

黄杞叶和片姜黄提取物及其组方对大鼠急性心肌缺血的保护和协同作用

唐庆年¹,伍倩¹,田淑娟²,毛峻琴³(1. 解放军 181 医院,广西 桂林 530000; 2. 第二军医大学药学院,上海 200433; 3. 解放军 85 医院,上海 200052)

[摘要] 目的 研究黄杞叶和片姜黄的提取物联合应用防治大鼠急性心肌缺血的合理性。方法 根据权重配方法设计 6 个不同配伍联合用药组,采用冠脉动脉结扎法制备大鼠急性心肌缺血模型,以心肌梗塞范围和血清肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)为指标,评价大鼠急性心肌缺血的损伤程度。采用非线性混合效应分析研究联合用药的相互作用。结果 黄杞叶和片姜黄的提取物均能够保护心肌细胞,显著降低冠脉结扎造成急性心肌缺血大鼠血清中 CK 和 LDH 缩小心肌梗死体积。非线性混合效应分析显示黄杞叶和片姜黄其提取物联用时有明显的协同作用。结论 黄杞叶和片姜黄的提取物对大鼠急性心肌缺血具有显著的保护作用,两者合用具有明显的协同作用。

[关键词] 急性心肌缺血;黄杞叶;片姜黄;提取物;协同作用

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)02-0120-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.02.010

Synergistic and protective effects of extracts from *Engelhardtia roxburghiana* or *Rhizoma Wenyujin Concisum* on acute myocardial ischemia in Rats

TANG Qing-nian¹, WU Qian¹, TIAN Shu-juan², MAO Jun-qin³(1. The 181st Hospital of PLA, GuiLin 530000, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. The 85th Hospital of PLA, Shanghai 200052, China)

[Abstract] **Objective** To study the optimal combined use of extracts from *Engelhardtia roxburghiana* with *Rhizoma Wenyujin Concisum* on acute myocardial ischemia in rats. **Methods** Six combined treatment groups were designed according to the weighted modification method, acute myocardial ischemia rats were induced by coronary artery ligation. The size of myocardial infarction and the levels of LDH and CK in serum were measured to evaluating acute myocardium ischemia injury. The nonlinear mixed effect model (NONMEM) was used to quantitatively assess the effects of combined use of drugs. **Results** Extracts from *Engelhardtia roxburghiana* or *Rhizoma Wenyujin Concisum* could protect myocardial cells, significantly reduce serum CK and LDH in acute myocardial ischemia rats. NONMEM analysis showed that there were obvious synergistic effects of the combination of *Engelhardtia roxburghiana* extract with *Rhizoma Wenyujin Concisum* extract on myocardial ischemia. **Conclusion** Extracts from *Engelhardtia roxburghiana* or from *Rhizoma Wenyujin Concisum* had synergistic and protective effects on acute myocardial ischemia in rats.

[Key words] acute myocardial ischemia; *Engelhardtia roxburghiana*; *Rhizoma Wenyujin Concisum*; extract; synergistic effect

黄杞叶为胡桃科植物黄杞 *Engelhardtia roxburghiana* 的干燥叶,分布于广东、广西、云南等地。黄杞叶作为广西常用壮药之一,资源非常丰富^[1],具有清热止痛之功效,用于治疗感冒发热、疝气腹痛^[2]。民间常作茶饮,可预防高血压,并有降血脂作用。片姜黄的来源为姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥根茎,为鲜药材纵切厚片晒干而成,有破血行气,通经止痛功能^[3]。

黄杞叶、片姜黄系民间用于治疗冠心病、心绞痛的常用药材,临床上多组成复方用药,但其中医临床

应用是经验性的,缺乏科学的试验研究和循证医学证据。本研究旨在通过大鼠急性心肌缺血试验,研究黄杞叶、片姜黄提取物治疗心肌缺血性疾病的药效学指标,基于权重配方模型,采用非线性混合效应分析(NONMEM)对黄杞叶、片姜黄联合应用的合理性进行定量评价,为其临床应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 药品与材料 黄杞叶提取物、片姜黄提取物(桂林八加一药物研究股份有限公司);SD 大鼠,雄性,体重 200~220 g, [第二军医大学实验动物中心,实验动物质量合格证号: SCXK(沪)2007-0006]。

1.2 方法

1.2.1 冠脉结扎致 SD 大鼠急性心肌缺血损伤模

[作者简介] 唐庆年(1970-),女,大学本科,副主任药师。Tel: (0773) 2080812。

[通讯作者] 毛峻琴。Tel: (021) 58172412, E-mail: maojq204@163.com。

型的制备 SD大鼠,乙醚麻醉,仰卧位固定。在胸左侧第五肋间处切开胸壁并沿胸骨左缘2 mm处切断第四和第五肋骨,剪开心包膜,暴露心脏,于左冠状动脉前降支下穿1根0/3号缝合线,结扎缝合线造成心肌缺血,迅速缝合心包膜、胸壁肌及皮肤,数分钟后苏醒。假手术组仅分离冠状动脉但不结扎血管。缺血4 h后处死大鼠。取血,离心取血清,测定乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)。取心脏,心脏在冠脉结扎线下,平行于冠状沟,等厚地将心肌横切成5片,将5片心肌置于硝基四氮唑蓝(NBT)染液中,振荡染色15 min后取出,正常心肌染为暗蓝色,梗塞区心肌则不着色。在解剖镜下分离梗塞区,分别称重,以梗塞区心肌重量占心肌重量的百分比(%)作为衡量梗塞范围的指标。

1.2.2 剂量设置及给药 成人体重按60 kg计,片姜黄临床使用剂量为口服0.1 g/(kg·d),黄杞叶临床使用剂量为口服0.15 g/(kg·d)。大鼠的剂量采用体表面积换算,片姜黄为0.6 g/(kg·d)和黄杞叶为0.9 g/(kg·d),我们根据权重配方法设计黄杞叶提取物与片姜黄提取物组成6个复方的剂量见表1,单方采用中剂量(相当于临床剂量2倍)进行试验,即片姜黄为1.2 g/(kg·d)和黄杞叶为1.8 g/(kg·d),阳性对照药为地奥心血康[总皂苷0.2g/(kg·d)]。大鼠连续灌胃给药,第7天给药后60 min进行手术。

1.2.3 片姜黄和黄杞叶两组分配伍的合理性分析 参考郑青山,黄继汉等报道的权重配方模型的非线性混合效应分析方法进行组方的合理性研究^[4,5],数据的处理分析由上海中医药大学郑青山教授完成,过程如下:①原始数据:SD大鼠84只,随机分7组。每组灌胃给药7 d,于第七天给药后60 min,每只动物手术,以梗塞区心肌重量占心肌重量比值(%)作为衡量梗塞范围的指标(见表1)。②药效指标的转换:以上比值(即效应)的实测值越小则表示药效越强。为便于数学分析,对这些指标取倒数,并乘以1 000,使之越大,药效越强。③剂量的标化处理:各组分的剂量均除以其均数,使其标准化,即去量纲化处理(无单位)数据性质不变,便于分析和各组分间剂量比较。④分析方法:方法原理是复方中各组分剂量与复方药效呈现相对量效关系,这种量效关系为明显的正相关者,应为主药,组方时取其大剂量;不明显者取其小剂量或不用;量效关系为明显的负相关者,应为拮抗药,从组方中剔除。⑤权重配方法基本模型:采用本方法是基于心肌梗死比例数据的药效学模型(公式1):

$$E_{\text{exp}} = E_0 + E_{\text{max}} \frac{b_1 X_1 + b_2 X_2}{1 + b_1 X_1 + b_2 X_2}$$

式1为权重配方法基本模型。 E_{exp} 为模型期望药效, E_0 为基线效应,即等同阴性对照组结果, E_{max} 为最大效应值; X_i ($i=1\sim 2$)为药物剂量, b_i 为其权重指数,可在不考虑交互作用时,区分各组分在复方中的相对重要程度。⑥固定效应模型:将2组分的交互作用作为固定效应引入模型(公式2): $\theta = E_{12} = b_{12} X_1 X_2$ 。 θ 为固定效应,由 X_1 与 X_2 的交互作用产生。 b_{12} 为交互作用权重指数,通过非线性混合效应分析方法考查交互效应加入的可行性^[6]。要求在基本模型中每增加一交互项,其目标函数值(objective function value, OFV)下降至少达到预先选定标准($P=0.05$, $\Delta\text{OFV}=3.84$),否则不予纳入。交互项加入后即可根据其考察药1与药2间相互作用的性质:一是 $b_{12} > 0$ 、 $b_1 > 0$,且 $b_2 > 0$,则A与B有协同作用;或 $b_{12} > |b_1|$,且 $b_{12} > |b_2|$,则A与B有协同作用;二是 $b_{12} < 0$ 、 $|b_{12}| > |b_1|$,且 $|b_{12}| > |b_2|$,则A与B有拮抗作用;三是其它情况,较为复杂,应具体分析,如部分协同/拮抗等。⑦随机效应模型:药物相互作用中的随机效应(E_{rand}),可表达公式3: $E_{\text{rand}} = \eta + \varepsilon$ 。 η 为模型的随机效应,服从 $N(0, \omega^2)$ 分布,反映个体间变异; ε 为模型残差,服从 $N(0, \sigma^2)$,反映个体内变异(残差)^[3]。非重复测量数据, η 为组间随机变异。⑧最终模型:即为复方预测模型,其复方预测药效(E_{pred})可用公式4表达:最终模型建立成功后可根据各因素剂量范围及权重系数大小需求最佳组方进而获得最大药效剂量配比。公式4:

$$E_{\text{pred}} = E_0 + E_{\text{max}} \frac{b_1 X_1 + b_2 X_2 + \theta}{1 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \theta} + \eta + \varepsilon$$

⑨模型评价与验证方法:权重残差(weighted residual, WRES)呈均数为0、方差为1的标准分布,一般在 ± 4 之间波动,超过此限为异常值。WRES主要用于不同模型间的精度比较。实测值与预测值散点相关图,表示模型的精密度。标准单位线(unit line)是斜率为1的,截距为0的回归线,趋势线与单位线方向一致且接近表示模型较好;偏离越远,说明方程预测效能越不好,提示有其它影响因素存在。外部验证则根据最优组方重新设计一个实验,或通过一个已知的实验结果,去检验理论上的最优组方及其预测值。⑩分析软件:统计和NONMEM分析、建模、模拟预测,以及模型评价和绘图,由NONMEM Version 7和DAS 3.0软件完成(www.drugchina.net)。

1.2.4 统计学分析 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组分间差异用student-t检验进行显著性检验分析。

表1 各配伍组用药剂量及其药效(mg/kg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	X ₁	X ₂	药效(E _{group})
1	8	500(0.77)	1 000(1.12)	37.37 ± 2.72
2	7	600(0.93)	1 300(1.45)	39.69 ± 10.69
3	8	700(1.08)	900(1.00)	35.10 ± 2.41
4	10	800(1.24)	1 200(1.34)	45.12 ± 8.55
5	7	900(1.39)	800(0.89)	40.97 ± 3.90
6	10	1 000(1.55)	1 100(1.23)	38.66 ± 3.37
7	9	0(0)	0(0)	31.98 ± 2.05

注: n-动物数, X₁-片姜黄, X₂-黄杞叶, λ-标准化剂量

2 结果

2.1 片姜黄和黄杞叶两组分配伍的合理性分析

2.1.1 模型建立与评价 权重配方模型预设 E₀ = 32.0 及 E_{max} = 53.7。使用各组分的标准化剂量与对应药效建模,基础模型与固定效应模型均具有统计学意义(P < 0.05)。固定效应模型的 OFV 下降 10.8,模型改善(表2)。该模型的标准单位线(unit line)与趋势线(trend line)走向一致,权重残差散点图中,有一点 WRES 为 4,考虑为离群值(图1)。

表2 药效模型建立

模型	OFV	P 值
基本模型	188.82	<0.001
最终模型(添加 X ₁ X ₂)	178.03	<0.001

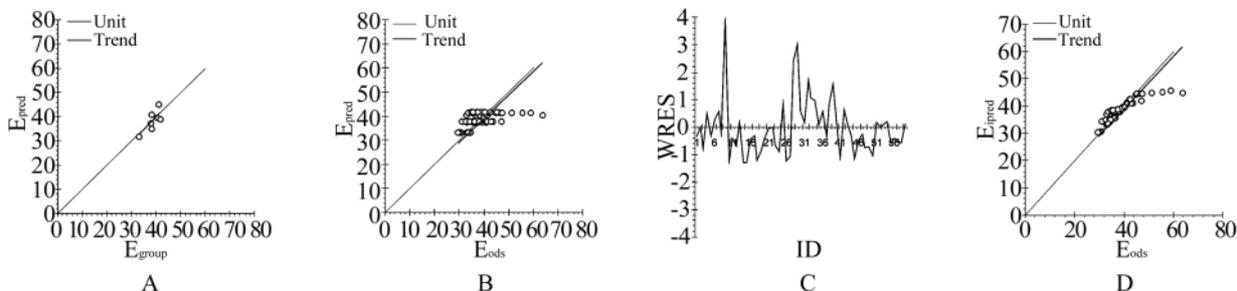


图1 固定效应模型拟合效果图

A-量效关系的典型值与均值拟合效果, E_{pred} 典型值拟合值, E_{group} 各组均值; B-量效关系的典型值与实测值拟合效果, E_{obs} 实测值; C-权重残差波动图, WRES 权重残差, ID 编号; D-量效关系的个体值与实测值拟合效果, E_{pred}

2.1.2 模型参数分析及药效模拟 在最终模型中,基线值 E₀ 表示不干预时,效应指标从 0 升至 33.02,此值相当于心肌梗死比例为 30.4%。两组均呈现明显的量效关系(P < 0.01); 将一个组分固定为最小剂量,建立另一组分相对量效关系图(图2B),显示 X₂ 较 X₁ 作用更强(图2B); 两者权重指数 b₁, b₂ 绝对值均小于 b₁₂,表示联用强于单用,即 X₁ 和 X₂ 间有明显的协同作用(P < 0.01, 表3)。

表3 基础模型与最终模型参数及随机效应估算

模型参数	基础模型		最终模型	
	参数值	P 值	参数值	P 值
E ₀	32.34		33.02	
E _{max}	42.02		45.27	
b ₁	0.042	0.004	-0.065	0.003
b ₂	0.094	0.001	0.024	0.008
b ₁₂			0.161	0.001
随机效应				
Ω	9.839		9.738	
Σ	3.907		3.837	

注: b₁, b₂ 分别为 X₁, X₂ 的权重指数, b₁₂ 为 X₁X₂ 的交互项权重指数, ω 配伍组间变异, σ 个体内变异。

在所选的剂量范围内进行计算机模拟,当 X₁ 与 X₂ 均取最大剂量时(1 000 + 1 300) mg/kg,可获最大药效(图2A),其配比为 1 : 1.3,效应值为 45.3,转换为心肌梗死比率为 22.1%。即最佳配比下,两药联用可使心肌梗死比率从 30.4% 下降到 22.1%。

以上计算表明片姜黄和黄杞叶两药均可减少心肌组织梗死,联用时有明显的协同作用,理论最优组方为片姜黄 + 黄杞叶 = (1 000 + 1 300) mg/kg,其配比为 1 : 1.3。最终预测模型的配伍组间和个体变异较小。

2.2 对急性心肌缺血损伤大鼠的心肌梗塞及血清 LDH、CK 的影响 大鼠冠脉结扎后造成心肌缺血,缺血后 4 h 心肌梗死,模型组梗塞区/全心的百分比为(30.7 ± 3.4)%。各药物组均可减小缺血所致大鼠梗塞区范围,保护作用由强到弱的顺序为:组方 4 > 片姜黄提取物 > 组方 5 > 组方 1 ≥ 组方 6 ≥ 组方 2 > 黄杞叶提取物 > 组方 3,具体结果见表 4。

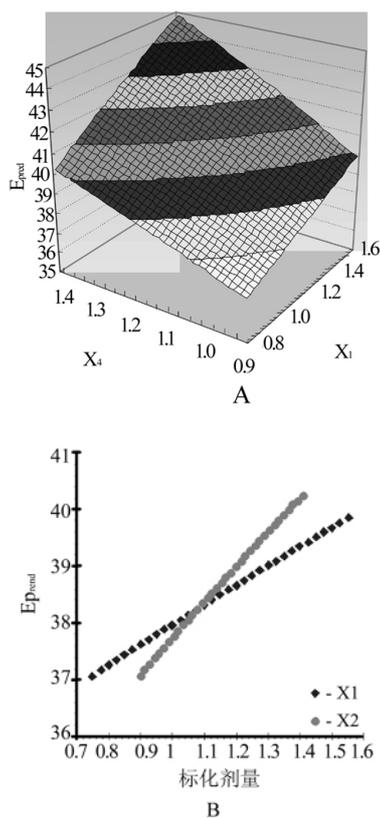


图2 最终模型效应模拟图

A- X_1 、 X_2 标准化剂量变化与效应关系曲面;
B- X_1 、 X_2 标准化剂量变化与效应关系曲线

表4 对急性心肌缺血大鼠的心肌梗塞的影响
($\bar{x} \pm s$ $n=10$)

组别	全心重 (mg)	梗塞区重量 (mg)	梗塞区/全心 (%)
假手术组	720.8 ± 76.3		
模型组	701.8 ± 43.9	216.2 ± 32.6	30.7 ± 3.4
地奥心血康组	719.7 ± 60.2	169.9 ± 54.3	23.5 ± 7.0 ¹⁾
组方1	713.6 ± 63.5	186.9 ± 46.0	26.1 ± 5.6 ¹⁾
组方2	634.7 ± 79.5	167.7 ± 39.3	26.4 ± 5.3 ¹⁾
组方3	691.8 ± 45.0	197.8 ± 15.5	28.6 ± 2.0
组方4	694.5 ± 65.1	157.7 ± 25.0	22.9 ± 4.4 ²⁾
组方5	691.5 ± 38.2	169.5 ± 23.4	24.6 ± 4.1 ²⁾
组方6	696.0 ± 48.9	183.0 ± 35.6	26.3 ± 4.7 ¹⁾
片姜黄提取物	682.0 ± 51.5	165.1 ± 45.2	24.5 ± 7.6 ¹⁾
黄杞叶提取物	698.6 ± 34.2	198.0 ± 43.0	27.0 ± 4.8

¹⁾ $P < 0.05$ 与模型组比较; ²⁾ $P < 0.01$ 与模型组比较。

大鼠冠脉结扎后造成心肌缺血,缺血后4h心肌细胞受损,血清中CK浓度由假手术组的(4071.4 ± 1052.5)上升到(6371.1 ± 1470.6) U/L,血清中LDH由假手术组的(2305.5 ± 355.3)上升到(4673.9 ± 398.2) U/L。各药物组对缺血心肌细胞有保护作用,可降低血清中CK和LDH浓度。以CK为指标,保护作用由强到弱的顺序为:组方6 ≥ 组方4 > 组方5 > 片姜黄提取物 > 组方3 > 组方2 > 黄杞叶提取物 >

组方1;以LDH为指标,保护作用由强到弱的顺序为片姜黄提取物 > 组方5 > 组方2 ≥ 组方4 > 组方3 ≥ 组方1 > 组方6 > 黄杞叶提取物。具体结果见表5。

表5 对急性心肌缺血大鼠的血清CK和LDH的影响($\bar{x} \pm s$ $n=10$)

组别	CK(U/L)	LDH(U/L)
假手术组	4071.4 ± 1052.5	2305.5 ± 355.3
模型组	6371.1 ± 1470.6	4673.9 ± 398.2
地奥心血康组	3386.7 ± 1010.9 ²⁾	3065.8 ± 1049.5 ¹⁾
组方1	5640.0 ± 1584.0	4180.7 ± 774.0
组方2	5451.4 ± 2145.0	4014.4 ± 636.4 ¹⁾
组方3	4797.5 ± 1022.4 ¹⁾	4149.9 ± 345.3 ²⁾
组方4	4482.0 ± 1760.9 ¹⁾	4040.6 ± 703.0 ¹⁾
组方5	4514.5 ± 1646.8 ¹⁾	3976.5 ± 385.4 ²⁾
组方6	4480.0 ± 1473.4 ¹⁾	4240.5 ± 363.9 ¹⁾
片姜黄提取物	4636.6 ± 1732.0	3747.4 ± 564.9 ²⁾
黄杞叶提取物	5560.0 ± 2347.4	4480.8 ± 531.2

¹⁾ $P < 0.05$ 与模型组比较; ²⁾ $P < 0.01$ 与模型组比较。

3 讨论

中药复方是中医用药的主要形式,是中医治法、治则在组方用药的具体运用,显示了传统医药防病治病的特色,是中药的精华。但中药复方的组成及剂量均是经验性的,有必要利用现代技术手段对中药复方的组成及剂量合理性进行探讨和研究。药物配方(或组方)规律的定量分析是复方新药研究的重要内容,同时又是中药方剂配伍规律研究的关键。权重配方法是一种用于多组分、多比例、多剂量的组方筛选和优化的分析方法,利用优化(或超级)拉丁方设计和均匀设计原理,并根据复方药物量效关系的特点,规范试验设计,建立新的数据分析法,为药物配方试验提供一种科学、高效、简便的手段。它通过合理的设计,显示各药在配方中的相对量效关系和相互作用,确定其在方中的重要程度,从而进一步调配其剂量^[6]。我们基于权重配方模型为基本模型,采用非线性混合效应分析(NONMEM),对治疗冠心病等心肌缺血性疾病的民间常用药材黄杞叶和片姜黄组成复方的合理性进行定量评价研究。

心肌缺血性疾病如冠心病、心绞痛、心肌梗塞等是指心脏的血液灌注减少,导致心脏的供氧减少,心肌能量代谢不正常,不能支持心脏正常工作的一种病理状态^[7],是目前严重威胁人类健康的疾病之一。心肌缺血损伤的机制十分复杂,缺血的过程中会发生复杂的氧化应激反应,无氧代谢加强,缺血过程中产生的大量氧自由基损伤心肌细胞膜,导致血清中CK和LDH含量增高,其活性间接反应了细胞

(下转第157页)

立项共45项,发表论文39篇,其中在核心期刊发表16篇,作全国性大会报告6次,获得实用新型专利授权8项,参加各类竞赛活动获奖19项,其中特等奖、金奖、创新成果奖等全国性高等级奖项8项。

【参考文献】

- [1] 杨慧,俞安平,恢光平,等.国内外本科生科研训练比较[J].高等工程教育研究,2003,(5):65.
- [2] 乔连全,黄月华.中美研究型大学本科科研的比较与反思[J].高教探索,2009,(4):63.
- [3] 美国博耶本科教育委员会.彻底变革大学本科教育:美国研究型大学的蓝图(朱雪文编译)[J].全球教育展望,2001,

(3):67.

- [4] 李林,陆灵云,沈明霞,等. SRT计划创新人才培养模式的研究与实践[J].实验室研究与探索,2009,28(2):8.
- [5] 彭安,向本琼,张根发.研究型大学本科科研训练模式和机制探讨[J].高等理科教育,2010,(2):75.
- [6] 叶民,魏志渊,楼程富,等. SRTP:浙江大学本科教学改革的成功探索[J].高等工程教育研究,2005,(4):55.
- [7] 戴蔚荃,王小燕,周长江,等.研究性教学在化学基础性实验教学课中的应用[J].药学教育,2011,27(5):54.
- [8] 章玲,王小燕,朱驹,等.培养创新意识做好有机化学实验教学与科学研究的衔接[J].西北医学教育,2012,20(2):312.

[收稿日期]2012-06-20

[修回日期]2012-09-18

(上接第123页)

损伤程度^[8]。结扎左冠状动脉前降支可引起心肌缺血甚至梗死,心肌代谢的改变与冠心病严重心肌缺血及心肌梗死时有某些相似之处,且梗死发生快,缺血范围大致固定。我们复制了结扎冠状动脉致急性心肌缺血大鼠模型,以权重配方法设计了6个黄杞叶和片姜黄提取物的组合形式,以梗塞区心肌重量占心肌重量比值(%)作为权重配方模型NONMEM的药效指标。NONMEM计算结果表明片姜黄和黄杞叶两药均可减少心肌组织梗死,联用时有明显的协同作用,理论最优组方为片姜黄+黄杞叶=(1 000+1 300) mg/kg(其配比为1:1.3)。我们进一步进行了验证试验,增加了血清LDH和CK两个指标综合评价药物的作用。结果显示,黄杞叶和片姜黄提取物单独应用和联合应用对心肌缺血损伤有不同程度的保护作用,能够明显抑制缺血所致大鼠心肌细胞损伤时LDH和CK溢出,显著降低血清LDH和CK,并显著减少梗塞区范围。但作用强度的顺序随指标的不同而有所差异,这可能是由于指标的敏感性不同及整体动物试验的个体差异有一定的关系,如果以大鼠梗塞区范围为指标,保护作用顺序为:组方4>片姜黄提取物>组方5>组方1≥组方6≥组方2>黄杞叶提取物>组方3;以CK为指标,保护作用顺序为:组方6≥组方4>组方5>片姜黄提取物>组方3>组方2>黄杞叶提取物>组方1;以LDH为指标,保护作用顺序为片姜黄提取物>组方5>组方2≥组方4>组方3≥组方1>组方6>黄杞叶提取物。综合三个指标的结果,可以看出片姜黄提取物的保护作用强于黄杞叶提取物的作用,各配伍组方中组方4的保护作用较好,片姜黄和黄杞叶提取物的比例是1:1.5,与权重配方模型的NONMEM理论计算结果(理论最优组方为片姜黄提取物+黄杞叶提取物

配比为1:1.3)基本相符。

本研究应用权重配方法,设计片姜黄和黄杞叶提取物以6组不同配伍干预大鼠急性心肌缺血,权重配方法的NONMEM理论计算结果显示片姜黄和黄杞叶联合应用具有明显的协同作用,结论与实际验证试验结果基本相符,证实了民间将片姜黄和黄杞叶配伍应用于防治缺血性心血管疾病具有理论合理性,但其配伍作用的有效成分和作用靶点及作用机制等工作还有待进一步研究。该研究也表明权重配方法在中药有效组分或成分配伍研究中具有重要研究价值,为现代中药的研制提供技术支撑和理论基础。

【参考文献】

- [1] 潘照斌,李柴朝,廖月娥,等.黄杞叶总黄酮对大鼠实验性脑缺血保护作用的研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5):223.
- [2] 胡东南,蒋才武,黄健军.黄杞叶挥发油化学成分的GC-MS分析[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(21):49.
- [3] 姚国贤,韩刚,喇万英,等.姜黄及片姜黄中姜黄素在大鼠体内药动学过程的比较[J].中药材,2011,34(1):88.
- [4] Zheng QS, Sun RY. Quantitative analysis of drug compatibility by weighed modification method[J]. Acta Pharmacol Sin, 1999, 20(11):1043.
- [5] 黄继汉,张密,王民,等.权重配方模型的非线性混合效应分析:一个药物相互作用研究实例[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(10):1121.
- [6] 葛迎利,宋海燕,张莉,等.基于权重配方法的降脂颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病组分配伍优化研究[J].中西医结合肝病杂志,2011,21(6):363.
- [7] 杨勇.益心康泰胶囊对冠状动脉结扎所致心肌缺血大鼠模型的保护作用[J].中外医学研究,2012,10(6):13.
- [8] 陆文铨,张国强,陈大贵,等.丹参素对大鼠急性心肌缺血的保护作用[J].药学实践杂志,2010,28(4):279.

[收稿日期]2012-06-26

[修回日期]2013-01-11