

P2Y₁₂ 受体在缺血性脑卒中中的研究进展

张梦宇 刘彦虹

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)05-0687-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.05.033

缺血性脑卒中是一种常见病,具有较高发病率、病死率、致残率的特点。动脉粥样硬化是发生缺血性脑卒中的主要原因之一,且炎症、血脑屏障通透性增加等因素均可加重缺血性脑卒中后脑组织的损伤程度。P2Y₁₂ 受体最初在血小板中被发现,激活 P2Y₁₂ 受体可诱导血小板聚集和血栓形成。除此之外,越来越多的研究表明小胶质细胞和血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cells, VSMCs) P2Y₁₂ 受体激活也会加重脑卒中患者的病情进展。抑制细胞 P2Y₁₂ 受体可减少血小板和白细胞的聚集、降低促炎细胞因子水平、抑制 VSMCs 的迁移和小胶质细胞的活化,提示 P2Y₁₂ 抑制剂除了抗血栓作用外,还具有神经保护、抗炎和抗动脉粥样硬化的作用。本研究对近年来 P2Y₁₂ 受体的研究进展进行综述,介绍其在小胶质细胞、血小板和 VSMCs 中的功能,以探讨抑制 P2Y₁₂ 受体在预防及治疗缺血性脑卒中中的作用。

1 概 述

脑卒中分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中两种类型,其中缺血性脑卒中约占 85%。有研究表明,缺血性脑卒中与血小板、小胶质细胞、血管平滑肌细胞的活化有关。动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的 1 个主要危险因素^[1]。早期动脉粥样硬化与脂质的浸润及内皮细胞功能障碍有关,随着动脉内膜损伤,内皮细胞、血小板和白细胞释放炎性细胞因子和生长因子引起 VSMCs 向内膜迁移和增殖,从而加重动脉粥样硬化和血管狭窄^[2]。当脑血流低于缺血阈值时小胶质细胞首先被激活,并在几分钟内向受损脑组织迁移,同时改变血脑屏障的通透性,加速外周血中血小板介导的白细胞浸润至受损脑组织,造成神经元损伤^[3]。

P2Y₁₂ 受体是 P2 受体家族的一员,最初在血小板中被发现,其可被二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)激活,诱导血小板聚集和血栓形成。因此, P2Y₁₂ 受体抑制剂已用来治疗急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)和预防经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCD)后血栓的形成^[4]。除此之外, P2Y₁₂ 受体在小胶质细胞、血管平滑肌细胞上也有表达^[5]。有研究表明, P2Y₁₂ 受体抑制剂具有减缓脑组织的损伤、减少炎症反应及预防动脉粥样硬化发生的作用,提示抑制 P2Y₁₂ 受体

除抗血栓形成之外,对缺血性脑卒中也有一定的预防及治疗作用。

2 P2Y₁₂ 受体功能

2.1 小胶质细胞 P2Y₁₂ 受体的功能

小胶质细胞是中枢神经系统内固有的免疫效应细胞,在中枢神经系统的生理过程中发挥着极其重要的作用。P2Y₁₂ 是脑内小胶质细胞中含量丰富的嘌呤能受体。几乎所有的病理事件均可刺激小胶质细胞 P2Y₁₂ 受体的表达^[6]。有研究表明,在缺血性脑卒中等病理状态下小胶质细胞 P2Y₁₂ 受体可被其上游配体(如 ADP)活化^[7]。脑内 P2Y₁₂ 受体的激活可诱导小胶质细胞向损伤区迁移,形成丝状伪足,与更多的邻近细胞接触,还可对小胶质细胞清除功能失调的突触和神经元的作用进行调节^[8]。除此之外,小胶质细胞 P2Y₁₂ 受体的激活还能改变血脑屏障的通透性^[3]。

2.2 血小板 P2Y₁₂ 受体的功能

血小板来源于骨髓巨核细胞,除了在止血和血栓形成中的重要作用外,血小板还参与炎症、血管生成和中枢神经系统修复等过程^[9]。脑卒中发生后血小板粘附于内皮组织并被激活,该过程可引起脑部梗死面积的扩大和炎症反应^[10]。有研究表明,血小板 P2Y₁₂ 受体的激活可导致血小板分泌多种促炎细胞因子(如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 等)以及部分非编码 RNA(如 RNA-223、RNA-126、RNA-21 和 RNA-24 等)^[11],这些细胞因子或 RNA 可作用于其他细胞,进一步驱动和放大炎症反应^[11]。此外, P2Y₁₂ 受体的激活也可促使血小板释放内源性 ADP 到微循环,进一步促进血小板活化和血栓形成^[12]。P2Y₁₂ 诱导的活化血小板可将其受体如 P-选择素(CD62P)和 CD40L 从 α 颗粒转移到质膜,随后血小板 CD62P 与白细胞表面 P-选择素糖蛋白配体-1(P-selectinglycoproteinligand1, PSGL-1)结合,生成血小板-白细胞复合物并激活白细胞^[11];血小板 CD40L 与血管壁相互作用,增强血管内膜黏附作用^[12]。血小板-白细胞和血小板-血管壁间的相互作用最终促使白细胞通过血脑屏障,加重脑组织损伤。

2.3 血管平滑肌细胞 P2Y₁₂ 受体的功能

VSMCs 是哺乳动物动脉壁内的主要细胞类型。P2Y₁₂ 受体在 VSMCs 中高度表达,激活 P2Y₁₂ 受体可增强动脉收缩。有研究表明,ADP 可与 VSMCs 的 P2Y₁₂ 受体结合,促进 VSMCs 的迁移、增殖和新生内膜的增生,从而阻断血流^[13]。P2Y₁₂ 受体在 ADP 刺激下可上调单核细胞趋化蛋白 1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),促进单

核细胞黏附和血管炎症的发生,进而促使血栓形成^[14]。除此之外,VSMCs中P2Y₁₂受体的激活还会引起或加重动脉粥样硬化,最终导致脑卒中发生^[15]。

3 抑制 P2Y₁₂ 受体在缺血性脑卒中中的作用

3.1 抑制 P2Y₁₂ 受体可减少神经损伤

正常情况下作为大脑中的常驻免疫细胞,小胶质细胞主要参与清除坏死神经元和细胞碎片^[16],而脑卒中导致的小胶质细胞过度活化可对脑卒中患者造成进一步的神经损伤^[17]。动物实验表明,敲除 P2Y₁₂ 受体基因或抑制 P2Y₁₂ 受体表达对小鼠脑神经有保护作用。敲除小胶质细胞中 P2Y₁₂ 受体基因或使用 P2Y₁₂ 受体抑制剂均可改善脑卒中后海马 CA1 区神经元的活性,减轻神经元损伤^[18]。在大鼠大脑中动脉闭塞模型中活化的小胶质细胞在病灶周围释放多种细胞因子、趋化因子和蛋白酶,启动细胞毒性过程,触发和促进脑组织损伤,而 P2Y₁₂ 受体缺陷型小鼠脑卒中后的受感染神经元数量较普通脑卒中后小鼠减少 50%^[6-7]。

血脑屏障是保护大脑免受外源性毒素和病原体侵害的第一道防线,对维持正常的大脑功能至关重要。小胶质细胞、周细胞和神经元协同工作可维持血脑屏障的完整性,而 P2Y₁₂ 受体的激活可影响小胶质细胞调节血脑屏障稳定的作用^[3]。有研究表明,脑缺血区域小胶质细胞的聚集可增加血脑屏障的损伤,且小胶质细胞的活化增加脑血管的通透性^[19]。Shigemoto 等^[20]发现,活化的小胶质细胞可下调紧密连接(Tight junction,TJ)蛋白表达,使血脑屏障通透性增加。由此可见,小胶质细胞 P2Y₁₂ 受体的激活可破坏血脑屏障的完整性,因此抑制小胶质细胞 P2Y₁₂ 受体能够减轻血脑屏障在缺血性脑卒中中的损伤。Jolivel 等^[21]研究表明,药物抑制小胶质细胞 P2Y₁₂ 受体对缺血性脑卒中患者有明显治疗效果。可见,抑制 P2Y₁₂ 受体可减少神经元死亡,避免血脑屏障的破坏,从而发挥神经保护作用。

3.2 抑制 P2Y₁₂ 受体可减少炎症反应

白细胞、血小板和血管壁的相互作用是炎症过程的主要机制之一。近年来,越来越多的研究表明,血小板 P2Y₁₂ 受体的激活可促进炎症介质的释放和血小板-白细胞的结合,因此抑制血小板 P2Y₁₂ 受体能减少炎症反应的发生^[22]。抑制血小板 P2Y₁₂ 受体可避免血小板-白细胞和血小板-内皮细胞之间的相互作用,从而阻断了脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)刺激下血小板 CD62P 及 CD40L 等受体的表达^[23]。氯吡格雷和替格瑞洛作为 P2Y₁₂ 受体抑制剂,可有效降低患者体内促炎细胞因子的水平^[24]。此外,长期使用氯吡格雷治疗可降低患者血清 CD40L、C-反应蛋白和 P-选择素的水平^[25]。Paruchuri 等^[26]研究表明,在 P2Y₁₂ 基因敲除鼠或用氯吡格雷治疗的小鼠中几乎不出现白三烯引起炎症的现象。替格瑞洛可降低在 Ang II 刺激后血小板沉积、血管重塑和血管功能障碍的现象,还可抑制炎症反应和氧化应激^[27]。氯吡格雷通过减少血小板活化和血小板-单核细胞结合,有效抑制 Ang II 诱导的血管炎症^[27]。除此之外,Diehl 等^[28]发现氯吡格雷可通过降低白细胞 P2Y₁₂ 受体表达来抑制白细胞功能。与氯吡格雷比较,普拉格雷对小鼠和

非人灵长类动物大脑中动脉闭塞模型的缺血性脑卒中有更明显的缓解作用^[29]。用 R-138727(普拉格雷的活性代谢物)治疗小鼠可显著抑制血小板-白细胞相互作用和血管炎症的发生^[30]。

3.3 抑制 P2Y₁₂ 受体可预防动脉粥样硬化的发生

动脉粥样硬化引起的血管阻塞是急性缺血性脑卒中的主要原因之一^[1]。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性血管疾病,涉及内皮细胞、血管平滑肌细胞、白细胞和血小板等多种细胞^[31]。在动脉粥样硬化性中抑制 P2Y₁₂ 受体能有效减少血小板与白细胞的聚集^[32]。小鼠 P2Y₁₂ 受体缺乏可导致其在颈动脉移植后移植动脉粥样硬化的发生率降低。由此可见,P2Y₁₂ 受体可能在动脉粥样硬化的进展中起重要作用^[5]。多项研究表明,P2Y₁₂ 抑制剂具有改善内皮功能和抗动脉粥样硬化性血栓形成的作用^[33]。动物实验结果表明,P2Y₁₂ 受体功能的改变在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用,抑制 P2Y₁₂ 受体可增强晚期动脉粥样硬化小鼠的斑块稳定性^[34]。临床数据表明,氯吡格雷可使动脉粥样硬化患者的血清 C-反应蛋白、CD40L 和 P-选择素水平降低,从而预防动脉粥样硬化性血栓形成^[35]。VSMCs 的迁移和增殖可促进动脉粥样硬化的发生发展^[13]。West 等^[36]研究表明,血管壁上的 P2Y₁₂ 受体促进了早期动脉粥样硬化斑块的形成,抑制血管壁上 P2Y₁₂ 受体可减少血管内膜的增生。P2Y₁₂ 缺陷型动脉粥样硬化小鼠血管壁上的斑块面积小于普通动脉粥样硬化小鼠,该现象可能与 P2Y₁₂ 受体介导的 VSMCs 的增殖和迁移有关^[37]。有研究表明,替格瑞洛可通过抑制 P2Y₁₂ 受体,抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,减少血管内膜增生,从而减缓动脉粥样硬化的发生发展^[38]。

4 P2Y₁₂ 受体抑制剂类药物的临床应用

P2Y₁₂ 受体抑制剂类药物分为两类:噻吩吡啶类和非噻吩吡啶类药物。噻氯匹定是第一代噻吩吡啶类 P2Y₁₂ 受体抑制剂。在临床上由于其严重的血液学副作用,噻氯匹定已被第二代药物氯吡格雷广泛替代。氯吡格雷具有与噻氯匹定相似的抗血小板聚集作用,且比噻氯匹定安全性更高^[39]。然而,由于 CYP450 多态性,即氯吡格雷耐药,目前氯吡格雷在部分患者身上表现出低反应、无反应或耐药性^[40]。普拉格雷是第三代噻吩吡啶类药物,与氯吡格雷比较,它具有更稳定的血小板抑制作用,但会增加出血风险^[41]。替格瑞洛是一种不同于噻吩吡啶类药物(噻氯匹定、氯吡格雷和普拉格雷)的可逆性 P2Y₁₂ 受体抑制剂,在体内不需要通过肝脏代谢。替格瑞洛通过直接、可逆和非竞争性抑制血小板 P2Y₁₂ 受体,从而抑制血小板的活化^[39]。另一种非噻吩吡啶类 P2Y₁₂ 受体抑制剂是坎格瑞洛,它是一种三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate,ATP)类似物,可直接与 P2Y₁₂ 受体可逆性结合。与替格瑞洛不同,坎格瑞洛属于短效药物,常通过静脉注射用于急性治疗。此外,还有依利格雷、维卡格雷等新型药物目前仍处于临床试验阶段^[40]。目前,部分 P2Y₁₂ 抑制剂(氯吡格雷、替格瑞洛、普拉格雷和坎格瑞洛)已被美国食品及药物管理局(FDA)批准用于 ACS 和 PCI 患

者的预防和治疗,也可用于缺血性脑卒中和动脉粥样硬化的治疗^[42]。

5 结束语

综上所述,小胶质细胞、血小板以及血管平滑肌细胞的 P2Y₁₂ 受体激活在脑卒中的发生发展中发挥重要作用。P2Y₁₂ 受体抑制剂通过减轻脑组织的损伤、减少炎症反应及预防动脉粥样硬化发生来防止缺血性脑卒中患者的病情加重,这为缺血性脑卒中的治疗提供了新的方向。加快对新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂类药物的临床实验,逐渐减轻该类药物的毒副作用,将为缺血性脑卒中患者带来福音。

参 考 文 献

- [1] Ying G, Cheng Y, Pi SL, et al. The role of P2Y₁₂ receptor in ischemic stroke of atherosclerotic origin[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019, 76(2): 341-354.
- [2] Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Acta Med Indones*, 2007, 39(2): 86-93.
- [3] Neumann J, Riek-Burchardt M, Herz JA, et al. Very-late-antigen-4 (VLA-4)-mediated brain invasion by neutrophils leads to interactions with microglia, increased ischemic injury and impaired behavior in experimental stroke[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(2): 259-277.
- [4] Zeymer U, Cully M, Hochadel M. Adherence to dual antiplatelet therapy with ticagrelor in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention in real Life. Results of the REAL-TICA registry[J]. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2018, 4(4): 205-210.
- [5] Harada K, Matsumoto Y, Umemura K. Adenosine diphosphate receptor P2Y₁₂-Mediated migration of host smooth Muscle-Like cells and leukocytes in the development of transplant arteriosclerosis[J]. *Transplantation*, 2011, 92(2): 148-154.
- [6] Chen Z, Di Z, Li GZ. The role of microglia in viral encephalitis: a review[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 76.
- [7] Gelosa P, Davide L, Fumagalli M, et al. Microglia is a Key Player in the Reduction of Stroke Damage Promoted by the New Antithrombotic Agent Ticagrelor[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(6): 979-988.
- [8] Malko P, Sharifah AM, Mcwilliam J, et al. TRPM2 Channel in microglia as a new player in neuroinflammation associated with a spectrum of central nervous system pathologies[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 239.
- [9] Janicki PK, Eyileten C, Ruiz-Velasco VA, et al. Population-Specific associations of deleterious rare variants in coding region of P2RY1-P2RY12 purinergic receptor genes in Large-Vessel ischemic stroke patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2678.
- [10] Francisco JR, Ilias K, Cedric G, et al. Beyond clotting; a role of platelets in CNS repair? [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 9: 511.
- [11] Nylander S, Schulz R. Effects of P2Y₁₂receptor antagonists beyond platelet inhibition-comparison of ticagrelor with thienopyridines[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(7): 1163-1178.
- [12] Maiocchi S, Alwis I, Wu MK, et al. Thromboinflammatory functions of platelets in ischemia-reperfusion injury and its dysregulation in diabetes[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44(2): 102-113.
- [13] Xuan N, Pi SL, Baral S, et al. P2Y₁₂ promotes migration of vascular smooth muscle cells through cofilin dephosphorylation during atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): 515-524.
- [14] Hiroshi S, Nagata D, Takahashi M, et al. Involvement of P2Y₁₂ receptor in vascular smooth muscle inflammatory changes via MCP-1 upregulation and monocyte adhesion[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(8): H853-H861.
- [15] Xu SW, Fu J, Chen JW, et al. Development of an optimized protocol for primary culture of smooth muscle cells from rat thoracic aortas[J]. *Cytotechnology*, 2009, 61(1/2): 65-72.
- [16] Cotrina ML, Lou NH, Tome-Garcia J, et al. Direct comparison of microglial dynamics and inflammatory profile in photo-thrombotic and arterial occlusion evoked stroke[J]. *Neuroscience*, 2017, 343: 483-494.
- [17] Zhao B, Zhao CZ, Zhang XY, et al. The new P2Y-like receptor G protein-coupled receptor 17 mediates acute neuronal injury and late microgliosis after focal cerebral ischemia in rats[J]. *Neuroscience*, 2012, 202: 42-57.
- [18] Webster CM, Hokari M, Mcmanus A, et al. Microglial P2Y₁₂ deficiency/inhibition protects against brain ischemia[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70927.
- [19] Nishioku T, Matsumoto J, Shinya D, et al. Tumor necrosis factor- α mediates the blood-brain barrier dysfunction induced by activated microglia in mouse brain microvascular endothelial cells[J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 112(2): 251-254.
- [20] Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sato K. Activated microglia disrupt the Blood-Brain barrier and induce chemokines and cytokines in a rat in vitro model[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 494.
- [21] Jolivel V, Bicker F, Binamé F, et al. Perivascular microglia promote blood vessel disintegration in the ischemic penumbra[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(2): 279-295.
- [22] Kim TJ, Lee JS, Kang MK, et al. Clopidogrel May decrease the risk of post-stroke infection after ischaemic stroke[J]. *European Journal of Neurology*, 2019, 26(2): 261-267.
- [23] Wang XL, Deng HF, Li T, et al. Clopidogrel reduces lipopolysaccharide-induced inflammation and neutrophil-platelet aggregates in an experimental endotoxemic model[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(4): e22279.
- [24] Thomas MR, Outteridge SN, Ramzi AA, et al. Platelet P2Y₁₂ inhibitors reduce systemic inflammation and its prothrombotic effects in an experimental human model [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12): 2562-2570.
- [25] Gurbel PA, Bliden KP, Tantry US. Effect of clopidogrel with and without eptifibatide on tumor necrosis factor- α and C-reactive protein release after elective stenting: results from the CLEAR PLATELETS 1b study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(11): 2186-2191.
- [26] Paruchuri S, Tashimo H, Feng C, et al. Leukotriene E₄-induced pulmonary inflammation is mediated by the P2Y₁₂ receptor [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(11): 2543-2555.
- [27] An XB, Jiang GN, Cheng C, et al. Inhibition of platelets by clopidogrel suppressed Ang II-induced vascular inflammation, oxidative stress, and remodeling[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(21): e009600.
- [28] Diehl P, Christoph O, Christoph H, et al. Clopidogrel affects

leukocyte dependent platelet aggregation by P2Y12 expressing leukocytes[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(3):379-387.

- [29] Sugidachi A, Mizuno M, Ohno K, et al. The active metabolite of prasugrel, R-138727, improves cerebral blood flow and reduces cerebral infarction and neurologic deficits in a non-human Primate model of acute ischaemic stroke[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 788:132-139.
- [30] Totani L, Dell'elba G, Martelli N, et al. Prasugrel inhibits platelet-leukocyte interaction and reduces inflammatory markers in a model of endotoxic shock in the mouse[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(6):1130-1140.
- [31] Boulaftali Y, Owens AP, Beale A, et al. CalDAG-GEFI deficiency reduces atherosclerotic lesion development in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5):792-799.
- [32] Waltraud S, Kral J, Badrnya S, et al. Aspirin and P2Y12 inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(9):478-789.
- [33] Ganbaatar B, Fukuda D, Salim HM, et al. Ticagrelor, a P2Y12 antagonist, attenuates vascular dysfunction and inhibits atherogenesis in apolipoprotein-E-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275:124-132.
- [34] Preusch MR, Rusnak J, Staudacher K, et al. Ticagrelor promotes atherosclerotic plaque stability in a mouse model of advanced atherosclerosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10:2691-2699.
- [35] Steinhubl SR, Badimon JJ, Deepak LB, et al. Clinical evidence for anti-inflammatory effects of antiplatelet therapy in patients

with atherothrombotic disease[J]. *Vascular Medicine*, 2007, 12(2):113-122.

- [36] West LE, Steiner T, Judge HM, et al. Vessel wall, not platelet, P2Y12 potentiates early atherogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(3):429-435.
- [37] Bernhard HR, Rosenkranz AC, Ermler S, et al. Regulation of functionally active P2Y12 ADP receptors by thrombin in human smooth muscle cells and the presence of P2Y12 in carotid artery lesions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(12):2434-2442.
- [38] Cheng-Hung L, Ming-Jer H, Liu KS, et al. Promoting vascular healing using nanofibrous ticagrelor-eluting stents[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, Volume 13:6039-6048.
- [39] Trenk D, Hochholzer W. Genetics of platelet inhibitor treatment[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(4):642-653.
- [40] Li XJ, Cai L, Zhu XX, et al. Evaluation of tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of vicagrel, a novel P2Y12 antagonist, in healthy Chinese volunteers[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:643.
- [41] Höglberg C, Svensson H, Gustafsson R, et al. The reversible oral P2Y12 antagonist AZD6140 inhibits ADP-induced contractions in murine and human vasculature[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(2):187-192.
- [42] Tsigkou V, Siasos G, Rovos K, et al. Peripheral artery disease and antiplatelet treatment[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 39:43-52.

(2020-04-17 收稿)

(上接第 686 页)

- [29] 贾亮亮, 柯永胜. 急性冠脉综合征患者接受经皮冠状动脉介入治疗前后抗血小板策略[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(9):1074-1080.
- [30] 沈卫峰, 胡大一. 非 STW 段抬高急性冠脉综合征诊断和治疗指南[J]. *中华心血管杂志*, 2012, 40(5):353-367.
- [31] Hsieh IC, Ming-Yun H, Ming-Shien W, et al. Serum irisin levels are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261:12-17.
- [32] MingYun H, MingShien W, JihKai Y, et al. Excessive irisin increases oxidative stress and apoptosis in murine heart[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2493-2498.
- [33] Anastasilakis AD, Koulaxis D, Kefala N, et al. Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy[J]. *Metabolism*, 2017, 73:1-8.
- [34] Qiao L, Shuang Q, Tang LX, et al. Irisin exerts a therapeutic effect against myocardial infarction via promoting angiogenesis

[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(10):1314-1321.

- [35] Zhen W, Chen K, Yu H, et al. Irisin protects heart against Ischemia-Reperfusion injury through a SOD2-Dependent mitochondria mechanism[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 72(6):259-269.
- [36] Wang H, Zhao YT, Zhang SY, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12):3775-3785.
- [37] Zhao YT, Jianguo W, Yano N, et al. Irisin promotes cardiac progenitor cell-induced myocardial repair and functional improvement in infarcted heart[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2):1671-1681.
- [38] Gao S, Li FM, Li HM, et al. Effects and molecular mechanism of GST-Irisin on lipolysis and autocrine function in 3T3-L1 adipocytes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147480.
- [39] Huh JY, Dincer F, Mesfum E, et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans[J]. *Int J Obes*, 2014, 38(12):1538-1544.

(2020-05-25 收稿)