

小型猪痰瘀互结证冠心病证候诊断研究

李磊 林成仁 任建勋 史跃 马彦雷 刘建勋

(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所,中药药理北京市重点实验室,北京,100091)

摘要 目的:研究小型猪痰瘀互结证冠心病中医证候诊断指标及方法。方法:小型猪随机分为正常对照组和模型对照组,分别用普通饲料和高脂饲料喂养14周,2周时采用介入技术球囊损伤左冠状动脉前降支,制备小型猪冠心病模型。测定30点体表心电图、体重指数、采集舌象以及无创血流动力学指标,采集股动脉脉搏图像,分别对胸痹心痛的主症、兼症、舌象及舌下脉络和脉象进行标准化评分,分析舌象RGB及HIS数值变化,对脉搏图进行分析。结果:与正常对照组比较,模型对照组动物的主症、兼症、舌象和脉象均有明显的改变,此评价方法具有较好的稳定性;模型组舌象图像R分量下降,红色饱和度降低;模型组动物在实验2周时表现出脉搏图 h_3/h_1 改变。结论:证候客观化评分方法在实验小型猪冠心病痰瘀互结证研究中有较好的稳定性,规范化的舌象图像采集有助于评价疾病变化,而脉搏图评价复合因素造模实验动物的脉象的方法还需探索。

关键词 疾病模型;病证结合;冠心病;小型猪

Research on Symptoms for Coronary Heart Disease Model of Mini swine with Phlegm-stasis Syndrome Type

Li Lei, Lin Chengren, Ren Jianxun, Shi Yue, Ma Yanlei, Liu Jianxun

(Xiyuan Hospita, CACMS, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: To set up diagnosis methods of mini swine coronary heart disease (CHD) angina model of phlegm-stasis syndrome type. **Methods:** Mini swine were randomly divided into the control group and the model group, fed with common forage and high fat forage respectively for 14 weeks and the coronary left anterior descending branch in the model group was injured by balloon intervention technique after 2-week feeding to establish CHD model. The model establishment and its physiopathology indices were evaluated by examinations on body surface electrocardiograph (BS-ECG), body mass index (BMI), pulse conditions, tongue pictures, noninvasive heart function monitor, arteria femoralis pulse wave. Using ECG as the principal index, BMI as secondary index, tongue picture as tongue manifestation, and arteria femoralis pulse wave as pulse manifestation, giving scores based on above criteria. **Results:** Principal symptoms, accompanied symptoms, tongue picture and pulse condition of the model group swine were all significantly changed compare with those in the control group respectively. Tongue picture of model group showed lower R value and red saturation level, the pulse wave revealed h_3/h_1 difference after 2 weeks. **Conclusion:** The method of objective standardization scoring for TCM syndrome shows a better stability in the study of mini swine CHD model of phlegm-stasis syndrome type. The normalized tongue picture collection method contributes to evaluate the changes of disease, while the pulse wave pattern method in evaluating the pulse condition of compound factor animal model still needs to be investigated.

Key Words Disease model; Disease-syndrome combination; Coronary heart disease; Mini swine

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.10.002

实验动物疾病模型广泛应用于疾病及药物治疗的研究,病证结合动物模型则是中医药实验研究的有效途径。以往的病证结合动物模型的研究中存在简单照搬西医研究模式、过度塑造“证”的模型而忽略“病”的模型、忽略动物与人的沟通及缺乏有效的验证手段等问题^[1]。为了解决上述问题,我们在实验动物的病证结合中引入拟临床研究的概念,即采取系统全面的动物临床研究模式,以最大可能模拟中医临床实际操作过程,使模型动物疾病模型的发生发展最大可能的符合临床病理生理过程。

本研究室前期在实验动物模型的拟临床研究思路的指导下,建立了符合临床发病过程的小型猪冠心病血瘀证病证结合模型^[2]。动态观察了动物模型的动态发展过程,建立了相应的评价体系^[3]并与临床研究的结果进行相关性分析。本文是我们在前期研究的基础上对动物舌象采集条件进行进一步规范并从色度学角度分析舌象变化,并探讨脉象图在本动物模型的应用。

1 材料与方法

1.1 材料 中国实验小型猪12只,雌雄不拘,体重 (16.3 ± 2.3) kg,由北京北七家美乐养殖场提供。随机

基金项目:国家科技重大专项经费资助项目(重大新药创制,编号:2012ZX09301002-004);科技部十二五重大新药创制课题(编号:2012ZX09301002-004)

作者简介:李磊(1982—),男,黑龙江人,医学硕士,从事中西医结合心血管药理学研究

通信作者:刘建勋,男,研究员,博士生导师,主要从事心脑血管药理学研究,Tel:010-62835601,E-mail:liujx0324@sina.com

分为正常对照组和模型对照组,每组 6 只。戊巴比妥钠,德国进口分装,北京化学试剂公司提供,批号:080604;肝素钠注射液,上海第一生化药业有限公司生产,批号:100702;76% 复方泛影葡胺注射液,上海旭东海普药业有限公司生产,批号:101201;高脂饲料配方:每 100 kg 高脂饲料中含胆固醇 2 kg,胆盐 0.5 kg,猪油 10 kg,由北京科澳协力饲料有限公司提供,许可证编号:SCXK(京)2009-0012。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制作 实验动物以高脂饲料喂养 2 周,900g/d 每只,模拟饮食不节,过食肥甘厚味,以致动物脾胃失健,聚湿成痰。在痰浊壅滞的基础上,用介入法行冠脉拉伤:在 C 型臂 X 光机(BV Pulsera 型)透视下,推送导引导丝至冠状动脉前降支(LAD)中下部。通过导引导丝后末端将 PTCA 扩张球囊(Boston 产品,球囊:管径 = 1.3:1)导管插入,经导引导丝进入 LAD 中部,视情况给打 PTCA 扩张球囊导管压 8~12ATM,持续 30 s,反复 3 次,充气间隙维持球囊压力 1~1.5ATM 并轻微拉动球囊。完成手术后,撤除导引导丝、PTCA 扩张球囊导管,再次造影观察 LAD 扩张情况,撤除导引导管,伤口清创,无菌缝合,单笼喂养观察。继续予高脂饲料喂养 12 周,痰浊挟瘀,阻于心脉,导致痰瘀互结证候模型。

1.2.2 体重指数测量 分别于正常饮食期(0 周)、高脂饲料喂养 2 周后(2 周)、冠脉损伤后 4 周(正常/高脂饲料 6 周)、冠脉损伤后 8 周(正常/高脂饲料 10 周)、12 周(正常/高脂饲料 14 周)测定小型猪体重(W)和体长。体重指数(BMI)由公式($BMI = W/L^2$)计算得出。

1.2.3 小型猪无创血流动力学参数测定 在不同时间点分别记录无创血流动力学指标,包括心率(HR)、心输出量(CO)、每搏输出量(SV)、外周血管阻力(VR)、心脏加速指数(ACI)、左心做功(LCW)等 6 项主要参数。经过改装的针式电极分别固定于小型猪的双侧颈部和肋下缘中点等 8 个部位,以上血流动力学参数分别记录于无创血液动力学监测系统(BioZ, USA)。测定的时间点为 0 周、2 周、6 周、10 周、14 周。

1.2.4 小型猪脉搏图采集 小猪仰卧,取股动脉波动明显处放置脉搏采集探头(日本光电),采集脉图(波形如图 1 所示),数据记录于生理记录仪(MP-150, USA)。脉象稳定后连续观察 30s,选取典型的 3 个脉搏图测量上升支时间 t_1 (TW)、脉动周期 t(TAG)、主波上 1/3 宽度 w(WW')、重搏前波幅度 HD/主波波幅 HB(h_3/h_1)及重搏波幅 HF/主波波幅 HB(h_4/h_1),计

算平均值。

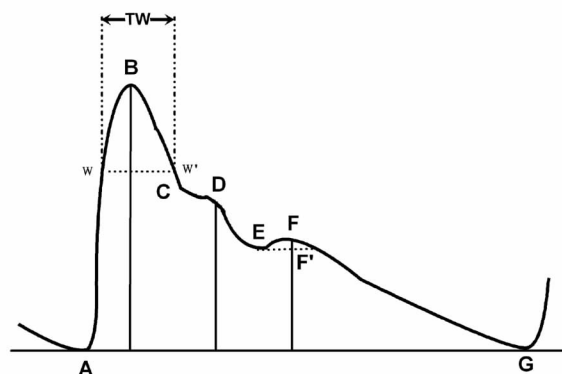


图 1 小型猪脉象图示意图

1.2.5 心肌缺血程度和范围采集 自制多点固定式体表心电图电极(30 个标测点)置于小型猪体表,于心脏体表投影处描记体表心电图(BS-ECG),数据记录于生理记录仪(MP-150, USA)。以 ST 段升高大于 0.8 mv 为判断标准,计算心肌缺血程度(Σ -ST:ST 段升高总 mV 数)及心肌缺血范围(N-ST:ST 段升高总点数),测定的时间点为 0 周、2 周、6 周、10 周、14 周。

1.2.6 小型猪舌象采集 利用色温 5500K 柔光箱进行布光,根据国际照明委员会 CIE 推荐的标准照明和观测条件,选取照明的几何条件按照 45/0(照明/观察)安排光路。光源照度测量采用台湾泰仕 TES-1330A 照度计,舌体处照度范围控制在 2500~3000 Lux(勒克斯)。实验采用尼康 D90 数码单镜反光相机,配合尼康 AF-S 微距尼克尔 60 mm f/2.8G ED 镜头,相机用三脚架固定,镜头与舌面距离 35 cm。应用灰卡手动设定白平衡,图像采集时选用相机手动(M)档,手动对焦,以光圈 F16、快门 1/30 s、ISO 400 的条件采集舌象。舌象照片输出 JPG 格式,选取舌体区域 3 点,读取像素区域 R(红色)、G(绿色)及 B(蓝色)分量值。将 RGB 转化为 HIS 色度空间(色调 H、饱和度 S 及亮度 I),转化按下述公式:

$$I = \frac{1}{3}(R + G + B)$$

$$S = 1 - \frac{3}{(R + G + B)}[\min\{R, G, B\}]$$

R < G 时:

$$H = \arccos \left| \frac{\frac{1}{2}[(R - G) - (R - B)]}{[(R - G)^2 + (R - B)(G - B)]^{\frac{1}{2}}} \right|$$

否则: $H = 360 - H$

其中 H 值范围为 $[-180, 180]$,为了更好的表达 H 值相对于 $H = 0$ 的绝对差距,我们参考文献^[4]做法,将原 H 值均加 90,即把 H 值范围调整为 $[-90, 270]$,其中红色

的 H 值范围^[60,120]以 H = 90 为红色原点,距离 H = 90 的绝对值越大,表示颜色色调离红色值越远。

1.2.7 疾病动物证候研究及评分标准 1) 主症评分(胸闷胸痛,胸膈痞满,刺痛固定)以 30 点体表心电图(BS-ECG)进行评分,计算心肌缺血程度(Σ -ST:ST 段升高总 mV 数)及心肌缺血范围(N-ST:ST 段升高总点数)。2) 兼症评分(痰多体胖,纳呆腹胀):以体重指数(BMI)和进食情况评分。3) 舌象及舌下脉络评分:采集数码图片,模拟病理图像分研究进行评分。4) 脉象评分:在不同时间点分别记录无创血流动力学指标,包括 HR、CO、SSVR、ACI 和 LCW 等 6 项主要参数,与正常对照组比较评分。

1.2.8 统计学方法 应用 SPSS 11.5 统计分析软件整理、分析数相同时间不同组的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 *t* 检验判断其显著性。

2 结果

2.1 主症评分 图 2 显示,0 周模型对照组和对照组的主症评分分别为 0.25 ± 0.43 和 0.40 ± 0.51 ,2 组比较差异无统计学意义。2 周时 2 组主症评分分别为 1.63 ± 0.48 和 1.87 ± 0.92 ,2 组比较差异无统计学意义。10 周模型对照组和对照组的主症评分分别为 1.50 ± 0.50 和 5.33 ± 0.65 ,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。14 周模型对照组和对照组的主症评分分别为 1.40 ± 0.80 和 5.00 ± 0.63 ,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 兼症评分 图 3 显示,0 周模型对照组和对照组的主症评分分别为 0.50 ± 0.93 和 0.53 ± 0.74 ,2 组比较差异无统计学意义。2 周 2 组兼症评分分别为 0.75 ± 0.89 和 0.60 ± 0.74 ,2 组比较差异无统计学意义。10 周模型对照组和对照组的主症评分分别为 1.50 ± 0.93 和 4.25 ± 0.97 ,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。14 周模型对照组和对照组的主症评分分别为 2.50 ± 0.58 和 5.67 ± 0.52 ,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 舌象评分 图 4 显示,0 周模型对照组和对照组的主症评分分别为 0.50 ± 0.71 和 0.47 ± 0.74 ,2 组比较差异无统计学意义。2 周 2 组舌象评分分别为 0.63 ± 0.86 和 0.60 ± 0.83 ,2 组比较差异无统计学意义。10 周模型对照组和对照组的舌象评分分别为 0.50 ± 0.71 和 2.47 ± 1.25 ,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。14 周模型对照组和对照组的舌象评分分别为 0.63 ± 0.70 和 2.53 ± 1.30 ,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 脉象评分 图 5 显示,0 周模型对照组和对照组

的脉象评分分别为 0.25 ± 0.43 和 0.33 ± 0.49 ,2 组比较差异无统计学意义。2 周 2 组脉象评分分别为 0.38 ± 0.70 和 0.40 ± 0.63 ,2 组比较差异无统计学意义。10 周模型对照组和对照组的脉象评分分别为 0.50 ± 0.50 和 3.87 ± 1.25 ,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。14 周模型对照组和对照组的脉象评分分别为 0.63 ± 0.70 和 4.40 ± 1.12 ,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

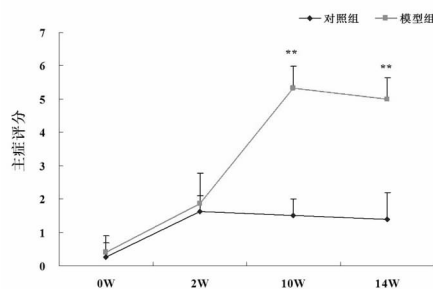


图 2 主症评分

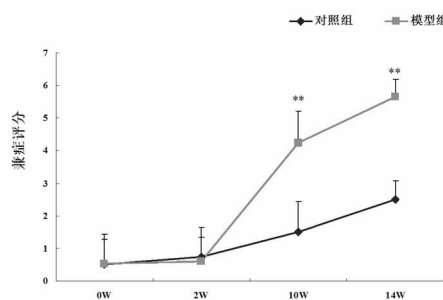


图 3 兼症评分

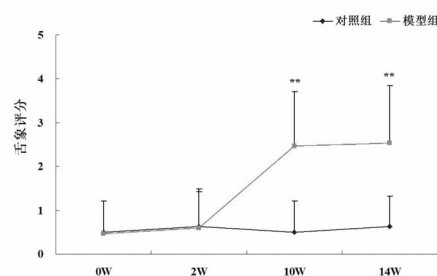


图 4 舌象评分

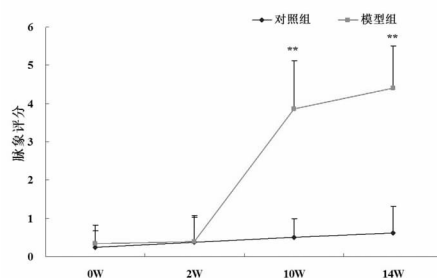


图 5 脉象评分

2.5 舌象图像 RGB 分析 图 1 显示,0 周和 2W 时模型对照组和对照组的舌象 RGB 各分量值及 HIS 值,比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在实验 10 周和 14

周与对照组比较,模型对照组均表现出 R 分量值降低, S 值也出现降低($P < 0.05$)。提示模型对照组随着造模时间的变长,舌象图像 R 分量降低,舌色饱和度下降。同时 R/G 及 R/B 值也均降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),

表 1 小型猪舌象图像 RGB 及 HIS 分析表($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	R	G	B	R/G	R/B	H	S	I
0 周	对照组	175 ± 5	100 ± 4	99 ± 6	1.76 ± 0.11	1.78 ± 0.14	90.01 ± 0.04	0.22 ± 0.03	124.35 ± 2.70
	模型对照组	175 ± 5	103 ± 8	100 ± 9	1.70 ± 0.12	1.76 ± 0.15	90.04 ± 0.05	0.21 ± 0.03	126.04 ± 6.38
2 周	对照组	175 ± 6	105 ± 4	105 ± 5	1.67 ± 0.06	1.67 ± 0.07	89.99 ± 0.04	0.20 ± 0.01	128.58 ± 4.29
	模型对照组	175 ± 5	106 ± 4	104 ± 4	1.65 ± 0.10	1.68 ± 0.09	90.02 ± 0.05	0.20 ± 0.02	128.24 ± 2.14
10 周	对照组	178 ± 5	101 ± 6	100 ± 7	1.78 ± 0.12	1.80 ± 0.13	90.01 ± 0.02	0.22 ± 0.03	126.21 ± 4.85
	模型对照组	172 ± 4 *	102 ± 3	103 ± 3	1.68 ± 0.04 *	1.68 ± 0.03 **	90.00 ± 0.03	0.20 ± 0.01 *	125.76 ± 2.91
14 周	对照组	179 ± 5	100 ± 6	99 ± 4	1.79 ± 0.09	1.81 ± 0.06	90.01 ± 0.04	0.23 ± 0.01	125.97 ± 4.37
	模型对照组	169 ± 5 **	103 ± 5	102 ± 4	1.64 ± 0.07 *	1.66 ± 0.09 *	90.01 ± 0.08	0.20 ± 0.02 *	124.71 ± 2.89

注:与相应时间点对对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.6 脉动波形图 在 2 周时,脉搏图参数模型对照组显著升高($P < 0.01$)。其他各时间点,各脉搏图参数重搏前波幅度 HD/主波波幅 HB(h_3/h_1)较模型对照

表 2 小型猪脉搏图像分析表($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	上升支时间 t_1	脉动周期 t	主波上 1/3 宽度 w	h_3/h_1	h_4/h_1
0 周	对照组	0.135 ± 0.017	0.383 ± 0.074	0.13 ± 0.02	0.65 ± 0.06	0.31 ± 0.07
	模型对照组	0.138 ± 0.022	0.388 ± 0.085	0.13 ± 0.02	0.66 ± 0.11	0.34 ± 0.08
2 周	对照组	0.151 ± 0.027	0.389 ± 0.057	0.14 ± 0.02	0.61 ± 0.07	0.29 ± 0.05
	模型对照组	0.132 ± 0.019	0.399 ± 0.077	0.12 ± 0.02	0.70 ± 0.06 **	0.32 ± 0.06
6 周	对照组	0.153 ± 0.022	0.405 ± 0.052	0.14 ± 0.01	0.79 ± 0.05	0.41 ± 0.07
	模型对照组	0.142 ± 0.031	0.420 ± 0.102	0.13 ± 0.02	0.74 ± 0.07	0.41 ± 0.10
10 周	对照组	0.145 ± 0.022	0.410 ± 0.077	0.13 ± 0.02	0.65 ± 0.07	0.34 ± 0.05
	模型对照组	0.137 ± 0.020	0.428 ± 0.091	0.13 ± 0.02	0.64 ± 0.05	0.35 ± 0.07
14 周	对照组	0.166 ± 0.032	0.409 ± 0.053	0.14 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.37 ± 0.03
	模型对照组	0.136 ± 0.037	0.445 ± 0.122	0.13 ± 0.02	0.58 ± 0.05	0.33 ± 0.04

注:与相应时间点对对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

3 讨论

标准化评分和量化的病证结合实验动物证候评分标准有助于开展中医药的拟临床研究。本研究显示,采用临床上使用的研究指导原则,同时考虑到动物本身特点,制定的小型猪冠心病心绞痛中医证候及评分标准具较好的稳定性,可以应用相关疾病及药物的研究中。

规范化的舌象采集条件及分析标准有助于动物证候模型研究。本研究在舌象图像的采集上采用了统一色温、照度及照射角度的光源,并严格控制拍摄距离和相机的设置。数码相机将舌像图像采集后,通过相关的软件我们可以读出目标区域的像素的 RGB 值,然而单一的 R、G、B 值不能直观地描述颜色的特征。HIS 空间相对于 RGB 空间更接近人的视觉特征,它通过色调 H、饱和度 S 及亮度 I 来描述人眼对颜色的感觉,更接近我们传统上的舌象观察与描述方式。通过 RGB 空间和 HIS 空间的转化我们可以更进一步的分析疾病变化过程中的舌象改变。本研究显示小型猪冠心病痰

瘀互结证的舌象图像 R 分量降低,舌色饱和度下降。

中医传统意义脉象是中医师切脉之后所形成的主观判断,脉搏图是脉搏信号的可视化表现。通过对脉搏图的观察分析,可以在一定程度上反映出脉象的某些特征。脉搏图基本图形为三波峰,由升支和降支(包括重搏前波、降中峡等)组成。本研究显示,在 2 周时模型对照组小型猪脉搏图重搏前波幅度 HD/主波波幅 HB(h_3/h_1)较正常组显著升高,在 2 周时已经高脂喂养 2 周而尚未进行冠脉介入手术,所以其脉搏图更接近高脂血症痰凝的表现。而当进行介入操作之后的各时间点模型对照组和对照的脉搏图的各项参数差异均无统计意义,提示造模后小型猪逐渐转为痰瘀互结证后脉搏图差异不明显。参考其他有关小型猪脉象研究^[5],我们发现小型猪对单一造模条件的脉搏图与证候的相关性较高,而尚无文献报道复合因素造模型下小型猪的脉搏图改变情况。所以我们认为脉搏图在条件控制准确的单一因素造模情况下可以在一定程度上反映疾病的证候表现,而当造模方式复杂时脉搏

图分析法可能需要通过改进检测方式或寻找特异性的采集部位才能采集到证候的特征信息,这方面有待进一步的研究。

小型猪冠心病痰瘀互结证的客观评价是研究其发病规律和治疗的重要方法,本研究参照参考前期研究结果与方法,借助体表心电图、体重指数、模拟病理图像分析以及无创血流动力学指标,分别对胸痹心痛的主症、兼症、舌象和脉象进行标准化评分和量化统计学处理。与前期研究结果综合分析,该造模方法具有很好的稳定性,应用本评价体系可以很好的评价小型猪冠心病病证结合模型的特点。规范的舌象采集条件有助于对舌象的颜色分析及标准量化评分。虽然脉搏图可以在一定程度上反映疾病的发展规律,但复合因素造模的动物疾病模型其应用可能会受限,而无创血流

动力学指标进行的脉象标准量化评分则可以准确稳定的反映疾病的特点。

参考文献

- [1] 刘建勋,李欣志,任建勋. 中医证候模型拟临床研究概念的形成及应用[J]. 中国中药杂志,2008,33(14):1772-1775.
- [2] 李欣志,刘建勋,任建勋,等. 痰瘀互结证冠心病小型猪模型的建立[J]. 中国中药杂志,2009,29(3):228-232.
- [3] 李欣志,马晓斌,李磊,等. 小型猪冠心病模型痰瘀互结证候诊断与评分[J]. 中国中医基础医学杂志,2009,15(11):825-827.
- [4] 许家伦,周昌乐,方肇勤,等. 舌象颜色特征的计算机分析与识别研究[J]. 上海中医药大学学报,2004,18(3):43-47.
- [5] 陈冬志,牛欣,杨学智,等. 小型猪滑脉实验教学模型的建立[J]. 中华中医药杂志,2008,23(12):1047-1049.

(2013-09-12 收稿)

(上接第 1131 页)

子,可以引起白细胞的黏附、聚集、移行,血脑屏障破坏,兴奋性氨基酸受体活化,或刺激胶质细胞产生大量 NO 而造成神经毒性作用和脑水肿^[3]。IL-6 主要由胶质细胞产生,是一种多效性促炎症细胞因子,能调节多种细胞功能,包括细胞增殖、细胞分化、免疫防御机制及血细胞生成等。适当浓度的 IL-6 是维持中枢神经系统正常生理功能不可缺少的介质,而当 IL-6 其大量产生时,主要表现为负向免疫调节^[4]。

本研究采用的清热解毒中药有效组分配伍注射液(TLQN 注射液)是由清热解毒中药黄芩、栀子等有效组分按特定比例配伍而成的复方注射液。黄芩的主要有效成分黄芩苷(Baicailin, BC)具有较强的抗炎、降脂、解热、镇静作用。研究表明黄芩苷对感染性脑水肿有保护作用^[5],其机制可能与抑制 NF- κ B 异常活化和 IkBa 降解有关^[6]。还有研究表明^[7],黄芩苷能抑制 NO 的分泌,从而减轻细菌脂多糖对星形胶质细胞损伤。此外,黄芩苷联合抗生素治疗能降低细菌性脑膜炎脑组织白细胞数、蛋白质及乳酸含量,并且可减少脑组织的含水量,明显减轻单纯抗生素治疗早期脑损伤的一过性加重,其机制可能是通过减少脑内 IL-1 和 TNF- α 的产生,从而发挥保护脑组织和减轻继发性脑损伤的作用^[8]。栀子的主要有效成分栀子苷(Geniposide)有抗炎、解热、利胆等多种药理作用。研究表明,栀子苷具有明显的抗炎活性,对二甲苯、巴豆油引起的小鼠耳肿胀具有显著效果,且其作用方式不同于肾上腺皮质激素类药物,其抗炎活性的原因,可能与其抑制碱性磷酸酶的

活性有关^[9]。本实验结果显示,TLQN 注射液可显著降低模型组动物血清中 TNF- α 和 IL-6 水平,同时明显降低模型动物的体温,减少脑组织含水量及 EB 含量,改善脑组织神经元、胶质细胞损伤。提示该注射液对 LPS 致大鼠感染性脑损伤有保护作用,其机制可能与抑制 TNF- α 和 IL-6 等细胞因子过度产生有关。

参考文献

- [1] 田培超,乔晓辉,罗强,等. 丙酮酸乙酯对内毒素致幼鼠感染性脑损伤的保护作用[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(16):1270-1271.
- [2] Yu PL, Zhou PF, Yang YJ, et al. Brain edema model induced with typhoid endotoxin in rabbits. In: Inaba I, et al (eds): Brain edema [M]. Berlin. Springer-Verlag, 1985:113-116.
- [3] 王怀立,高东培,芦萍萍,等. TNF- α 、IL-8 在脂多糖致大鼠脑水肿中的表达[J]. 免疫学杂志,2008,18(6):440-446.
- [4] 庞国象,汤斌,王优,等. 急性中枢神经系统感染患儿脑脊液中 IL-6 和 TNF 水平的测定及临床意义[J]. 中华实用中西医杂志,2001,14(1):51-54.
- [5] 杨于嘉,朱彩云,陈翔,等. 黄芩苷对百日咳菌液致大鼠脑水肿的保护作用[J]. 中华医学杂志,1998,78(8):630-632.
- [6] 俞燕,杨于嘉. 毛定安黄芩苷对大鼠感染性脑水肿 NF- κ B 活性的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2000,2(6):386-389.
- [7] 刘杰波. 黄芩苷对细菌脂多糖致星形胶质细胞损伤保护机制的研究[J]. 湖南中药导报,2004,10(3):79-83.
- [8] 唐勇军,李新中,鄢慧明. 黄芩苷对兔大肠杆菌脑膜炎的辅助治疗作用及机制探讨[J]. 解放军医学杂志,2009,31(9):1102-1104.
- [9] 任治军,张立明,何开泽. 栀子主要成分的提取工艺及药理研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2005,17(6):831-836.

(2013-09-12 收稿)