

• 综述 •

中药对血小板功能的影响

中国医学科学院基础医学研究所药理研究室

高海泉 汪 钟

血小板在冠心病和动脉粥样硬化等疾病的发生与发展中起着重要作用,在这些疾病中血小板功能常常表现异常,如对聚集剂的敏感性增高⁽¹⁾,血小板存活时间缩短等⁽²⁾。体内血小板聚集可以导致冠脉阻塞,继而引起急慢性心肌缺血或猝死。鉴于血小板在冠心病中的作用,近年来试用血小板功能抑制药治疗冠心病等血管阻塞性疾病。

中医学应用冠心Ⅱ号、丹参注射液等活血化瘀方药治疗冠心病收到较好的效果。药理研究证明冠心Ⅱ号、丹参注射液,具有抑制血小板功能的作用^(3,4)。提示活血化瘀药治疗冠心病的机制可能与抑制血小板功能有关。中药对血小板功能的影响引起了人们的重视,并进行了广泛的研究,本文将简述这方面的研究概况。

一、血小板生理功能

血小板具有粘附、聚集及释放反应等生理功能。血小板通常不与完整无损的血管壁发生作用,但当血管壁受损,血小板便粘附到受损部位的胶原、基底膜等组织上,粘附于受损血管壁的血小板经过一系列生化与形态上的变化引起聚集。血小板在应答胶原等诱导剂的特异性刺激时,其致密颗粒释放5-羟色胺(5-HT),二磷酸腺苷(ADP)与 Ca^{++} ; α 颗粒释放血小板因子4(PF₄)、 β 血小板球蛋白(β TG)等物质。并激活花生四烯酸代谢途径,产生前列腺素内过氧化物与血栓素A₂(TXA₂)。

二、中药对血小板生理功能的影响

1. 抑制血小板聚集:川芎及其有效成分四甲基吡嗪(Tetramethylpyrazine)即川芎嗪能抑制ADP、胶原、凝血酶诱导的血小板聚集⁽⁵⁾,川芎嗪对冠心病患者不仅在临床治疗中对缓解症状有效,而且在电镜下观察到对聚集的血小板有解聚作用,能降低血小板表面活性⁽⁶⁾。丹参能抑制ADP、肾上腺素诱导的人富血小板血浆(PRP)与凝胶过滤血小板(GFP)中的血小板聚集⁽⁴⁾;丹参中分离的丹参素亦有抑制血小板聚集作用。赤芍能抑制血小板聚集,其有效成分赤芍精(d-儿茶精, d-Catechin)能使冠心病患者增高的血小

板表面活性和聚集性降低⁽⁷⁾。红花能抑制ADP和胶原诱导的血小板聚集⁽⁸⁾,从该药中分离的红花黄色素(Ⅱ)与红花醌甙母液物(Ⅲ)对ADP诱导的家兔血小板聚集有明显抑制作用⁽⁹⁾。当归及其阿魏酸钠能抑制血小板聚集⁽¹⁰⁾。没药中分离的两种固醇,即没药酮(Guggul-Sterolles) E(Ⅰ)(Ⅱ)对ADP、肾上腺素及5-HT诱导的血小板聚集有明显的抑制作用⁽¹¹⁾。牡丹皮具有抑制血小板聚集作用,其有效成分为苯甲酰芍药甙(benzoylpaeoniflorin)⁽¹²⁾。葛根中分离的葛根素(Puerarin)可抑制ADP诱导的大鼠血小板聚集和抑制5-HT与ADP共同诱导的兔、绵羊和人血小板聚集性;对5-HT诱导的绵羊与家兔血小板聚集性无明显影响⁽¹³⁾。

抑制血小板聚集的中药还有益母草、三棱、血竭、鸡血藤、刘寄奴、三七、郁金、苏木、泽兰、泽泻、生大黄、黄芪及党参等^(14~17)。

某些民间使用的草药如秃毛冬青(*Ilex Pubescens* Hook et Arn var *glaber* Chang)叶能缓解心绞痛、改善心电图等作用,从该植物叶中分离的3,4-二羟基苯乙酮(3,4-Dihydroxyacetophenone)即青心酮经北京市冠心病协作组在15个医院进行了107例双盲法疗效观察,治疗冠心病心绞痛的总有效率为83.2%,心电图改善率为36.0%,并通过鉴定该化合物作为国内首创新药。药理研究表明青心酮具有抑制胶原、ADP和花生四烯酸诱导的家兔血小板聚集⁽¹⁸⁾。

值得指出的是洋葱、大蒜、生姜、木耳对血小板功能的影响。洋葱和大蒜抑制血小板聚集和TXA₂生成^(19,20),大蒜素亦能抑制血小板聚集⁽²¹⁾。木耳具有抑制人和大鼠的血小板聚集作用,其有效成分主要是腺苷,抑制聚集的机制可能是由于腺苷对血小板膜腺苷酸环化酶的兴奋作用⁽²²⁾。

2. 抑制血小板释放反应:冠心Ⅱ号⁽³⁾、丹参⁽⁴⁾、阿魏酸钠⁽¹⁰⁾、葛根素⁽¹³⁾及青心酮⁽¹⁸⁾能抑制血小板5-HT的释放,其中青心酮还能抑制胶原、花生四烯酸诱导的血小板肝素中和因子释放。这表明中药不但

能抑制血小板聚集而且还能抑制血小板释放反应。

三、中药对血小板生化及代谢的影响

1. 对血小板前列腺素代谢的影响: 血小板经凝血酶、胶原等诱导剂的作用, 激活血小板膜磷脂酶 A_2 , 后者水解膜磷脂而游离出花生四烯酸, 花生四烯酸在脂肪酸环氧化酶作用下形成前列腺素内过氧化物(PGG_2 、 PGH_2), 然后转化成 PGE_2 与 $PGF_{2\alpha}$ 。 PGH_2 在 TXA_2 合成酶作用下形成 TXA_2 , 其最终代谢产物为 TXB_2 与丙二醛(MDA)。 PGH_2 进入血管壁在 PGI_2 合成酶催化下合成 PGI_2 , 其最终代谢产物为6-酮基- $PGF_{1\alpha}$ 。 TXA_2 具有诱导血小板聚集和血管收缩, PGI_2 则能抑制血小板聚集和扩张血管, 二者对立统一, 互相制约, 调节着血小板功能。有人认为冠心病患者由于血小板产生的 TXA_2 含量增加, 血管壁合成 PGI_2 减少, 导致 TXA_2/PGI_2 或称血小板/血管壁之间平衡失调。调节 TXA_2/PGI_2 之间的平衡对治疗冠心病有利, 川芎嗪有抑制 TXA_2 样物质生物合成和生物活性, 并发现在PRP中加入川芎嗪后 TXA_2 样物质引起血小板聚集受到显著抑制⁽²³⁾。川芎嗪能使血小板释放的MDA含量减少; 增强动脉环产生的 PGI_2 样物质对家兔血小板聚集的抑制作用。体内实验观察到川芎嗪对静脉注射花生四烯酸钠引起的动物死亡有保护作用, 病理切片显示预先注入川芎嗪的家兔肺脏病变程度轻, 提示该药在体内具有减少 TXA_2 生成的作用⁽⁵⁾。阿魏酸钠能抑制血小板 $PGF_{2\alpha}$ 与MDA的形成, 对动脉壁 PGI_2 样物质的形成无明显影响, 但能增强 PGI_2 样物质对血小板聚集的抑制作用^(24, 25)。赤芍精⁽⁷⁾、红花黄色素 ⅡD ⁽²⁶⁾能对抗 TXA_2 样物质诱导的动脉条收缩。作者观察到青心酮具有对抗花生四烯酸诱导的血小板 TXA_2 样物质的产生, 增强大鼠动脉环产生的 PGI_2 样物质对血小板聚集的抑制作用。

2. 对血小板环核苷酸系统的影响: 环磷酸腺苷(cAMP)对血小板功能具有重要调节作用。一般认为cAMP含量升高能抑制血小板聚集, 含量降低则聚集性增加。腺苷酸环化酶兴奋剂如 PGE_1 、 PGD_2 和 PGI_2 及cAMP磷酸二酯酶抑制剂如黄嘌呤类(茶碱、咖啡因)、潘生丁等药物均能使cAMP含量升高, 它们亦均能抑制血小板功能。cAMP对血小板功能的抑制可能是降低细胞内游离 Ca^{++} 浓度, 抑制磷脂酶 A_2 、环氧化酶及 TXA_2 合成酶的活性, 阻断 Ca^{++} 对血小板激活及前列腺素代谢, cAMP亦能抑制血小板聚集和释放反应。中药丹参⁽⁴⁾、血竭⁽²⁷⁾、冠心Ⅱ号⁽³⁾、赤芍精⁽⁷⁾、青心酮⁽¹⁸⁾能提高血小板内及PRP中cAMP含量, 丹参、冠心Ⅱ号提高cAMP含量可能是由于抑

制cAMP磷酸二酯酶活性。川芎嗪对血小板cAMP磷酸二酯酶活性亦有抑制作用。中药兴奋腺苷酸环化酶活性的作用目前尚未见报道。

3. 对血小板能量代谢的影响: 血小板激活过程(粘附、聚集、释放反应)是一个能量消耗的过程, 具有代谢活性的ATP迅速脱磷酸化, 其代谢产物黄嘌呤在血浆中出现, 与此同时激活氧化磷酸化和糖酵解。已知阿斯匹林、潘生丁、Ticlopidine等药物具有抑制血小板线粒体耗氧量和氧化磷酸作用。赤芍提取物(800)及其两种衍生物(801, 802)在抑制ADP或胶原诱导血小板聚集的剂量时, 它们都还具有不同程度降低大鼠肝脏线粒体耗氧量, 降低呼吸控制率, 减少P/O比值的作用, 当药物浓度在0~50nM/mg蛋白线粒体时, 其作用强度与抗血小板聚集趋势一致⁽²⁸⁾, 进而推测药物调节能量代谢是抑制血小板功能的途径之一。

四、几点粗浅看法

1. 严格控制血小板聚集实验的质量: 目前采用比浊法测定血小板聚集性作为筛选药物的主要手段, 由于血小板聚集性受抗凝剂、pH、温度、贮存时间、血小板数量、诱导剂以及搅棒的大小、形状等可变因素的影响, 所以必须严格控制实验质量。抗凝剂一般选用枸橼酸钠, 通常不用肝素, 因为肝素本身对血小板功能有影响; 严格掌握抗凝剂与血的比例。抗凝血与分离的PRP要盛放在带塞的容器内, 以免 CO_2 逸出影响pH。PRP放置时间不宜超过三小时。血小板数量对聚集性有很大的影响, 故每次实验须作血小板计数, 将血小板数量控制在相似范围。PRP不宜放在低温环境中, 应置于室温(22℃左右), 作聚集实验时比浊管要放在37℃恒温进行。另外, 应注意动物与诱导剂的选择。这方面的质量控制及注意事项已有文章详细论述⁽²⁹⁾。

2. 建立与应用新方法新技术: 研究中药对血小板功能的影响, 大多采用血小板聚集性实验、血小板 TXA_2 样物质、动脉环 PGI_2 样物质的生物测定, 由于生物测定个体差异较大、影响因素较多, 对深入研究药物作用机制有一定困难。国外广泛采用放射免疫法测定 TXB_2 、6-酮基- $PGF_{1\alpha}$ 、 PF_4 、 β TG等作为研究血小板功能以及药物对其影响的重要手段, 并将放射免疫与生物测定法同时应用, 比较两种方法所测结果的平行关系。所以迫切需要建立上述物质的放射免疫测定法, 建立与应用探针技术、血小板膜单克隆抗体、较理想的血栓动物模型等新方法新技术, 以利于研究更加深入。

3. 扩大研究领域: 钙离子及调钙素(calmodulin)对血小板功能亦有较为重要的调节作用。钙离子拮抗剂能抑制血小板聚集。钙与血小板功能、前列腺素、环核苷酸系统有密切关系。今后探讨中药对血小板钙离子、调钙素的影响是研究药物影响血小板功能的重要领域。

血小板活化因子(Platelet activating factor, PAF)对血小板功能具有调节作用。PAF是个低分子磷脂,当血小板激活时PAF含量增加,PAF能诱导兔、鼠、豚鼠和人血小板聚集和诱导释放反应。中药是否是能抑制PAF的生产,也是值得研究的问题。

参 考 文 献

1. Frishman WH, et al: Reversal of abnormal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with angina pectoris following oral propranolol. *Circulation* 50(5):887, 1974
2. Salky N, et al: Platelet abnormalities in ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 32:612, 1973
3. 高海泉: 中药“活血化瘀”冠心 II 号方与血小板功能。生理科学进展 13(2):168, 1982
4. Wang Zhong, et al: The effect of a Chinese herb on platelet function. *Thromb Haemostas* 48 (3):301, 1982
5. 齐治家等: 川芎嗪活血化瘀机制的进一步探讨——对血小板聚集性的影响和 TXA_2/PGI_2 平衡的调节作用。中国中西医结合研究会成立大会全国中西医结合学术讨论会论文摘要汇编,第62页,1981
6. 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 1(2):89, 1976
7. 何愉生等: 赤芍精抗血小板聚集作用的临床和实验研究。中西医结合杂志 2(1):15, 1982
8. 中国医学科学院首都医院基础组药理室、内科心肾组: 冠心 II 号对血小板聚集性的影响。心脏血管疾病 2(4):259, 1974
9. 天津医药工业研究所药理组、中药组: 红花注射液及红花分离物初步药理研究。天津制药工业 2:1, 1979
10. 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 15:321, 1980
11. Mester, et al: 没药固醇抑制血小板聚集的作用。国外医学中医中药分册 3:118, 1981
12. 谿忠人等: 牡丹皮的综合研究。国外医学中医中药分册 3:57, 1981
13. 尹钟洙等: 葛根素对人和动物血小板聚集性和5-HT释放的影响。中国医学科学院院报 3(增刊1):44, 1981
14. 李承珠等: 益母草、赤芍、当归、三棱、莪术、泽兰对大白鼠血液凝固作用的影响。中西医结合杂志 2(2):111, 1982
15. 张继曾等: 活血化淤药物对家兔血小板聚集和大鼠体外血栓形成的影响。活血化淤研究论文选编,第93页,中医研究院西苑医院,北京1982
16. 王作祥等: 三七冠心宁对家兔血小板聚集、血粘度的影响。中草药 14(3):125, 1983
17. 松田秀秋等: 黄芩对血栓形成症候群的影响。国外医学中医中药分册 3:113, 1981
18. 汪钟等: 3, 4-二羟基苯乙酮对家兔血小板功能的影响。中国药理学报1984
19. Makheja AN, et al: Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. *Lancet* I(8119):781, 1979
20. Cheng TO: Chinese food and platelets. *New Engl J Med* 303(13):756, 1980
21. 乐兆升等: 大蒜素抗血小板聚集作用初步研究。中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会成立大会暨全国第一次学术会议论文汇编,第58页,1982
22. Agarwal KC, et al: Inhibition of human and rat platelet aggregation by extracts of Mo-er (*Auricularia auricula*). *Thromb Haemost* 48(2):162, 1982
23. 北京第二医学院药理组: 川芎嗪对血小板 TXA_2 的生成合成和生物活性的影响。北京第二医学院学报 1, 1980
24. 尹钟洙等: 阿魏酸钠抗血小板凝聚机理研究: 1. 对血小板MDA和 $PGF_{2\alpha}$ 生成的影响。同(21)第18页
25. 徐理纳等: 阿魏酸钠抗血小板凝聚机理研究: 2. 对 TXA_2/PGI_2 平衡的影响。同(21)第18页
26. 黄爱玲等: 红花黄色素 IID、阿魏酸钠对血小板 $5-H$ 生物合成及其生物活性的影响。中国药学会全国药理学术会议论文摘要集(上)第176页,中国药学会药理学会,1982
27. 高应斗等: 血竭抗血栓及其作用机理的研究。同(21),第20页
28. 王继峰等: 赤芍成分 800 及其衍生物抗血小板聚集和调节线粒体氧化磷酸化作用的研究。同(21)第61页
29. 汪钟: 测定血小板聚集性应注意的问题。生理科学进展 14(2):182, 1983

老中医迎春颂诗

团结中西肩并肩
共同展望二千年
迎接工业新革命
发扬医学谱新篇

高辉远 甲子春节前一周

春节团聚,笑逐颜开,
总结过去,瞻望未来。
中西结合,岁岁庆丰,
再十六年,更攀高峰。

耿鉴庭 甲子岁首

中西医杂志,
实事求是。
熟读且深思,
无穷而有味。

成都八十七岁退休中医

谢宏文