

## · 综 述 ·

## 血小板黏附与药物干预的研究进展

宋磊<sup>1,2</sup> 薛梅<sup>2</sup> 王文婷<sup>1,2</sup> 曲华<sup>2</sup> 吴汉涛<sup>2</sup> 史大卓<sup>2</sup>

血小板参与了心脑血管血栓性疾病发生发展的全过程。在预防心脑血管急性缺血性事件方面,血小板活化、聚集及血栓形成一直是普遍关注的热点,并研发了系列抗血小板聚集药物于临床,显著改善了预后<sup>[1]</sup>。常见抗血小板药物可分为环氧化酶 1 (cyclooxygenase-1, COX-1) 抑制剂、二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 受体拮抗剂、血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa, GPIIb/IIIa) 抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、凝血酶受体拮抗剂。这些针对不同机制的抗血小板聚集药物,是临床抗血小板治疗、预防血栓形成的基石<sup>[2]</sup>。

血小板与生理性止血、凝血及病理性血栓形成过程密切相关,主要表现在血小板的黏附、活化和聚集反应<sup>[3]</sup>。血小板黏附是指血小板可黏附于其他异物表面的特性,本文中血小板黏附特指血小板与内皮下基质中胶原的黏附。血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 可介导血小板与内皮下胶原的间接黏附,相关研究表明血小板膜糖蛋白 VI (glycoprotein VI, GPIIb/IIIa)、血小板膜糖蛋白 Ia/IIa (glycoprotein Ia/IIa, GPIIb/IIIa) 是血小板与胶原直接黏附的受体<sup>[4]</sup>。在血流切应力较高的条件下,胶原-vWF-血小板膜糖蛋白复合体 GPIIb/IIIa (glycoprotein Ib/IX/V, GPIIb/IIIa) 轴是介导血小板黏附的中心环节<sup>[5]</sup>。血小板与内皮下基质的黏附是介导血栓形成的起始阶段<sup>[6]</sup>。目前临床使用的抗血栓药物主要通过抑制血小板活化、聚集发挥作用,而血小板黏附作为介导血栓形成的始动因素,与血栓性疾病的起病、发展及临床预后密切相关,对其关注尚远远不足。因此,笔者围绕血小板黏附的生理状态、病理过程及针对黏附过程的干预进展进行综述。

1 血小板黏附及其生理作用 内皮损伤后血小板通过 GPIIb/IIIa 复合物与 vWF 结合黏附到内皮下组织,黏附于内皮下组织的血小板被 ADP、凝血酶等活化剂激活发生构象改变的过程称为血小板活化,活化的血小板发生花生四烯酸代谢和释放反应,同时表面 GPIIb/IIIa 发生构象改变暴露出纤维蛋白原结合位点,一个纤维蛋白原分子与多个 GPIIb/IIIa 分子相结合,产生血小板聚集<sup>[7]</sup>。

血管内皮由内皮、内皮下层、肌层和外膜组成。生理情况下,血小板不与完整的血管内皮发生黏附,可能与以下机制有关:(1)内皮细胞合成表达的硫酸类肝素蛋白聚糖与血小板表面均带负电荷相互排斥;(2)内皮细胞合成前列环素抑制血小板黏附;(3)内皮细胞合成舒血管因子、13-羟-十八碳二烯酸等物质均具有抑制血小板黏附作用<sup>[8]</sup>。

2 病理状态下血小板黏附 (图 1) 病理状态下血小板黏附包括以下两种形式<sup>[9]</sup>:血管内皮受损,暴露出内皮下基质:(1)血小板黏附分子 GPIIb/IIIa、GPIIb/IIIa 可直接黏附至内皮下基质中胶原上序列。(2)内皮下基质中 I、III 型胶原是 vWF 的重要结合位点<sup>[10]</sup>,相关研究表明 III 型胶原上的一段 9 肽 (甘赖-羟脯-甘-谷-基脯-甘-脯-赖) 是 III 型胶原与 vWF 的最小结合序列位点<sup>[11]</sup>。血液中的假性血友病因子 vWF 上的 A3 区迅速结合到内皮下基质的胶原上,结合后的 vWF 受血流高剪切力的作用发生构象改变,暴露出血小板结合位点 A1 区,在 GPIIb/IIIa 的协同作用下,与循环血液中的血小板膜蛋白受体 GPIIb/IIIa 复合物结合形成初期不稳定黏附的血小板膜<sup>[12, 13]</sup>。

初期不稳定黏附过后, GPIIb/IIIa 负责活化信号传导和其后的血小板活化。黏附的血小板被内皮下基质或局部形成的凝血酶、胶原等诱导剂激活,血小板膜细胞骨架重排,继而发生形状改变,由光滑圆盘状变为具有诸多伪足的状态,发生释放反应和花生四烯酸代谢,前者使得血小板在诱导剂刺激下释放 ADP,ADP 与血小板膜上 ADP 受体结合改变血小板表面构型,形成血小板 GPIIb/IIIa 膜蛋白受体,暴露出纤维蛋白原结合位点, GPIIb/IIIa 发生构型改变形成胶

基金项目:中国中医科学院“十三五”第二批重点领域研究专项 (No. ZZ10-019); 国家重点研发计划 (No. 2019YFC0840608)

作者单位:1. 北京中医药大学研究生院 (北京 100091); 2. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心 (北京 100091)

通讯作者:薛梅, Tel: 010-62835905, E-mail: meiar@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210319. 045

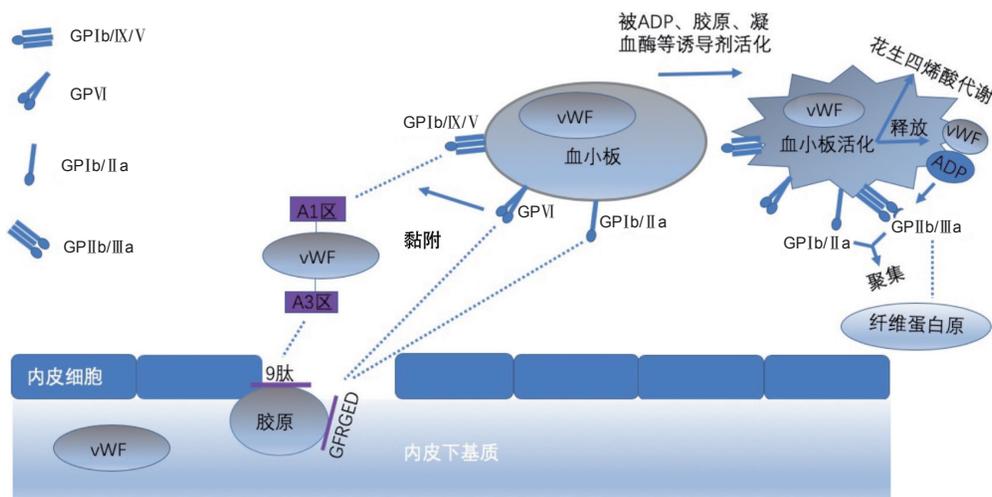


图 1 内皮破损时 vWF 介导的血小板黏附及活化、聚集反应

原受体，在其共同作用下，介导血小板的牢固黏附和聚集反应，花生四烯酸代谢生成的血栓素 A2 和 ADP 均可进一步促进血栓形成。血小板聚集形成网状结构，并不断招募未被激活的血小板形成白色血栓。其后凝血过程被激活产生大量凝血酶，使纤维蛋白原转变为血纤维蛋白单体，形成稳定的纤维蛋白血小板血栓<sup>[14]</sup>。

vWF 可介导血小板与胶原的黏附，血小板表面膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 和 GPIV 也可与胶原发生直接黏附，但在病理状态下，血流切变率较高时，GPIb/IX/V-vWF-胶原轴在介导血小板初期不稳定黏附过程中起到关键作用，对 GPIb/IX/V-vWF-胶原轴的阻断是阻断血小板黏附及其后续反应的关键靶点。

3 血小板黏附主要检测方法（表 1）常用的血小板黏附检测方法包括：玻璃珠柱法 / 玻璃瓶黏附法 / 玻璃过滤器法、显微成像检测法、封闭时间检测法、传感器检测法，各有优缺点，玻璃珠柱法为早期运用的主要检测方法，现在显微成像检测法和封闭时间检测法较为常见。

测法较为常见。

4 药物干预血小板黏附 目前临床尚无主要通过抑制血小板黏附发挥抗血小板作用的药物，仍以基础实验研究和观察性研究为主。

4.1 直接抑制血小板黏附的相关化合物（表 2）

4.1.1 通过抑制 GPIb/IX/V-vWF-胶原轴起作用 ARC-1779，一种 vWF 核酸适配体，通过与 vWF 的 A1 区结合，阻断 vWF 与 GPIb/IX/V 的结合<sup>[23]</sup>，可用于治疗血栓性血小板减少性紫癜和血栓性疾病。体外实验发现：阿昔单抗和 ARC-1779 在适宜浓度下均可显著降低血小板黏附，但与阿昔单抗比较，ARC-1779 不会显著影响血小板聚集、P 选择素表达和血小板-白细胞结合<sup>[24]</sup>，但增加出血风险限制了其在临床中的运用<sup>[25]</sup>。ALX-0081，也可通过特异性地与 vWF 上的 GPIb 位点结合，阻断 vWF 与 GPIb/IX/V 的结合，发挥阻断高剪切力条件下血小板黏附的作用<sup>[26]</sup>。MPalphaC 通过与 GPIb 上 α 和 β 亚基的 14-3-3zeta 位点结合，阻断 vWF 与 GPIb/IX/V

表 1 血小板黏附主要检测方法

方法	仪器	原理	优点	不足
玻璃珠柱法 / 玻璃瓶黏附法 / 玻璃过滤器法 <sup>[15]</sup>	血小板计数仪	根据血小板的黏附特性，计算接触异物前后血小板数差值	快速、简便、易行	不能显示膜受体与接触物的反应
显微成像检测法	a. 锥形血小板分析仪 <sup>[16]</sup> b. 平行平板流动室 <sup>[17]</sup> c. 微流控装置 <sup>[18]</sup>	显微镜下实时观察血小板黏附，并以黏附面积作为黏附功能评定指标	方便、直观	精度不高，不能定量分析，操作复杂，检测时间较长
封闭时间检测法	血小板功能分析仪 <sup>[19]</sup> (PFA-100)	血液流经特定通道时被激活发生黏附诱导血栓从而堵塞通道，通过封闭时间评估黏附功能	简单快捷，所需样本量少，可精确控制剪切力大小	依赖 vWF
传感器检测法	a. 压电传感器 <sup>[20]</sup> b. 表面等离子体传感器 <sup>[21, 22]</sup>	将血小板及基质蛋白的反应转化为电信号或光学信号处理	可定量分析	程序繁琐，操作复杂

表 2 抑制血小板黏附的化合物与作用靶点

化合物	结合位点	作用通路
ARC-1779、ALX-0081、AJW200	vWF 的 A1 结合域	GPIb/IX/V- vWF- 胶原
VCL、MPalphaC	GPIb/IX/V	
AAPP	胶原	GPII- 胶原
SAR264565、9O12.2、EXP3179	GPVI	
DGEA 肽链	胶原	GPIa/IIa- 胶原
TAI	GPIa/IIa	

的结合<sup>[27]</sup>。重组假血友病因子结合域 (recombinant von Willibrand factor binding domain, VCL)、vWF 结合域的一个片段, 是 GPIb/IX/V 复合物的拮抗剂, 通过与 GPIb/IX/V 结合, 阻断 GPIb/IX/V-vWF- 胶原轴介导的血小板与胶原的黏附, 从初始阶段阻断血栓形成<sup>[28]</sup>。AJW200 是一种人造的抗 vWF 单克隆抗体, 具有抑制高剪切力诱导的血小板黏附、聚集及凝血酶生成<sup>[29]</sup>。

**4.1.2 通过抑制 GPIa/IIa 起作用** TAI 可能通过与血小板膜 GPIa/IIa 上与胶原结合的特定位置结合, 阻断血小板与胶原的结合发挥初期抗黏附作用, 但对胶原介导的血小板聚集和血小板与纤维蛋白原的黏附没有作用<sup>[30]</sup>。DGEA 是 GPIa/IIa 上与胶原结合的特异性位点序列, 包含 DGEA 的肽链能够有效拮抗 GPIa/IIa 介导的镁离子依赖性血小板与胶原的黏附<sup>[31]</sup>, 在适宜浓度下, 可以显著甚至完全抑制静息态下镁离子依赖性胶原介导的血小板黏附、聚集和释放反应<sup>[32]</sup>。

**4.1.3 通过 GPVI 起作用** SAR264565 与 GPVI 具有高亲和力, 可以阻断体外人血小板 GPVI 的功能, 发挥抑制血小板黏附和纤维蛋白形成的作用<sup>[33]</sup>。从按蚊唾液中提取出的按蚊抗血小板蛋白, 可通过与胶原发生直接黏附进而拮抗 GPVI 与 I 型和 III 型胶原的黏附, 发挥抗黏附作用<sup>[34]</sup>。9O12.2 是一种抗 GPVI 的单克隆抗体, 通过与 GPVI 上的胶原结合位点结合, 发挥抗血小板作用<sup>[35]</sup>。在鼠冠脉损伤模型中发现, EXP3179 作为 GPVI 的选择性抑制剂, 可显著减少动脉损伤后的血小板黏附<sup>[36, 37]</sup>。

**4.2 中药有效单体、有效部位和复方对血小板黏附的干预**

**4.2.1 临床试验** 朱培霞<sup>[38]</sup>将 28 名健康受试者随机分为 200 mg 剂量组和 400 mg 剂量组, 均 1 h 内静脉滴注丹参多酚酸盐, 并在不同时间点抽血查血小板聚集和黏附抑制率, 通过玻球法检测黏附功能并

计算服药前后血小板黏附率, 发现 1 h 内对两组患者血小板黏附抑制作用均不断增加, 且均在 2~4 h 后达到峰值。

**4.2.2 动物实验** 王蕾等<sup>[39]</sup>将 50 只大鼠分为 5 组, 观察西洋参总皂苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤后血流流变学指标: 血小板黏附率、聚集率、全血黏度、血浆黏度的影响, 通过 LBY-F5 血小板黏附计计算血小板黏附率, 发现西洋参总皂苷 25 mg/kg 对血小板黏附率无明显影响, 50、100 mg/kg 均可降低血小板黏附率, 改善再灌注损伤后血液流变性, 改善大鼠血液循环, 产生保护作用。张明雪等<sup>[40]</sup>在实验中通过 vWF 试剂盒, 运用奥地利安图斯 anthos2010 型酶标仪检测不同组别冠心病心阳虚血瘀证大鼠 vWF 浓度, 发现高或低剂量的温阳活血中药复方与阿司匹林组比较, 对 vWF 浓度的影响差异无统计学意义, 但高剂量温阳活血中药复方与复方丹参片组比较, vWF 浓度下降, 差异有统计学意义。认为温阳活血中药复方可降低模型大鼠 vWF 浓度, 并推测有可能进一步影响 vWF 介导的血小板与内皮黏附, 但并未针对评估黏附功能相关的直接指标进行检测。

**4.2.3 离体实验** 离体实验多采用显微成像检测法通过比较血小板在内皮上的黏附面积作为血小板黏附的评价指标。张云香等<sup>[41]</sup>采取显微成像体外灌注法, 在倒置显微镜下观察血小板在体外胶原膜表面的黏附情况, 并用 Image-Pro 图像处理系统测定血小板的黏附面积百分比以评估血小板在体外胶原膜的黏附面积, 结果表明: 血液流速为 10 mL/h, 切应力为 1 000/s 时, 蜂胶乙醇提取液和阿魏酸乙醇溶液与对照组 24% 乙醇溶液比较, 均能降低血小板黏附面积, 但两者间比较, 差异无统计学意义。根据实验用蜂胶的组成成分, 推测其作用可能与黄酮类化合物有关。韩纪举等<sup>[42]</sup>也采取显微成像体外血流灌注法, 在低切变率 300/s 条件下分别予 400、800、1 200 mg/L 丹酚酸 B, 通过显微镜观察血小板在鼠胶原蛋白包被膜的黏附形态和黏附面积, 发现以上 3 种浓度丹酚酸 B 血流灌注后血小板黏附面积较对照组生理盐水比较, 差异均有统计学意义, 且黏附面积与丹酚酸 B 浓度呈负相关。推测其抑制黏附作用可能与丹酚酸 B 抑制血小板释放各种介质和或阻断血小板相关受体与胶原的结合有关。韩淑娴等<sup>[43]</sup>通过体外 BioFlux 1000 控剪力微流培养系统模拟体内血流剪切力环境, 观察到流动状态下, 三七总皂苷干预使黏附到内皮的血小板数目明显减少, 且发现生理流动条件较病理低流动剪应力条件下发挥抗血小板黏附效应更

强。通过 Western Blot 和免疫荧光检测表明,其可能是通过抑制血管细胞黏附分子-1、血管内皮钙黏着蛋白等的表达,抑制炎症反应,发挥保护血管内皮,进而抑制血小板与内皮黏附的。

此外,仍有部分研究中通过间接指标反应与黏附相关的分子变化,并推测其可能改善血小板黏附率,但缺乏直观的黏附效应评价指标检测。廖福龙等<sup>[44]</sup>将人脐静脉内皮细胞进行体外培养,并模拟体内血流剪切环境,通过酶联免疫吸附测定法检测内皮细胞分泌至剪切样品中的 vWF 水平,发现剪切时间为 10、20 min 时,与对照组比较,川芎嗪和大蒜素均能抑制剪切力诱导的内皮细胞分泌 vWF,但未对 vWF 减少与其所介导的血小板黏附之间的关系做直接验证。Fan PS 等<sup>[45]</sup>在体外实验中通过酶联免疫吸附测定法检测微血管内皮细胞上血小板内皮细胞黏附分子的表达,发现在 10~40  $\mu\text{mol/L}$  浓度下,槲皮素可通过抑制微血管内皮细胞上血小板内皮细胞黏附分子的表达进而抑制血小板与微血管内皮细胞的黏附。王铭铭等<sup>[46]</sup>在离体细胞实验中,则采用流式分析法通过测定血管内皮钙粘蛋白阳性细胞中整联蛋白  $\beta 3$  的平均荧光强度来反映内皮细胞上血小板的黏附程度,采用流式细胞术检测未黏附的血小板表面 P 选择素阳性的表达来反映血小板活化程度,结果表明西洋参茎叶总皂苷和三七总皂苷均可增强双抗对内皮损伤诱导的血小板黏附的抑制作用,并分析其可能与抑制内皮细胞磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3k/Akt) 通路,抑制内皮细胞凋亡有关。

血小板黏附是血小板发挥其生理作用及病理状态下形成血栓的起始阶段,抗血小板治疗在血栓相关性疾病中具有无可替代的重要作用,而目前抗血小板药物主要作用于血小板活化与聚集过程中的某个生物靶点,尚无针对血小板黏附过程发挥抗血小板作用的相关药物。究其原因,血小板黏附与后续随之而来的血小板活化、聚集过程的紧密接续,无法截然分开是其客观原因;对血小板黏附重视不够,其上、下游反馈调节机制也处于初步的研究阶段,限制了临床相关药物的研发进程。针对血小板黏附的相关药物研究仍处于基础实验研究阶段。目前尚无通过干预血小板黏附过程发挥抗血小板作用的临床上市药物。在中药研究领域,如三七总皂苷对病理血流剪切力条件下内皮膜糖蛋白-1 内皮细胞间黏附连接蛋白的作用;三七总皂苷通过内皮细胞 PI3k/Akt 途径,抑制氧化低密度脂蛋白致内皮损伤诱导的血小板黏附,且优于单纯双抗

组,均显示了直观的抗血小板黏附证据、多靶点的作用机制,在抗血小板黏附研究领域显示了良好的应用前景,值得深入探索的研究价值。

目前,血小板黏附的检测方法日益进步,包括血小板计数仪、锥形血小板分析仪、平行平板流动室、血小板功能分析仪等经典、直观、快捷检测仪器的使用,为血小板黏附进一步深入的机制研究、药物研发提供了良好的技术手段和可行性。血小板与内皮的黏附可通过多种途径实现,但病理状态高切变率条件下, GPIIb/IX/V-vWF-胶原轴是血小板与内皮黏附的最重要途径,针对这一途径进行血小板黏附机制的深入、系统研究,研发具有针对性的抗血小板黏附药物是未来可期待的重要研究方向之一。

#### 参 考 文 献

- [1] Suh JW, Lee SP, Park KW, et al. Multicenter randomized trial evaluating the efficacy of cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease: results of the CILON-T (influence of CILostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug-eluting stenT implantation) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (3): 280-289.
- [2] Patrono C, Morais J, Baigent C, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70 (14): 1760-1776.
- [3] Van Der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16 (3): 166-179.
- [4] Surin WR, Barthwal MK, Dikshit M. Platelet collagen receptors, signaling and antagonism: emerging approaches for the prevention of intravascular thrombosis [J]. Thromb Res, 2008, 122 (6): 786-803.
- [5] Reininger AJ, Heijnen HFG, Schumann H, et al. Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high shear stress [J]. Blood, 2006, 107 (9): 3537-3545.
- [6] Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis [J]. J Clin Invest, 2005, 115 (12): 3378-3384.
- [7] Broos K, Feys HB, De Meyer SF, et al. Platelets

- at work in primary hemostasis [ J ]. *Blood Rev*, 2011, 25 ( 4 ): 155-167.
- [ 8 ] Gryglewski RJ, Botting RM, Vane JR. Mediators produced by the endothelial cell [ J ]. *Hypertension*, 1988, 12 ( 6 ): 530-548.
- [ 9 ] Steinhubl SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis [ J ]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005, 5 ( 6 ): 399-408.
- [ 10 ] Van Der Plas RM, Gomes L, Marquart JA, et al. Binding of von Willebrand factor to collagen type III : role of specific amino acids in the collagen binding domain of vWF and effects of neighboring domains [ J ]. *Thromb Haemost*, 2000, 84 ( 12 ): 1005-1011.
- [ 11 ] Lisman T, Raynal N, Groeneveld D, et al. A single high-affinity binding site for von Willebrand factor in collagen III , identified using synthetic triple-helical peptides [ J ]. *Blood*, 2006, 108 ( 12 ): 3753-3756.
- [ 12 ] Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function [ J ]. *Circ Res*, 2007, 100 ( 12 ): 1673-1685.
- [ 13 ] 王兆钺. 血栓与止血研究的进展与趋势 [ J ]. *中华血液学杂志*, 2004, 25 ( 3 ): 190-191.
- [ 14 ] Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis [ J ]. *Nat Med*, 2002, 8 ( 11 ): 1227.
- [ 15 ] 杜丽. 血小板黏附的检测方法及临床应用 [ J ]. *中国卫生标准管理*, 2014, 5 ( 23 ): 73-74.
- [ 16 ] Varon D, Lashevski I, Brenner B, et al. Cone and plate ( let ) analyzer: monitoring glycoprotein IIb/IIIa antagonists and von Willebrand disease replacement therapy by testing platelet deposition under flow conditions [ J ]. *Am Heart J*, 1998, 135 ( 5 ): S187-S193.
- [ 17 ] Sarvepalli DP, Schmidtke DW, Nollert MU. Design considerations for a microfluidic device to quantify the platelet adhesion to collagen at physiological shear rates [ J ]. *Ann Biomed Eng*, 2009, 37 ( 7 ): 1331-1341.
- [ 18 ] Conant CG, Nevill JT, Zhou Z, et al. Using well-plate microfluidic devices to conduct shear-based thrombosis assays [ J ]. *J Lab Autom*, 2011, 16 ( 2 ): 148-152.
- [ 19 ] Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, et al. Characterization of an *in vitro* platelet function analyzer, PFA-100 [ J ]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 1996, 2 ( 4 ): 241-249.
- [ 20 ] Muratsugu M, Romaschin AD, Thompson M. Adhesion of human platelets to collagen detected by <sup>51</sup>Cr labelling and acoustic wave sensor [ J ]. *Analytica Chimica Acta*, 1997, 342 ( 1 ): 23-29.
- [ 21 ] Ergezen E, Appel M, Shah P, et al. Real-time monitoring of adhesion and aggregation of platelets using thickness shear mode ( TSM ) sensor [ J ]. *Biosens Bioelectron*, 2007, 23 ( 4 ): 575-582.
- [ 22 ] 曾丽莎. 血小板黏附的 SPR 传感检测方法研究 [ D ]. 重庆: 重庆大学, 2016.
- [ 23 ] Cosmi B. ARC-1779, a PEGylated aptamer antagonist of von Willebrand factor for potential use as an anticoagulant or antithrombotic agent [ J ]. *Curr Opin Mol Ther*, 2009, 11 ( 3 ): 322-328.
- [ 24 ] Arzamendi D, Dandachli F, Théorêt JF, et al. An anti-von Willebrand factor aptamer reduces platelet adhesion among patients receiving aspirin and clopidogrel in an ex vivo shear-induced arterial thrombosis [ J ]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17 ( 6 ): E70-E78.
- [ 25 ] Markus HS, McCollum C, Imray C, et al. The von Willebrand inhibitor ARC1779 reduces cerebral embolization after carotid endarterectomy: a randomized trial [ J ]. *Stroke*, 2011, 42 ( 8 ): 2149-2153.
- [ 26 ] Ulrichs H, Silence K, Schoolmeester A, et al. Antithrombotic drug candidate ALX-0081 shows superior preclinical efficacy and safety compared with currently marketed antiplatelet drugs [ J ]. *Blood*, 2011, 118 ( 3 ): 757-765.
- [ 27 ] Dai K, Bodnar R, Berndt MC, et al. A critical role for 14-3-3-zeta protein in regulating the VWF binding function of platelet glycoprotein Ib-IX and its therapeutic implications [ J ]. *Blood*, 2005, 106 ( 6 ): 1975-1981.
- [ 28 ] Yao SK, Ober JC, Garfinkel LI, et al. Blockade of platelet membrane glycoprotein Ib receptors delays intracoronary thrombogenesis, enhances thrombolysis, and delays coronary artery reocclusion in dogs [ J ]. *Circulation*, 1994, 89 ( 6 ): 2822-2828.

- [ 29 ] Kageyama S, Yamamoto H, Nakazawa H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of AJW200, a humanized monoclonal antibody to von Willebrand factor, in monkeys [ J ]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 ( 1 ): 187-192.
- [ 30 ] Karczewski J, Waxman L, Endris RG, et al. An inhibitor from the argasid tick *Ornithodoros moubata* of cell adhesion to collagen [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 208 ( 2 ): 532-541.
- [ 31 ] Staatz WD, Fok KF, Zutter MM, et al. Identification of a tetrapeptide recognition sequence for the alpha 2 beta 1 integrin in collagen [ J ]. *J Biol Chem*, 1991, 266 ( 12 ): 7363-7367.
- [ 32 ] Luzak B, Golanski J, Rozalski M, et al. Inhibition of collagen-induced platelet reactivity by DGEA peptide [ J ]. *Acta Biochim Pol*, 2003, 50 ( 4 ): 1119-1128.
- [ 33 ] Florian P, Wonerow P, Harder S, et al. Anti-GPVI Fab SAR264565 effectively blocks GPVI function in ex vivo human platelets under arterial shear in a perfusion chamber [ J ]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73 ( 8 ): 949-956.
- [ 34 ] Yoshida S, Sudo T, Niimi M, et al. Inhibition of collagen-induced platelet aggregation by anopheline antiplatelet protein, a saliva protein from a malaria vector mosquito [ J ]. *Blood*, 2008, 111 ( 4 ): 2007-2014.
- [ 35 ] Ohlmann P, Hechler B, Ravanat C, et al. Ex vivo inhibition of thrombus formation by an anti-glycoprotein VI Fab fragment in non-human primates without modification of glycoprotein VI expression [ J ]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6 ( 6 ): 1003-1011.
- [ 36 ] Grothusen C, Umbreen S, Konrad I, et al. EXP3179 inhibits collagen-dependent platelet activation via glycoprotein receptor-VI independent of AT1-receptor antagonism: potential impact on atherothrombosis [ J ]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 ( 5 ): 1184-1190.
- [ 37 ] Deckmyn H, De Meyer SF, Broos K, et al. Inhibitors of the interactions between collagen and its receptors on platelets [ J ]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, ( 210 ): 311-337.
- [ 38 ] 朱培霞. 丹参多酚酸对健康人血小板聚集与黏附作用影响 [ J ]. *北方药学*, 2017, 14 ( 9 ): 133.
- [ 39 ] 王蕾, 于晓风, 王耀振, 等. 西洋参总皂苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠血液流变学的影响 [ J ]. *人参研究*, 2017, 29 ( 2 ): 22-24.
- [ 40 ] 张明雪, 曹洪欣, 常艳鹏, 等. 温阳活血中药复方对冠心病 ( 心 ) 阳虚血瘀证大鼠 vWF 浓度的影响 [ J ]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2008, 10 ( 4 ): 48-52.
- [ 41 ] 张云香, 李伟, 李清, 等. 在流动状态下蜂胶对血小板与胶原黏附功能的影响 [ J ]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13 ( 6 ): 714-716.
- [ 42 ] 韩纪举, 吴亚平, 赵晓民, 等. 体外灌注实验测定丹酚酸 B 对小鼠血小板黏附功能的影响 [ J ]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15 ( 12 ): 903-905.
- [ 43 ] 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.
- [ 44 ] 廖福龙, 游云, 韩东. 川芎嗪及大蒜素对剪应力诱导的内皮细胞分泌血管性血友病因子与血小板聚集的影响 [ J ]. *中华医学杂志*, 2001, 81 ( 8 ): 508-509.
- [ 45 ] Fan PS, Gu ZL, Liang ZQ. Effect of quercetin on adhesion of platelets to microvascular endothelial cells *in vitro* [ J ]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22 ( 9 ): 857-860.
- [ 46 ] 王铭铭, 薛梅, 杨琳, 等. 益气活血中药配伍双联抗血小板药物对人脐静脉内皮细胞损伤和内皮血小板黏附的影响 [ J ]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36 ( 7 ): 842-848.

( 收稿: 2019-08-05 在线: 2021-10-12 )

责任编辑: 白 霞