

# 活血化瘀类中药饮片与口服抗凝血药联合应用的出血风险研究<sup>△</sup>

杜秋<sup>1\*</sup>, 丁渊<sup>2</sup>, 郭华<sup>3#</sup> (1. 南京中医药大学附属南京中医院药学部, 南京 210022; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院, 南京 210000; 3. 南京中医药大学附属南京中医院信访行风办, 南京 210022)

中图分类号 R932; R973+.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)03-0283-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.007



**摘要** 目的: 探讨联合应用活血化瘀类中药饮片与口服抗凝血药治疗疾病的出血风险。方法: 回顾性研究 2022 年该院服用口服抗凝血药和活血化瘀类中药饮片的住院患者 158 例, 根据是否联合应用活血化瘀类中药饮片分为联合组 (80 例) 和对照组 (78 例)。对照组患者使用的口服抗凝血药包括华法林、利伐沙班、达比加群酯; 联合组患者联合应用的活血化瘀类中药饮片包括丹参、川芎、牛膝等。观察两组患者的凝血功能相关指标如凝血酶原时间-国际标准化比值 (PT-INR)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT) 和出血事件发生率等。结果: 联合组与对照组患者 PT-INR、FIB、D-D、APTT 和 TT 的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 联合组患者的出血事件发生率为 66.25% (53/80), 高于对照组的 42.31% (33/78), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 患者联合应用活血化瘀类中药饮片与口服抗凝血药后, 虽然相关凝血指标并未出现明显变化, 但是出血事件发生率显著升高。临床用药时, 需重点关注含有丹参、川芎、牛膝和红花等的活血化瘀类中药饮片或中药复方制剂与口服抗凝血药联合应用会增加出血的风险。本研究为中西药相互作用研究提供了一定的借鉴。

**关键词** 活血化瘀类中药饮片; 口服抗凝血药; 出血风险; 中西药联合应用

## Bleeding Risk Evaluation of Chinese Medicine Decoctions for Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis Combined with Oral Anticoagulants<sup>△</sup>

DU Qiu<sup>1</sup>, DING Peng<sup>2</sup>, GUO Hua<sup>3</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China; 3. Office for Letters and Visits, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the bleeding risk of Chinese medicine decoctions for promoting blood circulation and removing blood stasis combined with oral anticoagulants. **METHODS:** A total of 158 patients who received oral anticoagulants and Chinese medicine decoctions for promoting blood circulation and removing blood stasis in the hospital in 2022 were extracted to be divided into the combined group ( $n = 80$ ) and control group ( $n = 78$ ) according to different treatment regimen of Chinese medicine decoctions for promoting blood circulation and removing blood stasis. The oral anticoagulants in the control group included warfarin, rivaroxaban, and dabigatran etexilate; while the Chinese medicine decoctions for promoting blood circulation and removing blood stasis used in the combined group included *Radix Salviae*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Achyranthis Bidentatae Radix*, etc.. Prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and incidence of bleeding events of two groups were observed. **RESULTS:** There were no significant differences in PT-INR, FIB, D-D, APTT and TT between the combined group and control group ( $P > 0.05$ ). The incidence of bleeding events in the combined treatment group was 66.25% (53/80), higher than 42.31% (33/78) in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Although the relevant coagulation indicators do not change significantly after the combined use of Chinese medicine

△ 基金项目: 江苏省自然科学基金青年项目 (No. BK20210035); 南京市卫生科技发展专项基金 (No. YKK20166); 南京市中医药卫生青年人才项目 (No. ZYQ20012)

\* 副主任药师, 博士。研究方向: 中药合理用药。E-mail: duqiu0905@163.com

# 通信作者: 副主任中药师。研究方向: 医疗纠纷与药物临床使用的安全性。E-mail: 214348542@qq.com

decoctions for promoting blood circulation and removing blood stasis and oral anticoagulants, the incidence of bleeding events in patients increased significantly. In clinical use, it is necessary to pay attention to Chinese medicine decoctions for promoting blood circulation and removing blood stasis, including *Radix Salviae*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Achyranthis Bidentatae Radix* and *Carthami Flos*, or the combination of Chinese medicine decoctions and oral anticoagulants could increase the risk of bleeding. This study provides some reference for the study of interaction between Chinese and Western medicines.

**KEYWORDS** Chinese medicine decoctions for promoting blood circulation and removing blood stasis; Oral anticoagulants; Bleeding risk; Chinese combined with Western medicines

中国中西医结合学会发布的报告显示,全世界有超过 3/4 的人依赖中医治病,我国内地有 71.2% 的患者选择中西医结合治疗<sup>[1]</sup>。心血管疾病好发于老年人群,常导致一些严重的后果,如冠心病、动脉粥样硬化、缺血性心脏病等。心血管疾病的发病率和严重程度高,《中国心血管健康和疾病报告(2020)》<sup>[2]</sup>中指出,在疾病死亡原因构成比中,心血管疾病居首位,2018 年农村、城市心血管疾病分别占死因的 46.66%、43.81%。在 2022 年国家药品不良反应监测年度报告中,活血化瘀类中药占比为 23.4%,居第 1 位;严重不良事件报告中,活血化瘀类中药居第 1 位,占比达 36.4%<sup>[3]</sup>。具有抗血栓特性的活血化瘀类中药治疗心血管疾病的历史十分悠久,然而中药的合理使用还存在挑战,即使有大量临床经验,且已被国内外临床指南及专家共识所推荐,中药的安全性仍然在被质疑<sup>[4]</sup>。此外,目前关于活血化瘀类中药对心血管系统的作用机制尚不明确,相关科学研究与临床证据仍不充分,药物作用也存在一定的变数<sup>[5]</sup>。本研究采取回顾性分析方法,对我院使用口服抗凝血药联合活血化瘀类中药饮片治疗的患者凝血功能指标、出血事件发生率等相关指标进行分析,观察联合用药的安全风险,为临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

利用医院信息系统(HIS),回顾性选取 2022 年我院服用口服抗凝血药和活血化瘀类中药饮片的住院患者作为研究对象。根据是否联合使用将患者分为联合组(联合应用口服抗凝血药与活血化瘀类中药饮片)和对照组(单纯使用口服抗凝血药)。纳入标准:住院患者;年龄、性别不限;住院期间单纯服用口服抗凝血药或联合应用口服抗凝血药与活血化瘀类中药饮片;必须有 2 次或以上的凝血功能相关指标检查<sup>[6]</sup>。排除标准:使用口服抗凝血药之前明确诊断为恶性肿瘤、痔疮、消化系统或血液系统疾病者;入院前 3 个月内有外科大手术史或严重外伤史者;严重肝肾功能受损者;死亡、中重度贫血患者;缺少相关重要信息,如性别、年龄、身高、体重及凝血指标信息不全者<sup>[7]</sup>。统计患者的病例资料,包括用药信息、用药疗程、出血事件、凝血功能检查时间等。

根据纳入与排除标准,最终纳入 158 例患者,涉及疾病包括高血压 87 例,栓塞类疾病(包括肺栓塞、静脉血栓栓塞等) 64 例,心房颤动 40 例,糖尿病 35 例,冠心病 33 例,瓣膜病 12 例。其中联合组患者 80 例,对照组患者 78 例,两组患者的性别、年龄、身高和体重等基本情况的具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基本情况比较

项目	联合组(n=80)	对照组(n=78)	P
性别(女性/男性)/例	45/35	40/38	0.320
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	75.69 $\pm$ 14.25	73.13 $\pm$ 17.04	0.512
身高( $\bar{x}\pm s$ ,cm)	163.76 $\pm$ 9.24	164.97 $\pm$ 9.10	0.409
体重( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	65.41 $\pm$ 13.33	62.85 $\pm$ 12.06	0.154
糖尿病(有/无)/例	21/59	14/64	0.143
高血压(有/无)/例	49/31	38/40	0.077
冠心病(有/无)/例	21/59	12/66	0.068
心房颤动(有/无)/例	23/57	17/61	0.206
栓塞类疾病(有/无)/例	37/43	27/51	0.092
瓣膜病(有/无)/例	3/77	9/69	0.060

### 1.2 方法

对照组患者单纯使用口服抗凝血药,如华法林、利伐沙班、达比加群酯;联合组患者在口服抗凝血药的基础上联合应用活血化瘀类中药饮片,包括活血化瘀类中药饮片丹参、川芎、牛膝等。

### 1.3 观察指标

(1)凝血功能相关指标:包括凝血酶原时间-国际标准化比值(P T-INR)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)等。(2)出血事件:包括血红蛋白降低 $\geq 30$  g/L;血细胞比容降低 $>15\%$ ;颅内出血(出血性脑卒中、脑出血);有输血记录者;痰中带血、咳血( $<300$  mL)、呕血( $<300$  mL)、牙龈出血、牙龈渗血、皮肤出血、瘀点、瘀斑、紫癜、结膜出血、眼底出血、血尿、尿血、尿潜血、阴道出血、便血、便潜血、黑便、血便、月经过多、伤口出血、血肿、淤青或其他出血的情况<sup>[8]</sup>。(3)活血化瘀类中药饮片使用频次:统计联合组发生出血事件的患者中使用频次较高的活血化瘀类中药饮片。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据,呈正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用 *t* 检验;对于分类变量用频数或率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者使用药物前凝血功能相关指标比较

采用  $\chi^2$  检验比较两组患者使用药物前凝血功能相关指标,其中 PT-INR $>1.15$ 、FIB $<2$  g/L、D-D 异常、APTT $>35$  s 和 TT $>21$  s 均视为增加出血风险。两组患者使用药物前的凝血功能相关指标(PT-INR、DD、FIB、APTT 和 TT)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

**表2 联合组和对照组患者使用药物前相关凝血指标比较(例)**

项目	联合组 (n=80)	对照组 (n=78)	P
PT-INR; $>1.15/\leq 1.15$	20/60	16/62	0.315
D-D/(mg/L,纤维蛋白原当量);正常范围内/非正常范围内	26/54	24/54	0.475
FIB/(g/L); $<2/\geq 2$	1/79	2/76	0.490
APTT/s; $>35/\leq 35$	8/72	8/70	0.583
TT/s; $>21/\leq 21$	5/75	3/75	0.374

## 2.2 两组患者使用药物后凝血功能相关指标比较

两组患者使用药物后的凝血功能相关指标(PT-INR、DD、FIB、APTT和TT)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

**表3 联合组和对照组患者使用药物后相关凝血指标比较(例)**

项目	联合组 (n=80)	对照组 (n=78)	P
PT-INR; $>1.15/\leq 1.15$	22/58	27/51	0.213
D-D(mg/L,纤维蛋白原当量);正常范围内/非正常范围内	18/62	12/66	0.174
FIB/(g/L); $<2/\geq 2$	3/77	1/77	0.320
APTT/s; $>35/\leq 35$	9/71	5/73	0.215
TT/s; $>21/\leq 21$	4/76	4/74	0.626

## 2.3 两组患者出血事件发生率比较

对照组患者中发生出血事件33例,出血事件发生率为42.31%;联合组患者中发生出血事件53例,出血事件发生率为66.25%。联合组患者的出血事件发生率高于对照组,差异有统计学意义( $P=0.002$ )。

## 2.4 使用频次较高的活血化瘀类中药饮片

联合组发生出血事件的53例患者中,使用频次较高的中药有丹参(28例)、川芎(23例)、牛膝(15例)和红花(12例)。

## 3 讨论

中西药联合应用在临床诊疗中十分常见,其在增效减毒的同时,安全性问题也日益凸显<sup>[9]</sup>。例如,三七会加重阿司匹林的出血风险<sup>[10]</sup>;何首乌会加重对乙酰氨基酚的肝损伤风险等。因此,加强对中西药联合应用的安全性监测十分必要。由于存在一定的复杂性,中西药联合应用的安全性监测一直是合理用药领域的重点和难点。

本研究纳入的158例患者中,高血压患者占比达55.06%,说明需要口服抗凝血药的患者中大部分都有高血压基础疾病,其次是栓塞类疾病、心房颤动、糖尿病、冠心病及瓣膜病等相关疾病。其中,栓塞类疾病、心房颤动、冠心病、瓣膜病的相关指南均推荐进行抗凝治疗,并且抗凝治疗已经成为糖尿病治疗的“第六驾马车”。活血化瘀类中药饮片联合口服抗凝血药在心血管疾病的防治中应用普遍,联合用药引发的出血性安全风险逐渐引发关注。由于存在复杂性、个体差异等特点,以出血风险为导向的真实世界数据分析,是本研究的重要切入点。

本研究的观察指标主要为凝血五项指标和出血事件发生率。其他相关监测指标如PT%活动度、血栓弹力检测图、血栓四项等由于病例记录不完整,没有纳入为本研究的观察指标。本研究结果表明,联合组与对照组患者凝血五项指标的差异均无统计学意义( $P>0.05$ );但是,联合组患者的出血事件发生率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且联合应用中药丹

参、川芎、牛膝及红花的出血风险较高。警示临床在监测抗凝相关指标的同时,应注意观察患者是否有出血的风险,包括是否有牙龈出血、月经量增多和皮肤淤青等症状。一旦发现出血风险,应立即更改治疗方案,降低出血事件的发生率。

本研究主要观察的是临床常用的3种口服抗凝血药,即华法林、利伐沙班及达比加群酯与活血化瘀类中药饮片联合应用的出血风险。活血化瘀类中药饮片与口服抗凝血药之间的相互作用机制主要有3种,分别为增加出血风险、降低抗凝作用以及双向调节作用<sup>[11]</sup>。华法林为双香豆素衍生物,是维生素K的拮抗剂,可竞争性抑制维生素K环氧化物还原酶的活性,阻止其转化为有活性的还原型维生素K,阻止维生素K的循环利用,干扰凝血因子II、III、IX和X的活化而产生抗凝作用<sup>[12]</sup>。活血化瘀类中药饮片可通过影响华法林的代谢酶,对华法林的药理效应产生影响。例如,丹参通过抑制CYP2C9、CYP1A2等肝药酶,竞争与白蛋白结合等途径影响华法林代谢,提高华法林的血药浓度<sup>[12-13]</sup>;姜黄通过改变华法林在大鼠体内的药动学过程,降低清除率(CL),显著提高华法林的血药浓度-时间曲线下面积(AUC)和峰浓度(C<sub>max</sub>),增加出血风险<sup>[14]</sup>;三七的主要成分三七总皂苷可抑制CYP3A4的表达,使华法林代谢减少,导致抗凝作用增强<sup>[15]</sup>。银杏叶具有双向调节作用,一方面有抗血小板作用,升高INR,使出血风险增加;另一方面诱导CYP450酶,加速华法林体内代谢,降低华法林的抗凝作用<sup>[16]</sup>。利伐沙班为新型口服抗凝血药,能紧密结合到Xa因子的活性部位,导致与纤维蛋白结合的Xa因子失活而起到抗凝作用<sup>[17]</sup>。部分活血化瘀类中药饮片可影响利伐沙班的代谢,增加抗凝作用。例如,丹参的脂溶性成分如二氢丹参酮I强烈抑制CYP酶的活性,抑制利伐沙班的代谢,增加出血风险<sup>[18]</sup>;部分中药如牛膝、桃仁、泽兰、郁金和王不留行等能直接抑制Xa凝血因子的活性,增加利伐沙班的抗凝作用<sup>[19-20]</sup>。达比加群酯为非肽类凝血酶抑制剂,服用后会受血清酯酶影响转化为有抗凝活性的达比加群,然后与凝血酶的纤维蛋白特异结合位点结合,阻碍蛋白原裂解,防止凝血瀑布形成血栓,且达比加群酯已被建议作为肠道P-糖蛋白(P-gp)介导的药物-药物相互作用研究的底物<sup>[21]</sup>。部分活血化瘀类中药饮片如银杏、三七、丹参和当归等可下调P-gp基因表达或者抑制P-gp外排功能,增加达比加群酯的血药浓度,进一步增加出血的风险<sup>[22]</sup>。

综上所述,本研究基于真实世界临床数据,探讨了口服抗凝血药联合活血化瘀类中药饮片对临床出血风险的影响,研究发现联合组患者出血风险明显增加,且联合应用含丹参、川芎、牛膝及红花的中药处方出血风险更大。本研究对抗凝血药与活血化瘀类中药饮片联合应用的出血风险评价提供了有益的探索,研究结论有待进一步深入探究,为中西药联合应用的安全性研究等提供了方法学借鉴。

## 参考文献

- [1] CHEN K J, LU A P. Situation of integrative medicine in China: results from a national survey in 2004 [J]. Chin J Integr Med, 2006, 12(3): 161-165.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告》2020 [J]. 心脑血管病杂志,

- 2021, 40(10):1005-1009.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2022年) [EB/OL]. (2023-03-24) [2023-05-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/yplblytb/20230324202406140.html>.
- [4] ZUO H L, LINGHU K G, WANG Y L, et al. Interactions of antithrombotic herbal medicines with western cardiovascular drugs [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104963.
- [5] HEIDARI Z, DAEI M, KHALILI H, et al. Bleeding complication in a patient with concomitant use of rivaroxaban and saffron supplement: a case report [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2022, 22(1): 10-12.
- [6] 徐航, 张杰, 朱怀军, 等. 心脏瓣膜置换术后早期应用低分子肝素桥接抗凝的临床观察 [J]. *中国药房*, 2013, 24(28): 2629-2632.
- [7] 张帅. 抗血栓药与中药联用出血风险评价的真实世界研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [8] 林建雄, 姚铠涛, 蔡泽曼, 等. 2016 版 ITP 出血评分与 WHO 评分系统的对比 [J]. *广东医学*, 2019, 40(S1): 317-319.
- [9] ZHUANG W, SUN G, LIN X L, et al. Medication with caution: analysis of adverse reactions caused by a combination of Chinese medicine and warfarin sodium tablets [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 254: 112586.
- [10] 阎小燕, 崔德芝, 杨清峰. 三七皂甙联合阿司匹林对老年冠心病患者血小板聚集功能的影响 [J]. *山东医药*, 2015, 55(41): 47-48.
- [11] 崔明宇, 李聪慧, 孔晓悦, 等. 中药对华法林药动学与药效学影响的研究 [J]. *哈尔滨商业大学学报(自然科学版)*, 2018, 34(1): 5-7, 15.
- [12] 左旭锐, 张晓雨, 吕春晓, 等. 丹参影响华法林抗凝作用的研
- 究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(9): 1412-1415.
- [13] 姜黎, 赵森, 周爱华, 等. 中药与华法林之间药物相互作用分析 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(6): 142-145.
- [14] RUSDIANA T, MARDHANI Y D, PUTRIANA N A, et al. The influence of Javanese turmeric (*Curcuma xanthorrhiza*) on the pharmacokinetics of warfarin in rats with single and multiple-dose studies [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 639-646.
- [15] 吴健梅. 三七对华法林药动学影响及其机制的研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [16] 殷硕, 于月, 郭兴蕾, 等. 中药对华法林作用的影响及机制概述 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(3): 327-334.
- [17] THOMAS T F, GANETSKY V, SPINLER S A. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(1): 4-27.
- [18] WANG X, FA J J, ZHANG Y J, et al. Corrigendum: evaluation of herb-drug interaction between Danshen and rivaroxaban in rat and human liver microsomes [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1039267.
- [19] 沈舒. 牛膝抑制 FXa 活性成分的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [20] 张艳玲. 王不留行、桃仁和郁金中抑制 FXa 活性成分研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [21] LANG J, VINCENT L, CHENEL M, et al. Reduced physiologically-based pharmacokinetic model of dabigatran etexilate-dabigatran and its application for prediction of intestinal P-gp-mediated drug-drug interactions [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 165: 105932.
- [22] 杨坤坤, 刘安丽, 周倩, 等. P-糖蛋白介导的中药-化学药相互作用研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(15): 3189-3197.

(收稿日期:2023-08-24 修回日期:2024-01-04)

(上接第 282 页)

- [23] LABBÉ C, CABANERO M, KORPANTY G J, et al. Prognostic and predictive effects of *Tp53* co-mutation in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lung Cancer*, 2017, 111: 23-29.
- [24] LI Y L, WANG H M, LIU W H, et al. Cratoxylumxanthone C, a natural xanthone, inhibits lung cancer proliferation and metastasis by regulating STAT3 and FAK signal pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 920422.
- [25] FAN H, ZHANG S J, ZHANG Y, et al. FERMT1 promotes gastric cancer progression by activating the NF- $\kappa$ B pathway and predicts poor prognosis [J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(9): 815-825.
- [26] NAPETSCHNIG J, WU H. Molecular basis of NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Annu Rev Biophys*, 2013, 42: 443-468.
- [27] 潘学良, 洪薇薇, 赵海雁, 等. 甲基莲心碱对视网膜母细胞瘤 WERI-Rb1 细胞增殖和侵袭的影响 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2022, 32(8): 594-600.
- [28] MASSÓ-VALLÉ S D, BEAULIEU M E, SOUCEK L. MYC, MYCL, and MYCN as therapeutic targets in lung cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(2): 101-114.
- [29] LIN C C, HUANG Y K, CHO C F, et al. Targeting positive feedback between BASP1 and EGFR as a therapeutic strategy for lung cancer progression [J]. *Theranostics*, 2020, 10(24): 10925-10939.
- [30] ZHU H G, WANG X L, ZHOU X, et al. E3 ubiquitin ligase FBXW7 enhances radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells by inhibiting SOX9 regulation of CDKN1A through ubiquitination [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(11): 1203-1213.
- [31] BETTICHER D C, HEIGHWAY J, HASLETON P S, et al. Prognostic significance of *CCND1* (cyclin D1) overexpression in primary resected non-small-cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 1996, 73(3): 294-300.
- [32] ZHANG G, CHEN H X, YANG S N, et al. Magi1-IT1 stimulates proliferation in non-small cell lung cancer by upregulating AKT1 as a ceRNA [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 691-698.
- [33] 倪佳, 徐莹莹, 邓婉玲, 等. 人 *MAPK3* 基因克隆及其在肝细胞癌细胞中的作用 [J]. *遵义医科大学学报*, 2022, 45(4): 463-469.
- [34] 陈雪. 乏氧对脂多糖诱导的人牙周膜细胞炎症免疫反应的影响 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [35] 祁明明, 马健, 赵凤鸣. 升降散对 LPS 诱导大鼠肺泡巨噬细胞 NF- $\kappa$ B 信号的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(2): 166-169.
- [36] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.

(收稿日期:2022-09-26 修回日期:2023-07-31)