

苯扎贝特对体内外血小板聚集凝血噁烷 B₂ 及环腺苷酸的影响^①

尹松梅 马丽萍 徐立卓 冯坚红

(中山医科大学逸仙纪念医院内科; 广州, 510120)

摘要 目的: 研究苯氧芳酸类降脂药苯扎贝特(bezafibrate)对血小板功能的影响。方法: 分别在体内、外观察 28 例高胆固醇血症(HC)患者血小板聚集试验(PAgT)、凝血噁烷 B₂(TXB₂)及环腺苷酸(cAMP)在苯扎贝特作用前后的含量变化, 并与 10 例健康体检者对照。结果: 口服苯扎贝特 8 周, 血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-Ch)水平下降, PAgT、血小板 TXB₂ 及 cAMP 含量无改变; 不同浓度的苯扎贝特(6.9 μmol·L⁻¹, 69 μmol·L⁻¹)在体外对上述血小板功能指标无影响。结论: 苯扎贝特在体内、外未发现有抗血小板的作用。

关键词 苯扎贝特/治疗应用; 高胆固醇血症/治疗; 血小板聚集/药物作用; 凝血噁烷 B₂/血液; 环腺苷酸/血液

中图分类号 R 589.2; 543.3

EFFECT OF BEZAFIBRATE ON PLATELET AGGREGATION AND PLATELET TXB₂ AND cAMP *IN VITRO* AND *VIVO*

Yin Songmei Ma Liping Xu Lizhuo Feng Jianhong

(Department of Internal Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

Abstract Objective: To assess the effects of bezafibrate on platelet function *in vitro* and *in vivo*. **Methods:** Sample was obtained from 28 patients with hypercholesterolemia(HC) and 10 healthy volunteers. Platelet aggregation (PAgT) and thromboxane B₂(TXB₂) and cAMP in platelets were studied before and after treatment with bezafibrate. **Results:** ①increased ADP-induced PAgT and thromboxane B₂(TXB₂) in platelets in HC and cAMP in platelets were not changed by bezafibrate in two concentration (6.9 μmol·L⁻¹, 69 μmol·L⁻¹) *in vitro*. ②no effect was found on PAgT and TXB₂ in platelets while blood cholesterol and cAMP in platelets were reduced after 8 weeks treatment with bezafibrate *in vivo*. **Conclusion:** Bezafibrate has no direct effect on platelet and can not improve the increased platelet reaction in HC.

Subject headings bezafibrate/therapeutic use; hypercholesterolemia/therapy; platelet aggregation/drug effects; thromboxane B₂/blood; cyclic AMP/blood

高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HC)和血小板高反应性是导致冠心病和其它动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)性血管疾病的主要危险因素。已有报道^[1], 应用降脂药降低血胆固醇的同时, 增高的血小板活性也随之下降, 为此有人把降脂药列

入抗血小板类药物, 但是这种观点和倾向, 尚未能取得一致。我们通过体内、外实验, 观察苯氧芳酸类降脂药苯扎贝特(bezafibrate)对血小板聚集试验(PAgT)、血小板凝血噁烷 B₂(TXB₂)及环腺苷酸(cAMP)含量的影响, 探讨该药干预 AS 的可能性。

^①广东省自然科学基金资助课题

1 材料和方法

1.1 病例选择

HC 组 28 例, 其中男 11 例, 女 17 例, 为本院门诊病人, 平均年龄 57 岁。2 次血清总胆固醇(TC) $\geq 6.24 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和(或)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-Ch) $\geq 4.16 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 临床上排除继发性 HC, 近 2 月无高血压、急性心肌梗塞、心绞痛和缺血性脑血管病; 至少 1 月内未用过降脂药、抗血小板药和钙拮抗剂。正常组 10 例, 其中男 5 例, 女 5 例, 为本院健康体检者, 平均年龄 51 岁。2 周内未服用任何药物。

1.2 试剂与药品

腺苷二磷酸(ADP)、花生四烯酸系 Sigma 公司产品; 苯扎贝特标准品(0.1 mol/L NaOH 稀释)和片剂(400 mg/片)由西德柏林—曼海姆有限公司提供; 阿司匹林(aspirin)标准品由东莞石龙制药厂提供; 潘生丁(persantin)针剂由上海天丰药厂生产; TXB₂ 放免药盒由中国军事科学院生产; cAMP 放免药盒由上海第二医科大学生产。

1.3 实验设计与方法

1.3.1 体外实验 分别从正常人和 HC 患者肘静脉取血 6 mL, 制备富含血小板血浆 (PRP) 和血小

板悬液分为空白对照、低浓度苯扎贝特(6.9 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、高浓度苯扎贝特(69.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、阿司匹林(10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)和潘生丁(10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)5 个组进行测定。

1.3.2 体内试验 晚饭后口服苯扎贝特 400 mg, 疗程 8 周, 期间保持原来的饮食习惯。分别于服药前、服药 4 周和 8 周抽血检测。

1.3.3 PAgT、血小板 TXB₂ 和 cAMP 的测定 方法同文献^[2], 包括血小板最大聚集率[M_p (PAgT-Max)/%], 血小板凝血³恶烷 B₂ 含量[m (TXB₂)/ag] 和环腺苷酸含量[n (cAMP)/zmol]。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。单剂药物作用前后采用配对 t 检验, 不同浓度药物作用前后采用随机区组方差分析。

2 结果

2.1 体外实验

正常组及 HC 组, 不同浓度的苯扎贝特(6.9 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 69.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)对 PAgT-Max、血小板 TXB₂ 及 cAMP 含量的改变无统计学意义; 阳性对照药阿司匹林降低 PAgT-Max、血小板 TXB₂, 潘生丁降低 PAgT-Max 和增高血小板 cAMP。(表 1)

表 1 苯扎贝特在体外对血小板功能的影响

Table 1 Effect of bezafibrate on platelet function in vitro

$c_B / \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	Contrast group($n = 10$)			HC group($n = 28$)		
	M_p (PAgT-Max)/%	m (TXB ₂)/ag	n (cAMP)/zmol	M_p (PAgT-Max)/%	m (TXB ₂)/ag	n (cAMP)/zmol
0	58.01 ± 23.58	1.03 ± 0.54	4.39 ± 2.3	78.53 ± 16.02	1.75 ± 1.25	5.34 ± 2.78
c (Bezafibrate)						
6.9	61.51 ± 24.13	1.01 ± 0.59	4.9 ± 2.01	82.60 ± 21.09	1.64 ± 1.01	5.06 ± 2.61
69.0	57.23 ± 19.62	1.01 ± 0.73	4.4 ± 1.64	82.30 ± 17.11	1.92 ± 1.41	4.9 ± 2.64
c (Aspirin)						
10	44.09 ± 26.83 ¹⁾	0.77 ± 0.59 ¹⁾	—	58.76 ± 16.53 ²⁾	1.21 ± 0.78 ¹⁾	0.0 — ³⁾
c (Persantin)						
10	48.46 ± 20.13 ²⁾	—	5.02 ± 2.17 ²⁾	63.34 ± 19.02 ²⁾	—	5.84 ± 3.06 ¹⁾

1) $P < 0.05$ vs 0(untreated patients values); 2) $P < 0.01$ vs 0 (unrated patients values); 3) All “—” represent non-tested

2.2 体内试验

口服苯扎贝特 4 周、8 周后复查, 血清胆固醇

水平下降, 血小板 cAMP 亦较治疗前下降, 而血小板 TXB₂ 及 PAgT-Max 的变化无统计学意义。(表 2)

表2 苯扎贝特治疗前后血脂和血小板功能的变化

Table 2 Changes of blood lipids and platelet functions before and after bezafibrate treatment

	Untreated	Treated	
		4 weeks	8 weeks
c_B (TC)/ (mmol ^o L ⁻¹)	7.98 ± 1.94	6.6 ± 1.63 ¹⁾	6.9 ± 1.54 ¹⁾
c_B (LDL-Ch)/ (mmol ^o L ⁻¹)	5.48 ± 1.04	4.25 ± 1.07 ¹⁾	4.34 ± 1.04 ¹⁾
c_B (HDL-Ch)/ (mmol ^o L ⁻¹)	1.02 ± 0.12	1.05 ± 0.13	1.08 ± 0.11
c_B (TG)/ (mmol ^o L ⁻¹)	1.66 ± 0.97	1.75 ± 1.40	2.15 ± 1.73
$M_{P(PAGT-MAX)}$ (%)	72.53 ± 15.11	66.65 ± 18.67	64.44 ± 21.58
m (TXB ₂)/ ag	2.11 ± 1.87	3.09 ± 2.03	2.59 ± 2.07
m (cAMP)/ zmol	4.83 ± 2.90	2.78 ± 1.59 ¹⁾	3.32 ± 1.069 ¹⁾

1) $P < 0.05$ vs untreated patients

3 讨论

近几年,随着强效降脂药的不断问世,大规模AS消退试验及降脂药在降低冠心病发病率、死亡率方面的前瞻性研究日益扩大和完善,明确了降胆固醇治疗对AS病变的转归、斑块的消退有积极的作用^[3]。血小板活性增高作为血栓形成主要因素之一,降脂药对它的影响如何并不清楚。

早在70年代,有人发现^[4]苯氧芳酸类降脂药氯贝丁酯(clofibrate)具有抑制血小板聚集功能的作用。以后,对另一种苯氧芳酸类降脂药吉非贝特(gemfibrate)的研究^[5]显示,该药增加血小板计数和血小板TXB₂的含量,使血小板聚集功能增强。近年来pazzacconi F^[6]研究这类药物的新型制剂苯扎贝特时发现,它在降低血脂尤其是降低血甘油三酯(TG)的同时,可降低由胶原诱导的血小板聚集功能,对血浆TXB₂无影响,这个结果提示它具有部分抗血小板功效。本研究发现HC患者口服苯扎贝特8周,降胆固醇效果明显,但血小板TXB₂、PAG_T无变化,血小板cAMP下降。在体外药物抑制实验中,药物最小浓度是以体内试验(400 mg,每天1次)平均血浆药物浓度设置的,同时选择潘生丁(抑制磷酸二酯酶,cAMP升高)和阿司匹林(抑制花生四烯酸代谢中的环氧化酶,引起TXA₂减少)作为阳性对照^[7]。实验中采用洗涤后血小板,排除了血浆脂质的影响,可以观察药物在不受血脂水平以及体内血栓形成诸因素,如血管内皮、抗凝及纤溶系统的干扰下对血小板的作用,结果发现不同浓度的苯扎贝特在体外对PAG_T、血小板TXB₂及cAMP无影响。这种体内、体外试验结果的一致性,说明苯扎贝特可能无直接抗血小板作用,在体

内TC及LDL-Ch降低后未能逆转血小板的高反应性,甚至使血小板cAMP降低,不能排除使血小板反应性增高的可能,与文献报道不符。原因可能是多方面的,其中pazzacconi F以高TG患者为研究对象,而本文以高HC患者为研究对象,不同的血脂环境引起血小板反应性环节不同,推测前者的结果可能是TG下降后的继发性改变。

本研究结果为临床实际工作中选用苯扎贝特治疗高脂血症,尤其是有明确血栓倾向的患者,是否需合用阿司匹林提供了合理的依据,有利于进行个体化治疗。

参 考 文 献

- 1 Tremoli E, Cillis S, Maderna P, *et al*. Hypercholesterolemia and platelet. *Semin in Thromb Hemost*. 1993, 19(2): 115
- 2 徐立卓, 马丽萍, 尹松梅, 等. 普伐他汀在体外对血小板聚集和血小板TXB₂、cAMP含量的影响. *中山医科大学学报*, 1996, 17(suppl): 16
- 3 Byington RP, Jukema JW, Salonen J, *et al*. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical pravastatin atherosclerosis intervention program. *Circulation*, 1995, 92(9): 2419
- 4 Angelina C, Carvalho A, Robert W, *et al*. Clofibrate reversal of platelet hypersensitivity in hyperbeta-lipoproteinemia. *Circulation*, 1974, 50(9): 570
- 5 Broijersen A, Eriksson M, Angelin B, *et al*. Gemfibrozil enhances platelet activity in patients with combined hyperliproteinemia. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol*, 1995, 15(1): 121
- 6 Pazzacconi F, Mannucci L, Massoni L, *et al*. Bezafibrate lowers plasma lipids, fibrinogen and platelet aggregability in hypertriglyceridaemia. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992, 43(3): 219
- 7 Persantin-Aspirin Reinfusion Study Research Group. Persantin and aspirin in coronary heart disease. *Circulation*, 1980, 62(3): 449

(1997-05-06 收稿 1998-01-08 修回)