

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00787

缺氧气虚大鼠 NEI 网络共同化学信号分子变化规律及通心络干预作用

袁国强¹, 吴以岭^{1*}, 贾振华², 吴士珍², 朱慧明², 李娟²

1. 河北医科大学附属以岭医院络病室, 石家庄 050091

2. 河北以岭医药研究院络病实验室, 石家庄 050035

[摘要] 目的:探讨缺氧气虚大鼠 NEI 网络共同化学信号分子变化规律及通心络(超微粉碎)的干预影响。方法:Wistar 雄性大鼠 45 只,随机分为 3 组:空白对照组、气虚模型组、通心络组,每组 15 只。前两组大鼠按 10 ml/kg 给予 CMC-Na 灌胃,1 次/d;通心络组大鼠按 10 ml/kg 给予通心络(超微粉碎,1.2 g 生药/kg)灌胃,1 次/d;气虚模型组与通心络组大鼠灌胃后置于常压低氧舱内,每天 7 h,每周 6 d,共计 5 周。实验结束后观察大鼠的生物学表征、进行动脉血气分析、双抗夹心 ELISA 法测定血清去甲肾上腺素、肾上腺素、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、IFN- γ 的含量,放免法测定皮质酮、三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、IL-1 β 、TNF- α 水平。放免法测定下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素及垂体促甲状腺皮质激素、促肾上腺皮质激素含量;ELISA 法测定下丘脑促甲状腺素释放激素含量。结果:与空白对照组比较,气虚模型组大鼠生物学表征评分明显增高($P < 0.01$),动脉血 PaO₂ 显著降低($P < 0.05$);血清 5-HT、DA 释放减少($P < 0.01$);下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴与下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴兴奋;血清 NE 及 E 释放减少($P < 0.01$),交感-肾上腺髓质系统抑制;IL-1 β 、IFN- γ 、TNF- α 等免疫调节因子释放增加($P < 0.01$)。通心络可明显降低模型大鼠生物学表征评分,升高血氧分压,增加 5-HT、DA 释放、抑制 HPA 轴与 HPT 轴的兴奋、降低 IL-1 β 、IFN- γ 水平。结论:采用常压慢性缺氧方法可成功制备气虚大鼠模型。模型大鼠 NEI 调控网络处于紊乱失衡状态,这可能是缺氧气虚证候产生的重要病理生理学基础之一;通心络可增强大鼠耐缺氧能力,改善气虚证候,其机制与调节整体 NEI 网络失衡有关。

[关键词] 缺氧;气虚;下丘脑-垂体系统;通心络

[中图分类号] R 255.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)07-0787-05

Changes in common chemical signal molecules of neuroendocrine-immune network and intervention of Tongxinluo in rats under hypoxia *qi*-asthenia condition

YUAN Guo-qiang¹, WU Yi-ling^{1*}, JIA Zhen-hua², WU Shi-zhen², ZHU Hui-ming², LI Juan²

1. Department of Luo Diseases, Yiling Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050091, China

2. Lab of Luo Diseases of Yiling Medical Research Institute of Hebei Province, Shijiazhuang 050035

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the changes in common chemical signal molecules of neuroendocrine-immune (NEI) network and intervention of Tongxinluo (TXL, ultramicro-pulverization) of rats under hypoxia *qi*-asthenia condition. **Methods:** Forty-five male Wistar rats were randomly assigned to the following groups: control group, *qi*-asthenia model group and TXL group ($n=15$). The rats in the former 2 groups were gavaged with CMC-Na (10 ml/kg) once daily; those in the TXL group were gavaged with TXL (ultramicro-pulverization) suspended in CMC-Na (10 ml/kg) once daily. After gavage, animals in the *qi*-asthenia model group and TXL group were placed in a cabin with normal pressure hypoxia (7 h daily, 6 d weekly for 5 weeks). At the end of the experiment, the biological characters of rats were observed and arterial blood gas was analyzed. The serum contents of serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), epinephrine (E), dopamine (DA) and IFN- γ and TRH level in the hypothalamus were examined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA); the serum contents of corticosterone (Cort), T₃, T₄, IL-1 β , TNF- α , and corticotropin release hormone (CRH) in the hypothalamus, and adrenocorticotrophic hormone/thyroid stimulating hormone (ACTH/TSH) in the hypophysis cerebri were examined using radio-immunity method. **Results:** Compared with control group, the biological character scores of rats in the *qi*-asthenia model group were significantly higher ($P < 0.01$), arterial

[收稿日期] 2007-12-05 **[接受日期]** 2008-03-23

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划("973"计划, 2005CB523301). Supported by National Program on Key Basic Research Projects ("973" Program, 2005CB523301).

[作者简介] 袁国强, 博士生, 主治医师. E-mail: yuanguoqiang7508@163.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 0311-85901553, E-mail: wyl19920616@sina.com

partial pressure of oxygen was significantly lower ($P < 0.05$), the contents of 5-HT, DA, NE and E were significantly decreased ($P < 0.01$), the HPA and HPT systems were excited; adrenergic nerve-adrenal medulla system was restrained and the release of IL-1 β , IFN- γ and TNF- α was significantly increased ($P < 0.01$). The TXL could obviously decrease the biological character score and increase the arterial partial pressure of oxygen in model rats, raise 5-HT and DA levels, restrain HPA and HPT system excitation, and decrease IL-1 β and IFN- γ levels. **Conclusion:** The *qi*-asthenia model can be successfully established using normal pressure chronic hypoxia. The NEI network regulation is chaotic and in a disequilibrium state, which might be an important basis for hypoxia *qi*-asthenia syndrome. TXL can enhance the hypoxia tolerant capability of model rats and improve their *qi*-asthenia syndrome, probably through adjusting NEI network disequilibrium.

[KEY WORDS] anoxia; *qi*-deficiency; hypothalamo-hypophyseal system; Tongxinluo

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(7): 787-791]

缺氧是机体最为常见的损伤因素,它破坏细胞的有氧呼吸,损伤线粒体的氧化磷酸化,使ATP产生减少或停止,从而引起一系列损伤性改变,是多种疾病的重要病理生理学因素^[1]。中医的“宗气”具有走息道以行呼吸,贯心脉以行气血的生理功能,由自然界之清气(氧气)与饮食水谷精气组成,长期吸入天之清气(氧气)不足会导致气虚证的发生。中药复方制剂通心络由人参、水蛭、蜈蚣、蝉蜕等药物组成,具有益气活血,通络止痛之功效,前期基础研究证实其可显著提高小鼠的耐缺氧能力,在临床上对缺氧及肺动脉高压症密切相关的肺心病治疗显示出良好的疗效^[2-4],但其机制尚未完全阐明。

本研究采用常压慢性缺氧方法制备气虚大鼠模型,从神经内分泌免疫(neuro-endocrine-immunity, NEI)网络共同化学信号分子变化规律角度探讨其生物学基础,并对通心络(超微粉碎)干预影响进行观察,进一步明确通心络改善机体缺氧状况及气虚证候的作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物 清洁级 Wistar 雄性大鼠,体质量 160~180 g,北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

1.2 主要药品与试剂 通心络(超微粉碎,石家庄以岭药业股份有限公司提供,批号:20070405),处方及各药物用量:人参 15 g、水蛭 12 g、全蝎 12 g、土鳖虫 12 g、蜈蚣 12 g、蝉蜕 12 g、赤芍 12 g、檀香 10 g、降香 10 g、乳香 10 g、酸枣仁 6 g、冰片 6 g;制备方法:全蝎、水蛭、蜈蚣、土鳖虫、蝉蜕、乳香等药物在常温常压下经各种超微粉碎技术粉碎,药粉平均粒径小于 100 μm ,降香和檀香提取挥发油后再用水提取浓缩成浸膏,其他药物采用水提或乙醇提取浓缩成浸膏,各药物充分混匀;血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF-

α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T₃)、甲状腺素(Tetraiodothyronine, T₄)放射免疫试剂盒(北京普尔伟业生物科技有限公司);醛固酮(aldosterone, ALD)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质酮(corticosterone, CORT)放免试剂盒(北京北方生物技术研究);促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin release hormone, CRH)放免试剂盒(第二军医大学基础部神经生物学教研室);大鼠血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) ELISA 试剂盒(美国 R&B 公司);促甲状腺素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH) ELISA 试剂盒(美国 ADL 公司)。

1.3 主要仪器 常压低氧舱(本实验室自制);KY-2F 型数显控氧仪(浙江梅城电化分析仪器厂);i-STAT 便携式血气分析仪(美国雅培公司);Biofuge primo R 型高速冷冻离心机(美国索富达公司);SN-682 型放射免疫 γ 计数器(上海核辐射光电仪器有限公司);YB. 30DX30 型膜式电动吸引器(天津市医疗器械二厂);XD711 型酶标仪(上海迅达医疗仪器有限公司)。

1.4 动物分组及给药 Wistar 雄性大鼠 45 只,随机分为 3 组:空白对照组、气虚模型组、通心络组,每组 15 只。所有大鼠喂饲普通饲料,空白对照组与气虚模型组大鼠按 10 ml/kg 给予羧甲基纤维素钠(CMC-Na)灌胃,1 次/d;通心络组大鼠按 10 ml/kg 给予通心络(超微粉碎,1.2 g 生药/kg)CMC-Na 混悬液灌胃,1 次/d;气虚模型组与通心络组大鼠灌胃后置于常压低氧舱内,舱内氧体积分数维持在(10.0 \pm 0.5)%,CO₂用钠石灰吸收,水蒸汽由无水氯化钙吸收,每天 7 h,每周 6 d,其余时间与对照组在同一室内呼吸空气(室温 20~25 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 50%~

70%), 实验共计 5 周。

1.5 大鼠生物学表征观察 参考文献^[5]并经改进,

制定半定量评分表(表 1)于实验结束后对大鼠生物学表征进行观察。

表 1 大鼠生物学表征半定量评分表
Tab 1 Semi-quantity score of rat biological character

Score	Vim state	Skin and pelage	Colour of ear and tail	Dejecta
0	Very active and restless	The conjunction between skin and fat is compacted, soft and elastic; pelage is shiny	Ruddy and glossy	Dry stool and shaped
1	The reaction is slightly torpor, autonomic activities are decreased	The skin is slightly flaccid, tensile force is decreased; pelage is dry, withered and dim	Rufous and glossy is deficient	Soft and shaped
2	Tired and lazy, limbs are scrunched, activities are sluggish	Skin is flaccid and has a little fat; pelage is dry and withered, even nodosity and dim	White colour and glossy is deficient	Un-shaped
3	Aggressive and antagonistic activities disappeared	Skin is flaccid and has no fat under the skin, pelage is dry and withered and sparse all over the body, even caducous	Pale or blue	Un-shaped, dark brown and evil smelling

The assessed standard of model establish is 4 scores

1.6 大鼠动脉血气分析 实验结束后, 各组大鼠经 10% 水合氯醛(3.5 ml/kg)腹腔注射麻醉, 颈动脉插管采集动脉血, 置于便携式血气分析仪中进行二氧化碳分压(PaCO₂)、氧分压(PaO₂)及血氧饱和度(SO₂)的测定。

1.7 血液中 NEI 网络共同化学信号分子检测 实验结束后, 颈动脉插管采集各组大鼠血液并常规分离血清后, 双抗夹心 ELISA 法测定 NE、E、5-HT、DA、IFN- γ 的含量, 放免法测定 CORT、T₃、T₄、IL-1 β 、TNF- α 水平。

1.8 大鼠下丘脑及垂体的提取与指标检测 采集血液标本后, 立即取下全脑与垂体, 在沸生理盐水中煮 5 min, 分离下丘脑与垂体前叶, 将上述组织称质量并分别置于玻璃匀浆管内, 加入 1 mol/L HCl 1 ml, 充分匀浆后转入到塑料试管中, 室温放置 100 min, 随后加入 1 mol/L NaOH 1 ml 中和酸, 4 $^{\circ}$ C, 2 576 \times g 离心 20 min, 取上清保存于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱。放免法测定下丘 CRH、ACTH 及垂体 TSH 的含量; 双抗夹心 ELISA 法测定下丘脑 TRH 含量。

1.9 统计学处理 应用 SPSS 12.0 软件进行单因素方差分析, 组间两两比较用 LSD 法检验, 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠生物学表征 结果显示, 空白对照组大鼠活泼好动, 反应灵敏; 气虚模型组大鼠则表现呼

吸急促或浅慢, 头部下垂, 精神萎顿, 倦怠懒动, 四肢蜷缩, 自发性活动及反应迟钝; 皮肤松弛, 背部毛发松散; 尾、鼻颜色淡白或淡红少润。与空白对照组(1.25 \pm 0.50)比较, 模型组大鼠生物学表征评分(5.20 \pm 1.58)显著升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 通心络组大鼠表征评分(2.78 \pm 0.99)明显降低($P < 0.05$), 提示通心络对缺氧气虚证候具有明显的改善作用。

2.2 各组大鼠动脉血气分析结果 与空白对照组比较, 气虚模型组大鼠动脉血 PaCO₂(28.06 \pm 8.97 vs 26.01 \pm 2.70 mmHg)及 SO₂(97.00% \pm 1.20% vs 98.00% \pm 0.58%)无明显变化, 而 PaO₂显著降低(85.13 \pm 4.61 vs 94.57 \pm 5.38 mmHg), $P < 0.05$, 1 mmHg=0.133 kPa; 与模型组比较, 通心络组大鼠动脉血 PCO₂及 SO₂水平无差异[(25.30 \pm 7.34) mmHg 和 (97.50 \pm 1.20)%], 而 PaO₂显著提高(92.13 \pm 5.19 mmHg, $P < 0.05$), 表明通心络可改善大鼠的缺氧状况。

2.3 各组大鼠 NEI 网络共同化学信号分子水平变化 由表 2 可见, 与空白对照组比较, 模型组大鼠 NEI 网络共同化学信号分子存在以下变化规律: (1) 单胺类神经递质; 血清 5-HT、DA 水平降低($P < 0.01$); (2) 下丘脑-垂体-肾上腺系统; 下丘脑 CRH 含量降低($P < 0.01$), 垂体 ACTH 及血清 CORT 含量升高($P < 0.01$); (3) 下丘脑-垂体-甲状腺系统; 下丘脑 TRH、垂体 TSH 以及血清 T₃ 水平升高($P < 0.05$), 血清 T₄ 水平降低($P < 0.01$); (4) 交感-肾上

腺髓质系统:血清 NE 及 E 含量降低 ($P < 0.01$); (5)免疫调节因子:血清 IL-1 β 、IFN- γ 、TNF- α 含量升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,通心络组大鼠血清 5-HT、DA 水平显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$); 下丘脑 CRH 含量显著升高 ($P < 0.05$),垂体 ACTH 与血清 CORT 水平明显降低 ($P < 0.05$); 下丘脑

TRH、垂体 TSH 及血清 T3 水平显著降低 ($P < 0.01, P < 0.05$),血清 T4 水平升高 ($P < 0.05$);血清 NE 及 E 含量无明显改变;血清细胞因子 IL-1 β 与 IFN- γ 水平显著降低 ($P < 0.01$),而 TNF- α 含量无明显变化。

表 2 各组大鼠 NEI 网络共同化学信号分子变化

Tab 2 Change of common chemical signal molecules of NEI network in every group

($n=15, \bar{x} \pm s$)

Chemical signal molecule	Control group	Qi-asthenia model group	Tonxinluo group
Monoamine neurotransmitter			
5-HT $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	236.29 \pm 29.75	175.18 \pm 21.52 **	207.19 \pm 15.61 Δ
DA $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1})$	212.42 \pm 54.08	86.92 \pm 12.88 **	210.17 \pm 44.64 $\Delta\Delta$
Hypothalamus-pituitary-adrenal axis			
CRH $\omega_B, \times 10^{-6}$	1.92 \pm 0.54	0.53 \pm 0.26 **	1.40 \pm 0.97 Δ
ACTH $\omega_B, \times 10^{-9}$	1 010.28 \pm 218.61	1 455.57 \pm 420.25 **	714.10 \pm 251.65 $\Delta\Delta$
CORT $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	15.92 \pm 2.88	31.05 \pm 7.60 **	21.23 \pm 3.47 Δ
Hypothalamus-pituitary-thyroid axis			
TRH $\omega_B, \times 10^{-6}$	14.13 \pm 1.96	16.93 \pm 3.10 *	11.12 \pm 1.76 $\Delta\Delta$
TSH $\lambda_B / (\text{mIU} \cdot \text{mg}^{-1})$	1.68 \pm 0.23	2.11 \pm 0.38 *	1.71 \pm 0.32 $\Delta\Delta$
T3 $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	0.66 \pm 0.09	0.77 \pm 0.07 *	0.67 \pm 0.09 Δ
T4 $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	41.77 \pm 7.31	25.53 \pm 3.68 **	32.27 \pm 7.85 Δ
Sympathesis nerves-adrenal medulla system			
E $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1})$	288.80 \pm 35.20	180.66 \pm 63.29 **	143.78 \pm 38.73
NE $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	142.14 \pm 16.84	87.05 \pm 27.94 **	78.45 \pm 17.91
Immunomodulation factor			
IL-1 $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	0.06 \pm 0.01	0.09 \pm 0.01 **	0.06 \pm 0.01 $\Delta\Delta$
TNF- α $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	1.53 \pm 0.21	2.07 \pm 0.36 **	2.10 \pm 0.30
IFN- γ $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1})$	356.67 \pm 78.48	659.74 \pm 103.28 **	323.34 \pm 77.94 $\Delta\Delta$

* $P < 0.05, ** P < 0.01$ vs control group; $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$ vs qi-asthenia model group

3 讨论

气虚证是中医临床常见基本证候,近年来制备气虚证动物模型总体上以疲劳法(如强迫负重游泳、跑台、剥夺睡眠等)为主^[6],但缺氧(宗气不足)亦可导致气虚证的发生。在证候其自身的生物学基础或病理生理依据还没有被揭示的今天,证候模型的建立应该以动物体表特征如舌象、唇象、爪象、耳轮、尾尖、眼球、毛皮以及动物行为等表现为依据^[7],模型的评价标准必须以症状为主。本研究采用常压慢性缺氧方法制备气虚大鼠模型,并参考文献拟定了大鼠生物学表征半定量评分观察表以客观评价实验动物的一系列表征改变,结果气虚模型组大鼠出现呼吸急促或浅慢,头部下垂,精神萎顿,倦怠懒动,四肢蜷缩,自发性活动及反应迟钝等表现,表征评分显著

升高,此状况基本可以体现临床患者神疲、懒言、气短、乏力的气虚证候表现。PaO₂是分析血氧状态最主要的指标之一,是判断是否存在低氧血症的唯一标准。而根据氧离曲线,当氧分压 > 80 kPa 时,血氧饱和度不会有明显的下降^[8]。本研究中气虚模型大鼠动脉血 PaCO₂ 及 SO₂ 无明显变化,前者表明此模型非肺动脉高压症模型,后者与文献报道一致,而 PaO₂ 显著降低,表明模型大鼠处于缺氧状态。以上结果综合提示缺氧气虚大鼠模型的建立成功。中药复方通心络胶囊在显著降低模型大鼠的生物学表征评分,改善气虚证候的同时,还可明显升高大鼠的动脉血氧分压,证实其能够改善缺氧状况,提高大鼠的耐缺氧能力。

1977 年 Besedovsky 等^[9]提出“神经-内分泌-免疫网络”学说,随着现代分子生物学的进展,人们逐

渐认识到神经、内分泌、免疫三大系统在调节人体生命活动中既各司其职, 同时又通过一系列通用的化学信号分子如神经递质、神经肽、细胞因子、激素以及相关受体接受彼此传来的各种信息, 通过系统间多维多向的沟通与联系实现 NEI 网络对人体功能的整合调节。在缺氧情况下 NEI 调控网络会发生怎样的改变? 本研究通过对气虚模型大鼠网络共同化学信号分子的检测发现如下规律: (1) 5-HT、DA 等单胺类神经递质释放减少; (2) 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴: 下丘脑合成分泌 CRH 并通过垂体门脉系统运送到脑垂体, 脑垂体在 CRH 的作用下释放 ACTH, 作用于肾上腺皮质并释放 GC 到全身, 参与对机体的调节^[10-11]。本研究中气虚证大鼠垂体 ACTH 及血清 CORT 含量升高, 提示 HPA 轴兴奋, 而下丘脑 CRH 含量降低则可能是系统的负反馈所致。(3) 下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴: 下丘脑合成释放 TRH, 促进垂体促甲状腺细胞分泌 TSH, TSH 促进甲状腺细胞分泌 T₃、T₄, 外周血中的甲状腺素亦可反馈调节下丘脑及垂体的激素。本研究中气虚证大鼠下丘脑 TRH、垂体 TSH 以及血清 T₃ 水平升高, 提示 HPT 轴亢进, 而血清 T₄ 水平降低考虑是其在高水平的促甲状腺激素的刺激下向 T₃ 转化造成。(4) 交感-肾上腺髓质系统: 交感节前纤维刺激髓质嗜铬细胞释放 E 和 NE, 通过血液循环到全身许多组织、器官, 引起类似交感神经兴奋的作用。当交感神经兴奋时, 肾上腺髓质分泌增加, 此时血液中的 NE 主要来自交感节后纤维, E 主要来自肾上腺髓质。本研究中气虚证大鼠血清 NE 与 E 含量显著降低, 提示交感-肾上腺髓质系统受到抑制。(5) 有研究证实介导 NEI 网络相互作用最重要的物质为 IL-1、TNF- α 和 IFN- γ 等细胞因子^[12-14], 本研究中上述免疫调节因子释放增加。上述结果表明大鼠在缺氧环境下 NEI 调控网络处于严重紊乱失衡状态, 这可能是缺氧气虚证候产生的重要病理生理学基础之一。中药通心络胶囊可通过增加 5-HT、DA 等单胺类神经递质的释放、抑制 HPA 轴与 HPT 轴的兴奋、减少 IL-1 β 、IFN- γ 等细胞免疫因子的释放

等, 从多途径、多环节上修复与调节 NEI 网络的失衡, 使其恢复正常的生理功能, 这可能是其发挥提高机体耐缺氧能力, 改善气虚证候作用的重要机制之一。缺氧时机体产生的病理生理改变广泛而复杂, 如此众多物质水平改变的生物学意义、更深层面的分子机制有待后期大量实验研究阐释。

[参考文献]

- [1] Greijer A E, van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis[J]. J Clin Pathol, 2004, 57:1009-1014.
- [2] 唐秀光, 陈林, 李小媛. 通心络对老年慢性肺心病血液流变学指标的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2007, 15:519-520.
- [3] 葛建国, 魏青杰, 邵建西. 通心络胶囊治疗慢性肺心病急性加重期临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13:98-99.
- [4] 王以炳, 高永友, 刘莉敏, 张天民. 通心络胶囊对肺心病急性加重期患者血管内皮功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2007, 6:466-468.
- [5] 李净, 王键. 益气活血法改善气虚血瘀证局灶性脑缺血再灌注模型鼠生物学特征的有效性评价[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9:22-25.
- [6] 李军兰, 方肇勤. 气虚证动物模型造模方法综述[J]. 上海中医药大学学报, 2004, 18:56-60.
- [7] 田金洲, 王永炎, 时晶, 朱爱华, 黄启福. 证候模型研究的思路[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28:18-21.
- [8] 于维林, 王士珍, 任立晟. 氧供需平衡的血气分析参数[J]. 青岛大学医学院学报, 1999, 35:311-312.
- [9] Besedovsky H O, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions, facts and hypotheses[J]. Endocr Rev, 1996, 17:64-102.
- [10] van der Kolk B A. The psychobiology and psychopharmacology of PTSD[J]. Hum Psychopharmacol, 2001, 16(S 1):S49-S64.
- [11] Hageman I, Andersen H S, Jørgensen M B. Post-traumatic stress disorder a review of psychobiology and pharmacotherapy[J]. Acta Psychiatr Scand, 2001, 104:411-422.
- [12] Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello C A. Immunoregulation feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones[J]. Science, 1986, 233:652-654.
- [13] 王军, 任久林, 魏继东. 白细胞介素与心血管疾病研究进展[J]. 医学综述, 2002, 8:699-701.
- [14] Kiefer R, Kreutzberg G W. Gamma interferon-like immunoreactivity in the rat nervous system[J]. Neuroscience, 1990, 37:725-734.

[本文编辑] 尹茶