

引用:龙媛,贺思雨,朱沁泉,廖艳红,张涤. 麻杏石甘汤对发热模型大鼠的解热作用及 H_2S /CBS 体系的影响[J]. 湖南中医杂志,2024,40(2):163-167.

麻杏石甘汤对发热模型大鼠的解热作用及 H_2S /CBS 体系的影响

龙媛¹,贺思雨¹,朱沁泉²,廖艳红²,张涤²

(1. 湖南中医药大学第一临床医学院,湖南长沙,410007;

2. 湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙,410007)

[摘要] 目的:证实麻杏石甘汤对脂多糖(LPS)诱导的发热模型大鼠的解热作用,探究其解热机制及其对大鼠脑组织硫化氢(H_2S)/胱硫醚- β -合成酶(CBS)体系的影响。方法:将50只无特定病原体(SPF)SD大鼠随机分为空白组、对照组(蒸馏水)、阿司匹林组(0.125 g/kg阿司匹林肠溶片)、麻杏石甘汤低剂量组(3.125 g/kg麻杏石甘汤)、麻杏石甘汤高剂量组(6.250 g/kg麻杏石甘汤),每组各10只。连续灌胃5 d,末次灌胃1 h后,各给药组予以腹腔注射20 μ g/kg LPS溶液诱导大鼠出现发热模型,空白组予以等剂量0.9%氯化钠注射液。记录造模后5 h内大鼠肛温的变化情况。末次体温测量后,腹腔注射3%戊巴比妥钠麻醉大鼠,经腹主动脉收集血液,通过酶联免疫法(ELISA)检测血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞干扰素- α (IFN- α)的水平;取大鼠脑组织,运用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)测定脑组织中胱硫醚- β -合成酶(CBS)、硫化氢(H_2S) mRNA的表达。结果:与对照组比较,麻杏石甘汤低、高剂量组具有良好的解热效果,且麻杏石甘汤低、高剂量组均能抑制发热大鼠血清中IL-1 β 、TNF- α 的表达,麻杏石甘汤高剂量组能抑制发热大鼠血清IFN- α 的表达,差异均有统计学意义($P<0.05$)。麻杏石甘汤低、高剂量组CBS、 H_2S mRNA的含量较对照组显著降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:麻杏石甘汤具有良好的解热作用,其机制可能与减少血清中炎症因子的释放有关;同时麻杏石甘汤能降低发热模型大鼠脑组织中CBS、 H_2S mRNA的表达,并可能发挥了其对脑组织的保护作用。

[关键词] 麻杏石甘汤;发热;炎症因子;硫化氢;胱硫醚- β -合成酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.02.036

Antipyretic effect of Moxing Shigan decoction in a rat model of pyrexia and its effect on the hydrogen sulfide/cystathionine- β -synthase system

LONG Yuan¹, HE Siyu¹, ZHU Qinquan², LIAO Yanhong², ZHANG Di²

(1. The First Clinical Traditional Chinese Medicine College of Hunan University of

Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the antipyretic effect of Moxing Shigan decoction in a rat model of pyrexia induced by lipopolysaccharide (LPS) and related mechanisms, as well as its effect on the hydrogen sulfide (H_2S)/cystathionine- β -synthase (CBS) system in rat brain tissue. Methods: A total of 50 specific pathogen-free Sprague-Dawley rats were randomly divided into blank group, control group (distilled water), aspirin group (0.125 g/kg enteric-coated aspirin

基金项目:湖南省政府特批专项“张涤中医儿科临床研究所专项”(99-16);湖南省中医药科研计划项目(B2023020);湖南省教育厅科研项目(22B0359)

第一作者:龙媛,女,2021级硕士研究生,研究方向:中医药防治儿科疾病

通信作者:张涤,男,主任医师,研究方向:中医药防治儿科疾病, E-mail:2655357548@qq.com

tablets), low-dose Moxing Shigan decoction group (3.125 g/kg Moxing Shigan decoction), and high-dose Moxing Shigan decoction group (6.250 g/kg Moxing Shigan decoction), with 10 rats in each group. The drugs were given by gavage for 5 days, and at 1 hour after the last administration by gavage, the rats in each administration group were given intraperitoneal injection of 20 $\mu\text{g/kg}$ LPS solution to induce pyrexia in rats, while those in the blank group were given an equal dose of 0.9% sodium chloride injection. The change in rectal temperature was recorded within 5 hours after modeling. After measurement of body temperature for the last time, 3% pentobarbital sodium was intraperitoneally injected for anesthesia of rats, and blood was collected via the abdominal aorta. ELISA was used to measure the serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interferon- α (IFN- α). Rat brain tissue was collected, and RT-qPCR was used to measure the mRNA expression levels of CBS and H₂S in brain tissue. Results: Compared with the control group, the low- and high-dose Moxing Shigan decoction groups showed a good antipyretic effect. Both low- and high-dose Moxing Shigan decoction could inhibit the expression of IL-1 β and TNF- α in serum, and high-dose Moxing Shigan decoction could significantly inhibit the expression of IFN- α in serum ($P < 0.05$). Compared with the control group, the low- and high-dose Moxing Shigan decoction groups showed significant reductions in the mRNA expression levels of CBS and H₂S ($P < 0.01$). Conclusion: Moxing Shigan decoction has a good antipyretic effect, possibly by reducing the release of inflammatory factors in serum; meanwhile, Moxing Shigan decoction reduces the mRNA expression levels of CBS and H₂S in rat brain tissue and may exert a protective effect on brain tissue.

[Keywords] Moxing Shigan decoction; pyrexia; inflammatory factor; hydrogen sulfide; cystathionine- β -synthase

发热是儿童最常见的临床症状,发热对于机体抵抗感染呈正向作用^[1]。当患儿持续高热,机体耗氧量增加,大脑易产生缺氧,伴随内毒素的刺激,患儿可出现谵妄、昏迷和惊厥等症状,一定程度上损伤患儿脑组织。持续发热可引起神经元细胞死亡,是重症病毒性脑炎并发脑衰竭的独立危险因素^[2]。

临床中治疗发热常用退热类药物及抗生素类药物。退热类药物在使用频次上存在局限性,对于婴幼儿的免疫系统、肝肾及胃肠功能可能产生损害。抗生素的不合理使用易造成耐药,且常伴随胃肠道症状等不良反应^[3]。中医药治疗发热,以辨证论治为基本原则,用药灵活,在缩短热程、缓解全身症状及改善预后等方面具有独特优势^[4]。本文采用腹腔注射脂多糖(LPS)诱导发热大鼠模型,探索麻杏石甘汤的解热作用及对模型大鼠脑组织中硫化氢/胱硫醚- β -合成酶(H₂S/CBS)体系的影响,现报告如下。

1 实验材料

1.1 动物 无特定病原体(SPF)级雄性SD大鼠,6周龄,体质量(200 $\pm$ 20)g,由湖南斯莱克景达公司提供,于湖南中医药大学动物实验中心屏障级环境中饲养。动物使用许可证号:SYXK(湘)2019-0009。实验动物伦理已通过湖南中医药大学动物实验中心伦理委员会批准(批准号:LLBH-202206090008)。

1.2 药物 麻杏石甘汤由麻黄6g、煇苦杏仁6g、生石膏12g、甘草6g组成,购于湖南中医药大学第

一附属医院中药房。取上方4剂药材量,先煎麻黄,去上沫,纳诸药,去滓滤出药液,再将药渣行二次煎煮,将2次药液混合,浓缩至生药浓度为0.625 g/ml,此为高剂量组用药浓度。将高剂量组加入等量蒸馏水后得到低剂量组用药浓度(生药浓度为0.3125 g/ml),药液放于4℃避光保存;LPS粉末(索莱宝生物科技有限公司,货号:L8880-10mg)用0.9%氯化钠注射液配制成浓度为20 $\mu\text{g/ml}$ 的LPS溶液;阿司匹林肠溶片(云南白药集团股份有限公司,货号:ZKA2002)用0.9%氯化钠注射液配制成浓度为0.0125 g/ml的阿司匹林肠溶片溶液。

1.3 仪器与试剂 台式冷冻离心机(型号CF1524R,SCILOGEX公司);电子天平(型号DJ-10002,福州华志科学仪器有限公司);肛温计(安徽方达药械有限公司);50 ml离心管(货号43009,Beaver公司);200 μl 透明吸头(货号BS1000200,百赛利德公司);大鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞干扰素- α (IFN- α)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(货号E-EL-R0012、E-EL-R2856、E-EL-R3036,伊莱瑞特公司);RNA isolater Total RNA Extraction Reagent(货号R401-01,Biotium公司)。

2 实验方法

2.1 动物分组 实验大鼠适应性喂养3 d,每天固定时间(9:00和15:00)行适应性肛温测定,取平均

值作为大鼠的静息体温。将体温>38.0℃或体温波动>0.5℃的大鼠剔除^[5]。将符合条件的大鼠随机分为 5 组:空白组、对照组、阿司匹林组及麻杏石甘汤低、高剂量组,每组各 10 只。

2.2 给药及造模 麻杏石甘汤低、高剂量组分别给予相应浓度中药灌胃,剂量均为 10 ml/kg,阿司匹林组给予阿司匹林肠溶片溶液灌胃,剂量为 10 ml/kg,对照组行相同剂量蒸馏水灌胃。均每日 1 次,连续灌胃 5 d。造模前 10 h 大鼠禁食不禁水,末次灌胃后 1 h,各给药组大鼠腹腔注射 LPS(1 ml/kg),空白组腹腔注射等剂量 0.9%氯化钠注射液。

2.3 观察指标

2.3.1 体温 造模后每小时检测 1 次肛温,连续监测 5 h^[6]。

2.3.2 炎症因子 末次体温测定后,用 3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,取腹主动脉血,1000×g 离心 10 min 取血清,检测血清内 IL-1β、TNF-α 以及 IFN-α 含量。

2.3.3 H₂S、CBS mRNA 运用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)检测大鼠脑组织中 CBS、H₂S 的含量。取大鼠脑组织,根据试剂盒说明书提取总 RNA 并合成互补 DNA,进行实时荧光定量分析^[7]。引物序列由武汉市皮诺飞生物科技有限公司合成。(见表 1)

2.4 统计学方法 数据通过 SPSS 26.0 软件进行处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。满足正态性且方差齐,则采用单因素方差分析,两者任

意一项不满足则运用 Kruskal-Wallis H 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组大鼠体温变化比较 造模后 1 h,对照组、阿司匹林组及麻杏石甘汤低、高剂量组体温均较空白组上升($P < 0.05$);各给药组体温于造模后 3~4 h 达到最高值,造模后 1、2、4、5 h,麻杏石甘汤低、高剂量组体温均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。造模后各体温测量时间点,麻杏石甘汤低剂量组体温均高于阿司匹林组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 2)

3.2 各组大鼠血清炎症因子水平比较 与空白组比较,对照组 IL-1β、TNF-α、IFN-α 水平均升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,阿司匹林组及麻杏石甘汤低、高剂量组 IL-1β、TNF-α 水平明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$);阿司匹林组、麻杏石甘汤高剂量组 TNF-α、IFN-α 水平均低于麻杏石甘汤低剂量组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 3)

表 1 引物序列信息

Gene	Primer	Sequence (5'-3')	PCR Products
Rat GAPDH	Forward	ACAGCAACAGGGTGGTGGAC	253bp
	Reverse	TTTGAGGGTGCAGCGAAGCTT	
Rat H2B	Forward	ACGTGTACAAGGTGCTGAAG	244bp
	Reverse	TACTTGCTGACTGCCTTGCT	
Rat CBS	Forward	ACACAGTGCCGACAAAATCC	192bp
	Reverse	CAGCGTCTTCAATCATCCGG	

表 2 各组大鼠体温变化比较($\bar{x} \pm s$,℃)

组别	只数/只	基础体温	造模后 1 h	造模后 2 h	造模后 3 h	造模后 4 h	造模后 5 h
空白组	10	37.14±0.12	37.18±0.11	37.18±0.11	37.21±0.09	37.25±0.84	37.18±0.09
对照组	10	37.21±0.14	37.79±0.14 ^a	38.00±0.14 ^a	38.15±0.21 ^a	38.34±0.15 ^a	38.28±0.15 ^a
阿司匹林组	10	37.15±0.16	37.55±0.11 ^{ab}	37.60±0.13 ^{ab}	37.69±0.09 ^b	37.72±0.09 ^{ab}	37.65±0.16 ^{ab}
麻杏石甘汤低剂量组	10	37.18±0.19	37.68±0.10 ^{abc}	37.73±0.09 ^{abc}	37.96±0.07 ^{ac}	37.88±0.15 ^{abc}	37.83±0.15 ^{abc}
麻杏石甘汤高剂量组	10	37.14±0.13	37.59±0.11 ^{ab}	37.66±0.13 ^{ab}	37.81±0.12 ^{ab}	37.83±0.13 ^{ab}	37.74±0.13 ^{ab}

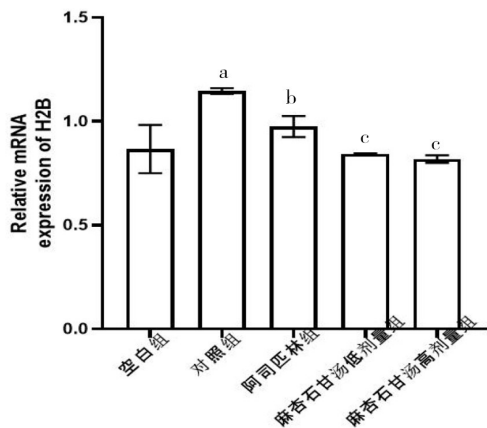
注:与空白组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$;与阿司匹林组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠干预后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/ml)

组别	只数/只	IL-1β	TNF-α	IFN-α
空白组	10	90.56±0.782	98.28±9.67	98.38±10.71
对照组	10	129.87±7.947 ^a	264.79±5.34 ^a	593.36±41.04 ^a
阿司匹林组	10	107.60±3.691 ^b	201.51±13.89 ^{bc}	494.56±15.70 ^{bc}
麻杏石甘汤低剂量组	10	110.73±5.017 ^b	222.59±7.97 ^b	555.13±32.54
麻杏石甘汤高剂量组	10	100.39±2.964 ^{bc}	155.49±12.43 ^{bc}	400.64±37.23 ^{bc}

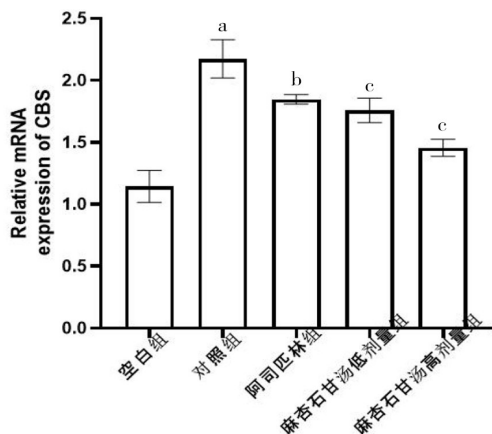
注:与空白组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$;与麻杏石甘汤低剂量组比较,^c $P < 0.05$ 。

3.3 各组大鼠脑组织中 H_2S 、CBS mRNA 含量比较
与空白组比较,对照组 H_2S 、CBS mRNA 的表达升高;与对照组比较,阿司匹林组及麻杏石甘汤低、高剂量组 H_2S 、CBS mRNA 的表达均降低,差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。(见图 1~2)



注:与空白组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$ 。

图 1 各组大鼠脑组织中 H_2S mRNA 含量比较



注:与空白组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$ 。

图 2 各组大鼠脑组织中 CBS mRNA 含量比较

4 讨论

麻杏石甘汤是治疗热性咳嗽的临床常用方,现代药理学表明,麻黄中的麻黄碱、伪麻黄碱以及挥发油等具有发汗、解热、影响中枢神经兴奋等作用;石膏中的含水硫酸钙、苦杏仁中的苦杏仁苷及甘草中的三萜类等具有解热、抗炎的作用^[8]。吴熙等^[9]研究发现,麻杏石甘汤联合物理疗法能有效降低患者炎症指标,缓解肺部感染状况,降低神经损伤,改善患者远期预后。陈纯静等^[10]运用甲型流感病毒毒株构建小鼠甲流病毒肺炎模型,证实麻杏石甘汤通过调控

相关信号通路,能减轻小鼠大脑皮质病理损伤。基于麻杏石甘汤相关药理功效及目前相关研究,本文对麻杏石甘汤的解热功效进行验证,并探究其通过 H_2S /CBS 体系对脑组织发挥保护作用的机制。

人体的体温调节中枢位于下丘脑,下丘脑的后部促进产热,而前部促进散热,两者协调维持人体体温的稳定。LPS 通过刺激机体内单核、巨噬、淋巴等细胞,诱导内源性致热原(EP)如 $IL-1\beta$ 、 $TNF-\alpha$ 、 $IFN-\alpha$ 等的大量表达,EP 经由血脑屏障入脑,通过终板血管器作用于视前区-下丘脑前部的体温调节中枢,引起前列腺素、环磷酸腺苷等的释放,使体温调定点上移,体温升高^[11]。本研究通过向大鼠腹腔注射 LPS 诱导其发热,造模后,各给药组大鼠体温较空白组出现明显升高趋势,且血清中 $IL-1\beta$ 、 $TNF-\alpha$ 、 $IFN-\alpha$ 的含量明显增高,表明大鼠炎症发热模型复刻成功。研究结果显示,麻杏石甘汤低、高剂量组均具有良好的退热效果,且高剂量组退热疗效与阿司匹林组退热疗效相当。麻杏石甘汤低、高剂量组 $IL-1\beta$ 、 $TNF-\alpha$ 水平均低于对照组;麻杏石甘汤高剂量组 $TNF-\alpha$ 、 $IFN-\alpha$ 水平低于麻杏石甘汤低剂量组,提示其解热机制可能与降低血清中炎症因子的含量有关,且其疗效可能与药物浓度呈正相关。

H_2S 是近年来发现的第 3 类新型气体信号分子^[12],有着广泛的生物学效应。 H_2S 不仅对血管舒张、神经传导、胰岛素分泌、糖代谢等过程产生重要影响,还能对细胞发挥双向调控作用^[13]。一方面, H_2S 可以通过抑制细胞色素 C 的作用而引起细胞死亡;另一方面, H_2S 能提高谷胱甘肽的水平,起到抗氧化、抗凋亡、抗衰老、促进细胞修复从而发挥对细胞的保护作用。研究表明, H_2S 能抑制钙离子通道,使神经元膜超极化,并促进神经元蛋白质磷酸化来抑制相关通路的激活,从而对抗缺血、缺氧性神经损伤^[14]。董艳军等^[15]发现,给予高浓度 H_2S 供体使得血管性痴呆大鼠全脑缺血再灌注损伤加重,而低浓度 H_2S 供体则有助于改善神经损伤,起到对脑组织的保护作用。人体内源性 H_2S 的生成主要依赖于 CBS、胱硫醚 γ 裂解酶(CSE)和巯基丙酮酸硫基转移酶(3-MST)。CBS 主要在脑组织中高度表达,因此可认为脑组织中的 H_2S 的产生和生理功能依赖于 CBS 的数量和活性^[16]。王秀^[17]发现,海马神经元中的 CBS 可产生催化 H_2S 的生成,

对脑组织缺氧/复氧损伤起保护作用。本研究中,除空白组外,其余各组大鼠脑组织中 CBS、H₂S mRNA 含量增高,故发热能升高脑组织 H₂S/CBS 的表达。与对照组比较,麻杏石甘汤低、高剂量组均能显著降低 H₂S/CBS 水平,推测麻杏石甘汤使脑组织中 H₂S 维持在相对低水平从而发挥对脑组织的正向作用。

综上所述,麻杏石甘汤具有良好的解热作用,能抑制炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- α 的表达,并显著降低发热大鼠脑组织中 CBS、H₂S mRNA 的含量,提示麻杏石甘汤可能通过影响 H₂S/CBS 体系发挥对脑组织的保护作用。

参考文献

- [1] 王琪,苏绍玉,刘腊梅,等. 儿童发热管理临床实践指南解读和内容分析[J]. 护理学杂志,2021,36(14):28-31.
- [2] 徐灵均,陈媛媛,徐南平. 小儿重症病毒性肺炎并发脑衰竭的危险因素分析[J]. 重庆医学,2022,51(2):239-242.
- [3] 胡佳艳,吕味,王凤云. 抗生素对肠易激综合征的影响及机制探讨[J]. 中国全科医学,2023,26(21):2666-2672.
- [4] 林山. 大样本数据回顾性分析急性胰腺炎的发病学特点、治疗及转归[D]. 广州:南方医科大学,2022.
- [5] 屈飞,崔艳茹,徐镜,等. 麻杏石甘汤解热作用量效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(3):184-187.
- [6] 吴迪,王清,张殿文,等. 柴苓解热颗粒对发热大鼠解热作用及血清 TNF- α 、IL-1 β 、PGE₂、AVP 表达水平的影响[J]. 北华大学学报:自然科学版,2023,24(1):53-57.
- [7] 赵澄,张香港,陈纯静,等. 麻杏石甘汤通过 JAK1/2-STAT1 信号通路改善流感病毒感染所致肺组织与结肠组织损伤[J]. 中国中药杂志,2022,47(19):5306-5315.
- [8] 荆瑶瑶,邢龄艺,李想,等. 麻杏石甘汤现代研究概述[J]. 天津中医药大学学报,2023,42(2):264-272.
- [9] 吴熙,陈高. 麻杏石甘汤配合物理干预对重症颅脑损伤并发肺部感染(肺炎热盛型)病人 TNF- α 和 NSE 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(15):2244-2247.
- [10] 陈纯静,赵澄,张香港,等. 基于 JAK1/STAT1 信号通路研究流感“肺脑传变”的分子机制及麻杏石甘汤干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(12):12-21.
- [11] 陈升富,李晓琳,王维刚,等. 中药解热作用研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2022,27(3):334-344.
- [12] 陈雯,谢晓华. 新型气体信号分子硫化氢的研究进展[J]. 医学综述,2008,14(24):3704-3709.
- [13] 郭芳芳,陈志武. 胱硫醚- γ -裂解酶产生的 H₂S 在小鼠脑缺血/再灌注损伤中的作用及与 RhoA-ROCK2 信号通路的关系[J]. 中国药理学通报,2022,38(9):1369-1374.
- [14] WEN J Y,ZHANG J,CHEN S,et al. Endothelium-derived hydrogen sulfide acts as a hyperpolarizing factor and exerts neuroprotective effects via activation of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels[J]. Br J Pharmacol,2021,178(20):4155-4175.
- [15] 董艳军,黄赟,田茂,等. 外源性 H₂S 对血管性痴呆大鼠海马核因子- κ B、环氧合酶-2 表达的影响[J]. 中风与神经疾病杂志,2015,32(12):1064-1067.
- [16] 黄德亮,蒋淑君,于腊梅,等. 大鼠边缘下区 H₂S/CBS 在条件性恐惧消退保持中的作用及机制研究[J]. 中国药理学通报,2019,35(12):1705-1710.
- [17] 王秀. 脑组织中 H₂S 测定的 GC-MS 方法建立和内皮源性 H₂S 对大鼠海马神经元缺氧再给氧损伤保护作用及机制[D]. 合肥:安徽医科大学,2022.

(收稿日期:2023-08-22)

[编辑:徐琦]

(上接第124页)

- [5] 刘玲. 以“藏窍理论”探讨目内组织的脏腑归属问题[D]. 济南:山东中医药大学,2005.
- [6] 叶俏波,张霞,王倩,等. 王明杰基于玄府理论辨治内障眼病经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(8):1322-1324.
- [7] 雒定中. 学习中医眼科的一些体会[J]. 中医杂志,1955(12):21-24.
- [8] SUN Y,LI C,ZHAO Y,et al. Trends and developments in oral health literacy:A scientometric research study (1991-2020)[J]. BDJ Open,2021,7(1):13.
- [9] 万彩云,范婷婷,卢青青,等. 基于 CiteSpace 可视化分析气虚血瘀证研究热点趋势[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2021,23(8):2849-2857.
- [10] 赵新. 基于数据挖掘研究廖品正教授辨证治疗干眼症规律[D]. 成都:成都中医药大学,2017.
- [11] 郑大海. 廖品正中医眼科学术思想研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
- [12] 张励. 庄曾渊研究员谨守病机论治内外障眼病的思路和经

验研究[D]. 北京:中国中医科学院,2012.

- [13] XING X,LIU F,XIAO J,et al. Neuro-protective mechanisms of lycium barbarum[J]. Neuromolecular Medicine,2016,18(3):253-63.
- [14] TING D,CHEUNG G,WONG T J C,et al. Diabetic retinopathy: Global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: A review[J]. Clinical & Experimental Ophthalmology,2016,44(4):260-277.
- [15] 刘聪燕,瞿鼎,陈彦. 中药活性成分防治年龄相关性黄斑变性的研究进展[J]. 药学报,2022,57(5):1219-1234.
- [16] 邵嘉璐. 基于数据挖掘的真实世界中医药治疗甲状腺相关眼病用药规律研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2021.
- [17] 龙在飞. 基于数据挖掘中医药治疗甲状腺相关眼病的用药规律研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2020.
- [18] 刘博. 中医药治疗 Graves 眼病的中医证型及用药规律分析[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2020.

(收稿日期:2023-11-21)

[编辑:刘珍,王红梅]