doi:10.11659/jjssx.06E021050

·基础研究·

通阳中药葱白提取物抑制低压低氧诱导促凝血反应的机制研究

王 皓,涂 峰,赵文斌,张 麟 (武汉市第一医院骨科,湖北 武汉 430022)

[摘 要] **目的** 研究通阳中药葱白提取物(AYMOE)对低压低氧诱导的血小板激活和促凝状态的影响。**方法** 将42只成年雄性SD大鼠随机分为对照组(暴露于常压常氧环境)、低压低氧组(Hyp组,暴露于低压低氧环境)、Hyp + AYMOE-100组(暴露于低压低氧环境并口服AYMOE 100 mg/kg)、Hyp + AYMOE-200组(暴露于低压低氧环境并口服AYMOE 200 mg/kg)、Hyp + AYMOE-300组(暴露于低压低氧环境并口服AYMOE 300 mg/kg)、Hyp + anti-CD42c组(暴露于低压低氧环境并尾静脉注射anti-CD42c 5 mg/kg)、Hyp + AYMOE-200 + rhLyn组[暴露于低压低氧环境并口服AYMOE 200 mg/kg联合尾静脉注射重组人酪氨酸蛋白激酶Lyn(rhLyn) 4.8 mg/kg],每组6只。低压低氧暴露7 d后,ELISA检测各组大鼠血清血栓素A2(TXA2)以及血小板激活因子(PAF)含量,检测大鼠血小板的凝集率,HE染色观察大鼠肺组织病理变化,Western blot检测GPIb-IX-V、Lyn、磷酸化的Lyn(p-Lyn)的表达。**结果** 与对照组比较,暴露于低压低氧的各组大鼠血清TXA2、PAF水平及血小板凝集率升高,GPIb-IX-V、Lyn、p-Lyn蛋白表达上调($P<0.05$)。与Hyp组相比,Hyp + AYMOE-100组、Hyp + AYMOE-200组、Hyp + AYMOE-300组的血小板凝集率、血清TXA2、PAF的水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中以Hyp + AYMOE-200组抑制效果最明显($P<0.05$)。与对照组比较,Hyp组大鼠因低氧而发生血管堵塞,肺静脉血管腔空间狭小;与Hyp组相比,Hyp + AYMOE-200组大鼠肺静脉血管栓塞明显缓解。与Hyp组相比,Hyp + anti-CD42c组和Hyp + AYMOE-200组GPIb-IX-V、Lyn、p-Lyn蛋白表达下调,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与Hyp + AYMOE-200组比较,Hyp + AYMOE-200 + rhLyn组血小板凝集率、血清TXA2和PAF水平均较高,Lyn和p-Lyn蛋白表达均增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** AYMOE可通过抑制GPIb-IX-V和Lyn减少低压低氧诱导的血小板激活并改善促凝状态。

[关键词] 通阳中药葱白提取物;血小板黏附受体;血小板膜糖蛋白Ib-IX-V复合物;酪氨酸蛋白激酶;低氧;血小板凝集
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-06-10

Mechanism of activating yang medicine onion extract on inhibiting hypobaric hypoxia-induced procoagulant reaction

WANG Hao,TU Feng,ZHAO Wen-bin,ZHANG Lin (Department of Orthopedics,Wuhan First Hospital,Wuhan Hubei 430022,China)

Abstract: Objective To study the effect of activating yang medicine onion extract (AYMOE) on hypobaric hypoxia-induced platelet activation and procoagulation status. **Methods** A total of 42 adult male SD rats were randomly divided into the control group (exposed to the normal pressure and normal oxygen environment), the hypobaric hypoxia group (Hyp group, exposed to the hypobaric hypoxia environment), the Hyp + AYMOE-100 group (exposed to the hypobaric hypoxia environment and oral administration of 100 mg/kg of AYMOE), the Hyp + AYMOE-200 group (exposed to the hypobaric hypoxia environment and oral administration of 200 mg/kg of AYMOE), the Hyp + AYMOE-300 group (exposed to hypobaric hypoxia environment and oral administration of 300 mg/kg of the AYMOE), the Hyp + anti-CD42c group (exposed to the hypobaric hypoxia environment and tail vein injection of 5 mg/kg of anti-CD42c), and the Hyp + AYMOE-200 + rhLyn group (exposed to the hypobaric hypoxia environment and oral administration of 200 mg/kg of AYMOE combined with tail vein injection of 4.8 mg/kg of rhLyn), with 6 rats in each group. After exposed to hypobaric hypoxia environment for 7 days, the serum thromboxane A2 (TXA2) and platelet activating factor (PAF) of rats in each group were detected by ELISA and the platelet aggregation rate was detected. The pathological changes of lung tissue of rats were observed by HE staining. The expressions of GPIb-IX-V, Lyn, and phosphorylated-Lyn (p-Lyn) were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the levels of serum TXA2 and PAF, platelet aggregation rate of rats in the groups exposed to hypobaric hypoxia environment were higher, and the expressions of GPIb-IX-V, Lyn, p-Lyn protein were up-regulated ($P<0.05$). Compared with the Hyp group, the platelet aggregation rate and the levels of serum TXA2 and PAF decreased in the Hyp + AYMOE-100 group, the Hyp + AYMOE-200 group and the Hyp + AYMOE-300 group, with statistically significant differences ($P<0.05$), and the Hyp + AYMOE-200 group had the most obvious inhibitory effect ($P<0.05$). Compared with the control group, the rats in the Hyp group had vascular blockage due to hypoxia, with narrow pulmonary venous vascular space; the pulmonary vein embolization in the

[基金项目] 国家自然科学基金(81770134)

[通信作者] 王 皓,E-mail:auspiciousnn@163.com

Hyp + AYMOE-200 group was significantly alleviated compared with the Hyp group. The expressions of GPIb-IX-V, Lyn and p-Lyn proteins in the Hyp + anti-CD42c group and the Hyp + AYMOE-200 group were down-regulated compared with those in the Hyp group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the Hyp + AYMOE-200 group, the platelet aggregation rate and the levels of serum TXA2 and PAF in the Hyp + AYMOE-200 + rhLyn group were higher, and the expressions of Lyn and p-Lyn proteins were increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** AYMOE can reduce the hypobaric hypoxia-induced platelet activation and alleviate procoagulant status by inhibiting GPIb-IX-V and Lyn.

Keywords: activating yang medicine onion extract; platelet membrane glycoprotein; platelet membrane glycoprotein Ib-IX-V complex; tyrosine protein kinase; hypoxia; platelet aggregation

低氧应激通过刺激血小板凝血酶的凝血因子释放和活化启动促凝血级联反应,这是高海拔地区特殊低压低氧环境引起高凝状态和动脉栓塞的关键原因[1-2]。研究表明,血管假性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)与血小板黏附受体血小板膜糖蛋白Ib-IX-V复合物(platelet membrane glycoprotein Ib-IX-V complex, GPIb-IX-V)的结合可启动信号级联放大,从而导致血小板的聚集[3]。Lyn 是一种 Src 家族胞内膜相关酪氨酸激酶(Src family kinase, SFK),可被 vWF/GPIb-IX-V 激活,从而诱导 PI3K 磷酸化,在整合素活化中发挥积极作用[4]。而低氧复氧已被证实可导致 vWF 释放,并经 Lyn/PI3K 途径增加深静脉血栓发生的风险[5]。因此,抑制 vWF/GPIb-IX-V/Lyn/PI3K 信号传导机制是预防低压低氧诱导促凝状态的关键。

目前抗凝剂(如肝素等)和抗血小板剂(如阿司匹林和氯吡格雷)已被用于改善促凝状态,但由于其存在广泛的副作用,因此亟需寻找更安全、更具针对性的替代品[6]。近年来发现,植物来源的血液稀化剂具有广泛的药理学作用。通阳中药葱白提取物(activating yang medicine onion extract, AYMOE)是一种药用成分,具有改善心肌缺氧复氧损伤、清除血液氧化应激分子以及减少血清一氧化氮及肌钙蛋白等功效[7]。此外,AYMOE 对动脉粥样硬化也有明显的改善作用[8]。但是,目前关于 AYMOE 对低压低氧环境诱导血小板激活和促凝状态的调节作用及其机制尚不明确。基于此,本研究主要探讨 AYMOE 在预防低压低氧诱导的促凝状态中的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

所有无特定病原级雄性 SD 大鼠(42 只,3 月龄,体质量 230 ~ 250 g)均购自湖北省实验动物研究中心。动物低氧实验系统(ProOx-810)购自上海塔望智能科技有限公司。AYMOE(分子式:$C_{19}H_{24}O_2$;CAS #:108664-98-8)购自美国 SigmaAldrich 公司,兔抗大鼠的 GPIb-IX-V 抗体 anti-CD42c 购自美国 Abcam 公司。大鼠血栓素 A2(thromboxane A2, TXA2),血清血小板激活因子(platelet activating factor, PAF),酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,所有兔抗大鼠的 Lyn、磷酸化的酪氨酸激酶(phosphorylated-Lyn, p-Lyn)、磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH)一抗及山羊抗兔的 IgG 二抗均购自美国 Abcam 公司。

1.2 低压低氧动物模型的建立及分组

大鼠饲养于温度(28 ± 2)℃、湿度(60 ± 5)% 及明暗循环为 12 h 的清洁环境,自由摄食饮水。本实验经我院动物实验伦理委员会批准(202011208)。在动物低氧实验系统中模拟 25 000 ft(海拔 7 600 m)低压低氧环境,系统内的温度和湿度分别保持在(24 ± 2)℃和(55 ± 5)%,以诱导促凝血状态。在常压常氧环境下饲养的大鼠设为对照组($n = 6$)。低压低氧环境下饲养的动物设为 Hyp 组($n = 6$),持续暴露 7 d。选取 18 只 SD 大鼠连续 7 d 分别口服 100 mg/kg、200 mg/kg、300 mg/kg AYMOE,每天 2 次,并暴露于低压低氧环境下,依次分为 Hyp + AYMOE-100 组、Hyp + AYMOE-200 组、Hyp + AYMOE-300 组,每组 6 只。选取 6 只大鼠,使用尾静脉注射法连续 7 d 注射 1 mL anti-CD42c 5 mg/kg,每天 1 次,并暴露于低压低氧环境下,设为 Hyp + anti-CD42c 组。另选择 6 只大鼠,连续 7 d 口服 200 mg/kg AYMOE,每天 2 次,并连续 7 d 尾静脉注射 1 mL 重组人 Lyn(rhLyn),4.8 mg/kg,每天 2 次(7:00、19:00 各一次),并暴露于低压低氧环境下,设为 Hyp + AYMOE-200 + rhLyn 组。

1.3 ELISA 检测血清 TXA2 及 PAF 含量

各组大鼠暴露于低压低氧环境 7 d 后于眼眶后静脉丛采血,采用 ELISA 检测大鼠的血清 TXA2 以及 PAF 含量,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 AYMOE 对大鼠体内血小板的凝集作用

各组大鼠暴露于低压低氧环境 7 d 后于眼眶后静脉丛采血 200 μL,并与 10 μL 二磷酸腺苷充分混匀后

用血小板聚集仪检测,记录仪器中的数据并参考文献[9]获取血小板聚集率。

1.5 HE 染色观察肺组织病理变化

低压低氧暴露 7 d 后处死大鼠,取肺组织,制成石蜡切片(厚度 4 μm),对二甲苯脱蜡后用梯度乙醇(100%、80%、70% 和 50%)复水;蒸馏水轻轻冲洗组织切片,苏木精和伊红染色,于显微镜(德国徕卡)下观察大鼠肺组织病理变化。

1.6 Western blot 检测相关蛋白表达

收集对照组、Hyp 组、Hyp + AYMOE-200 组、Hyp + AYMOE-200 + rhLyn 组大鼠的血清进行蛋白免疫印迹分析。通过试剂盒提供的 Bradford 法分析评估,并根据文献[10]报道的方法检测 GPIb-IX-V(CD42c)、Lyn、p-Lyn、转铁蛋白(transferrin,TRF)等蛋白的表达。用 ImageJ 软件通过光密度测定法测量条带的光密度,以表达稳定的 TRF 作为内参蛋白,用 TRF 的光密度值进行归一化处理。

1.7 统计学分析

数据用 GraphPad PRISM 5.01 进行统计学分析,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(*ANOVA*),多重比较采用 *LSD-t* 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AYMOE 对低压低氧环境下大鼠 TXA2 及 PAF 的影响

与对照组相比,暴露于低压低氧环境下的各组大鼠血清TXA2、PAF水平及血小板凝集率均升高($P < 0.05$);与 Hyp 组相比,Hyp + AYMOE-100 组、Hyp + AYMOE-200 组、Hyp + AYMOE-300 组血清 TXA2、PAF 水平及血小板凝集率均降低($P < 0.05$),其中 Hyp + AYMOE-200 组血清 TXA2、PAF 水平及血小板凝集率均低于 Hyp + AYMOE-100 组和 Hyp + AYMOE-300 组($P < 0.05$),见表 1。因此,后续实验使用 200 mg/kg AYMOE。

表 1 各组大鼠血清 TXA2 和 PAF 的表达($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	TXA2/(pg·mL^{-1})	PAF/(pg·mL^{-1})	血小板凝集率/%
对照组	61.34 ± 5.82	25.32 ± 2.25	32.65 ± 3.22
Hyp 组	132.11 ± 11.23*	43.92 ± 3.31*	46.13 ± 4.13*
Hyp + AYMOE-100 组	111.33 ± 12.31$^{*\#\triangle}$	34.17 ± 4.57$^{*\#\triangle}$	41.13 ± 4.31$^{*\#\triangle}$
Hyp + AYMOE-200 组	81.30 ± 7.72$^{*\#}$	28.18 ± 2.98$^{*\#}$	36.17 ± 2.01$^{*\#}$
Hyp + AYMOE-300 组	109.85 ± 9.75$^{*\#\triangle}$	34.25 ± 2.16$^{*\#\triangle}$	40.77 ± 3.79$^{*\#\triangle}$
F	156.623	85.691	103.620
P	0.001	0.012	0.002

*:与对照组相比,$P < 0.05$;#:与 Hyp 组相比,$P < 0.05$;△:与 Hyp + AYMOE-200 组相比,$P < 0.05$

2.2 AYMOE 对低压低氧环境下大鼠肺组织的影响

与对照组相比,Hyp 组大鼠因低氧而发生血管堵塞,肺静脉血管腔空间狭小;与 Hyp 组相比,Hyp + AYMOE-200 组大鼠肺静脉血管栓塞明显缓解,见图 1。

2.3 低压低氧通过上调 GPIb-IX-V 促进 Lyn 的表达

与对照组相比,Hyp 组和 Hyp + anti-CD42c 组 GPIb-IX-V、Lyn 及 p-Lyn 蛋白表达均升高($t = 15.269$、17.892、18.556,$P = 0.018$、0.015、0.029)。Hyp + anti-CD42c 组 GPIb-IX-V、Lyn 及 p-Lyn 蛋白表达较 Hyp 组降低($t = 18.669$、15.203、19.063,$P = 0.002$、0.029、0.012),见表 2、图 2。

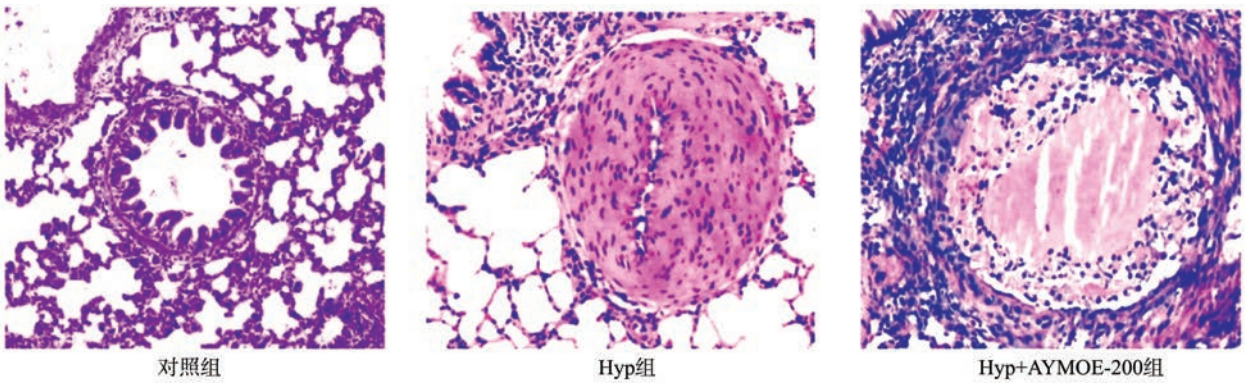


图 1 AYMOE 对低氧环境下大鼠肺组织的影响(HE,×400)

表 2 各组 GPIb-IX-V、Lyn 及 p-Lyn 蛋白表达($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	GPIb-IX-V	Lyn	p-Lyn
对照组	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.07
Hyp 组	4.14 ± 0.54*	1.51 ± 0.13*	4.96 ± 0.22*
Hyp + anti-CD42c 组	2.02 ± 0.12$^{*\#}$	1.20 ± 0.08$^{*\#}$	2.41 ± 0.26$^{*\#}$
F	263.981	73.251	193.244
P	0.001	0.012	0.001

*:与对照组相比,$P < 0.05$;#:与 Hyp 组相比,$P < 0.05$

2.4 低压低氧环境下 AYMOE 通过抑制 GPIb-IX-V 下调 Lyn 的表达

Hyp + AYMOE-200 组 GPIb-IX-V、Lyn 及p-Lyn的表达较 Hyp 组明显降低($t = 19.558$、14.682、20.082,$P = 0.003$、0.012、0.008),Hyp + AYMOE-200 + rhLyn 组 Lyn 和 p-Lyn 的表达均高于 Hyp + AYMOE-200 组

(t = 20.336、18.732, P = 0.005、0.008),但 2 组 GPIb-IX-V表达比较,差异无统计学意义(t = 2.558, P = 0.089),见图 3、表 3。

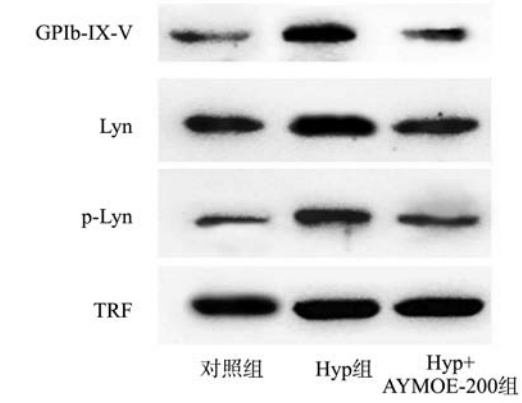


图 2 Western blot 检测相关蛋白的表达

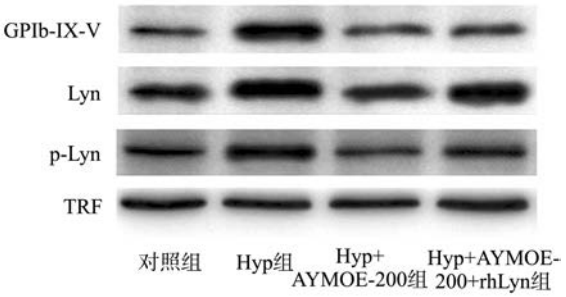


图 3 Western blot 检测 GPIb-IX-V 和 Lyn 的表达

表 3 各组 GPIb-IX-V、Lyn 及 p-Lyn 的表达($\bar{x} \pm s$, n = 6)

组别	GPIb-IX-V	Lyn	p-Lyn
对照组	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.06
Hyp 组	4.32 ± 0.54 *	1.43 ± 0.13 *	4.77 ± 0.44 *
Hyp + AYMOE-200 组	1.49 ± 0.11 *#	1.13 ± 0.07 *#	1.95 ± 0.32 *#
Hyp + AYMOE-200 + rhLyn 组	1.51 ± 0.09 *#	1.39 ± 0.19 *#△	3.52 ± 0.39 *#△
F	225.301	79.695	280.098
P	0.001	0.019	0.002

*:与对照组相比,P < 0.05;#:与 Hyp 组相比,P < 0.05;△:与 Hyp + AYMOE-200 组相比,P < 0.05

2.5 AYMOE 通过调控 Lyn 抑制血小板的激活和凝集

Hyp + AYMOE-200 + rhLyn 组的血小板凝集率、TXA2 和 PAF 水平[(43.52 ± 3.66)%、(118.26 ± 6.24)pg/mL、(37.63 ± 4.21)pg/mL]都明显高于 Hyp + AYMOE-200 组(t = 21.069、15.633、17.640, P = 0.007、0.003、0.009)。

3 讨论

低压低氧环境在凝血的启动以及血栓的发展中有重要作用。正常状态下,血管内较小的血块无法形成血栓,但高海拔地区特殊的低压低氧环境易促进高凝状态及肺动脉原位血栓的形成[11]。还有研究发现,低氧环境可通过促进氧化应激损伤从而诱导促凝状态[12]。目前常用的抗血栓形成剂易引起并发症,因此需研发更安全的治疗药物[13]。AYMOE 来源于葱近根部的鳞茎,可治疗肥胖和关节炎等疾病[14-16]。多项研究表明,AYMOE 可通过抗氧化应激损伤改善低氧诱导的促凝状态[17-19],但 AYMOE 在血栓形成中的作用机制还有待研究。本研究将成年雄性 SD 大鼠置于低压低氧环境中,模拟海拔 7 600 m(大气压为 282 mmHg)的缺氧环境,并持续暴露 7 d,观察大鼠经不同剂量的 AYMOE 治疗后体内血小板活化和凝血特征的变化,结果显示,低压低氧暴露 7 d 后大鼠血小板凝集增加,肺部血管发生明显堵塞;经不同剂量 AYMOE 治疗后,血小板凝集减少,肺部血管的堵塞缓解,且200 mg/kg 的 AYMOE 治疗效果最佳;此外,AYMOE 治疗后血清中 TXA2、PAF、GPIb-IX-V、Lyn、p-Lyn 的表达水平均降低,表明 AYMOE 可抑制 GPIb-IX-V/Lyn 信号并有效预防缺氧诱导的血小板活化和由此产生的促凝状态,具有治疗低压低氧诱导的血栓的潜力。

血管的内皮层在剪切应力作用下受到破坏,从而释放促凝血因子(如 vWF)到血浆中,促凝血因子与血小板表面的 GPIb-IX-V 结合,触发下游信号级联反应,导致血小板脱粒,从而促进凝血发生[20-21]。因此,本研究检测了 GPIb-IX-V 介导的血小板活化相关的下游信号级联蛋白的表达,以探讨 AYMOE 的作用机制。Lyn 是一种与 GPIb-IX-V 相关的 SFK,可被 GPIb-IX-V 激活。据报道,AYMOE 是 SFK 的天然抑制剂[22],因此本研究假设 AYMOE 可能对 Lyn 具有抑制作用,可抑制低压低氧诱导的促凝状态,结果显示,低压低氧大鼠血清中 GPIb-IX-V、Lyn 及 p-Lyn 的水平均上调,提示低压低氧能够明显激活 GPIb-IX-V/Lyn 信号;而经 AYMOE 治疗后,大鼠 GPIb-IX-V 及 p-Lyn 水平均降低,表明 AYMOE 可抑制 GPIb-IX-V/Lyn 的信号激活。

Senis 等[23]的研究表明 GPIb-IX-V 是激活 Lyn 的关键上游信号,说明在低压低氧环境下,靶向抑制大鼠体内 GPIb-IX-V 可降低 Lyn 的激活。为证实 AYMOE 通过抑制 GPIb-IX-V/Lyn 信号调控低氧诱导的血小板激活和促凝状态,本研究用 CD42c 抗体抑制 GPIb-IX-V,结果显示,低压低氧环境下大鼠血清中 Lyn 和 p-Lyn 水平均明显降低;当在 AYMOE 基础上继续加入 rhLyn 后,Hyp + AYMOE-200 + rhLyn 组大鼠血小板凝集率以及血清 TXA2 和 PAF 水平均明显高于 Hyp + AYMOE-200 组,表明 AYMOE 可通过抑制 GPIb-IX-V 受体激活 Lyn 信号从而改善低氧诱导的血小板激活和促凝状态。

综上,口服 AYMOE 可改善低压低氧环境下 GPIb-

IX-V 介导的血小板异常激活及促凝状态,其通过抑制 GPIb-IX-V/Lyn 信号通路发挥作用。

[参考文献]

[1] Jha PK, Sahu A, Prabhakar A, et al. Genome-wide expression analysis suggests hypoxia-triggered hyper-coagulation leading to venous thrombosis at high altitude[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(7): 1279 – 1295. doi: 10.1055/s – 0038 – 1657770.

[2] Schaber M, Leichtfried V, Fries D, et al. Influence of acute normobaric hypoxia on hemostasis in volunteers with and without acute mountain sickness[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015(1): 1 – 9. doi: 10.1155/2015/593938.

[3] Feghhi S, Munday AD, Tooley WW, et al. Glycoprotein Ib-IX-V complex transmits cytoskeletal forces that enhance platelet adhesion[J]. Biophys J, 2016, 111(3): 601 – 608. doi: 10.1016/j.bpj.2016.06.023.

[4] Das D, Biswal S, Barhwal KK, et al. Methanolic root extract of Codonopsis clematidea prevents hypoxia induced procoagulant state by inhibition of GPIb receptor regulated Lyn kinase activation[J]. Phytomedicine, 2019, 59(1): 1 – 13. doi: 10.1016/j.phymed.2019.152903.

[5] Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(1): 136 – 144. doi: 10.1111/j.1538 – 7836.2011.04544.x.

[6] Weitz JI, Chan NC. Novel antithrombotic strategies for treatment of venous thromboembolism[J]. Blood, 2020, 135(5): 351 – 359. doi: 10.1182/blood.2019000919.

[7] 段刚峰,郑琼莉. 葱白提取物对急性心肌缺血大鼠气体信号分子 H_2S和 NO 水平的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(5): 18 – 21.

[8] He B, Hao J, Sheng W, et al. Fistular onion stalk extract exhibits anti-atherosclerotic effects in rats[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(3): 785 – 792. doi: 10.3892/etm.2014.1790.

[9] 吴先昊,尹小明,袁源见,等. 江西特产中药茶芎抗 ADP 诱导的血小板聚集研究[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(7): 155 – 156. doi: 10.13638/j.issn.1671 – 4040.2021.07.078.

[10] Wu Q, Liu LT, Wang XY, et al. Lycium barbarum polysaccharides attenuate kidney injury in septic rats by regulating Keap1-Nrf2/ARE pathway[J]. Life Sci, 2020, 242(1): 1 – 11. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117240.

[11] 赵 晟,姚小燕,薛新颖,等. 低压低氧性肺动脉高压中组织因子致高凝状态的研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2016, 16(6): 1920 – 1922. doi: 10.16563/j.cnki.1671 – 6272.2016.10.091.

[12] Lichota A, Szewczyk EM, Gwozdzinski K. Factors affecting the formation and treatment of thrombosis by natural and synthetic compounds [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7975 – 7986. doi: 10.3390/ijms21217975.

[13] Jiang P, Wang Z, Yu X, et al. Effects of long-term high-altitude exposure on fibrinolytic system[J]. Hematology, 2021, 26(1): 503 – 509. doi: 10.1080/16078454.2021.1946265.

[14] Sung YY, Kim DS, Kim SH, et al. Aqueous and ethanolic extracts of welsh onion, Allium fistulosum, attenuate high-fat diet-induced obesity [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 105 – 118. doi: 10.1186/s12906 – 018 – 2152 – 6.

[15] Yang HJ, Kim MJ, Qiu JY, et al. Rice porridge containing welsh onion root water extract alleviates osteoarthritis-related pain behaviors, glucose levels, and bone metabolism in osteoarthritis-induced ovariectomized rats[J]. Nutrients, 2019, 11(7): 1503 – 1516. doi: 10.3390/nu11071503.

[16] Sung YY, Kim SH, Yoo BW, et al. The nutritional composition and anti-obesity effects of an herbal mixed extract containing Allium fistulosum and Viola mandshurica in high-fat-diet-induced obese mice[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 370 – 382. doi: 10.3390/nu11071503.

[17] Chang TC, Jang HD, Lin WD, et al. Antioxidant and antimicrobial activities of commercial rice wine extracts of Taiwanese Allium fistulosum[J]. Food Chem, 2016, 190: 724 – 729. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.06.019.

[18] Pop RM, Bocsan IC, Buzoianu AD, et al. Evaluation of the antioxidant activity of Nigella sativa L. and Allium ursinum extracts in a cellular model of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Molecules, 2020, 25(22): 5259 – 5271. doi: 10.3390/molecules25225259.

[19] Tang X, Olatunji OJ, Zhou Y, et al. Allium tuberosum: antidiabetic and hepatoprotective activities[J]. Food Res Int, 2017, 102: 681 – 689. doi: 10.1016/j.foodres.2017.08.034.

[20] Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15: 130. doi: 10.1186/s12872 – 015 – 0124 – z.

[21] Andrews RK, Gardiner EE, Shen Y, et al. Structure-activity relationships of snake toxins targeting platelet receptors, glycoprotein Ib-Ⅸ-Ⅴ and glycoprotein Ⅵ[J]. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents, 2003, 1(2): 143 – 149. doi: 10.2174/1568016033477559.

[22] Wright B, Watson KA, McGuffin LJ, et al. GRID and docking analyses reveal a molecular basis for flavonoid inhibition of Src family kinase activity[J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(11): 1156 – 1165. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.05.004.

[23] Senis YA, Mazharian A, Mori J. Src family kinases: at the forefront of platelet activation[J]. Blood, 2014, 124(13): 2013 – 2024. doi: 10.1182/blood – 2014 – 01 – 453134.

(编辑:龙小芬)