

# 喜炎平抗 ADP 诱导的血小板聚集作用的实验研究 \*

赵诗云<sup>1</sup> 危玮<sup>1</sup> 尹小明<sup>2</sup> 王小青<sup>1</sup> 谢欢<sup>1</sup> 吴东风<sup>1#</sup>

(1 江西省中医药研究院 南昌 330046; 2 江西省人民医院 南昌 330006)

**摘要:**目的:探讨喜炎平在 SD 大鼠体内、健康人体外抗二磷酸腺苷诱导的血小板聚集作用。方法:健康人体外周血浆加入喜炎平的血药浓度分别为 1.25、2.50 mg/ml 作用 2 h,以 ADP 作为诱导剂,检测血小板 5 min 内的最大聚集率并计算血小板抑制率;SD 大鼠喜炎平在体质量分别为 100、200、400 mg/kg 进行腹腔注射,连续给药 7 d,取血抗凝,以 ADP 作为诱导剂,检测血小板 5 min 内最大聚集率并计算血小板抑制率。结果:健康人体外周血浆给药,血小板 5 min 内最大聚集率剂量组与自身对照组比较显著降低 ( $P<0.05$ );SD 大鼠体内给药,血小板 5 min 内最大聚集率中、高剂量组与正常对照组比较显著降低 ( $P<0.05$ ),分别为  $(69.44\pm 6.30)\%$ 、 $(63.54\pm 9.37)\%$ 、 $(46.66\pm 7.47)\%$ ,空白对照  $(70.34\pm 8.78)\%$ 。结论:喜炎平具有抗 ADP 诱导的血小板聚集作用,并与药物浓度呈正相关。

**关键词:**喜炎平;ADP;SD 大鼠;正常人全血;血小板聚集率

**中图分类号:**R285

**文献标识码:**B

**doi:**10.13638/j.issn.1671-4040.2016.08.045

动脉粥样硬化是动脉血栓形成的主要因素,动脉血栓又是导致心肌梗塞、脑卒中及梗死等疾病的直接原因。近年来心脑血管病的发生率呈现逐年上升的趋势,严重威胁人类的健康和生命。如何有效防治此类疾病的发生,检测凝血象及血小板相关指标,对诊断脑梗死有重要的临床参考价值<sup>[1-2]</sup>。血小板聚集对血栓的形成有着至关重要的作用,是血栓形成的起始因素,有报道用穿心莲内酯治疗能够使心肌梗死的死亡率下降 13%以上<sup>[3]</sup>。近年来有研究发现清热抗炎药穿心莲内酯具有抗血小板聚集的作用<sup>[4]</sup>。而喜炎平是穿心莲内酯的磺化物,其特点为水溶性大,吸收快,其是否具有抗血小板聚集的作用,尚未见报道。本研究探讨喜炎平在 SD 大鼠体内、健康人体外抗二磷酸腺苷 (Adenosine Diphosphate, ADP) 诱导的血小板聚集作用。现报道如下:

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 SD 大鼠,SPF 级,雄性,体重 260~280 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证 SCXK(湘)2011-0003。

1.1.2 药物与试剂 喜炎平注射液 (国药准字 Z20026249,2 ml:50 mg);阿司匹林 (国药准字 J20080078);ADP 购于美国海伦娜公司。

1.1.3 主要仪器 AggRam 血小板聚集仪 (型号:BJF52001),购于美国海伦娜公司,试剂为原装配套试剂。

### 1.2 方法

1.2.1 喜炎平注射液对人体外周血浆血小板聚集的影响 选定 50~60 岁健康者 10 人,男女各半。抽取静脉血 12 ml,采用 3.8%枸橼酸钠按 1:9 抗凝,

分离血浆随机分成 4 份,每份 2 ml。分别为正常对照组 (生理盐水)、喜炎平低、高剂量组 (1.25、2.50 mg/ml),肠溶阿司匹林组 (0.3 mg/ml),作用 2 h,1 000 rpm 离心 10 min 取上清液既得富血小板血浆 (PRP),剩余部分以 3 000 rpm 离心 10 min,取上清液既得贫血小板血浆 (PPP),用 PPP 调 PRP 中的血小板数为  $(3\sim 4)\times 10^9/L$ 。按照尹小明等<sup>[5]</sup>介绍的方法测定血小板聚集能力,测定 5 min 内血小板最大聚集率 (PAGmax,%) 并计算给药组对血小板聚集的抑制率 (IR%)。IR%=(正常对照组 PAGmax- 给药组 PAGmax)/ 正常对照组 PAGmax $\times 100\%$ 。

1.2.2 喜炎平注射液对 SD 大鼠血小板聚集的影响 SD 大鼠 50 只,适应性喂养一周,随机分成 5 组,每组 10 只,分别为正常对照组 (生理盐水)、肠溶阿司匹林 (60 mg/kg) 组与喜炎平低、中、高剂量 (100、200、400 mg/kg) 组。连续 7 d 腹腔注射给药,第 6 天禁食过夜,第 7 天给药 2 h 后用乙醚麻醉动物,腹主动脉取血,3.8%枸橼酸钠溶液,按 1:9 抗凝,1 000rpm 离心 10 min 取上清液既得富血小板血浆 (PRP),剩余部分以 3 000rpm 离心 10min,取上清液既得贫血小板血浆 (PPP),用 PPP 调 PRP 中的血小板数为  $(3\sim 4)\times 10^9/L$ 。按照尹小明等<sup>[5]</sup>介绍的方法测定血小板聚集能力,测定 5min 内血小板最大聚集率 (PAGmax,%) 并计算给药组对血小板聚集的抑制率 (IR%)。IR%=(正常对照组 PAGmax- 给药组 PAGmax)/ 正常对照组 PAGmax $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 利用 Excel 软件进行统计分析,正态分布计量资料均采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,给药不同浓度的喜炎平组与对照组比较采用成组  $t$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

\* 基金项目:江西省卫生计生委中医药科研课题 (2014A024)

# 通讯作者:吴东风,E-mail: 823204858@qq.com

2 结果

2.1 对人体外周血浆给药抗血小板聚集的影响  
各实验组与自身对照组比较,具有显著性差异( $P<0.01$ )。见表 1。

| 表 1 喜炎平对人体外周血浆给药抗血小板聚集的影响( $\bar{x} \pm s$ ) |    |                 |                     |               |
|----------------------------------------------|----|-----------------|---------------------|---------------|
| 组别                                           | n  | 血药剂量<br>(mg/ml) | 5 min 血小板聚集率<br>(%) | 血小板抑制率<br>(%) |
| 自身对照组                                        | 10 |                 | 79.10± 4.82         |               |
| 普通阿司匹林组                                      | 10 | 0.3             | 50.60± 13.23*       | 33.90         |
| 喜炎平组低剂量组                                     | 10 | 1.25            | 51.84± 6.25*        | 32.30         |
| 喜炎平组高剂量组                                     | 10 | 2.5             | 40.42± 13.75*       | 47.20         |

注:与自身对照组比较,\* $P<0.01$ 。

2.2 对大鼠体内给药抗血小板聚集的影响 喜炎平高、中剂量组以及阿司匹林组与正常对照组比较有显著性差异( $P<0.05$ )。见表 2。

| 表 2 喜炎平对大鼠体内给药抗血小板聚集的影响( $\bar{x} \pm s$ ) |    |                 |                          |                 |
|--------------------------------------------|----|-----------------|--------------------------|-----------------|
| 组别                                         | n  | 药物剂量<br>(mg/kg) | 5 min 血小板<br>最大聚集率(%)    | 血小板聚集<br>抑制率(%) |
| 正常对照组                                      | 10 |                 | 70.34± 8.78              |                 |
| 肠溶阿司匹林组                                    | 10 | 60              | 58.26± 6.50 <sup>#</sup> | 17.17           |
| 喜炎平低剂量组                                    | 10 | 100             | 69.44± 6.30              | 1.27            |
| 喜炎平中剂量组                                    | 10 | 200             | 63.54± 9.37*             | 9.67            |
| 喜炎平高剂量组                                    | 10 | 400             | 46.66± 7.47 <sup>#</sup> | 30.82           |

注:与正常对照组比较,\* $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$ 。

3 讨论

穿心莲内酯是穿心莲的脂溶性成分,分子式为  $C_{20}H_{30}O_5$ ,分子相对质量为 350.45。功能与主治:清热解毒,抗菌消炎。用于上呼吸道感染,细菌性痢疾<sup>[6]</sup>。喜炎平为穿心莲内酯总酯磺酸钠,分子式为  $C_{20}H_{29}O_5 \cdot NaSO_3$  是通过穿心莲内酯与浓硫酸发生加成反应生成硫酸酯再脱水而成,化学成分确定,由于磺酸基的引入最后以盐的形式存在,与穿心莲内酯比较其水溶性大,稳定性强,生物利用度高,临床功效基本相似,都具有清热解毒、抗炎、抗菌等。

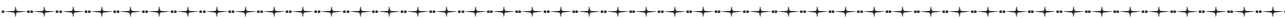
本研究结果显示:喜炎平在体内外都有抗血小板聚集作用,具有剂量依赖性,本文的结果以前少见报道。血小板聚集是指血小板与血小板之间相互黏附形成血小板团,参与血小板聚集的主要因素有诱导剂、血小板膜糖蛋白 II b、IIIa 复合物(GP II b/III a)、纤维蛋白原和  $Ca^{2+}$ 。诱导剂主要有 ADP、花生四烯酸(AA)、胶原、凝血酶、肾上腺素等。抗血小板聚集是血栓性疾病抗凝治疗的一部分,血栓的形成首先是血小板被激活,血小板发生一系列的释放反应,发生一相聚集,进而发生二相聚集,形成白色血栓,

白色血栓不牢固,是可逆的。目前临床上抗血小板聚集的常用药物是阿司匹林,阿司匹林抗血小板聚集的作用靶点是血栓烷  $A_2$ 。在心脑血管病的一、二级预防中起到了良好的效果。然而,阿司匹林抗血小板聚集作用的过程中具有出血副反应,限制了阿司匹林的临床应用,因此,迫急需要一种新型药物来替换。喜炎平药理作用广泛,具有抗病毒<sup>[7-10]</sup>、抗炎<sup>[11]</sup>等作用,临床上常用于呼吸道感染<sup>[12-14]</sup>的治疗,而喜炎平抗血小板聚集的作用没有得到广泛的应用。从药理学研究的数据来进行评估,发现喜炎平注射液对血小板聚集有不同程度的影响,具有抗血小板聚集作用,有望喜炎平在治疗心脑血管疾病方面能得到二次开发和应用。其抗血小板聚集作用的机制正在研究之中。

参考文献

[1]李运雄,李广华,黄革,等.探讨脑梗死患者凝血象和血小板变化[J].实用中西医结合临床,2013,13(5):77-78  
[2]李培英,黄海,陈云龙,等.活化血小板对高血压患者脑梗死发病率的影响研究[J].实用中西医结合临床,2012,12(3):24-25  
[3]杨苹,韦昊,秦慧勤,等.穿心莲对正常小鼠和高血糖小鼠血糖影响的实验研究[J].时珍国医国药,2007,18(1):87-88  
[4]冯玉丽,占葆娥,张书楠,等.穿心莲内酯在动物体内抗血小板凝聚的实验研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(4):385-386  
[5]尹小明,赵诗云,彭旦明,等.SD 大鼠血小板聚集实验测定方法的研究[J].南昌大学学报(医学版),2013,53(8):6-7  
[6]国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].2015 年版一部.北京:中国医药科技出版社,2015.412,1308  
[7]施长城,张坤明,刘霞,等.喜炎平注射液治疗小儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的疗效观察[J].中国药房,2011,22(47):4495-4496  
[8]李晓娅.喜炎平注射液治疗水痘疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2011,20(5):587  
[9]张惠芝.喜炎平注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J].中国社区医师(医学专业),2011,13(33):144-145  
[10]丁百全.喜炎平联合利巴韦林治疗小儿手足口病的临床效果观察[J].中国医药科学,2016,6(3):98-100  
[11]聂颖兰,范斌,闫寒,等.喜炎平注射液对 LPS 致急性肺损伤大鼠肺泡灌洗液中细胞因子含量的影响[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(9):976-978  
[12]郑洁丽,邹新英,张小兰.喜炎平与炎琥宁治疗治疗小儿急性呼吸道感染的临床治疗效果比较研究[J].中医临床研究,2016,8(4):75-76  
[13]王文文.喜炎平注射液治疗儿童呼吸道合胞病毒肺炎的临床效果和安全性评价[J].中医临床研究,2016,8(4):97-98  
[14]鲜君,虎春元,何蓉.喜炎平注射液对急性支气管炎患儿疗效及对血清白细胞介素-4、 $\gamma$ -干扰素水平影响观察[J].中国药师,2016,19(7):1299-1301

(收稿日期:2016-07-17)



欢迎投稿！                      欢迎订阅！                      欢迎广告惠顾！