

丹参酮 II-A 磺酸钠对大鼠和小鼠血栓形成、血小板及血凝的影响

李承珠 杨诗春 赵凤娣 (上海第一医学院基础医学部病理生理教研室, 上海 200032)

提要 临床报道丹参酮 II-A 磺酸钠(简称 T)治疗冠心病有效。大鼠及小鼠 iv T 12.5-38 mg/kg 可使体外血栓形成时间延长、血栓长度缩短和重量(湿重及干重)减轻;血小板粘附及聚集功能抑制;复钙时间、凝血酶原时间和白陶土部分凝血活酶时间延长。iv T 6.25 mg/kg 则能使血小板粘附及聚集功能抑制。由此可见, T 抗血小板作用强于抗凝血作用。T 治疗冠心病有效与其具有抗血小板、抗凝血及抗血栓形成作用有关。

关键词 丹参酮 II-A 磺酸钠; 血栓形成; 血小板; 血液凝固

丹参酮 II-A 磺酸钠(tanshinone II-A sulfonate, 简称 T)是丹参酮 II-A 的新的水溶性衍生物。它能提高缺 O₂ 的耐受力⁽¹⁾ 和缩小狗心肌梗塞范围^(2,3), 并对冠心病心绞痛有一定疗效⁽⁴⁾。这些作用是否与抗血栓形成、抗血小板以及抗凝血作用有关, 未见报道。本文观察 T 对大鼠和小鼠血栓形成、血小板功能和凝血功能的影响。

材 料 和 方 法

T 由中国科学院上海药物研究所供给, 每安瓿 10 mg/2 ml, 批号 780720 和 791227。

动物由本院动物饲养场繁殖, ♀♂皆用, 大鼠体重 200±(SD)25 g, 小鼠体重 24.0±3.4 g。

血样的收集: ip 乌拉坦 1 g/kg 麻醉。不论大鼠或小鼠均从颈 A 塑料插管取血, 每次 2 ml 左右。每只小鼠仅取血一次, 每只大鼠取血

2-3 次。对照组注以生理盐水。

体外血栓形成测定是按 Chandler 氏法⁽⁵⁾ 稍加改良⁽⁶⁾。

血小板粘附功能按 Salzman 氏法⁽⁷⁾ 测定。

血小板聚集功能, 采用比浊法⁽⁸⁾ 及玻片法⁽⁹⁾ 测定。玻片法所用 ADP 浓度 5 倍稀释, 依次为 0.32, 1.6, 8, 40, 200 μg/ml。测出血小板一级聚集所需的 ADP 最低浓度。

凝血功能测定: 复钙时间(RT)、凝血酶原时间(PT)及白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)⁽¹⁰⁾ 作下述改良: 25 μl 枸橼酸钠抗凝血浆置 37℃ 玻璃平皿中, 加入试剂后用针头不断挑取, 记录出现丝状物时间, 求 2-3 次的平均值。

结 果

对体外血栓形成、血小板及凝血功能的影响 结果见表 1 和 2。大鼠对照组处理前和后 60 min 对血栓形成、血小板及凝血功能无明显改变。iv T 38 mg/kg 组在注射后 60 min, 体外血栓形成时间延长、血栓长度缩短、血栓重量(湿重及干重)减轻;血小板粘附及聚集功能降低; RT、PT 及 KPTT 延长, 与给药前比较差异显著。iv 25 mg/kg 组血栓形成时间延长、血栓干重减轻、血小板粘附及聚集功能降低, 与给药前比较差异显著, 而 RT, PT, KPTT 等凝血功能只有延长倾向。iv 6.25 mg/kg 组注射后 60 min, 除血小板粘附及聚集功能降低

Tab 1. Effects of iv tanshinone II-A sulfonate 6.25-38 mg/kg on thrombosis, coagulation and platelet function in rats ($\bar{x} \pm SD$) * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

T (mg/kg) Rats Time (min)	0		6.25		25		38	
	8		4		4		4	
	0	60	0	60	0	60	0	60
Thrombosis time (s)	145 ± 32	88 ± 50*	124 ± 58	251 ± 276*	120 ± 49	240 ± 89**	128 ± 45	660 ± 0***
Length of thrombus (cm)	6.4 ± 1.9	6.6 ± 1.7*	6.4 ± 1.8	5.6 ± 3.1*	6.8 ± 0.6	5.5 ± 3.3*	6.6 ± 1.1	0.4 ± 0.5***
Moist wt of thrombus (mg)	173 ± 66	172 ± 61	200 ± 129	250 ± 44*	168 ± 18	98 ± 78	176 ± 48	41 ± 68***
Dry wt of thrombus (mg)	46 ± 11	45 ± 13*	39 ± 14	30 ± 16*	49 ± 9	24 ± 19**	53 ± 10	16 ± 19***
Recalcification time (s)	51 ± 3	46 ± 6*	55 ± 4	54 ± 5*	51 ± 2	55 ± 6*	53 ± 5	63 ± 9**
Prothrombin time (s)	13.7 ± 0.5	13.6 ± 0.4*	13.8 ± 0.4	13.2 ± 0.4*	13.8 ± 0.5	14.8 ± 1.1*	13.9 ± 0.1	16.9 ± 1.1***
Kaolin partial thromboplastin time (s)	19.8 ± 0.7	19.5 ± 0.6*	20.4 ± 0.3	19.6 ± 0.5*	19.4 ± 0.3	20.6 ± 1.3*	19.7 ± 0.6	26.8 ± 2.8***
Platelet aggregation (induced by ADP μg/ml)	3.0 ± 3.1	4.5 ± 3.3*	3.2 ± 3.2	32 ± 16**	1.6 ± 0	70 ± 88***	3.2 ± 3.2	200 ± 0***
Platelet adhesion (%)	72 ± 11	69 ± 18	80 ± 10	63 ± 2.3**	48 ± 18	35 ± 16**	70 ± 5	46 ± 11***

外 ($p < 0.05$), 血栓形成及凝血功能改变不明显。三批实验的结果基本一致。但抗凝有效量首次实验为 38 mg/kg, 第二次为 12.5 mg/kg, 第三次为 25 mg/kg。

小鼠实验结果见表 2。小鼠 iv 25 mg/kg 后 60 min 与对照组比较亦呈现体外血栓形成时间延长、血栓长度缩短、血栓重量(湿重及

Tab 2. Effects of iv tanshinone II-A sulfonate 25 mg/kg on thrombosis, coagulation and platelet function in mice after 60 min. ($\bar{x} \pm SD$) ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

T(mg/kg)	0	25
Mice	5	8
Thrombosis time (s)	204 ± 25	480 ± 213***
Length of thrombus (cm)	5.1 ± 2	1.4 ± 2.0***
Moist wt of thrombus (mg)	156 ± 74	59 ± 81***
Dry wt of thrombus (mg)	40 ± 12	14 ± 16***
Prothrombin time (s)	11.7 ± 0.3	13.8 ± 0.9***
Kaolin partial thromboplastin time (s)	19.4 ± 0.4	21.9 ± 2.6**
Platelet aggregation max (%) (induced by ADP 1.5 μM)	40 ± 12	0***

干重)减轻、血小板聚集功能降低以及 PT 和 KPTT 延长(其中除 KPTT 的改变 $p < 0.05$ 外, 其余均 $p < 0.01$)。提示丹参酮 II-A 磺酸钠对大鼠和小鼠的体外血栓形成、血小板和凝血功能均有抑制作用。其中抗血小板作用强于抗凝血作用。

大鼠一次 iv 注射 T 的作用持续时间 结果见表 3。iv T 25 mg/kg(1 min 注射完毕) 5 min 时, 血小板聚集功能、PT 及 KPTT 已呈现明显抑制, 至注射后 120 min 仍未恢复正常。但从抑制绝对值看来, 作用高峰在注射后 30 min, 作用可维持 2 h 以上。

抗凝有效量与毒性剂量的关系 大鼠三批实验均发现在 iv 推注 T 12.5-38 mg/kg 有发生死亡, 死亡多发生在 iv 后 5-30 min, 如能渡过 60 min, 不再发生死亡。死前大鼠表现呼吸困难, EKG 表现为 ST 段下降, T 波抬高, 心率减慢。尸解见内脏器官(包括心脏血管)极度扩张, 肝、肺组织切片有的正常, 有的瘀血严重, 未见体内、外有出血现象。麻醉深及注射速度快者易发生死亡。

大鼠抗凝血有效量与毒性剂量接近, 并随

Tab 3. Duration of action after a single iv of tanshinone II-A sulfonate 25 mg/kg in rats ($\bar{x} \pm SD$)

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

T(mg/kg)	0	25				
Time (min)	0	5	30	60	120	
Rats	10	5	7	11	5	
Platelet aggregation minimal effective dose (ADP $\mu\text{g/ml}$)	2.1 ± 2.1	$200 \pm 0^{***}$	$200 \pm 0^{***}$	$91 \pm 91^{***}$	$128 \pm 99^{***}$	
Prothrombin time (s)	13.1 ± 0.4	$17 \pm 6^{***}$	$23 \pm 4^{***}$	$16 \pm 4^{**}$	$16.2 \pm 3.0^{**}$	
Kaolin partial thromboplastin time (s)	19.4 ± 0.3	$20.2 \pm 1.0^{**}$	$25 \pm 5^{***}$	$21.5 \pm 2.8^{**}$	$21.2 \pm 2.4^{**}$	

Reported as 200 $\mu\text{g/ml}$ when ADP $> 200 \mu\text{g/ml}$

毒性剂量改变而改变。一般应用最小致死量的半量, 进行 iv, 小样本测定 PT 和 KPTT 时, 只有抑制倾向, 但不显著。而小鼠 iv T 125-200 mg/kg 时, 8 只鼠未见明显毒性反应, EKG 改变亦不明显, 提示小鼠 T 的毒性安全系数远远大于大鼠。T 的毒性剂量种属差异极大。

讨 论

最近报道⁽¹¹⁾ T 是一种钙拮抗剂, 它对豚鼠心脏乳头肌慢内向钙流的影响与 Harman 等⁽¹²⁾报道的戊脉安及硫氮萘酮作用相似。由于血小板粘附、聚集、凝血以及血栓形成时纤维蛋白单体聚合和心肌细胞收缩时均需要钙离子参与, 因此本文所见的 T 抗血小板、抗凝血、抗血栓形成以及对心肌的损伤作用似乎都可用钙离子拮抗来解释, 但有待证实。

参 考 文 献

1 陈维洲、董月丽、汪长根、丁光生. 药学学报

1977; 14:277

- 2 江文德、于彦铮、刘惟觉、陈玉华、王迎平、黄德桥. 中国药理学报 1981; 2:29
- 3 王迎平、陈玉华、徐端正、江文德. 上海第一医学院学报 1980; 7:347
- 4 上海丹参 201 临床协作组. 中草药通讯 1978; (1):37
- 5 Chandler AB. *Lab Invest* 1958; 7:110
- 6 李承珠、杨诗春、赵凤娣. 上海第一医学院学报 1979; 6:205
- 7 Salzman E. *J Lab Clin Med* 1963; 62:724
- 8 Born GVR. *Nature* 1962; 194:927
- 9 陈松鹤、张国楨、李承珠、卢家祥、梅振武、孙丽云. 中华血液学杂志 1982; 3:312
- 10 Simmons A. *Technical hematology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1976:240 & 260
- 11 Patmore L, Whiting RL. Proceeding of the Scientific Meeting in Heriot-Watt University, Poster 70, Edinburgh, 1982
- 12 Harman C, Poole-Wilson P. *J Physiol (Lond)* 1981; 316:33p

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Mar; 5 (1): 39-42

EFFECT OF TANSHINONE II-A SULFONATE ON THROMBUS FORMATION, PLATELET AND COAGULATION IN RATS AND MICE

LI Cheng-zhu, YANG Shi-chun, ZHAO Feng-di

(Dept of Pathophysiology, Faculty of Medical Sciences, Shanghai First Medical College, Shanghai 200032)

ABSTRACT Tanshinone II-A sulfonate 12.5-38 mg/kg iv into rats and mice produced 1) a prolongation of thrombus formation time, 2) a shortening of thrombus length, 3) a reduction

of wet and dry thrombus weights, 4) an inhibition of platelet adhesion and aggregation, and 5) prolongations of recalcification time, prothrombin time and kaolin partial thrombop-

plastin time. Only the platelet adhesion and aggregation were inhibited after iv 6.25 mg/kg in rats. These changes may be responsible for its clinical efficacy in treating angina pectoris.

KEY WORDS tanshinone II-A sulfonate; thrombosis; blood platelets; blood coagulation

* * * * *