

· 药理 ·

## 噻氯匹啉对血小板聚集功能的抑制作用研究

谢梅林 朱路佳 赵雪英 肖东 钱曾年 顾振伦

(苏州医学院药理学教研室, 苏州 215007)

**摘要** 观察了噻氯匹啉(TP)对血小板聚集的影响, 结果表明在体外可显著抑制ADP、花生四烯酸和凝血酶诱导的大鼠或人血小板聚集, 其 $IC_{50}$ 分别为1.035、1.047和0.092 mmol/L, 在体内连续给药(TP, 50—200 mg/kg·d<sup>-1</sup>) 7 d可抑制ADP和凝血酶诱导的大鼠血小板聚集, 提示TP是一个较强的血小板聚集抑制剂。

**关键词** 血小板 噻氯匹啉 ADP 花生四烯酸 凝血酶

噻氯匹啉(Ticlopidine, TP)是由Maffrand等人<sup>[1]</sup>研究合成的新型抗血栓药, 在临床上主要用于心脑血管疾病和糖尿病等, 以抑制血小板的聚集<sup>[2,3]</sup>, 国产TP首先由江苏省连云港制药厂仿制成功。我们对其在体内外抑制血小板聚集的作用作了研究, 现报道如下。

### 实验材料

TP, 连云港制药厂生产提供, 临用时用生理盐水配至所需浓度; ADP, 中科院上海生化所产品; 凝血酶, 上海医科大学华山医院研制; 花生四烯酸为Fluka产品; 其他试剂均为国产分析纯; 人全血由苏州市中心血库提供; wistar大鼠, 体重为200~250 g, 雌雄兼有, 由苏州医学院实验动物中心繁殖提供, 智能血液凝聚仪(TYXN-91), 上海通用机电技术研究所研制。

### 实验方法与结果

#### 1 TP对ADP、花生四烯酸及凝血酶诱导血小板聚集的体外试验

按本室常法<sup>[4]</sup>制备血小板悬液或富血小板血浆(PRP), 用Born比浊法<sup>[5]</sup>加以改进测定血小板聚集。大鼠用戊巴比妥钠45 mg/kg腹腔注射麻醉, 腹主动脉取血。悬液于改良台氏液(1000 ml溶液含KCl 195 mg, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 212.5 mg, NaCl 8g,

CaCl<sub>2</sub> 144 mg, Tris 1.2g, 葡萄糖 1.0 g, 牛血清白蛋白2.5 g, pH 7.4)或PRP中的血小板数调整为 $3 \times 10^{11}$ /L。测定时, 在200  $\mu$ l血小板悬液或PRP中加入20  $\mu$ l药液, 轻轻摇匀, 37°C温育5 min后, 加入200  $\mu$ mol/L ADP 4  $\mu$ l, 10 U/ml凝血酶5  $\mu$ l或10 mg/ml花生四烯酸5  $\mu$ l后描记5 min血小板聚集曲线。测定结果按文献<sup>[6]</sup>计算血小板最大聚集率, 聚集抑制率按下式计算, 以抑制百分率为纵坐标, 不同的药物浓度为横坐标进行直线回归, 按直线回归方程计算抑制50%血小板聚集的相应药物浓度( $IC_{50}$ ), 并以此表示对血小板聚集影响的大小。

$$\text{血小板聚集抑制率(\%)} = \frac{\text{对照管最大聚集率} - \text{给药管最大聚集率}}{\text{对照管最大聚集率}} \times 100\%$$

实验结果显示, TP对ADP诱导大鼠血小板聚集具有明显的抑制作用(表1), 其 $IC_{50}$ 为1.035 mmol/L, 对花生四烯酸诱导的人血小板聚集也有显著的抑制作用(表2),  $IC_{50}$ 为1.047 mmol/L; 对凝血酶诱导的人血小板聚集则具有强烈的抑制作用(表3),  $IC_{50}$ 为92  $\mu$ mol/L。

#### 2 大鼠连续口服TP后对ADP和凝血酶诱导血小板聚集的影响

wistar大鼠40只, 体重为200~240 g, 雌雄各半, 随机分为4组, 每组10只, 第一组为生理盐水对照组, 第二至第四组分别为50、100和200 mg/

**表1 噻氯匹啉对ADP诱导大鼠血小板聚集的影响**

药物	剂量 (mmol/L)	n	最大聚集率 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )	聚集抑制率 (%)	IC <sub>50</sub> (mmol/L)
生理盐水	0	10	73.9 ± 10.4		
噻氯匹啉	0.5	10	60.6 ± 13.5**	18.0	
	1.0	10	40.8 ± 9.9***	44.8	1.035
	1.5	10	25.3 ± 8.7***	65.8	
	2.0	10	11.9 ± 7.2***	83.9	

与生理盐水组相比较\*\*\*P<0.05,\*\*\*P<0.01。

**表2 噻氯匹啉对花生四烯酸诱导人血小板聚集的影响**

药物	剂量 (mmol/L)	n	最大聚集率 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )	聚集抑制率 (%)	IC <sub>50</sub> (mmol/L)
生理盐水	0	10	75.2 ± 6.0		
噻氯匹啉	0.5	10	54.7 ± 6.2***	27.3	
	1.0	10	40.7 ± 4.5***	45.9	1.047
	1.5	10	30.1 ± 5.4***	60.0	
	2.0	10	19.5 ± 3.2***	74.1	

与生理盐水组相比较\*\*\*P<0.01。

**表4 大鼠连续7 d口服噻氯匹啉后对ADP或凝血酶诱导血小板聚集的影响**

组别	药物	剂量 (mg/kg)	ADP诱导的聚集		凝血酶诱导的聚集	
			最大聚集率 (%)	聚集抑制率 (%)	最大聚集率 (%)	聚集抑制率 (%)
1	生理盐水	0	73.7 ± 10.0		84.5 ± 13.9	
2	噻氯匹啉	50	56.5 ± 12.4***	23.3	59.5 ± 21.7***	29.6
3		100	40.0 ± 11.2***	45.7	47.5 ± 18.3***	43.8
4		200	30.9 ± 11.7***	58.1	28.3 ± 11.9***	66.5

n=10,  $\bar{x} \pm s$ , 与生理盐水组相比较\*\*\*P<0.01。

## 讨 论

本文研究结果表明, 国产 TP 在体外可抑制花生四烯酸、凝血酶及 ADP 诱导的人或大鼠血小板的聚集, 大鼠连续口服给药 7 d 也可抑制血小板对 ADP 和凝血酶诱导的聚集作用, 提示国产 TP 在体内对多种血小板聚集诱导剂均具有显著的抑制作用, 与国外文献报道的结果<sup>[7,8]</sup>相同, 而对凝血酶诱导的血小板聚集则有更强的抑制作用, 是一个较为理想的抗血小板药。

**表3 噻氯匹啉对凝血酶诱导人血小板聚集的影响**

药物	剂量 ( $\mu\text{mol/L}$ )	n	最大聚集率 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )	聚集抑制率 (%)	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )
生理盐水	0	10	80.5 ± 4.8		
噻氯匹啉	31.25	10	65.9 ± 6.1***	12.0	
	62.50	10	50.2 ± 8.7***	37.6	92.0
	125.0	10	30.0 ± 10.9***	62.7	
	250.0	10	14.2 ± 4.6***	82.4	

与生理盐水组相比较\*\*\*P<0.01。

kg TP 组, 每鼠分别以 10 ml/kg·d<sup>-1</sup> 灌胃, 连续 7 d, 在 d 7 给 TP 6h<sup>[7]</sup> 时用戊巴比妥钠 45 mg/kg ip 麻醉后, 由腹主动脉取血, 然后按前述方法进行制备 PRP 或血小板悬液, 于智能血液凝集仪上测定血小板的聚集性, 结果见表 4。

研究结果表明, 大鼠连续 7 d 口服 TP 后, 对 ADP 或凝血酶诱导的血小板聚集均有明显剂量依赖性抑制作用, 与其体外实验结果相一致。

## 参 考 文 献

- Maffrand JP, Eloys F. Synthèse de thienopyridines et de furopyridines d'interet therapeutique. Eur J Med Chem 1974; 9, 483-90
- Ugarte M, De Teresa E, Lorenz P, Marin CBS, Artaza M, Martin-Judez V, et al. Intracoronary platelet activation in ischemic heart disease: Effects of ticlopidine. Am Heart J 1985; 109: 738-43
- Arcau JC and Destors JM. Controlled clinical trial of ticlopidine in patients suff-

- ering from intermittent claudication. *Thromb Res* 1986, (suppl 6), 159
- 4 秦正红, 石琳. 槲皮素在试管内对血小板功能和膜脂质流动性的影响. *药理学报*, 1987, 22:491—4
- 5 Born G VR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962, 194, 927—8
- 6 包承鑫, 李家增, 陈炳献. 比浊法测定血小板聚集性. *中华血液学杂志*, 1980, 1, 225—8
- 7 Picard-Fraire C. Ticlopidine hydrochloride: relationship between dose, kinetics, plasma concentration and effect on platelet function. *Thromb Res* 1983, (suppl 4), 119—28
- 8 Ashida S and Abiko Y. Inhibition of platelet aggregation by a new agent, ticlopidine. *Thromb Haemost* 1978, 40, 542—50

收稿日期: 1995—09—14

## Abstracts in Brief

### Study on the Inhibitory Effect of Ticlopidine on Platelet Aggregation

Xie Mei-lin, Zhu Lu-jia, Zhao Xue-ying et al

(Dept. of Pharmacology, Suzhou Medical College, Suzhou 215007)

**Abstract** Effect of ticlopidine (TP) on platelet aggregation was observed, the results indicated that TP significantly inhibited ADP, arachidonic acid and thrombin-induced rat or human platelet aggregation *in vitro*, and the values of  $IC_{50}$  were 1.035 mmol/L, 1.047 mmol/L and 92  $\mu$ mol/L respectively. On the other hand, after treated orally for 7 days with TP (50—200 mg/kg · d) to rats, platelet aggregation induced by ADP or thrombin was also reduced in varying degrees. These results suggested that TP was a powerful inhibitor of platelet aggregation both *in vitro* and *in vivo*.

**Key words** blood platelets, ticlopidine, ADP, arachidonic, thrombin

(on page 1)