

小檗碱对兔血小板 TXA₂ 和血浆中 PGI₂ 生成的影响

黄才国、储钟禄、杨志铭 (上海第二军医大学生化教研室, 上海 200433, 中国)

Effects of berberine on synthesis of platelet TXA₂ and plasma PGI₂ in rabbits

HUANG Cai-Guo, CHU Zhong-Lu, YANG Zhi-Ming (Department of Biochemistry, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Using radioimmunoassay, we found that berberine ($0.50 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) inhibited dose-dependently collagen-, ADP-, and arachidonic acid (AA)-induced TXA₂ release from platelets. Berberine ($25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) iv lowered rabbit plasma level of PGI₂ from 0.92 ± 0.20 to $0.61 \pm 0.08 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ after 60 min. The results suggest that berberine inhibits AA release from cell membrane phospholipids and its metabolism.

KEY WORDS berberine; platelet aggregation; thromboxane A₂; epoprostenol

提要 应用放射免疫测定法, 发现小檗碱(berberine, Ber)浓度为 $0.50 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 明显抑制了由胶原, ADP 和花生四烯酸(AA)诱导的血小板 TXA₂ 的释放, 并呈现剂量依赖关系。家兔 iv 小檗碱 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后 60 min 血浆中 PGI₂ 的含量自 0.92 ± 0.20 下降到 $0.61 \pm 0.08 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。结果提示小檗碱有抑制 AA 自血小板膜磷脂释放和代谢的作用。

关键词 小檗碱; 血小板聚集; 血栓素 A₂; 依前列醇

小檗碱在体外对由多种诱导剂引起的兔血小板聚集和 ATP 释放均有明显的抑制作用⁽¹⁾, 在此基础上, 我们进一步探讨其体内给药对兔血小板聚集的影响, 并且研究了其对兔血小板 TXA₂ 和血浆中 PGI₂ 生成的影响, 旨在探讨 Ber 抗血小板聚集作用的机理。

MATERIALS AND METHODS

ADP, collagen (Coll)为美国 Chrono-log

Received 1990 Nov 3

Accepted 1991 Jun 6

公司产品, arachidonic acid (AA)为瑞士 Fluka 产品, 钙离子载体 A-23187 (calcimycin, 卡西霉素)为美国 Sigma 公司产品, 硫酸小檗碱注射液为上海公谊兽药厂产品(系硫酸小檗碱与注射用葡萄糖混合制成的灭菌水溶液), TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} 系放免药盒由解放军 301 医院同位素室提供, 血小板发光聚集仪, 400 型, 系美国 Chrono-log 公司造, 配以 Linear 仪器公司的 703 型双通道记录仪。

体内给药兔血小板聚集率测定 健康新西兰家兔, ♀♂兼用, 体重 $2.0 \pm 0.1 \text{ kg}$, 试验组耳缘静脉注射 Ber, 分别于给药后 30, 60 min 心脏抽血, 以枸橼酸三钠(trisodium citrate) $0.147 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 与血液作 1:9 容量(volume)比混和, 以 $60 \times g$ 离心制备 PRP, 按比浊法⁽²⁾测血小板聚集率。

血小板 TXB₂ 测定⁽³⁾ 取 PRP 于离心管中, 加入 Ber 和甲基咪唑(methylimidazole, MIZ)用生理盐水(NS)作对照, 分别加入激活剂 ADP ($10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), AA ($0.35 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和胶原($6.9 \text{ ng} \cdot \mu\text{l}^{-1}$)混匀, 用乙酸乙酯提取 TXB₂, 用放免法测 TXB₂ 含量。

血浆 6-keto-PGF_{1 α} 的测定⁽⁴⁾ 健康新西兰家兔分别于给 Ber, 吲哚美辛(indomethacin, Indo)或 NS 后 30, 60 min 心脏抽血, 用重蒸乙酸乙酯提取血浆中 6-keto-PGF_{1 α} , 用放免法测 6-keto-PGF_{1 α} 含量。

RESULTS

体内给药小檗碱对兔血小板聚集率的影响 家兔 iv 一定剂量的 Ber, 由 ADP, AA, Coll 和卡西霉素诱导的血小板聚集率均有不同程度的降低(Tab 1), 其中胶原诱导的血小板聚集率下降程度最大, 其次为 ADP, AA 和

A-23187.

Tab 1. Effect of iv berberine on platelet aggregation rate. $n=8$ rabbits, $\bar{x} \pm s$, * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs saline.

| Inducer | Berberine, mg · kg ⁻¹ | Aggregation rate after iv | |
|---------|----------------------------------|---------------------------|-----------|
| | | 30 min | 60 min |
| ADP | 0 | 58 ± 7 | 60 ± 5 |
| | 10 | 46 ± 4** | 48 ± 6** |
| | 20 | 40 ± 4*** | 42 ± 5*** |
| | 30 | 28 ± 3*** | 30 ± 3*** |
| Coll | 0 | 60 ± 8 | 59 ± 9 |
| | 10 | 36 ± 4** | 39 ± 5** |
| | 20 | 30 ± 3*** | 34 ± 5** |
| | 30 | 25 ± 2*** | 28 ± 3*** |
| AA | 0 | 60 ± 10 | 61 ± 8 |
| | 10 | 48 ± 5** | 50 ± 5** |
| | 20 | 42 ± 6** | 45 ± 6*** |
| | 30 | 38 ± 4** | 40 ± 4** |
| A-23187 | 0 | 62 ± 10 | 61 ± 8 |
| | 10 | 50 ± 8** | 52 ± 8** |
| | 20 | 46 ± 6** | 48 ± 7** |
| | 30 | 43 ± 5*** | 46 ± 4** |

小檗碱对兔血小板 TXB₂ 生成的影响

Ber 对 ADP, AA 和 Coll 诱导的 TXB₂ 生成均有明显的抑制作用, 并有剂量依赖关系。MIZ 是公认的 TXA₂ 合成酶抑制剂, 它也显著抑制了 TXB₂ 的合成 (Tab 2)。

Tab 2. Effects of berberine and methylimidazole on ADP-, Coll-, AA-induced platelet TXB₂ synthesis. $n=8$ rabbits, $\bar{x} \pm s$, * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs saline.

| Drug, mmol · L ⁻¹ | Platelet TXB ₂ , ng | | |
|------------------------------|--------------------------------|----------------|-------------|
| | ADP | Coll | AA |
| NS | 2.2 ± 0.4 | 47 ± 11 | 520 ± 60 |
| Ber | 0.25 | 1.34 ± 0.20*** | 15 ± 4*** |
| | 0.50 | 0.89 ± 0.17** | 11 ± 3*** |
| | 1.00 | 0.53 ± 0.07** | 9.1 ± 2.3** |
| | 2.00 | | 370 ± 90*** |
| MIZ | 3.00 | 0.53 ± 0.10*** | 22 ± 6** |
| | | | 57 ± 20*** |

小檗碱对血浆中 6-keto-PGF_{1α} 生成的影响 Ber (25, 50 mg · kg⁻¹) iv 后 30 和 60

min, 血浆中 6-keto-PGF_{1α} 均比对照组明显降低。Indo 是公认的环氧酶抑制剂, 它也显著抑制了 6-keto-PGF_{1α} 的生成 (Tab 3)。

Tab 3. Effects of berberine and indomethacin on PGI₂ (ng · ml⁻¹) in plasma. $n=6$ rabbits, $\bar{x} \pm s$, * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$.

| Drug, mg · kg ⁻¹ | Before iv | After iv | |
|-----------------------------|-------------|--------------|----------------|
| | | 30 min | 60 min |
| NS | 0.83 ± 0.18 | 0.81 ± 0.16* | 0.85 ± 0.17* |
| Ber | 25 | 0.92 ± 0.20 | 0.68 ± 0.07** |
| | 50 | 0.90 ± 0.16 | 0.53 ± 0.08*** |
| Indo | 20 | 0.779 ± 0.01 | 0.54 ± 0.10*** |
| | | | 0.56 ± 0.11*** |

DISCUSSION

小檗碱对胶原诱发的血小板聚集抑制作用最强, 而胶原引起的血小板聚集与 AA 的释放和代谢有密切的关系⁽⁵⁾, 提示小檗碱抗血小板聚集作用与抑制了血小板膜 AA 释放和代谢有关。

TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1α} 分别是 TXA₂ 和 PGI₂ 的稳定代谢产物, 测定 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1α} 的量直接反映了 TXA₂ 和 PGI₂ 含量的变化, 小檗碱显著抑制了血小板 TXA₂ 的生成, 可能是其抗血小板作用机制之一, 其对 TXA₂ 和 PGI₂ 生成均有明显作用, 提示其作用部位可能在磷脂酶或环氧化酶。

TXA₂ 和 PGI₂ 保持平衡是机体一种重要生理作用, 小檗碱抑制了血小板 TXA₂ 的生成, 有利于抗血小板作用, 而降低了血浆中 PGI₂ 的含量又似乎不利于抗血小板作用, 但从我们对家兔体内试验以及黄伟民等⁽⁶⁾应用小檗碱治疗血小板高聚集率患者结果来看, 小檗碱似乎抑制 TXA₂ 生成的作用更大些, 有望成为一种新的抗血小板聚集作用的药物。

REFERENCES

- 1 Chu ZL, Jiang YF, Wang ZH, Song CQ, Xu ZP. Effects of berberine on platelet aggregation

- and release. *Acad J Sec Mil Med Coll* 1989; 10 : 323
- 2 Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962; 194 : 927
- 3 Li ZJ, Yang MF, Hao XH, Wang RZ, Fang YX, Song JY. Radio-immunoassay for thromboxane B₂ in human plasma. *Med J Chin PLA* 1985; 10 : 35
- 4 Shi YQ, Li ZJ, Ma KC, Cheng JX, Yan MF, Wang SR, et al. Assay of 6-keto-PGF_{1₂}. *Acta Acad Med Sin* 1986; 8 : 310
- 5 Ingerman CM, Smith JB, Silver MJ. Direct measurement of platelet secretion in whole blood. *Thromb Res* 1979; 16 : 335
- 6 Huang WM, Li BZ, Yan XJ, Ren JY. Clinical and basic research on anti-platelet aggregation effect of berberine. *Chin J Hematol* 1989; 10 : 228

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Nov; 12(6) : 528-530

肾脏移植病人静脉滴注环孢素 A 的药物动力学

顾超宁、邓渝林、朱有华¹、朱才娟、顾秋平² (上海长征医院临床药理室, 上海 200003, 中国)

Pharmacokinetics of cyclosporin A in renal transplant patients after infusion

GU Chao-Ning, DENG Yu-Lin, ZHU You-Hua¹, ZHU Chai-Juan, GU Qiu-Ping²
(Department of Clinical Pharmacology, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

ABSTRACT Seventeen patients after renal transplantation were infused iv cyclosporin A (CsA) 0.65 ± 0.13 mg · kg⁻¹ · h⁻¹. Blood CsA was determined by fluorescence polarization immunoassay (FPIA). Pharmacokinetic parameters were calculated from micro-computer pharmacokinetic programme T_{1/2β} = 8.6 ± 3.4 h. V_d = 3.2 ± 1.3 L · kg⁻¹. No significant difference was found between sexes and between age groups.

KEY WORDS cyclosporins; pharmacokinetics; kidney transplantation; intravenous infusions

提要 17例肾脏移植病人术后2-4d, iv输注环孢素A 0.65 ± 0.13 mg · kg⁻¹ · h⁻¹, 荧光偏振免疫法测定

Received 1990 Aug 15 Accepted 1991 Jun 26
¹Department of Urology, Changzheng Hospital, Shanghai 200003
²Student from Shanghai Pu-Tuo Health School, Shanghai 200030

全血环孢素 A 浓度, 非线性最小二乘法计算动力学参数。环孢素 A 药物动力学过程符合二房室开放模型。V_d: 3.2 ± 1.3 L · kg⁻¹, T_{1/2β}: 8.6 ± 3.4 h.

关键词 环孢素类; 药物动力学; 肾移植; 静脉内输注

免疫抑制剂环孢素 A (cyclosporin A, CsA) 可用于多种器官移植及治疗某些免疫性疾病。iv 输注 CsA 适用于肾移植初期及口服 CsA 吸收较差的病人。开展各种给药途径下 CsA 临床药物动力学研究及治疗药物监测有助于提高其临床疗效⁽¹⁾。国内尚未见有关 CsA iv 给药动力学研究报道。本文研究 17 例肾移植初期病人 iv 输注 CsA 的临床药物动力学, 并分析病人性别、年龄对动力学过程的影响。

MATERIALS AND METHODS

1 CsA 血药浓度测定 荧光偏振免疫法 (FPIA) 多抗试剂在荧光偏振免疫分析仪 (TDx Analyzer) 上测定 CsA 全血浓度⁽²⁾。

2 观察对象及给药方法 肾移植病人 17 例 (M 11, F 6), 年龄 22-56 a (40.4 ± 8.4 a), 体重 57.1 ± 6.4 kg。术后 2-4 d 将 CsA 250 mg