

莪术二酮溶解大鼠深静脉血栓的纤溶作用



史寒冰¹, 张腾¹, 杜珊¹, 管毓萱^{2,3}, 黄燕³, 夏泉^{1,3}

1. 安徽医科大学药学院 (合肥 230032)
2. 安徽医科大学中西医结合学系 (合肥 230022)
3. 安徽医科大学第一附属医院药剂科 (合肥 230022)

【摘要】目的 探讨莪术二酮是否通过溶栓作用来抑制大鼠深静脉血栓 (DVT) 的形成。**方法** 将 25 只大鼠随机分为 5 组: 正常对照组、假手术组、模型组、莪术二酮低 (60 mg/kg) 和高 (120 mg/kg) 剂量组, 每组 5 只。采用下腔静脉结扎模型, 给药 1 周后腹主动脉取血于枸橼酸钠抗凝管内, 检测各组大鼠纤维蛋白降解产物 (FDP)、D-二聚体 (D-D)、纤溶酶原激活物抑制因子 (PAI)-1、纤溶酶原 (PLG) 等纤溶指标; 检测下腔静脉血栓重量和重量长度比值; 苏木素-伊红 (HE) 染色法检测大鼠下肢静脉血栓的形成; Western Blot 实验检测下腔静脉组织核因子 (NF)- κ B 蛋白表达。**结果** 各组大鼠血浆 FDP 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与模型组比较, 莪术二酮给药组大鼠血浆 D-D 水平含量升高, PAI-1、PLG 水平含量下降, 且高剂量莪术二酮给药组的纤溶作用优于低剂量给药组 ($P<0.05$); 与模型组相比, 莪术二酮给药组血栓重量/重量长度比、血栓重量、NF- κ B 蛋白表达量降低 ($P<0.05$)。**结论** 莪术二酮可能通过影响纤溶调节因子, 从而抑制大鼠 DVT 的形成。

【关键词】 莪术二酮; 深静脉血栓; 纤溶; 抗血栓; D-二聚体

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A

Fibrinolytic effect of curdione in dissolving deep vein thrombosis in rats

SHI Hanbing¹, ZHANG Teng¹, DU Shan¹, GUAN Yuxuan^{2,3}, HUANG Yan³, XIA Quan^{1,3}

1. School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

2. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230022, China

3. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: XIA Quan, Email: xiaquan2010@163.com

【Abstract】Objective To investigate whether curdione inhibits the formation of deep vein thrombosis (DVT) in rats through thrombolytic effects. **Methods** Twenty-five rats were randomly divided into five groups, the normal control group, the sham operation group, the model group, the low dose group of curdione (60 mg/kg) and the high dose group of curdione (120 mg/kg), with five rats in each group. Using the inferior vena cava ligation model, blood was taken from the pulmonary aorta in a sodium citrate anticoagulant tube one week after drug administration. The coagulation and fibrinolytic indexes Fibrin Degradation Products, (FDP), D-dimer (D-D),

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202406061

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174011)

通信作者: 夏泉, 博士, 主任药师, 副教授, Email: xiaquan2010@163.com

plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 and plasminogen (PLG) were detected in each group; the thrombus weight/weight-length ratio was detected; and the formation of venous thrombus in the lower limbs of rats was detected by hematoxylin-eosin (HE) staining nuclear factor; NF- κ B protein expression in inferior vena cava tissues was detected by Western Blot assay. **Results** There was no significant difference in plasma FDP levels among groups of rats ($P>0.05$); compared with the model group, the plasma FDP and D-D levels of rats in each dosing group were increased, the plasma PAI-1 and PLG levels were elevated, and the fibrinolytic effect was better in the group with high dose of curdione administration than in the group with low dose of curdione administration ($P<0.05$); compared with the model group, the thrombus weight/weight-length ratio, the thrombus mass and NF- κ B protein expression in the curdione dosing group were decreased. **Conclusion** Curdione can inhibit the formation of DVT in rats by influencing the fibrinolytic regulators.

【Keywords】 Curdione; Deep venous thrombosis; Fibrinolysis; Antithrombosis; D-dimer

深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 是血液在深静脉内异常凝结, 引起静脉回流障碍所导致的, 属于中医学“股肿”和“瘀血流注”范畴^[1]。在大多数情况下, DVT 发生在下肢, 症状主要表现为腿部的疼痛、肿胀、红斑以及浅静脉扩张^[2]。随着病情的加重, 血栓可能从起始处分离, 形成栓子后通过静脉血流进入心脏及肺部, 严重情况下可导致心肺衰竭或死亡^[3]。静脉血栓栓塞通常表现为下肢 DVT 形成或肺栓塞, 影响多达 5% 的人口, 已成为心血管患者致死的主要病因^[4]。目前治疗 DVT 的主要手段分别是抗凝和溶栓。单纯抗凝治疗只能延缓血栓形成, 并不能彻底清除血栓^[5]。尿激酶和组织型纤溶酶原激活剂等常用纤溶药物, 在用药时可能伴随着出血并发症, 严重限制其进一步的使用^[6]。而防治 DVT 的中药大多为活血祛瘀、清热燥湿药物, 与静脉血栓形成的基本病机相呼应, 且有着不良反应小、药物作用靶点多等优点, 具有良好的应用前景^[7]。

莪术是具有“行气破血”功效的活血化瘀中药, 莪术二酮是从莪术提取物莪术油中分离的一种倍半萜类化合物。研究显示, 莪术二酮可以通过磷酸腺苷依赖的蛋白激酶、黏着斑蛋白、踝蛋白等蛋白影响了整合素 α IIb β 3 [糖蛋白 IIb/IIIa (CD41/CD61) 复合物] 的活化进而影响血小板的基本功能^[8]。有研究报道莪术二酮也可以抑制异丙肾上腺素诱导的心肌梗死死亡, 但对于溶栓作用有待进一步研究^[9]。由于抗凝、抗血小板和纤溶是抗血栓作用的主要途径, 因此本研究通过检测莪术二酮灌胃给药后大鼠体内纤维蛋白降

解产物 (fibrinogen degradation products, FDP)、D-二聚体 (D-dimer, D-D)、纤溶酶原激活物抑制物 (plasminogen activator inhibitor, PAI)-1 和纤溶酶原 (plasminogen, PLG) 等纤溶指标, 探讨其是否具有通过除抗凝外的溶栓作用来抑制 DVT 的形成, 从而为临床 DVT 的中医药防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 实验动物

SD 雄性大鼠, 25 只, 200~250 g, SPF 级, 购自辽宁长生生物技术股份有限公司, 生产许可证号: SCXK (辽) 2020-0001。常规饲养 1 周适应环境后开始实验。本研究经安徽医科大学实验动物伦理委员会批准 (批件号: LLSC20210668)。

1.2 材料

1.2.1 主要仪器

FA2004 型电子天平 (上海恒平科学仪器有限公司); KDC-1044 低速离心机 (安徽中科中佳科学仪器有限公司); ZT-12M 生物组织自动脱水机 (湖北亚光医用电子技术有限公司); YB-7LF 生物组织包埋机 (湖北亚光医用电子技术有限公司); RM2016 徕卡切片机 (德国 Leica 公司); YT-7FB 生物组织摊烤片机 (湖北亚光医用电子技术有限公司); DHG-9070 电热恒温鼓风干燥箱 (上海三发科学仪器有限公司); Panoramic SCAN 玻片扫描仪 (匈牙利 3DHISTECH 公司); System CS5100 全自动血凝分析仪 (日本希森美康公司); Synergy H4 酶标仪 (美国 Bio-Tek 公司)。

1.2.2 主要药品与试剂

莪术二酮（成都德思特生物技术有限公司，货号：13657-68-6，纯度>99.9%）；吐温 80（Biosharp，货号：BS118）；苏木素染液、醇溶伊红染液（Ebiogo，货号分别为 B006、B005）；血浆 PAI-1 试剂盒、PLG 试剂盒（上海酶联生物科技有限公司，货号分别为 YJ003024、YJ300360）；兔抗核因子（nuclear factor, NF）- κ B 抗体（成都正能生物技术有限责任公司，货号：310099）；鼠抗 GAPDH 抗体（武汉三鹰生物技术有限公司，货号：60004-1-Ig）。

1.3 方法

1.3.1 动物分组及模型制备

SD 大鼠随机等分为 5 组，分别为正常对照组、假手术组、模型组、莪术二酮低剂量组（60 mg/kg）和高剂量组（120 mg/kg），每组 5 只。各组术前 12 h 禁食，异氟烷麻醉后仰卧位脱毛，消毒腹部。模型组及给药组沿腹部正中中线纵切 2~3 cm，于左肾静脉下 2 mm 分离出下腔静脉和腹主动脉，同直径 0.3 mm 的玻璃管一同结扎，再缓慢抽出；最后结扎肾静脉到髂静脉之间的分支静脉，3-0 缝合线缝合腹部并消毒；术后用暖垫保暖至大鼠清醒；假手术组仅分离下腔静脉与腹主动脉，不结扎^[10]。莪术二酮溶于 10% 吐温 80，术后第 1 天各给药组连续灌胃 1 周，1 次/d；正常对照组、假手术组和模型组均灌胃等量溶剂。

1.3.2 一般指标检测

在造模结束并给药 1 周后，异氟烷麻醉，沿腹部正中纵切，分离腹主动脉与下腔静脉，用剪刀取出形成的血栓部位，滤纸吸取血栓上残留的血液，对大鼠形成的下腔静脉血栓重量及长度进行测量记录。

1.3.3 大鼠血清 FDP、D-D 检测

大鼠麻醉后腹主动脉取血于枸橼酸钠抗凝管内，使用全自动凝血分析仪检测枸橼酸钠抗凝管中 FDP、D-D 含量。

1.3.4 酶联免疫吸附法测定大鼠血浆 PAI-1、PLG 含量

取大鼠全血于枸橼酸钠抗凝管中，1 861 \times g 离心 30 min 得到血浆，按试剂盒说明书加入待检血浆样品 10 μ L、抗体、酶结合物、显色底物、终止液，于 450 nm 波长测定吸光度并绘制标准曲线，根据标准曲线方程计算出血浆中 PAI-1、PLG 含量。

1.3.5 组织病理检测

将取出的下腔静脉血栓在 PBS 溶液中洗涤后，放入 4% 多聚甲醛中固定 24 h，进行石蜡包埋切片。用二甲苯将切片脱蜡，放入苏木素浸染 5 min，1% 盐酸乙醇分化数秒，饱和碳酸锂溶液蓝华数秒，流水冲洗干净后用 95% 乙醇脱色 2 min，将切片放入伊红染液浸染 3 min，流水洗去伊红染液后用梯度乙醇脱水，二甲苯透明后用中性树胶封片。使用玻片扫描仪扫描并用 CaseViewer 软件观察结果。

1.3.6 Western Blot 分析 NF- κ B 蛋白表达

收集各组大鼠的下腔静脉组织，取各组 25 mg 组织加入裂解液后研磨，在 4 $^{\circ}$ C 条件下 14 167 \times g 离心 20 min，取上清加入 loading buffering（5 \times ），100 $^{\circ}$ C 金属浴 10 min 即得到提取的总蛋白。经 BCA 定量后，取蛋白样品 30 μ g，进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶（SDS-PAGE）电泳，将分离出的蛋白转移到 PVDF 膜上，封闭 1 h 后，TBST 清洗 3 次，与一级抗体 NF- κ B（稀释比例：1 : 1 000）共同在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜，过氧化酶偶联山羊抗兔二抗（稀释比例：1 : 2 000）室温孵育 1 h，通过增强型化学发光试剂在凝胶系统下成像，使用 Image J 软件分析蛋白条带。

1.4 统计学分析

应用 GraphPad Prism 8.0.2 统计软件进行数据分析并绘图，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组之间的比较采用 *t* 检验，组间差异比较采用单因素方差分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠血栓形态观察

大鼠腹主动脉取血后，分离出腹主动脉与下腔静脉，肉眼可明显观察到血栓在模型组手术部位形成，正常对照组与假手术组无血栓形成（图 1），各组大鼠血栓重量及长度见图 2A 和图 2B。图 2C 为血栓重量/重量长度比值的分析结果，与模型组相比，莪术二酮给药组具有降低血栓重量（图 2A）以及血栓重量长度比值（图 2C）的药效作用。低剂量给药组的血栓长度重量比值与模型组比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），但较模型组血栓重量显著性降低（ $P < 0.05$ ）。

2.2 大鼠血浆 FDP、D-D 水平比较

当体内纤溶系统活性增强时，在 PLG 的作用下血栓的组成部分会降解出各种产物，如 FDP、D-D

等，因此血浆中 FDP、D-D 水平升高^[11]。本实验取造模给药 1 周后时间点的大鼠血浆作 FDP 和 D-D 水平分析。结果显示，正常对照组、莪术二酮给药组与模型组相比，血浆 FDP 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)；与模型组相比，莪术二酮给药组中血浆 D-D 水平显著升高 ($P<0.05$)。具体见图 3。



图1 各组大鼠静脉血栓形态

Figure 1. Morphology of venous thrombosis in each group of rats

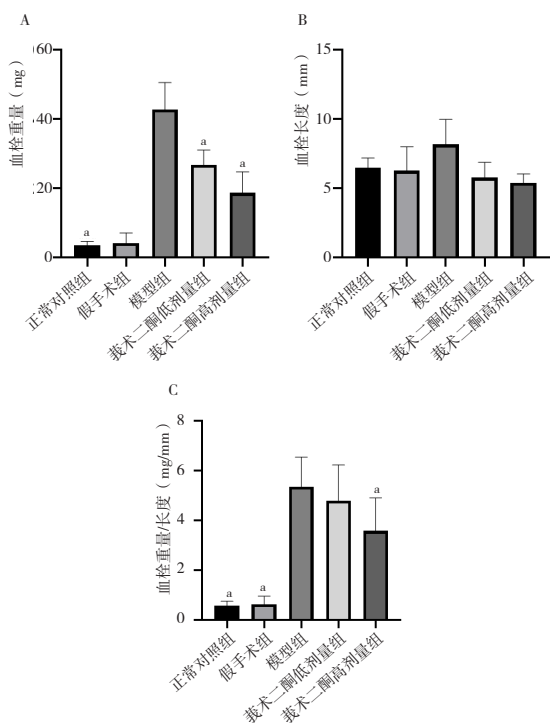


图2 药物干预对静脉血栓重量 (A)、长度 (B) 和重量长度比值 (C) 的影响

Figure 2. Effect of pharmacologic intervention on the weight (A), length (B) and weight-length ratio (C) of venous thrombi

注：与模型组比较， $^{\circ}P<0.05$ 。

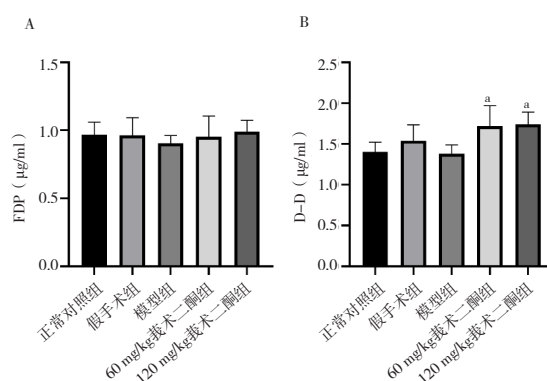


图3 大鼠血浆FDP (A)、D-D (B) 水平

Figure 3. Plasma FDP (A) and D-D (B) levels in rats

注：与模型组比较， $^{\circ}P<0.05$ 。

2.3 大鼠血浆PAI-1、PLG水平比较

纤溶系统主要由 PAI-1 和 PLG 等调节因子组成，PAI-1 可以与组织型纤溶酶原激活物 (tPA) 形成特异性的复合物抑制 PLG 的激活，导致纤维蛋白溶解受损^[12]。血浆中高水平的 PAI-1 与血栓形成的风险相关，抑制其活性有助于溶栓治疗^[13-14]。模型组血浆 PAI-1 与 PLG 水平相较于假手术组升高，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)，大鼠体内处于血栓形成状态；莪术二酮给药组与模型组相比 PAI-1、PLG 水平显著下降 ($P<0.05$)。具体见图 4。

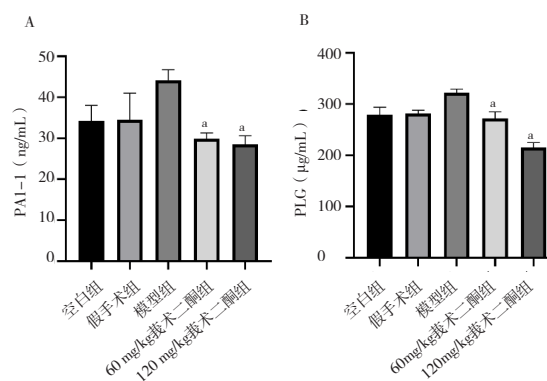


图4 大鼠血浆PAI-1、PLG水平

Figure 4. Plasma PAI-1 (A) and PLG (B) levels in rats

注：与模型组比较， $^{\circ}P<0.05$ 。

2.4 大鼠下腔静脉血栓模型的HE染色病理特征

HE 染色后，正常对照组与假手术组血管内皮细胞结构完整，无明显血细胞聚集及血栓形成；模型组血栓 (绿色箭头) 部分附着于血管壁，且

有大量炎症细胞（黄色箭头）附着；莪术二酮给药组血栓与管壁的距离较远，血凝块间见少量炎症细胞，有未形成栓子的血细胞聚集（蓝色箭头）部位。具体见图5。

2.5 下腔静脉血栓组织中NF-κB蛋白表达

DVT 多与体内炎症介质的过度表达有关，其

中NF-κB在调节炎症中起关键作用^[10]。与正常对照组相比，模型组大鼠静脉血栓组织中NF-κB蛋白表达水平明显升高，莪术二酮给药组中NF-κB蛋白的表达量随着剂量的增加而减少($P < 0.05$)。具体见图6。

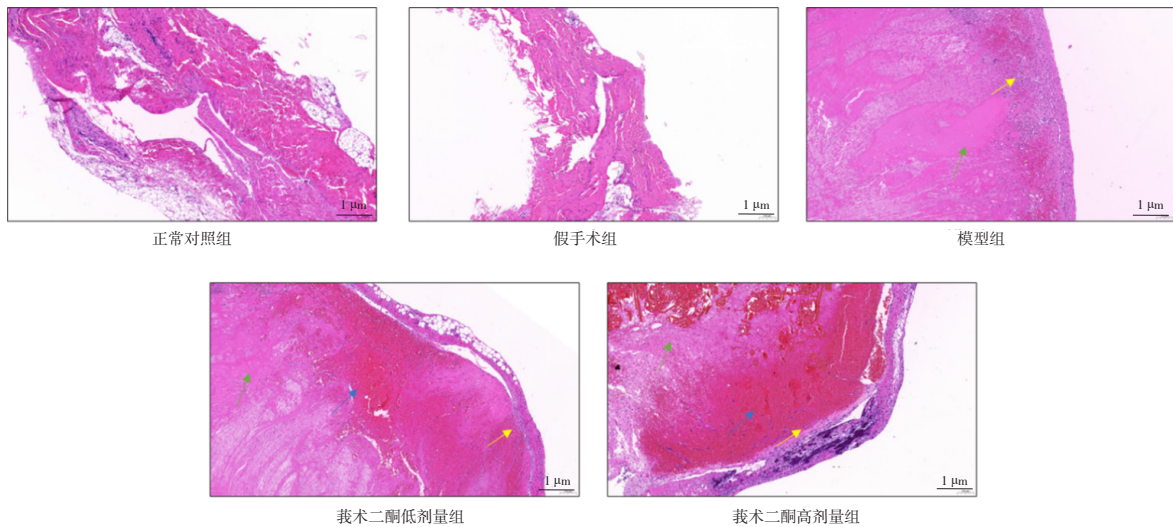


图5 各组大鼠下腔静脉血栓组织病理情况（HE染色，10×）

Figure 5. Pathological changes of inferior vena cava thrombosis tissue in each group of rats, (HE staining, 10x)

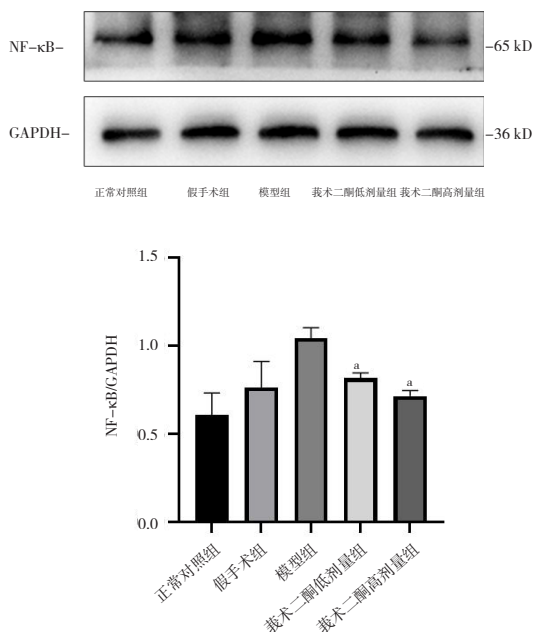


图6 各组大鼠静脉血栓组织中NF-κB蛋白表达比较

Figure 6. Comparison of NF-κB protein expression in venous thrombus tissues of rats in various groups

注：与模型组比较，^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

DVT是周围血管疾病中的常见病和多发病，影响患者的生活和工作，更严重会伴随肺栓塞和死亡^[15-16]。因此，积极预防和治疗下肢DVT具有重要的临床意义和研究价值。

中医学认为DVT与气滞、瘀血、湿热等因素有关，气滞导致深静脉血液运行不畅，血流速度减慢，血液瘀滞而形成血栓^[17]。已知一些中药具有良好的抗凝血和抗血栓作用，因而可能在预防和治疗DVT方面具有独特的优势和疗效^[7]。莪术最早以“蓬莪茂”之名载于《本草拾遗》，为姜科植物蓬莪术，广西莪术或温郁金的干燥根茎，能行气破血、消积止痛^[18]。莪术二酮为莪术挥发油中主要活性成分，具有抗血小板聚集和抗血栓作用，并能显著延长凝血时间，但其抗血栓机制有待进一步研究^[19]。因此，本研究通过构建大鼠下肢DVT模型，观察莪术二酮抑制血栓形成的作用机制。

目前临床常用诊断DVT的方法有彩色多普勒超声、静脉造影检测、检测血液中FDP和D-D

水平^[20]。纤溶系统在 DVT 形成中发挥重要作用，主要包括 PLG、纤溶酶、纤溶酶原激活物和纤溶抑制剂，其中最基本和核心的成分是 PLG。血栓形成后 PLG 会在纤溶酶原激活剂的作用下转变为纤溶酶，进而降解纤维蛋白（原）及其他蛋白^[14]。本实验结果表明，莪术二酮能够显著抑制大鼠下腔静脉血栓的形成，升高血浆中 D-D 水平并降低 PAI-1、PLG 水平，推测其可能通过影响纤溶系统中的调节因子而发挥抗血栓作用。

有研究表明，免疫炎症反应参与了 DVT 形成的全过程^[21]。如有研究证实，DVT 患者体内白细胞介素（interleukins, IL）-6 水平的明显增加^[22]。目前已有报道证明莪术二酮在抗炎方面有着显著作用^[23]。NF- κ B 为核转录因子，能调控多种细胞因子的表达，如 IL-6、IL-1、肿瘤坏死因子- α 等，在各种抗炎和促炎信号中发挥关键作用^[24]。本实验通过 Western Blot 方法验证了莪术二酮对于下腔静脉组织血栓中 NF- κ B 蛋白表达的下调作用，推测其可能通过抑制 NF- κ B 发挥抗炎作用。本研究不足之处在于未深入探讨莪术二酮对于 DVT 患者 NF- κ B 炎症信号通路之间的相互关系。

综上所述，莪术二酮可以通过增强大鼠体内的纤溶系统活性来发挥抗血栓作用，同时莪术二酮具有的抗炎作用有着重要的研究价值，为临床预防和治疗 DVT 提供了理论依据。

参考文献

- 张筱杉, 张玥, 季博, 等. 基于数据挖掘的深静脉血栓形成动物模型建立与分析 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7272-7279. [Zhang XS, Zhang Y, Ji B, et al. Establishment and analysis of deep vein thrombosis animal models based on data mining[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2021, 52(23): 7272-7279.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.021](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.021).
- Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, et al. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management[J]. Med J Aust, 2019, 210(11): 516-524. DOI: [10.5694/mja2.50201](https://doi.org/10.5694/mja2.50201).
- Wenger N, Sebastian T, Engelberger RP, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: similar but different[J]. Thromb Res, 2021, 206: 88-98. DOI: [10.1016/j.thromres.2021.08.015](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.08.015).
- Duffett L. Deep venous thrombosis[J]. Ann Intern Med, 2022, 175(9): ITC129-ITC144. DOI: [10.7326/aitc202209200](https://doi.org/10.7326/aitc202209200).
- 李宗轩, 刘向东, 李云松, 等. 血栓清除术治疗下肢深静脉血栓形成的研究进展 [J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2024, 10(1): 65-70. [Li ZX, Liu XD, Li YS, et al. Research progress of thrombectomy in the treatment of lower extremity deep venous thrombosis[J]. Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2024, 10(1): 65-70.] DOI: [10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2024.01.14](https://doi.org/10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2024.01.14).
- 唐明青, 胡承佳, 许瑞安. 纤溶药物出血机制的进展及分析 [J]. 药学学报, 2023, 58(6): 1521-1527. [Tang MQ, Hu CJ, Xu RA. Progresses and analysis in fibrinolytic drugs induced hemorrhage[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2023, 58(6): 1521-1527.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2023-0526](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2023-0526).
- 仲瑞雪, 季欧, 吴传红, 等. 基于数据挖掘及网络药理学探讨中药治疗深静脉血栓用药规律及机制研究 [J]. 食品与药品, 2022, 24(6): 513-518. [Zhong RX, Ji O, Wu CH, et al. Study on medication rule and action mechanism of traditional Chinese medicine for treatment of deep venous thrombosis based on data mining and network pharmacology[J]. Food and Drug, 2022, 24(6): 513-518.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-979X.2022.06.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-979X.2022.06.007).
- Fang H, Gao B, Zhao Y, et al. Curdione inhibits thrombin-induced platelet aggregation via regulating the AMP-activated protein kinase-vinculin/talin-integrin α IIb β 3 sign pathway[J]. Phytomedicine, 2019, 61: 152859. DOI: [10.1016/j.phymed.2019.152859](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152859).
- Wang H, Xie B, Shi S, et al. Curdione inhibits ferroptosis in isoprenaline-induced myocardial infarction via regulating Keap1/Trx1/GPX4 signaling pathway[J]. Phytother Res, 2023, 37(11): 5328-5340. DOI: [10.1002/ptr.7964](https://doi.org/10.1002/ptr.7964).
- 刘奕奕. 基于 NF- κ B 通路探讨脉络舒通丸改善深静脉血栓的作用及机制 [D]. 广州: 广东药科大学, 2022. DOI: [10.27690/d.cnki.ggdyk.2022.000004](https://doi.org/10.27690/d.cnki.ggdyk.2022.000004).
- 张惠姝, 张添, 张林铃, 等. 海洋双吡啶化合物溶解大鼠脑微血栓的纤溶作用 [J]. 中国海洋药物, 2023, 42(6): 41-47. [Zhang HS, Zhang T, Zhang LL, et al. Fibrinolytic effect of marine bisindole compounds in dissolving cerebral microthrombosis of rats[J]. Chinese Journal of Marine Drugs, 2023, 42(6): 41-47.] DOI: [10.13400/j.cnki.cjmd.2023.06.022](https://doi.org/10.13400/j.cnki.cjmd.2023.06.022).
- Chandrasekar B. Endogenous fibrinolysis inhibitors in acute coronary syndrome[J]. Am Heart J Plus, 2021, 10:

100058. DOI: [10.1016/j.ahjo.2021.100058](https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100058).
- 13 Urano T, Suzuki Y. Thrombolytic therapy targeting alpha 2-antiplasmin. *Circulation*[J]. 2017, 135(11): 1021–1023. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026884](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026884).
- 14 龙丽辉, 魏双, 刘青, 等. 漆黄素抗大鼠静脉血栓形成的作用及机制 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2024, 45(3): 383–387. [Long LH, Wei S, Liu Q, et al. Effect of fisetin against venous thrombosis in rats and its mechanism[J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)*, 2024, 45(3): 383–387.] DOI: [10.7652/jdyxb202403006](https://doi.org/10.7652/jdyxb202403006).
- 15 Kirkilesis G, Kakkos SK, Bicknell C, et al. Treatment of distal deep vein thrombosis[J]. *Emergencias*, 2022, 34(3): 220–221. DOI: [10.1002/14651858](https://doi.org/10.1002/14651858).
- 16 Kim KA, Choi SY, Kim R. Endovascular treatment for lower extremity deep vein thrombosis: an overview[J]. *Korean J Radiol*, 2021, 22(6): 931–943. DOI: [10.3348/kjr.2020.0675](https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0675).
- 17 王璐颖, 焦圣军. 中西医结合治疗下肢深静脉血栓研究进展 [J]. 光明中医, 2023, 38(16): 3263–3266. [Wang LY, Jiao SJ. General situation of research on integrated traditional Chinese medicine and western medicine in the treatment of deep vein thrombosis of lower extremity[J]. *Guangming Journal of Chinese Medicine*, 2023, 38(16): 3263–3266.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-8914.2023.16.057](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-8914.2023.16.057).
- 18 王艺涵, 金艳, 张卫, 等. 经典名方中莪术郁金姜黄片姜黄的本草考证 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1214–1229. [Wang YH, Jin Y, Zhang W, et al. Textual research on *Curcumae rhizoma*, *Curcumae radix*, *Curcumae longae rhizoma*, *Wenyujin rhizoma concisum* in Chinese classical prescriptions[J]. *Modern Chinese Medicine*, 2020, 22(8): 1214–1229.] DOI: [10.13313/j.issn.1673-4890.20200210005](https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20200210005).
- 19 王秀, 夏泉, 许杜娟, 等. 莪术中莪术二酮抗凝血和抗血栓作用的实验研究 [J]. 中成药, 2012, 34(3): 550–553. [Wang X, Xia Q, Xu DJ, et al. Experimental study on anticoagulant and antithrombotic effects of curdione in *Curcuma*[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2012, 34(3): 550–553.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2012.03.043](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2012.03.043).
- 20 李雯雯, 殷雨梅, 白洁, 等. 出凝血分子标志物在骨科术后下肢深静脉血栓形成的诊断价值 [J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(9): 918–921, 926. [Li WW, Yin YM, Bai J, et al. The value of coagulation molecular markers in the diagnosis of lower extremity deep vein thrombosis after orthopedic surgery[J]. *Journal of Ningxia Medical University*, 2022, 44(9): 918–921, 926.] DOI: [10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2022.09.010](https://doi.org/10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2022.09.010).
- 21 金星漂, 王钰乐, 贺爽, 等. 炎症免疫调节作为活血化瘀中药防治深静脉血栓新策略的探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2718–2727. [Jin XP, Wang YL, He S, et al. Inflammation-immune regulation as a new strategy for prevention and treatment of deep vein thrombosis by Chinese materia medica for invigorating circulation and removing blood stasis[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2019, 50(11): 2718–2727.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2019.11.032](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2019.11.032).
- 22 Salemi R, Gattuso G, Tomasello B, et al. Co-occurrence of interleukin-6 receptor α 358ala variant and high plasma levels of il-6: an evidence of il-6 trans-signaling activation in deep vein thrombosis (DVT) patients[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5): 681. DOI: [10.3390/biom12050681](https://doi.org/10.3390/biom12050681).
- 23 Yang K, Wu B, Wei W, et al. Curdione ameliorates sepsis-induced lung injury by inhibiting platelet-mediated neutrophil extracellular trap formation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110082. DOI: [10.1016/j.intimp.2023.110082](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110082).
- 24 晋兰, 吴琼, 梁金美琪, 等. 基于 NF- κ B 通路探究重楼皂苷 VII 的抗炎作用机制 [J]. 湖北医药学院学报, 2024, 43(1): 7–12, 17. [Jin L, Wu Q, Liang JM, et al. Anti-inflammatory mechanism of paris saponin VII via NF- κ B signaling pathway[J]. *Journal of Hubei University of Medicine*, 2024, 43(1): 7–12, 17.] DOI: [10.13819/j.issn.2096-708X.2024.01.002](https://doi.org/10.13819/j.issn.2096-708X.2024.01.002).

收稿日期: 2024 年 06 月 13 日 修回日期: 2024 年 08 月 26 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮