

版) [S]. 成都: 四川科学技术出版社, 2010: 250.

[35] 安徽省食品药品监督管理局. 安徽省中药饮片炮制规范 (2005 年版) [S]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2005: 292.

[36] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典: 1977 年版一部[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 349.

[37] 四川省食品药品监督管理局. 四川省中药材标准 (2010 年版) [S]. 成都: 四川科学技术出版社, 2011: 397-401.

[38] 辽宁省食品药品监督管理局. 辽宁省中药材标准 (第一册) [S]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2009: 114.

[39] 山东省药品监督管理局. 山东省中药材标准 (2002 年版) [S]. 济南: 山东友谊出版社, 2002: 38-39.

[40] 甘肃省食品药品监督管理局. 甘肃中药材标准 (2009 年版) [S]. 宁夏: 甘肃文化出版社, 2009: 388.

[41] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志 (第 30 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1978: 238.

[42] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 417.

[43] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志 (第 15 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1978: 192.

独一味配方颗粒药效学研究

张 恺^{1,3}, 黄钰婷^{1,4}, 宇文欢莎², 廖嘉宝^{2*}, 樊官伟^{1,3,4*}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193; 2. 华润三九医药股份有限公司, 广东 深圳 518110; 3. 天津市中医方证转化研究重点实验室, 天津 300193; 4. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617)

摘要: **目的** 研究独一味配方颗粒的镇痛、抗炎、止血作用, 为其临床应用提供依据。**方法** 利用 0.6% 醋酸与 5% 福尔马林建立小鼠疼痛模型, 采用弗氏完全佐剂与不完全佐剂建立关节炎大鼠模型, 观察独一味配方颗粒对模型动物扭体反应、舔足反应, 以及足跖肿胀度的影响。研究独一味配方颗粒对大鼠断尾出血时间、血液凝集参数以及血小板活化标志物的作用。**结果** 独一味配方颗粒可减少醋酸诱导的小鼠扭体反应次数; 缩短福尔马林诱导的小鼠Ⅱ相舔足反应累计时间; 减小佐剂性关节炎大鼠的足跖容积与足跖肿胀率, 下调大鼠血清白介素 6 (IL-6) 与肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 水平。独一味配方颗粒可缩短大鼠断尾出血时间, 上调大鼠血液纤维蛋白原 (FIB)、血小板 α 颗粒膜糖蛋白 (GMP-140) 与凝血酶-抗凝血酶复合物 (TAT) 水平。**结论** 独一味配方颗粒具有较好的镇痛、抗炎、止血作用。

关键词: 独一味配方颗粒; 疼痛; 关节炎; 止血; 药效学研究

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)02-0559-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.02.038

独一味 *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo 为我国藏族民间传统药材, 应用历史悠久, 具有活血止血、祛风止痛功效, 临床上用于治疗跌打损伤、外伤出血、风湿痹痛等^[1-2]。目前独一味单味制剂共有两种剂型收录于 2020 年版《中国药典》, 分别为胶囊剂与片剂。运用现代制药工艺技术将独一味药材进一步提取加工制成配方颗粒, 是独一味制剂现代化剂型改革的一次有益尝试。配方颗粒相较于传统剂型具有调配灵活、随证加减、剂量准确、服用方便等优势, 但其疗效确切与否目前仍有部分争议, 一定程度上制约了其临床应用与市场推广^[3-4]。因此, 中药配方颗

粒的有效性评价是当前研究的重点。针对独一味配方颗粒的药效学评价, 目前尚缺乏相关研究报道。本研究以独一味配方颗粒为研究对象, 分别以醋酸诱导的小鼠扭体疼痛模型、福尔马林致痛小鼠模型以及佐剂性关节炎大鼠模型, 对独一味配方颗粒的镇痛、抗炎、止血药效进行综合评价, 以期为其临床应用提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器 YLS-7C 足趾容积测量仪 (济南益延科技发展有限公司); NX-102 动物即时凝血分析仪 (广州万孚生物技术股份有限公司); Varioskan Lux 多功能微孔板读数仪、

收稿日期: 2021-07-28

基金项目: 天津市教委科研项目计划项目 (2019KJ076)

作者简介: 张 恺 (1990—), 男, 博士, 助理研究员, 从事中药药效物质基础研究。Tel: (022) 27987796, E-mail: kennyfind@sina.com

* 通信作者: 廖嘉宝 (1989—), 女, 药师, 从事中药配方颗粒、中药制剂新产品及制剂技术研究。Tel: 15914116756, E-mail: xdliaojb@999.com.cn

樊官伟 (1977—), 男, 博士, 研究员, 从事心血管药理学研究。Tel: (022) 27987795, E-mail: fgw1005@hotmail.com

Legend Micro 21R 冷冻高速离心机、MaxQ 4450 小型台式恒温摇床（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；GENIUS 3 涡旋混合器（德国 IKA 公司）；NewClassic MF 电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；Milli-Q Integral 5 超纯水系统（美国 Millipore 公司）。

1.2 动物 SPF 级雄性 ICR 小鼠，体质量 18~22 g；SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量 180~200 g，均购自北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK（京）2016-0006。实验动物饲养于中国医学科学院放射医学研究所实验动物中心，实验动物使用许可证号 SYXK（津）2019-0002。实验动物操作均遵从中国医学科学院放射医学研究所实验动物伦理委员会审定的规范要求。

1.3 药物与试剂 独一味配方颗粒由华润三九医药股份有限公司提供（批号 2004001Y），每 1 g 独一味配方颗粒相当于 4 g 饮片；独一味胶囊购自康县独一味生物制药有限公司（批号 1911026305）。布洛芬片（0.1 g/片）购自特一药业集团股份有限公司（批号 32191204）；云南白药（4.0 g/瓶）购自云南白药集团股份有限公司（批号 ZHA1914）。实验时取布洛芬片研磨成细粉（或取云南白药细粉），加入蒸馏水与 0.5% 羧甲基纤维素钠，配制成所需浓度的混悬液。冰醋酸（天津市风船化学试剂科技有限公司，批号 202005262）；福尔马林溶液（北京索莱宝科技有限公司，批号 20191213）；弗氏完全佐剂、弗氏不完全佐剂（美国 Sigma-Aldrich 公司，批号 SLCF1289、SLBW2506）。大鼠白细胞介素 1 β （IL-1 β ）（批号 KE20005）、大鼠肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）ELISA 检测试剂盒（批号 KE20001）购自美国 Proteintech Group 公司；大鼠白细胞介素 6（IL-6）ELISA 检测试剂盒（批号 011020200529）购自上海碧云天生物技术研究所；大鼠 α 颗粒膜糖蛋白（GMP-140）（批号 CSB-E07399r）、大鼠凝血酶-抗凝血酶复合物（TAT）ELISA 检测试剂盒（批号 CSB-E08432r）购自武汉华美生物工程有限公司。

2 方法

2.1 分组与造模

2.1.1 醋酸致小鼠扭体模型 将 48 只 ICR 小鼠随机分为空白组，模型组，独一味配方颗粒低、高剂量组，独一味胶囊组，阳性药组，每组 8 只。配方颗粒低、高剂量组小鼠分别灌胃给予 0.059、0.29 g/kg 独一味配方颗粒水溶液；胶囊组灌胃给予 0.35 g/kg 胶囊内容物水溶液；阳性药组灌胃给予 0.078 g/kg 布洛芬混悬液；空白组与模型组灌胃给予等量蒸馏水，每天 1 次，连续给药 5 d。于给药第 5 天，末次给药 1 h 后，模型组与各给药组小鼠腹腔注射 0.6% 醋酸 0.02 mL/g，诱发小鼠扭体反应，空白组注射等量生理盐水。记录各组小鼠初次发生扭体反应（腹部收缩内凹，躯干与后肢伸展，臀部与一侧肢体内旋）的时间，以及 20 min 内小鼠发生扭体反应的次数。

2.1.2 福尔马林致痛小鼠模型 小鼠按“2.1.1”项下分组、给药。于给药第 5 天，末次给药 1 h 后，模型组与各

给药组小鼠左后足跖皮下注射 5% 福尔马林 50 μ L，诱发小鼠舔足反应，生理盐水组注射等量生理盐水。皮下注射后，立即将小鼠放入烧杯内并计时，分别记录第 I 时相神经疼痛期（0~5 min）和第 II 时相炎性疼痛期（15~30 min）小鼠舔（抓咬）左后足的累计时间，计算小鼠舔足反应的抑制率。

2.1.3 佐剂性关节炎大鼠模型 将 48 只 SD 大鼠随机分为空白组，模型组，独一味配方颗粒低、高剂量组，独一味胶囊组，阳性药组，每组 8 只。造模第 1 天，于大鼠左后足跖与尾根部皮内注射弗氏完全佐剂 0.1 mL，并于造模第 11 天在相同部位皮内注射不完全弗氏佐剂 0.1 mL 加强免疫。于造模第 18 天开始灌胃给药，配方颗粒低、高剂量组大鼠分别灌胃给予 0.041、0.20 g/kg 独一味配方颗粒水溶液；胶囊组灌胃给予 0.24 g/kg 胶囊内容物水溶液；阳性药组灌胃给予 0.054 g/kg 布洛芬混悬液；空白组与模型组灌胃给予等量蒸馏水，每天 1 次，连续给药 7 d。

2.2 足跖肿胀度检测 分别于造模前、造模第 17 天及给药第 7 天，采用足跖容积测量仪测量大鼠左后足跖及无毛区以下的足跖容积，计算给药后大鼠足跖肿胀率。

2.3 炎症因子检测 于给药第 7 天，足跖肿胀度检测结束 2 h 后，各组大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛溶液（3 mL/kg）麻醉，腹主动脉采血，室温放置 2 h 后 3 500 r/min 低温离心 10 min，分离上层血清，采用 ELISA 法检测血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。

2.4 断尾出血时间检测 大鼠于末次灌胃给药 1 h 后，固定于固定器，尾部清洗消毒后，距尾尖部 10 mm 处横断，每隔 30 s 用滤纸片吸去血滴 1 次，直至出血自然停止，记录自断尾起至用滤纸吸至无血时的时间。

2.5 血液凝集参数检测 出血时间测定 1.5 h 后，各组大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛溶液（3 mL/kg）麻醉，腹主动脉采血，加入枸橼酸钠抗凝管，采用凝血分析仪测定大鼠血浆的凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶时间（TT）和纤维蛋白原（FIB）。

2.6 血小板活化标志物检测 取枸橼酸抗凝全血，3 500 r/min 低温离心 10 min，分离上层血浆，ELISA 法检测血浆 GMP-140、TAT 水平。

2.7 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行处理，计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析，统计前对样本数据进行正态分布与方差齐性检验，偏态分布数据采用 Mann-Whitney U 检验分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 扭体反应观察 与模型组比较，独一味配方颗粒高剂量组、胶囊组与阳性药组小鼠扭体次数均减少（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），阳性药组小鼠初次扭体时间延长（ $P<0.05$ ），见表 1。

3.2 舔足反应观察 由表 2 可知，与空白组比较，模型组小鼠在第 I、II 时相中的舔足反应累计时间均延长（ $P<$

表 1 独一味对醋酸致小鼠扭体反应的影响 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	扭体发生率/%	初次扭体时间/s	扭体次数/次
空白组	—	—	—	—
模型组	—	100	192.00±10.65	31.00±5.61
独一味配方颗粒低剂量组	0.059	100	197.38±24.14	25.50±4.78
独一味配方颗粒高剂量组	0.29	100	245.00±41.57	23.38±7.31 *
独一味胶囊组	0.35	100	238.00±63.20	21.75±8.14 **
阳性药组	0.078	100	238.38±26.23 *	20.38±4.87 **

注：与模型组比较,**P*<0.05,***P*<0.01。
0.01),表明动物模型成功建立;与模型组比较,独一味配方颗粒高剂量组、胶囊组、阳性药组小鼠Ⅱ相舔足反应累计时间均减少(*P*<0.05)。高剂量独一味配方颗粒与独一味胶囊对福尔马林诱导的小鼠Ⅱ相舔足反应抑制率分别为30.91%、32.17%,高于Ⅰ相抑制率,提示对福尔马林诱导的Ⅱ相炎性疼痛具有抑制作用,但对Ⅰ相神经疼痛的干预作用有限。

表 2 独一味对福尔马林诱导的小鼠疼痛模型的影响 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	舔足反应累计时间/s		舔足反应抑制率/%	
		第Ⅰ时相	第Ⅱ时相	第Ⅰ时相	第Ⅱ时相
空白组	—	9.13±1.25	4.88±1.89	—	—
模型组	—	118.88±47.20 ^{##}	197.38±22.27 ^{##}	—	—
独一味配方颗粒低剂量组	0.059	90.50±32.80	184.63±33.92	23.87	6.46
独一味配方颗粒高剂量组	0.29	87.63±21.75	136.38±37.57 *	26.29	30.91
独一味胶囊组	0.35	83.75±33.41	133.88±41.39 *	29.55	32.17
阳性药组	0.078	28.50±13.75 **	123.13±31.05 **	76.03	37.62

注：与空白组比较,^{##}*P*<0.01;与模型组比较,**P*<0.05,***P*<0.01。

表 3 独一味对佐剂性关节炎大鼠足跖肿胀的影响 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	大鼠足跖容积/mL		给药后大鼠足跖	
		造模前	造模第 17 天	给药第 7 天	肿胀率/%
空白组	—	2.20±0.11	2.29±0.15	2.28±0.15	3.87±5.44
模型组	—	2.16±0.08	3.06±0.20 ^{##}	3.33±0.32 ^{††}	54.59±16.53 ^{††}
独一味配方颗粒低剂量组	0.041	2.13±0.09	3.26±0.28 ^{##}	3.11±0.38	46.43±18.95
独一味配方颗粒高剂量组	0.20	2.16±0.08	3.26±0.24 ^{##}	2.97±0.30 *	37.94±15.88 *
独一味胶囊组	0.24	2.14±0.09	3.24±0.20 ^{##}	2.96±0.43 *	38.34±18.37 *
阳性药组	0.054	2.20±0.08	3.10±0.27 ^{##}	3.00±0.33 *	35.89±13.75 *

注：与造模第 17 天空白组比较,^{##}*P*<0.01;与给药第 7 天空白组比较,^{††}*P*<0.01;与给药第 7 天模型组比较,**P*<0.05。
3.4 佐剂性关节炎大鼠炎症因子 由图 1 可知,与空白组比较,佐剂性关节炎大鼠血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平均升高(*P*<0.01);与模型组比较,阳性药组大鼠血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平均降低(*P*<0.05,*P*<0.01),独一味配方颗粒高剂量组与胶囊组大鼠血清 IL-6、TNF-α 水平降低(*P*<0.05,*P*<0.01)。

3.5 大鼠断尾出血时间 由表 4 可知,高、低剂量独一味配方颗粒均能缩短正常大鼠的断尾出血时间(*P*<0.05),提示独一味配方颗粒可发挥一定的止血功效。

3.6 血液凝集参数 凝血四项检测结果见表 5,独一味配方颗粒、独一味胶囊、云南白药对大鼠 PT、TT、APTT 均无显著影响(*P*>0.05)。与空白组比较,各给药组大鼠 FIB 值均增加(*P*<0.05,*P*<0.01)。

3.7 血小板活化标志物测定 由图 2 可知,与空白组比较,独一味配方颗粒高剂量组、胶囊组、云南白药组大鼠

3.3 佐剂性关节炎大鼠足跖肿胀度 造模后各组大鼠足跖与踝关节肿胀明显,呈进行性加重。与空白组比较,各组大鼠足跖容积均增大(*P*<0.01);与模型组比较,独一味配方颗粒高剂量组、胶囊组与阳性药组大鼠足跖容积均缩小(*P*<0.05),大鼠足跖肿胀率降低(*P*<0.05),提示独一味配方颗粒可减轻佐剂性关节炎大鼠的足跖肿胀度,改善关节炎症状,见表 3。

血浆 GMP-140 与 TAT 水平均上调(*P*<0.05,*P*<0.01),提示促进血小板活化可能是独一味配方颗粒发挥止血作用的机制。

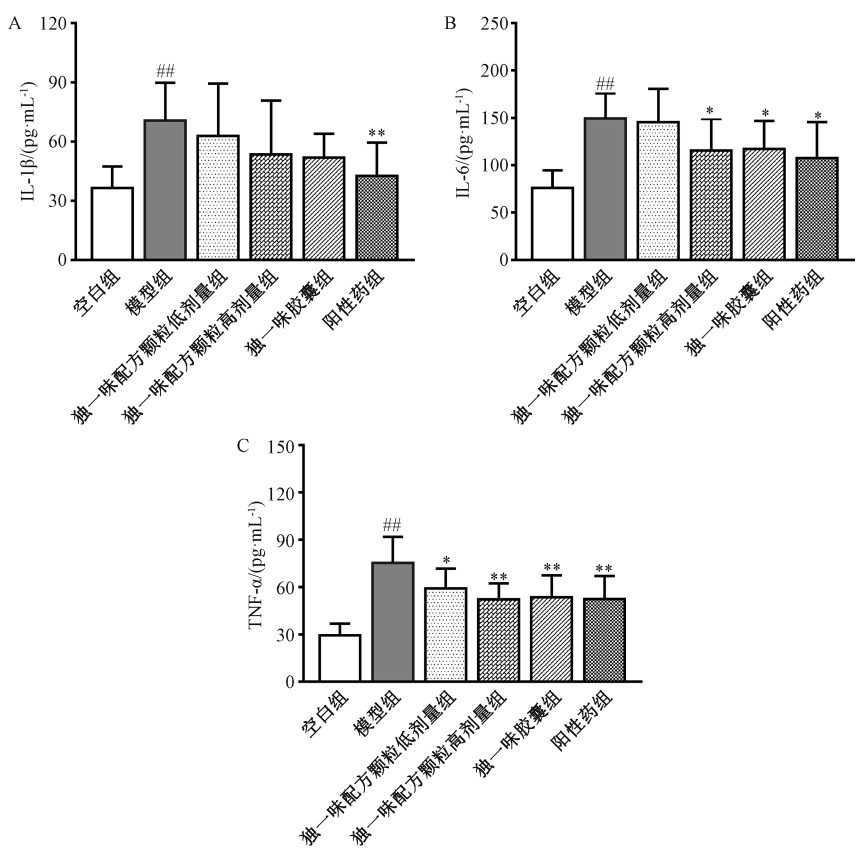
表 4 独一味对大鼠出血时间的影响 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	断尾出血时间/min
空白组	—	11.51±2.54
独一味配方颗粒低剂量组	0.041	9.13±2.49 *
独一味配方颗粒高剂量组	0.20	7.92±1.45 **
独一味胶囊组	0.24	7.73±1.46 **
云南白药组	0.054	7.21±1.56 **

注：与空白组比较,**P*<0.05,***P*<0.01。

4 讨论

本研究选用 2 种经典的疼痛动物模型探讨独一味配方颗粒的镇痛作用。其中,醋酸诱导的小鼠扭体疼痛模型以低浓度的醋酸作为化学性致炎因子,通过腹腔注射使小鼠产生剧烈疼痛而出现扭体反应,是一种非选择性外周疼痛



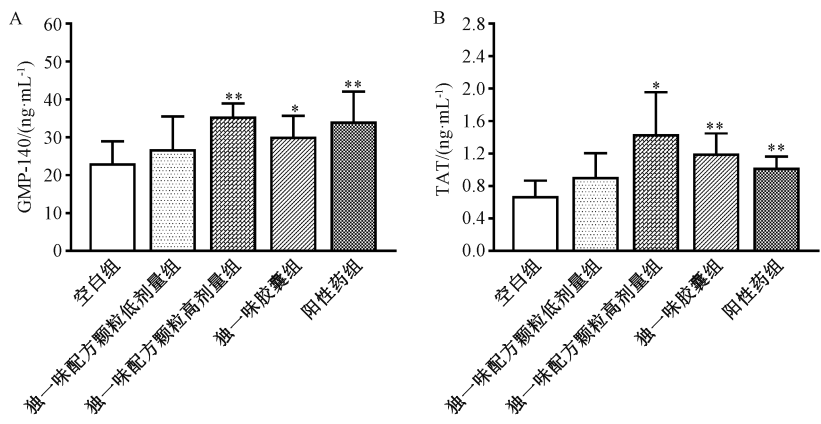
注：与空白组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

图 1 独一味对佐剂性关节炎大鼠血清 IL-1β (A)、IL-6 (B)、TNF-α (C) 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, *n*=8)

表 5 独一味对大鼠血液凝集参数的影响 ($\bar{x}\pm s$, *n*=8)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	PT/s	TT/s	APTT/s	FIB/(g·L ⁻¹)
空白组	—	16.50±2.55	35.11±5.42	17.46±1.62	1.88±0.17
独一味配方颗粒低剂量组	0.041	15.93±0.52	35.35±2.20	18.36±1.11	2.05±0.14 [*]
独一味配方颗粒高剂量组	0.20	15.60±0.59	35.18±1.13	17.89±1.11	2.14±0.08 ^{**}
独一味胶囊组	0.24	16.13±0.71	32.20±3.87	15.99±1.75	2.14±0.15 ^{**}
云南白药组	0.054	16.45±1.01	33.61±6.42	17.09±2.48	2.19±0.04 ^{**}

注：与空白组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。



注：与空白组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

图 2 独一味对大鼠血浆 GMP-140 (A)、TAT (B) 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, *n*=8)

模型^[5]。结果显示独一味配方颗粒可减少醋酸诱导的小鼠扭体反应次数，表明独一味配方颗粒对急性疼痛可发挥一定的镇痛效应。另一方面，福尔马林致痛模型表现出明显的两相疼痛反应，Ⅰ相（0~5 min）反应为刺激中枢神经末梢所致，由福尔马林的化学刺激以及注射器的物理刺激引起；Ⅱ相（15~30 min）反应则由内源性炎症因子引起，为相关炎症介质增多所致^[6]。模型组小鼠经福尔马林皮下注射诱导出现频繁且持续的舔足反应^[7]。独一味配方颗粒抑制模型小鼠的Ⅱ相疼痛反应，缩短舔足反应累计时间，增加舔足反应抑制率，证明独一味配方颗粒具有镇痛作用，尤其对炎症介质参与的疼痛表现出较好的镇痛药效。

为了进一步探讨独一味配方颗粒的抗炎药效，建立佐剂诱导的关节炎大鼠模型，结果表明高剂量独一味配方颗粒可减轻关节炎大鼠的足跖肿胀度，降低大鼠足跖肿胀率，缓解关节炎症状。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子是滑膜炎症及关节损伤的重要介质^[8-9]，在类风湿关节炎的发生发展中发挥关键作用^[10]。佐剂性关节炎大鼠模型血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均升高；独一味配方颗粒给药后，大鼠血清 IL-6、TNF- α 水平均下调，提示独一味配方颗粒可抑制血清炎症因子表达，发挥一定的抗炎药效。环烯醚萜苷类化合物为独一味的主要抗炎活性成分^[11]，其可通过抑制环氧合酶活性，减少前列腺素的合成而发挥抗炎活性^[12]。其中，8-乙酰氧基山梔苷甲酯与 8-去羟基山梔子苷为代表性化学成分，具有较强的抗炎作用^[5]。8-乙酰氧基山梔苷甲酯可通过抑制 TNF- α 介导的 NF- κ B 活化，减少炎症相关细胞因子的合成释放而发挥抗炎作用^[13]，这可能是独一味制剂发挥抗炎作用的重要分子机制。

在止血药效方面，独一味配方颗粒可缩短正常大鼠的断尾出血时间。PT 主要反映外源性凝血系统功能；APTT 可反映内源性凝血系统功能；TT 反映凝血共同途径状态；FIB 则为凝血酶作用的底物^[14]。独一味配方颗粒可升高大鼠血液 FIB 水平，但对 PT、TT、APTT 无显著影响，提示独一味配方颗粒可能通过增加纤维蛋白原水平，影响凝血-纤溶系统而发挥止血功效。另外，独一味配方颗粒可上调大鼠血浆 GMP-140 与 TAT 水平。GMP-140 存在于血小板 α 颗粒内，是反映血小板活化程度的特异性指标^[15]。TAT 则是体内凝血和抗凝血相互作用的产物，是凝血酶生成的标志物之一^[16]。以上结果提示独一味配方颗粒的止血机制可能与升高大鼠血液 FIB 水平，上调血浆 GMP-140 与 TAT 水平相关。

综上所述，独一味配方颗粒可抑制醋酸与福尔马林诱导的小鼠疼痛反应，减轻佐剂性关节炎大鼠的足跖肿胀度，下调大鼠血清 IL-6 与 TNF- α 水平，并可缩短正常大鼠的断尾出血时间，调节大鼠血液 FIB 与血浆 GMP-140、TAT 水平，其中高剂量配方颗粒的镇痛、抗炎、止血药效与独一味胶囊等效。该研究为独一味配方颗粒的临床应用提供了一定的药效学依据。

参考文献：

[1] 袁 涛,王 森,顿 珠,等. 藏药独一味的研究进展[J]. 中成药, 2014, 36(9): 1958-1961.

[2] Fan H, Li T F, Gong N, *et al.* Shanzhiside methylester, the principle effective iridoid glycoside from the analgesic herb *Lamiophlomis rotata*, reduces neuropathic pain by stimulating spinal microglial β -endorphin expression[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 101: 98-109.

[3] 何 军,朱旭江,杨平荣,等. 中药配方颗粒的现状与发展新思路[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4717-4725.

[4] Zhang C, Sun X C, Wang S Y, *et al.* A review about industrialization of Chinese materia medica decoction pieces[J]. *Pharmazie*, 2020, 75(11): 540-547.

[5] 贾 诩,李茂星,陶 锐,等. 藏药独一味中的主要化学成分环烯醚萜苷化合物在动物的镇痛抗炎作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(8): 635-639.

[6] 代梦含,王庆飞. IL-10 对福尔马林致痛模型小鼠痛行为的影响[J]. 系统医学, 2019, 4(6): 16-18.

[7] 陆 怡,朱元章,郭晨旭,等. 飞龙掌血醇提物的抗炎镇痛作用[J]. 中成药, 2018, 40(1): 26-32.

[8] Chakraborty D, Gupta K, Biswas S. A mechanistic insight of phytoestrogens used for rheumatoid arthritis: An evidence-based review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111039.

[9] 徐子涵,蔡 辉. 炎症细胞因子与类风湿关节炎骨重建[J]. 现代医学, 2016, 44(11): 1637-1641.

[10] Zhang C F, Zhang W F, Shi R Y, *et al.* Coix lachryma-jobi extract ameliorates inflammation and oxidative stress in a complete Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis model [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 792-798.

[11] Li M X, Shang X F, Zhang R X, *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory activities of iridoid glycosides extract of *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo[J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(3): 167-172.

[12] 马文玉,谢惠春,田丽萍,等. 独一味药理活性研究进展[J]. 中医学报, 2020, 35(10): 2133-2137.

[13] Kang Z C, Jiang W L, Xu Y, *et al.* Cardioprotection with 8-O-acetyl shanzhiside methylester on experimental myocardial ischemia injury[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(1): 124-130.

[14] 赵 羚,马 聪,韩丁丁,等. 凝血四项检测结果的影响因素分析[J]. 医学综述, 2018, 24(16): 3264-3268.

[15] Xiang Q, Pang X C, Liu Z M, *et al.* Progress in the development of antiplatelet agents: Focus on the targeted molecular pathway from bench to clinic[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 203: 107393.

[16] Li L, Gao L X, Wu X, *et al.* Changes in biomarkers of coagulation, fibrinolytic, and endothelial functions for evaluating the predisposition to venous thromboembolism in patients with hereditary thrombophilia[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1146427759.