

注射用丹参多酚酸对角叉菜胶诱导的慢性尾部血栓小鼠的抗炎性血栓作用研究

原 景^{1,2}, 万梅绪^{1,2}, 张燕欣^{1,2}, 李 智^{1,2}, 庄朋伟³, 李德坤^{1,2*}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 目的 通过ip角叉菜胶(Ca)溶液建立小鼠慢性尾部血栓模型, 尾iv给予注射用丹参多酚酸(SAFI), 探究其抗炎性血栓作用。方法 将168只KM雄性小鼠随机分为6组: 对照组, 模型组, SAFI低、中、高剂量(8.365、16.730、33.460 mg·kg⁻¹)组, 造模同时给药组(即造模的同时予以SAFI给药, 其余组于造模后给药, 16.730 mg·kg⁻¹)。连续4 d ip 0.06% Ca(10 mL·kg⁻¹)制备血栓模型, 4 d后, 对照组和模型组尾iv 0.9%氯化钠注射液, 其余各组分别尾iv相应剂量的SAFI, 每天1次, 给药7 d。给药开始后每天记录各组小鼠的出栓情况; 给药结束后各组小鼠摘眼球取血, 试剂盒法检测血清中6-酮-前列腺素F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})、血栓素B₂(TXB₂)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)水平, 取尾部组织进行病理切片, HE染色观察组织损伤。**结果** 模型组小鼠出栓率随时间延长增加, 在给药第5天出栓率达到100%; SAFI各剂量组小鼠出栓率均低于同一天的模型组, 且低、中、高剂量组小鼠出栓率结果存在一定的剂量相关性; 造模同时给药组出栓率均低于同一天的模型组, 且相比于同一剂量(中剂量组)出栓率更低。与模型组比较, SAFI中、高剂量组和造模同时给药组血清中TXB₂水平显著降低($P < 0.05, 0.01, 0.001$), 6-keto-PGF_{1α}水平显著升高($P < 0.01, 0.001$); SAFI低剂量组小鼠血清IL-6水平显著降低($P < 0.05$), 中、高剂量组和造模同时给药组小鼠血清TNF-α、IL-1β、IL-6水平显著降低($P < 0.05, 0.01, 0.001$); SAFI高剂量组、造模同时给药组血栓情况均明显改善。**结论** ip 0.06% Ca制备的炎症血栓小鼠模型稳定、可靠, SAFI能改善炎症血栓小鼠血清中6-keto-PGF_{1α}、TXB₂、IL-6、IL-1β、TNF-α水平, 有效缓解炎症因子导致的血栓症状。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 角叉菜胶; 炎症; 血栓; 血栓素B₂; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子-α

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)08-1659-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.005

Anti-thrombus effect of Salvianolic Acid for Injection on chronic tail thrombosis induced by carrageenan in mice

YUAN Jing^{1,2}, WAN Meixu^{1,2}, ZHANG Yanxin^{1,2}, LI Zhi^{1,2}, ZHUANG Pengwei³, LI Dekun^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: **Objective** Chronic thrombus model was established by ip injection of carrageenan (Ca) solution in mice, and then Salvianolic Acid for Injection (SAFI) was given to investigate its anti-inflammatory thrombus effect. **Methods** 168 KM male mice were randomly divided into seven groups: Control group, model group, SAFI low, medium, and high-dose (8.365, 16.730, and 33.460 mg·kg⁻¹) group, model making and drug administration group (i.e. model making and drug administration were conducted simultaneously, while the other groups were administered after model making, 16.730 mg·kg⁻¹). The thrombus model was prepared by ip 0.06% Ca for four consecutive days. After four days, the corresponding dose of SAFI was administered to the other groups, except for the control group and the model group iv 0.9% sodium chloride injection. The thrombolysis of each group of mice was

收稿日期: 2023-05-25

第一作者: 原 景(1998—), 女, 硕士, 研究方向为中药药理。E-mail: yuanj9823@163.com

*共同通信作者: 鞠爱春, 男, 正高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

李德坤, 男, 高级工程师, 主要从事中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒研究。E-mail: lidekun@tasly.com

recorded every day after the beginning of administration. Blood was removed from the eyeballs of each group and 6-keto-prostaglandin α (6-keto-PGF 1α), thromboxane (TXB $_2$), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) levels in serum were detected by kits. After the experiment, the tail tissue was taken for pathological section, and the tissue damage was observed by HE staining. **Results** The incidence of thrombosis in the model group increased with time, reaching 100% on the 5th day of administration. The incidence of thrombosis in mice of each dose group of SAFI was lower than that of the model group on the same day, and there was a certain dose correlation between the incidence of thrombosis in mice of low, medium, and high dose groups. The incidence of thrombosis in the simultaneous administration group was lower than that in the model group on the same day, and lower compared to the same dose (medium dose group). Compared with the model group, the serum TXB $_2$ levels in the SAFI medium and high dose groups, as well as the simultaneous administration of models, were significantly reduced ($P < 0.05$, 0.01, 0.001), with the level of 6-keto-PGF 1α significantly increased ($P < 0.01$, 0.001). The serum IL-6 levels in the low-dose SAFI group of mice were significantly reduced ($P < 0.05$), while the serum of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in the medium, high-dose, and simultaneous administration group groups were also significantly decreased ($P < 0.05$, 0.01, 0.001). The thrombosis situation was significantly improved in the high-dose SAFI group and the simultaneous administration group. **Conclusion** The mice model of inflammatory thrombus prepared by ip injection of 0.06% Ca was stable and reliable. SAFI can improve the levels of 6-keto-PGF 1α , TXB $_2$, IL-6, IL-1 β and TNF- α in the serum of mice with inflammatory thrombus, and effectively relieve the symptoms of thrombus caused by inflammation.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; carrageenan; inflammation; thrombus; thromboxane; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

注射用丹参多酚酸(SAFI)是以丹参多酚酸为主要成分的一种中药粉针注射剂,有改善脑循环^[1-2]、保护神经^[3-4]、抗血栓^[5]、保护血脑屏障和改善脑功能障碍^[6]等功能,临床主要用于轻、中度脑卒中恢复期的治疗^[7],目前虽然对于SAFI的抗血小板聚集作用已经非常明确,但其具体的抗血栓作用特点仍需进一步深入研究。

角叉菜胶(Ca)是一种从海藻中提取的含硫酸多糖^[8],被广泛用于制备动物的各种炎症及血栓模型^[9],Ca诱导的小鼠尾部血栓模型具有简便快速、成本低、便于观察和测量的特点,也是目前科学研究中最为常用的血栓模型之一^[10]。本研究制备炎性状态下血栓形成模型^[11],考察SAFI对炎症因子诱导的血栓形成的影响,进一步明确其抗血栓的作用特点。

1 材料

1.1 主要仪器

ST16R 台式高速冷冻离心机(美国 Thermo Fisher 公司);酶标分析仪(瑞士 Tecan 公司);ASP300 全自动脱水机、EG1150H 包埋机、RM2235 轮转式切片机、HI1220 烤片机(德国 Leica 公司);体视显微镜(中国麦克奥迪公司)。

1.2 药品及主要试剂

SAFI(天津天士力之骄药业有限公司,每只装 130 mg,含丹酚酸 100 mg,批号 20200403);Ca(Sigma 公司,批号 SLBW8685);0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,批号 1901301601);小鼠 6-酮前列腺素 F 1α (6-keto-PGF 1α) 试剂盒(货号

ml002160)、小鼠血栓素 B $_2$ (TXB $_2$) 试剂盒(货号 ml601808)、小鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 试剂盒(货号 ml002095-2)、小鼠白细胞介素-6 (IL-6) 试剂盒(货号 ml063159-2)、小鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β) 试剂盒(货号 ml063132-2),均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 实验动物

168 只 5 周龄 SPF 级雄性昆明种小鼠,体质量约为 20 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(京)2021-0011;动物饲养于天津天士力之骄药业有限公司动物屏障系统,实验动物使用许可证号 SYXK(津)2022-0004,符合中国国家标准《实验动物环境及设施》(GB 14925-2001)对屏障动物实验设施的有关标准,实验严格按照天士力动物管理及福利伦理委员会标准执行(批准文号 TSL-IACUC-2022-30)。

2 方法

2.1 动物分组、造模及给药

将 168 只雄性昆明小鼠随机分为 6 组:对照组,模型组,SAFI 低、中、高剂量(8.365、16.730、33.460 mg·kg $^{-1}$)组及造模同时给药组(SAFI 16.730 mg·kg $^{-1}$,从造模开始持续到给药结束共给药 11 d,其余组于造模后给药)。连续 4 d ip 0.06% Ca(10 mL·kg $^{-1}$)进行血栓模型的制备,4 d 后,对照组和模型组尾 iv 0.9%氯化钠注射液,其余各组分别尾 iv 相应剂量的 SAFI,给药体积为 10 mL·kg $^{-1}$,每天 1 次,给药 7 d。

2.2 检测指标

2.2.1 血栓率 以小鼠尾部出现暗红色血栓为出

栓标准,从给药第1天起记录各组的出栓小鼠数量,计算出栓率。

出栓率=各组出栓小鼠数量/该组别小鼠总数量

2.2.2 血栓、炎症指标 于给药结束后对每组小鼠摘眼球取血,室温静置30 min后,3 000 r·min⁻¹离心10 min,取上层血清,采用ELISA法检测血清中6-keto-PGF1 α 、TXB₂、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平,具体检测步骤参考各试剂盒的说明书。

2.2.3 小鼠尾部组织病理形态学检测 末次给药后取小鼠尾巴置于10%甲醛中固定,固定至少1周后进行脱钙处理,进行包埋、切片、脱蜡、脱苯、水化、染色、封片等,在光学显微镜下读片,拍照并保存,进行形态学分析。

2.3 统计学分析

采用Prism 8.0和SPSS 21.0软件对数据进行分析整理,计量结果均以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组均数比较采用 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 各组出栓率

结果如图1、表1所示,模型组小鼠黑尾长度较长、颜色深,说明炎症血栓严重;而SAFI高、中、低剂

量组和造模同时给药组黑尾情况相较模型组均有不同程度改善。模型组小鼠出栓率随时间延长增加,在给药第5天出栓率达到100%;SAFI各剂量组小鼠出栓率均低于同一天的模型组,且低、中、高剂量组小鼠出栓率结果存在一定的剂量相关性;造模同时给药组出栓率均低于同一天的模型组,且相比于同一剂量(中剂量组)出栓率更低。



对照 模型 33.460 16.730 8.365 造模同时给药
造模后给药SAFI(mg·kg⁻¹) SAFI 16.730 mg·kg⁻¹

图1 小鼠尾部血栓照片

Fig. 1 Photos of thrombus in the tail of mice

表1 各组小鼠尾部血栓出栓结果($n=28$)

Table 1 Results of thrombus outlet in tail of mice in each group ($n=28$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	出栓率/%						
		给药1 d	给药2 d	给药3 d	给药4 d	给药5 d	给药6 d	给药7 d
对照	—	0	0	0	0	0	0	0
模型	—	87.50	91.67	95.83	95.83	100.00	100.00	100.00
SAFI	8.365	25.00	45.83	62.50	75.00	87.50	87.50	87.50
	16.730	16.67	45.83	58.33	58.33	62.50	75.00	75.00
	33.460	8.33	20.83	37.50	50.00	62.50	70.83	70.83
造模同时给药	16.730	12.50	25.00	41.67	58.33	61.11	66.67	70.83

3.2 各组小鼠血清血栓因子检测结果

结果如表2所示,与对照组比较,模型组小鼠血清中TXB₂水平显著升高($P<0.001$),6-keto-PGF1 α 水平显著降低($P<0.001$);与模型组比较,SAFI中、高剂量组和造模同时给药组血清中TXB₂水平显著降低($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001),6-keto-PGF1 α 水平显著升高($P<0.01$ 、 0.001)。结果表明,SAFI可以减轻Ca诱导的小鼠尾部血栓,改善小鼠血清血栓因子水平。

3.3 各组小鼠血清炎症因子检测结果

结果如表3所示,与对照组比较,模型组小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平显著升高($P<0.001$);与模型组比较,SAFI低剂量组小鼠血清IL-6水平

表2 各组小鼠血清血栓因子检测结果($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 2 Results of serum thrombus factor detection in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(mg·mL ⁻¹)	TXB ₂ /(pg·mL ⁻¹)	6-keto-PGF1 α /(pg·mL ⁻¹)
对照	—	23.54 $\pm$ 5.51	32.28 $\pm$ 3.06
模型	—	45.26 $\pm$ 1.60 ^{###}	16.98 $\pm$ 1.54 ^{###}
SAFI	8.365	38.78 $\pm$ 7.33	20.21 $\pm$ 2.45
	16.730	31.31 $\pm$ 5.08*	27.59 $\pm$ 1.95**
	33.460	26.80 $\pm$ 5.77***	29.47 $\pm$ 3.28***
造模同时给药	16.730	28.86 $\pm$ 7.13**	28.95 $\pm$ 4.02***

与对照组比较: ^{###} $P<0.001$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

^{###} $P<0.001$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs model group

表3 各组小鼠血清炎症因子检测结果($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 3 Results of serum inflammatory factors detection in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	73.34 $\pm$ 9.53	12.98 $\pm$ 2.99	11.12 $\pm$ 3.11
模型	—	122.60 $\pm$ 11.30 ^{###}	23.81 $\pm$ 1.68 ^{###}	25.87 $\pm$ 1.57 ^{###}
SAFI	8.365	107.30 $\pm$ 13.53	22.06 $\pm$ 0.73	19.33 $\pm$ 1.13 [*]
	16.730	98.93 $\pm$ 9.87 [*]	18.21 $\pm$ 2.33 [*]	17.99 $\pm$ 2.39 ^{**}
	33.460	83.65 $\pm$ 14.64 ^{**}	13.54 $\pm$ 1.78 ^{***}	15.45 $\pm$ 2.12 ^{***}
造模同时给药	16.730	82.73 $\pm$ 12.52 ^{***}	15.11 $\pm$ 1.77 ^{***}	14.56 $\pm$ 4.31 ^{***}

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group

显著降低($P < 0.05$);中、高剂量组和造模同时给药组小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平显著降低($P < 0.05, 0.01, 0.001$)。结果表明,SAFI可以降低Ca诱导的尾部血栓小鼠体内炎症因子水平,改善Ca引起的炎症反应。

3.4 小鼠尾部血栓病理学观察

如图2所示,对照组小鼠血管结构清晰可辨,未见血栓形成;模型组、SAFI各剂量组小鼠尾静脉均有不同程度的血栓形成;与模型组比较,SAFI高剂量组、造模同时给药组血栓情况均明显改善。

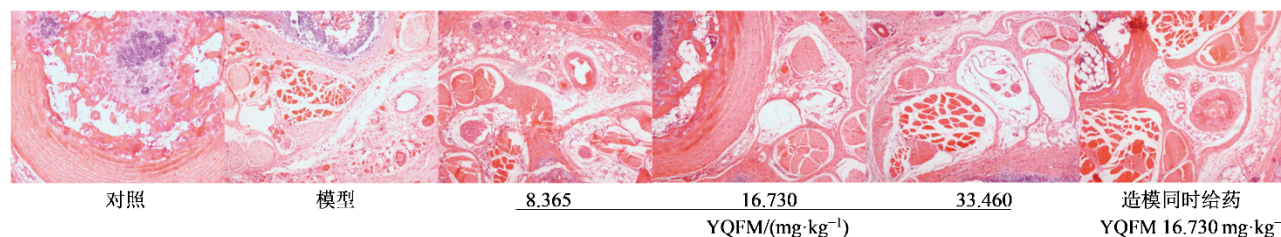


图2 小鼠尾部血栓病理学形态

Fig. 2 Pathological morphology of mouse tail thrombus

4 讨论

SAFI于2011年经国家食品药品监督管理局批准上市(国药准字Z20110011),主要成分为水溶性丹参酚酸类成分^[12-14],功能为“活血通络”。临床上主要用于脑卒中的治疗,对脑卒中具有明显的治疗效果。得益于对新型冠状病毒肺炎病情进展认识的不断深入,使人们也进一步认识到炎症因子风暴、炎性血栓以及促血栓环境等在血管相关炎症、血栓形成等疾病进展过程中扮演的重要角色^[15]。针对炎症因子风暴、炎性血栓以及促血栓环境等关键病理环节进行干预一方面可以发挥治疗疾病的作用,另一方面可以阻止疾病的进展与恶化^[16-17]。

缺血性脑卒中病变后期大脑长期缺血缺氧,导致脑组织出现明显的氧化应激,逐渐发生变性坏死,使脑丧失正常生理功能,甚至于脑死亡^[18],经查阅文献,发现小鼠ip Ca后,刺激血管内皮发生损伤,小鼠尾尖形成暗红色血栓并延伸至尾根部,由于小鼠尾部缺少侧枝循环,血栓部位逐渐变性坏死,干枯脱落,形成断尾^[19],这与缺血性脑卒中的病理发

展过程相似,因此选择Ca诱导的尾部血栓模型作为SAFI抗血栓药效评价模型。

Ca被认为通过局部炎症损坏内皮细胞引起血栓,与血管内炎症密切相关,并且血栓发生在动物尾部,可从体表直接观察血栓形成过程,是一个简便、直观的血栓动物模型^[10]。以炎症因子Ca诱发小鼠血栓,给予SAFI干预后,通过ELISA试剂盒检测血清中的血栓及炎症因子水平,HE染色观察药物对血栓组织的影响,考察药物对炎症导致的小鼠血栓形成的作用。

结果发现给予Ca后,模型组与对照组相比,小鼠体内炎症因子水平显著升高,给予药物干预后明显降低;与对照组相比,模型组小鼠体内血栓因子6-keto-PGF1 α 水平明显降低,TXB₂水平明显升高,而给药后可以明显改善2种血栓因子水平;HE染色结果显示给药后尾部组织血栓情况均有不同程度改善。根据实验结果推测SAFI作用机制可能为降低炎症因子水平,进而阻断炎症与血栓之间级联反应从而改善小鼠体内血栓状况。结果显示造模同

时给药组小鼠血栓及炎症因子改善情况更好,提示尽早给药对于疾病更具治疗意义。

本研究对SAFI抗血栓作用的特点进行了探索,但是仅单纯考察药物对Ca诱导的血栓小鼠体内相关因子的影响,并未进一步考察其内在机制,未来将继续探索其发挥药效的内在机制,可以为SAFI抗血栓作用提供进一步的证据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tang H, Pan C S, Mao X W, et al. Role of NADPH oxidase in total salvianolic acid injection attenuating ischemia-reperfusion impaired cerebral microcirculation and neurons: Implication of AMPK/Akt/PKC [J]. *Microcirculation*, 2014, 21(7): 615-627.
- [2] Li Y R, Zhang X J, Cui L L, et al. Salvianolic acids enhance cerebral angiogenesis and neurological recovery by activating JAK2/STAT3 signaling pathway after ischemic stroke in mice [J]. *J Neurochem*, 2017, 143(1): 87-99.
- [3] 高爱民, 王宁, 任翠剑, 等. 注射用丹参多酚酸对急性脑梗死老年患者神经功能保护作用及ET-1水平影响 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(6): 122-125.
Gao A M, Wang N, Ren C J, et al. The protective effect of Salvianolic acid on nerve function and its influence on ET-1 level in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. *China Med Her*, 2019, 16(6): 122-125.
- [4] 袁庆, 胡利民, 王少峡, 等. 注射用丹参多酚酸对胶质细胞神经营养因子及神经元的保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(10): 893-896.
Yuan Q, Hu L M, Wang S X, et al. Protective effect of Salvianolate Injection on astrocytic neurotrophic factors and the Neuro-2A [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2017, 33(10): 893-896.
- [5] 张燕欣, 陈璐, 邹志文, 等. 注射用丹参多酚酸对血小板功能的影响 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(11): 2391-2397.
Zhang Y X, Chen L, Zou Z W, et al. Effect of Salvianolic Acids for Injection on platelet function [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(11): 2391-2397.
- [6] 李德坤, 苏志刚, 万梅绪, 等. 注射用丹参多酚酸药理作用及临床应用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 353-361.
Li D K, Su Z G, Wan M X, et al. Research progress on pharmacological effects and clinical application of Salvianolic Acids for Injection [J]. *Drug Eval Res*, 2019, 42(2): 353-361.
- [7] 顾文, 王荔. 注射用丹参多酚酸对神经系统疾病药理作用的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(6): 1183-1188.
Gu W, Wang L. Research progress on pharmacological effects of Salvianolic Acid for Injection in neurological diseases [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(6): 1183-1188.
- [8] Prajapati V D, Maheriya P M, Jani G K, et al. Carrageenan: A natural seaweed polysaccharide and its applications [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 105: 97-112.
- [9] 胡三觉, 田巧莲, 顾建文, 等. 一种新的体内血栓形成动物模型 [J]. *第四军医大学学报*, 1993(1): 69.
Hu S J, Tian Q L, Gu J W, et al. A new *in vivo* animal model of thrombosis formation [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 1993(1): 69.
- [10] 曹文理, 李菁. 重组水蛭素的抗血栓形成作用及其机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(4): 371-374.
Cao W L, Li J. Antithrombotic effects of recombinant hirudin in mice and its mechanism [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2018, 34(4): 371-374.
- [11] 韩子逸, 沈诗怡, 张金鑫, 等. 角叉菜胶诱导的慢性血栓小鼠模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(1): 78-84.
Han Z Y, Shen S Y, Zhang J X, et al. Preliminary establishment of chronic thrombus model in mice [J]. *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2021, 29(1): 78-84.
- [12] 岳洪水, 张磊, 李海燕. 一测多评法在注射用丹参多酚酸质量控制中的研究 [J]. *中南药学*, 2019, 17(12): 2149-2153.
Yue H S, Zhang L, Li H Y. Quantitative analysis of multi-components by single marker method for quality control of Salvianolic Acids for Injection [J]. *Central South Pharm*, 2019, 17(12): 2149-2153.
- [13] 李德坤, 苏志刚, 苏小琴, 等. 注射用丹参多酚酸化学成分及质量控制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 362-368.
Li D K, Su Z G, Su X Q, et al. Research progress on chemical composition and quality control of Salvianolic Acids for Injection [J]. *Drug Eval Res*, 2019, 42(2): 362-368.
- [14] 苏小琴, 张磊, 李海燕, 等. 基于Q-marker的中药注射剂质量控制研究思路: 以注射用丹参多酚酸为例 [J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4663-4672.
Su X Q, Zhang L, Li H Y, et al. Quality control of Chinese materia medica injection based on Q-marker: Taking salvianolic acids for injection as an example [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(19): 4663-4672.
- [15] Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1017-1032.

- [16] 张语澎, 王欢, 薛文池, 等. 氧化应激-炎症-血栓之恶性交互网络研究新进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(9): 983-994.
- Zhang Y P, Wang H, Xue W C, et al. The vicious loop between inflammation, oxidative stress, and coagulation in thrombus formation and development [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2021, 38(9): 983-994.
- [17] Wang F J, Sun Z Y, Li R L, et al. Protection of Salvianolate Lyophilized Injection combined with Xueshuantong Injection (Lyophilized) against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through suppression of inflammatory response [J]. Chin Herb Med, 2018, 10(1): 46-53.
- [18] 王凯华, 黄龙坚, 郑光珊, 等. 急性缺血性脑卒中的临床研究进展 [J]. 广西中医药大学学报, 2016, 19(4): 72-76.
- Wang K H, Huang L J, Zheng G S, et al. Clinical research progress of acute ischemic stroke [J]. J Guangxi Univ Chin Med, 2016, 19(4): 72-76.
- [19] 魏陵博, 戎冬梅, 吉中强, 等. 角叉菜胶致大鼠尾部血栓形成的机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(5): 542-543.
- Wei L B, Rong D M, Ji Z Q, et al. Mechanism of caudal thrombosis induced by carrageenan in rats [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovascular Dis, 2008, 6(5): 542-543.

【责任编辑 兰新新】

(上接第1658页)

- [15] 张磊, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于临床疗效的注射用益气复脉(冻干)质量标志物确证 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5741-5750.
- Zhang L, Su X Q, Li D K, et al. Verification of quality marker in Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on clinical efficacy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(18): 5741-5750.
- [16] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
- Li D K, Su X Q, Li Z, et al. Study on quality marker of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(2): 290-298.
- [17] 石丹, 徐小雅, 赵天华, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病合并慢性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2291-2295.
- Shi D, Xu X Y, Zhao T H, et al. Clinical observation on the treatment of coronary heart disease complicated with chronic heart failure with Yiqi Fumai Injection (freeze-drying) [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2291-2295.

【责任编辑 兰新新】