

# 复方血栓通胶囊基于原料药材与药效 相关联的组方规律研究\*

刘宏<sup>1</sup>, 谢称石<sup>2</sup>, 王永刚<sup>1</sup>, 李沛波<sup>1</sup>, 彭维<sup>1</sup>, 龙超峰<sup>2</sup>, 苏薇薇<sup>1</sup>

(1. 中山大学生命科学学院, 广东 广州 510275;

2. 广东众生药业股份有限公司, 广东 东莞 523325)

**摘要:** 基于灰色关联分析方法, 研究复方血栓通胶囊组方中各味药材与药效间的关联性, 科学解释其组方配伍规律。在复方血栓通胶囊原有配方比例的基础上, 利用均匀设计调整组方中各味药材含量比例, 获得复方血栓通差异样品; 并进行动物药效实验考察诸差异样品活血化瘀的药效, 获得其药效学数据。在此基础上运用灰色关联分析方法, 分析差异样品与药效的关联性。研究表明: 三七为复方血栓通活血化瘀药效的主要贡献者, 对改善微循环障碍、调节凝血功能、缓解毛细血管及微小静脉堵塞起到重要作用; 黄芪、丹参、玄参三味药材可显著降低血液中红细胞间的聚集性, 从而使血液运行顺畅, 防止血液高凝状态出现。四味药材作用各有特点又相互补充, 合理发挥了其多靶点、多途径的调控作用。

**关键词:** 复方血栓通胶囊; 药效; 灰色关联分析; 组方配伍规律

中图分类号: R96 文献标志码: A 文章编号: 0529-6579 (2014) 02-0108-07

## Composition Principles of Compound Xueshuantong Capsule Based on Grey Relational Analysis Between the Four Herbs and Efficacy

LIU Hong<sup>1</sup>, XIE Chengshi<sup>2</sup>, WANG Yonggang<sup>1</sup>, LI Peibo<sup>1</sup>, PENG Wei<sup>1</sup>,  
LONG Chaofeng<sup>2</sup>, SU Weiwei<sup>1</sup>

(1. School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;

2. Guangdong Zhongsheng Pharmaceutical Company Limited, Dongguan 523325, China)

**Abstract:** The present study was designed to reveal the composition principles of four herbs in compound xueshuantong capsule (CXC) based on grey relational analysis approach. According to uniform design, CXC samples with different proportions of the four herbs were prepared on the premise of the original formula proportion. Efficacy experiments on animals were conducted to evaluate the CXC samples effects of promoting blood circulation and removing blood stasis. Grey relational analysis approach was used to analyze the relevance between CXC samples and efficacy. The results demonstrated that Panax notoginseng was the key herb performing an obviously higher efficacy contribution in CXC. It could significantly regulate blood clotting activity, improve microcirculation and alleviate the blocking in the capillaries and small veins. Meanwhile, *Radix astragali*, *Salvia miltiorrhizae* and *Radix scrophulariaceae* could significantly reduce the aggregation between red blood cells, resulting in smooth blood flow and prevention of blood hypercoagulable state. Therefore, four herbs together could influence different aspects of blood system, which fully embodies the multi-component and multi-target peculiarities of CXC.

**Key words:** compound xueshuantong capsule; efficacy; grey relational analysis; composition principles

\* 收稿日期: 2013-06-07

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2011ZX09201-201-22); 国家科技支撑计划课题资助项目(2012BAT29B09); 东莞医疗卫生单位科技计划资助项目(2012105102004)

作者简介: 刘宏(1988年生), 男; 研究方向: 中药谱效学研究; 通讯作者: 苏薇薇; E-mail: lssww@126.com

复方血栓通胶囊系广东众生药业股份有限公司的拳头产品, 于 2001 年被列为国家中药保护品种。复方血栓通胶囊由三七、黄芪、丹参、玄参四味药材组成, 用于治疗血瘀兼气阴两虚证的视网膜静脉阻塞和稳定性劳累型心绞痛, 临床疗效显著<sup>[1-4]</sup>。

中药复方的特色在于: 通过多味药材的相互配合, 实现对机体失衡状态的修正。然而, 由于东西方文化的差异, 对于中药复杂体系来说, 传统的“君臣佐使”理论, 尚未被西方医学界接受。目前, 通过药效实验科学解释“君臣佐使”规律, 尚处于发轫阶段。本研究基于灰色关联分析方法, 研究复方血栓通胶囊组方中各味药材与药效间的关联性, 科学解释其组方配伍规律, 以祈在中西医之间架起沟通的桥梁, 具有理论意义和实用价值。

## 1 材 料

### 1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠, 雄性, 130 只, 体质量 180 ~ 220 g, 由广东省医学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK - (粤) 2008 - 0002。

### 1.2 实验药品与试剂

药效实验: 复方血栓通差异样品浸膏 (批号: 120523), 由广东众生药业股份有限公司提供, 用生理盐水分别配制成 152 mg/mL 的药液;  $w = 0.1\%$  盐酸肾上腺素注射液, 规格 1 mg: 1 mL, 上海禾丰制药有限公司, 国药准字 H31021062, 批号: 20111109、20120315, 用生理盐水稀释至 0.4 mg/mL, 现用现配; 阿司匹林 (Asp) 肠溶片, 吉林市鹿王制药公司, 国药准字 H22025784, 批号: BTA7WH2; 复方丹参滴丸 (Fdd), 天津天士力制药股份有限公司, 国药准字 Z10950111, 批号: 120201; 氯化钠注射液 ( $w = 0.9\%$ ), 广东利泰制药股份有限公司, 批号: 11100852、广东科伦药业有限公司, 批号: D12070311 - 2; 二水合柠檬酸三钠, 广州化学试剂厂, 批号: 20030904 - 1; 水合氯醛 (水合三氯乙醛), 天津市科密欧化学试剂有限公司, 批号: 20111114。

色谱部分: 液相色谱所用试剂乙腈 (Burdick & Jackson, Honeywell)、磷酸 (天津市科密欧化学试剂有限公司) 为色谱纯, 水为超纯水, 其余所用试剂为分析纯。

### 1.3 实验仪器

药效实验: 涡旋振荡器: Scientific Industries Vortex-Genie 2; 十万分之一电子天平: Sartorius BP211D、ACC<sub>μ</sub>LAB ALC-210.4; 超低温冰箱: 海

尔 BCD-568W; 冷冻离心机: Eppendorf 5430R、TD5A-WS、TDL-5M; 北京普利生 LBY-NJ4 血小板聚集仪; Sysmex CA-510 全自动血凝分析仪; 北京普利生 LBY-N6B 全自动自清洗血流变仪; 北京普利生 LBY-XC40 全自动动态血沉测试仪。

色谱部分: Ultimate 3000 DGLC 高效液相色谱仪 (美国 Dionex 公司, DGP - 3600SD 双三元泵、SRD - 3600 脱气机、WPS - 3000SL 自动进样器、TCC3000 - RS 柱温箱、DAD 检测器、Chromleon6.8 数据处理软件); 十万分之一电子分析天平 (德国 Sartorius 公司, BP211D 型); 超纯水器 (美国密理博 Millipore 公司, Simplicity); 旋转蒸发仪 (德国 Laborota 公司, 4001 型); 数控超声波清洗器 (昆山超声仪器有限公司, KQ - 250DE 型); 烧杯、锥形瓶、茄形瓶、滴管、移液管等玻璃仪器。色谱柱型号: Dionex Acclaim<sup>®</sup> 120 C<sub>18</sub> (3 μm, 150 mm × 4.6 mm)。

### 1.4 实验环境

经中山大学生命科学学院动物伦理委员会批准饲养于广东省中山大学海洋与中药实验室 SPF 级动物房, 许可证号: SCXK - (粤) 2009 - 0020。观察室温度 20 ~ 23 °C, 相对湿度 50% ~ 65%, 颗粒饲料, 在实验动物适应新环境一周后开始实验并实验过程中采取适当的方法减轻对动物的伤害。

## 2 方 法

### 2.1 差异样品的构建及指纹图谱分析

1) 差异样品的制备: 根据复方血栓通胶囊的处方组成, 按照配方约束下四因素九水平的均匀设计<sup>[5]</sup>, 调整 4 味药材的配比, 在此基础上制备了 9 个差异样品<sup>[6]</sup>。

2) 差异样品指纹图谱分析及聚类分析: 分别取复方血栓通差异样品 1 - 9 号约 0.3 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中加  $\varphi = 70\%$  的甲醇 20 mL, 密塞, 超声处理 (功率 250 W, 频率 40 kHz) 30 min, 滤过, 将滤纸及残渣置同一锥形瓶中, 再加入甲醇 20 mL, 超声处理 (功率 250 W, 频率 40 kHz) 30 min, 滤过, 合并两次滤液, 减压回收溶剂至近干, 加  $\varphi = 50\%$  甲醇使溶解, 定量转移至 10 mL 量瓶, 加  $\varphi = 50\%$  甲醇至刻度, 摇匀, 用 0.22 μm 的微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得差异样品供试品溶液。采用指纹图谱的构建方法<sup>[7-10]</sup>, 对制备所得差异样品 1 - 9 号进行 HPLC 分析, 并根据差异样品指纹图谱中 21 个已确证成分的共有峰峰面积, 将其导入 SPSS 18.0 中进行聚类分析, 聚类

方法采用 Between-groups linkage, 距离计算方法采用 Pearson correlation。

## 2.2 差异样品药效学实验

1) 实验分组及给药: SD 大鼠 130 只随机分为 13 组, 分别为空白对照组, 急性血瘀模型组, 阳性对照 Asp 给药组, 阳性对照 Fdd 给药组, 复方血栓通差异样品 1-9 组。阳性对照组 Asp 100 mg/kg/d, 阳性对照组 Fdd 800 mg/(kg·d)<sup>-1</sup>, 复方血栓通差异样品 1-9 组 1520 mg/(kg·d)<sup>-1</sup>。实验动物在饲养环境中适应一周后开始给药, 每天灌胃给药一次, 给药体积均为 10 mL/kg, 空白对照组与模型组灌胃给予同体积生理盐水, 连续给药 10 d。

2) 大鼠急性血瘀模型: 末次给药后 30 min, 除空白对照组外其余各组大鼠均皮下注射盐酸肾上腺素 0.8 mg/kg, 空白组大鼠皮下注射等量生理盐水, 过 2 h 后除空白对照组外其余各组大鼠均浸入 0~4 °C 冰水内进行冷刺激 5 min, 2 h 后再次皮下注射等量盐酸肾上腺素 0.8 mg/kg<sup>[11-14]</sup>, 处置后禁食 12 h 后各组进行灌胃给药, 1 h 后每 100 g 体质量腹腔注射麻醉  $\varphi = 10\%$  水合氯醛 0.35 mL, 腹主动脉采血, 枸橼酸钠 1:9 抗凝, 血样处理及检测全部按照标准操作规程进行, 所取血液全部用于血液流变和凝血功能相关药效指标检测<sup>[15-16]</sup>。

3) 大鼠血液药效指标检测: 取 1.5 mL 抗凝血液放入 TDL-5M 冷冻离心机进行离心 (2 000 r/min, 15 min, 20 °C) 得血浆, 一部分血浆放入 Sysmex CA-510 全自动凝血分析仪进行活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT) 项目检测, 一部分血浆放入北京普利生 LBY-N6B 全自动清洗血流变仪进行毛细血管血浆黏度 (PV) 检测; 取 0.9 mL 抗凝血液放入北京普利生 LBY-N6B 全自动清洗血流变仪进行全血黏度 (WBV, 150 s<sup>-1</sup>)、红细胞聚集指数 (EAI) 及红细胞电泳指数 (RCEI) 检测; 取 0.9 mL 抗凝血液放入 TDL-5M 冷冻离心机进行离心 (2 000 r/min, 15 min, 20 °C) 并放入北京普利生 LBY-XC40 全自动动态血沉测试仪进行红细胞压积检测; 取 3.0 mL 抗凝血液放入 TDL-5M 冷冻离心机进行第一次离心 (500 r/min, 20 °C, 10 min) 得富血小板血浆 (PRP), 取出富血小板血浆并将剩余部分再次离心 (3 000 r/min, 20 °C, 10 min) 得贫血小板血浆 (PPP), 5  $\mu$ L ADP (300  $\mu$ mol/L) 用于诱导血小板聚集, 300  $\mu$ L PRP 与 300  $\mu$ L PPP 放入北京普利生 LBY-NJ4 血小板聚集仪检测血小板最大聚集率 (MPAR)。

4) 数据处理方法: 所得计量资料均以  $\bar{x} \pm S$  表示, 采用 SPSS 18.0 进行单因素方差分析 (ANOVA) 及 *T* 检验 dunnett 多重比较的方法进行数据分析, *P* 值小于 0.05 或 *P* 值小于 0.01 被认为存在统计学差异。

## 2.3 灰色关联分析<sup>[17-19]</sup>

在本研究中, 各处理组药效指标的均值用以表征药效高低, 为方便各种分析方法的计算, 在进行药材含量-药效关联分析之前先对药效作用原始数据中的负向指标先做正向化处理 (取倒数) 再用均值化方法进行无量纲化处理<sup>[20]</sup>。除了空白组外所有组动物都进行了造模处理, 只受给药单一因素的影响。为直观显示 Asp、Fdd 及 9 组差异样品的药效强弱, 定义模型组的 7 个药效指标值为参考数列, 其余 Asp 组、Fdd 组及差异样品 1-9 组为比较数列, 利用灰色关联分析方法计算比较数列与参考数列的灰色关联度, 灰色关联度越高则认为与模型组相似度越高, 则整体药效越差。

## 3 结果

### 3.1 差异样品指纹图谱分析及聚类分析

对差异样品的指纹图谱 (图 1 A、B) 进行聚类分析, 结果见图 1 (C)。当聚类重新标定距离

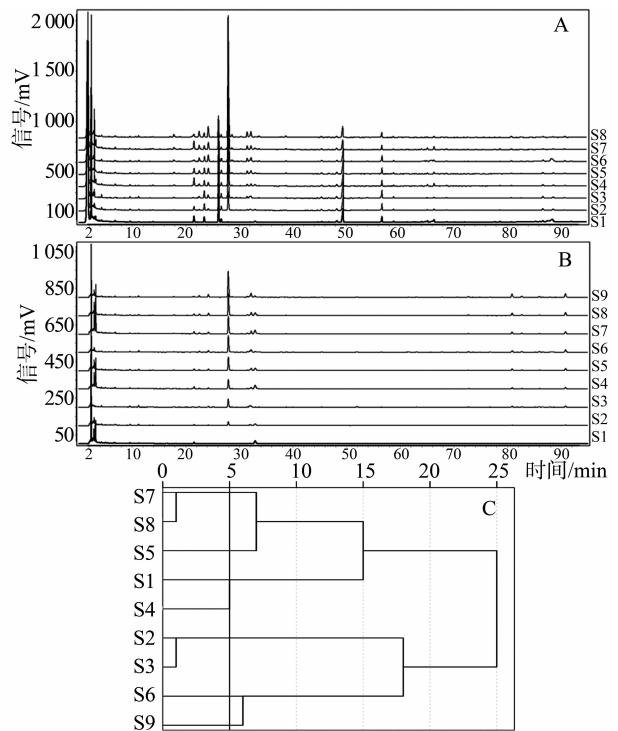


图 1 复方血栓通胶囊差异样品 HPLC 图谱 (A: 203 nm; B: 270 nm) 及聚类分析结果 (C)  
Fig. 1 The HPLC fingerprint (A: 203 nm; B: 270 nm) and cluster analysis of samples

(Rescaled Distance Cluster Combine) 为 5 时, 9 批样品可分为七类: 2、3 为一类, 7、8 为一类, 其余自成一类。

### 3.2 差异样品药效实验

#### 1) WBV (150 s<sup>-1</sup>)

实验结果表明: 急性血瘀大鼠高切变率下 WBV 显著升高 ( $P < 0.05$ ), 而 Asp、Fdd、差异样品 1、2、3、4、5 组对大鼠 WBV 升高有显著抑制作用 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 其余各组与模型组比较无统计学差异 (图 2)。

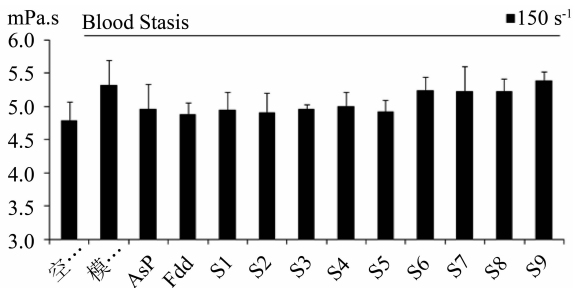


图 2 差异样品对 150 s<sup>-1</sup>

切变率下全血黏度的改善作用柱状图

Fig. 2 The effects of samples on WBV at 150 s<sup>-1</sup>

#### 2) EAI、RCEI

实验结果表明, 急性血瘀大鼠 EAI 显著升高 ( $P < 0.01$ ), RCEI 显著降低 ( $P < 0.01$ ); 而 Asp、Fdd、差异样品 1、2、3、4、5、6、8 组对 EAI 升高均有显著抑制作用 ( $P < 0.05$ ), 差异样品 2、4、5 对 RCEI 的降低有显著改善作用 ( $P < 0.05$ ), 其余各组与模型组比较无统计学差异 (图 3)。

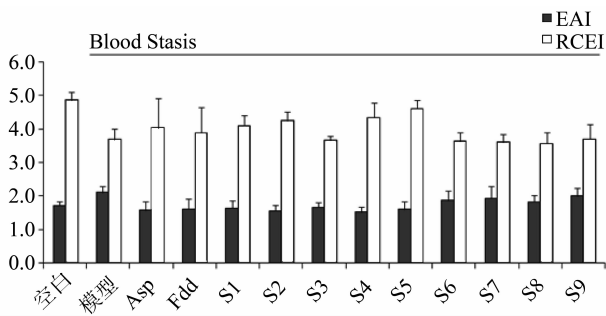


图 3 差异样品对红细胞聚集、电泳指数的改善作用柱状图

Fig. 3 The effects of samples on EAI and RCEI

#### 3) PT、APTT

实验结果表明, 急性血瘀大鼠 PT 显著降低 ( $P < 0.01$ )、APTT 显著降低 ( $P < 0.05$ ), 而各给

药组中只有差异样品 3 组对 APTT 的降低有显著抑制作用 ( $P < 0.05$ ), 其余各组除了差异样品 7 组外对 PT、APTT 均有一定的提升作用, 但与模型组比较无显著性差异 (图 4、图 5)。

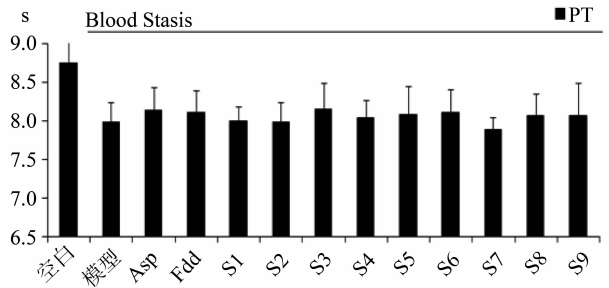


图 4 差异样品对 PT 的改善作用柱状图

Fig. 4 The effects of samples on PT

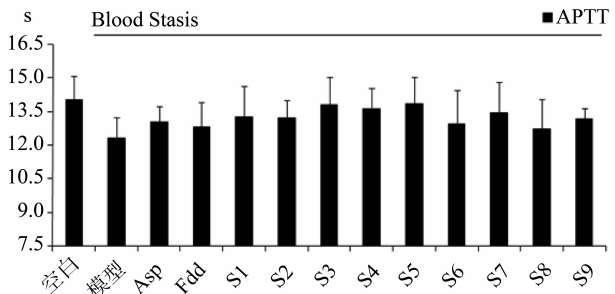


图 5 差异样品对 APTT 的改善作用柱状图

Fig. 5 The effects of samples on APTT

#### 4) MPAR、PV

实验结果表明, 急性血瘀大鼠 PV 及 MPAR 均显著升高 ( $P < 0.01$ ), 而 Asp、差异样品 1、5 组对 MPAR 的升高有显著抑制作用 ( $P < 0.01$ ), 其余各组则均有一定的改善作用, Asp、Fdd、差异样品各组对 PV 的改善作用较弱, 与模型组比较无统计学差异 (图 6、图 7)。

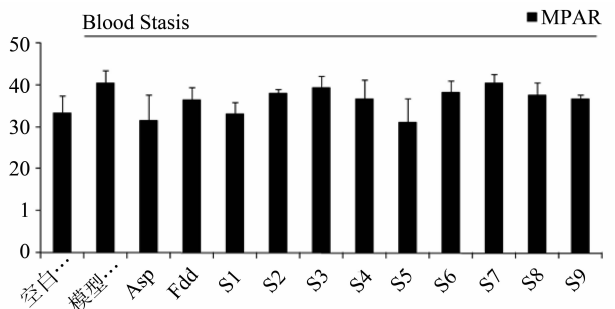


图 6 差异样品对血小板最大聚集率的影响柱状图

Fig. 6 The effects of samples on MPAR

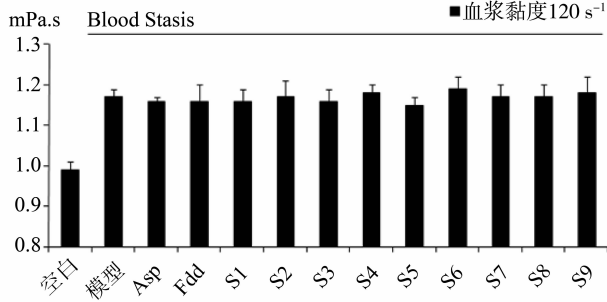


图 7 差异样品对血浆黏度的影响柱状图

Fig. 7 The effects of samples on PV

表 1 复方血栓通差异样品各组与模型组灰色关联度 (由左至右依次降低)

Table 1 The grey relational degree of samples

差异样品	S7	S6	S9	S8	S3	S4	S2	S1	S5
灰色关联度	0.871 4	0.859 0	0.837 7	0.836 4	0.806 5	0.785 0	0.783 3	0.776 2	0.731 2

表 2 四味药材与 7 个指标灰色关联度

Table 2 The grey relational degree between herbs and efficacy indicators

药材	药效指标						
	WBV/ (mPa. s)	PV/ (mPa. s)	PT/s	APTT/s	MPAR	EAI	RCEI
三七	0.809 6	0.790 5	0.825 2	0.821 1	0.795 3	0.802 0	0.809 6
黄芪	0.560 7	0.578 4	0.551 0	0.547 4	0.572 3	0.572 1	0.560 7
玄参	0.587 5	0.602 3	0.587 4	0.594 1	0.588 2	0.596 0	0.587 5
丹参	0.589 6	0.620 4	0.579 1	0.570 2	0.603 7	0.609 3	0.589 6

表 3 四味药材与 7 个药效指标灰色关联度排序结果 (从上至下递减)

Table 3 The grey relational degree ranking results efficacy indicators towards herbs

排序	三七	黄芪	玄参	丹参
1	PV	EAI	EAI	EAI
2	PT	RCEI	APTT	RCEI
3	APTT	WBC	RCEI	WBC
4	WBC	PV	WBC	PV
5	MPAR	APTT	PT	APTT
6	EAI	PT	PV	PT
7	RCEI	MPAR	MPAR	MPAR

## 4 讨论

Asp 为世界公认的有效抑制血小板聚集的药物, 可有效缓解血液高凝状态, 有证据显示 Asp 可减少心肌梗死、中风和血管性死亡的风险<sup>[21-22]</sup>。Fdd 可显著改善血液循环障碍, 临床上常用于治疗

## 3.3 灰色关联分析

差异样品药效比较的灰色关联分析结果见表 1。在验证了复方血栓通差异样品间具有药效差异后, 进一步考察三七、黄芪、玄参、丹参 4 味药材对药效的贡献大小。以 4 味药材在差异样品中的含量为参考数列, 以每个药效指标值在差异样品中的大小为比较数列, 利用灰色关联分析方法计算比较数列与参考数列的灰色关联度, 关联度越高则表明该药材药效贡献越大, 计算结果见表 2。在明确了四味药材的药效贡献大小后, 对每味药材与 7 个药效指标的关联度进行排序, 从而进一步分析各味药材的主要药效作用靶点, 计算结果见表 3。

冠心病、心绞痛<sup>[23]</sup>。本研究中, 作为阳性药物, Asp 和 Fdd 分别显示了较好的活血化瘀疗效, 其中 Asp 可显著改善全血黏度及血小板聚集率, Fdd 可显著改善全血黏度及红细胞聚集性, 表明本实验药效模型适用于活血化瘀药物的筛选。

由于 4 味药材配比的差异, 9 个复方血栓通差异样品的药效显示出明显的差异。由表 1 可知, 药效作用强弱顺序由大到小为 S5 > S1 > S2 > S4 > S3 > S8 > S9 > S6 > S7, 即 5 号差异样品药效作用最强, 6-9 号样品药效较差。

从表 2 可知, 三七药材与所有药效指标间的关联度均在 0.8 左右, 其余三味药材的关联度则在 0.6 左右, 三七对药效的贡献要远远高于其余三味药材, 从而表明三七为组方中主要药效贡献者, 是活血化瘀之要药。

药材与药效指标间关联度的排序能够直观显示药材主要作用于哪些药效指标, 结合其临床意义则可揭示 4 味药材间的相互协调作用。表 3 提示, 三

七与 PV、PT、APTT、高切变率下 WBV 及血小板聚集率关联密切, 表明三七可能对血液中红细胞变形性、血小板、血浆蛋白及凝血因子具有调节作用, 其余三味药材均主要与 EAI 关联较大, 表明三味药材可能对血液中红细胞聚集性具有抑制作用, 从而可有效抑制全血黏度的升高。

红细胞呈双凹圆盘形状, 直径约 7 ~ 8  $\mu\text{m}$ , 它可以通过比自己直径要小甚至小好几倍的微血管, 这一特性对微循环具有重大意义。红细胞具有明显的变形能力及很好的弹性, 若这种能力丧失, 红细胞无法通过微小的毛细血管, 极易导致微循环障碍, 血液堵塞, 黏度增高。高切变率下全血黏度表征血液中红细胞变形性的强弱<sup>[24]</sup>, 三七可显著降低高切变率下的全血黏度表明其对红细胞变形性具有很好的调节作用, 从而可以增强微小血管的血液流动性, 改善微循环。由此可见三七作为复方血栓通胶囊药效的主要贡献者, 对其适应症之一视网膜眼底静脉栓塞、眼底瘀血有着举足轻重的作用。

PT 表征外源性凝血系统功能, 是监测口服抗凝剂的常用指标, APTT 是内源性凝血系统较为简便、敏感的筛选试验。二者均与血液中凝血因子息息相关<sup>[25]</sup>。血小板功能的正常是血液通畅的必要条件之一, 血小板聚集率升高是心血管疾病的重要致病因素之一<sup>[26]</sup>。血浆黏度的升高是由血液中大分子血浆蛋白紊乱引起, 可引发血液产生高凝状态。凝血因子、血小板、血浆蛋白等是血液系统中的重要组成部分, 三七与 PV、PT、APTT 及血小板聚集率关联密切, 可推测三七在改善微循环的同时可在一定程度上修复血液系统, 对非细胞结构成分具有一定的调节作用。

有证据显示缺血性心脏病、心肌梗塞患者其红细胞聚集性显著增高。红细胞聚集程度增加, 促使血液黏度增加, 同时还可能引发其他血流变指标改变, 导致血液阻力增大, 血液流动性减弱, 甚至使某些毛细血管、微小静脉堵塞, 导致循环血液灌注量不足, 组织或器官缺血、缺氧及酸性代谢产物增加, 后果十分严重。红细胞聚集指数可表征血液中红细胞聚集性的强弱<sup>[24]</sup>。黄芪、丹参、玄参三味药材均与该药效指标密切相关, 表明三味药材可显著降低红细胞聚集性, 降低血液黏度, 调节全身组织的血液流动性。由此可知复方血栓通胶囊中三味药材可增强三七对血液微循环障碍的改善作用, 对其适应症之一血瘀兼气阴两虚的稳定性劳累型心绞痛发挥较好的疗效。

综合上述分析, 三七可显著改善微循环障碍,

调节凝血功能, 缓解毛细血管及微小静脉堵塞; 黄芪、丹参、玄参三味药材可显著降低血液中红细胞间的聚集性, 从而使血液运行顺畅, 防止血液高凝状态出现。四味药材药效作用各有优势又相互补充, 合理发挥了多靶点、多途径调控的作用。

传统中医理论认为, 三七活血化瘀为君药, 丹参为臣药, 破瘀血、补新生血, 加强君药之活血化瘀, 黄芪之大补元气与玄参之滋阴合用治疗气阴两虚为佐药。本研究结果与传统中医理论不谋而合, 以创新的思路与方法解释了复方血栓通胶囊组方配伍规律, 为其他中药复方配伍研究提供了范例。

## 参考文献:

- [1] 刘忠政, 梁洁萍, 聂怡初, 等. 复方血栓通胶囊基于血液循环和凝血过程相关靶点的网络药理学研究[J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2013, 52(2): 97-100.
- [2] 何善智. 复方血栓通胶囊的药理研究[J]. 广东医学, 1997, 18(1): II.
- [3] 邢玉微. 复方血栓通胶囊对糖尿病大鼠微血管保护作用及机制探讨[D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [4] 张建浩, 黄绪亮, 黄海波, 等. 复方血栓通滴丸对血瘀大鼠血液流变学及小鼠凝血时间的影响[J]. 中国药理学杂志, 2000, 39(5): 350-352.
- [5] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表[M]. 北京: 科学出版社, 1994.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 909-910.
- [7] 梁洁萍, 刘忠政, 彭维, 等. 复方血栓通胶囊 HPLC 指纹图谱质量控制方法研究[J]. 中药材, 2012, 35(11), 1854-1858.
- [8] 关倩怡, 黄琳, 彭维, 等. 口炎清颗粒指纹图谱研究[J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2011, 50(1): 115-118.
- [9] 郑文燕, 王晓东, 彭维, 等. 祛痰止咳颗粒指纹图谱研究[J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2011, 50(3): 98-101.
- [10] 梁洁萍, 陈思, 谢称石, 等. 复方血栓通胶囊中 4 个有效成分的一测多评定量方法研究[J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2013, 52(5): 123-126.
- [11] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 564.
- [12] 纪文岩, 刘英慧, 高晓昕. 肾上腺素合冷刺激致血瘀模型大鼠血栓形成标志物变化的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(9): 758-759.
- [13] 李伟霞, 黄美艳, 唐于平, 等. 大鼠急性血瘀模型造模方法的研究与评价[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(12): 1761-1765.

- cal Chemistry, 2003, 278: 54 – 63.
- [15] SCOTT F W, SARWAR G, CLOUTIER H E. Diabetogenicity of various protein sources in the diet of the diabetes-prone BB rat [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1989, 246: 277 – 285.
- [16] COLEMAN D L, KUZAVA J E, LEITER E H. Effect of diet on incidence of diabetes in nonobese diabetic mice [J]. *Diabetes*, 1990, 39: 432 – 436.
- [17] ANTVORSKOV J C, FUNDOVA P, BUSCHARD K, et al. Dietary gluten alters the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in T cells of BALB/c mice [J]. *Immunology*, 2013, 138(1): 23 – 33.
- [18] ZIEGLER A G, SCHMID S, HUBER D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies [J]. *JAMA*, 2003, 290: 1721 – 1728.
- [19] NORRIS J M, BARRIGA K, KLINGENSMITH G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity [J]. *JAMA*, 2003, 290: 1713 – 1720.
- [20] SCOTT F W, MONGEAU R, KARDISH M, et al. Diet can prevent diabetes in the BB rat [J]. *Diabetes*, 1985, 34(10): 1059 – 1062.
- [21] MOJIBIAN M, CHAKIR H, MACFARLANE A J, et al. Immune reactivity to a Glb 1 homologue in a highly wheat-sensitive patient with type 1 diabetes and celiac disease [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(5): 1108 – 1110.
- [22] SIMPSON M, MOJIBIAN M, BARRIGA K, et al. An exploration of GLO-3A antibody levels in children at increased risk for type 1 diabetes mellitus [J]. *Pediatric Diabetes*, 2009, 10(8): 563 – 572.
- [23] 柳忠辉. 医学免疫学实验技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 22 – 23.
- [24] Food and Agriculture Organization of the United Nations Report of the FAO technical consultation on food allergies [C]. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1995.
- [25] 钱荣立. 饮食紊乱与糖尿病 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1): 5 – 6.
- [26] JOHANSSON S, HOURIHANE J, BOUSQUET J, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force [J]. *Allergy*, 2001, 56(9): 813 – 824.

(上接第 113 页)

- [14] LIU L, DUAN J A, TANG Y, et al. Taoren – Honghua herb pair and its main components promoting blood circulation through influencing on hemorheology, plasma coagulation and platelet aggregation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 381 – 387.
- [15] 曹明山, 张道华. 血液流变学检查的临床应用及注意事项 [J]. *临床医药实践*, 2003, 12(6): 474.
- [16] 李凤兰, 程虎英, 刘莹. 血液流变学标本采集的注意事项 [J]. *全科护理*, 2009, 7(2): 328.
- [17] 苏薇薇. 岭南特色中药指纹图谱质量控制关键技术研究 [M]. 广州: 广东科技出版社, 2012: 327 – 340.
- [18] SONG Q, SHEPPERD M. Predicting software project effort: A grey relational analysis based method [J]. *Expert Systems with Applications*, 2011, 38(6): 7302 – 7316.
- [19] KUO Y, YANG T, HUANG G W. The use of grey relational analysis in solving multiple attribute decision-making problems [J]. *Computers & Industrial Engineering*, 2008, 55(1): 80 – 93.
- [20] 刘新华. 因子分析中数据正向化处理的必要性及其软件实现 [J]. *重庆工学院学报: 自然科学版*, 2009, 23(9): 152 – 155.
- [21] HENNEKENS C H, BURING J E. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease [J]. *Cardiology Clinics*, 1994, 12(3): 443 – 450.
- [22] MAREE A O, CURTIN R J, DOOLEY M, et al. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 46(7): 1258 – 1263.
- [23] JIANG S M, FU Y, CHEN Y P, et al. Study on protective effects of traditional Chinese medical complex prescription on myocardial ischemia/reperfusion injury after coronary artery ligation in rats [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care*, 2005, 12(6): 347 – 351.
- [24] WEN Z, YAO W, XIE L, et al. Influence of neuraminidase on the characteristics of microrheology of red blood cells [J]. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2000, 23(1): 51 – 57.
- [25] BAJAJ S P, JOIST J H. *Seminars in thrombosis and hemostasis* [M]. New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, 1974 – 1999: 407 – 418.
- [26] GACHET C, CAZENAVE J. ADP induced blood platelet activation: a review [J]. *Nouvelle Revue Francaise Dhématologie*, 1991, 33(5): 347.