

基于文献计量学的中药抗血栓研究热点与趋势分析

骆金文¹, 刘敏², 赵小晗², 于燕乔², 史大卓¹, 马晓娟^{1*}

1. 中国中医科学院西苑医院 心血管病研究中心, 北京 100091

2. 北京中医药大学临床医学院西苑医院, 北京 100029

摘要: **目的** 基于文献计量学分析中药抗血栓研究领域的研究热点和发展趋势。**方法** 检索中国知网数据库 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI) 与 Web of Science (WOS) 核心合集, 2000年1月1日—2023年5月23日收录的中药抗血栓相关文献。应用 CiteSpace 6.2 R2 软件对作者、机构、关键词进行分析, 绘制可视化图谱。采用 Excel 2019 汇总文献发布时间、期刊、研究类型、疾病等信息, 分析和总结中药抗血栓领域临床研究和基础研究的趋势和进展。**结果** 纳入 867 篇文献, 其中 291 篇基础研究, 140 篇临床研究, 其他还包括综述、数据挖掘和网络药理学相关文献。中药抗血栓临床研究领域涉及缺血性脑卒中、深静脉血栓、急性冠脉综合征等 16 种疾病; 血塞通胶囊、脑心痛胶囊、冠心宁片等是研究较多的中成药。基础研究文献分析显示, 中药通过抗血小板、抗凝、促纤溶、改善内皮功能等途径抑制血栓形成。关键词共现分析发现, 中药与西医抗栓药物之间的相互作用是研究热点。**结论** 大量临床与基础研究证明中药具有抗血栓作用。深入探索中药与西医抗血栓药之间相互作用的机制, 明确中西医结合抗血栓治疗优势是未来的研究趋势。

关键词: 中药; 活血化瘀; 抗血栓; 抗血小板; 抗凝; 血塞通胶囊; 脑心痛胶囊; 冠心宁片; 中西医结合

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)10-3433-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.10.021

Analysis of research hotspot and trend in traditional Chinese medicine for antithrombotic effect based on bibliometrics

LUO Jinwen¹, LIU Min², ZHAO Xiaohan², YU Yanqiao², SHI Dazhuo¹, MA Xiaojuan¹

1. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100091, China

2. Xiyuan Hospital, School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To analyze the research hotspot and trend in the field of traditional Chinese medicine (TCM) for antithrombotic activity based on bibliometrics. **Methods** The related articles published January 1, 2000 to May 23, 2023 were retrieved from the Web of Science Core Collection database and CNKI database. CiteSpace 6.2R2 software was used to conduct collaborative network analysis of authors, institutions, and keywords. Excel 2019 was used to analyze the publication year, study type, related disease. **Results** A total of 867 articles were included in this bibliometric analysis, including 291 basic studies and 140 clinical studies, others include reviews, data mining, and network pharmacology related literature. Clinical research field involves 16 diseases such as ischemic stroke, deep vein thrombosis and acute coronary syndrome. Xuesaitong Capsules (血塞通胶囊), Naoxintong Capsules (脑心痛胶囊) and Guanxinling Tablets (冠心宁片) are popular Chinese patent medicine. The results of basic research literature analysis showed that the TCM could inhibit thrombosis by antiplatelet, anticoagulation, promoting fibrinolysis and improving endothelial function. The interaction between TCM and modern antithrombotic drugs was the focus of attention in the future. **Conclusion** Many clinical and basic studies have proved that the antithrombotic effect of TCM. It is a future research trend to explore the mechanism of interaction between TCM and western medicine and clarify the advantages of integrated Chinese and western medicine in anti-thrombotic treatment.

Key words: traditional Chinese medicine; promoting blood circulation and removing blood stasis; antithrombotic; antiplatelet; anticoagulation; Xuesaitong Capsules; Naoxintong Capsules; Guanxinling Tablets; integration of traditional Chinese and western medicine

收稿日期: 2023-10-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174214); 国家自然科学基金面上项目 (82074418)

作者简介: 骆金文 (1994—), 女, 博士研究生, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: luojinwen1994@163.com

*通信作者: 马晓娟, 研究员, 从事中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: abc_mxj@aliyun.com

血栓性疾病是威胁人类生命健康的“杀手”之一，具有较高致残率和病死率。动脉血栓形成是心肌梗死和卒中的主要原因，而静脉血栓形成导致静脉血栓栓塞和肺栓塞。大约 50%与恶性肿瘤相关的死亡是源于血栓事件^[1]。抗血栓药物是预防及治疗血栓性疾病的主要药物，但西医抗血栓药如华法林、利伐沙班、阿司匹林等存在一些问题，包括出血风险增加、药物不耐受、药物抵抗、抗凝或抗血小板不足等，严重影响血栓性疾病防治效果。现代药理学研究发现，中药在抗血栓方面效果显著，研究成果丰富^[2-3]。已有学者对中药抗血栓作用进行综述，但缺乏对该领域发展脉络、研究热点及趋势的系统性分析^[3-5]。

文献计量学是情报学的一个分支，由科学计量学与计量书目学 2 个分支合并发展而来，是以文献体系和文献计量特征为研究对象，采用数学、统计学等计量方法，研究文献情报的分布结构、数量关系和变化规律的一门学科^[6]。近年来，文献计量学被广泛应用于中医药领域论文统计、发展态势分析、研究机构影响力评价等方面，总结了中医药领域研究热点，加深了对中医药领域发展过程的整体性理解和认识^[7-8]。因此，本研究采用文献计量学方法，对中药抗血栓研究的相关文献进行系统分析，基于当前证据对中药抗血栓的研究热点进行追踪，以期为进一步推动中药抗血栓研究明确方向。

1 方法

1.1 文献来源与检索策略

计算机检索中国知网数据库（China National Knowledge Infrastructure, CNKI）与 Web of Science（WOS）核心合集，收集中药抗血栓相关文献，检索时限设置为 2000 年 1 月 1 日—2023 年 5 月 23 日。中文检索词包括：中药、中草药、中成药、抗血栓、抗血小板、抗凝；英文检索词包括：traditional Chinese medicine、Chinese herbs、Chinese medicine、herbal medicine、thrombosis、antithrombotics、antiplatelet。

CNKI 数据库检索式：（主题=中药+中草药+中成药 or 题名=中药+中草药+中成药）AND（主题=抗血栓+抗血小板+抗凝 or 题名=抗血栓+抗血小板+抗凝）；限定文献类型为学术期刊。WOS 数据库检索式：#1 = [[[TS = (traditional Chinese medicine)] OR TS = (Chinese herbs)] OR TS = (Chinese medicine)] OR TS = (herbal medicine)；

#2 = [[TS = (thrombosis)] OR TS = (antithrombotics)] OR TS = (antiplatelet)；#3 = #1 AND #2；限定语种为英文；限定文献类型为论文（article）和综述（review）。

1.2 文献筛选标准

纳入标准：①中药抗血栓相关文献；②公开发表的中、英文文献。排除标准：①学位论文、会议论文、报纸、图书等。

1.3 数据整理

将 WOS 数据库文献以“纯文本文件”格式导出，CNKI 数据库文献以“Refworks”格式导出，分别导入 CiteSpace 6.2 R2 软件，进行文献可视化分析。将 WOS 数据库文献以“RIS”格式导出，CNKI 数据库文献以“Endnote”格式导出，分别导入 Endnote 20 软件，进行文献梳理。在 Excel 2019 中汇总文献信息，包括题目、发表时间、期刊、文献类型、摘要、中药名称（单体、单味药、复方）、疾病等。

1.4 数据分析

利用 Excel 2019 统计文献发文章量、文献类型、期刊来源、中药及疾病，定量分析中药抗血栓研究领域的分布结构、特征和规律。采用 CiteSpace 6.2 R2 软件对文献进行作者、机构合作网络分析、关键词共现及关键词突现分析，并绘制相应图谱。时间跨度（time slicing）设置为 2000—2023 年，时间切片（years per slice）为 1，Top N=50，Top N%=10，节点类型（node types）分别选择作者、机构、关键词，其余参数设为默认值。

2 结果

共检索到 1 205 条文献，其中 519 篇英文文献，686 篇中文文献。经查阅题目和摘要，排除重复及不相关的文献后，最终纳入 867 篇文献，其中 WOS 收录 348 篇中药抗血栓相关文献，CNKI 收录 519 篇相关文献。

2.1 发展阶段

如图 1 所示，中药抗血栓研究领域的发展阶段呈现如下特征：①2000—2011 年，相关文献较少，但年发文章量呈缓慢上升趋势，说明研究者们对中药的抗血栓作用进行了初步探索，这一阶段属于中药抗血栓研究领域的缓慢发展期；②2012—2021 年，相关研究显著增多，年发文章量出现波动上升，2021 年研究最活跃，处于高峰期，达 81 篇，英文文献数量超过中文数量，说明这一时期研究者们对中药的抗血栓作用有了更进一步的了解，研究成果丰富，

这一阶段称为快速发展期；③2022年相关文献数量略有减少，2023年发文量统计不完整，不能形成明显的阶段特征。总体而言，近20年来中药抗血栓的研究热度呈持续上升趋势。

2.2 期刊分布

对文献期刊来源进行统计，结果显示 867 篇文

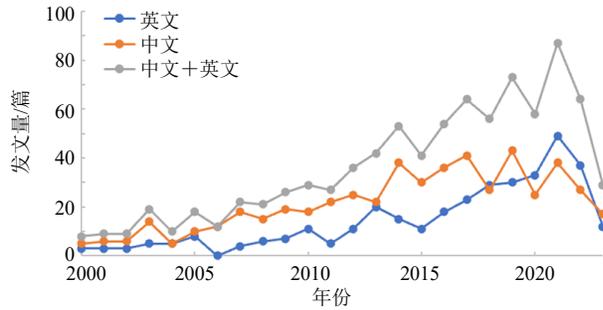


图 1 2000—2023 年中药抗血栓研究文献发表情况

Fig. 1 Publication status of literature on antithrombotic research of traditional Chinese medicine from 2000 to 2023

献来自 438 种期刊，其中 151 本英文期刊，287 本中文期刊。英文期刊主要归属医学、化学、生物学等学科，而中文期刊不仅归属于医学、化学、生物学，还涉及工业、农林等研究领域。例如，《河南农业》刊登 1 篇综述“白僵蚕化学成分及应用研究进展”，总结了僵蚕抗凝作用和促纤溶作用。表明中药抗血栓研究不仅在医学领域展开，在其他领域也得到一定关注，但其影响力还不足以引起国外研究者的兴趣。发文量前 10 的英文期刊和中文期刊见表 1、2。英文期刊影响因子主要分布在 2~8，中文期刊主要是核心期刊，中药抗血栓研究成果还未达到高影响力期刊水平。

2.3 文献类型分析

对所有纳入的文献进行文献类型分类，结果见图 2。在 867 篇文献中，综述占比最大（39%）；其次是基础研究（291 篇，34%）和临床研究（140 篇，16%）。140 项临床研究中，随机对照研究占据主导

表 1 WOS 中发文量前 10 的期刊

Table 1 Top 10 journals in publications in WOS

排序	英文期刊	发文量/篇	影响因子（2021 年）	分区（JCR）
1	<i>Journal of Ethnopharmacology</i>	41	5.195	Q2
2	<i>Evidence-based Complementary and Alternative Medicine</i>	25	2.650	Q3
3	<i>Frontiers in Pharmacology</i>	19	5.988	Q1
4	<i>Chinese Journal of Integrative Medicine</i>	12	2.626	Q3
5	<i>Phytotherapy Research</i>	10	6.388	Q1
6	<i>Phytomedicine</i>	9	6.656	Q1
7	<i>Biomedicine & Pharmacotherapy</i>	7	7.419	Q1
8	<i>European Journal of Pharmacology</i>	6	5.195	Q2
9	<i>Molecules</i>	6	4.927	Q2
10	<i>Current Pharmaceutical Design</i>	5	3.310	Q3

表 2 CNKI 中发文量前 10 的期刊

Table 2 Top 10 journals in publications in CNKI

排序	中文期刊	发文量/篇	科技核心	中文核心
1	中国中药杂志	26	是	是
2	中草药	19	是	是
3	中西医结合心脑血管病杂志	16	是	否
4	中国中西医结合杂志	13	是	是
5	中国实验方剂学杂志	12	是	是
6	辽宁中医药大学学报	9	是	否
7	中成药	9	是	是
8	现代中西医结合杂志	8	是	否
9	内蒙古中医药	8	否	否
10	世界科学技术—中医药现代化	8	是	是

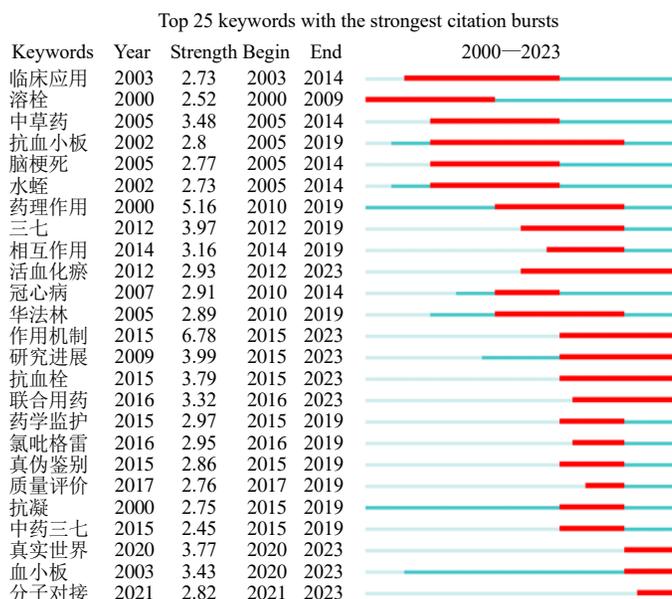


图 5 CNKI 中药抗血栓研究关键词突现分析

Fig. 5 Keyword emergence analysis of antithrombotic research of TCM in CNKI

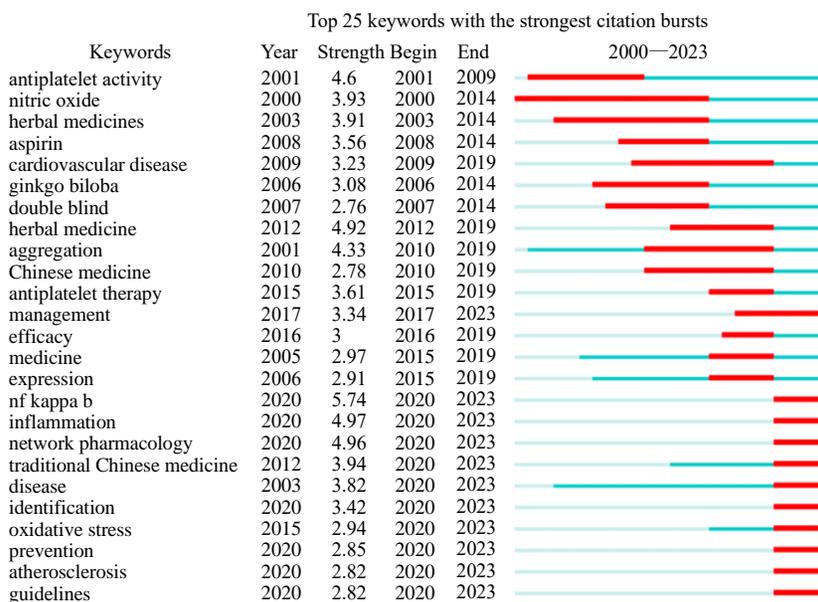


图 6 WOS 中药抗血栓研究关键词突现分析

Fig. 6 Keyword emergence analysis of antithrombotic research of TCM in WOS

面广、中药成分复杂、中药剂型多样的特点。

2.8 基础研究情况分析

按照体内外研究对基础类文献进行分类统计，有 98 项研究在动物血栓模型中验证中药的抗血栓作用，有 111 项研究在体外实验中验证中药的抗血栓作用，仅有 37 项研究体、内外同时验证中药的抗血栓作用。按照中药抗血栓的作用机制对文献进行分类统计，发现 148 项研究报道中药的抗血小板作

用，60 项研究报道中药的抗凝作用，12 项研究报道中药的促纤溶作用。此外，少数文献报道中药通过改善内皮功能、抗炎、抗氧化抑制血栓形成。

3 讨论

3.1 中药抗血栓临床研究

3.1.1 缺血性脑卒中 缺血性脑卒中是由于脑供血动脉狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑组织坏死的总称。近年来多项临床研究已证明中药用于治疗

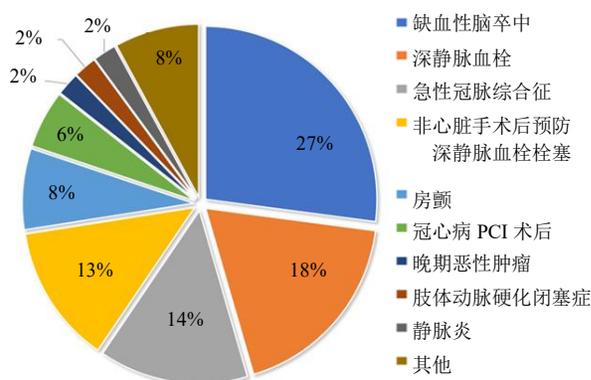


图7 中药抗血栓临床研究疾病分布

Fig. 7 Disease distribution of clinical research of TCM antithrombotic effect

缺血性脑卒中具有确切疗效，且无明显不良反应^[9]。1项丹参多酚酸注射液治疗急性脑卒中的 Meta 分析显示，注射用丹参多酚酸辅助西医常规治疗急性脑卒中，能促进神经功能恢复，降低残疾程度，提高日常生活能力，改善患者的认知学习能力^[9]。张红智等^[10]在芪龙祛瘀合剂治疗急性缺血性脑卒中的随机对照试验中发现，与安慰剂相比，芪龙祛瘀合剂能有效降低患者血小板聚集率和脑卒中中医症状积分。1项银杏二萜内酯葡胺注射液上市后临床安全性再评价研究观察 6 300 例缺血性脑卒中患者不良反应，结果显示银杏二萜内酯葡胺注射液整体不良反应发生率较低且风险可控^[11]。当前中药治疗缺血性脑卒中的临床研究观察指标局限于中远期神经恢复、致残率、认知和学习能力等方面。中药协同急性缺血性脑卒中溶栓治疗，在延长静脉溶栓时间窗、降低溶栓后再闭塞风险、降低溶栓后出血风险等方面具有广阔的应用前景，值得深入研究。

3.1.2 急性冠脉综合征 冠脉内不稳定斑块破裂，继发血栓形成，是导致急性冠脉综合征的主要原因。临床研究证明中医药的及时干预能够缓解急性冠脉综合征患者的胸痛，防治并发症，降低急性期病死率，改善心功能和生活质量^[12-14]。速效救心丸由川芎、冰片组成，可有效缓解急性冠脉综合征患者的心绞痛症状，降低心血管事件风险^[15]。1项纳入 2 532 例急性心肌梗死患者的回顾性队列研究，比较住院前服用速效救心丸、硝酸甘油片对急性心肌梗死患者预后的影响，结果显示，速效救心丸与硝酸甘油在降低主要心血管事件方面无明显差异，速效救心丸可被用作硝酸甘油的替代治疗^[12]。宽胸气雾剂由细辛油、檀香油、高良姜油、荜茇油、冰

片组成，具有芳香温通、行气止痛功效^[16]。1项宽胸气雾剂对比硝酸甘油治疗冠心病心绞痛的 Meta 分析，纳入 11 项的随机对照试验，共 1 847 例患者，宽胸气雾剂 3 min 内缓解心绞痛的效率显著高于硝酸甘油，且不良反应发生率低^[13]。冠心 II 号方是由郭士魁名老中医和陈可冀院士等研制的治疗冠心病的活血化瘀代表方药，由丹参、川芎、赤芍、红花、降香组成，中成药商品名为精制冠心病片（颗粒）。1项精制冠心病片治疗冠心病心绞痛的随机对照试验结果显示，与硝酸甘油相比，精制冠心病片临床疗效更高，可缩短住院时间^[17]。黄慧明等^[14]发现精制冠心病片联合西医常规治疗，在改善不稳定心绞痛患者临床症状方面优于单纯化学药治疗。抗血小板是急性冠脉综合征治疗的关键，在抗血小板治疗的基础上加上活血化瘀中药是否导致出血风险增加，需要引起临床工作者的注意，尤其是年龄大于 75 岁、长期抗凝治疗、有出血性脑卒中病史、有大出血病史、合并肝肾功能严重损伤的患者。针对高出血风险患者应用活血化瘀中药时机及疗程的问题，还需进行大样本、多中心的随机对照试验验证。

3.1.3 深静脉血栓形成 深静脉血栓形成是一种常见的静脉栓塞性疾病，好发于下肢，多由于深静脉血管内的血液非正常性产生凝结，引起静脉管腔的阻塞，造成血液回流严重障碍。若静脉栓子脱落可导致肺栓塞严重并发症。近期重大手术/创伤、活动性癌症、抗磷脂综合征等是深静脉血栓的危险因素。中药在预防深静脉血栓、缓解深静脉血栓患者临床症状体征、改善血液流变学指标、降低并发症等方面发挥重要作用^[18-19]。1项中药联合低分子肝素预防手术后深静脉血栓的 Meta 分析，共纳入 16 篇文献，1 538 例骨科大手术后患者，结果显示，中药联合低分子肝素治疗骨科术后患者，能降低深静脉血栓发生率^[20]。陈伟伟等^[21]观察中药治疗下肢深静脉血栓患者的临床疗效，结果提示血府逐瘀汤辅助西医常规治疗，有效改善肢体肿痛，缓解凹陷性肿，提高静脉管腔再通畅率，不良反应发生率低。张羨等^[22]采用四妙勇安汤加减联合化学药治疗下肢深静脉血栓患者，结果提示四妙勇安汤可有效改善患者血液流变学指标，降低血浆 D-二聚体和纤维蛋白原水平。然而，关于中药抗血栓防治深静脉血栓形成的临床研究多为单中心、小样本、非盲、无安慰剂的试验，证据等级较低，需要高质量的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究证实。

3.1.4 房颤 血栓栓塞并发症是房颤致残和致死的重要原因,而缺血性脑卒中最常见的表现类型。预防血栓栓塞是治疗房颤的关键。华法林和新型口服抗凝药是房颤患者抗凝最常用的药物之一。1项中药联合华法林治疗房颤患者的 Meta 分析,纳入9项随机对照试验,结果显示中药联合华法林在降低总血栓栓塞事件风险方面优于单独使用华法林^[23]。丹参川芎嗪注射液主要由丹参素和川芎嗪组成,研究显示,丹参川芎嗪注射液治疗房颤患者能显著增加凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT),降低血栓栓塞事件发生率^[24]。稳心颗粒是由黄精、甘松、党参、三七等药物组成的1种中成药,具有益气养阴、活血化瘀功效。1项随机对照试验提示,稳心颗粒联合胺碘酮治疗心力衰竭合并房颤临床效果显著,可改善患者心功能和凝血功能,降低C反应蛋白和内皮素-1水平,且不良反应小^[25]。既往临床研究表明,在抗凝治疗的基础上联用活血化瘀中药能增强房颤患者的抗凝效果,降低血栓栓塞并发症的风险。但中药联用抗凝药治疗房颤的不良反应尤其是消化道出血,相关研究结果仍存在争议。鉴于此,临床研究应针对不同活血化瘀中药抗凝的机制和作用强度,结合口服抗凝药的作用靶点和出血风险,设计合理的临床方案,证实中药与抗凝药联用的安全性。

3.2 中药抗血栓作用机制研究

在正常生理状况下,完整的内皮细胞具有抗凝血、抑制血小板黏附的作用。但当内皮细胞损伤时,内皮释放组织因子,激活VII因子,启动外源性凝血途径;暴露内皮下的胶原激活血小板和XII因子,启动内源性凝血途径。损伤的内皮细胞释放的血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 将血小板表面的整合素、糖蛋白Ib与胶原纤维链接起来,介导血小板黏附过程。黏附后血小板被激活,释放含纤维蛋白原、纤维蛋白连接蛋白、V因子、血小板源性生长因子的 α 颗粒和含二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)、组胺、5-羟色胺、肾上腺素的颗粒。这些物质具有促血小板聚集的作用。凝血因子相继激活,使可溶性纤维蛋白原转变为不溶性纤维蛋白,与血小板交织成网,最终形成血栓^[1]。因此,抗血小板、抗凝、促纤溶及改善内皮功能是治疗血栓性疾病关键。

3.2.1 抗血小板 血小板活化是导致血栓形成的

关键因素,抑制血小板活化是治疗血栓关键策略之一。中药抑制血小板激活主要从以下3个方面。(1)抑制血小板黏附于内皮:西洋参茎叶总皂苷和三七总皂苷配伍通过上调内皮细胞磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, PKB) 通路,减轻损伤内皮诱导的血小板黏附^[26]。牛蒡根中的糖类可抑制剪切作用下血小板在纤维蛋白原上的铺展和在胶原上的黏附^[27]。(2)抑制血小板内容物释放:体外颗粒分泌和 Ca^{2+} 释放实验发现,桑葚配伍五味子显著抑制三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 和 Ca^{2+} 释放。15,16-二氢丹参酮I浓度相关性地抑制细胞内 Ca^{2+} 的动员^[28]。(3)抑制血小板聚集:三七总皂苷通过调控血小板花生四烯酸通路环氧化酶-1 (cyclooxygenase-1, COX-1) 活性,增强阿司匹林抗血小板作用^[29]。丹参中活性成分迷迭香酸通过抑制内质网驻留蛋白57 (endoplasmic reticulum resident protein 57, ER p57) 的酶活性,发挥抗血小板聚集作用^[30]。川芎嗪抑制血小板聚集,机制可能与其抑制 miR-34a-5p 表达、促进信息调节因子1 (Sirtuin 1, Sirt1) 表达、增加内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 表达、抑制核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 激活的效应有关^[31]。尽管中药抗血小板的机制研究较多,但不够深入,应充分利用现代多组学技术和靶向垂钓技术,深入探索中药抗血小板的分子机制。

3.2.2 抗凝 药理学研究显示,中药可通过抗凝发挥抗血栓作用。水蛭素是凝血酶特异性抑制剂,是水蛭中代表性药理活性成分之一^[32]。此外,水蛭中其他活性成分也具有抗凝活性。程珊等^[33]通过非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳结合蛋白质印迹检测水蛭活性多肽与凝血酶相互作用产物,结果表明宽体金线蛭中含有与凝血酶结合的活性多肽,且能与凝血酶稳定结合形成复合物。Zhang 等^[34]从金线蛭中鉴定出1种耐热抗凝蛋白WP-77,这种蛋白体在内外均显著延长APTT和凝血酶时间 (thrombin time, TT)。Tan 等^[35]从泽兰中分离出1种五环三萜化合物,该化合物通过抑制凝血因子Xa (factor Xa, FXa),降低血栓动物模型中的血栓量,是潜在的抗凝药。既往研究已证明中药具有抗凝效果,未来还可从中药抗凝的作用机制角度,开展中药与常用口服抗凝剂 (华法林、利伐沙班、达比加群等) 相互作用的基础研究,进一步探索中药对口服抗凝药药动学、抗凝

效果及出血风险的影响。

3.2.3 促纤溶 纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 是一种组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, t-PA) 和尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, u-PA) 的抑制剂。Jiang 等^[36]从龙血竭提取物中鉴定化合物龙血素 B 是 PAI-1 的抑制剂, 体外研究结果显示龙血素 B 抑制 PAI-1/u-PA 复合物的形成, 体内研究结果显示, 龙血素 B 显著延长小鼠尾部出血时间, 降低动脉血栓量和大小。牛膝多肽 k 是从牛膝中分离的活性成分之一。在短暂性大脑中动脉闭塞大鼠模型中, 牛膝多肽 k 可通过预防缺血诱导的脑内皮细胞氧化损伤以及组织因子 (tissue factor, TF)、PAI-1 和 NF- κ B 的活化来减少下游微血栓的形成^[37]。杨麒麟等^[38]比较 3 种蚯蚓乙醇沉淀物的抗血栓活性, 发现参环毛蚓乙醇沉淀物的纤溶活性最强, 而通俗环毛蚓乙醇沉淀物的抗凝活性最强, 赤子爱胜蚓的乙醇沉淀物纤溶和抗凝活性均最弱。大量基础研究已证实中药对纤溶活性的影响, 但观察指标局限于药效学, 中药促纤溶作用通路的机制研究较少, 还需进一步深入探索。

3.2.4 改善内皮功能 血管内膜损伤暴露出内皮下胶原, 血小板黏附于胶原表面后被激活是血栓形成过程的起始。因此, 以血管内皮细胞为靶标药物研究是中药抗血栓领域研究的一部分。芪丹通脉片由黄芪、丹参、当归、红花、桂枝组成, 是一种益气活血化瘀中药复方制剂。研究显示, 芪丹通脉片能显著降低血管内皮细胞损伤大鼠血浆 vWF 活性和血栓素 B₂ (thromboxane B₂, TXB₂) 的水平, 显著升高抗凝血酶-III (antithrombin-III, AT-III) 活性以及 6-酮-前列环素-F1 α (6-keto-prostaglandin F1 alpha, 6-Keto-PGF1 α) 和 6-Keto-PGF1 α /TXB₂ 水平, 提示芪丹通脉片对内皮细胞损伤具有保护作用^[39]。丹酚酸 B 可促进人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 的增殖和迁移, 保护 HUVEC 免受氧化应激诱导的细胞损伤, 丹酚酸 B 与肝素共修饰人工血管内层可预防急性血栓形成, 并促进人工血管快速内皮化^[40]。当前以内皮细胞为靶点的基础研究多为体外研究, 还需在血栓形成动物模型中证实中药通过改善内皮细胞抑制血栓形成的机制。

3.3 药物相互作用

临床上, 中药与华法林、阿司匹林、氯吡格雷

等抗栓药物联用情况较多。但由于中药成分复杂, 与西医抗血栓药产生化学反应, 导致抗栓药的药理学和药效学发生变化。因此, 中药与西医抗血栓治疗的有机融合成为中药抗血栓领域关注的重点。相关研究表明, 活血化瘀中药与抗血小板药物联用可协同增强其抗血小板活性, 改善阿司匹林抵抗或氯吡格雷抵抗, 减少胃肠黏膜损伤^[41-42]。然而, 活血化瘀中药在增加华法林抗凝作用的同时, 却也增加上消化道出血风险^[43]。鉴于此, 临床实践中维持抗栓-出血稳态是治疗的关键, 密切监测凝血指标、血小板活性指标, 及时调整治疗方案, 科学保障患者用药安全。

3.4 研究热点与趋势

3.4.1 中药成分鉴定 英文关键词突现分析显示中药成分鉴定是 2020—2023 年的研究热点。中药化学成分复杂, 利用现代技术筛选中药抗血栓的活性成分是新药研发的一个重要手段。亲和超滤超高效液相色谱/质谱法、硅胶柱色谱、蛋白质组学等是常用的鉴定分析方法。徐男等^[44]通过硅胶柱色谱方法对三棱抗血栓作用显著的部位进行分离纯化, 并利用质谱法鉴定出 11 种单体化合物。Lan 等^[45]采用亲和超高效液相色谱-串联质谱法, 从莪术中鉴定出 15 种抗凝血酶活性成分。中药抗血栓活性成分鉴定可提高对其有效成分的认识, 有助于设计新型抗血栓药物。

3.4.2 炎症与氧化应激 英文关键词突现分析显示炎症反应、氧化应激等热度逐渐增高, 表明中药抗血栓机制研究不再局限于抗血小板、抗凝、促纤溶等方面。炎症能诱导血栓形成, 而血栓形成加剧炎症反应, 与此同时, 血栓和炎症反应过程伴随氧化应激, 进一步加快血栓形成进展, 抑制炎症和氧化应激可干预血栓形成^[46]。川芎嗪预处理可通过抑制 miR-34a-5p 和促进 Sirt1 表达, 抑制炎症反应, 从而减轻大鼠冠脉微血栓形成^[31]。Li 等^[47]发现冠心宁片能通过多种信号通路, 包括氧化应激、血小板活化和凝血级联反应, 在不同水平调控血栓形成。中药具有阻断炎症-氧化应激-血栓形成网络的功效, 这给抗血栓药物的研发提供了新的思路。

3.4.3 网络药理与分子对接 近年来, 利用网络药理学和分子对接技术分析、预测中药抗血栓作用靶点及机制的研究激增。网络药理学通过构建“药物成分-靶点-疾病”关系网络, 系统反映中药成分对疾病靶点的干预, 成为中药作用机制理论探讨的重要

方法。分子对接是根据受体的特征以及受体和药物分子之间的相互作用方式,利用计算机预测药物与靶点结合的一种理论模拟方法。基于网络药理学和分子对接筛选中药抗血栓有效成分、预测其作用靶点,初步阐释了中药抗血栓作用机制,但还需在此基础上进行动物或细胞实验验证。

3.4.4 真实世界研究 中文关键词突现分析显示真实世界研究是近年来的研究热点。真实世界研究即在真实世界环境下收集与患者有关的数据,通过分析,获得医疗产品的使用价值及潜在获益或风险的临床证据^[48]。真实世界研究具有4大特征:研究的实施地点以及干预条件为真实的临床实践环境;受试者的选择一般不加特别的限制条件;根据就诊患者的诊疗意愿及实际情况采取相应治疗措施;可记录患者长期随访结果^[48]。中西药联用在临床实践中越来越常见,然而中药与西医抗血栓药联用情况复杂,其安全性和有效性成为国内外关注的热点。基于此,开展真实世界的效果研究成为中西药联用安全性和有效性评价的关键方法。

4 结论与展望

本研究通过对中药抗血栓研究领域进行文献计量学分析,总结出以下4点:(1)中药抗血栓研究领域备受关注,但机构合作交流和科研水平仍需加强;(2)中药抗血栓临床研究范围不断扩大,除了缺血性脑卒中、深静脉血栓、急性冠脉综合征等常见血栓性疾病,中药在预防晚期恶性肿瘤、肢体动脉硬化闭塞症、下肢骨折围手术期等患者发生血栓事件中同样发挥重大作用;(3)中药抗血栓基础研究主要从抗血小板、抗凝、促纤溶及改善内皮细胞等方面展开;(4)基于真实世界的中药抗血栓研究是未来研究的趋势。

本研究通过总结中药抗血栓领域的研究现状和热点,分析总结了中药抗血栓研究的主要发展方向:(1)临床研究应展开大样本、多中心、随机对照试验,提高中药防治血栓性疾病的证据等级。同时,展开真实世界研究评价中药在临床实践中的有效性和安全性。(2)基础研究应结合多组学技术、生物信息学技术、靶向垂钓技术等,鉴定中药抗血栓的活性成分,深入探索抗血栓分子机制。(3)针对西医抗血栓药的不足之处,如药物不耐受、药物抵抗、出血风险增加等,展开中药与抗血栓药相互作用的体内外机制研究,并在临床研究中证实中西医结合治疗抗血栓的效果及安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Koupousova M, Kehrel B E, Corkrey H A, *et al.* Thrombosis and platelets: An update [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 785-791.
- [2] Jiang Q, Wang L N, Hu J H, *et al.* Oral administration of leeches (Shuizhi): A review of the mechanisms of action on antiplatelet aggregation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 232: 103-109.
- [3] Zhou J J, Zhai J X, Zheng W L, *et al.* The antithrombotic activity of the active fractions from the fruits of *Celastrus orbiculatus* Thunb. through the anti-coagulation, anti-platelet activation and anti-fibrinolysis pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 111974.
- [4] Zhang Y, Ma X J, Shi D Z. Antiplatelet effect of active components derived from Chinese herbal medicine [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(8): 632-640.
- [5] Mendes T C, Dos Reis Lívero F A, de Souza P, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of antithrombotic plants: A narrative review [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(1): 176-190.
- [6] 和映玉, 邓清月, 李仙仙, 等. 基于 VOSviewer 和 CiteSpace 的菟丝子知识图谱可视化分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(15): 4958-4972.
- [7] 唐荣, 魏欣, 马江, 等. 基于 CiteSpace 科学知识图谱分析石榴皮研究现状及热点 [J]. *中草药*, 2023, 54(12): 3949-3961.
- [8] 邓清月, 吕芳, 董英, 等. 枸杞多糖中医药研究概况: 文献计量学分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(9): 2852-2862.
- [9] 王哲义, 孙恽泽, 张媛凤, 等. 清热活血类中药注射剂治疗急性缺血性脑卒中的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2021, 52(6): 1706-1718.
- [10] 张红智, 张静思, 房雷, 等. 芪龙祛瘀合剂对急性缺血性脑卒中(气虚血瘀型)患者血小板聚集功能及生存质量的影响 [J]. *世界临床药物*, 2021, 42(7): 557-564.
- [11] 周莉, 高颖, 赖新星, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液用于6300例缺血性脑卒中患者的上市后临床安全性再评价研究 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(24): 4744-4749.
- [12] 刘锐锋, 梁思文, 高翔宇, 等. 住院前服用速效救心丸、硝酸甘油片对急性心肌梗死患者预后影响的比较 [J]. *中成药*, 2023, 45(5): 1740-1744.
- [13] 王恒生, 唐耀平, 邓凯烽, 等. 宽胸气雾剂治疗冠心病心绞痛有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2020, 31(14): 1755-1761.
- [14] 黄慧明, 张涛. 精制冠心病片在不稳定性心绞痛治疗中的应用价值及对 miR-143 及 miR-145 表达的影响分析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(3): 81-83.

- [15] Ren L, Wang J, Feng L, *et al.* Efficacy of Suxiao Jiuxin Pill on coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 9745804.
- [16] Yang Q N, Bai R N, Dong G J, *et al.* Effect of Kuanxiong aerosol on patients with angina pectoris: A non-inferiority multi-center randomized controlled trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(5): 336-342.
- [17] 魏燕, 赵洋, 张炜. 精制冠心病片治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察 [J]. *海峡药学*, 2020, 32(7): 132-133.
- [18] Zheng D D, Qi G, Adu I K, *et al.* Efficacy of traditional Chinese medicine combined with rivaroxaban in the treatment of lower extremity deep vein thrombosis: A meta-analysis [J]. *Medicine*, 2022, 101(39): e29483.
- [19] Huang H T, Pan J K, Han Y H, *et al.* Chinese herbal medicines for promoting blood circulation and removing blood stasis for preventing deep venous thrombosis after total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2021, 24(7): 893-907.
- [20] Chen C, Tang Q, Zhang W J, *et al.* Combination of traditional Chinese medicine and low-molecular-weight heparin prevents deep vein thrombosis after surgery: A meta-analysis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25: 1076029619890411.
- [21] 陈伟伟, 夏成勇. 阿加曲班联合中药内服治疗下肢深静脉血栓临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(4): 389-390.
- [22] 张羨, 焦雨薇, 王力军. 中西医结合治疗深静脉血栓形成临床疗效研究 [J]. *河北中医药学报*, 2020, 35(2): 23-26.
- [23] Wang Z S, Tang Z, Zhu W Q, *et al.* Efficacy and safety of traditional Chinese medicine on thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis [J]. *Complement Ther Med*, 2017, 32: 1-10.
- [24] 马腾龙, 韩斌. 丹参川芎嗪注射液联合利伐沙班对房颤合并冠心病患者疗效探讨 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(3): 209-212.
- [25] 张敏霞, 万海林. 稳心颗粒联合胺碘酮治疗老年心力衰竭合并心房颤动临床效果及对凝血功能及细胞因子水平的影响 [J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(1): 135-137.
- [26] 王铭铭, 薛梅, 杨琳, 等. 益气活血中药配伍双联抗血小板药物对人脐静脉内皮细胞损伤和内皮血小板黏附的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(7): 842-848.
- [27] Ruan Y J, Ding Y Z, Li X W, *et al.* Saccharides from *Arctium lappa* L. root reduce platelet activation and thrombus formation in a laser injury thrombosis mouse model [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(5): 344.
- [28] Park J W, Lee S H, Yang M K, *et al.* 15,16-dihydrotanshinone I, a major component from *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshan), inhibits rabbit platelet aggregation by suppressing intracellular calcium mobilization [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(1): 47-53.
- [29] 王文婷, 薛梅, 杨琳, 等. 三七总皂苷基于花生四烯酸代谢通路保护胃黏膜和增强阿司匹林抗血小板作用的实验研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(9): 1315-1320.
- [30] Zou J, Chen Y, Hoi M P M, *et al.* Discovery of a novel ERp57 inhibitor as antiplatelet agent from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 9387568.
- [31] Gao J, Ren J G, Ma X, *et al.* Ligustrazine prevents coronary microcirculation dysfunction in rats via suppression of miR-34a-5p and promotion of Sirt1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 929: 175150.
- [32] Chen J R, Xie X F, Zhang H Q, *et al.* Pharmacological activities and mechanisms of hirudin and its derivatives - A review [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 660757.
- [33] 程珊, 汪波, 肖凌, 等. 基于蛋白免疫印迹的水蛭抗凝活性成分研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(4): 657-661.
- [34] Zhang Y J, Yang R, Wang L W, *et al.* Purification and characterization of a novel thermostable anticoagulant protein from medicinal leech *Whitmania pigra* Whitman [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114990.
- [35] Tan Y F, Wang Q, Gong J W, *et al.* Bioassay-directed fractionation of a blood coagulation factor Xa inhibitor, betulinic acid from *Lycopus lucidus* [J]. *Open Chem*, 2018, 16(1): 170-175.
- [36] Jiang Y, Zhang G P, Yan D, *et al.* Bioactivity-guided fractionation of the traditional Chinese medicine resina draconis reveals loureirin B as a PAI-1 inhibitor [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 9425963.
- [37] Cheng Q, Tong F, Shen Y T, *et al.* *Achyranthes bidentata* polypeptide k improves long-term neurological outcomes through reducing downstream microvascular thrombosis in experimental ischemic stroke [J]. *Brain Res*, 2019, 1706: 166-176.
- [38] 杨麒麟, 马韞楠, 杨万青, 等. 通俗环毛蚓、参环毛蚓、赤子爱胜蚓的分子鉴定及纤溶、抗凝活性对比 [J]. *中南药学*, 2023, 21(2): 427-432.
- [39] 于海鹰, 王宗仁, 马静, 等. 芪丹通脉片对内皮细胞抗血栓形成作用的影响 [J]. *第四军医大学学报*,

- 2005(10): 948-950.
- [40] Kuang H Z, Wang Y, Hu J F, *et al.* A method for preparation of an internal layer of artificial vascular graft co-modified with salvianolic acid B and heparin [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(23): 19365-19372.
- [41] 柴华, 曲华, 杜健鹏, 等. 活血化瘀中药与抗血小板药物联合应用进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(11): 1396-1399.
- [42] Hu Y Z, Wang J. Interactions between clopidogrel and traditional Chinese medicine [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 48(3): 491-499.
- [43] 张天娇, 陈潮, 陈倩倩, 等. 中药对华法林药动学及抗凝作用影响的研究进展 [J]. 中成药, 2023, 45(2): 488-493.
- [44] 徐男, 李明臣, 李元媛, 等. 基于斑马鱼模型三棱抗血栓活性部位筛选及其化学成分研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(14): 1439-1443.
- [45] Lan Z W, Zhang Y, Sun Y, *et al.* Identifying of anti-thrombin active components from *Curcumae Rhizoma* by affinity-ultrafiltration coupled with UPLC-Q-exactive orbitrap/MS [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 769021.
- [46] 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.
- [47] Li J, Liu H, Yang Z Z, *et al.* Synergistic effects of cryptotanshinone and senkyunolide I in guanxinling tablet against endogenous *Thrombus* formation in zebrafish [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 622787.
- [48] 刘建平. 临床干预试验与真实世界研究方法 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1303-1304.

[责任编辑 潘明佳]