

实验研究

丹参饮对气虚血瘀模型大鼠的血小板生物学

张玉昆 冯月男 卞敬琦 肖洪彬 牛雯颖

(黑龙江中医药大学, 哈尔滨, 150040)

摘要 目的:观察丹参饮对气虚血瘀模型大鼠血小板生物学的影响,从血小板动态变化上探讨丹参饮作用机制。方法:选取SD大鼠40只为研究对象,一次性向气管内注射博莱霉素生理盐水溶液复制气虚血瘀模型,将40只SD大鼠随机分为空白对照组、气虚血瘀模型组、丹参饮高剂量组(3.6 g/kg)、低剂量组(0.9 g/kg),每组10只。造模后第2天开始灌胃给药,连续21 d,末次给药1 h后5%水合氯醛麻醉,腹主动脉取血,检测全血黏度、血浆黏度、血小板参数、血小板活化黏附、聚集、释放以及纤溶相关指标。结果:丹参饮可显著降低模型大鼠中低切变率下的全血黏度和血浆黏度,差异有统计学意义($P < 0.05$),可显著降低PDW和MPV血小板相关参数,差异有统计学意义($P < 0.05$);可显著升高环磷酸腺苷(cAMP)水平,差异有统计学意义($P < 0.05$),降低环磷酸鸟苷(cGMP)、 β -血小板球蛋白(β -TG)血小板第4因子(PF₄)和纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平,差异有统计学意义($P < 0.05$),延长凝血酶原时间(PT)和凝血酶时间(TT),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:丹参饮可能主要通过改善血小板聚集、抑制凝血及血小板释放亢进的状态方面达到降低全血黏度,改善气虚血瘀状态。

关键词 丹参饮;气虚血瘀;血液流变学;血小板;黏附;聚集;释放;纤溶

Effects of Danshen Decoction on Platelet Biology of Model Rats with Blood Stasis Due to Qi Deficiency

Zhang Yukun, Feng Yuenan, Bian Jingqi, Xiao Hongbin, Niu Wenying

(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Danshen Decoction on the biological indexes of platelets in model rats with blood stasis due to qi deficiency, and to explore the mechanism of Danshen Decoction from the dynamic changes of platelets. **Methods:** A total of 40 SD rats were randomly assigned to blank group, model group, high-dose Danshen Decoction group (3.6 g/kg) and low-dose Danshen Decoction group (0.9 g/kg) with 10 rats in each group after establishing the model of blood stasis due to qi deficiency through injecting bleomycin saline solution into trachea at one time. On the second day after establishing model, the medicine was given through intragastric administration for 21 days. After one hour of the last administration, the rats were anesthetized with 5% chloral hydrate and blood was taken from the abdominal aorta. Blood viscosity, plasma viscosity, platelet parameters, platelet activation, adhesion, aggregation, release and related indicators of fibrinolysis were detected. **Results:** Compared with the model group, Danshen Decoction could significantly reduce the blood viscosity ($P < 0.05$) and plasma viscosity ($P < 0.05$). PDW and MPV could be reduced significantly ($P < 0.05$). The content of cAMP could be increased significantly ($P < 0.05$). The content of cGMP, β -TG, PF₄ and PAI-1 could be reduced significantly ($P < 0.05$). And prothrombin time (PT) and thrombin time (TT) were prolonged ($P < 0.05$). **Conclusion:** Danshen Decoction could decrease whole blood viscosity to improve the blood stasis due to qi deficiency through improving the aggregation of platelet, inhibiting coagulation and the hyper-active release of platelet.

Key Words Danshen Decoction; Blood stasis due to qi deficiency; Hemorheology; Platelets; Adhesion; Aggregation; Release; Fibrinolysis

中图分类号:R285.5;R289.3;R289.5

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.04.012

丹参饮来源《时方歌括》,具有化瘀行气止痛的功效。现代药理学研究表明,丹参饮广泛应用于治疗慢性胃炎^[1-2]、冠心病^[3-5]、心绞痛^[6]、糖尿病^[7]、偏头痛^[8]等方面。课题组前期实验对补阳还五汤、

少腹逐瘀汤以及丹参饮对气虚血瘀、寒凝血瘀、气滞血瘀模型进行了方证相关的研究,主要研究了三方对三证的全血黏度以及红细胞膜组分的影响^[9]。然而影响全血黏度的除红细胞之外,血小板也是不可

基金项目:国家自然科学基金项目(81473555,81703981);黑龙江省博士后科研启动金资助项目(LBH-Q16213);黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划(UNPYSCT-2016077);黑龙江省教育厅厅自然配套项目(2017PT07);黑龙江中医药大学科研基金项目(201739)

作者简介:张玉昆(1985.08—),男,医学博士,实验师,研究方向:中药药理学,E-mail:zhang521-888@163.com

通信作者:牛雯颖(1982.02—),女,医学博士,副研究员,研究方向:中药药理学,E-mail:nwy012603001@126.com

忽略的因素之一。因此我们逐步将三方对三证在血小板生物学差异进行了研究。本研究先从气虚血瘀模型入手,以丹参饮为探针,针对血小板活化黏附、聚集、释放以及纤溶系统等相关联过程进行分析^[10]。探讨活血化癥方药的作用特点和靶点,进一步找到方证相关作用靶点,为血瘀证证候实质提供新的研究思路和实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 选取清洁级雄性 SD 老龄大鼠 40 只,雌雄各半,体质量(235.8 ± 20.4)g,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供(动物合格证号 SCXK(黑)2008004)。

1.1.2 药物 丹参饮:丹参 30 g、檀香 5 g、砂仁 5 g(以上中药饮片均购置于黑龙江中医药大学附属第一医院)。上述三味药,加 10 倍量水浸泡 0.5 h,加热回流煎煮 2 次,第 1 次 1.5 h,第 2 次 1.0 h,合并煎煮液,浓缩备用。

1.1.3 试剂与仪器 活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)(北京普利生仪器有限公司,批号 173203012),凝血酶原时间(Prothrombin Time, PT)(北京普利生仪器有限公司,批号 176202021),凝血酶时间(Thrombin Time, TT)(北京普利生仪器有限公司,批号 172902011),纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)(北京普利生仪器有限公司,批号 172804011),血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)(南京建成生物工程研究所,批号 20171214),纤维连接蛋白(fibronectin, FN)(Andy gene,批号 HTLV171101),环磷酸腺苷(cAMP)(南京建成生物工程研究所,批号 20171214),环磷酸鸟苷(cGMP)(南京建成生物工程研究所,批号 20171215),6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$, 6-keto-PGF $_{1\alpha}$)(由南京建成生物工程研究所,批号 20171214),血栓素 B_2 (Thromboxane B_2 , TXB $_2$)(南京建成生物工程研究所,批号 20171214), β -血小板球蛋白(β -thromboglobulin, β -TG)(Andy gene,批号 HTLV171101),血小板第 4 因子(Platelet Factor 4, PF $_4$)(Andy gene,批号 HTLV171101),组织型纤溶酶原活化剂(Tissue-type Plasminogen Activator, t-PA)(Andy gene,批号 HTLV171101),纤溶酶原激活物抑制剂-1(Plasminogen Activator Inhibitor, PAI-1)(Andy gene,批号 HTLV171101)。Bio-rad Imark 酶标仪(美国伯乐公司),LBY-N7500B 全自动血液流变仪(美国贝克曼库尔特有限公司),TGL-16G 型

高速台式离心机(苏州捷美电子有限公司),xs-500i 全自动血液细胞分析仪(日本希森美康有限公司),C2000-A 全自动血凝仪(北京普利生仪器有限公司),DZKW-D-1 水浴锅(上海医用分析仪器厂),HYQ-2121A 涡旋仪(北京市永光明医疗仪器厂)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 将 40 只大鼠按体质量随机分为 4 组,即丹参饮高剂量组(3.6 g 生药/kg)、丹参饮剂量组(0.9 g 生药/kg)、模型组(蒸馏水组)和空白组(蒸馏水组)。除空白组外其余各组大鼠以 5% 的水合氯醛腹腔注射麻醉,待大鼠麻醉昏迷后将四肢和头部仰卧位固定于老鼠固定板上。采用注射博莱霉素生理盐水溶液(5 mg/kg)法复制气虚血瘀模型^[11]。

1.2.2 给药方法 从造模后第 2 天开始灌胃给药,连续给药 21 d。其中丹参饮高剂量组按照 3.6 g 生药/kg 灌胃给药,丹参饮剂量组按照 0.9 g 生药/kg 灌胃给药。模型组和空白组给予等剂量的蒸馏水灌胃。

1.2.3 检测指标与方法 全血黏度及血浆黏度的测定方法请参照参考文献^[12]。取 EDTA 抗凝血,采用全自动血细胞分析仪测定 PLT、PDW、MPV、PCT 和 PLCR 血小板参数相关指标。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 vWF、FN、cAMP、cGMP、6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 、TXB $_2$ 、 β -TG 和 PF $_4$ 血小板活化黏附、聚集、释放相关指标。采用 ELISA 法检测 t-PA 和 PAI-1、采用全自动血凝仪检测 APTT、PT、TT 和 FIB 纤溶系统及凝血相关指标。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件处理所得数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组大鼠血液流变学比较 与模型组比较,丹参饮可显著降低中低切变率的全血黏度和血浆黏度,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 4 组大鼠血小板参数比较 与模型组比较,丹参饮可降低 PDW 水平及 MPV,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 4 组大鼠血小板活化黏附相关指标比较 与模型组比较,丹参饮对于 vWF 和 FN 水平无影响。见表 3。

2.4 4 组大鼠血小板聚集性相关指标比较 与模型组比较,丹参饮可显著升高 cAMP 水平,差异有统计学意义($P < 0.05$),降低 cGMP,差异有统计学意

义($P<0.05$)。6-keto-PGF_{1α}、TXB₂ 有变化趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.5 4 组大鼠血小板释放相关指标比较 与模型组比较,丹参饮可显著降低 β-TG 和 PF₄ 水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.6 4 组大鼠血小板纤溶相关指标比较 与模型组比较,丹参饮可显出延长 TT 和 PT,差异有统计学意义($P<0.05$)。丹参饮可显著降低 PAI-1 水平,差异有统计学意义($P<0.05$),t-PA 有增高趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

表 1 4 组大鼠血液流变学比较($\bar{x} \pm s$)

组别	全血黏度(mPa·s)			血浆黏度(mPa·s)
	低切	中切	高切	
空白组($n=10$)	9.85 ± 1.61	5.36 ± 0.64	4.09 ± 0.28	1.21 ± 0.07 *
模型组($n=10$)	11.90 ± 2.64	6.11 ± 1.00	4.48 ± 0.47 *	1.37 ± 0.14
丹参高($n=10,3.6$ g/kg)	9.30 ± 1.48 *	5.23 ± 0.60 *	4.16 ± 0.44	1.26 ± 0.06 *
丹参低($n=10,0.9$ g/kg)	10.31 ± 1.42 *	5.69 ± 0.61 *	4.40 ± 0.44	1.32 ± 0.12

注:与模型组比较,* $P<0.05$

表 2 4 组大鼠血小板参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PLT(× 10 ⁹ /L)	PDW(FI)	MPV(FI)	PCT(%)	PLCR(%)
空白组($n=10$)	755.22 ± 187.94 *	9.59 ± 0.50	7.94 ± 0.50 *	0.67 ± 0.17 *	12.74 ± 1.52 *
模型组($n=10$)	946.86 ± 166.88	10.78 ± 1.35	8.50 ± 0.43	0.79 ± 0.10	14.29 ± 2.04
丹参高($n=10,3.6$ g/kg)	930.75 ± 255.31	9.74 ± 0.56 *	8.15 ± 0.36 *	0.76 ± 0.20	12.85 ± 2.51
丹参低($n=10,0.9$ g/kg)	970.13 ± 214.59	9.44 ± 0.68 *	8.06 ± 0.44 *	0.77 ± 0.15	12.83 ± 1.89

注:与模型组比较,* $P<0.05$

表 3 4 组大鼠血小板活化黏附相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	vWF(U/L)	FN(μg/L)
空白组($n=10$)	92.72 ± 42.09 *	24.29 ± 8.35 *
模型组($n=10$)	156.84 ± 43.09	30.76 ± 5.54
丹参高($n=10,3.6$ g/kg)	162.67 ± 53.71	27.05 ± 10.04
丹参低($n=10,0.9$ g/kg)	121.97 ± 56.16	30.10 ± 8.46

注:与模型组比较,* $P<0.05$

表 4 4 组大鼠 cAMP、cGMP、6-keto-PGF_{1α}、TXB₂ 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	cAMP(nmol/L)	cGMP(nmol/L)	6-keto-PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂ (ng/L)
空白组($n=10$)	56.35 ± 15.72 *	22.27 ± 5.91 *	412.06 ± 150.01 *	69.47 ± 25.15 *
模型组($n=10$)	45.06 ± 13.99	28.01 ± 4.47	281.92 ± 106.33	90.08 ± 16.54
丹参高($n=10,3.6$ g/kg)	61.51 ± 17.09 *	21.48 ± 3.31 **	325.34 ± 92.85	79.29 ± 16.27
丹参低($n=10,0.9$ g/kg)	60.14 ± 17.09 *	23.02 ± 7.26	352.77 ± 110.70	83.03 ± 29.17

注:与模型组比较,* $P<0.05$

表 5 4 组大鼠 β-TG、PF₄ 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	β-TG(μg g/L)	PF ₄ (μg g/L)
空白组($n=10$)	55.2 ± 23.58 *	4.13 ± 1.45 *
模型组($n=10$)	85.89 ± 31.29	5.54 ± 1.04
丹参高($n=10,3.6$ g/kg)	55.79 ± 20.88 *	4.95 ± 1.49
丹参低($n=10,0.9$ g/kg)	55.00 ± 15.39 *	4.61 ± 0.88 *

注:与模型组比较,* $P<0.05$

表 6 4 组大鼠血小板纤溶相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PAI-1(ng/mL)	t-PA(ng/mL)	APTT(s)	TT(s)	PT(s)	FIB(g/L)
空白组($n=10$)	107.34 ± 20.39 *	4.88 ± 1.17 *	31.51 ± 2.29 *	26.04 ± 2.13 *	19.07 ± 1.46 *	3.03 ± 0.30 *
模型组($n=10$)	124.09 ± 15.89	3.64 ± 0.92	25.88 ± 5.84	23.03 ± 2.65	17.48 ± 0.44	3.63 ± 0.63
丹参高($n=10,3.6$ g/kg)	118.50 ± 19.01	4.34 ± 2.00	26.21 ± 6.51	25.61 ± 1.85 *	17.94 ± 0.77	3.48 ± 0.61
丹参低($n=10,0.9$ g/kg)	109.29 ± 11.83 *	4.15 ± 1.92	26.25 ± 8.92	24.89 ± 2.09	18.01 ± 0.61 *	3.66 ± 0.31

注:与模型组比较,* $P<0.05$

3 讨论

丹参饮由丹参、檀香和砂仁组成。现代药理学研究表明,丹参水溶性成分通过舒张冠脉、保护内皮、抗血小板聚集、调节能量代谢、活性氧代谢、抑制炎症反应等作用^[13]。丹酚酸 A 和丹酚酸 B 抗血小板聚集的机制不同,丹酚酸 A 抑制花生四烯酸、凝血酶和 ADP 诱导的血小板凝集,与其抑制 PI3K 信号通路下游分子 Akt 的磷酸化有关^[14]。丹酚酸 B 可减少血小板释放产物(PLTαRP)造成的 LDH 释放,高剂量丹酚酸 B 可明显抑制细胞凋亡。丹酚酸类和丹参素均可抑制血小板聚集及抗凝^[15],故能改善血流动力学,防止血栓的形成,预防心肌缺血的产生。此外,有研究表明丹参与当归配伍剂量比为 1:3 时,抗血小板聚集能力和降脂作用活性最佳^[16]。丹参、红花水溶性组分对心肌缺血/再灌注损伤后的指标改善方面,升高 6-keto-PGF_{1α} 水平方面作用加强,从而抑制血小板聚集,防治血栓形成,对缺血后再灌注损伤的心肌有保护作用^[17]。有关檀香对于血小板方面的研究内容较少,三味檀香胶囊能有效降低血小板聚集率,改善冠心病心绞痛患者血脂代谢和血液流变学,防治血栓形成^[18]。现代研究显示砂仁具有抗溃疡、抗腹泻、促进胃排空和胃肠推进运动、利胆、镇痛、抗炎、抗血小板聚集和延长凝血时间等药理作用^[19]。砂仁对致聚剂诱发的小鼠突然性死亡有明显的保护作用,推测砂仁除有抑制血小板聚集的作用外,可能与扩张血管或抑制血栓素合成也有关系^[20]。故丹参饮从理论上具有抑制血小板聚集以及血栓形成的作用。

血小板活化黏附、聚集、释放以及纤溶等是一系列相关联过程。vWF 是早期血小板活化的标志物, FN 加强了血小板的黏附过程,在损伤的局部形成血小板血栓^[21-22]。本实验中气虚血瘀模型组 vWF 和 FN 水平均显著上升,而丹参饮对于 vWF 和 FN 无显著性作用。因此,丹参饮对于血小板活化黏附方面未见显著作用。

血小板聚集是指血小板之间通过黏附受体相互黏附形成血小板团的功能。cAMP 能抑制血小板聚集, cGMP 与之相反。TXA₂ 具有强烈促进血小板聚集的作用, PGI₂ 是由血管内皮细胞分泌的一种抗血小板聚集物质,由于 TXA₂、PGI₂ 的不稳定而自行转变为较稳定的产物 TXB₂、6-keto-PGF_{1α}。本实验中丹参饮可显著升高 cAMP 水平、降低 cGMP 水平,而 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 变化不显著。因此,丹参饮通过显著改善 cAMP 与 cGMP 的水平达到抑制血小板聚

集的目的。

PF₄ 可使血小板释放细胞因子和生长因子,并覆盖在血管内皮的硫酸乙酰肝素相结合,对血小板具有促聚集作用。β-TG 是血小板 α 颗粒合成与分泌的特意蛋白质,使 PGI₂ 分泌减少从而促进血小板聚集。实验中气虚血瘀模型组中 β-TG 和 PF₄ 水平均显著升高,丹参饮可显著降低 β-TG 和 PF₄ 水平。因此,丹参饮对血小板的释放具有一定影响。

t-PA 和 PAI-1 是纤溶系统的主要调节物,二者的动态平衡对维持血浆纤溶系统的稳态起决定作用。t-PA 抑制和解聚血小板的聚集, PAI-1 是 t-PA 的快速抑制物,灭活 t-PA,对 t-PA 起特异性调控作用。实验中模型组中 t-PA 水平显著降低, PAI-1 水平显著升高,表示模型组血小板易聚集,向凝血方向发展。本实验丹参饮可显著降低 PAI-1 水平,然而对 t-PA 又升高趋势但是不具有显著性。因此,丹参饮可能通过使平衡系统向纤溶方向发展,从而达到抑制血小板聚集。

凝血过程可分为内源性和外源性 2 种, APTT 和 TT 的延长与内源系统凝血酶的抑制有关, PT 与外源性凝血系统有关。FIB 作用下交联为纤维蛋白引起血小板聚集性增强,诱发血栓形成。本实验中丹参饮可显著延长 PT 和 TT,通过对内源和外源系统的影响,发挥抗血小板聚集的作用。

综上所述,丹参饮可能主要通过改善血小板聚集、抑制凝血及血小板释放亢进的状态方面达到降低全血黏度,改善气虚血瘀状态。

参考文献

- [1] 刘丽,韩远峰,郭益湘. 柴芍六君汤合丹参饮加减治疗慢性萎缩性胃炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(2): 123-124.
- [2] 李诗畅,张慧,于莹,等. 丹参饮药理研究及临床应用研究进展[J]. 中医药信息, 2017, 34(5): 117-120.
- [3] 朱黎霞. 丹参饮气滞血瘀型冠心病患者药物代谢动力学研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4171-4174.
- [4] 刘鹏. 补阳还五汤合丹参饮加味辨证治疗冠心病心绞痛 50 例临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(13): 1873-1875.
- [5] 刘蕊. 人参汤合瓜蒌薤白半夏汤合丹参饮治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(1): 18-20.
- [6] 白承父. 生脉散合丹参饮加减对 2 型糖尿病伴冠心病患者血小板粘度、血管内皮功能及冠脉血流量的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(6): 108-110.
- [7] 何川. 生脉散合丹参饮加减方治疗糖尿病气阴两虚兼血瘀证的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014: 1-5.
- [8] 罗春明. 加味川芎丹参饮治疗顽固性头痛 68 例[J]. 新中医, 2005, 37(4): 72.

(下接第 858 页)

- 4452.
- [8] Chan LS, Yue PY, Kok TW, et al. Ginsenoside-Rb1 promotes adipogenesis through regulation of PPAR γ and microRNA-27b[J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(11): 819-824.
- [9] Shang WB, Guo C, Zhao J, et al. Ginsenoside Rb1 upregulates expressions of GLUTs to promote glucose consumption in adipocytes[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2014, 39(22): 4448-4452.
- [10] Chen J, Ren J, Loo WTY, et al. Lysyl oxidases expression and histopathological changes of the diabetic rat nephron[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2431-2441.
- [11] Boden G. Free fatty acids(FFA), a link between obesity and insulin resistance[J]. *Front Biosci*, 1998, 3: d169-175.
- [12] Boden G. Effects of free fatty acids(FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, 111(3): 121-124.
- [13] Park SY, Kim MH, Ahn JH, et al. The Stimulatory Effect of Essential Fatty Acids on Glucose Uptake Involves Both Akt and AMPK Activation in C2C12 Skeletal Muscle Cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(3): 255-261.
- [14] Hardie DG, Sakamoto K. AMPK: a key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2006, 21: 48-60.
- [15] O'Neill HM, Holloway GP, Steinberg GR. AMPK regulation of fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis: implications for obesity[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 366(2): 135-151.
- [16] Barnes BR, Marklund S, Steiler TL, et al. The 5'-AMP-activated protein kinase gamma3 isoform has a key role in carbohydrate and lipid metabolism in glycolytic skeletal muscle[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(37): 38441-38447.
- [17] Handschin C. The biology of PGC-1 α and its therapeutic potential[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30(6): 322-329.
- [18] Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(2): 98-105.
- [19] Viollet B, Lantier L, Devin-Leclerc J, et al. Targeting the AMPK pathway for the treatment of Type 2 diabetes[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14: 3380-3400.
- [20] Kukidome D, Nishikawa T, Sonoda K, et al. Activation of AMP-activated protein kinase reduces hyperglycemia-induced mitochondrial reactive oxygen species production and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 120-127.
- (2018-09-22 收稿 责任编辑: 杨觉雄)
- (上接第 851 页)
- [9] 牛雯颖, 李诗畅, 袁茵, 等. 丹参饮对两种血瘀模型大鼠红细胞膜组分的影响[J]. *中医药信息*, 2017, 34(6): 19-22.
- [10] 么秀洁, 赵志梅, 夏天, 等. 炎症与血栓形成[J]. *血栓与止血学*, 2015, 21(3): 190-192.
- [11] 陈聂, 江涛. 葡萄籽原花青素对博来霉素诱导的大鼠实验性肺纤维化的治疗作用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(1): 35-39.
- [12] 牛雯颖, 冯月男, 卞敬琦, 等. 补阳还五汤对寒凝血瘀模型大鼠血液相关指标的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10): 3690-3693.
- [13] 齐田田, 包怡敏, 刘爱华. 丹参水溶性成分抗心肌缺血再灌注的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(24): 217-223.
- [14] Huang ZS, Zeng CL, Zhu LJ, et al. Salvianolic acid A inhibits platelet activation and arterial thrombosis via inhibition of phosphoinositide 3-kinase[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(6): 1383-1393.
- [15] 崔国祯, 陈言, 郭琳, 等. 丹参素抗血小板凝聚作用的靶点研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(4): 450-453.
- [16] 王海涛, 宁一宁, 王哲, 等. 基于活血、降脂活性丹参当归配伍优化实验研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(12): 47-49.
- [17] 李玉杰, 姜钧文. 活血化瘀药在治疗心肌缺血再灌注损伤方面的研究概况[J]. *中医药临床杂志*, 2017, 29(11): 1976-1979.
- [18] 董莉, 易青, 王悦喜. 三味檀香胶囊对冠心病心绞痛患者血脂及血流变指标的影响[J]. *微循环学杂志*, 2013, 23(4): 32-33, 36.
- [19] 张明发, 沈雅琴. 砂仁临床药理作用的研究进展[J]. *抗感染药学*, 2013, 10(1): 8-13.
- [20] 吴师竹. 砂仁对血小板聚集功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 1990, 6(5): 32-33.
- [21] 李庆生, 吴竞生. 纤维连接蛋白在止血及血栓形成中的作用[J]. *血栓与止血学*, 2005, 11(1): 38-39.
- [22] Wu YP, Vink T, Schiphorst M, et al. Platelet thrombus formation on collagen at high shear rates is mediated by von Willebrand factor-glycoprotein Ib interaction and inhibited by von Willebrand factor-glycoprotein IIb/IIIa interaction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(6): 1661-1667.
- (2018-04-09 收稿 责任编辑: 杨觉雄)