

熟地黄炭补血止血作用的炮制机制探索

李娴，王娜，卫向龙*
(河南中医药大学，郑州 450046)

[摘要] 目的:筛选熟地黄炭止血的主要药效部位,探讨其补血止血作用的炮制机制。方法:以小鼠的出血时间(BT)和凝血时间(CT)为指标筛选熟地黄炭止血的有效部位;以 SD 大鼠为研究对象,通过腹腔注射环磷酰胺同时结合尾部放血,以 8% 无水乙醇代替自由饮水的方法共同建立大鼠血虚出血模型,观察其一般体征、病理组织,测定大鼠的血常规指标即红细胞总数(RBC),血红蛋白含量(HGB)和白细胞总数(WBC);检测血液流变学指标(高、中、低切下全血还原黏度及血浆黏度)和凝血 4 项指标[凝血酶原时间(PT),凝血酶时间(TT),活化部分凝血活酶时间(APTT)和血浆纤维蛋白原(FIB)]。结果:与空白组比较,熟地黄炭组、熟地黄炭水部位组均可缩短小鼠 BT 和 CT。与空白组比较,血虚出血模型组大鼠的 RBC,HGB 和 WBC 均明显降低;高、低切下的全血还原黏度升高;PT,TT 和 APTT 均延长,FIB 增多。与模型组比较,熟地黄炭组大鼠的 RBC,HGB 和 WBC 均明显升高;高、中、低切下的全血还原黏度及血浆黏度均降低;PT,TT 和 APTT 均缩短,FIB 减少。与模型组比较,熟地黄炭水部位组大鼠的 RBC 和 HGB 均升高;高切下的全血还原黏度降低;PT,TT 和 APTT 均缩短,FIB 减少。结论:熟地黄炭通过升高大鼠 RBC,提高 HGB,改善环磷酰胺与放血所致血虚大鼠的体征,表现了其补血的作用;同时通过缩短大鼠 TT,PT 和 APTT,降低 FIB 的含量,表现了其止血的作用。提示熟地黄炭针对血虚出血大鼠模型发挥了较好的补血止血作用。

[关键词] 熟地黄炭; 补血止血; 血虚出血; 炮制机制; 凝血酶时间; 白细胞总数
[中图分类号] R283.1;R285.5;R943.1;R284.2 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2017)04-0029-05
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017040029
[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161129.1045.012.html>
[网络出版时间] 2016-11-29 10:45

Dicussion on Processing Mechanism of Charred Rehmanniae Radix
Praeparata with Nourishing Blood and Hemostatic Effect

LI Xian, WANG Na, WEI Xiang-long*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Objective: To dicuss processing mechanism of charred Rehmanniae Radix Praeparata with nourishing blood and hemostatic effect by screening its main active site. Method: Effective parts of charred Rehmanniae Radix Praeparata for hemostatic efficacy were screened with bleeding time (BT) and clotting time (CT) as indexes. Taking SD rats as the research object, by intraperitoneal injection of cyclophosphamide combined with tail bloodletting, and with 8% ethanol instead of free drinking water to establish rat model with blood deficiency and bleeding, the general physical signs and pathological tissue were observed, red blood cell count (RBC), hemoglobin content (HGB) and white blood cell count (WBC) were determined; hemorrheological parameters and blood clotting tetrachoric [prothrombin time (PT), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT) and plasma fibrinogen (FIB)] were measured. Result: Compared with the blank group, charred Rehmanniae Radix Praeparata and its water part could shorten BT and CT of mice. Compared with the blank group, RBC, HGB and WBC of blood deficiency and bleeding model group rats decreased significantly;

[收稿日期] 20160601(004)
[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81102808)
[第一作者] 李娴,博士,副教授,从事中药炮制与复方研究,Tel:18695907913,E-mail:lixian0813@126.com
[通讯作者] * 卫向龙,博士,副教授,从事中药复方机制研究,Tel:13592609741,E-mail:457027320@qq.com

whole blood reduced viscosity under high and low shear increased; PT, TT and APTT prolonged and FIB increased. Compared with the model group, RBC, HGB and WBC of rats in the charred *Rehmanniae Radix* Praeparata group increased significantly; whole blood reduced viscosity and plasma viscosity under high, medium and low shear were decreased; PT, TT and APTT were shortened and FIB was reduced. Compared with the model group, RBC and HGB of rats in water part group increased; whole blood reduced viscosity under high shear was decreased; PT, TT and APTT were shortened and FIB was reduced. **Conclusion:** Charred *Rehmanniae Radix* Praeparata has a good nourishing blood and hemostatic effect for rat model with blood deficiency and bleeding.

[**Key words**] charred *Rehmanniae Radix* Praeparata; nourishing blood and hemostatic effect; blood deficiency and bleeding; processing mechanism; thrombin time; white blood cell count

熟地黄是由玄参科植物地黄的干燥根茎经炮制加工而成,是中医临床常用的饮片品种^[1]。熟地黄相对于生地黄而言,药性由寒转温,味由苦转甘,功效由清转补,长于滋阴补血、益精填髓。熟地黄炭是熟地黄制炭之后的炮制品,临床多用于崩漏或虚损性出血等证^[2]。中医临床运用炭药止血距今虽有很长的历史,也形成了如“红见黑则止”的炭药止血理论,但关于炭药止血机制的研究尚不充分。目前,针对熟地黄炭止血作用的炮制机制研究仍处于起步阶段,本实验以小鼠的出血时间和凝血时间为药效学指标,筛选熟地黄炭止血的有效部位,在此基础上,通过腹腔注射环磷酰胺同时结合尾部放血,以 8% 乙醇代替自由饮水的方法共同建立大鼠血虚出血模型,观察其一般体征、病理组织,测定大鼠的血常规、血液流变学、凝血 4 项指标,较为全面地探讨熟地黄炭补血止血作用的炮制机制,为熟地黄炭的临床应用提供实验依据。

1 材料

LG-PABER- I 型血小板聚集凝血因子分析仪(北京世帝科学仪器公司),LBY-N6K 型全自动自清洗血流变仪(北京普利生仪器有限公司),BS210S 型 1/1 万电子天平(北京赛多利斯天平有限公司),FZ102 型微型植物粉碎机(河北省黄骅市新兴仪器厂)。

凝血酶原时间(PT),凝血酶时间(TT),血浆纤维蛋白原(FIB)和活化部分凝血活酶时间(APTT)试剂盒(北京世帝科学仪器公司,批号分别为 STG10101-51, STG10301-38, STY20401-37, ST20201-57);地黄购自郑州中原正信药材行,产地河南,经河南中医药大学陈随清教授鉴定为玄参科植物地黄 *Rehmannia glubinosa* 的干燥块根^[1];环磷酰胺(通化茂祥制药有限公司,批号 110605),云南白药粉末(云南白药集团股份有限公司,批号 Z111202),枸橼酸钠(天津市永大化学试剂开发中

心,批号 20110629)。

SPF 级 KM 小鼠 160 只,体重(18 ± 2) g,雌雄各半;SPF 级 SD 大鼠 50 只,体重(180 ± 20) g,雄性;均由郑州大学动物实验中心提供,合格证号 SCXK(豫)2010-0002。

2 方法与结果

2.1 供试品的制备^[3] 取适量熟地黄,置 200 ℃ 烘箱中烘 15 min 至发泡鼓起,表面焦黑色,有光泽,中心部呈黑褐色,有蜂窝状裂隙,取出,放凉,粉碎后过 140 目筛。熟地黄炭临床用量 9 g^[4],实验动物按临床用量 20 倍给药,即 3 g·kg⁻¹。取熟地黄炭粉末 6.0 g,加入 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na) 40 mL,研匀,得熟地黄炭样品。取适量熟地黄,粉碎后过 140 目筛,取熟地黄粉末 8.47 g(相当熟地黄炭粉末 6 g)加入 0.5% CMC-Na 40 mL,研匀,得熟地黄样品。取云南白药粉末 1.334 g,加入 0.5% CMC-Na 40 mL,研匀,得阳性组样品。

取熟地黄炭饮片 25 g,加石油醚 100 mL 索氏提取 40 min,得石油醚溶液。药渣加乙酸乙酯 100 mL 索氏提取 40 min,得乙酸乙酯溶液。药渣加正丁醇 100 mL 索氏提取 40 min,得正丁醇溶液。药渣加水 100 mL 煎煮 30 min,得水煎液。将各样品溶液至水浴蒸干,得熟地黄炭的石油醚、乙酸乙酯、正丁醇及水部位浸膏。取熟地黄炭石油醚部位浸膏 0.042 g(相当于熟地黄炭粉末 6 g),加入 0.5% CMC-Na 40 mL,混匀,得熟地黄炭石油醚组样品。称取熟地黄炭乙酸乙酯部位浸膏 0.15 g(相当熟地黄炭粉末 6 g),加入 0.5% CMC-Na 40 mL,混匀,得熟地黄炭乙酸乙酯组样品。取熟地黄炭正丁醇部位浸膏 0.36 g(相当于熟地黄炭粉末 6 g),加入 0.5% CMC-Na 40 mL,混匀,得熟地黄炭正丁醇组样品。取熟地黄炭水部位浸膏 1.44 g(相当于熟地黄炭粉末 6 g),加入 0.5% CMC-Na 40 mL,混匀,得熟地黄炭水部位组样品。

2.2 熟地黄炭止血作用的有效部位筛选

2.2.1 出血时间(BT)考察 取 KM 小鼠 80 只,随机等分为 8 组,包括空白组(0.5% CMC-Na),阳性组(云南白药粉末),熟地黄组,熟地黄炭组,熟地黄炭石油醚组,熟地黄炭乙酸乙酯组,熟地黄炭正丁醇组和熟地黄炭水部位组。各供试品按 0.02 mL·g⁻¹灌胃给药 7 d。于末次给药后 1 h(给药前 12 h 禁食不禁水),剪去鼠尾 2 mm,自血液流出开始计时,每隔 30 s 用滤纸轻轻拭血 1 次,直至拭后不再出血为止,计算出血时间^[5],见表 1。结果与空白组比较,云南白药组和熟地黄炭组小鼠的出血时间明显缩短($P<0.01$),熟地黄炭水部位组小鼠的出血时间缩短($P<0.05$)。

表 1 各组供试品对小鼠出血时间的影响($\bar{x}\pm s,n=10$)
Table 1 Effect of samples in each group on bleeding time of mice($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	BT /s	CT /s
空白	—	314.20±155.99	263.90±77.95
云南白药	0.667	135.00±71.06 ²⁾	135.00±71.06 ²⁾
熟地黄	3	243.20±85.90	217.30±85.28
熟地黄炭	3	164.00±46.40 ²⁾	148.50±49.78 ²⁾
熟地黄炭石油醚	3	247.80±47.16	210.30±53.85
熟地黄炭乙酸乙酯	3	244.50±34.47	215.60±91.12
熟地黄炭正丁醇	3	323.50±103.98	179.70±47.26 ¹⁾
熟地黄炭水部位	3	173.70±46.51 ¹⁾	164.20±41.76 ²⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ (表 2~4 同)。

2.2.2 凝血时间(CT)考察 取 KM 小鼠 80 只,分组、组别及给药均同 2.2.1 项。于末次给药后 1 h,用玻璃毛细管(直径 1 mm,长度 100 mm)插入小鼠眼内毗球后静脉丛,从血液流入毛细管内开始计时,血液注满后取出毛细管平放于桌上,每隔 30 s 折断毛细管 0.5 cm,并缓慢向左右拉开,观察折断面是否有血丝,至血丝出现为止,所历时间即为小鼠凝血时间^[6],见表 1。结果与空白组比较,云南白药组、熟地黄炭组及熟地黄炭水部位组小鼠的凝血时间明显缩短($P<0.01$),熟地黄炭正丁醇组小鼠的出血时间缩短($P<0.05$)。综合考虑各供试品对小鼠 BT 和 CT 的影响,初步推测熟地黄炭水部位为其止血活性部位。

2.3 血虚出血模型大鼠的影响

2.3.1 分组与造模 取 SD 大鼠 50 只,随机等分为 5 组,即空白组、模型组、熟地黄组、熟地黄炭组和熟

地黄炭水部位组。模型组、熟地黄组、熟地黄炭组和熟地黄炭水部位组大鼠分别于第 1,3,5,7,9 天按剂量 50,40,40,40,40 mg·kg⁻¹腹腔注射 0.25% 环磷酰胺;第 2,4,6,8,10 d 尾部放血(1/180 mL·g⁻¹);同时以 8% 无水乙醇代替自由饮水^[7]。空白组大鼠自由饮水即可;于第 11 d 开始熟地黄组、熟地黄炭组和熟地黄炭水部位组大鼠按 0.01 mL·g⁻¹灌胃相应供试品溶液,连续给药 10 d。

2.3.2 一般体征观察 除空白组外,其他组大鼠在造模后第 4 d 起出现行动迟缓,体质量明显下降,进食减少,饮水增多,团缩弓腰,喘促,面、眼、耳、尾苍白而凉,毛蓬竖而少光泽,双眼无神,眼裂变窄甚至闭眼,血色暗红等现象。给药 7 d 后除模型组外,其他组大鼠行动敏捷、腰背平直、眼睛明亮、鼻唇洁净潮润呈淡粉红色、尾圆色粉红、毛色正常,与空白组大鼠无明显区别。

2.3.3 血常规指标检测 于末次给药 1 h 后,用 20% 乌拉坦麻醉,打开腹腔,分离腹主动脉,取全血 0.5 mL,加入放有乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂的离心管内抗凝,测定红细胞总数(RBC),血红蛋白含量(HGB)和白细胞总数(WBC),见表 2。结果与空白组比较,模型组大鼠的 WBC,RBC 和 HGB 明显降低($P<0.01$),说明血虚出血模型造模成功。与模型组比较,熟地黄组及熟地黄炭组大鼠的 WBC,RBC 和 HGB 水平显著提高($P<0.01$)。熟地黄炭水部位组大鼠的 RBC 和 HGB 水平提高($P<0.05$)。

表 2 各组供试品对血虚出血模型大鼠血常规的影响($\bar{x}\pm s,n=10$)
Table 2 Effect of samples in each group on blood routine of model rats with blood deficiency and bleeding($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	RBC /10 ¹² ·L ⁻¹	HGB /g·L ⁻¹	WBC /10 ⁹ ·L ⁻¹
空白	7.23±1.05	122.47±10.01	7.79±0.53
模型	1.74±1.01 ²⁾	75.50±4.61 ²⁾	2.43±0.38 ²⁾
熟地黄	4.36±0.77 ⁴⁾	108.19±10.52 ⁴⁾	4.29±0.54 ⁴⁾
熟地黄炭	4.12±0.60 ⁴⁾	103.32±11.25 ⁴⁾	3.98±0.72 ⁴⁾
熟地黄炭水部位	3.59±0.85 ³⁾	99.46±13.18 ³⁾	3.28±0.90

注:与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表 3,4 同)。

2.3.4 血流变指标检测 于末次给药 1 h 后,用 20% 乌拉坦麻醉,打开腹腔,分离腹主动脉,取血 4.5 mL,加入放有 3.8% 枸橼酸钠溶液 0.5 mL 的离心管内抗凝。取全血 1 mL 用于检测全血黏度(WBV),计算高切(HS),中切(MS),低切(LS)下的

全血还原黏度(WBRV),剩余全血以 2 500 r·min⁻¹离心 10 min,取出血浆,测定血浆黏度(PV),见表 3。结果与空白组比较,模型组大鼠高、低切下的全血还原黏度均明显升高($P < 0.01, P < 0.05$),表明模型组有血瘀的血流变异常改变。与模型组比较,

熟地黄炭组大鼠血浆黏度及高、中、低切下的全血还原黏度均明显降低($P < 0.05, P < 0.01$),熟地黄炭水部位组大鼠的高切全血还原黏度降低($P < 0.05$),说明熟地黄炭及其水部位可改善血虚出血大鼠异常的血流变情况。

表 3 各组供试品对血虚出血模型大鼠血流变的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of samples in each group on blood rheological of model rats with blood deficiency and bleeding($\bar{x} \pm s, n = 10$) mPa·s

组别	全血黏度			血浆黏度
	150 s ⁻¹	60 s ⁻¹	10 s ⁻¹	
空白	3.85 ± 0.26	4.74 ± 0.39	6.79 ± 0.85	1.41 ± 0.05
模型	4.02 ± 0.30 ²⁾	4.85 ± 0.49	7.03 ± 1.08 ¹⁾	1.42 ± 0.05
熟地黄	3.83 ± 0.23	4.61 ± 0.45	6.64 ± 0.53	1.40 ± 0.43
熟地黄炭	3.70 ± 0.30 ³⁾	4.37 ± 0.20 ³⁾	6.05 ± 0.21 ⁴⁾	1.37 ± 0.18 ³⁾
熟地黄炭水部位	3.75 ± 0.22 ³⁾	4.60 ± 0.17	6.29 ± 0.56	1.39 ± 0.03

2.3.5 凝血 4 项指标检测 于末次给药 1 h 后,用 20% 乌拉坦麻醉,打开腹腔,分离腹主动脉,取血 4.5 mL,加入放有 3.8% 枸橼酸钠溶液 0.5 mL 的离心管内抗凝,2 500 r·min⁻¹离心 10 min,取出血浆,测定凝血 4 项指标,见表 4。结果与空白组比较,模

型组大鼠 TT,PT 和 APTT 均延长($P < 0.05$),FIB 增多($P < 0.05$),揭示失血时由于代谢作用使抗凝血系统活跃。与模型组比较,熟地黄炭组及其水部位组均有明显缩短大鼠 TT,PT 和 APTT 的作用($P < 0.01$),同时降低 FIB 的含量($P < 0.01$)。

表 4 各组供试品对血虚出血模型大鼠凝血 4 项的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of samples in each group on blood clotting tetrachoric of model rats with blood deficiency and bleeding($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	TT/s	PT/s	APTT/s	FIB/g·L ⁻¹
空白	33.79 ± 2.53	20.23 ± 1.05	26.20 ± 1.01	2.63 ± 0.41
模型	37.43 ± 2.38 ¹⁾	23.74 ± 1.01 ¹⁾	29.70 ± 0.91 ¹⁾	2.94 ± 0.49 ¹⁾
熟地黄	33.29 ± 1.58	19.46 ± 0.77	25.19 ± 0.71	2.02 ± 0.17
熟地黄炭	29.29 ± 0.71 ⁴⁾	17.15 ± 0.60 ⁴⁾	22.21 ± 1.10 ⁴⁾	1.82 ± 0.13 ⁴⁾
熟地黄炭水部位	30.88 ± 0.90 ⁴⁾	18.39 ± 0.85 ⁴⁾	23.46 ± 1.18 ⁴⁾	1.96 ± 0.14 ⁴⁾

2.3.6 组织病理学观察 肉眼观察空白组大鼠双侧肺形态正常、色泽粉红,舌象和胃黏膜均无异常变化;模型组大鼠则双侧肺色泽灰暗,肺叶表面有多处出血,呈点状、圆斑状和条状;胃黏膜微红,有轻微的出血现象;舌色稍红。其他组给药后,基本恢复正常。

3 讨论

3.1 血虚出血模型的确定 目前血虚动物模型建立的方法有化学损伤性血虚动物模型,可分别注射乙酰苯肼^[8]或环磷酰胺^[9],也可同时注射乙酰苯肼和环磷酰胺^[10]制备模型。乙酰苯肼作为一种强氧化剂,可以对血细胞进行缓慢的氧化损伤作用;环磷酰胺可抑制骨髓功能,使造血细胞生成减少,两者均可使外周血象中 RBC 和 HGB 明显减少,表现出血虚症状最典型的特点。失血性血虚证动物模型,采

用每天对实验动物于眼底静脉丛放血(约 1.5 mL)的方法,一般约持续 15 d,造成慢性失血性血虚模型^[11]。其次还有放射性损伤血虚证动物模型^[12]、免疫介导性血虚证动物模型^[13]等。本实验先采用环磷酰胺建立血虚模型,因这种血虚模型源于急性化学性损伤出血,与中医药理论指导下的血虚模型有所差异,故最终选择注射环磷酰胺结合放血法制备血虚模型,同时给予乙醇溶液代替自由饮水,共同造成其血虚且慢性出血的血虚出血模型,尽可能使所建立的模型更加符合中医药理论。

3.2 熟地黄炭及其止血活性部位止血作用的机制

血虚是指血液不足、血的营养和滋润功能减退,以致脏腑经络和形体器官等失养的病理状态。一般情况下血虚会出现 RBC,HGB,红细胞压积(HCT)及红细胞平均体积等明显减少,血流变异常改变和凝

血功能障碍的倾向。加之红细胞及血红蛋白含量是判断动物机体健康与否的重要指标。红细胞减少与血红蛋白含量降低常见于急性或慢性失血和贫血^[14]。因此,观察药物对实验动物外周血象的影响可作为评价药物补血作用的重要指标,而血流变和凝血 4 项可作为相关辅助指标。本实验结果显示熟地黄及熟地黄炭均能通过明显升高血虚模型大鼠 RBC,提高血红蛋白含量,改善环磷酰胺与放血所致血虚大鼠的体征,表现出一定的补血作用。而指标 TT 反映了内源性凝血过程第 3 期中纤维蛋白原的利用度;PT 反映了外源性凝血系统的活性,其长短与外源性凝血系统中凝血因子 I , II , V , VII , X 的活性有关;APTT 反映了内源性凝血系统诸因子如凝血因子 VIII , IX , XI , XII 的活性,FIB 为纤维蛋白原的含量^[6]。本实验结果显示熟地黄炭组及熟地黄炭水部位组均可通过明显缩短大鼠 TT,PT 和 APTT,降低 FIB 的含量,即通过影响内源性凝血系统,加速纤维蛋白原的利用度及对内源性凝血系统中的凝血因子 VIII , IX , XI , XII 表现出明显的激活作用,影响外源性凝血系统以及激活凝血因子 I , II , VII , X 的活性,共同发挥熟地黄炭止血、促进凝血的作用。通过以上 2 个方面熟地黄炭针对血虚出血模型发挥了较好的补血止血作用。

在实验过程中发现,模型组出现死亡的动物,多因体内广泛出血尤其是生命重要脏器的出血,其中肺部出血较为严重。肉眼观察大鼠组织,发现熟地黄组、熟地黄炭组及熟地黄炭水部位组大鼠肺部出血点明显少于模型组,对于各组的止血机制及血虚与出血相关性有待更深入研究确认。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M].

北京:中国中医药科技出版社,2015:124-126.

[2] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:344.

[3] 王娜,卫向龙,张振凌,等. 正交试验法优选熟地黄炭的炮制工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2012, 18 (21):12-14.

[4] 武月萍. 张磊应用炭药经验[J]. 中医杂志,2011,52 (2):98-100.

[5] 李娴,张丽,丁安伟. 丹皮炭止血活性部位的药效学筛选研究[J]. 中成药,2010,32(1):129-130.

[6] 李娴,张丽,丁安伟. 丹皮炭止血作用有效部位及作用机制研究[J]. 中草药,2009,40(8):1278-1280.

[7] 何瑶,傅超美,毛茜,等. 四物汤不同提取工艺对血虚模型小鼠造血功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(12):198-201.

[8] 陈有军,向飞军,金嘉文,等. 何首乌不同炮制品对大鼠血虚模型的补血作用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2013,15(4):659-663.

[9] 李晶,李娜,律广富,等. 鹿角胶对环磷酰胺所致血虚模型小鼠的影响[J]. 杏林中医药,2014,34(10):973-975.

[10] 张浩,申玉清. 鸡血藤醇提物对血虚模型小鼠的补血作用[J]. 中国药房,2014,25(3):221-223.

[11] 史旭芹,唐于平,李伟霞,等. 大鼠慢性失血性血虚模型造模方法的研究与评价[J]. 中国药理学通报,2013,29(3):437-441.

[12] 降央泽仁,杨林,黄茜,等. 藏药巴桑母酥油丸对放射线-化学复合损伤小鼠红系造血功能的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(17):275-278.

[13] 郭平. 血虚证动物模型研究概况[J]. 山东中医药大学学报,2006,30(1):83-86.

[14] 童延清,侯火明. 当归补血汤治疗贫血机制研究进展[J]. 江西中医药,2006,37(2):62-63.

[责任编辑 刘德文]