

• 综述 •

血小板与支气管哮喘的发病关系

上海中医学院附属龙华医院内科呼吸系 肖沪生 邵长荣

近年来对血小板结构及功能的深入研究,发现它不仅与止血有关,而且参与了免疫和炎症反应。本文就血小板与支气管哮喘(以下简称哮喘)的关系综述如下。

血小板激活因子

1972 年 Benveniste 等首先描述了致敏嗜碱性粒细胞在抗原攻击时释放一种能强烈聚集血小板的物质——血小板激活因子(Platelet-Activating Factor, PAF); 1979 年 Demopoulos 等以家兔嗜碱性粒细胞中提取和纯化 PAF, 其化学结构为 1-氧-烷基-2-乙酰基-Sn-甘油基-3-磷酸胆碱。据报道 PAF 能使兔血小板释放慢反应物质。高浓度的茶碱能抑制 PAF 对血小板的作用。Voelkel 等发现, PAF 能使大鼠释放前列腺素和白细胞三烯, 引起支气管平滑肌强烈收缩, 与哮喘发病密切相关^[1]。现已证明, 人的血小板、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞, 单核细胞, 巨噬细胞等均能释放 PAF^[2]。Barnes 报道指出 PAF 能与血小板膜上特异性受体结合, 使血小板聚集并释放出活性物质, 引起支气管收缩、粘膜水肿、粘液分泌增加和炎症细胞趋化性增强。动物在去除血小板后可防止 PAF 对呼吸道的作用, 说明 PAF 引起的支气管收缩是依赖血小板而发挥作用的^[3]。Vargaftig 进一步证明, PAF 能增加支气管平滑肌对组胺、PGF_{2α} 和 5-HT 的反应性。有些学者认为, PAF 是目前已知的作用最强的支气管收缩剂之一。就几种能引起支气管收缩的化学介质的作用强度比较, PAF 比花生四烯酸约强 3000~4000 倍, 比缓激肽强 15 倍, 比 5-HT 强 80 倍, 比组胺或乙酰胆碱强 160~320 倍^[4]。它是与哮喘发病有关的重要介质之一。

血栓素

1969 年, Piper 和 Vane 发现, 过敏性休克的豚鼠肺部能释放一种使兔主动脉收缩的物质, 取名为兔主动脉收缩素(RCS)。1975 年, Hamberg 等证明 RCS 的主要成分就是血栓素(Thromboxane, TX)。血小板是产生血栓素的主要细胞之一, 它产生的 TX 量比前列腺素大 10~100 倍。血小板膜磷脂中花生四烯酸

(AA) 借磷脂酶 A₂ 和 C 作用而释放, 并通过环氧酶作用转变成环内过氧化物, 后者通过血栓素 A₂ (TXA₂) 合成酶的作用下生成 TXA₂。TXA₂ 能与血小板膜上的特异受体结合, 使血小板聚集并释放生物活性物质。动物实验证明 TXA₂ 使气道反应性增加^[5]。TXA₂ 是与哮喘发病有关的主要介质之一, 对支气管平滑肌具有强烈收缩作用, 其重要性超过 PGE₂ 和 PGF_{2α}^[6]。静脉注射 TXA₂ 可使气道阻力增加, 静脉注射 TXA₂ 合成酶抑制剂和 TXA₂ 受体阻断剂能特异性抑制 AA 诱导的支气管收缩, 提示 TXA₂ 参与这些作用。另据报道, 哮喘发作时 TXA₂ 释放增加, 使气道收缩变窄, 气流阻力增加, 引起通气障碍。

5-羟色胺

人类血小板中 5-HT 含量很高, 每个血小板含 $3 \times 10^{-8} \text{M}$ (59.3 μg/g 湿重)。血小板能够通过特异的膜管系统从血浆中主动摄取 5-HT。5-HT 通过血小板膜上的转移是一个需能的过程, 并需要细胞外 Na⁺ 和 Cl⁻ 的存在。血液中 5-HT 主要集中在血小板内, 而血小板内的 5-HT 又贮存在致密颗粒中。贮存在致密颗粒中的 5-HT 可以避免受到单胺氧化酶作用而分解成 5-羟吲哚乙酸等产物。5-HT 与 ATP, Ca⁺⁺ 或 Mg⁺⁺ 组成大分子复合物, 当血小板聚集并脱颗粒时 5-HT 和 ATP 以同样比例释放出来。5-HT 与血小板表面特异受体结合可以加强血小板对其它诱聚剂的反应。5-HT 具有收缩支气管和兴奋迷走神经感受器的作用。有人发现内源性哮喘患者的血小板摄取 5-HT 的能力降低, 造成血清中 5-HT 浓度持续偏高, 说明血小板与哮喘发病有一定关系^[7]。

β-血小板球蛋白和血小板第 4 因子

β-血小板球蛋白(β-Thromboglobulin, β-TG) 与血小板第 4 因子(Platelet Factor 4, PF₄) 都是血小板特异的蛋白质, 碱性多肽的四聚体, 都由 α 颗粒分泌。β-TG 因其电泳迁移在 β 位故名, 亚单位分子量为 8851, 由 81 个氨基酸组成。PF₄ 分子量为 7800, 由 70 个氨基酸组成, 它在 α 颗粒中与一种蛋白聚糖形成分子量为 35 万的复合物, 并以这种形式释放出来^[8]。β-TG 与 PF

均可以作为血小板活化的指标。当血小板聚集脱颗粒时两者在血浆中含量增高。Musial等发现,正常血清 β -TG与 PF_4 的比值在1:1~2:1之间。如果比值增加说明血小板激活,比值增加的原因是 β -TG半衰期为100min,而 PF_4 很短所致。 β -TG可以抑制内皮细胞产生 PGI_2 ,后者被认为是目前最强的抗血小板聚集活性物质之一。Brindley等发现, PF_4 可以刺激人嗜碱性粒细胞,促使释放组胺⁽⁹⁾。不少学者发现,当用抗原激发哮喘患者时,血浆中 β -TG与 PF_4 均会随之升高。其中 PF_4 增高与用合成PAF给兔静脉注入所引起的周围血 PF_4 升高完全一致,推测可能是由于抗原抗体反应时释放PAF的结果⁽¹⁰⁾。

其 他

血小板的聚集、释放等活化反应需要通过钙离子和cAMP进行调节⁽¹¹⁾。细胞外的钙离子是血小板聚集过程中,即血小板与血小板相互粘合反应的重要因素之一。当血小板受到刺激时,由致密管道系统释放出的钙离子在胞内形成一种钙流,使胞内钙浓度显著上升,导致血小板变形,伸出伪足,颗粒趋中心化,分泌释放,以及外膜表面改变,发生聚集反应。血小板中的cAMP是受腺苷酸环化酶及磷酸二酯酶调节的。cAMP主要通过兴奋钙泵以降低血小板内钙离子浓度,以及抑制磷酸酶 A_2 和C的作用对抗血小板的激活。在临床上,使用钙离子拮抗剂与提高cAMP的药物治疗本病有一定疗效,可能与对抗血小板聚集脱颗粒等反应有关。

一般认为,呼吸道内有 α 和 β 肾上腺素能受体,对支气管哮喘平滑肌的痉挛和弛张起一定的作用。血小板膜上也有 α 和 β 肾上腺素能受体。前者属于 α_2 亚型,依据如下:(1)用合成的 α_2 受体激动剂(UK-14304)能使血小板聚集,并能对抗 PGE_1 引起的血小板cAMP增高,而 α_1 受体激动剂则不能;(2) α_2 受体拮抗剂(RX-781094)能有效地抑制由肾上腺素引起的血小板聚集,而 α_1 受体拮抗剂不能;(3)用放射免疫配基结合试验证明血小板膜上存在 α_2 受体⁽¹²⁾。后者属于 β_2 亚型,其主要依据是:(1)当 α_2 受体阻断时,肾上腺素能有效地抑制凝血酶和血管紧张素等引起的血小板聚集;(2)特异性 β_2 受体激动剂能对抗血小板聚集,而 β_1 受体激动剂则不能;(3) β_2 受体拮抗剂(IC-118551)

能阻断异丙肾上腺素对血小板的作用,而 β_1 受体拮抗剂则不能。简而言之,当血小板膜上 α_2 受体兴奋时使血小板活化,而 β_2 受体兴奋时对抗血小板激活,这一过程与呼吸道 α 与 β 受体的功能似乎不谋而合。提示人们发展特异性 β_2 受体激动药物对哮喘的治疗是必要的。

血小板与哮喘关系的研究在国内尚不多见,国外有关研究散载于各杂志书籍中,尚乏专门的论著,其机理有待于进一步完善与探讨。就笔者目前收集到的资料分析,血浆中PAF、 TXA_2 、 PF_4 、5-HT的含量变化与哮喘的发作期呼应;钙离子拮抗剂、 α 受体阻滞剂、 β 受体激动剂以及提高cAMP的药物用于哮喘的治疗,同时也能对抗血小板的聚集与脱颗粒。综上所述,血小板与哮喘发病关系密切,进一步开展这方面的工作是有其理论依据及实际意义的。

参 考 文 献

1. Voelkel NF, et al. Nonimmunological production of leukotrienes induced by platelet-activating factor. *Science* 1982; 218: 286.
2. Buckle DR, et al. Development of anti-asthma drugs. 1st ed. London, Butterworths, 1984: 75.
3. Barnes PJ. Mediators and asthma. *Br J Hosp Med* 1985; 34(6): 339.
4. 谢强敏. 血小板激活因子与气道的关系. 国外医学呼吸系统分册 1983; 2:73.
5. 小林英树,他. 選択的 Thromboxane A_2 synthetase inhibitor (oky-046) の ozone 吸入後の气道過敏性に対する影响. *アレルギー* 1985; 34 (7): 469.
6. Hanley SP. Prostaglandins and lung. *Lung* 1986; 164 (2): 65.
7. Clark TJ, et al. Asthma. 2nd ed. London, University Press Cambridge, 1983: 287.
8. 阮长耿. 血小板基础与临床. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1987:34.
9. Gesina L, et al. The platelets: physiology and pharmacology. USA: Academic Press INC, 1985: 56-74.
10. Gresole P, et al. Platelet activation and allergic asthma. *N Engl J Med* 1982; 306: 549.
11. Suga K, et al. Phosphorylation of phosphoinositides in human platelets. *Thromb Res* 1986; 44(2): 155.
12. Gesina L, et al. The platelets: physiology and pharmacology. USA: Academic Press INC. 1985: 123-143.