

(±)二羟基苯基乳酸钠及(±)苯基乳酸对冠状动脉梗塞兔血浆 PGI₂ 和 TXA₂ 水平的影响

朱亮¹、邵以德、戴华娟、董纪昌、薛芬

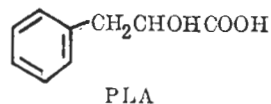
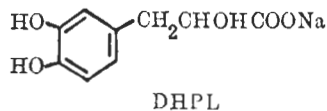
(上海医科大学药学院药理教研室, 有机化学教研室, 上海 200032)

提要 心肌梗塞兔 iv 合成(±)二羟基苯基乳酸钠 [(±)DHPL] 50 mg/kg, 对已抬高的 ST 段无明显作用; 同样剂量天然 (+)二羟基苯基乳酸钠 [(+)DHPL] 和(±)苯基乳酸 (PLA) 使已抬高的 ST 段显著下降。PLA 能显著抑制血栓素 A₂ (TXA₂) 的合成, 对前列环素 (PGI₂) 无明显影响; (+)DHPL 和(±)DHPL 对 PGI₂ 和 TXA₂ 的生物合成有显著抑制, 提示 PLA 可能作用于 TXA₂ 合成酶。

关键词 (+)二羟基苯基乳酸钠; (±)二羟基苯基乳酸钠; (±)苯基乳酸; 心肌梗塞; 心电图描记法; 前列腺环素; 血栓素 A₂

(+)β-3, 4-二羟基苯基乳酸钠 [(+)DHPL] 是从正品丹参 (*Radix Salviae Miltiorrhizae*) 提取得到的水溶性单体。合成(±)β-3, 4-二羟基苯基乳酸钠 [(±)DHPL] 及(±)β-苯基乳酸 (PLA) 对 ADP 诱导的血小板聚集, 在试

管法和体内实验均有显著抑制作用; 体外实验无升高血小板内 cAMP 的作用, 反有下降趋势⁽¹⁾。PGI₂ 和 TXA₂ 是一对生物活性正好相反的物质, 调控血小板的功能。为此, 我们进一步观察了(±)DHPL 和 PLA 对实验性心肌梗塞兔血浆 6-酮-前列腺素 F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}, 为 PGI₂ 的稳定代谢产物) 和 TXB₂ (TXA₂ 的稳定代谢产物) 水平的影响。



Sodium β-3, 4-dihydroxyphenyl lactate (DHPL) and β-phenyl lactic acid (PLA)

1985年10月18日收稿 1986年3月3日修回
¹研究生

材 料 和 方 法

药品 吲哚美辛(indomethacin, 药用粉剂)。(+)DHPL 由我院天然药化教研室提供。(±)DHPL 和 PLA 由我院有机化学教研室提供。6-keto-PGF_{1α} 放射免疫药盒和 TXB₂ 放射免疫药盒均由上海瑞金医院内科实验室提供。

兔急性实验性心肌梗塞方法⁽²⁾ 健康兔, ♀♂兼用, 体重 2.4±SD 0.4 kg, 随机分为 5 组: 对照组(0.2 mol/L 磷酸缓冲液)、吲哚美辛组、(+)DHPL 组、(±)DHPL 组、PLA 组。用戊巴比妥钠(30 mg/kg)iv 和乌拉坦(500 mg/kg)ip 复合麻醉。进行胸前多导联心电图标测, 6 个标测点分布在第四肋间上下各 1 cm 的区域内, 以针头作探查电极, 依次记录 6 点心电图。耳缘 iv 药物或对照液, 20 min 后, 颈动脉插管取

血样一次。开胸后, 在冠状动脉左前降支的根部用 4 号丝线结扎, 然后关胸, 结扎后 5, 15, 30, 60 min 时各取血样一次, 并同时进行心电图标测。

6-keto-PGF_{1α} 和 TXB₂ 水平的测定⁽³⁾ 颈动脉取血样 5 ml 注入含 0.05 ml 肝素-吲哚美辛-生理盐水抗凝剂的塑料试管, 颠倒混匀后, 1000 × g 离心 5 min, 吸取血浆 1 ml, 用 0.2 mol/L HCl 调节 pH 至 3.5, 再用 3 ml 重蒸乙酸乙酯抽提 3 次, 有机相用真空干燥机室温下抽干, 然后用放射免疫法测定。

结 果

心肌梗塞兔的心电图 ST 段变化 表 1 显示各实验组在结扎后 5, 15, 30, 60 min 时心电图 ST 段抬高的总 mV 数(ΣST)。和同时间对

Tab 1. Effects of natural (+)sodium β-3, 4-dihydroxyphenyl lactate [(+)DHPL], synthetic (±)DHPL, and (+)β-phenyl lactic acid (PLA) on precordial S-T segment elevation (ST, mV) in rabbits. $\bar{x} \pm SD$

Drug (mg/kg)	n	Time after coronary occlusion (min)			
		5	15	30	60
Control	4	9.4±5.2	8.0±2.6	7.7±3.1	6.8±1.8
Indomethacin(10)	4	3.6±1.4*	3.5±1.5**	3.4±1.5**	3.8±1.6**
PLA(50)	5	2.2±0.7**	2.5±1.0***	2.6±0.8***	2.8±0.7***
(+)DHPL(50)	5	3.4±1.6**	3.9±1.6**	3.6±1.6**	3.4±1.7**
(±)DHPL(50)	5	6.0±3.8*	5.7±3.6*	4.6±3.1*	4.3±3.6*

*p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01 as compared with control

Tab 2. Effects of (+)DHPL, (±)DHPL, and PLA on the plasma 6-keto-PGF_{1α} (A) and TXB₂ (B) levels (pg/ml) from the carotid artery of rabbits. $\bar{x} \pm SD$. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01 as compared with control

Drug (mg/kg)	n		Time after coronary occlusion (min)				
			0	5	15	30	60
Control	4	A	163±97	65±37	120±62	90±75	132±85
	5	B	523±225	737±134	707±204	625±252	597±245
Indomethacin (10)	4	A	36±31**	49±25*	77±43*	46±21*	26±8**
	4	B	453±63*	477±81***	332±186**	282±185*	359±202*
PLA (50)	5	A	100±62*	77±53*	115±133*	134±110*	134±103*
	5	B	423±122*	354±183***	437±122**	441±119*	389±82*
(+)DHPL (50)	5	A	41±15**	39±14*	37±10**	330±12*	32±11**
	5	B	684±210*	566±230*	397±65***	444±90*	486±95*
(±)DHPL (50)	5	A	36±18**	50±18*	41±24**	37±16*	36±22**
	5	B	390±158*	460±112***	328±177***	324±155*	369±112*

照组比较, (+)DHPL 组、吲哚美辛组和 PLA 组均明显降低抬高的 ST 段, 其中 PLA 组更为显著; 而(±)DHPL 组作用无显著性差异。

血浆 6-keto-PGF_{1α} 和 TXB₂ 水平 药物对实验性心肌梗塞兔血浆 6-keto-PGF_{1α} 和 TXB₂ 水平的影响见表 2。

血浆 6-keto-PGF_{1α} 水平: 吲哚美辛组, 结扎前和结扎后 60 min 均有显著抑制作用; PLA 组, 结扎前、后无明显影响; (+)DHPL 组和(±)DHPL 组, 结扎前、后 15, 60 min 均有显著抑制作用。血浆 TXB₂ 水平: 各实验组结扎前均无明显差异; 吲哚美辛组、PLA 组和(±)DHPL 组结扎后 5, 15 min 均有显著抑制作用; (+)DHPL 组, 结扎后 15 min 有显著抑制作用。

讨 论

冠状动脉闭塞后, ST 段的变化幅度基本上可反映心肌缺血的严重程度⁽⁴⁾。临床上也用 ST 段的变化来评定急性心肌梗塞程度和给药治疗后的疗效⁽⁵⁾。本实验观察到促进已抬高的 ST 段下降的作用, PLA 最显著, (+)DHPL 次之, (±)DHPL 无显著性差异。 (+)DHPL 和(±)DHPL 对 ST 段作用的差异, 可能和这两个化合物化学结构的旋光性不同有关。从 PLA, (+)DHPL 和(±)DHPL 三个化合物的作用提示其有效部分可能主要是苯基乳酸结构。

PGI₂ 和 TXA₂ 在缺血性心脏病中起着重要作用⁽⁶⁾, 两者在体内组成一对平衡机制。PGI₂ 具有舒张血管、抑制血小板聚集的活性; 而 TXA₂ 可收缩血管、促进血小板聚集。当动脉内皮损伤或心肌梗塞时, TXA₂ 合成增加。PGI₂ 可激活腺苷酸环化酶, 提高 cAMP 水平; 而 TXA₂ 和前列腺素内过氧化物(PGG₂, PGH₂) 可抑制腺苷酸环化酶, 使 cAMP 水平降低。TXA₂ 还可促进 CA²⁺ 从钙库中释放, 促进血小板内 ADP, 5-HT 等活性物质释放, 进一步促进血小板聚集⁽⁷⁾。

花生四烯酸经环氧化酶作用生成不稳定型

PGG₂, PGH₂, 后者在血管壁 PGI₂ 合成酶作用下, 生成 PGI₂(半衰期约为 2 min), 随后降解为稳定型 6-keto-PGF_{1α}; 或在血小板 TXA₂ 合成酶作用下, 生成不稳定型 TXA₂(半衰期约为 30 s), 然后自然转化为稳定型 TXB₂⁽⁸⁾。如血小板内 TXA₂ 合成酶被抑制, PGG₂, PGH₂ 含量增加, 在整体情况下, PGG₂, PGH₂ 可进入血管壁合成 PGI₂; 而在体外实验中, 血小板内积聚的 PGG₂, PGH₂ 就反过来抑制腺苷酸环化酶, 使 cAMP 水平降低。吲哚美辛通过抑制环氧化酶^(9,10), 同时降低了 6-keto-PGF_{1α} 和 TXB₂ 水平; (+)DHPL 和(±)DHPL 也同时降低 6-keto-PGF_{1α} 和 TXB₂ 水平, 提示这两种化合物有抑制环氧化酶的作用。PLA 对 6-keto-PGF_{1α} 生成无明显影响, 但对 TXB₂ 的生成有显著抑制作用, 同时也可降低血小板内 cAMP 水平⁽¹⁾, 提示 PLA 可能主要作用在 TXA₂ 合成酶。

致谢 实验工作得到本室陈鸿兴老师指导帮助。

参 考 文 献

- 1 朱亮、邵以德. 合成消旋丹参素及其衍生物对血小板聚集性和 cAMP 含量的影响. 上海第一医学院学报 1985; 12: 461
- 2 陈鸿兴、陈滨凌、邵以德、李珠莲. 红藤水溶性提取物对家兔实验性心肌梗塞的影响. 上海第一医学院学报 1984; 11: 201
- 3 沈心一、陶清、龚兰生, 等. 血浆血栓素 B₂ 放射免疫测定. 中华核医学 1984; 4: 224
- 4 Kjekshus JK, Maroko PR, Sobel BE. Distribution of myocardial injury and its relation to epicardial S-T segment changes after coronary occlusion in the dog. *Cardiovasc Res* 1972; 6: 490
- 5 Flaherty JK, Coma PC, Baird MG, et al. Effects of intravenous nitroglycerin on left ventricular function and S-T segment changes in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1976; 38: 612
- 6 Jacobsen DC. Prostaglandins and cardiovascular disease—A review. *Surgery* 1983; 93: 5621
- 7 村井淳志. 抗血小板療法. 最新醫學 1983; 38: 59
- 8 Salmon JA. Inhibition of arachidonic acid metabolism. In: Berti F, Folco G, Velo GP,

- eds. *Leukotrienes and prostacyclin*; vol 54. 1st ed. NY : Plenum, 1981 : 147-67
- 9 Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)* 1971; 231 : 232

- 10 Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: A new group of biologically active compound derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 12 : 2994

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Nov; 7 (6) : 533-536

Effects of sodium β -3,4-dihydroxyphenyl lactate and β -phenyl lactic acid on prostacyclin and thromboxane A_2 contents in plasma of rabbits after coronary artery occlusion

ZHU Liang¹, SHAO Yi-de¹, DAI Hua-juan², DONG Ji-chang², XUE Fen²

(Dept of Pharmacology¹ and Dept of Organic Chemistry², School of Pharmacy, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

ABSTRACT This paper reports the effects of natural(+) sodium β -3,4-dihydroxyphenyl lactate [(+) DHPL], synthetic (\pm) DHPL and (\pm) β -phenyl lactic acid (PLA) on prostacyclin and thromboxane A_2 contents in plasma of rabbits after occlusion of descending branch of coronary artery.

PLA and (+) DHPL (50 mg/kg iv) reduced elevation of S-T segment, but (\pm) DHPL(50 mg/kg iv) failed to do so. PLA, (+) DHPL and (+) DHPL reduced the production of thromboxane A_2 ; (+)DHPL

and (\pm) DHPL reduced prostacyclin production markedly, but PLA had no effect. These results suggest that the action of PLA might be mainly to inhibit thromboxane synthetase.

KEY WORDS (+) sodium β -3,4-dihydroxyphenyl lactate; (\pm) sodium β -3,4-dihydroxyphenyl lactate; (\pm) β -phenyl lactic acid; myocardial infarction; electrocardiography; prostaglandins X (prostacyclin); thromboxane A_2