

血府逐瘀汤对不可预见性刺激致血瘀的作用及机制

宁天一, 程嘉艺*, 王婷婷
(辽宁中医药大学, 沈阳 110032)

[摘要] **目的:**探讨血府逐瘀汤对不可预见性刺激致血瘀的作用及机制。**方法:**将 SPF 级大鼠随机分成正常组, 模型组, 血府逐瘀汤高、低剂量组, 采用多因素联合刺激法复制血瘀证模型 5 周, 同时 *ig* 给予生药量为 $105.3, 35.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 血府逐瘀汤, 采用多因素刺激法建立气滞血瘀证动物模型; 采用“飞点”法动态模拟微循环血流速度; 采用激光多普勒技术检测组织血流量; 采用凝固法检测凝血; 采用分光光度法检测血浆中一氧化氮(NO), 一氧化氮合成酶(NOS)活性; 采用逆转录-聚合酶链反应方法检测 NOS 基因的表达。**结果:**与正常组比较, 模型组大鼠体重增加速度缓慢; 与模型组比较, 血府逐瘀汤能改善大鼠体重增长缓慢的状态($P < 0.05$)。与正常组比较, 模型组能明显降低微动脉, 微静脉血流速度, 收缩微动脉、微静脉血管管径($P < 0.05$); 与模型组比较, 血府逐瘀汤能显著增加大鼠肠系膜微动脉, 微静脉血流速度, 扩张微动脉、微静脉血管管径($P < 0.05$), 显著增加大鼠皮肤、肝、肠血流量($P < 0.05$), 显著降低大鼠纤维蛋白原含量($P < 0.05$); 显著增加大鼠肝, 肠, 胃, 卵巢, 子宫血流量($P < 0.05$)。与正常组比较, 模型组大鼠血浆中 NO 含量均显著降低($P < 0.01$), 大鼠肝脏总 NOS(TNOS)酶活性, 结构型 NOS(cNOS)酶活性与内皮型 NOS(eNOS)基因表达水平显著降低($P < 0.01$); 与模型组比较, 血府逐瘀汤均能显著升高大鼠血浆中 NO 含量($P < 0.01$), 大鼠肝脏 TNOS, cNOS 酶活性与 eNOS 基因表达水平显著高于模型组($P < 0.05$)。**结论:**血府逐瘀汤可以改善不可预见性刺激导致的血瘀症状, 其逐瘀作用与气体信号分子 NO 存在相关性。

[关键词] 气滞血瘀; 动物模型; 血府逐瘀汤; 一氧化氮; 一氧化氮合成酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)04-0110-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016040110

Effect and Mechanism of Xuefu Zhuyu Tang on Unpredictable Stimulus-induced Blood Stasis

NING Tian-yi, CHENG Jia-yi*, WANG Ting-ting

(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect and mechanism of Xuefu Zhuyu Tang on the unpredictable stimulus-induced blood stasis. **Method:** SPF grade rats were randomly divided into normal group, model group, Xuefu Zhuyu Tang high dose group and low dose group. Multi-factors combined stimulation method was used for 5 weeks to create blood stasis syndrome models, and at the same time, $105.3, 35.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Xuefu Zhuyu Tang was given by gavage. Multi-factors stimulation method was used to establish the animal models of ‘qi stagnation and blood stasis syndrome’, ‘flying spot’ method was used to dynamically simulate blood flow velocity in microcirculation, laser doppler technology was used to detect blood flow volume of the tissues, coagulation method was used to detect the blood coagulation, spectrophotometric method was used to determine plasma nitric oxide (NO), and nitric oxide synthase (NOS) activity, reverse transcription-polymerase chain reaction RT-PCR method was used to detect the expression of NOS mRNA. **Result:** Compared with the normal group, rate of weight gain in rats of the model group was lower than that in the normal group. Compared with the model group, Xuefu Zhuyu Tang could improve the condition of slow growth rats for body weight ($P < 0.05$). Compared with the normal

[收稿日期] 20150604(003)

[基金项目] 辽宁省自然科学基金项目(20102143)

[第一作者] 宁天一, 硕士, 助理实验师, 从事动物实验研究, Tel:024-31207049, E-mail:livetiantian@126.com

[通讯作者] *程嘉艺, 博士, 教授, 研究生导师, 从事中药药理研究, Tel:024-31207157, E-mail:cjy.61@163.com

group, the arteriole and venule blood flow rates were significantly decreased in the model group, and the arteriole and venule vessel diameters were significantly contracted ($P < 0.05$). Compared with the model group, the rats in treatment groups could significantly increase the mesenteric arteriole and venule blood flow rates, and significantly dilate the arteriole and venule vessel diameters ($P < 0.05$), significantly increase the blood flow volume of skin, liver, and intestine ($P < 0.05$), significantly reduce fibrinogen levels ($P < 0.05$), and significantly increase the blood flow volume of liver, intestine, stomach, ovarian and uterine ($P < 0.05$). Compared with the normal group, NO content in plasma of rats in model group was significantly lower ($P < 0.01$), liver total NOS (TNOS) activity, constitutive NOS (cNOS) activity and endothelial NOS (eNOS) gene expression levels were significantly lower ($P < 0.01$). Compared with the model group, NO levels in plasma ($P < 0.01$), liver TNOS activity, cNOS activity and eNOS gene expression levels were significantly higher in the treatment groups ($P < 0.05$).

Conclusion: Xuefu Zhuyu Tang can improve the symptoms of blood stasis caused by unpredictable stimulus, and its action mechanism may be associated with the gas signal molecule NO.

[Key words] Qi stagnation and blood stasis; animal model; Xuefu Zhuyu Tang; nitric oxide; nitric oxide synthase

血瘀证指人体内血行不畅, 壅阻血脉, 或血溢脉外, 停积为瘀的证候, 临床表现特征为舌暗有瘀点或瘀斑, 舌腹静脉曲张, 疼痛夜甚或痛处不移等。几十年来, 血瘀证及活血化瘀疗法已成为中医、中西医结合、临床研究最为活跃的研究领域之一, 对于血瘀证动物模型研究也取得较大的进展^[1]。在中医病因理论上血瘀证动物模型有气滞血瘀, 气虚血瘀, 寒凝血瘀, 热毒血瘀, 外伤血瘀等, 其中气滞血瘀症常见于临床, 多由情志不舒, 或外邪侵袭引起肝气久郁不解所致, 属于长期, 缓慢过程。气滞血瘀证模型建立方法, 大多刺激时间较短, 属于单一因素, 急性造模^[2], 不能全面反映“情志异常”。为了能够较贴切的反映出中医理论“情志不舒”, 建立符合中医气滞血瘀证的动物模型, 在此基础上初步探讨“气”的本质, 为建造一个符合中医肝郁气滞病因病机血瘀模型^[3], 本研究采用多因素联合刺激法建立气滞血瘀动物模型, 同时应用血府逐瘀汤作为理血剂, 由于血府逐瘀汤具有活血化瘀, 行气止痛之功效, 对症于气滞血瘀症: 活血与行气相伍, 既行血分瘀滞, 又解气分郁结; 祛瘀与养血同施, 则活血而无耗血之虑, 行气又无伤阴之弊, 最终气血和调。并且通过对一氧化氮(NO)及 NO 合成酶(TNOS)分析, 初步探讨中医“气”与现代医学中气体信号分子 NO 的相关性, 为今后研究血瘀证及活血化瘀方药提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 Wistar 大鼠, 雌雄各半, 体重 180 ~ 220 g, 由辽宁长生生物技术有限公司提供, 合格证号 SCXK(辽)2010-0001。

1.2 药品及制备 血府逐瘀汤(当归 9 g, 地黄 9 g, 桃仁 12 g, 红花 9 g, 枳壳 6 g, 赤芍 6 g, 柴胡 3 g, 甘草 6 g, 桔梗 4.5 g, 川芎 4.5 g, 牛膝 9 g)购于东北大药房金廊店, 药材由辽宁中医药大学药学院中药鉴定室翟廷君教授鉴定符合 2015 年版《中国药典》一部相关项下要求。药材浸泡 1 h 后, 水提 2 次, 第 1 次加 10 倍量水煎煮 1 h, 第 2 次加 8 倍量水煎煮 1 h, 合并煎液, 浓缩至含生药量 7 g·mL⁻¹ 备用。

1.3 试剂 凝血酶原时间(PT)测定试剂盒(批号 R1001), 活化部分凝血活酶时间(APTT)测定试剂盒(批号 R0002), 纤维蛋白原(Fib)测定试剂盒(批号 R1001), 凝血酶时间(TT)测定试剂盒(批号 504427), 均购自希森美康生物科技(上海)有限公司; NO 试剂盒(批号 20111123), NOS 试剂盒(批号 20111123), 均购自南京建成生物工程研究所; RT-PCR 试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司, 批号 DRR019A]。

1.4 仪器 JTC-1 型惊厥及痛觉实验交流刺激仪(成都仪器厂), Sysmex CA-510 型全自动凝血分析仪(日本 Sysmex 株式会社), Moor VMS-LDF1 型激光多普勒血流仪(英国 Moor 公司), Bio-Rad 680 型酶标仪(美国伯乐公司), CX-41 型显微镜(奥林巴斯中国投资有限公司), BI-2000 型医学图像分析系统(成都泰盟科技有限公司)。

2 方法

2.1 气滞血瘀证大鼠模型复制^[4]及大鼠表征变化 大鼠按体重随机分为正常组, 模型组, 血府逐瘀汤高、低剂量组。除正常组外, 其余 3 组采用声刺激: 每 2 h 刺激 5 min, 每日 5 次; 光刺激: 闪烁光刺

激,每 2 h 刺激 5 min,每日 5 次;电刺激:30 ~ 35 V 电压下,每 2 s 通交流电 0.3 s,每 2 h 刺激 5 min,每日 5 次;夹尾:用纱布包裹书夹夹大鼠鼠尾(力度约 15 N),大鼠处于打斗状态时,可松开书夹,每次刺激 30 min,每日 2 次;冰水浴:每次 5 min,每日 2 次;束缚:将大鼠置于束缚笼内(自制铁丝网长约 25 cm,直径约 5 cm 圆筒,大鼠进入束缚笼后,笼口两端夹住,将大鼠固定在内),限制活动 2 h,每日 1 次。造模 5 周后,以成人口服剂量 15,5 倍 *ig* 给药(生药量 105.3,35.1 g·kg⁻¹,给药容积按 5 mL·kg⁻¹ 计算^[5-6]),每天 1 次。同时施加各刺激因素,持续 14 d。各组禁食不禁水 14 h,25% 乌拉坦麻醉(4 mL·kg⁻¹)后检查相关指标。

2.2 大鼠微循环检测^[7-8] 将麻醉大鼠沿腹正中中线剪开,轻轻拉出回盲部肠系膜置于有机玻璃观察台,并滴入适量台氏液(恒温 37 ℃)至刚刚没过有机玻璃观察台。应用 BI-2000 型医学图像分析系统,显微镜下取管径相近血管观察。

2.3 大鼠组织血流量检测^[9-10] 应用 MoorVMS-LDF1 型激光多普勒血流仪,皮肤探头,针式探头,测大鼠左腿外侧皮肤,内脏血流量。

2.4 大鼠凝血功能 PT,APTT,TT 检测 大鼠腹主动脉取血^[11],应用 Sysmex CA-510 型全自动凝血分析仪检测相关凝血功能指标。

2.5 大鼠 NO,NOS 检测

2.5.1 大鼠血浆 NO 含量 按 NO 试剂盒说明书操作,应用 680 型酶标仪测波长 550 nm 处吸光度 *A*。

2.5.2 大鼠肝脏 NOS[总一氧化氮合酶(TNOS)和

结构型一氧化氮合酶(cNOS)]活性

按试剂盒说明书操作^[11-12],测定 TNOS,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性,并计算 cNOS 活性。

cNOS 活性 = TNOS 活性 - iNOS 活性

2.5.3 大鼠肝脏 eNOS 基因表达^[13] 采用 Trizol 提取总 RNA,按逆转录试剂盒说明书反转录合成 cDNA,引物序列 eNOS(288 bp):5'-CTGCTGCCCCGATATCTTC-3',5'-CAGGTACTGCAGTCCCTCCT-3'; β -actin(303 bp):5'-CGTCTCCCCTCCATCGT-3',5'-GGGGTGTGAAGGTCTCAA-3'。以此为模板扩增 PCR。采用凝胶成像分析仪测目的基因, β -actin 的 *A*,计算目的基因与 β -actin 比值。

2.5.4 大鼠颈总动脉 eNOS 免疫组织化学法测定

颈总动脉石蜡切片常规脱蜡水化,3% 过氧化氢消除内源性过氧化物酶 15 min,微波法抗原修复 10 min,滴加一抗,4 ℃ 过夜,次日顺序加入二抗,三抗,37 ℃ 分别孵育 30 min,DAB 显色,苏木精复染,光镜下观察,彩色病理分析系统测定 eNOS 平均 *A*,*A* 越大说明着色越深,反映 eNOS 表达量越多。

2.6 统计学方法 应用 SPSS 17.0 处理,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组样本均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较方差齐者用 LSD 法检验,方差不齐者用 Tamhane's *t*² 检验,*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 气滞血瘀证模型大鼠体重变化 模型组大鼠体重增长速度较正常组缓慢;与模型组比较,血府逐瘀汤可明显改善大鼠体重增长缓慢状态。见表 1。

表 1 血府逐瘀汤对气滞血瘀证模型大鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 1 Effect of Xuefu Zhuyu Tang on weight of Qi stagnation and blood stasis model rats ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	性别	剂量/g·kg ⁻¹	第 0 周	第 1 周	第 3 周	第 5 周
正常	雄	-	231 ± 8	308 ± 10	434 ± 16	483 ± 21
	雌	-	212 ± 6	229 ± 12	263 ± 11	270 ± 15
模型	雄	-	236 ± 18	269 ± 13 ²⁾	323 ± 12 ²⁾	339 ± 26 ²⁾
	雌	-	215 ± 4	223 ± 4	248 ± 12	243 ± 16 ¹⁾
血府逐瘀汤	雄	105.3	229 ± 6	260 ± 5	334 ± 29	386 ± 23 ³⁾
	雌	105.3	215 ± 5	228 ± 3	235 ± 2	253 ± 4
	雄	35.10	227 ± 6	255 ± 8	309 ± 8	385 ± 11 ³⁾
	雌	35.10	212 ± 7	224 ± 5	257 ± 11	271 ± 10 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾*P* < 0.05,²⁾*P* < 0.01;与模型组比较³⁾*P* < 0.05,⁴⁾*P* < 0.01(表 2~6 同)。

3.2 对大鼠微循环的影响 与正常组比较,模型组大鼠微动脉、微静脉血流速度显著降低(*P* < 0.01),微动脉管径,微静脉管径显著收缩(*P* < 0.05)。与

模型组比较,血府逐瘀汤组大鼠血流速度、微血管径显著增加(*P* < 0.05)。见表 2。

3.3 对大鼠组织血流量的影响 与正常组比较,模

型组大鼠皮肤,肝,肠,胃,子宫,卵巢血流量显著降低($P < 0.05$)。与模型组比较,血府逐瘀汤高、低剂量可显著增加大鼠体表血流量($P < 0.01$),显著增加肝,肠,胃,子宫,卵巢血流量($P < 0.05$)。见表 3。

3.4 对大鼠凝血功能的影响 模型组血浆 Fib 较

正常组显著升高($P < 0.01$),与模型组比较,血府逐瘀汤可显著降低大鼠 Fib 含量($P < 0.05$)。气滞血瘀证模型大鼠 PT, APTT, TT 轻正常组无明显改变,血府逐瘀汤对大鼠 PT, APTT, TT 无显著改变。见表 4。

表 2 血府逐瘀汤对气滞血瘀证模型大鼠血流速度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Xuefu Zhuyu Tang on blood flow velocity of Qi stagnation and blood stasis model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	微动脉血流速度/ $\mu m \cdot s^{-1}$	微动脉管径/ μm	微静脉血流速度/ $\mu m \cdot s^{-1}$	微静脉管径/ μm
正常	-	99.71 ± 8.20	4.05 ± 0.39	70.23 ± 8.59	6.00 ± 0.62
模型	-	77.03 ± 7.34 ²⁾	3.17 ± 0.60 ²⁾	54.97 ± 5.57 ²⁾	4.87 ± 0.92 ¹⁾
血府逐瘀汤	105.3	85.74 ± 6.19 ³⁾	3.94 ± 0.31 ³⁾	66.06 ± 7.80 ³⁾	5.80 ± 0.60 ³⁾
	35.10	90.20 ± 7.11 ⁴⁾	4.02 ± 0.34 ⁴⁾	69.29 ± 10.46 ³⁾	5.82 ± 0.65 ³⁾

表 3 血府逐瘀汤对气滞血瘀证模型大鼠血流量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Xuefu Zhuyu Tang on blood flow of Qi stagnation and blood stasis model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	皮肤	肝	肠	胃	子宫
正常	-	73.50 ± 8.96	129.6 ± 26.17	109.8 ± 15.03	147.8 ± 28.08	142.8 ± 18.13
模型	-	50.45 ± 12.54 ²⁾	97.13 ± 22.16 ²⁾	88.56 ± 7.83 ¹⁾	115.3 ± 9.61 ¹⁾	92.73 ± 20.21 ¹⁾
血府逐瘀汤	105.3	65.94 ± 6.22 ³⁾	125.0 ± 19.50 ³⁾	103.4 ± 10.48 ³⁾	123.7 ± 12.15	119.3 ± 15.30
	35.10	74.00 ± 12.60 ⁴⁾	113.5 ± 23.03 ³⁾	113.6 ± 23.03 ³⁾	132.4 ± 10.15 ³⁾	123.1 ± 9.22 ³⁾

3.5 血府逐瘀汤对大鼠 NO, NOS 的影响

3.5.1 大鼠血浆 NO 含量 与正常组比较,模型组血浆 NO 含量显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,血府逐瘀汤能显著升高大鼠血浆 NO 含量($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 血府逐瘀汤对气滞血瘀证模型大鼠血浆 Fib, NO 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of Xuefu Zhuyu Tang on plasma Fib, NO content of Qi stagnation and blood stasis model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	Fib/ $g \cdot L^{-1}$	NO/ $\mu mol \cdot L^{-1}$
正常	-	1.81 ± 0.30	2.77 ± 1.73
模型	-	2.89 ± 0.66 ²⁾	0.52 ± 0.33 ²⁾
血府逐瘀汤	105.3	2.28 ± 0.22 ³⁾	1.88 ± 1.04 ⁴⁾
	35.10	2.05 ± 0.41 ⁴⁾	2.37 ± 0.53 ⁴⁾

3.5.2 对大鼠肝脏 NOS 活性及 eNOS 基因表达的影响 与正常组比较,模型组 TNOS 酶, cNOS 酶活力显著降低($P < 0.01$); 肝脏 eNOS 基因和蛋白表达显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,血府逐瘀汤低剂量组大鼠 TNOS 酶, cNOS 酶活力明显升高($P < 0.05$); 肝脏 eNOS 基因和蛋白表达显著升高($P < 0.01$)。见表 5, 6。

4 讨论

祖国传统医学认为血瘀本质为血液凝滞,与现

表 5 血府逐瘀汤对气滞血瘀证模型大鼠肝脏 TNOS, cNOS 活力的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effect of Xuefu Zhuyu Tang on liver TNOS, cNOS activity of Qi stagnation and blood stasis model rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

分组	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	TNOS/ $U \cdot mg^{-1}$	cNOS/ $U \cdot mg^{-1}$
正常	-	0.31 ± 0.04	0.21 ± 0.03
模型	-	0.19 ± 0.02 ²⁾	0.14 ± 0.04 ²⁾
血府逐瘀汤	105.3	0.22 ± 0.02	0.11 ± 0.04
	35.10	0.24 ± 0.02 ⁴⁾	0.17 ± 0.03 ⁴⁾

表 6 血府逐瘀汤对气滞血瘀证模型大鼠肝脏 eNOS 基因, 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Effect of Xuefu Zhuyu Tang on eNOS gene and protein expression in liver of Qi stagnation and blood stasis model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	mRNA	蛋白
正常	-	0.31 ± 0.04	0.28 ± 0.02
模型	-	0.19 ± 0.02 ²⁾	0.23 ± 0.03 ²⁾
血府逐瘀汤	105.3	0.22 ± 0.02	0.20 ± 0.05
	35.10	0.24 ± 0.02 ³⁾	0.27 ± 0.02 ³⁾

代医学将血瘀归为血液循环障碍和微循环障碍在本质上基本一致性。中医认为气具有推动作用减弱

时,脏腑等组织器官生理活动就会减弱,血液、津液的运行也会迟缓,最终导致微循环障碍,各脏腑组织血流量与血流速均降低。本研究所示以情志伤肝,致肝气久郁不泄,最终肝郁气滞以至血瘀,使大鼠肝脏,皮肤,肠,胃,子宫,卵巢血流量显著降低;运肝郁气滞血瘀模型大鼠 PT, APTT, TT 均无明显改变,且血府逐瘀汤也不能使正常情况下大鼠 PT, APTT, TT 改变,说明此造模方法对大鼠外源性及内源性凝血途径没有显著影响;Fib 被认为是影响血液黏度主要因素之一,实验发现模型组大鼠血浆 Fib 较正常组显著升高,血府逐瘀汤显著降低大鼠 Fib 含量,血液在凝血过程中共同途径加快,增加 Fib 形成纤维蛋白单体的机会,从而加剧凝血过程;通过 NO/NOS 表达水平观察,行气活血药能上调由气机失调产生血瘀证机体的 NO/NOS 体系,进一步说明“气”与 NO 可能存在相关性。cNOS 包括 eNOS 和神经无型 NOS(nNOS),nNOS 主要存在中枢和周围神经系统中,因此肝脏 cNOS 表达主要由 eNOS 体现。另外有研究表明^[13-14]机体组织缺血再灌注后内皮功能受损,组织细胞会形成不可逆损伤,组织缺血后 NO 含量,eNOS 活性,eNOS 基因表达均明显降低,缺血组织恢复灌注后,NO 含量,eNOS 活性,eNOS 基因表达低于基础值,复灌注 2 h,指标接近基础值,这为机体自我保护的一个过程。陈利国等^[15]研究血府逐瘀汤对于血瘀证血管内皮细胞黏附分子和 iNOS 表达影响,呈现出明显量效关系,但不同剂量血府逐瘀汤对黏附分子之间影响也存在差异,即血府逐瘀汤对血瘀证大鼠影响会呈现相反趋势。

现代医学中内源性 NO 属于小分子,分布广泛且弥散迅速,能够调节血管平滑肌舒张状态,抑制血小板聚集,维持血液正常运行;中医认为“气”源于先天之精,水谷之精气,能够推动血液运行,即气行则血行,气滞则血瘀;因此“气”,气体信号分子 NO 二者在物质与生理功能方面存在相似性,同时二者存在着一定相关性。

[参考文献]

- [1] 颜琳琳,周利红,李琦. 中医血瘀证动物模型研究概况[J]. 中医杂志,2014,55(3):255-258.
- [2] 宋程程,王志斌,苏斌. 常用大鼠血瘀证模型的研究[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(2):94-98.
- [3] 刘一博,张玮. 肝气郁结证的规范化、客观化研究进展[J]. 上海中医药杂志,2010,(10):90-92.
- [4] 王婷婷,贾乘,宁天一,等. 两种气滞血瘀证造模方法的比较[J]. 中华中医药学刊,2013,31(1):157-158.
- [5] 王清任. 医林改错[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:26-27.
- [6] 彭成,曾南. 药理与中药药理实验[M]. 北京:科学出版社,2008:4,30.
- [7] 杨磊,李滢,赵雅芳,等. 电针不同穴位对肠易激综合征模型大鼠内脏敏感性及其肠系膜微循环的影响[J]. 微循环学杂志,2011,21(4):4-6.
- [8] 赵霞,张娜,王银环,等. 肢体缺血再灌注损伤对大鼠肠系膜微循环和血液流变性的变化及意义[J]. 中国微循环,2008,12(4):215-218.
- [9] 宋爱莉,叶林,李静蔚,等. 乳复汤对乳腺非典型增生病证结合造模大鼠微循环的影响[J]. 山东中医杂志,2003,22(10):622-625.
- [10] 章建华,尹华,李昌煜,等. 芪参健骨颗粒对激素性股骨头坏死大鼠血液流变和小鼠微循环的影响[J]. 中国现代应用药学,2012,29(12):1067-1069.
- [11] 石泉贵,刘凌麟. 凝血四项检测过程中应注意的问题[J]. 西藏医药杂志,2010,31(4):35.
- [12] 惠龙华. 原发性高血压患者血浆硫化氢、一氧化氮水平的变化及其临床意义[D]. 青岛:青岛大学,2006.
- [13] 李荣娜,曾翔俊,陈玉涵,等. 气体信号分子硫化氢和一氧化氮在代谢综合征大鼠心脏保护中的相互作用[J]. 中国医学科学院学报,2011,33(1):25-32.
- [14] 沈毅弘,王雪芬,周建英,等. 一氧化氮合酶在心肌缺血再灌注过程中的动态变化[J]. 浙江预防医学,2003,15(6):10-11.
- [15] 陈利国,陈畅宏,屈援,等. 血府逐瘀汤对血瘀证大鼠血管内皮细胞黏附分子表达的影响[J]. 山东中医药大学学报,2006,30(5):395-398.

[责任编辑 聂淑琴]