

# 复方丹参方对正常家兔血浆血小板粘聚性及 TXA<sub>2</sub> PGI<sub>2</sub> 的影响

秦彩玲<sup>1</sup>, 刘 婷<sup>1</sup>, 张 毅<sup>1</sup>, 孙有富<sup>1</sup>, 张淑运<sup>1</sup>, 张伯礼<sup>2</sup>

(1 中国中医研究院中药研究所, 北京 100700;

2 天津中医药大学, 天津 300193)

**摘要:** 采用半体内实验方法, 观察了复方丹参方对正常家兔血浆血小板聚集性、粘附性及 TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 的影响。结果表明: 正常家兔口服复方丹参方 1.2、2.4、4.8g/kg 及 Aspirin 4.4mg/kg 均显示出明显的抗 ADP 诱导的血小板聚集作用; 明显抑制血小板粘附性; Aspirin 明显降低正常家兔血浆 TXA<sub>2</sub> 水平 ( $P < 0.05$ ); 复方丹参方 (4.8g/kg) 明显升高血浆 PGI<sub>2</sub> 的水平 ( $P < 0.01$ ); Aspirin 及复方丹参方各剂量组对血浆 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 比值均无明显影响。提示复方丹参方抗正常家兔血小板粘聚作用与促进  $\alpha$ -Ket-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  的释放密切相关。

**关键词:** 复方丹参方; 血小板聚集性和粘附性; 血栓素 A<sub>2</sub>; 前列腺素 I<sub>2</sub>

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2002)03-0018-03

## Effects on Platelet Aggregation and Adhesion, TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> of Plasma of Fufangdanshenfang in Normal Rabbits

QIN Cai-ling<sup>1</sup>, LIU Ting<sup>1</sup>, ZHANG Yi<sup>1</sup>, SUN Youfu<sup>1</sup>, ZHANG Shu-yun<sup>1</sup>, ZHANG Bo-li<sup>2</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing, 100700, China;

2. Tianjing University of Traditional Chinese Medicine, Tianjing, 300193, China)

**Abstract:** Using semi-*in vivo* experiment method, we studied the effect of Fufangdanshenfang on platelet aggregation and adhesion, TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> in normal rabbits. The results demonstrated that: given orally, both aspirin (4.4mg/kg) and Fufangdanshenfang as different dosages (1.2, 2.4, 4.8g/kg) could markedly counteract ADP inducing platelet aggregation and inhibit platelet adhesion in normal rabbits. Moreover, aspirin could decrease the content of TXA<sub>2</sub> in plasma, and Fufangdanshenfang (4.8g/kg) could markedly raise the content of PGI<sub>2</sub> in plasma. Both aspirin (4.4mg/kg) and Fufangdanshenfang of different dosages had little effect on the proportion of TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> in plasma. The results suggested that the inhibition effect on platelet aggregation and adhesion of Fufangdanshenfang was closely related to its promotion effect on the release of PGI<sub>2</sub> in normal rabbits.

**Key words:** Fufangdanshenfang; Platelet aggregation and adhesion; Thromboxane A<sub>2</sub>; Prostaglandins I<sub>2</sub>

复方丹参片为药典收录的科研方, 由丹参、三七及冰片组成, 具有活血化瘀、理气止痛作用<sup>[1]</sup>, 临床用于治疗冠心病。目前认为冠心病发生心肌梗死的机制是由于冠状动脉内存在动脉粥样硬化斑块, 斑块表面裂隙等引起血小板活化、粘附、聚集, 继而发生血栓形成, 血小板在血栓形成中起主导作用。粘附于受损血管内皮下的血小板启动了血小板的活化过程, 释放 ADP、5-HT, 形成花生四烯酸代谢中重要

产物血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), 使其迅速形成凝血酶, 在 vWF 参与下导致血小板聚集。在冠心病中 TXA<sub>2</sub> 浓度增高, 引起血管痉挛, 与栓塞共同构成了猝死的原因。多年药理研究证明了复方丹参方具有抗心肌缺血、心律失常、缺氧、扩张冠脉等作用<sup>[2]</sup>, 复方丹参方全方在血小板方面的研究报道甚少, 有报道体外实验具有抑制血小板聚集作用<sup>[3]</sup>。本文采用半体内方法, 观察了复方丹参方对正常家兔血浆血小板聚集、粘附及 TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 的影响。

## 1 材料

收稿日期: 2001-12-13

基金项目: 国家重点基础研究发展规划项目 (G1999054403)

**1.1 药品及试剂** 复方丹参方浸膏 本方由丹参 (*Salviae Miltionhiza* Bge. 陕西商洛)、三七 (*Panax notogiseng* (Burk.) F. H. Chen 广西文山)、冰片 (*Borneolum Syntheticum* 云南思茅) 三药组成, 参照中国药典复方丹参片制法中, 药材处理方法制备成浸膏。由中国中医研究院中药研究所化学室提供; 阿司匹林肠溶片: 北京市燕京制药厂; 5'-腺苷二磷酸二钠盐: 上海丽珠东风有限公司产品; 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 和 TXB<sub>2</sub> 放免药盒; 解放军总医院科技开发中心放免所。

**1.2 动物** 新西兰兔, 2.0~ 2.5kg, 雌雄各半, 北京通利实验动物养殖场供应。在本实验室喂养 3d, 自由进食饮水。

**1.3 仪器** PA-3210 Aggrecoeder. 日本京都第一科学株式会社生产; XSN-R II 型体外血栓形成、血小板粘附两用仪, 无锡县电子仪器二厂制造; MEK-6318K 血液分析仪, 日本光电工业株式会社生产; 索福 ST 21 台式高速冷冻离心机(美国); GC-911V 放射免疫计数器, 中国科学技术大学科技实业总公司。

**2 实验方法与结果**

新西兰兔, 雌雄各半, 体重在 2.0~ 2.5kg 之间。随机分为对照组、阿斯匹林、复方丹参方 1.2、2.4、4.8g 生药/kg 组共 5 组, 每组 10 只。灌胃给药 4d, 每天一次, 最后一天给药后 1h 颈总动脉放血: ①3.8% 枸橼酸钠溶液(9:1) 抗凝取血, 800r/min 离心 10min, 制备富血小板血浆 (PRP), 再 3000r/min 离心 15min, 制备贫血小板血浆 (PPP), 以 ADP 诱导血小板聚集, 比浊法进行血小板聚集实验; ②2% EDTANa<sub>2</sub> 溶液(9:1) 抗凝取血, 取 0.5ml 血于 5ml 玻璃球中, 置于血小板粘附仪上, 以 3.4r/min 旋转 15min, 用血液分析仪测定粘附前、后血浆中血小板数; ③用消炎痛-EDT-ANa<sub>2</sub> 溶液(9:1) 抗凝取血, 4℃、3500r/min 离心 15min, 吸取血浆-20℃冰箱保存, 以放射免疫法测定血浆 6-Keto-PGF<sub>1α</sub>、TXB<sub>2</sub> 的含量。

以各兔血小板最大聚集百分率计算血小板聚集抑制率 [(对照组血小板聚集% - 给药组血小板聚集%)/对照组血小板聚集% × 100%], 以动物血浆粘附前后血小板数, 计算血小板粘附率 [(粘附前血小板数 - 粘附后血小板数)/粘附前血小板数 × 100%]。并计算其血小板粘附抑制率 [(对照组血小板粘附% - 给药组血小板粘附%)/对照组血小板粘附% × 100%], 以组间 *t* 检验统计进行处理, 结果见表 1。以 <sup>125</sup>I-TXB<sub>2</sub> 和 <sup>125</sup>I-6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 的放免测定值, 计算 TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 比值, 对各测定值及比值分

别组间比较 *t* 检验统计, 结果见表 2。

表 1 表明: Aspirin 及复方丹参方各剂量组均能明显对抗 ADP 诱导的正常家兔血小板聚集性 (除 4.8g/kg 外), 明显降低血小板粘附性。表 2 看出, Aspirin 明显降低正常家兔血浆 TXB<sub>2</sub> 水平 (*P* < 0.05); 复方丹参方 4.8g/kg 明显升高正常家兔血浆 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 水平; 各组对 TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 比值均无明显影响。

**表 1 复方丹参方对正常家兔血浆血小板聚集性和粘附性的影响 (n)**

组别	剂量 (g 生药/kg)	聚集率 (%)	聚集抑制 (%)	粘附率 (%)	粘附抑制 (%)
对照组		43.91 ± 6.39(7)		18.14 ± 4.17(7)	
阿司匹林	4.4mg	25.99 ± 13.20** (7)	40.81	12.02 ± 3.01** (6)	33.74
复方丹参方	1.2	34.50 ± 7.54* (6)	21.43	13.27 ± 4.86* (9)	26.85
	2.4	31.00 ± 9.78* (4)	29.40	12.36 ± 5.73* (7)	31.86
	4.8	39.11 ± 7.06(7)	9.62	11.68 ± 3.74** (6)	35.61

与对照组比较, \* *P* < 0.05; \*\* *P* < 0.01

**表 2 复方丹参方对正常家兔血浆 TXB<sub>2</sub>、6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 的影响 (n)**

组别	剂量 (g 生药/kg)	$(\bar{x} \pm s)$ pg/ml		TXB <sub>2</sub> /6-K-PGF <sub>1α</sub>
		TXB <sub>2</sub>	6-KPGF <sub>1α</sub>	
对照组		218.45 ± 88.49(8)	1938.72 ± 746.85(9)	0.14 ± 0.09(8)
阿司匹林	4.4mg	119.41 ± 54.65* (8)	1385.86 ± 987.41(9)	0.14 ± 0.08(8)
复方丹参方	1.2	341.12 ± 204.03(7)	2497.20 ± 1787.36(7)	0.15 ± 0.09(6)
	2.4	290.50 ± 182.52(8)	2424.81 ± 1790.18(9)	0.14 ± 0.08(8)
	4.8	300.62 ± 104.59(6)	4007.25 ± 1157.67** (5)	0.07 ± 0.03(5)

**3 小结与讨论**

本实验结果表明: 正常家兔口服阿司匹林 4.4mg/kg、复方丹参方 1.2g/kg、2.4g/kg、4.8g/kg 均显示出明显对抗 ADP 诱导的血小板聚集作用; 明显抑制血小板粘附性; 阿司匹林明显降低正常家兔血浆 TXB<sub>2</sub> 水平 (*P* < 0.05); 复方丹参方 4.8g/kg 组明显升高血浆 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 的水平 (*P* < 0.01); 阿司匹林及复方丹参方各剂量组对血浆 TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 比值均无明显影响。

目前认为, 许多心血管疾病的发生如冠心病、心肌梗死、心律失常、高血压等都与 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 平衡失调有关。阿司匹林是一种环氧化酶抑制剂, 目前临床广泛用小剂量阿司匹林预防血栓形成。认为小剂量阿司匹林抑制血小板的环氧化酶, 使 TXA<sub>2</sub> 生成减少, 不影响 PGI<sub>2</sub>; 大剂量阿司匹林也可抑制血管内皮细胞的环氧化酶, 可使 PGI<sub>2</sub> 生成减少<sup>[4]</sup>。本实验所用阿司匹林肠溶片为抗血栓形成药 (4.4mg/kg), 明显

降低正常家兔血浆 TXB<sub>2</sub> 水平 ( $P < 0.05$ ), 这与诸多报道一致, 对 6-Keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  的降低趋势, 不能说就是阿司匹林的作用。众所周知, 机体在正常情况下, 血管壁内皮细胞中 PGI<sub>2</sub> 的生成及血小板内 TXA<sub>2</sub> 的生成两者维持着平衡状态, 这对于预防动脉粥样硬化的发生及防止体内血栓形成起着重要的生理调节作用。本实验采用正常家兔, 机体处于正常生理状态, TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 具有自身调节平衡的功能, 阿司匹林使血浆 TXB<sub>2</sub> 水平降低的同时, 6-Keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  水平亦下降, 二者的比值不变, 保持着机体内环境的稳定。结果分析: TXB<sub>2</sub> 水平下降是阿司匹林的作用, 而 6-Keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  水平下降可能是机体本身自稳态功能调节的结果。

复方丹参方 4.8g/kg 组明显升高血浆 6-Keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  的水平 ( $P < 0.01$ ), 表明复方丹参方抗血小板粘聚作用是通过促进 6-Keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  的释放, 作用靶点在 PGI<sub>2</sub>, 同时血浆的 TXB<sub>2</sub> 水平也随之有升高趋势, 而 TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比值亦不变, 其道理与阿司匹林降低 6-Keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  水平有相似之处, 系正常家兔机

体本身自稳态的功能, 在高水平调节平衡。而 TXB<sub>2</sub> 的升高与复方丹参方是否无关, 有待进一步研究。

总之, 本实验表明阿司匹林和复方丹参方是通过不同环节影响着正常家兔的血小板聚集、粘附及释放功能: 阿司匹林作用靶点在 TXA<sub>2</sub>, 复方丹参方作用靶点在 PGI<sub>2</sub>。而在本实验所用剂量范围内, 最终均由机体的自我调节网络保持着自稳态。复方丹参方对病理状态下的血小板功能的影响, 以及抑制血小板粘聚作用的物质基础等研究工作正在进行中。

#### 参考文献:

- [1] 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 518.
- [2] 王筠默, 李仪奎, 张海根. 复方丹参片的药理研究[J]. 中成药研究, 1984, (11): 22-24.
- [3] 吴乃峰, 闫希军, 朱永宏. 复方丹参滴丸与复方丹参片的药理作用比较[J]. 中成药, 1993, 15(8): 24-25.
- [4] 陈修, 陈维洲, 曾贵云. 心血管药理学. 第二版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 93.