

川芎嗪对犬血管成形术局部血栓形成的影响

梁俊生 贺能树 吴胜勇

摘要:了解川芎嗪对预防 PTA 后血栓形成的影响。选用 10 条实验性肾动脉狭窄犬,随机分为对照组和实验组,每组 5 条。实验组 PTRA 前 15 日开始静滴川芎嗪注射液,40mg/kg。实验组于给药前、PTRA 前及术后 4 小时,对照组于 PTRA 前和术后 4 小时分别采集外周静脉血,作血小板聚集、TXB₂ 和 6-酮-PGF_{1α} 测定。PTRA 后 4 小时将犬处死,处死前切取成形侧肾动脉,测量 PTRA 局部血栓体积。结果显示:川芎嗪可显著抑制血小板聚集和血小板 TXA₂ 的产生,明显增加血管内皮合成释放 PGI₂,显著阻止 PTRA 局部血栓的形成。表明川芎嗪是一种有效预防 PTA 后血栓闭塞性再狭窄的药物。

关键词:血管成形术 川芎嗪 血栓

Effects of Ligustrazine on the Thrombosis of PTRA Site in Canine Renal Artery Stenosis Model

Liang Junsheng, He Nengshu, Wu Shengyong.

Department of Radiology, 266th Hospital PLA Cheng De 067000

ABSTRACT: Purpose: To understand the effect of ligustrazine on preventing the thrombosis after percutaneous transluminal angioplasty (PTA). Materials and Methods: Dogs models (n = 10) with experimental renal arterial stenosis were selected and randomly divided into control and experimental groups with 5 dogs for each. Experimental group dogs were injected ligustrazine (40mg/kg) 15 days before PTRA. Peripheral blood samples were collected before received drug, before and 4 hours after PTRA in the experiment group; before and 4 hours after PTRA in the control group. Plasma concentrations of thromboxane B₂ (TXB₂) and 6-keto-PGF_{1α} were determined by radioimmunoassay. Rates of platelet aggregation were also determined by ADP-induced. All dogs were killed 4 hours after PTRA. Renal arteries were removed before killing. The thrombus volume at PTRA sites were measured. Results: Ligustrazine might significantly inhibit platelet aggregation, decrease TXA₂ produced by platelet and increase PGI₂ synthesized in the blood vessel. Therefore, ligustrazine might significantly inhibit thrombosis at the PTRA sites. It Suggests that Ligustrazine could be an effective drug for preventing restenosis of thromboses after PTA.

Key words: Angioplasty, Transluminal Ligustrazine Thrombus

血管成形术 (PTA) 后再狭窄的机制及有效的防治措施一直是血管性疾病介入治疗研究中的重点。本研究利用犬肾动脉狭窄模型观察了

中药川芎嗪对 PTRA 后血栓形成的影响。

材料与方法

作者单位:067000 承德解放军第二六六医院(梁俊生);天津医科大学总医院放射科(贺能树 吴胜勇)

一、动物分组、狭窄模型制作和血管成形术

10 条杂种犬, 体重 18 ~ 26kg, 雌雄不限, 随机分为对照组和实验组, 每组 5 条。肾动脉狭窄模型制作采用 Collins 法。术后 1 ~ 2 周数字减影血管造影 (DSA) 证实形成狭窄, 6 ~ 8 周后行肾动脉成形术 (PTRA)。

二、给药方法和标本采集制备

实验组犬于术前 15 日始静滴川芎嗪 (北京第四制药厂, 批号 950656), 40mg/kg, 每日一次。实验组于给药前、PTRA 前及术后 4 小时, 对照组 PTRA 前及术后 4 小时分别取外周静脉血, 作血小板聚集、血栓素 B_2 (TXB₂) 和 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-酮-PGF_{1 α}) 测定。所有犬均在 PTRA 后 4 小时处死。处死前切取成形肾动脉, 放入 10% 福尔马林液中固定。将用福尔马林液固定后的肾动脉常规石蜡包埋, 做横断次连续切片, 每一标本切取 120 ~ 140 张切片。

三、定量测试方法

血小板聚集测定采用比浊法, ADP 诱导。TXB₂ 和 6-酮-PGF_{1 α} 测定采用放射免疫分析法, 放免试剂盒从解放军总医院购得。血栓体积测量, 将光镜切片经摄像镜头与 AST/486 计算机相连, 利用 MIAS-300 图像分析软件 (图像版: 美国图像公司的 PCvision 85Plus), 依次测出每

张切片肾动脉腔内的血栓面积, 取其平均值。再用血栓面积 \times 3mm (通过测量 DSA 像片, 肾动脉狭窄长度基本相同, 约 3mm), 这样便可得到每一例的血栓体积。

四、统计学处理

数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用成组 t 检验。

结 果

一、实验组给药前后犬血小板聚集率、TXB₂ 和 6-酮-PGF_{1 α} 的变化见表 1。

表 1 实验组给药前后犬血小板聚集率、TXB₂ 和 6-酮-PGF_{1 α} (ng/L) 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

	血小板聚集率 (%)	TXB ₂ (ng/L)	6-酮-PGF _{1α} (ng/L)
给药前	38.2 \pm 14.5	108.3 \pm 24.8	70.4 \pm 17.9
给药后	12.1 \pm 6.8*	71.2 \pm 17.8*	142.1 \pm 47.3*

注: 给药前后自身比较 * $P < 0.05$

二、对照组和实验组 PTRA 前后血小板聚集率、TXB₂ 和 6-酮-PGF_{1 α} 的变化及组间比较结果见表 2、3。

三、对照组和实验组 PTRA 局部血栓体积测量结果见附图。

表 2 PTRA 前后犬血小板聚集率 (%) 和 TXB₂、6-酮-PGF_{1 α} (ng/L) 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

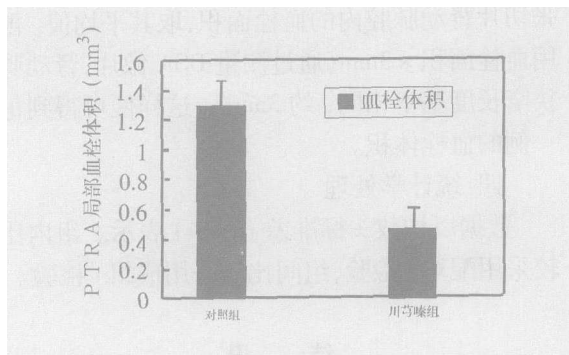
	对照组			实验组		
	血小板聚集率	TXB ₂	6-酮-PGF _{1α}	血小板聚集率	TXB ₂	6-酮-PGF _{1α}
PTRA 前	31.8 \pm 18.7	124.0 \pm 33.5	92.5 \pm 31.1	12.1 \pm 6.8	71.2 \pm 17.8	142.1 \pm 47.3
PTRA 后	49.8 \pm 24.6***	162.8 \pm 51.7**	59.9 \pm 23.8***	25.2 \pm 11.8*	80.7 \pm 20.1*	81.3 \pm 18.4*

注: PTRA 前后自身比较 * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.005$

表 3 PTRA 前后组间犬血小板聚集率 (%) 和 TXB₂、6-酮-PGF_{1 α} (ng/L) 的结果分析 ($\bar{x} \pm s$)

	血小板聚集率		TXB ₂		6-酮-PGF _{1α}	
	PTRA 前	PTRA 后	PTRA 前	PTRA 后	PTRA 前	PTRA 后
PTRA 前	31.8 \pm 18.7	49.8 \pm 24.6	124.0 \pm 33.5	162.8 \pm 51.7	92.5 \pm 31.1	50.9 \pm 23.8
PTRA 后	12.1 \pm 6.8*	25.2 \pm 11.8*	71.2 \pm 17.8**	80.7 \pm 20.1**	142.1 \pm 47.3**	81.3 \pm 18.4**

注: 实验组与对照组比较 * $P > 0.05$, ** $P < 0.01$



附图: PTR A 局部血栓体积结果分析, 两组比较 $P < 0.01$

讨 论

血栓素 A_2 - 前列环素 I_2 (TXA_2 - $PG I_2$) 平衡是维持正常止血和血管内环境稳定不可缺少的基本因素。许多疾病的发生发展都与 TXA_2 - $PG I_2$ 失衡有关, 如动静脉血栓形成, 动脉粥样硬化等^[1]。 $PG I_2$ 主要由血管内皮细胞合成, 该物质极不稳定, 在 $37^\circ C$ 条件下半衰期仅 2~3 分钟, 之后便迅速转变为稳定而无活性的 6-酮- $PGF_{1\alpha}$ 。 TXA_2 由血小板合成释放, 亦极不稳定, 半衰期约 30 秒, 很快转变为稳定无活性的终产物 TXB_2 。因此, 通过检测它们的代谢产物 TXB_2 和 6-酮- $PGF_{1\alpha}$ 的含量, 基本上反映了 TXA_2 和 $PG I_2$ 的水平。 $PG I_2$ 是迄今为止发现的最强有力的抗血小板聚集剂, 并有抗血栓形成特性; 而 TXA_2 则是已知最强有力的血小板聚集剂, $TXA_2/PG I_2$ 比值升高是血小板聚集出现和血栓形成的主要原因。生理情况下, 由血管内皮细胞合成释放大量的 $PG I_2$, 使 TXA_2 - $PG I_2$ 平衡得以维持, 而阻止血小板聚集到血管壁上。当 PTA 引起血管损伤时, 血管壁合成释放 $PG I_2$ 减少, 血小板粘附、聚集于受损的内皮下, 大量释放 TXA_2 , 使 T/P 比值升高, 同时, TXA_2 又进一步加剧了血小板聚集, 最终导致 PTA 局部形成血栓, 严重的引起急性血管闭塞性再狭窄。

研究证实, 血管成形术所至血管内皮撕裂、

剥脱, 血小板粘附、聚集, 血小板活化, 血栓形成以及血管平滑肌细胞从中膜向内膜迁移并增生是 PTA 后再狭窄形成的主要机制^[2]。其中 PTA 后早期血小板粘附、聚集、活化和血栓形成不仅是引起急性血管闭塞的主要原因, 也是导致晚期平滑肌细胞增生性再狭窄的诱因之一^[3]。因此, 有效而成功地预防 PTA 后早期血栓形成对减少再狭窄发生率有着十分重要的意义。

川芎嗪, 即四甲基吡嗪 (Tetramethylpyrazine) 是从活血化淤中药川芎中提纯的有效成分^[4]。研究表明, 川芎嗪能解除血管平滑肌痉挛, 降低血粘度, 调节 TXA_2 - $PG I_2$ 平衡, 抗血小板聚集、抗血栓形成作用^[5,6,7]。川芎嗪抑制血小板聚集和血栓形成的作用机制可能与影响 TXA_2 - $PG I_2$ 平衡有关。川芎嗪通过影响血小板花生四烯酸代谢, 对血小板 TXA_2 样物质的生物合成及生物活性均有抑制作用^[6], 同时又促进血管内皮细胞产生 $PG I_2$ ^[7]。另外, 川芎嗪能使血小板内 Ca^{2+} 浓度降低^[8], 而阻断 Ca^{2+} 对血小板激活及前列环素代谢。本研究结果显示, 川芎嗪可显著抑制血小板聚集和 TXA_2 的产生, 增加血管内皮细胞合成释放 $PG I_2$; 实验组犬 PTR A 前后自身比较上述指标的变化则没有统计学差异。实验组 PTR A 局部血栓体积显著小于对照组。说明川芎嗪能显著削弱 PTA 对血小板聚集、 TXA_2 和 $PG I_2$ 的影响, 降低血小板的活化程度, 阻止 PTA 后血栓的形成。这为川芎嗪用于预防 PTA 后早期血栓闭塞性再狭窄提供了实验依据。

参考文献

1. Kritz H, Schmid P, Keiler A, et al. Isradipine increases vascular prostaglandin I_2 - formation while the thromboxane B_2 - synthesis is diminished. Thrombosis Research, 1995, 80: 483.

2. Anderso HV. Restenosis after coronary angio

(下转 222 页)

三、探索毒素导向治疗新剂型和给药新途径

早在 1900 年,德国药物学家 Ehrlich 就提出使药物定向导向靶细胞而提高药物治疗的专一性的设想。1975 年,单克隆抗体(McAb)的问世为定向治疗提供了大量可选用的载体,使其向实用阶段的目标大大前进了一步。然而,近年来的研究表明,免疫毒素所取得的成果远低于人们原先理想的期望值。原因是有些毒素或毒素片段虽然在体内或体外的实验中显示出对肿瘤组织很强的杀伤力,但一旦与 McAb 连接后则对肿瘤抗原作用明显减弱,或者没有细胞毒作用。为了解决这一问题,众多的科技工作者在毒素非特异性结合和免疫原性,载抗体和免疫连接物诸多方面进行研究,仍进展甚微。自肿瘤介入性治疗开展以后,特别是药物碘油乳化剂用于肝癌等实体性肿瘤栓塞化疗后,碘油在肿瘤内积聚的物理导向性得到了肯定。碘油可以全部积聚充填在肝癌供血动脉、癌血窦,甚至可以充填到引流静脉或肿瘤侵犯的门脉小分支中,所以利用碘油这个物理载体把蓖麻蛋白导向到肝癌内是完全可能的。本实验证明,蓖麻蛋白碘油乳化后不影响它的细胞毒性,于裸鼠肝

癌瘤内注射后达到了与蓖麻蛋白水剂和丝裂霉素相似的抑瘤效果。同时本实验也不需要进行免疫毒素制造的繁复生物工程,而是利用碘油的物理导向来实现使用毒素原药这一新剂型提供了一定的依据。当然,给药途径也由静脉点滴变成肿瘤内注射或肿瘤供血动脉的介入给药。由此可以开辟毒素治疗肝癌的新途径。

参考文献

1. 董生,肖湘生,陈庆华,等. 肝动脉注射羟基喜树碱明胶微球对大鼠移植性肝癌的疗效研究,中华放射学杂志,1996,1:45.
2. 詹金彪. 蓖麻毒素与肿瘤导向治疗. 实用肿瘤杂志,1989,1:58.
3. oystein Fodstad, gunnar Kualhein, aslak Godal, et al. Phase I study of the plant protein ricin. Cancer Research, 1984, 44, 862.
4. J. Michael Loard, Jynne L M Jon, Robertus. Ricin: structure, mode of action, and some current application. The FASEB Journal 1994, 8: 201.
5. 王义,吴孟超,张晓华. 肝动脉化疗栓塞的研究现状,国外医学外科学分册. 1991,5:257.

(上接 218 页)

plasty. Disease Month, 1993, 9: 617.

3. Hanasaki K, Nakano I, Arita H. Receptor mediated mitogenic effect of thromboxane A₂ in vascular smooth muscle cells. Biochem Pharmacol, 1990, 40: 2535.

4. 北京制药工业研究所. 川芎有效成分的研究. 中华医学杂志, 1977, 7: 420.

5. 宫伟星. 川芎嗪心血管药理的研究进展. 中国医院药学杂志, 1990, 10: 511.

6. 兰桂芬,孙骏骑,常燕来,等. 川芎嗪对血小板血栓素 A₂ 的生物合成及其生物活性的影响. 北京第二医学院学报, 1980, 1: 50.

7. 何红兵,仲剑平,叶必远. 川芎嗪促进静脉内皮细胞产生前列环素的研究. 中华实验外科杂志, 1990, 7: 163.

8. 王玉良,巴彦坤. 川芎嗪对心血管组织的药理和电生理作用——一种新的钙拮抗剂. 中西医结合杂志, 1985, 5: 291.