

• 综 述 •

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

金星漂^{1,2}, 王钰乐^{1,2}, 贺爽^{1,2}, 张砚^{1,2}, 朱彦^{1,2*}

1. 天津中医药大学 天津市现代中药重点实验室, 天津 300193

2. 天津国际生物医药联合研究院 中药新药研发中心, 天津 300457

摘 要: 深静脉血栓为临床常见并发症, 具有发病原因多样化、发病率高、致残率高和死亡率高的特点, 已经成为影响人类身体健康的重要因素之一。深静脉血栓形成一直以来被认为主要是凝血功能紊乱造成, 但机制尚不明确, 而近期越来越多的证据显示免疫系统调节和炎症反应也参与了该过程。活血化瘀中药在预防和治疗深静脉血栓方面发挥了独特的优势。对深静脉血栓的形成因素做简单概述, 重点探讨免疫细胞和血小板在深静脉血栓形成中的作用, 并分析和展望了具有免疫调节功能的中药在防治深静脉血栓形成中的前景, 以便为寻求更有效的治疗方法提供借鉴和参考。

关键词: 深静脉血栓; 中药; 形成机制; 免疫细胞; 血小板; 免疫调节

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)11-2718-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.11.032

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

JIN Xing-piao^{1,2}, WANG Yu-le^{1,2}, HE Shuang^{1,2}, ZHANG Yan^{1,2}, ZHU Yan^{1,2}

1. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Research and Development Center of Traditional Chinese Medicine, Tianjin International Joint Academy of Biotechnology & Medicine, Tianjin 300457, China

Abstract: Deep vein thrombosis (DVT) is a common clinical complication with diversified causes. The high morbidity, mortality and disability rate have made it become one of the important risk factors affecting human health. DVT has long been considered as blood coagulation disorder, but the pathogenesis is still unclear, and increasing evidence now demonstrate that immune system regulation and inflammatory processes are critically involved in DVT initiation and development. Chinese materia medica for invigorating circulation and removing blood stasis has a unique advantage in the prevention and treatment of DVT. Here, we briefly summarize the factors contributing the formation of deep venous thrombosis, especially the role of immune cells and platelet in DVT. Importantly, we also analyze and forecast the prospect of Chinese medicine with immunomodulatory effects in the prevention and treatment of DVT, hoping to shed new light on future development of more effective treatment for DVT and provide guidance of their clinical applications.

Key words: deep vein thrombosis; Chinese materia medica; formation mechanism; immune cells; platelet; immunomodulatory

深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 是指血液在深静脉内发生非自然的凝结, 从而引发静脉管腔内的血液回流障碍, 进而导致局部疼痛, 红肿和行动困难的一种疾病, 其中以下肢深静脉血栓最为常见, 但不仅局限于腿部。该病轻者会导致

残废、劳动能力受损, 重者会并发肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)。DVT 和 PE 共同被称为静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE), 严重的甚至会引起死亡。VTE 是继心肌梗死和卒中后患病率第 3 高的心血管病^[1], DVT 及其并发症成为世界范

收稿日期: 2019-01-14

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81873037); 国家自然科学基金项目 (81303144); 国家重点研发计划项目 (2018YFC1704500)

作者简介: 金星漂 (1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。Tel: 13920587725 E-mail: lgxingpiao0109@163.com

*通信作者 朱彦, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药理学。E-mail: yanzhu.harvard@icloud.com

围内致残和致死的主要原因之一。

不同于已被深入研究的动脉血栓，深静脉血栓形成的机制目前还处于探索阶段。DVT 长期以来被认为是血液凝固障碍导致，但最近研究表明免疫和炎症过程在 DVT 中也发挥了作用^[2]。已有大量文献报道，部分中药具有良好的抗凝血和抗血栓作用，故它们在预防和治疗 DVT 方面可能具有独特的优势和疗效。本文从国际上 DVT 机制最新研究进展入手，总结炎症免疫因素，特别是血细胞（免疫细胞和抗凝细胞）在 DVT 中的作用，提出具有炎症免疫调节功能中药作用于 DVT 的思路，以期为今后更好地防治深静脉血栓的形成与发展提供依据。

1 DVT 的形成因素

Virchow 在 1856 年提出的 DVT 的 3 大因素至今仍被各国学者所公认。而在随后的研究中，科研工作者又相继发现了更多形成 DVT 的因素。

1.1 血流滞缓

DVT 经常发生在静脉瓣膜处。静脉血液的回流靠胸腔负压、肌肉的收缩及静脉瓣膜防止血液反流来维持。当四肢肌肉不能正常收缩时，某些静脉的血流速度会减慢甚至完全停滞，从而引发 DVT。因此，静脉中的血流停滞是驱动特发性 DVT 的主要因素之一^[3]。

1.2 静脉内膜损伤

机体血管内皮细胞本身具有抗血栓的能力，血管内皮细胞受损伤后，可以使促凝物质增加，抗凝物质减少，为血栓形成提供了有利条件。静脉内膜的损伤可由直接损伤、感染或其他组织损伤等局部因素引发，临床上最常见的原因有静脉注射有刺激性的药物，如高渗性液体、某些抗生素及抗癌药以及在同一静脉处反复穿刺^[4]。静脉内膜损伤后释放出凝血因子、组织凝血质，启动外源性凝血途径，这些物质能引起血管收缩和细胞损伤，甚至引起正常血管的内弹力板断裂，使血小板和纤维蛋白沉积并网罗各种血细胞而形成血栓。

1.3 血液高凝状态

外伤或手术后患者血液高凝状态使肝脏清除激活凝血因子能力降低。激活儿茶酚胺并释放使血小板聚集率增高，也可引起高凝状态。此外，很多疾病都可发展成获得性高凝状态，如恶性肿瘤、妊娠、播散性血管内凝血、糖尿病及肾病综合征等^[5]。

1.4 手术因素

研究表明，术后 DVT 的发生与手术类型、手

术规模、手术历时及术后制动时间等有密切关系。有数据显示，手术时间超过 4 h，DVT 发生概率明显增加；手术时间过长，会导致麻醉时间相应增加，从而引起静脉血管扩张，血流减慢、瘀滞，增加了 DVT 发生的风险。大手术后的中、小手术也容易产生 DVT^[6]。有研究者报道，在手术中或者手术后输血会增加 DVT 和 PE 的发病风险，尤其是给患者输新鲜冰冻血浆，因为库存血中含有的颗粒和细胞碎片较多，黏稠度相对较高，进一步促进了 DVT 的形成。术后应用止血药、止血剂等也可增加血栓形成的概率^[7]。

1.5 化疗和放疗因素

化疗和放疗是现代医学中肿瘤患者常用的治疗手段之一，特别是癌症晚期患者。化疗使抗凝物质减少，同时可致血管壁上皮细胞破裂，释放细胞因子，促进血小板和白细胞聚集^[8]。更有研究者表明化疗患者发生 DVT 的概率为普通人群的 2~6 倍^[9]。

1.6 其他因素

高龄、糖尿病、严重静脉曲张、合并感染、充血性心力衰竭、肾脏疾病、肥胖、慢性肝病、凝血功能异常等疾病甚至补液量不足等均是发生 DVT 的高危因素。患者不动时间超过 72 h 也被认为是引发 DVT 的主要因素之一，而住院治疗每增加 1 d 就会增加患 DVT 3% 的风险^[10]。另外，DVT 的发生率与年龄相关，呈指数增长^[11]。

2 炎症免疫反应在 DVT 中的作用

DVT 的发生会涉及到一系列复杂的级联反应，其可以概括为 3 个连续而又重复的阶段：（1）驱动因素触发 DVT；（2）内皮的激活；（3）血细胞的聚集。炎症免疫反应参与了 DVT 的全过程。本文对聚集的不同细胞所发挥的作用进行总结。

2.1 白细胞

当静脉血流速度降低或者受到限制时，白细胞会快速在血管壁聚集。在下腔静脉（IVC）狭窄 1 h 后，白细胞便开始出现并黏附于静脉内皮；5~6 h 后，白细胞就会覆盖整个内皮表面，其中 80% 以上为中性粒细胞，剩下的 20% 为单核细胞^[12]。有研究发现，在内皮表面缺乏 P-选择素的小鼠模型中，白细胞数量减少了几个数量级，说明白细胞的聚集依赖于静脉内皮的 P-选择素。此外，缺陷小鼠未出现 DVT，表明白细胞的聚集对于血流限制引发的 DVT 至关重要^[12]。有研究者也观察到 P-选择素在慢性 DVT 患者的白细胞中表达较高，印证了白细

胞与 P-选择素的关系^[13]。虽然活化的血小板表面也暴露了 P-选择素,但血小板衍生的 P-选择素在白细胞聚集的作用中并不明显^[12]。在 DVT 中聚集的白细胞亚群主要有中性粒细胞和单核细胞,它们在 DVT 发病机制中发挥了重要作用。

2.1.1 中性粒细胞 早在 1993 年就发现了中性粒细胞参与 DVT。最近的研究也证明了中性粒细胞在 DVT 病理生理学中发挥关键作用^[14-15]。当机体内的中性粒细胞被清除时,静脉血栓的形成将会被抑制,表明中性粒细胞在 DVT 中的作用是不能被其他白细胞(单核细胞)所取代的^[12]。但是研究人员只是在狭窄 DVT 模型中观察到中性粒细胞的促血栓形成作用。在血瘀模型中,中性粒细胞减少不影响小鼠血栓大小,反而导致大鼠血栓形成甚至增大^[16]。

当中性粒细胞聚集到静脉壁时,由于被激活而释放的 DNA、抗菌蛋白、各种酶以及组蛋白会交织排列,形成一个胞外网状结构,这个网状结构即为中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)。尽管单核细胞也可以造成胞外诱捕网^[17],但中性粒细胞缺失小鼠静脉血栓实验表明,中性粒细胞才是这些诱捕网的主要来源^[12]。在静脉血栓模型中,研究者检测到大量的 NETs^[14,18]。在 DVT 患者血浆中,同样发现具有含量较高的 NETs 生物标志物^[19-20]。最近研究发现,在 NETs 上的依赖性自噬细胞会外传递中性粒细胞源性组织因子(tissue factor, TF),这一现象更加说明了中性粒细胞参与了 DVT 的过程^[21]。

NETs 对纤维蛋白沉积、血小板诱捕和激活以及血栓的稳定起到了三维支架的作用^[22]。NETs 的形成会诱捕血小板,随后活化的血小板又会进一步诱导内皮损伤,进而造成血流障碍。各种黏附蛋白[包括血管假性血友病因子(von Willebrand factor, vWF, 存在于韦伯潘力氏小体(WPB)中的凝血因子)、纤维蛋白原和纤连蛋白]可以与组蛋白结合,使 NETs 成为不依赖于纤维蛋白网的血小板和红细胞黏附的支架^[18]。体外实验也表明 NETs 在静脉剪切率下刺激血小板黏附和聚集,并在体内诱导血小板减少症,这 2 种作用可随着组蛋白失活被消除,表明组蛋白是血小板活化的关键因素^[18,23]。另一方面,NETs 也可以通过凝血级联的增强和抗凝血活性的降低来促进血栓形成。NETs 可直接与凝血因子 FXII 等结合,通过激活内源性凝血途径促进血栓形成。同时,NETs 上沉积的丝氨酸蛋白酶可通过

分解组织因子(TF)途径抑制物而使体内抗凝物失活,从而加剧凝血反应^[24]。此外,与 NETs 有关的中性粒细胞蛋白酶会降解抗凝血剂,而组蛋白会削弱血栓调节蛋白依赖性蛋白 C 的激活,促进凝血酶的产生^[25-26]。因此,NETs 可能是中性粒细胞和静脉血栓形成间的一个重要机制。

2.1.2 单核细胞 中性粒细胞源性 TF 参与了 DVT 的发生,同样单核细胞源 TF 也参与了该过程。单核细胞在静脉壁聚集,是 TF 的主要来源,又是外源性凝血途径和纤维蛋白沉积的主要诱发因素。在 DVT 的狭窄模型中,骨髓白细胞中 TF 的缺失会完全阻止血栓形成,但不影响白细胞的聚集^[17]。然而,在完全瘀滞模型中,DVT 主要由血管壁源性 TF 驱动,白细胞源 TF 则无驱动效果^[27]。导致这种差异的原因可能是这些相似但不同的模型中产生的致病机制不同。研究表明,在非炎症状态下,中性粒细胞产生的 TF 是从单核细胞转移过去的^[28-29]。同时,有实验证明白细胞的促血栓形成功能受 Toll 样受体 9(TLR-9)信号传导的负调控,缺乏 TLR-9 会导致单核细胞向静脉血栓的募集减少^[30]。

2.2 血小板

同白细胞一样,当静脉血流速度降低或受到限制时,血小板被募集并被运输到静脉壁,并在 DVT 中发挥重要作用。在动脉血栓形成过程中,血小板会形成大聚合体作用于病理部位^[25]。然而,与在动脉血栓中相反,血小板在 DVT 中的作用形式是单个募集,并直接黏附于活化的内皮细胞或黏附的白细胞,形成小的异型聚集体^[12]。

GPIb 是主要的血小板膜糖蛋白,也是血小板黏附、聚集等功能中的关键角色。血小板黏附过程中,GPIb α 是介导 vWF 与血小板受体 GPIb-IX-V 复合体结合的关键位点。结合之后,vWF 会将血小板固定于受损的内皮,从而引起血小板黏附,细胞骨架发生改变,进而引发血小板变形、移动、分泌、聚集和收缩等一系列变化,启动生理性止血作用或病理性静脉血栓的形成^[31]。最近,又有研究表明血小板募集还取决于血小板膜分子 CLEC-2,其是一种能够结合平足蛋白(podoplanin)的基于半免疫受体酪氨酸的活化基序的 II 型跨膜受体^[32]。而平足蛋白为一种存在于小鼠 IVC 壁中的 I 型跨膜唾液酸样跨膜蛋白,在血栓形成过程中表达会增多^[33]。

活性氧(ROS)会参与血小板的活化。随着血管内 ROS 生成的增加,静脉血栓导致的血小板募集

运输也会加强,从而促进血栓的生长^[34]。血管壁 ROS 的释放通过一氧化氮(NO)的清除,降低血管内皮细胞的抗血小板性能^[35]。当然,在常见的胶原或凝血酶等刺激下,血小板自身也会产生 ROS,如 O_2^- 和 H_2O_2 等作为第 2 信使,通过钙动员、减少 NO 的利用度或灭活 NO、花生四烯酸非酶氧化途径形成前列腺素^[36],以及促进氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)生成^[37-38]等途径促进血小板聚集和血栓形成。并且 ROS 对 DVT 发病机制的影响会随着年龄的增长而增加^[34,39],这也一定程度解释了为何老年患者 VTE 的发病率高这一现象。此外,活化的血小板能够一定程度刺激中性粒细胞来释放 NETs^[40]。所以,通过抑制血小板活化可以一定程度地减少 NETs 的释放和组织损伤。

NLRP3 是核苷酸结合寡聚域样受体家族分子中的一种胞内型受体,与接头分子及效应分子(caspase-1)组装成 NLRP3 炎症小体。研究显示,静息状态血小板可表达 NLRP3、接头分子。在血小板活化的状态下,NLRP3 和接头分子会组装成功能性 NLRP3 炎症小体,激活 procaspase-1 形成 caspase-1,产生白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 IL-18 等炎症因子,促进炎症过程^[41]。研究也发现 NLRP3 的数量与小鼠完全瘀血 DVT 时的血栓程度有关^[42]。

除促凝血活性外,募集的血小板还发挥了重要的促炎症刺激作用,因此也成为各种损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)的来源^[43-45]。血小板募集运输到静脉壁后,会暴露一种核小体蛋白 HMGB1^[44],释放到细胞外空间时作为 DAMP。巨噬细胞、单核细胞等受脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-1 等刺激后,HMGB1 可以通过非典型的、囊泡介导的途径主动分泌到细胞外,造成局部或者全身性炎症。研究者发现,当血小板来源的 HMGB1 缺乏时,DVT 模型中的血栓大小和血栓形成的发生率都会显著降低^[45]。还有研究表明,HMGB1 通过高级糖基化终产物(RAGE)和其他模式识别的受体,促进中性粒细胞 NETs 的表达和单核细胞的募集运输^[46]。

血小板参与 DVT 的发病机制受到几种因素的限制。ApoA-I [高密度脂蛋白(HDL)中的主要载脂蛋白]与内皮受体清除剂受体 BI(SR-BI)的相互作用可抑制静脉内皮的血小板募集。淀粉样前体蛋白(APP)在血小板中的大量表达会降低血小板

促进白细胞募集至静脉血栓的能力。APP 的遗传缺陷与 NETs 增加、NETs 进入静脉血栓的增加以及 DVT 增加有关^[47]。因此,APP 或其功能类似物可同时预防局部炎症和 NETs 产生 DVT。

3 DVT 的中医认识及现代网络药理靶标分析

中医学认为 DVT 属于祖国医学“水肿”“瘀血流注”“血瘀证”“脉痹”等范畴,因血行不畅、气滞血瘀、瘀血阻于脉络、脉络滞塞、营血回流受阻、水浸外溢,聚而为湿,终发本病。王银中等^[48]认为 DVT 主要致病因素为湿、热、瘀、虚相互影响,瘀血贯穿始终,脉络血凝湿阻是本病的主要病机。陈淑长根据辨证将其分为 3 个类型:湿热下注型、脾虚湿阻型和脉络湿瘀型^[49]。还有研究将其分为湿热下注型、气虚血瘀型和脾虚湿困型^[50]。1994 年国家中医药管理局发布的《中医病症诊断疗效标准》将该病明确命名为“股肿”,但中医工作者对 DVT 辨治的认识不尽相同,迄今尚未建立统一的 DVT 基本证型和治疗法则,目前其主要治疗方法为活血化瘀。

以“Deep Vein Thrombosis”或“Deep venous thrombosis”为关键词,在 IPA (Ingenuity Pathway Analysis)、NCBI-gene、GeneCards、CADgene 等数据库(表 1)中进行搜索整合获得该疾病相关的靶标。

表 1 DVT 靶点数据库
Table 1 Database of DVT targets

名称	网址
IPA	http://www.ingenuity.com/
NCBI (gene)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/
GeneCards	http://www.genecards.org/
CADGene	http://www.bioguo.org/CADgene/

采用 IPA 的 Core analysis 功能模块对上述整合的数据进行分析,选择与 DVT 靶标相关的功能疾病作为切入点,通过 P 值获得相关功能疾病,排名前 20 的疾病如图 1-A 所示。结果表明 DVT 靶标同时与免疫和炎症关系密切,其中炎症反应排名第 1,免疫疾病排名前 10。进一步的疾病相关性分析表明,参与 DVT 的免疫、炎症反应相关靶点多达 623 个(图 1-B,蓝线相连代表炎症相关靶点,绿线相连代表免疫相关靶点),其中包括了 312 个免疫和炎症参与 DVT 过程的共同靶点(图 1-C),红色的为一些常见的靶点,如 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、核转录因子- κ B (NF- κ B)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、转化生长因子- β

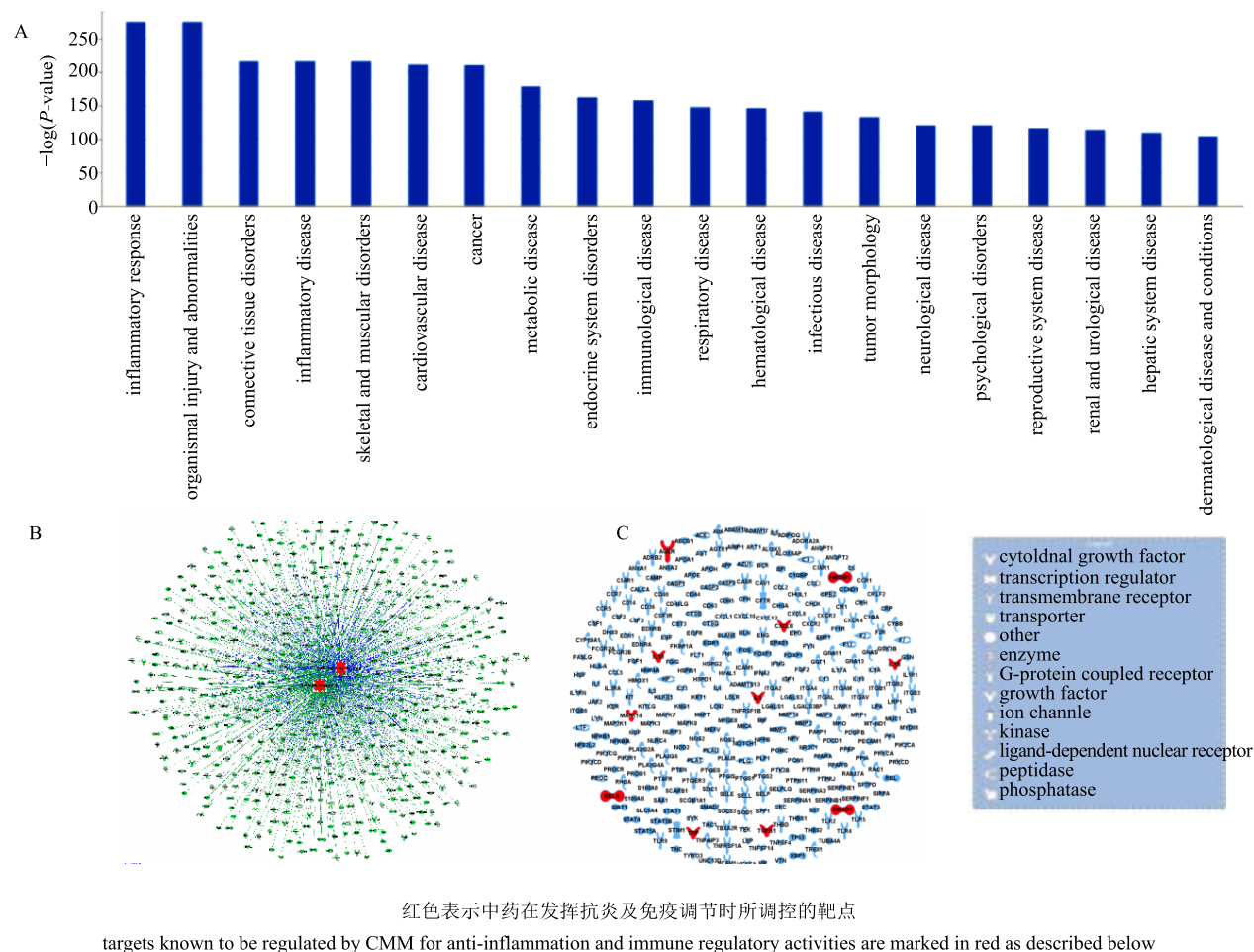


图 1 深静脉血栓相关疾病排序 (A), DVT 形成中免疫炎症相关靶点 (B) 和 DVT 形成中免疫和炎症反应的共同靶点 (C)
Fig. 1 Sorting of diseases related to deep vein thrombosis (A), targets of immune and inflammatory responses in DVT formation (B), and common targets of immune and inflammatory response in DVT formation (C)

(TGF- β)、AGER、HMGB1 等,充分说明了免疫炎症反应在 DVT 发生、发展过程中的重要作用。

文献调研发现,目前用于 DVT 治疗的中药大多为活血化瘀类,如丹参类制剂具有抗血栓和降低 D-二聚体作用,改善关节置换手术患者的血液高凝状态,进而预防关节置换术后 DVT 形成^[51];在下肢深静脉血栓患者中,三七类制剂可以降低血浆中 CD62p、CD63、GPIIb/IIIa、FIB 及 D-二聚体的水平,降低凝血因子 I 的表达^[52];红花类制剂在防治 DVT 过程中,可以降低血黏度、加快红细胞的流速、抑制血小板的聚集,以及扩张血管、增加血流量及改善微循环等^[53];灯盏花素注射液可改善 DVT 患者的凝血指标,降低患者血浆血磷脂酸 (LPA)、同型半胱氨酸 (Hcy) 及 P-选择素水平,从而提高 DVT 患者血栓再通率^[54];疏血通在预防和治疗髋关节术后静脉血栓形成中,不仅有抗凝、激活纤溶的作用,

还能保护内皮细胞,抑制血小板聚集;四物汤和四君子汤联合常规治疗可调节全膝关节置换术后膝关节骨性关节炎患者血流变,改善其血液高凝状态,促进患者膝关节功能的恢复,预防 DVT 发生^[55]。董林等^[56]用佛手通瘀汤预防 DVT 取得了显著疗效 (有效率为 95.37%),同时在治疗期间没有出现伤口裂开和出血增加的危险;焦志成等^[57]采用八珍汤加减在预防 DVT 中总有效率达到 100%;补阳还五汤能明显降低患者全髋关节置换术后血浆中 D-二聚体水平,干预血液的高凝状态,提高静脉内的血流速度,从而预防下肢 DVT 的形成^[58]。值得注意的是,这些活血化瘀类中药除了具有较强的抗凝血作用外,在免疫炎症调节方面也有大量报道。本课题组前期通过中医传承辅助系统和 IPA 系统分析了活血化瘀中成药配伍规律,并推测含丹参、红花和川芎活血化瘀中成药抗血栓作用主要与其抑制炎症反

应有关^[59]。基于前期分析,以丹参、红花为例总结其在免疫炎症调节方面的作用。如表 2 所示,常用活血化瘀中药丹参、红花中多种活性成分均可以通过 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、NF- κ B、TGF- β 、HMGB1 等靶点发挥其免疫炎症调节作用。这些靶点属于 DVT 和免疫炎症反应的共同靶点,且均为免疫炎症调节过程中的重要靶点。不可否认,活血化瘀类中药在防治 DVT 过程中,除了已熟知的抗凝血作用外,也可能参与了对免疫系统的修饰及对炎症反应的调控,且可能发挥了重要的作用。

需要指出的是,除活血化瘀类中药外,还有很多中药也具有免疫炎症调节作用。笔者分别以“traditional Chinese medicine and Immune inflammatory”和“中药、免疫、炎症”为关键词,在数据库 blyun

(<http://www.blyun.com>) 中进行中英文文献检索。检索结果显示,有 458 篇英文文献和 2 563 篇中文文献涉及了中药的免疫炎症调节作用。值得注意的是,在不同的生理、病理条件下,针对不同的对象,不同中药单体或组合可显示免疫促进作用或免疫抑制作用(图 2),而这种双向性也体现了中医学阴阳平衡的理念。中药可以通过有效单体成分、单体成分配伍、单味药材、药材配伍和经典中药成方等多种形式发挥其免疫炎症调节作用。代表性中药的免疫炎症调节作用见表 3。

单靶标化学药物在干预炎症免疫反应过程中往往存在一定的不良反应。与化学药相比,在减毒增效等中医药理论指导下的中药配伍使用具有多靶点、多途径的特点,可达到耐药性低,毒副作用小,

表 2 丹参、红花活性成分的免疫炎症调节作用

Table 2 Immune-inflammatory regulation of active constituents of *Salvia miltiorrhiza* and *Carthamus tinctorius*

中药名	成分	靶点	模型	参考文献
丹参	迷迭香酸	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NF- κ B	LPS 诱导的小鼠乳腺炎	60
	丹参素	SMAD3、TGF- β	大鼠缺氧性肺动脉高压	61
	丹参酮	TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B	LPS 诱导的炎症模型	62
	原儿茶醛	AGER、HMGB1	大鼠肺纤维化	63
	丹酚酸 A	IL-8、ICAM-1、TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B	缺血再灌注	64
	丹酚酸 B	IL-1 β 、IL-6、TNF- α	缺血再灌注	65
红花	提取物	NO、IL-1 β 、TNF- α 、CRP	大鼠心肌缺血损伤模型	66
	N-(对香豆酰)血清素	IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α	LPS 诱导的炎症模型	67
	羟基红花黄色素 A(HSYA)	IL-6、IL-10、TNF- α	脓毒症小鼠模型	68
	红花黄色素	TLR-4、p-38 MAPK、NF- κ B、IL-10	LPS 诱导的炎症模型	69
	多糖	TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B	LPS 诱导的炎症模型	70

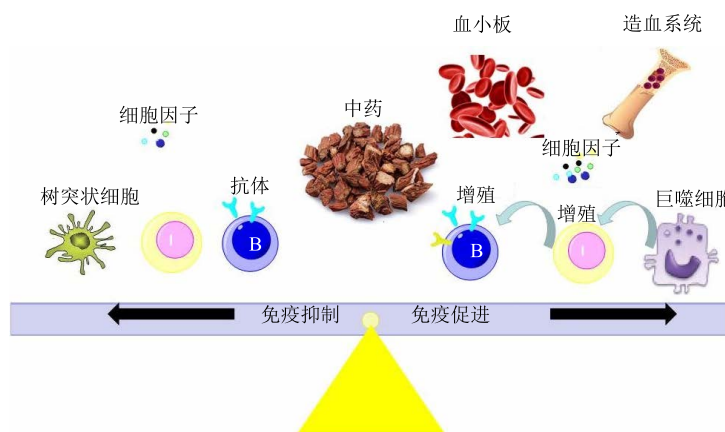


图 2 活血化瘀中药免疫调节作用示意图

Fig. 2 Schematic diagram of immune regulation of CMM for invigorating circulation and removing blood stasis

表 3 代表性中药的免疫炎症调节作用

Table 3 Immune and inflammatory response of representative CMM

类型	名称	免疫炎症调节作用	参考文献
单体成分	钩吻碱	可对刀豆蛋白 A (ConA) 诱导的 T 淋巴细胞及 LPS 诱导的 B 淋巴细胞产生增殖抑制作用	71
	长春新碱	增强吞噬细胞功能, 改善机体免疫功能, 增强机体免疫力	72
	粉防己碱	免疫抑制, 抑制细胞增殖, 减少细胞因子的分泌	73
	氧化苦参碱	免疫促进, 可增强荷瘤小鼠的体液免疫, 促进 T 淋巴细胞免疫	74
	黄连素	抑制 IL-1、TNF- α 激活的内皮细胞与多形核白细胞的黏附, 亦可抑制肿瘤坏死因子激活的多形核白细胞与血管内皮细胞的黏附	75
药材提取物	黄芪多糖	促进小鼠脾 T 淋巴细胞增殖及 IL-2 的分泌	76
	党参多糖	显著降低败血症小鼠 T 调节细胞中 TLR-4 水平, 并有效抑制叉头翼状螺旋转录因子 3 (Foxp3) 表达	77
	虫草多糖	提高小鼠体内巨噬细胞的活性, 增强巨噬细胞的吞噬能力	78
	柴胡皂苷	抑制 ConA 诱导的小鼠 T 细胞增殖, 并减少其释放 IL-2、IFN- γ 、TNF- α	79
	银杏叶提取物	诱导心肌细胞内血红素氧合酶基因 1 表达	80
	雷公藤多苷	抑制一氧化氮合酶的诱导而发挥其影响炎症免疫反应作用	81
	铁线草提取物	抑制前列腺素 E ₂ (PGE ₂)、IL-6、TNF 等免疫细胞因子及 NF- κ B 的活性	82
	黄芪	降低 TNF- α 水平, 抑制脾脏及胸腺中的细胞凋亡	83
药材配伍	灵芝、党参、当归配伍	显著降低白细胞和中性粒细胞损耗	84
中药复方	参苓白术散	显著降低肠黏膜 TNF- α 、IL-1 β 水平, 并显著提高肠系膜淋巴结淋巴细胞 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ /CD4 ⁺ T 细胞比例	85
	桂枝茯苓胶囊	显著提高 T 淋巴细胞数量及 NK 细胞活性	86
	人参养荣汤	调节脾细胞中细胞因子的分泌量	87
	益气活血解毒方	显著降低晚期卵巢癌患者调节性 T 细胞 CD4 ⁺ CD25 ⁺ 、CD8 ⁺ CD28 ⁻ 细胞数量	88

不良反应少的效果。但是, 目前仍未见有关中药通过免疫炎症机制防治 DVT 方面的报道, 这就为治疗 DVT 提供了一个新的切入点, 可以将中药的免疫调节作用与 DVT 中的免疫炎症调节机制结合, 让更多具有免疫炎症调节作用的中药在防治 DVT 中发挥作用。

4 结语与展望

DVT 的形成机制研究一直以来都备受关注且不断深入, 特别是近几年发现免疫细胞和炎症过程也参与了 DVT 的形成。这一发现为抗 DVT 的研究提供了行之有效的新的靶点: 一方面免疫系统不会直接涉及正常止血, 针对免疫细胞用药时不太可能导致过度出血, 降低了危险系数; 另一方面, 市场上已经有多种抗炎药物, 这些药物可以直接用来检测其预防 DVT 的疗效。中医辨证施治治疗深静脉血栓形成相关疾病具有良好的临床疗效, 中药的复方用药可以从多靶点发挥作用, 有其独特的优势^[89]。近年来, 大量的活血化瘀类中药由于其显著的抗凝作用被用来防治 DVT。除此之外, 其他类的众多中药及中成药也被报道在免疫调节及抗炎

方面具有较好的疗效。如有研究^[90]证实中药可以抑制中性粒细胞活化, 阻断中性粒细胞与血管内皮细胞的黏附, 调节炎症因子, 通过抑制 NF- κ B 活性等多个靶点来中断炎症反应。类似研究在防治动脉粥样硬化等领域有了初步的探索, 但与 DVT 的关联研究尚属空白。发挥免疫调节作用的中药具有重要的研究价值和广阔的应用前景, 且活血化瘀中药作用于 DVT 的药理机制研究仍在初步阶段, 还有很大的空间值得继续探索开发。

参考文献

- [1] Raskob G E, Angchaisuksiri P, Blanco A N, et al. Thrombosis: A major contributor to global disease burden [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(5): 843-852.
- [2] Budnik I, Brill A. Immune factors in deep vein thrombosis initiation [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(8): 610-623.
- [3] Bovill E G, Van d V A. Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: What is the link? [J]. *Annual Rev Physiol*, 2011, 73(1): 527-545.
- [4] 郭 芸, 田小林. 下肢深静脉血栓形成的防治及护理进展 [J]. *华夏医学*, 2002, 15(5): 708-710.

- [5] 陀健琳. 手术下肢深静脉血栓形成的预防及护理进展 [J]. 右江民族医学院学报, 2011, 33(1): 89-90.
- [6] Uaprasert N, Voorhees P M, Mackman N, *et al.* Venous thromboembolism in multiple myeloma: Current perspectives in pathogenesis [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10): 1790-1799.
- [7] Nalluri S R, Chu D, Keresztes R, *et al.* Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis [J]. *Jama*, 2008, 301(14): 2277-2285.
- [8] Kumar P. Tumor hypoxia and anemia: Impact on the efficacy of radiation therapy [J]. *Seminars Hematol*, 2000, 37(6): 4-8.
- [9] Blom J W, Vanderschoot J P M, Oostindier J, *et al.* Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66, 329 cancer patients: Results of a record linkage study [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(3): 529-535.
- [10] Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients [J]. *Pediat Blood Cancer*, 2018, 65(3): e26881.
- [11] Oh S Y, Kim J H, Lee K W, *et al.* Venous thromboembolism in patients with pancreatic adenocarcinoma: Lower incidence in Asian ethnicity [J]. *Thromb Res*, 2008, 122(4): 485-490.
- [12] Brühl M L V, Stark K, Steinhart A, *et al.* Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo* [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 819-835.
- [13] Deatrick K B, Elflin M, Baker N, *et al.* Postthrombotic vein wall remodeling: Preliminary observations [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53(1): 139-146.
- [14] Brill A, Fuchs T A, Savchenko A S, *et al.* Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(1): 136-144.
- [15] Fuchs T A, Brill A, Wagner D D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis [J]. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 1777-1783.
- [16] Henke P K, Varga A, De S, *et al.* Deep vein thrombosis resolution is modulated by monocyte CXCR2-mediated activity in a mouse model [J]. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(6): 1130-1137.
- [17] Granger V, Faille D, Marani V, *et al.* Human blood monocytes are able to form extracellular traps [J]. *J Leukocyte Biol*, 2017, 102(3): 775-781.
- [18] Fuchs T A, Brill A, Duerschmied D, *et al.* Extracellular DNA traps promote thrombosis [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 2010, 107(36): 15880-15885.
- [19] Diaz J A, Fuchs T A, Jackson T O, *et al.* Plasma DNA is elevated in patients with deep vein thrombosis [J]. *J Vasc Surg Ven Lymph Disord*, 2013, 1(4): 341-348.
- [20] van Montfoort M L, Stephan F, Lauw M N, *et al.* Circulating nucleosomes and neutrophil activation as risk factors for deep vein thrombosis [J]. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(1): 147-151.
- [21] Zha C, Zhang W, Gao F, *et al.* Anti- β_2 GPI/ β_2 GPI induces neutrophil extracellular traps formation to promote thrombogenesis via the TLR4/MyD88/MAPKs axis activation [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 138: 140-150.
- [22] Fuchs T A, Abed U, Goosmann C, *et al.* Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps [J]. *J Cell Biol*, 2007, 176(2): 231-241.
- [23] Fuchs T A, Bhandari A A, Wagner D D. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice [J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3708-3714.
- [24] Geddings J E, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(4): 570-574.
- [25] Massberg S, Grahl L, von Bruehl M L, *et al.* Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases [J]. *Nat Med*, 2010, 16(8): 887-896.
- [26] Ammollo C T, Semeraro F, Xu J, *et al.* Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(9): 1795-1803.
- [27] Day S M, Reeve J L, Pedersen B, *et al.* Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall [J]. *Blood*, 2005, 105(1): 192-198.
- [28] de Waard V, Hansen H R, Spronk H H, *et al.* Differential expression of tissue factor mRNA and protein expression in murine sepsis. The role of the granulocyte revisited [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(2): 348-353.
- [29] Egorina E M, Sovershaev M A, Olsen J O, *et al.* Granulocytes do not express but acquire monocyte-derived tissue factor in whole blood: Evidence for a direct transfer [J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1208-1216.
- [30] Dewyer N A, El-Sayed O M, Luke C E, *et al.* Divergent effects of Tlr9 deletion in experimental late venous thrombosis resolution and vein wall injury [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(5): 1028-1037.
- [31] Blesner M A, Dong X C, Springer T A. Structural basis of regulation of von Willebrand factor binding to glycoprotein Ib [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 5565-5579.
- [32] Fu J X, Xia L J. CLEC-2 and podoplanin, partners again [J]. *Blood*, 2016, 127(13): 1629-1630.
- [33] Payne H, Ponomarev T, Watson S P, *et al.* Mice with a deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis [J]. *Blood*, 2017, 129(14): 2013-2020.
- [34] Dayal S, Wilson K M, Motto D G, *et al.* Hydrogen

- peroxide promotes aging-related platelet hyperactivation and thrombosis [J]. *Circulation*, 2013, 127(12): 1308-1316.
- [35] Kumar S, Singh R K, Bhardwaj T R. Therapeutic role of nitric oxide as emerging molecule [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 182-201.
- [36] Pignatelli P, Carnevale R, Di S S, et al. Inherited human gp91phox deficiency is associated with impaired isoprostane formation and platelet dysfunction [J]. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(2): 423-434.
- [37] Carnevale R, Bartimoccia S, Nocella C, et al. LDL oxidation by platelets propagates platelet activation via an oxidative stress-mediated mechanism [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 108-116.
- [38] Magwenzi S, Woodward C, Wraith K S, et al. Oxidized LDL activates blood platelets through CD36/NOX2-mediated inhibition of the cGMP/protein kinase G signaling cascade [J]. *Blood*, 2015, 125(17): 2693-2703.
- [39] Yang J, Zhou X, Fan X R, et al. mTORC1 promotes aging-related venous thrombosis in mice via elevation of platelet volume and activation [J]. *Blood*, 2016, 128(5): 615-624.
- [40] Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss B M, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(7): 2661-2671.
- [41] Hottz E D, Lopes J F, Freitas C, et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation [J]. *Blood*, 2013, 122(20): 3405-3414.
- [42] Gupta N, Sahu A, Prabhakar A, et al. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(18): 4763-4768.
- [43] Agbani E O, Poole A W. Procoagulant platelets: Generation, function, and therapeutic targeting in thrombosis [J]. *Blood*, 2017, 130(20): 2171-2179.
- [44] Maugeri N, Franchini S, Campana L, et al. Circulating platelets as a source of the damage-associated molecular pattern HMGB1 in patients with systemic sclerosis [J]. *Autoimmunity*, 2012, 45(8): 584-587.
- [45] Yasui K, Matsuyama N, Kuroishi A, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns as potential proinflammatory mediators in postplatelet transfusion adverse effects [J]. *Transfusion*, 2016, 56(5): 1201-1212.
- [46] Stark K, Philippi V, Stockhausen S, et al. Disulfide HMGB1 derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice [J]. *Blood*, 2016, 128(20): 2435-2449.
- [47] Canobbio I, Visconte C, Momi S, et al. Platelet amyloid precursor protein is a modulator of venous thromboembolism in mice [J]. *Blood*, 2017, 130(4): 527-536.
- [48] 王银中, 秦珊珊, 侯玉芬. 侯玉芬教授辨证治疗下肢深静脉血栓形成经验 [J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(11): 2229-2230.
- [49] 王海珍. 陈淑长治疗股肿经验 [J]. *山东中医杂志*, 2008, 27(2): 130-132.
- [50] 郑文郁, 张现峰. 中西医结合治疗下肢深静脉血栓形成 [J]. *光明中医*, 2013, 28(6): 1215-1216.
- [51] 卢敏, 谢心军, 杨少峰, 等. 丹参制剂对关节置换患者术后凝血功能及D-二聚体的影响 [J]. *中医药导报*, 2012, 18(5): 23-25.
- [52] 叶智宾, 陈章强. 疏通注射液治疗急性下肢深静脉血栓的疗效及对血小板活化因子的影响 [J]. *赣南医学院学报*, 2016, 36(3): 414-416.
- [53] 杨兴忠. 红花注射液预防深静脉血栓的研究进展 [J]. *陕西中医*, 2012, 33(5): 635-636.
- [54] 白斗, 蒋岚杉, 武少辉, 等. 灯盏花素注射液对下肢深静脉血栓患者凝血、血浆血磷脂酸、同型半胱氨酸及P-选择素的影响 [J]. *疑难病杂志*. 2016, 15(12): 1255-1258.
- [55] 刘克春, 刘国胜, 赵雪圆. 四物汤合四君子汤对行全膝关节置换术后患者血流变学和功能转归的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(8): 1650-1652.
- [56] 董林, 匡钱华, 魏国俊, 等. 佛手通瘀汤防治人工髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的疗效观察 [J]. *甘肃中医学院学报*, 2011, 28(3): 29-30.
- [57] 焦志成, 苗立新, 万卫东. 八珍汤加减预防髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的体会 [J]. *光明中医*, 2015, 30(6): 1237-1239.
- [58] 杜明昌, 柳椰, 翟良全, 等. 加味补阳还五汤联合速碧林预防人工全髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成作用研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(7): 198-200.
- [59] 吕明, 王泰一, 田晓轩, 等. 网络药理学分析揭示的常用活血化瘀中药抗炎-抗血栓作用 [J]. *药学学报*, 2015, 50(9): 1135-1141.
- [60] Jiang K, Ma X, Guo S, et al. Anti-inflammatory effects of rosmarinic acid in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice [J]. *Inflammation*, 2018, 41(2): 437-448.
- [61] Zhang N, Dong M, Luo Y, et al. Danshensu prevents hypoxic pulmonary hypertension in rats by inhibiting the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells via TGF- β -smad3-associated pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 820: 1-7.
- [62] Gao H, Liu X, Sun W, et al. Total tanshinones exhibits anti-inflammatory effects through blocking TLR4 dimerization via the MyD88 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3004.

- [63] Zhang L, Ji Y, Kang Z, *et al.* Protocatechuic aldehyde ameliorates experimental pulmonary fibrosis by modulating HMGB1/RAGE pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 283(1): 50-56.
- [64] Xiang Y, Ye S, Cai C, *et al.* Salvianolic acid a attenuates limb ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle of rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 551-556.
- [65] Fan Y, Luo Q, Wei J, *et al.* Mechanism of salvianolic acid B neuroprotection against ischemia/reperfusion induced cerebral injury [J]. *Brain Res*, 2018, 1679: 125-133.
- [66] Han S Y, Li H X, Ma X, *et al.* Evaluation of the anti-myocardial ischemia effect of individual and combined extracts of *Panax notoginseng* and *Carthamus tinctorius* in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(3): 722-727.
- [67] Takii T, Kawashima S, Chiba T, *et al.* Multiple mechanisms involved in the inhibition of proinflammatory cytokine production from human monocytes by *N*-(*p*-coumaroyl) serotonin and its derivatives [J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(2): 273-277.
- [68] Wang J, Wang P, Gui S, *et al.* Hydroxysafflor yellow A attenuates the apoptosis of peripheral blood CD4⁺ T lymphocytes in a murine model of sepsis [J]. *Frontiers Pharmacol*, 2017, 8: 613-623.
- [69] Yang X W, Li Y H, Zhang H, *et al.* Safflower yellow regulates microglial polarization and inhibits inflammatory response in LPS-stimulated Bv2 cells [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(1): 54-64.
- [70] Yanli Y, Jian Y, Zhenyun D, *et al.* Structural elucidation and immune-enhancing activity of an arabinogalactan from flowers of *Carthamus tinctorius* L. [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 202: 134-142.
- [71] Xu Y K, Liao S G, Na Z, *et al.* Gelsemium alkaloids, immunosuppressive agents from *Gelsemium elegans* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(6): 1120-1124.
- [72] 王爱萍, 徐今宁. 中药免疫调节作用研究进展 [J]. 中国药业, 2011, 20(3): 75-77.
- [73] 胥冰. 中药对 T 细胞免疫功能的调节作用 [J]. 现代中医药, 2009, 29(1): 62-63.
- [74] 李军, 司维柯, 赵宸, 等. 苦参碱与氧化苦参碱影响荷瘤小鼠肿瘤生长及其免疫调节作用的研究 [J]. 重庆医学, 2011, 40(27): 2719-2721.
- [75] 郝钰, 邱全瑛, 吴珺, 等. 小檗碱对 IL-1 或 TNF 诱导的多形核白细胞与内皮细胞粘附的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(7): 585-587.
- [76] 李磊强, 徐静文, 寇宁, 等. 红芪多糖 3 促进小鼠脾淋巴细胞增殖的差异蛋白质点分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12): 2449-2453.
- [77] Zheng Y S, Wu Z S, Ni H B, *et al.* *Codonopsis pilosula* polysaccharide attenuates cecal ligation and puncture sepsis via circuiting regulatory T cells in mice [J]. *Shock*, 2014, 41(3): 250-255.
- [78] Meng L Z, Feng K, Wang L Y, *et al.* Activation of mouse macrophages and dendritic cells induced by polysaccharides from a novel *Cordyceps sinensis* fungus UM01 [J]. *J Funct Foods*, 2014, 9: 242-253.
- [79] 焦晓兰, 周海强, 张界昉, 等. 皂苷免疫调节作用研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(12): 10-11.
- [80] 张英, 黄维义, 陈蓉. 银杏叶提取物诱导血红素氧合酶-1 表达抗缺血再灌注损伤后心肌细胞凋亡的研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(2): 362-364.
- [81] 张永健, 苏素文, 谢彦华, 等. 雷公藤多苷的抗炎作用与 NO 的关系 [J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(1): 20-23.
- [82] Yuan Q, Zhang X, Liu Z, *et al.* Ethanol extract of *Adiantum capillus-veneris* L. suppresses the production of inflammatory mediators by inhibiting NF- κ B activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(3): 603-611.
- [83] Zhang R P, Zhang X P, Ruan Y F, *et al.* Protective effect of *Radix Astragali* injection on immune organs of rats with obstructive jaundice and its mechanism [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(23): 2862-2869.
- [84] Zhuang S R, Chen S L, Tsai J H, *et al.* Effect of citronellol and the Chinese medical herb complex on cellular immunity of cancer patients receiving chemotherapy/radiotherapy [J]. *Phytother Res*, 2010, 23(6): 785-790.
- [85] 李晓冰, 崔利宏, 陈玉龙, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠肠道调节性 T 细胞免疫调节作用 [J]. 中成药, 2014, 36(6): 1295-1297.
- [86] Ji X, Gao J, Cai X, *et al.* Immunological regulation of Chinese herb Guizhi Fuling Capsule on rat endometriosis model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 624-629.
- [87] Nakada T, Watanabe K, Jin G B, *et al.* Effect of Ninjin-Youei-To on Th1/Th2 type cytokine production in different mouse strains [J]. *Am J Chin Med*, 2002, 30(2/3): 215-223.
- [88] 闫会琴, 马丹, 卢雯平. 益气活血解毒方对晚期卵巢癌患者免疫调节的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(1): 27-30.
- [89] 姜杰. 下肢深静脉血栓形成的辨证施治 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(6): 1084.
- [90] 邹艳果, 许荣廷, 何旭东, 等. 邢介玲生脉注射液对心搏骤停复律后患者 NF- κ B 表达的影响 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2007, 45(11): 1127-1130.