

二氢槲皮素对局灶性脑缺血损伤模型大鼠血液流变学等相关指标的影响[△]

顾媛媛^{1*}, 姜波², 田明^{3#}, 韩玉生³, 刘旭³, 尚艳琦⁴, 梁慧⁴, 董晓红⁵, 代巧妹⁴, 周忠光¹(1.黑龙江中医药大学中医药研究院, 哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学药物安全评价中心, 哈尔滨 150040; 3.黑龙江中医药大学教学实验中心, 哈尔滨 150040; 4.黑龙江中医药大学基础医学院, 哈尔滨 150040; 5.黑龙江中医药大学佳木斯学院, 黑龙江佳木斯 154007)

中图分类号 R963 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0765-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.09

摘要 目的:观察二氢槲皮素(DHQ)对局灶性脑缺血损伤模型大鼠血液流变学等相关指标的影响。方法:将SD大鼠随机分为假手术组、模型组、尼莫地平组(阳性对照, 20 mg/kg)和DHQ低、中、高剂量组(15、30、60 mg/kg), 每组10只。各给药组大鼠均灌胃相应药物, 假手术组大鼠灌胃等体积0.4%羧甲基纤维素钠溶液, 每天1次, 连续14 d。末次给药后, 除假手术组外的其余各组大鼠均采用传统双侧颈总动脉结扎法复制局灶性脑缺血损伤模型。缺血24 h后, 观察各组大鼠脑组织病理学变化, 并检测其血液流变学指标[全血黏度(低、中、高切)、全血还原黏度(低、中、高切)、血浆黏度]、红细胞参数[红细胞压积、红细胞聚集指数(EAI)、红细胞变性指数(DI)、红细胞刚性指数(IR)]、凝血功能指标[活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、血浆纤维蛋白原(FIB)]水平。结果:与假手术组比较, 模型组大鼠脑组织细胞疏松, 间隙明显, 缺血区周围神经元损伤明显, 且全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红细胞压积、EAI、IR、FIB水平均显著升高, DI、APTT、PT、TT均显著降低或缩短($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较, 各给药组大鼠上述症状均有不同程度的改善, 且尼莫地平组大鼠全血黏度、血浆黏度、EAI、IR、DHQ高剂量组大鼠全血黏度、红细胞压积, DHQ各剂量组大鼠血浆黏度、EAI, DHQ中、高剂量组大鼠IR均显著降低; 尼莫地平组大鼠DI、APTT、PT、TT, DHQ各剂量组大鼠DI、APTT、TT, DHQ高剂量组大鼠PT均显著升高或延长($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而其余指标组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:DHQ对局灶性脑缺血损伤模型大鼠具有一定的保护作用, 其作用机制可能与改善其血液流变学指标以及凝血功能异常有关。

关键词 二氢槲皮素; 血液流变学; 红细胞参数; 凝血功能; 局灶性脑缺血损伤模型; 大鼠

Effects of Dihydroquercetin on Hemorheology and Other Relevant Indexes in Local Cerebral Ischemic Injury Model Rats

GU Yuanyuan¹, JIANG Bo², TIAN Ming³, HAN Yusheng³, LIU Xu³, SHANG Yanqi⁴, LIANG Hui⁴, DONG Xiaohong⁵, DAI Qiaomei⁴, ZHOU Zhongguang¹ (1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China; 2. Center for Drug Safety Evaluation, Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China; 3. Teaching Experiment Center, Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China; 4. Basic Medical College, Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China; 5. Jiamusi College, Heilongjiang University of TCM, Heilongjiang Jiamusi 154007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of dihydroquercetin (DHQ) on hemorheology and other relevant related indexes in local cerebral ischemic injury model rats. METHODS: SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, nimodipine group (positive control, 20 mg/kg) and DHQ low-dose, medium-dose and high-dose groups (15, 30, 60 mg/kg), with 10 rats in each group. Administration groups were given relevant medicine intragastrically, sham operation group and model group were given constant volume of 0.4% Sodium carboxymethyl cellulose solution, once a day, for consecutive 14 d. After last administration, local cerebral ischemic injury model was induced by bilateral common carotid artery ligation in other groups except for sham operation group. After 24 h of cerebral ischemia, histopathological changes of brain tissue in rats of each group were observed; the levels of hemorheology indexes [whole blood viscosity (low, medium and high shear), whole blood reduced viscosity (low, medium and high

[△]基金项目:教育部重点实验室-北药基础与应用研究开放课题基金资助项目;黑龙江省科学技术厅应用技术与开发计划重大项目(No.GA16C102);黑龙江中医药大学科研基金(No.2017bs02)

* 副研究员, 博士。研究方向:中药复方药效物质基础及分子机制。电话:0451-87267072。E-mail: yuanwas@163.com

通信作者:教授。研究方向:中药新药研究与开发。电话:0451-87267072。E-mail: 326080371@qq.com

shear), plasma viscosity], erythrocyte parameters (hematocrit, EAI, DI, IR), coagulation function indexes (APTT, PT, TT, FIB) were detected. RESULTS: Compared with sham operation group, the cells in the brain tissue of model group were loose, the gap was obvious, and the neurons around the ischemic area were damaged obviously; the levels of whole blood viscosity, whole blood reduced viscosity, plasma viscosity, hematocrit, EAI, IR and FIB were increased significantly, while the levels of DI, APTT, PT and TT were decreased or shortened significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with model group, above symptoms of administration groups were improved to different extents, whole blood viscosity, plasma viscosity, EAI and IR of nimodipine group, whole blood viscosity and hematocrit of DHQ high-dose group, plasma viscosity and EAI of DHQ groups, and IR of DHQ medium-dose and high-dose groups were decreased significantly; DI, APTT, PT and TT of nimodipine group, DI, APTT and TT of DHQ groups and PT of DHQ high-dose group were increased or prolonged significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no statistical significance in other indexes among those groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: DHQ can protect against local cerebral ischemic injury model rats, the mechanism of which may be associated with improving hemorheology indexes and coagulation function disorder.

KEYWORDS Dihydroquercetin; Hemorheology; Erythrocyte parameters; Coagulation function; Local cerebral ischemia injury model; Rats

脑血管疾病是严重危害人类健康的主要疾病之一,具有较高的致残率和致死率,其中缺血性脑卒中是患者死亡的主要原因之一^[1]。缺血性脑病的病理机制十分复杂,有研究证实血液流变学异常是脑缺血损伤的重要病理机制之一^[2]。二氢槲皮素(DHQ)是广泛存在于自然界中的一种重要的二氢黄酮醇类化合物,具有抗肿瘤、抗氧化、扩张冠状动脉等多种生物活性^[3-5]。据国内外文献报道,DHQ还具有抗炎、抗过敏、治疗心脑血管疾病的作用^[6-8]。离体研究表明,DHQ除可抑制血小板聚集外,还可增强 α -硫辛酸的抗血小板聚集活性,有助于降低心脑血管疾病的发生风险^[9]。但DHQ是否能改善脑缺血后血液流变学和凝血功能异常尚未见相关文献报道。为此,本研究通过复制局灶性脑缺血损伤大鼠模型,观察DHQ对大鼠血液流变学和凝血功能等相关指标的影响,初步探讨DHQ对脑缺血损伤的保护作用及可能机制,以期对DHQ的临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

LBY-N7500B型全自动血液流变仪、C2000-A型全自动血凝仪(北京普利生仪器有限公司);XS-500i型全自动血细胞分析仪[希森美康医用电子(上海)有限公司];CPA225D型电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];KDC-160R型高速冰冻离心机(科大创新股份有限公司中佳分公司);2235型石蜡组织切片机(德国Leica公司);TE2000-E型倒置显微镜(日本Nikon公司)。

1.2 药品与试剂

DHQ对照品(上海源叶生物科技有限公司,批号:Z07M6B1,纯度: $\geq 98\%$);尼莫地平片(阳性对照,拜耳医药保健有限公司,批号:BJ36637,规格:30 mg);注射用青霉素钠[哈药集团制药总厂,批号:16010906-2;规

格:按 $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ 计0.48 g(80万单位)];活化部分凝血活酶时间(APTT)测定试剂盒(凝固法)(批号:173203012)、凝血酶原时间(PT)测定试剂盒(凝固法)(批号:175202021)、凝血酶时间(TT)测定试剂盒(凝固法)(批号:172902011)、纤维蛋白原(FIB)测定试剂盒(凝固法)(批号:172804011)均由北京普利生仪器有限公司提供;苏木精染色液(批号:20160308)、伊红染色液(批号:20160308)均由上海惠生生化试剂有限公司提供;其余试剂均为分析纯,水为纯净水。

1.3 动物

清洁级健康SD大鼠60只,雌雄各半,8~10周龄,体质量(250 ± 10)g,由黑龙江中医药大学药物安全评价中心(GLP)提供[动物生产许可证号:SCXK(黑)2013-004]。所有大鼠均适应性喂养1周。

2 方法

2.1 分组与给药

将SD大鼠随机分为6组,即假手术组、模型组、尼莫地平组(20 mg/kg,参考文献[10]并按成人临床给药剂量换算而得;以0.4%羧甲基纤维素钠溶液为溶剂)以及DHQ低、中、高剂量组(15、30、60 mg/kg,参考文献[11]及本课题组前期预实验结果;以0.4%羧甲基纤维素钠溶液为溶剂),每组10只。各给药组大鼠均灌胃相应药物(2 mL/kg),假手术组和模型组大鼠均灌胃等体积0.4%羧甲基纤维素钠溶液,每天1次,连续14 d。

2.2 造模

连续给药14 d后,采用传统双侧颈总动脉结扎法复制局灶性脑缺血损伤模型^[12]。末次给药后,所有大鼠均禁食、不禁水12 h,腹腔注射10%水合氯醛进行麻醉(下同),以仰卧位固定于手术台上,颈部备皮消毒,沿颈部中线切开,采用钝性剥离方法分离皮下筋膜及肌肉组织,充分暴露双侧颈总动脉,用非吸收性外科缝合线结

扎双侧颈总动脉,使其血流被完全阻断;予注射用青霉素钠适量消炎后缝合伤口,于37℃下保温至苏醒。假手术组大鼠仅分离双侧颈总动脉而不结扎,其余操作同上。

2.3 脑组织病理学观察

造模缺血24h后,将大鼠同法麻醉,经腹主动脉采血后断头取脑。将脑固定于10%中性福尔马林中,常规脱水、透明、浸蜡、包埋,常规切片(厚度约5μm),经苏木精-伊红(HE)染色后,置于倒置显微镜下观察各组大鼠脑组织病理结构变化。

2.4 血液流变学相关指标和红细胞参数检测

取“2.3”项下血液样品适量,采用全自动血液流变仪检测各组大鼠全血黏度(低切、中切、高切)和全血还原黏度(低切、中切、高切)。取“2.3”项下血液样品适量,经肝素钠抗凝后,以3000 r/min离心10 min,分离血浆,采用全自动血液流变仪检测各组大鼠血浆黏度,采用全自动血细胞分析仪检测各组大鼠红细胞压积、红细胞聚集指数(EAI)、红细胞刚性指数(IR)、红细胞变性指数(DI)等红细胞参数。

2.5 凝血功能相关指标检测

取“2.3”项下血液样品适量,经枸橼酸钠抗凝后,以3000 r/min离心15 min,分离血浆,在3 h内采用全自动血凝仪检测各组大鼠APTT、PT、TT和FIB水平。严格按照相应试剂盒说明书操作。

2.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 DHQ对局灶性脑缺血损伤模型大鼠脑组织形态学的影响

假手术组大鼠脑组织未见水肿、缺血等病变。模型组大鼠脑组织细胞疏松,间隙明显,缺血区周围神经元损伤明显且形状不规则,仅见固缩的细胞核。尼莫地平组和DHQ各剂量组大鼠上述症状均有不同程度的改善,其中尼莫地平组和DHQ中、高剂量组较为明显,详见图1。

3.2 DHQ对局灶性脑缺血损伤模型大鼠血液流变学相关指标的影响

与假手术组比较,模型组大鼠全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,尼莫地平组大鼠全血黏度、血浆黏度,DHQ高剂量组大鼠全血黏度以及DHQ各剂量组大鼠血浆黏度均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而DHQ低、中剂量组大鼠全血黏度,尼莫

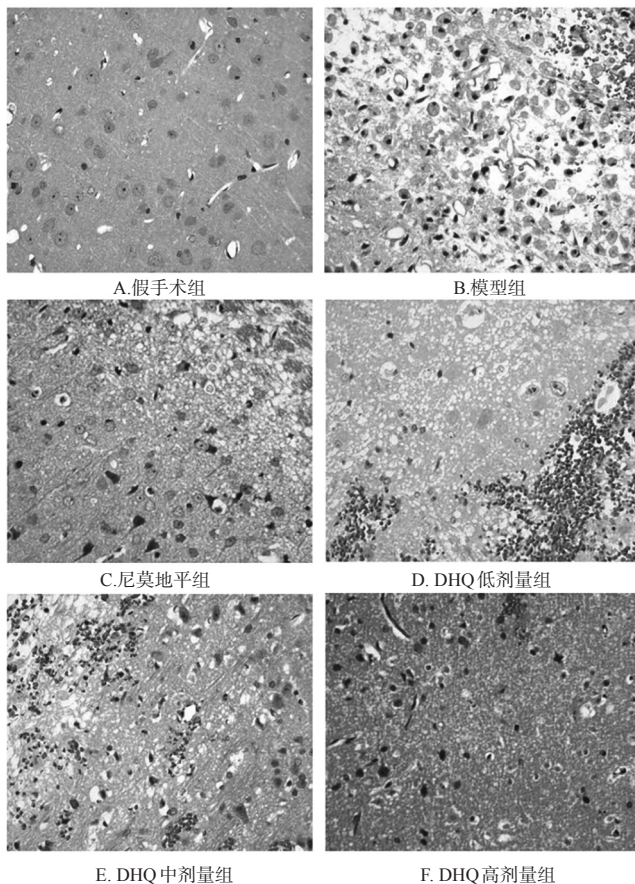


图1 各组大鼠脑组织病理学切片显微图(HE染色,×200)

Fig 1 Histopathological micrographs of brain tissue of rats in each group (HE staining, ×200)

地地平组和DHQ各剂量组大鼠全血还原黏度与模型组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 DHQ对局灶性脑缺血损伤模型大鼠血液流变学相关指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 1 Effects of DHQ on hemorheological indexes in local cerebral ischemia model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	全血黏度, mPa·s			全血还原黏度, mPa·s			血浆黏度, mPa·s
	低切	中切	高切	低切	中切	高切	
假手术组	11.30±1.70	6.15±0.61	4.51±0.39	23.17±3.76	11.51±1.75	7.76±1.00	1.01±0.03
模型组	14.14±2.26*	7.05±0.87*	5.25±0.28*	28.88±4.56*	14.00±2.05*	9.17±0.68*	1.32±0.02**
尼莫地平组	12.67±2.79*	6.39±1.14*	4.82±0.46*	26.44±4.99	13.34±2.82	8.86±1.06	1.17±0.04*
DHQ 低剂量组	13.40±1.91	7.00±0.87	5.12±0.38	27.19±4.34	12.95±2.05	8.75±0.84	1.19±0.05*
DHQ 中剂量组	13.12±1.84	6.76±0.68	5.13±0.47	26.41±4.13	12.35±1.74	8.69±0.77	1.19±0.05*
DHQ 高剂量组	11.92±0.88*	6.13±0.50*	4.82±0.34*	25.81±3.07	12.85±1.92	8.70±1.14	1.15±0.02*

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$

Note: vs. sham operation group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. model group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

3.3 DHQ对局灶性脑缺血损伤模型大鼠红细胞参数的影响

与假手术组比较,模型组大鼠红细胞积压、EAI、IR

均显著升高,DI显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较,尼莫地平组大鼠EAI、IR,DHQ高剂量组大鼠红细胞压积,DHQ各剂量组大鼠EAI以及DHQ中、高剂量组大鼠IR均显著下降;尼莫地平组和DHQ各剂量组大鼠DI均显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);而尼莫地平组和DHQ低、中剂量组大鼠红细胞压积,DHQ低剂量组大鼠IR与模型组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 DHQ对局灶性脑缺血损伤模型大鼠红细胞参数的影响($\bar{x}\pm s,n=10$)

Tab 2 Effects of DHQ on erythrocyte parameters of local cerebral ischemia model rats ($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	红细胞压积,%	EAI	IR	DI
假手术组	42.10±1.95	2.50±0.26	6.99±0.77	0.98±0.08
模型组	46.90±1.07**	4.68±0.28*	8.72±0.90*	0.59±0.08*
尼莫地平组	44.67±2.71	2.66±0.37#	7.26±1.10#	1.00±0.07#
DHQ低剂量组	44.99±1.92	2.62±0.29##	7.57±1.04	0.98±0.06##
DHQ中剂量组	45.26±2.63	2.56±0.32##	7.38±0.77#	0.98±0.06##
DHQ高剂量组	42.46±3.05*	2.51±0.22##	7.33±0.76#	1.03±0.09##

注:与假手术组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Note: vs. sham operation group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

3.4 DHQ对局灶性脑缺血损伤模型大鼠凝血功能相关指标的影响

与假手术组比较,模型组大鼠APTT、PT、TT均显著缩短,FIB水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较,尼莫地平组大鼠APTT、PT、TT,DHQ各剂量组大鼠APTT、TT以及DHQ高剂量组PT均显著延长,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);而DHQ低、中剂量组大鼠PT以及尼莫地平组和DHQ各剂量组大鼠FIB水平与模型组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 DHQ对局灶性脑缺血损伤模型大鼠凝血功能相关指标的影响($\bar{x}\pm s,n=10$)

Tab 3 Effect of DHQ on coagulation function indexes of local cerebral ischemia model rats ($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	APTT,s	PT,s	TT,s	FIB _g /L
假手术组	21.18±1.52	18.42±1.33	24.02±2.51	2.75±0.47
模型组	17.72±0.93**	16.60±0.80*	19.61±1.98**	3.39±0.25*
尼莫地平组	20.85±0.96##	18.38±1.26#	24.09±1.82##	3.07±0.31
DHQ低剂量组	19.18±2.91##	18.03±1.72	22.81±1.84#	3.31±0.37
DHQ中剂量组	19.50±1.42##	17.90±1.49	23.15±2.36#	3.21±0.52
DHQ高剂量组	20.83±3.84##	18.34±1.52#	23.30±2.24#	3.08±0.59

注:与假手术组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Note: vs. sham operation group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

4 讨论

血液流变学是研究血液流变及血细胞变形规律的一门分析学科,其主要内容是研究血液的流动性和黏滞性以及红细胞的聚集性和变形性等。血液流变学异常、血液高凝或血流缓慢均可导致血栓的形成,而血栓则是脑梗死、心肌梗死等心脑血管疾病的危险因素之一^[1]。

全血(还原)黏度是血液流变学的重要检测指标之一,也是反映血液黏稠度的主要指标:低切速率($1/10\text{ s}^{-1}$)下的全血黏度值可反映红细胞的聚集程度(即低切黏度值越高,红细胞的聚集程度就越高);而高切速率($1/200\text{ s}^{-1}$)下的全血黏度值可反映红细胞的变形程度(即高切黏度值越高,红细胞的变形性就越差)^[13]。血浆黏度是反映生物大分子(如纤维蛋白原、球蛋白等)对血细胞黏度影响的重要指标^[14]。血液流变学指标(如全血黏度等)及红细胞参数(如红细胞压积等)的变化则是导致血液黏度增加的主要原因,而血液黏度的增加则可能导致血液浓厚、黏稠、凝固和聚集,使脑血流量减少,进一步促进血栓的形成^[15]。缺血性脑病主要发病机制之一是由于血液的凝聚性及黏度增加或者血流动力学改变导致患者脑内局部动脉供血不足,发生急性脑缺血、缺氧、坏死等严重损伤^[16]。因此,改善患者的血流变学具有重要的临床指导意义。凝血4项(APTT、PT、TT、FIB)能有效反映机体的凝血功能。其中,APTT和PT主要反映内源性及外源性凝血系统的状况^[17-18];TT则主要反映FIB转化为纤维蛋白所需的时间;FIB是促进血小板聚集最主要的血液蛋白,可引起血液黏度和血液流变学改变。由此可见,凝血4项的检测对评估脑梗死患者病情的变化、提高其早期诊断的准确率均具有重要的意义。

为探讨DHQ对脑缺血损伤的保护作用及可能机制,本研究复制了局灶性脑缺血损伤大鼠模型,以尼莫地平为阳性对照(尼莫地平是临床治疗脑缺血疾病的常用药物,可透过血脑屏障而作用于脑部血管,通过降低脑部血管阻力指数、增加脑部供血及供氧来降低脑部组织的损伤程度^[19]),考察了DHQ对大鼠脑组织形态学、血液流变学相关指标、红细胞参数及凝血功能相关指标的影响。结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠脑组织细胞疏松,间隙明显,缺血区周围神经元损伤明显,且全血(还原)黏度、血浆黏度、红细胞压积、EAI、IR、FIB水平均显著升高,DI、APTT、PT、TT均显著降低或缩短,差异均有统计学意义。这表明大鼠血液流变学发生明显改变,其凝血功能受到抑制,提示模型复制成功。与模型组比较,各给药组大鼠上述症状均有不同程度的改善,且尼莫地平组大鼠全血黏度、血浆黏度、EAI、IR、DHQ高剂量组大鼠全血黏度、红细胞积, DHQ各剂量组大鼠血浆黏度、EAI,DHQ中、高剂量组大鼠IR均显著

降低;尼莫地平组大鼠DI、APTT、PT、TT, DHQ各剂量组大鼠DI、APTT、TT, DHQ高剂量组大鼠PT均显著升高或延长,差异均有统计学意义。这提示DHQ可一定程度地改善局灶性脑缺血损伤模型大鼠的全血黏度、血浆黏度、红细胞参数以及APTT、PT、TT异常,使得大鼠血液黏稠度降低,血液流动性和体内微循环得以改善。此外,与模型组比较,尼莫地平组和DHQ各剂量组大鼠全血还原黏度、FIB水平均无明显变化,提示这两者可能并非该药作用的靶点。

综上所述,DHQ对局灶性脑缺血损伤模型大鼠具有一定的保护作用,其作用机制可能与改善其血液流变学相关指标以及凝血功能异常有关。本研究虽初步考察了DHQ对局灶性脑缺血损伤模型大鼠脑组织、血液流变学、红细胞参数、凝血功能的影响,但脑缺血损伤的病理机制十分复杂,其具体作用机制还有待从细胞及分子生物学水平进行深入探讨。

参考文献

[1] 周皖舒,彭年春,时立新,等.贵阳地区60岁以上老年人群心脑血管疾病危险因素研究[J].贵州医科大学学报,2016,41(8):935-938.

[2] 曾聪彦,胡莹,高玉桥,等.熄风通脑胶囊对局灶性脑缺血再灌注大鼠血液流变学的影响[J].中成药,2015,37(9):2037-2040.

[3] SHIKOV AN, POZHARITSKAYA ON, MIROSHNYK I, et al. Nanodispersions of taxifolin: impact of solid-state properties on dissolution behavior[J]. *Int J Pharm*, 2009, 377(1/2):148-152.

[4] ZU S, YANG L, HUANG J, et al. Micronization of taxifolin by supercritical antisolvent process and evaluation of radical scavenging activity[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7):8869-8881.

[5] 林溢煌,方莲花,杜冠华.心肌缺血/再灌注中RhoA的调控作用研究进展[J].中国药理学通报,2015,31(10):1336-1339.

[6] 蔡华君.二氢槲皮素的抗炎抗过敏及止痒活性研究[D].长春:吉林农业大学,2015.

[7] VLADUTIA GD, MIDDLETON E JR. Effect of flavonoids on enzyme secretion and endocytosis in normal and mucopolipidosis II fibroblasts[J]. *Life Sci*, 1986, 39(8):

717-726.

[8] 王知斌,翟亚东,苏晓琳,等.二氢槲皮素对H₂O₂诱导H9c2心肌细胞损伤的保护作用[J].中医药信息,2014,31(4):16-19.

[9] IVANOV IS, SIDEHMENOVA AV, SMOL'YAKOVA VI, et al. Inhibition of adenosine diphosphate-induced platelet aggregation by alpha-lipoic acid and dihydroquercetin in vitro[J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(4):430-432.

[10] 韩经丹.通络化痰胶囊及其有效成分对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及机制研究[D].北京:北京中医药大学,2012.

[11] MAKSIMOVICH NY, DREMZA IK, TROIAN EI, et al. The correcting effects of dihydroquercetin in cerebral ischemia reperfusion injury[J]. *Biomed Kimm*, 2014, 60(6):643-650.

[12] 李春红,赵世珂,贾敏.舒愈膏外敷对脑缺血模型大鼠肢体功能、血流变学及脑血流量的影响[J].中华中医药学刊,2012,30(9):2089-2090.

[13] 李勇,夏翠英,吕明安.胃萎汤对气虚血瘀证大鼠血液流变学指标的影响[J].安徽中医学院学报,2005,24(1):22-24.

[14] 李志强.欣通胶囊对急性心肌缺血大鼠血液流变学的影响[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2011.

[15] 赵菲菲,蔺良才,杨馨,等.白及非多糖组分对大鼠血小板活化及血液流变学的影响[J].中成药,2017,39(2):244-249.

[16] BANERJEE A, ZHANG X, MANDA KR, et al. HIV proteins (gp120 and Tat) and methamphetamine in oxidative stress-induced damage in the brain: the potential role of the thiol antioxidant n-acetylcysteine amide[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(10):1388-1398.

[17] 陈小月.对急性进展性脑梗死患者进行凝血4项检测的临床价值[J].当代医药论丛,2017,15(19):190-191.

[18] 袁廷伟,孙芳玲,王晓峰,等.莫诺昔对局灶性脑缺血再灌注大鼠凝血4项的影响[J].中国康复理论与实践,2013,19(2):104-106.

[19] 周敏,彭丹亚.龙生蛭胶囊联合尼莫地平治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(11):2836-2839.

(收稿日期:2018-07-11 修回日期:2019-01-02)

(编辑:张元媛)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅