

加味芎归汤对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用和血液流变学的影响

陈立峰^{1*}, 徐琳本¹, 王晓洪¹, 谢勇², 彭志辉¹, 杨学敏¹, 黄昕², 易健², 杨益²
(1. 湖南省中医药研究院, 长沙 410013; 2. 湖南中医药大学, 长沙 410208)

[摘要] 目的:研究加味芎归汤对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用和血液流变学指标的影响。方法:采用 Wistar 大鼠,以尼龙线栓右中脑动脉阻塞法制备局灶性脑缺血模型,加味芎归汤(0.38,0.76,1.52 g·kg⁻¹) ig 7 d,另设模型、假手术和阳性药(通脉颗粒)对照,按 Bederson 法进行神经功能评分,取血进行血液流变学检查,TTC 染色法测定脑组织缺血范围,并进行脑组织病理学检查。结果:加味芎归汤和通脉颗粒给药 5 d 时,神经功能障碍明显改善;给药 7 d 时,高切全血黏度、全血还原黏度和血浆黏度降低;脑组织缺血范围明显缩小;脑组织病理改变减轻。结论:加味芎归汤对脑组织缺血损伤有明显保护作用,可能与其降低血液黏度有关。

[关键词] 芎归汤;脑缺血;血液流变学;神经功能障碍

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)11-0157-05

Effects of Modified Xionggui Decoction on Protection from Cerebral Ischemia Injury and its Influence on Hemorheological Parameters in Rats

CHEN Li-feng^{1*}, XU Lin-ben¹, WANG Xiao-hong¹, XIE Yong², PENG Zhi-hui¹,
YANG Xue-min¹, HUANG Xin², YI Jian², YANG Yi²

(1. Hunan Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410013, China;
2. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of Modified Xionggui Decoction (MXD) on protection from cerebral ischemia injury and its influence on hemorheological parameters in rats. **Method:** Seventy of Wistar rats were undergone right middle cerebral artery occlusion (MCAO) according the method of intraluminal thread, then were randomly divided into 5 groups. Four groups were administered MXD (0.38, 0.76, 1.52 g·kg⁻¹) and Tongmai Keli (2.7 g·kg⁻¹) respectively. MCAO model group and sham-operation control group of fifteen rats were administered with the same volume of water. The neurologic findings were scored, hemorheological parameters were measured, and the size of cerebral infarction was determined by TTC-stained method, and histopathologic changes were observed. **Result:** MXD and Tongmai Keli significantly improved neurologic function after administered drugs for 5 days. MXD and Tongmai Keli significantly reduced blood viscosity of high shear rate, reduced blood viscosity and plasma viscosity, and significantly lessened the size of cerebral infarction and lightened histopathologic changes after administered for 7 days. **Conclusion:** MXD may improve the obstruction of neurologic function, and protect brain from ischemia injury. The effect of MXD might be related with improvement in hemorheological parameters.

[Key words] Xionggui Decoction; cerebral ischemia; hemorheology; obstruction of neurologic function

[收稿日期] 20100222(002)

[通讯作者] * 陈立峰, 研究员, 中药药理研究, Tel: 0731-88905422, E-mail: chenlifg@163.com

在原载《普济方》中的芎归汤加入 1 味开窍醒神的中药, 组成加味芎归汤, 由川芎、当归等 3 种中药组成, 具有活血行气, 醒脑舒络的作用, 用于血虚血

瘀引起的头晕,头痛,健忘,肢体麻木,言语不清等缺血性中风(脑梗死)见上述症状者,取得良好效果。为了评价加味芎归汤的药理作用,采用大鼠中脑动脉阻塞引起的局灶性脑缺血模型,研究加味芎归汤对脑缺血模型的作用,为加味芎归汤的临床应用提供试验依据。

1 材料

1.1 药物与试剂

加味芎归汤含川芎、当归等 3 味中药(符合《中国药典》2005 年版,由湖南省中医药研究院中药研究所彭艳梅副研究员鉴定)。川芎、当归用 70% 乙醇回流提取 2 次,第 1 次加 10 倍量,提取 2 h;第 2 次加 8 倍量,提取 1.5 h,过滤,合并滤液,回收乙醇,减压浓缩至相对密度约为 1.25,加入另 1 味开窍醒神中药细粉,充分混匀,相当生药量为 $2.08 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$ (文中均按生药量计算),由湖南省中医药研究院中药研究所制剂研究室提供,批号为 20081204。加味芎归汤推荐成人临床日用量以生药量计算为 4.26 g。通脉颗粒,由哈尔滨大洋制药股份有限公司生产,批号 080601。氯化三硝基四氮唑(TTC)为上海山浦化工有限公司产品,批号 20080510。

1.2 仪器

VISCOMETER R80A 型血液流变仪为北京中勤世帝科学仪器有限公司产品;Finesse325 切片机为英国 Shandon 公司产品;BX51 型显微镜为日本 Olympus 公司产品。

1.3 动物

Wistar 大鼠,SPF 级,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,实验动物生产许可证号为 SCXK(沪)2008-0016,实验动物合格证号为 0047587。鼠用全价颗粒饲料由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供。

2 方法

2.1 大鼠脑缺血模型的制备 取 Wistar 大鼠 100 只,体重 300 ~ 350 g,雄性,随机取出 15 只作为对照,其他大鼠参照文献方法制备脑缺血模型^[1]。制备脑缺血模型的大鼠,用 10% 水合氯醛 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉,仰卧固定于鼠台,颈部正中切开,分离右侧颈总动脉和颈外动脉并用丝线结扎,于颈总动脉分叉处剪一小口,插入事先烧制成圆头的尼龙线插入颈内动脉,遇到阻力时固定尼龙线,插入深度约为 18 mm,然后依次缝合肌肉、皮肤,ip 青霉素 20 万

单位,连续 3 d;对照组大鼠按制备脑缺血模型大鼠操作,但不插入尼龙线。待大鼠清醒后,按神经功能评分标准评分,确定脑缺血模型大鼠神经功能障碍情况。

2.2 对脑缺血大鼠的处理 制备脑缺血模型后 d3,取脑缺血大鼠 70 只,体重(292 ± 16)g,按神经功能评分分层随机分为 5 组,模型组大鼠给纯净水,其他组大鼠分别给加味芎归汤 0.38, 0.76, 1.52 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和通脉颗粒 2.7 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$;对照组大鼠给纯净水;均 ig 给药,每天 1 次,共给药 7 d。给药前和给药 5 d 时,按神经功能评分标准对大鼠进行评分。末次给药后 1 h,每组分别随机抽取 10 只大鼠,用 10% 水合氯醛 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉,从颈总动脉取血 5 mL 至抗凝试管中,用 R80A 型血液流变仪进行血液流变学测定;用断头器迅速切断大鼠头部,置冰台上取出完整脑组织,置 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冰冻备用;每组剩余 4 只大鼠,用水合氯醛麻醉后取出完整脑组织,置 4% 甲醛溶液中固定备用。

2.3 指标检测

2.3.1 大鼠神经功能评分 参照文献方法^[1-2],提鼠尾离地面约 1 尺,观察前肢情况,正常大鼠两前肢对称地伸向地面,有左肩内旋,左前肢内收者,评为 4 分,否则 0 分;将动物置平滑地板上,分别推左(或右)肩向对侧移动,检查抵抗推动的阻力,正常大鼠双侧阻力明显对称,右肩向左侧移动时,发现阻力下降者,根据下降程度的不同,评为 1 ~ 3 分;将动物两前肢置一金属网上,观察两前肢的肌张力,正常大鼠两前肢肌张力明显对称,发现一侧前肢肌张力明显下降者,根据下降的轻重,评为 1 ~ 3 分。

根据以上标准评分,满分 10 分,分数越高,说明动物的神经功能障碍越严重。

2.3.2 大鼠脑组织缺血面积比值 取置 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冰冻 30 min 的大鼠脑组织,参照文献方法^[2],用锋利刀片切成 2 mm 厚脑片(去除嗅球、小脑和低位脑干后,冠状切 4 刀,切成 5 片。第 1 刀在脑前极与视交叉连线中间,第 2 刀在视交叉部位,第 3 刀在漏斗柄部位,第 4 刀在漏斗柄与后叶尾极之间),置 1% TTC 的磷酸缓冲溶液的培养皿内,避光 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 浸泡约 30 min,每隔 7 ~ 8 min 翻动一次,然后取出脑片,正常脑组织呈玫瑰红色,而梗死组织呈白色,界限分明。用数码相机拍照,采用 Image-Pro Express 型图象分析系统分析,计算脑组织缺血面积比值。

2.3.3 大鼠脑组织病理学检查 取 4% 甲醛溶液中固定的脑组织,石蜡包埋,HE 染色,用 Finesse325 切片机切片,BX51 型显微镜下观察,用 Motic Images Advanced3.2 图象处理软件摄像,进行组织病理学检查。观察脑组织神经元、神经胶质和血管的组织结构形态,细胞水肿、变性、坏死和炎性细胞浸润情况等。

2.3.4 大鼠血液流变学指标 取抗凝全血测红细胞压积(HCT),并分别于 1,5,30,200 s⁻¹切变速率下测全血黏度(η_b),于 200 s⁻¹切变速率下测血浆黏度(η_p);以 1 s⁻¹为低切变速率(低切),200 s⁻¹为高切变速率(高切),按下述计算式计算全血还原黏度(η)、全血相对黏度(η_r)、红细胞刚性指数(IR)、变形指数(TK)和聚集指数(RE)^[3-4]。

$$\eta_{(低切)} = \eta_{b(低切)} / HCT; \eta_{(高切)} = \eta_{b(高切)} / HCT$$

$$\eta_{r(低切)} = \eta_{b(低切)} / \eta_p; \eta_{r(高切)} = \eta_{b(高切)} / \eta_p$$

$$IR = (\eta_{b(高切)} - \eta_p) / (\eta_p \times HCT)$$

$$TK = (\eta_{r(高切)}^{0.4} - 1) / (\eta_{r(高切)}^{0.4} \times HCT)$$

$$RE = \eta_{(低切)} / \eta_{(高切)}$$

2.4 统计处理 测量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 EXCEL 中的统计程序进行组间比较 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 加味芎归汤对大鼠脑缺血模型神经功能评分的影响 给药前,各组脑缺血模型大鼠与对照大鼠比较,神经功能评分显著增加;各组脑缺血模型大鼠之间比较无显著差异。给药 5 d 后,各组脑缺血模型大鼠神经功能评分较给药前显著下降,但与对照比较显著增加;与模型组比较,加味芎归汤低剂量使脑缺血大鼠神经功能评分显著降低,加味芎归汤中、高剂量也能降低脑缺血大鼠神经功能评分,但无显著统计学意义;通脉颗粒能显著降低大鼠神经功能评分(表 1)。

3.2 加味芎归汤对大鼠脑缺血模型脑组织缺血面积的影响 对照组大鼠脑组织未见缺血区,模型组大鼠的脑组织缺血区面积达(27.2 ± 12.3)%。与模型组相比,加味芎归汤中、高剂量和通脉颗粒均明显降低大鼠脑缺血面积;加味芎归汤低剂量也能降低大鼠脑缺血面积,但统计学意义不显著(表 2)。

3.3 加味芎归汤对大鼠脑缺血模型脑组织病理改变的影响 对照组大鼠大脑皮质神经元排列整齐,表层灰质分布着各种形态的神经元及星形细胞,深层可见大量有髓神经纤维和神经胶质细胞,神经元无变性、坏死等,无炎性浸润。模型组大鼠脑神经纤

表 1 加味芎归汤对大鼠脑缺血模型神经功能评分的影响($\bar{x} \pm s, n = 14$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	神经功能评分	
		给药前	给药后 5 d
对照	-	3.5 ± 2.67	2.0 ± 0.0
模型	-	8.9 ± 1.10 ²⁾	6.7 ± 0.6 ²⁾
加味芎归汤	0.38	8.6 ± 1.15 ²⁾	5.4 ± 1.9 ⁴⁾
	0.76	8.6 ± 1.22 ²⁾	6.6 ± 0.7
	1.52	8.7 ± 1.07 ²⁾	6.1 ± 1.3
通脉颗粒	2.70	8.8 ± 1.12 ²⁾	5.8 ± 1.2 ³⁾

注:与对照组比较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)。

表 2 加味芎归汤对大鼠脑缺血模型脑组织缺血面积的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	脑缺血面积/%
对照	-	0.0 ± 0.0
模型	-	27.2 ± 12.3 ²⁾
加味芎归汤	0.38	21.2 ± 3.6
	0.76	15.0 ± 7.7 ⁴⁾
	1.52	18.8 ± 2.6 ³⁾
通脉颗粒	2.70	15.1 ± 9.3 ³⁾

维排列紊乱,有典型的梗死灶,神经元数目减少,核固缩、胞浆胞核深染;血管受压变形,炎性细胞浸润明显,细胞周围间隙增大,皮质部血管周围有以淋巴细胞为主的炎性细胞浸润,形成典型的“血管套”;白质间隙增大,呈疏松状态,神经组织有液化性坏死的早期病变。给加味芎归汤后,可见大鼠脑神经元、神经胶质细胞排列轻度紊乱,血管轻度扩张、水肿,部分血管受压变形,血管外细胞间隙轻度水肿,炎性细胞浸润减少;通脉颗粒组大鼠脑组织可见神经细胞周围间隙明显变大,局部神经元变性,锥体细胞呈

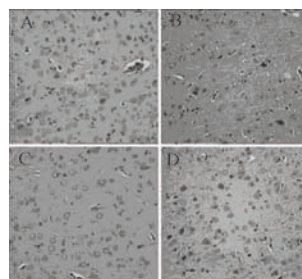


图 1 加味芎归汤对脑缺血大鼠脑组织病理改变的影响
(HE 染色, × 200)

A. 对照组; B. 模型组; C. 加味芎归汤;
0.76 g·kg⁻¹; D. 通脉颗粒 2.7 g·kg⁻¹

三角形,神经胶质细胞弥漫性增生,白质间隙增大。与模型组比较,给加味芎归汤和通脉颗粒的大鼠脑组织病理损伤均减轻(图 1,20 倍物镜下拍摄)。

3.4 加味芎归汤对脑缺血大鼠全血黏度的影响
与对照比较,脑缺血模型大鼠在切变率为 5,30,200 s⁻¹时全血黏度显著升高,在切变率为 1 s⁻¹时全血

黏度升高但无显著统计学意义。与模型比较,在切变率 30,200 s⁻¹时,加味芎归汤高剂量和通脉颗粒均显著降低全血黏度;加味芎归汤低、中剂量时也降低全血黏度,但统计学意义不显著;在切变率 1,5 s⁻¹时,加味芎归汤和通脉颗粒对全血黏度的影响无显著统计学意义(表 3)。

表 3 加味芎归汤对脑缺血大鼠全血黏度的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	全血黏度/mPa·s ⁻¹			
		1 s ⁻¹	5 s ⁻¹	30 s ⁻¹	200 s ⁻¹
对照	-	49.8 ± 9.4	19.9 ± 3.1	10.4 ± 1.3	7.3 ± 0.8
模型	-	58.0 ± 12.8	23.1 ± 4.5 ¹⁾	12.0 ± 2.1 ¹⁾	8.4 ± 1.3 ¹⁾
加味芎归汤	0.38	51.5 ± 4.3	21.2 ± 1.6	11.3 ± 0.9	8.1 ± 0.7
	0.76	59.0 ± 16.2	22.9 ± 5.2	11.6 ± 2.1	7.9 ± 1.2
	1.52	51.3 ± 7.3	20.4 ± 2.5	10.6 ± 1.1 ²⁾	7.4 ± 0.7 ²⁾
通脉颗粒	2.70	51.8 ± 7.0	20.6 ± 2.3	10.7 ± 1.0 ²⁾	7.5 ± 0.7 ²⁾

3.5 加味芎归汤对脑缺血大鼠红细胞压积和全血还原黏度的影响
与对照比较,脑缺血模型大鼠红细胞压积显著下降,低切(1 s⁻¹)和高切(200 s⁻¹)全血还原黏度显著上升。与模型比较,加味芎归汤对红细胞压积和低切全血还原黏度无明显影响;加味芎归汤高剂量和通脉颗粒显著降低高切全血还原黏度;加味芎归汤低、中剂量对高切全血还原黏度无明显影响(表 4)。

表 4 加味芎归汤对脑缺血大鼠红细胞压积和全血还原黏度的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	红细胞压积 体积分数/φ	全血还原黏度/mPa·s	
			1 s ⁻¹	200 s ⁻¹
对照	-	0.54 ± 0.02	90.2 ± 18.6	10.7 ± 1.7
模型	-	0.52 ± 0.03 ¹⁾	108.3 ± 22.8 ¹⁾	12.6 ± 1.4 ²⁾
加味芎归汤	0.38	0.53 ± 0.01	93.8 ± 7.3	12.3 ± 1.3
	0.76	0.53 ± 0.01	108.9 ± 31.0	12.0 ± 2.3
	1.52	0.52 ± 0.03	96.2 ± 15.1	11.2 ± 1.4 ³⁾
通脉颗粒	2.70	0.52 ± 0.04	96.3 ± 14.1	11.4 ± 1.4 ³⁾

3.6 加味芎归汤对脑缺血大鼠血浆黏度和全血相对黏度的影响
与对照比较,脑缺血模型大鼠血浆黏度明显升高,低切和高切全血相对黏度无明显改变。与模型比较,加味芎归汤和通脉颗粒能降低血浆黏度,但仅加味芎归汤低剂量和通脉颗粒的作用有显著统计学意义;加味芎归汤和通脉颗粒对低切和高切全血相当黏度无明显影响(表 5)。

3.7 加味芎归汤对脑缺血大鼠红细胞刚性指数、变形指数与聚集指数的影响
与对照比较,脑缺血模

表 5 加味芎归汤对脑缺血大鼠血浆黏度和全血相对黏度的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	血浆黏度 /mPa·s ⁻¹	全血相对黏度/mPa·s ⁻¹	
			1 s ⁻¹	200 s ⁻¹
对照	-	1.54 ± 0.17	4.8 ± 0.9	32.8 ± 7.7
模型	-	1.93 ± 0.62 ¹⁾	4.6 ± 0.9	31.2 ± 4.8
加味芎归汤	0.38	1.55 ± 0.13 ³⁾	5.3 ± 0.7	33.4 ± 3.9
	0.76	1.62 ± 0.22	5.0 ± 1.0	37.0 ± 11.1
	1.52	1.58 ± 0.22	4.8 ± 0.7	32.9 ± 7.3
通脉颗粒	2.70	1.50 ± 0.15 ³⁾	5.0 ± 0.6	34.9 ± 6.6

型大鼠红细胞刚性指数、变形指数与聚集指数均无明显改变。与模型比较,加味芎归汤和通脉颗粒对红细胞刚性指数、变形指数和聚集指数均无明显影响(表 6)。

表 6 加味芎归汤对脑缺血大鼠红细胞刚性指数(IR)、变形指数(TK)与聚集指数(RE)的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IR	TK	RE
对照	-	7.1 ± 1.8	0.86 ± 0.09	6.8 ± 0.9
模型	-	7.0 ± 2.1	0.88 ± 0.11	6.8 ± 0.6
加味芎归汤	0.38	8.0 ± 1.3	0.91 ± 0.05	6.4 ± 0.4
	0.76	7.5 ± 1.9	0.89 ± 0.08	7.3 ± 1.1
	1.52	7.2 ± 1.3	0.89 ± 0.07	6.9 ± 0.5
通脉颗粒	2.70	7.7 ± 1.6	0.91 ± 0.11	6.9 ± 0.6

4 讨论

采用线栓阻塞大鼠中脑动脉后,大鼠脑神经功能明显发生障碍,神经功能评分明显增加,脑组织平

期,各组 Th_1/Th_2 仍继续降低,并达到最小值。感染末期,清营解表合剂组小鼠胸腺和脾脏指数明显提高, Th_1/Th_2 回升,且逐渐趋于正常水平,说明清营解表合剂能逆转感染小鼠 Th_1 向 Th_2 漂移。

胸腺和脾脏指数的改变以及外周血细胞因子 Th_1 (IFN- γ)/ Th_2 (IL-10) 的水平,能反映小鼠感染流感病毒后机体免疫状态的变化,因此这些指标的改变,说明清营解表合剂增强了流感病毒感染小鼠的免疫作用。从而表明,清营解表合剂防治流行性感冒的功能是通过恢复 Th_1/Th_2 异常表达的免疫调节途径实现的。

[参考文献]

[1] 中华医学会呼吸病学分会. 流行性感冒临床诊断和治疗指南(2004 年修订稿)[J]. 中华结核和呼吸杂志,

2005,28(1):5.

- [2] 杨学,姜建国,吕翠霞,等. 清营解表合剂治疗营热体质外感发热临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(6):682.
- [3] 吕翠霞,杨荣阁,张永萍. 清营解表合剂对流感病毒 A/PR/8/H₁N₁ 感染小鼠肺指数影响的动态观察[J]. 天津中医学院学报,2005,24(4):198
- [4] 寇俊萍. 当归芍药散对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国现代应用药学,2003,20(3):171.
- [5] Mosmann T R, Cherwi H, Bond M W, et al. Two types of murine helper T cell clone I Definition according to profile of lymphokine activities and secreted proteins[J]. Immunol,1986,136(7):2348.
- [6] 余如瑾. 瓜蒌甘草颗粒对流感病毒 FM1 所致肺炎的免疫炎症机制研究[D]. 2004,北京中医药大学,99.

[责任编辑 聂淑琴]

(上接第 160 页)

均缺血面积达 27.2%, 脑神经纤维排列紊乱,有典型梗死灶,神经元数目减少,核固缩、胞浆胞核深染;血管受压变形,炎性细胞浸润明显,细胞周围间隙增大,皮质部血管周围炎性细胞浸润形成“血管套”;白质间隙增大,呈疏松状态,神经组织出现液化性坏死病变,呈现典型的脑损伤病理改变;并且脑缺血大鼠全血黏度和血浆黏度增加。

具有活血通脉作用的通脉颗粒能明显减轻脑缺血大鼠神经功能障碍,使脑组织损伤面积缩小,脑神经纤维病理改变明显减轻,同时降低大鼠高切全血黏度、全血还原黏度和血浆黏度;因此,认为可用线栓阻塞法建立的脑缺血模型评价抗脑缺血药物。

加味芎归汤能明显减轻脑缺血大鼠神经功能障碍,使脑组织损伤面积缩小,脑神经纤维病理改变明显减轻,具有抗脑缺血损伤的作用。加味芎归汤对脑缺血大鼠血液黏度有一定的改善作用,使高切全血黏度、全血还原黏度和血浆黏度降低,可能对脑组织的血液供应具有改善作用;上述作用支持加味芎

归汤活血行气、醒脑舒络的临床应用。由于加味芎归汤对血液中的有形成分不产生明显影响,不改变红细胞刚性指数、变形指数与聚集指数,因此认为其改善血液黏度的作用主要通过降低血浆黏度而实现。

[参考文献]

- [1] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke,1989,20(1):84.
- [2] 陈维洲. 阻断大鼠大脑中动脉引起脑局部缺血法[A]. 见:徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1065.
- [3] 陈槐清. 血液流变学及临床应用[M]. 成都:四川教育出版社,1989:23.
- [4] 廖福龙. 临床血液流变学[M]. 天津:天津科技翻译出版公司,1987:110.

[责任编辑 聂淑琴]