

盐酸丁咯地尔对家兔全血粘度、血小板聚集和红细胞压积的影响

杜宁 杨平¹ 戴德哉¹ 严汉英² (南京 210008 江苏省药品检验所;¹ 南京 210009 中国药科大学药理研究室;² 南京 210008 江苏省药物研究所)

摘要 目的:研究盐酸丁咯地尔对血液流变学的影响。方法:测定盐酸丁咯地尔静脉给药对全血粘度、血小板聚集率和红细胞压积的影响。结果:盐酸丁咯地尔 10 mg/kg 组可使全血粘度在高切变率 80S⁻¹ 时下降了 17.1%,在低切变率时下降 21.9%,血小板最大聚集率下降了 28.2%。结论:盐酸丁咯地尔能有效地改善血液流变指标。

关键词 盐酸丁咯地尔;血液流变学;全血粘度;血小板聚集;红细胞压积

Effects of buflomedil on blood viscosity, platelet aggregation and haematocrit

Du Ning(Du N), Yang Ping(Yang P), Dai Dezai(Dai DZ), *et al* (Jiangsu Institution of Drug Control , Nanjing 210008)

ABSTRACT OBJECTIVE: The effects of buflomedil on hemorrheology was studied. **METHOD:** We compared the change of blood Viscosity, platelet aggregation, haematocrit before and after treatment with drugs. **RESULTS:** Buflomedil reduced blood viscosity obviously, 17.1% in high shear rate(80S⁻¹) and 21.9% in low shear rate(20S⁻¹). It also inhibited platelet aggregation, the maximum ADP-induced platelet aggregation was reduced by 28.2%. **CONCLUSION:** These results suggested buflomedil was an effective agent to improve hemorrheology.

KEY WORDS buflomedil, hemorrheology, blood viscosity, platelet aggregation, haematocrit

盐酸丁咯地尔(Buflomedil·HCl)是具有多种药理学作用的血管活性剂。在国外已广泛应用于治疗外周和脑微循环障碍性疾病。近年来,随着生物流变学以及血液流变学的迅速发展,血液流变学指标的异常在心脑血管疾病中的地位,正受到越来越广泛的重视^[1-5]。本文以改善血液循环药阿司匹林为对照,研究了盐酸丁咯地尔对家兔血液流变学的影响。

1 材料和方法

1.1 动物

青紫蓝兔 32 只,体重 1.0~1.5kg[$X \pm S$, (1.2 ± 0.3)kg]雌雄不拘(中国药科大学动物中心)。

1.2 仪器与试剂

L-100 智能型血液粘度测定仪、DMA-4 型双通道聚集仪(上海医科大学仪器厂)。盐酸丁咯地尔(南京生命能科技开发公司,批号:950102);肝素(上海化学试剂站厂,批号:931032);ADP(上海伯奥生物科技分公司,批号:950511)。

1.3 方法

动物随机分成 4 组,每组 8 只。分别为正常对照组、盐酸丁咯地尔低剂量组和高剂量组、阿司匹林组。

1.3.1 全血粘度的测定 用 3%、40 mg/kg 的戊巴比妥钠溶液麻醉动物,股静脉插管取血,给药前后 0.5h 各 1 次,每次 4 ml,置于肝素抗凝管中,25℃条件下,在 80、60、40、30 和 20S⁻¹ 等不同的切变率下测定血液粘度^[6]。

1.3.2 血小板聚集率的测定 在硅化离心管中,加入 3.8% 的枸橼酸钠溶液 0.5 ml 和血样 4.5 ml,以 500 r/min 离心 5 min,吸取上层富血小板血浆 (PRP) 0.3 ml,再以 3000 r/min 离心 10 min,吸取上层贫血小板血浆 (PPP) 0.3 ml,测定对抗由 ADP 诱发的血小板聚集。

1.3.3 红细胞压积 毛细管法。

1.4 统计方法

测定值用 $X \pm S$ 表示。用配对 *t* 检验进行统计学处理。

2 结果

杜宁,23 岁。1996 年毕业于中国药科大学药物分析专业,药师

2.1 全血粘度

盐酸丁咯地尔的高剂量组降低全血粘度效果最显著,高切变率 $80S^{-1}$ 下,全血粘度降低了 17.1% ($P < 0.01$),低切变率 $20S^{-1}$ 下降低了 21.9% ($P < 0.01$),阿

表 1 盐酸丁咯地尔静脉给药对家兔全血粘度的影响

组 别	剂量/ $mg \cdot kg^{-1}$	切变速率/ S^{-1}				
		20	30	40	60	80
生理盐水前		6.1 ± 2.5	5.2 ± 1.7	4.7 ± 1.2	4.4 ± 1.0	4.0 ± 0.8
生理盐水后	2.5	6.0 ± 2.5	5.2 ± 1.5	4.6 ± 1.0	4.2 ± 0.8	4.2 ± 1.3
给药前		6.8 ± 0.9	5.6 ± 0.8	4.9 ± 0.7	4.6 ± 0.6	4.1 ± 0.5
Buf	5	$6.0 \pm 0.9^{*1}$	$5.0 \pm 0.6^{*1}$	4.4 ± 0.4	4.1 ± 0.4	3.9 ± 0.4
下降率/ %		11.8	10.7	10.2	10.9	4.9
给药前		6.4 ± 1.0	5.3 ± 0.8	4.7 ± 0.6	4.5 ± 0.4	4.1 ± 0.4
Buf	10	$5.0 \pm 0.9^{*2}$	$4.2 \pm 0.6^{*2}$	$3.9 \pm 0.4^{*2}$	$3.6 \pm 0.4^{*2}$	$3.4 \pm 0.3^{*2}$
下降率/ %		21.9	20.8	17.0	20.0	17.1
给药前		6.9 ± 1.3	5.8 ± 1.3	5.1 ± 1.0	4.6 ± 0.8	4.2 ± 0.7
Asp	2	$6.0 \pm 0.7^{*1}$	$4.7 \pm 0.4^{*1}$	$4.1 \pm 0.4^{*2}$	$3.8 \pm 0.3^{*2}$	$3.5 \pm 0.3^{*2}$
下降率/ %		13.0	19.0	19.6	17.4	16.7

注:与给药前相比, $^{*1} P < 0.05$, $^{*2} P < 0.01$

盐酸丁咯地尔的高剂量组使血小板聚集率明显降低,最大聚集率下降了 28.2% ,1 min 聚集率下降了 28.8% ,5 min 聚集率下降了 36.1% 。结果见表 2。

表 2 盐酸丁咯地尔静脉给药对家兔血小板聚集的影响

组 别	剂量/ $mg \cdot kg^{-1}$	最大聚集 率/ %	最大聚集时 间/ min	1 min 聚集 率/ %	5 min 聚集 率/ %
Buf	5	59 ± 16	1.8 ± 0.6	52 ± 18	$47 \pm 12^{*1}$
	10	$51 \pm 19^{*1}$	1.4 ± 0.4	$47 \pm 19^{*1}$	$39 \pm 14^{*2}$
Asp	2	$54 \pm 7^{*2}$	1.4 ± 0.4	$50 \pm 9^{*2}$	$42 \pm 8^{*2}$

注:与生理盐水组相比, $^{*1} P < 0.05$, $^{*2} P < 0.01$

2.3 红细胞压积

盐酸丁咯地尔的高剂量组和阿司匹林组对红细胞压积的降低作用相近,均十分显著,大约由 38% 降至 35% 。结果见表 3。可能是红细胞减少或血液液体成分增加,具体机理有待于深入研究。

3 讨 论

缺血性心脑血管疾病的发生发展常与血流量和血粘度有关,粘度升高将导致血流在血管内运行阻力增加,血流减慢或淤滞,形成血栓,产生梗塞^[7]。血液流变学指标不仅可以反映血液结构功能的变化,也显示了血管和心脏的功能状况,因此,深入研究血液流变学指标,也为我们开发心脑血管药物提供了新思路。

实验表明,盐酸丁咯地尔对血液流变学有显著的

阿司匹林组在高切变率 $80S^{-1}$ 和低切变率 $20S^{-1}$ 下分别降低了 16.7% ($P < 0.01$) 和 13.0% ($P < 0.05$)。结果见表 1。

2.2 血小板聚集

表 3 盐酸丁咯地尔静脉给药对家兔红细胞压积的影响

组 别	剂量/ $mg \cdot kg^{-1}$	红细胞压积/ %	
		给药前	给药后
给药前		37.8 ± 2.0	36.7 ± 2.9
Buf	5	37.8 ± 2.6	36.2 ± 2.8
	10	38.3 ± 1.1	$35.2 \pm 1.8^{*}$
Asp	2	38.2 ± 2.6	35.1 ± 2.6

注:与给药前相比, $^{*} P < 0.01$

影响,它能显著降低全血粘度和红细胞压积,抑制血小板聚集。血液粘度是血液流变学中最重要指标,它主要受以下各因素的影响:①血浆粘度^[8];②血细胞的聚集性;③血细胞的大小、形态^[9];④血细胞压积;⑤血细胞的变形能力。血液作为非牛顿流体,在低切变率下,粘度受红细胞压积和聚集性等因素影响。在高切变率下,主要取决于红细胞的变形能力,而盐酸丁咯地尔在高低切变率下均有显著降低血液粘度的作用。Lowe 等人的研究表明,盐酸丁咯地尔抑制血栓的形成。我们的研究表明它能有效地抑制血小板的聚集,而在动脉血栓的形成过程中,血小板聚集是起始步骤,这可能正是丁咯地尔抗血栓机理之一。盐酸丁咯地尔可以改善血液流变学指标,降低血液粘度,抑制血小板聚集,从而对于治疗外周及脑循环障碍,有着良好的开发前景^[10]。

参考文献

- 1 Pola P, Folre R, Tondi P, *et al*. Pheological activity of propionyl L-carnitine. *Drugs Exp Clinires*, 1991, 17(3): 191.
- 2 Kato T, Yoneda S, Kako T, *et al*. Effect of nifedipine on oxygen delivery in patients with angina pectoris: relation between blood viscosity and hematocris. *J Chin Pharmacol*, 1991, 31(6): 518.
- 3 Kubota K, Chin M, Mitsuhashi H. Blood viscosity measurement for screening of affecting blood circulation. *J Pharmacobiodyn*, 1991, 14(2): 107.
- 4 Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, *et al*. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*, 1991, 83(3): 836.
- 5 于世鹏,李士玉,梁衍舜.急性心肌梗塞的血液流变学变化及其与病情的关系. *中国循环杂志*, 1993, 8(2): 70.
- 6 翁可,郭学勤,梁子钧.头端延髓腹外侧区注射 5-羟色胺对应激性高血粘度及血压升高的影响. *生理学报*, 1992, 44(3): 244.
- 7 杨平,王小雷,戴德哉,等.脉络宁注射液对缺血性脑损伤的保护作用. *中国临床药学杂志*, 1998, (6): 242.
- 8 Lowe GDO. Blood viscosity, lipoproteins, and cardiovascular risk. *Circulation*, 1992, 85(6): 2329.
- 9 Lowe GDO, Fowkes FGR, Dawes J, *et al*. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and normal population in the edinburgh artery study. *Circulation*, 1993, 87(6): 1915.
- 10 徐文方,冷启新,焦波.丁咯地尔对兔的体内外药效学研究. *中国药理学通报*, 1996, 12(2): 158.

收稿日期:1998-11-25