

裸花紫珠提取物促血小板活化作用及其机制

付剑江¹, 张舟妙¹, 吕红², 贾娟娣², 马双成³, 罗跃华^{4*}

(1. 江西中医药大学药学院, 南昌 330004; 2. 江西中医药大学网络与现代教育技术中心, 南昌 330004; 3. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 4. 江西省药品检验检测研究院, 江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 南昌 330029)

[摘要] 目的:研究裸花紫珠 *Callicarpa nudiflora* 提取物对血小板活化的影响,并探讨其作用机制。方法:雄性SD大鼠50只,随机分为空白组,云南白药组(0.930 g·kg⁻¹),裸花紫珠提取物低、中、高剂量(0.131, 0.263, 0.525 g·kg⁻¹)组,连续给药10 d。给药结束后分别提取各组动物血小板,采用微量版法测定二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板聚集率;采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血小板中血栓素(thromboxane B₂, TXB₂),5-羟色胺(5-serotonin, 5-HT)含量。采用ELISA法检测血小板中环磷酸腺苷(cyclic adenosine 5'-monophosphate, cAMP)的释放量。采用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测裸花紫珠提取物对血小板中磷酸化-磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinases, p-PI3K)蛋白表达的影响。结果:给药后,裸花紫珠提取物可明显增强ADP诱导的血小板聚集反应($P < 0.05$),可明显促进血小板释放TXB₂和5-HT($P < 0.05$)。另外,裸花紫珠提取物低、高剂量组血小板cAMP含量分别为(3.074 ± 0.538), (3.340 ± 0.265) nmol·L⁻¹,较空白组(3.795 ± 0.586) nmol·L⁻¹明显降低($P < 0.05$),裸花紫珠提取物中剂量组血小板中cAMP为(3.003 ± 0.242) nmol·L⁻¹,较空白组有显著提高($P < 0.01$)。裸花紫珠提取物可显著提高p-PI3K激酶蛋白表达量($P < 0.01$)。结论:裸花紫珠提取物可显著上调ADP诱导的血小板活化,其机制可能与其显著增强血小板ADP受体(P2Y₁₂)所介导的信号转导有关。

[关键词] 裸花紫珠提取物; 血小板; 二磷酸腺苷; P2Y₁₂受体

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)12-0109-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017120109

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170324.1437.060.html>

[网络出版时间] 2017-03-24 14:37

Extracts from *Callicarpa nudiflora* Leaves Enhances Platelet Activation

FU Jian-jiang¹, ZHANG Zhou-miao¹, LYU Hong², JIA Juan-di², MA Shuang-cheng³, LUO Yue-hua^{4*}

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanchang 330004, China;

2. Network and Modern Educational Technology Center, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;

4. Jiangxi Institute for Food control, Jiangxi Food and Drug Administration, Nanchang 330029, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of extracts from *Callicarpa nudiflora* (ECN) leaves on platelet activation and to elucidate its mechanisms. **Method:** The 50 male SD rats were randomly divided into blank group, Yunnan Baiyao group (0.930 g·kg⁻¹), ECN low, medium and high dose groups (0.131, 0.263, 0.525 g·kg⁻¹). All the rats were treated for 10 days. After treatment, the platelets of the rats in all groups were extracted, and microscale plate method was used to determine adenosine diphosphate (ADP) -induced platelet aggregation rate; enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine thromboxane B₂ (TXB₂) and 5-serotonin (5-HT) levels in platelet as well as cyclic adenosine 5'-monophosphate (cAMP) release level in

[收稿日期] 20161229(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373955,81560639,81660680);江西省自然科学基金项目(20142BAB205085)

[第一作者] 付剑江,博士,从事中药药效物质基础研究,Tel:15979105932,E-mail:jianjiang_fu@yeah.net

[通讯作者] *罗跃华,主任药师,从事中药药效物质基础研究,Tel:0791-88158689,E-mail:emalluo@sohu.com

platelet. Furthermore, the effect of ECN on phosphatidylinositol-3-kinases (p-PI3K) protein expression levels was determined by using Western blot assay. **Result:** ECN enhanced ADP-induced platelet aggregation significantly ($P < 0.05$), and it could significantly promote TXB₂ and 5-HT release ($P < 0.05$). Furthermore, cAMP level in platelet was (3.074 ± 0.538) , (3.340 ± 0.265) nmol·L⁻¹ respectively in ECN low dose group and high dose group, lower than (3.795 ± 0.586) nmol·L⁻¹ in blank group ($P < 0.05$), and cAMP level in ECN medium dose group was (3.003 ± 0.242) nmol·L⁻¹, significantly lower than that in blank group ($P < 0.01$). In Western blot assay, it was found that ECN could significantly increase p-PI3K kinase protein expression ($P < 0.01$). **Conclusion:** Collectively, the data presented here demonstrated that ECN enhanced the development of platelet aggregation and amplification of platelet activation. These effects may be associated with its up-regulation on P2Y₁₂ receptors.

[**Key words**] *Callicarpa nudiflora*; platelet; adenosine diphosphate (ADP); P2Y₁₂ receptor

裸花紫珠又名赶风柴、节节红、饭汤叶、白花茶,为海南道地药材,其叶入药,具有抗菌止血、消炎解毒、散瘀消肿、驱风祛湿之功效,主治化脓性炎症、急性传染性肝炎、各种出血等症,外用治烧、烫伤及外伤出血等^[1]。现有研究表明裸花紫珠提取物具有止血、抗血栓形成、抗炎、抑菌、细胞毒活性、增强免疫等药理活性^[2-4]。临床上,裸花紫珠用于各种出血症,在妇科出血病症治疗中应用尤为广泛。所谓“云南白药,海南黑药”,“海南黑药”即指裸花紫珠,可见裸花紫珠抗炎止血效果之佳。据文献报道,裸花紫珠片可消除高频电刀电灼后阴道分泌物增多及阴道流血症状,抑制和杀灭隐潜的病原体,从而减少感染,提高了治愈率,总有效率达 98.6%^[5]。但裸花紫珠止血活性的基础研究薄弱,其中止血活性成分不明确,导致该药材只能在常规制剂如煎剂及浸膏制剂中运用,严重阻碍了该药材及其制剂的现代化。据此,本课题组前期对裸花紫珠的止血活性及其可能的作用机制进行了探讨,表明裸花紫珠提取物具有明显的止血作用,促进血小板活化可能是其作用机制之一^[6]。为深入了解裸花紫珠对血小板的作用及作用机制,本文观察了裸花紫珠对二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板活化的影响,并探讨其作用机制。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重 180 ~ 220 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,合格证号 SCXK(湘)2013-0004。实验室温度 21 ~ 24 °C,空气流通,相对湿度 50% ~ 60%,光照 12 h-12 h(光-暗)。实验动物符合伦理学规定。

1.2 药物 裸花紫珠地上部分采自海南省五指山,由江西省食品药品检验所鉴定为马鞭草科植物裸花紫珠 *Callicarpa nudiflora* 的叶子,标本存于江西省药

品检验检测研究院标本室。裸花紫珠提取物制备方法:裸花紫珠干燥叶 3 kg 粉成粗粉,用 80% 乙醇回流提取 3 次,再经过石油醚萃取 3 次,得到石油醚萃取液,经浓缩得浸膏 15 g 和水层溶液,水层再经过乙酸乙酯萃取 3 次,得到乙酸乙酯溶液经浓缩得浸膏 225 g,即为裸花紫珠乙酸乙酯部位。实验时用 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液将样品稀释。

1.3 试剂 二磷酸腺苷二钠(ADP,美国 Sigma-Aldrich 公司,批号 A2754);血栓素 B₂(TXB₂)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(Cloud-Clone Corp 公司,批号 L150504364);5-羟色胺(5-HT)ELISA 试剂盒,环磷酸腺苷(cAMP)ELISA 试剂盒,兔多克隆磷酸化-磷脂酰肌醇 3 激酶(p-PI3K)抗体,兔多克隆 anti-β-激动蛋白(β-actin)抗体(Abcam 公司,批号分别为 ab133053, ab133038, ab182651, ab8226);细胞膜蛋白与细胞浆蛋白提取试剂盒(上海碧云天公司,批号 P0033);云南白药(云南白药集团股份有限公司,批号 2013120)。

1.4 仪器 MULTISKAN GO 型酶标仪(美国 Thermo 公司);PowerPac Universal 型电泳仪,Mini-PROTEAN Tetra System 型转膜仪(美国 Bio-Rad 公司);EC3 型凝胶成像系统(美国 UVP 公司);Allegra X-12 型离心机(美国 Beckman Coulter 公司)。

2 方法

2.1 动物分组及剂量设计 取雄性 SD 大鼠 50 只,随机分为空白组(0.5% CMC-Na),云南白药组,裸花紫珠提取物提取物高、中、低剂量组,每组 10 只。其中裸花紫珠提取物各剂量组分别灌胃(ig)给予裸花紫珠乙酸乙酯提取物 0.525, 0.263, 0.131 g·kg⁻¹(分别相当于人用量的 2, 1, 0.5 倍),云南白药组 ig 云南白药 0.930 g·kg⁻¹。各组给药体积为 2 mL·kg⁻¹,连续给药 10 d,末次给药 1 h 后,大鼠腹

主动脉采血于枸橼酸钠抗凝管中,4 ℃ 储存备用。

2.2 血小板提取 取上述抗凝大鼠血液,于 1 000 r·min⁻¹离心 15 min,取上清液于洁净硅化玻璃管,得富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP);剩余血液 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液,即为贫血小板血浆(platelet poor plasma, PPP)。用 PPP 稀释 PRP,使 PRP 中血小板数目约为 4 × 10⁸ 个/mL,备用。

2.3 ADP 诱导血小板聚集 采用微量反应板法测定裸花紫珠提取物对 ADP 诱导的血小板聚集活性的影响。各组取 PRP 990 μL 加入洁净硅化玻璃管中,轻微晃动摇匀。各组分别加入 ADP 溶液(ADP 溶液终浓度分别为 5.46, 10.99, 22.22 mmol·L⁻¹) 10 μL。另取一洁净硅化玻璃管作为空白组,加入空白溶剂 10 μL,上述各管放入 37 ℃ 摇床振摇孵育 210 s 后, MULTISKAN GO 酶标仪上测定 490 nm 处测吸光度 A,计算各组血小板聚集率。

$$\text{聚集率} = (A_{\text{空白组}} - A_{\text{给药组}}) / A_{\text{空白组}} \times 100\%$$

2.4 血小板 TXA₂, 5-HT 含量测定 TXA₂ 性质不稳定,半衰期极端,易水解为稳定的代谢产物 TXB₂,因此,本研究通过测定 TXB₂ 水平反映血小板中 TXA₂ 含量。制备血浆悬液中血小板数目约为 4 × 10⁸ 个/mL 的 PRP。各组取 PRP 990 μL 加入洁净硅化玻璃管中,轻微晃动摇匀。各组加入 ADP 10 μL 溶液(ADP 溶液终浓度为 5 μmol·L⁻¹)。另取一洁净硅化玻璃管作为空白组,加入空白溶剂 10 μL,上述各管放入 37 ℃ 摇床振摇 3 ~ 5 min。孵育结束后,4 ℃, 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液。采用 ELISA 试剂盒测定大鼠血小板 TXB₂, 5-HT 水平。

2.5 血小板 cAMP 含量测定 大鼠分组、给药及取血同 2.1 项,PRP 处理及孵育同 2.4 项,孵育结束后,4 ℃, 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,收集血小板,随后立即置于液氮中冻存。在液氮中研磨后将液氮挥干,加入 10 倍量 0.1 mol·L⁻¹ HCl,4 ℃, 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液。采用 cAMP Direct ELISA 试剂盒测定上清液中 cAMP 含量。

2.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测相关蛋白表达 制备血浆悬液中血小板数目约 4 × 10⁸ 个/mL 的 PRP。采用细胞膜蛋白与细胞浆蛋白提取试剂盒提取总蛋白。取等量蛋白在分离胶浓度为 10% 的 SDS-聚丙烯酰胺凝胶中电泳,电泳结束后将蛋白转印至硝酸纤维素膜上,经过封闭阻断后,加入一抗(1:500)4 ℃ 孵育过夜,洗膜后用 TTBS 将二抗按 1:1 000 稀释,放到摇床上室温孵育 1 h。孵育抗体后的硝酸纤维素膜经过 2 次洗涤后,加入显色剂显色,并在凝胶成像系统中拍照。

2.7 统计分析 应用 SPSS 13.0 统计软件包进行分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析,方差齐性采用 LSD 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 裸花紫珠提取物对 ADP 诱导的血小板聚集作用的影响 与空白组比较,不同浓度的 ADP 均可有效的促进血小板的聚集。在 5.46, 10.99 mmol·L⁻¹ ADP 诱导下,不同浓度的裸花紫珠提取物均可明显提高血小板的聚集率($P < 0.05$, $P < 0.01$),对于较大浓度 ADP,各给药组和空白组之间没有明显差异,可能与该浓度下所诱导的血小板聚集率均较高有关。见表 1。

表 1 裸花紫珠提取物对不同浓度 ADP 诱导的血小板聚集率的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Effect of ECN on ADP-induced platelet aggregation rate($\bar{x} \pm s$, $n = 10$) %

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ADP(5.46 mmol·L ⁻¹)	ADP(10.99 mmol·L ⁻¹)	ADP(22.22 mmol·L ⁻¹)
空白	-	34.42 ± 3.42	54.79 ± 0.15	89.75 ± 0.21
云南白药	0.930	59.24 ± 2.18 ¹⁾	63.80 ± 2.98	86.65 ± 4.45
裸花紫珠提取物	0.131	40.03 ± 0.30	68.56 ± 1.83 ²⁾	84.98 ± 3.23
	0.263	62.94 ± 3.03 ¹⁾	84.81 ± 3.62 ²⁾	84.94 ± 1.73
	0.525	50.51 ± 3.23 ¹⁾	71.78 ± 3.71 ¹⁾	86.50 ± 1.70

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2 ~ 4 同)。

3.2 裸花紫珠提取物对血小板 TXB₂ 和 5-HT 释放量的影响 裸花紫珠提取物中、低剂量诱导血小板 TXB₂ 释放量较空白组显著提高($P < 0.01$),裸花紫

珠提取物高剂量可明显增加 TXB₂ 释放量($P < 0.05$)。与空白组比较,裸花紫珠提取物中、低剂量可明显促进血小板 5-HT 释放量($P < 0.05$,

$P < 0.01$)。见表 2。

表 2 裸花紫珠提取物对血小板 TXB₂ 和 5-HT 释放量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of ECN on release of TXB₂ and 5-HT from granules ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TXB ₂ /μg·L ⁻¹	5-HT/mg·L ⁻¹
空白	-	5.148 ± 0.516	59.20 ± 9.57
云南白药	0.930	6.384 ± 1.650 ¹⁾	69.78 ± 11.83 ¹⁾
裸花紫珠提取物	0.131	6.994 ± 0.941 ²⁾	71.76 ± 13.02 ²⁾
	0.263	6.768 ± 1.093 ²⁾	77.34 ± 17.36 ¹⁾
	0.525	5.732 ± 0.793 ¹⁾	66.92 ± 11.63

3.3 裸花紫珠提取物对血小板 cAMP 含量的影响

云南白药组 cAMP 水平较空白组明显降低 ($P < 0.05$), 裸花紫珠提取物中剂量组血小板中 cAMP 水平较空白组显著提高 ($P < 0.01$), 裸花紫珠提取物低剂量和高剂量组 cAMP 含量较空白组明显降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 裸花紫珠提取物对血小板 cAMP 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of ECN on cAMP level ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	cAMP/nmol·L ⁻¹
空白	-	3.795 ± 0.586
云南白药	0.930	3.223 ± 0.444 ¹⁾
裸花紫珠提取物	0.131	3.074 ± 0.538 ¹⁾
	0.263	3.003 ± 0.242 ²⁾
	0.525	3.340 ± 0.265 ¹⁾

3.4 裸花紫珠提取物对血小板 PI3K 信号转导的影响

与空白组比较, 裸花紫珠提取物中、高剂量可显著提高 p-PI3K 激酶的表达量 ($P < 0.01$), 提示裸花紫珠促进血小板活化的作用可能与其刺激 PI3K/Akt 信号转导相关。见图 1, 表 4。

表 4 裸花紫珠提取物对血小板 p-PI3K 信号转导的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

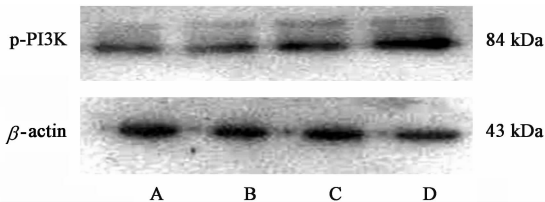
Table 4 Effect of ECN on p-PI3K/Akt signal transduction ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	p-PI3K/β-actin
空白	-	0.718 ± 0.082
裸花紫珠提取物	0.131	0.849 ± 0.074
	0.263	0.992 ± 0.064 ²⁾
	0.525	2.104 ± 0.093 ²⁾

性^[2-4]。课题组前期结果表明, 裸花紫珠提取物可显著缩短小鼠的出血时间和凝血时间, 表现出明显的止血活性。发现裸花紫珠提取物可显著促进 ADP 诱导的血小板活化, 表明裸花紫珠的止血作用可能与其增强血小板活性有关。为了进一步深入了解裸花紫珠对血小板的作用及机制, 本研究观察了裸花紫珠对 ADP 诱导的血小板活化的影响, 并探讨其作用机制。

研究结果发现, 裸花紫珠可增强低、中浓度 ADP 对血小板聚集的诱导作用, 而对于较高浓度 ADP 的作用则无显著影响, 可能与高浓度 ADP 可诱导血小板出现非常明显的聚集作用, 掩盖了裸花紫珠的作用有关。这一结果表明, 裸花紫珠提取物可明显增强 ADP 诱导的血小板聚集。通常, 血小板聚集包括 3 个阶段: 血小板黏附、血小板活化和血小板聚集^[7]。当血管壁受损、血管内皮下细胞外基质暴露可诱发血小板-基质黏附, 从而激活血小板。而血小板活化是一个自我放大的级联反应^[8]。一旦血小板活化之后, 它就可以从 α_{IIb}β₃ 颗粒以及其他细胞内囊泡中释放大量血小板活化因子 (包括 ADP, TXA₂, 5-HT 以及 α_{IIb}β₃ 整合素等), 这些血小板活化因子可正反馈性作用于血小板, 促进其进一步活化^[9]。鉴于此, 为了进一步验证裸花紫珠提取物的作用, 本研究检测了裸花紫珠提取物对 ADP 诱导的血小板释放作用的影响。结果表明, 裸花紫珠提取物可显著刺激血小板释放 TXA₂ 和 5-HT。综上所述, 本文结果进一步表明, 裸花紫珠提取物的止血作用与其刺激血小板活化相关。

ADP 是一个血小板活化的关键性介导因子。通过与血小板表面的受体结合, ADP 可以诱导一系列的血小板活化事件: 血小板变形, Ca²⁺ 内流, TXA₂ 合成以及颗粒释放, 并启动不可逆的血小板聚集。另外, ADP 自身也可以从活化的血小板 δ-颗粒内释放, 放大其自身诱导的血小板活化作用^[10]。大量研究表明, 细胞膜上表达 2 种 ADP 受体 P2Y₁ 和



A. 空白组; B. 裸花紫珠低剂量组; C. 裸花紫珠中剂量组; D. 裸花紫珠高剂量组

图 1 血小板 p-PI3K 蛋白表达电泳

Fig. 1 Electrophoresis on platelet p-PI3K protein expression

4 讨论

现代研究表明裸花紫珠提取物具有止血、抗血栓形成、抗炎、抑菌、细胞毒活性、增强免疫等药理活

P2Y₁₂,其中 P2Y₁₂受体是促进血小板活化的主要参与者^[11-13]。P2Y₁₂受体是一种含有 7 次跨膜结构的 G 蛋白偶联受体,通过与抑制性 G 蛋白 G_{α2}蛋白结合,诱导血小板活化、稳定血小板聚集,并参与放大其他诱导剂所诱导的血小板聚集反应^[13]。一方面,ADP 通过与 P2Y₁₂受体结合,活化 G_{α2}蛋白,抑制 AC 的活性,减少 cAMP 的产量促进血小板活化;另一方面,活化的 G_{α2}蛋白还可通过激活 PI3K/PDK1/Akt/GSK3β 介导的信号转导,直接刺激血小板活化^[13]。为了解 P2Y₁₂受体是否参与裸花紫珠提取物所诱导的血小板聚集反应,本研究分别采用 ELISA 法和 Western blot 法检测了裸花紫珠提取物对血小板 cAMP 含量和 PI3K 活化的影响。结果表明,裸花紫珠提取可显著抑制血小板 cAMP 含量,并可显著刺激血小板 PI3K 的磷酸化。提示,裸花紫珠提取物可促进 P2Y₁₂受体所诱导的信号传递。

综上,裸花紫珠提取物可显著上调 ADP 诱导的血小板活化,这一作用可能与其可显著增强 P2Y₁₂受体所介导的信号转导有关。

[参考文献]

[1] 刘明生. 黎药学概论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:165-197.
[2] 蔡金平,董琳,关薇薇,等. 裸花紫珠的研究进展[J]. 现代药物与临床,2012,27(1):60-64.
[3] 陈颖,杨国才. 裸花紫珠抗炎作用及增强免疫功能的实验研究[J]. 广东微量元素科学,2006,13(8):39-41.

[4] 梁纪军,徐凯,李留法,等. 裸花紫珠总黄酮的抗炎、止血作用研究[J]. 现代中西医结合杂志,2009,26(18):3161-3162.
[5] 黄国英. 裸花紫珠片联合高频电刀治疗宫颈糜烂 112 例分析[J]. 浙江医学,2005,27(7):554-555.
[6] 王杰,罗晨媛,王珊,等. 裸花紫珠正丁醇提取物止血作用及其作用机制研究[J]. 中药药理与临床,2016,32(3):99-102.
[7] De Meyer S F, Vanhoorelbeke K, Broos K, et al. antiplatelet drugs [J]. Br J Haematol,2008,142(4):515-528.
[8] Shifrin M M, Widmar S B. Platelet inhibitors [J]. Nurs Clin North Am,2016,51(1):29-43.
[9] Angiolillo D J, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications [J]. Circ J, 2010,74(4):597-607.
[10] Goggs R, Poole A W. Platelet signaling-a primer [J]. J Vet Emerg Crit Care; San Antonio,2012,22(1):5-29.
[11] Gurbel P A, Kuliopulos A, Tantry U S. G-protein-coupled receptors signaling pathways in new antiplatelet drug development [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015,35(3):500-512.
[12] Von Kügelgen I, Hoffmann K. Pharmacology and structure of P2Y receptors [J]. Neuropharmacology, 2016,104:50-61.
[13] Cattaneo M. P2Y₁₂ receptors; structure and function [J]. J Thromb Haemost,2015,13(Suppl 1):10-16.

[责任编辑 张丰丰]