

几种活血化瘀药和乙酰水杨酸对大鼠动脉壁前列腺环素样物质的生成和血小板聚集性的影响

中国医学科学院药物研究所

徐理纳 欧阳蓉 王建平

近年来的研究说明, 机体内有一对相互制约、相互拮抗的细胞功能调节因子, 即血小板凝集素 A_2 (TXA_2)和前列腺环素(PGI_2)。 TXA_2 为血小板聚集最强诱导剂, 并有收缩血管作用⁽¹⁾, 由血小板合成; PGI_2 则与之相反, 为血小板聚集最强抑制剂, 有扩张血管作用⁽²⁾, 由血管内皮细胞合成, 血栓的形成过程受 TXA_2 和 PGI_2 的调节和控制⁽³⁾。凡对抗 TXA_2 或增强 PGI_2 的药物必将有利于血栓一栓塞性疾病的防治。

乙酰水杨酸(阿司匹林, ASA)有抑制血小板聚集作用, 已广泛试用于防治血栓性疾病⁽⁴⁾。ASA 通过抑制血小板环氧化酶, 阻止 TXA_2 的产生而抑制血小板聚集。可是大剂量ASA也能抑制血管壁环氧化酶, 妨碍血管壁 PGI_2 的生成⁽⁵⁾, 这对血栓性疾病的防治是不利的。ASA的临床疗效尚在继续观察中。

活血化瘀药当归及川芎的成分川芎嗪在国内用于血栓性疾病的治疗初步取得疗效^(6,7)。活血化瘀药复方冠心 II 号亦用于治疗急性脑血栓, 赤芍为其组成药之一。上述活血化瘀药对血小板的聚集性有抑制作用^(8,9,11), 川芎嗪并能对抗 TXA_2 样物质⁽¹⁰⁾, 可是, 对血管壁合成 PGI_2 有何影响, 以及其与血小板聚集作用间的关系尚未见报导。为了研究活血化瘀药的作用机理与环氧化酶的关系, 以环氧化酶抑制药ASA作对照, 观察了川芎嗪、赤芍总甙、当归及其成分阿魏酸钠在体内给药情况下, 对大鼠动脉壁 PGI_2 样物质的生成和血小板聚集的影响。

材 料

川芎嗪盐酸盐(粉剂)为北京制药工业研究所合成, 以生理盐水配成 8 mg/ml 的溶液 (pH_7)。

赤芍 (*Paeonialactiflora*) 总甙由本所植物化学室提供。总甙为去鞣质的乙醇提取物, 54 mg 总甙相当于 1 g 生药, 实验用其生理盐水溶液 (pH_7)。

阿魏酸钠为本所植化室合成, 其水溶液呈中性。

所用当归产于甘肃, 学名为 *Angelica sinensis* (Oliv) Diels, 其制备方法同前⁽¹²⁾。

乙酰水杨酸为市售粉剂, 用 Na_2CO_3 溶液配成 pH_7 的水溶液供静注, 或制成淀粉悬液给动物灌胃。

二磷酸腺苷 (ADP) 钠盐配制为 0.5 mg/ml 的水溶液, 置冰箱备用。

方法和结果

一、静注川芎嗪、赤芍总甙和口服乙酰水杨酸对大鼠动脉壁 PGI_2 样物质的生成和血小板聚集性的影响。

凡接触血小板的玻璃器皿及注射针头均以 1% 硅油甲苯溶液硅化。

实验用体重 200g 以上的雄性大鼠(偶用雌性)。在戊巴比妥钠麻醉下, 分离一侧颈总动脉, 然后分别静脉注射生理盐水(以 1 N HCl 调至 pH_7)、川芎嗪和赤芍总甙, 注射容量为 0.5 ml/100g 体重, 30 秒钟内注完。于注射后 5 分钟结扎颈动脉, 取出一段血管。迅速地置于 4°C 冷生理盐水内。清除血管腔内积血后切一长度为 3 mm 的动脉段, 放入干冰中保存。于注射后 5—10 分钟内, 从腹主动脉取血制备血小板血浆。每只大鼠取富血小板血浆 (PRP) 0.45 ml, 于 37°C 保温 3 分钟后加 0.05 ml ADP (10r), 按前述方法⁽¹¹⁾进行血小板聚集实验。药物对血小板聚集性的影响以血小板聚集抑制百分数表示, 即

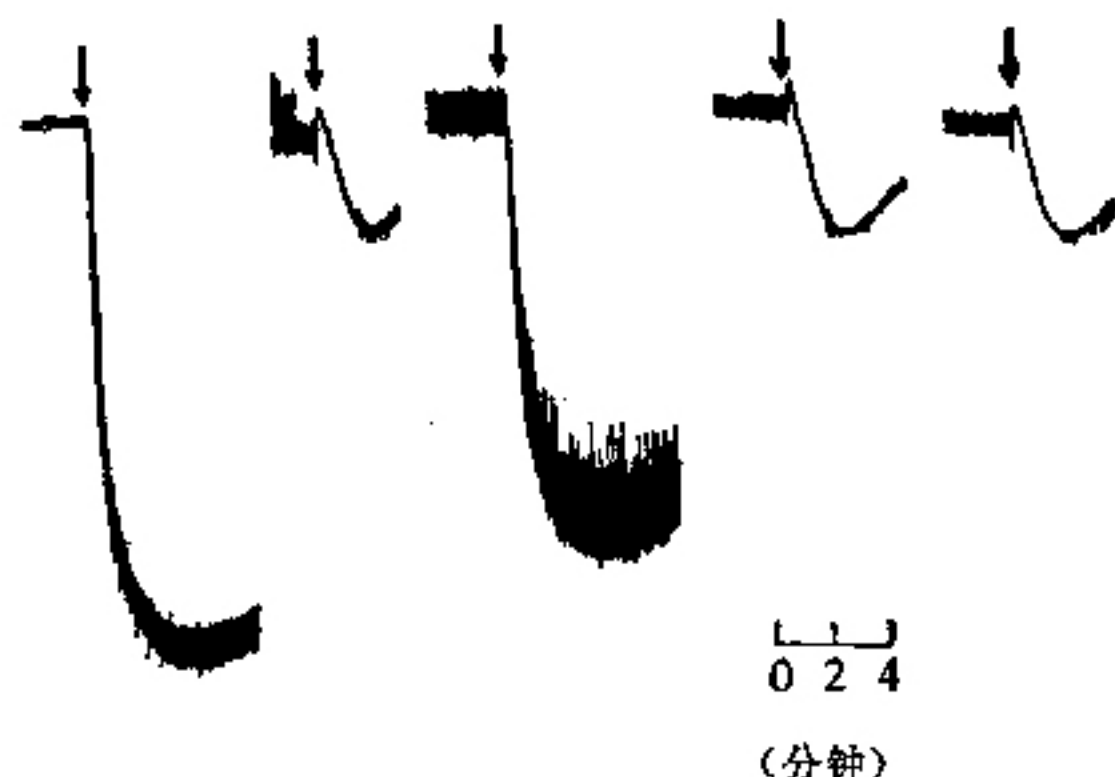
$$\frac{\text{对照管聚集\%} - \text{给药管聚集\%}}{\text{对照管聚集\%}} \times 100\%$$

另一组大鼠于口服 ASA 2 小时后进行上述实验。

为测定动脉壁产生 PGI_2 样物质的生物活性⁽¹³⁾均采用正常大鼠(两只)混合的 PRP。先取 PRP 0.45 ml, 于 37°C 保温 6 分钟后加 ADP (10r/0.05 ml), 血小板立即发生聚集, 此为未加动脉段的聚集对照, 见图 1。继则将正常大鼠动脉段放在 0.45 ml PRP 内, 于 37°C 保

温 6 分钟后加 ADP, 由于动脉壁产生 PGI₂ 样物质, 以 ADP 诱导的血小板聚集受到抑制, 此为未给药动脉段对照。动脉壁 PGI₂ 样物质的活性越高, 血小板聚集抑制百分数也越高。药物对动脉壁 PGI₂ 样物质生成的影响以动脉壁 PGI₂ 样物质活性的抑制百分数表示, 即

$$\frac{A-B}{A} \times 100\%$$



(1) 聚集对照 (2) 加动脉段对照 (3) 乙酰水杨酸
(4) 川芎 (5) 赤芍总甙

图 1 乙酰水杨酸, 川芎和赤芍总甙对大鼠动脉壁 PGI₂ 样物质抗血小板聚集作用的影响

其中, A=未给药动脉段对照血小板聚集抑制%

B=给药动脉段血小板聚集抑制%

动脉壁 PGI₂ 样物质活性测定后取出动脉段, 用滤纸吸去水分, 在 JN-A 型 10 mg 精密天平上称重。

图中 箭头表示加 ADP 0.05ml (10r), (1) 正常大鼠 PRP 0.45ml + ADP. (2) 正常大鼠 PRP 0.45ml + 正常大鼠颈动脉段 (3 mm) + ADP. (3) 正常大鼠 PRP + 口服乙酰水杨酸, 300mg/kg 2 小时后的大鼠颈动脉段 + ADP. (4) 正常大鼠 PRP + 静注川芎 40mg/kg 5 分钟后的大鼠颈动脉段 + ADP. (5) 正常大鼠 PRP + 静注赤芍总甙 350mg/kg 5 分钟后的大鼠颈动脉段 + ADP.

乙酰水杨酸 (300mg/kg, PO) 明显地抑制由 ADP 诱导的血小板聚集, 抑制率为 52%, 与此同时, 动脉壁 PGI₂ 样物质的活性 100% 地受到抑制。赤芍总甙 350mg/kg 静注时对血小板聚集有轻度抑制作用, 但与对照组比较, 差别不明显; 525 mg/kg 显著地抑制血小板聚集, 抑制率为 41%, 对动脉壁 PGI₂ 活性则无明显影响。静注川芎 40mg/kg 后, 未观察到血小板聚集性和动脉壁 PGI₂ 样物质的活性有显著改变。3 个给药组动脉段重量与对照组分别比较, 均无明显差异 ($P > 0.05$)。

表 1

川芎, 赤芍总甙和乙酰水杨酸对大鼠动脉壁 PGI₂ 样物质的生成和对血小板聚集性的影响

组 别	给 药 剂 量 (mg/kg) 及 途 径	动 脉 壁 PGI ₂ 活 性			血 小 板 聚 集 性	
		血小板聚集 % $\bar{X} \pm SE$	血小板聚集 抑 制 %	PGI ₂ 活性 抑 制 %	聚 集 % $\bar{X} \pm SE$	抑 制 %
聚 集 对 照	—	57 ± 8.5			42 ± 4.4	
加 动 脉 段 对 照	—	5 ± 2.3	91			
川 芎	40 iv	11 ± 2.7	80	12	44 ± 4.1	-5
赤 芍 总 甙	350 iv	6 ± 1.9	88	3	30 ± 4.6	29
乙 酰 水 杨 酸	300 po	55 ± 3.1 ▲▲	0	100	20 ± 3.5**	52
聚 集 对 照	—	50 ± 2.7			39 ± 4.0	
加 动 脉 段 对 照	—	8 ± 2.8	84			
赤 芍 总 甙	525 iv	5 ± 1.9	90	-7	23 ± 2.4*	41

每组 4~5 只大鼠 * , $P < 0.05$, ** , $P < 0.01$ (与聚集对照比较)

▲▲ , $P < 0.01$ (与加动脉段对照比较)

二、静注当归、阿魏酸钠和乙酰水杨酸对大鼠动脉壁 PGI₂ 样物质的生成和血小板聚集性的影响。

方法基本上同前。实验用体重 200g 以上的雄性大鼠。对照组注射 pH7 的生理盐水, 注射容量为 1ml/100g 体重。每次取 PRP 0.9ml, 于 37°C 保温 6 分钟后加 0.1ml ADP, 进行血小板聚集实验。将动脉段切成 3mm

长度后, 于 5 分钟内测定 PGI₂ 样物质的活性。

结果如表 2 所示。静注乙酰水杨酸、当归和阿魏酸钠后均非常明显地抑制血小板聚集 ($P < 0.01$), 抑制的程度相近似 (抑制率 50~55%)。但是, 三者对动脉壁 PGI₂ 活性的抑制程度却有显著区别。给乙酰水杨酸后, 动脉壁 PGI₂ 样物质的活性受到抑制, 抑制率为 79%, 而当归或阿魏酸钠则无明显影响。

表 2 当归、阿魏酸钠和乙酰水杨酸对大鼠动脉壁 PGI₂ 样物质的生成和对血小板聚集性的影响。

组别	给药剂量的 (mg/kg) 及 途 径	动 脉 壁 PGI ₂ 活 性			血 小 板 聚 集 性	
		血小板聚集 % $\bar{X} \pm SE$	血小板聚集 抑 制 %	PGI ₂ 活性 抑 制 %	聚 集 % $\bar{X} \pm SE$	抑 制 %
聚 集 对 照	—	74 ± 3.9			58 ± 6.6	
加 动 脉 段 对 照	—	18 ± 2.7	76			
当 归	20000 iv	24 ± 6.0	68	10	26 ± 5.2**	55
阿 魏 酸 钠	200 iv	22 ± 3.7	70	8	29 ± 5.8**	50
乙 酰 水 杨 酸	15 iv	62 ± 3.5▲▲	16	79	27 ± 6.1**	53

每组 6~10 只大鼠, 附注同上表

三、急性毒性试验: 取体重 18~23 克的雄性小鼠, 用序贯法测定药物静脉注射 (速度为 10 秒钟) 的半数致死量 (g/Kg) 如下: 阿魏酸钠为 1.71, 赤芍总甙为 2.1, 当归注射剂为 80.0 (按生药量计)。

讨 论

ASA 能抑制动脉壁 PGI₂ 的产生, 这就提出了如何评价其在防止血栓形成中的价值问题。新近 Masotti 等⁽⁵⁾ 的研究表明, 血小板的环氧化酶和血管壁的环氧化酶对 ASA 的敏感性可能有差异, 小剂量 ASA 对血小板环氧化酶有明显抑制作用, 作用时间较长; 对血管壁环氧化酶抑制作用很弱, 持续时间较短。因此有人建议临床用小剂量 ASA 防治血栓性疾病。

在本研究的实验条件下, ASA 对动脉壁 PGI₂ 样物质生成的抑制作用远较其对血小板聚集的抑制作用为强。从本文对 ASA 和活血化瘀药的初步比较研究可以看出: 当归和阿魏酸钠在其抑制血小板聚集的效力与 ASA 相当时, 对血管壁 PGI₂ 样物质的生成没有明显影响, 而 ASA 显著地抑制血管壁产生 PGI₂ 样物质。仅从抑制聚集与 ASA 效力相当, 而不抑制动脉壁产生 PGI₂ 样物质这点来看, 这几种活血化瘀药似乎有优于 ASA

之处, 值得进一步研究。以上实验结果也说明, 上述活血化瘀药抑制血小板聚集的作用机理可能和 ASA 不同, 有待深入探讨。

在所研究的几个活血化瘀药中, 阿魏酸钠抑制血小板聚集的作用稍强, 有效剂量约为小鼠 LD₅₀ 的 1/9; 当归、赤芍总甙的有效剂量则为 LD₅₀ 的 1/4。据报道, 静注川芎嗪后冠心病患者血小板形态发生改变, 血小板聚集数目减少⁽⁸⁾, 川芎嗪在试管内有抑制血小板聚集作用^(9,10)。但在本实验中, 静注川芎嗪 40mg/kg (相当于 LD₅₀ 的 1/6, 小鼠静注的 LD₅₀ 为 239 mg/kg⁽⁹⁾) 对血小板聚集无抑制作用。在另一次实验中, 我们曾将川芎嗪的剂量增至 60mg/kg (LD₅₀ 的 1/4), 亦未观察到对 ADP 诱导的血小板聚集有明显影响。给动物静脉注射川芎嗪有无抑制血小板聚集作用尚需做更多的实验来证实。

阿魏酸不仅为当归的有效成分之一, 而且也是川芎的一个成分。阿魏酸在川芎中的含量比川芎嗪含量高, 因此, 阿魏酸可能也是川芎治疗动脉血栓性疾病的重要成分之一。

(下转第 23 页)

致谢: 阿魏酸钠系本所方起程、林茂等同志合成, 郎惠英、李守珍同志提供赤芍总甙。

出则阴愈伤，必致正虚邪陷而不治，所谓“一逆尚引日，再逆促命期”（《伤寒论》）惟有养阴以滋汗之化源，则虽不发汗，而热亦能得解。

5. 宜用辛凉泄热和养阴填精的药物

恶组的病机是肾精亏损、血分伏热、由里达表。热邪之所以能由里达表，是由某些诱发因素激发正气驱邪外出所致，故尽管它是由里达表，仍必须分清邪正斗争的焦点主要在血分或营分或气分或几方面兼有之，从而酌情将凉血或清营或清气或宣透等法辨证地结合，并适当养阴填精或回阳摄阴，作为固本之图。

从上述运用中医治疗热性病的理论辨证施治，不

用任何直接杀灭癌细胞的抗癌药物，可以使部分恶组病人发热退尽、肝脾缩小，骨髓及血液中异常组织细胞消失等事实提示，恶组细胞虽具有恶性肿瘤细胞的特征，但它并不是不可逆转的。我们认为，恶组可能不是组织细胞本身的一种原发病。恶组细胞的出现不是疾病的本质，而是疾病的一个现象。机体抗病机能与致病因子之间的矛盾斗争，即中医所谓邪正斗争，才是疾病的本质。中医辨证施治、扶正驱邪体现了治病求本的原则，有可能使恶组细胞向正常细胞逆转，或通过新陈代谢，使恶组细胞消失，再生的组织转为正常，从而使恶组得到缓解和治愈。

本文承上海中医学院刘树农，张伯臾教授及严世芸、俞尔科医师指导、帮助，谨致谢意。

参 考 文 献

1. 浙江医科大学附属第二医院内科：恶性网状细胞病 138 例髓象与 112 例临床分析。肿瘤防治研究 1：8，1974
2. 杨锦媛：恶性网状细胞病。天津医药 4（4）：250，1976
3. Boake Wc, et al: Histiocytic medullary reticulosis, Arch Intern Med 116(2):245, 1965
4. Kalderson AE: Histiocytic medullary reticulosis associated with cytomegalic inclusion disease, a case report. Cancer 27(3):659, 1971

参 考 文 献

（上接第 38 页）

1. Hamberg M, et al: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc Nat Acad Sci USA 72(8):2994, 1975
2. Moncada S, et al: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature 263:663, 1976
3. Gorman R R, et al: Modulation of human platelet adenylate cyclase by prostacyclin (PGX). Prostaglandins 13:377, 1977
4. Breddin k, et al: German-Austrian multicenter two years prospective study on the prevention of secondary myocardial infarction by ASA in comparison to phenprocoumon and placebo. Thromb Haemostas 38:168, 1977 (Abst)
5. Masotti G, et al: Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. Lancet II:1213, 1979
6. 北京制药工业研究所：川芎嗪有效成分的研究，III：川芎嗪治疗缺血性脑血管病 218 例报告。中华医学杂志 57：567，1977
7. 湖北医学院附属第二医院外科当归室等：当归注射剂对血栓闭塞性脉管炎的临床疗效观察。新医药学杂志 11：35，1977
8. 中医研究院西苑医院内科：川芎一号碱对冠心病患者血小板影响的电子显微镜观察。中华内科杂志新 1（2）：89，1976
9. 北京制药工业研究所：川芎有效成分的研究，II：四甲吡嗪（川芎嗪）的药理研究。中华医学杂志 57：464，1977
10. 蔺桂芬等：血小板恶 A_2 (Thromboxane A_2 , TXA_2) 的药理学调节 I、川芎嗪对血小板恶 A_2 的生物合成及其生物活性的影响。北京第二医学院学报 1：50，1980
11. 尹钟洙等：当归及其成分阿魏酸对大鼠血小板聚集和 5-HT 释放的影响。药学报 5（6）：321，1980
12. 徐理纳等：当归对麻醉犬外周血管的扩张作用。中华医学杂志 60（2）：80，1980
13. Shin-ichiro Ashida, et al: Effect of ticlopidine and acetylsalicylic acid on generation of prostaglandin I₂-like substance in rat arterial tissue. Thrombosis Research 13(5):901, 1978