doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2022.06.011

前列地尔对模型大鼠深静脉血栓的改善作用*

刘园园，詹雯雯，缪林益，刘　军△

（新疆医科大学第七附属医院药学部，新疆 乌鲁木齐　830028）

摘要：目的　探讨前列地尔对模型大鼠深静脉血栓的改善作用。**方法**　将60只SD大鼠随机分为假手术组（等体积生理盐水灌胃）、模型组（等体积生理盐水灌胃）、低分子肝素钠组（360 IU/kg皮下注射）及前列地尔低、中、高剂量组（2.5，5.0，10.0 μg/kg腹腔注射），各10只。采用结扎下腔静脉法复制深静脉血栓大鼠模型，假手术组仅开腹腔。建模成功后，各组大鼠给予相应药物或生理盐水，每日1次，连续14 d。测定大鼠静脉血活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）、*D*－二聚体（*D*－D）水平；采用酶联免疫吸附（ELISA）法测定血浆血栓素B_2（TXB_2）、组织纤溶酶原激活物（t－PA）、纤溶酶原激活物抑制物－1（PAI－1）水平；采用苏木素－伊红（HE）染色，显微镜下观察血管组织病理形态学；采用实时定量聚合酶链反应（RT－qPCR）法及Western blot法测定血管组织血栓调节蛋白（TM）、血管细胞黏附分子－1（VCAM－1）、组织因子（TF）mRNA及蛋白的表达水平。**结果**　与模型组比较，各用药组大鼠的APTT，PT，TT均显著延长（$P<0.05$），t－PA水平及TM的mRNA和蛋白表达水平均显著升高（$P<0.05$），*D*－D，TXB_2，PAI－1水平及VCAM－1和TF的mRNA和蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$）。模型组大鼠静脉血管血栓可见形成及血管内皮炎性浸润；各用药组大鼠与之比较，静脉血管血栓形成减少，血管内皮炎性浸润程度减轻。**结论**　前列地尔能抑制模型大鼠深静脉血栓的形成，其机制可能与改善凝血功能和修复深静脉血管内皮损伤有关。

关键词：深静脉血栓；前列地尔；大鼠；凝血功能；血管内皮保护；作用机制；病理形态学

中图分类号：R965；R979.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1006－4931（2022）06－0042－05

Positive Effect of Alprostadil on Deep Venous Thrombosis in Rats

LIU Yuanyuan, ZHAN Wenwen, MIAO Linyi, LIU Jun

(Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China　830028)

Abstract: Objective　To investigate the positive effect of alprostadil on deep venous thrombosisrats in rats. **Methods**　Sixty SD rats were randomly divided into the sham operation group (gavaged with equal volume of normal saline), model group (gavaged with equal volume of normal saline), low molecular weight heparin sodium group (subcutaneously injected with 360 IU/kg of heparin sodium), and alprostadil low－, middle－ and high－dose groups (intraperitoneally injected with 2.5, 5.0, 10.0 μg/kg of alprostadil), with ten rats in each group. The inferior vena cava (IVC) was ligated to replicate the deep venous thrombosis rat model, while the

*基金项目：新疆维吾尔自治区药学会科研基金[YXH201924]。

第一作者：刘园园，女，硕士研究生，副主任药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）auspiciousnn@163.com。

△通信作者：刘军，女，大学本科，主任药师，研究方向为药事管理，（电话）0991－4169087。

[10] 逯　莉，刘　峰，介　磊，等. 黄精挥发油提取工艺的响应面法优化及抗氧化活性研究[J]. 华西药学杂志，2020，35(6)：613－616.

[11] 钟　萍，汪镇朝，刘英孟，等. 紫苏叶挥发油化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(13)：215－225.

[12] 赵雨晴，张　芯，穆开朗. 安徽产薄荷挥发油提取工艺优化研究[J]. 湖北农业科学，2021，60(8)：131－133.

[13] 刘新燕，孙建翔，徐　勤. 中药挥发油治疗心血管系统疾病的研究进展[J]. 广东化工，2021，48(3)：132－133.

[14] 朱巧凤，黄艳红，刘连文，等. 多种中药挥发油的抑菌活性的研究进展[J]. 饮食科学，2018(4)：42－44.

[15] 喻　芬，万　娜，伍振峰，等. 减压提取及其联合技术在中药挥发油中的研究进展[J]. 中草药，2020，51(13)：3561－3568.

[16] 余科义，岳振超，薄新党，等. 植物挥发油的提取技术研究进展[J]. 农村经济与科技，2019，30(11)：68－70.

[17] SARANA S, PRIWAN K, MAYUREE C, et al. Fabrication and characteristics of phase control microwave power for jasmine volatile oil extraction[J]. Journal of Essential Oil Research, 2015, 27(4): 316－323.

[18] JARADAT NA, ZAID AN, ABUZANT A, et al. Investigation the efficiency of various methods of volatile oil extraction from Trichodesma africanum and their impact on the antioxidant and antimicrobial activities[J]. Journal of Intercultural Ethnopharmacology, 2016, 5(3): 250－256.

[19] 胡程香，吴启康，田晓静，等. 水蒸气蒸馏法提取挥发油研究进展[J]. 农产品加工，2018(5)：57－59.

[20] 回瑞华，侯冬岩，李铁纯，等. 提取时间对挥发油提取效果的影响研究[J]. 鞍山师范学院学报，2021，23(2)：40－43.

[21] 边甜甜，司昕蕾，曹　瑞，等. 花椒挥发油提取、成分分析及药理作用研究概述[J]. 中国中医药信息杂志，2018，25(8)：129－132.

[22] 李　涛，何　璇. GC－MS测定野生当归挥发油中的化学成分[J]. 华西药学杂志，2015，30(2)：249－250.

[23] 典灵辉，梁　勇，宋艳平. 苍术挥发油成分GC－MS分析[J]. 广州化工，2004(2)：32－34.

[24] 李建军，连笑雅，任美玲，等. 金银花挥发油不同提取工艺比较与成分分析[J]. 河南农业大学学报，2017，51(5)：711－716.

（收稿日期：2021－10－29）

sham operation group were only opened the abdominal cavity. After successful modeling, the rats were treated with corresponding drugs or normal saline once a day for 14 days. The activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and *D* - dimer (*D* - D) of rats were determined. The levels of plasma thromboxane B_2 (TXB_2), tissue plasminogen activator (t - PA) and plasminogen activator inhibitor - 1 (PAI - 1) of rats were detected by enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA). The morphopathology of vascular tissue of rats were observed by hematoxylin - eosin (HE) staining using microscope. The expression levels of vascular tissue thrombomodulin (TM), vascular cell adhesion molecule - 1 (VCAM - 1) and tissue factor (TF) mRNA and protein were detected by real - time quantitative polymerase chain reaction (RT - qPCR) and western blot. **Results** Compared with those in the model group, APTT, PT and TT extended significantly, the level of t - PA, the expression levels of TM mRNA and protein increased significantly ($P < 0.05$), while the levels of *D* - D, TXB_2 and PAI - 1 and the expression levels of VCAM - 1, TF mRNA and protein decreased significantly in other groups with corresponding drugs ($P < 0.05$). The venous thrombosis of model group was formed with vascular endothelial inflammatory infiltration. Compared with model group, the formation of venous thrombosis of rats in other groups with corresponding drugs decreased, while the degree of vascular endothelial inflammatory infiltration were lightened. **Conclusion** Alprostadil can depress the formation of deep vein thrombosis in rats, the mechanism of which could be related with the improvement of coagulation function and the repairment of deep venous endothelium injury.

Key words: deep venous thrombosis; alprostadil; rat; coagulation function; venous endothelium protection; mechanism; morphopathology

深静脉血栓是肿瘤疾病、外科手术后及长期卧床患者的常见并发症，多无明显临床症状，仅 10%～17%[1]的患者表现出下肢肿胀、局部深处触痛和足背屈性疼痛等，如不及时干预，可能导致血栓相关性后遗症，或导致血栓脱落，引起肺栓塞，危及患者生命[2]。有研究表明，前列地尔具有明显的抗血小板聚集及血管内皮修复作用，并能扩张血管、增加血流量、预防下肢血栓形成[3-4]。本研究中探讨了前列地尔对深静脉血栓模型大鼠凝血功能的调节作用及血管内皮的保护作用。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药与动物

仪器：IX73 型倒置显微镜（日本 Olympus 公司）；E - Gel Imager 型凝胶成像仪（赛默飞世尔科技有限公司）；TGL - 20M 型台式高速冷冻离心机（上海卢湘仪离心机仪器有限公司）；MyGo Pro 型聚合酶链反应仪（英国 IT - IS 公司）；AMR - 100 型酶标仪（杭州奥盛仪器有限公司）；RM2235 型石蜡切片机（德国 Leica 公司）；Coatron 5000 型全自动凝血分析仪（德国 Teco 公司）。

试药：前列地尔注射液（北京泰德制药股份有限公司，批号为 201809121）；注射用低分子肝素钠（意大利 ArfaWassermann 公司，批号为 190521）；血栓调节蛋白（TM）兔单克隆抗体（上海康朗生物科技有限公司，批号为 182110）；血管细胞黏附分子 - 1（VCAM - 1）、组织因子（TF）兔单克隆抗体（上海碧云天生物科技有限公司，批号分别为 21303，22511）；GAPDH 兔单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 抗体、高效 RIPA 裂解液、ECL Plus 超敏发光液、苏木素 - 伊红（HE）染色试剂盒（索莱宝生物科技有限公司，批号分别为 17012，11251，16521，18282，17321）；大鼠血浆血栓素 B_2（TXB_2）、组织纤溶酶原激活物（t - PA）、纤溶酶原激活物抑制物 - 1（PAI - 1）酶联免疫吸附（ELISA）试剂盒（上海恒斐生物科技有限公司，批号分别为 14251，11291，18071）；总 RNA 提取试剂盒、cDNA 第一链合成试剂盒、聚合酶链（PCR）反应试剂盒（万类生物科技公司，批号分别为 22161，23175，24336）。

动物：SPF 级 SD 大鼠 60 只，雄性，8 周龄，体质量 220～260 g，购自新疆医科大学实验动物中心，实验动物生产许可证号 SCXK（新）2018-0002，实验动物使用许可证号 SYXK（新）2018-0003。饲养于实验动物房，饲养环境温度 20～24 ℃，相对湿度 40%～70%，昼夜交替（12 h / 12 h）。

1.2 方法

将 60 只大鼠随机分为假手术组（等体积生理盐水灌胃）、模型组（等体积生理盐水灌胃）、低分子肝素钠组（360 IU / kg 皮下注射）[5]及前列地尔低、中、高剂量组（2.5，5，10 μg / kg 腹腔注射）[6]，各 10 只。大鼠麻醉后取仰卧位，沿腹部正中线切开，假手术组大鼠仅开腹不进行结扎；其余各组大鼠分离并结扎左肾静脉下 0.5 cm 处下腔静脉及左肾静脉水平远下腔静脉段的主要属支，结扎完成后缝合皮肤并消毒，结扎 6 h 后，逐层开腹，拆线，并以下腔静脉呈紫黑色及血栓形成视为模型复制成功，逐层缝合、消毒后给予青霉素预防感染[7-8]。建模成功后，各组大鼠给予相应药物或生理盐水，每日 1 次，连续 14 d[9]。

1.3 观察指标

血液学指标：于大鼠眼眶静脉丛取血，置含 0.2 mL 枸橼酸钠溶液离心管，混匀，室温下，3 000 r / min 离心 10 min，取上清液，以全自动凝血分析仪测定大鼠活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶原时间（PT）、凝血

酶时间(TT)、*D*－二聚体(*D*－D)水平。大鼠麻醉后于腹主动脉取血，置肝素润洗过的离心管，4 ℃下，8 000 r/min离心10 min，取上清液，以ELISA法测定TXB_2，t－PA，PAI－1水平。

血管组织病理形态学：处死大鼠，分离下腔静脉血管组织，置中性甲醛中固定24 h，以梯度乙醇脱水处理血管组织标本，再经二甲苯处理后，石蜡包埋，切成4 μm厚切片，用二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化，常规HE染色，中性树脂固定，显微镜下观察。

血管组织TM，VCAM－1，TF mRNA表达水平：采用PCR法。取大鼠下腔静脉血管组织，匀浆，并提取总RNA，使用cDNA逆转录试剂盒将血管组织总RNA逆转录为cDNA，根据TM，VCAM－1，TF引物序列(表1)，使用RT－qPCR试剂盒，以GAPDH为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$表示各基因的相对表达量。

表1 TM，VCAM－1，TF，GAPDH引物序列

Tab. 1 Primer sequences of TM，VCAM－1，TF and GAPDH

基因		引物序列
TM	正向	5′－CGGTGGATGAAGACGGATTGCC－3′
	反向	5′－ATTGTAGCTGAGCTGAGTGTTGGC－3′
VCAM－1	正向	5′－CGTGGCAGCAGCAGAGAAGAG－3′
	反向	5′－CCTCCTCCGTGACCTCCTTGATC－3′
TF	正向	5′－TCTTTTCGGCCTGTCCACTC－3′
	反向	5′－TATCTGTGCGTAACGCGAGG－3′
GAPDH	正向	5′－ACCACAGTCCATGCCATCAC－3′
	反向	5′－TCCACCACCCTGTTGCTGTA－3′

血管组织TM，VCAM－1，TF蛋白表达水平：采用Western blot法。取大鼠下腔静脉血管组织，用组织裂解液裂解并研磨，提取蛋白质，以二喹啉甲酸法测定蛋白质含量，经聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后，转至聚偏氟乙烯膜上，封闭液室温封闭2 h，经TM，VCAM－1，TF，GAPDH兔单克隆抗体4 ℃孵育过夜，用TBST洗膜4次，每次5 min，以山羊抗兔二抗室温孵育1 h，用TBST洗涤5次，滴加化学发光液在凝胶成像系统中成像后，以Image J 14.0软件对各蛋白条带进行量化分析。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。结果符合正态分布且方差齐，以$\overline{X} \pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用*LSD*检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APTT，PT，TT，*D*－D水平

与假手术组比较，模型组大鼠的APTT，PT，TT显著缩短($P < 0.05$)，*D*－D水平显著升高($P < 0.05$)；与模型组比较，各用药组大鼠的APTT，PT，TT均显著延长($P < 0.05$)，*D*－D水平显著降低($P < 0.05$)。详见表2。

表2 各组大鼠APTT，PT，TT，*D*－D水平比较($\overline{X} \pm s$，$n = 10$)

Tab. 2 Comparison of APTT，PT，TT，*D*－D levels of rats in each group($\overline{X} \pm s$，$n = 10$)

组别	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	*D*－D(μg/L)
假手术组	27.61±1.05	12.28±0.43	19.06±0.42	40.51±2.33
模型组	16.44±0.84*	7.05±0.37*	14.02±0.17*	128.64±1.94*
前列地尔低剂量组	20.99±0.52#	8.19±0.22#	16.05±0.18#	94.06±1.78#
前列地尔中剂量组	22.68±0.31#	9.34±0.52#	17.10±0.20#	82.23±1.48#
前列地尔高剂量组	24.06±0.23#	10.79±0.14#	18.41±0.38#	64.71±2.23#
低分子肝素钠组	26.47±0.31#	11.81±0.57#	18.32±0.22#	52.29±1.91#
*t*值	178.624	140.021	229.611	742.117
*P*值	0.01	0.03	0.01	0.01

注：与假手术组比较，*$P < 0.05$；与模型组比较，#$P < 0.05$。表3、表4、图2同。

Note: Compared with those in the sham operation group, *$P < 0.05$ (for Tab. 2－4 and Fig. 2). Compared with those in model group, #$P < 0.05$ (for Tab. 2－4 and Fig. 2).

2.2 TXB_2，t－PA，PAI－1水平

与假手术组比较，模型组大鼠的TXB_2和PAI－1水平均显著升高($P < 0.05$)，t－PA水平显著降低($P < 0.05$)；与模型组比较，各用药组大鼠的TXB_2和PAI－1水平均显著降低($P < 0.05$)，t－PA水平显著升高($P < 0.05$)。详见表3。

表3 各组大鼠TXB_2，t－PA，PAI－1水平比较($\overline{X} \pm s$，$n = 10$)

Tab. 3 Comparison of TXB_2，t－PA，PAI－1 levels of rats in each group ($\overline{X} \pm s$，$n = 10$)

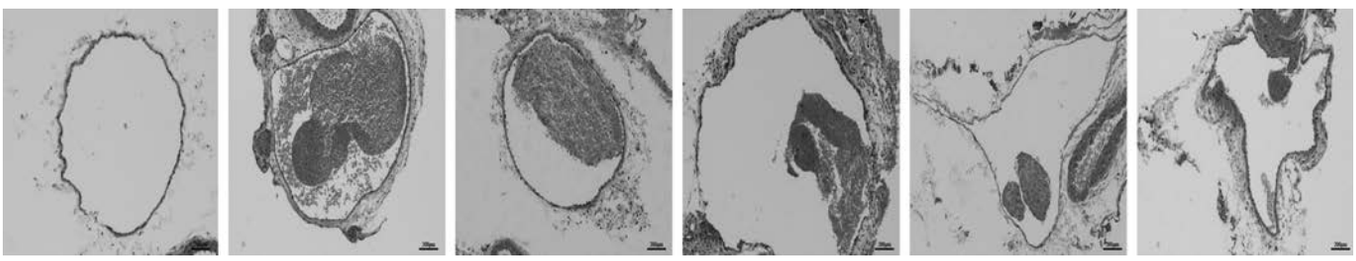
组别	TXB_2(pg/mL)	t－PA(ng/mL)	PAI－1(ng/mL)
假手术组	473.19±20.38	9.56±0.73	30.25±1.15
模型组	1 368.71±34.74*	4.02±0.21*	89.52±2.04*
前列地尔低剂量组	873.81±24.15#	5.92±0.45#	75.68±1.16#
前列地尔中剂量组	792.36±23.66#	6.84±0.16#	63.42±1.01#
前列地尔高剂量组	642.63±35.71#	8.11±0.09#	51.46±1.73#
低分子肝素钠组	509.27±18.20#	8.80±0.32#	44.69±0.93#
*t*值	634.156	278.925	331.822
*P*值	0.03	0.02	0.01

2.3 血管病理形态学

假手术组大鼠血管未见明显病理形态学改变；模型组可见血栓形成，血管内皮损伤及炎性浸润；各用药组血栓形成明显减少，血管内皮炎性浸润程度明显减轻。详见图1。

2.4 TM，VCAM－1，TF mRNA表达水平

与假手术组比较，模型组大鼠的TM mRNA表达水平显著降低($P < 0.05$)，VCAM－1及TF mRNA表达水平均显著升高($P < 0.05$)；与模型组比较，各用药组大鼠的TM mRNA表达水平显著升高($P < 0.05$)，VCAM－1及TF mRNA表达水平均显著降低($P < 0.05$)。详见表4。



A B C D E F

A. 假手术组 B. 模型组 C. 前列地尔低剂量组 D. 前列地尔中剂量组 E. 前列地尔高剂量组 F. 低分子肝素钠组

图1 大鼠血管病理形态学(HE, × 100)

A. Sham operation group B. Model group C. Alprostadil low-dose group D. Alprostadil medium-dose group E. Alprostadil high-dose group F. Low molecular weight heparin sodium group

Fig. 1 Vascular morphopathology of rats (HE staining, × 100)

表4 各组大鼠TM,VCAM-1,TF mRNA表达水平比较 ($\overline{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 4 Comparison of TM, VCAM-1 and TF mRNA expression levels of rats in each group ($\overline{X} \pm s, n = 10$)

组别	TM	VCAM-1	TF
假手术组	5.22 ± 0.26	0.76 ± 0.05	1.13 ± 0.08
模型组	0.34 ± 0.05*	6.49 ± 0.31*	7.01 ± 0.26*
前列地尔低剂量组	1.76 ± 0.13#	4.77 ± 0.23#	5.33 ± 0.39#
前列地尔中剂量组	3.72 ± 0.09#	2.38 ± 0.47#	3.76 ± 0.21#
前列地尔高剂量组	5.02 ± 0.07#	0.97 ± 0.06#	1.44 ± 0.10#
低分子肝素钠组	4.51 ± 0.18#	1.83 ± 0.07#	2.03 ± 0.26#
t 值	183.461	103.29	230.05
P 值	0.02	0.04	0.01

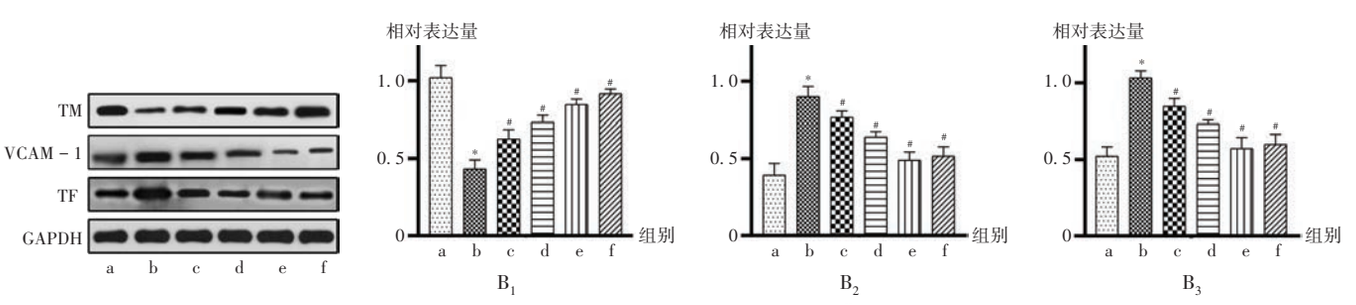
2.5 TM,VCAM-1,TF 蛋白表达水平

与假手术组比较,模型组大鼠的TM蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$),VCAM-1及TF蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,各用药组大鼠的TM蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$),VCAM-1及TF蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$)。详见图2。

3 讨论

深静脉血栓是由于机体血流缓慢、静脉壁损伤和高凝状态等致病因素导致的血液在深静脉内凝结,若不及时治疗会造成血栓脱落,进而造成肺栓塞等,危及患者生命[10]。目前临床多采用药物抗凝治疗,但会造成凝血功能异常,增加出血风险,本身伴有出血性疾病的患者用药需更谨慎。低分子肝素钠为临床常用抗凝药,本研究中以此为阳性对照药物。

前列地尔又称前列腺素E_1,具有扩张血管及抑制血小板聚集的作用。关玉东[11]研究发现,前列地尔联用血栓通能显著改善下肢动脉硬化闭塞症患者的临床症状。林琳等[12]的研究表明,前列地尔能显著减少中心静脉置管患者静脉血栓的形成。倪晓凌等[13]的研究表明,前列地尔能明显降低脾切除和断流术后血栓的发生率及血栓的严重程度。安英男等[14]研究发现,前列地尔能修复血管内皮细胞缺氧损伤,进而发挥抗血栓作用。田立国等[15]研究发现,前列地尔能改善经皮冠状动脉介入术后患者的一氧化氮及内皮素-1水平,改善血管内皮功能。可见,前列地尔在抑制血栓及血管保护方面潜力巨大。



a. 假手术组 b. 模型组 c. 前列地尔低剂量组 d. 前列地尔中剂量组 e. 前列地尔高剂量组 f. 低分子肝素钠组

A. 电泳图 B. 数据统计(B_1. TM B_2. VCAM-1 B_3. TF)

图2 各组大鼠TM,VCAM-1,TF蛋白表达水平比较

a. Sham operation group b. Model group c. Alprostadil low-dose group d. Alprostadil medium-dose group e. Alprostadil high-dose group f. Low molecular weight heparin sodium group

A. Electrophoretogram B. Data statistics (B_1. TM B_2. VCAM-1 B_3. TF)

Fig. 2 Comparison of TM, VCAM-1 and TF protein expression levels of rats in each group

APTT，PT，TT是评价内源性凝血系统凝血活性的关键指标，三者缩短表明凝血活性增强[16]，t－PA由血管内皮细胞合成并分泌，作为纤溶系统的关键物质参与降解纤维蛋白和凝血因子，其水平降低则纤溶活性减弱，易导致血栓疾病[17]。*D*－D为纤维蛋白降解产物之一，其水平升高表明体内存在高凝状态[18]；TXB_2具有血小板凝聚及血管收缩作用，PAI－1作为纤溶酶原激活抑制剂，两者水平升高提示凝血风险增加[19]。本研究结果表明，与模型组比较，各用药组大鼠的APTT，PT，TT明显延长，t－PA水平明显升高，*D*－D，TXB_2，PAI－1水平均明显降低，提示前列地尔能调节模型大鼠凝血指标，促进纤溶系统的激活，降低血栓发生风险。

TM与凝血酶结合后可降低凝血酶的凝血活性。成曦等[20]的研究指出，TM能反映深静脉血栓的病情进展及预后。VCAM－1主要表达于血管内皮细胞，能促进白细胞聚集在血管内皮。李彦丽等[21]的研究表明，下肢深静脉血栓患者VCAM－1水平升高。陈娟等[22]同样报道了VCAM－1水平与下肢深静脉血栓患者疾病进展及预后有关，降低VCAM－1水平可改善凝血状态（血黏度）。TF能与凝血因子Ⅶa结合，进而启动凝血级联反应。吴延平等[23]报道了TF参与深静脉血栓的形成过程。陈玲[24]证实了抑制TF水平能减弱凝血酶活性，进而抑制静脉血栓的形成。本研究中，与模型组比较，各用药组大鼠的TM mRNA及蛋白表达水平均升高，VCAM－1及TF mRNA及蛋白表达水平均显著降低，提示前列地尔能促进TM基因的表达，抑制VCAM－1及TF的表达，进而抑制血栓的形成，并保护血管内皮的完整性。

综上所述，前列地尔能抑制模型大鼠深静脉血栓的形成，其机制可能与改善凝血功能、修复深静脉血管内皮损伤有关。

参考文献

[1] BYARD RW. Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and long－distance flights[J]. Forensic Sci Med Pathol, 2019, 15(1): 122－124.
[2] 甘彦峰，黄　奇，高　峰. 利伐沙班预防全膝关节置换术后下肢深静脉血栓临床效果评价[J]. 中国药业，2020，29(14)：50－52.
[3] 胡全穗. 前列地尔联合血栓通治疗2型糖尿病下肢血管性病变的临床观察[J]. 中日友好医院学报，2012，26(6)：353－355.
[4] 汤晟凌，梁晓美，张国勇. 前列地尔注射液的药理作用与临床应用进展[J]. 中国药房，2012，23(25)：2383－2385.
[5] 张　栋，高　山，汪　能，等. 消栓饮对创伤性肢体深静脉血栓大鼠血浆ET水平及血栓湿质的影响[J]. 中医药导报，2016，22(7)：39－41.
[6] 包翠芳，闵连秋，田步先，等. 前列地尔对局灶性脑缺血大鼠脑组织核因子κB的影响[J]. 中国脑血管病杂志，2007，4(6)：268－272.
[7] 冯　挺，张家墉. 三七粉对深静脉血栓模型大鼠血栓形成的预防作用[J]. 中医学报，2020，35(3)：623－626.
[8] 柳景红，刘登义，陈振中，等. 桃红四物汤对急性深静脉血栓模型大鼠血清IL－6和TNF－α水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2019，39(1)：32－34.
[9] 程　兴，詹剑华，罗锦花，等. 前列地尔对深Ⅱ度烫伤大鼠早期创面愈合的作用[J]. 中华烧伤杂志，2020，36(4)：317－322.
[10] 丁庆刚，周铁仁，王维佳，等. 达比加群酯联合替格瑞洛治疗急性脑梗死并深静脉血栓临床观察[J]. 中国药业，2020，29(20)：81－83.
[11] 关玉东. 前列地尔联合血栓通治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床观察[J]. 北方药学，2017，14(5)：58－59.
[12] 林　琳，刘艳杰，邓壮红. 前列地尔预防肿瘤患者PICC置管后静脉血栓形成的临床研究[J]. 中华现代护理杂志，2009，15(8)：725－726.
[13] 倪晓凌，顾大镛，胡国华. 前列地尔预防脾切除和断流术后门静脉系统血栓形成的历史对照研究[J]. 中华肝胆外科杂志，2014，20(5)：351－354.
[14] 安英男，高　航. 前列地尔对兔内皮细胞缺氧复氧损伤后抗栓功能的影响[J]. 中国药学杂志，2011，46(2)：105－108.
[15] 田立国，张立欣，嵇　诚，等. 前列地尔联合复方丹参滴丸对冠心病病人PCI术后血管内皮功能及心血管不良事件的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2018，16(24)：3680－3682.
[16] LIU J, XU D, XIA N, et al. Anticoagulant activities of indobufen, an antiplatelet drug[J]. Molecules, 2018, 3(6): 1452.
[17] FAYSEL MA, SINGER J, CUMMINGS C, et al. Disparities in the use of intravenous t－pa among ischemic stroke patients: Population－based recent temporal trends[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(5): 1243－1251.
[18] NYBO M, HVAS AM. Age－adjusted d－dimer cut－off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: A systematic review[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(8): 568－573.
[19] DENG ZY, SHAN WG, WANG SF, et al. Effects of astaxanthin on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation in hyperlipidemic rats[J]. Pharm Biol, 2017, 55(1): 663－672.
[20] 成　曦，孙宝兰，苏张瑶，等. 血栓调节蛋白在大鼠深静脉血栓模型中的表达及其意义[J]. 中国实验动物学报，2019，27(2)：70－76.
[21] 李彦丽，武如冰，于　健，等. 益气活血通脉汤加味对下肢深静脉血栓后综合征（气虚血瘀证）再通的影响及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2018，24(3)：202－207.
[22] 陈　娟，何潇潇，杜　瑶，等. 通脉汤对下肢闭合骨折深静脉血栓的影响及其血栓弹力图的变化[J]. 世界中医药，2019，14(8)：2048－2052.
[23] 吴延平，贾广红，焦兆德，等. 组织因子测定对全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的意义[J]. 中华实验外科杂志，2015，32(10)：2590－2592.
[24] 陈　玲. 小檗碱抑制组织因子活性和静脉血栓形成的实验研究[J]. 中草药，2011，42(7)：1389－1392.

（收稿日期：2021－03－25；修回日期：2021－10－15）