

注射用血栓通(冻干)联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察^Δ

韩菁婕^{1*}, 胡悦育², 娄月芬^{1#} (1. 同济大学附属上海市第四人民医院药剂科, 上海 200434; 2. 同济大学附属上海市第四人民医院神经内科, 上海 200434)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)06-0648-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.003

摘要 目的:探讨注射用血栓通(冻干)联合硫酸氢氯吡格雷片治疗急性缺血性脑卒中的临床治疗效果。方法:回顾性选取2020年10月至2021年10月于该院住院接受治疗、发病时间在72 h内且未进行溶栓的急性缺血性脑卒中患者。从使用注射用血栓通(冻干)+硫酸氢氯吡格雷片治疗的患者中简单随机抽样30例患者作为研究组,从使用硫酸氢氯吡格雷片单药治疗的患者中简单随机抽样30例患者作为对照组。治疗2周后,对比两组患者治疗前后的美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)评分、血浆纤维蛋白原(FIB)、同型半胱氨酸(Hcy)水平,总有效率以及药品不良反应(ADR)发生率。结果:治疗后,研究组患者的NIHSS评分、血浆FIB和Hcy水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗2周后,研究组患者的治疗总有效率为86.67%(26/30),明显高于对照组的63.33%(19/30),差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者的ADR发生率为10.00%(3/30),略高于对照组的3.33%(1/30),但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:对于急性缺血性脑卒中患者,注射用血栓通(冻干)联合硫酸氢氯吡格雷片治疗较硫酸氢氯吡格雷片单药治疗的总有效率更高,能更有效地降低患者的NIHSS评分、血浆FIB和Hcy水平,且药品不良反应风险无明显增加。

关键词 注射用血栓通; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性缺血性脑卒中

Efficacy of Xueshuantong for Injection (Lyophilized) Combined with Clopidogrel Hydrogen Sulfate Tablets in the Treatment of Acute Ischemic Stroke^Δ

HAN Jingjie¹, HU Yueyu², LOU Yuefen¹ (1. Dept. of Pharmacy, Shanghai Fourth People's Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200434, China; 2. Dept. of Neurology, Shanghai Fourth People's Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200434, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of Xueshuantong for injection (Lyophilized) combined with Clopidogrel hydrogen sulfate tablets in the treatment of acute ischemic stroke. **METHODS:** Patients with acute ischemic stroke admitted into this Hospital from Oct. 2020 to Oct. 2021 and had onset within 72 h without thrombolytic therapy were retrospectively selected. Thirty patients were randomly extracted from the patients treated with Xueshuantong for injection (Lyophilized) combined with Clopidogrel hydrogen sulfate tablets as the study group, and thirty patients were randomly selected from the patients treated with clopidogrel hydrogen sulfate tablets as the control group. After treatment of 2 weeks, the NIHSS score, plasma fibrinogen and homocysteine levels, total effective rate and incidence of adverse drug reactions were compared between two groups before and after treatment. **RESULTS:** After treatment, the NIHSS score, plasma fibrinogen and homocysteine levels in the study group were significantly lower than those in the control group, with statistical significant differences ($P<0.05$). After treatment of 2 weeks, the total effective rate of the study group was 86.67% (26/30), significantly higher than that of the control group (63.33%, 19/30), the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the study group was 10.00% (3/30), slightly higher than that in the control group (3.33%, 1/30), with no statistical significant difference ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** For patients with acute ischemic stroke, Xueshuantong for injection (Lyophilized) combined with clopidogrel hydrogen sulfate tablets has higher total effective rate than

Δ 基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(区属)(沪卫药政[2019]1号);虹口区卫生健康委员会中医药科研课题(No. HKQ-ZYY-2020-48)

* 主管中药师。研究方向:中药个体化用药研究。E-mail:han_jingjie@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学与用药评价。E-mail:louyuefen@sina.cn

clopidogrel hydrogen sulfate tablets alone, which can reduce the NIHSS score, plasma fibrinogen and homocysteine levels, and there was no significant increase in the risk of adverse drug reactions.

KEYWORDS Xueshuantong for injection; Clopidogrel hydrogen sulfate tablets; Acute ischemic stroke

急性缺血性脑卒中指脑供血动脉突然发生狭窄或闭塞,造成血流灌注减少或完全中断,进而导致脑组织局部因停止供氧、供血和供糖而发生崩解破坏^[1]。目前指南推荐的主要治疗方法包括溶栓取栓治疗、抗血小板和抗凝治疗及稳定斑块治疗等^[2]。硫酸氢氯吡格雷片是急性缺血性脑卒中中的一线用药,具有良好的抗血小板作用,在临床使用者得到了较好的治疗效果^[3]。中药三七具有消肿散瘀、止血定痛的功效,对脑卒中的相关症状有较好的改善作用,常用于急性脑卒中的辅助治疗^[4]。注射用血栓通(冻干)为三七总皂苷提取物,是临床常用的活血化瘀类中成药,在脑梗死、冠心病和静脉血栓等疾病中应用广泛,常经验性与抗血小板药、抗凝血药联合应用。本研究通过整理分析我院急性缺血性脑卒中患者治疗前后相关临床指标的变化情况,旨在明确与硫酸氢氯吡格雷片单药治疗相比,注射用血栓通(冻干)联合硫酸氢氯吡格雷片治疗的临床优势,为临床用药方案的制定提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性选取2020年10月至2021年10月于我院住院接受治疗,发病时间在72 h以内,符合急性缺血性脑卒中诊断标准且未溶栓的急性缺血性脑卒中患者60例(包括发病6 h以内拒绝溶栓治疗的患者),年龄52~85岁。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[2]中相关诊断标准,并有颅脑影像学检查;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分4~18分;在我院神经内科或急诊治疗2周,治疗前后相关检查资料完善。排除标准:有出血史、凝血功能异常等对抗血小板治疗有影响因素者;严重肝功能、肾功能不全者;基础患有恶性肿瘤、血液系统及自身免疫性疾病者;对三七类制剂或氯吡格雷过敏者;精神障碍者。以简单随机抽样的方法从使用注射用血栓通(冻干)+硫酸氢氯吡格雷片治疗的患者中选取30例患者作为研究组,从使用硫酸氢氯吡格雷片单药治疗的患者中选取30例患者作为对照组。研究组和对照组的基本资料相似,具有可比性,见表1。

表1 两组患者基本资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups	性别/例		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	发病时间/($\bar{x}\pm s$,h)
	男性	女性		
研究组(n=30)	16	14	70 $\pm$ 2.7	6.15 $\pm$ 1.28
对照组(n=30)	17	13	69 $\pm$ 2.5	6.22 $\pm$ 1.35

1.2 方法

两组患者入院后包括入院当日开始,均采取指南推荐的一线治疗,包括保护脑神经、调节颅内压、调脂固斑和维持水、电解质平衡等对症治疗,此外,住院患者常规给予吸氧、监测生命体征等。对照组患者给予硫酸氢氯吡格雷片[规格:75 mg(按C₁₆H₁₆ClNO₂S计)]口服进行抗血小板治疗,首次用药为负荷剂量300 mg,随后给予75 mg,1日1次,口服,疗程

2周。研究组患者在对照组的基础上加用注射用血栓通(冻干)(规格:每支装150 mg)450 mg溶于5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液,1日1次,静脉滴注,疗程2周。

1.3 观察指标

对比两组患者治疗前后血浆纤维蛋白原(FIB)、同型半胱氨酸(Hcy)水平。神经系统功能采用NIHSS评分评估,评分范围为0~42分,分数越高,神经受损越严重,每增加1分,患者预后良好的可能性降低17%。观察药品不良反应发生情况,药品不良反应(ADR)根据《药品不良反应报告和监测管理办法》进行判断。

1.4 疗效评定标准

临床有效性评定标准:根据指南^[2]分为显效(治疗后NIHSS评分降低>45%)、有效(治疗后NIHSS评分降低18%~45%)和无效(治疗后NIHSS评分降低<18%,甚至升高);总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times$ 100%。

1.5 统计学方法

数据均采用SPSS 17.0统计学软件进行统计分析,临床疗效等计数资料以率(%)表述,采用 χ^2 检验进行组间比较;NIHSS评分等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验进行组间比较;置信区间(CI)为95%。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后神经功能指标比较

入院时,研究组、对照组患者的NIHSS评分分别为(14.93 $\pm$ 1.73)、(15.02 $\pm$ 1.82)分,差异无统计学意义($t=0.842$, $P=0.541$)。治疗后,研究组患者NIHSS评分降低为(7.63 $\pm$ 1.99)分,对照组降低为(10.95 $\pm$ 1.72)分;组间比较显示,研究组降低幅度显著大于对照组,差异有统计学意义($t=5.124$, $P<0.001$)。表明联合应用注射用血栓通(冻干)方案的神经功能改善效果优于硫酸氢氯吡格雷片单药治疗,可有效降低急性脑卒中导致的神经功能受损症状。

2.2 治疗效果比较

研究组和对照组的治疗总有效率分别为86.67%(26/30)、63.33%(19/30)。对数据进行卡方检验,提示两组的治疗总有效率有显著差异($\chi^2=4.356$, $P=0.037$),见表2。结果显示,联合给药的方案可以显著提升治疗有效率,有助于减少患者预后的后遗症状。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
研究组(n=30)	11	15	4	86.67
对照组(n=30)	8	11	11	63.33

2.3 两组患者治疗前后血浆FIB和Hcy水平比较

两组患者治疗前血浆FIB和Hcy水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后上述指标均有不同程度的降低,组间比较显示研究组患者降低幅度显著大于对照组,差异有统计

学意义($P<0.05$),见表3。表明在降低血浆 FIB 和 Hcy 水平方面,联合用药方案具有显著优势。

表 3 两组患者治疗前后血浆 FIB 和 Hcy 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 3 Comparison of fibrinogen and Hcy levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	Hcy/($\mu\text{mol/L}$)		FIB/(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=30$)	19.67 $\pm$ 8.53	12.13 $\pm$ 3.88 ^{ab}	2.93 $\pm$ 0.74	1.89 $\pm$ 0.86 ^{ab}
对照组($n=30$)	21.12 $\pm$ 8.15	16.44 $\pm$ 4.15 ^b	2.82 $\pm$ 0.64	2.33 $\pm$ 0.57 ^b
t	1.164	3.947	0.205	1.978
P	0.721	0.005	0.844	0.023

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与治疗前比较,^b $P<0.05$
Note:rs. the control group, ^a $P<0.05$; rs. before treatment, ^b $P<0.05$

2.4 ADR 发生情况比较

治疗期间,共发现 4 例 ADR,关联性判断为很可能。其中,对照组 1 例患者用药 3 d 后出现胃肠道不适,表现为胀气、肠鸣音重;研究组 2 例患者分别在用药 5、11 d 后尿常规检查可见少量红细胞,1 例患者用药 7 d 后出现牙龈出血。以上 ADR 均由临床医生和临床药师共同判读,发现后及时给予在对症处理,处理后 1~3 d 症状消失,对后续的治疗和恢复未产生明显影响。研究组 ADR 发生率为 10.00% (3/30),略高于对照组的 3.33% (1/30),但差异无统计学意义($P=0.30$)。现有的数据表明,联合用药未导致 ADR 发生风险显著升高。

3 讨论

急性缺血性脑卒中的发病率高,同时具有较高的致死率、致残率,常伴有神经功能损伤,目前多采用 NIHSS 评分评估患者的神经功能缺损情况,以初步判断患者疾病严重程度和预后^[5-6]。FIB 可在凝血酶的作用下转化为纤维蛋白,诱导血小板聚集,导致血管内皮损害,增加血液黏稠度^[7]。研究结果表明,FIB 水平与急性缺血性脑血管病变存在显著的线性关系^[8]。FIB 水平对缺血性脑卒中的治疗及预防有重要意义。Hcy 为蛋氨酸代谢过程中合成的反应性氨基酸,可诱发血小板对内皮细胞的黏附作用,同时增强凝血功能^[9]。研究结果表明,在白种人和亚洲急性缺血性脑卒中患者中,较高水平的 Hcy 与较差的生存结果相关,Hcy 可作为急性缺血性脑卒中后不良生存结果的独立预测因子^[10-13]。

硫酸氢氯吡格雷片是目前指南推荐的治疗缺血性脑卒中的一线抗血小板药物,被临床广泛使用,并得到了较好的疗效。但在部分患者中,单药治疗的效果并不十分显著,患者仍有较高概率留下后遗症影响生活质量。注射用血栓通(冻干)是活血化瘀类中成药,主要成分为三七总皂苷,临床前研究结果显示,其具有减轻血管内皮炎症损伤、改善血管通透性、减轻血脑屏障的破坏、抗氧化和抗细胞凋亡等作用^[14-18];体内研究结果也提示,其可增加体内抗炎因子,显著降低白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 水平^[16,19]。针对我国人群的多中心研究结果显示,注射用血栓通(冻干)对非轻微急性缺血性脑卒中患者的神经功能具有良好的改善作用^[20-22]。

本研究结果显示,相比于硫酸氢氯吡格雷片单药治疗,注射用血栓通(冻干)联合给药的治疗方案可以给急性缺血性脑卒中患者带来更多获益,更能有效改善患者神经功能损伤,降低患者血浆 FIB、Hcy 水平,且相关 ADR 发生风险无明显增

加,对于血浆 FIB 和 Hcy 水平显著升高的急性缺血性脑卒中患者,是一种安全、有效的治疗方案。

参考文献

[1] 李惠明, 阳玉霞, 刘江龙. 阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(27): 39-40.

[2] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

[3] PATTI G, MICIELI G, CIMMINIELLO C, et al. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. [J]. Cardiovasc Ther, 2020, 2020:8703627.

[4] 国家中医心血管病临床医学研究中心, 中国医师协会中西医结合医师分会, 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会, 等. 三七总皂苷制剂临床应用中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(10): 1157-1167.

[5] 张成刚, 孙中武. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗非心源性急性期脑梗死的临床观察[J]. 中华全科医学, 2019, 17(2): 212-215.

[6] PFAFF J, HERWEH C, PHAM M, et al. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and lower NIHSS scores: recanalization rates, periprocedural complications, and clinical outcome[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(11): 2066-2071.

[7] 谈毅, 郑云华. 血浆纤维蛋白原和 D-二聚体与急性缺血性脑卒中病情进展及出院结局的关系研究[J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(4): 281-285.

[8] PEYCHEVA M, DENEVA T, ZAHARIEV Z. The role of fibrinogen in acute ischaemic stroke[J]. Neurol Neurochir Pol, 2021, 55(1): 74-80.

[9] 王璐, 赵美芸, 张敏, 等. 血清超氧化物歧化酶与同型半胱氨酸水平与心血管疾病的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(6): 752-753.

[10] 周海涛, 黄超, 王浩, 等. 急性缺血性卒中人群血清同型半胱氨酸水平临床特点[J]. 临床荟萃, 2021, 36(11): 991-995.

[11] DAI W, LI D Y, CAI Y, et al. Association between homocysteine and multivascular atherosclerosis in stroke-related vascular beds determined by three-dimensional magnetic resonance vessel wall imaging[J]. J Clin Neurosci, 2019, 70: 72-78.

[12] ZHANG T, JIANG Y, ZHANG S H, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(12): e19467.

[13] HUANG S M, CAI J R, TIAN Y J. The prognostic value of homocysteine in acute ischemic stroke patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Syst Neurosci, 2021, 14: 600582.

[14] WU S M, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 394-405.

[15] ZHANG M M, GUAN Y X, XU J, et al. Evaluating the protective mechanism of *Panax notoginseng* saponins against oxidative stress damage by quantifying the biomechanical properties of single cell [J]. Anal Chim Acta, 2019, 1048: 186-193.

[16] MENG L Q, LIN J, HUANG Q, et al. *Panax notoginseng* Saponins attenuate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury in human SH-SY5Y cells by regulating the expression of inflam-

matory factors through miR-155 [J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42 (3): 462-467.

[17] SHI X W, YU W J, LIU L X, et al. *Panax notoginseng*saponins administration modulates pro-/anti-inflammatory factor expression and improves neurologic outcome following permanent MCAO in rats [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(1): 221-233.

[18] WU T, JIA Z H, DONG S F, et al. *Panax notoginseng*Saponins ameliorate leukocyte adherence and cerebrovascular endothelial barrier breakdown upon ischemia-reperfusion in mice[J]. J Vasc Res, 2019, 56(1): 1-10.

[19] HUANG X P, DING H, WANG B, et al. Effects of the main active components combinations of *Astragalus* and *Panax notoginseng* on

energy metabolism in brain tissues after cerebral ischemia-reperfusion in mice[J]. Pharmacogn Mag, 2015, 11(44): 732-739.

[20] FENG L D, HAN F, ZHOU L, et al. Efficacy and safety of *Panax Notoginseng Saponins* (Xueshuantong) in patients with acute ischemic stroke (EXPECT) trial: rationale and design[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 648921.

[21] 李强. 血栓通联合氯吡格雷治疗进展性缺血性脑梗死疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(5): 843-844.

[22] 承明哲, 白向荣, 林晓兰, 等. 血栓通联合依达拉奉治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J]. 北京中医药, 2018, 37(5): 434-439.

(收稿日期:2022-01-07 修回日期:2022-03-14)

(上接第 647 页)

然,甘草炮制雷公藤减毒还有其他减毒的内在机制,包括化学成分的改变、体内靶点的改变等,需要继续研究和探索。另外,在关注雷公藤减毒的前提下,也应关注其药理活性,在合理避毒的情况下,充分发挥雷公藤的强大免疫抑制能力才是最终目的,课题组后期将持续进行相关研究。

参考文献

[1] 马致洁, 董捷鸣, 王伽伯, 等. 基于高内涵分析的甘草炮制雷公藤减毒作用研究[J]. 中国现代中药, 2017, 19(11): 1562-1565.

[2] 彭德明. 中药配伍方法应用于雷公藤减毒研究分析[J]. 中国处方药, 2020, 18(7): 20-22.

[3] 任利文, 郑湘锦, 李婉, 等. 雷公藤毒性的历史认识与评价[J]. 医药导报, 2021, 40(5): 637-641.

[4] 谷海水, 谷卫华. 微生物技术在中药炮制中的运用[J]. 中医临床研究, 2015, 7(24): 29-30.

[5] 张丽霞, 高文远, 王海洋. 微生物技术在中药炮制中的应用[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(24): 3695-3700.

[6] 李波, 金伶佳, 吴美兰. 雷公藤临床应用、毒性及减毒增效研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3539-3541.

[7] 毛泽玲. 不同炮制方法对雷公藤的减毒保效作用及减毒机制的初步研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2014.

[8] 南丽红, 郑燕芳, 徐伟, 等. 不同炮制方法对雷公藤的急性毒性和抗炎作用的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1900-1902.

[9] 余逸铨, 何东初, 张勇. 雷公藤的毒性及减毒增效方法的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(3): 502-504.

[10] 赵小梅, 宫嫚, 董捷鸣, 等. 甘草炮制雷公藤降低其肝毒性作用的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 119-124.

[11] 于小红, 董捷鸣, 吴昊, 等. 甘草炮制对雷公藤治疗窗的影响: 以变应性接触性皮炎为例[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3454-3459.

[12] 龚权. HMGB1 参与实验性急性肝、肺损伤的作用及其机制[D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.

[13] 蔡妩扬, 蒋骏航, 钱峰. HMGB1 研究进展[J]. 上海医药, 2019, 40(3): 60-63.

[14] 杨超, 孙航, 吴传新. HMGB1 在肝脏炎症微环境及肝细胞癌发生发展中的作用[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(2): 159-162.

[15] CHEN Y, ZHANG W M, BAO H, et al. High mobility group box 1

contributes to the acute rejection of liver allografts by activating dendritic cells[J]. Front Immunol, 2021, 12: 679398.

[16] 董捷鸣, 章从恩, 于小红, 等. HMGB1 介导的炎症通路在雷公藤致大鼠肝损伤中的作用研究[J]. 中国药房, 2018, 29(5): 633-636.

[17] 马致洁, 章从恩, 唐进法, 等. 雷公藤配伍甘草降低肝毒性的代谢通路探讨[J]. 药学报, 2017, 52(7): 1077-1084.

[18] 白雪, 付瑞嘉, 乐世俊, 等. 雷公藤治疗类风湿性关节炎研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(1): 265-275.

[19] LIU J L, LEE J, SALAZAR HERNANDEZ M A, et al. Treatment of obesity with celastrol[J]. Cell, 2015, 161(5): 999-1011.

[20] LI X X, DU F Y, LIU H X, et al. Investigation of the active components in *Tripterygium wilfordii* leading to its acute hepato-toxicity and nephrotoxicity[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162: 238-243.

[21] 李鹏杰, 邓毅, 曼琼, 等. 甘草解毒现代研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(3): 137-140.

[22] 吴昊, 于小红, 马光朝, 等. 基于 LC-MS 的甘草炮制雷公藤降低肝毒性的代谢组学研究[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5501-5508.

[23] 赵小梅, 浦仕彪, 赵庆国, 等. 基于谱-效相关分析的雷公藤致肝毒性物质基础的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2915-2921.

[24] 张晨光, 任峰, 王辉. HMGB1 与其受体分子信号转导通路的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(2): 275-279.

[25] YANG L M, ZHOU L, WANG X H, et al. Inhibition of HMGB1 involved in the protective of salidroside on liver injury in diabetes mice[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Part A): 106987.

[26] YAMASOBA D, TSUBOTA M, DOMOTO R, et al. Peripheral HMGB1-induced hyperalgesia in mice: redox state-dependent distinct roles of RAGE and TLR4[J]. J Pharmacol Sci, 2016, 130(2): 139-142.

[27] 房婷, 孙鹏帅, 刘洁. 甘草素抑制 HMGB1 的表达缓解造血干细胞移植后肝损伤[J]. 河北医学, 2021, 27(10): 1592-1598.

[28] LI W F, WANG X M, NIU X F, et al. Protective effects of nobilitin against endotoxic shock in mice through inhibiting TNF- α , IL-6, and HMGB1 and regulating NF- κ B pathway [J]. Inflammation, 2016, 39(2): 786-797.

(收稿日期:2021-10-09 修回日期:2022-01-23)