

• 综述 •

血栓素 A_2 —前列腺环素的平衡 调节与活血化瘀

中国中医研究院西苑医院基础医学研究室 吴余升 张 洪

前列腺素(PGs)是一类 20 碳不饱和脂肪酸,是一类局部激素,是高效能的生物活性物质,与多种生理、病理过程密切相关。特别是 1975 年瑞典科学家Hamborg和Samuelsson发现了血栓素 A_2 (以下简称TXA $_2$)和 1976 年英国科学家Vane发现了前列腺环素(以下简称PGI $_2$)⁽¹⁾以后,前列腺素与血凝及血栓关系的研究空前活跃,取得了可喜的进展。

现在人们已经知道在血小板内花生四烯酸(AA)主要形成TXA $_2$,它是一种强有力的血小板聚集剂,有强的促血凝作用。同时也是一种血管收缩物质,其在体内的半衰期为30秒左右。在血管内皮,花生四烯酸则形成另一种物质—PGI $_2$,它是一种强有力的血小板聚集的抑制剂,也是一种有效的扩张血管的物质,体内半衰期为2分钟左右。TXA $_2$ 和PGI $_2$ 都是不稳定的花生四烯酸代谢产物,它们的共同前体都是从细胞膜内释放的花生四烯酸,它们的生物活性很强但作用完全相反。这样,在体内就形成了一种精巧的分子调节系统:“TXA $_2$ —PGI $_2$ ”平衡调节系统⁽²⁾。它在维持血管壁的完整性和内环境的稳定方面有重要作用,对调节血小板功能和血管张力有重要作用,对凝血和血栓形成过程有重要影响。“调为适,不调则病”,当PGI $_2$ —TXA $_2$ 的平衡失调后即产生病理变化,当PGI $_2$ 生成减少、TXA $_2$ 生成增加,或两种情况同时存在时,则出现血栓倾向:如糖尿病、高脂血症、动脉硬化患者、动静脉血栓病以及中医瘀证等。因此,TXA $_2$ —PGI $_2$ 平衡调节的研究,不仅对心血管病的防治十分重要,对中医瘀证,中医活血化瘀治则的研究,活血化瘀药作用机理的研究都有重要意义。

一、TXA $_2$ —PGI $_2$ 平衡调节对血小板功能的影响

前列腺素与血小板功能的关系是近10多年来前列腺素基础研究的重要课题。很多前列腺素对血小板功能有影响。对血小板聚集功能有影响的PGs共有两类:增加聚集的和抑制聚集的,其作用强度的次序如下。

增强血小板聚集的: TXA $_2$ >PGG $_2$ >PGH $_2$ >PGE $_2$;

抑制血小板聚集的: PGI $_2$ >PGD $_2$ >PGE $_1$ 。

目前认为TXA $_2$ 和PGI $_2$ 比其他PGs对血小板功能影

响更大。将花生四烯酸(以下简称AA)加入富血小板血浆,或将血小板微粒体与AA共同保温,可导致TXA $_2$ 的合成,引起血小板聚集。实验表明AA本身不能引起血小板聚集,仅当AA转化成内过氧化物和TXA $_2$ 时才引起聚集。有人报道,当AA加入经阿司匹林处理的富血小板血浆则不引起血小板聚集。这是因为阿司匹林是环氧化酶抑制剂,它能乙酰化酶的活性中心使酶失活,从而阻碍了AA的代谢转化,阻碍了PGG $_2$ 、PGH $_2$ 和TXA $_2$ 的形成⁽³⁾。

ADP和TXA $_2$ 在血小板膜上可能有不同的受体位点,ADP和TXA $_2$ 在诱导血小板聚集中有协同作用。ADP在纤维蛋白原存在的条件下能引起血小板聚集和TXA $_2$ 的合成。TXA $_2$ 通过反馈作用又促进血小板释放更多的ADP,加重血小板聚集。

PGI $_2$ 是生理性抗血小板聚集物,是TXA $_2$ 的拮抗物。在体内,由于血管内皮细胞能不断地合成PGI $_2$,并立即释放到血循环中,故能阻止血小板的粘附与聚集。PGI $_2$ 可能就是健康血管壁抗血栓功能的生化机理之一。PGI $_2$ 有强大的抑制血小板聚集的作用,作用强度比腺嘌呤核苷强1000倍,比PGE $_1$ 大40倍,比PGD $_2$ 大10倍。PGI $_2$ 抑制血小板聚集的机理是与血小板膜受体结合激活腺苷酸环化酶,它是最强的激活剂,且作用时间久。这样引起cAMP增加,还能促进血小板内Ca的贮存,抑制血小板磷脂酶A $_2$ 和环加氧酶。Gorman等认为PGI $_2$ 和TXA $_2$ 是通过改变血小板内cAMP的水平调节血小板的聚集性⁽⁴⁾。

二、TXA $_2$ —PGI $_2$ 平衡调节系统对血管壁的影响

很久以来人们已经注意到PGs有多种心血管效应。已知PGE和PGA是有血管活性的PGs。NaKano等报道⁽⁵⁾相对高的PGE和PGA,通过对冠脉的直接作用,可以扩张血管,降低血管阻力。PGE类能扩张大部分血管,使血压下降,其中PGE $_1$ 降压作用最强。以1.2 μ g/kg剂量输给患者立即引起降压效应。PGA也有降压效应,但作用最强的PG是PGI $_2$ 。它既能有效扩张内脏血管,又能有效地扩张外周血管。在离体实验中PGI $_2$ 可以松弛各种动脉条,如兔主动脉条、牛冠状动脉条。若用PGG $_2$ 和PGH $_2$ 作用于离体动脉条则先呈现

短暂收缩,后持久松弛的双相反应。这是由于 PGH_2 、 PGG_2 本身是收缩血管的,但很快转化成扩张血管的 PGI_2 ,故出现强而持久的松弛现象。除了 PGH_2 、 PGG_2 可以引起血管收缩外, $\text{PGF}_2\alpha$ 也可引起血管收缩,对冠状循环作用与 PGH 相反。最强的血管收缩是 TXA_2 ,其收缩血管的作用比 PGI_2 强 50 倍,比血管紧张素强 100 倍⁽⁶⁾。

近十多年来,随着对冠心病、心肌梗塞的病理生理机能研究的深入,人们注意到某些心肌缺血甚至心肌梗塞的发生,可能与冠状动脉痉挛有关。其原因尚不清楚。有人认为血小板形成的 TXA_2 可能是诱发冠状动脉痉挛的重要因素。也可能作为冠状动脉持续痉挛下去的维持因素。

三、活血化瘀与 TXA_2 — PGI_2 的平衡调节

“活血化瘀”是中医的治疗法则之一,是二千多年来中医的宝贵经验之一。我国医学科学工作者从七十年代初以来,运用现代科学技术方法和理论,从血液流变学、血小板功能、凝血机制、纤溶活性等多方面对瘀血症的实质和活血化瘀药的作用原理进行了大量研究。近数年来,由于 PGs 研究的飞速发展,特别是 TXA_2 — PGI_2 平衡调节系统的阐明,引起我国中医药研究者的关注,开始着手研究活血化瘀与 TXA_2 — PGI_2 平衡调节系统的关系。目前已有不少报告阐明某些瘀血症有高血凝倾向和血小板功能异常。而某些活血化瘀药对 TXA_2 — PGI_2 平衡调节系统有调节作用。本文仅就这一问题作一简单的综述。

目前,人们已经证实有很多活血化瘀复方、单味药及有效成分均具有抑制血小板的粘附、聚集和释放等作用。

上海第二医学院观察了 31 例冠心病及高脂血症服蒲黄片前及服药后 2 个月血小板粘附性的变化,发现蒲黄具有明显抑制血小板的粘附功能的作用。上海第一医学院报道静注丹参水提物也有抑制血小板粘附的作用。

抑制血小板聚集功能的活血化瘀药则很多,早在七十年代初期中国医学科学院基础医学研究所汪钟⁽⁷⁾就报道了丹参可抑制 ADP 和肾上腺素诱导的血小板聚集。近年来有关活血化瘀药对 AA 诱导的血小板聚集效应的报道日益增多,但抑制程度各异,见附表。

根据试管的实验结果看刘寄奴、红花、川芎的抑制血小板聚集的作用最强,体内实验表明则不尽如此。按中医理论“血瘀证”的原因很多,所以治疗瘀证常将活血药与补气、清热、温通等药联合应用。鉴于此,北京中医学院乐兆昇等⁽⁸⁾又对黄芩、泽泻等 53 种中草药

附表 活血化瘀药对 AA 诱导的血小板聚集效应的比较

作用很显著	作用显著	作用一般	作用较差	无作用
刘寄奴	郁金 苏木	丹皮	元胡 五灵脂	没药
红花	益母草	鸡血藤	山楂 降香 赤芍	大黄
川芎	莪术 当归	三棱	白芍 乳香 桃仁	

抗血小板聚集作用进行了初步观察。结果发现有 24 种中草药对血小板聚集有抑制作用。抑制率大于 30%,提示在治疗瘀证的非活血药中也有希望找到血小板聚集抑制剂。

中国医学科学院药物研究所尹仲洙等⁽⁹⁾以 ^3H -5HT 标记大鼠的血小板,以凝血酶作诱导剂证明当归、阿魏酸钠除能明显抑制血小板聚集外,也能显著抑制血小板的释放反应。中国医学科学院基础医学研究所采用荧光分光法,以胶原作诱导剂,证明冠心 I 号能抑制血小板释放 5HT 反应。

近几年的研究表明血小板功能与血小板和血管内皮中 AA 代谢有密切关系。活血化瘀药对血小板功能的作用可能主要是通过调节 TXA_2 — PGI_2 平衡调节系统来实现的。

1980 年,即 TXA_2 发现后的第五年,简桂芬、吴余升⁽¹⁰⁾首先报道了川芎的有效成份之一——川芎嗪有抑制 TXA_2 物质生物合成和对抗 TXA_2 物质的活性的作用。其后,中国医学科学院药物研究所徐理纳等^(9,11)研究当归 (20g/kg, iv)、阿魏酸钠 (200mg/kg, iv) 对大鼠颈动脉壁 PGI_2 样物质活性的影响。结果表明当归和阿魏酸钠能有效抑制血小板聚集,但不影响 PGI_2 的活性。北京第二医学院黄爱玲等以机械搅动脉鼠肺组织生成 TXA_2 样物质,以免主动脉条进行生物检定,观察到阿魏酸钠对 TXA_2 样物质的生成及生物活性均有抑制作用。赤芍 801 是对活血化瘀药有效成分深入研究过程中发现的抗血栓新药。动物实验表明赤芍 801 能防止花生四烯酸静脉注射后兔的猝死。用 ^{14}C -AA 和血小板温育后,反应产物经放射薄层层析及放射薄层层析扫描后证明有抑制 TXA_2 合成的作用⁽¹²⁾。

从上述报道不难看出一些活血化瘀药的作用与环氧化酶抑制剂阿斯匹林相似,可以抑制血小板聚集、抑制血小板生成 TXA_2 。但从抗血栓的角度看,有些中药具有优于阿斯匹林的特点。徐理纳等人⁽¹¹⁾报道大鼠口服阿魏酸钠 (600mg/kg) 后 2 小时胶原诱导的血小板聚集和血小板 TXA_2 样物质活性明显受到抑制,对动脉壁 PGI_2 无影响。体外给药有增强 PGI_2 活性的作用。又报道给小鼠口服或静脉注入阿斯匹林可以抑制

ADP诱导的血小板聚集,但同时动脉壁 PGI_2 样物质的生成有很强的抑制作用;而静脉注入当归、阿魏酸钠,赤芍总甙在抑制血小板聚集、抑制 TXA_2 形成的同时,不影响 PGI_2 样物质的生成^[13]。北京中医学院齐治家等人^[14]报道川芎嗪在抑制凝血酶诱导的血小板聚集的同时,血小板释放的丙二醛减少。此外他们还发现川芎嗪有增强动脉环保温液(含 PGI_2 样物质)对家兔血小板聚集的抑制作用,说明川芎嗪与阿司匹林不同,无抑制 PGI_2 生成的副作用。1985年吴余升等人^[15]报道采用放射薄层层析扫描,放射自显影和放射免疫测定法进一步证明活血化瘀复方和川芎嗪主要抑制 TXA_2 的合成,对其他PGs的生成影响不大,进而采用以 PGH_2 代替AA观察 $\text{PGH}_2 \xrightarrow{\text{TXA}_2\text{合成酶}} \text{TXA}_2$ 反应。用放射免疫测定的方法,测定 TXA_2 生成的量,直接观察活血化瘀复方和川芎嗪对 TXA_2 合成酶活性的影响。证明它们主要是选择性作用于 TXA_2 合成酶。从分子水平上揭示了此种中药的作用机理。

不难看出,通过进一步研究有可能从中医药宝库中挖掘出更多更好的中药,用以调节 TXA_2 — PGI_2 的系统。

从调节 TXA_2 — PGI_2 平衡调节系统的角度看,今后防治心脑血管疾病和防治某些“血瘀症”的主要方向应该是:

1. 食疗:目前,已经明确PGs合成有3条途径。一烯酸途径:由双高- γ -亚油酸合成对血小板和血管无作用的 TXA_1 ;二烯酸途径:由AA合成 TXA_2 和 PGI_2 ;三烯酸途径合成 TXA_3 和 PGI_3 。通过对日本千叶岛渔民和格林兰爱斯基摩人心血管发病率低的剖析,发现他们大量食用鱼类。这类鱼中含有丰富的20碳五烯酸(简称EPA),它是三系前列腺素的前体,合成 TXA_3 和 PGI_3 , TXA_3 无生理活性而 PGI_3 有与 PGI_2 类似的活性。因此利于阻止血栓形成。有人报道木耳、大蒜、洋葱等均有抑制血小板聚集和抑制 TXA_2 合成的作用。北京中医学院乐兆昇^[16]报道大蒜素对ADP、胶原、AA诱导的血小板聚集均有抑制作用,而对动脉壁的 PGI_2 生成无明显影响;Boodia等^[17]实验证明大蒜油有抑制血小板聚集效应。Makheja等^[18]报道洋葱和大蒜抑制血小板聚集和 TXA_2 生成。可以设想合理地科学地调整食谱,必将有利于某些“血瘀症”如心脑血管病的防治。

2. 选择性 TXA_2 合成酶抑制剂:花生四烯酸代谢的高位抑制即环氧化酶抑制,不仅可抑制 TXA_2 的合成,也同时抑制了包括 PGI_2 在内的PGs合成。对 TXA_2 — PGI_2 平衡的调节作用较小。所以从心血管病防治角

度看,寻找选择性 TXA_2 合成酶抑制剂更为重要。因为它不仅抑制 TXA_2 的合成而且也促使更多的内过氧化物朝着 PGI_2 生成的方向代谢,合成更多的 PGI_2 。国外已筛选出很多 TXA_2 合成酶抑制剂。咪唑及类似物国外研究很多。例如咪唑衍生物UK-37248给兔静注0.3mg/kg, TXB_2 生成的抑制效达75%。口服2mg/kg可明显保护静注AA引起的死亡。但能安全有效的用于临床的还几乎没有。我国中药活血化瘀药物的研究揭示了可喜的前景。

3. 促进 PGI_2 合成,增强 PGI_2 作用或补充外源性 PGI_2 (包括合成的 PGI_2 的类似物)。

应用维生素E等抗氧化剂,可抑制脂质过氧化物的产生,从而减少脂质过氧化物对 PGI_2 合成酶的抑制作用。有人报道血管紧张素Ⅱ可以刺激肺释放 PGI_2 为寻找增加内源性 PGI_2 提供了线索;中医研究院宋剑南等^[19]报道了几种中药川芎嗪、丹参及其有效成分原儿茶醛、丹参素等能明显促进大鼠动脉环 PGI_2 样物质的产生,提示从中药中,特别是活血化瘀药中有可能找到一些促进 PGI_2 合成和释放的物质。这个观察是很有意义的。因为国外虽然花了大量人力物力从事 PGI_2 类似物的研究,但至今尚未找到一种作用强、疗效持久、副作用小的类似物作为理想的可供临床使用的药物。今后如能从中药中找到一种或几种刺激内源性 PGI_2 合成的药,自然是很有应用前景的。

4. 联合用药

合并使用某些影响 TXA_2 — PGI_2 平衡的药物,特别是中西药合并使用,若配伍合理,可以取长补短,增强疗效,减少副作用。众所周知阿司匹林合理使用对防治心脑血管病有一定的作用,但若剂量较大则既抑制 TXA_2 的生成也抑制 PGI_2 的合成。为了克服这一弱点,徐理纳等人^[20]研究了阿魏酸钠和阿司匹林合并使用对大鼠血小板聚集及 TXA_2 / PGI_2 平衡的影响发现:(1)对血小板聚集的抑制作用明显增强。(2)对血小板 TXA_2 生成的抑制作用也显著增强。(3)对动脉壁 PGI_2 的生成无明显抑制作用。这是很有益的尝试。但得进一步研究和在临床应用中加以证实。

综上所述, TXA_2 — PGI_2 平衡调节系统的研究为我们研究活血化瘀提供了一条新的途径,它具有重要的理论和实际意义。

参 考 文 献

1. Hamberg M, et al. Thromboxanes. A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc Nat Acad Sci USA 1975;72:2994.

2. Moncada S, et al. An enzyme isolated from arteries transforms PG endoperoxides to unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263:663.
3. Marx JL. Blood clotting: The role of the PGs. *Science* 1977; 196:1072.
4. Gorman RR: PGs and cardiovascular disease. *Current Concepts Upjohn USA* 1981; 23, 25.
5. Nakano J. Effects of PGE, A₁ and F₂ on the coronary and peripheral circulations. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968; 127:1160.
6. 陈中允. 前列腺素与体外循环. 国外医学 心血管分册 1983; 2: 97.
7. 汪 钟. 活血化瘀药冠Ⅱ及其成分丹参对血小板血管血栓病的研究. 活血化瘀专业论文汇编集 1982: 51.
8. 乐兆昇, 等. 53种中草药抗血小板聚集作用的初步观察. 活血化瘀专业论文汇编集 1982: 59.
9. 尹钟洙, 等. 当归及其成分阿魏酸对大鼠血小板聚集和5-HT释放的影响. 药理学报 1980; 15(6): 321.
10. 蔺桂芬, 等. 血小板噁A₂(TXA₂)的生理学调节. 北京第二医学院学报 1980; 1: 50.
11. 徐理纳, 等. 阿魏酸钠抗血小板聚集作用机理研究——对TXA₂/PGI₂平衡影响. 中国医学科学院学报 1984; 6(6): 414.
12. 刘 京, 等. 赤芍 801 对冠心病、脑血栓形成病人血栓素B₂、花生四烯酸代谢及血小板聚集性的影响. 中华医学杂志 1983; 63(8): 477.
13. 徐理纳, 等. 几种活血化瘀药和乙酰水杨酸对大鼠动脉壁前列腺环素样物质生成和血小板聚集性的影响. 中西医结合杂志 1981; (1): 36.
14. 齐治家, 等. 川芎嗪活血化瘀机制的进一步探讨——对血小板聚集性的影响及TXA₂/PGI₂的调节作用. 全国中西医结合学术讨论会论文摘要汇编 1981: 62.
15. 吴余升, 等. 活血化瘀复方及川芎抗血栓素A₂的研究. 中西医结合杂志 1985; 3: 169.
16. 乐兆昇, 等. 大蒜素抗血小板聚集作用的初步实验研究. 活血化瘀专业论文汇编集 1982: 58.
17. Bordia A: Effect of garlic on human platelet aggregation in vitro. *Atherosclerosis* 1978; 30:355.
18. Makheja AA, et al. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. *Lancet* 1979; 1: 781.
19. 宋剑南, 等. 几种中药对大鼠动脉环PGI₂样物质产生的影响. 活血化瘀专业论文汇编集 1982: 78.
20. 徐理纳, 等. 阿魏酸钠和阿斯匹林合并用药对大鼠血小板聚集性及TXA₂/PGI₂平衡的影响. 活血化瘀专业论文汇编集 1982: 19.

芥末泥敷胸辅助治疗小儿肺炎100例疗效观察

中国人民解放军第146医院 陈乃勤

1982年6月~1984年9月, 我们对100例小儿肺炎在应用抗生素治疗的同时, 加用芥末泥敷胸辅助治疗, 与同期100例单用抗生素治疗对照, 报告如下。

临床资料 敷胸组100例, 男52例, 女48例, 年龄<1岁39例, 1~3岁41例, 4~6岁16例, 7~10岁4例。对照组108例, 患儿性别、年龄与敷胸组基本相似。

敷胸组支气管肺炎66例, 间质性肺炎15例, 毛细支气管炎19例。其中发热86例, 咳嗽100例, 憋喘19例。肺部有干罗音者22例, 有湿罗音者21例, 有干湿性罗音者38例, 有喘鸣音者19例。

对照组支气管肺炎71例, 间质性肺炎12例, 毛细支气管炎17例。其中发热84例, 咳嗽100例, 憋喘17例。肺部有干罗音者35例, 有湿罗音者26例, 有干湿性罗音者25例, 有喘鸣音者14例。

治疗方法 两组均根据年龄常规应用抗生素及止咳镇静剂。敷胸组在药物治疗的同时, 加芥末泥敷胸, 具体方法: 芥末粉、面粉各15g左右(新鲜芥末最好), 用50~60℃热水调成糊状, 涂于双层纱布中间, 面积约15×10cm, 敷于胸部或背部(罗音多的部位),

局部皮肤先涂凡士林, 以保护皮肤。每日2次, 每次7~10分钟。敷5分钟后, 每隔2分钟应揭开观察一次, 至局部有明显红斑后即取掉芥末泥, 避免刺激过度后皮肤起泡。

疗效观察 (1)退热天数: 敷胸组2~7天, 平均3.59±0.90天, 对照组2~8天, 平均4.73±1.39天; 敷胸组比对照组缩短1.14天。(2)肺部罗音消失天数: 敷胸组1~7天, 平均3.41±1.01天, 对照组2~12天, 平均4.76±1.70天; 敷胸组比对照组平均缩短1.35天。(3)住院天数: 敷胸组3~11天, 平均6.02±1.75天, 对照组3~14天, 平均7.60±2.24天; 敷胸组比对照组平均缩短1.58天。以上经统计学处理, 两组对比均有非常显著差异(P<0.01)。

体会 芥末泥敷胸后, 可刺激皮肤, 使局部血管扩张, 增进血液循环, 促使炎症吸收。从我们治疗的100例中可以看出, 用芥末泥敷胸, 显效快, 缩短了住院天数, 操作方便, 无痛苦, 易于被患者接受, 药源广, 价廉, 广大城乡均可应用。无论哪类小儿肺炎, 均可应用, 无副作用。敷胸时, 应尽量避开心前区, 左肺炎症可敷腋下及背部, 新生儿忌敷。