调节血栓中组织因子表达的中药有效成分研究进展

庞国凤¹, 郝二伟^{1,2}, 周凯¹, 邓家刚^{1,2*}

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001

2. 广西中药药效筛选重点实验室, 广西 南宁 530001

摘要: 组织因子 (tissue factor, TF) 亦称为组织凝血活酶, 是生理性止、凝血过程及多种病理性血栓形成的启动因子, 在动脉粥样硬化、系统性炎症、心绞痛、弥散性血管内凝血、肿瘤的血管发生与转移等多种疾病的形成中发挥重要作用。寻找以 TF 为靶点的抗凝、抗血栓药物具有重要的理论和现实意义, 概述了近年来对血栓形成中 TF 表达具有调节作用的中药有效成分的研究进展。

关键词: 组织因子; 抗凝; 抗血栓; 中药有效成分; 血栓形成

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)06-1043-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.06.028

Research progress in active components in Chinese materia medica with modulating effects on expression of tissue factor in thrombosis

PANG Guo-feng¹, HAO Er-wei^{1,2}, ZHOU Kai¹, DENG Jia-gang^{1,2}

1. University of Traditional Chinese Medicine in Guangxi, Nanning 530001, China

2. Guangxi Key Laboratory for of Screening Traditional Chinese Medicine Efficacy, Nanning 530001, China

Abstract: Tissue factor (TF), also called tissue thromboplastin, is the principal initiator of physiological blood coagulation and hemostasis and pathological thrombosis, and plays an important role in the formation of various diseases in atherosclerosis, systemic inflammation, angor pectoris, disseminated intravascular coagulation, and tumor angiogenesis and metastasis. Looking for the targets to TF anticoagulant, antithrombotic drug has important theoretical and realistic significance. This summary outlines the research progress of the active components in Chinese materia medica with modulating effects on expression of tissue factor in thrombosis in recent years.

Key words: tissue factor; anti-freezing; anti-thrombosis; active component of Chinese materia medica; thrombosis

组织因子 (tissue factor, TF) 即凝血因子 III, 是外源性凝血途径关键启动因子^[1-3]。生理条件下, TF 不表达。病理条件下, TF 被凝血酶、 α -肿瘤坏死因子 (TNF- α)、脂多糖 (LPS)、组胺、氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 等诱导, 在平滑肌细胞、单核/巨噬细胞、血管内皮细胞 (VEC)、血小板和粥样斑块中高度表达^[4-5]。TF 在血栓形成中起关键作用, 它能与凝血因子 VII 形成复合物, 激活 IX 因子和 X 因子, 启动凝血过程, 激活凝血酶原使之形成凝血酶, 凝血酶使纤维蛋白原形成纤维蛋白, 引起血栓形成^[6]。临床上 TF 参与动脉粥样硬化、动静脉血栓、弥散性血管内凝血和血栓栓塞性疾病等的

发生与发展。干预 TF 途径已经成为研究的重点课题之一, 寻找 TF 抑制剂对于抗凝、抗血栓、抗肿瘤药物的发现具有深远的意义。本文对抑制 TF 表达的中药有效成分进行分类综述, 主要包括黄酮类、生物碱类、皂苷类、萜类、酚类、苯丙素类、多糖、香豆素类等。它们主要通过抑制 TF 促凝活性和降低 TF mRNA 表达、抗凝、抗血小板聚集而达到抗血栓的目的, 防治血栓性疾病的发生。

1 黄酮类

1.1 葛根素 (puerarin)

葛根素为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Wind.) Ohwi. 的干燥根中提取的一种异黄酮类化合物, 可

收稿日期: 2015-10-22

基金项目: 广西省自然科学基金资助项目 (2013GXNSFBA019145); 广西科技基础条件平台建设项目 (10-046-04, 13-051-06); 广西中医药大学课题 (P2012019)

作者简介: 庞国凤 (1990—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药基础理论与药效筛选。Tel: 15240664859 E-mail: guofengp@sina.com

*通信作者 邓家刚, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药基础理论与药效筛选研究。Tel: (0771)3137555

抑制血栓形成、抗血小板聚集、增加纤溶酶原活性因子的活性以及抑制炎症反应的发生。研究发现, 62~500 mg/L 葛根素可剂量依赖性抑制血管紧张素 II (Ang II) 诱导的人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) TF 活性、抗原和 mRNA 表达 ($P < 0.05$), 一氧化氮 (NO) 途径参与其抑制过程。葛根素抑制 HUVEC TF 的表达是通过抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 的活化来实现的, 起到了保护内皮细胞的作用, 进而对血栓形成起到重要的抑制作用^[7]。

1.2 灯盏花素 (breviscapine)

灯盏花素是从菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. -Mazz. 全草中提取的活性物质, 具有促纤溶、抗血栓、抗血小板聚集等作用。研究显示, 灯盏花素脂质体肺部给药能够抑制脂多糖 (LPS) 诱导的肺组织 TF 的产生, 起到抗凝和促进纤维蛋白溶解的作用, 从而减轻大鼠急性肺损伤程度^[8]。

1.3 表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG)

EGCG 是从山茶科植物绿茶 *Gamellia sinensis* O. Ktze 中分离得到的黄酮类成分, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗血栓等作用。王婷等^[9]研究显示 50 mg/L EGCG 可降低人急性单核细胞白血病细胞系 (THP-1) TF mRNA 表达及活性 ($P < 0.05$), 抑制 THP-1 细胞活化, 能抗磷脂综合征 (APS) 血栓形成和炎症反应。Stampfuss 等^[10]发现 EGCG 对 TF 介导的血栓形成具有抑制作用, 其 C-3 位上的没食子酰基使得 EGCG 表现出对 TF 强效的抑制作用 ($IC_{50} < 0.3$ mol/L)。

2 生物碱类

2.1 川芎嗪 (ligustrazine)

川芎嗪是从伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的根中提取的生物碱, 能抗血栓、改善血液流变学, 对血小板体内外聚集均有明显的抑制作用。临床上多用于治疗心脑血管疾病、肺动脉高压、慢性肾功能衰竭、肝硬化及放射性肺纤维化等疾病^[11]。研究显示, 川芎嗪在 0.01~100 μ mol/L 浓度内能明显抑制 LPS 诱导的大鼠外周血单核细胞 TF 促凝活的升高, 其 IC_{50} 为 0.29 μ mol/L, 在 10 μ mol/L 能显著抑制 LPS 诱导的单核细胞 TF mRNA 的表达, 直接发挥抗凝作用, 对治疗血栓性疾病具有深远意义^[12]。此外, 川芎嗪能通过下调转录因子 Egr-1 和 NF- κ B p65 的表达来抑制 TF 表达, 治疗肝

静脉阻塞病 (HVOD)^[13]; 还能降低肿瘤化疗患者 TF 和 P-选择素水平, 改善肿瘤患者高凝状态, 提高化疗疗效^[14]。

2.2 小檗碱 (berberine)

小檗碱即黄连素, 是从毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的根状茎和芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid. 的树皮中提取出来的一种异喹啉生物碱, 具有调血脂、抗内皮损伤、抗炎、抗血栓等药理活性^[15]。陈玲等^[16]考察了小檗碱体外对 TF 的作用和体内对 TF 活性及血栓形成的影响。结果发现, 在 TNF- α 活化 THP-1 细胞模型的体外实验, 小檗碱在浓度 10~1 000 nmol/L 可明显降低 TNF- α 诱导的单核细胞 TF 促凝活性和蛋白表达 ($P < 0.01$), 其 IC_{50} 为 25.71 nmol/L。在下腔静脉结扎致小鼠血栓模型实验中, 10、100 mg/kg 小檗碱能显著抑制血浆 TF 促凝活性和血栓形成, 为防治心血管疾病提供了重要依据。小檗碱还能通过抑制 NF- κ B/p65、丝-苏氨酸激酶 (Akt) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径来抑制 LPS 诱导的 THP-1 的 TF 表达, 调节脓毒症和急性肺损伤的凝血功能^[17]。

2.3 延胡索乙素 (tetrahydropalmatine)

延胡索乙素是从罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的块茎中提取的一种生物碱, 具有镇痛、抗脑缺血、抗心律失常、抗心肌缺血等作用。杨娟^[18]采用大鼠下腔静脉结扎致静脉血栓、电刺激引起大鼠颈总动脉血栓、家兔动静脉旁路血栓等各血栓模型, 研究延胡索乙素抗血栓作用, 发现延胡索乙素能抑制实验动物静脉血栓、动脉血栓和动静脉旁路血栓的形成。通过大鼠髂静脉结扎致静脉血栓模型, 测定大鼠体外二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血管内皮细胞 TF 的表达情况, 研究延胡索乙素抗血栓作用机制, 结果显示, 延胡索乙素能降低 ADP 诱导的大鼠血管内皮细胞凋亡和 TF 表达, 对于抗血栓形成发挥了重大的作用。

3 皂苷类

3.1 人参皂苷 Rb₁ (ginsenoside Rb₁)

人参皂苷 Rb₁ 主要分布于五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey.、西洋参 *Panax quinquefolius* Linn. 等植物的根中, 具有保护血管内皮细胞、抗炎、抗肿瘤等多种生物学活性^[19]。研究显示, 40、60、80 mg/L 人参皂苷 Rb₁ 均可显著降低白消安 (BU) 诱导的 HUVEC 转化生长因子

(TGF- β 1)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)、TF 蛋白和 mRNA 的表达水平,人参皂苷 Rb₁ 是通过增加 NO 产生,抑制 TGF- β 1 相关信号转导通路而下调 PAI-1 和 TF 的表达来保护内皮细胞,纠正肝静脉低纤溶活性、局部高凝异常状态,成为预防 HVOD 的有效手段^[20]。

3.2 三七皂苷 (notoginsenoside)

三七总皂苷是从五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的根中提取的有效成分。李晓红等^[21]为了探讨三七总皂苷对维甲酸敏感的急性早幼粒细胞白血病细胞株 (NB4) 促凝活性和 TF 表达的影响,采用 RT-PCR 法检测 TF mRNA 的表达。结果发现,200 μ g/mL 三七总皂苷作用 48 h 后,能显著抑制 NB4 的 TF mRNA 的转录,减少 TF 的合成释放,进而降低 NB4 细胞的促凝活性,抑制凝血系统的激活。对于治疗急性早幼粒细胞白血病 (APL) 细胞表面异常表达 TF 引起的弥散性血管内凝血 (DIC) 起关键性作用。

3.3 薯蓣皂苷元 (diosgenin)

薯蓣皂苷元作为一种重要的天然甾体皂苷元,主要从豆科植物葫芦巴 *Trigonella foenum graecum* L. 的种子中获得,是合成甾体激素类药物的重要原料,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等多种药理作用。据报道,0.01~1 μ mol/L 薯蓣皂苷元可剂量依赖性地降低 TNF- α 诱导的 THP-1 细胞株的 TF 蛋白和 mRNA 表达,其 IC₅₀ 为 0.25 μ mol/L。1 μ mol/L 薯蓣皂苷元能抑制 NF- κ B/p65、NF- κ B 抑制物激酶 β (IKK- β)、Akt、细胞外信号调节激酶 (ERK)、C-Jun 氨基端基酶 (JNK) 的磷酸化,表明薯蓣皂苷元抑制 TF 的表达是通过抑制 NF- κ B/p65、IKK- β 、Akt、ERK、JNK 的磷酸化来实现。薯蓣皂苷元能抗凝、抗血栓形成,对于防治不稳定型心绞痛或急性冠状动脉综合征发挥了关键性的作用^[22]。

4 萜类

4.1 南蛇藤素 (celastrol)

南蛇藤素又名雷公藤红素,是从卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的根中提取的三萜类单体成分,具有抗炎、抗氧化、抗癌等药理活性。据报道,南蛇藤素通过抑制载脂蛋白 E 基因敲除小鼠炎症反应和动脉壁中 C 反应蛋白的表达而发挥抗动脉粥样硬化的作用,还可通过减少粥样斑块中 TF 的产生,而进一步起到稳定动脉粥样硬化斑块的作用,抑制了斑块的促凝活性和血栓形成,

南蛇藤素抑制 TF 的表达是通过抑制炎症因子刺激的细胞内 NF- κ B 信号通路的激活来实现的^[23]。

4.2 银杏内酯 B (ginkgolide B)

银杏内酯 B 是从银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 的叶中提取的一种天然的血小板活化因子 (PAF) 受体拮抗剂,具有保护血管、抗炎、抗氧化、抑制血小板聚集等作用,减少血栓、动脉粥样硬化、冠状动脉等疾病的发生^[24]。研究显示,银杏内酯 B 可剂量依赖性地抑制 ox-LDL 诱导 HUVEC 的 TF 蛋白活性和 mRNA 表达的升高 ($P < 0.05$),银杏内酯 B 抑制 ox-LDL 诱导的 TF 表达,保护血管内皮细胞,调整局部血液凝固机制,阻止了纤维蛋白在血管壁外沉积,对于防止血栓形成、延缓动脉粥样硬化的进程具有深远的意义^[25]。

4.3 丹参酮 II_A (tanshinone II_A)

丹参酮 II_A 是从唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的根中提取的主要脂溶性成分之一,具有抗炎、抗氧化、抗凝血、抗血栓等作用^[26]。王焱等^[27]通过观察丹参酮 II_A 对巨噬细胞 RAW264.7 中 TF 和基质金属蛋白酶-12 (MMP-12) 表达的影响,从而探讨丹参酮 II_A 对急性冠脉综合征 (ACS) 的防治作用。结果表明,50 μ g/mL ox-LDL 可明显促进 TF 的表达 ($P < 0.01$),不同浓度丹参酮 II_A 均可明显抑制 ox-LDL 引起的巨噬细胞的增殖,抑制该细胞 TF 分泌量 ($P < 0.05$) 和 MMP-12 的表达 ($P < 0.01$),抑制血栓形成,从而增加冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性,减少 ACS 的发生。

4.4 木瓜皂苷 A (chaenomeloside A)

木瓜皂苷 A 是从蔷薇科木瓜属植物贴梗海棠 *Chaenomeles speciosa* (Sweet) Nakai 果实的醋酸乙酯提取物中分离得到的三萜类化合物,具有抗菌、调节免疫、调血脂等活性。研究发现,木瓜皂苷 A 对 TF 活性具有抑制作用,IC₅₀ 分别为 0.036、0.028 mmol/L^[28]。

5 酚类

5.1 丹酚酸 B (salvianolic acid B)

丹酚酸 B 为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎中提取的水溶性成分,具有抗氧化、抑制血小板聚集、调节低密度脂蛋白、刺激内皮细胞产生 NO 等作用,能保护心肌缺血-再灌注损伤、抗动脉粥样硬化和抗心肌梗死等心脑血管疾病^[29]。选择载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 (ApoE) 复制糖尿病动脉粥样硬化模型,进而观察丹酚酸 B 对

动脉粥样硬化血栓形成的影响。通过对相关指标的检测,丹酚酸 B 可能通过降低糖尿病动脉粥样硬化斑块内 TF 的表达和 PAI-1 的活性来发挥对动脉粥样硬化斑块内血栓形成的抑制作用^[30]。

5.2 丹皮酚 (paeonol)

丹皮酚又称牡丹酚,是从萝藦科牛皮消属植物徐长卿 *Cynanchum paniculatum* (Bunge) Kitagawa 的根及根茎和毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的根皮中分离得到的生物活性物质,具有降血糖、抗菌、抗过敏、保护心血管等多种药理作用^[31]。据报道,丹皮酚可呈剂量和时间依赖性降低人胶质母细胞瘤 U251 细胞中 TF 的转录,也可抑制 TF 蛋白表达。通过下调 TF 表达而降低血液高凝性,干预 U251 细胞的化疗敏感性^[32]。

5.3 白藜芦醇 (resveratrol)

白藜芦醇是从蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的干燥根茎和葡萄科植物葡萄 *Vitis vinifera* L. 的果实中提取的活性成分,具有抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、抗炎等作用。研究表明,白藜芦醇及其衍生物均可抑制外周血单核细胞中 TF 表达,结果还发现白藜芦醇的羟基被甲氧基取代后其抑制效果增强^[33]。

5.4 764-3

764-3 是从唇形科植物丹参的根中提取的有效单体,能抗氧化损伤,可治疗肺动脉高压。孙瑛等^[34]探讨了 764-3 对防治心血管血栓栓塞性疾病的机制。采用限制性内切酶法,构建含有人 TF 基因不同上游调控序列的荧光素酶报告基因质粒,经脂质体法转染内皮细胞,测定荧光素酶活性。研究发现,764-3 可抑制 TNF- α 诱导的人内皮细胞 TF 基因表达增强,这种作用依赖于该基因上游序列 -244/+121 bp 的存在,细胞内游离钙离子也参与此抑制作用。764-3 抑制 TF 表达,保护内皮细胞,阻止凝血酶的活化和血栓形成,为阐明其防治心血管血栓栓塞性疾病的作用机制提供实验依据。

6 苯丙素类

6.1 姜黄素 (curcumin)

姜黄素是从姜科姜黄属植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的根茎中提取的一种色素成分,其药理作用广泛,主要为抗炎、抗氧化和抗肿瘤作用。研究表明,Ang II 可以显著加强 LPS 诱导人外周血单核细胞 TF 活性,姜黄素可以预防性地抑制 LPS 诱导的单核细胞 TF 活性。姜黄素加入时间的不同会影

响其对 TF 的抑制作用,姜黄素和 LPS 同时加入或提前加入,均可显著发挥抑制作用;相反,在 LPS 加入后再加入姜黄素,则无此抑制作用。姜黄素可以有效抑制 LPS 诱导的单核细胞 TF 表达,抑制凝块形成、调节凝血机制异常和影响单核细胞活化,表现出突出的抗血栓形成作用^[35]。

6.2 肉桂酸 (cinnamic acid)

肉桂酸是从樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的树皮中提取的有效成分,具有抗氧化、抗菌及抑制酪氨酸激酶等作用。文献报道肉桂酸能抑制 TNF- α 诱导的血管内皮细胞 ECV304 的 TF 表达,并具有呈显著的量效关系,作用机制是通过抑制 NF- κ B 的活化而发挥作用的^[36]。

7 多糖类

7.1 海带多糖

海带多糖是海带科植物海带主要的生物活性成分,具有降血糖、调节免疫功能、抗氧化、抗肿瘤、抗凝血、抗动脉粥样硬化等多种生物学活性^[37]。通过肾上腺素致家兔股动脉内膜接触性损伤模型,观察了海带多糖对内膜损伤的保护和对 TF 表达的影响。结果提示,海带多糖能够维护血管内膜的完整性,减少 TF 表达,调节抗凝血与止血平衡的功能失调,对于冠心病、心肌梗死以及脑梗死等血栓性疾病的防治具有重要的意义^[38]。

7.2 海参黏多糖

海参黏多糖是海参纲动物海参的生物活性成分,具有抗肿瘤、调节免疫功能、抗凝血与抗血栓形成等作用^[39]。赵杨等^[40]为研究海参黏多糖抑制凝血过程的机制,采用实时 PCR 和 Western blotting 的方法分别对肿瘤细胞 TF mRNA 和蛋白水平进行测定。结果发现,0.01~1 μ mol/L 海参黏多糖可剂量依赖性下调肿瘤细胞 TF 的 mRNA 和蛋白表达。海参黏多糖能降低肿瘤细胞的 TF 水平并通过抑制 p38 的磷酸化而发挥作用,从而抑制凝血过程,降低癌症病人患有深静脉血栓的危险。

8 香豆素类

香豆素类成分补骨脂素 (psoralen) 为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* Linn. 的干燥成熟果实中的重要活性成分之一,具有雌激素样作用。钟佩茹等^[41]为了探究补骨脂素在血栓形成过程中的作用,进行了体外干预 HUVEC 实验,利用 ELISA 方法检测 TF 活力,MTT 方法检测 HUVEC 活力。结果显示,1 $\times$ 10⁻⁸、1 $\times$ 10⁻⁷ mol/L 补骨脂素显著抑制

TNF- α 诱导 HUVEC 的 TF 表达, 也可剂量依赖性增强 HUVEC 活力。补骨脂素抑制血栓形成中 HUVEC 的 TF 表达和保护内皮细胞, 对于治疗炎症致血栓发挥了重要作用, 能预防动脉粥样硬化等血栓性疾病的发生。

9 结语

TF 是一种由 263 个氨基酸残基组成的跨膜糖蛋白, 其多种生物学功能主要是通过凝血活化和信号传导 2 个途径实现的。TF 在凝血及血栓形成中起关键性作用, 各种 TF 抑制物可起到抗凝、抗血栓作用。研究发现, 大部分抑制 TF 表达的中药具有活血化瘀作用, 中药对 TF 的抑制作用主要通过抑制激活蛋白 1 (AP-1)、NF- κ B 和 Egr-1 3 个途径降低 TF 促凝活性、抗原和 mRNA 表达而发挥作用。研究最多的抗 TF 中药是对 NF- κ B 产生抑制作用, 如葛根素、川芎嗪等。TF 在凝血及血栓形成中的作用已经明确, 以 TF 为靶点的抗血栓药物治疗具有切实的临床意义。

参考文献

- [1] Tilley R, Mackman N. Tissue factor in hemostasis and thrombosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32(1): 5-10.
- [2] Brioschi M, Lento S, Barcella S, *et al.* Data for proteomic analysis of murine cardiomyocytic HL-1 cells treated with siRNA against tissue factor [J]. *Data Brief*, 2015, 25(3): 117-119.
- [3] 卢彦霖, 范理宏. 组织因子在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(5): 709-712.
- [4] 门剑龙, 任 静. 组织因子在血栓形成机制中的研究进展 [J]. *天津医药*, 2012, 40(10): 1078-1081.
- [5] Breitenstein A, Tanner F C, Liischer T F. Tissue factor and cardiovascular disease [J]. *Circ J*, 2010, 74(1): 3-12.
- [6] 唐 宁. 血栓形成及抗组织因子药物研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(1): 222-224.
- [7] 冉文卓, 王宏健, 廖晓红. 葛根素对 AngII 诱导 HUVECs 细胞组织因子表达的影响及其机制研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(12): 13-18.
- [8] 董彦琴, 王殿华. 组织因子途径在灯盏花素肺部给药抗急性肺损伤的作用研究 [J]. *昆明医学院学报*, 2010, 31(10): 12-16.
- [9] 王 婷, 周 红, 解鸿翔, 等. EGCG 干预 β 2 GPI/ β 2 GPI 复合物对 THP-1 细胞的诱导活化作用 [J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(6): 430-433.
- [10] Stampfuss J J, Schror K, Weber A A. Green tea catechins containmg a galloyl group in the 3' position inhibit tissue factor induced thrombin generation [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93(6): 1200-1201.
- [11] 郑 进, 赵 魁. 川芎嗪对大鼠腹膜粘连及 TNF-a 表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2006, 16(2): 219-221.
- [12] 蒋文雯, 寇俊萍, 张 红, 等. 川芎嗪对脂多糖诱导的单核细胞组织因子表达的抑制作用 [J]. *中国药科大学学报*, 2011, 42(2): 145-148.
- [13] Chen Z, Huo J R, Yang L, *et al.* Effect of ligustrazine on mice model of hepatic veno-occlusive disease induced by *Gynura segetum* [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(6): 1016-1021.
- [14] 王 征, 耿 平, 左 丽, 等. 肿瘤化疗患者 P-选择素、TF 状态及川芎嗪对其影响的临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(5): 912-914.
- [15] 左彦方, 郭 毅, 姜 昕, 等. 小檗碱对兔动脉粥样硬化及血脂的影响 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2006, 3(5): 204-207.
- [16] 陈 玲, 寇俊萍, 余伯阳. 小檗碱抑制组织因子活性和静脉血栓形成的实验研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(7): 1389-1392.
- [17] Gao M Y, Chen L, Yang L, *et al.* Berberine inhibits LPS-induced TF procoagulant activity and expression through NF- κ B/p65, Akt and MAPK pathway in THP-1 cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(3): 480-484.
- [18] 杨 娟. 延胡索乙素抗血栓作用及机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [19] 杨秋娅, 李晓宇, 刘皋林. 人参皂苷 Rb₁ 的药理作用研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2013, 48(15): 1233-1237.
- [20] 谢 薇, 夏凌辉, 方 峻, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对人脐静脉内皮细胞一氧化氮释放和 TGF- β 1 表达的影响及意义 [J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(9): 1225-1228.
- [21] 李晓红, 董作仁, 郝洪岭, 等. 三七总甙对 NB4 细胞促凝活性及诱导分化的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(1): 63-66.
- [22] Yang H P, Yue L, Jiang W W, *et al.* Diosgenin inhibits tumor necrosis factor-induced tissue factor activity and expression in THP-1 cells via down-regulation of the NF- κ B, Akt, and MAPK signaling pathways [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(6): 608-615.
- [23] 程 军, 李金平, 田 卓, 等. 南蛇藤素对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉壁 C 反应蛋白及组织因子表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(5): 341-344.
- [24] Cho H J, Nam K S. Inhibitory effect of ginkgolide B on platelet aggregation in a cAMP and cGMP dependent manner by activated MMP-9 [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2007, 40(5): 678-683.
- [25] 刘 伟, 朱自强, 祖淑玉, 等. 脐静脉内皮细胞组织因

- 子及其抑制物表达中银杏内酯B的干预效应 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(6): 1053-1056.
- [26] 李玉萍, 顾兵, 刘建涛, 等. 丹参酮 II_A 的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1770-1772.
- [27] 王焱, 方志远, 黄石安, 等. 丹参酮 II_A 对 RAW264.7 细胞分泌 MMP-12、TF 的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(7): 1317-1320.
- [28] 赵宇新. 木瓜果实中具有体外组织因子抑制活性的新三萜类化合物 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2005, 27(1): 53-54.
- [29] 林超, 刘兆国, 钱星, 等. 丹酚酸 B 在心血管疾病中药理作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(4): 449-452.
- [30] 袁俊利, 郭茂娟, 郑纺, 等. 丹酚酸 B 对糖尿病动脉粥样硬化斑块内血栓相关因子的影响 [J]. 天津中医药, 2010, 27(5): 423-425.
- [31] 胡云飞, 徐国兵. 牡丹皮及其主要成分丹皮酚的药理作用研究进展 [J]. 安徽医药, 2014, 18(4): 589-592.
- [32] 汤浩, 程彦磊, 张本平, 等. 丹皮酚影响人胶质母细胞瘤细胞组织因子表达的体外研究 [J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(9): 541-544.
- [33] Kaur G, Roberti M, Ralul F, *et al.* Suppression of human monocyte tissue factor in duction by red wine phenolics and synthetic derivatives of resveratrol [J]. *Thromb Res*, 2007, 119(2): 247-256.
- [34] 孙璞, 朱自强, 高咏梅, 等. 丹参提取物单体对肿瘤坏死因子诱导内皮细胞组织因子表达的干预作用 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(6): 209-211.
- [35] 何美霞, 曾进胜, 连亚军, 等. 姜黄素对单个核细胞组织因子表达的影响 [J]. 血栓与止血学, 2005, 11(4): 150-153.
- [36] Li X, Wen Z, He X, *et al.* Effects of cinnamic acid on expression of tissue factor induced by TNF- α in endothelial cells and its mechanisms [J]. *J Chin Med Assoc*, 2006, 69(5): 207-212.
- [37] 薛磊. 海带多糖的药用研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2015, 43(17): 388-390.
- [38] 陈蒙华, 杨晓梅, 谢露, 等. 海带多糖拮抗肾上腺素致血管内膜接触性损伤的作用研究 [J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(3): 329-331.
- [39] 郭盈莹, 丁燕, 徐飞飞, 等. 海参中主要生物活性成分研究进展 [J]. 食品科学, 2014, 35(15): 335-344.
- [40] 赵杨, 王生, 陶丽, 等. 海参粘多糖对肿瘤细胞介导的凝血过程的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(6): 797-802.
- [41] 钟佩茹, 高秀梅, 陈彤, 等. 补骨脂素对人脐静脉内皮细胞活力及 TNF- α 诱导组织因子产生的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2247-2249.