

• 系統編號	RG9010-0077		
• 計畫中文名稱	吳茱萸之 Rutaecarpine 和川芎之 TMPZ 活體抗血栓作用之評估及其個別作用機轉之探討		
• 計畫英文名稱	In Vitro and in Vivo Antithrombotic Effect of Rutaecarpine and Tmpz		
• 主管機關	行政院衛生署	• 計畫編號	CCMP88-RD-027
• 執行機構	台北醫學院醫學研究所		
• 本期期間	8707 ~ 8806		
• 報告頁數	23 頁	• 使用語言	中文
• 研究人員	李承融；許準榕；Joen-Rong, Sheu		
• 中文關鍵字	吳茱萸次鹼；川芎；抗血小板活性；鈣離子；四甲基@@@		
• 英文關鍵字	Rutaecarpine；Ligustici rhizoma；Antiplatelet activity；Calcium ion；Tetramethylpyrazine		
• 中文摘要	<p>在傳統中醫藥裡，吳茱萸在古老中國時已用它未成熟的乾燥果實來治療一些腸胃道方面的疾病：如腹部疼痛，痢疾（Dysentery）及分娩後引起的大量出血（Postpartum）、頭痛（Headache）和月經異常停止（Amenorrhea）等。由川芎中所萃取之有效生物鹼 Tetramethylpyrazine（TMPZ），可促進血液循環及減緩疼痛。TMPZ 早期源自於 Bacillus Sultitis 的代謝物，且它的萃取、純化和結構已於 1977 年被確立。在中國大陸，一般用於治療急性腦血管疾病，TMPZ（40-120mg/day）以 i.v.注射體內 1-3 星期後，約有 90% 的病患有明顯的改善 Myodynamic 和吞噬困難。在人類的血小板懸浮液中，TMPZ 以劑量的相關性（0.5-1.5mM），隨著劑量的增加而明顯的抑制血小板凝集反應。TMPZ 可明顯的抑制由 Collagen（5μg/ml），Prostaglandin endoperoxide analogue compound U46619（1μM）所引起的凝集反應。TMPZ 抑制 ATP（20μM），Collagen（5μg/ml）及 U46619（1μM）所誘發的凝集反應，其 IC/sub 50/分別為 0.8，1.2 和 1.3（mM）。因此利用螢光劑（Fura-2am）標定到血小板細胞內，再用 collagen 來活化血小板細胞內的鈣離子。由實驗結果顯示，在加入 collagen（5μg/ml）後可明顯的使血小板細胞內的鈣離子由 30.5±1.4 增加到 221.4±8.5（nM）。而這種明顯的鈣離子增加可明顯的被 TMPZ 所抑制。另一方面，由實驗結果顯示，未活化的血小板，其細胞內的 cyclic GMP 含量很低（7.98±0.49pmol/10/sup 9/ platelets），在投入 Nitroglycerin（200μM）後，可明顯促使細胞內 cyclic GMP 濃度的增加（33.52±1.93pmol/10/sup 9/ cells）；另一方面，由實驗結果顯示 TMPZ 在 50-200μM 的濃度範圍內可明顯的增加細胞內 cycle GMP 的產生。再者，在 50-200μM 的 TMPZ 存在下，血小板細胞內 Nitrate 的量有明顯的增加（50μM，32.16±2.15；100μM，25.37±1.19；200μM，32.24±1.52）。由以上的實驗結果顯示，TMPZ 抑制血小板凝集反應可能是經由活化 NO，至於更詳細的作用機轉則需進一步再探討。Rutaecarpine 之前已被我們証實亦具有抑制血小板凝集反應的作用；本計畫發現，Rutaecarpine 可明顯的降低小白鼠的死亡率。由本實驗結果顯示，Rutaecarpine 的確可抑制 ADP 引起的急性肺栓塞反應。在 Rutaecarpine 對大白鼠腸繫膜動脈出血時間的影響方</p>		

面，發現在投與 Rutaecarpine(25 和 50 μ g/g)的劑量後，會明顯延長 Rutaecarpine 對大白鼠腸繫膜動脈的出血時間。由此結果證實 Rutaecarpine 的確在活體內具有明顯抗血栓活性。

Tetramethylpyrazine (TMPZ) is the active ingredient of a Chinese herbal medicine. In this study, TMPZ was tested for its antiplatelet activities in human platelet suspensions. In human platelets, TMPZ (0.5-1.5mM) dose-dependently inhibited platelet aggregation induced by a variety of agonists (i.e., ADP, collagen and U46619). In addition, TMPZ also dose-dependently inhibited the intracellular free Ca²⁺ rise of Fura 2-AM loaded platelets stimulated by collagen (5 μ g/ml). Furthermore, TMPZ (50-200 μ M) significantly increased production of nitrate and cyclic GMP in human platelets within a 15-min incubation period. These results show that TMPZ stimulates nitric oxide production in human platelets. Furthermore, we also found that rutaecarpine was also effective in reducing the mortality of ADP-induced acute pulmonary thromboembolism in mice when administered intravenously at doses of 25 and 50 μ g/g. In addition, intravenous injection of rutaecarpine significantly prolonged bleeding time as compared with normal saline in severed mesenteric arteries of rats. These results indicate that rutaecarpine is a potent antithrombotic agent in in vivo.

- 英文摘要