

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.011

黄芪丹参不同配伍对气虚血瘀模型大鼠血液流变学和血管内皮因子的影响*

田露 孔旋 刘俊 于萧 王胜娟 李锋[△]

(第四军医大学西京医院中医科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究黄芪丹参不同配伍对气虚血瘀证大鼠血液流变学和血管内皮因子的影响。**方法:**将SD大鼠随机分为对照组、模型组、丹参组、黄芪组、黄芪丹参1:1组、2:1组、4:1组,采用限食、游泳、皮下注射肾上腺素方法建立气虚血瘀证大鼠模型,对照组与模型组给予蒸馏水,用药组分别给予不同剂量的丹参、黄芪及不同比例黄芪丹参配伍灌胃给药治疗,连续27日。测定血液流变学指标,内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、血栓素B₂(TXB₂)和6-酮-前列腺素-F1 α (6-keto-PGF1 α)含量。**结果:**模型组大鼠血液流变学参数和血管内皮因子与对照组比较,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,黄芪丹参1:1组、2:1组、4:1组血液流变学参数显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),NO、6-keto-PGF1 α 、6-keto-PGF1 α /TXB₂明显升高($P<0.01$),ET-1、TXB₂明显降低($P<0.01$)。与1:1组比较,2:1组血液流变学参数显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),NO、6-keto-PGF1 α 、6-keto-PGF1 α /TXB₂显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),TXB₂明显降低($P<0.05$)。2:1组大鼠血液流变学参数和血管内皮因子与4:1组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论:**黄芪丹参配伍对气虚血瘀证大鼠模型具有改善血液流变及保护血管内皮作用,其中以黄芪丹参2:1组最佳。

关键词:黄芪;丹参;气虚血瘀证;血液流变学;血管内皮因子

中图分类号:R-33;R285.5;R24 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)09-1643-05

Effect of Compatibility of Astragalus Membranaceus and Salvia Miltiorrhiza in Different Proportion on Hemorheology and Vascular Active Substances of Qi Deficiency and Blood Stasis Rat Model*

TIAN Lu, KONG Xuan, LIU Jun, YU Xiao, WANG Sheng-juan, LI Feng[△]

(Department of traditional Chinese medicine Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To study the influence of different compatibility of Astragalus Membranaceus and Salvia Miltiorrhiza on hemorheology and vascular active substances in Qi deficiency and blood stasis rat model. **Methods:** The SD rats were randomly divided into control group, model group, Salvia miltiorrhiza group, Astragalus membranaceus group, the compatibility of Astragalus Membranaceus and Salvia Miltiorrhiza in different proportion of 1:1, 2:1, 4:1 groups. The Qi deficiency and blood stasis rats were caused by restricted diet, forced swimming and norepinephrine subcutaneous injection. The control group and model group were given distilled water, the treatment group were given different doses of Salvia miltiorrhiza, Astragalus membranaceus and compatibility of Astragalus Membranaceus and Salvia Miltiorrhiza in different proportion of 1:1, 2:1 and 4:1 respectively by gavage for 27 days. The hemorheology and the level of endothelin-1(ET-1), nitric oxide(NO), thromboxane B₂(TXB₂) and 6-keto-prostaglandin F1 α (6-keto-PGF1 α) were determined. **Results:** Compared with control group, the changes of hemorheology parameters and vascular active substances in the model group were statistically significant ($P<0.01$). Compared with model group, the compatibility of Astragalus Membranaceus and Salvia Miltiorrhiza in proportion of 1:1, 2:1 and 4:1 groups had significantly lower hemorheology parameters($P<0.05$ or $P<0.01$), and the content of NO, 6-keto-PGF1 α , and 6-keto-PGF1 α /TXB₂ ratio were significantly higher ($P<0.01$), the level of ET-1 and TXB₂ was decreased significantly ($P<0.01$). Compared with 1:1 groups, 2:1 groups had significantly lower hemorheology parameters ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the content of NO, 6-keto-PGF1 α , and 6-keto-PGF1 α /TXB₂ ratio were significantly higher ($P<0.05$ or $P<0.01$), the level of TXB₂ was decreased significantly ($P<0.05$). Compared with 4:1 group, the changes of hemorheology parameters and vascular active substances in the 2:1 group were statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusions:** The compatibility of Astragalus Membranaceus and Salvia Miltiorrhiza can improve hemorheology, protect vascular endothelium of Qi deficiency and blood stasis rats, and the compatibility of 2:1 proportion is the best.

Key words: Astragalus Membranaceus; Salvia Miltiorrhiza; Qi deficiency and blood stasis syndrome; Hemorheology; Vascu-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81273622)

作者简介:田露(1990-),女,硕士研究生,主要研究方向:中医药防治肾病机制与评价,电话:15191866119, E-mail: 981279392@qq.com

[△] 通讯作者:李锋(1963-),男,博士生导师,教授,主要研究方向:中医药防治肾病效应机制与疗效评价, E-mail: lifeng@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2016-08-13 接受日期:2016-08-30)

lar active substances

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R285.5; R24 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)09-1643-05

前言

气虚血瘀证是临床上多种疾病的常见证型之一,也是诸多疾病的诱因,可涉及多个器官,在心脑血管疾病、消化系统疾病、肿瘤等多系统疾病中均较多见^[1],尤其表现在慢性病发展过程中。目前关于气虚血瘀证的相关研究日益增多,并且具有一定的社会价值。血管内皮细胞(VEC)是位于血管内壁的一层多功能细胞,不仅具有膜屏障作用、物质转运以及信号传导功能,还是人体最大的内分泌、旁分泌以及代谢器官。血管内皮受损或者功能障碍是临床各种心脑血管疾病发生、发展的共同病理生理改变^[2]。近年来研究表明,气虚血瘀证存在血液"浓、黏、凝、聚"倾向,微循环障碍,凝血机能亢进,纤溶活性降低,VEC损伤等病理特点^[3]。所以,从VEC的角度来研究气虚血瘀证的发病原因及其机制是非常必要的^[4]。内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO)共同维持血管张力,调节血管内皮功能,是细胞内皮损伤的传统标志物^[5]。6-酮-前列腺素-F1 α (6-keto-PGF1 α)和血栓素B2(TXB2)的平衡也与VEC的功能密切相关。黄芪与丹参是临床常见具有益气活血作用的药对,常用于心、脑血管疾病的治疗^[6],而黄芪丹参不同配比对VEC的保护作用却鲜有报道。本文旨在观察黄芪丹参不同配比对气虚血瘀证模型大鼠血液流变学,血浆ET-1、NO、6-keto-PGF1 α 、TXB2水平的影响,以评估黄芪丹参不同配比对VEC功能的作用,现将研究结果汇报如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康清洁级雄性SD大鼠70只,体质量180~220 g,购于第四军医大学实验动物中心,许可证号:SCXK(军)2012-0007。

1.2 试剂与仪器

内皮素-1、一氧化氮、6-酮-前列腺素-F1 α 、血栓素B2试剂盒,均由上海西唐生物科技有限公司提供;ZL9000C型全自动血液粘度仪(北京众驰伟业科技发展有限公司)。

1.3 药物

黄芪粉剂、丹参粉剂、黄芪丹参1:1粉剂、2:1粉剂、4:1粉剂,均由第四军医大学药物研究所提供。中药粉剂制备工艺:黄芪300 g,丹参300 g,黄芪丹参药材按1:1、2:1、4:1比例分别混合,总量均为600 g。第一次加入10倍量50%乙醇液,提取2小时;第二次加入8倍量50%乙醇液,提取1小时;第三次加入6倍量50%乙醇,提取1小时,合并滤液,浓缩至相对密度1.10~1.15,喷雾干燥成粉。盐酸肾上腺素注射液,上海禾丰制药有限公司生产,1 mg/mL,批号:H12020526。

1.4 方法

1.4.1 动物模型制备及分组 适应性喂养1周后,将70只大鼠随机分为7组(n=10):对照组、模型组、丹参组、黄芪组、黄芪丹参(1:1组)、黄芪丹参(2:1组)、黄芪丹参(4:1组)。造模根据文献方法^[7-9]加以改进。除对照组外,所有大鼠每日按照大鼠体

重40 g/kg标准提供饲料(早上予以一半饲料,晚上予以一半饲料),连续27日;第8日开始,在限制食量的基础上,放入(18 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C水中游泳,疲劳时捞出(以每组一半的大鼠出现自然下沉为度),连续20日。除对照组外,从第18日开始,在限食、游泳的基础上,每只大鼠在游泳前皮下注射盐酸肾上腺素注射液,0.4 mL/kg,共10日。根据大鼠体重情况、精神状态、舌质、毛发等一般情况的改变及血液流变学变化,判断造模是否成功^[10]。共48只造模成功,最终每组各有8只大鼠。

1.4.2 给药方法 根据人与大鼠体表面积比计算给药量。第8日开始,丹参组1.35 g/(kg $\cdot$ d),黄芪组、1:1组、2:1组、4:1组均予以2.7 g/(kg $\cdot$ d),灌胃给药,每日1次,连续27日,对照组及模型组灌服同体积蒸馏水。

1.4.3 观察指标 末次给药1小时后,予10%水合氯醛腹腔注射麻醉,腹主动脉取血,肝素钠抗凝,离心后取上清。采用酶联免疫吸附方法测定ET-1、NO、6-keto-PGF1 α 、TXB2的含量,具体步骤严格按试剂盒说明书操作。血液流变学应用全自动血液粘度仪,依据操作流程进行检测。

1.5 统计学处理

计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS17.0统计软件分析检测结果,组间差异比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血液流变学变化

如表1示,与对照组比较,模型组各指标均显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,黄芪丹参1:1组、2:1组、4:1组全血黏度及血浆黏度均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与1:1组比较,2:1组全血黏度明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);2:1组全血黏度及血浆黏度与4:1组比较,均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);丹参组、黄芪组对30 S-1、200 S-1切变率时的全血黏度以及黄芪组血浆黏度与模型组比较无统计学意义($P > 0.05$)。表明黄芪丹参配伍对气虚血瘀证大鼠血液流变学具有改善作用,且以2:1组作用更为显著。

2.2 各组大鼠ET-1、NO含量变化

如表2示,与对照组相比较,模型组ET-1水平明显升高,NO水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。丹参组、黄芪组ET-1水平及NO含量与模型组比较,均无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,黄芪丹参1:1组、2:1组、4:1组ET-1的量显著降低($P < 0.01$),NO的量显著升高($P < 0.01$)。相比较1:1组、2:1组NO明显升高($P < 0.05$);与4:1组比较,1:1组及2:1组ET-1水平显著降低($P < 0.01$),2:1组NO水平显著升高($P < 0.01$)。故黄芪丹参2:1时效果最佳。

2.3 各组大鼠TXB2、6-keto-PGF1 α 的含量变化

如表3示,相比较对照组,模型组血栓素TXB2明显升高、6-keto-PGF1 α 水平降低、6-keto-PGF1 α /TXB2比值降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,丹参组、黄芪丹参1:1

组、2:1组、4:1组TXB2的量显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),意义($P<0.01$)。相比较1:1组及4:1组,黄芪丹参2:1组6-keto-PGF1 α 明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);黄芪丹参1:1组、6-keto-PGF1 α 、6-keto-PGF1 α /TXB2明显升高($P<0.01$),TXB2 2:1组、4:1组可提高6-keto-PGF1 α /TXB2比值,差异有统计学明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。可见,黄芪丹参2:1组效果最佳。

表1 各组大鼠血液流变学比较分析($\text{mPa}\cdot\text{s}, \bar{x}\pm s, n=8$)

Table 1 Comparative analysis of hemorheology in rats of each group

Groups	1 s ⁻¹	5 s ⁻¹	30 s ⁻¹	200 s ⁻¹	Plasma viscosity
Control group	20.15 $\pm$ 1.09	8.70 $\pm$ 0.32	5.22 $\pm$ 0.25	3.86 $\pm$ 0.40	1.69 $\pm$ 0.13
Model group	28.31 $\pm$ 1.70**	11.68 $\pm$ 0.52**	6.07 $\pm$ 0.26**	4.52 $\pm$ 0.24**	2.08 $\pm$ 0.16**
Salvia miltiorrhiza group	25.29 $\pm$ 0.81 [#]	10.94 $\pm$ 0.64 [#]	5.93 $\pm$ 0.15	4.31 $\pm$ 0.08	1.94 $\pm$ 0.10 [#]
Astragalus membranaceus group	25.28 $\pm$ 0.67 [#]	10.99 $\pm$ 0.44 [#]	5.98 $\pm$ 0.15	4.32 $\pm$ 0.16	1.98 $\pm$ 0.12
1:1 group	23.04 $\pm$ 0.63 [#]	10.44 $\pm$ 0.53 [#]	5.80 $\pm$ 0.12 [#]	4.25 $\pm$ 0.08 [#]	1.86 $\pm$ 0.12 [#]
2:1 group	21.05 $\pm$ 1.03 ^{#$\Delta$$\Delta$$\Delta$}	9.54 $\pm$ 0.47 ^{#$\Delta$$\Delta$$\Delta$}	5.59 $\pm$ 0.21 ^{#Δ}	4.02 $\pm$ 0.11 ^{#Δ}	1.78 $\pm$ 0.13 [#]
4:1 group	23.89 $\pm$ 1.26 [#]	10.37 $\pm$ 0.33 [#]	5.84 $\pm$ 0.04 [#]	4.29 $\pm$ 0.05 [#]	1.90 $\pm$ 0.11 [#]

Note: Compared with control group, ** $P<0.01$; Compared with model group: [#] $P<0.05$, [#] $P<0.01$; Compared with 1:1 group: ^{Δ} $P<0.05$, ^{Δ} $P<0.01$; Compared with 4:1 group: ^{Δ} $P<0.05$, ^{Δ} $P<0.01$.

表2 各组大鼠ET-1、NO水平比较($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 2 Comparison of the ET-1 and NO levels in rats of each group

Groups	ET-1 (pg/mL)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
Control group	30.99 $\pm$ 1.45	42.34 $\pm$ 6.78
Model group	49.28 $\pm$ 1.63**	11.87 $\pm$ 1.27**
Salvia miltiorrhiza group	47.75 $\pm$ 1.91	14.36 $\pm$ 2.05
Astragalus membranaceus group	48.99 $\pm$ 2.48	14.58 $\pm$ 1.23
1:1 group	41.45 $\pm$ 0.26 ^{#Δ}	21.17 $\pm$ 0.78 [#]
2:1 group	40.32 $\pm$ 0.20 ^{#Δ}	25.39 $\pm$ 2.13 ^{#$\Delta$$\Delta$}
4:1 group	43.26 $\pm$ 1.05 [#]	18.3 $\pm$ 1.94 [#]

Note: Compared with control group, ** $P<0.01$; Compared with model group: [#] $P<0.05$, [#] $P<0.01$; Compared with 1:1 group, ^{Δ} $P<0.05$; Compared with 4:1 group, ^{Δ} $P<0.01$.

表3 各组大鼠TXB2、6-keto-PGF1 α 含量比较($\bar{x}\pm s, n=8$)Table 3 Comparison of the TXB2 and 6-keto-PGF1 α levels in rats of each group

Groups	TXB2 (pg/mL)	6-keto-PGF1 α (pg/mL)	6-keto-PGF1 α /TXB2
Control group	42.03 $\pm$ 3.96	705.78 $\pm$ 44.99	16.93 $\pm$ 2.03
Model group	91.86 $\pm$ 8.56**	311.61 $\pm$ 22.06**	3.40 $\pm$ 0.26**
Salvia miltiorrhiza group	83.62 $\pm$ 7.72 [#]	353.87 $\pm$ 29.03 [#]	4.25 $\pm$ 0.36
Astragalus membranaceus group	88.70 $\pm$ 8.81	332.10 $\pm$ 20.46	3.77 $\pm$ 0.34
1:1 group	65.65 $\pm$ 2.48 [#]	403.71 $\pm$ 10.87 [#]	6.16 $\pm$ 0.30 [#]
2:1 group	58.78 $\pm$ 2.82 ^{#$\Delta$$\Delta$}	460.52 $\pm$ 46.44 ^{#$\Delta$$\Delta$}	7.83 $\pm$ 0.58 ^{#$\Delta$$\Delta$}
4:1 group	72.01 $\pm$ 2.53 [#]	383.83 $\pm$ 12.93 [#]	5.34 $\pm$ 0.29 [#]

Note: Compared with control group, ** $P<0.01$; Compared with model group: [#] $P<0.05$, [#] $P<0.01$; Compared with 1:1 group: ^{Δ} $P<0.05$, ^{Δ} $P<0.01$; Compared with 4:1 group, ^{Δ} $P<0.01$.

3 讨论

气虚血瘀证是中医常见证候之一,中医理论认为"气为血之帅,血为气之母",气虚则不能推动血的运行,脉络瘀阻,瘀阻日久,气亦随之而郁滞,耗伤气血,而气血运行与脉的功能状态密切相关。脉为"血府";《灵枢·决气》曰脉管具有"雍遏营气,

令无所避"的功能,《素问·调经论篇》云"病在脉、调之血,病在血、调之络"。可见,脉道完好无损以及通畅无阻是保证气血能够正常运行的重要因素。现代研究表明,中医的"脉"与现代医学的血管内皮较之其他脏腑组织具有更强的相关性^[1]。

VEC作为一种内分泌器官,能分泌多种血管活性物质,其损伤与血瘀证的发生、发展及气虚血瘀证的发病原因密切相关。

关^[4,12]。本实验造模成功后,为对气虚血瘀证 VEC 状态进行评估,监测了血浆中内皮因子 ET-1、NO、TXB2 以及 6-keto-PGF1 α 表达变化情况。ET-1 是目前最强的缩血管多肽物质,其大量分泌能够造成血流瘀滞。有研究显示,与健康对照组相比,气虚血瘀证患者血液中的 ET-1 含量显著升高,所以可以用其较为敏感的判断气虚血瘀证^[13]。NO 的水平被列为血瘀证实验室诊断标准之一^[14],NO 与前列环素(PGI2)都具有强有力的扩张血管、抑制血小板黏附和聚集等作用,其水平降低是内皮功能受损的标志;血栓素 A2(TXA2)具有促进血管收缩、促使血小板聚集、增进血栓形成等作用,通常检测代谢产物 6-keto-PGF1 α 与 TXB2 来反映 PGI2 和 TXA2 的水平,若平衡失调即可引起血管疾病^[15],6-keto-PGF1 α /TXB2 比值与微血管病变的程度也密切相关^[16]。本实验中气虚血瘀证模型大鼠 ET-1、TXB2 水平明显升高,NO、6-keto-PGF1 α 含量显著降低,6-keto-PGF1 α /TXB2 比值下降,各因子之间调节失衡,提示 VEC 损伤,使血小板凝聚、血液黏度增加、血管舒缩功能异常,呈现出血液流变学的异常改变,则进一步表明气虚血瘀证与 VEC 损伤密切相关。

现代研究表明,黄芪具有保护内皮细胞形态、改善血管内皮舒张功能、促进血管生成等作用,从而发挥保护 VEC 的功能^[17];丹参具有降低血液黏度、抗血栓形成、抑制血小板聚集、改善微循环、减轻 VEC 损伤等作用。本研究中,黄芪丹参配伍组较之单用黄芪或丹参效果明显增强,黄芪丹参 1:1 组、2:1 组效果均优于 4:1 组,其中 2:1 组效果最佳,提示黄芪丹参共行益气活血之法时,黄芪用量不宜过大,黄芪丹参用量配比 2:1 即可,体现了中药配比的重要性,两者配伍后有协同增效之功,可以降低气虚血瘀证大鼠血液黏度,有助于气虚血瘀证模型大鼠 NO 和 6-keto-PGF1 α 的分泌,同时抑制 ET-1 与 TXB2 释放,从而改善血管的舒缩功能,抑制血小板聚集,明显减轻 VEC 损伤,对气虚血瘀证的“浓、黏、凝、聚”状态有显著改善。

综上,气虚血瘀证存在 VEC 损伤,而 VEC 受损可能是微血管病变和大血管病变的基石,是临床高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、心脑血管等疾病发生发展的病理学基础^[18,19]。保护血管内皮对于防治气虚血瘀型疾病具有重要意义。黄芪丹参配伍可以明显改善气虚血瘀证大鼠的血液流变性,纠正血管内皮因子的动态平衡,减轻 VEC 损伤,从而保护血管内皮,其中以黄芪丹参 2:1 组效果最好。表明在益气活血法指导下的黄芪丹参配伍可能通过对 VEC 的保护作用实现对相关疾病的防治,为临床应用奠定了基础。但是,黄芪丹参对于气虚血瘀证 VEC 保护作用的分子机制等方面有待于进一步探索研究。

参考文献(References)

- [1] 袁颖,郭忻,金素安,等.气虚血瘀证大鼠模型血液流变学及 Th1/Th2 平衡研究[J].辽宁中医杂志,2013,06: 1244-1245
Yuan Ying, Guo Xin, Jin Su-an, et al. Research of Hemorheology and Balance of Th1 and Th2 in Model Rats of Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 06: 1244-1245
- [2] 陈明,胡中江.高血压病血管内皮功能障碍及治疗[J].心血管病进展,2005,03: 222-226
Chen Ming, Hu Shen-jiang. Impaired Endothelium-dependent Vasodilation and Treatment in Essential Hypertension [J]. Advances In Cardiovascular Diseases, 2005, 03: 222-226
- [3] 李学荣,李荣亨,徐丹.复元胶囊对气虚血瘀证模型大鼠血液高凝状态的影响[J].中国老年学杂志,2013,01: 140-141
Li Xue-rong, Li Rong-heng, Xu Dan. Effect of rehabilitation capsule on blood coagulation state in rats with Qi deficiency and blood stasis syndrome[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 01: 140-141
- [4] 刘洪,李荣亨.气虚血瘀证与血管内皮细胞相关因子的研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2005,07: 553-556
Liu Hong, Li Rong-heng. Research progress of related factors of Qi deficiency and blood stasis syndrome and vascular endothelial cell[J]. Chinese Journal of Basic Medicine In Traditional Chinese Medicine, 2005, 07: 553-556
- [5] 刘时彦,黄为民,张润慧,等.盐敏感性高血压大鼠炎症因子和内皮损伤因子的表达[J].中国动脉硬化杂志,2015,08: 779-783
Liu Shi-yan, Huang Wei-min, Zhang Run-hui, et al. Expression of Inflammatory Cytokines and Endothelial Damage Factor in Rat with Salt-Sensitive Hypertension [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2015, 08: 779-783
- [6] 张璩方,韩华刚,李梦华,等.黄芪、丹参配伍提取物调控大鼠脂质代谢的初步研究[J].科学技术与工程,2014,32: 145-148
Zhang Li-fang, Han Hua-gang, Li Meng-hua, et al. The Compatibility of Astragalus Membranaceus and Salvia Miltiorrhiza Extract Control Preliminary Study of Lipid Metabolism in Rats [J]. Science Technology and Engineering, 2014, 32: 145-148
- [7] 袁颖,郭忻,金素安,等.黄芪当归不同配伍对气虚血瘀证大鼠血液流变学及血清干扰素- γ 、白细胞介素-4 的影响[J].中国中医药信息杂志,2013,11: 44-46
Yuan Ying, Guo Xin, Jin Su-an, et al. Effect of Compatibility of Radix Astragali and Radix Angelicae Sinensis in Different Proportion on Hemorheology and Contents of IL-4, IFN- γ in Blood of Qi Deficiency and Blood Stasis Rat Model [J]. Chinese Journal of Information on TCM, 2013, 11: 44-46
- [8] 宁伦,丁成华,窦倩.气虚血瘀证动物模型研究概况[J].山东中医杂志,2013,07: 508-510
Ning Lun, Ding Cheng-hua, Dou Qian. Study on the animal model of Qi deficiency and Blood stasis syndrome [J]. Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 07: 508-510
- [9] 朱黎霞,张英丰.不同配比黄芪丹参对气虚血瘀证模型大鼠血液流变学及 TXB2、6-keto-PGF1 α 影响的研究[J].中国医药导报,2014,22: 13-15+19
Zhu Li-xia, Zhang Ying-feng. Effect of compatibility of Astragalus Membranaceus and Salvia Miltiorrhiza in different proportion on hemorheology and contents of TXB2, 6-keto-PGF1 α in blood of Qi deficiency and blood stasis rat model[J]. China Medical Herald, 2014, 22: 13-15+19
- [10] 尹军祥,田金洲,宋崇顺,等.气虚血瘀证动物模型制作方法与评价[J].中华中医药杂志,2006,07: 424-426
Yin Jun-xiang, Tian Jin-zhou, Song Chong-shun, et al. Making method and evaluation of animal modal of Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2006, 07: 424-426
- [11] 荣晓凤,李荣亨,吕霞.气虚血瘀证大鼠 NO、ET、TXB2、6-keto-

- PGF1 α 的变化及意义 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(12): 914-916
- Rong Xiao-feng, Li Rong-heng, Lv Xia. Changes of NO, ET, TXB2, 6- keto- PGF1 α in Rats with Qi Deficiency and Blood Stasis [J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2009, 15(12): 914-916
- [12] 陈奔, 钟振国. 血瘀证病证结合动物模型研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 01: 136-139
- Chen Ben, Zhong Zhen-guo. Research Progress on animal model of syndrome of Blood Stasis syndrome [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2015, 01: 136-139
- [13] 杨洪雁, 张香东, 崔梓扬, 等. 复合因素致气虚血瘀证模型的制备[J]. 中药药理与临床, 2013, 02: 192-194
- Yang Hong-yan, Zhang Xian-dong, Cui Zi-yang, et al. Preparation of the model of Qi Deficiency and Blood Stasis due to complex factors [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2013, 02: 192-194
- [14] 杜金行, 史载祥. 第八次全国中西医结合血瘀证及活血化瘀研究学术大会纪要[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 03: 341
- Du Jin-xing, Shi Zai-xiang. Summary of the Eighth National Academic Conference on blood stasis and blood circulation to remove blood stasis[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2011, 03: 341
- [15] 杨志成, 刘良红, 张晓青, 等. 水蛭提取液对凝血酶诱导血管内皮细胞释放血栓素 B2 和 6- 酮 - 前列腺素 F1 α 的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, (3): 146-148
- Yang Zhi-cheng, Liu Liang-hong, Zhang Xiao-qing, et al. Effects of Hirudo extract on release of TXB2 and 6-keto-PGF1 α from cultured human umbilical vein endothelial cells induced by thrombin [J]. Chinese Journal of Intergrated Traditional and Western Medic, 2013, (3): 146-148
- [16] 韩华, 任建民, 刘云凤. 2 型糖尿病微血管病变与血浆 AT- II、ET、TXB2、6-Keto-PGF1 α 的相关性[J]. 山东医药, 2009, 25: 80-81
- Han Hua, Ren Jian-min, Liu Yun-feng. Correlation between microvascular disease and plasma AT- II, ET, TXB2, 6-Keto-PGF1 α in type 2 diabetes mellitus [J]. Shandong Medical Journal, 2009, 25: 80-81
- [17] 张小鸿, 徐先祥, 汪宁卿. 黄芪保护血管内皮细胞作用机制研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2013, 18: 1526-1530
- Zhang Xiao-hong, Xu Xian-xiang, Wang Ning-qin. Research Progress on the effect mechanism of Astragalus on protecting vascular endothelial cells [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2013, 18: 1526-1530
- [18] 陈希, 穆祥, 许剑琴. 硫酸软骨素对 LLO 诱导大鼠肠黏膜微血管内皮细胞分泌 NO、ET-1 的影响[J]. 中国兽药杂志, 2015, 11: 25-29
- Chen Xi, Mu Xiang, Xu Jian-qin. Effects of Chondroitin Sulfate on the Secretion of NO and ET-1 in Rat Intestinal Mucosa Microvascular Endothelial Cells Induced by LLO [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2015, 11: 25-29
- [19] 李红蓉, 位庚, 尹玉洁, 等. 人参保护血管内皮细胞的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 20: 5957-5960
- Li Hong-rong, Wei Geng, Yin Yu-jie, et al. Research progress of ginseng protect vascular endothelial cells [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 20: 5957-5960

(上接第 1684 页)

- [11] Kotaluoto S, Pauniah SL, Helminen MT, et al. Severe Complications of Laparoscopic and Conventional Appendectomy Reported to the Finnish Patient Insurance Centre [J]. World J Surg, 2016, 40(2): 277-283
- [12] Calhoun JT, Redan JA. Elimination of laparoscopic lens fogging using directional flow of CO₂[J]. JSLS, 2014, 18(1): 55-61
- [13] Yeruva L, Spencer NE, Saraf MK, et al. Erratum to: Formula diet alters small intestine morphology, microbial abundance and reduces VE-cadherin and IL-10 expression in neonatal porcine model [J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1): 55
- [14] Obál I, Klausz G, Mándi Y, et al. Intraperitoneally administered IgG from patients with amyotrophic lateral sclerosis or from an immune-mediated goat model increase the levels of TNF- α , IL-6, and IL-10 in the spinal cord and serum of mice [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 121
- [15] Siregar GA, Halim S, Sitepu VR, et al. Serum TNF- α , IL-8, VEGF levels in Helicobacter pylori infection and their association with degree of gastritis[J]. Acta Med Indones, 2015, 47(2): 120-126
- [16] Zuchtriegel G, Uhl B, Puhr-Westerheide D, et al. Platelets Guide Leukocytes to Their Sites of Extravasation [J]. PLoS Biol, 2016, 14(5): e1002459
- [17] Morotti A, Phuah CL, Anderson CD, et al. Leukocyte Count and Intracerebral Hemorrhage Expansion[J]. Stroke, 2016, 47(6): 1473-1478
- [18] Van Rossem CC, Schreinemacher MH, van Geloven AA, et al. Antibiotic Duration After Laparoscopic Appendectomy for Acute Complicated Appendicitis[J]. JAMA Surg, 2016, 151(4): 323-329
- [19] Wu JX, Dawes AJ, Sacks GD, et al. Cost effectiveness of nonoperative management versus laparoscopic appendectomy for acute uncomplicated appendicitis[J]. Surgery, 2015, 158(3): 712-721
- [20] Hrad V, Waisbren SJ. Results of Immediate Discharge From Postanesthesia Care Unit to Home After Laparoscopic Appendectomy for Acute Nonperforated Appendicitis [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2015, 25(4): 343-346