

不同的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂对心肌缺血再灌注大鼠炎症因子及心肌梗死面积的影响

刘晓刚, 刘玉峰, 顾 晔, 胡立群

(华中科技大学同济医学院附属普爱医院心血管内科, 湖北省武汉市 430033)

[关键词] 替格瑞洛; 氯吡格雷; 缺血再灌注损伤; 炎症因子; 心肌梗死

[摘要] **目的** 探讨不同的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛与氯吡格雷对心肌缺血再灌注大鼠炎症因子及心肌梗死面积的影响。**方法** 健康雄性 SD 大鼠 48 只, 体重 250±30 g, 将大鼠随机分为 4 组 ($n=12$): 假手术组开胸后穿线, 但不收紧结扎线; 空白组收紧结扎线缺血 45 min 后结扎线放松行再注; 氯吡格雷组左前降支结扎后即刻从胃管注入氯吡格雷 90 mg/kg, 45 min 后放松结扎线行再注, 于术后每天给予氯吡格雷灌胃 90 mg/kg, 每天 1 次。替格瑞洛组左前降支结扎后即刻胃管内给予替格瑞洛 150 mg/kg, 45 min 后放松结扎线行再注, 并于术后每天替格瑞洛灌胃 150 mg/kg, 每天一次。观察 4 组大鼠缺血再灌注 24 h 及 1 周时血清中炎症因子的浓度以及心功能指标, 并计算左心室 (LV)、缺血危险区 (AAR) 和梗死区 (IS) 面积, 用 AAR/LV 和 IS/AAR 表示心肌梗死程度。**结果** 4 组术前各炎症因子浓度差异无统计学意义 ($P>0.05$), 氯吡格雷、替格瑞洛组与空白组比较, CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 各炎症因子浓度在术后 24 h 及 7 天明显下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 替格瑞洛组与氯吡格雷组比较, 术后 24 小时炎症因子浓度有差异, 但无统计学意义 ($P>0.05$), 替格瑞洛组与氯吡格雷组比较术后 7 天炎症因子浓度明显下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。假手术组未见心肌梗死区, 术后 24 小时及术后 1 周氯吡格雷组与空白组比较缺血危险区及梗死区差异无统计学意义 ($P>0.05$); 术后 24 小时及术后 1 周替格瑞洛组与空白组、氯吡格雷组比较缺血危险区及梗死区差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛与氯吡格雷均可明显降低缺血再灌注大鼠炎症因子的浓度, 替格瑞洛而非氯吡格雷能够更进一步减少心肌缺血再灌注大鼠缺血危险区及梗死区面积。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Different P2Y₁₂ Receptor Antagonist on Ischemic Reperfusion Inflammatory Factors and Myocardial Infarct Size in Rats

LIU Xiao-Gang, LIU Yu-Feng, GU Ye, and HU Li-Qun

(Department of Cardiology, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan, Hubei 430033, China)

[KEY WORDS] Ticagrelor; Clopidogrel; Ischemia-reperfusion Injury; Inflammatory Cytokines; Myocardial Infarction

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of different P2Y₁₂ receptor antagonist ticagrelor and clopidogrel on inflammatory factors and myocardial infarct size in ischemia reperfusion rats. **Methods** 48 healthy male SD rats, weighing 250 ± 306 g, were randomly divided into four groups ($n=12$): sham operation group; after thoracotomy threading, do not tighten the ligature; control group; tighten the ligature for 45 min, then relax the ligature followed by reperfusion; clopidogrel group; after left anterior descending artery ligation immediately inject clopidogrel 90 mg/kg from the tube per day.

Ticagrelor group; after left anterior descending artery ligation, immediately inject ticagrelor 150 mg/kg per day. Observed inflammatory cytokines in the serum and cardiac function after 24 hours and one week, and the left ventricle (LV), ischemic risk zone (AAR) and infarct area (IS) area of four groups, with AAR/LV and IS/AAR indicating the degree of

[收稿日期] 2015-10-26

[修回日期] 2015-11-23

[基金项目] 武汉市卫生和计划生育委员会课题 (WX16B12)

[作者简介] 刘晓刚, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病发病机制及防治, E-mail 为 13986227811@163.com。通讯作者胡立群, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病发病机制及防治, E-mail 为 hlqdoctor@163.com。

myocardial infarction. **Results** The concentration of inflammatory factors before surgery of four groups was not statistically significant ($P>0.05$); Compared with the control group, in the clopidogrel group and ticagrelor group, the concentrations of CRP, IL-1, IL-6, TNF- α after 24 hours and seven days significantly decreased, the difference was statistically significant ($P<0.05$); After 24 hours, inflammatory cytokines concentration were different in ticagrelor group and clopidogrel group, but not statistically significant ($P>0.05$); 7 days later, concentrations of inflammatory cytokines in the ticagrelor group and clopidogrel group was significantly decreased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no infarcted area in sham operation group, after 24 hours and after 7 days in clopidogrel group and control group, ischemic risk zone and infarct area was not statistically significant ($P>0.05$); Compared with control group and clopidogrel group, in the ticagrelor group, after 24 hours and 7 days, the difference of ischemic infarct area and danger zone was statistically significant ($P<0.05$); **Conclusions** P2Y12 receptor antagonist ticagrelor and clopidogrel could significantly reduce the concentration of inflammatory factors in ischemia-reperfusion injury rats, ticagrelor instead of clopidogrel can further reduce the risk area and infarct area in ischemia-reperfusion injury rats.

P2Y12 受体拮抗剂在各个大型临床试验中已经被证明能够显著降低急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者临床心血管事件^[1]。阿司匹林联合 P2Y12 受体拮抗剂已经作为 ACS 患者治疗的基石^[2-6]。PLATO 研究已经证实在 ACS 患者中,同样作为 P2Y12 受体拮抗剂的替格瑞洛相对氯吡格雷能够进一步降低临床心血管事件^[7-8],尽管这可能归功于替格瑞洛具有更强的抗血小板作用,但随着人们对其作用机制更进一步的研究发现其抑制红细胞对腺苷的摄取可能发挥着重要的作用。腺苷为体内重要的活性物质,能保护心肌细胞及功能。有作者用腺苷做药物预处理后发现腺苷可以明显缩小心肌梗死范围和提高了缺血后心功能的恢复能力^[9]。本试验试图利用大鼠心肌缺血再灌注模型观察不同 P2Y12 受体拮抗剂对缺血再灌注大鼠炎症因子及心梗面积的影响。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

48 只健康雄性 SD 大鼠(华中科技大学同济医学院实验动物中心),体重 250 ± 30 g,随机分为 4 组,每组 12 只;替格瑞洛(商品名:倍林达),规格:90 mg/片,批号:H20120486,由瑞典阿斯利康制药有限公司生产;氯吡格雷(商品名:波立维),规格:75 mg/片,批号:H20130296,由赛诺菲制药有限公司生产。

1.2 治疗方法与分组

腹腔注射 3% 戊巴比妥钠 45 mg/kg 麻醉后,气管插管、放置胃管,连接小动物呼吸机(ALC-V8S 型,上海奥尔科特生物科技有限公司),呼吸机参数调整为潮气量 3 mL/100 g,通气频率 70 次/min,呼吸比 1:2。开胸后,分离胸膜,在左心耳下缘、肺动

脉圆锥水平处穿线,将槽乳胶管垫于血管与结扎线之间,结扎 45 分钟后剪断乳胶管及结扎线,持续再灌注。排除胸腔空气,结扎荷包,关闭肌肉和皮肤层,呼吸机辅助呼吸至大鼠苏醒;整个实验过程中连接心电监测仪,造模成功的标准为:①心电图 qrs 波突然增高、增宽、或标准肢体导联 ST 段呈弓背型抬高;②结扎动脉远端心肌逐渐苍白。手术分组为:假手术组,开胸后仅穿线而未结扎;空白组:左前降支结扎后即刻从胃管注入生理盐水,并于术后每天给予生理盐水灌胃,每天一次;氯吡格雷组:左前降支结扎后即刻从胃管注入氯吡格雷 90 mg/kg^[10],缺血 45 min 后行再灌注,并于术后每天灌胃 90 mg/kg,每天一次;替格瑞洛组:左前降支结扎后即刻胃管内给予替格瑞洛 150 mg/kg^[10],缺血 45 min 后行再灌注,并于术后每天灌胃 150 mg/kg,每天一次。

1.3 血浆炎症因子浓度测定

分别于术后 24 h 及术后 1 周取各组大鼠每组 6 只,通过尾静脉各采血 2 mL,置于抗凝试管后离心(3 kr/min)10 min,将血浆置于 -80°C 冰箱内保存,采用美国 Signosis 公司炎症细胞因子酶联免疫法平行检测试剂测定炎症因子 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的含量。

1.4 超声心动图检测心功能

术后 24 h 及术后 1 周分别进行超声心动图检测左室舒张末期内径(LVDd)、左室收缩末期内径(LVDs)、左室射血分数(LVEF)。

1.5 心肌梗死面积的测定

以 Even'S blue-TTC 法检测心肌梗死范围,心肌缺血再灌注 24 h 及 1 周时,取各组大鼠每组 6 只,尾静脉采血后再次结扎左冠状动脉,从主动脉内注入 5% 伊文氏蓝 1 mL,剪取心脏称湿重后,置 -20°C

冰箱冰冻 60 min。将冰冻后的心脏从心尖到心基地部平行于房室沟方向做 2~3 mm 连续切片至结扎线水平,置于 1%TTC 溶液中,放入 37℃ 水温箱避光染色 20 min,染色后放入 10%的福尔马林中固定,正常组织为蓝色,缺血危险区(非梗死区)为红色,梗死区为白色,在图象分析软件下,计算左心室(LV)、缺血危险区(AAR)和梗死区(IS)的面积,用 AAR/LV 和 IS/AAR 表示心肌梗死的程度。

1.6 统计学分析

用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料使用 *t* 检验,多组计量资料采用单因素方差分析,计数资料的分析采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 炎症因子浓度变化

4 组术前各炎症因子浓度差异无统计学意义,氯吡格雷组、替格瑞洛组与空白组比较 CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 浓度在术后 24 h 及 1 周各炎症因子浓度明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),替格瑞洛组与氯吡格雷组比较,术后 24 h 炎症因子浓度有差异,但无统计学意义($P > 0.05$),替格瑞洛组与氯吡格雷组比较术后 7 天炎症因子浓度明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 各组术前、术后 24 h、术后 1 周各炎症因子浓度比较
Table 1. The concentration of inflammatory cytokines in each group before surgery, 24 hours and one week later

分组	CRP (ng/L)	IL-1 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (μ g/L)
术前即刻				
假手术组	318 \pm 41	145 \pm 16	281 \pm 45	1.51 \pm 0.31
空白组	320 \pm 23	151 \pm 14	278 \pm 51	1.49 \pm 0.35
氯吡格雷组	315 \pm 30	147 \pm 17	283 \pm 39	1.54 \pm 0.29
替格瑞洛组	322 \pm 29	149 \pm 19	290 \pm 40	1.47 \pm 0.33
术后 24h				
假手术组	407 \pm 50	215 \pm 21	331 \pm 45	1.85 \pm 2.07
空白组	766 \pm 67	467 \pm 20	701 \pm 57	4.87 \pm 1.78
氯吡格雷组	663 \pm 59 ^a	385 \pm 23 ^a	589 \pm 63 ^a	3.59 \pm 2.21 ^a
替格瑞洛组	650 \pm 55 ^a	370 \pm 16 ^a	572 \pm 59 ^a	3.43 \pm 2.17 ^a
术后 1 周				
假手术组	320 \pm 21	155 \pm 19	303 \pm 35	1.65 \pm 1.08
空白组	552 \pm 37	402 \pm 26	612 \pm 41	3.97 \pm 1.27
氯吡格雷组	489 \pm 37	305 \pm 22	508 \pm 53	2.73 \pm 1.09
替格瑞洛组	432 \pm 35 ^b	230 \pm 18 ^b	412 \pm 39 ^b	2.19 \pm 0.97 ^b

a 为 $P < 0.05$,与空白组比较;b 为 $P < 0.05$,与术后 1 周氯吡格雷组比较。

2.2 心功能比较

术后 24 h 及术后 1 周,氯吡格雷组与空白组比较,LVEF、LVDd 和 LVDs 有差异,但无统计学意义($P > 0.05$),替格瑞洛组与空白组、氯吡格雷组比较,LVEF 显著高于空白组、氯吡格雷组,而 LVDd 和 LVDs 均明显小于空白组、氯吡格雷组,差异有统计学意义($P < 0.05$;表 2)。

表 2. 各组术后心功能指标比较

分组	LVEF	LVDd(mm)	LVDs(mm)
术后 24 h			
假手术组	72.7% \pm 3.64%	4.96 \pm 0.14	3.26 \pm 0.13
空白组	47.3% \pm 2.97%	5.71 \pm 0.13	3.55 \pm 0.16
氯吡格雷组	49.6% \pm 2.54%	5.69 \pm 0.17	3.46 \pm 0.14
替格瑞洛组	56.9% \pm 3.55% ^a	5.54 \pm 0.15 ^a	3.35 \pm 0.13 ^a
术后 1 周			
假手术组	70.4% \pm 3.21%	4.85 \pm 0.11	3.31 \pm 0.12
空白组	50.7% \pm 2.24%	6.36 \pm 0.15	4.27 \pm 0.21
氯吡格雷组	52.1% \pm 3.25%	6.47 \pm 0.19	4.18 \pm 0.23
替格瑞洛组	60.9% \pm 3.64% ^a	5.56 \pm 0.12 ^a	3.76 \pm 0.18 ^a

a 为 $P < 0.05$,与空白组和氯吡格雷组比较。

2.3 心肌梗死面积比较

假手术组无明显心肌梗死区,结扎前降支缺血 45 min 再灌注 24 h 及 1 周的大鼠,氯吡格雷组与空白组比较缺血危险区及梗死区差异无统计学意义;术后 24 h 及术后 1 周各组大鼠,替格瑞洛组与空白组、氯吡格雷组比较,缺血危险区及梗死区差异有显著性($P < 0.01$;表 3)。图 1 为三组缺血 45 min 后再灌注后 1 周时心肌染色图片。三组图片中正常组织为蓝色,缺血危险区(非梗死区)为红色,梗死区为白色。

表 3. 各组不同时间段心肌梗死面积比较

分组	AAR/LV	梗死区
术后 24 h		
假手术组	-	-
空白组	62.17% \pm 1.64%	39.12% \pm 1.17%
氯吡格雷组	59.23% \pm 1.57%	37.41% \pm 0.93%
替格瑞洛组	44.92% \pm 1.55% ^a	23.32% \pm 1.08% ^a
术后 1 周		
假手术组	-	-
空白组	56.17% \pm 0.94%	32.12% \pm 1.06%
氯吡格雷组	53.03% \pm 1.07%	30.41% \pm 0.93%
替格瑞洛组	34.92% \pm 1.55% ^a	19.32% \pm 1.08% ^a

a 为 $P < 0.01$,与空白组和氯吡格雷组比较。

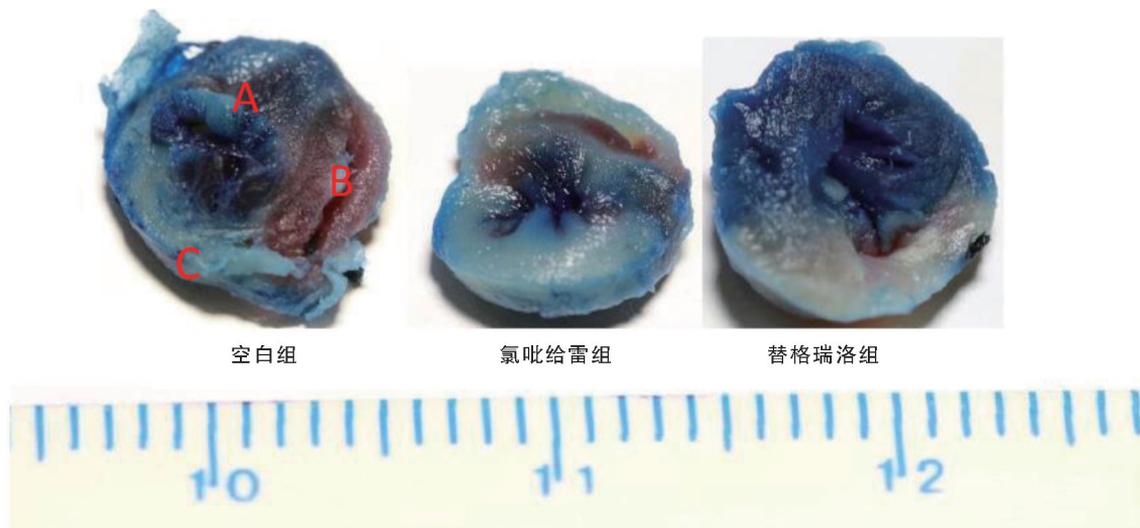


图 1. 三组缺血 45 min 后再灌注后 1 周时心肌染色图片 A、B、C 分别代表正常组织、缺血组织及心肌梗死组织。

Figure 1. Myocardial dyeing pictures of three groups 1 week after reperfusion with ischemia for 45 min

3 讨论

急性心肌梗死即使及时开通冠状动脉罪犯血管,仍有 22%~50% 患者存在心肌灌注不良,心脏核磁共振检查结果提示心肌微循环灌注不良的病人其预后差^[11],这意味着心肌梗死开通罪犯血管后仍然需要使用药物进一步提高再灌注治疗效果。大量研究证据表明,炎症反应在缺血再灌注损伤的病理生理过程中发挥着非常重要的作用,心肌缺血再灌注具备急性炎症反应的所有特征,包括:细胞因子的分泌,细胞黏附分子的表达,中性粒细胞的浸润和微血管的通透性增强^[12]。再灌注可放大缺血引发的炎症性反应,继而导致微循环的再灌注损伤,包括内皮依赖性血管舒张功能减低,心肌微循环通透性增强。虽然目前尚无法对心肌缺血再灌注损伤所触发的复杂的炎症机制完全探明,但采取相应治疗措施抑制炎症反应有可能挽救受损的心肌,并进一步减少梗死面积。

血小板作为急性心肌梗死时血栓形成的重要成分,在参与心肌缺血再灌注损伤的炎症反应中也起着重要的作用^[13]。大量的动物实验研究表明缺血心肌的炎症反应是血小板参与再灌注损伤的主要机制^[14-15],已有多个基础研究证实,抗血小板药物在治疗心肌梗死时具有抗血小板聚集以外的作用。P2Y₁₂ 受体拮抗剂中最常用的氯吡格雷和替格瑞洛已经成为临床上治疗 ACS 的基础用药,他们除了具有较强的抗血小板作用外,在抑制缺血再灌注损伤的炎症反应中也发挥着重要作用,其机制包括减少 P-选择素、CD40L 和组织因子的表达以及降

低在炎症中起关键作用的转录因子的活性。

P2Y₁₂ 受体拮抗剂在降低心肌缺血再灌注大鼠炎症因子浓度的同时,能否减少其心肌梗塞面积目前国内外尚无报道。新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛除了相对氯吡格雷有更强的抗血小板作用外,替格瑞洛通过其独有的机制(ENT-1)^[16],抑制红细胞对腺苷的摄取而增加冠脉及心肌组织中内源性腺苷的含量。腺苷曾经被作为一种心肌保护药物应用于临床。腺苷受体分为 4 种:A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃。它们的分布及生物学效应不尽相同。A_{2A} 受体在哺乳动物体内各部位包括心脏中有大量分布^[17],其在心脏中高表达于心肌细胞、内皮细胞等。Yang^[18] 等对 A_{2aR} 野生型(A_{2aR}⁺)小鼠冠脉再灌注后立即予 A_{2aR} 激动剂 ATL146e 处理后减少了心肌梗死面积,而 A_{2aR} 小鼠并无该表现。Yang 等^[18] 还首先观察到接受 A_{2aR} 以小鼠骨髓移植后的 A_{2aR} 基因杂合子(A_{2aR}⁻)小鼠中,ATL146e 抑制梗死面积的效应消失。另外,缺乏 T 细胞的小鼠给予 ATL146e 处理并不能减少梗死面积,而过继性地将 A_{2aR}⁺ 小鼠体内的 CIM⁺T 细胞移植给 T 细胞缺乏的小鼠能重新建立 ATL146e 的保护效应。

本实验通过这两种不同的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂证实了 P2Y₁₂ 受体拮抗剂在大鼠缺血再灌注损伤过程中具有抑制炎症反应的作用,其抑制炎症的作用可能随着抗血小板作用的增强而增加。而同样作为 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,替格瑞洛可以明显减少缺血再灌注大鼠缺血危险区及心肌梗死区的面积及改善大鼠心功能指标,而氯吡格雷不具备这种作用。这可能归功用替格瑞洛能够增加缺血心肌组

织中内源性腺苷的含量,而心肌组织中增加的内源性腺苷与高表达于心肌细胞及内皮细胞的 A2aR 结合后可以拮抗大鼠心肌缺血损伤,减少心肌梗死面积,改善心功能。本实验虽证实了 P2Y12 受体拮抗剂能够抑制缺血再灌注大鼠炎症因子浓度,且替格瑞洛可进一步减少心梗面积。但心梗面积的减少与替格瑞洛剂量的使用是否存在量效关系,尚需动物试验进一步证实。

[参考文献]

- [1] Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e89S-119S.
- [2] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2011, 32: 2 999-3 054.
- [3] Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circulation, 2012, 126: 875-910.
- [4] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2012, 33: 2 569-2619.
- [5] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction; Authors/Task Force Members Chairpersons; Biomarker Subcommittee; ECG Subcommittee; Imaging Subcommittee; Classification Subcommittee; Intervention Subcommittee; Trials & Registries Subcommittee; Trials & Registries Subcommittee; Trials & Registries Subcommittee; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. Third universal definition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60: 1 581-598.
- [6] Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e637S-e668S.
- [7] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1 045-057.
- [8] Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study[J]. Lancet, 2010, 375: 283-293.
- [9] McCully JD, Toyoda Y, Uematsu M, et al. Adenosine-enhanced ischemic preconditioning: adenosine receptor involvement during ischemia and reperfusion [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 280C 2): 591-602.
- [10] Nanhwan MK, Ling S, Kodakandla M, et al. Chronic treatment with ticagrelor limits myocardial infarct size: an adenosine and cyclooxygenase-2-dependent effect [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(9): 2 078-085.
- [11] Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction [J]. Circulation, 1998, 97(8): 765-772.
- [12] Hansen PR. Inflammatory alteration in the myocardial microcirculation [J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30(12): 2 555-559.
- [13] Klinger MH, Jelkinann W. Role of blood platelets in infection and inflammation [J]. J Intefieion Cytokine ROS, 2002, 22(9): 913-922.
- [14] Lefer AM, Campbell B, Scalia R, et al. Synergism between platelets and neutro-philin provoking cardiac dysfunction after ischemia and reperfusion: role of lectins [J]. Circulation, 1998, 98(13): 1 322-328.
- [15] Choudhri IF, Hoh BL, Zerwes HG, et al. Reduced microvascular thrombosis and improved outcome in acute routine stroke by inhibiting GP II b/III a recapture-mediated platelet aggregation[J]. J Clin Invest, 1998, 102(7): 1 301-310.
- [16] Bours MJ, Swennen EI, Di Virgilio F, et al. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation [J]. Pharmacol Ther, 2006, 112(2): 358-404.
- [17] Xu H, Stein B, Ljang B. Characterization of a stimulatory adenosine A2a receptor in adult rat ventricular myocyte [J]. Am J Physiol, 1996, 271(5 Pt 2): H1 655-H1 661.
- [18] Yang Z, Day YJ, Toufektsian MC, et al. Infarct-sparing effect of A2A-adenosine receptor activation is due primarily to its action on lymphocytes[J]. Circulation, 2005, 111(17): 2 190-197.

(此文编辑 李小玲)