

• 实验研究 •

脑血康滴丸抗角叉菜胶诱导小鼠血栓作用研究

柴晓钰¹, 王倩倩¹, 刘春燕², 王新宇¹, 易紫容¹, 刘欢¹, 张楠¹, 胡孟琦¹, 刘洋^{1*}

1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

2. 北京中科利华医药研究院有限公司, 北京 102629

摘要: **目的** 探索脑血康滴丸体内抗血栓活性。**方法** 通过 ip 角叉菜胶溶液建立小鼠血栓模型, 将小鼠随机分为对照组、模型组、阿司匹林组和脑血康滴丸 (273、546 mg/kg) 组, 测量小鼠黑尾长度, 苏木素-伊红 (HE) 染色观测小鼠尾部、肝脏、脑部组织病理变化。ELISA 测定小鼠血浆 P 选择素 (P-selectin)、血纤维蛋白溶酶组织激活素 (TPA)、抗凝血酶 III (AT-III)、白细胞介素 (IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的含量。RT-qPCR 检测肝组织中核因子- κ B (NF- κ B)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3)、IL-6、IL-10 mRNA 表达量。**结果** 与模型组比较, 脑血康滴丸各剂量组可显著减少小鼠体内的血栓, 降低小鼠黑尾率, 并显著降低小鼠血浆中 P-selectin、血清中 IL-1 β 、TNF- α 水平 ($P < 0.001$); 显著升高小鼠血浆中 AT-III 和 TPA 的水平 ($P < 0.001$); 脑血康滴丸各剂量组还可显著降低肝脏中 NF- κ B、NLRP3、IL-6 mRNA 表达量, 提高 IL-10 mRNA 表达量 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。**结论** 脑血康滴丸主要是通过抗凝、抗血小板聚集、溶栓、抗炎等方面对血栓进行抑制。

关键词: 脑血康滴丸; 角叉菜胶; 血栓; P 选择素; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α ; 抗凝血酶 III; 血纤维蛋白溶酶组织激活素; 核因子- κ B

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)10-2413-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.001

Antithrombotic effect of Naoxuekang Dripping Pills on carrageenan-induced thrombosis in mice

CHAI Xiaoyu¹, WANG Qianqian¹, LIU Chunyan², WANG Xinyu¹, YI Zirong¹, LIU Huan¹, ZHANG Nan¹, HU Mengqi¹, LIU Yang¹

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. Beijing Zhongke Lihua Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Beijing 102629, China

Abstract: **Objective** To Investigate the antithrombotic activity of Naoxuekang Dripping Pills *in vivo*. **Methods** The mice thrombosis model was established by intraperitoneally injecting carrageenan solution. The mice were randomly divided into the control group, model group, aspirin group, and Naoxuekang Dripping Pills (273, 546 mg/kg) groups. The tail length of the mice was measured, and HE staining was performed to observe the pathological changes in the tail, liver, and brain tissues. The contents of P-selectin, TPA, AT-III, IL-1 β , and TNF- α in mice plasma were determined by ELISA. RT-qPCR was used to detect NF- κ B, NLRP3, IL-6, and IL-10 mRNA in liver tissues. **Results** Compared with the model group, all dose groups of Naoxuekang Dripping Pills significantly reduced thrombus formation in mice, and markedly decreased black tail rate, the levels of P-selectin, IL-1 β , and TNF- α in mice plasma ($P < 0.001$). Compared with the model group, each dose group of Naoxuekang Dripping Pills could significantly increase the levels of AT-III and TPA in the plasma of mice ($P < 0.001$). The expression levels of NF- κ B, NLRP3, and IL-6 mRNA in the liver were reduced, and the expression level of IL-10 mRNA was increased ($P < 0.05$, 0.01, 0.001). **Conclusion** Naoxuekang Dripping Pills mainly inhibit thrombosis through anticoagulation, anti-platelet aggregation, thrombolysis and anti-inflammation.

Key words: Naoxuekang Dripping Pills; carrageenan; thrombosis; P-selectin; IL-1 β ; TNF- α ; AT-III; TPA; NF- κ B

收稿日期: 2025-08-11

作者简介: 柴晓钰, 女, 硕士研究生, 从事药物代谢与药靶结合研究。E-mail: 20220935120@bucm.edu.cn

*通信作者: 刘洋, 男, 教授, 从事多成分药物代谢研究。E-mail: liuyang@bucm.edu.cn

血栓形成是一种以血管内血块生成为特征的慢性、多因素疾病,可发生于动脉或静脉,影响多个器官和组织。血栓的形成会干扰正常血液循环,导致局部或全身供血障碍,进而引发脑卒中、心肌梗死、肺栓塞和深静脉血栓等严重临床事件,对人类健康构成重大威胁^[1-2]。从病理生理学角度来看,血栓的形成是一个高度复杂的过程,涉及血流状态改变、血管内皮损伤及高凝状态 3 大关键因素,这一经典机制由 Rudolf Virchow 教授提出,至今仍是血栓形成理论的重要基础^[3]。随着分子生物学的进展, Virchow 三要素理论得到了不断补充和拓展,血管内皮细胞功能紊乱、血小板活化和凝血因子的异常表达在血栓形成中的作用被逐步阐明^[4]。根据血栓形成的机制,体内的抗血栓作用主要通过抑制血小板聚集、抗凝血作用及促进纤溶等多重途径实现^[5]。

近年来的研究进一步揭示,血栓与炎症之间存在密切联系。炎症因子的释放能够促使血液进入高凝状态,从而加速血栓形成。此外,血栓形成过程中的多种因素交互作用,进一步加剧了炎症进程,二者互为因果,构成恶性循环^[6-7]。在严重情况下,血栓诱发的炎症可波及远端器官,导致多器官功能障碍甚至死亡^[8]。实验研究中,角叉菜胶因可通过激活炎症反应、诱导血小板聚集及纤维蛋白沉积而被广泛用于建立小鼠血栓模型,成为筛选和评价抗血栓药物的重要方法之一^[9-10]。

脑血康滴丸收载于《新药转正标准中药第 13 册》,为干燥水蛭经水提醇沉工艺加工制成的滴丸剂,具有活血化瘀、散结通络的功效,临床对于血瘀卒中、高血压脑出血后的脑血肿、脑血栓等多种病症有较好的疗效。本课题组前期研究表明,脑血康滴丸在体外凝血酶活性测定中展现出较高的凝血酶抑制活性^[11],但其体内抗血栓活性、抗血栓途径及对炎症反应的调节尚不明确。

本研究拟采用角叉菜胶诱导建立小鼠血栓模型,探讨脑血康滴丸在体内的抗血栓活性,并从抗炎、抗凝、抗血小板聚集及溶栓等多个方面,系统评估其药效机制,为其临床应用提供实验依据。

1 材料与仪器

1.1 材料

脑血康滴丸(北京康而福药业有限责任公司,规格 35 mg/丸,批号 20220102);阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,规格 100mg/片,批号

BJ81045)。角叉菜胶(批号 J2424542)、异丙醇(批号 I112011)购自于上海阿拉丁生化科技股份有限公司;无水乙醇(批号 100092683)、二甲苯(批号 10023418)、正丁醇(批号 100052190)、中性树脂(批号 10004160)购自于国药集团化学试剂有限公司;无酶无菌水(批号 G3028)、环保型脱蜡液(批号 G1128)、通用型组织固定液(批号 G1101)、苏木素-伊红(HE)高清恒染试剂盒(批号 G1076)、EDTA 脱钙液(批号 G1105)购自于武汉赛维尔生物科技有限公司。

小鼠白细胞介素(IL)-1 β ELISA 试剂盒(批号 202412)、小鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒(批号 202412)、小鼠血浆抗凝血酶 III(AT-III) ELISA 试剂盒(批号 202412)、小鼠血纤维蛋白溶酶组织激活素(TPA) ELISA 试剂盒(批号 202412)、小鼠 P 选择素(P-selectin) ELISA 试剂盒(批号 202412)购自于北京倍特仁康医药科技有限公司。RNA isolater Total RNA Extraction Reagent(批号 R401-01)、HiScript II Q Select RT SuperMix for qPCR(批号 R232-01)、AceQ Universal SYBR qPCR Master Mix(批号 Q511-03)购自于南京诺唯赞生物科技有限公司。

1.2 仪器

BT25S 电子天平(德国 Sartorius 公司);Epoch 型酶标检测仪(美国 BioTek 公司);1-15PK 型高速冷冻离心机(德国 Sigma 公司);Donatello 型脱水机(意大利 DIAPATH 公司);JB-P5 包埋机(武汉俊杰电子有限公司);RM2016 病理切片机(上海徕卡仪器有限公司);ZHPW-250 恒温摇床(天津市莱玻特瑞仪器设备有限公司);JBL5 冻台(武汉俊杰电子有限公司);KD-P 组织摊片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司);GFL-230 烤箱(天津市莱玻特瑞仪器设备有限公司);Nikon Eclipse E100 正置光学显微镜(尼康株式会社);Nikon DS-U3 成像系统(尼康株式会社);IKAT 10 basic 组织匀浆机(上海珂淮仪器有限公司);ETC811 型 PCR 逆转录仪(北京东胜创新生物科技有限公司);C1000 Touch 型 PCR 仪(伯乐生命医学产品上海有限公司);DB-10 金属浴(大龙兴创实验仪器北京有限公司)。

1.3 实验动物

SPF 级雄性 ICR 小鼠,7 周龄,体质量(30 $\pm$ 3) g,购自北京维尚立德生物科技有限责任公司。实验动物生产许可合格证号 SCXK(京)2024-0004,

并通过北京中医药大学伦理部的伦理审批（伦理审批号 BUCM-4-2022061501-2061）。小鼠饲养于昼夜节律光照条件下，温度 25~27℃，相对湿度 50%~70%，实验前适应性饲养 7 d，自由进食进水。

2 方法

2.1 药物的配制

采用人和动物间接体表面积折算的等效剂量进行换算。换算公式为：

小鼠的剂量 = $X \text{ mg/kg} \times 70 \text{ kg} \times 0.002 \text{ 6/20 g} = 9.1 X \text{ mg/kg}$

X 为人体的剂量，成人（70 kg）和小鼠（20 g）体表面积折算的等效剂量比值为 0.002 6。根据脑血康滴丸成人日服用剂量 2.1 g 进行换算，确定小鼠 *ig* 给药的临床等效剂量为 273 mg/kg，设置为低剂量组，并选择 546 mg/kg（2 倍临床等效剂量）为高剂量组。

药物配制过程中，将脑血康滴丸研细后用生理盐水溶解，按换算所得剂量浓度配制灌胃液；阳性对照药物阿司匹林亦按同样方法用生理盐水溶解并配制成相应浓度溶液。所有药液均于实验当天现配现用，确保药效稳定。

2.2 动物分组、造模及给药

将 40 只小鼠随机分为对照组、模型组、阿司匹林（13 mg/kg）组、脑血康滴丸（273、546 mg/kg）组。各实验组小鼠 *ip* 0.5% 角叉菜胶溶液（剂量为 10 mL/kg），对照组小鼠 *ig* 等体积的生理盐水，当小鼠尾部出现暗红色血栓则判定为造模成功^[12]。模型建立成功后，各给药组小鼠 *ig* 相应剂量的药物，对照组与模型组则 *ig* 相同体积的生理盐水，连续 3 d，每天 1 次。

2.3 小鼠黑尾长度的检测

预实验表明，角叉菜胶给药 72 h 后小鼠黑尾部

位开始出现坏死和脱落现象，本研究选择在角叉菜胶给药 24、48 h 后，用游标卡尺测量小鼠尾长和黑尾长度。

2.4 样品采集

注射角叉菜胶后第 4 天，所有小鼠麻醉后心脏取血，血液与 3.8% 的枸橼酸钠按 1:9 抗凝，离心（3 000 r/min，15 min）取血浆，-80℃ 冰箱保存备用。脱颈处死。为确认小鼠组织血管内形成的血栓，收集小鼠尾巴距离尾尖 3、5、7 cm 位置的尾部样本，并同时收集其肝脏和脑组织。一部分肝脏组织于 -80℃ 冰箱保存备用，其余的尾组织、肝组织和脑组织样本被固定在 4% 的多聚甲醛溶液中，以便进行进一步的组织学分析。

2.5 组织切片染色

取固定好的尾组织依次在 EDTA- Na_2 中进行脱钙，在梯度乙醇中脱水，在石蜡中包埋、切片、HE 染色、封片、镜检。肝组织和脑组织无需进行脱钙，其他过程一致。脑组织染色位置为海马区。

2.6 小鼠血浆细胞因子的检测

按照 ELISA 试剂盒说明书分别测定小鼠血浆 P-selectin、TPA、AT-III、IL-1 β 、TNF- α 的含量。

2.7 组织 RNA 提取及 RT-qPCR 检测肝组织中核因子- κB (NF- κB)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3)、IL-6、IL-10 mRNA 表达量

从小鼠肝组织中提取总 RNA，逆转录试剂盒合成 cDNA。进行实时荧光定量，引物序列见表 1，以小鼠次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶 1 (*Hprt1*) 基因作为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算相对表达量。

2.8 数据分析

结果以 $\bar{x} \pm s$ 呈现。使用 GraphPad Prism 10.2.3 版进行分析，采用单因素方差分析 (ANOVA) 比较实验组与对照组之间的差异。

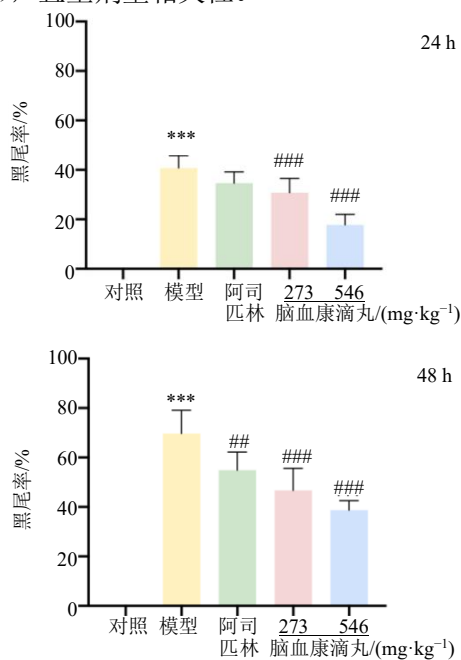
表 1 RT-PCR 的引物序列
Table 1 Primer sequences of RT-PCR

基因	正向 (5'-3')	反向 (5'-3')
<i>Hprt1</i>	CCGAGGATTTGGAAAAAGTGTT	CATCTCCTTCATGACATCTCGA
<i>NLRP3</i>	GCCGTCTACGTCTTCTTCCTTTCC	CATCCGCAGCCAGTGAACAGAG
<i>NF-κB</i>	CAAAGACAAAGAGGAAGTGCAA	GATGGAATGTAATCCCACCGTA
<i>IL-6</i>	TCTGCAAGAGACTTCCATCCAG	ATAGACAGGTCTGTTGGGAGTG
<i>IL-10</i>	TTCTTTCAAACAAAGGACCAGC	GCAACCCAAGTAACCCTTAAAG

3 结果

3.1 脑血康滴丸对血栓黑尾比率的影响

如图 1 显示, ip 角叉菜胶 24 h 后, 除对照组外, 各组小鼠均有一定程度的黑尾。脑血康滴丸各剂量组的黑尾率显著低于模型组 ($P < 0.001$), 且呈剂量相关性。而阿司匹林组对黑尾率的改善效果不显著。与 24 h 相比, 48 h 时各组小鼠的黑尾率略有升高, 但整体变化趋势与 24 h 时保持一致, 脑血康滴丸各剂量组依然能够有效抑制黑尾形成 ($P < 0.001$), 且呈剂量相关性。



与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。
*** $P < 0.001$ vs control group; ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group.

图 1 脑血康滴丸对小鼠黑尾比率的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)
Fig. 1 Effect of Naoxuekang Dripping Pills on the black tail ratio in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

3.2 脑血康滴丸对血栓小鼠组织学病理学的影响

如图 2 所示, 对照组小鼠尾部血管结构完整, 管腔内无血栓形成, 相比之下, 模型组小鼠尾部血管腔内红细胞大量堆积, 血栓几乎填满整个血管, 且血栓中存在大量致密交联的纤维蛋白。与模型组相比, 阿司匹林及脑血康滴丸各剂量组均能有效抑制血栓形成。

在距离尾尖 3 cm 处, 尽管脑血康滴丸 546 mg/kg 组和阿司匹林组血管内仍有血栓存在, 但由于纤维蛋白交联较为松散, 血栓未形成完全阻塞, 脑血康滴丸 273 mg/kg 组的血栓体积明显小于模型组; 在距离尾尖 5 cm 处, 脑血康滴丸 546 mg/kg 组血管腔内仅观察到少量的红细胞积聚, 无明显血栓

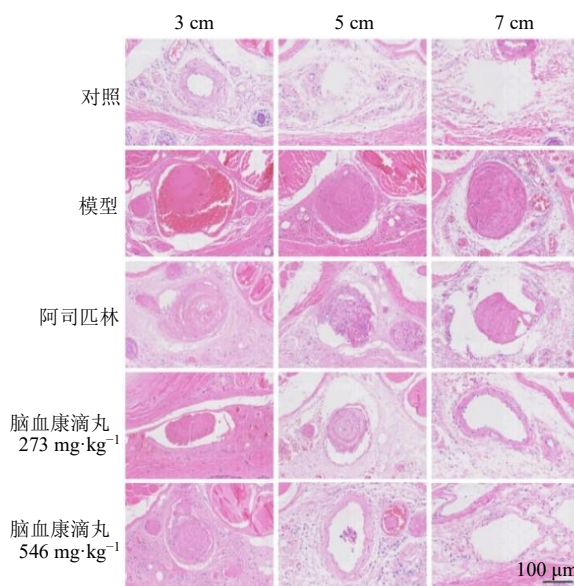


图 2 各组小鼠尾部 HE 染色结果 ($\times 20$)

Fig. 2 HE staining results of mouse tails in each group ($\times 20$)

形成, 阿司匹林组和脑血康滴丸 273 mg/kg 组的血栓大小也明显小于模型组; 而在距离尾尖 7 cm 处, 脑血康滴丸各剂量组血管腔内几乎未观察到血栓形成, 阿司匹林组的血栓大小低于模型组。尾部组织病理学结果充分表明, 脑血康滴丸具有显著的抗血栓形成作用, 且药效较阳性药阿司匹林更好。

如图 3 所示, 小鼠肝脏 HE 结果显示, 对照组肝脏组织结构完整, 细胞大小均匀且细胞边界清晰, 中央静脉圆润且无红细胞积聚。相比之下, 模型组小鼠肝细胞边界模糊, 在中央静脉边界处出现明显炎症细胞浸润情况, 中央静脉内存在大量红细胞积聚。经脑血康滴丸给药后, 小鼠肝组织中央静脉内红细胞积聚量减少, 且炎症浸润情况得到明显改善。小鼠脑部 HE 染色结果显示, 模型组小鼠脑

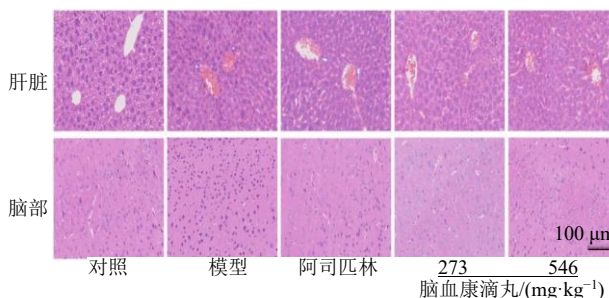


图 3 各组小鼠肝脏和脑部 HE 染色结果 ($\times 20$)

Fig. 3 HE staining results of liver and brain tissues in mice from each group ($\times 20$)

组织中出现了明显的细胞核固缩,细胞出现固缩和深染现象,表明细胞受到损伤,可能与炎症反应相关,经阿司匹林和脑血康滴丸给药后,均有不同程度的改善。

3.3 脑血康滴丸对血栓小鼠 P-selectin、AT-III、TPA 水平的影响

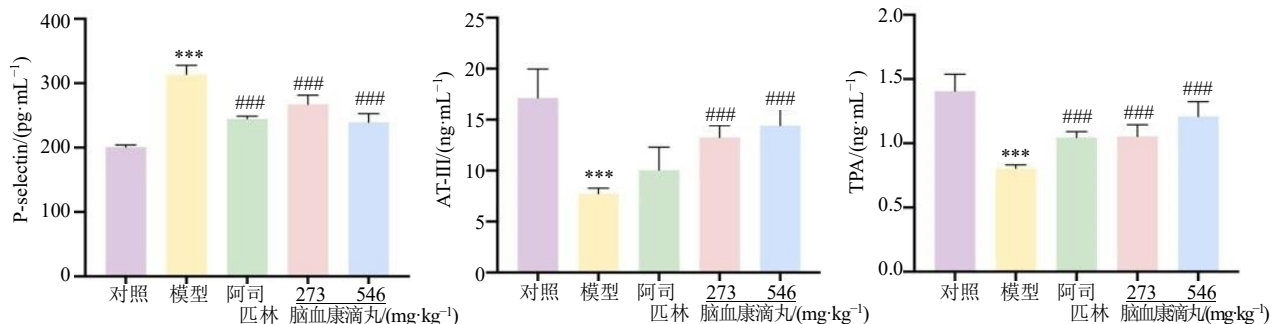
如图 4 所示,与模型组相比,阿司匹林组与脑血康滴丸各剂量组 P-selectin 水平均显著降低,脑血

康滴丸各剂量组 AT-III、TPA 显著升高($P<0.001$)。

3.4 脑血康滴丸对血栓小鼠炎症因子表达的影响

ELISA 结果显示,与模型组比较,脑血康滴丸各剂量组小鼠血浆 IL-1 β 、TNF- α 含量均显著降低($P<0.001$),见图 5。

使用 RT-qPCR 法检测各组小鼠肝脏中 *NLRP3*、*NF- κ B*、*IL-6*、*IL-10* mRNA 的表达进行了测定。如图 6 所示,脑血康滴丸各剂量组小鼠肝脏 *NLRP3*、

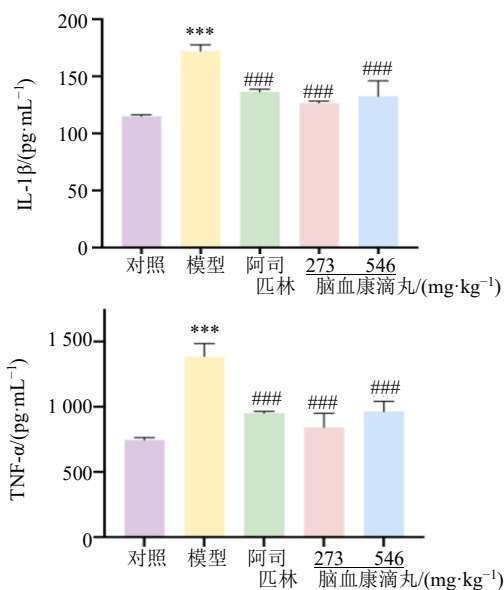


与对照组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: ### $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs control group; ### $P<0.001$ vs model group.

图 4 脑血康滴丸对血栓小鼠 P-selectin、AT-III、TPA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Fig. 4 Effects of Naoxuekang Dripping Pills on P-selectin, AT-III, TPA in thrombosis mice ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)



与对照组比较: *** $P<0.001$; 与模型组比较: ### $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs control group; ### $P<0.001$ vs model group.

图 5 脑血康滴丸对血栓小鼠血浆炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Fig. 5 Effects of Naoxuekang Dripping Pills on plasma inflammatory cytokines in mice with thrombosis ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

NF- κ B、*IL-6* mRNA 表达量较模型组显著降低($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001), *IL-10* mRNA 表达量显著升高

($P<0.05$)。

4 讨论

脑血康滴丸由水蛭经水提醇沉工艺制成,临床上具有较好的抗血栓疗效。前期研究表明其在体外可抑制凝血酶活性,但其体内抗血栓机制尚不清晰。本研究通过角叉菜胶诱导建立小鼠血栓模型,从病理学、血液炎症因子及关键凝血/纤溶因子的变化等方面探讨脑血康滴丸的作用机制。

实验结果显示,脑血康滴丸能够显著缩短小鼠黑尾长度,脑血康滴丸 546 mg/kg 组效果优于 273 mg/kg 组和阿司匹林组,提示其具有较强的抗血栓作用。HE 染色进一步证实,脑血康滴丸可显著减轻尾部、肝脏及脑组织的血栓形成和炎性浸润,改善组织结构,显示其在多器官层面均具有保护作用。本研究选择肝脏作为检测对象,是因为其在炎症反应和代谢中具有核心作用,可较好地反映系统性炎症与血栓形成的关系^[13];选择脑组织,是因为脑是血管性疾病的重要靶器官,观察其病理学改变有助于评估外周血栓对中枢的影响,并探讨脑血康滴丸的脑保护作用^[14]。

机体的凝血系统与纤溶系统在正常生理状态下保持动态平衡,然而在角叉菜胶的刺激下,该平衡被打破,表现为凝血系统的过度激活和纤溶系统

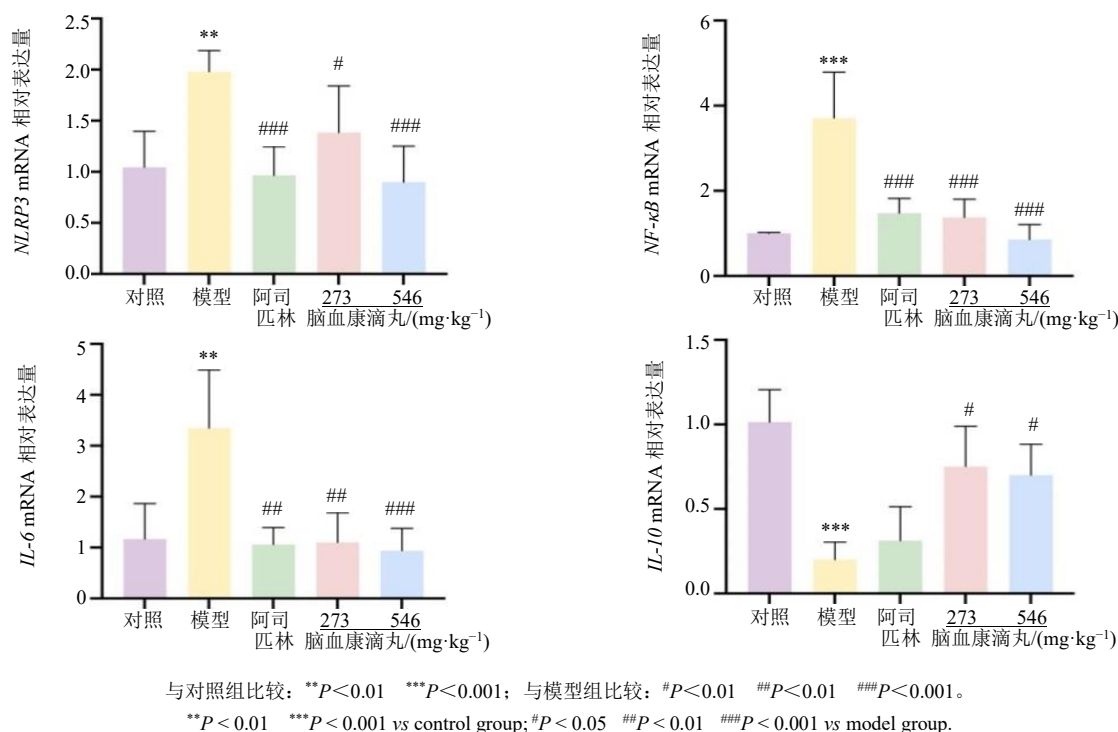


图 6 脑血康滴丸对血栓小鼠肝脏炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 6 Effects of Naoxuekang Dripping Pills on hepatic inflammatory cytokines in mice with thrombosis ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

的抑制,从而导致血栓的形成^[15]。血小板在血栓形成中居于核心地位,其激活后聚集于损伤部位并释放多种促凝因子和炎症介质,进一步加剧凝血反应^[16]。P-selectin 是血小板活化的特异性标志物,可促进血小板与白细胞黏附和炎症反应^[17-18]。AT-III 是重要的抗凝蛋白,通过抑制凝血酶及多种凝血因子维持凝血-抗凝平衡^[19-20]。TPA 则由内皮细胞分泌,能激活纤溶酶原,促进纤维蛋白溶解,是纤溶功能的重要指标^[21-22]。因此,抗血小板聚集、增强抗凝和促进纤溶是抑制血栓的主要途径。研究结果显示,血栓形成后小鼠血浆中 P-selectin 水平显著升高,AT-III 和 TPA 水平均显著下降,提示血小板聚集增强、抗凝和纤溶功能减弱。而脑血康滴丸治疗后,上述指标均得到显著改善,表明其可能通过抑制血小板聚集、增强抗凝和促进纤维蛋白溶解三条途径发挥作用。与此同时,血栓小鼠血浆 TNF- α 、IL-1 β 水平和肝脏 NLRP3、NF- κ B、IL-6 mRNA 表达均明显升高,说明炎症反应与血栓形成密切相关。脑血康滴丸显著降低了这些炎症因子的水平,提示其可通过抑制炎症反应来减轻血栓形成。

综上,脑血康滴丸在小鼠角叉菜胶诱导血栓模型中表现出显著的抗血栓作用,其机制可能包括:
 ①通过降低血液炎症因子水平、抑制肝脏炎症因子

基因表达,缓解炎症反应;②通过改善血小板聚集、抗凝与纤溶系统的失衡,抑制血栓形成;③通过减轻尾部和脑组织病理损伤,发挥脑保护作用。本研究结果为脑血康滴丸在血栓性疾病中的应用提供了实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stocco F, Bailey M A. Diseases of the blood vessels and thrombosis [J]. *Surgery* (Oxford), 2024, 42(5): 277-292.
- [2] Beura S K, Panigrahi A R, Yadav P, *et al.* Role of thrombosis in neurodegenerative diseases: An intricate mechanism of neurovascular complications [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(4): 4802-4836.
- [3] Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, *et al.* Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(47): 4208-4218.
- [4] Kumar D R, Hanlin E, Glurich I, *et al.* Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology [J]. *Clin Med Res*, 2010, 8(3-4): 168-172.
- [5] Koupenova M, Kehrel B E, Corkrey H A, *et al.*

- Thrombosis and platelets: An update [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 785-791.
- [6] Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(9): 666-682.
- [7] Peng Q L, Zhu J M, Zhang Y H, *et al.* Blood hypercoagulability and thrombosis mechanisms in cancer patients-A brief review [J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e38831.
- [8] Jackson S P, Darbousset R, Schoenwaelder S M. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms [J]. *Blood*, 2019, 133(9): 906-918.
- [9] Bhatt A, Nainwal N, Purohit P. The impact of carrageenan on pharmascience [J]. *Curr Tradit Med*, 2024, 10(6): 206-223.
- [10] Li Q, Liao Z C, Gu L L, *et al.* Moderate intensity static magnetic fields prevent thrombus formation in rats and mice [J]. *Bioelectromagnetics*, 2020, 41(1): 52-62.
- [11] 柴晓钰, 王倩倩, 李雪岩, 等. 三种含水蛭中药制剂溶出曲线、体外抗凝活性与胃肠稳定性试验 [J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(6): 671-676.
- [12] Wei X H, Zhang B P, Wei F Y, *et al.* Gegen Qinlian pills alleviate carrageenan-induced thrombosis in mice model by regulating the HMGB1/NF- κ B/NLRP3 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154083.
- [13] Del Campo J A, Gallego P, Grande L. Role of inflammatory response in liver diseases: Therapeutic strategies [J]. *World J Hepatol*, 2018, 10(1): 1-7.
- [14] Hu X M, De Silva T M, Chen J, *et al.* Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke [J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 449-471.
- [15] Chapin J C, Hajjar K A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation [J]. *Blood Rev*, 2015, 29(1): 17-24.
- [16] Scridon A. Platelets and their role in hemostasis and thrombosis-From physiology to pathophysiology and therapeutic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12772.
- [17] Smith C W. Release of α -granule contents during platelet activation [J]. *Platelets*, 2022, 33(4): 491-502.
- [18] 田丽荣, 胥敏敏, 袁漫秋, 等. P-选择素与静脉血栓栓塞症相关性的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(8): 1256-1260.
- [19] Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation [J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 387(3): 391-398.
- [20] Song P P, Xie J Q, Li W, *et al.* Effect of plasma thrombin-antithrombin complex on ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. *Syst Rev*, 2023, 12(1): 17.
- [21] Emeis J J, van den Eijnden-Schrauwen Y, Kooistra T. *Tissue-type Plasminogen Activator and the Vessel Wall: Synthesis, Storage and Secretion* [M]. London: CRC Press, 2024: 187-206.
- [22] Singh R, Gautam P, Sharma C, *et al.* Fibrin and fibrinolytic enzyme cascade in thrombosis: Unravelling the role [J]. *Life*, 2023, 13(11): 2196.

[责任编辑 高源]