

血浆 TXA₂、PGI₂ 水平与血瘀证及活血化瘀研究

李 泓

血瘀证是中医常见临床证型之一, 病因复杂, 兼夹证多, 包括的疾病谱广, 是一个复杂的病理生理过程。近年运用现代科学研究方法进行了多方面探讨, 随着血瘀证基础研究的展开, 其本质已得到一定程度阐发, 反馈于临床, 制定相应的血瘀证诊疗规范, 判定活血化瘀药物疗效已具备了客观标准。下面仅从分子水平探讨血浆血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂)、前列环素 (prostacycline, PGI₂) 水平与血瘀证的关系。

概述

血小板功能取决于它的粘附、聚集、变形、释放等各种生理活性, 主要通过 Ca²⁺ 和环化腺苷单磷酸酯 (cAMP) 进行调节, 而细胞内钙流的产生又通过血栓烷和非血栓烷机制加以调控。血栓烷主要通过血小板花生四烯酸 (AA) 代谢途径产生。血小板中前列腺素内过氧化物 (PGH₂) 主要在血栓素合成酶作用下生成 TXA₂, 血管内皮细胞 (EC) 中的前列环素合成酶则将 PGH₂ 转化为 PGI₂, 二者主要通过对血小板聚集作用的影响而在止血和血栓形成中发生效应。TXA₂ 为血小板激活剂, 是目前已知的最强的缩血管物质和血小板聚集剂之一, 促进血栓形成, Gerrard 等证实 TXA₂ 具有 Ca²⁺ 载体作用; PGI₂ 是血小板功能抑制物, 乃最强的内源性血小板聚集抑制剂与血管扩张剂, 对血小板聚集引起的血管痉挛有保护作用。正常生理状态下, 二者活性保持相对平衡, 对维持体内正常的血管壁功能, 血液循环, 血管内环境的稳定起重要调节作用, 可控制正常的止血机制, 防止血栓形成。如 TXA₂ 分泌增多, 或 PGI₂ 减少, TXA₂-PGI₂ 间动态平衡失调, 即可导致血小板聚集甚至血栓形成, 动脉痉挛, 动脉粥样硬化及循环障碍等病理变化。TXA₂-PGI₂ 含量间的关系控制着 cAMP 水平, 分别激活或抑制血小板腺苷酸环化酶, 升高或减少 cAMP 浓度, 决定了血小板功能。

血瘀证与血小板功能特别是血小板前列腺素 (PG) 代谢亢进有关, 血瘀证患者血小板聚集性亢进, 血小板活性因子释放增多, 有血栓形成倾向, 而动脉壁产生血栓因子 PGI₂ 减少; 反过来, 二者间平衡失调, 又激活血小板, 增强血小板聚集, 出现血栓倾

向, 即血瘀证。而血小板激活后释出的血管通透因子, 可使毛细血管通透性增高, 血浆外渗, 局部血流浓缩, 血粘度升高, 更有利于局部血栓形成, 加重血瘀病情^(1, 2)。

血液循环障碍是血瘀证主要表现, 可引发自由基反应, 自由基与 AA 代谢密切相关。影响、依赖 AA 的 PG 代谢途径中, 有许多酶如脂加氧酶、环加氧酶、TXA₂ 合成酶、PGH₂ 合成酶等易受氧自由基作用, 影响 PGI₂ 及其产物的合成。血瘀证时血流动力学异常及自由基脂质过氧化物产生增多, 损伤血管 EC 的膜结构与功能, 并抑制 EC 的 PGI₂ 合成酶, 灭活内皮细胞松弛因子 (EDRF), 使 PGI₂ 减少, TXA₂ 及内皮细胞收缩因子 (EDCF) 分泌增加, PGI₂-TXA₂ 平衡失调, 血管收缩性增加, 促进血栓形成及血液循环障碍形成^(3, 4)。血瘀证时 TXA₂ 升高明显, 而 PGI₂ 变化不大, 说明 TXA₂-PGI₂ 平衡失调在血瘀证病理机制中起更重要作用。研究表明, 血瘀证患者微循环障碍与血浆血栓素 B₂/6-酮-前列腺素 F_{1α} (TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 即 T/K 值, 二者分别为 TXA₂、PGI₂ 的稳定代谢产物) 改变呈正相关, 提示血瘀证时微循环障碍与血浆 TXA₂-PGI₂ 平衡失调有密切关系, 二者互为因果, 这对揭示血瘀证实质的病理生理学基础有一定意义⁽⁵⁾。微循环障碍时有不同程度血液速度减慢、血细胞聚集、血液灌流量减少, 引起局部组织缺氧酸中毒, 组织液渗出、出血及血液凝固性增强, 甚至微血栓形成, 激活血小板, 释放大量的 TXA₂, T/K 值增高。反之, TXA₂ 或 T/K 值增高, 促进血管尤其是微血管收缩, 甚至痉挛, 影响正常微血管自律运动的改变, 导致微循环灌流量减少, 发生微循环障碍。应用“气滞血瘀动物血管 EC 模型”发现, 血液的高凝状态及血小板聚集率均增高, 损伤 EC, 超过正常调节限度时, EC 产生严重代谢障碍, 如脂质过氧化物 LPO 增加, PGI₂ 分泌减少, TXA₂ 增多, 导致血管痉挛加重, 血栓形成加速, 后者又继发性激活血小板, 催化释放肾上腺素, 反馈加速血小板聚集和血栓形成, 引起血小板及 EC 内 cAMP 降低, cGMP 上升, 使 TXA₂-PGI₂ 和 cAMP-cGMP 两对调节系统失衡。推测 TXA₂-PGI₂ 及 cAMP-cGMP 分子生物学基础, 可能是气

滞血瘀发生机理中的最后环节和直接的病理基础⁽⁶⁾。

血瘀证与 TXA₂-PGI₂平衡失调

1 冠心病 现代医学认为,内皮损伤、血小板聚集、冠脉痉挛三者相互作用,是触发急性心肌缺血、血栓形成的发病要素。PGI₂舒张血管平滑肌,降压同时不伴有反射性的心率加快,反而有负性频率作用,对多种动物的离体冠状动脉条有舒张作用,减少高能磷酸化合物消耗,扩张冠脉血管,增加局部心肌血液供应,缩小梗塞范围,对心肌缺血再灌注损伤有保护作用。一旦EC损伤,血小板被激活,TXA₂释放增加,刺激平滑肌细胞移行增生及泡沫细胞形成,且损伤部位PGI₂生成减少,T/K平衡失调,促发冠脉痉挛及血小板再聚集,形成动脉血栓。临床研究发现冠心病血瘀证组血浆TXB₂和T/K值显著高于非血瘀证组和正常对照组,6-keto-PGF_{1α}无明显变化或降低,说明TXB₂、6-keto-PGF_{1α}代谢平衡失调在冠心病血瘀证发病中起重要作用,是血瘀证病理生理改变的生化基础和决定其发生发展的重要因素。血瘀证时血小板聚集及释放功能亢进,增加的TXA₂尚能抑制PGI₂合成酶,使PGI₂生成进一步减少,促进血栓形成,造成微血管中血行不畅,脉络瘀阻,出现血瘀症候。中医学辨证多属本虚标实,脏腑阴阳失调,阴寒、痰浊等引起气滞血瘀、不通则痛的临床表现。气虚者血浆6-keto-PGF_{1α}降低,cAMP减少;血瘀证者TXB₂增多,致cGMP增加,促进血小板聚集。TXA₂可能属血的范畴,PGI₂可能属气的范畴,二者动态平衡构成气血相互依存和制约关系;平衡失调则构成本虚标实(气虚血瘀)的病理基础和客观指标之一。“气为血帅”,“气行血行”,临床血瘀证主要由于气机运行不利所致,心主血脉,心气不足,帅血无力可致瘀,血瘀心脉,心失所养,更致气虚,故临床多为心气虚血瘀⁽⁷⁻¹¹⁾。

2 脑血管疾病 脑缺血时脑组织细胞内Ca²⁺浓度增高,释放出ADP、5-羟色胺和儿茶酚胺等生物活性物质,刺激血小板中AA活性代谢产物TXA₂大量合成,释放入血,而在AA代谢途径初期,伴有自由基产生,使PGI₂合成减少。出血性病变急性期,血管破裂、出血过程等均能激活血小板,启动凝血反应,继而进一步激活血小板释放TXA₂等活性物质。TXA₂-PGI₂平衡失调引起脑缺血低灌注,动脉血管收缩,血小板聚集,血小板微血栓形成及脑微循环损害,诱发脑水肿。脑梗塞患者,实证(血瘀证为主)以TXB₂升高为主要特征,虚证(气虚、阴虚、阳虚)以6-keto-PGF_{1α}减少为主要特征,提示中风

发病机制以6-keto-PGF_{1α}降低为本,TXB₂升高为标,也提示血瘀证TXB₂升高、6-keto-PGF_{1α}降低是其特征之一。实证TXB₂升高是机体对致病动因作用的机能亢进的反应状态,虚证6-keto-PGF_{1α}降低是机体对致病动因作用的机能不足的反应状态。出血性卒中患者血浆TXB₂水平也升高,说明中风发作急性期,中脏腑与中经络,出血性或缺血性中风可能均有共同病机,气血逆乱于脑,反映在血小板功能及PG代谢方面也有共同点,即血小板过度受刺激,过度释放TXA₂⁽¹²⁻¹⁴⁾。

3 其他疾病 TXA₂-PGI₂失衡是脾虚血瘀证发生发展机制中一个重要环节⁽¹⁵⁾。慢性胃病脾虚挟瘀证患者血浆TXB₂及T/K值明显高于正常组及脾气虚证组,6-keto-PGF_{1α}显著降低,说明胃粘膜血管内皮慢性广泛性受损,PGI₂合成减少,这和中医学久病入络,脉络内损观点似一致。PG水平高低对胃粘膜病损的发生发展有重要意义,TXA₂刺激平滑肌收缩,且是胃动脉强烈收缩剂,引起胃粘膜溃疡;PGI₂可影响胃粘膜血流及泌酸,并保护胃粘膜。

4 衰老血瘀证 老年期血管组织及EC合成PGI₂能力减弱,培养人脐静脉EC,衰老时PGI₂量明显减少。用免疫化学法证实,主动脉、脐静脉内皮PGI₂呈阳性反应,而老年人EC上荧光强度减弱,说明主动脉内皮合成PGI₂能力随增龄而降低,对血小板聚集、释放的抑制作用减弱,促进血栓形成,这可能是衰老血瘀证的原因之一。

虚—瘀—衰老模式认为,随增龄出现气虚阴亏,鼓动无力,脉道失润,致血瘀内停,引起机体整体性、渐进性的衰退变化,三者互为因果,促进机体衰老和血瘀的发生发展,血瘀又可作为一致衰因素加速衰老进程⁽¹⁶⁾。

活血化瘀中药与维持 TXA₂-PGI₂平衡的研究

近年来国内外把寻找AA代谢抑制剂作为抗血小板及血栓形成药物的一个重要领域,包括环加氧酶抑制剂、TXA₂合成酶抑制剂等,阻断AA代谢过程中诱聚性及TXA₂形成,从而抗血小板聚集⁽¹⁷⁾。国内抗血小板药物研究始于70年代初,以活血化瘀中药研究最活跃。

1 有效成分及单体 当归、川芎的有效成分阿魏酸钠通过多种途径影响TXA₂-PGI₂平衡,明显抑制TXA₂样物质生成,对颈总动脉PGI₂样物质的生成无明显影响;体外对TXA₂样物质收缩血管活性有直接对抗作用,明显增强PGI₂抑制血小板聚集的活性作用。其机理可能是抑制了TXA₂合成酶活

性,使PGH₂较多蓄积,通过PGI₂合成酶转变为6-keto-PGF_{1α}增多,为TXA₂合成酶特异性抑制剂,不同于前列腺素合成酶类抑制剂,不减少PGI₂生成,从而使TXA₂-PGI₂平衡得以向有利方面调整⁽¹⁸⁾。丹参素为丹参抗血小板作用的有效成分之一,可抑制ADP诱导血小板TXA₂样物质的活性,其机制可能与血小板AA代谢有关。其另一有效成分764+3,对AA诱导血小板聚集的抑制作用明显强于ADP,小剂量时促进6-keto-PGF_{1α}生成,可能是兴奋PGI₂合成酶活性,显著升高EC生成PGI₂,抑制血小板聚集;大剂量时通过抑制环加氧酶,使TXB₂、6-keto-PGF_{1α}合成均减少,提示临床应用时剂量不宜过大,采用较小剂量可能有利于TXA₂-PGI₂平衡的调节⁽¹⁹⁾。丹参中活性最强者KN-8601是一种选择性血栓素合成酶抑制剂,明显抑制血小板TXA₂生成,促进PGF_{1α}产生,不影响AA利用率,体外不抑制主动脉壁合成PGI₂。川芎嗪可能为TXA₂合成酶抑制剂,其抗血小板作用机制与TXA₂-PGI₂平衡有关。可抑制血小板AA代谢,对血小板TXA₂样物质生物合成和生物活性均有抑制作用,体外给药能增强血管壁PGI₂样物质对家兔血小板聚集的抑制作用。促进离体大鼠心肌缺血再灌注时冠脉回流液中6-keto-PGF_{1α}的产生,抑制TXB₂和过氧化脂质(LDH)释放,从而抗心肌缺血再灌注损伤⁽²⁰⁾。三七总皂甙能升高颈总动脉壁PGI₂含量,降低血小板TXA₂生成,纠正TXA₂-PGI₂失衡,稳定血管内环境,从而抗动脉粥样硬化形成⁽²¹⁾。毛冬青甲素可抑制凝血酶引起的Ca²⁺内流,及血小板钙调素(CaM)活性和磷酸二酯酶(PLA₂)活性。不论以AA或PGH₂为底物时,均显著减少TXB₂、6-keto-PGF_{1α}生成,提示它对AA代谢的三个酶,即前列腺素合成酶、TXA₂合成酶、PGI₂合成酶均有抑制作用⁽²²⁾。穿心莲成分API₀₁₃₄能降低主动脉EC培养液中TXB₂含量,升高6-keto-PGF_{1α},提示它不是通过环氧化酶发挥作用,很可能是抑制TXA₂合成酶而起作用⁽²³⁾。冠心病患者静脉滴注赤芍801后,血浆TXB₂、PGI₂水平降低,抑制AA诱导的血小板聚集,体外实验可促进动脉条PGI₂的生成,说明赤芍801抑制AA代谢,但为非特异的TXA₂合成酶抑制剂,作用环节可能在环氧化酶。赤芍精对冠心病心绞痛患者血小板表面活性和聚集性有显著影响,对抗TXA₂致兔动脉收缩⁽²⁴⁾。新灯盏草抑制血小板TXB₂及EC的6-keto-PGF_{1α}的生成,不影响白细胞TXB₂生成⁽²⁵⁾。粉防己碱明

显抑制白三烯(LTB₄)及TXB₂产生,其作用特征与CaM拮抗剂Flu相似,提示它可能通过拮抗CaM,而抑制Ca²⁺-CaM依赖的PLA₂活性和细胞膜AA释放⁽²⁶⁾。

2 单味中药 川芎对脑缺血有积极的防治作用,能有效抑制脑缺血时体内血小板激活,纠正循环血中TXA₂-PGI₂平衡失调⁽¹⁵⁾。川芎冲剂、水蛭、虻虫可升高冠心病血瘀证患者血浆6-keto-PGF_{1α}水平,降低TXB₂,调节TXA₂-PGI₂平衡,减轻主动脉、冠状动脉的病变。作用部位可能在PLA₂或直接促进动脉壁合成PGI₂,激活腺苷酸环化酶,升高血小板cAMP含量,抑制血小板聚集^(7,27)。党参对AA代谢途径的三个酶均有不同程度抑制作用,并呈量效关系。一定用量时,主要抑制TXA₂合成酶,防止血栓形成;用量过大时,TXA₂、PGI₂合成酶均受抑制,可能使PGI₂/TXA₂平衡失调,呈现促凝作用,说明其对血栓形成可能因剂量不同而呈双向作用,这与中医学“益气行血”和“益气摄血”理论相一致⁽²⁸⁾。

3 中药方 实验表明,活血化瘀复方注射液(丹参、川芎、红花、赤芍等醇提物)能抑制TXA₂生物合成,作用强于川芎嗪,剂量足够大时,可产生完全的抑制作用,但对其他AA代谢产物无明显影响。提示其在防治冠心病应用中可能有优于阿斯匹林之处,并显示出中医复方用药的优越性⁽²⁹⁾。芪甲丹注射液(黄芪、山甲、红藤、川芎、丹参)对AA代谢有明显的拮抗作用,减弱TXA₂活性,不影响血管壁PGI₂活性,使γ射线急性照射后血小板的高聚性反应降低,改善微循环障碍早期血瘀证,有利于急性辐射损伤的修复,照射动物的存活率提高⁽³⁰⁾。

综上所述,血浆TXA₂-PGI₂平衡失调与血瘀证发生发展密切相关,通过测定TXA₂、PGI₂样物质的生物活性或稳定代谢产物TXB₂、6-keto-PGF_{1α}含量可研究血瘀证发生机制和活血化瘀药物的作用机理。随着研究方法改进,新技术发展应用,将从分子水平深入研究血瘀证及活血化瘀药物,从本质和机理上阐明解决一些关键性问题,并指导于临床应用中。然而目前研究多集中于有效单体、有效成分及单味药的研究上,对复方作用机制的分子水平的阐发较少,而中医复方的优越性显而易见,今后应重视进一步从细胞、分子水平深入研究血瘀证本质及活血化瘀复方药物的作用机理。

参 考 文 献

1. 吁文贵,徐理钠. 血栓素合成酶抑制剂的研究现状和展望.

- 生理科学进展 1990; 21(3): 216.
2. 尹钟洙. 血小板功能分析在活血化瘀研究中的应用. 实用中西医结合杂志 1991; 4(7): 440.
3. 金 鸣. 活血化瘀与自由基损伤. 中草药 1993; 24(5): 269.
4. 张爱娟, 周序斌. 血管内皮细胞的损伤及机理的研究进展. 中国药理学通报 1993; 9(5): 326.
5. 赖世隆, 王 奇, 丘梅清, 等. 血瘀证、气虚血瘀证患者血浆 TXA₂、PGI₂水平与微循环观察及其相关性分析. 中国医药学报 1990; 5(6): 14.
6. 李凤文, 须惠仁, 张问渠, 等. 肝郁气滞血瘀的临床和实验研究. 中医杂志 1991; 32(10): 46.
7. 徐 西, 廖家桢, 王硕仁, 等. 310例血瘀证患者血小板功能与中医辨证关系的临床研究. 中国中西医结合杂志 1993; 13(12): 718.
8. 杨水祥, 洪秀芳, 李天德, 等. 冠心病血瘀证患者血小板脂质过氧化物与血栓素 A₂/前列腺素平衡的研究. 中国中西医结合杂志 1993; 13(11): 661.
9. 过鑫昌, 丁怀翌, 戚文航, 等. 冠心病中医辨证分型与前列腺素、血小板功能、蛋白 C 抗原的关系. 中西医结合杂志 1991; 11(5): 263.
10. 徐启营, 贾宝善, 东贵荣, 等. 缺血性心脏病患者血浆 TXB₂、6-keto-PGF_{1α}水平与中医证型关系的研究. 中西医结合杂志 1987; 7(1): 15.
11. 罗晓波, 刘立英, 陈 修. 钙、氧自由基、前列腺素及其类似物与心肌缺血再灌注损伤. 中国药理学通报 1992; 8(3): 174.
12. 刘 众, 史荫绵, 陈达仁, 等. 川芎对急性实验性脑缺血大白兔血浆中 β-TG、PF₄及 TXB₂、6-酮-PGF_{1α}含量的影响. 中西医结合杂志 1990; 10(9): 543.
13. 方思羽, 赖世英, 曹学兵, 等. 出血性卒中脑脊液和血液中 PGS、SOD、GSH-PX、MDA 含量变化的研究. 中国神经精神疾病杂志 1993; 19(3): 169.
14. 林钟香, 董 伟, 李培成. 中风急性期辨证与血小板丙二醛生成及血浆 TXB₂水平关系. 中西医结合杂志 1991; 11(12): 714.
15. 洪允详, 鲍 军, 楼建国, 等. 脾虚血瘀证血液流变学及血浆 TXB₂、6-酮-PGF_{1α}水平的研究. 血瘀证与活血化瘀研究——全国第三届活血化瘀研究学术会议论文集. 第1版. 北京: 学苑出版社, 1990: 65—67.
16. 李健生. 衰老血瘀证的研究. 国医论坛 1993; (1): 41.
17. Packham MA. 血小板功能抑制剂. 国外医学·生理病理科学分册 1984; 4(3): 141.
18. 汪 钟, 高友鹤, 黄如松, 等. 阿魏酸钠是一种 TXA₂合成酶抑制剂. 中国药理学报 1989; (9): 430.
19. 汪 钟, 张 宏, 龙敏慧, 等. 丹参有效成分 764-3 对血小板聚集和花生四烯酸代谢产物的影响. 中国医学科学院学报 1994; 16(2): 140.
20. 傅春景, 赵根尚, 张建芳, 等. 川芎嗪对离体大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响. 中国中西医结合杂志 1993; 13(4): 228.
21. 石 琳, 范盘生, 吴 铃, 等. 三七总皂甙升高颈动脉前列腺素 I₂及降低血小板血栓素 A₂的作用. 中国药理学报 1990; 11(1): 29.
22. 王 铃, 汪 钟. 毛冬青甲素调节花生四烯酸代谢机理探讨. 中国医学科学院学报 1991; 13(2): 148.
23. 熊一力, 赵华月, 傅良武. 穿心莲成分 API₀₁₃₄和阿斯匹林对内皮细胞抗血栓功能的影响. 中华血液学杂志 1993; 14(10): 530.
24. 陈学忠. 活血化瘀法则在心脑血管及周围血管疾病中的研究进展与展望. 中医杂志 1994; 25(12): 68.
25. Wang ZY, Chen DC, He Y, et al. Differential effects of new dreviscapine on arachidonic acid metabolisms in blood cells and in endothelial cells. Acta Pharmacologica Sinica, 1993; 14(2): 148.
26. Du ZY, Huang YH. Effects of tetrandine on production of leukotriene B₄ and thromboxane B₂. Acta Pharmacologica Sinica 1993; 14(4): 325.
27. 王达军, 张成梅, 胡 源, 等. 水蛭土元粉剂对冠心病血瘀证自由基的影响. 实用中西医结合杂志 1992; 5(5): 291.
28. 王硕仁, 朱国强, 屈贤琴, 等. 党参对血栓素 A₂和前列腺素合成酶的影响. 中西医结合杂志 1990; 10(7): 391.
29. 吴余升, 陈可冀. 活血化瘀复方和川芎嗪抑制血栓素 A₂生物合成的研究. 中西医结合杂志 1985; 5(3): 169.
30. 励杏娣, 谢宗林, 陈永明, 等. 芪甲丹注射液治疗辐射损伤早期血瘀证机制探讨. 血瘀证与活血化瘀研究——全国第三届活血化瘀研究学术会议论文集 第1版. 北京: 学苑出版社, 1990: 210.

(收稿: 1994—11—14 修回: 1995—06—20)

中国中医研究院西医学习中医班招生

受国家中医药管理局委托, 中国中医研究院第八期两年制西医学习中医班(西苑)近日开始招生(1996年9月1日开学)。该院系国家科研、医疗、教学基地, 每年招收研究生和国内外各类学员几百人, 教学水平堪称一流。该班系统讲授16门中医课程, 在本院进行临床实习, 培养从事中医, 中西医结合工作骨干人材。课程考试和毕业实习合格者颁发中国中医研究院西医学习中医班毕业证书。凡西医院校毕业的医务人员均可报名参加。欲报名者请向西苑医院教育处函索招生简章。通讯处: 北京海淀区中国中医研究院西苑医院教育处, 邮编100091, 电话2563344—624