

## · 基础研究 ·

## 痰瘀互结证局部脑缺血再灌注动物模型的实验研究

张令霖<sup>1,2</sup> 方格<sup>3</sup> 连新福<sup>1,2</sup> 徐敏<sup>1,2</sup> 王彬<sup>3</sup> 李先涛<sup>3</sup>

**摘要 目的** 利用高脂喂养结合大脑中动脉栓塞法建立痰瘀互结证局部脑缺血再灌注动物模型,以验证该造模方法的可行性。**方法** 将 35 只雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为普通喂养组 15 只和高脂喂养组 20 只,分别予以普通饲料和高脂饲料喂养 4 周。再将大鼠重新编号,普通喂养组随机分为正常组 10 只和普通模型组 5 只,高脂喂养组随机分为假手术组 10 只和高脂模型组 10 只,其中两个模型组采用大脑中动脉栓塞法复制脑缺血再灌注模型。造模完成 24 h 后进行 Zea Longa 评分以评价其神经功能缺损程度;继续喂养 1 周后,采血检测血脂四项(TC、TG、LDL-C、HDL-C)及凝血功能(APTT、PT、FIB)水平,取脑计算脑系数及制作脑组织病理切片,以评价模型的建立和病理生理特点。**结果** 经过 4 周的喂养,与普通喂养组比较,高脂饲料喂养组大鼠日平均饮水量及饮水量均明显减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。喂养 10 天、20 天后,高脂喂养组大鼠体重低于普通喂养组( $P < 0.05$ ),喂养 4 周后,两组体重比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。完成造模后,模型组左侧肢体偏瘫,右侧面瘫症状明显,行走呈逆时针追尾状,甚或往健侧倾倒,精神萎靡,活动减少,身体蜷缩,舌质紫暗。与正常组、普通模型组比较,高脂模型组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平均显著升高( $P < 0.05$ );与正常组比较,两模型组 APTT、PT 值显著降低( $P < 0.05$ ),高脂模型组脑系数值升高( $P < 0.05$ );与假手术组比较,高脂模型组 PT 值降低( $P < 0.05$ )、脑系数升高( $P < 0.05$ )。两模型组间 APTT、PT、FIB 及 Zea Longa 评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 高脂饲料喂养结合大脑中动脉栓塞法在 SD 大鼠体内可以成功建立病证结合的痰瘀互结证局部脑缺血再灌注模型。

**关键词** 痰瘀互结证;局部脑缺血再灌注;病证结合;动物模型

Experimental Study on Animal Models of Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion with Intermingled Phlegm and Blood Stasis Syndrome ZHANG Ling-lin<sup>1,2</sup>, FANG Ge<sup>3</sup>, LIAN Xin-fu<sup>1,2</sup>, XU Min<sup>1,2</sup>, WANG Bin<sup>3</sup>, and LI Xian-tao<sup>3</sup> 1 The Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405); 2 Department of Neurology, Zhuhai Hospital, Guangdong Provincial Hospital of TCM, Guangdong (519015); 3 Faculty of TCM Diagnostics, School of Basic Medical Science, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510006)

**ABSTRACT Objective** To establish the animal model of focal cerebral ischemia/reperfusion with intermingled phlegm and blood stasis syndrome (IPBSS) by high-fat feeding combined with middle cerebral artery occlusion (MCAO), thus verifying the feasibility of this modeling method. **Methods** Thirty-five male SD rats were randomly divided into the normal feeding group ( $n = 15$ ) and the high-fat feeding group ( $n = 20$ ) using random number table. Those in the normal feeding group were fed with ordinary food, while those in the high-fat feeding group were fed with high-fat food. All feed lasted for 4 successive weeks. And then rats in the normal feeding group were re-randomized into a normal group ( $n = 10$ ) and an ordinary model group ( $n = 5$ ), and rats in the high-fat feeding group were re-randomized into a sham-operated group and a high-fat model group, 10 in each group. The focal cerebral ischemia/reperfusion model was duplicated in those in the two model group by MCAO. Zea Longa score was implemented 24 h after modeling to evaluate the degree of nervous functional defects. The feeding was continued for 1 week.

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(No. 2014CB542901)

作者单位:1.广州中医药大学第二临床医学院(广州 510405);2.广东省中医院珠海医院神经内科(广东 519015);3.广州中医药大学基础医学院中医诊断学教研室(广州 510006)

通讯作者:李先涛, Tel: 18620493495, E-mail: lxt150@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20181009.303

Blood lipids (TC, TG, LDL-C, HDL-C) and coagulation functions (APTT, PT, FIB) were measured. Brain coefficients were calculated and histopathological sections of brain tissues were prepared to evaluate the establishment of the model and the pathophysiological characteristics. Results After 4 weeks of feeding, the average daily food intake and drinking water amount of rats were significantly reduced in the high-fat feed group, with statistical difference as compared with the normal feeding group ( $P < 0.05$ ). After 10 days and 20 days of feeding, the weights of rats in the high-fat feeding group were lower than those in the normal feeding group ( $P < 0.05$ ), and after 4 weeks of feeding, there was no difference in weight between the two groups ( $P > 0.05$ ). After modeling, left limbs were paralyzed and right facial paralysis occurred obviously in the model group. They walked counter-clockwisely tail-tracking, and they were listless. They moved less and curled up. Their tongue proper was dark purple. Compared with the normal group and the ordinary model group, levels of TC, TG, LDL-C and HDL-C significantly increased ( $P < 0.05$ ) in the high-fat model group. Compared with the normal group, APTT and PT significantly decreased ( $P < 0.05$ ) in the two model group, and the brain coefficient increased ( $P < 0.05$ ) in the high-fat model group. Compared with the sham-operated group, PT decreased ( $P < 0.05$ ) and the brain coefficient increased ( $P < 0.05$ ) in the high-fat model group. There was no difference in APTT, PT, FIB, or Zea Longa score between the two model groups ( $P > 0.05$ ). Conclusion High-fat feeding combined with MCAO could successfully establish the model of focal cerebral ischemia/reperfusion with IPBSS in SD rats.

**KEYWORDS** intermingled phlegm and blood stasis syndrome; focal cerebral ischemia/reperfusion; disease and syndrome combination; animal model

缺血性中风是指由于脑动脉狭窄或堵塞致使局部血流量减少或中断,引起该动脉供应区的脑组织缺血、缺氧,组织坏死软化<sup>[1]</sup>。疾病动物模型是研究人类疾病非常重要的载体,也是生物医药发展不可或缺或支撑条件。标准的动物模型只有具备了与人类疾病相类似的发病机理同源性、行为表象一致性、药物治疗预见性 3 个特征,才能为研究疾病的病因病机,以及其发生、发展过程,规范诊疗方案提供良好的保障<sup>[2]</sup>。病证结合疾病动物模型同时汇聚了中医证候和西医病理改变的特点,可以更客观、准确地反映中药作用机制,较单纯的疾病或证候模型更具有研究价值<sup>[3]</sup>。

痰瘀相兼为病是脑血管疾病的主要中医病机之一,近年来受到了诸多相关领域研究者的重视。基于病证结合的理念,建立痰瘀互结证脑缺血再灌注模型对研究脑血管疾病意义重大。本研究通过高脂喂养结合大脑中动脉栓塞,建立痰瘀互结证局部脑缺血再灌注动物模型,并从一般情况、血脂变化、凝血功能改变、神经功能缺损程度、脑系数和病理切片等多角度评价模型的特征及病理过程,以期为今后病证结合疾病动物模型的建立提供参考。

## 材料与方

1 实验动物 SPF 级 6 周龄雄性 SD 大鼠 35 只,体重(200 ± 20)g,购买于广州中医药大学大学

城校区实验动物中心[SCXK(粤)2013-0020]。喂养条件:在广州中医药大学大学城校区实验动物中心[SCXK(粤)2013-0085]屏障环境(SPF 级)饲养,温度:21 ~ 25 °C,日温差 ± 1 °C;湿度:50% ~ 70%。所有实验操作均严格遵照广州中医药大学大学城实验动物中心指南执行。

2 饲料组成及配方 普通饲料:由广州中医药大学大学城校区实验动物中心提供。高脂饲料:由广东省医学实验动物中心提供。加工配方:基础饲料 52.2%、蔗糖 20%、猪油 15%、酪蛋白 10%、胆固醇 1.2%、胆酸钠 0.2%、磷酸氢钙 0.6%、石粉 0.4%、预混料 0.4%;质量比:碳水化合物 50.5%、蛋白质 19%、脂肪 18.5%;热量比:碳水化合物 45.5%、脂肪 37%、蛋白质 17.5%。

3 试剂与仪器 血脂四项[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]检测试剂盒,由南京建成生物工程研究所提供;活化部分凝血活酶时间(APTT)试验试剂盒、凝血酶原时间(PT)试验试剂盒、纤维蛋白原(FIB)试验试剂盒及全自动凝血分析仪,由广州泰如生物科技有限公司提供;4%多聚甲醛,由广州浩玛生物科技有限公司提供;10%水合氯醛,由天津市大茂化学试剂厂提供;高速冷冻离心机(型号:3H24RI)、恒温水浴锅(型号:HX-HH420A4)、酶标仪(型号:Bio-Rad iMark)等均由广州中医药大学基础

医学院实验室提供。

#### 4 动物造模过程

4.1 高脂喂养复制高脂血症模型 所有 SD 雄性大鼠予普通饲料适应性喂养 1 周后,按体重大小排序,运用随机数字表法分为 7 笼饲养,每笼 5 只,将其中 3 笼继续予普通饲料喂养,其余 4 笼予以高脂饲料喂养,每只 SD 大鼠每日饲料消耗量大约为 20 ~ 30 g,饮水 20 ~ 30 mL,故每笼每天给予 150 g 普通饲料或高脂饲料喂养,每笼 500 mL 饮用水,自由进食饮水,不限制其活动。于每日上午 9:00 - 10:00 记录各笼饮水量、饮水量,根据每日数据随时调整饮食方案。每 5 天更换垫料并进行称重,记录各组大鼠成长情况,饲养周期为 4 周。

4.2 动物分组 饲养 4 周后重新编号,按随机数字表法将普通饲料喂养的 15 只大鼠分为正常组 10 只,普通模型组 5 只;高脂饲料喂养的 20 只大鼠分为假手术组 10 只,高脂模型组 10 只。

4.3 采用大脑中动脉栓塞法复制局部脑缺血再灌注模型

4.3.1 手术器械及试剂 眼科剪、显微剪、钩镊、直镊、显微镊、止血钳、持针器、缝合线(2 - 0/5 - 0)、缝合针、75% 酒精、碘伏、0.9% NaCl 溶液、10% 水合氯醛、干棉球、注射器(1 mL、2 mL)、直径 0.26 mm 鱼线、鼠板、100 W 照明灯。

4.3.2 造模过程 饲养 4 周后,普通模型组和高脂模型组大鼠禁食但不禁水 12 h,10% 水合氯醛溶液(3.5 mL/kg)腹腔注射麻醉,麻醉后将大鼠仰卧固定在手术台上,剪去颈前的鼠毛,碘伏消毒皮肤;沿颈前正中切开皮肤,分离右侧颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉,用 1 号手术线结扎颈总动脉、颈外动脉;夹闭颈内动脉,用眼科剪在颈总动脉远心端剪一小口,并插入鱼线,直至大脑前动脉(进线约 18 ~ 20 mm),以机械阻断来自大脑中动脉处的血供;在颈内动脉处结扎固定鱼线;逐层缝合皮肤,使鱼线暴露体表约 0.5 cm,酒精棉球消毒创口;2 h 后,将鱼线拔出,完成再灌注<sup>[4]</sup>。造模完成后的 48 h 内,普通模型组有 1 只大鼠死亡,高脂模型组有 2 只大鼠死亡,其后无大鼠死亡。假手术组大鼠仅分离血管,不插入鱼线及结扎;正常组不进行该操作。

#### 5 指标检测及方法

5.1 神经功能缺损程度评分 在大鼠苏醒后 24 h 采用 Zea Longa 评分法<sup>[5]</sup>进行神经功能缺损程度的评分:0 分,无神经损伤症状;1 分,不能完全伸展对侧前爪或后爪;2 分,行走时向手术对侧转圈;3 分,

行走时向手术对侧倾倒;4 分,不能自发行走,意识丧失,若评分为 1 ~ 3 分表示造模成功。

5.2 血脂水平测定 造模 1 周后,禁食 12 h,腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,眼眶后静脉丛取血约 1 mL,常温下静置 2 h,4℃,3 500 r/min 离心 10 min。用移液枪取上层血清至新的 1.5 mL EP 管中,4℃ 保存备用。按照试剂盒说明书操作,酶标仪比色法进行血脂检测,其中包括 TC、TG、LDL-C、HDL-C。

5.3 凝血功能测定 采血步骤同上,取血量约 2 mL,常温下静置 2 h,4℃,3 500 r/min 离心 10 min,取 APTT、PT 样本量各 100 μL, FIB 样本量 20 μL,采用活化部分凝血活酶时间试验试剂盒、凝血酶原时间试验试剂盒、纤维蛋白原试验试剂盒及全自动凝血分析仪分别测定 APTT、PT 以及 FIB。

5.4 脑系数测定 取血后分别测量每只大鼠体重,然后腹腔注射过量 10% 水合氯醛处死大鼠,摘取脑组织,称重并观察脑组织色泽变化,计算出每只大鼠全脑湿重占总体重的百分比(全脑湿重/大鼠体重 × 100%),即为脑系数。

6 脑组织石蜡切片 HE 染色 取右侧大脑海马组织标本,放入蒸馏水中冲洗后,刀片切取 3 ~ 5 mm 边缘齐整的组织,放入对应编号的包埋盒中;按从低浓度酒精到高浓度酒精的顺序进行组织脱水;将经过脱水的组织二甲苯溶液中浸泡透明;然后放入熔化的软蜡内浸蜡;将经过浸蜡的组织块从脱水盒中取出,放入包埋托中,加入石蜡包埋。将包埋好的组织蜡块放在切片机上,切取 5 μm 完整的蜡片,置于自来水中展开,然后再转至 40℃ 的温水中展平,再用载玻片平整捞起,放在摊平机上摊平,然后放入烤箱烤片过夜。将玻片进行脱蜡、HE 染色、人工封片、烤片后,置于显微镜下观察个大鼠脑组织的细胞形态。

7 统计学方法 所有数据采用 SPSS 22.0 统计学分析软件进行分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示。多组间比较采用 One-Way ANOVA,组间两两比较方差齐时用 LSD 法,方差不齐时用 Dunnett's T3 法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 一般情况 高脂饲料喂养 4 周后,大鼠反应迟钝,行动变缓,毛色暗黄,失去光泽;模型组大鼠手术建立脑缺血再灌注模型 24 h 后,左侧肢体偏瘫,右侧面瘫、眼睑下垂、眼裂减小症状明显,行走呈逆时针追尾状,甚或往健侧倾倒,精神萎靡,活动减少,身体蜷缩,

舌质紫暗,甚至出现瘀点、瘀斑。

2 普通喂养组和高脂喂养组大鼠饮食量、饮水量变化(表 1) 与普通喂养组比较,高脂喂养组日均饮食量、饮水量均明显减少( $P < 0.05$ )。

表 1 两组大鼠饮食量、饮水量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	日均饮食量(g)	日均饮水量(mL)
普通喂养	15	25.95 ± 1.09	33.81 ± 2.74
高脂喂养	20	24.02 ± 1.79*	32.50 ± 1.64*

注:与普通喂养组比较,\* $P < 0.05$

3 普通喂养组和高脂喂养组大鼠体重变化(表 2) 经过 10 天、20 天的喂养后,高脂喂养组大鼠体重明显低于普通喂养组( $P < 0.05$ );经过 4 周的喂养后,普通喂养组和高脂喂养组大鼠体重比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 两组大鼠经 10 天、20 天及 4 周喂养后体重比较 (g,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	10 天	20 天	4 周
普通喂养	15	295.67 ± 19.07	355.80 ± 29.74	400.67 ± 37.63
高脂喂养	20	275.15 ± 14.97*	335.25 ± 25.31*	391.70 ± 39.70

注:与普通喂养组比较,\* $P < 0.05$

4 各组大鼠血脂水平比较(表 3) 与正常组、普通模型组比较,假手术组及高脂模型组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 均显著升高( $P < 0.05$ )。正常组与普通模型组比较、假手术组与高脂模型组比较,血脂水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 各组大鼠血脂水平比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常	10	3.24 ± 0.25	2.99 ± 0.64	0.22 ± 0.17	0.86 ± 0.31
普通模型	4	3.15 ± 0.14	3.44 ± 0.68	0.20 ± 0.09	0.86 ± 0.18
假手术	10	7.34 ± 0.69* $\Delta$	5.51 ± 1.23* $\Delta$	0.64 ± 0.25* $\Delta$	1.30 ± 0.26* $\Delta$
高脂模型	8	7.56 ± 1.27* $\Delta$	4.91 ± 1.13* $\Delta$	0.86 ± 0.25* $\Delta$	1.37 ± 0.47* $\Delta$

注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与普通模型组比较, $\Delta P < 0.05$

5 各组大鼠凝血功能比较(表 4) 与正常组比较,普通模型组和高脂模型组 APTT、PT 显著降低( $P < 0.05$ );与假手术组比较,高脂模型组 PT 显著降低( $P < 0.05$ );各组之间比较,FIB 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

6 各组大鼠神经功能缺损程度评分及脑系数比较(表 5) 普通模型组和高脂模型组大鼠神经功能缺损程度评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );高脂模型组大鼠脑系数较正常组、假手术组升高( $P < 0.05$ );其余各组间脑系数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 4 各组大鼠凝血功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)
正常	5	27.14 ± 0.92	13.25 ± 1.38	1.26 ± 0.77
普通模型	4	22.63 ± 0.93*	10.61 ± 0.71*	1.18 ± 0.48
假手术	6	24.36 ± 3.40	12.46 ± 1.15	1.35 ± 0.35
高脂模型	6	21.64 ± 2.44*	10.00 ± 1.01* $\Delta$	1.20 ± 0.45

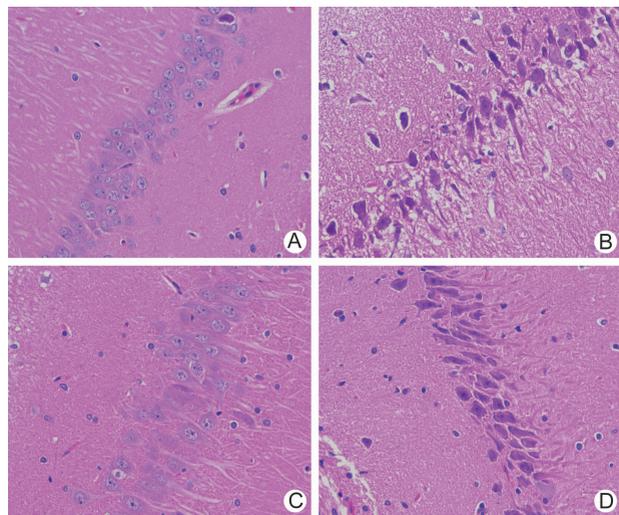
注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与假手术组比较, $\Delta P < 0.05$

表 5 各组大鼠神经功能缺损程度评分及脑系数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	神经功能缺损程度评分(分)	脑系数(%)
正常	10	—	0.44 ± 0.02
普通模型	4	2.00 ± 0.82	0.47 ± 0.05
假手术	10	—	0.45 ± 0.02
高脂模型	8	2.13 ± 0.64	0.54 ± 0.07* $\Delta$

注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与假手术组比较, $\Delta P < 0.05$

7 各组大鼠脑组织 HE 染色结果(图 1) 正常组及假手术组右侧脑组织海马 CA1 区脑细胞结构完整,染色均匀,排列清楚,细胞核深染居中,神经元未出现死亡;普通模型组和高脂模型组右侧脑组织海马 CA1 区部分脑细胞增大,结构欠清,细胞核偏居一侧,部分神经元出现死亡。



注:A 为正常组;B 为普通模型组;C 为假手术组;D 为高脂模型组

图 1 各组大鼠脑组织病理结果 (HE,  $\times 100$ )

### 讨 论

中医学认为饮食不节、劳倦内伤、忧思恼怒等是缺血性中风病常见病因,由此引起阴阳失调,气血逆乱,产生风、火、痰、瘀等痹阻脑络是其基本病机,其中以痰和瘀致病最为多见,而且往往贯穿疾病始终<sup>[6]</sup>。缺血

性中风发病率和患病率近年来不断升高,这可能与人们的生活方式和饮食习惯密切相关,如平素贪食肥甘厚味、嗜烟好酒等,致使脾胃失健,运化无权,聚湿成痰,痰浊留滞,痰瘀胶结,痹阻脑络。痰浊和瘀血作为缺血性中风病的主要病理产物和致病因素,可单独见于缺血性中风患者,亦可相兼为病,血脉中的痰瘀实邪扰乱脏腑气血运行,导致气损血伤,从而出现相关的临床症状<sup>[7]</sup>。调查研究发现,痰瘀相关证型在缺血性中风急性期所占比例最大,而临床化痰祛瘀对缺血性中风患者的临床治疗意义重大<sup>[8]</sup>。

本研究笔者采用高脂饲料喂养结合大脑中动脉栓塞的方法制作痰瘀互结证脑缺血再灌注动物模型。通过一定时间的高脂、高糖、高蛋白饲料喂养,使 SD 大鼠脂质代谢紊乱,形成脑动脉粥样硬化的病理特点,以模拟痰瘀互结证中“痰”的症状表现;分离、结扎颈总动脉和颈外动脉,并采用鱼线阻塞大鼠一侧大脑中动脉造成局部大脑缺血的病理特点,以模拟痰瘀互结证中“瘀”的特征。

参照《中医内科学》(第九版),中风痰瘀阻络证的临床表现为:口眼喎斜,舌强语謇或失语,半身不遂,肢体麻木,舌紫暗或有瘀斑,苔滑腻,脉弦滑或涩<sup>[9]</sup>。在造模 24 h 后,采用 Zea Longa 评分标准评价神经功能缺损程度,普通模型组和高脂模型组大鼠得分均在 1~3 分之间;通过观测造模前后动物一般状态体征,发现高脂模型组大鼠经过高脂喂养后,反应变迟缓,毛色失去光泽,大脑中动脉栓塞造模后出现左侧肢体偏瘫、右侧面瘫、右侧眼睑下垂症状明显,舌苔厚腻,舌质紫暗,甚至出现瘀点,说明痰瘀互结证脑缺血再灌注模型复制成功。造模完成 1 周后,血脂检测结果表明高脂模型组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平明显高于正常组、普通模型组;凝血功能检测结果表明高脂模型组 APTT、PT 值均显著低于正常组;高脂模型组大鼠脑系数值明显高于正常组,这些指标均表明所构建的动物模型与该疾病相关证候的临床表现相符,进一步验证模型建立成功。

动物方面,笔者选用的是 SD 大鼠建立模型,因为相比于其他品系,SD 大鼠性情温顺,生长较快,造模方法较简单,成本较低,而且在大脑中动脉栓塞后,梗死体积较大,较恒定,采血量较大,可以满足多种指标

的检测要求<sup>[10]</sup>。大鼠的食性与人类相近,其脑组织病变与临床患者的病理改变相类似,是目前国内研究心脑血管疾病使用最多的实验动物之一。

传统缺血性中风病研究的动物造模方法很多,但涉及病证结合的造模方法甚少。标准化的病证结合动物模型是保证中医药现代化研究结果可靠性的重要前提。本次实验笔者在以往研究的基础上,复合高血脂和大脑中动脉栓塞两个因素制作痰瘀互结证脑缺血再灌注大鼠模型,该模型不但符合缺血性中风的临床发病特点,同时也可满足其中医证候的条件。

利益冲突:无。

### 参 考 文 献

- [1] 罗祖明,丁新生主编.缺血性脑血管病学[M].北京:人民卫生出版社,2011:41-42.
- [2] 徐林.人类疾病的动物模型[J].动物学研究,2011,32(1):1-3.
- [3] 赵慧辉,郭书文,王伟.病证结合动物模型判定标准的建立[J].北京中医药大学学报,2009,32(6):365-367,373.
- [4] 徐方琴,郭超,卞涛,等.丹红注射液对大鼠脑缺血/再灌注损伤治疗时间窗的影响[J].中成药,2016,38(9):1887-1892.
- [5] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
- [6] 白海侠,周海哲.涤痰祛瘀法治疗缺血性中风的机理探讨[J].辽宁中医杂志,2009,36(10):1709-1710.
- [7] 张久亮,柳翼,史载祥,等.缺血性脑卒中的中医病因病机再认识[J].中医杂志,2008,49(6):569-570.
- [8] 韦桂梅,陈华振.300例缺血性中风中医证型调查分析[J].中医临床研究,2012,4(3):121-122.
- [9] 吴勉华,王新月主编.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:287-295.
- [10] 胡建鹏,王键.线栓法大鼠局灶性脑缺血模型研究中的几个问题[J].中国比较医学杂志,2004,14(2):115-118.

(收稿:2018-04-26 在线:2018-10-31)

责任编辑:李焕荣  
英文责编:张晶晶