

氢溴酸普拉格雷醋酸合物的抗血栓作用研究^Δ

郑晓霞*,程艳玲#,刘纯,黄艳妮(山东省药学科学院/山东省化学药物重点实验室,济南 250101)

中图分类号 R965;R364.1*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)22-3098-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.22.16

摘要 目的:探讨氢溴酸普拉格雷醋酸合物的抗血栓作用及其可能机制。方法:以硫酸氢氯吡格雷为阳性对照,采用全自动血栓检测仪测定低、中、高剂量氢溴酸普拉格雷醋酸合物和盐酸普拉格雷(均为0.05、0.5、5 mg/kg,以普拉格雷计)作用后大鼠体外血栓长度、湿质量和干质量,采用酶联免疫吸附测定法检测低、中、高剂量氢溴酸普拉格雷醋酸合物(0.05、0.5、5 mg/kg,以普拉格雷计)作用后大鼠血小板中环磷酸腺苷(cAMP)的含量;用角叉菜胶诱发小鼠体内血栓形成,以游标卡尺测量低、中、高剂量氢溴酸普拉格雷醋酸合物和盐酸普拉格雷(均为0.2、2、20 mg/kg,以普拉格雷计)预处理后小鼠的黑尾长度及相对平均长度。结果:经中、高剂量氢溴酸普拉格雷醋酸合物和盐酸普拉格雷作用后,大鼠体外血栓长度均较正常对照组显著缩短,血栓湿质量和干质量均较正常对照组显著减轻($P<0.05$ 或 $P<0.01$);氢溴酸普拉格雷醋酸合物各剂量组大鼠上述指标与盐酸普拉格雷同等剂量组、氢溴酸普拉格雷醋酸合物高剂量组大鼠上述指标与硫酸氢氯吡格雷组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。经中、高剂量氢溴酸普拉格雷醋酸合物作用后,大鼠血小板中cAMP的含量均较正常对照组显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。经中、高剂量氢溴酸普拉格雷醋酸合物和盐酸普拉格雷预处理后,小鼠的黑尾长度及相对平均长度均较模型组显著缩短($P<0.01$),且氢溴酸普拉格雷醋酸合物高剂量组和盐酸普拉格雷高剂量组小鼠上述指标均显著短于硫酸氢氯吡格雷组($P<0.05$);而氢溴酸普拉格雷醋酸合物各剂量组小鼠上述指标与盐酸普拉格雷同等剂量组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:氢溴酸普拉格雷醋酸合物可显著缩短大鼠体外血栓长度,减轻血栓湿质量和干质量,缩短角叉菜胶致小鼠的黑尾长度及相对平均长度,且其作用与盐酸普拉格雷相当。上述作用可能与氢溴酸普拉格雷醋酸合物上调血小板中cAMP的含量有关。

关键词 氢溴酸普拉格雷醋酸合物;盐酸普拉格雷;硫酸氢氯吡格雷;抗血栓;抗血小板聚集;体外;体内

Study on Antithrombotic Effects of Prasugrel Hydrobromide Acetic Acid Compound

ZHENG Xiaoxia, CHENG Yanling, LIU Chun, HUANG Yanni (Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences/Shandong Provincial Key Lab of Chemical Drugs, Jinan 250101, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the antithrombotic effects of prasugrel hydrobromide acetic acid compound. **MEHTODS:** Using clopidogrel bisulfate as positive control, automatic thrombus detector was used to detect length, wet weight and dry weight of *in vitro* thrombus in rats after treated with low-dose, medium-dose and high-dose of prasugrel hydrobromide acetic acid compound and prasugrel hydrochloride (0.05, 0.5, 5 mg/kg, by prasugrel). The content of cAMP in platelet of rats was determined by ELISA after treated with low-dose, medium-dose and high-dose of prasugrel hydrobromide acetic acid compound (0.05, 0.5, 5 mg/kg, by prasugrel). The *in vivo* thrombus in mice was induced by carrageenan. The black tail length and the relative length were measured with vernier calipers after pre-treated with low-dose, medium-dose and high-dose of prasugrel hydrobromide acetic acid compound and prasugrel hydrochloride (0.2, 2, 20 mg/kg, by prasugrel). **RESULTS:** After treated with medium-dose and high-dose of prasugrel hydrobromide acetic acid compound and prasugrel hydrochloride, the length of *in vitro* thrombus was shortened significantly, wet weight and dry weight were decreased significantly, compared with normal control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no statistical significance in above indexes between prasugrel hydrobromide acetic acid compound groups and corresponding prasugrel hydrochloride groups, between prasugrel hydrobromide acetic acid compound high-dose group and clopidogrel bisulfate groups ($P>0.05$). After treated with medium-dose and high-dose of prasugrel hydrobromide acetic acid compound, the content of cAMP in platelet of rats was increased significantly, compared with normal control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). After pretreated with medium-dose and high-dose of prasugrel hydrobromide acetic acid compound and prasugrel hydrochloride, black tail length and the relative length were shortened significantly, compared with model group ($P<0.01$), and above indexes of prasugrel hydrobromide acetic acid compound high-dose group and prasugrel hydrochloride high-dose group were significantly shorter than clopidogrel bisulfate group ($P<0.05$). There was no statistical significance in above indexes between prasugrel hydrobromide acetic acid compound groups and corresponding prasugrel hydrochloride groups ($P>$

^Δ 基金项目:山东省科学技术厅中央引导地方科技发展专项资金项目

* 主管药师,硕士。研究方向:药效学、药动学。电话:0531-67790613。E-mail:zhxxwin@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药效学、药动学。电话:0531-67790613。E-mail:chengyanling@163.com

0.05)。 **CONCLUSIONS:** Prasugrel hydrobromide acetic acid compound can significantly decrease the length, wet weight and dry weight of *in vitro* thrombus, and shorten the black tail length and the relative length of mice. Prasugrel hydrobromide acetic acid compound and prasugrel hydrochloride have similar antithrombotic effects. The above effects are performed by

up-regulating the content of cAMP in platelet with prasugrel hydrobromide acetic acid compound.

KEYWORDS Prasugrel hydrobromide acetic acid compound; Prasugrel hydrochloride; Clopidogrel bisulfate; Antithrombus; Antiplatelet aggregation; *in vitro*; *in vivo*

盐酸普拉格雷片(商品名:Effient)是由美国礼来公司与日本第一三共制药株式会社共同研制的第三代噻吩吡啶类抗血小板药,于2009年7月由美国FDA批准上市^[1]。与临床常用的第二代抗血小板药氯吡格雷相比,该药具有起效快、作用强且持久、个体差异小等优势,应用前景十分看好^[2]。氢溴酸普拉格雷醋酸合物是普拉格雷的氢溴酸及醋酸盐,结构与盐酸普拉格雷相似,作用机制与其相同。氢溴酸普拉格雷醋酸合物作为血小板腺苷二磷酸(ADP)受体阻断药,在体内代谢后可生成活性分子(R-138727),后者可选择性地、不可逆地抑制由ADP诱发的P2Y₁₂受体介导的血小板聚集,故可用于预防动脉粥样硬化血栓性疾病^[3]。但目前国内外尚未见氢溴酸普拉格雷醋酸合物抗血栓作用的基础研究报道。为此,本研究采用大鼠体外血栓形成实验与角叉菜胶致小鼠体内血栓形成实验两种方法,考察氢溴酸普拉格雷醋酸合物抑制血栓形成的作用,并初步探讨其作用机制,为其在心血管方面的临床应用提供基础实验研究依据。

1 材料

1.1 仪器

AY220型电子分析天平(日本Shimadzu公司);YP3001N型电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司);IP54型电子数显游标卡尺(桂林广陆数字测控股份有限公司);LMK-12型全自动血栓检测仪(郑州明举科技有限公司);101型鼓风干燥箱(上海树立仪器仪表有限公司);Spectra Max I3型多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司);SC-3612型低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);XL16K-T型台式高速冷冻离心机(湖南湘立科学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

氢溴酸普拉格雷醋酸合物原料药(批号:20170101,纯度:98.7%)、盐酸普拉格雷原料药(批号:20170201,纯度:98.4%)均由山东省药学院提供;硫酸氢氯吡格雷片(法国Sanofi Clir SNC公司,注册证号:国药准字J20130083,批号:2A723,规格:75 mg);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,国药集团化学试剂有限公司,批号:F20110211);角叉菜胶(批号:SLBH9868V)、ADP(批号:101056112)、前列腺素E₁(PGE₁,批号:101023611)均购自美国Sigma公司;非变性组织/细胞裂解液(北京索莱宝生物科技有限公司,批号:R0030);环磷酸腺苷(cAMP)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司,批号:kt80069);其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

1.3 动物

SPF级SD大鼠80只,雌雄各半,体质量160~250 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[动物生

产许可证号:SCXK(京)2012-0001]。实验前均适应性饲养至少1周。SPF级昆明种小鼠90只,雄性,体质量18~30 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[动物生产许可证号:SCXK(京)2012-0001]。实验前均适应性饲养至少3 d。上述动物均饲养于屏障环境中,室温为20~25℃,日温差不超过3℃,换气次数为10~20次/h,湿度为40%~70%,压强梯度为20~50 Pa,昼夜明暗交替时间为12 h。

2 方法

2.1 氢溴酸普拉格雷醋酸合物对大鼠体外血栓形成的影响

取SPF级SD大鼠80只,按体质量、性别随机分为8组,即正常对照组,氢溴酸普拉格雷醋酸合物低、中、高剂量组[0.05、0.5、5 mg/kg(以普拉格雷计),根据大鼠体质量(200 g)和成人质量(60 kg)以等效剂量体表面积法^[4]换算而得,其中高剂量为成人等效剂量],盐酸普拉格雷低、中、高剂量组[0.05、0.5、5 mg/kg(以普拉格雷计),剂量换算方法同氢溴酸普拉格雷醋酸合物]以及硫酸氢氯吡格雷组[阳性对照,5 mg/kg(以氯吡格雷计),剂量与氢溴酸普拉格雷醋酸合物高剂量相同],每组10只,雌雄各半。各给药组大鼠均灌胃相应药物(溶剂均为蒸馏水)1次,正常对照组大鼠灌胃等容蒸馏水1次。给药4 h后,以1%戊巴比妥钠(雌性:35 mg/kg,雄性:40 mg/kg)进行麻醉,于腹主动脉取血1 mL,迅速加入经硅化处理的塑料管内,密闭成环,于全自动血栓检测仪上旋转(转速为16 r/min)10 min后,倒出血栓,用滤纸吸干表面血液,以游标卡尺测量其长度,并称取其湿质量;随后将血栓置于64℃鼓风干燥箱中干燥30 min,取出,称取其干质量^[5-6]。

2.2 氢溴酸普拉格雷醋酸合物对大鼠血小板中cAMP含量的影响

取“2.1”项下正常对照组,氢溴酸普拉格雷醋酸合物低、中、高剂量组以及硫酸氢氯吡格雷组大鼠腹主动脉血适量,加至含3.8%枸橼酸钠溶液(抗凝剂与血样的体积比为1:9)的离心管中,于室温下以1 000 r/min离心10 min,取上清液,得富血小板血浆(PRP)样品;将上述PRP样品用PGE₁溶液(终浓度为1 μmol/L,溶剂为生理盐水)预孵3 min后,加入诱导剂ADP溶液(终浓度为5 μmol/L,溶剂为生理盐水)混合3 min后,以冰浴终止反应,以3 000 r/min离心5 min,取沉淀,得血小板样品。将上述血小板样品用磷酸盐缓冲液(PBS,pH=7.4)清洗2次后,加入非变性组织/细胞裂解液,冻融(-80℃~室温)2次,以12 000 r/min离心10 min后,收集上清液,采用ELISA法以多功能酶标仪检测大鼠血小板中cAMP的含量,严格按其试剂盒说明书操作。

2.3 氢溴酸普拉格雷醋酸合物对角叉菜胶致小鼠体内血栓形成的影响

取 SPF 级雄性小鼠 90 只,按体质量随机分为 9 组,即正常对照组,模型组,氢溴酸普拉格雷醋酸合物低、中、高剂量组[0.2、2、20 mg/kg(以普拉格雷计),根据小鼠体质量(20 g)与成人质量(60 kg)以等效剂量体表面积法^[4]换算而得,其中高剂量为人用等效剂量的 2 倍],盐酸普拉格雷低、中、高剂量组[0.2、2、20 mg/kg(以普拉格雷计),剂量换算方法同氢溴酸普拉格雷醋酸合物]以及硫酸氢氯吡格雷组[阳性对照,20 mg/kg(以氯吡格雷计),剂量与氢溴酸普拉格雷醋酸合物高剂量相同],每组 10 只。各给药组小鼠均灌胃相应药物(溶剂均为蒸馏水)1 次,正常对照组和模型组小鼠均灌胃等容蒸馏水 1 次。给药 0.5 h 后,除正常对照组外,其余各组小鼠均于腰背部皮下注射 2% 角叉菜胶 0.2 mL/10 g,以诱发血栓形成。注射 72 h 后,用游标卡尺测量各组小鼠的黑尾长度,并计算黑尾长度占尾部总长度的相对平均长度^[7-9]。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 LSD 检验或 Dunnett's T3 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠体外血栓长度、湿质量和干质量检测结果

与正常对照组比较,氢溴酸普拉格雷醋酸合物中、高剂量组,盐酸普拉格雷中、高剂量组以及硫酸氢氯吡格雷组大鼠体外血栓长度均显著缩短,血栓湿质量及干质量均显著减轻,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。氢溴酸普拉格雷醋酸合物各剂量组大鼠上述指标与盐酸普拉格雷同等剂量组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);氢溴酸普拉格雷醋酸合物高剂量组大鼠上述指标虽略优于硫酸氢氯吡格雷组,但组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。这提示氢溴酸普拉格雷醋酸合物与同等剂量盐酸普拉格雷、高剂量氢溴酸普拉格雷醋酸合物与阳性对照药物的体外抗血栓作用均相当,详见表 1。

表 1 氢溴酸普拉格雷醋酸合物对大鼠体外血栓形成的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 1 Effects of prasugrel hydrobromide acetic acid compound on thrombosis *in vitro* of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	血栓长度,mm	血栓湿质量,g	血栓干质量,g
正常对照组	38.41 ± 5.48	0.32 ± 0.15	0.08 ± 0.03
氢溴酸普拉格雷醋酸合物低剂量组	36.23 ± 5.64	0.30 ± 0.14	0.07 ± 0.04
氢溴酸普拉格雷醋酸合物中剂量组	23.20 ± 9.42**	0.11 ± 0.02*	0.03 ± 0.04*
氢溴酸普拉格雷醋酸合物高剂量组	13.91 ± 5.13**	0.06 ± 0.05*	0.01 ± 0.01**
盐酸普拉格雷低剂量组	34.44 ± 6.69	0.28 ± 0.13	0.07 ± 0.05
盐酸普拉格雷中剂量组	23.18 ± 6.68**	0.10 ± 0.13*	0.03 ± 0.02*
盐酸普拉格雷高剂量组	12.00 ± 4.29**	0.06 ± 0.03*	0.01 ± 0.01**
硫酸氢氯吡格雷组	20.94 ± 4.07**	0.10 ± 0.03*	0.03 ± 0.02*

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

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

3.2 各组大鼠血小板中 cAMP 含量检测结果

与正常对照组比较,氢溴酸普拉格雷醋酸合物中、高剂量组以及硫酸氢氯吡格雷组大鼠经 PGE₁ 预孵及

ADP 诱导后,其血小板中 cAMP 的含量均显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表 2。

表 2 氢溴酸普拉格雷醋酸合物对大鼠血小板中 cAMP 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 2 Effects of prasugrel hydrobromide acetic acid compound on platelet cAMP contents in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	cAMP, pmol/mL	组别	cAMP, pmol/mL
正常对照组	5.81 ± 1.77	氢溴酸普拉格雷醋酸合物高剂量组	12.68 ± 2.34**
氢溴酸普拉格雷醋酸合物低剂量组	6.16 ± 1.26	硫酸氢氯吡格雷组	10.11 ± 4.41*
氢溴酸普拉格雷醋酸合物中剂量组	9.45 ± 3.54*		

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

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

3.3 各组小鼠黑尾长度及相对平均长度检测结果

与正常对照组比较,模型组小鼠黑尾长度及相对平均长度均显著增加,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,氢溴酸普拉格雷醋酸合物中、高剂量组,盐酸普拉格雷中、高剂量组以及硫酸氢氯吡格雷组小鼠黑尾长度及相对平均长度均显著缩短,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。其中,氢溴酸普拉格雷醋酸合物各剂量组小鼠上述指标与盐酸普拉格雷同等剂量组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示两者体内抗血栓作用相当;而氢溴酸普拉格雷醋酸合物高剂量组和盐酸普拉格雷高剂量组小鼠上述指标与硫酸氢氯吡格雷组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示前两者体内抗血栓作用均强于阳性对照药物,详见表 3。

表 3 氢溴酸普拉格雷醋酸合物对角叉菜胶致小鼠体内血栓形成的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 3 Effects of prasugrel hydrobromide acetic acid compound on thrombosis induced by carrageenan *in vivo* of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	黑尾长度,mm	相对平均长度
正常对照组	0	0
模型组	71.73 ± 22.20*	0.83 ± 0.23*
氢溴酸普拉格雷醋酸合物低剂量组	63.56 ± 10.26	0.69 ± 0.26
氢溴酸普拉格雷醋酸合物中剂量组	32.55 ± 9.54 [#]	0.48 ± 0.11 [#]
氢溴酸普拉格雷醋酸合物高剂量组	18.68 ± 9.34 [#]	0.22 ± 0.14 [#]
盐酸普拉格雷低剂量组	59.63 ± 23.02	0.72 ± 0.30
盐酸普拉格雷中剂量组	36.25 ± 11.88 [#]	0.40 ± 0.12 [#]
盐酸普拉格雷高剂量组	14.24 ± 9.64 [#]	0.16 ± 0.11 [#]
硫酸氢氯吡格雷组	32.38 ± 10.41 [#]	0.46 ± 0.11 [#]

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.01$;与硫酸氢氯吡格雷组比较,[#] $P < 0.05$

Note:vs. normal control group,* $P < 0.01$;vs. model group,[#] $P < 0.01$;vs. clopidogrel bisulfate group,[#] $P < 0.05$

4 讨论

血小板聚集在血栓形成过程中发挥着至关重要的作用,且血栓形成是许多心脑血管疾病(如心肌梗死、缺血性猝死、脑卒中、冠心病、动脉粥样硬化等疾病)的直接原因,严重危害着人类的健康^[10]。ADP 是与生理性止血和血栓形成有关的重要因子,可通过与血小板膜上的

ADP受体(如G蛋白受体)结合来发挥抗血栓作用,因此阻断血小板膜上的ADP受体是药物发挥抗血小板作用的重要途径之一^[11]。目前,已知的ADP受体主要包括P2Y1和P2Y12两种亚型,其中P2Y12受体可偶联Gi蛋白,抑制腺苷酸环化酶的活性,使cAMP的形成减少,最终引起血小板聚集,导致血栓形成^[12]。

普拉格雷制剂为外消旋体混合物,是一种前体药物。经口服后,其可在体内转化为活性代谢物,充分发挥抑制血小板聚集的作用。有研究表明,该药经口服后,可与人体内的羧酸酯酶共同作用,产生无生物活性的硫代内酯化合物R-95913,随后进一步代谢生成活性化合物R-138727,后者可有效抑制血小板聚集,且其抗血小板聚集的效果明显优于氯吡格雷,且起效更快、作用维持时间更长^[13]。相关动物实验结果显示,普拉格雷对ADP(10 μmol/L)诱导的血小板聚集的半数抑制浓度为1.2 mg/kg,而氯吡格雷的半数抑制浓度为16 mg/kg,提示普拉格雷抗血小板聚集作用的强度超过氯吡格雷的10倍^[14]。另有临床研究表明,普拉格雷负荷剂量(40~60 mg)对血小板聚集的抑制作用强于氯吡格雷负荷剂量(300~600 mg)($P<0.01$)^[15]。有学者以健康志愿者、冠心病患者及行介入手术的患者为对象进行研究,结果显示,与标准剂量或更高剂量的氯吡格雷相比,普拉格雷具有更快速、更持久和更强的血小板抑制作用^[16]。氢溴酸普拉格雷醋酸合物是在普拉格雷的结构上添加了氢溴酸及醋酸根离子所合成的复合盐分子,其稳定性和溶解性均有所提高,将更利于相关制剂的研发。但该化合物抗血栓作用的基础研究却未见报道。为此,本研究以临床常用抗血栓药硫酸氢氯吡格雷为阳性对照,采用大鼠体外血栓形成实验与角叉菜胶致小鼠体内血栓形成实验两种方法,考察了氢溴酸普拉格雷醋酸合物的抗血栓作用及其可能机制。

本研究结果显示,0.5、5 mg/kg氢溴酸普拉格雷醋酸合物可显著缩短大鼠体外血栓长度,并显著减轻血栓湿质量和干质量,且高剂量氢溴酸普拉格雷醋酸合物的体外抗血栓作用与阳性对照硫酸氢氯吡格雷相当;2、20 mg/kg氢溴酸普拉格雷醋酸合物均可显著缩短角叉菜胶致小鼠的黑尾长度及相对平均长度,且高剂量氢溴酸普拉格雷醋酸合物的体内抗血栓作用强于阳性对照硫酸氢氯吡格雷;此外本研究结果还显示,氢溴酸普拉格雷醋酸合物抗体外、体内血栓的作用与同等剂量的盐酸普拉格雷相当。机制研究结果显示,氢溴酸普拉格雷醋酸合物中、高剂量组大鼠血样经PGE₁预孵及ADP诱导后,其血小板中cAMP的含量均较正常对照组显著升高,提示氢溴酸普拉格雷醋酸合物可通过拮抗ADP与P2Y12受体结合来增加cAMP的含量。这与普拉格雷是公认的P2Y12受体拮抗药的作用机制相吻合^[2-3]。

综上所述,氢溴酸普拉格雷醋酸合物可显著缩短大鼠体外血栓长度,减轻血栓湿质量和干质量,缩短角叉菜胶致小鼠的黑尾长度及相对平均长度,且其作用与盐酸普拉

格雷相当;同时,上述作用可能与氢溴酸普拉格雷醋酸合物上调血小板中cAMP的含量有关。但本研究仅以动物为研究对象,其详尽的分子机制仍有待后续深入探讨。

参考文献

- [1] 荆亚萍,申东升,熊维,等. 新一代血小板抑制剂:普拉格雷[J]. 国际药学研究杂志,2008,35(5):373-376.
- [2] 孙忠实,朱珠. 第三代抗血小板药普拉格雷[J]. 中国新药杂志,2010,19(22):2023-2025.
- [3] 韩聪凡,冯文化. 血栓性疾病抗血小板聚集药物研究进展[J]. 中国新药杂志,2016,25(12):1363-1369.
- [4] 姚懿,袁晋青. 新型抗血小板药物普拉格雷、替格瑞洛与氯吡格雷的临床对比研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(19):8870-8873.
- [5] 王巍巍,王焕群,李凤新,等. K-01对血小板聚集与血栓形成的抑制作用[J]. 中国新药杂志,2015,24(24):2873-2877.
- [6] 余志华,文晓柯,吴雅莉. 冠心舒胶囊对大鼠体外血栓形成的影响[J]. 医学临床研究,2015,32(12):2478-2479.
- [7] 苏丙凡,张智慧,商亚珍. 灯盏花素抑制角叉菜胶诱导小鼠血栓形成[J]. 承德医学院学报,2009,26(1):8-9.
- [8] 何国林,周卫军,王羚,等. 蒲黄的抗血栓有效部位筛选[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(10):138-141.
- [9] 戴淑芳,邹向阳,李华,等. 重组水蛭素对角叉菜胶致小鼠尾部血栓的抗凝效应分析[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(25):6081-6082.
- [10] 张小梅,李炎坤. 通脉对治疗血瘀证的抗血小板聚集和体外血栓作用的研究[J]. 安徽医药,2016,20(8):1455-1457.
- [11] 王一辉,刘莹. 血小板P2Y12受体拮抗剂临床研究概况[J]. 中国医学创新,2010,7(29):194-196.
- [12] 杨宏艳,王晓良. 抗血小板药物研究进展[J]. 中国药学杂志,2012,47(4):250-254.
- [13] 李华,申瑶. 口服抗血小板药物治疗冠心病的疗效观察[J]. 临床医药文献杂志,2016,3(6):1121-1122.
- [14] SUGIDACHI A, OGAWA T, KURIHARA A, et al. The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite[J]. *J Thromb Haemost*,2007,5(7):1545-1551.
- [15] WALIENTIN L, VARENHORST C, JAMES S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*,2008,29(1):21-30.
- [16] 李贤峰,王兆君. 新型抗血小板药普拉格雷在冠心病应用中的研究进展[J]. 临床军医杂志,2009,37(1):125-126.

(收稿日期:2018-04-02 修回日期:2018-08-27)

(编辑:张元媛)