

# 基线等比增减设计法优选黄芪注射液联合灯盏细辛注射液抗大鼠脑缺血再灌注损伤的最佳配比<sup>△</sup>

田 枫\*,李佶操,唐绍微,孙雨诗,林诗佳,张芳艳,谢兴亮,盛艳梅<sup>#</sup>(成都医学院药学院,成都 610500)

中图分类号 R965;R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)14-1885-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.14.03

**摘要** 目的:筛选黄芪注射液联合灯盏细辛注射液抗大鼠脑缺血再灌注损伤的最佳配比。方法:将雄性SD大鼠随机分为假手术组、模型组和给药组[采用基线等比增减设计法设置黄芪注射液-灯盏细辛注射液不同剂量配比组,分别为A(0:10)、B(2:8)、C(4:6)、D(6:4)、E(8:2)、F(10:0)组],每组8只。除假手术组外,其余各组大鼠均采用改良线栓法复制大脑中动脉闭塞再灌注损伤模型。各给药组大鼠于模型复制后即时腹腔注射相应药物1次,24 h后再同法给药1次(两种注射剂的给药间隔为30 min);假手术组和模型组大鼠均腹腔注射等体积生理盐水。再灌注48 h后,采用Longa评分法评价各组大鼠的神经功能缺损情况,记录神经功能缺损评分;采用比色法检测其血清丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活性;采用TTC法检测其脑梗死情况,计算脑梗死率。采用金氏公式计算各给药组大鼠的增效指数( $q$ )。结果:与假手术组比较,模型组大鼠神经功能缺损评分和血清MDA含量均显著升高,血清SOD活性显著降低( $P<0.01$ );脑梗死区域明显增大,其脑梗死率显著升高( $P<0.01$ )。与模型组比较,A、B、C、D、E组大鼠神经功能缺损评分和血清MDA含量均显著降低,且C组神经功能缺损评分显著低于A、F组,B、C、D、E组血清MDA含量均显著低于F组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );A、B、C、D、E组大鼠血清SOD活性均显著增强,且C组显著高于F组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );各给药组大鼠脑梗死区域均有不同程度的缩小,B、C、D、E组大鼠脑梗死率均显著降低,且C、D组显著低于F组,C组显著低于A组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。B、C、D、E组大鼠的 $q$ 值分别为0.90、1.30、1.00、0.70(神经功能缺损评分)和0.79、1.27、0.98、0.82(脑梗死率)。结论:以不同比例配伍的黄芪注射液和灯盏细辛注射液均对脑缺血再灌注损伤模型大鼠具有一定的保护作用,可缓解其神经功能缺损,减轻其氧化应激,并缩小其脑梗死区域;两药联用的效果优于单用,且其最佳配比为4:6。

**关键词** 黄芪注射液;灯盏细辛注射液;联用;脑缺血再灌注损伤;基线等比增减设计法;剂量配比

## Optimization of the Best Proportion of *Astragalus membranaceus* Injection Combined with *Erigeron breviscapus* Injection against Cerebral Ischemia-reperfusion Injury in Rats by Baseline Geometric Proportion Increasing and Decreasing Design

TIAN Feng, LI Jicao, TANG Shaowei, SUN Yushi, LIN Shijia, ZHANG Fangyan, XIE Xingliang, SHENG Yanmei (School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

- [12] 龙一文,陈勇. Delphi法在医院药事管理工作评价指标体系设计中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(2): 181-184.
- [13] 邓明影,史天陆,姜玲,等. 围手术期预防用抗菌药物合理性评价指标筛选方法的探讨[J]. 中国药房, 2011, 22(33): 3159-3162.
- [14] 何成雨,甘秀妮,王小琳,等. 冠心病PCI术后患者延续护理成效评价指标的构建[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(2): 285-290.
- [15] 张镭,梁颖,解丽娜,等. 基于Delphi法与风险矩阵法的病区药品风险管理实践[J]. 中国药房, 2015, 26(13): 1802-1804.
- [16] 段尧,郑明节,张新平. 用德尔菲法建立医院药事管理评价指标体系的设计[J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(2): 105-107.
- [17] 王明明,李海涛. 抗MRSA药物合理用药指标评价体系的探讨[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(29): 195-196.
- [18] LI W, ZENG L, LI J, et al. Development of indicators for assessing rational drug use to treat community-acquired pneumonia in children in hospitals and clinics: a modified Delphi study[J]. *Medicine: Baltimore*, 2017, 96(51): e9308.
- [19] SGANGA G, TASCINI C, SOZIO E, et al. Early recognition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infections using risk and protective factors identified by a group of Italian surgeons through Delphi method[J]. *World J Emerg Surg*, 2017, 12(12): 25-33.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81403311);四川省大学生创新创业项目(No.201713705056)

\* 本科生。研究方向:中药药理学。E-mail: 429487421@qq.com

# 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药药理学、毒理学。电话:028-62739559。E-mail: 467131233@qq.com

(收稿日期:2019-03-19 修回日期:2019-06-20)

(编辑:孙 冰)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To screen the best proportion of *Astragalus membranaceus* injection combined with *Erigeron breviscapus* injection against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. METHODS: Male SD rats were randomly divided into sham operation group, model group and administration group [different *A. membranaceus* injection-*E. breviscapus* injection proportion groups, being A(0:10), B(2:8), C(4:6), D(6:4), E(8:2), F(10:0) groups, set by baseline geometric proportion increasing and decreasing design], with 8 rats in each group. Except for sham operation group, reperfusion injury model of middle cerebral artery occlusion were induced by modified suture method in rats. The each administration group was given relevant medicine intraperitoneally once immediately after inducing model, and then given again after 24 hours (medication interval between the two injections of 30 min). Constant volume of normal saline was given to rats in sham operation group and model group. Forty-eight hours after reperfusion, Longa scoring method was used to evaluate neurological impairment of rats, and neurological impairment score was recorded. Serum content of MDA and activity of SOD were measured by colorimetry assay. TTC assay was used to detect cerebral infarction, and cerebral infarction rate was calculated. Kim's formula was used to calculate the synergistic index ( $q$ ) of rats in administration groups. RESULTS: Compared with sham operation group, neurological impairment score and serum content of MDA were increased significantly in model group, while activity of SOD was decreased significantly ( $P<0.01$ ). The area of cerebral infarction increased significantly, and the rate of cerebral infarction increased significantly ( $P<0.01$ ). Compared with model group, neurological impairment scores and serum contents of MDA were decreased significantly in group A, B, C, D and E; neurological impairment score of group C was significantly lower than those of group A and F; serum contents of MDA in group B, C, D and E were significantly lower than that of group F ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Activities of SOD in group A, B, C, D and E were increased significantly, and group C was significantly higher than group F ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). The cerebral infarction area of rats in each administration group was reduced to varying degrees. The cerebral infarction rates of rats in group B, C, D and E were significantly reduced, and group C and D were significantly lower than group F, while group C was significantly lower than group A ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). The  $q$  values of group B, C, D and E were 0.90, 1.30, 1.00, 0.70 (neurological impairment score) and 0.79, 1.27, 0.98, 0.82 (cerebral infarction rate). CONCLUSIONS: Different ratios of *A. membranaceus* injection and *E. breviscapus* injection have certain protective effects on cerebral ischemia-reperfusion injury model rats, can relieve their neurological deficits, alleviate their oxidative stress and reduce their cerebral infarction areas. The effect of the combination of the two drugs is better than that of single use, and the optimum ratio is 4:6.

**KEYWORDS** *Astragalus membranaceus* injection; *Erigeron breviscapus* injection; Combination; Cerebral ischemia-reperfusion injury; Baseline geometric proportion increasing and decreasing design; Dose proportion

脑缺血又称“中风”,是由多种原因引发的脑局部血流量突然中断或减少,导致相应脑组织出现短暂性缺血,造成继发性自主神经功能障碍的一种病理状态。中医临床在益气活血法治疗原则的指导下,将黄芪注射液和灯盏细辛注射液联合用以治疗脑缺血疾病,效果较好,且联用效果优于任一制剂单用或者常规西医治疗,但相关研究并未明确二者的最佳配比(文献报道黄芪注射液-灯盏细辛注射液的剂量配比范围为2:3~5:2)<sup>[1-3]</sup>。为此,本研究拟以改良线栓法复制大鼠中动脉闭塞(MCAO)再灌注损伤大鼠模型,并运用基线等比增减设计法初步探讨两药联用抗大鼠脑缺血再灌注损伤的最佳配比,以期脑缺血疾病的临床合理用药提供实验基础。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Powerwave XS2 型酶标仪(香港基因有限公司);BSA124S-CW 型千分之一电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];LD5-2A 型台式低速离心机(北京医用离心机厂);HH-Z 型水浴锅(上海常思工贸有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

黄芪注射液[黑龙江珍宝岛药业股份有限公司,批号:A20150409,规格:每支装 10 mL(相当于原药材 20 g)];灯盏细辛注射液(云南生物谷药业股份有限公司,批号:20150346,规格:10 mL);氯化三苯基四氮唑(TTC)(上海灵锦精细化工厂有限公司,批号:20150103);水合氯醛(成都市科龙化工试剂厂,批号:20150501);丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号均为 20160515);其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

### 1.3 动物

SPF 级健康 SD 大鼠,雄性,7~8 周龄,体质量 250~300 g,由四川省医学科学院/四川省人民医院实验动物研究所提供,动物生产许可证号:SCXK(川)2018-15。

## 2 方法

### 2.1 分组、造模与给药

将雄性 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组和给药组,每组 8 只。除假手术组外,其余各组大鼠均采用改良线栓法<sup>[4]</sup>复制 MACO 再灌注损伤模型。称定大鼠质量后,腹腔注射 5% 水合氯醛麻醉,于颈部正中切口,分离右

侧颈总动脉(CCA)、颈外动脉(ECA)和颈内动脉(ICA),将CCA近心端用缝合线打一活结,分离并结扎翼鄂动脉,在ECA上距分叉1 cm处剪一小口,将ECA与ICA拉成一条直线,将备好的线栓经分叉处插入ICA,插入深度约20 mm以阻断大脑中动脉(MCA),留长约2 mm的线栓于皮肤外。阻断大鼠MCA 2 h后(即大鼠开始有意识),抽出长约10 mm的线栓,剪去位于皮肤外的线栓,进行再灌注。待大鼠苏醒后,观察其运动状态,按Longa评分法(评分标准<sup>[4]</sup>见表1)对其进行神经功能缺损评分(若评分为>1~3分,表明模型复制成功)。假手术组大鼠不剪开血管,仅在各绑线处绑线,其余操作同上。造模成功后,各给药组大鼠均腹腔注射相应药物(给药剂量参考临床实际用量,以注射液体积计;采用基线等比增减法设置黄芪注射液-灯盏细辛注射液6个剂量配比组,即0:10、2:8、4:6、6:4、8:2、10:0,分别以A、B、C、D、E、F表示;其中,A组为灯盏细辛注射液单用组,F组为黄芪注射液单用组),即时给药1次,随后24 h再给药1次,单次给药剂量均为2 mL/(kg·d),两种注射液的给药间隔为30 min;假手术组和模型组大鼠均腹腔注射等体积生理盐水。

表1 Longa(0~4分)评分标准

Tab 1 Longa scoring criteria (0-4 point)

评分,分	神经功能缺损程度	评分,分	神经功能缺损程度
0	正常	>2~3	向左倾倒
>0~1	左前肢不能完全伸展	>3~4	意志丧失,不能行走
>1~2	向左转圈		

## 2.2 评价指标

2.2.1 神经行为学评分 再灌注后48 h(即末次给药后24 h)后,采用Longa评分法对各组大鼠进行神经功能缺损评分。

2.2.2 血清氧化应激指标检测 评分完成后,立即采集各组大鼠股动脉血适量,3 000 r/min离心10 min,分离血清,采用比色法以酶标仪检测各组大鼠血清MDA含量以及SOD活性。严格按照相应试剂盒说明书方法操作。

2.2.3 脑梗死率测定 取血后处死各组大鼠,立即取脑,于-20℃冰箱中速冻15 min后,去除嗅球和脑干部分,行连续冠状切片,共5片(厚度约2 mm),经TTC染色后,观察各切片的梗死情况(梗死区域为白色,正常区域为红色);分别称定梗死组织和脑组织质量,计算大鼠脑梗死率[脑梗死率=(梗死组织质量/脑组织质量)×100%]。

2.2.4 药效配伍强度评价 计算各给药组大鼠神经功能缺损评分降低率和脑梗死率降低率,神经功能缺损评分降低率=[(模型组评分-给药组评分)/模型组评分]×

100%],脑梗死率降低率=[(模型组脑梗死率-给药组脑梗死率)/模型组脑梗死率]×100%;参照金氏公式<sup>[5]</sup>计算增效指数( $q$ ), $q = \text{甲} / (\text{乙} + \text{丙} - \text{乙} \times \text{丙})$ (式中,“甲”表示联用组大鼠相应指标的降低率,“乙”表示黄芪单用组大鼠相应指标的降低率,“丙”表示灯盏细辛单用组大鼠相应指标的降低率);根据 $q$ 值判断药物在配伍联用后的治疗效果是否优于单独给药:当 $q > 1.15$ 时,表示两药合用有协同作用;当 $0.85 < q < 1.15$ 时,表示两药合用有相加作用;当 $q < 0.85$ 时,表示两药合用有拮抗作用。

## 2.3 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 各组大鼠神经功能缺损评分比较

与假手术组比较,模型组大鼠神经功能缺损评分显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。与模型组比较,A、B、C、D、E组大鼠神经功能缺损评分均显著降低,且C组显著低于A、F组(即单用组),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );B、C、D、E组(即联用组)的 $q$ 值分别为0.90、1.30、1.00、0.70,仅C组的 $q$ 值 $> 1.15$ ,详见表2。

表2 各组大鼠神经功能缺损评分比较( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Tab 2 Comparison of neurological impairment scores of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	黄芪注射液剂量, mL/kg	灯盏细辛注射液剂量, mL/kg	神经功能缺损评分,分	神经功能缺损评分降低率, %	$q$ 值
假手术组	0	0	0		
模型组	0	0	1.75 ± 0.83**		
A组	0	2.00	0.88 ± 0.58 <sup>#</sup>	49.7	
B组	0.40	1.60	0.63 ± 0.48 <sup>##</sup>	64.0	0.90
C组	0.80	1.20	0.13 ± 0.33 <sup>###□</sup>	92.6	1.30
D组	1.20	0.80	0.50 ± 0.50 <sup>##</sup>	71.4	1.00
E组	1.60	0.40	0.88 ± 0.60 <sup>#</sup>	49.7	0.70
F组	2.00	0	1.00 ± 0.70	42.9	

注:与假手术组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ ;与F组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与A组比较,<sup>□</sup> $P < 0.05$

Note: vs. sham operation group, \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; vs. group F, <sup>△</sup> $P < 0.05$ ; vs. group A, <sup>□</sup> $P < 0.05$

### 3.2 各组大鼠血清MDA含量以及SOD活性比较

与假手术组比较,模型组大鼠血清MDA含量显著升高,SOD活性显著减弱,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。与模型组比较,A、B、C、D、E组大鼠血清MDA含量均显著降低,且B、C、D、E组均显著低于F组;A、B、C、D、E组大鼠血清SOD活性均显著增强,且C组显著强于F组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),详见表3。

表3 各组大鼠血清MDA含量以及SOD活性比较( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Tab 3 Comparison of serum contents of MDA and activities of SOD of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	黄芪注射液剂量, mL/kg	灯盏细辛注射液剂量, mL/kg	MDA, nmol/mL	SOD, U/mL
假手术组	0	0	5.20±2.50	180.94±25.37
模型组	0	0	10.90±2.38**	118.33±9.28**
A组	0	2.00	7.99±0.93 <sup>#</sup>	138.86±9.47 <sup>#</sup>
B组	0.40	1.60	7.71±0.96 <sup>#Δ</sup>	139.26±9.93 <sup>#</sup>
C组	0.80	1.20	6.92±1.33 <sup>#Δ</sup>	148.56±7.74 <sup>#Δ</sup>
D组	1.20	0.80	7.17±0.32 <sup>#Δ</sup>	136.98±10.19 <sup>#</sup>
E组	1.60	0.40	8.32±1.18 <sup>#Δ</sup>	138.02±13.67 <sup>#</sup>
F组	2.00	0	10.04±0.84	131.66±12.63

注:与假手术组比较, \*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,  $^{\#}P<0.05$ ,  $^{\#\#}P<0.01$ ;与F组比较,  $^{\Delta}P<0.05$ ,  $^{\Delta\Delta}P<0.01$

Note: vs. sham operation group, \*\* $P<0.01$ ; vs. model group,  $^{\#}P<0.05$ ,  $^{\#\#}P<0.01$ ; vs. group F,  $^{\Delta}P<0.05$ ,  $^{\Delta\Delta}P<0.01$

### 3.3 各组大鼠脑梗死率比较

与假手术组比较,模型组大鼠脑梗死区域明显增大,其脑梗死率显著升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。与模型组比较,各给药组大鼠脑组织梗死区域均有不同程度地缩小,其中B、C、D、E组大鼠脑梗死率均显著降低,且C、D组显著低于F组,C组显著低于A组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );B、C、D、E组的 $q$ 值分别为0.79、1.27、0.98、0.82,仅C组的 $q$ 值 $>1.15$ ,详见图1、表4。

## 4 讨论

脑缺血是一类常见的脑部血管疾病,属于心脑血管疾病范畴。根据世界卫生组织(WHO)报告显示,2015年全球有1 770万人死于心脑血管疾病,占死亡总数的31.0%,其中死于中风的人数约占心脑血管疾病死亡总数的37.9%<sup>[6]</sup>。在2016年全球5 690万例死亡者中,缺血性心脏病和中风共造成1 520万人死亡,约占死亡总数的26.7%<sup>[7]</sup>。脑缺血疾病在过去15年中一直是全球患者死亡的主要原因之一,具有发病率、病死率、致残率和复发率均高等特点<sup>[8-9]</sup>。

目前,西医临床治疗脑缺血疾病主要着眼于扩张脑血管、改善微循环等方面,但其只能暂时缓解患者的临床症状,总有效率低,且长期用药不良反应明显,不利于患者预后<sup>[10]</sup>。而在中医辨证论治整体思想的指导下配伍组方,往往可通过多层次、多途径、多靶点综合作用于脑缺血疾病的多个病理环节,从而在整体上有效减轻患者脑缺血再灌注损伤<sup>[11-12]</sup>。黄芪注射液是益气药黄芪经提取制备而成的黄色澄明液体,具有益气养元、扶正祛邪、养心通脉等功效;灯盏细辛注射液则是由活血药灯盏细辛中酚酸类成分制成的灭菌水溶液,具有活血祛瘀、通络止痛等功效,两药联用符合中医益气活血疗法

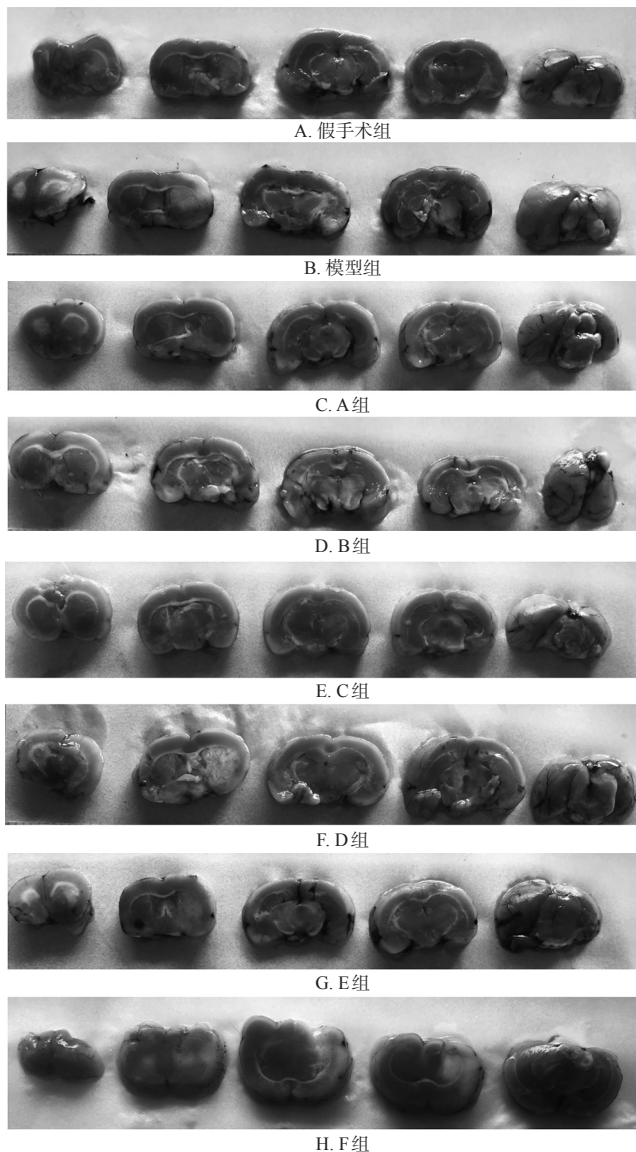


图1 各组大鼠脑梗死区观察图

Fig 1 Observation charts of cerebral infarction area of rats in each group

表4 各组大鼠脑梗死率比较( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Tab 4 Comparison of cerebral infarction rates of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	黄芪注射液剂量, mL/kg	灯盏细辛注射液剂量, mL/kg	脑梗死率, %	脑梗死率降低率, %	$q$ 值
假手术组	0	0	0		
模型组	0	0	23.95±9.26**		
A组	0	2.00	16.43±5.35	31.4	
B组	0.40	1.60	14.23±6.50 <sup>#</sup>	40.6	0.79
C组	0.80	1.20	8.29±1.22 <sup>#Δ</sup>	65.4	1.27
D组	1.20	0.80	11.86±3.11 <sup>#Δ</sup>	50.5	0.98
E组	1.60	0.40	13.86±3.73 <sup>#</sup>	42.1	0.82
F组	2.00	0	17.00±3.49	29.0	

注:与假手术组比较, \*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,  $^{\#}P<0.05$ ,  $^{\#\#}P<0.01$ ;与F组比较,  $^{\Delta}P<0.05$ ,  $^{\Delta\Delta}P<0.01$ ;与A组比较,  $^{\square}P<0.05$

Note: vs. sham operation group, \*\* $P<0.01$ ; vs. model group,  $^{\#}P<0.05$ ,  $^{\#\#}P<0.01$ ; vs. group F,  $^{\Delta}P<0.05$ ,  $^{\Delta\Delta}P<0.01$ ; vs. group A,  $^{\square}P<0.05$

的主要原则,临床实践证实其联用治疗缺血性疾病的效果较好<sup>[1-3]</sup>。为进一步明确两药的最佳配比,本研究以MCAO再灌注损伤模型大鼠为对象,初步考察了两药不同配比对大鼠相关指标的影响。

鉴于脑缺血后脑微循环紊乱引起脑组织中氧自由基生成加剧,导致一系列氧化反应,从而引起神经细胞损伤,进而导致其神经行为发生改变<sup>[13]</sup>,故本研究选择神经功能缺损评分、脑梗死率以及MDA、SOD等指标初步评价药物对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用。其中,MDA是细胞膜脂质过氧化最重要的产物之一,通过MDA含量可初步评价其脂质氧化的程度;SOD是生物体内氧自由基的天然清除剂,可将体内的超氧化自由基进行转化并予以清除<sup>[14]</sup>。本研究采用基线等比增减设计法,在已有文献<sup>[15]</sup>的基础上,探讨了黄芪注射液与灯盏细辛注射液不同配比联用对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的治疗作用,发现两药联用能不同程度地缩小大鼠的脑梗死区域,显著降低其神经功能缺损评分、脑梗死率和血清MDA含量,显著升高其血清SOD活性,提示两药联用能减少脑缺血再灌注所引起的应激性脑损伤。同时本研究结果还显示,C组大鼠的神经缺损评分显著低于A、F组,B、C、D、E组的 $q$ 值分别为0.90、1.30、1.00、0.70;C、D组大鼠的脑梗死率均显著低于F组,C组显著低于A组,B、C、D、E组的 $q$ 值分别为0.79、1.27、0.98、0.82;C组的 $q$ 值均大于1.15,提示两药联用的效果优于单用,且当黄芪注射液-灯盏细辛注射液的剂量比为4:6时,两药具有协同增效作用。

综上所述,以不同比例配伍的益气药黄芪注射液和活血药灯盏细辛注射液对脑缺血再灌注损伤模型大鼠均有一定的保护作用,可缓解其神经功能缺损,减轻氧化应激,并缩小其脑梗死区域;两药联用的效果优于单用,且其最佳配比为4:6,本研究可为中药治疗脑缺血疾病提供参考。本课题组后续将进一步采用病证结合模型对本结论进行验证,并探讨益气活血法对气虚血瘀型缺血性脑卒中模型大鼠脑神经保护作用的具体机制。

## 参考文献

[1] 贝宁,贝笋,王英,等.灯盏细辛注射液联合黄芪注射液治疗缺血性脑卒中急性期的临床研究[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(9):1123-1127.

- [2] 王大伟,张宏业,罗翌.益气活血法对缺血性脑卒中急性期(气虚血瘀证)神经保护作用的影响[J].新中医,2006,38(9):31-32
- [3] 苏露煜,李恒,李登科,等.黄芪和灯盏细辛注射液联合治疗脑梗塞45例[J].吉林中医药,2007,27(4):23-24.
- [4] 盛艳梅,唐绍微,张艺,等.3,5-二咖啡酰奎宁酸体外透血脑屏障能力评价及抗大鼠脑缺血再灌注损伤作用研究[J].中药药理与临床,2016,32(6):26-29.
- [5] 薛飞,唐波,邬春久,等.金氏公式评价曲克芦丁与灯盏花素合用抗沙土鼠全脑缺血作用研究[J].中药药理与临床,2008,24(2):20-21.
- [6] World Health Organization. *The top 10 causes of death* [EB/OL]. [2018-05-24]. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [7] World Health Organization. *Cardiovascular diseases (CVDs)* [EB/OL]. [2017-05-17]. [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- [8] SVEINSSON OA, KJARTANSSON O, VALDIMARSSON EM. Cerebral ischemia/infarction: epidemiology, causes and symptoms[J]. *Laeknabladid*, 2014, 100(5):271-279.
- [9] 王班,关天嘉,尤莉莉,等.我国缺血性脑卒中残疾情况及其影响因素分析[J].中国全科医学,2016,19(2):216-219.
- [10] 梁庆.脑梗死/再灌注损伤机制的研究进展[J].医学理论与实践,2014,27(24):3263-3266.
- [11] 郭笑冬.缺血性脑卒中中西医结合治疗研究进展[J].医学理论与实践,2012,25(1):31-33.
- [12] 尚远宏,徐晓玉.中药及其提取物对脑缺血保护作用的实验研究进展[J].中国中药杂志,2013,38(8):1109-1115.
- [13] 唐映红,黄小平,谭华,等.三七总皂苷对脑缺血再灌注后细胞外基质破坏及氧化应激的影响[J].中华中医药学刊,2010,28(11):2327-2330.
- [14] 黄宗涛,苏韞,颜春鲁,等.黄芪多糖对脑缺血再灌注大鼠脑组织SOD、MDA及脑指数的影响[J].甘肃医药,2015,34(6):418-420.
- [15] 王张,张艺,孟宪丽,等.灯盏细辛治疗脑缺血再灌注损伤的时-效关系初步研究[J].中药药理与临床,2012,28(2):62-64.

(收稿日期:2018-10-14 修回日期:2019-04-12)

(编辑:张元媛)