

# 光裸方格星虫纤溶酶SNFE的抗凝作用及机制研究<sup>Δ</sup>

李映新<sup>1\*</sup>, 黄晓亮<sup>1</sup>, 黄媛恒<sup>2</sup>, 班建东<sup>3</sup>, 庞丽君<sup>1</sup>, 黎钦蓉<sup>4</sup>, 雷丹青<sup>3#</sup>(1.广西医科大学药学院, 南宁 530021; 2.广西医科大学基础医学院, 南宁 530021; 3.广西蛇毒研究所, 南宁 530021; 4.广西医科大学全科医学院, 南宁 530021)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-3938-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.14

**摘要** 目的:研究光裸方格星虫纤溶酶SNFE的抗凝作用及机制,为SNFE的进一步开发利用提供参考。方法:将40只小鼠随机分为空白对照组(生理盐水)、血栓通组(阳性对照,15 mg/kg)和SNFE低、高剂量组(15、30 mg/kg),每组10只,尾iv给药后分别测定断尾出血时间(BT)和凝血时间(CT),以考察SNFE的抗凝作用。大鼠腹主动脉取血后,将试验分为空白对照组、阳性对照组和SNFE低、中、高质量浓度组(0.25、0.50、1.00 mg/mL),分别测定体外血浆的凝血酶原时间(PT)和复钙时间(PRT)(以尿激酶为阳性药物,10万U/mL)及二磷酸腺苷(ADP)诱导剂作用下的血小板5 min内的最大聚集率(PAG)(以阿司匹林为阳性药物,0.50 mg/mL),以分析SNFE的抗凝作用机制。结果:与空白对照组比较,各给药组小鼠的BT、CT均延长,其中血栓通组和SNFE高剂量组差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );阳性对照组和SNFE中、高质量浓度组大鼠血浆PT及各给药组大鼠血浆PRT均显著延长( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );各给药组大鼠PAG均显著降低( $P<0.01$ )。结论:光裸方格星虫纤溶酶SNFE可能通过抑制内、外源性凝血因子的活性及ADP诱导的血小板聚集而发挥抗凝作用。

**关键词** 光裸方格星虫;纤溶酶;抗凝作用;血小板聚集

## Study on the Anti-coagulation Effect and Mechanism of Fibrinolytic Enzyme SNFE in Sipunculus Nudus

LI Yingxin<sup>1</sup>, HUANG Xiaoliang<sup>1</sup>, HUANG Yuanheng<sup>2</sup>, BAN Jiandong<sup>3</sup>, PANG Lijun<sup>1</sup>, LI Qinrong<sup>4</sup>, LEI Danqing<sup>3</sup>  
(1.School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2.Basic Medical College, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3.Institute of Snake Venom Research, Nanning 530021, China; 4.General Medical School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the anti-coagulation effect and mechanism of fibrinolytic enzyme SNFE in sipunculus nudus, and provide reference for further development of SNFE. METHODS: 40 mice were randomly divided into blank control group (normal saline), Xueshuantong group (positive control, 15 mg/kg) and SNFE low-dose, high-dose group (15, 30 mg/kg), 10 in each group. After intravenous injection in tail, tail bleeding time (BT) and clotting time (CT) were respectively determined to investigate the anti-coagulation effect of SNFE. After taking blood in abdominal aorta of rats, test was divided into blank control group, positive control group and SNFE low-mass concentration, medium-mass concentration, high-mass concentration groups (0.25, 0.50, 1.00 mg/mL). Prothrombin time (PT), re-calcium time (PRT) (using orokinase as positive drug, 100 000 U/mL), and maximum platelet aggregation rate (PAG) in 5 min under adenosine diphosphate (ADP) inducer (using aspirin as positive drug, 0.50 mg/mL) were respectively determined, and anti-coagulation effect mechanism of SNFE was analyzed. RESULTS: Compared with blank control group, BT, CT of mice in each group were prolonged, with statistical significance in Xueshuantong group and SNFE high-dose group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Plasma PT of rats in positive control group, SNFE medium-dose, high-dose groups and PRT in each administration group were significantly prolonged ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); and PAG in administration group was significantly reduced ( $P<0.01$ ). CONCLUSIONS: The fibrinolytic enzyme SNFE in sipunculus nudus can play its anti-coagulant effect by inhibiting the activity of coagulation factors in internal and external sources and ADP-induced platelet aggregation.

**KEYWORDS** Sipunculus nudus; Fibrinolytic enzyme; Anti-coagulation effect; Platelet aggregation

光裸方格星虫(Sipunculus Nudus)俗称“沙虫”“沙肠

<sup>Δ</sup> 基金项目:广西医科大学青年科学基金项目(No.GXMUYSF-2014025);广西高校-广西再生医学重点实验室开放课题(No.桂再重开15-05)

\* 高级实验师,博士。研究方向:生化药理。电话:0771-5358272。E-mail:marchimoro@yeah.net

# 通信作者:研究员,硕士生导师。研究方向:生化药理。电话:0771-5358272。E-mail:506448694@qq.com

子”,隶属星虫动物门、星虫纲、方格星虫属,为暖水性世界广布种,营穴居生活,多栖息于河口、港湾及地表径流较丰富的沙质或沙泥质滩涂。方格星虫虫体肉质鲜美,富含蛋白质、氨基酸、多糖等多种活性物质,具有增强免疫力、抗疲劳、延缓衰老、滋阴降火及清肺化痰等功效,被称为“海洋冬虫夏草”<sup>[1-4]</sup>。当前,从海洋天然产物中开发药物是研究热点。本课题组前期从光裸方格星虫内脏匀浆液中提取到分子量约为32 000 D的纤维蛋白溶

解酶——SNFE<sup>[5]</sup>,该提取方法已获一项国家发明专利(No.201010210919.5)。前期研究发现,SNFE在体外不仅具有激酶的活性,还能直接溶解纤维蛋白原和纤维蛋白;对血凝块具有良好的溶栓作用,且无出血活性和溶血作用<sup>[6]</sup>,这提示其具有开发为溶栓、抗栓药物的可能性。本研究通过考察SNFE对小鼠断尾后出血时间(BT)、凝血时间(CT)和血浆凝血酶原时间(PT)、复钙时间(PRT)等指标的影响研究其抗凝作用,并通过考察SNFE对血小板聚集率的影响对其抗凝机制进行初步探讨,为SNFE的进一步研究和开发提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

ME204E电子分析天平(德国梅特勒-托利多有限公司);全血血小板聚集仪(美国Chrono-Log公司);DEAE Sepharose CL-6B、Sephadex G-75柱(美国Pharmacia生物技术公司)。

### 1.2 药品与试剂

新鲜光裸方格星虫内脏,收集于广西钦州沿海;注射用尿激酶(UK,广东丽珠集团生物化学制药有限公司,批号:140609,规格:10 000 U/瓶);注射用血栓通(广西梧州制药集团股份有限公司,批号:14091001,规格:150 mg/瓶);阿司匹林肠溶片(亚宝药业太原制药有限公司,批号:15121,规格:25 mg/片);PT测定试剂盒(上海太阳生物技术有限公司,批号:105259);其余试剂均为国产分析纯。

### 1.3 动物

SPF级KM小鼠,体质量20~30 g,♀♂各半;SPF级SD大鼠,体质量250~350 g,♀♂不限。所有动物均购自广西医科大学实验动物中心,实验动物生产许可证号:SCXK(桂)2014-0002。

## 2 方法

### 2.1 SNFE的分离纯化

采用纤维蛋白平板法测定纤溶活性,以有溶圈出现的组分为活性组分。取新鲜方格星虫内脏,以3倍体积磷酸盐缓冲液(PBS,0.02 mol/L,pH 7.5,下同)在4℃条件下匀浆抽提,得粗酶液。粗酶液加入固体硫酸铵使饱和度达到50%,以沉淀活性蛋白。将收集的活性蛋白2 g溶于15 mL PBS中,以1 000×g离心10 min,取上清液上样于用PBS平衡的DEAE Sepharose CL-6B柱(50 cm×2.6 cm)上,用0~0.8 mol/L的NaCl溶液进行梯度洗脱,流速为0.5 mL/min,分别测定各洗脱组分的纤溶活性。将收集的活性组分经透析浓缩后,上样于用PBS平衡的Sephadex G-75柱(100 cm×2.6 cm)上,用同一缓冲液洗脱,流速为0.5 mL/min,收集活性组分即为SNFE,经透析、冻干后,干粉存于-20℃冰箱中保存,备用。使用时,用生理盐水溶解至所需要的质量浓度<sup>[5]</sup>。

### 2.2 SNFE对小鼠BT的影响

将40只KM小鼠随机分为空白对照组、血栓通组(阳性对照)和SNFE低、高剂量组,每组10只。根据预实验结果,SNFE低、高剂量组小鼠分别尾iv给予15、30 mg/kg的SNFE溶液,空白对照组小鼠尾iv等体积生理盐水,血栓通组小鼠尾iv注射用血栓通15 mg/kg(生理盐水溶解),给药体积均为0.2 mL。给药0.5 h后,于距尾尖端0.3 cm处用剪刀截断鼠尾,使血液自行溢出。自截断鼠尾时即刻开始计时,每隔30 s用纸巾轻轻吸取血滴,直到纸巾无血的时间,即为BT。

### 2.3 SNFE对小鼠CT的影响

取小鼠同“2.2”项下分组、给药。给药1 h后,用内径为1 mm、长为10 cm的毛细管插入小鼠眼眶后静脉丛,至毛细管内血柱超过10 cm时取出,平放于桌面,每隔30 s折断毛细管一小段,观察有无血凝丝出现,记录从取血到出现血凝丝的时间,即为CT。

### 2.4 SNFE对大鼠血浆PT的影响

SD大鼠以10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)ip麻醉后,采用枸橼酸钠抗凝的采血管(1:9)进行腹主动脉取血,将血液以1 000×g离心15 min,取上层血浆,备用。按照PT测定试剂盒说明,将50 μL低、中、高质量浓度(0.25、0.50、1.00 mg/mL)的SNFE溶液置于EP管中,加入50 μL血浆混匀并于37℃水浴孵育,记为SNFE低、中、高质量浓度组;以等体积的生理盐水代替药物加入,记为空白对照组;以等体积的尿激酶溶液(10万U/mL)代替药物加入,记为阳性对照组。每组设定5管平行对照,孵育3 min后,立即加入37℃预温的PT试剂0.2 mL,自加入时即刻开始计时。混匀后,每隔2 s以钢丝挑动,直到生成固体细丝的时间,即为PT。

### 2.5 SNFE对大鼠血浆PRT的影响

取血方法同“2.3”项下。将血液以200×g离心10 min,取上层血浆[即为富血小板血浆(PRP)]。然后按“2.4”项下方法进行分组、给药和孵育。孵育1 min后,各组分别加入0.025 mol/L的CaCl<sub>2</sub>溶液50 μL,自加入起即刻开始计时,混匀后每隔10 s以钢丝挑动,直到生成固体细丝的时间,即为血浆PRT。

### 2.6 SNFE对大鼠血小板聚集的影响

2.6.1 血小板悬液的制备 大鼠ip 10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)麻醉后,采用枸橼酸钠抗凝的采血管进行腹主动脉取血。将血液以200×g离心10 min,取上层血浆即为PRP。余下的血浆再以1 000×g离心10 min,再取上层液,即为贫血小板血浆(PPP)。

2.6.2 血小板聚集率的测定 在测试杯中加入搅拌珠、10 μL质量浓度分别为0.25、0.50、1.00 mg/L的SNFE溶液及280 μL的PRP,记为SNFE低、中、高质量浓度组;以等体积的阿司匹林溶液(0.50 mg/mL)代替SNFE加入,记为阳性对照组;以等体积的生理盐水代替SNFE加入,记为空白对照组。孵育3 min后,放入测试通道,加

10 μL的二磷酸腺苷(ADP)至终浓度为5 μmol/L,用PPP(加入与相应测量管等质量浓度的药液10 μL,以消除药物自身颜色影响)调零,用血小板聚集仪测定空白对照管和给药管血小板5 min内的最大聚集率(PAG, %),每个浓度设5管平行对照。并按下述公式计算药物对血小板聚集的抑制率(AIP),  $AIP(\%) = (\text{空白对照组的PAG} - \text{给药组的PAG}) / \text{空白对照组的PAG} \times 100\%$ 。以AIP取自然对数值作为纵坐标、不同给药浓度的自然对数值为横坐标进行线性回归,根据回归方程计算半数有效剂量(ED<sub>50</sub>)。

## 2.7 统计学方法

采用SPSS 13.0软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本*t*检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 SNFE对小鼠BT、CT的影响结果

SNFE能延长小鼠的BT、CT,且随着剂量的增加效果越明显,其中血栓通组、SNFE高剂量组与空白对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),结果详见表1。

表1 各组小鼠BT、CT的测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10, s$ )

Tab 1 Determination results of BT, CT in mice in each group( $\bar{x} \pm s, n = 10, s$ )

组别	剂量,mg/kg	BT	CT
空白对照组		232.50 ± 28.72	55.71 ± 20.70
血栓通组	15	402.00 ± 80.44**	132.86 ± 29.28**
SNFE低剂量组	15	255.00 ± 31.46	68.57 ± 14.64
SNFE高剂量组	30	330.00 ± 64.81*	90.00 ± 18.97*

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control group,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

### 3.2 SNFE对大鼠血浆PT、PRT的影响结果

SNFE能延长大鼠血浆PT、PRT,且具有明显的浓度依赖性。其中阳性对照组和SNFE中、高质量浓度组大鼠血浆PT与空白对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),各给药组大鼠血浆PRT与空白对照组比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),结果详见表2。

表2 各组大鼠血浆PT、PRT的测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 5, s$ )

Tab 2 Determination results of plasma PT, PRT in rats in each group( $\bar{x} \pm s, n = 5, s$ )

组别	剂量	PT	PRT
空白对照组		14.78 ± 1.72	77.40 ± 8.05
阳性对照组	10 000 U/mL	21.78 ± 0.99*	242.68 ± 22.01**
SNFE低质量浓度组	0.25 mg/mL	14.61 ± 0.84	144.00 ± 15.10**
SNFE中质量浓度组	0.50 mg/mL	17.63 ± 1.60*	445.00 ± 36.97**
SNFE高质量浓度组	1.00 mg/mL	35.02 ± 3.08**	>600**

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control group,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

### 3.3 SNFE对ADP诱导的大鼠血小板聚集的影响结果

SNFE对ADP诱导的大鼠血小板聚集有抑制作用,且具有明显的浓度依赖性。各给药组大鼠血小板5 min

内的PAG与空白对照组比较均明显减小( $P < 0.01$ ),ED<sub>50</sub>为0.62 mg/mL,结果详见表3。

表3 各组大鼠血小板PAG、AIP的测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 3, \%$ )

Tab 3 Determination results of PAG, AIP of platelet of rats in each group( $\bar{x} \pm s, n = 3, \%$ )

组别	剂量,mg/mL	PAG	AIP
空白对照组		58.0 ± 2.9	
阳性对照组	0.50	11.0 ± 2.4**	81.10 ± 4.2
SNFE低质量浓度组	0.25	39.3 ± 4.9**	31.90 ± 10.1
SNFE中质量浓度组	0.50	30.5 ± 4.5**	46.38 ± 7.4
SNFE高质量浓度组	1.00	21.7 ± 2.1**	62.50 ± 4.4

注:与空白对照组比较,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control group,\*\* $P < 0.01$

## 4 讨论

BT是指血液从开始流出到自然止血所需的时间,其长短主要与毛细血管功能、血小板的数量和功能、组织因子、组织收缩力以及纤溶酶等因素有关<sup>[7]</sup>。CT是指从血液离体至自然凝固所需的时间,其长短主要与凝血因子的激活和血液黏稠度等因素有关<sup>[8]</sup>。一般认为,药物的抗凝作用可以通过测定BT和CT来反映<sup>[9]</sup>。本课题组前期研究发现,SNFE具有良好的溶栓活性<sup>[6]</sup>。本研究进一步发现,SNFE可延长小鼠BT和CT,这提示其具有较好的抗凝作用。

PT和PRT被认为分别是反映外源性凝血和内源性凝血是否正常的敏感性指标。PT与外源性凝血因子活性有关,PRT与内源性凝血因子II、V、X等的功能有关,两者可反映药物影响凝血过程的作用途径<sup>[10-11]</sup>。本研究结果发现,SNFE能延长大鼠血浆PT和PRT,这提示SNFE可以通过影响外源性凝血因子和内源性凝血因子的活性,从而影响外源性凝血和内源性凝血过程。

血小板的黏附聚集并形成血栓,以及释放ADP、5-羟色胺、前列腺素等与凝血有关的各种因子,是促进血液凝固的重要因素。ADP是机体释放的促进血小板聚集的最重要的物质,能够与血小板表面受体结合,激活血小板纤维蛋白原受体,从而引起血小板聚集,作为诱导血小板聚集的常用激活剂;同时,ADP也是其他诱导剂如凝血酶胶原、肾上腺素等激发血小板活性的一个必要的共同因子<sup>[12-13]</sup>。本研究结果发现,SNFE在体外能够抑制ADP诱导的血小板聚集,这可能是SNFE发挥抗凝作用的另一机制。

综上所述,SNFE具有较好的抗凝作用,其作用机制可能与降低内、外源性凝血因子的活性以及抑制ADP诱导的血小板聚集有关。

## 参考文献

- [1] 沈先荣,蒋定文,贾福星,等.方格星虫延缓衰老作用研究[J].中国海洋药物,2004,23(1):30-32.
- [2] 沈先荣,蒋定文,贾福星,等.海洋星虫提取物的抗疲劳作用研究[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2003,10

# 大黄素甲醚8-*O*- $\beta$ -吡喃葡萄糖苷对皮肤黑色素瘤A375细胞凋亡的影响及机制研究

李 晖<sup>1,2\*</sup>, 李文静<sup>2</sup>, 马 荣<sup>2</sup>, 曹建华<sup>2</sup>, 韩志武<sup>3#</sup>(1.青岛大学药学院药理学系, 山东 青岛 266021; 2.青岛市第三人民医院药学部, 山东 青岛 266040; 3.青岛大学附属医院药学部, 山东 青岛 266003)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-3941-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.15

**摘要** 目的:研究天然产物大黄素甲醚8-*O*- $\beta$ -吡喃葡萄糖苷(PG)对皮肤黑色素瘤A375细胞凋亡的影响及机制。方法:以0、10、20、50  $\mu\text{g/mL}$ 的PG作用于A375细胞24、48、72 h后,采用CCK-8法测定细胞的存活率;以0(对照)、20、50  $\mu\text{g/mL}$ 的PG作用于A375细胞48 h后,通过流式细胞仪以膜联蛋白V/碘化丙啶(PI)双染法检测细胞凋亡率;免疫印迹法检测半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Caspase-3)和多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的蛋白表达以及细胞色素C在线粒体内外的蛋白表达;以0(对照)、5、10  $\mu\text{mol/L}$ 的PG作用于A375细胞48 h后,采用酶底物法测定细胞中Caspase-8、Caspase-9的活性。结果:PG能有效降低A375细胞的存活率;与对照比较,20、50  $\mu\text{g/mL}$ 的PG作用后细胞凋亡率明显升高( $P<0.01$ ),细胞中Caspase-3、PARP及细胞基质中细胞色素C的蛋白表达均明显增强( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),线粒体中细胞色素C蛋白表达明显减弱( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );5、10  $\mu\text{mol/L}$ 的PG作用后细胞中Caspase-9活性明显增强( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),Caspase-8活性无明显变化。结论:PG能抑制A375细胞活性、促进细胞凋亡;其是通过破坏线粒体膜电位、促进细胞色素C外流来发挥促凋亡作用的。

**关键词** 大黄素甲醚8-*O*- $\beta$ -吡喃葡萄糖苷;皮肤黑色素瘤A375细胞;细胞凋亡;线粒体途径

## Study on the Effect and Mechanism of Physcion 8-*O*- $\beta$ -glucopyranoside on the Apoptosis of Skin Melanoma A375 Cells

LI Hui<sup>1,2</sup>, LI Wenjing<sup>2</sup>, MA Rong<sup>2</sup>, CAO Jianhua<sup>2</sup>, HAN Zhiwu<sup>3</sup>(1.Dept. of Pharmacology, School of Pharmacy, Qingdao University, Shandong Qingdao 266021, China; 2.Dept. Pharmacy, Qingdao Third People's Hospital, Shandong Qingdao 266040, China; 3.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effect and mechanism of physcion 8-*O*- $\beta$ -glucopyranoside (PG) on the apoptosis of skin melanoma A375 cells. METHODS: After A375 cells were treated by PG with 0, 10, 20, 50  $\mu\text{g/mL}$  for 24, 48, 72 h, CCK-8 method was adopted to determine the survival rate of cells. After A375 cells were treated by PG with 0 (control), 20, 50  $\mu\text{g/mL}$  for 48 h, flow cytometry was used to detect the apoptosis rate of cells with membrane protein V/propidium iodide (PI) double

- (2):112-114.
- [3] 黄玉良,黄群,黄哲元,等.复方星虫口服液对小鼠免疫功能的影响[J].福建中医学院学报,1998,8(2):32-33.
- [4] 陈细香,林秀雁,卢昌义,等.方格星虫属动物的研究进展[J].海洋科学,2008,32(6):66-70.
- [5] 雷丹青,李肖肖,廖共山.广西沿海裸体方格星虫纤维蛋白溶解酶的研究[J].天然产物研究与开发,2013,25(7):897-902.
- [6] 李映新,李肖肖,雷丹青,等.光裸方格星虫SNFE体外溶栓作用及安全性初评[J].天然产物研究与开发,2016,28(11):1789-1792.
- [7] 宋芹,赵琦,苟小军,等.见血清止血作用研究[J].成都大学学报(自然科学版),2013,32(1):27-28.
- [8] 林声在,张朝凤,刘晓东,等.大黄、虎杖、何首乌止血作用的比较研究[J].西北药学杂志,2012,27(6):553-555.
- [9] 周滢,费曜.地榆炮制前后对小鼠出血时间与凝血时间的影响研究[J].时珍国医国药,2014,25(6):1386-1387.
- [10] 李永霞,王芳,龙子江,等.芪术功血宁颗粒的止血作用研究[J].中国药房,2010,21(31):2894-2895.
- [11] 石磊,李昌勤,廉婷婷,等.见血飞对小鼠出血时间和凝血时间的影响[J].中国药房,2010,21(47):4424-4425.
- [12] 淤泽溥,林青,李秀芳,等.天麻醋酸乙酯提取物抗ADP诱导的家兔血小板聚集作用及机制[J].中草药,2007,38(5):743-745.
- [13] 张彦华,唐于平,郭建明,等.活血化瘀方对ADP诱导的家兔血小板聚集和凝血酶时间的影响及量效关系研究[J].中国中药杂志,2009,34(21):2821-2825.

\*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0532-89076099。E-mail:lihui821127@163.com

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0532-82911848。E-mail:zhiwu1218@126.com

(收稿日期:2017-04-26 修回日期:2017-07-12)

(编辑:林 静)