

## 白及非多糖成分 militarine 的止血作用及其机制研究

李晶<sup>1,2</sup>, 赵菲菲<sup>1,3</sup>, 李靖<sup>1,2</sup>,  
李勇军<sup>1,4</sup>, 徐国波<sup>1,2,4</sup>, 王勇林<sup>4</sup>, 廖尚高<sup>1,2,4\*</sup>

<sup>1</sup>贵州医科大学药学院, 贵阳 550004; <sup>2</sup>贵州省高等学校地道药材慢性病防治工程研究中心, 贵安新区 550025;  
<sup>3</sup>贵阳市第一人民医院药剂科, 贵阳 550001; <sup>4</sup>贵州医科大学 民族药与中药开发应用教育部工程研究中心, 贵阳 550004

**摘要:**本研究旨在评估中药白及非多糖成分 militarine 的止血活性, 并探讨其止血机制。采用活体动物模型的方式, 通过建立小鼠断尾模型和全身肝素化出血模型, 分别检测出血时间 (bleeding time, BT) 和凝血时间 (clotting time, CT), 初步评估 militarine 在生理和病理条件下的止血活性。通过测定凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 和活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 评价 militarine 对凝血功能的影响。此外, 检测 P-选择素 (P-selectin, CD62P)、血栓素 B<sub>2</sub> (thromboxane B<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>) 和 6-酮-前列腺素 F1 $\alpha$  (6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$ , 6-keto-PGF1 $\alpha$ ) 的水平, 以探讨其对血小板系统的作用和机理。实验结果显示, militarine 在正常小鼠和全身肝素化小鼠中以剂量依赖的方式减小 BT 和 CT 值, 显示出明显的止血和促凝作用。然而, 在凝血功能指标 (PT、TT、APTT 和 FIB) 方面, militarine 对正常小鼠和肝素化小鼠并未表现出显著影响, 但却显著增加了 CD62P 的水平, 这提示其可能通过影响血小板系统来发挥止血作用。Militarine 可显著性增加肝素化小鼠血浆中 CD62P 和 TXB<sub>2</sub> 的含量, 减少 6-keto-PGF1 $\alpha$  的生成, 表明其可能通过直接促进血小板活化, 增强凝血功能, 从而加速血液凝固发挥止血作用, militarine 可能是一种有效的止血药物。

**关键词:** militarine; 止血; 凝血功能; 血小板聚集

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2024)12-2024-07

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2024.12.004

## Haemostatic effect and mechanism of militarine, a non-polysaccharide component from *Bletilla striata*

LI Jing<sup>1,2</sup>, ZHAO Fei-fei<sup>1,3</sup>, LI Jing<sup>1,2</sup>,  
LI Yong-jun<sup>1,4</sup>, XU Guo-bo<sup>1,2,4</sup>, WANG Yong-lin<sup>4</sup>, LIAO Shang-gao<sup>1,2,4\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;

<sup>2</sup>University Engineering Research Center for the Prevention and Treatment of Chronic Diseases by Authentic Medicinal Materials in Guizhou Province, Gui-an New District 550025, China;

<sup>3</sup>Pharmacy Department, the First People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550001, China;

<sup>4</sup>Engineering Research Center for the Development and Application of Ethnic Medicine and TCM, Ministry of Education, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

**Abstract:** The aim of this study was to assess the hemostatic effect of militarine, a non-polysaccharide component militarine from *Bletilla striata*, and to investigate its potential mechanism. The hemostatic effect of militarine was preliminarily evaluated by determining the bleeding time (BT) and clotting time (CT) of mice in physiological and pathological conditions using a tail-transection mouse model and a heparinized bleeding mouse model, respectively. Coagulation parameters, including prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), and activated partial thromboplastin time (APTT) were also assessed to evaluate its effect on the coagulation function of mice. In addition, the levels of P-selectin (CD62P), thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) and 6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$  (6-keto-PGF1 $\alpha$ ) were determined to explore its effects and mechanisms on the

收稿日期: 2024-04-24

接受日期: 2024-09-02

基金项目: 国家自然科学基金 (U1812403); 贵州省高层次创新型人才百层次人才项目 (2020-6011-2); 贵州省教育厅工程中心项目 (2023-035)

\* 通信作者 Tel: 86-851-88410154; E-mail: lshangg@163.com

platelet system. The results showed that militarine reduced BT and CT values in a dose-dependent manner in normal and heparinized mice, displaying significant hemostatic and procoagulant effects. However, for coagulation function indices (PT, TT, APTT and FIB), militarine did not show a significant effect on normal and heparinized mice but significantly increased the level of CD62P, suggesting that it might exert its hemostatic effect by affecting the platelet system. Militarine significantly increased the levels of CD62P and TXB<sub>2</sub> in the plasma of heparinized mice and decreased the production of 6-keto-PGF1 $\alpha$ , suggesting that it may exert hemostatic effect by directly promoting platelet activation and enhancing the coagulation function of platelets to accelerate blood coagulation. These findings suggest that militarine may be an effective hemostatic agent.

**Key words:** militarine; hemostasis; coagulation function; platelet aggregation

出血是临床常见的急诊之一<sup>[1]</sup>, 在一些情况下会导致严重的并发症, 如呼吸困难、心肌梗死等<sup>[2]</sup>, 严重时可能还会危及患者生命<sup>[1]</sup>, 因此对于止血药物的开发具有重要的临床意义。小鼠断尾模型是筛选止血药物常用的模型<sup>[3]</sup>, 它通过切割小鼠尾巴末端来模拟出血情况, 操作简单方便, 易于观察, 可用于评估正常的凝血止血功能<sup>[4]</sup>。除小鼠断尾模型外, 全身肝素化小鼠模型也在探讨药物的止血作用中发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。全身肝素化小鼠模型通过注射肝素钠, 诱导小鼠出现全身性抗凝血状态, 可用于评估具有出血倾向机体的凝血止血功能<sup>[4]</sup>。

白及(*Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. F.) 是一种兰科植物, 其干燥块茎(*Bletillae Rhizoma*) 被《中华人民共和国药典》列为常用中药之一。白及在临床上被广泛用于治疗咯血、吐血、外伤出血等症状, 具有收敛止血、清热利湿、消肿生肌的功效<sup>[6]</sup>。在前期研究中我们发现, 白及非多糖组分 BS-80EE 具有突出的止血作用<sup>[6]</sup>, militarine 是 BS-80EE 发挥止血作用的物质基础之一<sup>[7]</sup>。Militarine 是从白及的块茎中分离得到的一种糖苷类化合物, 是白及药材的主要成分(1.45%~3.32%)<sup>[8]</sup>, 被作为白及药材及其相关中成药质量控制的关键指标<sup>[9]</sup>。研究表明, militarine 可显著增加二磷酸腺苷或凝血酶诱导的血小板聚集, 缩短肝素化小鼠的凝血时间, 具有较好的止血活性<sup>[6]</sup>, 但其对凝血功能的影响及增加血小板聚集的机理尚未见报道。因此本研究采用了活体动物模型的方式, 系统评价了白及非多糖成分 militarine 在生理和病理条件下的止血活性, 并通过相关指标的全面分析, 探讨了其止血活性的生理机制, 为 militarine 作为止血药物的开发提供了实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验试剂

Militarine(化学名: 双[4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖氧)苄基]-2-异丁基苹果酸酯)由贵州医科大学中药民

族药研究开发中心从贵州正安白及种植基地的白及药材中分离纯化制备而得(批号: 20070131), 并通过<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、MS、和 IR 等波谱手段进行鉴定, 化学结构见图 1 所示<sup>[8]</sup>, 经 HPLC-DAD 在多个波长下进行检测, 峰面积归一化结果显示, 其纯度大于 98%。

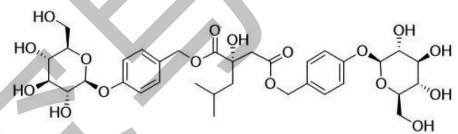


图 1 Militarine 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of militarine

肝素钠注射液(批号: 51506101; 江苏万邦生化医药股份有限公司); 氯化钠注射液 0.9% (批号: H20033939; 贵州科伦药业有限公司); 硫酸鱼精蛋白注射液(批号: 09150303; 北京悦康凯悦制药有限公司); 酚磺乙胺注射液(批号: 20160715; 国药集团容生制药有限公司)。

### 1.2 实验动物

SPF 级 20~24 g 的昆明小鼠 220 只, 雌雄各半, 由贵州医科大学实验动物饲养中心提供, 许可证号: SCXK(黔)2012-0001。所有实验均获得贵州医科大学动物伦理委员会批准(批准号: 1600246)。实验过程中, 所有动物均被饲养于同一环境下, 室内温度维持在 18~24℃, 环境安静, 进行明暗 12 h 循环饲养。所有动物均可自由进食进水, 实验开始前的 24 h 禁食不禁水。

### 1.3 主要药物的配制

#### 1.3.1 Militarine 溶液的配制

称取适量 militarine, 加入生理盐水超声溶解, 配成 6 mg/mL, 使用时稀释至所需浓度。

#### 1.3.2 肝素钠、酚磺乙胺及硫酸鱼精蛋白注射液的配制

取适量的肝素钠注射液、酚磺乙胺注射液及硫

酸鱼精蛋白注射液,分别用生理盐水稀释,配制成活性浓度分别为 16 U/mL、40 mg/mL 和 0.16 mg/mL 的溶液,现用现配。

#### 1.4 Militarine 对出血时间 (bleeding time, BT) 的影响

##### 1.4.1 Militarine 对断尾出血模型小鼠 BT 的影响

取昆明小鼠 50 只,雌雄各半,随机分为 5 组,每组 10 只。分为空白组(control, Con)、止血阳性药酚磺乙胺组(etamsylate, Eta; 40 mg/kg)、militarine 高剂量(militarine in high dose, Mil-H; 80 mg/kg)、militarine 中剂量(militarine in medium dose, Mil-M; 40 mg/kg)、militarine 低剂量(militarine in low dose, Mil-L; 20 mg/kg)组。各组小鼠每天尾静脉注射相应药物 1 次,空白组给予生理盐水 10 mL/kg,连续 5 d。第 5 d,注射给药 60 min 后用手术刀于距小鼠尾尖 0.5 cm 处割断,待血液自行溢出时开始计时,每隔 30 s 用滤纸吸附血滴一次,直至血液自然停止(滤纸吸时无血迹)。将人工形成创面到出血停止所需时间作为小鼠 BT。

##### 1.4.2 Militarine 对全身肝素化小鼠 BT 的影响

取昆明小鼠 60 只,雌雄各半,随机分为 6 组,每组 10 只。分为空白组(control, Con)、肝素化模型组(model, Mod)、硫酸鱼精蛋白组(protamine sulfate, PS; 1.6 mg/kg)、militarine 高(militarine in high dose, Mil-H; 80 mg/kg)、中(militarine in medium dose, Mil-M; 40 mg/kg)、低(militarine in low dose, Mil-L; 20 mg/kg)剂量组。各组小鼠每天尾静脉注射相应药物 1 次,空白组给予生理盐水 10 mL/kg,连续 5 d。第 5 d,灌胃给药 60 min 后,除空白对照组外其余各组均尾静脉注射肝素钠,3.2 U/只,15 min 后,使用手术刀在距离小鼠尾部 0.5 cm 的位置割断,当血液自行溢出时开始计时,每隔 30 s 用滤纸吸附血滴一次,直至血液自然停止(滤纸吸时无血迹)。将人工形成创面到出血停止所需时间作为小鼠 BT。

#### 1.5 Militarine 对凝血时间 (clotting time, CT) 的影响

##### 1.5.1 Militarine 对断尾出血模型小鼠 CT 的影响

分组及给药方法同“1.4.1”项。在第 5 d 灌胃给药 60 min 后,使用内径 1 mm,长 10 cm 的毛细玻璃管从小鼠内眼球后静脉丛取血,待血液充满玻璃管时开始计时。然后每隔 30 s 折断两端毛细玻璃管(约 0.5 cm),并缓慢向左右拉开,观察折断处有

无血凝丝出现,从血液充满玻璃管开始至出现血凝丝所经历的时间作为小鼠 CT。

##### 1.5.2 Militarine 对全身肝素化小鼠 CT 的影响

分组及给药方法同“1.4.2”项。于第 5 d 灌胃给药 60 min 后,除空白组外其余各组均尾静脉注射肝素钠,3.2 U/只,15 min 后用内径 1 mm,长 10 cm 的毛细玻璃管从小鼠内眼球后静脉丛取血,待血液充满玻璃管时开始计时,接着每隔 30 s 折断两端毛细玻璃管(约 0.5 cm),并缓慢向左右拉开,观察折断处有无血凝丝出现,从血液充满玻璃管开始至出现血凝丝所经历的时间作为小鼠 CT。

#### 1.6 Militarine 对凝血功能的影响

##### 1.6.1 Militarine 对正常小鼠凝血四项的影响

取昆明小鼠 50 只,雌雄各半,随机分为 5 组,每组 10 只,分组及给药方法同“1.4.1”项。眼球取血 1 mL,加入 0.1 mL 用枸橼酸抗凝,抗凝血全血,3 000 r/min 离心 10 min,分离上层血浆备用。血浆用于凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)的测定。

##### 1.6.2 Militarine 对全身肝素化小鼠凝血四项的影响

取昆明小鼠 60 只,雌雄各半,随机分为 6 组,每组 10 只,分组及给药方法同“1.4.2”项。于第 5 d 灌胃给药 60 min 后,摘眼球取血 1 mL,加入 0.1 mL 用枸橼酸抗凝,抗凝血全血,3 000 r/min 离心 10 min,分离上层血浆备用。血浆用于 PT、TT、APTT 和 FIB 的测定。

#### 1.7 Militarine 体外对血小板膜糖蛋白 P-选择素 (P-selectin, CD62P) 活化的影响

取枸橼酸钠(1:9)抗凝全血 5  $\mu$ L 加入流式管,然后加入不同浓度的 militarine (20、40、80 mg/mL) 孵育 20 min,接着按照说明书向管中加入 CD61-FITC、CD62P-PE 各 5  $\mu$ L,并加入 PBS 至总体积 100  $\mu$ L,涡旋混匀,避光孵育 20 min,立即加入 2~8  $^{\circ}$ C 的 1% 多聚甲醛混匀,终止反应并于 4  $^{\circ}$ C 固定 15 min 后,上机检测。裸细胞阴性对照不含 CD61-FITC、CD62P-PE 染色,其余步骤同上。将染色好的样品用流式细胞仪检测,用 488 nm 的氩离子激发,对前向散射光(forward light scattering, FSC)、侧向散射光(side scatter, SSC)进行对数放大,并设定阈值。

通过使用单一全血裸细胞对照、抗 CD61-FITC 单染对照以及抗 CD62P-PE 单染对照进行校正,调节流式细胞仪的 SSC、FSC 和相应频道的荧光参数,并进行电压和补偿的调整。以 CD61/SS 双参数设定血小板门,测定 100 000 个细胞,最后分析 CD62P 阳性血小板百分率。

### 1.8 Militarine 对全身肝素化小鼠 CD62P、血栓素 B<sub>2</sub> 和 6 酮-前列腺素 F1 $\alpha$ 的影响

分组及给药方法同“1.4.2”项。于第 5 d 灌胃给药 60 min 后,摘眼球取血,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清用于 CD62P、血栓素 B<sub>2</sub> (thromboxane B<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>) 和 6 酮-前列腺素 F1 $\alpha$  (6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$ , 6-keto-PGF1 $\alpha$ ) 的测定。

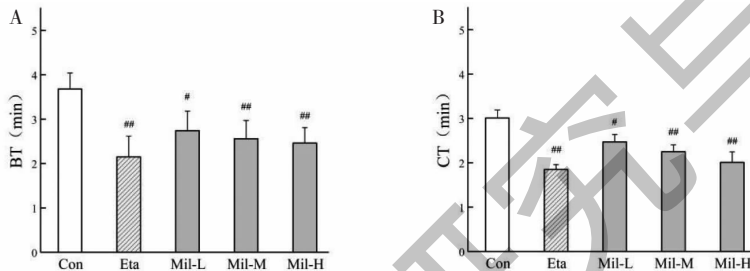


图 2 Militarine 对正常小鼠 BT 和 CT 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 2 Effects of militarine on the BT and CT of normal mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

注:与 Con 相比,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ ;与 Mod 相比,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ,下同。Note:Compared with Con,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ ; Compared with Mod,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ,the same below.

### 2.2 Militarine 对全身肝素化小鼠 BT 和 CT 的影响

由图 3 可看出,小鼠尾静脉注射肝素钠注射液后,小鼠的 BT 和 CT 与空白组相比明显延长 ( $P < 0.01$ ),说明小鼠出血模型建模成功<sup>[10,11]</sup>。Milita-

### 1.9 统计学方法

数据采用 SPSS (26.0) 统计软件进行分析,结果用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。实验数据经单因素方差分析 (One-Way ANOVA) 后,采用 Dunnett's test 分析方法比较组间差异,两组间比较采用  $t$ -test 法。当  $P < 0.05$  时认为差异具有统计学意义。

### 2 实验结果

#### 2.1 Militarine 对正常小鼠 BT 和 CT 的影响

如图 2 所示,与空白组相比,小鼠尾静脉注射 militarine 单体后可剂量依赖性缩短小鼠的 BT 和 CT ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),表明 militarine 具有明显的止血作用。

rine 各剂量组与模型组相比,均能剂量依赖性缩短全身肝素化小鼠的 BT 和 CT ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),表明 militarine 对病理性出血小鼠具有明显的促凝作用。

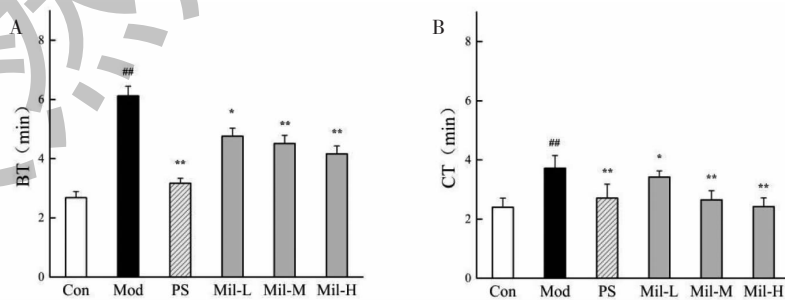


图 3 Militarine 对全身肝素化小鼠 BT 和 CT 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 3 Effects of militarine on BT and CT of heparinized mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

### 2.3 Militarine 对正常小鼠凝血功能的影响

如图 4 所示,小鼠尾静脉注射 militarine 后,其血浆中 PT、TT、APTT 和 FIB 含量与空白组相比均无

显著性差异,提示 militarine 的止血作用可能不在凝血系统上。

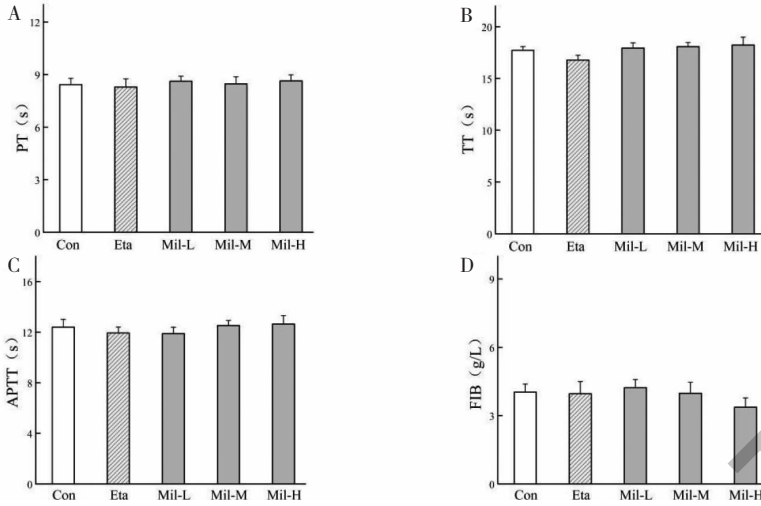


图4 Militarine 对正常小鼠凝血功能的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 4 Effects of militarine on the coagulation function of tail transection mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

## 2.4 Militarine 对全身肝素化小鼠凝血功能的影响

从图5中可以看出,小鼠尾静脉注射肝素钠注射液后,与空白组相比,TT和APTT增加( $P < 0.05$ ),然而小鼠尾静脉注射 militarine 后虽在一定程度上减小TT和APTT的值,但没有表现出显著性差异,同样对PT和FIB含量均无明显影响,表明 militarine 的促凝作用可能不通过凝血系统。

## 2.5 Militarine 体外对血小板膜糖蛋白 CD62P 活化的影响

如图6所示, militarine 体外和大鼠全血孵育后,可显著增加大鼠血小板膜糖蛋白 CD62P 的活化程度,表明 militarine 可促进血小板的活化,使血小板

发生形变、聚集,从而发挥止血的作用。

## 2.6 Militarine 对血小板活性成分的影响

如图7所示,与模型组相比, militarine 以剂量依赖的方式显著增加肝素化小鼠体内 CD62P 和 TXB<sub>2</sub> 的含量,减少 6-keto-PGF1 $\alpha$  的生成,表明 militarine 可通过影响血小板系统中相关因子的含量,从而发挥促凝作用。

## 3 讨论与结论

出血是临床中常见的并发症,且多为危、急、重症。出血通常伴随着疼痛和炎症反应,如果失血过多可能导致休克,甚至危及生命<sup>[1,12]</sup>。因此,止血是处理临床上出血性重症的必要步骤和重要手段<sup>[13]</sup>。

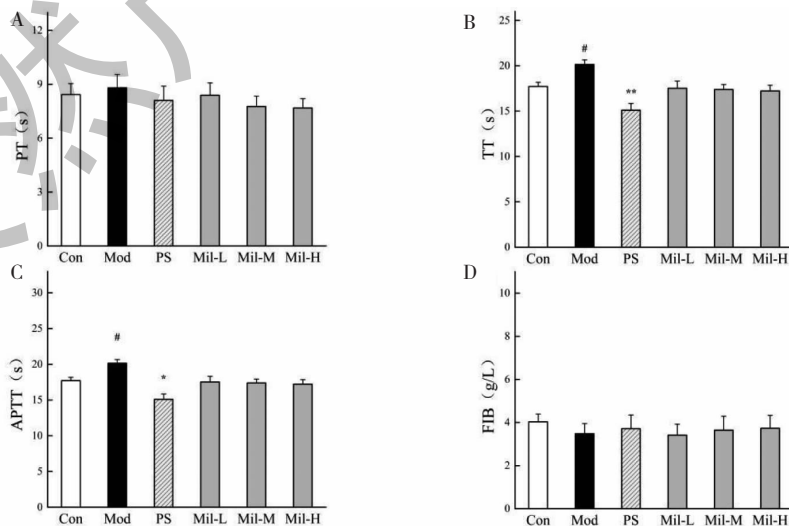


图5 Militarine 对全身肝素化小鼠凝血功能的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 5 Effects of militarine on the coagulation function of heparinized mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

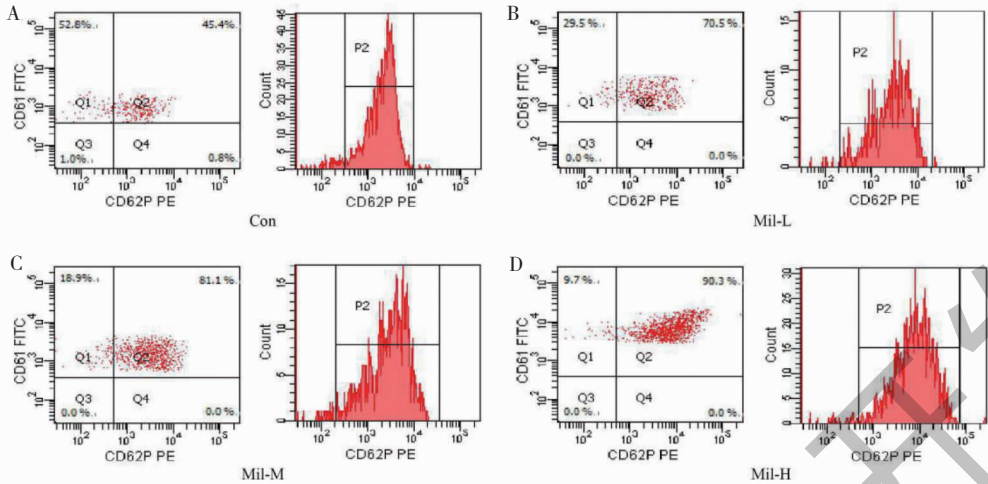
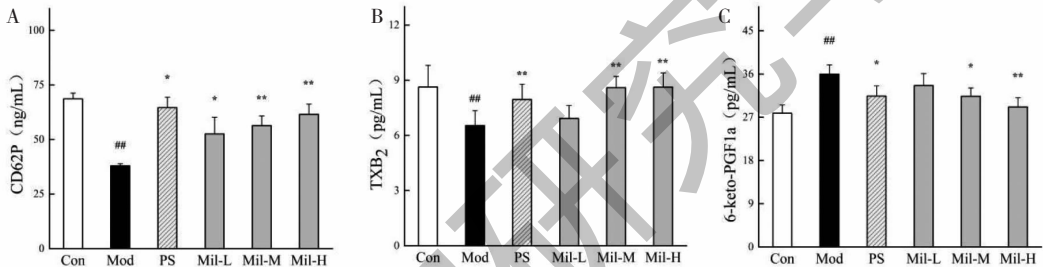


图 6 Militarine 体外对血小板膜糖蛋白 CD62P 活化的影响

Fig. 6 Effects of militarine on activation of platelet membrane glycoprotein CD62P *in vitro*图 7 Militarine 对血小板活性成分的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )Fig. 7 Effects of militarine on the contents of the active components of platelets ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

止血是一个复杂的生理过程,受到多种因素的影响,其中包括血液凝固和血小板聚集等关键因素<sup>[14]</sup>。凝血功能的评估指标中,PT、TT、APTT 和 FIB 等被广泛应用,以反映不同凝血途径的状态。其中,PT 主要反映外源性凝血系统的状态,APTT 主要反映内源性凝血系统的状态,TT 主要反映纤维蛋白原转变为纤维蛋白所需的时间,是内、外源凝血途径的共同途径,而 FIB 主要反映纤维蛋白原转变为纤维蛋白的能力<sup>[15]</sup>。实验结果显示,militarine 均能够缩短小鼠断尾模型和全身肝素化模型的 BT 和 CT,表明其具有一定的止血和促凝作用。然而,militarine 对小鼠断尾模型和全身肝素化模型血浆中的凝血四项均没有表现出显著性差异,说明其止血和促凝作用可能不是通过凝血系统。

除凝血系统外,血小板在生理性止血过程中也发挥着重要作用,而血小板活化、聚集是其发挥止血作用的关键步骤<sup>[16]</sup>。当血管受损时,血小板会迅速

聚集到受损部位,形成血小板血栓,从而暂时性地封闭受损的血管,防止血液不断流失<sup>[17]</sup>。CD62P 是一种在血小板和内皮细胞表面表达的黏附分子,介导血小板与内皮细胞的相互作用,促进血小板的黏附和聚集,从而参与血栓形成的早期阶段<sup>[18]</sup>。实验结果显示,militarine 可显著增加其活化程度,表明 militarine 可促进血小板的活化,使血小板发生形变、聚集,从而发挥止血作用。此外,聚集的血小板会释放多种活性物质,如 TXB<sub>2</sub>,进一步促进血小板聚集、收缩血管、增加血管通透性,以及招募其他凝血因子参与血栓形成<sup>[19]</sup>。在全身肝素化小鼠血浆中,TXB<sub>2</sub> 的水平相较于模型组被显著增加,表明 militarine 对血小板聚集可能具有一定的作用。6-keto-PGF1α 是前列腺素 F1α 的代谢产物,具有抑制血小板聚集和促进血管扩张的作用<sup>[20]</sup>。实验结果显示,militarine 可显著降低全身肝素化小鼠血浆中 6-keto-PGF1α 的水平。

综上所述, militarine 可增强正常和具有出血性倾向机体的凝血止血功能, 其止血和促凝作用可能与直接促进血小板活化, 增加 TXB<sub>2</sub> 的水平、减少 6-keto-PGF1 $\alpha$  的生成从而增加血小板聚集有关。

#### 参考文献

- Bao BH, Zhang L, Ding AW. Advances in studies on the hemostatic components in Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2009, 40:1324-1327.
- Lange NW, Salerno DM, Berger K, et al. Management of hepatic coagulopathy in bleeding and nonbleeding patients: an evidence-based review[J]. J Intensive Care Med, 2021, 36: 524-541.
- Su WJ, Zhang YY, Li RS, et al. Hemostatic effect and mechanism of 20(S)-protopanaxadiol[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2021, 43:605-612.
- Cao F, Yuan BX. Experimental study about stptic action of Didanmingmu capsule in animals[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2004, 22:2082-2084.
- Mohammed BM, Cheng Q, Ivanov IS, et al. Murine models in the evaluation of heparan sulfate-based anticoagulants [J]. Methods Mol Biol, 2022, 2303:789-805.
- Zhao FF, Yang X, Xu D, et al. Hemostatic effect and mechanism of a non-polysaccharide fraction of *Bletilla striata* [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2016, 32:1121-1126.
- Zhao FF, Li J, Xu GB, et al. Study on the hemostatic active components from the non-polysaccharide components of *Bletilla striata*[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2021, 33:426-432.
- He X, Wang AM, Li YJ, et al. Determination of militarine in Rhizoma Bletillae by HPLC[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34:2076-2078.
- Li XX, Yang Y, Li Q, et al. Research progress on characteristics and influencing factors of main active ingredients in Bletillae Rhizoma[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2024, 55:2820-2827.
- Yang LL, Yang PF, Han X, et al. Hemostatic effects of different polar extracted parts of *Bletilla striata*(Thunb.) Reichb. F. in mice and their mechanisms[J]. Agric Technol Serv(农技服务), 2021, 38:11-15.
- Xie Y, Xu YL. Purification and haemostatic effect of factor X activator from venom of *Vipera russellii* in Guangxi[J]. China Pract Med(中国实用医药), 2010, 5:9-11.
- Palmer L. Hemorrhage control-proper application of direct pressure, pressure dressings, and tourniquets for controlling acute life-threatening hemorrhage[J]. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2022, 32:S32-S47.
- Naimer SA, Chemla F. Elastic adhesive dressing treatment of bleeding wounds in trauma victims[J]. Am J Emerg Med, 2000, 18:816-819.
- Sang Y, Rest M, De Laat B, et al. Interplay between platelets and coagulation[J]. Blood Rev, 2021, 46:100733.
- Wang Z, Yang JY, Song SJ, et al. Effect of dencichine on coagulation and the hemostatic mechanism [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2014, 23:356-359.
- Napolitano F, Montuori N. Role of plasminogen activation system in platelet pathophysiology: emerging concepts for translational applications[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23:6065.
- Xu XR, Zhang D, Oswald BE, et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2016, 53:409-430.
- Li YH, Yang DS. Research progress on the mechanism of platelets in immune and inflammatory responses[J]. J Xinxiang Med Univ(新乡医学院学报), 2023, 40:597-601.
- Sakariassen KS, Alberts P, Fontana P, et al. Effect of pharmaceutical interventions targeting thromboxane receptors and thromboxane synthase in cardiovascular and renal diseases [J]. Future Cardiol, 2009, 5:479-493.
- Liu X, Song RP, Chen GM. Effect of the herbs for removing heat from blood to arrest bleeding in boye decoction on TXB<sub>2</sub> and 6-keto-PGF1 $\alpha$  in rats with bleeding caused by cold of insufficiency of Spleen-stomach [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2012, 18:172-174.