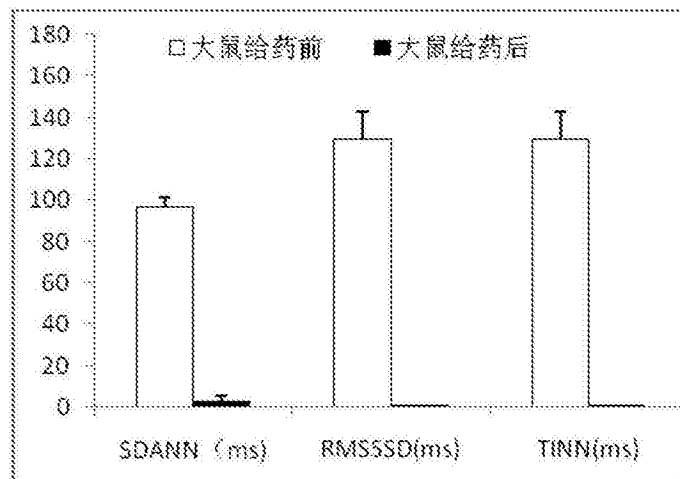


图2