

- [5] BACHIAR I, TAKESHI T, OSAMU N. Suppressive effect of nantenine, isolated from *Nandina domestica* Thunberg, on the 5-hydroxy-*L*-tryptophan plus clorgyline-induced head-twitch response in mice [J]. *Life Sci*, 2002, 70(22): 2647-2656.
- [6] UEKI T, AKAISHI T, TSUKIYAMA M, et al. Higenamine is the main active substance responsible for the inhibitory effect of *Nandina domestica* Thunberg on histamine-induced contraction of guinea pig tracheal smooth muscle [J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 106(1): 173-173.
- [7] TAKURO U, TATSUHIRO A, HIDENOBU O. Biphasic tracheal relaxation induced by higenamine and nantenine from *Nandina domestica* Thunberg [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 115(2): 254-257.
- [8] KUNITOMO J, JU-ICHI M, YOSHIKAWA Y. Structure of nandazurine and isolation of sinoacutine (alkaloids of *Nandina domestica* Thunb) [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1974, 94(1): 97-100.
- [9] MORITA N, SHIMIZU M, ARISAWA M, et al. Isolation of amentoflavone and two new glycosides from the leaves of *Nandina domestica* Thunb [J]. *Chem Pharm Bull*, 1974, 22(11): 2750-2752.
- [10] KUNITOMO J I, JU-ICHI M, ANDO Y. Isolation of new base, dehydronantenine and lignan, (-)-episyningaresinol from *Nandina domestica* Thunb [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1975, 95(4): 445-447.
- [11] KODAI T, HORIUCHI Y, NISHIOKA Y, et al. Novel cycloartane-type triterpenoid from the fruits of *Nandina domestica* [J]. *J Nat Med*, 2010, 64(2): 216-218.
- [12] HAN J, AHN Y J, LUO X Y. P-hydroxybenzaldehyde, a growth inhibitory chemical extracted from common nandina (*Nandina domestica* Thunb.) leaf [J]. *Allelopathy J*, 2011, 28(2): 213-224.
- [13] LIU J Q, ZHANG R, SHU J C, et al. Preparation and application of the drug combination composed with arsenic trioxide and *Nandina domestica*: China, 201010600746.8 [P].
- [14] CHEN L L, HAN N, WANG Y C, et al. The chemical constituents from whole plant of *Reineckia carnea*(Andr.) Kunth [J]. *J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报)*, 2011, 28(11): 875-878.
- [15] JIANG M M, HONG Y F, ZHANG X, et al. Chemical constituents from the roots of *Goniolium cheliensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2011, 42(2): 214-216.
- [16] ZAN K, CHEN X Q, FU Q, et al. Chemical ingredients isolated from the aerial parts of *Artemisia anomala* [J]. *J Chin Pharm Sci(中国药学: 英文版)*, 2010, 19(2): 95-99.
- [17] COWAN S, STEWART M, ABBIW D K, et al. Lignans from *Strophanthus gratus* [J]. *Fitoterapia*, 2001, 72(1): 80-82.
- [18] ANDU H Y, HIRAI Y, FUJII M, et al. The chemical constituents of fresh Gentian root [J]. *J Nat Med*, 2007, 61(4): 269-279.
- [19] SCHUMACHER B, SCHOLLE S, HÖLZL J, et al. Lignans isolated from Valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(10): 1479-1485.
- [20] SHAO J, GUO M, YU X H, et al. Determination of total lignanoids and arctinin in different parts of *Arctium lappa* L [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2012, 29(6): 506-508.
- [21] ZHANG G L, LI N, LIN L L, et al. Recent progresses in studies on bioactive lignans from plants [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2007, 32(20): 2089-2094.

收稿日期: 2012-05-31

## 六肽对兔血小板聚集活性的影响

龙丽辉<sup>1,2</sup>, 郑艳侠<sup>1</sup>, 陈琳<sup>1</sup>, 徐利<sup>1</sup>, 曹永孝<sup>2</sup>, 刘静<sup>2</sup>, 韩燕<sup>2</sup> (1.西安医学院附属医院, 西安 710077; 2.西安交通大学医学院, 西安 710061)

**摘要:** 目的 研究六肽对兔血小板聚集活性的影响。方法 采集健康家兔颈动脉血, 以枸橼酸钠抗凝, 用比浊法测其血小板在不同诱导剂诱导下聚集率。结果  $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  六肽, 对兔 ADP、花生四烯酸(AA)和凝血酶诱导的血小板聚集的抑制率分别为(66.22±1.40)%, (67.94±2.32)%和(58.18±4.67)%。六肽抑制兔 ADP、AA 和凝血酶诱导的血小板聚集的 IC<sub>50</sub> 分别为  $3.24 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $1.32 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $7.24 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结论 六肽在体外具有抑制兔血小板聚集的作用。

**关键词:** 六肽; 血小板聚集; 二磷酸腺苷; 花生四烯酸; 凝血酶

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)01-0118-04

## Influence of Hexapeptide on Rabbit Platelet Aggregation Activity

LONG Lihui<sup>1,2</sup>, ZHENG Yanxia<sup>1</sup>, CHEN Lin<sup>1</sup>, XU Li<sup>1</sup>, CAO Yongxiao<sup>2</sup>, LIU Jing<sup>2</sup>, HAN Yan<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, China; 2. Department of Pharmacology, Xi'an Jiaotong University College of Medicine, Xi'an 710061, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the effect of hexapeptide on platelet aggregation activity in rabbit. **METHODS**

基金项目: 陕西省教育厅项目(11JK0722); 西安医学院附属医院项目(XYFY11-02)

作者简介: 龙丽辉, 女, 博士, 讲师, 主管药师 Tel: (029)84277325 E-mail: llhbjd@126.com

The blood of rabbit carotid artery was taken, and then, the anticoagulation blood was obtained by adding sodium citrate into the whole blood. The platelet aggregation rates induced by different inducers were determined by turbidimetry. **RESULTS** The aggregation inhibition rates of  $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  hexapeptide induced by ADP, arachidonic acid and thrombin in rabbit, were  $(66.22 \pm 1.40)\%$ ,  $(67.94 \pm 2.32)\%$  and  $(58.18 \pm 4.67)\%$ , respectively. The  $\text{IC}_{50}$  of aggregation inhibition rates of hexapeptide in rabbit induced by ADP, arachidonic acid and thrombin, were  $3.24 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $1.32 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  and  $7.24 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively. **CONCLUSION** Hexapeptide has the effect of anti-platelet aggregation in rabbit *in vitro*.

**KEY WORDS:** hexapeptide; platelet aggregation; adenosine diphosphate; arachidonic acid; thrombin

血小板的黏附、释放及聚集等反应统称为血小板活化。血小板黏附反应过程为<sup>[1-6]</sup>：当血管受损时，血管内皮细胞被破坏，暴露出位于血管内皮下的胶原纤维，由内皮细胞和血小板产生的vWF与胶原纤维结合，vWF构型发生改变，随后血小板膜上糖蛋白与变构的vWF结合，血小板黏附于皮下组织；当血流缓慢时，血小板膜上的糖蛋白可直接与血管内皮上的胶原纤维结合而产生黏附现象。多种原因包括手术创伤所致的血管内皮损伤均可致外周血小板从静止状态转变为活化状态。活化的血小板增多，则血小板聚集增加，血液凝集性增强，易于发生微小血栓或血栓性疾病。

六肽是一种合成的拟GP II b/IIIa受体拮抗剂，该药物的微泡制剂在治疗家兔急性大脑中动脉栓塞模型的研究已有报道<sup>[7-9]</sup>，它可产生显著的动脉溶栓作用，但是其具体作用机制尚未见报道。溶栓和抗凝作用是密切相关的，因此，本实验研究了六肽对兔血小板聚集功能的影响，为进一步的抗凝、溶栓机制研究提供实验支持。

## 1 材料和方法

### 1.1 仪器

LBY-NJ4型四通道血小板聚集仪(北京普利生仪器有限公司)；TL-4型台式离心机(湖南仪器仪表总厂)；AB 135-S型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo)；Sysmex SE-9000型五分类全自动血液分析仪(日本东亚电子有限公司)；XW-80A漩涡混合器(上海精科实业有限公司)；CQ-120型超声波清洗机(上海跃进医用光学器械厂)。

### 1.2 试验用药

六肽(P1Z4A5)(北京生物制品研究所，批号：090106，经HPLC-MS检测纯度为97.06%)；依替巴肽(中国苏州肽生产有限公司，批号：2008010301)；硫酸氢氯吡格雷(简称氯吡格雷)(济南乐康信药业有限公司，批号：080301)；双嘧达莫注射液(山西保药业集团股份有限公司，批号：070801)；盐酸肾上腺素注射液(天津金耀氨基酸有限公司，批

号：070412)；阿司匹林(美国Sigma，货号：A2093-100G)；花生四烯酸(AA，美国Sigma，货号：A9673-10MG)；ADP  $\text{Na}_2$ (美国Sigma，货号：A2754-1G)；凝血酶冻干粉(长春国奥药业有限公司，批号：2081101)。

### 1.3 试验方法

**1.3.1 药物溶液配制** 将六肽适量，加反应量的1%碳酸钠水溶液于漩涡混合器振匀，加0.9%注射用生理盐水超声溶解，备用，临用前配制成所需浓度。依替巴肽配制时加0.9%注射用生理盐水超声溶解，备用，临用前配制成所需浓度。阿司匹林临用前溶于 $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液中，以HCl调节pH值至7.0<sup>[10]</sup>。ADP用生理盐水配制成 $3000 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液分装备用，临用前用生理盐水稀释至所需浓度；AA先用无水乙醇配成10%溶液，临用前用1.0%碳酸钠溶液稀释<sup>[11]</sup>。

**1.3.2 血小板聚集** 家兔颈动脉插管法采血，以3.8%枸橼酸钠：全血为1：9抗凝。血小板制备：抗凝血采集后，上下颠倒试管混匀， $1000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min，制备富血小板血浆(PRP)；吸取上清后， $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min，制备贫血小板血浆(PPP)，取无溶血现象的血浆备用。用PPP调节PRP中血小板数，使达到约 $250 \text{ 个} \cdot \text{nL}^{-1}$ 。为了避免血小板被激活，以上操作均在室温下进行。

血小板聚集抑制实验：按文献描述<sup>[12]</sup>，取含血小板数为 $250 \text{ 个} \cdot \text{nL}^{-1}$ 的血浆 $300 \mu\text{L}$ ，置四通道血小板聚集仪的测定样品方杯中，分别加入生理盐水、六肽(终浓度分别为： $1 \times 10^{-5}$ ， $1 \times 10^{-6}$ ， $1 \times 10^{-7}$ ， $1 \times 10^{-8}$ 和 $1 \times 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )、依替巴肽(终浓度为 $1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )、硫酸氢氯吡格雷(终浓度为 $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )、双嘧达莫(终浓度为 $2 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )或阿司匹林(终浓度为 $2.8 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )， $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 培育20 min后，用PRP调节透光率为0%，用PPP调节透光率为100%。各受试管分别加入ADP(溶剂为生理盐水，终浓度为 $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) + 肾上腺素(溶剂为生理盐水，终浓度为 $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )、

AA(终浓度为  $1.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )或凝血酶(生理盐水溶解, 终浓度为  $1.0 \text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ )诱导血小板活化, 同时加入磁子搅拌后, 开始计时, 记录每个样本 5 min 内的血小板聚集曲线。并计算血小板聚集抑制率/ $\%=(\text{对照组血小板聚集率}-\text{给药组血小板聚集率})/\text{对照组血小板聚集率}\times 100\%$ 。

**1.3.3 统计学处理** 数据表示为  $\bar{x}\pm s$ 。统计分析方法采用 SPSS 13.0 软件, 非配对  $t$  检验检验组间和组内差异,  $P<0.05$  被认为有统计学意义。用 Graph Pad Prism 5.0 软件绘图。

## 2 结果与结论

### 2.1 ADP 诱导的血小板聚集作用

对照组 ADP 诱导的兔血小板聚集率为  $(56.95\pm 3.75)\%$ , 六肽  $1\times 10^{-9}\sim 1\times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  组对由 ADP 和盐酸肾上腺素诱导的血小板聚集率为  $43.71\%\sim 29.24\%$ , 显著低于对照组( $P<0.01$ )。同等条件下, 阳性对照药物依替巴肽、氯吡格雷、双嘧达莫和阿司匹林组对兔血小板的聚集率也明显低于对照组( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ), 结果见表 1。

**表 1** 六肽对  $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  ADP 诱导的兔血小板聚集率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

**Tab 1** Influence of hexapeptide on rabbit platelet aggregation rate induced by  $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  ADP( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	浓度/ $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	血小板最大 聚集率/ $\%$	血小板聚集 抑制率/ $\%$
对照组	-	$56.95\pm 3.75$	0
六肽	$1\times 10^{-5}$	$29.24\pm 3.40^{2)}$	$66.22\pm 1.40^{2)}$
	$1\times 10^{-6}$	$41.30\pm 3.00^{2)}$	$27.48\pm 1.00^{2)}$
	$1\times 10^{-7}$	$42.72\pm 2.68^{2)}$	$24.99\pm 2.68^{2)}$
	$1\times 10^{-8}$	$43.67\pm 1.61^{2)}$	$23.32\pm 1.61^{2)}$
	$1\times 10^{-9}$	$43.71\pm 3.73^{2)}$	$23.25\pm 3.73^{2)}$
依替巴肽	$1\times 10^{-6}$	$19.33\pm 2.48^{2)}$	$66.06\pm 2.48^{2)}$
氯吡格雷	$3\times 10^{-5}$	$35.65\pm 3.13^{2)}$	$37.40\pm 3.13^{2)}$
双嘧达莫	$2\times 10^{-5}$	$45.65\pm 3.89^{1)}$	$19.84\pm 3.89^{1)}$
阿司匹林	$2.8\times 10^{-5}$	$19.33\pm 2.48^{2)}$	$66.06\pm 2.48^{2)}$

注: 与对照组比较,  $^{1)}P<0.05, ^{2)}P<0.01$

Note: Compared with control group,  $^{1)}P<0.05, ^{2)}P<0.01$

### 2.2 AA 诱导的血小板聚集作用

对照组 AA 诱导的兔血小板聚集率为  $(40.07\pm 2.50)\%$ , 六肽  $1\times 10^{-8}\sim 1\times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  剂量组对由 AA 诱导的血小板聚集率变化为  $32.71\%\sim 25.09\%$ , 显著低于对照组( $P<0.01$  或  $P<0.05$ )。同等条件下, 各阳性对照药物对兔血小板的聚集率也明显低于对照组( $P<0.01$ )。结果见表 2。

**表 2** 六肽对  $1.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  AA 诱导的兔血小板聚集率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

**Tab 2** Influence of hexapeptide on rabbit platelet aggregation rate induced by  $1.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  AA( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	浓度/ $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	血小板最大 聚集率/ $\%$	血小板聚集 抑制率/ $\%$
对照组	-	$40.07\pm 2.50$	0
六肽	$1\times 10^{-5}$	$25.09\pm 2.32^{2)}$	$67.94\pm 2.32^{2)}$
	$1\times 10^{-6}$	$26.76\pm 2.47^{2)}$	$43.15\pm 2.40^{2)}$
	$1\times 10^{-7}$	$31.62\pm 2.10^{1)}$	$32.82\pm 2.10^{1)}$
	$1\times 10^{-8}$	$32.71\pm 2.40^{1)}$	$30.15\pm 2.40^{1)}$
	$1\times 10^{-9}$	$35.42\pm 2.20$	$24.75\pm 2.20$
依替巴肽	$1\times 10^{-6}$	$25.33\pm 2.56^{2)}$	$36.79\pm 2.56^{2)}$
氯吡格雷	$3\times 10^{-5}$	$27.22\pm 1.21^{2)}$	$32.07\pm 1.21^{2)}$
双嘧达莫	$2\times 10^{-5}$	$20.57\pm 3.25^{2)}$	$48.66\pm 3.25^{2)}$
阿司匹林	$2.8\times 10^{-5}$	$2.06\pm 0.65^{2)}$	$94.86\pm 0.65^{2)}$

注: 与对照组比较,  $^{1)}P<0.05, ^{2)}P<0.01$

Note: Compared with control group,  $^{1)}P<0.05, ^{2)}P<0.01$

### 2.3 凝血酶诱导的血小板聚集作用

对照组凝血酶诱导的兔血小板聚集率为  $(51.73\pm 2.11)\%$ , 六肽  $1\times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  和  $1\times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  组对由凝血酶诱导的血小板聚集率显著低于对照组( $P<0.05$ )。同等条件下, 阳性对照药物双嘧达莫对兔血小板的聚集率也明显低于对照组( $P<0.01$ )。结果见表 3。

**表 3** 六肽对  $1.0 \text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$  凝血酶诱导的兔血小板聚集率的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

**Tab 3** Influence of hexapeptide on rabbit platelet aggregation rate induced by  $1.0 \text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$  thrombin( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	浓度/ $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	血小板最大 聚集率/ $\%$	血小板聚集 抑制率/ $\%$
对照组	-	$51.73\pm 2.11$	0
六肽	$1\times 10^{-5}$	$41.29\pm 4.67^{1)}$	$58.18\pm 4.67^{1)}$
	$1\times 10^{-6}$	$42.02\pm 3.60^{1)}$	$18.77\pm 3.60^{1)}$
	$1\times 10^{-7}$	$46.15\pm 4.06$	$10.79\pm 4.06$
	$1\times 10^{-8}$	$55.61\pm 3.34$	$2.17\pm 3.34$
	$1\times 10^{-9}$	$54.64\pm 3.25$	$0.17\pm 3.25$
依替巴肽	$1\times 10^{-6}$	$42.80\pm 2.55^{1)}$	$17.26\pm 2.55^{1)}$
氯吡格雷	$3\times 10^{-5}$	$51.57\pm 2.37$	$0.31\pm 2.37$
双嘧达莫	$2\times 10^{-5}$	$42.54\pm 1.78^{2)}$	$17.77\pm 1.78^{2)}$
阿司匹林	$2.8\times 10^{-5}$	$44.42\pm 3.64$	$14.13\pm 3.64$

注: 与对照组比较,  $^{1)}P<0.05, ^{2)}P<0.01$

Note: Compared with control group,  $^{1)}P<0.05, ^{2)}P<0.01$

### 2.4 由 ADP、AA 和凝血酶诱导的血小板聚集的 $\text{IC}_{50}$

六肽抑制 3 种诱导剂对兔血小板聚集的抑制率结果见图 1。计算得六肽对由 ADP、AA 和凝血酶诱导的血小板的  $\text{IC}_{50}$  分别为  $3.24\times 10^{-6}, 1.32\times 10^{-6}, 7.24\times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结果表明, 六肽可以抑制由 ADP、AA 和凝血酶诱导的兔血小板的聚集。

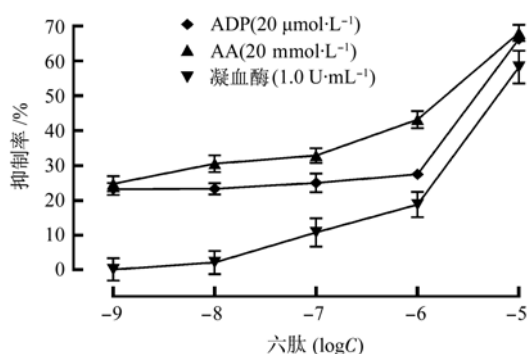


图 1 六肽抑制由 ADP、AA 和凝血酶诱导的兔血小板聚集量效曲线

Fig 1 The concentration-response curves of hexapeptide inhibiting rabbit platelet aggregation induced by ADP, AA and thrombin

### 3 讨论

血小板的激活可以由 ADP、NE、血栓烷素 (TXA<sub>2</sub>)、凝血酶、Collagen、5-羟色胺和前列腺素等引起, 被激活后的血小板由盘状变为球形, 同时其表面参与血小板聚集和黏附功能<sup>[13]</sup>的 GP II b/IIIa 受体表达会增加<sup>[14-15]</sup>, 此时再使用 GP II b/IIIa 受体拮抗剂如阿西单抗、依替巴肽或替洛非班等, 均可从血小板聚集的最后共同通路上抑制血小板的聚集<sup>[12]</sup>。由于 TXA<sub>2</sub> 在水溶液中不稳定会分解, 所以本次研究中采用了 AA 作为其对应通路的水小板诱导剂, 游离的 AA 在环加氧酶的作用下, 会产生主要代谢物 TXA<sub>2</sub><sup>[16-17]</sup>。ADP 受体拮抗剂, 如氯吡格雷, 不可逆地抑制由 ADP 引起的血小板 I 相和 II 相的聚集反应; 环加氧酶抑制剂, 如阿司匹林, 通过抑制该酶活性而抑制 TXA<sub>2</sub> 的合成, 以及阻断血小板膜 TXA<sub>2</sub> 受体, 抑制血小板聚集; 磷酸二酯酶抑制剂, 如双嘧达莫(又名潘生丁), 通过抑制磷酸二酯酶活性而使细胞内 cAMP 分解减少、激活腺苷从而激活腺苷酸环化酶活性使 cAMP 合成增加以及促进血管内皮细胞 PGI<sub>2</sub> 的生成等途径而抑制血小板聚集。

不论采用了哪种诱导剂, 能够作用于血小板聚集共同通路的 GP II b/IIIa 受体拮抗剂依替巴肽均产生了显著的抗血小板聚集作用, 而且六肽显示了与依替巴肽类似作用及强度, 提示六肽的抗血小板聚集作用位点可能为 GP II b/IIIa 受体。在药物的临床应用中, 往往因为疗效需要, 作用于

几种不同通路的抗血小板聚集药物在必要时会联合使用, 本研究中选用多种通路的药物, 为进一步研究六肽与其合用的研究奠定了基础。

### REFERENCES

- [1] LI S, WANG Z, LIAO Y, et al. The glycoprotein Ibalpha-von Willebrand factor interaction induces platelet apoptosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 8(2): 341-350.
- [2] MICHELSON A D. *Platelets* [M]. San Diego: Academic Press, 2002.
- [3] RODGERS G M. Overview of platelet physiology and laboratory evaluation of platelet function [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1999, 42(2): 349-359.
- [4] NAVARRO-NUNEZ L, LOZANO M L, MARTINEZ C, et al. Effect of quercetin on platelet spreading on collagen and fibrinogen and on multiple platelet kinases [J]. *Fitoterapia*, 2009, 81(2): 75-80.
- [5] FOGELSON A L, GUY R D. Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation [J]. *Comput Methods Appl Mech Engrg*, 2008, 197(25-28): 2087-2104.
- [6] ZHOU P, HE Y, LI J M, et al. Synthesis of imidazole-aromatic acid derivatives and their inhibitory effect on platelet aggregation [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2011, 28(5): 446-450.
- [7] WANG B, WANG L, ZHOU X B, et al. Thrombolysis effect of a novel targeted microbubble with low-frequency ultrasound *in vivo* [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(2): 356-361.
- [8] WANG B, ZANG W J, WANG M, et al. Prolonging the ultrasound signal enhancement from thrombi using targeted microbubbles based on sulfur-hexafluoride-filled gas [J]. *Acad Radiol*, 2006, 13(4): 428-433.
- [9] WANG B, WANG M, AI H, et al. Diagnosis and or treatment of thrombosis of a dry powder containing air active agent and its preparation: China, 200510042767 [P]. 2005-06-07.
- [10] CHEN P, YANG L C, LEI W Y, et al. Effects of polydatin on platelet aggregation and platelet cytosolic calcium [J]. *Nat Prod Res Deve*, 2005, 17(1): 21-25.
- [11] YANG Y, QIAN Z Y. Effect of crocetin on platelet aggregation in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2007, 5(5): 374-378.
- [12] MOSER M, BERTRAM U, PETER K, et al. Abciximab, eptifibatide, and tirofiban exhibit dose-dependent potencies to dissolve platelet aggregates [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 41(4): 586-592.
- [13] HAWIGER J. Formation and regulation of platelet and fibrin hemostatic plug [J]. *Hum Pathol*, 1987, 18(2): 111-122.
- [14] KROLL M H, SCHAFER AI. Biochemical mechanisms of platelet activation [J]. *Blood*, 1989, 74(4): 1181-1195.
- [15] MICHELSON A D, BARNARD M R, KRUEGER L A, et al. Evaluation of platelet function by flow cytometry [J]. *Methods*, 2000, 21(3): 259-270.
- [16] YUAN C L, YAO J M, YU Z L. The biology effect of arachidonic acid and it's metabolin [J]. *Chin J Med Chem*, 2000, 10(1): 75-78.
- [17] RAUB T J, ROBERTS R M. Cell surface glycoproteins of CHO cells II surface distribution and pathway of internalization [J]. *Exp Cell Res*, 1986, 165(1): 92-106.

收稿日期: 2012-04-10