

• 实验研究 •

参附注射液对晚期猴艾滋病模型的影响

李茂清 符林春* 胡英杰 张苗苗 胡董仁 董伯振 周红燕 何金洋 徐 勤

广州中医药大学热带医学研究所, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405)

基金项目: “十一五”国家科技重大专项资助项目(2008ZX10005-005, 2009ZX09103-414)

* 通讯作者: fulc01@126.com, 13802770799

[摘要] 目的 观察参附注射液对晚期猴艾滋病(AIDS)模型的疗效及对临床预后的影响。方法 将 10 只恒河猴随机分为对照组和治疗组各 5 只, 经静脉注射 SIVmac239 病毒株感染建立猴艾滋病模型, 当猴 AIDS 模型进入艾滋病晚期时, 对照组予常规西医对症治疗, 治疗组在西医对症治疗基础上静脉推注参附注射液, 20ml/次, 每日 1 次, 20 天为 1 个疗程, 每疗程间停药 3 天, 连续治疗至猴死亡。观察两组存活时间、体重变化、精神状态、临床症状评分、组织病理学改变并检测 T 淋巴细胞亚群($CD4^+$ %、 $CD4^+/CD8^+$)、病毒载量。结果 两组治疗后死亡率、 $CD4^+$ %、 $CD4^+/CD8^+$ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗组生存时间较对照组显著延长($P < 0.05$); 治疗组病毒载量较对照组下降明显($P < 0.05$); 两组治疗中摄食情况、精神活动情况、总评分比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 参附注射液对晚期猴 AIDS 模型在延长生存时间、减轻临床症状、延缓病情恶化速度、改善部分血液学指标方面疗效确切。

[关键词] 艾滋病; 晚期; 参附注射液; 恒河猴; $CD4^+$ 细胞

Effect of Shenfu Injection on Advanced Acquired Immune Deficiency Syndrome Model Rhesus

LI Maoqing, FU Linchun, HU Yingjie, ZHANG Miaomiao, HU Dongren, DONG Bozhen, ZHOU Hongyan, HE Jinyang, XU Qin

(Institute of Tropical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Province 510405)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic and prognosis effect of Shenfu Injection [injection of Renshen (*Radix et Rhizoma Ginseng*) and Fuzi (*Radix Aconiti Lateralis Praeparata*)] on advanced acquired immune deficiency syndrome model rhesus. **Methods** Ten China rhesus were randomized into control group and treatment group, with 5 in each. Model were established with intravenous infusion of SIVmac239 virus strain. When models developed in advanced stage, the control group was given symptomatic treatment of conventional western medicine and the treatment group was given intravenous infusion of Shenfu Injection in addition, 20ml each, once daily. Each treatment course lasted for 20 days with an interval of 3 days. Models were treated until died. The survival time, weight changes, mental status, clinical score, histopathological changes, T lymphocyte subset $CD4^+$ %, $CD4^+/CD8^+$ and viral load were observed. **Results** There was no significant difference in mortality rate, the $CD4^+$ % and $CD4^+/CD8^+$ between groups ($P > 0.05$). The survival time of the treatment group was longer than that of the control group, with a significant difference ($P < 0.05$). The viral load in the treatment group significantly decreased as compared with the control group ($P < 0.05$). The differences of feeding situation, mental activities and the total score were statistically significant between groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Shenfu Injection is effective for advanced AIDS model rhesus in prolonging the survival time, alleviating the clinical symptoms, delaying the disease progression speed and improving the haematological indices.

Keywords acquired immune deficiency syndrome; advanced stage; Shenfu Injection; rhesus; the cluster of differentiation 4^+ cell

艾滋病(AIDS)病毒主要侵犯机体免疫系统,在疾病后期由于整个免疫系统遭到毁灭性打击后对各种感染性疾病失去抵抗力,出现各种机会性感染和恶性肿瘤。目前尚无药物能完全清除人体内人体免疫缺陷病毒(HIV),西医在本病后期治疗以对症处理为主,但临床效果往往不理想。恒河猴 AIDS 模

型因发病机理、过程、临床症状与人 AIDS 相近,同时基因序列和血液生化等指标与人高度相似,故广泛用于抗 AIDS 药物疗效评价,是目前研究 AIDS 比较理想的动物模型^[1-4]。课题组通过建立中国恒河猴 AIDS 模型,在中医理论指导下利用参附注射液治疗后期猴 AIDS,对晚期 AIDS 以大补元气为主

要治则进行深入的基础研究探索。

1 材料与方法

1.1 动物与病毒株

健康中国恒河猴 10 只, 雄性, 体重 4.0~7.5 kg, 年龄 3~6 岁, 外观正常。无浅表淋巴结肿大, 结核菌素阴性和胸部 X 线片正常, 痢疾杆菌阴性, 血清学猴 AIDS 病毒(SIV)、猴逆转录 D 病型毒(SRV)、猴 B 病毒(BV)、猴 T 淋巴细胞 I 型病毒(STLV-I) 抗体阴性, 实验动物合格证号: NO0049270。动物实验设施检验编号: NOC2009022, 广东省实验动物中心动物伦理委员会批准编号(I09004-IACUC)。

病毒株为 SIVmac239, 由广州中医药大学热带医学研究所提供。

1.2 晚期猴 AIDS 造模方法^[5]

由中国恒河猴接种 SIVmac239 病毒株创建。病毒滴度为 5.0×10^5 TCID₅₀/ml。恒河猴以氯胺酮 7 mg/kg 麻醉后以 5 MID100 (5 个 100% 猴感染剂量) 1 ml 静脉注射接种。感染后 2 周, 以血浆病毒分离阳性证实病毒感染动物为模型。10 只健康恒河猴一次性接种成功创建 AIDS 模型, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 5 只。模型创建成功后按照健康恒河猴常规管理方式管理动物, 直到自然进入晚期猴 AIDS 状态时启动治疗。

1.3 临床症状评分标准

根据本课题组预实验的结果并结合实际情况, 运用等级症状资料积分法拟定临床症状评分标准(将症状按照发生的频率、程度及临床表现的特点, 根据临床症状的无、轻、中、重 4 种程度赋予不同分值)。记录每天的摄食情况(分别记录食量、食欲、进食速度 3 项, 每项按病情从无~重分别赋分 0、2、4、6 分); 排便情况(分别记录大便性状、腹泻面积、腹泻次数 3 项, 每项按病情从无~重分别赋分 0、2、4、6 分); 精神活动情况(分别记录活动度、刺激反应、精神状况 3 项, 每项按病情从无~重分别赋分 0、3、6、9 分)。摄食情况、排便情况、精神活动情况共包含 9 个项目, 总分值为 63 分。同时记录每周体重变化情况和特殊病情。本标准适用于晚期猴 AIDS 判定及本实验用药后疗效评价。

猴 AIDS 模型晚期症状复杂多样, 主要以体重下降、腹泻、脱水、毛发脱落、蜷缩怕冷、水肿、多系统组织机会性感染为主。根据本课题组预实验的结果并结合实际情况拟定同时符合以下 3 项标准为进入

晚期: ①猴 AIDS 临床症状评分系统积分 ≥ 21 分, 并且精神活动情况项总积分 9 分, 症状维持超过 4 天; ②体重在最近 1 周内下降 $>10\%$, 并且呈持续下降趋势; ③伴有以下任何 1 项或以上: 出现典型的蜷缩怕冷迹象, 青料摄食量 $<60\%$, 具恶液质临床症状特征。

1.4 治疗方法

模型创建成功后进入猴 AIDS 晚期个体时间不同, 一般在感染后 1~3 年内进入猴 AIDS 晚期。对照组主要以对症处理为主。①腹泻: 采用思密达[博福益普生(天津)制药有限公司, 批号 20090108、20100307]每只 1~2 包, 每包 3g, 每日 1~2 次, 连续灌胃 3 天; 并联合盐酸左氧氟沙星胶囊(广东逸舒制药有限公司, 批号 20090105、20100715)每只 1~2 粒, 每粒 0.2g, 每日 1~2 次, 连续灌胃 3 天。如便中带血则考虑加用云南白药(云南白药集团股份有限公司, 批号 20090210、20100616)每只 0.25~0.5g, 每日 1~2 次, 连续灌胃 3 天。症状明显好转或消失 3 天后停药。②呼吸道感染: 首选头孢拉定胶囊(广东邦民制药厂有限公司, 批号 090210、100602)每只 1~2 粒, 每粒 0.25g, 连续治疗, 根据症状调整剂量。如症状无法控制则可考虑加用其他抗生素。症状明显好转或消失 3 天后停药。③营养不良: 轻度以改善食物供给为基础, 给予易消化、高能量食品为主。中度增加牛奶灌胃, 补充部分维生素及微量元素。重度除采用上述措施外, 增加静脉补液如辅酶 A(华北制药股份有限公司, 批号 200906100)每只 50U, 每日 1 次; 肌苷(湖北天药药业股份有限公司, 批号 20090312、20100703)每只 0.1g, 每日 1 次。

治疗组在对照组给药的基础上, 给予参附注射液(雅安三九药业有限公司生产, 10ml/支, 批号 090403、101102)。静脉推注给药, 20ml/次, 每日 1 次, 20 天为 1 个疗程。每疗程间停药 3 天。本实验中治疗组采用连续疗程给药, 直到病猴死亡为止。

1.5 观察指标与方法

一般情况: 每天监测动物生存情况、临床症状指标变化情况、体重指标变化情况。

FACS Caliber 型流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群: 治疗后每隔 7 天监测, 同时根据实验进程中临床症状表现增加检测时间点; 外周血淋巴细胞亚群检测用荧光标记单克隆抗体 CD3-别藻蓝蛋白(APC)、CD4-异硫氰酸荧光素(FITC)、CD8-藻红蛋

白(PE),购自美国 BD 公司。

荧光定量 PCR 检测血浆病毒载量:SIV RNA 抽提采用一管式体液病毒核酸抽提试剂;逆转录酶、RNA 酶抑制剂、探针法荧光定量 PCR 试剂盒均购自立陶宛 Fermentas 公司。

病理组织切片检查:恒河猴一般在死亡 3h 内进行病理解剖。详细检查各大系统脏器的大体情况并分析直接死因。保留淋巴结、脾脏组织标本,HE 染色,光镜下 200/400 倍观察病理切片。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,正态分布计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较两组群体之间的连续变量用独立样本 t 检验,同组前后比较用配对 t 检验,计数资料检验用卡方检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法。校验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组存活率比较

两组全部因病情恶化死亡,死亡原因为 AIDS 晚期脏器功能衰竭合并机会性感染。治疗 7 天时对照组 1 只恒河猴死亡,治疗 14 天时对照组死亡 3 只,治疗组死亡 1 只;治疗 21 天时对照组已经全部死亡,治疗组剩余 3 只存活,最长存活至 56 天,两组死亡率均为 100%。

2.2 两组生存时间比较

图 1 示,治疗组个体最长存活时间为 56 天,平均中位生存时间为 28 天,对照组个体最长存活时间为 20 天,平均中位生存时间为 14 天。中位生存时间比较,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前、治疗中、死亡前(死亡当天)临床症状评分比较

表 1 示,两组治疗前和死亡前摄食情况、排便情况、精神活动情况、总评分差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗中摄食情况、精神活动情况、总评分比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

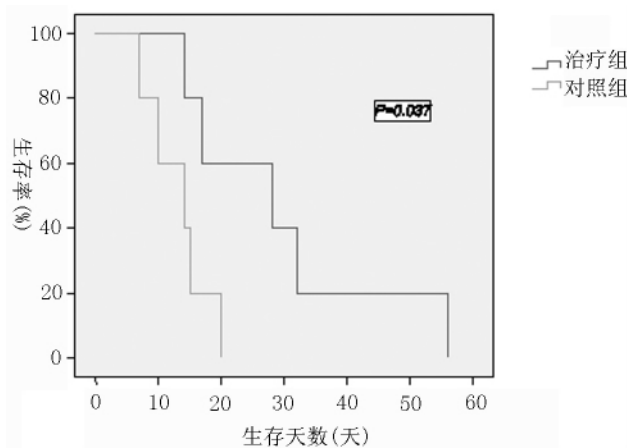


图 1 两组给药后生存曲线

2.4 两组治疗前、死亡前体重比较

表 2 示,两组治疗前体重比较差异无统计学意义,死亡前两组体重均较治疗前明显下降($P<0.01$),但治疗组比对照组体重下降更加显著($P<0.01$)。

2.5 两组治疗前、治疗中、死亡前 T 淋巴细胞亚群、病毒载量比较

表 3 示,两组治疗前 $CD4^+$ %、 $CD4^+/CD8^+$ 、病毒载量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组死亡前 $CD4^+$ %较治疗前明显下降($P<0.01$);治疗组死亡前 $CD4^+/CD8^+$ 与治疗前比较虽然下降但无统计学意义($P>0.05$),而对照组死亡前 $CD4^+/CD8^+$ 与治疗前比较下降且差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组死亡前病毒载量对数与治疗前比较下降($P<0.01$);治疗组病毒载量对数治疗前与死亡前差值大于对照组($P<0.05$)。两组治疗中、死亡前 $CD4^+$ %、 $CD4^+/CD8^+$ 、死亡前病毒载量对数差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 两组病理组织切片比较

治疗组和对照组死亡时的淋巴结病理变化相似,多为结构破坏,淋巴滤泡消失,部分区域可见纤维化。治疗组和对照组死亡时的脾脏脾小体变小,

表 1 两组猴艾滋病模型治疗前、治疗中、死亡前临床症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	摄食情况	排便情况	精神活动情况	总评分
治疗组	治疗前	5	5.20±1.10	8.00±2.45	9.00±0.00	22.20±1.79
	治疗中	5	5.60±0.89*	8.40±2.19	10.80±1.64*	24.8±2.78*
	死亡前	5	15.60±1.67	14.80±2.68	22.20±1.64	52.60±2.51
对照组	治疗前	5	5.60±0.89	7.20±2.68	9.60±1.34	22.40±1.95
	治疗中	5	9.20±1.79	8.80±2.68	16.80±2.68	34.80±2.86
	死亡前	5	12.80±2.28	16.00±1.41	22.80±1.64	51.60±2.07

注:与对照组同时间比较,* $P<0.01$

表 2 两组猴艾滋病模型治疗前、死亡前体重比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前体重(kg)	死亡前体重(kg)	体重差值(kg)	体重下降百分比(%)
治疗组	5	5.02±0.40	3.22±0.22 Δ^*	1.80±0.24 *	35.80±2.80 *
对照组	5	5.00±0.33	3.84±0.34 Δ	1.16±0.11	23.30±2.60

注:与本组治疗前比较, $\Delta P<0.01$;与对照组比较, $^* P<0.01$

表 3 两组猴艾滋病模型治疗前、治疗中、死亡前 T 淋巴细胞亚群、病毒载量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD4 $^+$ (%)	CD4 $^+$ /CD8 $^+$	病毒载量对数(Log)
治疗组	治疗前	5	23.82±5.00	0.72±0.22	6.45±0.30
	治疗中	5	20.50±4.95	0.65±0.12	—
	死亡前	5	14.15±1.24 **	0.55±0.05	5.95±0.36 **
对照组	治疗前	5	24.45±9.20	0.84±0.27	6.10±0.39
	治疗中	5	16.88±3.79	0.69±0.17	—
	死亡前	5	14.40±3.29 **	0.58±0.07 *	6.06±0.47

注:与本组治疗前比较, $^* P<0.05$, $^{**} P<0.01$

生发中心消失,并可见淀粉样物质沉着。

3 讨论

经过近 30 年的实验研究和临床分析^[6-11], AIDS 晚期多以全身脏腑功能衰竭、精神疲倦、形体消瘦等为临床表现,其核心为久病不愈,脏腑功能低下,耗伤正气,无力抗邪。虽然本病晚期或兼杂外邪侵扰,但其本质均可归根于正气耗竭,无力抗邪,治疗上当以补气固脱、回阳救逆为主。参附注射液出自《济生方》中的参附汤。其中红参性甘、微苦、温,归脾、肺、心经,具大补元气,复脉固脱,益气摄血功效。附子性辛、甘、热,有毒,归心、肾、脾经,具回阳救逆,助阳补火,散寒止痛功效。经现代工艺提取制成注射液后药效更强,作用发挥更快。现代药理学研究认为参附注射液主要有效成分为人参皂苷和乌头碱类生物碱及去甲基乌药碱,人参皂苷可提供能量基质,增加底物水平磷酸化,保护肌细胞线粒体,具胞内 Ca $^{2+}$ 拮抗剂作用等,去甲基乌药碱可清除氧自由基、提高机体免疫功能,促进吞噬细胞功能,提高补体含量,提高淋巴细胞转化率作用等^[12]。主要用于阳气暴脱的厥脱症(感染性、失血性、失液性休克等);也可用于阳虚(气虚)所致的惊悸、怔忡、喘咳、胃疼、泄泻、痹症等。参附注射液因其疗效显著,故临床上运用广泛,涉及病种多样,适应证多具有“虚”、“脱”特征^[13-16]。

AIDS 的治疗疗效血液学评价指标主要为 CD4 $^+$ 细胞多少及病毒载量水平高低,高水平的 CD4 $^+$ 细胞能减少机会性感染的发生,而病毒载量水平反映了病毒在体内复制的活跃程度。由于目前尚

无药物能完全清除体内 AIDS 病毒,使得本病病因持续存在,患者病情持续进展恶化,表现出 CD4 $^+$ 细胞持续下降、病毒载量整体升高、临床症状加重等。因此,在无特效抗病毒、增强免疫的中西药物问世前,在 AIDS 晚期治疗中只能以延缓病情进展速度、改善临床症状、延长生存时间为主。中医药治疗疾病已经有几千年的历史。由于药物来源丰富、疗效明确、不易产生耐药性、毒副作用较少较轻、费用相对较低等特点使得中医药在疾病防治方面起着重大作用。本研究以补气固脱、回阳救逆之参附注射液治疗 AIDS 晚期,实验结果表明:①在猴 AIDS 晚期治疗中,加用中药参附注射液并不能减少整体死亡率,提示在 AIDS 后期阶段开始介入中医治疗以降低死亡率的效果并不理想,中医治疗 AIDS 应该提早介入^[17-18]。②在运用参附注射液治疗后,可以延缓病情的进展,使生存时间得以延长,实验中两组治疗后生存时间比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示了 AIDS 晚期加入中医治疗能在一定程度上减缓病情恶化,延长生存时间。③治疗中两组症状评分分值大于治疗前,表示治疗过程中病情依然是持续恶化。治疗后两组临床症状积分继续上升,但治疗过程中治疗组症状评分中摄食情况、精神活动情况、临床症状总评分低于对照组($P<0.01$),说明在治疗过程中参附注射液在延缓病情进展方面要优于对照组,可在一定程度上改善 AIDS 的临床症状,为其他治疗手段和措施争取时间。④治疗组在治疗前和死亡时病毒载量对数差值与对照组比较差异显著,提示参附注射液对 AIDS 晚期病毒复制有一定的抑制作用,其机制可能是通过免疫调节抑制病毒细胞内复制、对受感染细胞保护作用而实现。⑤本实验给药设计为一次性静脉推注,每疗程持续给药时间长达 20 天,未发现药物的明显毒副作用,提示该药物剂量对 AIDS 猴是安全的。⑥两组在治疗中 CD4 $^+$ %、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 比值差异虽然无统计学意义,但治疗组 CD4 $^+$ %较对照组高,CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 同时下降幅度较对照组少。提示参附注射液能减轻病毒对淋巴细胞亚群细胞损害程度。

综上所述,在猴 AIDS 后期运用较大剂量参附

注射液可以延长生存时间,减轻和缓解临床症状,延缓病情恶化的速度,改善部分血液学指标状况,为其他治疗手段和措施争取时间,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Bourgault I, Chirat F, Tartar A, et al. Simian immunodeficiency virus as a model for vaccination against HIV. Induction in rhesus macaques of GAG- or NEF-specific cytotoxic T lymphocytes by lipopeptides[J]. J Immunol, 1994, 152(5): 2530—2537.
- [2] Spear GT, Gilbert D, Sikaroodi M, et al. Identification of rhesus macaque genital microbiota by 16S pyrosequencing shows similarities to human bacterial vaginosis; implications for use as an animal model for HIV vaginal infection[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2010, 26(2): 193—200.
- [3] Rausch DM, Murray EA, Eiden LE. The SIV-infected rhesus monkey model for HIV-associated dementia and implications for neurological diseases[J]. J Leukoc Biol, 1999, 65(4): 466—474.
- [4] Trimble JJ, Salkowitz JR, Kestler HW. Animal models for AIDS pathogenesis[J]. Adv Pharmacol, 2000, 49: 479—514.
- [5] 卢耀增, 吴小闲, 涂新明, 等. 猴免疫缺陷病毒(SIV)猴模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 1994, 2(2): 94—101.
- [6] 马伯艳, 符林春, 陈谐捷, 等. 艾可清胶囊治疗获得性免疫缺陷综合征疗效分析[J]. 中医杂志, 2007, 48(12): 1092—1094.
- [7] 何琦, 李华伟, 郭会军, 等. 浅析“艾毒伤元”与艾滋病发病机制的关系[J]. 云南中医杂志, 2009, 30(6): 3—4.
- [8] 徐立然, 李欢, 陈关征. 论气虚是艾滋病的基本病机[J]. 中医学报, 2010, 25(2): 14—15.
- [9] 郭敬志, 周立华. 元气亏虚是艾滋病发病的关键因素[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(3): 216—217.
- [10] 杨凤珍, 烟建华, 王健. 艾滋病元气损伤病机的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(2): 147—148.
- [11] 姜枫, 李真, 关华, 等. 708 例艾滋病住院患者中医证治分析[J]. 中医杂志, 2011, 52(2): 118—120.
- [12] 贾亚飞, 刘松, 胡俊. 参附注射液现代药理学研究及临床应用[J]. 海军医学杂志, 2011, 32(1): 62—65.
- [13] 王玉秀, 孙杰, 桂波, 等. 参附注射液对胃肠道恶性肿瘤患者 Th 淋巴细胞分化的影响[J]. 江苏医药, 2011, 37(5): 531—533.
- [14] 徐永强, 周静, 杜兵, 等. 参附注射液对晚期结肠癌化疗患者血细胞的影响[J]. 中国中医急症, 2010, 19(1): 66—68.
- [15] 崔慧娟, 李园, 万冬桂, 等. 参附注射液抗癌症恶病质的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12(5): 478—480.
- [16] 郭楠, 刘清泉, 江其敏, 等. 生脉、参附注射液治疗脓毒症休克的临床疗效观察[J]. 北京中医药, 2011, 30(5): 329—333.
- [17] 彭勃, 王丹妮. 无症状 HIV 感染期是中医药治疗艾滋病的关键切入点[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(10): 571—572.
- [18] 闫利源, 张毅. 艾滋病的中医病因病机及治疗思路研究[J]. 中医学报, 2011, 26(1): 3—6.

(收稿日期: 2012-01-05; 修回日期: 2012-02-12)

[编辑: 侯建春]

(上接第 1034 页)

参考文献

- [1] 王竹兰, 冯根宝, 王燕燕, 等. 642 例糖尿病患者肾脏病变的调查临床分析[J]. 中国糖尿病杂志, 1995, 3(1): 72.
- [2] 姚丰, 福辛普利与 B 受体阻滞剂联用治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国临床保健杂志, 2006, 9(4): 362—364.
- [3] 钱荣立. 加强对糖尿病慢性并发症的防治研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4): 231.
- [4] 刘新民, 廖二元, 李秀钧, 等. 实用内分泌学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 23.
- [5] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 776.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 第一辑. 1993: 53—155, 215—218.
- [7] 刘尚全. 中医辨证分型在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 安徽中医临床杂志, 2001, 13(2): 79—81.
- [8] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 424.
- [9] 黄承才. 黄芪的药理作用[J]. 中药新药与临床药理, 1993, 4(4): 50.
- [10] 方永顺. 人参与黄芪配伍免疫作用的药理研究[J]. 中医药学刊, 2002, 20(4): 471.
- [11] 黄云, 何志坚. 淫羊藿的研究进展及开发利用[J]. 中国民族医药杂志, 2003, 64(5): 267—270.
- [12] 刘洪, 许惠琴. 山茱萸及其主要成分的药理学研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(4): 254.
- [13] 杜冠华, 张均田. 丹参现代研究概况与进展[J]. 医药导报, 2004, 23(6): 355.
- [14] 汪宁, 刘青云, 彭代银, 等. 桃仁活血化瘀作用的研究进展[J]. 安徽中医学院学报, 2002, 21(3): 63.
- [15] 陈琼, 顾仁樾, 周端. 藏红花对冠心病心绞痛患者血液流变学的作用[J]. 辽宁中医杂志, 1997, 24(8): 372.

(收稿日期: 2011-09-26; 修回日期: 2011-12-20)

[编辑: 叶晨]