

芍药甘草汤治疗大鼠脊髓损伤后肌痉挛的药物配比研究

朱俊¹ 柴旭斌² 王彦金² 周英杰^{2△} 王寅² 黄勇²

[摘要] **目的:**探讨芍药甘草汤治疗大鼠脊髓损伤后肌痉挛的药物配比,为临床使用该方提供依据。**方法:**70 只大鼠分为假手术组、模型组、巴氯芬组、芍甘(1,2,3,4)组,每组各 10 只,假手术组以 T₉ 为中心行椎板切开后不对脊髓做任何处理,其余 6 组采用 T₉ 脊髓半横断法制作脊髓损伤模型。所有大鼠造模成功后进行随机分组,假手术组与模型组给予 0.9% 的氯化钠溶液灌胃,巴氯芬组以 1.35 mg/kg 剂量的巴氯芬溶液灌胃,芍甘(1,2,3,4)组分别以芍药、甘草比为 1:1,2:1,3:1,6:1 的芍药甘草汤浓缩液(浓度为 0.4 g/mL) 3.2 g/kg 剂量灌胃,灌胃 1 次/d,连续 3 周。采用改良 Ashworth 评分评价用药前后肌张力变化情况,酶联免疫法(ELISA)测定脊髓组织内谷氨酸(GLU)、 γ -氨基丁酸(GABA)及 5-羟色胺(5-HT)的表达水平。**结果:**除假手术组与模型组外,其余各组肌张力较用药前均有显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中芍甘 3 组降低程度最为明显,但与其他组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。与假手术组相比,模型组脊髓组织内谷氨酸水平升高, γ -氨基丁酸、5-羟色胺水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,巴氯芬组与芍甘 1,2,3,4 组脊髓组织内谷氨酸水平有不同程度降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$);而 γ -氨基丁酸与 5-羟色胺水平有不同程度升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中芍甘 3 组的 γ -氨基丁酸与 5-羟色胺水平升高幅度最为明显,并与芍甘 1 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**芍药甘草汤能通过提高脊髓损伤后肌痉挛大鼠脊髓组织内 γ -氨基丁酸与 5-羟色胺含量,从而缓解肌痉挛状态;当芍药甘草汤中芍药、甘草比例为 3:1 时, γ -氨基丁酸与 5-羟色胺含量变化最为明显,其舒缓痉挛效果最佳。

[关键词] 药甘草汤;脊髓损伤;肌痉挛;配伍比例;神经递质

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2023)05-0007-05

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.230502

Study on Drug Ratio of Shaoyao Gancao Decoction in Treating Muscle Spasm after Spinal Cord Injury in Rats

ZHU Jun¹ CHAI Xubin² WANG Yanjin² ZHOU Yingjie^{2△} WANG Yin² HUANG Yong²

¹ Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

² Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Luoyang 471002, Henan China.

Abstract Objective: To investigate the drug ratio of shaoyaogancao decoction in treating muscle spasm after spinal cord injury (SCI) in rats, and to provide evidence for clinical use of Shaoyao Gancao decoction. **Methods:** 70 rats were divided into sham operation group, model group, baclofen group, shaogan 1, 2, 3 and 4 groups, with 10 rats in each group. In the sham operation group, the spinal cord was not treated after laminotomy centered on T₉, and the spinal cord injury model was made by T₉ spinal cord hemisection in the other six groups. All rats were randomly divided into sham operation group and model group. 0.9% sodium chloride solution was intragastrically administered to sham operation group; baclofen

group was intragastrically administered with baclofen solution at a dose of 1.35 mg/kg, and Shaogan 1, 2, 3, and 4 groups were intragastrically administered with peony and licorice concentrate (concentration of 0.4 g/mL) at a dose of 3.2 g/kg at a ratio of 1:1, 2:1, 3:1, and 6:1, respectively, once a day for 3 weeks. The modified Ashworth score was

基金项目:河南省中医药科学研究专项(2018ZY2119)

¹ 湖南中医药大学(长沙,410208)

² 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)

[△]通信作者 E-mail:119035685@qq.com

used to evaluate the changes of muscle tone before and after treatment, and the expression levels of GLU, GABA and 5-HT in spinal cord tissues were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Except for sham operation group and model group, the muscle tension of other groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the degree of decrease was most obvious in Shaogan 3 group, but there was no significant difference compared with other groups ($P > 0.05$). Compared with the sham group, GLU levels increased and GABA and 5-HT levels decreased in the spinal cord tissue of the model group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the model group, the GLU levels in the spinal cord tissue of the baclofen group and the Shaogan 1, 2, 3, and 4 groups were decreased to different extents, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); while the GABA and 5-HT levels were increased to different extents, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), in which the GABA and 5-HT levels of the Shaogan 3 group increased most significantly, and the difference was statistically significant compared with the Shaogan 1 group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shaoyao Gancao decoction can relieve the spasticity by increasing the contents of GABA and 5-HT in the spinal cord tissue of rats with spasm after spinal cord injury, and the changes of GABA and 5-HT contents are most obvious when the ratio of paeonia lactiflora and glycyrrhiza uralensis is 3:1 in Shaoyao Gancao decoction, and its spasmolytic and cramps effect is the best.

Keywords: Shaoyao Gancao decoction; spinal cord injury; muscle spasm; compatibility ratio; neurotransmitter

神经损伤难以恢复,尤其是脊髓损伤更是临床中的难题。脊髓损伤的发生常导致损伤平面以下出现不同程度的肌痉挛,造成肢体疼痛、关节强直、使患者丧失自理能力的同时给家庭和社会带来了巨大的经济负担^[1-2]。芍药甘草汤具有养血敛阴、缓急止痛的功效,是舒缓痉挛的经典名方。然而各医家对于芍药甘草汤的使用药物配比差异较大,《伤寒论》中记载芍药甘草汤中芍药、甘草的药物配比为 1:1,《医门八法》中记载芍药、甘草药物配比为 3:1,而《朱氏集验方》则为 6:1。本研究通过动物实验对不同配比的芍药甘草汤治疗肌痉挛的疗效和机制进行探究,为基于该方的临床试验及药物萃取提供合理依据,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 动物实验

成年雄性 SPF 级 SD 大鼠 70 只,体重为 200~240 g,6~8 周龄,由河南省实验动物中心提供,动物许可证号为 SCXK(豫)2019-0002。

1.2 实验药物及试剂

无水乙醇购自国药集团化学试剂有限公司,货号为 10006818;不同药物配比的芍药甘草汤购自河南省洛阳正骨医院,生产许可证号为皖 20160305。巴氯芬购自 Future Health Pharma GmbH 公司,产品批号为 TKN58。

1.3 实验仪器

台式高速冷冻型微量离心机(DragonLab 公司,美国,型号为 D3024R);ELISA 试剂盒(上海康朗生物科技有限公司,批号为 607783);酶标免疫检测仪(Bio Tek,美国,型号为 epoch)。

1.4 方法

1.4.1 造模方法 采用 T₉ 脊髓半横断法制作大鼠脊髓损伤模型。首先采用 3% 的戊巴比妥钠溶液

(40 mg/kg)对大鼠进行腹腔麻醉,麻醉后俯卧位固定,常规备皮消毒。以第 9 胸椎(T₉)为中心在背中线上方纵向剪开皮肤 2~3 cm,并由外向内依次剪开皮下筋膜与椎旁肌显露椎板,蚊式止血钳钳夹椎板从而显露椎板下硬膜囊(见图 1),硬膜尖刀纵向进出正中静脉右侧的脊髓,向右旋转刀片顺势牵拉即可半横断脊髓。向半横断脊髓处滴加一滴无水乙醇(以减慢术后脊髓自我恢复速度),压迫止血,逐层缝合伤口后肌注 12 U 青霉素钠预防感染。若麻醉大鼠清醒后出现摆尾、双下肢抽搐或尿失禁等现象即视为造模成功。术后动物需单笼饲养,给予保温处理预防死亡,抗生素肌注 3 d,每天辅助排尿、排便 2~4 次。

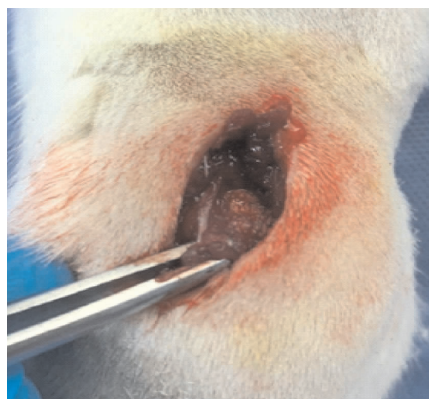


图 1 椎板下的脊髓组织

1.4.2 分组及给药方法 除 10 只假手术大鼠外,另对 70 只大鼠进行脊髓损伤造模,排除术后造模不成功以及死亡大鼠后,随机选取 60 只并随机分为 6 组(模型组、巴氯芬组、芍甘 1, 2, 3, 4 组),每组各 10 只。假手术组与模型组给予 0.9% 的氯化钠溶液灌胃,巴氯芬组以 1.35 mg/kg 剂量的巴氯芬溶液灌胃,芍甘 1, 2, 3, 4 组分别以芍药、甘草比为 1:1, 2:1, 3:1, 6:1 的芍药甘草汤浓缩液(浓度为 0.4 g/mL) 3.2 g/kg 剂量

灌胃,1 次/d,连续 3 周。

1.5 指标检查方法

采用改良 Ashworth 评分对用药前和用药 3 周后大鼠进行肌张力评价,0 级肌张力无明显增高,大鼠活动自如;1 级肌张力轻微增高,抓握中被动屈伸肢端到最大范围处有轻度阻力;1+级肌张力轻度增高,抓握中被动屈伸到一半以上即有轻度阻力;2 级肢体被动运动容易,但肌张力在大部分关节活动度中有较大增加;3 级肢体被动活动困难,肌张力有明显增高;4 级受累肢体强直性屈曲或伸直。0~4 级(含 1+级)分别对应 0~5 分。肌张力评价完成后颈椎脱臼处处死全部大鼠,按原入路取出 1.0 cm 左右的脊髓组织(见图 2)电子天平称重,加入 10 倍 PBS 缓冲液匀浆至肉眼看不见悬浮物,移至离心机内以 5 000 r/min 的速度离心 15 min,取液。采用酶联免疫法(ELISA)试剂盒按照试剂操作步骤分别测定脊髓组织内谷氨酸、 γ -氨基丁酸及 5-羟色胺的含量。

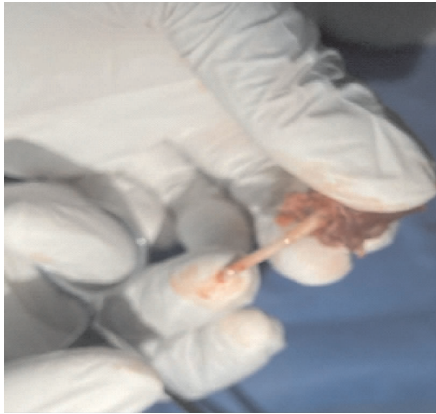


图 2 待检测的脊髓组织

表 1 各组肌痉挛大鼠用药前后肌张力变化情况($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	用药前	用药后	<i>t</i>	<i>P</i>
假手术组	10	0.00±0.00	0.00±0.00 ¹⁾		
模型组	9	3.11±0.78 ¹⁾	2.78±0.83 ¹⁾	2.000	0.081
巴氯芬组	8	3.13±0.64 ¹⁾	1.63±0.52 ¹⁾²⁾³⁾	7.937	<0.001
芍甘 1 组	8	3.00±0.76 ¹⁾	1.88±0.64 ¹⁾²⁾³⁾	4.965	0.002
芍甘 2 组	9	3.00±0.71 ¹⁾	1.67±0.50 ¹⁾²⁾³⁾	5.657	<0.001
芍甘 3 组	9	3.11±0.60 ¹⁾	1.56±0.73 ¹⁾²⁾³⁾	8.854	<0.001
芍甘 4 组	8	3.13±0.64 ¹⁾	1.75±0.71 ¹⁾²⁾³⁾	7.514	<0.001
<i>F</i>		33.190	17.476		
<i>P</i>		<0.001	<0.001		

注:1)与假手术相比, $P<0.05$;2)与本组用药前比较, $P<0.05$;3)与模型组比较, $P<0.05$ 。

2.3 脊髓组织内谷氨酸、 γ -氨基丁酸及 5-羟色胺水平的比较

与假手术组比较,模型组脊髓组织内谷氨酸水平升高, γ -氨基丁酸及 5-羟色胺水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较,巴氯芬组与不同芍药甘草汤配比组脊髓组织内谷氨酸水平有不同程度降

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,所有实验数据均满足或近似满足正态分布,采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示。治疗前后大鼠肌张力变化情况采用配对样本 *t* 检验,各组组间比较采用单因素方差分析(ONE-WAY ANOVA),组间的两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造模成功及存活情况

除了假手术的 10 只大鼠外,此次研究共对 70 只大鼠进行脊髓损伤造模,术后 5 只未出现痉挛,3 只死亡,随机去除 2 只后对剩余 60 只进行随机分组。连续灌胃 3 周后模型组、芍甘 2 组与芍甘 3 组各死亡 1 只,巴氯芬组、芍甘 1 组与芍甘 4 组各死亡 2 只。故最后各组实际参与研究的大鼠数为:假手术组 10 只,模型组 9 只,巴氯芬组 8 只,芍甘 1 组 8 只,芍甘 2 组 9 只,芍甘 3 组 9 只,芍甘 4 组 8 只。

2.2 大鼠肌张力变化情况

用药前,与假手术相比,其余各组术后肌张力有明显的升高($P<0.05$),且各组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),存在可比性。用药 3 周后,除假手术组与模型组外,其余各组肌张力较用药前有明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组相比,巴氯芬组、芍甘 1,2,3,4 组肌张力有不同程度降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且芍甘 3 组(芍药:甘草=3:1)降低程度最为明显,但与巴氯芬组、芍甘 1 组、芍甘 2 组与芍甘 4 组相比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

低,但差异无统计学意义($P>0.05$);而 γ -氨基丁酸与 5-羟色胺水平有不同程度的升高,差异有统计学意义($P<0.05$),其中芍甘 3 组(芍药:甘草=3:1)的 γ -氨基丁酸与 5-羟色胺水平升高幅度最为明显,并与芍甘 1 组(芍药:甘草=1:1)相比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表2 各组肌痉挛大鼠用药3周后脊髓组织内谷氨酸、 γ -氨基丁酸、5-羟色胺水平的比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	谷氨酸	γ -氨基丁酸	5-羟色胺
假手术组	10	1.35 \pm 0.16	1.46 \pm 0.16	45.70 \pm 7.82
模型组	9	1.61 \pm 0.21 ¹⁾	1.19 \pm 0.14 ¹⁾²⁾	34.06 \pm 9.60 ¹⁾²⁾
巴氯芬组	8	1.47 \pm 0.15	1.61 \pm 0.15 ¹⁾²⁾	52.70 \pm 8.77 ²⁾
芍药1组	8	1.54 \pm 0.17 ¹⁾	1.52 \pm 0.16 ²⁾³⁾	43.41 \pm 9.06 ²⁾³⁾
芍药2组	9	1.48 \pm 0.16	1.62 \pm 0.15 ¹⁾²⁾	50.99 \pm 8.57 ²⁾
芍药3组	9	1.44 \pm 0.19	1.68 \pm 0.17 ¹⁾²⁾	55.12 \pm 9.72 ¹⁾²⁾
芍药4组	8	1.52 \pm 0.18 ¹⁾	1.56 \pm 0.18 ²⁾	46.72 \pm 9.49 ²⁾
<i>F</i>		2.014	9.462	5.398
<i>P</i>		0.080	<0.001	<0.001

注:1)与假手术组相比, $P<0.05$;2)与模型组相比, $P<0.05$;3)与芍药3组相比, $P<0.05$ 。

3 讨论

脊髓损伤后肌痉挛是以速度依赖的紧张性牵张反射(肌张力)增高、腱反射亢进、阵发性挛缩和肌强直为特征的运动功能障碍疾病。其发生是由脊髓上各种抑制神经通路兴奋性的改变和运动神经元兴奋性的增强而致,谷氨酸、 γ -氨基丁酸、5-羟色胺作为参与兴奋传导的主要神经递质在其过程中发挥着重要作用^[3-4]。谷氨酸是大脑和脊髓中最丰富的一种兴奋类神经递质,当谷氨酸神经元受到刺激时,它由突触小泡释放并与突触后膜上的 AMPA、NMDA 受体发生特异性结合,使 Na^{2+} 通道打开, Na^{2+} 内流诱发支配肌纤维的 α 运动神经元兴奋,引起骨骼肌的收缩^[5]。 γ -氨基丁酸是中枢神经系统中最常见的抑制性神经递质,它能够与突触后膜上的 GABA-A、GABA-B、GABA-C 受体特异性结合, GABA-A 与 GABA-C 受体属于配体门控制的 Cl^{2-} 通道,在激活后打开并允许 Cl^{2-} 流入细胞内,使突触后神经元趋向负性或超极化,从而抑制动作电位的产生;而 GABA-B 受体则通过 G 蛋白激活 Ca^{2+} 、 K^{+} 通道,使带正电的 K^{+} 与 Ca^{2+} 从细胞中流出,进一步引起细胞膜的超极化以抑制神经元的兴奋^[6]。5-羟色胺是一种重要的调节类神经递质, Perrier 等^[7] 研究发现低浓度的 5-羟色胺能够激活突触内的特异性受体,促进 Ca^{2+} 通道的开放和增加运动神经元的兴奋性,而高浓度的 5-羟色胺则更好地激活突触外的特异性受体,抑制 Na^{2+} 通道和阻断动作电位的产生; Allain 等^[8] 与 Hasuo 等^[9] 研究发现 5-羟色胺还可以通过控制 Ca^{2+} 浓度来影响兴奋类神经递质谷氨酸以及抑制类神经递质 γ -氨基丁酸的释放,从而更好地维持肌张力的平衡。基于上述理论基础,本研究选取谷氨酸、 γ -氨基丁酸、5-羟色胺作为肌痉挛改善指标进行观测。

脊髓损伤后肌痉挛在中医学属“筋病”“痉症”范畴^[10],《临证指南医案·痉厥》有云“五液劫尽,阳气与内风鸱张,遂变为痉……津液受劫,肝风内鼓,是发痉之原”,痉挛的产生是由肝风内动、气血津液亏虚而不

能濡养筋脉而致,故治疗应以平肝息风、滋阴养血为主。芍药甘草汤由芍药、甘草两味中草药组成,被古代医家尊崇为舒缓痉挛的经典名方,芍药酸苦微寒,入肝经,具有平抑肝阳、敛阴生津之效,甘草味甘,入脾经,拥有缓急止痛、补气养血之功,两者相配伍,酸甘化阴,调和肝脾、滋阴养血,能够治疗由阴血、津液亏虚、筋失濡养所导致的筋肉拘急、挛缩等症。张仲景最初创立该方的目的是为了治疗伤寒误汗后脚挛急之症,后世医家对其进行了应用扩展,现多用于脑卒中及脊髓损伤等中枢性肌痉挛的治疗^[11-13]。现代医学对芍药甘草汤的研究发现,芍药与甘草的不同配伍比例会引起黄酮类、皂苷类及多糖类等化学成分的表达改变,从而影响自身的抗炎、镇痛、解痉效果^[14-15]。杨艳等^[16] 探讨不同配伍比例的芍药甘草汤对豚鼠离体回肠平滑肌的解痉疗效,结果显示当其配伍比例由 1:1 逐渐增高至 6:1 时,肠平滑肌的频率和肌张力呈递减趋势;杨旭等^[17] 在芍药甘草汤对脑卒中性肌张力增高大鼠解痉止痛最佳配比的筛选研究中发现,其改善神经行为障碍的最佳配比为 1:1,而降低肌张力与缓解疼痛的最佳配比则为 3:1。

本实验依据古代及现代研究所应用的芍药甘草汤的配比情况^[18-19],在保持药物浓度一致的情况下,分别选择配比为 1:1, 2:1, 3:1 和 6:1 的芍药甘草汤对脊髓损伤后肌痉挛大鼠进行研究,基于巴氯芬为目前治疗肌痉挛的主要药物^[20],本实验也纳入比较。实验结果显示,巴氯芬组、芍药(1, 2, 3, 4)组在服药 3 周后肌张力均有不同程度降低,差异有统计学意义,且芍药 3 组(芍药:甘草=3:1)的降低程度最为明显,但与巴氯芬组、芍药 1 组、芍药 2 组及芍药 4 组相比差异无统计学意义。在 5-羟色胺、谷氨酸、 γ -氨基丁酸等神经递质改变方面,巴氯芬组及不同芍药甘草汤配比组与模型组相比脊髓组织内谷氨酸的水平均有不同程度降低,但差异无统计学意义;而 γ -氨基丁酸与 5-羟色胺的水平有不同程度的升高,差异有统计学意义,其中芍药 3 组(芍药:甘草=3:1)的 γ -氨基丁酸与 5-羟色胺水平升

高幅度最为明显,并与芍药 1 组(芍药:甘草=1:1)相比差异有统计学意义。

对于大鼠脊髓模型的构建,常用方法有打击法、钳夹法、缺血损伤再灌注法以及脊髓横断法^[21]。魏卫兵等^[22]通过对大鼠脊髓损伤模型造模方式的网状 Meta 分析发现,脊髓横断法具有较高的造模成功率,但同时也具有较高的术后死亡率。本研究采用脊髓半横断法,在半横断脊髓后立即滴加一滴无水乙醇减慢脊髓愈合速度,确保造模成功的同时最大程度上保留了脊髓的部分功能,提高了大鼠的存活率。

本实验结果证明芍药甘草汤能够通过提高脊髓损伤后组织内 5-羟色胺与 γ -氨基丁酸的含量来改善肌痉挛的状态,当芍药、甘草配比为 3:1 时,5-羟色胺与 γ -氨基丁酸的含量变化最为明显,其舒缓痉挛效果最佳。本研究的发现为今后基于该方的实验研究、临床试验以及药物萃取提供了一定依据,但由于本研究并未对芍药甘草汤缓解肌痉挛的具体药物成分进行分析,同时芍药甘草汤在神经递质调控方面也存在复杂性与多重性,因此基于芍药甘草汤的研究仍需进一步深入。

参考文献

- [1] FIELD-FOTE E C, FURBISH C L, TRIPP N E, et al. Characterizing the experience of spasticity after spinal cord injury: a national survey project of the spinal cord injury model systems centers[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2022, 103(4): 764-772.
- [2] 马秋云,王正田,马崇,等. 悬吊运动训练联合黄芪桂枝五物汤治疗不完全性脊髓损伤的效果研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(3): 21-25.
- [3] 唐祎周,刘双岭,张翀,等. 脊髓损伤后肌痉挛的中西医结合机制及治疗的研究概况[J]. 中医药学报, 2021, 49(9): 102-105.
- [4] ROY R R, EDGERTON V R. Neurobiological perspective of spasticity as occurs after a spinal cord injury[J]. Experimental Neurology, 2012, 235(1): 116-122.
- [5] JI B, WOJTAS B, SKUP M. Molecular identification of pro-excitogenic receptor and channel phenotypes of the deafferented lumbar motoneurons in the early phase after set in rats[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(19): 11133.
- [6] BHAGWANI A, CHOPRA M, KUMAR H. Spinal cord injury provoked neuropathic pain and spasticity, and their gabaergic connection[J]. Neurospine, 2022, 19(3): 646-668.
- [7] PERRIER J, COTEL F. Serotonergic modulation of spinal motor control[J]. Current Opinion in Neurobiology, 2015, 33: 1-7.
- [8] ALLAIN A, SÉGU L, MEYRAND P, et al. Serotonin controls the maturation of the GABA phenotype in the

- ventral spinal cord via 5-HT1B receptors[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1198(1): 208-219.
- [9] HASUO H, MATSUOKA T, AKASU T. Activation of presynaptic 5-hydroxytryptamine 2A receptors facilitates excitatory synaptic transmission via protein kinase C in the dorsolateral septal nucleus[J]. The Journal of Neuroscience, 2002, 22(17): 7509-7517.
- [10] 谭明生. “病证结合,从督论治”颈脊髓损伤的思考[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(2): 1-2.
- [11] 黄勇,杨晓姣,申震,等. 芍药甘草汤对脊髓抑制性神经递质及大鼠脊髓损伤后肌痉挛的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4200-4203.
- [12] 李宇霄,李润桥,付思慧,等. 基于网络药理学和分子对接探讨芍药甘草汤治疗脑梗死后痉挛性偏瘫的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(23): 4027-4035.
- [13] 王亚楠,刘凯,王秀珍,等. 加味芍药甘草汤联合毫火针治疗中风后上肢痉挛性瘫痪的临床观察[J]. 中医药学报, 2022, 50(8): 64-68.
- [14] XU C, WANG P, WANG Y, et al. Pharmacokinetic comparisons of two different combinations of Shaoyao-Gancao Decoction in rats: competing mechanisms between paeoniflorin and glycyrrhetic acid[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 149(2): 443-452.
- [15] WANG Y, XU C, WANG P, et al. Pharmacokinetic comparisons of different combinations of Shaoyao-Gancao-Decoction in rats: simultaneous determination of ten active constituents by HPLC-MS/MS[J]. Journal of Chromatography B, 2013, 932: 76-87.
- [16] 杨艳,李东华,王洋,等. 大剂量使用芍药与甘草配伍解痉作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 347-349.
- [17] 杨旭,王景霞,张建军,等. 芍药甘草汤对中枢性肌张力增高大鼠解痉止痛最佳配比的筛选研究[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(1): 33-36.
- [18] 陈思敏,吴秀艳. 基于临床医案探讨芍药甘草汤证的辨治规律[J]. 新中医, 2022, 54(11): 30-35.
- [19] 曲缘章,马生军,朱广伟,等. 芍药甘草汤的历史沿革与现代研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 216-225.
- [20] DIETZ N, WAGERS S, HARKEMA S J, et al. Intrathecal and oral baclofen use in adults with spinal cord injury: a systematic review of efficacy in spasticity reduction, functional changes, dosing, and adverse events[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2023, 104(1): 119-131.
- [21] 黄勇,周英杰. 大鼠脊髓损伤模型研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(3): 594-596.
- [22] 魏卫兵,周宾宾,李波霖,等. 脊髓损伤大鼠模型造模方式选择的网状 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(12): 1949-1954.