

补阳还五汤抗血栓作用及机制研究进展*

艾琳¹, 毕倩倩¹, 王媛¹, 任晗归^{2**}, 王枫^{1**}

(1. 上海市第七人民医院 上海 200137; 2. 上海中医药大学中药学院 上海 201203)

摘要:补阳还五汤是治疗气虚血瘀证的经典代表方剂,被广泛用于预防或治疗心脑血管等疾病,具有良好的抗血栓前景,因此希望通过总结补阳还五汤的抗血栓作用及机制研究,为补阳还五汤治疗血栓性疾病的临床应用提供参考和依据。本文总结了近十五年来补阳还五汤抗血栓作用的研究文献,其中包括补阳还五汤抗血栓作用的临床疗效研究以及机制研究,全面概括了目前补阳还五汤抗血栓作用的研究进展,分析并探讨了补阳还五汤治疗血栓性疾病的优势与不足,并对后续研究进行展望。补阳还五汤可以有效缓解血栓性疾病患者的症状和提高患者生存预后,其作用机制主要是通过改善血液流变学指标、降低血小板功能、保护血管内皮功能、促进纤溶活性和抗炎等。补阳还五汤可以多靶点、多层次地预防和治疗血栓性疾病,具有较好的临床应用前景。

关键词:补阳还五汤 抗血栓 临床疗效 作用机制 研究进展

doi: 10.11842/wst.20230409013 中图分类号: R285 文献标识码: A

由血栓引发的疾病如下肢深静脉栓塞、肺栓塞、急性心肌梗死和缺血性脑卒中等已成为人类死亡的主要原因之一,占死亡总人数的四分之一,且发病率还在逐年上升^[1]。其中,导致血栓性疾病发生的主要因素是血栓(Thrombus)的形成。根据其形成部位,血栓可分为动脉血栓(Arterial thrombosis, AT)和静脉血栓(Venous thrombosis, VT)^[2-3]。动脉血栓多由动脉粥样硬化斑块破裂形成,斑块破裂后,凝血酶升高引起血小板和纤维蛋白粘附聚集在动脉壁内,造成局部动脉管腔狭窄,而后迅速形成白色或红色血栓^[4];静脉血栓多由血液高凝和血流淤滞所引起。血管内皮损伤会使来源于静脉的血凝块堵塞在血管的血流缓慢处,从而形成由纤维蛋白和血细胞组成的红色血栓^[5]。急性动脉血栓是引起心肌梗死和卒中发生的重要因素,静脉血栓栓塞是导致心血管相关死亡的第三大原因^[6-7]。因此,寻找预防和治疗血栓性疾病的手段和药物

迫在眉睫。目前,临床治疗血栓的方式主要是通过机械取栓、静脉溶栓(链激酶、阿替普酶等)、抗血小板(阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛等)、口服抗凝药物(华法林、利伐沙班、达比加群)及皮下注射抗凝低分子肝素来阻止血栓形成。然而,这些治疗血栓的手段易导致出血并发症及耐药性等副作用,因此在临床使用上受到了一定的限制^[8]。

补阳还五汤原方出自清代医家王清任所著《医林改错》下卷“瘫痿论”,由黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花和桃仁组成,具有补气而不壅滞,活血而不伤正的特点。该方主要用于治疗“因虚致瘀”的中风证、中风后遗症以及其他原因所导致的偏瘫、截瘫和四肢痿软等病症^[9]。相对于西医疗法,补阳还五汤具有整体调控、多靶点和毒副作用低等特点,在如血栓及血栓性疾病等多因素、多病理靶点的复杂性疾病治疗中,具有显著的临床优势。现代药理研究证明,该方

收稿日期:2023-04-09

修回日期:2023-10-02

* 2023年度上海市自然科学基金面上项目(23ZR1448700):人参皂苷Rb2诱导CCR2+单核细胞自噬抗动脉粥样硬化炎症反应及易损斑块形成的作用机制研究,负责人:王枫;浦东新区科技发展基金民生科研专项(PKJ2020-Y16):人参皂苷Rg1通过PINK1/Parkin介导的线粒体自噬保护缺血损伤的机制研究,负责人:王枫。

** 通讯作者:王枫,主任医师,博士,硕士生导师,主要研究方向:神经病学专业的研究。

在预防和治疗动脉粥样硬化、冠心病和心绞痛等血栓性疾病中的疗效确切^[10-12],能够有效降血脂、扩张血管和抑制血小板聚集,抑制血栓的形成和发展,促进血栓溶解以及血管再通。由此可见,补阳还五汤具有重要临床应用意义和实验研究价值^[13-14]。

本文对近十五年来补阳还五汤抗血栓作用及其相关机制进行了梳理和总结,系统地阐述了补阳还五汤干预血栓形成的药理作用机制,为补阳还五汤在临床上作为抗血栓药物提供了实验证据和理论依据(见图1)。

1 补阳还五汤抗血栓的临床作用研究

1.1 补阳还五汤抗静脉血栓的临床作用研究

在血栓性疾病中,静脉血栓多发生在血流速度较慢或凝滞的血管中,其中,静脉血栓栓塞症(Venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓(Deep vein thrombosis, DVT)、肺栓塞(Pulmonary thromboembolism, PE)和门静脉血栓(Portal vein thrombosis, PVT)等。

1.1.1 深静脉血栓

DVT多发于下肢,通常在腿部或骨盆的深静脉处形成,以患肢疼痛不适、肿胀溃疡等为主要临床症状,血栓脱落会导致局部的静脉栓塞,严重者的栓子会通过循环进入肺动脉,造成PE^[15-16]。大量研究表明补阳

还五汤具有改善深静脉血栓的作用。例如,研究发现补阳还五汤能够改善髌关节置换术、膝关节置换术或髌部骨折固定术后患者血液的高凝状态,具有预防深静脉血栓形成的作用。该研究对比了单一使用低分子肝素治疗的30名患者和在此基础上联合补阳还五汤治疗的30名患者服药前后的多种指标,包括血液流变学指标(全血高切浓度、全血低切浓度、血浆黏度)、凝血功能指标(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间)、下肢肿胀程度以及DVT发生率,结果表明,服用补阳还五汤联合低分子肝素后,患者血液的凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间延长,全血高、低切浓度和血浆黏度明显降低,肿胀情况改善,且出血率和DVT发生率降低^[17]。类似的,有研究比较了40名人工髌关节置换术后患者在口服补阳还五汤前后的血常规、凝血4项(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原)和D-二聚体等指标,结果发现,患者在服用补阳还五汤后的凝血酶原时间显著延长,D-二聚体含量明显减少,表明补阳还五汤可以缓解机体高凝状况从而使深静脉血栓发生的风险降低^[18]。补阳还五汤可以改善胫骨平台术后气虚血瘀患者和髌部周围骨折术后的血液流变学和凝血指标,有效降低患者发生深静脉血栓的风险^[19-20]。另外,黄黎黎等^[21]为研究补阳还五汤对急性脑梗死后下肢深静脉

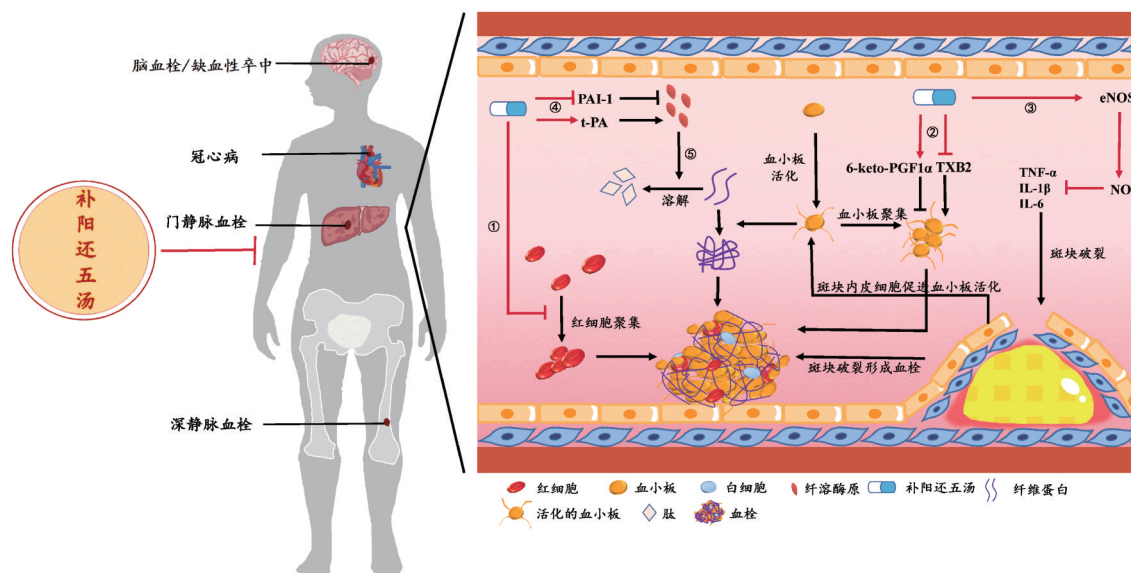


图1 补阳还五汤抗血栓的临床作用及主要作用机制

注:①抑制红细胞聚集;②调节TXB2与6-keto-PGF1 α 水平,抑制血小板异常活化聚集;③上调eNOS水平,释放NO,抑制血清中炎症因子的释放,从而稳定动脉粥样硬化斑块;④抑制凝血酶PAI-1和t-PA含量的异常;⑤促进纤溶酶原的激活,从而抑制纤维蛋白相互交错网罗红细胞和血小板来导致血栓形成。TXB2:血栓素B2;6-keto-PGF1 α :6-酮-前列腺素F1 α ;eNOS:一氧化氮合酶;NO:一氧化氮;PAI-1:纤溶酶原激活物抑制物-1;t-PA:纤溶酶原激活物。“↑”代表促进和升高作用;“T”代表下降和抑制作用。

血栓形成的作用,将90例急性缺血性卒中患者分为两组,一组是进行抗血小板聚集、抗脂等常规治疗的对照组、另一组是以此为基础加用补阳还五汤的治疗组,通过检测两组患者DVT的发生率、凝血指标、中医证候积分和患者小腿和足踝的周径,研究者发现治疗组患者DVT发生率降低,凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间和凝血酶时间延长,表明补阳还五汤可能通过调节凝血功能来降低急性脑梗死后下肢深静脉血栓的发生率。

1.1.2 门静脉血栓

PVT主要是因肝硬化门脉高压、腹腔内感染、腹部手术及一些引起血液高凝状态的疾病诱发而成^[22]。研究表明补阳还五汤也具有改善PVT的作用。王忠成等^[23]采用前列地尔联合补阳还五汤的方法对32例肝硬化伴门静脉血栓患者进行治疗,发现患者的抗凝血酶Ⅲ含量明显升高,且D-二聚体和血小板数降低,表明前列地尔联合补阳还五汤可能是通过抗凝血的机制来改善肝硬化门静脉血栓的。

以上临床研究证明,补阳还五汤可有效预防和治疗静脉血栓性疾病,改善患者的临床症状,极大的提高患者的生活质量(见表1)。

1.2 补阳还五汤抗动脉血栓的临床作用研究

动脉血栓往往发生在高剪切应力的血管当中,主要形成并堵塞在心脑血管中,可发展为缺血性卒中和心肌梗死等疾病,对患者的身体造成严重的损伤,甚至危及生命。

1.2.1 缺血性卒中

缺血性卒中是由血栓的形成、栓塞(心源性栓塞和动脉栓塞)及低灌注等因素引起,从而造成组织缺血和神经功能损伤^[24]。刘红丽^[25]为研究溶栓通脉胶囊联合补阳还五汤治疗缺血性卒中的疗效和预后情况,将162例缺血性脑中风患者随机分为3组,每组54例,分别给予溶栓通脉胶囊、补阳还五汤和两药联合治疗,用国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)与日常生活能力量表(Activities of daily living, ADL)分别对患者治疗前后神经功能状态与日常生活能力进行评估。结果发现,治疗后患者的神经功能水平与日常功能水平均明显改善,值得注意的是,两药联用后对患者神经功能和生活能力的改善作用更强,说明使用补阳还五汤联合溶栓通脉胶囊治疗缺血性卒中疗效更具优势。相似的

研究发现,33例急性缺血性脑卒中患者在口服补阳还五汤联合静脉注射血栓通注射液后,脑血流量增加,NIHSS评分降低,患者血清氧化应激标志物水平改善,包括超氧化物歧化酶(SOD)水平升高,氧化低密度脂蛋白、丙二醇(MDA)降低;血清炎性因子(超敏C反应蛋白(Hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、谷胱甘肽过氧化物酶)水平改善,临床疗效有效率明显上升,表明补阳还五汤能加强脑组织的抗氧化能力,改善局部微循环以及减少炎性因子对脑组织的损伤,有效治疗急性缺血性脑卒中^[26]。为进一步研究补阳还五汤联合西药治疗急性脑血栓的临床疗效,将120例急性脑血栓患者分为两组,一组采用抗血小板聚集、控制血压以及降低颅内压等对症治疗药物并静脉滴注自由基清除剂依达拉奉;另外一组在此基础上服加味补阳还五汤,两组连续用药4周后观察对比疗效。结果显示西药联合中药复方补阳还五汤的临床疗效更显著且神经功能缺损评分更低。对气瘀血虚型缺血性脑中风患者进行抗凝等改善脑循环的常规治疗时,加服补阳还五汤后可明显改善缺血性脑中风患者的临床疗效,降低神经功能缺损,以及提高其生活质量^[27-28]。还有类似的研究表明,脑血栓患者在常规抗血小板药治疗基础上联用补阳还五汤后,头晕呕吐、神志模糊等脑血栓症状得到明显缓解^[29]。此外,急性脑梗死患者在使用补阳还五汤联合前列地尔治疗后,血清生物学标志物同型半胱氨酸(Hcy)、Hs-CRP、D-二聚体、血清肌酐(Scr)水平均显著降低,提示补阳还五汤联合前列地尔可能通过改善血液的纤溶、凝血环境以及抗炎的作用增强急性脑梗死患者的临床疗效^[30]。在接受常规西药促进脑循环的西药治疗的基础上联合补阳还五汤治疗后,脑血栓患者的自理能力和生存质量提高,血液流变指标及神经功能缺损均有所改善,且在治疗过程中未出现不良反应^[31-32]。另外,补阳还五汤还能明显改善脑梗死患者神经功能缺损的程度以及气虚血瘀型眩晕症患者的血液流变学指标^[33-35]。

1.2.2 冠心病

冠心病是由冠状动脉粥样硬化病变诱发的心脏病,当冠状动脉粥样硬化斑块破裂时出现冠状动脉血管狭窄和堵塞,从而导致心肌缺血甚至心肌梗死^[36]。研究发现,补阳还五汤对冠心病血栓具有预防和治疗的作用。例如,吴振林等^[37]分别对两组冠心病患者采

用单口服阿司匹林治疗和阿司匹林联合补阳还五汤治疗,比较治疗前后的中医证候积分、生存质量测定量表评分、红细胞沉降率、红细胞压积及血浆黏度等血液流变学指标。发现经两种不同方案治疗后,患者的气虚、血瘀证候积分均降低,血液流变学指标显著改善。值得注意的是,联合组临床疗效的总有效率和生活质量评分更高,血液流变学指标改善明显,患者冠心病心绞痛发作的症状减轻。牛颖等^[38]研究比较了两组气虚血瘀型冠心病心绞痛患者在接受不同治疗措施后的指标,如左室后壁厚度、室间隔厚度、左室射血分数、左室短轴缩短率等心脏结构和功能指标;Hs-CRP、白细胞介素-18(IL-18)、可溶性细胞间黏附分子-1、TNF- α 等炎症反应指标;血清内皮素-1、血管内皮生长因子(VEGF)及内皮细胞特异性分子-1、一氧化氮(NO)等反映血管内皮功能的指标;以及西雅图心绞痛调查量表(Seattle Angina Questionnaire, SAQ)积分。结果表明,与单用西药(硝酸甘油、阿司匹林肠溶片等)的常规治疗组相比,联用补阳还五汤组后患者心脏左室后壁厚度和室间隔厚度显著减少,左室射血分数和左室短轴缩短率增加;炎症反应指标均降低;生活质量指标SAQ评分升高,表明补阳还五汤可以改

善患者的心脏结构功能,且具有抗炎和保护血管内皮功能的作用,有利于冠心病心绞痛患者的恢复和生活质量的提高。相似的研究发现,补阳还五汤联合阿司匹林、硝酸甘油片等西药治疗后,心电图指标相对更趋于正常,患者胸闷气短等临床症状明显减轻,同时血液中总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇等血脂指标显著改善^[39]。

综上所述,补阳还五汤可以有效减轻动脉血栓临床症状,尤其是当其与抗凝、抗血小板等西药共用时,往往可以发挥更好的协同抗栓作用,患者的不适与病痛缓解更为明显,且血液流变学以及凝血功能等指标也显著改善(见表1)。

2 补阳还五汤抗血栓的作用机制研究

血管内皮损伤、血流状态改变和血液凝固性增强是导致血栓形成的主要因素^[4]。除此之外,纤溶活性、血小板功能和炎症反应之间的相互作用也会进一步影响血液流变状态,促进血液凝固,从而导致血栓形成。本文将对补阳还五汤抗血栓形成的机制进行逐一探讨。

表1 补阳还五汤抗血栓的临床作用

分类	作用	影响	参考文献
深静脉血栓	改善经人工全髋关节置换术后患者血液的高凝状态	↑凝血酶原时间;↓D-二聚体;↑活化部分凝血活酶时间;↓全血高切浓度;↓全血低切浓度;↓血浆黏度	[17]
	预防深静脉血栓形成	↑凝血酶原时间;↑活化部分凝血活酶时间;↓D-二聚体;↓全血黏度高切	[18]
		↑凝血酶原时间;↑活化部分凝血活酶时间;↑凝血酶时间	[21]
门静脉血栓	调节凝血功能改善肝硬化门静脉血栓	↑抗凝血酶Ⅲ;↓血小板计数;↓D-二聚体	[23]
缺血性卒中	改善患者神经功能状态与日常生活能力;改善神经功能	↓神经功能缺损评分;↑自理能力评分	[25]
	提高抗氧化能力;减少炎症因子	↑脑血流量;↓神经功能缺损评分;↑SOD;↓氧化低密度脂蛋白;↓MDA;↓Hs-CRP;↓TNF- α ;↑谷胱甘肽过氧化物酶	[26]
脑梗死	改善血液流变指标及生活能力评分	↓神经功能缺损评分	[27]
	改善血液纤溶环境;抗炎	↓Hcy;↓Hs-CRP;↓D-二聚体;↓Scr	[30]
脑血栓	改善血液流变指标	↓神经功能缺损评分;↓全血比黏度;↓血浆比黏度;↑自理能力评分;↑生存质量评分;↓血细胞比容;↓纤维蛋白原;↓红细胞聚集指数;↓血小板黏附率	[28,31-32]
冠心病	改善血液流变学指标和心绞痛症状	↓气虚积分;↓血瘀积分;↑治疗有效率;↑生存质量评分;↓血沉;↓血细胞比容;↓血浆黏度	[34]
	改善心脏结构和心功能指标;保护血管内皮;抗炎;改善生活质量	↓左室后壁厚度;↓室间隔厚度;↑左室射血分数;↑左室短轴缩短率;↓IL-18;↓可溶性细胞间黏附分子-1;↓TNF- α ;↓血清内皮素-1;↓NO;↑SAQ	[35]
	气虚血瘀型肺癌 改善血液流变学指标	↓全血黏度;↓血浆黏度;↓血细胞比容;↓纤维蛋白原;↓血小板	[37-39]

2.1 改善血液流变学指标

血液流变学的指标主要包括全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、血沉和纤维蛋白原等。纤维蛋白原在凝血酶的作用下容易直接损伤内皮细胞,引起内皮细胞的迁移和变性,血液粘稠度的增加和血细胞的聚集,最终增加血栓形成的风险。因此,血液流变学指标的异常改变会影响血液黏滞程度,这是促使血栓形成的重要原因之一^[40]。

凌爽等^[41]为研究补阳还五汤对血液流变学的影响,对气虚血瘀模型大鼠连续灌胃补阳还五汤21天后检测其血液流变学指标的变化。结果发现补阳还五汤能显著降低大鼠全血黏度和血浆黏度、改善红细胞变形聚集、延长凝血指标和降低纤维蛋白原含量,从而预防和控制血栓的形成发展。类似的研究发现,气虚血瘀型肺癌患者在服用补阳还五汤后,其全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原、血小板及血细胞比容等指标明显降低。这表明补阳还五汤能通过改善气虚血瘀型肺癌患者的血液流变学指标从而发挥疗效^[42]。李卫先等^[43]对补阳还五汤灌胃给药后的大鼠进行脑缺血损伤造模,测定了大鼠血液中 β -血栓球蛋白、血小板因子-4(PF-4)、血浆纤维蛋白原以及血小板的总数,结果显示不同炮制品的补阳还五汤给药组与模型组比较,血浆纤维蛋白原、血小板总数等均不同程度的降低,由此说明补阳还五汤可以通过抑制血小板的异常激活,降低血液黏性,来减轻局部脑缺血损伤。此外,赵贵起等^[44]为研究补阳还五汤对高脂血症大鼠血液流变和血清NO的影响,连续喂养高脂饲料8周建立大鼠高脂血症模型,选用补阳还五汤低、中、高3种剂量组分别灌服给药。发现补阳还五汤组大鼠全血黏度、纤维蛋白原和红细胞比容等血液流变学指标与模型组相比明显改善,且呈剂量依赖。这说明补阳还五汤能够改善高脂血症大鼠的血液流变学指标,增加血清NO含量,从而改善血管内皮功能,防止血小板的黏附、聚集,最终减少血栓的形成。肺纤维化的中医病机是气虚血瘀,Feng等^[45]为了研究补阳还五汤抗肺纤维化的具体分子机制,用气管注射博来霉素的方式构建了肺纤维化大鼠模型,检测了补阳还五汤给药后大鼠血液黏度、凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原等指标以及炎症相关因子的变化。结果显示补阳还五汤给药后能消除肺纤维化引起的全血黏度的增加,显著降低纤溶酶原的表达,

从而改善大鼠血瘀状态等指标以及炎症相关因子的变化。结果显示补阳还五汤给药后能消除肺纤维化引起的全血黏度的增加,显著降低纤溶酶原的表达,从而改善大鼠血瘀状态。

以上研究结果显示,补阳还五汤能够通过改善纤维蛋白原、全血黏度、血浆黏度等血液流变学指标,降低机体高凝血水平,在多种气虚血瘀证型的疾病中起到抗血栓形成的作用(见表2)。

2.2 促进纤溶活性

纤溶即纤维蛋白溶解,其主要功能是溶解血管中的纤维蛋白凝块^[46]。纤溶能力的重要指标包括血浆中组织型纤溶酶原激活物(t-PA)和纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)。血管内皮细胞中的t-PA能够激活纤溶酶原的同时促进纤维蛋白的降解,维持二者的稳态,而PAI-1能特异性抑制t-PA激活纤溶酶原溶解蛋白的功能,导致纤维蛋白凝块无法被清除从而形成血栓。因此,t-PA与PAI-1间的动态平衡对维持血浆纤溶系统的稳态起决定性作用^[47]。

曾荣香等^[48]研究补阳还五汤对激素性股骨头坏死大鼠纤溶的影响时,发现模型组大鼠血液处于高凝和低纤溶状态,补阳还五汤治疗组可降低全血黏度、血浆黏度和红细胞聚集的血液流变学状态,延长活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间及凝血酶时间,同时升高t-PA含量。以上结果说明补阳还五汤可以抑制激素蓄积导致的血液高凝和低纤溶状态,从而利于股骨头血液循环,延缓股骨头坏死进程。郑关毅将^[49]49例脑梗死患者分为常规治疗对照组和联用补阳还五汤治疗组,检测两组患者的血液生化指标及其疗效。结果发现补阳还五汤能有效减轻脑梗死患者神经功能缺损程度,通过促进t-PA含量升高和抑制PAI合成来改善机体内血管纤溶状态,并且减轻脑梗死患者神经功能缺损程度。为研究补阳还五汤加减对气虚血瘀型脑梗死患者凝血-纤溶功能的影响,雷华斌等^[50]将86例患者分为常规治疗组和补阳还五汤联合治疗组,观察到与对照组相比,凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间延长,t-PA水平升高,PAI-1水平降低,由此可见,在常规西药治疗基础上联合补阳还五汤,可以改善气虚血瘀患者凝血-纤溶功能,促进脑梗死患者血栓的溶解。欧明娥等^[51]研究发现补阳还五汤可明显抑制凝血酶异常导致的PAI-1和t-PA含量的变化来维持大鼠血液中的纤溶平衡,同时抑制组织因子导致

的内皮细胞促凝活性升高。进一步研究证明,补阳还五汤可以抑制蛋白激酶C的活化,拮抗凝血酶诱导的内皮促凝功能,从而发挥抗血栓作用。

以上研究表明,补阳还五汤通过改善机体纤溶活性、抑制凝血等途径,增加血管内血液循环,阻止血栓的形成以及促进已有血栓的溶解,达到降低多种疾病血栓发生的风险的目的(见表2)。

2.3 保护血管内皮功能

血管内皮功能的异常与血栓形成有密不可分的联系。血管内皮细胞受到损伤后,其血浆中血管性血友病因子(vWF)水平会升高,导致血管内皮细胞功能出现异常,血管内组织因子表达,内皮下基膜暴露,促使血小板黏附于内膜下裸露的胶原表面,释放血栓素A₂(TXA₂)、ADP等生物活性物质,进一步引起血小板活化并聚集,且激活凝血级联反应,凝血酶原被转换为凝血酶,同时纤维蛋白原也逐渐形成具有高黏附性的纤维蛋白多聚体,与血小板和红细胞结合后形成血栓^[52]。

为探究补阳还五汤对血管内皮功能的作用,李安国等^[53]采用人脐静脉灌注的方法,将冲洗后的脐静脉剪成等长的两段,一段脐静脉用含凝血酶、蛋白质C粗提物的灌注液灌注30 min,另一段脐静脉在此基础上加入补阳还五汤生药液灌注30 min。结果发现,含补阳还五汤灌注液组的血管内凝血酶活性和vWF较不含补阳还五汤的灌注液组更低,这表明补阳还五汤可能是通过影响血管内皮凝血酶的功能来阻止血栓的形成和发展。为进一步研究补阳还五汤对血管内皮作用的具体机制,邵乐等^[54]建立大鼠血管内皮细胞氧化应激模型,发现给予补阳还五汤显著升高了血管内皮细胞的SOD、转录因子E2相关因子(Nrf2)和兔抗大鼠血红素加氧酶-1(HO-1)的表达水平,降低了MDA含量,且细胞凋亡比率显著下降。通过以上结果表明补阳还五汤能够通过拮抗氧化应激诱导的血管内皮细胞损伤来保护血管内皮细胞,从而减少血栓的形成。宋忠阳等^[55]采用结扎左前冠状降支的方法构建心肌缺血缺氧大鼠模型,灌胃给药补阳还五汤14天后,检测发现血清中MDA浓度降低,SOD活性和NO含量均升高,此研究同样说明了补阳还五汤可以减少心肌缺血细胞膜的氧化反应,降低氧化应激引起的血管内皮细胞损伤。另外,用氧化低密度脂蛋白诱导构建动脉粥样硬化的大鼠模型,补阳还五汤灌胃给药14天

后,进行大鼠胸主动脉的取材,消化得到内皮细胞悬液进行培养并检测了VEGF、VEGF表达调节因子STAT3和缺氧诱导因子(HIF-1 α)的水平。此研究表明补阳还五汤能够抑制血管内皮细胞中VEGF、STAT3和HIF-1 α 的表达继而阻止动脉粥样硬化大鼠不良血管的生成^[56]。最近,史翠娟等^[57]用含补阳还五汤的血清对人脐静脉内皮细胞进行体外培养,观察发现人脐静脉内皮细胞的增殖活力和体外血管形成能力明显升高,表明补阳还五汤能够促进内皮细胞新生血管的生成,并且在机体受损后,促进对血管内皮细胞的修复。

通过以上研究可以得出,补阳还五汤一方面可以通过抑制血管内凝血酶的形成、拮抗氧化应激来防止内皮细胞损伤,另一方面还能促进血管内皮细胞的修复与再生,进而保护血管内皮细胞的功能,抑制血栓形成(见表2)。

2.4 降低血小板功能

在病理性血栓的形成过程中,血小板扮演着至关重要的角色。血小板活化因子、凝血酶等化学诱导剂和流动状态的剪切变应力的作用使血小板异常活化聚集,导致血栓的形成^[58]。其中,前列环素和血栓素是体内调节血小板功能的主要因子,血栓素B₂(TXB₂)具有缩血管和促血小板聚集的作用,而6-酮-前列腺素F₁ α (6-Keto-PGF₁ α)具有扩血管和抗血小板聚集作用,两者在正常情况下保持动态平衡。然而病理状态下,血清中TXB₂增加,6-keto-PGF₁ α 明显减少,此时二者含量失衡引起凝血功能异常,血小板被激活后出现黏附与聚集,导致血栓形成^[59]。

宋文婷等^[60]构建了气虚血瘀脑缺血大鼠模型,研究发现灌胃给药补阳还五汤后,大鼠血清中TXB₂值下降,6-Keto-PGF₁ α 升高,说明补阳还五汤具有抗血小板聚集、减少血瘀的作用。李振华^[61]发现补阳还五汤可显著降低缺血再灌注损伤模型大鼠的血小板聚集率和TXB₂的含量,升高6-Keto-PGF₁ α 水平,延长血栓形成时间以及降低纤维蛋白原含量。由此推测,补阳还五汤可能是通过调节TXB₂与6-keto-PGF₁ α 的比例来抑制血小板的聚集,从而防止血栓形成。卞敬琦等^[62]研究发现,补阳还五汤显著降低高脂血症大鼠血液中TXA₂、TXB₂和环磷酸鸟苷含量,升高前列环素,从而抑制血小板聚集和抑制血栓形成。郑丽娟等^[63]研究补阳还五汤对急性缺血再灌注大鼠血小板的

影响时,发现补阳还五汤通过抑制磷酸肌醇依赖的蛋白激酶(PDK)及苏氨酸特异性蛋白激酶B(Akt Thr308)磷酸化表达,降低全血中血小板活化的重要特异性标志物P选择素(CD62P)含量,表明补阳还五汤能够抑制血小板活化功能来抑制局部血栓形成,从而降低大鼠脑梗死体积并改善神经功能缺陷。高佳明等^[64]为了探究补阳还五汤对急性心肌梗死大鼠模型中血小板活性的影响,对造模后的大鼠连续灌胃给药14天后,检测了血清中TXB2、6-keto-PGF1 α 的含量以及血浆中CD62p的表达,研究结果显示与模型组相比,补阳还五汤可以明显降低血清TXB2含量,增加6-keto-PGF1 α 水平,且能显著降低血小板CD62p的表达率,发挥抑制血小板的活化、聚集的作用。其它类似研究,如邓雪^[65]研究发现补阳还五汤联合常规西药治疗高血压脑出血时可以通过调控血小板活化相关因子CD62P、CD42b的表达来改善血小板活化水平。由此可见,补阳还五汤可以通过调控血小板活化相关

蛋白的表达,抑制血小板聚集、黏附,降低血小板活化,从而防止血管内血栓形成(见表2)。

2.5 抗炎作用

炎症是机体对防御有害刺激的复杂反应。在炎症反应中,NF- κ B通路与MAPK、ERK1/2和JNK通路等相关通路激活靶基因并释放炎症介质^[66]。炎症反应密切参与血栓的形成。炎症因子通过刺激动脉粥样硬化易损斑块上的纤维帽破裂来触发血栓的形成^[67]。

为探究补阳还五汤对炎症反应的影响,赖莎等^[68]采用连续喂养高脂饲料12周的方法建立动脉粥样硬化家兔模型。给药后发现,补阳还五汤可显著减少家兔主动脉斑块面积,降低血脂水平。同时高脂血症大鼠在经过补阳还五汤干预治疗后,ELISA实验测得血清中NO、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)含量升高,而TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和IL-6等炎症因子水平降低。以上结果表明补阳还五汤可能通过上调eNOS水平释放NO,抑制血清中炎症因子的释放,从而

表2 补阳还五汤抗血栓的机制

分类	模型	影响	参考文献
血液流变	气虚血瘀模型大鼠	↓全血黏度、血浆黏度;↓纤维蛋白原;↓血细胞比容;↓红细胞聚集指数	[41]
	脑缺血模型大鼠	↓ β -血栓球蛋白;↓PF-4;↓血浆纤维蛋白原;↓血小板总数	[43]
	肺纤维化模型大鼠	↓全血黏度;↓纤溶酶原;↑凝血酶原时间;↑凝血酶时间;↑活化部分凝血活酶时间;↓纤维蛋白原	[45]
	高脂血症模型大鼠	↓全血黏度;↓血细胞比容;↓血沉;↓纤维蛋白原	[44]
纤溶活性	激素性股骨头坏死模型大鼠	↓纤维蛋白原;↓血细胞比容;↓全血黏度;↓血浆黏度;↓红细胞聚集指数;↑凝血酶原时间;↑凝血酶时间;↑活化部分凝血活酶时间;↑t-PA	[48]
保护血管内皮功能	人脐静脉内皮细胞	↓凝血酶活性;↑细胞增殖活力;↓细胞迁徙能力	[53,57]
	血管内皮细胞氧化应激模型大鼠	↑NO;↑SOD;↓MDA;↑Nrf2;↑HO-1	[54]
	心肌缺血缺氧模型大鼠;	↓MDA;↑SOD活性;↑NO	[55]
	动脉粥样硬化的模型大鼠	↓VEGF;↓STAT3;↓HIF-1 α	[56]
抑制血小板功能	气虚血瘀脑缺血模型大鼠	↓TXB2;↑6-Keto-PGF1 α	[60]
	缺血再灌注损伤模型大鼠;	↓TXB2;↑6-keto-PGF1 α ;↓血小板聚集率;↑凝血酶原时间;↑活化部分凝血活酶时间;↑凝血酶时间;↓纤维蛋白原;↑血栓形成时间;↓CD62P;↓P-Akt Thr308;↓P-PDK1	[61,63]
	高脂血症模型大鼠	↑6-keto-PGF1 α ;↑PGI2含量;↓TXB2;↓TXA2	[62]
	急性心肌梗死模型大鼠	↓TXB2;↑6-keto-PGF1 α ;↓CD62p	[64]
抗炎	动脉粥样硬化斑块模型家兔;气虚血瘀证模型大鼠	↑NO;↑eNOS;↓TNF- α ;↓IL-1 β ;↓IL-6	[68]
	局灶性脑缺血模型大鼠	↓巨噬细胞M1型极化;↓TNF- α ;↓IL-6;↓iNOS	[69-70]
	人脐静脉内皮细胞	↓NF- κ B;↓ICAM-1;↓VCAM-1	[72]
	急性血瘀证模型大鼠	↓MMP-9;↓ICAM-1;	[75]
	脑缺血再灌注模型大鼠	↓TNF- α ;↓IL-1 β ;↓IL-6;↑IL-10	[76]
	气虚血瘀证模型大鼠	↓血小板计数;↓平均血小板体积;血小板分布宽;↓血小板比容;↓大血小板比	[77]

稳定动脉粥样硬化斑块,减缓动脉粥样硬化大鼠中血栓的形成发展。甘海燕等^[69]、李菀榆等^[70]的研究均发现补阳还五汤可以抑制血管壁巨噬细胞M1型的极化,降低血浆中TNF- α 、IL-6含量和血管壁中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达水平,增强血管壁eNOS的表达,从而减少炎症反应的发生。此外,薛亚楠等^[71]对补阳还五汤如何调节血管内皮细胞炎症信号通路的机制进行了研究,利用TNF- α 诱导人脐静脉内皮细胞构建了血管内皮细胞炎症损伤模型,补阳还五汤给药培养24 h后,收集细胞后检测炎症因子相关信号通路的蛋白表达和mRNA水平。结果显示,与模型组相比,补阳还五汤能明显抑制炎症因子NF- κ B、ICAM-1、VCAM-1的表达,升高I κ B蛋白和mRNA水平,表明补阳还五汤能够调控NF- κ B通路来改善内皮细胞炎症反应。亦有多个研究表明,补阳还五汤能够抑制气虚血瘀证模型大鼠中异常升高的促炎因子的表达^[72],抑制NF- κ B/HMGB1信号通路的激活,从而有效改善炎症和血液流变学的异常变化^[73-74]。如王紫艳等^[75]采用冰水浴复合肾上腺素注射构建急性血瘀证大鼠模型,在造模的同时腹腔注射补阳还五汤7天。与模型组相比,补阳还五汤给药后血小板的活化和聚集减少,血清中MMP-9、ICAM-1等炎性相关因子表达水平明显降低,表明补阳还五汤发挥着抗炎、抗凝以及减少血栓发生的作用。近期,高宇容等^[76]研究发现脑缺血再灌注损伤的大鼠模型中,补阳还五汤可能通过激活抗炎抗氧化的脂联素(Adiponectin, APN)通路,降低大鼠血清中促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6表达,升高抗炎因子白细胞介素10(IL-10)的表达水平,抑制脑缺血再灌注损伤大鼠的炎症反应。为探究补阳还五汤调控气虚血瘀证型疾病与血小板活化和炎症反应之间的关系,冯月男等^[77]采用气管内给予博莱霉素的方法构建了气虚血瘀证大鼠模型,连续灌胃给药14天后,检测了能够反映血小板活化的血小板计数、平均血小板体积、血小板分布宽度、血小板比容、大血小板比等血小板参数,白细胞数,中性粒细胞数。结果显示补阳还五汤高剂量组以上血小板参数均显著降低,白细胞数、中性粒细胞数均减少,说明补阳还五汤可以同时改善气虚血瘀证的机体血小板活化和炎症程度。

因此,补阳还五汤可能是通过调节NF- κ B通路,降低促炎M1型巨噬细胞以及炎症相关因子的表达来影响炎症反应的发生发展,从而阻碍高脂血症、脑缺

血和气虚血瘀型等多种疾病中血栓的形成(见表2)。

3 讨论与展望

3.1 补阳还五汤研究现状总结

补阳还五汤作为《医林改错》中的经典名方,现代药理学研究表明其在动脉粥样硬化、缺血性脑卒中、冠心病心绞痛等心脑血管疾病、骨科疾病、肺纤维化以及糖尿病等疾病的防治方面都具有独特的优势^[78-80]。尤其在抗血栓方面临床疗效确切,补阳还五汤单用或联合西药治疗能够有效预防血栓形成,减缓血栓发展进程,在治疗静脉血栓疾病如下肢深静脉血栓、门静脉血栓及动脉血栓疾病如脑梗死、急性冠状动脉综合征等血栓相关性疾病的疗效显著。其机制主要是改善血液流变学指标、降低血小板功能、保护血管内皮功能、促进纤溶活性和抗炎。本文系统的总结了补阳还五汤抗血栓的临床作用及机制研究,为补阳还五汤广泛应用于抗血栓疾病提供了坚实的科学理论依据,同时为补阳还五汤开发为新药提供了证据。

3.2 补阳还五汤的多靶点和时效性作用

血栓是多个病理级联过程交叉发生、相互作用而形成。在血管内皮受损时,会出血伴随着血小板增多且异常聚集,并释放TXA₂、ADP和PF₄等物质加速血小板的粘附,同时纤维蛋白在凝血过程中充当着血栓血小板之间连接的桥梁,血液黏度增加,进一步加固血栓。炎症反应、血小板活化以及纤溶酶原的激活等机制均参与了血栓的形成、脱落和阻滞这一连续的病理过程,在血栓性疾病发生中发挥重要作用。因此,抗血栓的治疗思路不应只集中在其中某单一靶点或阶段。从大量研究实验中可以看到在补阳还五汤同时作用于导致血栓形成的不同机制,如降低血小板功能、保护血管内皮功能、促进纤溶活性和抗炎等,从而发挥着整体的抗血栓形成作用。更重要的是,补阳还五汤既可以阻止血栓的形成,也可以溶解已经形成的血栓,从而在血栓形成的不同时间中发挥着重要的抗血栓作用。例如,补阳还五汤通过抑制机体内的TXA₂的合成,减少vWF与内皮下组织的结合,增加血小板内环磷酸腺苷(cAMP)的水平进而抑制患者的血小板粘附聚集来阻止新产生的凝血性血栓;面对已经形成的血栓,补阳还五汤能够激活机体内的纤溶酶原转化成具有生理学活性的纤溶酶,这些纤溶酶能够去溶解这些由“纤维蛋白”形成的血栓,达到抗血栓的

作用。

3.3 不足与展望

虽然已有大量研究证明补阳还五汤抗血栓疗效明显,然而在临床上其主要是作为辅助用药。针对这一点,补阳还五汤的临床研究,除研究其作为辅助药效的作用,还可以重点探索单用补阳还五汤的临床疗效,遵循多中心、大样本和随机双盲对照原则来设计临床研究。由于血栓疾病形成和发展的复杂性,还需结合不同患者的实际症状,对中药配伍加减予以考究,从而更好地发挥疗效。在抗血栓机制方面的研究中,补阳还五汤分子药理机制尚未得到完全阐明。目前已有研究者通过网络药理学分析发现,补阳还五汤可能通过 TNF、PI3K/Akt、IL-17、NF- κ B 和 PKC ϵ /Nrf2 等信号通路发挥抗血栓或治疗血栓性疾病的作

用^[81-82],而目前的实验对上游信号通路的发现和验证仍然较少。除蛋白质印迹实验等基础实验外,还应结合 PCR、基因敲除等技术来多方面深入验证补阳还五汤抗血栓形成的潜在机制和通路。研究者可以利用基因组学、蛋白组学和代谢组学等相关技术探索补阳还五汤多靶点、多交叉的复杂机制,进一步揭示补阳还五汤抗血栓作用的物质基础。

综上所述,大量临床研究和实验表明补阳还五汤抗血栓的作用明显,其作为临床常用的抗血栓疾病辅助药物,能多靶点、多层次和多方面起到抗血栓作用,从而预防和治疗血栓相关性疾病。因此,通过总结补阳还五汤抗血栓临床应用及机制的研究进展,以期对补阳还五汤的临床应用带来更多突破性的进展,从而缓解血栓疾病患者的症状和改善不良预后。

参考文献

- 1 中国血栓性疾病防治指南. 中华医学杂志, 2018, 36:2861-2888.
- 2 Zhang L, Li Z, Ye X, *et al.* Mechanisms of thrombosis and research progress on targeted antithrombotic drugs. *Drug Discov Today*, 2021, 26(10):2282-2302.
- 3 Grover S P, Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4):709-725.
- 4 Tóth E, Beinrohr L, Gubucz I, *et al.* Fibrin to von Willebrand factor ratio in arterial thrombi is associated with plasma levels of inflammatory biomarkers and local abundance of extracellular DNA. *Thromb Res*, 2022, 209:8-15.
- 5 Hassanpour S, Kim H J, Saadati A, *et al.* Thrombolytic agents: nanocarriers in controlled release. *Small*, 2020, 16(40):e2001647.
- 6 Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, *et al.* Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(5):333-352.
- 7 Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*, 2008, 451(7181):914-918.
- 8 霍军民,王英梅,张海红,等.不同溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者临床疗效与安全性分析[J].解放军预防医学杂志,2016,34(S2):271-272.
- 9 陈媛朋,王鑫鑫,郭亚萌,等.补阳还五汤防治缺血性脑卒中的研究进展.中华中医药学刊,2022,40(5):197-201.
- 10 牛雯颖,毕悦,张玉昆,等.补阳还五汤适应证研究进展.辽宁中医药大学学报,2021,23(8):29-33.
- 11 Ma S T, Zhang N, Hong G, *et al.* Unraveling the action mechanism of Buyang Huanwu Tang (BYHWT) for cerebral ischemia by systematic pharmacological methodology. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2021, 24(7):1114-1125.
- 12 Kim K J, Hwang J, Park J Y, *et al.* Augmented Buyang Huanwu Decoction facilitates axonal regeneration after peripheral nerve transection through the regulation of inflammatory cytokine production. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260:113063.
- 13 尤心怡,王文凤,徐霞,等.补阳还五汤治疗动脉粥样硬化的物质基础及作用机制研究进展.中药新药与临床药理,2021,32(10):1575-1581.
- 14 肖洪彬,刘立萍,李然.补阳还五汤现代研究进展与临床应用.中医药信息,2005,22(6):52-54.
- 15 Mukhopadhyay S, Johnson T A, Duru N, *et al.* Fibrinolysis and inflammation in venous Thrombus resolution. *Front Immunol*, 2019, 10:1348.
- 16 Goodwin A J, Adcock D M. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2017, 377(23):2297-2298.
- 17 储传兵,王铜善,谢冬明.补阳还五汤联合低分子肝素预防骨科术后下肢深静脉血栓形成的效果观察.大医生,2023,8(15):86-88.
- 18 史明,杨有猛,徐鸿育,等.补阳还五汤预防人工髋关节置换术后深静脉血栓形成临床研究.中国中医药信息杂志,2011,18(4):68-69.
- 19 余芳,李志华,付霞丽,等.补阳还五汤联合利伐沙班预防髋部周围骨折术后深静脉血栓形成的疗效分析.四川中医,2018,36(2):140-143.
- 20 刘丹琼.补阳还五汤对胫骨平台骨折术后气虚血瘀证凝血功能及血流变指标的影响.中华中医药学刊,2018,36(11):2735-2738.
- 21 黄黎黎,毛云飘.补阳还五汤预防急性脑梗死后下肢深静脉血栓的临床研究.中医临床研究,2020,12(4):122-124.
- 22 姚戈冰,鲁建国.门静脉血栓的发病机制及诊治.肝胆外科杂志,2009,17(2):151-154.
- 23 王忠成,顾尔莉,王世蓬,等.前列地尔联合补阳还五汤治疗门静脉血栓症的疗效观察.中国中医急症,2017,26(2):311-314.

- 24 Zerna C, Hegedus J, Hill M D. Evolving treatments for acute ischemic stroke. *Circ Res*, 2016, 118(9):1425-1442.
- 25 刘红丽. 溶栓通脉胶囊配合补阳还五汤治疗缺血性中风 54 例. *光明中医*, 2021, 36(21):3573-3575.
- 26 王泮睿, 王伟. 补阳还五汤联合血栓通注射液治疗急性缺血性脑卒中临床观察. *光明中医*, 2023, 38(14):2795-2798.
- 27 王丽娜, 吴福有, 张涛. 补阳还五汤治疗气虚血瘀证急性脑梗死患者的效果及对血流动力学指标和血液黏度的影响. *中国医学创新*, 2022, 19(18):49-52.
- 28 包泽岩, 胡琼力, 庄思典, 等. 急性脑血栓形成治疗中实施加味补阳还五汤的效果观察. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(14):2160-2161, 2179.
- 29 郭伦聪, 吴秋英, 庄增辉, 等. 加味补阳还五汤治疗脑血栓临床观察. *光明中医*, 2020, 35(24):3855-3857.
- 30 于泓, 毕宗勤. 补阳还五汤联合前列地尔治疗急性脑梗死患者临床观察. *湖北中医药大学学报*, 2022, 24(3):21-23.
- 31 张孝磊, 李倩. 补阳还五汤在脑血栓治疗中的效果. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(1):52-55.
- 32 陈小鹏. 补阳还五汤治疗脑血栓的临床疗效. *中国医药指南*, 2021, 19(28):122-123, 126.
- 33 张宏, 魏碧连. 补阳还五汤对气虚血瘀型眩晕症血流动力学及氧化应激的影响[J]. *西藏医药*, 2024, 45(03):135-137.
- 34 张耀升, 马云枝, 钱志平, 等. 补阳还五汤加减治疗急性脑梗死气虚血瘀证的疗效观察. *华夏医学*, 2019, 32(3):92-95.
- 35 郑关毅, 林智颖, 陈晓东, 等. 补阳还五汤对脑梗塞患者胰岛素及纤溶活性的影响. *福建中医学院学报*, 2004, 14(6):11-13.
- 36 Thomas M R, Storey R F. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost*, 2015, 114(3):449-458.
- 37 吴振林, 吴先杰. 补阳还五汤治疗冠心病的临床效果. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(27):126-128.
- 38 牛颖, 赵玉洁, 王文锋. 补阳还五汤化裁治疗冠心病心绞痛(气虚血瘀型)的效果及对患者炎症反应、血管内皮功能的影响. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(13):98-101.
- 39 汪强, 谷惠敏, 朱建中, 等. 补阳还五汤治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛的临床回顾性研究. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(6):579-582.
- 40 陈平圣, 冯振卿, 刘慧. 病理学. 南京: 东南大学出版社, 2017:333.
- 41 凌爽, 毕悦, 李孟, 等. 补阳还五汤对气虚血瘀模型大鼠血液流变学的影响. *中医药信息*, 2021, 38(4):29-32.
- 42 林少真, 洪朝璋, 高如花, 等. 补阳还五汤对气虚血瘀型肺癌患者全血黏度、血细胞比容和血小板水平的影响. *中外医学研究*, 2021, 19(15):50-52.
- 43 李卫先, 刘园园, 李达. 不同炮制品组方的补阳还五汤抗脑缺血损伤及耐缺氧与抗疲劳作用比较研究. *亚太传统医药*, 2022, 18(6):29-34.
- 44 赵贵起, 周爱民, 李秀军, 等. 补阳还五汤对高脂血症大鼠血流变及血清一氧化氮的影响. *河北中医*, 2009, 31(6):911-913.
- 45 Feng Y, Dai L, Zhang Y, *et al.* Buyang Huanwu Decoction alleviates blood stasis, platelet activation, and inflammation and regulates the HMGB1/NF- κ B pathway in rats with pulmonary fibrosis. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319:117088.
- 46 Lord S T. Fibrinogen and fibrin: scaffold proteins in hemostasis. *Curr Opin Hematol*, 2007, 14(3):236-241.
- 47 郭晓倩, 任玮, 李艳. 几种凝血/纤溶标志物在部分血栓性疾病中的应用. *微循环学杂志*, 2018, 28(1):63-66.
- 48 曾荣香, 徐志毅, 雷凯君, 等. 补阳还五汤对激素性股骨头坏死大鼠血液流变学、凝血及纤溶的影响. *中华中医药学刊*, 2012, 30(8):1852-1854.
- 49 郑关毅, 林智颖, 陈晓东, 等. 补阳还五汤对脑梗塞患者胰岛素及纤溶活性的影响. *福建中医学院学报*, 2004, 14(6):11-13.
- 50 雷华斌, 张恒. 补阳还五汤加减治疗气虚血瘀型脑梗死的临床效果及对凝血-纤溶功能和 mi R-151a-3p, miR-210 表达的影响. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(29):141-143.
- 51 欧明娥, 唐利文, 邓常清. 补阳还五汤有效组分对血管内皮细胞抗血栓功能及蛋白激酶 C 的影响. *中草药*, 2008, 39(10):1514-1520.
- 52 Proulle V, Furie R A, Merrill-Skoloff G, *et al.* Platelets are required for enhanced activation of the endothelium and fibrinogen in a mouse thrombosis model of APS. *Blood*, 2014, 124(4):611-622.
- 53 李安国, 贺石林, 邓常青, 等. 补阳还五汤对血管壁抗血栓功能的影响. *中西医结合杂志*, 1989, 9(9):545-547, 517.
- 54 邵乐, 夏相宜, 王宇红, 等. 补阳还五汤精简方对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用研究. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(2):163-167.
- 55 宋忠阳, 王功臣, 张志明, 等. 补阳还五汤联合 BMSCs 对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠心肌的防护作用. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(2):115-124.
- 56 Yan F, Ding H, Sun Z, *et al.* Glycoside combinations of Buyang Huanwu Decoction ameliorate atherosclerosis via STAT3, HIF-1, and VEGF. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2023, 396(6):1187-1203.
- 57 史翠娟, 王斌. 补阳还五汤促进人脐静脉内皮细胞血管生成的作用. *中国老年学杂志*, 2023, 43(12):2986-2989.
- 58 Gurbel P A, Jeong Y H, Navarese E P, *et al.* Platelet-mediated thrombosis: from bench to bedside. *Circ Res*, 2016, 118(9):1380-1391.
- 59 Ma N, Liu XW, Yang YJ, *et al.* Evaluation on antithrombotic effect of aspirin eugenol ester from the view of platelet aggregation, hemorheology, TXB2/6-keto-PGF1 α and blood biochemistry in rat model. *BMC Vet Res*, 2016, 12(1):108.
- 60 宋文婷, 丁昭, 苗兰, 等. 补阳还五汤治疗大鼠气虚血瘀型脑缺血的代谢组学研究. *世界中医药*, 2023, 18(15):2154-2159.
- 61 李振华. 补阳还五汤对脑缺血再灌注模型大鼠血小板聚集及血栓形成的影响. *中医学报*, 2018, 33(3):422-425.
- 62 卞敬琦, 张玉昆, 冯月男, 等. 补阳还五汤对高脂血症大鼠血液流变学和血小板聚集作用的影响. *中国医药导报*, 2021, 18(28):40-43, 47.
- 63 郑丽娟, 朱原, 徐榆林, 等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注大鼠血小板 PDK1/Akt Thr308 通路的影响. *中药药理与临床*, 2016, 32(4):1-4.
- 64 高佳明, 郭浩, 张业昊, 等. 补阳还五汤调控急性心肌梗死大鼠血小板自噬保护缺血心肌的作用机制研究. *中国中药杂志*, 2023, 48(15):4156-4163.
- 65 邓雪. 补阳还五汤辅治高血压脑出血对血小板活化水平及神经功

- 能的影响. 实用中医药杂志, 2022, 38(1):67-68.
- 66 Wang W, Xiong L, Wu Y, *et al.* New lathyrane diterpenoid hybrids have anti-inflammatory activity through the NF- κ B signaling pathway and autophagy. *Acta Mater Med*, 2022, 1(2):1.
 - 67 Hasheminasabgorji E, Jha J C. Dyslipidemia, diabetes and atherosclerosis: role of inflammation and ROS-redox-sensitive factors. *Biomedicines*, 2021, 9(11):1602.
 - 68 赖莎, 蒋永和, 陈碧珊, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化家兔自噬及炎症反应的影响. 中药新药与临床药理, 2020, 31(4):391-395.
 - 69 甘海燕, 李琳, 杨琰, 等. 补阳还五汤调控小胶质细胞/巨噬细胞极化抑制大鼠脑缺血后炎症反应研究. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(1):1-6.
 - 70 李苑榆, 龙清吟, 傅馨莹, 等. 补阳还五汤和黄芪当归配伍对动脉粥样硬化小鼠炎症反应的影响. 中国中药杂志, 2023, 48(15):4164-4172.
 - 71 薛亚楠, 张立德, 王建波, 等. 补阳还五汤调节血管内皮细胞炎症信号通路干预高血压前期血管损伤机制. 科学技术与工程, 2022, 22(25):10906-10911.
 - 72 林琳, 晏丽丽, 王峥, 等. 补阳还五汤对急性缺血性脑卒中患者炎症因子、氧化应激指标及脑神经功能影响. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(10):1391-1395.
 - 73 冯月男, 孙思邈, 凌爽, 等. 基于NF- κ B/HMGB1 炎症信号通路探讨补阳还五汤对气虚血瘀大鼠的保护机制. 中药材, 2022, 45(10):2482-2486.
 - 74 傅馨莹, 孙正骥, 龙清吟, 等. 补阳还五汤苷类组分介导NF- κ B通路抗动脉粥样硬化炎症反应的机制研究. 中国中药杂志, 2023, 48(1):202-210.
 - 75 王紫艳, 李磊, 刘建勋, 等. 补阳还五汤对多因素诱导急性血瘀证模型大鼠血小板功能及相关炎症因子的影响. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21):1-9.
 - 76 高宇容, 张亚星, 巫芳华, 等. 补阳还五汤通过激活脂联素通路减轻大鼠脑缺血再灌注后炎症损伤. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22):11-20.
 - 77 冯月男, 牛雯颖, 张玉昆, 等. 基于血小板活化和炎症相关指标探讨补阳还五汤对气虚血瘀证调控机制的研究. 时珍国医国药, 2023, 34(3):581-584.
 - 78 徐雅倩, 陈博威, 田丰铭, 等. 补阳还五汤对Cav-1⁺小鼠脑缺血后m-6A修饰和血管新生的影响. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7):68-73.
 - 79 段天梦, 袁莹, 张天雅, 等. 补阳还五汤对糖尿病大鼠视网膜病变线粒体途径细胞凋亡的影响. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17):2527-2531.
 - 80 王月华, 杨帆, 马赞, 等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化痰对Ⅲ-Ⅳ期糖尿病肾病的临床疗效及肾小管损伤的保护作用. 中草药, 2023, 54(16):5289-5295.
 - 81 冯月男, 孙思邈, 张玉昆, 等. 基于网络药理学探讨补阳还五汤防治血栓形成的作用机制. 中国医药导报, 2020, 17(29):17-20, 28, 197.
 - 82 Yin M, Liu Z, Wang J, *et al.* Buyang Huanwu Decoction alleviates oxidative injury of cerebral ischemia-reperfusion through PKC ϵ /Nrf2 signaling pathway. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303:115953.

Research Progress on the Effect and Mechanism of Buyang Huanwu Decoction Against Thrombosis

AI Lin¹, BI Qianqian¹, WANG Yuan¹, REN Hangui², WANG Feng¹

(1. Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China; 2. College of Traditional Chinese Pharmacology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Buyang Huanwu Decoction (BYHWD), a commonly used formula for treating "Qi deficiency and blood stasis" syndrome, is widely used in modern clinical medicine to prevent or treat ischemic cardia-cerebrovascular and thromboembolic diseases, etc. Therefore, this article aims to summarize the clinical research progress and related mechanisms of BYHWD in treating thrombosis, so as to provide supporting evidence and basis for its clinical application in thrombotic diseases. This article reviewed the research findings from the past fifteen years on the anti-thrombotic properties of BYHWD. It also discussed the strengths and weaknesses of BYHWD in the treatment of thrombotic diseases, offering insights into potential areas for future research. BYHWD can effectively alleviate thrombotic diseases by improving hemorheology parameters, reducing platelet function, protecting endothelial function, promoting fibrinolysis activity, and exerting anti-inflammatory effects. BYHWD can prevent and treat thrombotic diseases through multiple targets and multiple levels, making it a promising option for clinical applications.

Keywords: Buyang Huanwu Decoction, Anti-thrombosis, Clinical effect, Mechanism, Research progress

(责任编辑: 刘玥辰)