

普鲁卡因胺对兔血小板聚集的影响

单春文、梁启兆

(第一军医大学药理教研室, 广州 510515)

提要 用比浊法和放射免疫测定法观察到普鲁卡因胺(Pro, 8.5-8704 $\mu\text{mol/L}$)明显抑制花生四烯酸(AA, 95.5 $\mu\text{mol/L}$), 凝血酶(Thr, 0.08 IU/ml), CaCl_2 (1.25 mmol/L)和 α_2 受体激动剂可乐定(Clo, 0.09-6.52 $\mu\text{mol/L}$)诱导血小板聚集的作用; 同时也抑制血栓素 B_2 (TXB_2)的产生。体内给Pro后60 min仍有效。

关键词 普鲁卡因胺; 血小板聚集; 花生四烯酸; 凝血酶; 氯化钙; 可乐定; 血栓素 B_2 ; 散射测浊法和比浊法; 放射免疫测定

我们已经研究过普鲁卡因胺(Procainamide, Pro)抑制ADP诱导的兔血小板聚集作用⁽¹⁾。继续研究发现Pro对血小板聚集功能有较广泛的影响。所以, 本文观察了不同浓度的Pro对花生四烯酸(arachidonic acid, AA), 凝血酶(thrombin, Thr), CaCl_2 和可乐定(clonidine, Clo)诱导血小板聚集的影响; 同时也观察了Pro对血栓素 B_2 (thromboxane B_2 , TXB_2)释放的影响, 目的是进一步探讨Pro对血小板聚集的作用及其原理。

方法与结果

体外实验

1. Pro和吲哚美辛(indomethacin, Ind)

抑制AA诱导血小板聚集作用, 兔8只, 体重 $2.0 \pm \text{SD } 0.3 \text{ kg}$, 雌雄不拘。心脏取血。方法同文献(1)。Pro(北京制药厂生产)的终浓度为8.5, 34, 136, 544, 2176和8704 $\mu\text{mol/L}$ 。

AA(Fluka产)的终浓度为95.5 $\mu\text{mol/L}$ 。结果: Pro 8.5-8704 $\mu\text{mol/L}$ 与生理盐水(NS)组比显著地抑制AA诱导的兔血小板聚集作用, 抑制率为19-100%(表1)。

兔8只, 体重 $1.9 \pm 0.3 \text{ kg}$, 雌雄不拘。方法同前。药物管加入Ind(侨光制药厂生产)的终浓度为0.06, 0.25, 0.98和3.97 $\mu\text{mol/L}$ 。结果: Ind显著地抑制AA诱导的血小板聚集作用, 抑制率为6-77%(表1)。

2. Pro抑制Thr诱导血小板聚集作用 兔9只, 体重 $2.1 \pm 0.3 \text{ kg}$, 雌雄不拘。心脏取血。操作同文献(2)。Pro的浓度同前。Thr的终浓度为0.08 IU/ml。结果: Pro 8.5-8704 $\mu\text{mol/L}$ 与NS组比均非常显著地抑制Thr诱导的兔血小板聚集作用, 抑制率为33-87%(表1)。

3. Pro和维拉帕米(verapamil, Ver)抑制 Ca^{2+} 诱导血小板聚集作用 兔10只, 体重 $1.8 \pm 0.4 \text{ kg}$, 雌雄不拘。心脏取血。操作同文献(2)。 CaCl_2 的终浓度为1.25 mmol/L。结果: Pro 136-8704 $\mu\text{mol/L}$ 显著抑制 Ca^{2+} 诱导的兔血小板聚集作用。抑制率为16-77%; 8.5-34 $\mu\text{mol/L}$ 抑制作用不显著(表1)。

兔7只, 体重 $1.9 \pm 0.4 \text{ kg}$, 雌雄不拘。操作同前。Ver(Knoll产)的终浓度为0.15, 0.75, 3.70, 18.48和92.39 $\mu\text{mol/L}$ 。结果: Ver显著地抑制 Ca^{2+} 诱导的血小板聚集作用, 抑制率为18-62%(表1)。

4. Pro和育亨宾(yohimbine, Yoh)抑制

AA 的终浓度为 59 $\mu\text{mol/L}$ 。操作同文献(1)。结果: 给药后与给药前比各时间内抑制作用均非常显著, 抑制率为 44-74%(表 3)。

2. Pro 抑制 Thr 诱导血小板聚集作用
兔 10 只, 体重 $2.0 \pm 0.2 \text{ kg}$, ♀♂不拘。Pro 剂量和取血时间同前。操作同文献(2)。调整悬浮在无 Ca^{2+} 改良台氏液中的血小板数为 $59 \times 10^4/\mu\text{l}$ 。结果: 给药后各时间内均非常显著地抑制 Thr 诱导血小板聚集作用, 抑制率为 28-30%(表 3)。

Tab 3. Inhibitory action of iv procainamide 5 mg/kg on platelet aggregation. n = 10 rabbits, $\bar{x} \pm \text{SD}$. **p < 0.05, ***p < 0.01

Time (min)	Arachidonic acid		Thrombin	
	Curve of absorbance (mm)	Inhibition (%)	Curve of absorbance (mm)	Inhibition (%)
0	74 ± 11		75 ± 12	
5	23 ± 28	70***	53 ± 23	32***
15	20 ± 26	74***	55 ± 19	27***
30	37 ± 24	50***	57 ± 23	24**
60	42 ± 28	44***	54 ± 22	28***

讨 论

血小板膜上存在着 ADP, 凝血酶, 前列腺素和 α_2 受体^(4,5), 血小板聚集与这些受体有关。Pro 抑制血小板聚集可能与影响这些受体的功能有关。Pro 抑制 AA 的作用可能是主要的, 因为体内外实验均证明 Pro 抑制 AA 诱导血小板聚集作用较强, 且显著地抑制 TXB_2 的形成。体外实验证明 Pro 抑制 AA, Thr 和 Ca^{2+}

诱导血小板聚集作用有明显的量效关系; 体内实验证明 Pro 抑制 AA 的作用有明显的时效关系, 但抑制 Thr 的作用时效关系不明显, 这可能是因为 Pro 的代谢产物仍具有抑制 Thr 诱导血小板聚集的作用。Pro 抑制 AA 的作用与 Ind 抑制 AA 的阳性结果是一致的。 Ca^{2+} 是参与血小板聚集的重要物质, Pro 和 Ver 均抑制 Ca^{2+} 诱导血小板聚集作用, 说明与其抑制 Ca^{2+} 内流有关, Pro 有稳定细胞膜的作用, 抑制 Ca^{2+} 内流与此有关。Clo 为 α_2 受体激动剂, Yoh 为特异性的 α_2 受体阻断剂, Pro 和 Yoh 均能抑制 Clo 诱导的血小板聚集作用, 说明 Pro 也有阻断血小板膜 α_2 受体的作用, 但也不能否定与其稳定细胞膜的作用有关。结果提示 Pro 能较广泛地抑制血小板聚集的功能。

参 考 文 献

- 1 单春文、胡志军、梁启兆、刘菊芳。普鲁卡因胺对家兔和豚鼠血小板聚集的影响。中国药理学报 1986; 7: 63
- 2 单春文、梁启兆、王强基。玉足海参多糖对家兔血小板聚集的影响。同上 1987; 8: 447
- 3 Granström E, Kindahl H, Samueleson B. Radioimmunoassay for thromboxane B_2 . *Anal Lett* 1976; 9: 611
- 4 Minno GD, Thiagarajan P, Perussia B, et al. Exposure of platelet fibrinogen-binding sites by collagen, arachidonic acid, and ADP: Inhibition by a monoclonal antibody to the glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood* 1983; 61: 140
- 5 Motulsky HJ, Insel PA. Influence of sodium on the α_2 -adrenergic receptor system of human platelets. *J Biol Chem* 1983; 258: 3913

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Jul, 9 (4): 338-341

Effects of procainamide on blood platelet aggregation in rabbits

SHAN Chun-Wen, LIANG Qi-Zhao

(Department of Pharmacology, First Military Medical College, Guangzhou 510515)

ABSTRACT Platelet aggregation induced by arachidonic acid, thrombin, CaCl_2 or clonidine was studied by turbidimetry and

radioimmunoassay in rabbit. Procainamide 8.5-8704 $\mu\text{mol/L}$ *in vitro* or 5 mg/kg *iv in vivo* inhibited significantly platelet aggre-

gation and the production of thromboxane B₂ as well. The inhibition by procainamide was dose-dependent and the inhibition % *in vitro* were 19-100% (arachidonic acid-induced), 31-87% (thrombin-induced), and -2-77% (CaCl₂ -induced). The inhibition % *in vivo* at 5, 15, 30 and 60 min after the injection of procainamide were 70, 74, 50, 44% (arachidonic acid-induced) and

30, 27, 24, 28% (thrombin-induced), respectively.

KEY WORDS procainamide; platelet aggregation; arachidonic acids; thrombin; calcium chloride; clonidine; thromboxane B₂; nephelometry and turbidimetry; radioimmunoassay