

β -苯乳酸对血小板聚集、血栓形成和血浆cAMP含量的影响

朱亮¹、邵以德、王珏英、林丹丽²、顾春露²、李永和²、顾建国²、戴华娟³、董纪昌³、薛芬³

(上海医科大学药学院药理教研室, 上海 200032)

提要 β -苯乳酸 0.25-0.5 mg/ml PRP 体外实验对胶原(18.6 μ g/ml PRP)诱导的兔血小板聚集性有明显抑制作用; 0.85 mg/ml PRP 对 ADP (12.8 μ mol/ml PRP)诱导的聚集性的抑制作用能被 Ca^{2+} 所拮抗; iv 100 mg/kg 明显抑制大鼠血栓形成, iv 50 mg/kg 无明显作用; iv 50 mg/kg 对兔血浆 cAMP 水平无明显影响; 结果提示 β -苯乳酸的作用可能和 cAMP 无直接关系。

关键词 β -苯乳酸; 胶原; 腺苷二磷酸; 血小板聚集; 血栓形成; 腺苷环一磷酸; 血栓素 A₂

1987年5月12日收稿 1987年12月12日接受

¹现址: 江西省医学科学研究所药理室

²上海医科大学1985届毕业实习生

³上海医科大学药学院有机化学教研室

β -苯乳酸是丹参素(β -3,4-二羟基苯基乳酸钠)的衍生物。体外实验可明显抑制 ADP 诱导的兔血小板聚集作用, 静脉给药同样也可抑制 ADP 诱导的大鼠血小板聚集, 试管内无升高兔血小板内 cAMP 水平作用, 反有下降趋势⁽¹⁾; 在结扎兔冠状动脉左旋下降支实验中, 可使已抬高的 ST 段显著性下降, 对血浆 6-keto-PGF_{1 α} 水平无明显影响, 但可降低 TXB₂ 的水平⁽²⁾。为了进一步探讨 β -苯乳酸的作用, 我们观察了其胶原诱导的血小板聚集、血栓形成和血浆 cAMP 含量的影响。

材 料 和 方 法

药品 阿司匹林(药用粉剂)、氨茶碱针剂(上海信谊药厂)。β-苯乳酸由我院有机化学教研室提供。胶原由我院生化教研室提供。cAMP放射免疫药盒由上海第二医科大学核医学教研室提供。

血小板聚集性能测定 采用比浊法⁽¹⁾。

大鼠血栓形成⁽³⁾ 取♂大鼠, 体重 402 ± SD 59 g, ip 戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 麻醉, 仰卧, 气管插管, 分离左颈外静脉及右颈总动脉。取三段聚乙烯管组成的套管, 其中段置有一根长 5 cm 称重的 4 号丝线, 以肝素生理盐水溶液 (50 IU/ml) 充满聚乙烯管, 将丝线固定的一端套管插入颈总动脉, 另一端插入颈外静脉, 由股静脉注入肝素 (50 IU/kg)、对照液 (pH 7.4, PBS 0.2 mol/L) 或药液。给药后 10 min 开放血流。开放 15 min 后中断血流, 迅速取出丝线称重, 总重量减去丝线重即为血栓湿重⁽³⁾。

血浆 cAMP 水平的测定 兔, ♀♂兼用, 体重 2.5 ± 0.4 kg, 随机分组。耳 iv 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉, 气管插管, 分离颈动脉, 插入塑料管一次取血 3 ml (给药前对照)。由兔耳静脉给药, 药后 15, 30, 60 min 再分别取血 3 ml, 血样注入含 140 μl EDTA 0.2 mol/L 管中, 摇匀后以 1000 × g 离心 10 min, 吸取上层血浆 1 ml, 置 -15℃ 保存 (2 wk 内测定), 血浆处理参照上海第二医科大学同位素室环腺苷酸放射免疫分析药盒使用说明书。每 ml 血浆加 0.5 ml HClO₄ 1 mol/L, 摇匀, 100 × g 离心 15 min, 取上清液 0.8 ml, 加 0.1 ml KOH 2 mol/L, 冰浴中放置 2 min, 800 × g 离心 10 min, 取上清液用放射免疫分析法测定⁽¹⁾。

结 果

对胶原诱导的兔血小板聚集性的影响 从表 1 可知, 不同剂量的阿司匹林、β-苯乳酸均有不同程度的抑制血小板聚集作用, 随着用药

Tab 1. Effect of (±) β-phenyl lactic acid (PAL) on platelet aggregation induced by collagen (final concentration, 18.6 μg/ml PRP) in rabbits *in vitro*. n = 8, $\bar{x} \pm SD$

Drug (μg/ml PRP)	Maximal aggregate rate (%)	Inhibiting rate (%)
Control	59 ± 10	
Aspirin 43	39 ± 16	36 ± 27
85	38 ± 22	41 ± 33
170	2.0 ± 5.5	96 ± 11
PLA 250	34 ± 26	45 ± 42
500	5.9 ± 1.6	91 ± 20

剂量增大, 抑制作用逐渐增强。

抑制血小板聚集作用和 Ca²⁺ 的关系 (表 2) CaCl₂ 2.5 mmol/L 溶液对 ADP (12.8 μmol/L) 诱导的血小板聚集作用无明显影响; β-苯乳酸 (0.85 mg/ml PRP) 单用抑制率为 42 ± 14%; 当 β-苯乳酸和 CaCl₂ 2.5 mmol/L 合用时, 抑制率下降至 27 ± 16%。说明 Ca²⁺ 对其抑制血小板聚集有拮抗作用。提示 β-苯乳酸抑制血小板聚集可能和 Ca²⁺ 浓度有关。

Tab 2. Effects of PLA (0.85 mg/ml PRP) on rabbit platelet aggregation induced by ADP (final concentration 12.8 μmol/ml PRP) and CaCl₂ (2.5 mmol/L) *in vitro*. n = 8, $\bar{x} \pm SD$

Drug	Maximal aggregate rate (%)	Inhibiting rate (%)
Control	41 ± 4	—
CaCl ₂	38 ± 4	7 ± 10
PLA	19 ± 9	42 ± 14
PLA + CaCl ₂	30 ± 7	27 ± 16

对大鼠血栓形成的影响 (表 3) β-苯乳酸 100 mg/kg iv 可明显抑制大鼠血栓形成 (p < 0.05); 当剂量为 50 mg/kg iv 时, 无显著作用 (p > 0.05)。

血浆 cAMP 含量 表 4 显示各实验组在给药前的血浆 cAMP 水平均无显著差异 (p > 0.05)。氨茶碱组在给药后 30, 60 min 可显著提高兔血浆 cAMP 水平; β-苯乳酸对血浆 cAMP 水平无明显影响。

Tab 3. Effects of PLA on thrombosis in rats.

Drug	Dose (mg/kg)	n	Thrombosis wet weight (mg)	Inhibiting rate (%)
Control		10	24±8	
Aspirin	30	10	17±4***	30
PLA	50	6	27±10*	-11
	100	6	15±6**	38

Tab 4. Effects of iv PLA (50 mg/kg) and aminophylline (40 mg/kg) on plasma concentration of cAMP (pmol/ml) in rabbits. $\bar{x}\pm SD$, * $p>0.05$, ** $p<0.05$ vs control

Time (min)	Control (n=5)	Aminophylline (n=6)	PLA (n=6)
0	12.0±2.0	15.0±9.3*	17.0±5.6*
15	14.0±4.2	23.0±9.8*	14.8±2.4*
30	12.8±2.7	18.0±3.4**	17.0±9.6*
60	12.0±4.5	20.5±2.2**	16.0±3.5*

讨 论

试验结果表明, β -苯乳酸 (43-170 $\mu\text{g/ml}$ PRP) 体外试验可明显抑制胶原诱导的兔血小

板聚集作用, 剂量为 0.3-1.15 mg/ml PRP 同样也可抑制 ADP 诱导的聚集作用⁽¹⁾, 但产生等效的抑制作用所需的剂量, 后者是前者的 5 倍左右^(1,2); Ca^{2+} 对其抑制 ADP 诱导的聚集有拮抗作用, 说明 β -苯乳酸的抗血小板作用和 Ca^{2+} 有关. cAMP 是直接或间接地影响血小板功能的重要因素之一. β -苯乳酸抑制大鼠血栓形成, 但不影响兔血浆 cAMP 水平, 也不提高血小板内 cAMP 水平⁽¹⁾, 提示 β -苯乳酸对血小板的作用可能和环核苷酸系统无直接关系.

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 朱亮、邵以德、戴华娟、董纪昌、薛芬. (±)二羟基苯基乳酸钠及(±)苯基乳酸对冠状动脉梗塞兔血浆 PGI_2 和 TXA_2 水平的影响. 中国药理学报 1986; 7: 533
- 3 Umetsu T. Effect of 1-methyl-2-mercapto-5-(3-pyridyl)-imidazole (KC-6141), an anti-aggregating compound, on experimental thrombosis in rats. *Thromb Haemost* 1978; 39: 74

Acta Pharmacologica Sinica 1988 May; 9 (3): 249-251

Effect of β -phenyl lactic acid on platelet aggregation, thrombosis, and plasma cAMP content

ZHU Liang, SHAO Yi-De, WANG Jue-Ying, LIN Dan-Li, GU Chun-Lu, LI Yong-He, GU Jian-Guo, DAI Hua-Juan¹, DONG Ji-Chang¹, XUE Fen¹

(Department of Pharmacology and ¹Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

ABSTRACT (±) β -Phenyl lactic acid (PAL) 0.25-0.5 and 0.85 mg/ml PRP *in vitro*, markedly inhibited rabbit platelet aggregation induced by collagen (18.6 $\mu\text{g/ml}$ PRP) and by ADP (12.8 $\mu\text{mol/ml}$ PRP), respectively. The latter was antagonised by CaCl_2 (2.5 mmol/L). PLA 100 mg/kg iv significantly inhibited thrombosis in rats, but 50 mg/kg iv had no effect on throm-

bosis in rats and on the cAMP content of plasma in rabbits. These results suggest that the effect of PLA on platelet may not be related directly to cAMP.

KEY WORDS (±) β -phenyl lactic acid; collagen; adenosine diphosphate; platelet aggregation; thrombosis; adenosine cyclic monophosphate; thromboxane A₂