

· 专家共识 ·

三七总皂苷制剂临床应用中国专家共识

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
《三七总皂苷制剂临床应用中国专家共识》编写组

1 前言

三七具有散瘀止血、消肿定痛的功效,相关文字记载首见于明代异远真人的《救伤秘旨跌损妙方》^[1],其中记载“参三七”组方 40 条,广泛用于治疗外伤出血等疾病。明代李时珍在《本草纲目》^[2]中指出三七具有“止血、散血、定痛”的功效,清代赵学敏在《本草纲目拾遗》^[3]中补充记载了三七的补益作用,认为“人参补气第一,三七补血第一”。目前已从三七中分离、提取、鉴定出了百余种化合物,基本阐明了三七中主要化合物的结构组成,其中三七总皂苷(Panax notoginseng saponins, PNS)是三七的主要有效成分。

目前临床常用的三七总皂苷制剂以口服制剂和注射制剂为主,包括血塞通软胶囊、血塞通滴丸、血塞通颗粒、血塞通分散片、血塞通片、血栓通胶囊、血塞通注射液、注射用血塞通(冻干)、血栓通注射液、注射用血栓通(冻干)等,在心脑血管疾病、呼吸系统疾病、泌尿系统疾病、消化系统疾病等的治疗中发挥着重要作用。三七总皂苷的相关研究论文已发表 6 700 余篇,并先后入选《中国急性缺血性脑卒中中西医结合急诊诊治专家共识》^[4]《高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识》^[5]《脑血管健康管理及脑卒中早期预防专家共识》^[6]等多个专家共识。为系统梳理和总结三七总皂苷制剂的研究成果,指导临床医生更加规范、合理、安全、有效的应用三七总皂苷制剂,特编写本共识。

2 三七总皂苷制剂的物质基础及药代动力学特征

20 世纪 70 年代,昆药首次分离出三七总皂苷中间体并应用于临床,三七总皂苷主要成分含三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、Re、Rb1、Rd。制剂主要分为

口服和注射两种。口服制剂主要有血塞通软胶囊、血塞通滴丸、血塞通颗粒、血塞通片和血栓通胶囊等,《中华人民共和国药典》2020 版规定制剂含三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、Re、Rb1、Rd 分别不少于 5%、25%、2.5%、30%、5%,且上述 5 种皂苷在口服制剂中总量不得低于 75%,在注射制剂中总量不得低于 85%^[7]。注射制剂主要有注射用血塞通(冻干)及血栓通注射液等,其相对含量比,经指纹图谱测定,血塞通为 Rg1-R1-Re-Rb1-Rd(20:5:2.5:30:6),Rg1+R1+Re>27.5%,血栓通为 Rg1-R1-Re-Rb1-Rd(28:6:4:22:5),Rg1+R1+Re>38%^[8]。经超高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱联用技术(UPLC-Q-TOF/MS)法检测,血塞通注射液总离子流图中共显示出 55 个流出峰^[9]。

在口服制剂中,药代动力学研究发现予比格犬口服血栓通胶囊 111.8 mg/kg 后,主要药动学参数分别为:血药浓度-时间曲线下面积(area under the concentration time curve, AUC)_{0→t}(39.17±3.89) mg·L⁻¹·h⁻¹,滞后时间(0.45±0.18) h,达峰时间(0.74±0.17) h,清除率(3.84±0.24) L·kg⁻¹·h⁻¹^[10]。在注射制剂中,药代动力学研究发现以 Rg1 为指标,血塞通注射液静脉注射后在兔体内药代动力学过程符合二室开放模型,分布半衰期 T_{1/2α} 为 7.66 min,消除半衰期 T_{1/2β} 为 30 min,说明该注射液在血中分布和消除过程较迅速,120 min 时未能检测出 Rg1^[11]。

3 三七总皂苷制剂的作用机制研究

3.1 改善心血管疾病的作用机制

3.1.1 保护血管内皮 注射用血塞通(冻干)可抑制过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡、降低细胞 PI 阳性率 R3(晚期凋亡)和 Annexin V 阳性率 R5(早期凋亡),机制与抑制 hsa-miR-146b-5p 的升高以抗内皮细胞氧化损伤有关^[12];可通过下调 Caspase-3 表达与上调 Bcl-2 基因来抑制过氧化氢诱

通讯作者:陈可冀, Tel: 010-62860894, E-mail: kjchenvip@

163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210828.058

导的大鼠血管内皮细胞凋亡^[13]；同时能提高一氧化氮（nitric oxide, NO）水平、提高内皮型一氧化氮合酶活性、降低内皮素-1水平、改善2型糖尿病大鼠内皮依赖的舒张功能^[14]。血栓通胶囊具有促进氧糖剥夺/复氧致人脐静脉血管内皮细胞（human umbilical vein endothelial cell, HUVEC）损伤模型内皮细胞紧密连接形成的作用，机制与降低电阻值，抑制内皮细胞渗透性增加，促进内皮细胞间紧密连接蛋白形成有关^[15]。

3.1.2 促进血管新生与抑制血管重构 血塞通软胶囊可促进大鼠缺血心肌血管新生，其机制与促进血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子 β 、胰岛素样生长因子-1的表达有关^[16]。血栓通注射液促进局灶性血管新生，机制与激活核因子NF-E2相关因子-血管内皮生长因子（nuclear factor erythroid 2-related factor-vascular endothelial growth factor, Nrf2-VEGF）通路相关^[17]。血塞通胶囊对溶血磷脂酸诱导的血管平滑肌细胞增殖导致的血管重构有拮抗作用，作用机制与抑制DNA合成、阻止细胞进入S期有关^[18]。

3.1.3 改善血液流变学和凝血功能 血塞通滴丸具有降低高、中、低切全血黏度，降低红细胞聚集性及抗血栓与溶栓作用^[19]。血栓通胶囊具有抑制血小板活化的作用^[20]，其机制与其抑制血管细胞黏附分子-1的表达和血栓素B₂的释放相关^[21]。血栓通注射液可通过抑制血小板聚集，改善血流状态及抑制机械力离子通道蛋白piezol的表达以发挥抗血栓作用，并可通过缩短活化部分凝血活酶时间和凝血酶原时间，升高血小板计数、蛋白C和抗凝血酶Ⅲ的含量及降低肿瘤坏死因子以拮抗脂多糖诱导的弥散性血管内凝血^[22,23]。血塞通注射液和血栓通注射液均具有抗凝血酶作用，其抗凝血酶活性分别为6.9~13.6 U/mL和4.6~9.8 U/mL^[24]。

3.1.4 抗心肌缺血缺氧及缺血再灌注损伤 血塞通分散片可以降低心肌耗氧量，降低外周血管阻力，改善血液循环，进而改善心肌缺血^[25]。血栓通胶囊可减少心肌缺血模型大鼠心肌梗死范围，降低血清乳酸脱氢酶（lactic dehydrogenase, LDH）、肌酸激酶（creatine kinase, CK）及肌酸激酶同工酶MB（creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB），促进血栓溶解，抑制血小板聚集，进而缓解心肌缺血性损伤^[26]。一项针对血栓通注射液的网络机制研究发现其主要成分可通过调控炎症、黏附、细胞增殖、凋亡和能量供应等不同途径发挥抗心肌梗死作用^[27]。血塞通注射

液能剂量依赖性地提高丙酮酸脱氢酶、Na⁺-K⁺-ATP酶、Ca₂⁺-Mg₂⁺-ATP酶活性，升高细胞内ATP和乙酰辅酶A含量，降低丙酮酸水平，通过上调丙酮酸脱氢酶介导的有氧代谢减轻心肌损伤，并可通过多途径发挥抗缺血/再灌注损伤的心肌保护作用^[28]。血塞通注射液可减轻心肌细胞超微结构损伤，抑制Bax蛋白表达，提高Bcl-2/Bax比例以减少缺血再灌注引起的心肌细胞凋亡^[29]。

3.1.5 抑制心肌肥厚 血塞通软胶囊能降低心肌组织TGF- β_1 mRNA、Smad3 mRNA表达，增加Smad7 mRNA表达，降低心肌胶原含量，并能减轻心肌组织的病理损伤，对急性心肌梗死（心梗）后心肌重塑有一定抑制作用^[30]。血塞通注射液可降低血清中CK释放，降低血清及心肌中丙二醛水平，提高超氧化物歧化酶活力，保护心肌组织谷胱甘肽过氧化物酶活性，减少心肌组织胶原含量，减轻心脏重量指数以抑制心肌肥厚，其机制与抗氧化作用相关^[31]。

3.1.6 调节血脂 血塞通软胶囊能调节血脂代谢^[32]，注射用血栓通（冻干）能降低总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平，升高高密度脂蛋白胆固醇水平，并能减轻主动脉内膜病变程度^[33]。

3.2 保护脑组织和神经细胞的作用机制

3.2.1 抗脑缺血缺氧及缺血再灌注损伤 注射用血栓通（冻干）可降低脑梗死体积和肿胀百分比，保护缺血性脑损伤^[34]。血塞通滴丸可抑制血小板聚集、凝血因子及血栓形成，减少大脑中动脉血栓模型大鼠脑梗死范围及脑含水量，改善行为障碍程度，对脑缺血有一定的防治作用^[35]。血塞通分散片能降低慢性脑缺血大鼠脑组织含水量，对慢性脑缺血具有治疗作用^[36]。生物信息学研究发现血塞通软胶囊可调控血管生成，血管形态，神经元生成、分化和新生，神经元信号转导和神经营养因子以保护脑组织和神经细胞^[37]。血栓通注射液能减少脑缺血-再灌注损伤大鼠脑内的伊文思蓝含量，降低脑指数，扩张脑内小血管，延长凝血时间，抑制小鼠体内血栓形成以保护脑组织^[38]。注射用血栓通（冻干）能增加缺氧/复氧损伤Neuro-2a细胞存活率，降低乳酸脱氢酶漏出率，对损伤的神经元有一定保护作用^[39]。血栓通注射液能减轻缺血性脑损伤，改善神经功能，促进局灶性血管新生，减轻脑缺血再灌注损伤^[40]。血塞通注射液能减轻局灶性脑缺血再灌注模型大鼠脑水肿，其机制与抑制细胞间黏附分子-1表达和中性粒细胞浸润以减轻脑梗死区的炎症反应相关，同时对脑缺血再灌注损伤的小胶质细胞炎症反应也具有抑制作用^[41]。

3.2.2 抑制神经细胞凋亡 血塞通注射液可抑制神经再生抑制因子 Lingo-1 mRNA 和蛋白表达, 促进缺糖缺氧受损人骨髓神经母细胞瘤细胞株 (SH-SY5Y) 细胞的存活, 具有抑制凋亡和显著的神经保护作用^[42]。血塞通注射液能缩小脑梗死体积, 改善远期神经功能, 对缺血性卒中有长期的神经保护作用, 其机制可能与抑制神经细胞凋亡有关^[43]。

3.2.3 促进神经细胞再生 血塞通胶囊可显著增加脑缺血再灌注损伤模型大鼠梗死边缘区 5- 溴脱氧尿嘧啶核苷、微管相关蛋白 -2、胶质纤维酸性蛋白、3 型 β 微管蛋白阳性细胞数, 促进梗死脑组织神经干细胞增殖分化和在脑内转移, 参与损伤脑组织的修复、再生和神经功能重建作用^[44]。血塞通胶囊能提高脑梗死大鼠血浆和骨髓中干细胞因子水平和 CD117 阳性细胞数, 降低血浆和骨髓中 CD54 和 CD106 阳性细胞数以动员骨髓间充质干细胞, 通过外周循环从骨髓流向缺血部位, 启动组织再生以改善神经功能^[45]。

3.3 保护肾组织的作用机制 血栓通注射液可降低肾组织氧化水平, 抑制细胞凋亡, 减少糖基化终产物受体的表达水平, 减轻炎症反应, 抑制肾纤维化, 减轻肾脏病理变化, 改善糖尿病引起的肾损伤^[46,47]。血栓通注射液对肾缺血再灌注损伤有明显保护作用, 机制与直接清除自由基, 提高琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶活性, 升高血清降钙素基因相关肽水平, 降低钙超载, 以减轻线粒体损伤有关^[48]。注射用血栓通 (冻干) 可抑制 TNF- α 诱导的肾小球系膜细胞增殖, 抑制肾小管间质细胞表型转化, 降低血小板生长因子, 显著改善慢性肾缺血引起的肾间质纤维化^[49,50]。

3.4 其他 注射用血栓通 (冻干) 能降低糖尿病视网膜病变大鼠 α 平滑肌肌动蛋白和结缔组织生长因子, 抑制炎症和凋亡, 上调紧密连接蛋白表达, 抑制糖基化终产物的产生, 减轻糖尿病视网膜病变^[51]。注射用血栓通 (冻干) 对下肢缺血再灌注所造成的损伤具有一定保护作用^[52]。血塞通注射液可降低肠黏膜组织炎症水平, 增加肠蠕动, 有效地减轻缺血再灌注损伤所致的肠屏障功能障碍^[53]。血塞通注射液能抑制人前列腺癌 PC-3 细胞增殖和迁移活性, 抑制增殖细胞核抗原, 抑制多种细胞的增殖骨髓瘤细胞, 与阿霉素的联合使用可协同上调 Bcl-2 mRNA 的表达和下调 Bax mRNA 的表达以抑制多发性骨髓瘤细胞增殖^[54]。血塞通胶囊能增加外周血和骨髓中的 CD117⁺ HSC 和干细胞因子以促进造血干细胞生新血功能^[55]。同时注射用血栓通 (冻干) 能有效减轻顺铂所致的肾

损伤, 降低肾组织氧化水平, 减轻肾脏病理变化^[56]。

4 三七总皂苷制剂的临床研究

4.1 治疗心血管疾病的临床研究

4.1.1 冠心病心绞痛 一项纳入 38 个随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 包含 4 074 例冠心病不稳定型心绞痛患者的 Meta 分析结果显示, 在常规基础治疗上加用血栓通 (冻干粉) 注射液在冠心病不稳定性心绞痛临床综合有效率、心绞痛症状有效率、心电图改善有效率、硝酸甘油停减率、心绞痛发生次数、心绞痛持续时间及实验室指标高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、纤维蛋白原的改善方面, 均优于单独常规基础治疗^[57]。一项 RCT 将 199 例冠心病稳定型心绞痛患者随机分为 3 组, 试验组给予注射用血塞通 (冻干), 阳性对照组给予灯盏细辛注射液, 安慰剂组给予氯化钠注射液, 结果显示试验组改善心绞痛总有效率为 95%, 显著高于阳性对照组 (71.88%) 和安慰剂组 (44.78%)^[58]。一项纳入 13 个 RCT 包含 967 例冠心病心绞痛患者的 Meta 分析结果显示, 常规治疗联用血塞通注射液组改善症状和心电图的总有效率均明显高于常规治疗组^[59]。一项纳入 6 个 RCT 包含 716 例不稳定型心绞痛患者的 Meta 分析结果显示, 血塞通软胶囊在改善不稳定心绞痛患者心电图、减轻心绞痛症状、减少心绞痛发作频率和持续时间等方面具有良好的疗效^[60]。

4.1.2 急性心肌梗死 一项纳入 120 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的 RCT 中, 对照组予经皮冠状动脉介入治疗, 试验组在对照组的基础上予血塞通注射液治疗, 治疗后试验组 CK-MB、肌钙蛋白 T (troponin T, cTnT)、hs-CRP、B 型钠尿肽、左室舒张末期内径、心肌梗死溶栓治疗实验 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 血流分级、左心室射血分数等改善程度均优于对照组, 结果显示血塞通注射液联合经皮冠状动脉介入术能有效改善患者心肌供血, 减轻炎症反应, 改善患者心功能^[61]。一项纳入 112 例 ST 段抬高心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者的 RCT 结果显示, 经皮冠状动脉介入治疗术前给予血塞通注射液可显著改善 STEMI 患者心肌供血, 降低炎症因子水平, 减轻心肌损伤, 改善心功能^[62]。

4.2 治疗神经系统疾病的临床研究

4.2.1 缺血性脑卒中 一项多中心 RCT 将 282 例脑梗死恢复期患者随机分为 4 组, 观察组予注射用血塞通 (冻干) 400 mg, 低剂量组予注射用血塞通 (冻

干) 200 mg, 阳性对照组予灯盏细辛注射液, 安慰剂组予氯化钠注射液, 结果显示与其他各组比较, 观察组能明显改善下肢不遂、口舌歪斜、舌强言謇或不语、偏身麻木、头痛、头晕、唇色紫暗症状^[63]。一项纳入 23 个 RCT 包含 2 196 例急性脑梗死患者的 Meta 分析结果显示, 血塞通注射液联合西药常规治疗在改善临床总有效率、神经功能缺损评分及血浆黏度方面优于单纯西药治疗组^[64]。一项 RCT 将 124 例腔隙性脑梗死患者随机分为两组, 对照组予西药常规治疗, 试验组在常规治疗的基础上予血栓通注射液治疗, 结果显示试验组总有效率、神经功能缺损评分及认知功能改善程度均明显优于对照组^[65]。

4.2.2 出血性脑卒中 一项 RCT 将 63 例急性脑出血患者随机分为两组, 对照组予常规西药加氯化钠注射液, 试验组予常规西药加血栓通注射液, 结果试验组卒中评分、血肿量及炎症因子较对照组明显减少, 表明血栓通注射液可减轻炎症反应, 促进血肿吸收及神经功能恢复^[66]。一项 RCT 将 138 例小到中量高血压性脑出血患者按不同治疗时间分组, 对照组给予常规治疗, 治疗组在第 7 天常规治疗的基础上给予三七总皂苷治疗, 发现三七总皂苷可以促进血肿吸收, 降低 hs-CRP 水平, 促进神经功能缺损恢复, 且三七总皂苷治疗脑出血早期使用比晚期使用更有利^[67]。

4.2.3 短暂性脑缺血发作 多项 RCT 结果显示三七总皂苷制剂能够降低短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 患者的发作频率和持续时间, 稳定和改善了颈动脉粥样硬化斑块, 减少微血栓数量和缺血性事件发生率^[68-70]。多项 RCT 研究显示, 注射用三七总皂苷制剂联合西药常规治疗能够扩张脑血管, 增加脑血流量, 改善血液流变学, 且疗效优于单纯西药常规治疗^[71, 72]。

4.3 治疗糖尿病及并发症的临床研究

4.3.1 2 型糖尿病 一项纳入 130 例 T2DM 合并左室舒张功能减退患者的 RCT 研究结果显示血塞通软胶囊能明显抑制患者糖代谢异常, 改善左室舒张功能, 提高运动耐力, 机制可能与降低血液黏稠度、改善血流动力学及抑制血小板激活有关^[73]。

4.3.2 糖尿病周围神经病变 一项纳入 19 个 RCT 包括 1 625 例糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 患者的 Meta 分析结果显示血栓通注射液联合西医常规治疗可提高 DPN 总有效率, 疗效明显优于单纯西医常规治疗, 并可明显提高正中神经的感觉、运动神经传导速度及治

疗总有效率^[74]。一项 RCT 结果显示在常规治疗的基础上加用血塞通软胶囊治疗 DPN 患者的总有效率为 89.6%, 显著优于单纯常规治疗^[75]。

4.3.3 糖尿病肾病 针对糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 患者, 一项 RCT 结果显示常规西药治疗联合血塞通注射液在血糖控制方面优于单纯西药组, 能明显改善糖化血红蛋白及血液黏稠度, 并具有保护肾小球和肾小管的功能^[76]。一项纳入 80 例 DN 的 RCT 研究结果表明血塞通注射液能明显改善患者血液流变学和凝血指标, 并能降低患者的微量白蛋白排泄量^[77]。

4.4 治疗周围血管疾病的临床研究

4.4.1 视网膜静脉阻塞 一项纳入 132 例视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 患者的多中心 RCT 结果显示注射用血塞通 (冻干) 可明显改善患者最佳矫正视力^[78]。一项纳入 130 例 RVO 患者的 RCT 结果显示注射用血栓通 (冻干) 能够有效治疗 RVO, 提高患者的视力和生活质量, 改善视野、中医证候及胸胁胀痛、精神抑郁、烦躁失眠症状等情况^[79]。一项 RCT 将 90 例 RVO 患者随机分为两组, 对照组予西医常规治疗, 试验组予西医常规治疗联合血栓通胶囊, 治疗后试验组总有效率为 95.6%, 黄斑水肿完全消退率为 67.4%, 明显高于对照组, 且可改善血液流变性, 加快血栓溶解, 改善黄斑水肿及视网膜循环状态, 视力起效时间更快^[80]。

4.4.2 下肢深静脉血栓 一项 RCT 将 182 例急性下肢深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 患者随机分为两组, 对照组予低分子肝素钙, 试验组予低分子肝素钙联合血栓通注射液, 治疗后试验组总有效率为 92.31%, 明显高于对照组的 75.82%, 结果表明血栓通注射液能改善患者的凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、血小板计数 (platelet, PLT), 降低血液黏稠度^[81]。一项 RCT 将 112 例拟行全髋关节置换术患者随机分为两组, 试验组予血栓通注射液, 对照组予低分子肝素钠针剂对可能发生的 DVT 进行预防, 治疗后试验组深静脉血栓发生率为 27.58%, 对照组深静脉血栓发生率为 24.07%, 结果表明血栓通注射液防治髋关节置换术后 DVT 可获得与西药低分子肝素钠近似的疗效和安全性^[82]。

4.4.3 动脉硬化闭塞症 一项纳入 10 个 RCT 包括 1 032 例动脉硬化闭塞症 (arteriosclerosis obliterans, ASO) 患者的 Meta 分析显示血栓通联合

前列地尔治疗 ASO 与单纯应用前列地尔比较, 临床有效率更高, 下肢动脉硬化程度包括踝肱指数、趾肱指数及最大行走距离改善更加明显^[83]。一项 RCT 结果显示在前列地尔注射液基础上加用血栓通注射液治疗 ASO, 总有效率可达 95.65%, 明显高于单用前列地尔组 82.61%, 且患者踝肱指数、趾肱指数、足背血流量及血流动力学改善程度均优于单用前列地尔注射液组^[84]。

4.5 治疗呼吸系统疾病的临床研究

4.5.1 慢性阻塞性肺病 一项 RCT 将慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 相关肺动脉高压患者随机分为两组, 对照组予常规治疗, 试验组在常规治疗的基础上加用注射用血栓通 (冻干), 结果显示注射用血栓通 (冻干) 能更有效地提高临床疗效, 降低肺动脉压, 改善血气分析^[85]。一项小样本 RCT 将 COPD 加重期患者随机分为两组, 对照组予常规治疗, 试验组在常规治疗的基础上予血栓通注射液, 治疗后试验组总有效率为 95%, 明显高于对照组 80%, 试验组改善第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1)、FEV1/用力肺活量、纤维蛋白原、D-二聚体水平明显优于对照组^[86]。

4.5.2 慢性呼吸衰竭 一项纳入 108 例慢性呼吸衰竭患者的 RCT 结果显示常规治疗联用血栓通注射液能提高动脉血氧分压, 降低动脉血二氧化碳分压, 并能改善血液流变学, 疗效明显优于单纯常规治疗组^[87]。

4.5.3 急性肺栓塞 一项 RCT 将 152 例急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 患者随机分为两组, 对照组予华法林联合低分子肝素口服, 试验组在对照组基础上加血栓通注射液, 治疗后试验组总有效率 91.6%, 缺损肺动脉栓塞数改善率 82.3%, 均明显高于对照组, 结果显示血栓通注射液联合华法林、低分子肝素治疗 APE 较单用华法林联合低分子肝素疗效更好, 安全性相似^[88]。

4.6 治疗消化系统疾病的临床研究

4.6.1 急性胰腺炎 一项 RCT 将急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 患者随机分为两组, 对照组予乌司他丁, 试验组予乌司他丁联合血栓通注射液, 治疗后试验组有效率为 95%, 明显高于对照组, 试验组能明显降低血淀粉酶、尿淀粉酶及血清 IL-2、TNF- α 水平^[89]。另一项 RCT 结果显示常规治疗加用血栓通注射液与单纯常规治疗比较, 可明显缩短 AP 患者腹痛缓解时间和平均住院天数^[90]。

4.6.2 肝纤维化 一项纳入 102 例慢性乙型肝炎

炎患者的 RCT 结果显示, 血栓通注射液可明显改善透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白等肝纤维化指标, 减缓肝纤维化进程^[91]。另一项 RCT 结果显示, 血栓通软胶囊具有恢复肝功能, 抗肝纤维化的作用^[92]。

4.6.3 消化性溃疡 一项 RCT 将 124 例胃溃疡 (gastric ulcer, GU) 患者随机分为 2 组, 对照组予法莫替丁及胶态枸橼酸铋, 治疗组在对照组的基础上予注射用血栓通 (冻干), 结果显示治疗组总有效率 (96.8%) 及幽门螺杆菌转阴率 (93.5%) 均优于对照组 (80.6%, 59.7%)^[93]。

4.7 治疗泌尿系统疾病的临床研究

4.7.1 肾病综合征 一项 RCT 将 82 例肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 患者随机分为两组, 对照组予西药常规治疗, 试验组在常规治疗的基础上加血栓通软胶囊, 治疗后试验组总有效率为 82.9%, 明显优于对照组 63.4%, 结果显示血栓通软胶囊具有改善高血脂、蛋白尿及改善肾功能的作用^[94]。

4.7.2 慢性肾衰竭 一项 RCT 将 60 例慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF) 患者随机分为两组, 对照组予西药常规治疗, 试验组在常规治疗的基础上加血栓通注射液, 结果显示试验组总有效率 71.88%, 明显高于对照组 46.33%, 并能明显改善患者临床症状^[95]。

4.8 其他 一项小样本 RCT 研究结果表明, 血栓通软胶囊通过刺激促红细胞生成素的高表达使癌性贫血患者体内血红蛋白升高, 改善症状, 以发挥对癌性贫血的治疗作用^[96]。一项纳入 215 例胫腓骨骨折伴肢体肿胀患者的 RCT 结果表明血栓通注射液能提高患者有效率, 促进肿胀消退, 联合注射用七叶总皂苷可增加疗效^[97]。一项纳入 124 例股骨颈骨质疏松性骨折人工髋关节置换术后患者的 RCT 结果表明血栓通辅助治疗, 可改善血液流变学及血液高凝状态, 调整骨代谢, 有利于缩短康复进程^[98]。一项 RCT 将 87 例重型脑外伤患者随机分为两组, 对照组予西药常规治疗, 试验组在常规治疗的基础上加用血栓通注射液, 治疗后试验组颅内压、行格拉斯哥昏迷评分及行格拉斯哥预后评分均优于对照组^[99]。一项 RCT 将 50 例突发性耳聋患者随机分为两组, 对照组予西药常规治疗, 试验组在对照组治疗的基础上加血栓通注射液, 治疗后试验组总有效率 81.8%, 对不伴眩晕患者的有效率为 89.2%, 均明显优于对照组^[100]。一项纳入 60 例产后出血患者的 RCT 结果表明血栓通软胶囊对产后止血确有疗效, 并可促进子宫复旧, 减少产

后恶露,加速产妇产后恢复^[101]。

5 三七总皂苷制剂的安全性证据

一项血栓通注射液上市后安全性监测与再评价研究共纳入来自 7 个省 33 家医院的 30 884 例患者,结果表明血栓通注射液药品不良反应发生率为 4.14%,常见的临床表现依次为皮肤及其附件损害(52.97%)、全身损害(9.32%)、中枢和周围神经系统损害(8.90%),A 型不良反应占 95.49%,41.41% 不良反应发生在接受血栓通注射液治疗后 24 h 内,25.78% 的不良反应发生在治疗后 2~4 天,其 86.72% 不良反应多为中度反应,关于不良反应的主要处置方式,其中 54.69% 为停药和对症治疗^[102]。一项纳入 79 家医疗机构包括 30 097 例患者的前瞻性、多中心、大样本针对注射用血塞通(冻干)上市后安全性的医院集中监测研究发现不良反应总体发生率为 0.13%,属偶见级别,其中轻度不良反应占 95%,中度不良反应占 5%,不良反应症状消失者占不良反应总例数的 85%,症状缓解者占不良反应人数的 15%,结果表明注射用血塞通(冻干)在临床使用情况下相对安全,不良反应属偶见级别,且程度轻微,预后良好^[103]。一项纳入 36 个 RCT 包括 3 874 例患者针对血塞通注射液临床应用安全性的 Meta 分析显示当对照组使用常规治疗时,治疗组和对照组的不良反应发生率无明显区别,使用剂量在 500~600 mg 时,治疗组的不良反应发生率明显高于对照组,其不良反应主要为皮疹、咽干、头痛、心慌等^[104]。一项从全国 42 家中心纳入 30 008 例患者的大样本多中心真实世界研究评价注射用血塞通(冻干)临床应用的安全性,结果显示药品不良事件和不良反应的发生率分别是 0.5% 和 0.33%,其中最常见不良事件是皮肤和附件的损伤(47.66%),多数不良反应为 B 型(62.62%),发生于静脉注射后 24 h 内;多元 logistic 回归分析显示医院的医疗水平、高血压、溶剂类型是不良反应发生的主要危险因素。研究结果显示注射用血塞通(冻干)耐受性好,在真实世界中对患者有良好的安全性^[105]。

6 三七总皂苷制剂的临床应用推荐意见

6.1 推荐应用三七总皂苷制剂治疗心血管疾病 包括冠心病心绞痛、急性心肌梗死,中医辨证属瘀血阻滞型。

应用提示:三七总皂苷和阿司匹林二者同时使用时,表观渗透系数值显著增加,同时三七总皂苷可以增强阿司匹林的肠黏膜吸收、抑制阿司匹林在肝细胞中的水解活性,对阿司匹林诱导的胃肠道损伤具有保

护作用。

6.2 推荐应用三七总皂苷制剂治疗神经系统疾病 包括缺血性脑卒中、出血性脑卒中、短暂性脑缺血发作,中医辨证属瘀血阻滞型。

应用提示:缺血性脑卒中急性期常规西药联合注射用三七总皂苷制剂可改善缺血性脑卒中急性期脑水肿,改善患者神经功能缺损,提高临床总有效率;恢复期给予常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,疗效好,安全性较高。出血性脑卒中急性期给予常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,可抑制脑出血后炎症反应,从而促进血肿吸收,缓解脑水肿,改善脑出血患者神经功能,早期应用比晚期应用更有利。短暂性脑缺血发作常规西药联合注射用三七总皂苷制剂可扩张脑血管,增加脑血流量,缓解期口服三七总皂苷制剂能够降低短暂性脑缺血发作频率和持续时间。

6.3 推荐应用三七总皂苷制剂治疗糖尿病及并发症 包括 2 型糖尿病、糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病,中医辨证属瘀血阻滞型。

应用提示:2 型糖尿病常规西药联合口服三七总皂苷制剂,可改善糖代谢。糖尿病周围神经病变常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,可明显提高正中神经的感觉、运动神经传导速度。糖尿病肾病常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,可保护肾小球和肾小管的功能,降低患者尿微量白蛋白排泄量。

6.4 推荐应用三七总皂苷制剂治疗周围血管疾病 包括视网膜静脉阻塞、下肢静脉栓塞、动脉硬化闭塞症,中医辨证属瘀血阻滞型。

应用提示:视网膜静脉阻塞常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,可改善患者最佳矫正视力。下肢深静脉血栓常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,能改善患者的血液流变性,降低血液黏稠度。动脉硬化闭塞症常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,可改善踝肱指数、趾肱指数及最大行走距离。

6.5 推荐应用三七总皂苷制剂治疗呼吸系统疾病 包括慢性阻塞性肺病、慢性呼吸衰竭、急性肺栓塞,中医辨证属瘀血阻滞型。

应用提示:慢性阻塞性肺病常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,可降低患者肺动脉压,改善血气分析及肺功能。慢性呼吸衰竭常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,能提高动脉血氧分压,降低动脉血二氧化碳分压,并能改善血液流变性。急性肺栓塞常规西药联合注射用三七总皂苷制剂疗效更好。

6.6 推荐应用三七总皂苷制剂治疗消化系统疾病 包括急性胰腺炎、肝纤维化、胃溃疡,中医辨证

属瘀血阻滞型。

应用提示:急性胰腺炎常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,可降低血淀粉酶、尿淀粉酶及血清炎症因子水平,缩短患者腹痛缓解时间。肝纤维化常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,能改善肝纤维化指标,减缓肝纤维化进程。胃溃疡常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,可提高幽门螺杆菌转阴率。

6.7 推荐应用三七总皂苷制剂治疗泌尿系统疾病 包括肾病综合征、慢性肾衰竭,中医辨证属瘀血阻滞证。

应用提示:肾病综合征常规西药联合口服三七总皂苷制剂,可改善高血脂、蛋白尿及肾功能。慢性肾衰竭常规西药联合注射用三七总皂苷制剂,能改善患者临床症状。

6.8 三七总皂苷制剂对癌性贫血、骨折、重型脑外伤、突发性耳聋及产后出血等疾病的瘀血阻滞型也具有一定的疗效,但尚缺乏高水平的循证证据支持。

7 使用注意

根据现有证据,建议医护人员在用药前应详细询问患者的过敏史,必要时做皮肤过敏试验,对所含成分过敏者禁用,过敏体质者慎用;严格掌握三七总皂苷制剂的临床适应症;严格按照药品说明书规定的用法、用量给药;避免药物的同瓶配伍;告知患者可能存在的用药风险,密切监测老年患者等特殊人群用药以减少严重不良反应的发生。用药过程中一旦出现皮疹、咽干、头痛、心慌等症状,应建议停药,密切观察病情变化,予以积极处理。

利益冲突: 无。

专家组组长: 陈可冀 中国科学院院士(中国中医科学院西苑医院)

专家组成员(按姓氏拼音排序): 白宏英(郑州大学第二附属医院)、陈志刚(北京中医药大学东方医院)、陈颖(长春中医药大学附属医院)、陈伯钧(广东省中医院)、陈康宁(陆军军医大学第一附属医院)、常静玲(北京中医药大学东直门医院)、崔秀明(昆明理工大学)、楚兰(贵州医科大学附属医院)、杜守颖(北京中医药大学)、杜怡峰(山东省立医院)、邓悦(长春中医药大学附属医院)、丁邦晗(广东省中医院)、丁里(云南省第一人民医院)、冯丽莎(天津市中医药研究院附属医院)、高颖(北京中医药大学东直门医院)、高学文(内蒙古自治

区人民医院)、高小平(湖南省人民医院)、郭军红(山西医科大学第一医院)、过伟峰(江苏省中医院)、韩祖成(陕西省中医医院)、郝玉明(河北医科大学第二医院)、柯开富(南通大学附属医院)、林谦(北京中医药大学东直门医院)、李显筑(黑龙江省中医药科学院)、梁春(上海长征医院)、林亚明(云南省中医院)、刘春风(苏州大学附属第二医院)、刘晓云(河北医科大学第二医院)、刘开祥(桂林医学院附属医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、刘莉(黑龙江中医药大学附属第一医院)、楼小亮(南昌大学第四附属医院)、李红燕(新疆维吾尔自治区人民医院)、李敬伟(南京鼓楼医院)、李荣(广州中医药大学第一附属医院)、李新毅(山西省白求恩医院)、李易(云南省中医院)、刘建和(湖南中医药大学第一附属医院)、孟凡吉(哈尔滨医科大学附属第四医院)、欧阳焱(中国医科大学附属第一医院)、庞洪波(芜湖市第二人民医院)、曲森(首都医科大学附属北京宣武医院)、曲鹏(大连医科大学附属第二医院)、任惠(昆明医科大学第一附属医院)、孙晓波(中国医学科学院药用植物研究所)、沈阿灵(福建中医药大学)、孙西庆(山东省中医院)、苏志伟(河北省中医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)、汤永红(南华大学附属南华医院)、吴宗贵(上海长征医院)、吴波(四川大学华西医院)、吴晓牧(南昌大学第一附属医院)、王小珊(南京医科大学附属脑科医院)、王丽华(哈尔滨医科大学附属第二医院)、王磊(广东省中医院)、王爱梅(山西中医药大学附属医院)、王新志(河南中医药大学第一附属医院)、徐浩(中国中医科学院西苑医院)、徐春风(北京中西医结合医院)、徐慧梅(黑龙江省中医药科学院)、徐运(南京鼓楼医院)、许予明(郑州大学第一附属医院)、夏磊(周口市中心医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、杨洪军(中国中医科学院医学实验中心)、姚魁武(中国中医科学院眼科医院)、叶小汉(东莞市中医院)、杨新玲(新疆医科大学第二附属医院)、姚志瑞(庆阳市人民医院)、杨谦(陕西省人民医院)、杨东东(成都中医药大学)、余昌胤(遵义医科大学附属医院)、周剑(北京中医药大学东方医院)、张腾(上海中医药大学附属岳阳医院)、赵军(中国康复研究中心)赵兴胜(内蒙古自治区人民医院)、赵建军(长春中医药大学附属医院)、赵德喜(长春中医药大学附属医院)、张齐龙(江西省胸科医院)、张敏州(广东省中医院)、张敏(重庆市急救医疗中心)、张兆辉(武汉大学中南医院)、周盛年(山东大学齐鲁医院)、周东(四川大

华西医院)、邹国良(成都中医药大学)

执笔人:付长庚(中国中医科学院西苑医院)、龙霖梓(中国中医科学院西苑医院)、于子凯(中国中医科学院西苑医院)、刘龙涛(中国中医科学院西苑医院)

参 考 文 献

- [1] 清·赵廷海辑,明·异远真人著.救伤秘旨跌损妙方[M].上海:上海科学技术出版社,1982:11-13.
- [2] 明·李时珍.本草纲目(校点本第二册)[M].北京:人民卫生出版社,1977:110-112.
- [3] 清·赵学敏.本草纲目拾遗[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1983:67-69.
- [4] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会.中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识[J].中华危重病急救医学,2018,30(3):193-197.
- [5] 北京市中西医结合学会神经科专业委员会.高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识[J].中国全科医学,2016,19(30):3641-3648.
- [6] 《中华健康管理学杂志》编辑委员会,中华医学会健康管理学分会,全国脑血管病防治研究办公室.脑血管健康管理及脑卒中早期预防专家共识[J].中华健康管理学杂志,2017,11(5):397-407.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].2020版,北京:中国医药科技出版社,2020:411-412.
- [8] 傅萍,刘仲义.指纹图谱测定注射用血栓通、血栓通注射液及注射用血脉通的化学成分[J].华西药理学杂志,2007,22(1):76-78.
- [9] 赵一懿,郭洪祝,陈有根,等.UPLC-Q-TOF/MS法快速分析血栓通、血栓通注射液化学成分[J].中成药,2017,39(6):1217-1222.
- [10] 秦艳娥,刘华钢,赖玲,等.三七总皂苷肠溶胶囊在比格犬体内的药代动力学[J].中国药理学与毒理学杂志,2012,26(1):94-98.
- [11] 王艳萍,孟庆彪,王伟东,等.血栓通注射液药代动力学研究[J].中国药房,2002,13(3):16-17.
- [12] 王阶,滕菲,段练,等.血栓通调节miRNA-146影响内皮细胞凋亡的干预作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(19):6-10.
- [13] 李响,吴振起,马雪涛,等.注射用血栓通对大鼠血管内皮细胞凋亡机制的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(7):1137-1139.
- [14] 张贺芳,蔡志刚,张庚良,等.注射用血栓通对2型糖尿病大鼠血管内皮功能的保护作用[J].中国老年学杂志,2012,32(4):780-781.
- [15] 杨爱玲,武汀,张天睿,等.血栓通胶囊对氧糖剥夺/复氧致HUVEC细胞紧密连接损伤的改善作用[J].中国比较医学杂志,2018,28(2):7-11,32.
- [16] 王振涛,韩丽华,朱明军,等.血栓通软胶囊促梗梗后大鼠缺血心肌血管新生作用及对相关生长因子影响的研究[J].中国药师,2006,9(3):195-197.
- [17] Guo H, Adah D, James PB, et al. Xueshuantong injection (lyophilized) attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by the activation of Nrf2-VEGF pathway[J]. Neurochem Res, 2018, 43(5): 1096-1103.
- [18] 王阶,付莹坤,方素萍,等.血府逐瘀胶囊、血栓通胶囊对溶血磷脂酸诱导的血管平滑肌细胞增殖的影响[J].中国中医药信息杂志,2009,16(3):24-26.
- [19] 陈云华,张硕峰,孙建宁,等.血栓通滴丸抗大鼠血栓形成及溶栓作用的实验研究[J].中国中药杂志,2007,32(3):253-256.
- [20] Han SX, Chen Y, Wang JY, et al. Anti-thrombosis effects and mechanisms by Xueshuantong Capsule under different flow conditions[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 35.
- [21] 韩淑娴,陈影,张倩,等.流动条件下血栓通胶囊抗血小板黏附的分子药理学机制研究[J].中国中药杂志,2017,42(2):341-346.
- [22] 刘蕾,丁世兰,陈影,等.注射用血栓通抑制血栓形成及其对血流状态影响的研究[J].中国中药杂志,2020,45(10):2446-2453.
- [23] 黄振华,朱玮玮,林熙,等.血栓通注射液对LPS诱导的兔弥散性血管内凝血的拮抗作用[J].中国病理生理杂志,2013,29(4):682-687.
- [24] 曲范娜,王一博,张丽英,等.疏血通、血栓通、血栓通注射液的抗凝血酶活性测定及比较[J].药物分析杂志,2014,34(9):1561-1564.
- [25] 张晓青,张阳根.血栓通分散片对心脑血管保护作用的实验研究[J].中国现代医学杂志,2005,15(10):1503-1505.
- [26] 武汀,张硕峰,董世芬,等.血栓通胶囊抗急性心肌缺血和抗血栓形成的作用[J].中国比较医学杂志,2015,25(12):10-14,25.
- [27] Wang LL, Li Z, Zhao XP, et al. A network study of Chinese medicine Xuesaitong Injection to elucidate a complex mode of action with multicomponent, multitarget, and multipathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 652373.
- [28] Zhao XP, Zhang F, Wang Y. Proteomic analysis Reveals Xuesaitong Injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by elevating pyruvate

- dehydrogenase-mediated aerobic metabolism[J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13 (8): 1504–1511.
- [29] 顾国嵘, 黄培志, 童朝阳, 等. 血塞通预处理对心肌梗死再灌注损伤的早期保护作用 [J]. *中国急救医学*, 2005, 25 (4): 264–265.
- [30] 张秀静, 赵海滨, 王帅, 等. 血塞通对 AMI 后心肌重塑及 TGF- β 1/Smads 通路的干预研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2013, 36 (12): 837–840, 872.
- [31] 周俐, 汪秀荣, 周青, 等. 血塞通注射液对大鼠心肌肥厚及氧化应激的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2007, 23 (3): 44–46.
- [32] 赵淑华. 血塞通软胶囊加针刺对脑梗塞患者脂质代谢紊乱的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24 (11): 1040–1041.
- [33] 秦艳娥, 刘华钢, 陆仕华, 等. 三七总皂苷肠溶微丸和三七总皂苷对家兔动脉粥样硬化预防作用比较 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19 (12): 261–264.
- [34] 唐觅, 晏晴艳, 李若愚. 血栓通注射液对暂时性和永久性大鼠脑缺血模型的神经保护作用 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39 (1): 459–465.
- [35] 沈欣, 庄严, 张硕峰, 等. 血塞通滴丸抗局灶性脑缺血的药效学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2002, 27 (1): 60–61.
- [36] 吕小波, 张明泽, 黄春球, 等. 血塞通分散片对慢性脑缺血大鼠的作用及相关机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29 (6): 698–701.
- [37] Liao JQ, Wei BJ, Chen HW, et al. Bioinformatics investigation of therapeutic mechanisms of Xuesaitong Capsule treating ischemic cerebrovascular rat model with comparative transcriptome analysis[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (5): 2438–2449.
- [38] 黎旸, 谭舜, 曾秋敏, 等. 血栓通注射液对实验性大鼠脑缺血 - 再灌注损伤的保护及抗血栓作用 [J]. *中药材*, 2011, 34 (1): 101–103.
- [39] 徐杨杨, 郭虹, 赵蕊, 等. 注射用血栓通及其有效组分对缺氧 / 复氧损伤神经元保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33 (6): 522–525, 534.
- [40] He W, Xu XJ. Attenuation of brain inflammatory response after focal cerebral ischemia/reperfusion with Xuesaitong Injection in rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2006, 12 (3): 203–206.
- [41] 洪倩, 王实, 陈昌秀, 等. 血塞通注射液对体外 OGD/R 损伤的 BV2 细胞炎症反应的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42 (1): 140–145.
- [42] 吴爽, 张海艳, 杨田田, 等. 注射用血塞通对 SH-SY5Y 细胞缺氧糖缺氧损伤模型 Lingo-1 表达的影响 [J]. *中草药*, 2019, 50 (16): 3859–3865.
- [43] Li FF, Zhao HP, Han ZP, et al. Xuesaitong may protect against ischemic stroke by modulating microglial phenotypes and inhibiting neuronal cell apoptosis via the stat3 signaling pathway[J]. *Cns Neuro Disord-Dr*, 2019, 18 (2): 115–123.
- [44] 张金生, 张宝霞, 杜梅梅, 等. 血塞通胶囊对大鼠梗死脑组织自体神经干细胞修复和再生的影响 [J]. *中医杂志*, 2014, 55 (17): 1494–1497.
- [45] Zhang JS, Zhang BX, Du MM, et al. Chinese preparation Xuesaitong promotes the mobilization of bone marrow mesenchymal stem cells in rats with cerebral infarction[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11 (2): 292–297.
- [46] 栗亮, 高原, 王卫娜, 等. 血栓通注射液对糖尿病大鼠早期肾组织氧化应激的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2009, 25 (2): 66–68.
- [47] Wang JX, Li RL, Deng ZY, et al. Xueshuanlong for Injection ameliorates diabetic nephropathy in a rat model of streptozotocin-induced diabetes[J]. *Chin J Physiol*, 2018, 61 (6): 349–359.
- [48] 黄东轩, 郑晓和, 林锦俊, 等. 三七总皂苷对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用及其线粒体机制 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11 (21): 4137–4139.
- [49] 童晔玲, 任泽明, 陈璇, 等. 三七总皂苷对 TNF- α 诱导的肾小球系膜细胞增殖及 MMPs/TIMPs 表达的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34 (6): 820–823.
- [50] 谢纪青, 金建生, 付次双. 三七总皂苷对慢性肾缺血肾间质纤维化的防治作用 [J]. *福建医科大学学报*, 2010, 44 (1): 40–44.
- [51] Li RL, Wang JX, Chai LJ, et al. Xueshuanlong for Injection (lyophilized) alleviates streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26 (11): 825–832.
- [52] 刘继前, 安荣姝, 尚宪荣, 等. 血塞通对兔下肢缺血再灌注自由基信号的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23 (1): 62–64.
- [53] Xu X, Li DX, Gao H, et al. Protective effect of the traditional Chinese medicine Xuesaitong on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (2): 1768–1779.
- [54] 倪晓辰, 赵志红, 仇炜, 等. 三七总皂苷对前列腺癌 PC-3 细胞增殖及迁移的抑制作用 [J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38 (11): 638–641.

- [55] 张宝霞, 张金生, 杜梅梅, 等. 活血化痰方药血塞通胶囊调控 CD117⁺ 造血干细胞“生新血”的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (12): 2341-2344.
- [56] 席加喜, 刘晓霞, 杨玉芳, 等. 血栓通对顺铂肾损伤大鼠的肾功能和氧化指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (10): 263-266.
- [57] 高阳, 吕健, 谢雁鸣, 等. 血栓通(冻干粉)注射液治疗冠心病不稳定性心绞痛随机对照试验的有效性及其安全性系统评价/Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (20): 4366-4378.
- [58] 崔杰, 曹征, 沈娟, 等. 注射用血塞通治疗冠心病稳定性心绞痛临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (2): 47-49.
- [59] 赵勤, 杨晓菁, 胡锐, 等. 血塞通注射液治疗冠心病临床疗效和安全性的系统评价[J]. 中成药, 2014, 36 (12): 2486-2490.
- [60] Yang XC, Xiong XJ, Wang HR, et al. Xuesaitong Soft Capsule (Chinese patent medicine) for the treatment of unstable angina pectoris: a Meta-analysis and systematic review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 948319.
- [61] 刘化进, 乔增勇, 马江伟, 等. 血塞通联合经皮冠状动脉介入术治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死临床研究[J]. 中国心血管病研究, 2018, 16 (8): 749-752.
- [62] 孙晓溪, 胡东旭, 刘洋. PCI 术前应用血塞通注射液对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者相关指标的影响[J]. 中国药房, 2017, 28 (12): 1633-1637.
- [63] 李楠楠, 孟繁兴, 高芳, 等. 注射用血塞通治疗脑梗死恢复期瘀血阻滞证的随机对照研究[J]. 世界中医药, 2019, 14 (2): 395-398.
- [64] Zhang XM, Wu JR, Zhang B. Xuesaitong injection as one adjuvant treatment of acute cerebral infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15 (1): 36.
- [65] 陆吕平, 张国庆, 顾伯林, 等. 中医治疗腔隙性脑梗死认知功能缺损临床分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20 (5): 642-643.
- [66] Gao L, Zhao H, Liu Q, et al. Improvement of hematoma absorption and neurological function in patients with acute intracerebral hemorrhage treated with Xueshuantong[J]. J Neurol Sci, 2012, 323 (12): 236-240.
- [67] 李志刚, 王青松, 张贵斌. 三七总皂苷分期治疗对高血压性脑出血病人血肿及高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15 (13): 1631-1633.
- [68] 史敏, 杨东东, 罗丹青, 等. 注射用血塞通对不同中医证型短暂性脑缺血患者微栓子信号的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23 (10): 1413-1416, 1426.
- [69] 史敏, 杨东东, 罗丹青, 等. 注射用血塞通对 MCA 粥样硬化性血管狭窄伴 MES 阳性 TIA 患者 MES 和血脂水平的影响[J]. 中国药房, 2018, 29 (4): 512-516.
- [70] 薛庆华, 武能坤, 李鹏, 等. 血栓通联合阿托伐他汀治疗对短暂性脑缺血发作患者颈动脉粥样硬化斑块、血脂及血流变的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36 (4): 1014-1018.
- [71] 苏晴, 史忠, 尹扬光, 等. 血栓通治疗椎-基底动脉供血不足所致眩晕的疗效观察[J]. 西部医学, 2011, 23 (2): 359-360.
- [72] 张慧玲. 血塞通治疗椎基底动脉供血不足的 60 例疗效观察[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 28 (12): 1673-1675.
- [73] 操炎庆, 严宇, 钱立军. 血塞通软胶囊联合比索洛尔治疗 2 型糖尿病合并左室舒张功能减退的疗效及对血液流变学、血小板参数的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27 (11): 1185-1188, 1254.
- [74] 王茜, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于 Meta 分析的血栓通注射剂治疗糖尿病周围神经病变临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25 (9): 549-554.
- [75] 王喜芹. 血塞通软胶囊治疗糖尿病周围神经病 48 例疗效观察[J]. 中国医药导报, 2006, 3 (23): 113.
- [76] 田云龙. 血塞通注射液干预治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (10): 753.
- [77] 邓婷婷, 黄向阳. 血塞通联合格列齐特、二甲双胍治疗糖尿病肾病的效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13 (3): 68-70, 97.
- [78] 郝美玲, 路明, 唐豪, 等. 注射用血塞通(冻干)治疗视网膜中央静脉阻塞瘀血阻滞证的多中心随机双盲对照临床研究[J]. 中国中医眼科杂志, 2019, 29 (5): 351-355.
- [79] 张祝强, 赵磊, 吕林艳, 等. 注射用血栓通(冻干)治疗视网膜中央静脉阻塞的临床疗效研究[J]. 中国中医眼科杂志, 2019, 29 (4): 299-302.
- [80] 卢奕峰, 杨灵萍, 钟绍烤. 血栓通胶囊联合西医治疗视网膜静脉阻塞的效果观察[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32 (6): 1515-1517.
- [81] 兰金耀, 项华明, 樊晓明, 等. 低分子肝素钙联合血栓通治疗急性下肢深静脉血栓的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (5): 1193-1196.
- [82] 蔡桦, 李钊, 邓森. 中西药预防人工髋关节术后深静脉血栓形成的临床对照观察[J]. 中国矫形外科杂志,

- 2011, 19 (19): 1585-1588.
- [83] 樊炜静, 付常庚, 李鹏, 等. 血栓通联合前列地尔治疗动脉硬化闭塞症的 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43 (8): 1701-1707.
- [84] 李建鹏, 王峥. 血栓通联合前列地尔治疗下肢动脉硬化闭塞症的有效性及其对血液流变学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (6): 159-162.
- [85] 肖凡. 注射用血栓通治疗慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18 (13): 1451-1452, 1455.
- [86] 周爱珠. 血塞通注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27 (7): 696-698.
- [87] 张威, 吴琼, 高峰. 血栓通改善慢性呼吸衰竭 54 例临床分析 [J]. 临床军医杂志, 2007, 35 (4): 600-601.
- [88] 任涛, 丁礼仁, 姜伟敏. 血栓通注射液联合华法林、低分子肝素治疗急性肺血栓栓塞症的临床观察 [J]. 中国药房, 2014, 25 (44): 4190-4192.
- [89] 范月娟, 周磊, 冒鹏飞, 等. 乌司他丁联合血塞通注射液治疗老年急性胰腺炎的疗效及对血清 IL-2、TNF- α 及 sICAM-1 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (9): 2227-2229.
- [90] 李尚日, 吴时胜, 张飞, 等. 血塞通注射液治疗高脂血症急性胰腺炎临床观察 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27 (6): 1429-1430.
- [91] 郑颖俊, 童光东, 贺劲松, 等. 血塞通对慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2 (2): 95-96.
- [92] Deng YQ, Fan XF, Li YD. Clinical observation of the effect of Xuesaitong Soft Capsule on post-hepatitis fibrosis [J]. Chin J Integr Med, 2005, 11 (1): 11-14.
- [93] 刘进, 卢杰夫. 注射用血塞通 (冻干) 综合治疗胃溃疡 62 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12 (4): 244-245.
- [94] 沙富兴. 血塞通软胶囊辅助治疗肾病综合征近期疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (3): 217.
- [95] 杨建民. 血塞通注射液治疗慢性肾衰竭 32 例疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5 (9): 542-543.
- [96] 张济周, 邵琪琦, 周建双. 三七总皂苷对癌性贫血气虚两虚型患者治疗作用的临床研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23 (S2): 291-292.
- [97] 韦仕战, 彭维波, 罗群强, 等. 血塞通治疗胫腓骨折所致肢体肿胀的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27 (10): 939-940.
- [98] 王首贵, 段涛秀, 刘丽芳, 等. 血栓通对股骨颈骨质疏松性骨折患者置换术后血液高凝状态、骨代谢和康复进程的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25 (9): 1312-1316, 1326.
- [99] 艾文兵, 陈玉宏, 杨启建. 血塞通注射液联合西药治疗重型颅脑外伤的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24 (3): 213-215.
- [100] 李德炳, 何刚, 徐仲明, 等. 血栓通治疗突发性耳聋的疗效观察 [J]. 临床耳鼻喉科杂志, 2002, 16 (4): 180-181.
- [101] 刘冬岩, 范玲, 黄醒华, 等. 血塞通软胶囊防治产后出血的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (3): 182-184.
- [102] Li C, Xu T, Zhou P, et al. Post-marketing safety surveillance and Re-evaluation of Xueshuantong Injection [J]. Biomed Central, 2018, 18 (1): 277.
- [103] 金鑫瑶, 王可仪, 翟静波, 等. 30 097 例注射用血塞通 (冻干) 上市后安全性集中监测研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (20): 5029-5033.
- [104] 陈华英, 张立波, 金若敏. 血塞通注射液不良反应的 Meta 分析 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28 (2): 164-169.
- [105] He Y, Gao XM, Li L, et al. Safety of the Xuesaitong injection in China: results from a large-scale multicentre post-marketing surveillance study in a real-world setting [J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36 (12): 1947-1953.

(收稿: 2021-08-09 在线: 2021-09-27)

责任编辑: 白霞