

注射用三七素对动物实验性损伤的止血作用*

舒 斌, 林 娜, 丁亚军

(江苏省药物研究所/江苏省药物安全性评价中心, 江苏 南京 210009)

摘要: **目的** 观察注射用三七素止血促凝的作用。**方法** 注射用三七素设为高、中、低三个剂量, 分别通过家兔肝急性损伤性出血, 小鼠试验性胃黏膜损伤以及大鼠肠系膜动脉出血等试验观察其经静脉给予实验动物后的止血效果; 以及通过小鼠腹腔毛细血管通透性试验检测注射用三七素对血管通透性的影响。另于给药后 0、30 和 60 min 分别抽取家兔血液, 经处理后检测凝血四项指标(APTT、PT、TT 和 Fbg)及用 Elisa 方法测定纤溶酶原激活物(t-PA)和纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)含量。**结果** 注射用三七素各剂量均可减少家兔急性肝损伤的出血时间和出血量, 以及大鼠肠系膜动脉出血时间, 并明显降低醋酸所引起的小鼠毛细血管通透性升高, 其中以高剂量(家兔 $1.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 大鼠 $2.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 小鼠 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组效果最为显著($P < 0.05$)。此外, 注射用三七素高、中、低三个剂量均可显著减少小鼠试验性胃黏膜损伤指数($P < 0.01$)。此外, 高剂量的三七素具有缩短家兔凝血酶原时间的趋势及减低家兔血中纤溶酶原激活物抑制物-1 含量随时间推移而迅速下降的作用。**结论** 注射用三七素可明显缩短多种动物模型的出血时间, 促进血液凝固, 并降低模型动物毛细血管通透性。同时通过促进血液凝结和抑制纤溶发挥而止血作用。

关键词: 注射用三七素; 动物实验性损伤出血; 止血

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)03-0012-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.03.003

The Hemostatic Effects of the Dencichine Injection on Experimental Injuries of Different Animals

SHU Bin, LIN Na, DING Yajun

(Jiangsu Center for Safety Evaluation of Drugs, Jiangsu Provincial Institute of Materia Medica, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: Objective The aim of the study was to observe the hemostatic and procoagulant effect of the Dencichine Injection on different experimental animal models. **Methods** Dencichine Injection was administered intravenously to 3 groups of animals of each species respectively with certain experimental injuries at dose levels of low, medium and high. **Results** The bleeding time and content of acute injured liver in rabbits were obviously reduced by Dencichine Injection treatment at a dosage of 1.00 mg/kg , as well as the bleeding time of mesenteric arteries cut in rats at 2.00 mg/kg . Also, the increased vascular permeability of capillaries in mice were decreased by administration of Dencichine Injection 2.5 mg/kg . In addition, the mice stomach injury index were significantly reduced in all 3 dosage of Dencichine Injection treated groups. Furthermore, with the treatment of 1 mg/kg Dencichine in rabbits, the prothrombin time (PT) was tend to be shortening, and the decrease rate of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were obviously slow down. **Conclusion** Intravenous administration with Dencichine Injection in multiple models on different animal species with experimental injury caused bleeding could be reduced significantly via promoting coagulation and inhibiting fibrinolysis.

KEY WORDS: dencichine injection; acute injuries caused bleeding on animals; hemostatic effects

三七 [*Panax notoginseng* (Burk.) F.H.Chen], 兼具活血化痰及止血促凝的功效, 素有“止血不留瘀, 化瘀不伤正”的美名^[1-2], 具有较为广泛的药理活性, 不

仅对于心血管系统疾病有较好的疗效, 还对神经、免疫等系统也有一定的影响^[3]。是复方丹参滴丸、云南白药、片仔癀、复方三七口服液等常见制剂的主要成

收稿日期: 2018-06-02

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81573833)

第一作者简介: 舒斌(1974-), 女, 副研究员, 博士, 研究方向: 药理毒理学及药物安全性评价。

E-mail: shubin2004cn@yahoo.com

分之一^[4]。现代研究表明三七中包括主要发挥活血作用三七总皂苷(PNS)和主要产生止血作用的三七素(dencichine)^[5]等成分。

出血是临床常见的急症之一,手术操作中的出血、渗血如不能及时处理控制易导致手术难度增加甚至危及生命。良好的止血措施则是保证手术安全进行的前提和保障。口服使用的止血药物受限于用药途径,对于麻醉中的患者并不适用,而外用型的止血药在手术中也不方便使用。而经静脉给予的止血药物则能很方便的应用及快捷地发挥止血作用。

本研究采用了包括肝脏损伤出血、肠系膜破损出血以及胃脏出血等在内的多种实验动物模型,多方面模拟手术中内脏出血的现象,对注射用三七素的止血疗效进行了较为全面的观测,并进一步探讨了其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂 注射用三七素(江苏省药物研究所,批号 20091101);注射用血凝酶(商品名立芷雪[®],Replitas[®],瑞士素高药厂(Solco Basle Ltd.),批号 922608);阿斯匹林肠溶片(Aspirin)(南京白敬宇制药有限公司,批号 091109);乌来糖(上海青析化工科技有限公司,批号 090803);无水乙醇,(AR,国药集团化学试剂有限公司,批号 20090731),盐酸,(AR,南京化学试剂一厂,批号 040930488);伊文斯蓝(国药集团化学试剂有限公司,批号 WC 20090209);冰醋酸(国药集团化学试剂有限公司,批号 T20091217);兔 PAI-1 ELISA 试剂盒和兔 t-PA 试剂盒(Ground Biotechnology Diagnostic Ltd.产品)。

1.1.2 仪器 JA3003N 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),HH-08 型数显恒温水浴锅(常州国华电器有限公司),F3JN77433 型超纯水仪(Millipore 公司),机械秒表(上海秒表厂);CA11500 自动血液凝血分析仪(日本 Sysmex 公司);ADVIA-120 型血球分析系统(德国 BAYER 公司);UV-2000 型分光光度计(尤尼柯(上海)仪器有限公司)。

1.1.3 动物 新西兰兔,体质量 2.0~3.0 kg,雌雄各半,购自南京市江宁区青龙山动物繁殖场,许可证号:SCXK(苏)2007-0008;清洁级 ICR 小鼠,体质量 18~22 g,雌雄各半,购自中国人民解放军第四军医大学

实验动物中心,许可证号:SCXK-(军)2007-007;SPF 级 SD 大鼠,体质量 180~220 g,雄性,购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心,许可证号:SCXK-(军)2007-004。

所有清洁级及 SPF 级动物均饲养于江苏省药物安全性评价中心屏障系统动物室。

1.2 实验方法

1.2.1 对新西兰兔肝脏急性损伤出血的影响 参考文献[6]方法,并进行适当调整后,采用新西兰兔 30 只,雌雄各半,按体重随机分为空白对照、阳性对照和三七素高、中、低剂量等 5 组,分别静脉注射给予氯化钠注射液、立芷雪[®] (0.30 KU·kg⁻¹)、三七素 1.00、0.20 和 0.04 mg·kg⁻¹。给药 50 min 后用 25%乌来糖溶液经耳缘静脉注射麻醉家兔,麻醉后的动物剪去腹毛,用碘酒和酒精消毒手术局部,延腹中部白线开腹,轻轻拉出肝脏,于给药后 1 h 在肝脏胆囊垂直延长线所对肝叶外缘用活检钳(内径 0.5 cm)钳口,立即开始计时,同时将肝脏伤口置于 37 ℃已称重的生理盐水中观察出血情况,直至伤口处停止出血时停止计时,经过的时间即为出血时间(出血时间超过 20 min 时计为 20 min),并对生理盐水再次进行称重,差值即为出血量。

1.2.2 对小鼠试验性胃黏膜损伤出血的影响^[7-8] I-CR 小鼠按体重随机分为空白对照、阳性对照和三七素高、中、低剂量等 5 组,每组 10 只,雌雄各半。实验前小鼠禁食不禁水 24 h。上述各组动物依次经静脉注射给予氯化钠注射液、立芷雪[®] (1.2 KU·kg⁻¹)、三七素 2.5、0.5 和 0.1 mg·kg⁻¹。给药后 1 h 灌胃乙醇-HCL(60%乙醇:1.5% HCL=8:2)0.3 mL/只,1 h 后将处死小鼠,剖开腹腔,分离胃体,并分别结扎贲门和幽门,之后向胃腔内注入 10%甲醛溶液 1.5~2.0 mL,使胃充分展开。将胃浸入同一浓度的甲醛溶液中不少于 20 min,之后沿胃大弯剪开胃,用水冲净胃内残渣,展开胃,用直尺测量胃黏膜内损伤的长径,加和所有测得的损伤长径即得损伤指数。

1.2.3 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响^[9] ICR 小鼠按体质量随机分为空白对照、阴性对照、阳性对照和三七素高、中、低剂量等 5 组,每组 20 只,雌雄各半。空白和阴性对照组均由静脉注射给予氯化钠注射液,阳性对照组经口给予阿司匹林 50 mg·kg⁻¹,三七

素给药组分别静脉注射三七素 2.5、0.5 和 0.1 mg·kg⁻¹。分别于给药 30 min 和 60 min 后,给予各鼠尾静脉注射 0.5%伊文思蓝(0.1 mL·10 g⁻¹)同时腹腔注射 0.7%醋酸(0.1 mL·10 g⁻¹)造模,空白对照组动物不注射醋酸造模。20 min 后处死动物,腹腔内注入氯化钠注射液 6 mL,轻揉后抽取腹腔液,离心取上清液,于 590 nm 处测其吸光度值。

1.2.4 对大鼠肠系膜动脉出血的影响 参考文献[10]方法并进行适当调整,SD 大鼠按体质量随机分为空白对照、阳性对照和三七素高、中、低剂量等 5 组,每组 6 只。分别静脉注射给予氯化钠注射液、立芷雪®(0.6 KU·kg⁻¹)、三七素 2.00、0.40 和 0.08 mg·kg⁻¹。给药后 1h 以 25%的乌拉坦 4.5 mL·kg⁻¹ 静脉注射麻醉,开腹,轻轻拉出小肠肠系膜,将中性滤纸垫于下,剪断小肠肠系膜小动脉,立即开始计时,至创口不再出血、渗血时停止计时,所经过时间即为出血时间。

1.2.5 对家兔凝血 4 项的影响 家兔 30 只,雌雄各半,按体质量随机分为空白对照、阳性对照和三七素高、中、低剂量等 5 组,依次静脉注射给予氯化钠注射液、立芷雪® (0.3 KU·kg⁻¹)、三七素 1.00、0.20 和 0.04 mg·kg⁻¹。分别于给药前、给药后 30 min 和 60 min 自家兔耳中央动脉取血,3.2%枸橼酸钠抗凝(血与抗凝剂的体积比为 9:1),经 3 000 rpm 离心 10 min 得贫血小板血浆(platelet poor plasma,PPP)。采用自动血液凝血分析仪测定活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白时间(Fbg),检测药物对内、外源性凝血系统的影响。

1.2.6 对家兔血小板数量的影响 家兔 30 只,雌雄各半,按 1.2.5 方法分组、给药。分别于给药前(0 min)、给药后 30 min 和 60 min 自家兔耳中央动脉取血,以 EDTA-2K 抗凝,血液与抗凝剂体积比为 9:1。采用全自动血液分析仪计数血小板数目(PLT)。

1.2.7 对家兔血浆纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制物-1 的影响 动物及分组、给药和取血等同 1.2.5 项。抗凝血于 3 000 rpm,4 ℃离心 10 min,取上清于 4 ℃保存。采用 ELISA 试剂盒进行血浆纤溶酶原激活物(t-PA)和纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)的含量测定。

1.3 统计方法 结果采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)对结果进

行检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 注射用三七素可明显缩短家兔肝脏损伤出血时间 家兔经耳缘静脉注射给予相应药物后 1 h 进行肝脏切口手术,出血时间和出血量变化见表 1。结果表明注射用三七素各剂量均可缩短出血时间并减少出血量,其中以高剂量 1.00 mg·kg⁻¹ 对出血时间的减少作用较为明显,并具有统计学差异。其余各剂量作用虽未出现统计学差异,但对于出血时间和出血量亦呈现明显的减少趋势。

表 1 注射用三七素对家兔肝急性损伤出血的作用($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	出血时间/s	出血量/g
氯化钠注射液	—	538.3±265.9	8.46±7.67
立芷雪®	0.3 KU·kg ⁻¹	408.2±324.9	6.16±2.93
注射用三七素	1.00	272.0±154.2*	4.76±3.93
	0.20	343.3±116.2	4.12±2.91
	0.04	374.3±65.1	7.74±4.77

注:与氯化钠注射液比较,* $P < 0.05$

2.2 注射用三七素可明显减轻化学性损伤造成的胃黏膜出血 ICR 小鼠经口给予乙醇-HCl 造模后胃黏膜出现明显损伤出血,其损伤指数平均值超过 3 cm,而预防性给予注射用三七素后,损伤指数平均值降至 2 cm 以下,差异显著,且呈现明显的剂量依赖性。见表 2。

表 2 注射用三七素对 ICR 小鼠试验性胃黏膜损伤性出血的作用($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	损伤指数/cm
氯化钠注射液	—	3.25±1.05
立芷雪®	1.2 KU·kg ⁻¹	2.04±1.25*
注射用三七素	2.5	1.32±1.03*
	0.5	1.38±0.86*
	0.1	1.69±0.89*

注:与氯化钠注射液比较,* $P < 0.05$

2.3 注射用三七素可明显缩短大鼠肠系膜动脉破损后的出血时间 SD 大鼠给予各待测药物后 1h 开腹,剪断肠系膜上单根血管,观察并记录其自剪断至不再出血所经历时间,记为出血时间。结果表明注射用三七素 2.00 mg·kg⁻¹ 和 0.40 mg·kg⁻¹ 剂量均可明显缩短出血时间,而 0.08 mg·kg⁻¹ 剂量也呈现一定的缩短趋势(表 3)。且注射用三七素这一止血

作用具有剂量依赖性。

表 3 注射用三七素对 SD 大鼠肠系膜动脉出血的作用
($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	出血时间/s
氯化钠注射液	—	429.7±158.5
立芷雪®	0.60 $\text{KU} \cdot \text{kg}^{-1}$	380.7±259.4
注射用三七素	2.00	212.0±94.7*
	0.40	236.7±69.5*
	0.08	331.2±147.2

注:与氯化钠注射液比较,* $P<0.05$

2.4 注射用三七素可明显降低醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性 不同剂量注射用三七素给予小鼠静脉注射后,分别于 30 min 和 60 min 静脉注射 0.5%伊文斯蓝,除空白对照组外,其余各组均立即腹腔注射 0.7%醋酸造模。20 min 后处死动物,每鼠腹腔注入 6 mL 生理盐水。抽取腹腔液于 590 nm 处进行比色。结果发现,小鼠用 0.7%醋酸造模后毛细血管的通透性明显增加,导致伊文斯蓝的大量渗出,其腹腔液吸光度值显著高于空白对照。注射用三七素各剂量均可减少醋酸所致的毛细血管通透性增加,明显降低腹腔液的吸光度值(表 4)。其中以 2.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量在 30 min 和 60 min 时效果最明显。

表 4 注射用三七素对 ICR 小鼠腹腔毛细血管通透性的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	0.7%醋酸/($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)		
		OD 值	30 min	60 min
空白对照	—	—	0.316±0.203 [#]	0.270±0.143 [#]
模型对照	—	0.1	0.767±0.177*	0.550±0.133*
阿司匹林	50.0	0.1	0.610±0.144 [#]	0.407±0.103 [#]
注射用三七素	2.5	0.1	0.546±0.136 [#]	0.331±0.103 [#]
	0.5	0.1	0.714±0.113*	0.451±0.140*
	0.1	0.1	0.669±0.158*	0.491±0.069*

注:与空白对照组比较,* $P<0.05$;与模型对照组比较,[#] $P<0.05$

2.5 注射用三七素有较明显的缩短家兔凝血酶原时间(PT)的趋势 分别于给药前(0 min)、给药后 30 min 和 60 min 采集家兔血液抗凝,于凝血仪上检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白时间(Fbg)和凝血酶时间(TT)。结果发现注射用三七素 1.00 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量在给药后 30 min 时较

空白对照(氯化钠注射液)组及本组动物未给药时,对 PT 有明显缩短作用,而注射用三七素 0.20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量在注射 30 min 和 60 min 后也可在一定程度上缩短 PT(表 5)。对于 APTT、Fbg 和 TT 则未见较明显的影响(数据未显示)。

表 5 注射用三七素对家兔凝血酶原时间(PT)的作用
($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	PT/s		
		OD 值	30 min	60 min
氯化钠注射液	—	7.4±0.6	7.3±0.4	7.1±0.3
立芷雪®	0.3 $\text{KU} \cdot \text{kg}^{-1}$	7.1±0.9	7.2±0.9	6.9±0.6
注射用三七素	1.00	7.3±0.5	6.7±0.3 [#]	6.9±0.2
	0.20	7.3±0.4	6.8±0.4	6.8±0.4
	0.04	7.4±0.4	7.1±0.2	7.3±0.3
氯化钠注射液	—	7.4±0.6	7.3±0.4	7.1±0.3

注:与给药前(0 min)比较,* $P<0.05$

2.6 注射用三七素可明显减低家兔血浆 PAI-1 随时间推移而降低的趋势 对于家兔血浆 t-PA 的影响,注射用三七素与空白对照的作用表现相当,而对于 PAI-1 随时间而降低的阻滞作用则表现得较为明显,见表 6。

表 6 注射用三七素对家兔血浆 PAI-1 含量的影响
($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	PAI-1/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)		
		0 min	30 min	60 min
氯化钠注射液	—	15.90±1.78	12.73±1.51 [#]	11.91±0.94 [#]
立芷雪®	0.3 $\text{KU} \cdot \text{kg}^{-1}$	14.25±1.43	13.40±1.02	11.13±0.42 [#]
注射用三七素	1.00	14.04±1.23	13.93±0.99	13.55±1.13
	0.20	14.26±1.80	13.22±1.09	12.63±0.60
	0.04	12.74±3.51	13.22±1.44	11.50±1.06
氯化钠注射液	—	15.90±1.78	12.73±1.51 [#]	11.91±0.94 [#]

注:与给药前(0 min)比较,* $P<0.05$

3 讨论

出血是临床常见急症之一,尤其在外科手术中几乎都会涉及到出血与止血,合理地选择止血方法是保障手术安全进行的前提。止血是一个阻止血液从损伤的血管流出的过程,需要有血管、血小板、血浆因子以及通过限制血小板和纤维蛋白在血管壁受损部位聚集调节机制的抗衡作用共同激活完成。而血液凝固的实质就是血浆中的可溶性纤维蛋白原变成不可溶的

纤维蛋白的过程。

出血的原因也十分复杂,因此,对止血药的研究也应从多方面进行考察。基于此,本研究采用了包括外伤和化学因素等所致的多种出血模型以及醋酸所致血管通透性增加的实验模型,对三七素的止血功效进行一个较为全面评价。针对不同的动物模型本实验采用了不同的阳性对照药物,包括临床常用于手术前给药以减少出血倾向的止血促凝药物立芷雪(注射用血凝酶)^[11-12],以及用于降低毛细血管通透性的阿司匹林^[9,13]。

注射用三七素通过静脉注射预先给予实验动物后,针对各出血模型均表现出优良的促凝止血作用。除可明显减少家兔外伤性肝损伤模型的出血时间和减少出血量,缩短大鼠肠系膜动脉破损的出血时间以及减轻由乙醇-HCl 引起的化学损伤性小鼠胃出血指数,显示出良好的针对内脏出血的促凝作用外,该药物还具有很明显降低毛细血管通透性的作用。另有相关研究表明三七素给予小鼠腹腔注射后可缩短自眼眶采出血液的凝固时间^[14]。注射用三七素不仅止血促凝效果良好,起效也很快,且单次给予即可呈现。由此可以推测注射用三七素应用于临床手术止血具有良好前景。进一步的机制研究还发现三七素呈现出缩短家兔凝血酶原时间(PT)的作用。此外,对于纤溶系统也有明显的影响。在实验条件下,三七素对于纤溶酶原激活物(t-PA)的作用与空白对照氯化钠注射液相似,但给予氯化钠注射液的家兔血中纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)的变化随着时间的延续表现为明显的降低($P<0.05$),而给予了注射用三七素的动物 PAI-1 随时间推移而降低的趋势则非常不明显。由此可推测三七素给予动物静脉注射后的止血作用不仅表现在促进凝血方面,而且还可能在很大程度上抑制了纤溶的过程。

参考文献:

[1] 何晶. 三七的药理作用及研究进展[J]. 天津医药,2004,16(5):58-60.

- [2] HUANG L F, SHI H L, GAO B, et al. Decichine enhances hemostasis of activated platelets via AMPA receptors[J]. *Thromb Res*,2014,133(5):848-854.
- [3] 赵日秋,舒斌,林娜,等. 注射用三七素对 SD 大鼠神经系统的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(1):252-255.
- [4] 夏鹏国,张顺仓,梁宗锁,等. 三七化学成分的研究历程和概况[J]. 中草药,2014,45(17):2564-2570.
- [5] 宋丽丽,张玉萍. HPLC-ELSD 法测定三七中三七素的含量[J]. 北京中医药,2010,29(3):216-217.
- [6] MATSUOKA T, HILDRETH J, WISNER D H. Liver injury as a model of uncontrolled hemorrhagic shock: resuscitation with different hypertonic regimens [J]. *J Trauma*, 1995,39(4):674-680.
- [7] MALAIRAJAN P, GOPALAKRISHNAN G, NARASIMHAN S, et al. Anti-ulcer activity of crude alcoholic extract of *Toona ciliata* Roemer (heart wood)[J]. *Journal of ethnopharmacology*,2007,110(2):348-351.
- [8] 徐项桂,王坚,王学庆,等. 脑室注射 GABA 对小鼠实验性胃溃疡及其粘液屏障的影响[J]. 南京大学学报(自然科学版),1995(3):5.
- [9] 李国辉,贾鹰珏,孔焕宇,等. 单味黄连及其在复方中的量效关系实验研究[J]. 中国药学杂志,2010,45(13):987-990.
- [10] 孟志云,窦桂芳,刘敏霞,等. 纤维蛋白胶干粉对大鼠出血模型的止血作用 [J]. 军事医学科学院院刊,2002,26(1):51-53.
- [11] 杨威,曾琳玲,王茜莎,等. 注射用凝血酶对新西兰兔出血时间及凝血功能的影响 [J]. 中国药房,2007,18(13):981-983.
- [12] 蔡雪峰,伍三兰. 围手术期止血药的合理应用[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(14):1225-1228.
- [13] 符布清,王友顺,鲁思文,等. 硫芥对大鼠止血和凝血功能的影响[J]. 南京军医学院学报,2001,23(4):227-229.
- [14] 王珍,杨靖亚,宋书杰,等. 三七素对凝血功能的影响及止血机制[J]. 中国新药杂志,2014(3):356-359.