

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.005

# 健脾利湿通脉方对深静脉血栓形成大鼠 miR-23a 及炎症因子影响的研究\*

于洋<sup>1</sup> 邢嘉豪<sup>2</sup> 王景<sup>1Δ</sup> 滕林<sup>1</sup> 回雪颖<sup>1</sup> 张海丽<sup>1</sup>

(1 黑龙江中医药大学附属第二医院 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要目的:** 通过实验观察健脾利湿通脉方对 DVT 大鼠 miR-23a 及相关炎症因子的影响。**方法:** 将 140 只 Wistar 大鼠随机分为 Blank group、Sham control、Modelset、Low dose group、Middle dose group、High-dose group 和 Positive control, 每组 10 只, 构建 DVT 模型。分别于给药后 7 天、14 天测定 miR-23a、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  含量。**结果:** 1. 14 d, 与 Blank group 比较, Modelset 大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 miR-23a 表达显著升高 ( $P < 0.05$ ); 与 Modelset 比较, Low dose group、Middle dose group、High-dose group 及 Positive control 大鼠上述指标均显著改善 ( $P < 0.05$ ); 在 TNF- $\alpha$  组别内, 与 Positive control 比较, Blank group、Sham control、Modelset、Low dose group、High-dose group 均有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); 在 IL-1 $\beta$  组别内, 与 Positive control 比较, Sham control、Modelset、High-dose group 均有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); 在 IL-6 组别内, 与 Positive control 比较, Blank group、Sham control、Middle dose group、High-dose group 均有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); 在 miR-23a 组别内, 与 Positive control 比较, Blank group、Sham control、Modelset、Low dose group、Middle dose group 均有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。2. 7 d 与 14 d 相比, 在大鼠 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 miR-23a 四个组别中, Blank group、Sham control 前后无明显统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 而 Modelset、Low dose group、Middle dose group、High dose group、Positive control 前后有明显统计学差异 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 健脾利湿通脉方通过下调 miR-23a 及 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  表达而发挥治疗作用。

**关键词:** 深静脉血栓形成; miR-23a; TNF- $\alpha$ ; IL-6; IL-1 $\beta$

中图分类号: R-33; R543 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)20-3831-05

## The Effects of Jianpi-Lishi-Tongmai Decoction on miR-23a and Inflammatory Factors in Rats with Deep Vein Thrombosis\*

YU Yang<sup>1</sup>, XING Jia-hao<sup>2</sup>, WANG Jing<sup>1Δ</sup>, TENG Lin<sup>1</sup>, HUI Xue-ying<sup>1</sup>, ZHANG Hai-li<sup>1</sup>

(1 Department of Peripheral Vascular Diseases, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150001, China; 2 Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

**ABSTRACT Objective:** To experimentally observe the effects of Strengthening the Spleen, Promoting Dampness and Channeling the Veins Formula on miR-23a and related inflammatory factors in DVT rats. **Methods:** 140 Wistar rats were randomly divided into Blank group, Sham control, Modelset, Low dose group, Middle dose group, High-dose group and Positive control, 10 rats in each group, and DVT model was constructed. The contents of miR-23a, IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were measured at 7 and 14 days after drug administration, respectively. **Results:** 1. At 14 d, the expression of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, and miR-23a was significantly elevated in Modelset rats compared with that in Blank group ( $P < 0.05$ ); the expression of the above indexes was significantly elevated in Low dose group, Middle dose group, High-dose group, and Positive control rats compared with that in Modelset. Positive control rats showed significant improvement in the above indexes ( $P < 0.05$ ); within the TNF- $\alpha$  group, Blank group, Sham control, Modelset, Low dose group, High-dose group showed significant differences compared with Positive control ( $P < 0.05$ ); within the IL-1 $\beta$  group, there was a significant difference between Sham control, Modelset, and High-dose group when compared with Positive control ( $P < 0.05$ ); within the IL-6 group, Blank group when compared with Positive control, Sham control, Middle dose group, and High-dose group were all significantly different ( $P < 0.05$ ); within the miR-23a group, compared with Positive control, Blank group, Sham control, Modelset, Low dose group, and Middle dose group were significantly different ( $P < 0.05$ ). 2. In the four groups of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and miR-23a in rats at 7 d compared with 14 d, there were no statistically significant differences before and after the Blank group, and the Sham control ( $P > 0.05$ ); and the Modelset, Low dose group, Middle dose group, High dose group, Positive control before and after had significant statistical differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Strengthening the spleen, inducing dampness and promoting circulation formula exerted therapeutic effects by down-regulating miR-23a and the expression of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ .

\* 基金项目: 黑龙江省中医药管理局项目 (ZHY2020-156); 黑龙江省中医药管理局国医大师学术思想传承项目 (GY2022-22);

黑龙江省第二批省级中医临床优秀人才培养项目 (黑中医药教函 [2022] 28 号); 中华中医药学会周围血管病分会第三批师承项目  
作者简介: 于洋 (1985-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向: 中西医结合治疗周围血管病, E-mail: 511598974@qq.com

Δ 通讯作者: 王景 (1980-), 男, 硕士研究生, 主任医师, 主要研究方向: 中西医结合治疗周围血管病, E-mail: wangjing19800610@126.com

(收稿日期: 2024-07-30 接受日期: 2024-08-25)

**Key words:** DVT; miR-23a; TNF- $\alpha$ ; IL-6; IL-1 $\beta$

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R543 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)20-3831-05

## 前言

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis DVT)为深静脉血液在管腔中异常凝结,导致静脉回流障碍而引起的疾病<sup>[1]</sup>,主要表现为肢体疼痛、肿胀及浅静脉扩张,查体可见患肢增粗、皮温皮色异常及患处压痛等。血栓脱落易引起致命性肺栓塞,未得到有效治疗常引起深静脉血栓形成后综合征<sup>[2]</sup>,而演变为慢性疾病。目前以抗凝、祛聚、溶栓药物治疗及手术治疗为主,药物治疗存在服药疗程长、停药后血栓易复发、出血风险高等风险,手术治疗常造成静脉瓣膜损伤、血栓再发生率高、术中及术后出血、下腔静脉滤器穿通及移位等并发症。中医药在 DVT 治疗中具有改善肢体肿胀、缓解疼痛、改善临床症状具有良好的疗效<sup>[3,4]</sup>。因此,深入研究中医药治疗的作用机理具有重大意义。健脾利湿通脉方(Jianpi-Lishi-Tongmai Decoction, JLTD)为我科治疗深静脉血栓常用方剂,取得了良好的临床疗效。但中药作用机制复杂,具体作用靶点尚未明确。本研究选取与 DVT 关联密切的炎性因子与 miRNA 作为研究靶点,以期为临床治疗提供新的方法。

## 1 材料与方

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 Wistar 大鼠共 140 只,质量 220~250 g,购自维通利华。

1.1.2 实验试剂 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  酶联免疫检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,货号分别为 H002-1-1、H007-1-4、H052-1-1。

### 1.2 方法

1.2.1 动物的分组 实验采用清洁级 Wistar 大鼠,按随机数字表法,随机分为 14 组,分为 7 天组及 14 天组各 70 只,包括空白对照组、假手术组、模型组、JLTD-L 组、JLTD-M 组、JLTD-H 组及阳性对照组,每组 10 只。

1.2.2 模型制备 大鼠适应性饲养 7 天,禁食水 8 h 后,戊巴比妥进行麻醉(除空白对照组)。消毒后沿腹部正中中线切开长度为 1 cm 手术切口,分离并暴露下腔静脉,于左肾静脉下方使用 5-0 丝线结扎下腔静脉,在导丝外端结扎血流量的 60%,下端用止血钳钳夹 120 s 后松开止血钳,抽出上端的"导丝",结扎下腔静脉各分支至髂静脉,双侧结扎。清理腹腔后关闭腹腔,消毒创口并缝合。造模后使用灭菌饲料和蒸馏水喂养,保持创口干燥,防止细菌感染。假手术组消毒后切开腹部正中中线,将下腔静脉与腹主动脉分离,但不钳夹、不结扎,同造模大鼠伤口暴露相同时间后关腹。观察大鼠末端皮肤颜色变化、下肢肿胀程度及皮肤温度变化,若双足明显肿胀、伴有末端皮肤青紫则为造模成功<sup>[5]</sup>。

1.2.3 给药方法 各组在造模术后第 1 天开始分别给药,采取灌胃给药,剂量为 2 mL,7 天组连续治疗 7 天,14 天组连续给药 14 天。空白组、假手术组、模型组均给予等体积生理盐水;

JLTD-L 组、JLTD-M 组、JLTD-H 组,给予健脾利湿通脉方。LTD-L 组为临床等效剂量进行换算,药液 27 mL,浓缩为 0.5 mL+1.5 mL 生理盐水,中剂量组为浓缩药液 1 mL+1 mL 生理盐水,高剂量组为浓缩药液 2 mL。阳性对照组按临床等效剂量给予拜阿司匹灵(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20171021)。阳性对照组药品的制备:100 mg 溶于 10 mL 生理盐水,制备 10 $\times$ 母液,存于 4 $^{\circ}$ C 冰箱,每日取母液 1 mL 加入 1 mL 生理盐水,混匀。健脾利湿通脉方汤剂由黑龙江中医药大学附属二院煎药室煎药,煎至 300 mL。

1.2.4 标本收集 7 天组及 14 天组,末次给药 24 h 后,将大鼠麻醉后静脉采血,检测 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 IL-6 含量。血样采集完毕,处死各组大鼠,收集下腔静脉组织进行病理切片及 miR-23a 的检测。

### 1.3 指标采集与检测

7 天组灌胃给药 7 天后取材、14 天组灌胃给药 14 天后取材观察指标。

1.3.1 切片的制备 取材后将血栓组织样本固定,于自来水下进行冲洗 30 分钟,放入脱水机、行脱水、石蜡包埋,冰镇 2 小时。摊、烤、烘一体机进行切片,样本切片厚度 4  $\mu$ m。经 HE 染色、封片、排气泡后在显微镜下观察下腔静脉组织病理变化。

1.3.2 ELISA 检测炎性因子水平 分离血浆,按照 ELISA 说明书检测方法行 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  含量测定。

1.3.3 qPCR 法检测 miR-23a 的表达 按操作方法依次进行 RNA 的提取、cDNA 的反转录及 Real-time PCR 检测 miR-23a 的表达。

### 1.4 统计分析

所有数据均使用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。数据皆采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间采用单因素方差分析进行比较,进一步检验则使用独立性 t 检验两两比较,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 14 天各组大鼠 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 及 miR-23a 变化情况

与 Blank group 比较,Modelset 大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、及 miR-23a 表达显著升高( $P<0.05$ );与 Modelset 比较,Low dose group、Middle dose group、High-dose group 及 Positive control 大鼠上述指标均显著改善( $P<0.05$ );在 TNF- $\alpha$  组别内,与 Positive control 比较,Blank group、Sham control、Modelset、Low dose group、High-dose group 均有显著性差异( $P<0.05$ );在 IL-1 $\beta$  组别内,与 Positive control 比较,Sham control、Modelset、High-dose group 均有显著性差异( $P<0.05$ );在 IL-6 组别内,与 Positive control 比较,Blank group、Sham control、Middle dose group、High-dose group 均有显著性差异( $P<0.05$ );在 miR-23a 组别内,与 Positive control 比较,Blank group、Sham control、Modelset、Low dose group、Middle dose group 均有显著性差异( $P<0.05$ )结果见表 1,图 1。

表 1 14 天各组大鼠 IL-1β、IL-6、TNF-α 及 miR-23a 变化情况( $\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$ )

Table 1 The effect on the levels of IL-1 β, IL-6, TNF-α and miR-23a in different groups of rats( $\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$ )

Constituencies	Serum(n=10)		Inferior vena cava tissue(n=10)	
	TNF-α	IL-1β	IL-6	miR-23a
Blank group	127.21±3.91 <sup>d</sup>	130.22±12.8 <sup>4</sup>	122.01±7.36 <sup>d</sup>	0.81±0.14 <sup>d</sup>
Sham control	132.10±2.45 <sup>cd</sup>	131.11±7.30 <sup>cd</sup>	132.08±5.65 <sup>cd</sup>	1.05±0.36 <sup>cd</sup>
Modelset	206.54±12.83 <sup>ad</sup>	167.92±9.25 <sup>ad</sup>	155.23±6.38 <sup>a</sup>	6.90±0.63 <sup>ad</sup>
Low dose group	171.15±6.38 <sup>bd</sup>	155.15±7.00 <sup>b</sup>	140.17±10.40 <sup>b</sup>	5.75±0.17 <sup>bd</sup>
Middle dose group	144.69±4.07 <sup>b</sup>	151.40±2.54 <sup>b</sup>	130.89±3.38 <sup>bd</sup>	2.56±0.31 <sup>bd</sup>
High-dose group	130.67±1.75 <sup>bd</sup>	130.05±2.87 <sup>bd</sup>	122.41±5.95 <sup>bd</sup>	2.01±0.27 <sup>b</sup>
Positive control	147.08±4.27 <sup>b</sup>	145.60±6.48 <sup>b</sup>	152.71±3.39 <sup>b</sup>	1.94±0.22 <sup>b</sup>

Note: a: Comparison to blank group,  $P<0.05$ ; b: Comparison to modelset,  $P<0.05$ ; c: Comparison to blank group,  $P>0.05$ ; d: Comparison to positive control,  $P<0.05$ .

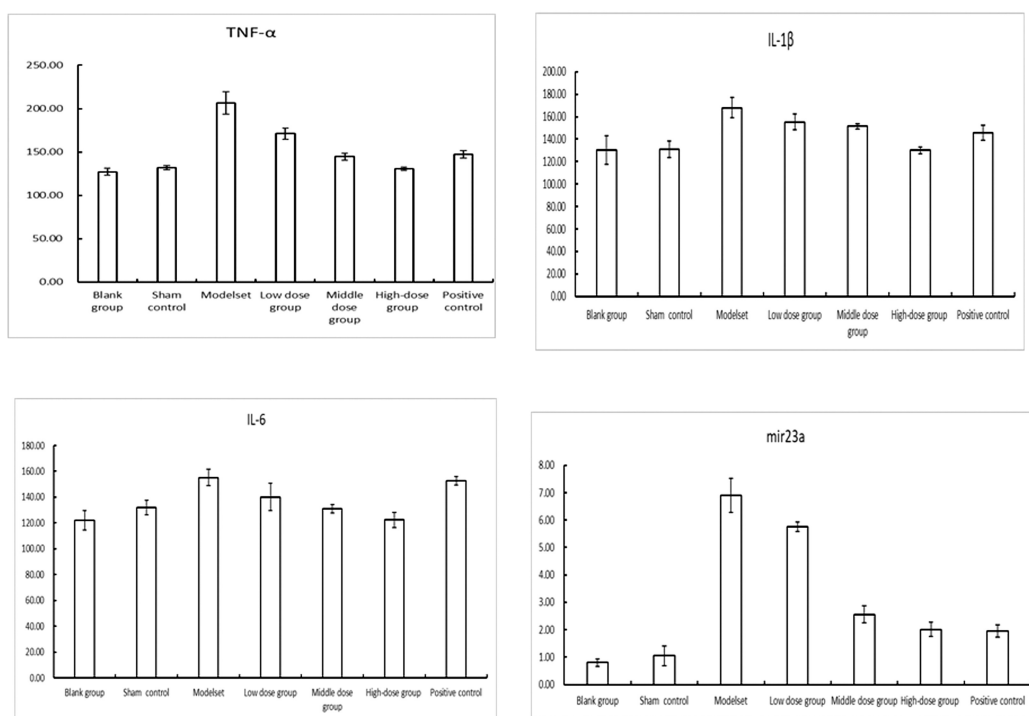


图 1 14 天各组大鼠 IL-1β、IL-6、TNF-α、mir23a 的变化情况

Fig.1 The effect on the levels of IL-1 β, IL-6, TNF -α and miR-23a in different groups of rats

### 2.2 7 天组及 14 天组大鼠 IL-1β、IL-6、TNF-α 及 miR-23a 水平对比情况

7 d 与 14 d 相比,在大鼠 IL-1β、IL-6、TNF-α 及 miR-23a 四个组别中,Blank group、Sham control 前后无明显统计学差异 ( $P>0.05$ ); 而 Modelset、Low dose group、Middle dose group、High-dose group、Positive control 前后有明显统计学差异 ( $P<0.05$ ),证明结果有效。

### 3 讨论

深静脉血栓形成是常见的外周静脉阻塞性疾病,可能导致严重的健康问题,包括肺栓塞(Pulmonary Embolism, PE),这是一种具有生命威胁的并发症,肺栓塞的死亡率高达 15%-20%<sup>[9]</sup>。常伴发于长期卧床、恶性肿瘤、骨折术后、孕期及产后女性、创伤及感染患者等<sup>[7,8]</sup>。近年由于中国居民生活方式的改变,DVT

的发病率也在不断提高<sup>[9]</sup>。因此,深入研究 DVT 具有重要的临床意义。寻找新的观测指标及有效的治疗方法,也是科研工作者研究 DVT 的重点。

#### 3.1 发病机制

血栓形成的发生机制一般认为与血管内壁细胞损伤、血液高凝状态、静脉回流缓慢有关<sup>[10,11]</sup>。

3.1.1 血管内皮因素 血管内皮损伤,导致局部胶原暴露,引发血小板凝聚、释放抗凝血因子,引起血管内凝血。血管内皮细胞受损后释放组织因子,通过外源性凝血途径引发凝血。

3.1.2 血液高凝状态 应激状态、骨折创伤可引起广泛性组织损伤,造成局部缺血、缺氧,产生多种促凝物质,导致血液处于高凝状态。

3.1.3 静脉回流缓慢 血流缓慢是 DVT 形成的重要机制。如长期卧床、骨折术后患肢制动、髂静脉受压等因素导致血流滞

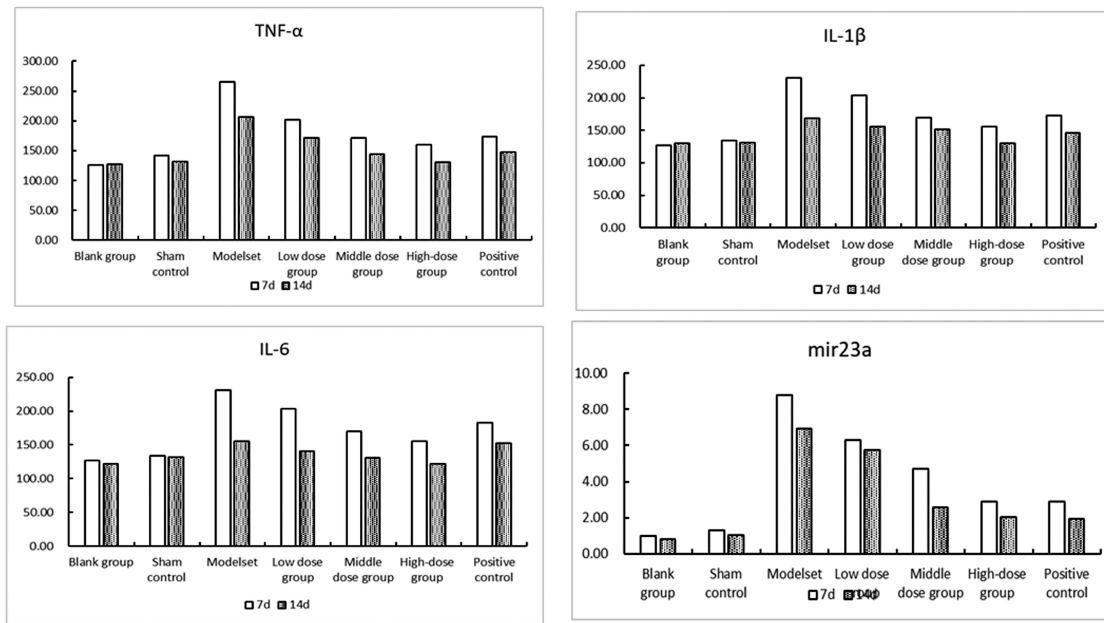


图 2 7 天组及 14 天组大鼠 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 miR-23a 水平对比情况  
Fig.2 Comparison of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and miR-23a levels in rats between the 7 d and 14 d groups

缓。机体创伤后局部血流紊乱,血小板在涡流部位滞留时间过长,均易引发血栓形成<sup>[12]</sup>。

### 3.2 DVT 与炎症因子的关系

DVT 和炎症因子变化情况关系密切<sup>[13]</sup>,炎症因子参与血管内皮的损伤,从而影响 DVT 的发生和发展<sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$  作为炎症的始动因子,异常增高的 TNF- $\alpha$  可促使细胞分泌大量白细胞介素,如 IL-6、IL-8 等,诱导血管内皮细胞中大量淋巴细胞聚集、增强中性粒细胞对血管内皮的黏附<sup>[15]</sup>、诱发巨噬细胞及组织因子的活化、增强凝血因子的释放,对血管壁产生刺激性作用、加重血管内皮损伤,促进血栓形成<sup>[16]</sup>。微炎症状态还可引起血流动力学改变,出现血流紊乱,引起血栓向近端及远端蔓延。

IL-1 $\beta$  是体内重要的炎症因子,主要分布于内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞中<sup>[5]</sup>。研究证实,IL-1 $\beta$  通过激活 NK- $\kappa$ B 信号通路,增加细胞表面粘附因子的表达,通过单核细胞向内皮细胞聚集,介导细胞与血小板发生黏附,进而促进 DVT 的形成<sup>[17]</sup>。IL-1 $\beta$  可激活整合素,促进中性粒细胞迁移并黏附于内皮细胞,加速血栓形成<sup>[18]</sup>。研究表明,IL-1 $\beta$  激活炎症信号通路并抑制下游基因表达,导致纤溶能力降低,造成 DVT 形成概率升高<sup>[19,20]</sup>。

IL-6 为具有多功能的炎症细胞因子,主要由血管内皮细胞、单核巨噬细胞、Th2 细胞和成纤维细胞产生。当体内 IL-1 $\beta$  或 TNF- $\alpha$  表达异常升高时,立即激活 IL-6 的表达<sup>[21]</sup>。IL-6 可增加 FIB、组织因子及凝血因子含量,活化内皮细胞,激活血小板、增加促凝活性、下调凝血抑制因子,导致机体处于高凝状态<sup>[22]</sup>。IL-6 还可以促进细胞表达 ICAM-1,增强嗜中性粒细胞黏附作用,并且释放氧自由基,增加血管损伤及 DVT 风险<sup>[23]</sup>。也有研究证明,阻断 IL-6 受体可明显减少小鼠炎症细胞募集及血栓形成<sup>[24]</sup>。

### 3.3 DVT 与 miRNA 的关系

微小 RNA(micro RNA, mi RNA)为含有 22 个核苷酸的非编码内源性 RNA 分子,可通过与靶信使 RNA 碱基完全或不完全互补配对,从而抑制靶基因的表达<sup>[25]</sup>。mi RNA 广泛参与人

类的各种生理、病理过程,并有着密切的联系。然而,miRNA 与 DVT 的相互作用并未完全明确。多种 miRNA 已经被发现与肿瘤的发生、发展关系密切,恶性肿瘤为 DVT 的 DVT 独立危险因素,大部分恶性肿瘤患者同时伴有反复发作的 DVT<sup>[26]</sup>。META 分析后显示 MiRNA 诊断静脉血栓的特异性为 85%,证实了 miRNA 诊断 DVT 有较高的意义<sup>[27,28]</sup>。它可能引起内皮细胞凋亡或通过调节内皮祖细胞自噬导致 DVT 的形成和发展<sup>[29]</sup>。

### 3.4 方剂分析

健脾利湿通脉方由《疡科心得集》"萆薢渗湿汤"合"补阳还五汤"加减而成,具有补气健脾、活血通络、利湿消肿的能效,由黄芪、炒白术、茯苓、苍术、当归、赤芍、川芎、薏苡仁、泽泻、萆薢、猪苓、川牛膝、赤小豆、炙甘草组成。方中黄芪健脾益气,萆薢利湿化浊,共为君药。茯苓擅于治疗寒热虚实各种水肿<sup>[30]</sup>,苍术燥湿健脾利水,白术益气健脾、燥湿利水,三者共为臣药。薏苡仁健脾利水消肿;猪苓利水渗湿;泽泻、赤小豆利水兼泻湿热;当归、赤芍、川芎活血化瘀通脉。川牛膝引药下行<sup>[30]</sup>;甘草调和诸药。本方诸药相伍,共奏健脾利湿、益气活血之能效。

TNF- $\alpha$  可诱导单核细胞、内皮细胞表达 TF,导致凝血系统激活,促进中性粒细胞、单核细胞对内皮细胞的黏附,抑制生理性抗凝和纤溶系统,通过 TNF 信号通路表达炎症反应,进一步影响 DVT 的形成<sup>[31]</sup>。张玉莲等<sup>[32]</sup>通过实验研究发现,柚皮素可通过抑制环鸟苷酸-腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激因子信号传导途径,抑制 DVT 模型大鼠 TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达,干预 DVT。Ye 等<sup>[33]</sup>研究发现,川芎可通过抑制炎症因子 IL-6、IL-12 和 TNF- $\alpha$  的表达水平,保护 TLR2 诱导损伤的骨髓巨噬细胞和人脐静脉内皮细胞。现代药理研究表明,黄芪具有抗炎作用,可以通过抑制多种炎症介质的生成来减少炎症反应<sup>[34]</sup>。黄芪作为健脾利湿通脉方中君药可下调 miR-23a 的表达<sup>[35]</sup>,并对 DVT 具有预防作用<sup>[36]</sup>。

## 4 小结

本研究表明,炎症因子及 miR-23a 参与了深静脉血栓的形

成与表达,7天组及14天组,与模型组对照,健脾利湿高、中、低剂量组在上述指标的表达上均有显著意义,14天组较7天组IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 及miR-23a变化明显,差异具有统计学意义,14天组疗效更稳定。故推测健脾利湿通脉方通过下调miR-23a及IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 表达而发挥治疗作用。本研究样本量小、存在一定的不足之处,仅验证了深静脉血栓形成动物模型miR-23a及炎症因子的变化情况;健脾利湿通脉方的疗效,miR-23a与炎症因子间的具体作用机制尚不清楚,未来会进行更深入的研究。本研究揭示了miR-23a与DVT间的关系,可作为研究深静脉血栓的新指标及新靶点;健脾利湿通脉方具有良好的疗效,为临床治疗DVT提供了新的药物和方法。

#### 参考文献(References)

- [1] 王华雨,王玉涛.中药治疗下肢深静脉血栓相关信号通路研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2024,30(04):589-593.
- [2] Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism[J].Nat Rev Cardiol, 2023, 20(4): 248-262.
- [3] 徐胜余,姚卫兵.归芪蛭龙方对下肢骨折术后肿胀、疼痛及深静脉血栓形成的影响[J].中国中医药科技,2023,30(04):810-812.
- [4] 樊敏,陈鹏.中医预防术后深静脉血栓形成研究进展[J].实用中医药杂志,2022,38(10):1838-1840.
- [5] 汪能.消栓饮对创伤性肢体深静脉血栓大鼠血浆TXBsub2/6/sub-Keto-PGFsub1 $\alpha$ /sub的影响[D].湖南中医药大学,2016.
- [6] 李博.急性肺血栓栓塞症的临床特征、预后评估和介入诊疗研究[D].吉林大学,2024.
- [7] 李孝成,陈俞宏,韦征霞.微小RNA-150及靶基因SRC激酶信号抑制剂1在下肢深静脉血栓中的表达及作用机制[J].血管与腔内血管外科杂志,2024,10(03):338-344.
- [8] Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis [J]. Lancet, 2005, 365(9465): 1163-1174.
- [9] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41: 3-14.
- [10] 张超杰,赵辉.深静脉血栓诊断及治疗相关检验学标志物的研究进展[J].山东医药,2022,62(4):112-115.
- [11] Gordon AE, Wakefield TW, Henke PK, et al. Inflammatory biomarkers in deep venous thrombosis organization, resolution, and post-thrombotic syndrome[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8(2): 299-305.
- [12] 梅晓亮,赵建宁.深静脉血栓形成与炎症因子相关性研究进展[J].医学研究生学报,2011,24(05):558-560.
- [13] 孙会,陈卉.深静脉血栓患者IL、TNF- $\alpha$ 、FIB表达特征及其与血管损伤情况的关联性研究[J].中国现代药物应用,2022,16(24):75-78.
- [14] 李希玲,李敏,赵春花.深静脉血栓患者血清炎症因子水平与血管损伤程度的关系[J].解放军预防医学杂志,2018,36(10):1280-1282.
- [15] 贾斌,李伟,刘彦勤,等.红桃消肿合剂对下肢骨折术后患者血栓前状态、免疫功能及炎症因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(34):3778-3781+3798.
- [16] 沈建花.下肢深部静脉血栓孕妇炎症因子的差异表达及意义[J].中国妇幼保健,2013,28(13):2050.
- [17] 张春强,黄河,唐锡章,等.创伤性深静脉血栓形成中TNF- $\alpha$ 、IL1 $\beta$ 、IL-6和IL-10的变化和作用[J].昆明医科大学学报,2007,28(3):30-3
- [18] Mankan AK, Dau T, Jenne D, et al. The NLRP3/ASC/ Caspase-1 axis regulates IL-1 $\beta$  processing in neutrophils[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(3): 710-5.
- [19] 姚艳敏,徐彤彤,武琦,等.兔急性肺血栓栓塞症血清TNF- $\alpha$ 、IL1 $\beta$ 和IL-4的变化[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):222-224.
- [20] 张永刚,刘鹏,刘列.THA术后外周血TLR4、TRAF6、IL-1 $\beta$ 表达与DVT的相关性分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2018,33(06):561-564.
- [21] 石锦,莫建文.IL-6在创伤性深静脉血栓中的研究进展[J].赣南医学院,2020,40(03):302-307.
- [22] 周卫华,刘卓拉.静脉血栓栓塞症与炎症细胞因子[J].临床医药实践,2004(7):483-485
- [23] OU M, ZHANG Y, CUI S, et al. Upregulated MiR-9-5p Protects Against Inflammatory Response in Rats with Deep Vein Thrombosis via Inhibition of NF- $\kappa$ B p50[J]. Inflammation, 2019, 42(6): 1925-1938.
- [24] SENCHENKOVA ELENA Y, RUSSELL JANICE, YILDIRIM ALPER, et al. Novel Role of T Cells and IL-6 ( Interleukin-6) in Angiotensin II -Induced Microvascular Dysfunction[J]. Hypertension ( Dallas, Tex.: 1979 ), 2019
- [25] Morelli VM, Brækkan S K, Hansen JB. Role of microRNAs in venous thromboembolism[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2602.
- [26] 何明森,伏添,王成立,等.低分子肝素钠和普通肝素钠在恶性肿瘤患者下肢深静脉血栓中的预防效果及安全性研究[J].肿瘤药,2018,8(3):440-443.
- [27] 丁洋.抵抗素通过miR-631调控参与深静脉血栓形成的机制研究[D].苏州大学,2021.
- [28] Deng HY, Li G, Luo J, et al. MicroRNAs are novel non-invasive diagnostic biomarkers for pulmonary embolism: a meta-analysis[J]. JThorac Dis, 2016, 8(12): 3580-3587.
- [29] 李文辉,吕博文,钱钧,等. MicroRNA-150对上皮性卵巢癌细胞增殖、凋亡和侵袭转移能力的影响[J].实用肿瘤学杂志,2018,32(3):208-213.
- [30] 滕林,郭伟光,回雪颖.革藤消肿丸对下肢深静脉血栓形成患者血浆D-二聚体影响的研究[J].世界中西医结合杂志,2018,13(05):593-595+645.
- [31] 徐键,李乐,黄艳丽,等.炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6在慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者中的表达及临床意义[J].昆明医科大学学报,2021,42(6):119-123.
- [32] 张玉莲,谢华.柚皮素抑制c GAS-STING通路活化对大鼠下肢深静脉血栓形成的影响[J].广州中医药大学学报,2024,41(1):192-199.
- [33] Ye TT, Li YF, Xiong D, et al. Combination of Danshen and ligustrazine has dual anti-inflammatory effect on macrophages and endothelial cells[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113425.
- [34] 廖伯年,韦必成,陈婷,等.黄芪注射液穴位注射联合补肺益肾方对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者免疫水平及炎症因子的影响分析[J].湖北中医药大学学报,2023,25(01):104-106.
- [35] Gong L, Chang H, Zhang J, et al. Astragaloside IV Protects Rat Cardiomyocytes from Hypoxia-Induced Injury by Down-Regulation of miR-23a and miR-92a [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(6): 2240-2253.
- [36] 京芳华.桃红四物加黄芪汤预防人工髌关节置换术后下肢深静脉血栓形成的临床价值[J].透析与人工器官,2021,32(04):23-24.