

## 三参草精油对大鼠血栓闭塞性脉管炎模型的影响

刘静, 田硕, 苗明三\*  
(河南中医药大学, 郑州 450046)

**[摘要]** **目的:**观察三参草精油对大鼠血栓闭塞性脉管炎模型的疗效。**方法:**按体质量将 Wistar 雄性大鼠随机分为5组:假手术组,模型组,通塞脉片组(1.05 g·kg<sup>-1</sup>),三参草精油大、小剂量组(0.125 mL·cm<sup>-2</sup>,2次/d;0.125 mL·cm<sup>-2</sup>,1次/d),每组10只。将10 g·L<sup>-1</sup>月桂酸钠溶液注入大鼠左下肢动脉造闭塞性脉管炎模型,假手术组于同位置注射等量的生理盐水。三参草精油大、小剂量直接涂抹患处,余下各组灌服相应药物或纯净水,持续10 d。末次给药1 h后,对各组动物病变程度分级;放射免疫法测血清血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>),白细胞介素-1(IL-1),6-酮-前列腺素(6-K-PGF<sub>1α</sub>),内皮素(ET)含量;苏木素-伊红(HE)染色观察大鼠左下肢动脉的病理变化。**结果:**与假手术组比较,模型组患肢病变程度、范围、炎症和血栓明显增多( $P < 0.05, P < 0.01$ );与模型组比较,三参草精油大、小剂量组均可明显减轻患肢病变程度、范围、炎症和血栓( $P < 0.05, P < 0.01$ );降低血清中TXB<sub>2</sub>,ET,IL-1水平( $P < 0.05, P < 0.01$ ),升高6-K-PGF<sub>1α</sub>水平( $P < 0.05, P < 0.01$ )。**结论:**三参草精油对大鼠血栓闭塞性脉管炎模型有较好的治疗作用,与其抗氧化、减轻血管壁炎症反应有关。

**[关键词]** 三参草精油; 血栓闭塞性脉管炎; 中药外治; 治疗机制; 芳香疗法

**[中图分类号]** R26;R285.5;R364.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)04-0018-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190438

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181106.1612.006.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-08 10:10

## Effect of Sanshencao Essential Oil on Rat Model of Thromboangiitis Obliterans

LIU Jing, TIAN Shuo, MIAO Ming-san\*  
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Sanshencao essential oil on the model of thromboangiitis obliterans in rats. **Method:** Male Wistar rats were randomly divided into five groups according to body weight: sham operation group, model group, Tongsaimai group (1.05 g·kg<sup>-1</sup>), large and small-dose Sanshencao essential oil groups (0.125 mL·cm<sup>-2</sup>, twice a day, 0.125 mL·cm<sup>-2</sup>, once a day), with 10 in each group. The model of occlusive vasculitis was established by injecting sodium laurate solution (10 g·L<sup>-1</sup>) into the left lower limb artery of rats. Sham operation group was injected with the same amount of normal saline at the same position. Large and small doses of Sanshencao essential oil were applied directly to the affected area, and the remaining groups were given corresponding drugs or pure water for 10 days. One hour after the last administration, the pathological changes were graded; the levels of thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>), interleukin-1 (IL-1), 6-oxo-prostaglandin F<sub>1α</sub> (6-K-PGF<sub>1α</sub>), endothelin (ET) were measured by radioimmunoassay. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of the femoral arteries in the left lower limbs. **Result:** Compared with sham operation group, the degree, extent, inflammation and thrombosis of the affected limbs in model group increased significantly ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). Compared with model group, large and small-dose Sanshencao essential oil could significantly alleviate the extent, inflammation and thrombosis of the affected limbs ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),

**[收稿日期]** 20181004(006)

**[基金项目]** 国家国际合作基地项目(2016-65);河南省产学研项目(182107000029)

**[第一作者]** 刘静,在读硕士,从事药理研究,E-mail:liujing747768@163.com

**[通信作者]** \*苗明三,博士,教授,从事中药药理教学与研究,E-mail:miaomingsan@163.com

decrease the levels of  $TXB_2$ , ET and IL-1 in serum ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and increase the level of 6-K-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Sanshencao essential oil has a good therapeutic effect on thrombosis angiitis obliterans model in rats, which related to its anti-oxidation and alleviating inflammation of vascular wall.

**[Key words]** Sanshencao essential oil; thromboangiitis obliterans; external treatment of Chinese medicine; treatment mechanism; aromatherapy

血栓闭塞性脉管炎(TAO)是一种临床常见于中青年男性,由吸烟、感染、激素紊乱等导致,多发在四肢中小动脉和静脉的伴有继发性神经改变的阻塞性、缺血性疾病,下肢多见,发病率随吸烟程度加深而升高<sup>[1-3]</sup>。患肢缺血、发凉、麻木酸胀、疼痛、跛行、患处动脉搏动减弱或消失、浅表性静脉炎、溃疡或坏死等临床特点,加上易复发、易致残、难治愈、预后差、近年发病人群增加等特性,缓解疼痛与保全患肢是急需解决的要点,现代医学多采用抗凝、抗纤、抗血小板、控制感染、控制疼痛、手术等方法治疗<sup>[4-5]</sup>。TAO属中医“恶脉”“脱痛”“脱疽”范畴,《黄帝内经·灵枢·痛疽篇》言:“寒邪客于经络之中则血泣,血泣则不通,不通则卫气归之,不得复反,故痈肿。寒气化为热……则筋骨肌肉不相荣,经脉败漏,熏于五脏,脏伤故死矣”,显示患处“寒、瘀、堵、热”,同时在久痛治络、寓通于补和匡扶正气的指导下,散寒通络,活血化瘀,清热,托毒敛疮为其主要的中医治疗方法<sup>[6-8]</sup>。患处血液运行不畅,局部微循环发生障碍导致坏死或溃疡,口服或静脉极微量药物到病所,疗效一般,而中药外用直接作用于患处,调节患处环境,促使局部阴阳、气血的平衡。长期口服用药刺激肠胃、有首过效应,影响疗效和患者的生活质量,近年来中医药与现代技术结合,中医药外治方法、手段等发展迅速,发挥局部甚至全身作用<sup>[9]</sup>,引得更多学者对中药外治更加重视。外治中药选用药味厚重、芳香走窜力强、透皮吸收好的生药、香药,率领群药,开结行滞,直达其所<sup>[10]</sup>。目前对于TAO的外用治疗研究较少,药物外用在患处,止痛迅速,可作为缓解TAO症状的有效手段。三参草精油中药物补血益气、散寒、行气、通络、补益后天之本,其芳香走窜、通络、化痰、辛辣温热之性,可增加药物渗透力,加速药效成分渗入、转运,疏通气血,进而发挥局部或全身作用。本实验观察三参草精油外用对血栓闭塞性脉管炎模型血栓素( $TXB_2$ ),内皮素(ET),6-酮-前列腺素(6-K-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ),白细胞介素-1(IL-1)及局部组织形态的影响,为三参草精油治疗TAO提供临床支持,为中药外治提供依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 280 ~ 300 g Wistar 大鼠 50 只,雄性,SPF 级,济南朋悦实验动物繁育有限公司提供,合格证号 SCXK(鲁)2014-0007。动物实验室使用许可证号 SYXK(豫)2015-0005,在 22 ~ 26 °C,湿度 40% ~ 60%,人工照明明暗 12 h 的条件下,常规实验室饲养,无饮水限制。本实验符合河南中医药大学实验动物伦理会标准,编号 DWLL20130021。

**1.2 材料与试剂** 三参草精油由丹参精油、甘草精油、三棱精油、三七精油、冰片等组成,由河南中医药大学制剂室提供,批号 20171121;月桂酸钠(上海源叶生物科技有限公司,批号 X08S6W3134);通塞脉片(江苏康缘阳光公司,批号 161218);生理盐水(四川科伦药业股份有限公司,批号 N17021703-1);青霉素(华北制药股份有限公司,批号 F7038524); $TXB_2$ ,6-K-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ,ET,IL-1 放射免疫法试剂盒(苏州卡尔文生物科技有限公司,批号均为 20180110SR);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号 AR1180)。

**1.3 仪器** FA(N)/JA(N)系列电子天平(上海民桥精密仪器有限公司);680 型酶标仪(美国 Bio-Rad 公司);Wellwash 型洗板机(美国赛默飞世尔科技公司);H2050 型离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);DW-25L262 型医用低温保存箱(青岛海尔特种电器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 造模及分组** Wistar 雄性大鼠,50 只,随机均分为 5 组:假手术组,模型组,通塞脉片组,三参草精油大、小剂量组,10 只/组。适应性喂养 5 d,造模前禁食 12 h,腹腔注射 10% 水合氯酸麻醉大鼠,固定后剃左后肢股内侧毛,碘伏消毒,腹股沟中点处,纵切 2 cm,股动脉被游离后用动脉夹在近心端阻流,造模动物于动脉夹下方 0.3 cm 处注射 10 g·L<sup>-1</sup> 月桂酸钠溶液 0.2 mL,建立大鼠血栓闭塞性脉管炎模型<sup>[2,4,11]</sup>;假手术组给予 0.2 mL 生理盐水。注射 15 min 后去掉动脉夹,止血,缝合,术后腹腔注射青霉素 20 万 U/只。次日肢体显现缺血性改变表示造模成功<sup>[11]</sup>。各组在造模后第 2 天开始给药,通塞脉

片组灌服,  $1.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  为临床用量 10 倍; 三参草精油组用注射器外涂患处, 大剂量组  $0.125 \text{ mL} \cdot \text{cm}^{-2}$ , 2 次/d; 小剂量组  $0.125 \text{ mL} \cdot \text{cm}^{-2}$ , 1 次/d; 假手术组与模型组灌服同通塞脉片组给药体积的纯净水, 持续 10 d。

**2.2 大鼠患肢病变程度评定** 于末次给药 1 h 后, 观察造模后对大鼠的患肢症状(皮肤温度与颜色、肢体肿胀、坏疽和坏疽程度、木乃伊化程度及跛行情况等), 病变程度分级<sup>[12-13]</sup>(I 级, 病变局限于趾甲部; II 级, 病变局限于趾部; III 级, 病变局限于足爪部; IV 级, 病变局限于膝关节以下; V 级, 病变发展到膝关节以上)的影响。

**2.3 放射免疫法测定样品中的 TXB<sub>2</sub>, IL-1, 6-K-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , ET 含量** 腹主动脉取血,  $4\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上清,  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  保存备用。根据试剂盒说明书详细步骤测定样品中的 TXB<sub>2</sub>, IL-1, 6-K-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , ET 含量。

**2.4 HE 染色并进行血栓分级** 处死大鼠, 游离出左下肢股动脉, 从穿刺点下方截取 2~3 cm 长动脉, 10% 甲醛固定, HE 染色, 观察病理变化, 及对血栓分级的影响<sup>[14]</sup>(0 级, 无血栓; I 级, 1 个血栓; II 级, 2~3 个血栓; III 级, 4 个以上血栓)。

**2.5 统计学方法** 实验数据采用 SPSS 21.0 统计软件处理, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验或 *Ridit* 检验,  $P < 0.05$  为差异具统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对血栓闭塞性脉管炎大鼠表征指标的影响** 造模前大鼠左后肢毛色柔顺、足爪部正常。造模后注射月桂酸钠溶液 10 min 后, 造模处开始出现足爪部苍白、温度降低。次日, 造模大鼠侧肢足爪部呈不同程度的青紫色、肿胀, 患肢均有缺血表现, 呈跛行或拖曳现象。严重者足趾变黑, 渐渐向上发展成坏疽。1 周后, 造模大鼠患处出现糜烂、脓液、恶臭味, 部分坏疽部分脱落, 患肢胫后肌群出现严重坏死, 部分大鼠呈现腹胀、拒动、消瘦、少食等症状。第 10 天, 假手术组大鼠左后肢肌肉新鲜、红润, 静脉、动脉血流通畅。模型组大鼠左后肢肌肉群出现不同程度坏死, 多为干酪样, 部分伴感染、恶臭味; 远端肢体呈干性坏疽, 木乃伊化, 部分脱落, 可见后肢骨骼外露, 部分模型后肢外形完整, 无坏疽, 仅呈跛行和拖曳状, 但解剖后其后肢仍有肌肉坏死。各给药组大鼠患处有不同程度改善。

**3.2 各组大鼠病变程度分级结果** 经 *Ridit* 检验, 与假手术组相比, 模型组大鼠坏疽部分有显著脱落

( $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 三参草精油大剂量组和通塞脉片组大鼠坏疽病变程度均显著减轻( $P < 0.01$ ), 三参草精油小剂量组大鼠坏疽病变程度明显减轻( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 三参草精油对血栓闭塞性脉管炎大鼠病变程度分级的影响 ( $n = 10$ )

Table 1 Effect of Sanshencao essential oil on lesion grade of rats with thromboangiitis obliterans ( $n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{mL} \cdot \text{cm}^{-2}$	无	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
假手术	-	10	0	0	0	0	0
模型	-	0	0	0	4	2	4
通塞脉片	$1.05^{1)}$	0	5	2	3	0	0
三参草精油	0.25	0	8	1	0	1	0
	0.125	0	1	1	2	3	3

注: <sup>1)</sup> 表示剂量单位为  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (表 3 同)。

**3.3 对血栓闭塞性脉管炎大鼠血清中指标的影响** 与假手术组相比, 模型组大鼠血清 TXB<sub>2</sub>, ET, IL-1 水平显著升高( $P < 0.01$ ), 6-K-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  显著降低( $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 三参草精油大剂量组和通塞脉片组血清 TXB<sub>2</sub>, ET, IL-1 水平显著降低( $P < 0.01$ ), 6-K-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  水平显著升高( $P < 0.01$ ); 三参草精油小剂量组血清 ET, IL-1 水平明显降低( $P < 0.05$ )。见表 2。

**3.4 对血栓闭塞性脉管炎模型大鼠局部组织形态的影响** 各组局部组织形态病理显示, 假手术组血管正常, 血管内无血栓、炎性细胞浸润。模型组血管内血栓形成, 血管变薄, 结缔组织增生, 内皮细胞变形、坏死或脱落, 平滑肌细胞核呈圆形。通塞脉片组血栓形成, 血栓范围比模型组下降, 血管内皮细胞脱落且伴有出血, 周围结缔组织增生, 炎性细胞浸润。三参草精油大剂量组血管基本正常, 血栓范围较模型组大面积减少; 血管壁厚薄正常, 平滑肌排列均正常, 轻度内皮细胞和弹力纤维脱落。三参草精油小剂量组血管内血栓形成, 血管内皮细胞脱落, 周围结缔组织增生。见图 1。

**3.5 局部血栓程度分级结果** 经 *Ridit* 检验, 与空白组相比, 模型组大鼠局部出现显著血栓( $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 三参草精油大剂量组和通塞脉片组均可使大鼠病变局部血栓显著减轻( $P < 0.01$ )。见表 3。

### 4 讨论

TAO 患者血管腔内血液长期处于高凝状态, 机

表 2 三参草精油对血栓闭塞性脉管炎模型大鼠血清 TXB<sub>2</sub>, ET, IL-1, 6-K-PGF<sub>1α</sub> 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effect of Sanshencao essential oil on serum levels of TXB<sub>2</sub>, ET, IL-1 and 6-K-PGF<sub>1α</sub> in rats with thromboangiitis obliterans ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mL·cm <sup>-2</sup>	TXB <sub>2</sub>	ET	IL-1	6-K-PGF <sub>1α</sub>
假手术	-	1 161.088 ± 103.051	141.055 ± 13.037	81.070 ± 7.002	1 317.014 ± 148.004
模型	-	1 495.063 ± 106.087 <sup>1)</sup>	191.055 ± 11.038 <sup>1)</sup>	102.077 ± 9.040 <sup>1)</sup>	952.086 ± 102.085 <sup>1)</sup>
通塞脉片	1.005 <sup>4)</sup>	1 240.000 ± 119.066 <sup>3)</sup>	155.021 ± 12.085 <sup>3)</sup>	85.047 ± 8.030 <sup>3)</sup>	1 181.043 ± 94.070 <sup>3)</sup>
三参草精油	0.25	1 218.075 ± 75.088 <sup>3)</sup>	139.001 ± 11.004 <sup>3)</sup>	86.050 ± 8.008 <sup>3)</sup>	1 259.029 ± 96.020 <sup>3)</sup>
	0.125	1 396.025 ± 115.034	175.056 ± 13.051 <sup>2)</sup>	94.077 ± 3.018 <sup>2)</sup>	1 005.071 ± 74.011

注:与假手术组比较<sup>1)</sup> P < 0.01;与模型组比较<sup>2)</sup> P < 0.05,<sup>3)</sup> P < 0.01;<sup>4)</sup> 表示剂量单位为 g·kg<sup>-1</sup>。

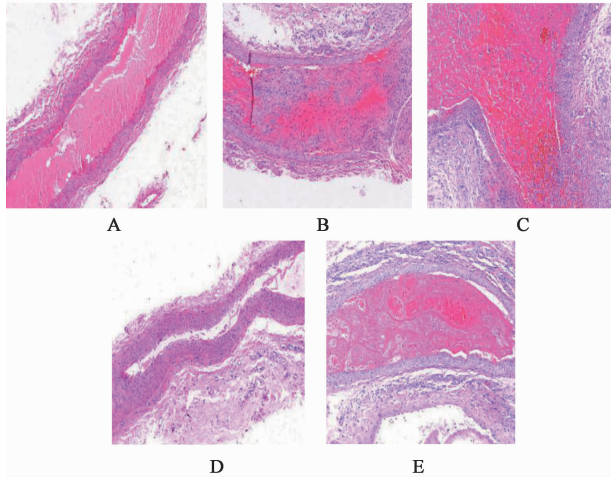


图 1 三参草精油对各组大鼠局部组织形态的影响 (HE, ×100)

Fig.1 Effect of Sanshencao essential oil on local tissue morphology of rats in each group (HE, ×100)

表 3 三参草精油对血栓闭塞性脉管炎模型大鼠局部血栓分级的影响 (n = 10)

Table 3 Effect of Sanshencao essential oil on local thrombosis grading in rats with thromboangiitis obliterans (n = 10)

组别	剂量/mL·cm <sup>-2</sup>	0	I	II	III
假手术	-	10	0	0	0
模型	-	0	0	4	6
通塞脉片	1.05 <sup>1)</sup>	2	4	2	2
三参草精油	0.25	2	6	1	1
	0.125	0	2	2	6

体免疫功能亢进或细胞免疫功能低下时,各种抗体、免疫复合物在血管内沉积,使血管产生痉挛、狭窄和闭塞,血管壁与周围组织缺血、缺氧导致炎症反应和血栓<sup>[15-17]</sup>。目前西医采用的治疗方法包括戒烟,扩血管、抗血小板、抗凝等化药治疗,血管旁路术、动静脉转流术、动脉内膜剥脱术等手术治疗,干细胞移植,介入治疗等方法<sup>[18]</sup>。化药治疗善于减轻动静脉

闭塞所致疼痛、间歇性跛行、缺血性溃疡等症状,但对 TAO 发展无延缓作用;手术善于治疗中短期内改善患肢缺血,降低截肢率,但长期效果待定;干细胞对于早期患者疗效较好,但对于溃疡、坏疽的晚期患者疗效不佳;TAO 多发生在大中小动脉,介入治疗寻找远端流出道难度较大。因对辨证论治的中医治疗方法和毒副作用小、资源来源丰富的中药研究日益深入、广泛。

在《神医秘传》《马培之外科医案》《理论骈文》中分别有对 TAO 症状演变的不同描述,亦有资料载“毒在肉则割,毒在骨则截”的详细手术介绍<sup>[19-21]</sup>,中药多以祛热除湿、祛腐生肌、活血化瘀、舒筋活络为主要治疗手段。中药外用主要是微刺激患处的免疫应答,加速血液循环,促进药物渗入、吸收、传播,发挥整体或局部的消炎、镇痛、杀菌缓解组织粘连、改变局部血液微循环、促进病变局部修复等作用;但外治中药是直接作用在患处,多在局部微吸收,极少入血发挥整体作用<sup>[10,22-23]</sup>。

植物精油是一种天然的,由分子量相对较小的简单化合物组成的次生代谢产物,气味芳香,在常温下能挥发的油状物质<sup>[24]</sup>,有“液体黄金”的美誉。有研究将各种精油用于咳嗽、湿疹、牛皮癣、烧伤、腹痛、抑郁、失眠及关节炎等的治疗<sup>[25]</sup>。芳香疗法初始神农时期,在清代形成完整的理论体系。精油治疗用味觉、嗅觉及触觉功能将药物吸入、口服、熏蒸、按摩、刮痧、沐浴等发挥作用。其杀菌、增香、缓解焦虑、改善记忆、抗病毒、逆转肿瘤耐药、镇痛、抗氧化、促进伤口愈合等作用,使得精油在食品、医疗、化妆品与香料等领域应用广泛。三参草精油中丹参精油可镇痛、促进血管细胞再生、抗氧化;红花精油抗炎、抗氧化、促进微循环和伤口愈合;当归油抑制血小板聚集、抗炎镇痛;生姜油可促进血液循环、抗菌消炎;桂枝精油抑菌、抗氧化;三棱油抗血栓、镇痛;三七精油镇静、消肿镇痛、安神;紫花地丁精油抑菌、抗炎;

薄荷脑镇痛;甘草精油解毒、清热、缓解瘙痒、软化痂皮;冰片清热抗炎、镇痛。三参草精油中药物集辛辣温热、芳香走窜于一体,起到扩张修复血管、增加血管壁弹性、降低血小板凝聚速率、促抗体生成的功能,薄荷脑、冰片增加透皮吸收,发挥局部或全身的消炎、镇痛、改善微循环等作用,进而抗凝抗血栓镇痛。

本实验造模后大鼠均有不同程度的血栓形成,模型组 TXB<sub>2</sub>, ET, IL-1 升高, 6-K-PGF<sub>1α</sub> 降低。大鼠经三参草精油局部给药后,血清中 6-K-PGF<sub>1α</sub> 升高, TXB<sub>2</sub>, ET, IL-1 降低,表明组方对大鼠 TAO 具有一定的治疗作用。血管内皮细胞合成或转化的 ET, TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> 水平在 TAO 的发病进程中起重要作用, TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> 性质不稳定,可通过 TXB<sub>2</sub>, 6-K-PGF<sub>1α</sub> 了解二者的生成。IL-1 作为中心介质调节体内的免疫、炎症反应。内皮细胞受损过程中会导致免疫损伤,产生炎症细胞,导致局部损伤、炎症加剧。因此,三参草精油发挥作用机制可能与药物作用微刺激患肢的免疫反应,局部微作用产生抗炎和加速患肢新陈代谢的作用,同时少量成分被吸收入血,改善血液循环,进而增强血管的抗血栓功能,保护血管内皮细胞有关。

[参考文献]

[1] Kikuchi N, Kanai M, Kita N, et al. Pregnancy complicated with Buerger's disease [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 94(1): 62-66.

[2] 洪芬芳,贺长生,刘晓军,等.参附注射液减轻血栓闭塞性脉管炎模型大鼠损伤的作用研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(14): 222-225.

[3] 李雅倩,陈周,陈全,等.血栓闭塞性脉管炎发病机制研究新进展[J]. *广东医学*, 2017, 38(20): 3213-3218.

[4] 何国华,王波,柴守范.通闭益气活血汤对血栓闭塞性脉管炎模型大鼠 IL-1、TNF-α 的影响[J]. *甘肃科技*, 2015, 31(21): 97-99.

[5] 李瑞林,张葆琨,赵尚清,等.溶栓通络胶囊治疗血栓闭塞性脉管炎[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(10): 346-348.

[6] 赵晶,王学军,贲睿,等.仙附温阳通络饮对血栓闭塞性脉管炎模型大鼠抗中性粒细胞抗体相关抗原的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22(6): 80-83.

[7] 黄春发,周毅平.加味桂枝附子汤治疗血栓闭塞性脉管炎初探[J]. *中国民间疗法*, 2018, 26(9): 46-47.

[8] 焦守岗.黄芪通脉汤治疗下肢血栓闭塞性脉管炎的临床观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2011, 31(7): 57-59.

[9] 宰炎冰,刘丹丹,吴巍,等.中医药外治古今考[J]. *中医学报*, 2012, 27(1): 73-75.

[10] 曹利华,白明,苗明三,等.中药外治的“双微调平衡”机制探析[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(3): 819-823.

[11] 李娜,曲晓波,蔺爽,等.四妙勇安汤对血栓闭塞性脉管炎大鼠的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(8): 225-227.

[12] 梁大连,程艳玲,董世波,等.过山蕨总黄酮对大鼠血栓闭塞性脉管炎的改善作用[J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(6): 481-484.

[13] 朱海林,张大伟,孙隆儒,等.白花丹参总酚酸提取物对大鼠血栓闭塞性脉管炎的影响[J]. *中草药*, 2012, 43(8): 1565-1569.

[14] 王军,王玉升,付蔓华,等.脉络通冲剂抗血栓闭塞性脉管炎的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 1996, 16(7): 421-423.

[15] Azizi M, Boutouyrie P, Bura-Rivire A, et al. Thromboangiitis obliterans and endothelial function[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(6): 518-526.

[16] 刘若轩,李阿荣,邓志军,等.脉复生对血栓闭塞性脉管炎大鼠血管内皮炎症的作用[J]. *广东药科大学学报*, 2018, 34(3): 330-334.

[17] Keo H H, Duval S, Baumgartner I, et al. The freedom from ischemic events-new dimensions for survival (friends) registry: design of a prospective cohort study of patients with advanced peripheral artery disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13(1): 120.

[18] 李光新,王辉.血栓闭塞性脉管炎的治疗进展[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2017, 3(6): 1078-1080.

[19] 刘艳,刘美.血栓闭塞性脉管炎的中医药治疗研究进展[J]. *黑龙江中医药*, 2015, 44(4): 84-85.

[20] Daga S, Wagaskar V G, Tanwar H, et al. Efficacy of medical expulsive therapy in renal calculi less than or equal to 5 millimetres in size[J]. *J Urology*, 2016, 13(6): 2893-2898.

[21] 张杨,王学军,赵晶,等.血栓闭塞性脉管炎的中西医结合治疗进展[J]. *中医药信息*, 2015, 32(6): 106-110.

[22] 王艳宏,刘书博,王锐,等.中药挥发油促透皮吸收及透皮吸收作用的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(3): 192-199.

[23] 邓博,贾立群,邓超.不同寒热属性中药透皮及促透作用的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(1): 16-19.

[24] Lubbe A, Verpoorte R. Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials[J]. *Ind Crops Prod*, 2011, 34(1): 785-801.

[25] 任澎,范宁,田淼,等.植物精油药物作用研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(6): 2507-2511.

[责任编辑 孙丛丛]