

止血生理与临床

止血生理与临床

周衍椒等编

人民



● 人民卫生出版社 ●

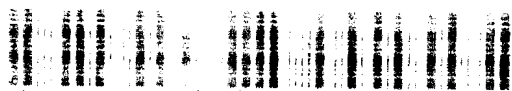
93420

止血生理与临床

编 者

(按姓氏笔划为序)

丁报春	王学铭	卢义钦
朱定尔	李叔庚	李学渊
李俊成	沈泽霜	周伯通
周衍椒	凌柱三	袁恬莹
郭绢霞	黄耀辉	傅敏荏



人 民 卫 生 出 版 社



21292/11

止血生理与临床

周衍椒 等编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

天水新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 $11\frac{3}{4}$ 印张 264千字

1987年4月第1版 1987年4月第1版第1次印刷

印数: 00,001—4,850

统一书号: 14048·5315 定价: 2.45元

【科技新书目134—91】

前 言

出血现象和出血性疾病是危及人类健康的一类较常见而又严重的病症，全世界的许多科学工作者对其发生的生理、生化机制以及防治措施进行了广泛而又深入的研究，近年来已取得迅速的进展。为反映国内外在这些方面研究的某些进展，以适应国内医学生、医学研究生和广大医师进修血液学的需要，我们组织了湖南医学院从事这方面的基础与临床研究工作的一些同志，结合自己的实践编写了这本《止血生理与临床》。

在编写的过程中，我们力图为读者提供精炼实用、内容较新颖、既有基础知识也有临床诊断治疗方法的学习资料。然而当前血液学的研究进展日新月异，文献浩若烟海，而我们的水平和条件有限，难以达到主观的愿望，书中很可能还存在不少缺点和错误，希望广大读者提出宝贵的意见。

编 者

1984年2月于长沙

目 录

第一章 血小板的超微结构.....	(1)
一、血小板的形状.....	(1)
二、血小板的大小.....	(3)
三、血小板的超微结构.....	(3)
(一) 外周区.....	(4)
(二) 溶胶-凝胶区.....	(6)
(三) 细胞器区.....	(7)
(四) 膜管系统区.....	(9)
四、正常血小板聚集时的电镜图象.....	(11)
五、异常血小板的超微结构简介.....	(12)
(一) 巨大血小板综合征 (Bernard-Soulier syndrome, BSS) 血小板.....	(12)
(二) 遗传性假血友病 (Von Willebrand's disease, VWD) 血小板.....	(12)
(三) 血小板机能不全症血小板.....	(12)
(四) Hermansky-Pudluk 综合征 (HPS) 血小板.....	(13)
(五) 储存池疾病 (storage pool disease, SPD) 血小板.....	(13)
(六) 其它储存池疾病血小板.....	(13)
(七) 灰色血小板综合征 (gray platelet syndrome, GPS) 血小板.....	(13)
第二章 血小板的生物化学.....	(17)
一、血小板的化学组成.....	(17)
(一) 糖.....	(17)
(二) 蛋白质.....	(18)
(三) 氨基酸及其衍生物.....	(20)
(四) 嘌呤、嘧啶核苷和核苷酸.....	(20)
(五) 脂类.....	(20)
(六) 无机盐与维生素.....	(20)
二、血小板的代谢.....	(21)
(一) 糖代谢.....	(21)
(二) 脂类代谢.....	(22)
(三) 蛋白质合成.....	(24)
(四) 核苷酸及其代谢.....	(24)
(五) 能量代谢.....	(25)
三、血小板质膜的生物化学.....	(25)
(一) 研究血小板质膜的常用技术.....	(26)
(二) 血小板质膜蛋白的结构.....	(27)
(三) 血小板质膜蛋白的功能.....	(29)
(四) 膜下区微管及微丝的结构与功能.....	(31)
第三章 血小板的生理特性与功能.....	(36)

一、血小板的生理特性	(36)
(一) 粘附	(36)
(二) 聚集	(37)
(三) 释放	(40)
(四) 收缩	(41)
(五) 吞食(吞噬)	(43)
二、血小板的功能	(43)
(一) 维持毛细血管壁的完整性	(43)
(二) 血小板血栓的形成	(44)
(三) 血小板在凝血中的作用	(45)
(四) 血小板在纤溶中的作用	(47)
第四章 血液凝固的生物化学	(51)
一、前言	(51)
二、血液凝固机制的近代概念	(51)
三、血浆中的凝血因子及其特征和作用	(53)
(一) 因子Ⅱ(Hageman 因子)	(53)
(二) 高分子量激肽原(HMWK)	(55)
(三) 激肽释放酶	(55)
(四) 因子Ⅲ(血浆促凝血酶原激酶前质, Plasma thromboplastin antecedent, PTA)	(56)
(五) 因子Ⅳ(Christmas因子)	(56)
(六) 因子Ⅴ(抗血友病因子)	(57)
(七) 因子Ⅵ(proconvertin)和组织因子	(58)
(八) 因子Ⅹ(stuart factor)和因子Ⅴ(proaccelerin)	(59)
(九) 凝血酶原和凝血酶	(60)
(十) 纤维蛋白原	(61)
(十一) 因子Ⅷ和低温不溶性球蛋白	(63)
四、血小板凝血因子及其凝血活性	(64)
五、维生素K在血液凝固中的作用	(65)
六、血液凝固的天然抑制剂	(67)
(一) 肝素	(67)
(二) 抗凝血酶	(67)
(三) 其它蛋白酶抑制剂	(68)
七、结束语	(68)
第五章 纤维蛋白溶解	(71)
一、纤溶过程的生物化学机制	(71)
(一) 纤溶酶原的活化	(71)
(二) 纤维蛋白(原)的降解	(76)
(三) 正常体内纤溶过程发生的机理	(78)
二、纤溶的生理意义及影响因素	(79)
(一) 纤溶的生理意义	(79)

(二) 纤溶与血凝的相互关系·····	(80)
(三) 不同生理状态对纤溶活性的影响·····	(80)
(四) 激素对纤溶的影响·····	(81)
三、纤维蛋白溶解与临床医学的关系·····	(81)
(一) 纤溶系统与疾病的关系·····	(81)
(二) 纤溶疗法与抗纤溶疗法·····	(82)
(三) 纤溶活性的测定·····	(84)
四、结束语·····	(85)
第六章 因子Ⅲ的基础与临床 ·····	(89)
一、因子Ⅲ的基础知识·····	(89)
(一) 因子Ⅲ的功能成分·····	(89)
(二) 因子Ⅲ的分子结构·····	(90)
(三) 因子Ⅲ的生理功能·····	(92)
(四) 因子Ⅲ的生物合成部位及其可能途径·····	(94)
二、血友病甲的临床·····	(95)
(一) 遗传病学·····	(95)
(二) 临床表现·····	(96)
(三) 血友病的诊断·····	(97)
(四) 血友病携带者及围产期诊断·····	(97)
(五) 血友病的治疗·····	(98)
(六) Ⅲ因子抑制物及其处理·····	(100)
三、血管性假血友病·····	(102)
(一) 遗传病学·····	(102)
(二) 临床表现·····	(103)
(三) 诊断·····	(103)
(四) 分型·····	(103)
(五) 治疗·····	(105)
第七章 先天性凝血因子缺陷与临床 ·····	(109)
一、接触系统凝血因子缺乏症·····	(109)
(一) 先天性因子Ⅲ缺乏症(Hageman特征)·····	(109)
(二) Fletcher因子缺乏症·····	(109)
(三) Fitzgerald因子缺乏症·····	(109)
(四) Passovoy因子缺乏症·····	(110)
(五) 先天性因子Ⅲ缺乏症因子Ⅲ缺乏病(血友病丙、PTA缺乏症)·····	(110)
二、依赖维生素K凝血因子异常所致的疾病·····	(111)
(一) 先天性凝血酶原缺陷症·····	(111)
(二) 先天性因子Ⅴ缺乏症·····	(111)
(三) 先天性因子Ⅷ缺陷症(血友病乙)·····	(112)
(四) 先天性因子Ⅹ缺陷症·····	(112)
(五) 依赖维生素K凝血因子联合缺乏症·····	(113)
三、先天性纤维蛋白原缺乏症及异常纤维蛋白原血症·····	(113)
(一) 先天性纤维蛋白原缺乏症·····	(113)

(二) 先天性异常纤维蛋白原血症	(114)
(三) 先天性因子Ⅷ缺乏症	(117)
四、其它先天性凝血因子缺乏症	(117)
(一) 先天性凝血因子Ⅴ缺乏症	(117)
(二) 先天性因子Ⅴ-Ⅷ联合缺乏症	(118)
五、蛋白C系统	(119)
第八章 其他疾病所致的出血缺陷	(123)
一、呼吸及循环系统疾病	(123)
二、肝脏疾病	(123)
三、肾脏疾病	(124)
四、内分泌疾病	(125)
五、结缔组织疾病	(125)
六、肿瘤	(126)
七、烧伤和创伤	(126)
八、蛇咬伤	(127)
九、妊娠及其并发症	(127)
十、维生素K缺乏	(128)
十一、感染	(128)
十二、药物及化学物质引起的止血缺陷	(129)
(一) 抗血小板药物	(131)
(二) 抗菌药物	(132)
(三) 抗寄生虫药物	(132)
(四) 抗肿瘤药物	(132)
(五) 抗心律失常药物	(133)
(六) 噻嗪类利尿药	(133)
(七) 雌激素	(133)
(八) 其它	(133)
十三、因外科手术而引起的出血情况	(135)
十四、其它情况	(135)
第九章 出血性疾病的各种试验	(140)
一、毛细血管脆性试验	(140)
二、甲床毛细血管镜检查	(140)
三、出血时间	(141)
四、阿司匹林耐量试验	(141)
五、血小板计数	(142)
六、血小板凝集试验	(142)
七、血小板抗体测定	(143)
八、血块回缩试验	(143)
九、血小板粘附性试验	(144)
十、血小板聚集性试验	(145)

十一、血小板3因子有效性测定	(147)
十二、血管性假血友病因子(vW因子)活性定量测定	(148)
十三、凝血时间	(148)
十四、肝素耐量试验	(149)
十五、凝血酶原时间	(150)
十六、部分凝血活酶时间	(151)
十七、凝血酶原消耗试验	(152)
十八、凝血活酶生成试验	(153)
十九、凝血酶生成试验	(154)
二十、凝血酶时间	(155)
二十一、纤维蛋白溶解试验	(155)
二十二、纤维蛋白(原)降解产物的检查	(156)
第十章 抗凝治疗	(160)
一、血栓形成	(160)
二、抗凝治疗的目的和分类	(160)
三、直接及间接抗凝剂	(161)
(一) 肝素	(161)
(二) 香豆素类抗凝剂	(164)
四、溶血栓治疗	(167)
(一) 链激酶	(168)
(二) 尿激酶	(168)
(三) 纤维蛋白溶酶	(169)
五、抗血小板药	(169)
(一) 阿司匹林	(170)
(二) 潘生丁	(170)
(三) 苯磺吡啶	(171)
(四) 其他抗血小板药	(171)
六、常见血栓性疾病的处理	(172)
(一) 深部静脉血栓形成	(172)
(二) 急性肺梗塞	(173)
(三) 急性心肌梗塞	(174)
(四) 脑血栓形成	(174)
(五) 周围动脉血栓形成	(174)
(六) 弥散性血管内凝血(DIC)	(174)

第一章 血小板的超微结构

人和哺乳动物的血小板是巨核细胞以特定方式脱下的胞质小片。它们没有细胞核，但表面包有完整的细胞膜，且胞质内悬浮多种细胞器。与无核的红细胞比较，血小板虽然小得多，但其细微结构和代谢活动都比红细胞复杂，因此有人认为血小板也是一种细胞。爬行动物、鸟类、两栖类和低等脊椎动物的血液中没有血小板，只有功能与血小板相似的血栓细胞（thrombocyte）。血栓细胞在结构上与血小板的不同点之一是具有细胞核。

血小板具有粘着、聚集、收缩和释放反应等生理特性，能量代谢活跃，主要功能是参与生理止血。在生理止血过程中，血小板为止血栓子的形成所必需；而在出血性疾病、动脉粥样硬化和血栓形成疾病的病因学中，血小板已被置于重要地位。其它如肿瘤细胞的增殖及转移，不少体外培养试验提出了与血小板有关的证据。因此，对血小板生理和病理活动的深入研究已成为重要课题。

一、血小板的形状

根据透射电镜（透射电子显微镜，TEM）和扫描电镜（扫描电子显微镜，SEM）观察，正常血小板呈双凸圆盘形，中央厚，周边薄，颇似一个铁饼（图1-1）。分别从血小板的两个面所看到的图象都称为血小板正面图象，或称正面观。通过血小板边缘并平行于两个面所做的切面叫血小板水平切面。经过血小板水平切面切下的切片，也呈圆盘形（图1-2 A），以通过赤道部切下的切面直径最大，距离赤道愈远，则切面直径愈小，所切到的内部结构成分也略有不同。从血小板边缘看到的图象称为血小板侧面图象，或称侧面观。血小板的侧面观呈纺锤形。与血小板的两个面相垂直的切面叫横切面。按此切面切下的切片为血小板的侧面图象，呈纺锤形或近似梭形（图1-2 a、b）。

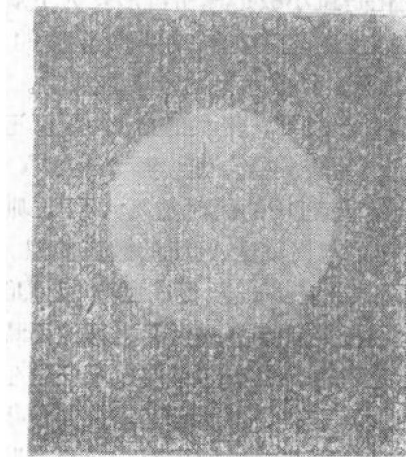


图 1-1 正常血小板外形
扫描电镜 × 15,000*

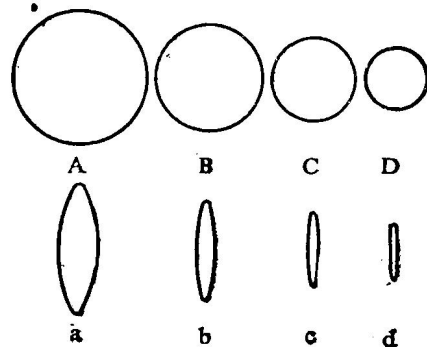


图 1-2 血小板水平切面及横切面外形示意图
A. 血小板正中水平切面（正中赤道切面）外形
B~D. 距正中赤道切面愈来愈远的水平切面外形
a. 正中横切面外形
b~d. 距正中横切面愈来愈远的横切面外形

通过血小板中央部横切的切面最大，离中央部愈远，则切面愈小。

光镜（光学显微镜）观察血涂片时，血小板呈不规则形。这是由于血小板接触载玻片时具有粘附作用，因而变形。电镜下，有时可见盘形血小板有少量表面突起或称伪足（图1-3）；也有些正常血小板既不是典型圆盘形，也不是典型的梭形。前一情况多半是由于取材或标本制作方法不当；后一情况则是由于取得的血小板不可能人为地使之定向排列，因此切片时必然出现各种不典型的切面，故为制片中的常规现象。一般可以根据切面大小、形状及其所示结构推断其近似切面^[1]。

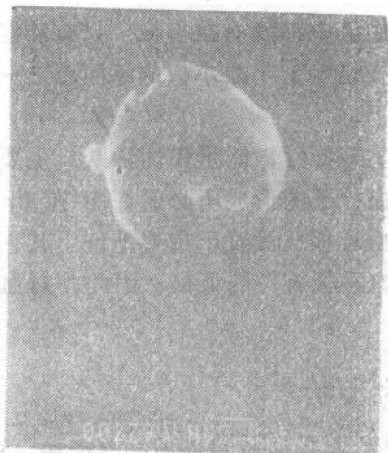


图1-3 盘形但有少量表面凸起的血小板
(SEM×20,000)*



图1-4 因受刺激而变形（有长伪足）
的血小板(SEM×17,000)*

血小板极易受各种刺激而变形（图1-4）。如寒冷、取材时所用的某些抗凝剂和种种聚集剂等都能改变血小板的形状。维持血小板固有形状的温度为37℃；温度低至23℃时可使少数血小板迅速失去盘形，变成不规则的球形；4℃则使大多数血小板变成不规则的球形。各种抗凝剂中以饱和乙二胺四乙酸（ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA）的影响最明显，它可使大多数血小板变成不规则的球形，且有伪足形成。将不同聚集剂作用于血小板时，首先出现的变化是血小板迅速由盘形变为不规则的球形，形成较多的伪足，然后才出现伴随内部结构改变的聚集。例如用极低浓度的ADP（0.25μmol/ml）即可使血小板变形，伸出大量伪足，形成小型血小板聚集物。然而当洗去ADP而终止其作用时，或将血小板聚集物孵育于37℃，聚集的血小板可迅速解聚，恢复盘形。高浓度ADP可使变形的血小板形成大型聚集物，继续孵育于37℃亦可解聚并恢复血小板原形，但所需孵育时间较长。若给予ADP的同时加入ATP，则可抑制ADP对血小板的作用。凝血酶（thrombin）的作用与高浓度ADP的效应相似，唯作用稍强，解聚和血小板复形所需时间更长^[2]。胶原（collagen）促成血小板外形改变和聚集等情况与凝血酶的作用相类似，但变形的血小板最后聚集成为无定形的团块，团块中几无单个成形的血小板，37℃继续孵育不能使之解聚，表明胶原使血小板发生的一系列改变是不可逆的。肾上腺素仅致少数血小板变形，聚集物也属小型，故其作用与低浓度ADP者相同，区别在于肾上腺素的致聚改变不可逆。其它如加压素、5-羟色胺（5-HT）等以及其它许多生理因素都能使血小板变形和聚集^[3]。

带*号的图系湖南医学院王福照提供，特此致谢。

二、血小板的大小

血小板的大小常以其盘的直径或容积为标准。采用不同的测量方法,无论光镜或电镜观察,均证实人的血小板直径范围为 $2\sim 4\mu\text{m}$,厚度为 $1\mu\text{m}$;容积范围为 $5.8\sim 9.0\mu\text{m}^3$ 。目前常采用立体计量法直接在电镜照片上测量细胞的大小。对各种介质密梯度离心的血小板的电镜观察,结合对巨核细胞形成血小板的电镜研究,发现血小板的大小轻重不同起因于血小板形成时的差异。当巨核细胞的细胞膜内陷将其胞质分界成区,各区在一定条件下脱落成为血小板之前,其领域性定界和领域性生长范围往往不尽一致,因而使形成的血小板有大小轻重的不同^[4, 5]。

三、血小板的超微结构

Wolper及Ruska于1939年首先用电镜对血小板进行了观察。60年代以后,电镜标本制作等技术日趋完善,电镜分辨率也大大提高,故对血小板的研究也日渐深入。现将已知的正常血小板超微结构(图1-5,图1-6)叙述如下:

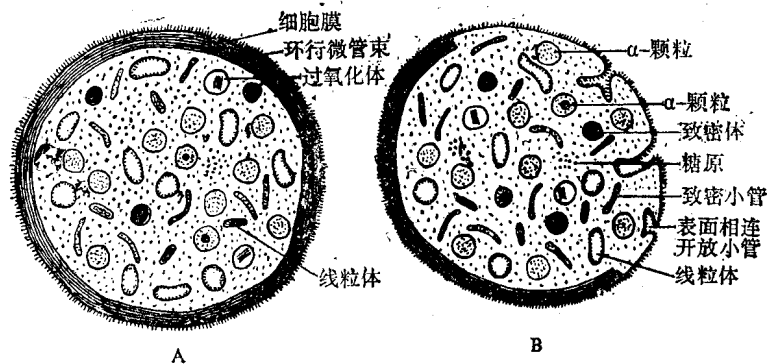


图1-5 血小板正中赤道切面及偏斜的正中赤道切面超微结构示意图

A. 正中赤道切面 B. 偏斜的正中赤道切面

电镜下,可见血小板覆有细胞膜,膜上有许多胞质内小管的开口。开口于细胞膜的胞质内小管因其起端的管壁与血小板表面的细胞膜相连续,故称为表面相连小管(surface connecting canaliculus),又因其管腔与血小板外界相通而最后被定名为表面相连开放小管(surface connecting open canaliculus)。一个血小板的表面相连开放小管共同构成一个管道系统,叫做表面相连开放小管系统。血小板胞质内还有另一个管道体系,叫做致密小管系

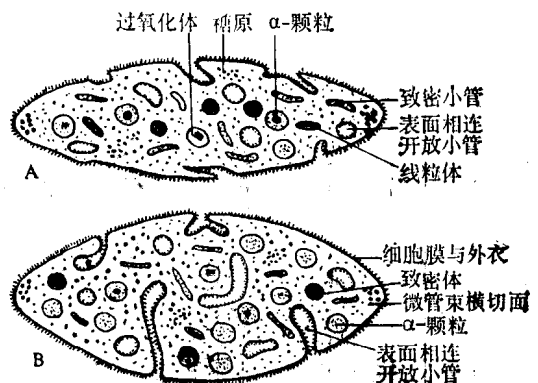


图1-6 血小板正中横切面超微结构示意图

A. 非正中横切面 B. 正中横切面

统。构成这个小管系统的小管即致密小管,简称密管(dense tubule)。致密小管系统不开口于血小板表面,且具有电子密度高的特点。除两种管道系统外,血小板胞质内还有各种细胞器,包括:电子密度不一、形状大小略异、功能性质不同的颗粒形细胞器;仅仅环绕着血小板盘缘的环行微管束;分散分布的微丝;小型的线粒体;极少量核蛋白体和高尔基复合体等。此外还有一定量的糖原和脂滴,它们是血小板的能量储备物,称包含物,不属于血小板的结构成分^[8, 7]。

近来出版的有关书籍,往往将血小板分为以下三区描述其超微结构:①外周区:包括细胞膜、膜下区和表面连接开放小管系统;②溶胶-凝胶区:包括环行微管束、微丝和少量胞质;③细胞器区:包括大量细胞质和其中的细胞器。最近White等认为表面开放小管系统和致密小管系统之间存在结构及功能的特殊联系,建议将两个管道系统和高尔基复合体辟为血小板的第四区,以与其它各区区别。以下按四区详述。

(一) 外周区

此区位于整个血小板的外周部,包括细胞膜及膜下层,无论在血小板的水平切面或横切面上均可观察到。

1. 细胞膜(图1-7) 血小板的细胞膜由膜外衣和质膜组成。透射电镜下可见膜外衣由无定形物质组成,覆于质膜的外表面,厚约15~20nm。组织化学结合电镜观察,发现膜外衣具有阿尔新蓝(alcian blue)阳性反应及钨红(ruthenium red)阳性反应,还可与胶质二氧化钍(thorotrast)结合,这些反应表明细胞衣的化学成分大多为含酸根的氨基(己糖)多糖。根据膜外衣与胶体铁(colloidal iron)发生强反应,表明膜外衣的氨基多糖的酸根主要为硫酸根。此外,铁蛋白(ferritin)和辣根过氧化物酶(horse-radish peroxidase)均可附着于膜外衣,也是膜外衣含氨基多糖的佐证^[8]。由于膜外衣主要由糖组成,故又有糖衣或多糖萼(glycocalyx)之称。组织化学、电镜和生化电泳的结合研究表明,血小板膜外衣糖链的末端为唾液酸(salic acid),其含量占血小板涎酸总含量的60%。一般认为血小板表面的负电荷即来自涎酸。

血小板糖链大多结合于质膜蛋白质的氨基酸末端片段上,少数与质膜外层脂质分子的亲水端相结合,因此膜外衣和质膜是不可分割的整体。血小板聚集时通过膜外衣相互附

着。此外,膜外衣表面还吸附多种血浆蛋白质,这些血浆蛋白质并非血小板膜外衣的结构成分,但与血小板的生理活动密切相关^[9, 10]。

血小板的质膜在透射电镜下呈两暗夹一明的三夹层形态,三层总厚为6~9nm。一般认为质膜由外、内两层脂质分子镶嵌着球形蛋白质构成(图1-7)。两层脂质分子彼此相对的末端为疏水端,分别朝向细胞内、外表面的末端

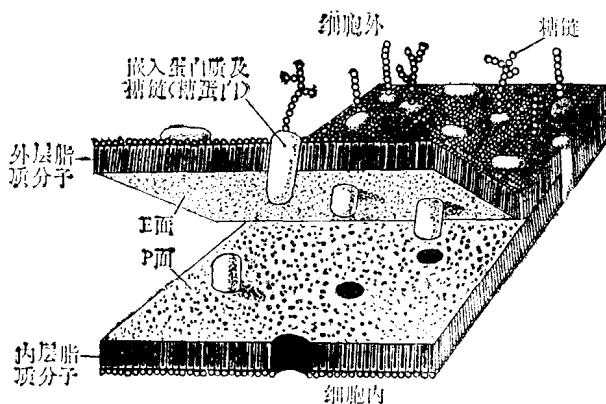


图1-7 细胞膜及其P面与E面模式图

为亲水端。质膜之所以呈两暗夹一明的电镜形象，是因为标本制作时所用的锇酸沉积于脂质双层的亲水端之故。锇也是显示结合脂的一种细胞化学药物，说明血小板质膜中的脂质为结合脂。双层脂质分子的外层大多为鞘磷脂，内层主要为丝氨酸磷脂，故脂质双层两个面的组分是不对称性的。在活体内，脂质双层呈液态。当血小板受到刺激时，这种不对称性可发生变化而影响质膜的液态程度，从而对信息的接受和传递起一定作用。另一方面，质膜磷脂可在磷脂酶作用下释放出花生四烯酸，后者是血小板形成前列腺环素（PGI₂）和血栓素A₂（TXA₂）的原料^[11]。此外，有些外层脂质分子常与糖链结合成为糖脂。糖脂可能是某些刺激物的受体，目前正在累积有关这方面的资料。

镶嵌于脂质双层分子中的球形蛋白质多与糖链结合，成为糖蛋白（GP）。糖蛋白的结构和性质是多种多样的。用生化方法（有的可结合电镜观察）通常能分辨出五种主要的糖蛋白，即GP I_b、GP II_b、GP III_a、GP III_b和GP V^[12]。血小板的激活起始于各种刺激与特定糖蛋白之间的相互作用，从而产生信息，由信息引起血小板表面纤维蛋白原结合部位的暴露。现认为GP I_b可与因子V III/VW因子结合，为血小板粘附于内皮下组织的粘附作用所必需；GP V可能与凝血酶的受体有关；GP II_b与III_a可能是构成纤维蛋白原受体的成分。有的质膜蛋白质是酶，已经证实的有：Na⁺-K⁺-ATP酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶、二磷酸核苷酸激酶、腺苷环化酶和磷脂酶A₂等。近来发现血小板质膜内有一种调节血小板收缩蛋白活动的糖蛋白，叫做α-辅肌动蛋白（α-actinin），迄今尚不能用常规电镜技术来区分这些蛋白质或确定其性质^[13]。

用冰冻蚀刻（freeze-etching）标本制作法，可将质膜的内、外两层脂质分子劈开，使质膜分为内、外两层。主要由外层脂质分子构成的外层，其外表面为膜外衣，故此面即质膜的外表面；外层的另一个面是与内层脂质分子相对的一面，是质膜劈开后形成的，故此面为劈开面。因它与细胞外距离较近，起名细胞外劈开面（extracellular fracture face, EFF），简称E面。主要由内层脂质分子构成的内层，其内表面是贴附于细胞质的一面，实际上是质膜的内表面；内层的另一个面是与外层脂质分子相对的一面，故亦为劈开面。因它与细胞质（或称原生质）距离较近，起名原生质劈开面（Protoplasm fracture face, PFF），简称P面。质膜劈开后经过低温真空使水分升华，然后进行复制。用透射电镜观察复制标本，可看见相当细微的表面结构^[14]。近来的工作已能肯定血小板质膜外表面（已洗去膜外衣者）比较平整，高度放大还可看到直径约12nm的球形和细丝状小粒群呈网状集结。劈开后的E面也有球形和丝状小粒，小粒直径为7.5~18nm，与质膜外表面的小粒似无直接关系。P面也有小粒，但数量仅为E面的1/3或1/4，直径也小，为7.5~10nm。已经发现质膜外表面的小粒可以移动，但性质不明。两劈开面的小粒目前亦不能定性。扫描电镜观察血小板质膜表面所见与透射电镜观察冰冻蚀刻复制标本结果相符^[15, 16]。

2.膜下层 此层介于质膜与溶胶-凝胶区的环行微管束之间，由极少量细胞质和细丝组成。因细丝贴附于细胞膜的质膜下，故名膜下细丝。膜下细丝长短不一，直径约为5 nm。一般情况下其量甚少。若用洋地黄皂甙（digitonin）使环行微管束的微管断裂并移位，则膜下细丝明显增多，且可见其形态与组成微管的细丝极其相似，因此推测膜下细丝来自解体的微管。目前认为膜下细丝的作用是支持质膜，协助维持血小板的正常形状。故膜下细丝是一种支持性纤维，与溶胶-凝胶区中的微丝在本质上有不同。受刺

激血小板的微丝常紧接血小板的质膜，形成与膜下细丝掺杂存在的景象^[17]。

(二) 溶胶-凝胶区

此区的主要结构具有溶胶→凝胶的变化，故名。具体结构包括环行微管束、少量胞质和胞质中的微丝。环行微管束仅仅围绕血小板盘缘环行，因此完整的溶胶-凝胶区只存在于血小板盘缘外周区的深面。血小板两个凸面的外周区深面没有环行微管束，但不乏微丝。

1. 环行微管束 因位于血小板盘缘又名边缘微管束。此束由一条微管盘绕10~15圈或由10~15条环行微管构成。每条微管的壁又由6~7条直径约3.5nm的细丝围成^[18]。微管的直径为25nm，管腔中空。易被染料着色。通过血小板正中赤道部的切面也是通过整个环行微管束的切面，只有在这种切片上才能看到呈纵切面的完整微管束环，此环在外周区深面环绕盘形血小板一周（图1-5A）。若切面偏斜，偏侧未通过正中赤道部，则切到的血小板为一侧较凸一侧较平的盘形（图1-5B）。平侧即偏侧，无微管束。凸侧外周区深面可切到几条微管的纵切面，微管呈弧形，两断端为斜切或横切。若横切血小板，环行微管束则被横切成两群小环，分别位于呈梭形的血小板两极（即切片时所通过的盘缘部）。

环行微管束的位置通常是恒定的，但在生理性刺激或聚集剂作用下发生向心性位移，并且部分解体。低温（4℃）可使微管束消失，但复温至37℃时可重现^[19]。作电镜负染时发现pH对微管束的完整性也有影响：pH 5可保持完整而清晰的微管，pH 6以上则微管束断裂、减少甚至消失。秋水仙碱和长春花碱可使体外血小板的微管束消失，洗涤后仅可部分恢复。环行微管束是一种支架结构，其作用为维持血小板的盘形。微管束断裂、移位或消失，均可使血小板失去盘形，变成不规则的球形^[20, 21]。

2. 微丝 是溶胶-凝胶区中最主要的结构。血小板的微丝均由收缩蛋白组成。分为两种：一种是肌动蛋白微丝，直径为5~8nm，细而长，主要由肌动蛋白组成；另一种是肌球蛋白微丝，直径10~15nm，粗而短，由肌球蛋白组成。两种微丝在未受刺激的正常血小板中均甚少见，原因是组成它们的蛋白质平时都呈溶胶状态。血小板受到一定的刺激后，肌动蛋白分子迅速聚合，由无定形溶胶变成细丝状凝胶，并与分散在血小板胞质中的两种调节蛋白——肌原蛋白和原肌球蛋白相结合，形成具有收缩功能的肌动蛋白微丝。与此同时，呈溶胶状态的肌球蛋白分子也迅速聚合，形成具有收缩能力的细丝状肌球蛋白微丝。这两种微丝一经形成，即可相互作用成为肌动球蛋白丝，完成收缩活动。因此，肌动蛋白微丝和肌球蛋白微丝都是收缩性纤维，它们共同构成血小板的收缩纤维系统^[22, 23]。

血小板收缩纤维系统的活动与另两种可收缩性蛋白有关。这两种蛋白都定位于细胞膜。一种叫肌动蛋白-结合蛋白（actin-binding protein），分布于血小板质膜内表面；第二种即前面提到的 α -辅肌动蛋白。根据抗体-抗原交叉反应和对异常血小板的电镜观察，证实 α -辅肌动蛋白就是质膜中的GPⅡ。α-辅肌动蛋白可使受刺激血小板中的肌动蛋白微丝集成束，增强肌球蛋白的收缩；同时还可借助肌动蛋白-结合蛋白栓住部分肌动蛋白微丝朝向质膜的一端。被α-辅肌动蛋白集成的许多肌动蛋白微丝（此时已成为肌动球蛋白丝）束相互交织，形成包围细胞器区的微丝网（图1-9），以其收缩活动迫使该区的细胞器向血小板中心集中，进而使α-颗粒（α-granules），致

密体 (dense body) 等释放其内容物。被栓于质膜的肌动球蛋白细丝束可突入伪足内 (图 1-3, 4), 进行有节律的定向收缩。如血块中的血小板即通过这种伪足收缩活动使血块回缩。而在血小板聚集物中, α -辅肌动蛋白还可借助肌动蛋白-结合蛋白将肌动球蛋白细丝束拉向发生聚集面的质膜^[24]。

(三) 细胞器区

此区位于血小板中部, 因胞质中含有多种细胞器而得名。细胞器包括分散于胞质中的粒状结构, 即 α 颗粒、过氧化体、溶酶体、致密体和线粒体。糖原和脂滴等包含物也分布于此区。

早期电镜研究曾将 α 颗粒、过氧化体和溶酶体统称为 α 颗粒, 因为它们都是球形或椭圆形, 直径均在200~300nm之间, 并且都由单位膜包裹具有一定电子密度的内容物所构成。现已证实它们的内容物电子密度不同, 性质和功能也不相同。

1. α 颗粒 是一种直径在200~300nm之间大小颇为悬殊的粒形细胞器。分散存在。数量不一, 每个血小板切片中约有2~20个。 α 颗粒的电子密度较低, 但少数 α 颗粒中央有一高密度的内芯。已知 α 颗粒内有血小板4因子(PF₄)、纤维蛋白原、 β -血小板球蛋白(β -TG)和血小板生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)。von Willebrand蛋白质和白蛋白也可能贮存于 α 颗粒。用生化方法结合免疫荧光研究, 发现 α 颗粒中含有纤维连接素(fibronectin)。

在体外血小板 α 颗粒中的PF₄、纤维蛋白原和 β -TG, 可在ADP、肾上腺素、低浓度的凝血酶、胶原或花生四烯酸作用下释放。但若供血者于采血前服用阿司匹林或采血后先用阿司匹林处理血小板, 则可抑制PF₄和 β -TG释放^[25]。目前认为, ADP、肾上腺素和花生四烯酸引起的 α 颗粒蛋白质释放, 是由于它们能激活血小板的环氧化酶, 此酶作用于血小板质膜提供的花生四烯酸, 生成环内过氧化物, 最后形成血栓素A₂(thromboxan A₂)。阿司匹林可抑制环氧化酶的活性, 故能抑制 α 颗粒蛋白质的释放。消炎痛对 α 颗粒蛋白质的释放也有抑制作用。纤维连接素可在花生四烯酸衍生的环过氧化物和血栓素A₂的介导下释放, 其释放亦受阿司匹林抑制。 α 颗粒内容物的释放途径比较特殊。这些 α 颗粒不从血小板表面直接释放其内容物, 而是与表面相连开放小管的管壁融合, 融合处开一小孔, 从此孔将内容物释放于小管腔内, 再由小管输送至血小板外。血小板发生释放反应后, 其 α 颗粒等粒性细胞器大大减少, 甚至消失。此现象称为“脱粒现象”, 可视为血小板释放反应的一种形态学表现^[26]。

PDGF是一种低分子量蛋白质, 它能促进某些细胞生长增殖。例如: 动脉粥样硬化早期, 被激活的血小板从 α 颗粒释放出PDGF, 使动脉中膜的平滑肌细胞增殖; 当皮肤外伤和炎症时, PDGF可促进表皮细胞和成纤维细胞分裂增殖, 有利于创伤的修复; 体外培养肿瘤细胞时, 培养体系中加入一定量的血小板和钙(或不加钙而加凝血酶), 血小板在聚集过程中释放出PDGF, 可使肿瘤细胞迅速增殖。

β -TG也是一种低分子量蛋白质, 它是血小板的特异产物, 临床常根据循环血中的 β -TG水平, 推断有无静脉栓塞。糖尿病、心肌梗塞、髓细胞增生症、子痫、人工心脏瓣膜以及肾炎等情况下, 血小板的更新率提高, 血浆 β -TG水平也有一定的变化, 故亦为临床所重视。

纤维连接素是一种糖蛋白。已知成纤维细胞可借助其表面存在的纤维连接素, 进行

铺展活动或附着于胶原上。但尚未确切证实血小板粘附于胶原与纤维连接素有关^[27]。

一个 α 颗粒是否同时储存上述各种物质,或者一个 α 颗粒只能储存上述物质中的一种或几种,因而又可根据储存物将 α 颗粒分为亚群,这些问题目前均未解决。冰冻蚀刻复制标本可以显示各种粒性细胞器,但准确地将 α 颗粒与其它粒性细胞器予以区别尚有困难。

2.溶酶体 是直径较大的一种粒状结构。数量很少。电镜下的最大特点是其内容物电子密度不均匀,有的部分电子密度很高,有的部分电子密度很小。组化结合电镜观察证实它们含有酸性水解酶、芳基硫酸酯酶, β -葡萄糖醛酸酶和n-乙酰氨基葡萄糖酯等。血小板溶酶体酶需在极高度的凝血酶作用下才能释放。阿司匹林对溶酶体的释放无明显抑制作用^[28]。

3.过氧化物体 又名微体。分散分布,数量也较少。其内容物的电子浓度较低,一般电镜观察很难将它们与 α 颗粒区别开来。组织化学方法结合电镜检查,发现有的颗粒细胞器内容物呈过氧化酶阳性反应,因而肯定血小板中的这些颗粒是微体,是与 α 颗粒及溶酶体不同的一种细胞器^[29]。

4.致密体 分散于细胞器区的致密体也是圆形或椭圆形颗粒状,但比上述粒性细胞器小,其直径在150~200nm之间。致密体数量不多,在超薄切片上每个血小板内一般为1~2个,最多不超过6个。致密体也由单位膜包着一定的内容物构成。其内容物的电子密度极高,在高密度的内芯与其包膜(即包围内芯的单位膜)之间常有一环状或半环状窄隙,可据此与上述粒性细胞器区别。致密体的高度电子不透性是由于含有大量的钙。致密体除含钙外,还有两类物质:一类是胺,包括5-羟色胺(5-HT)和儿茶酚胺等;第二类是腺嘌呤核苷酸,主要是二磷酸腺苷(ADP)和三磷酸腺苷。现已公认致密体是钙和5-HT的储存细胞器。钙对激活血小板收缩系统起重要作用。另两类物质则与血小板止血活动有关,其中ADP被释放后还可刺激更多的血小板发生聚集。高浓度凝血酶或胶原在体外可促使致密体内容物释放。阿司匹林对其释放无抑制作用。致密体内容物也通过表面相连的开放小管输送于血小板外,其释放方式与 α 颗粒的释放方式相同^[30,31]。

5.线粒体 在超薄切片上,每一个血小板约有1~6个线粒体。这些线粒体呈圆形或椭圆形,比一般的线粒体小,直径仅为150~300nm。但结构与一般的线粒体无异。它们也由两层单位膜及其内容物构成。表层单位膜平整,称外膜;内层单位膜称内膜,有伸向线粒体内部的褶皱——线粒体嵴。内外膜之间为膜间隙,电子密度低。内膜所包围的空间称为内室,内室因线粒体嵴突出而被不完整地分隔。线粒体的外膜,内膜及内室中各含有大量不同的酶,所构成的酶系与一般细胞线粒体的酶系基本相同。血小板的线粒体既小又少,但血小板的代谢却十分活跃。一个血小板所含的ATP几乎与红细胞的相等,而糖分解的速度为红细胞的13倍。这些都与血小板线粒体功能有关。

值得注意的是,血小板线粒体含有丰富的单胺氧化酶。已发现精神分裂症、偏头痛和醇中毒患者的血小板单胺氧化酶活性明显降低,而某些血液病如巨成红细胞贫血和缺铁性贫血,患者血小板的单胺氧化酶活性都明显升高^[32]。这些现象可用于临床研究中。

6.游离核蛋白体 血小板的游离核蛋白体含量极微。电镜下游离核蛋白体呈细粒状,直径约15nm,分散于胞质中。在一般细胞中,游离核蛋白体与蛋白质的合成有关,但在