

• 综 述 •

ADAM17 对血小板 GPIb α 受体的切割作用 ——活血化瘀中药的一个作用靶点？*

王海芳¹, 何 锐¹, 成 雅¹, 袁瑞华², 董 静³, 刘勤社^{1 Δ}

(1. 陕西省及咸阳市中西医结合心血管病防治重点实验室, 陕西中医药大学, 陕西 西安 712046;

2. 陕西中医药大学真实世界临床研究院, 陕西 西安 712046; 3. 陕西中医药大学第二附属医院心内科, 陕西 西安 712000)

摘要: GPIb α (glycoprotein Ib α) 是血小板表面重要的黏附受体 GPIb-IX-V 复合物的组成部分,其细胞外配体结合片段可在基质金属蛋白酶 ADAM17/TACE 的作用下发生剪切脱落,削弱血管性血友病因子 vWF 等配体与血小板的结合,是一种重要的血小板功能调控机制。笔者前期研究发现中药赤芍、红花和黄芪中的活性成分芍药苷(PF)、羟基红花黄色素(HSYA)和某些黄芪皂苷单体(AS-III),以及复方活血胶囊均可激活血管内皮细胞中的 ADAM17,诱导血管内皮细胞表面多种炎症相关蛋白(如 TNFR1 和 EGFR 配体)的胞外片段脱落,调控炎症过程、激活保护性信号通路。本文通过综述血小板膜受体 GPIb α 的功能、ADAM17 的激活机制及其对血小板 GPIb α 受体的切割作用,推测血小板 ADAM17 可能是中药活血化瘀作用的一个重要物质基础,为研究和阐明中药抑制血小板黏附聚集、血栓形成的作用机制提供了新思路。

关键词: GPIb α ; 血小板功能; 去整合素金属蛋白酶 17; 活血化瘀

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)05-0091-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.05.018

Platelet ADAM17/GPIb α Pathway: A Target for Circulation-promoting and Blood Stasis-removing TCM?

WANG Haifang¹, HE Rui¹, CHENG Ya¹, YUAN Ruihua², DONG Jing², LIU Qinshe¹

(1. Shaanxi and Xianyang Key Laboratory of Integrated Traditional and Western Medicine for Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 712046, China;

2. Real World Clinical Research Institute, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 712046, China;

3. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University
of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 712000, China)

ABSTRACT: Ectodomain shedding of glycoprotein Ib α (GPIb α), the von Willebrand Factor (vWF) - binding site of the platelet adhesion receptor GPIb-IX-V complex, in a disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17)/Tumor necrosis factor-converting enzyme (TACE) - dependent mechanism is of great importance in the regulation of platelet function. Our previous study revealed that paeoniflorin (PF), hydroxyl-safflower yellow A (HSYA) and some of astragalosides (AS-III), major active ingredients contained in traditional Chinese medicines (TCM) *Chi shao*, *Honghua* and *Huangqi*, respectively, were capable of activating ADAM17 in vascular endothelial cells and thus by inducing the shedding of some cell surface proteins (such as TNFR1 and EGFR ligand) involved in the regulation of inflammation, immunity and cell survival. Through reviewing the function of platelet membrane receptor GPIb α , the shedding effect of ADAM17 on GPIb α and the mechanisms of ADAM17

收稿日期: 2019-10-13

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81573823); 陕西省中医管理局资助项目(2019-ZZ-JC025); 陕西中医药大学第二附属医院学科创新团队项目(2020XKTD-B02); 陕西省中医管理局委托项目(2019-WT003)

第一作者简介: 王海芳(1972-), 女, 博士, 副研究员, 研究方向: 中西医结合心血管病防治。

Δ 通信作者: 刘勤社, E-mail: lqsspph@126.com

activation by various endogenous substances and exogenous drugs, we presume that platelet ADAM17 could be an important player in the blood circulation-promoting and blood stasis-removing effect of TCM, thus by shedding a new light on the anti-platelet and anti-thrombosis activities of TCM.

KEY WORDS: GPIIb α ; ADAM17; platelet function; blood circulation-promoting and blood stasis-removing

应用抗血小板药物预防和抑制血栓形成是血栓栓塞性心脑血管病和血管支架置入围手术期的重要治疗措施^[1]。然而目前所有的抗血小板治疗多伴有出血风险增加,随着用药时间的延长及抗栓药物联用,出现药物抵抗、消化道损伤等不良反应的几率也大大增加^[2]。因此,深入研究血小板功能的调控机制,寻找新的安全有效的抗血小板药物,成为当今心脑血管疾病防治领域的国际性关注点^[3]。国外学者从血小板结构和功能调控的角度进行了深入的研究,我国众多学者则从中药入手开展研究寻找抗血小板活性成分,均取得了一定的成果。本文将从血小板膜表面黏附受体及其表达的调控,以及中药活性物质对其影响的角度对近年来的研究进展进行综述。

1 血小板表面黏附受体 GPIIb-IX-V 复合物和 GPIIb α

除止血外,血小板在免疫、炎症、肿瘤转移等方面也具有重要作用^[4]。在损伤修复或粥样硬化斑块形成过程中,血小板对受损或活化血管内皮的识别和黏附起着关键性作用。通过一系列高度整合的过程,血小板从快速移动状态转变为在受伤部位缓慢滚动、黏附和激活,再募集更多血细胞形成血栓。血小板与血管内皮细胞、内皮下基质、白细胞等的黏附主要由血小板表面黏附-信号传递受体介导,这些受体多为糖蛋白(glycoprotein, GP),其中 GPIIb α 尤为重要^[5]。

GPIIb-IX-V 复合物是血小板表面最重要的黏附受体, GPIIb α 与 GPIIb β 以二硫键相连接,再与 GPIX 和 GPV 非共价连接组成 GPIIb-IX-V。GPIIb α 的胞外 N-末端是其配体结合区域。血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF) 是 GPIIb-IX-V 复合物的主要配体之一。在血液流体剪切力作用下,一端固定的 vWF 结构部分展开,功能结构域暴露,与 GPIIb α 的 N-末端相互作用, GPIIb α 胞外区域还有感知流体剪切应力并影响 vWF 与 GPIIb α 结合的功能,故 vWF 与 GPIIb-IX-V 复合物之间的结合对血流变化非常敏感^[6]。vWF 还可同时与胶原纤维和血小板结合。血管

破裂时,大量血小板以 vWF 为中介黏附在胶原纤维上形成血栓。因此, GPIIb α 的胞外域 N-末端是血栓形成所必需。此外,凝血因子 XI 和 XII、凝血酶、白细胞整合素 α MP β ₂、P-selectin 等许多其它分子也能结合到此部位,在凝血和先天免疫应答中发挥重要作用^[7]。

GPIIb α 胞外域还可通过影响胶原纤维与其受体 GPVI 的结合来调节血小板活化的速度和程度^[7]。GPIIb-IX-V 复合物和 GPVI 与其各自配体的结合可协调血小板对裸露内皮下基质的反应性。研究表明, GPIIb α 也参与血小板存活的调节,抗体或寒冷诱导 GPIIb α 在血小板表面上聚集成簇或形成二聚体可导致循环血小板被迅速清除^[8]。因此,保证血小板膜上 GPIIb α 的相对密度和功能对于维持血小板的黏附聚集功能和激活效率极为重要^[9]。血小板膜受体已成为血小板相关疾病治疗药物研究与设计的重要靶点^[10]。

2 ADAMs 家族成员对血小板黏附受体的调控

循环血小板膜受体水平和功能如何精细调节,目前仍未完全阐明。有核细胞可通过调节基因转录的方式进行受体更新,但血小板中不存在此机制。在金属蛋白酶的作用下,胞外结构域发生水解脱落(ectodomain shedding)是一种快速、不可逆的膜蛋白调控机制。胞外域脱落现象存在于许多细胞类型,对多种细胞生物学过程进行调节,是一种高效率蛋白质翻译后调控机制。去整合素金属蛋白酶家族(A Disintegrin And Metalloproteinases, ADAMs)是胞外域剪切脱落的主要承担者,ADAM17 是其最为重要的成员,被称为细胞中的“分子剪刀”^[11]。

ADAM17 是一种 I 型金属蛋白酶,其最著名的底物分子为 pro-TNF- α ,作用后释放出游离 TNF- α ,故又称为 TNF- α 转化酶(tumor necrosis factor- α converting enzyme, TACE)。目前已知 ADAM17 底物超过 80 种,包括多种细胞因子、生长因子、受体或黏附分子等,因此在机体发育、炎症和疾病过程中发挥重要作用^[12]。ADAM17 因释放 TNF- α 而诱发炎症反应,并

可诱导表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的配体脱落而激活 EGFR 信号、维持表皮屏障功能,是机体抵御损伤和感染的第一道防线。ADAM10 是 ADAMs 家族中另一个重要成员,主要在中枢神经系统具有重要作用^[13]。ADAM17 和 ADAM10 的底物存在一定的交叉,可发生功能代偿现象^[14]。研究表明,血小板膜受体 GPIIb α 的水平主要受 ADAM17 的调控,ADAM10 主要作用于 GPVI^[15]。

GPIIb-IX-V 复合物和 GPVI 与其各自相应配体结合,激活血小板内信号通路后,随即迅速引起 GPIIb α 和 GPVI 的胞外配体结合片段发生不可逆的剪切脱落,避免了血小板的过度激活。Bergmeier 等报告,ADAM17 对人血小板受体 GPIIb α 在细胞外近膜区进行剪切后产生大小约 110–130kDa 的可溶性 GPIIb α 片段(glycocalicin, GC)^[16],但其功能不明。研究显示,在 ADAM17 基因表达抑制的 LDLR^{-/-}小鼠中,喂食高脂肪饮食形成的动脉粥样硬化病变的面积明显增大^[17],不过并未出现明显的凝血障碍,可能与存在其他代偿机制有关。

3 ADAM17 的激活

ADAM17 蛋白的分子结构组成包含一个 N 末端信号序列、一个前结构域、一个金属蛋白酶或催化结构域、一个解整合素结构域、一个富含半胱氨酸的膜近端结构域、一个单次跨膜结构域和细胞内部分,各部分结构在 ADAM17 的成熟、转位、活性调控和底物选择性方面发挥调节作用。ADAM17 的激活是一个受到严密调控的过程。ADAM17 前蛋白的修饰、其磷酸化和向细胞膜的转位,都是影响酶活性的重要因素。在不同细胞类型进行的研究中,PKC、ROS、钙离子、p38 MAPK,以及 ERK、AKT 等均报告有参与 ADAM17 的激活和对底物的剪切作用。

在非血小板细胞上进行的研究表明,PMA 激活 PKC 可促使成熟 ADAM17 向细胞膜表面移动;在血小板中则可增强血小板表面 ADAM17 的活性。PKC 可诱导 ADAM17 的磷酸化;PKC 的许多不同亚型参与 ADAM17 激活,可能与细胞类型有关^[18]。

Brill 等报告,在体外以过氧化氢诱导血小板氧化应激,可激活 ADAM17 并诱导 GPIIb α 胞外剪切脱落,

机制研究显示这种 ADAM17 激活作用依赖于 p38 MAPK 信号,而与血小板活化、PKC、PI3K 和凋亡信号通路无关,提示氧化应激是激活 ADAM17、影响血小板受体,对其聚集功能进行调控的一种机制^[19]。血小板储存病变指的是血小板储存过程中受体脱落和耗竭、使得输血后血小板的存活率和功能都显著下降,也与线粒体损伤引起 p38 MAPK 的磷酸化激活有关^[20]。

线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)在血小板活化或凋亡中起关键作用,mPTP 抑制剂对钙离子载体 A23187 诱导的 GPIIb α 胞外脱落发挥抑制作用,而 mPTP 增效剂则可具促进作用。此外,A23187 诱导的线粒体 Ca²⁺升高可引发 mPTP 开放,促进线粒体 ROS 产生,后者诱发 ADAM17 介导 GPIIb α 胞外域脱落^[21]。Zhang 等^[22]也报告,胶原蛋白、凝血酶和 A23187 都能诱导血小板 ROS 产生,同时引起 GPIIb α 胞外域脱落,ROS 清除剂抑制 GPIIb α 脱落。在小鼠成纤维细胞和 CHO 细胞中,ATP 激活 P2Y 受体、诱导 ADAM17-依赖性 TGF- α 释放、激活 EGFR 信号,线粒体 ROS 和 Ca²⁺也发挥重要作用^[23]。

最近研究发现,iRhom (protease-inactive rhomboids) 家族成员 iRhom1 和 iRhom2 是 ADAM17 的重要调节分子,在分泌途径中 ADAM17 的运输需要与 iRhom2 相结合。iRhom2 磷酸化与 ADAM17 对底物的酶解活性也有关系,可能还参与对底物的选择作用。血小板中仅发现有 iRhom2 表达,故通过作用于 iRhom2 而激活 ADAM17 可能是开发选择性地作用于血小板的药物的一个切入点^[24]。Chapnick 等^[25]研究认为 ADAM17 的激活机制具有明显的细胞类型特异性。

4 内外源性物质通过影响 ADAM17 而调节血小板及其他细胞的功能

最早报告可直接影响血小板受体表达的药物正是抗血小板药物阿司匹林,其在高剂量下可体外诱导血小板 GPIIb 和 GPV 脱落;同时阿司匹林也可诱导中性粒细胞表面 L-selectin 脱落,这些作用都依赖于其对 ADAM17 的激活^[26]。

Duerschmied 等报告,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)与血小板膜 5-HT_{2A}R 结合后可诱导血浆和细胞培养上清中脱落的 GPIIb/IIIa 胞外片段含量升高,而在 ADAM17 基因敲除(ADAM17^{Δm/Δn})血小板中,5-HT 的作用抑制,表明此作用由 ADAM17 介导;5-HT 激活 ADAM17 的作用与 p38 有关,似与 G 蛋白无关^[27]。Hirata 等采用 iPSC(induced pluripotent stem cells,人诱导多能干细胞)生产血小板过程中发现,利用 KP-457 抑制 iPSC 中 ADAM17 后产生的血小板 GPIIb/IIIa 胞外脱落的程度较轻,血小板聚集功能更好^[28]。

肠道内皮细胞中毒蕈碱型乙酰胆碱 M3 型受体激活后,通过活化 ADAM17 而促使细胞膜 TNFR1 剪切脱落,抑制 TNF-α 对粘膜屏障的破坏,M3 受体介导作用决于 Gαq/11 蛋白和 p38,同时 p38 也参与了 ADAM17 介导的 EGFR 激活和 ERK1/2 激活,对于粘膜屏障发挥保护作用^[29]。此外,angiotensin II、IL-1、ATP 等也可激活特异性 GPCR、ADAM17 活性增强而调控 EGFR 等细胞内信号。可以说,ADAM17 是 GPCR 介导信号的传导者,也是细胞受体信号相互交流的关键分子。

组织金属蛋白酶抑制剂(Tissue inhibitor of metalloproteinases,TIMPs)包括 TIMP 1-4,是体内天然的金属蛋白酶抑制剂,也是细胞膜蛋白脱落事件的关键调节因子。TIMP-3 是 ADAM17 的有效抑制剂,但 TIMP3 抑制 ADAM17 而产生的确切后果尚不明确^[30]。

5 活血化瘀中药对 ADAM17 的调控

血瘀证是心血管病常见的中医证型,同时可见于几乎所有西医疾病的部分病程阶段、甚至全过程。从西医基础医学的角度看,血瘀证的主要病理表现是血液循环障碍,包括血液流变学异常、血流动力学改变、凝血亢进、血小板活化聚集、血栓形成和血管腔狭窄等,而形成血瘀证后又可引发多种更为严重的病变。中医认为其病机主要是瘀血内阻,治以活血化瘀。临床上,活血化瘀法治疗心血管系统疾病,特别是作为冠心病^[31]和病理性血栓形成^[32]的辅助用药,疗效颇佳。

常用活血化瘀中药有赤芍、川芎、丹参、红花、

桃仁、乳香、没药等,常同补气、养血、温经散寒、清热、行气、攻下等治法配合使用。例如,陈可冀院士治疗冠心病支架置入术后血瘀证常用赤芍、川芎、红花和丹参^[31]。现代药理研究表明,活血化瘀药物治疗心血管疾病的机制主要包括:(1)抗血小板聚集;(2)改善血管内皮功能;(3)调节炎症因子表达;(4)抑制氧化应激;(5)调脂、稳定斑块;(6)增加冠状动脉血流量^[33]。可见抗血小板聚集是活血化瘀药物发挥作用的一个重要方面,三七、红花、川芎、益母草等中药对血小板聚集的抑制作用已得到实验验证;活血化瘀中药调控血小板功能的机制主要是抑制其与功能障碍的血管内皮细胞之间的黏附,或可直接抑制血小板激活和聚集,然而其作用机制和作用靶点目前尚有待进一步阐明^[34]。活血化瘀中药是否可通过如前所述的 ADAM17/GPIIb/IIIa 途径调控血小板功能,目前尚未见报告。

血管内皮功能失调是动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)形成的始动因素和必备条件,同时也与血小板黏附和血栓形成密切相关^[35]。许多药物可通过抑制氧化应激、调节炎症因子表达、抑制细胞内炎症信号通路等途径而改善血管内皮功能,抑制 AS 的发展。本课题组在前期开展国家自然科学基金项目“基于 TACE 剪切作用研究活血胶囊对动脉粥样硬化的抗炎机制(81573823)”的过程中,研究了活血胶囊及某些中药活性单体对血管内皮细胞的抗炎机制,发现红花主要活性成分羟基红花黄色素(hydroxyl-safflower yellow A,HSYA)、赤芍主要活性成分芍药苷(paeoniflorin,PF)、黄芪中所含黄芪皂苷 III(astragaloside III,AS-III),以及活血胶囊均可诱导血管内皮细胞中的 ADAM17 酶活性升高。HSYA 激活 ADAM17 后引起细胞膜 TNFR1 剪切脱落,抑制细胞中 TNFR1/NF-κB 信号激活和黏附分子-1(ICAM-1)的表达,进而抑制巨噬细胞和内皮细胞黏附^[36]。PF 激活内皮细胞 ADAM17 后,不仅引起 TNFR1 剪切脱落和 NF-κB 信号抑制,还介导 EGFR 反式激活及下游保护性信号激活,发挥抗氧化和抗炎作用;PF 通过诱导 ADAM17 磷酸化而使之激活^[37]。在动脉平滑肌细胞中,我们发现 AS-III 可抑制 TNFR1/NF-κB 信号激活^[38];随后研

究显示,AS-III的作用也与激活 ADAM17、诱导 TNFR1 脱落有关,且同时可诱导 EGFR 反式激活;进一步研究表明 AS-III 通过激活 p38 而诱导 ADAM17 磷酸化。与此同时,我们发现活血胶囊也可诱导血管内皮细胞中 ADAM17 磷酸化,激活 EGFR 信号和抑制 TNFR1/NF- κ B 信号(数据待发表)。以上研究提示,ADAM17 是活血化瘀药物抑制血管内皮细胞炎症,进而抑制内皮细胞与白细胞、血小板黏附,发挥对心血管“活血化瘀”作用的一个重要靶点。

黄芪是一味重要的益气活血中药。除本课题组对 AS-III 的研究外,Gu 等^[39]报告,黄芪甲苷(AS-IV)可激活转录因子 Nrf2 而诱导抗氧化酶血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)等抗氧化酶的表达,其作用机制与诱导 HB-EGF 释放、反式激活 EGFR 信号有关。Chen 等^[40]也报告,AS-VI 具有促进神经干细胞增殖和自我更新的功能,其作用与激活 EGFR/MAPK 信号通路有关。尽管上述研究并未对 AS-VI 诱导 HB-EGF 释放或 EGFR 激活的机制进行深入研究,笔者推测可能与激活 ADAM17 或其类似物有关。本课题组研究显示,活血胶囊亦可诱导 PI3K/AKT/Nrf2/HO-1 信号通路激活,从而对血管内皮细胞发挥抗氧化作用^[41];同时发现活血胶囊可诱导血管内皮细胞中 ADAM17 活化,而且 PI3K/AKT/Nrf2 的激活可为 ADAM17 抑制剂所抑制(数据待发表),提示 ADAM17 是活血胶囊激活抗氧化信号通路的关键环节。

以上研究显示,血管内皮细胞中的 ADAM17 可为活血化瘀中药单体或复方活血胶囊激活,通过切割细胞表面的炎症相关分子 TNFR1、EGFR 受体来发挥抗炎作用,那么这些药物是否可以同时激活血小板中 ADAM17,通过对 GPIIb α 途径发挥切割作用、减少其配体结合位点而抑制血小板黏附聚集功能,发挥“活血化瘀”作用,是一个非常令人感兴趣的问题。课题组的前期研究显示,在离体血小板中,HSYA、PF 和活血胶囊的确可迅速诱导 GPIIb α 的胞外片段脱落至培养液中(数据待发表),其进一步的作用机制和生理学意义正在研究中。

由于 ADAM17 在体内几乎所有细胞广泛表达,底物又十分多样^[42],因此在不同细胞类型中 ADAM17

激活后产生的效应与细胞的功能密切相关^[43-44]。笔者推测,激活内皮细胞中的 ADAM17,诱导 TNFR1 和其他炎性分子如(Toll-Like Receptor 4,TLR4)脱落而抑制炎症反应^[44];同时激活血小板 ADAM17,诱导 GPIIb α 脱落,抑制血小板黏附功能,进一步影响血小板与血管、白细胞、肿瘤细胞等的相互作用,可能是活血化瘀药物发挥作用的两个方面。血小板 ADAM17 很可能是中药活血化瘀作用的重要物质基础之一。

参考文献:

- [1] 薛梅,史大卓,陈可冀. 中西药联合抗血小板治疗缺血性心血管疾病的进展与展望 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019,39(8):916-920.
- [2] 郭平平,陈晓霞,王晓蓉,等. 阿司匹林和氯吡格雷抗血小板抵抗机制及临床研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2019,27(3):321-328.
- [3] 黄玲芳,张二云,高波,等. 血小板信号转导及相关抗血小板药物的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理,2014,25(3):378-383.
- [4] KOUPENOVA M,CLANCY L,CORKREY H A,et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis[J]. Circ Res,2018,122(2):337-351.
- [5] JURK K. Analysis of platelet function and dysfunction[J]. Hamostaseologie,2015,35(1):60-72.
- [6] ZHANG W,DENG W,ZHOU L,et al. Identification of a juxtamembrane mechanosensitive domain in the platelet mechanosensor glycoprotein Ib-IX complex [J]. Blood, 2015,125(3):562-569.
- [7] ARTHUR J F,GARDINER E E,MATZARIS M,et al. Glycoprotein VI is associated with GPIb-IX-V on the membrane of resting and activated platelets [J]. Thromb Haemost,2005,93(4):716-723.
- [8] WEI G,LUO Q,WANG X,et al. Increased GPIIb α shedding from platelets treated with immune thrombocytopenia plasma[J]. Int Immunopharmacol,2019,66:91-98.
- [9] GARDINER E E. Proteolytic processing of platelet receptors[J]. Res Pract Thromb Haemost,2018,2(2):240-250.
- [10] JAMASBI J,AYABE K,GOTO S,et al. Platelet receptors as therapeutic targets: past, present and future[J]. Thromb Haemost,2017,117(7):1249-1257.

- [11] CLARK P. Protease-mediated ectodomain shedding[J]. Thorax, 2014, 69(7): 682-684.
- [12] ZUNKE F, ROSE-JOHN S. The shedding protease ADAM17: physiology and pathophysiology [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864(11 Pt B): 2059-2070.
- [13] WETZEL S, SEIPOLD L, SAFTIG P. The metalloprotease ADAM10: a useful therapeutic target? [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864 (11 Pt B): 2071-2081.
- [14] YANG W S, MOON S Y, LEE M J, et al. Diosgenin, an Activator of 1, 25D3-MARRS Receptor/ERp57, attenuates the effects of TNF- α by causing ADAM10-dependent ectodomain shedding of TNF Receptor 1 [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(6): 2434-2445.
- [15] ANDREWS R K, GARDINER E E. Basic mechanisms of platelet receptor shedding [J]. Platelets, 2017, 28(4): 319-324.
- [16] BERGMEIER W, PIFFATH C L, CHENG G, et al. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme (ADAM17) mediates GPIb α shedding from platelets in vitro and in vivo [J]. Circ Res, 2004, 95(7): 677-683.
- [17] NICOLAOU A, ZHAO Z, NORTHOFF B H, et al. Adam17 deficiency promotes atherosclerosis by enhanced TNFR2 signaling in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(2): 247-257.
- [18] KVEIBORG M, INSTRELL R, ROWLANDS C, et al. PKC α and PKC δ regulate ADAM17-mediated ectodomain shedding of heparin binding-EGF through separate pathways [J]. PLoS One, 2011, 6(2): e17168.
- [19] BRILL A, CHAUHAN A K, CANAULT M, et al. Oxidative stress activates ADAM17/TACE and induces its target receptor shedding in platelets in a p38-dependent fashion [J]. Cardiovasc Res, 2009, 84(1): 137-144.
- [20] CANAULT M, DUERSCHMIED D, BRILL A, et al. p38 mitogen-activated protein kinase activation during platelet storage: consequences for platelet recovery and hemostatic function in vivo [J]. Blood, 2010, 115(9): 1835-1842.
- [21] WANG Z, CAI F, HU L, et al. The role of mitochondrial permeability transition pore in regulating the shedding of the platelet GPIb α ectodomain [J]. Platelets, 2014, 25(5): 373-381.
- [22] ZHANG P, DU J, ZHAO L, et al. The role of intraplatelet reactive oxygen species in the regulation of platelet glycoprotein Ib α ectodomain shedding [J]. Thromb Res, 2013, 132(6): 696-701.
- [23] MYERS T J, BRENNAMAN L H, STEVENSON M, et al. Mitochondrial reactive oxygen species mediate GPCR-induced TACE/ADAM17-dependent transforming growth factor- α shedding [J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(24): 5236-5249.
- [24] CAVADAS M, OIKONOMIDI I, GASPAR C J, et al. Phosphorylation of iRhom2 controls stimulated proteolytic shedding by the metalloprotease ADAM17/TACE [J]. Cell Rep, 2017, 21(3): 745-757.
- [25] CHAPNICK D A, BUNKER E, LIU X. A biosensor for the activity of the "shedase" TACE (ADAM17) reveals novel and cell type-specific mechanisms of TACE activation [J]. Sci Signal, 2015, 8(365): rs1.
- [26] AKTAS B, POZGAJOVA M, BERGMEIER W, et al. Aspirin induces platelet receptor shedding via ADAM17 (TACE) [J]. J Biol Chem, 2005, 280(48): 39716-39722.
- [27] DUERSCHMIED D, CANAULT M, LIEVENS D, et al. Serotonin stimulates platelet receptor shedding by tumor necrosis factor- α -converting enzyme (ADAM 17) [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(7): 1163-1171.
- [28] HIRATA S, MURATA T, SUZUKI D, et al. Selective inhibition of ADAM17 efficiently mediates glycoprotein Ib α retention during Ex Vivo generation of human induced pluripotent stem cell-derived platelets [J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(3): 720-730.
- [29] UWADA J, YAZAWA T, ISLAM M T, et al. Activation of muscarinic receptors prevents TNF- α -mediated intestinal epithelial barrier disruption through p38 MAPK [J]. Cell Signal, 2017, 35: 188-196.
- [30] DEFAMIE V, SANCHEZ O, MURTHY A, et al. TIMP3 controls cell fate to confer hepatocellular carcinoma resistance [J]. Oncogene, 2015, 34(31): 4098-4108.
- [31] 蒋跃斌, 谢元华, 张京春, 等. 陈可冀治疗心血管疾病血瘀证用药规律数据挖掘 [J]. 中医杂志, 2015, 56(5): 376-380.
- [32] 谷胜男, 姜彤伟. 活血化瘀药治疗血栓性疾病的临床应用及实验研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35

- (2):382-384.
- [33] 刘佳, 刘强. 活血化瘀类中药治疗冠心病作用机制及安全研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(4):500-501.
- [34] 周尹铁凡, 李益萍, 高俊杰, 等. 活血化瘀类中药抗血小板作用机制研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(3):659-662.
- [35] GIMBRONE M A, GARC A-CARDE A G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):620-636.
- [36] WANG H, LIU J, YANG Y, et al. Hydroxy-safflower yellow a inhibits the TNFR1-mediated classical NF- κ B pathway by inducing shedding of TNFR1 [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(5):790-796.
- [37] WANG H, MA S, LI J, et al. ADAM17 participates in the protective effect of paeoniflorin on mouse brain microvascular endothelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12):9320-9329.
- [38] 王海芳, 张琳萍, 霍雪萍, 等. 黄芪皂苷 III 抑制小鼠动脉平滑肌细胞 TNFR1 介导信号转导 [J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(3):1-6.
- [39] GU D M, LU P H, ZHANG K, et al. EGFR mediates astragaloside IV-induced Nrf2 activation to protect cortical neurons against in vitro ischemia/reperfusion damages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(3):391-397.
- [40] CHEN X, WU H, CHEN H, et al. Astragaloside VI promotes neural stem cell proliferation and enhances neurological function recovery in transient cerebral ischemic injury via activating EGFR/MAPK signaling cascades[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4):3053-3067.
- [41] 赵静, 袁瑞华, 王海芳, 等. 活血胶囊激活 AKT/Nrf2/HO-1 通路对血管内皮细胞发挥抗氧化损伤作用[J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(3):10-16.
- [42] KAWAHARA R, LIMA R N, DOMINGUES R R, et al. Deciphering the role of the ADAM17-dependent secretome in cell signaling [J]. *J Proteome Res*, 2014, 13(4):2080-2093.
- [43] VAN DER VORST E P, ZHAO Z, RAMI M, et al. Contrasting effects of myeloid and endothelial ADAM17 on atherosclerosis development [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(3):644-646.
- [44] YANG W S, KIM J J, LEE M J, et al. ADAM17-mediated ectodomain shedding of Toll-like receptor 4 as a negative feedback regulation in lipopolysaccharide-activated aortic endothelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(5):1851-1862.

(上接第90页)

- [5] 唐仕欢, 申丹, 卢朋, 等. 中医传承辅助平台应用评述[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2):329-331.
- [6] 禹海燕, 蔡成龙, 杜庆伟, 等. 中药丸剂研究进展[J]. 药学研究, 2019, 38(7):424-426.
- [7] 黄馨懿. 中药丸剂源流与应用探微 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(10):1823-1826.
- [8] 杨秀巧. 开喉剑喷雾剂治疗复发性口疮的临床探讨[J]. 继续医学教育, 2017, 31(1):159-161.
- [9] 江德梅. 喷雾剂外用药物在皮肤科应用状况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(35):81-82.
- [10] 赵小青, 罗云坚, 邓芳柏. 口疮的中医认识探析[J]. 中华中医药学刊, 2007(1):114-115.
- [11] 左文, 陆兔林, 毛春芹. 中药的四气五味[J]. 中国药房, 2010, 21(7):653-655.
- [12] 陈燕, 季伟苹. 浅谈古代医家对口疮的认识与治疗[J]. 中国民间疗法, 2017, 25(11):3-4.
- [13] 黄向群. 复发性口腔溃疡的中医药治疗现状 [J]. 天津药学, 2011, 23(2):63-65.
- [14] 李瑞奇, 白明, 苗明三. 清热药的特点及现代研究[J]. 中医学报, 2013, 28(7):1003-1005.
- [15] 姜建昌, 曹雷, 姚瑜洁, 等. 冰片的临床应用研究概况[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(2):221-223.
- [16] 武曦嵩, 李平. 李平运用甘草泻心汤治疗糜烂型口腔扁平苔藓经验[J]. 北京中医药, 2019, 38(5):436-438.
- [17] 张继红, 毋桂兰, 李艳萍. 中医护理预防为主的基本原则 [J]. 医药产业资讯, 2005(24):110.
- [18] 范铁兵, 杨志旭. 《伤寒杂病论》中大黄“角药”的配伍与应用[J]. 中国中医急症, 2018, 27(6):1098-1100.
- [19] 王欢, 朱向东, 柳荣, 等. 桔梗临床应用及其用量[J]. 吉林中医药, 2019, 39(3):305-308.
- [20] 郑丰杰, 李宇航, 牛璐芳, 等. 桔梗配伍清热解毒药的引经增效作用及其机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12):2949-2950.