

血小板

——基础与临床

阮长耿 主编

XUEXIAOBAN

JICHU YU LINCHUANG



上海科学技术出版社

血小板

——基础与临床

主编 阮长耿

审阅 王振义

编写

李家增 包承鑫 徐理纳 王鸿利

汤雪明 阮长耿 徐中和 王兆钺

陈宏 吴庆宇 杜晓平

上海科学技术出版社

R331.1

R 1

303392

内 容 提 要

血小板在止血、血栓形成、动脉粥样硬化、癌肿转移及炎症免疫反应等多种生理、病理过程中起着重要的作用。本书着重阐述血小板的生物学、病理生理学和药理学,同时介绍在临床各科中涉及血小板异常的出血和血栓栓塞性疾病,最后附有各种血小板的研究方法。

全书分为五篇共 20 章,内容比较丰富全面,反映了血小板研究的新进展,可供医学院高年级学生、临床医师以及医学基础研究工作参考。

目 录

陈烈王 梁照翁 金永昌 曾家平
陈兆王 周中德 傅斗国 田雪霞
平野林 李大为 宋 澍

血 小 板

——基础与临床

主 编 阮 长 耿

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路 450 号)

新华书店上海发行所发行 祝桥新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 16.75 字数 397,000

1987 年 2 月第 1 版 1987 年 2 月第 1 次印刷

印数: 1—6,000

统一书号: 14119·1896 定价: 3.10 元

序

近十余年来,由于方法学的进步,血小板的研究工作得到迅速的发展,对其超微结构、代谢和功能有了更深入的了解。它不仅在止血和凝血功能中占有极其重要的地位,而且在某些危害人类生命严重的血栓栓塞性疾病的发生发展机制中也起着重要作用,如动脉粥样硬化、冠心病、脑血管病、糖尿病并发血管病变、静脉血栓性疾病、血栓性微血管病、肾小球肾炎、妊娠毒血症等。因此在临床及研究工作中,亟需有一本关于血小板的专著。由苏州医学院阮长耿教授主编的《血小板——基础与临床》一书将能满足这方面的要求。

全书共分为五篇,涉及血小板的生物学、血小板的病理生理学、血小板与临床关系、血小板的药理学以及血小板的研究方法。内容丰富新颖,比较全面,能反映国内外近年来的研究成就和先进水平。阮长耿教授在血小板膜及其单克隆抗体的研究方面曾获法国国家生物学博士学位,其他参与编写者也都是从事于这方面研究的新秀,都有心得体会。本书的出版将为高年级医学生、临床医师及基础理论研究者提供一本有价值的参考书,相信它的出版也将会对血小板的研究工作起促进作用。

上海第二医科大学校长、教授 王振义

1985年1月

101	血小板的生物学	第一章
111	血小板的生成	第二章
111	血小板的成熟与功能	第三章
121	血小板的生理功能	第四章
121	血小板的病理生理学	第五章
121	血小板与炎症、免疫反应	第六章
121	血小板与动脉粥样硬化	第七章
121	血小板与临床	第八章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第九章
121	血小板的生成	第十章
121	血小板的成熟与功能	第十一章
121	血小板的生理功能	第十二章
121	血小板的病理生理学	第十三章
121	血小板与炎症、免疫反应	第十四章
121	血小板与动脉粥样硬化	第十五章
121	血小板与临床	第十六章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第十七章
121	血小板的生成	第十八章
121	血小板的成熟与功能	第十九章
121	血小板的生理功能	第二十章
121	血小板的病理生理学	第二十一章
121	血小板与炎症、免疫反应	第二十二章
121	血小板与动脉粥样硬化	第二十三章
121	血小板与临床	第二十四章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第二十五章
121	血小板的生成	第二十六章
121	血小板的成熟与功能	第二十七章
121	血小板的生理功能	第二十八章
121	血小板的病理生理学	第二十九章
121	血小板与炎症、免疫反应	第三十章
121	血小板与动脉粥样硬化	第三十一章
121	血小板与临床	第三十二章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第三十三章
121	血小板的生成	第三十四章
121	血小板的成熟与功能	第三十五章
121	血小板的生理功能	第三十六章
121	血小板的病理生理学	第三十七章
121	血小板与炎症、免疫反应	第三十八章
121	血小板与动脉粥样硬化	第三十九章
121	血小板与临床	第四十章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第四十一章
121	血小板的生成	第四十二章
121	血小板的成熟与功能	第四十三章
121	血小板的生理功能	第四十四章
121	血小板的病理生理学	第四十五章
121	血小板与炎症、免疫反应	第四十六章
121	血小板与动脉粥样硬化	第四十七章
121	血小板与临床	第四十八章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第四十九章
121	血小板的生成	第五十章
121	血小板的成熟与功能	第五十一章
121	血小板的生理功能	第五十二章
121	血小板的病理生理学	第五十三章
121	血小板与炎症、免疫反应	第五十四章
121	血小板与动脉粥样硬化	第五十五章
121	血小板与临床	第五十六章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第五十七章
121	血小板的生成	第五十八章
121	血小板的成熟与功能	第五十九章
121	血小板的生理功能	第六十章
121	血小板的病理生理学	第六十一章
121	血小板与炎症、免疫反应	第六十二章
121	血小板与动脉粥样硬化	第六十三章
121	血小板与临床	第六十四章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第六十五章
121	血小板的生成	第六十六章
121	血小板的成熟与功能	第六十七章
121	血小板的生理功能	第六十八章
121	血小板的病理生理学	第六十九章
121	血小板与炎症、免疫反应	第七十章
121	血小板与动脉粥样硬化	第七十一章
121	血小板与临床	第七十二章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第七十三章
121	血小板的生成	第七十四章
121	血小板的成熟与功能	第七十五章
121	血小板的生理功能	第七十六章
121	血小板的病理生理学	第七十七章
121	血小板与炎症、免疫反应	第七十八章
121	血小板与动脉粥样硬化	第七十九章
121	血小板与临床	第八十章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第八十一章
121	血小板的生成	第八十二章
121	血小板的成熟与功能	第八十三章
121	血小板的生理功能	第八十四章
121	血小板的病理生理学	第八十五章
121	血小板与炎症、免疫反应	第八十六章
121	血小板与动脉粥样硬化	第八十七章
121	血小板与临床	第八十八章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第八十九章
121	血小板的生成	第九十章
121	血小板的成熟与功能	第九十一章
121	血小板的生理功能	第九十二章
121	血小板的病理生理学	第九十三章
121	血小板与炎症、免疫反应	第九十四章
121	血小板与动脉粥样硬化	第九十五章
121	血小板与临床	第九十六章
121	先天性血小板功能障碍性疾病	第九十七章
121	血小板的生成	第九十八章
121	血小板的成熟与功能	第九十九章
121	血小板的生理功能	第一百章

第一节	血小板膜异常性疾病	107
第二节	贮存池疾病	115
第三节	花生四烯酸代谢相关的血小板病	118
第四节	先天性血小板病的治疗	120
第十章	获得性血小板功能障碍性疾病	123
第一节	骨髓增生性疾病	123
第二节	其他伴有血小板功能异常的疾病	126
第三节	药物性血小板功能障碍	128
第十一章	血小板生成障碍性血小板减少症	132
第一节	血小板减少性紫癜总论	132
第二节	先天性生成障碍性血小板减少症	135
第三节	获得性生成障碍性血小板减少症	137
第十二章	特发性血小板减少性紫癜	142
第十三章	其他免疫性血小板减少症	152
第一节	血小板输注和输血后紫癜	152
第二节	新生儿血小板减少症	155
第三节	药物性血小板减少症	158
第十四章	血小板增多症	163
第一节	反应性血小板增多症	163
第二节	原发性血小板增多症	164
第十五章	血管与血栓性疾病中的血小板异常	169
第一节	冠心病的血小板异常	169
第二节	脑血管病的血小板异常	173
第三节	糖尿病并发血管病变的血小板异常	174
第四节	静脉血栓性疾病的血小板异常	176
第五节	妊娠及口服避孕药的血小板异常	177
第六节	肾小球性疾病的血小板异常	179
第七节	血栓性微血管病的血小板异常	180
第四篇	血小板的药理学	184
第十六章	实验性血栓模型	184
第一节	血小板与血栓形成	184
第二节	体外血栓形成法	186
第三节	动脉血栓形成方法	187
第四节	静脉血栓形成方法	189
第五节	微血栓形成方法	190
第十七章	抗血小板药物的药理学研究	194
第一节	抑制血小板花生四烯酸代谢的药物	194
第二节	增加血小板内 cAMP 的药物	200
第三节	抑制血小板膜受体和激动剂相互作用的药物	206
第四节	具有抗血小板作用的其他药物	209
第五节	具有抗血小板作用的活血化瘀中药	212

第十八章 血小板抑制药的临床研究	217
第一节 冠状动脉粥样硬化性心脏病	217
第二节 心瓣膜修复术和心瓣膜病变	221
第三节 缺血性脑病	222
第四节 周围动脉病变	223
第五节 静脉血栓形成	223
第六节 微血管血栓形成性疾病	226
第七节 常用药物剂量和不良反应	227
第八节 血小板抑制药的展望	228
第五篇 血小板研究的方法学	232
第十九章 血小板的血液学研究方法	232
第一节 血小板的形态学	232
第二节 血小板止血功能的测定	235
第二十章 血小板的生化研究方法	245
第一节 血小板膜蛋白的生化分析	245
第二节 血小板释放产物的测定	249
第三节 血小板花生四烯酸代谢产物的测定	254

第一篇 血小板的生物学

第一章 血小板生成调节

血小板是血液中最小的细胞,是最晚被发现的血液细胞,在19世纪中叶,随着显微镜的改进,不少学者已观察到血小板,但被认为是白细胞的碎片或是纤维蛋白颗粒。1874年Osler观察到血小板伪足形成。1878年Hayem确认血小板是血液中的新成分并注意到血小板在血块形成和回缩中的作用,但他认为是红细胞的一种。1882年Bizzozzero进一步确定了作为功能和结构整体的血小板,他观察到在损伤血管内表面血栓形成的最初阶段是由粘附和聚集的血小板组成,因而他称之为血小板。

虽然早在1869年Bizzozzero和Neumann详细描述了巨大细胞的形态,但并不明了血小板的来源,直到1906年Wright根据血小板颗粒和成熟巨核细胞质中的嗜天青颗粒外观相同,而将二者联系起来。他观察到巨核细胞胞质形成突起伸入骨髓窦并与胞体分开,他断言血小板的形成是由于巨核细胞胞质的碎裂,此后虽然对这一结果有些作者未能重复出来,但是已被一些作者用显微电影技术或扫描电镜进一步证实血小板来源于骨髓巨核细胞。

骨髓巨核细胞是骨髓最大的细胞,是一种多倍体细胞,它数量很少,约占骨髓有核细胞的0.05%,由于取材方法不同,这一数值在不同作者的报告中颇不一致,一般认为用骨髓涂片法计数巨核细胞是不准确的,这可能由于在制备涂片时体积较大的巨核细胞被推到边缘所致。用骨髓切片或活体组织检查可得到较可靠的数值。通过造血干细胞体外培养等方面的研究,不仅确定骨髓巨核细胞来源于多能干细胞,而且对巨核细胞的分化、调节和释放血小板等也有了进一步的了解。

第一节 血小板的生成

1. 定向巨核细胞祖细胞(progenitor)

通过小鼠骨髓培养已证明有形成巨核细胞祖细胞的克隆CFU-M,所以推测巨核细胞可能和其他造血细胞系一样来自多能干细胞,多能干细胞在疾病中受累及的证据是在慢性粒细胞白血病细胞遗传学的研究中得到的,发现费城染色体21-7易位,这一现象在所有的造血细胞系中均可见到,即使这些细胞系细胞数目并未增加,也是如此。其后在真性红细胞增多症中得到另一证据,即每一细胞系仅含一个G-6PD同功酶。在组织培养中已成功地长出了巨核细胞的定向祖细胞(immediate precursor stem cell)。它可使半固体培养基中巨核细胞数目增加,应用血浆凝块法已从脐带血和末梢血培养出人的巨核细胞株,巨核细胞祖细胞在体外培养所需条件与这种细胞在体内的生理调节可能毫无相关之处。这种细胞株似有两型,其一包括大的多倍体巨核细胞,而另一型有许多小细胞。

2. 2 倍体的原始巨核细胞的祖细胞

60 年代研究证明骨髓的巨核细胞只进行核内有丝分裂而无细胞分裂, 结果导致巨核细胞变成各种水平的多倍体。近来证明通过减少循环中血小板来刺激血小板生成, 最早的可被认定为巨核细胞的细胞不是多倍体, 而是大小与淋巴细胞相似的小细胞, 即 2 倍体 ($2N$) 细胞, 这种 $2N$ 细胞从形态上是很难认定的, 但是巨核细胞系的所有细胞, 可通过都有乙酰胆碱酯酶这一特点而被认定, 此外, 用荧光素标记的抗血小板抗体也发现在这些细胞表面和胞质中有血小板特异的抗原。祖细胞的 $2N$ 是经历一系列的细胞分裂进而达到一个阶段即有丝分裂末期并不随之分裂成为两个细胞, 至此, 阶段核内有丝分裂开始, 细胞开始变为多倍体。在这种 $2N$ 的细胞中有一些细胞可成熟, 另一些细胞继续分裂, $2N$ 细胞和 $4N$ 细胞在形态上不能被识别。

3. 巨核细胞的多倍体

巨核细胞的多倍体是巨核细胞独有的特征, 细胞随着多倍体而增大至可用光学显微镜辨认的细胞, 一般认为到 4 倍体时巨核细胞即不再分裂, 但是继续它们的 DNA 合成和核的加倍, 因此巨核细胞也可依多倍体分类, 各类多倍体所占百分比分别为 $4N$ 的 $1\sim 2\%$, $8N$ 的 $10\sim 25\%$, $16N$ 的 $46\sim 76\%$, $32N$ 的 $15\sim 32\%$, $64N$ 的 1% 。 $8N$ 的巨核细胞染色后用光学显微镜识别, 这主要依据 $8N$ 的巨核细胞较大和细胞核结构特征。巨核细胞的大小与核的倍数是成比例的。关于巨核细胞多倍体化和胞质成熟在时相上的关系, 早年认为核的多倍体化与胞质的成熟是同时的, 现已证明多倍体化的进行早于胞质的成熟, 许多巨核细胞在 8 、 16 或 $32N$ 时即停止 DNA 合成, 而胞质开始成熟。巨核细胞的大小或多倍体的水平不表示巨核细胞是否成熟, 由于巨核细胞的成熟可在不同水平的倍体开始。因此判断巨核细胞的成熟阶段最好以胞质的变化为准。标志胞质成熟的最重要的特点是胞质中出现颗粒和分界膜系统 (demarcation membrane system), 尤其分界膜系统是巨核细胞胞质成熟的最重要和特异的超微结构特点。分界膜系统的来源虽尚有争议, 但不少证据表明, 它是巨核细胞膜折入胞质中形成的, 它是双层的, 分界膜系统的膜和巨核细胞膜都有乙酰胆碱酯酶, 而且血小板和巨核细胞表面覆被相同的酸性粘多糖, 分界膜系统在胞质中发展形成网状, 使胞质被分割成许多小片, 分界膜系统的膜在巨核细胞成熟后释放血小板前分成双层, 成为血小板膜。

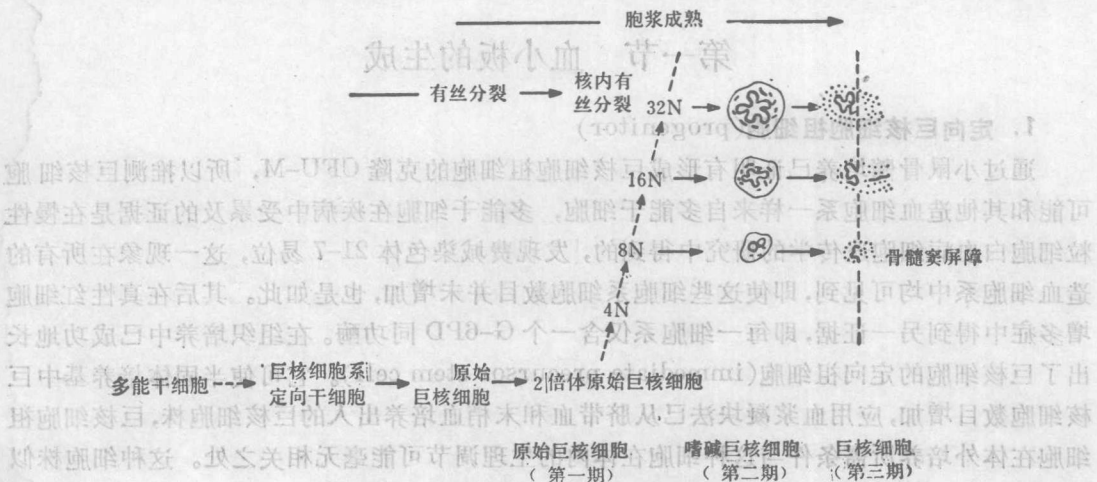


图 1-1 巨核细胞的形成

巨核细胞由多能干细胞至成熟的巨核细胞可由图 1-1 表示。这是个模式图，其中许多环节还有待以实验结果证实。用 ^3H -脱氧胸腺嘧啶核苷测定显示大鼠巨核细胞总的成熟时间即由 2N 到成熟巨核细胞需 72.5 小时，但也有报道 40 小时者。

从图 1-1 可见从 $4\sim 32\text{N}$ 祖细胞，在每一倍体水平上都可发育成为成熟的巨核细胞，可能有一种始初成熟的“触发物”(trigger)，(它使细胞体积增加甚至使低至 4 倍体的祖细胞变为形态上可被识别的巨核细胞，不同水平的成熟巨核细胞，产生的血小板也不同。

对于巨核细胞多倍体化的意义尚不太明瞭，推测多倍体化可能是巨核细胞能以增加或改变它们的胞质体积的机制，可能是巨核细胞产生血小板能力的指数。在正常情况下， 16N 的巨核细胞居多。当循环血液中血小板减少时，出现较高的多倍体，亦即巨核细胞体积增大，放出更多的血小板；而当循环血液中血小板增多时，多倍体为低水平，巨核细胞体积小，这些结果说明巨核细胞的不同多倍体的分布取决于机体对血小板的需求。

由多能干细胞分化成为巨核细胞的调节机制也不甚明确，有些作者认为静止相的定向祖细胞可能是血小板生成素的受体。

有些作者认为胞质中出现血栓收缩蛋白(thrombosthenin)是中止 DNA 合成的标志，设想由于血栓收缩蛋白的积累而抑制 DNA 合成。表明血栓收缩蛋白可能是调节巨核细胞成熟的一个因素，但其作用机制不明。

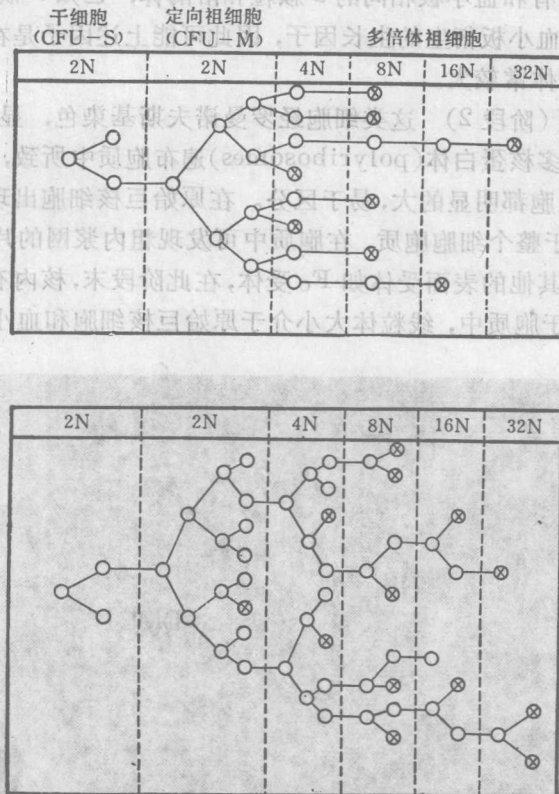


图 1-2 巨核细胞的祖细胞模式图

上：只限于 2N 有丝分裂；下： 2N 及多倍体细胞均有丝分裂。⊗ 因成熟而失去的细胞，有分支表示有丝分裂由一个阶段移向下一阶段，无分支表示无细胞增殖的核内有丝分裂

不同水平的多倍体巨核细胞可能有少数的不成熟的巨核细胞仍在进行有丝分裂, 经历一系列步骤后, 由低向高倍体转化, 如 $8N \rightarrow 16N$, 但有的作者认为在 $4N$ 时即停止 DNA 合成而趋向成熟, 这两种可能的过程可由图 1-2 表示。

4. 骨髓巨核细胞

骨髓巨核细胞平均直径 $24 \mu m$ ($12 \sim 45 \mu m$), 最大的直径可达 $180 \mu m$ 。根据胞质的成熟程度或罗曼诺夫斯基染色特点可分为三个阶段即原始巨核细胞 (megakaryoblast)、早幼巨核细胞或嗜碱巨核细胞 (promegakaryocyte or dasophil megakaryocyte) 和颗粒型巨核细胞 (granular megakaryocyte)。目前对每一阶段的巨核细胞形态, 各家标准不一, 尚未统一。

(1) 原始巨核细胞 (阶段 1) 原始巨核细胞在巨核细胞中所占百分比甚小, 在正常骨髓难以发现, 这是巨核细胞中可以用光学显微镜识别的最早的巨核细胞, 由于其多倍体的程度不同, 所以其大小的变化相当大, 用罗曼诺夫斯基染色观察原始巨核细胞, 胞浆很少, 呈强嗜碱性, 不含颗粒, 核为圆形, 核染色质紧密, 核中有核仁, 电镜观察胞质中有分界膜系统, 它是双层的膜, 其内腔与细胞外界相通, 用不能通过膜的钉红染色可证明这一点, 因此可知, 分界膜系统是由巨核细胞膜向胞质中折入形成的。分界膜系统的增殖是巨核细胞系统独具的特点, 在原始巨核细胞阶段, 分界膜系统为数甚少, 胞质中尚可见到少量颗粒和高尔基氏器, 巨核细胞胞质中的颗粒有和血小板相同的 α 颗粒和溶酶体, 已知 α 颗粒中有血小板第 4 因子, β 血小板球蛋白和血小板衍生的生长因子, 因此可能上述因子是在巨核细胞中合成的, 原始巨核细胞中的线粒体常较大。

(2) 早幼巨核细胞 (阶段 2) 这类细胞经罗曼诺夫斯基染色, 显示明显的嗜碱性, 这是 RNA 合成更强烈和多核蛋白体 (polyribosomes) 遍布胞质中所致, 这种细胞比骨髓中红细胞系和粒细胞系的细胞都明显的大, 易于区分。在原始巨核细胞出现的细胞器, 在早幼巨核细胞中更多, 并遍布于整个细胞胞质, 在胞质中可发现粗内浆网的片段, 还发现血小板特有的糖蛋白 I 和 III 及其他的表面受体如 Fc 受体, 在此阶段末, 核内有丝分裂停止, 核分叶增多, 分界膜系统遍布于胞质中, 线粒体大小介于原始巨核细胞和血小板者之间, 核中可见已浓缩的核小体。

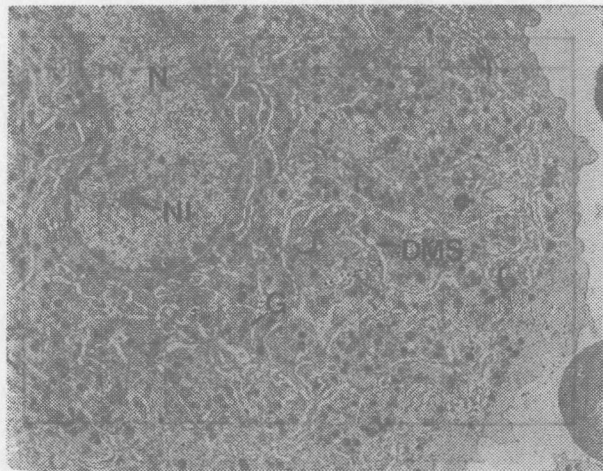


图 1-3 颗粒型巨核细胞, 可见一部分细胞核 (N) 核小体 (NI), 胞质中有大量的颗粒 (G) 和分界膜系统 (DMS) $\times 6400$

(3) 颗粒巨核细胞(阶段3) 在此阶段细胞继续增大,最大者直径可达 $180\mu\text{m}$,胞质增多,核染色体渐致密,高度分叶,胞质中充满嗜酸性颗粒,胞质中的多核蛋白体数目减少,电镜可见分界膜系统遍布胞质中,此阶段早期时,分界膜系统中含有微纤维物质,随着细胞成熟,分界膜系统张开,它将物质划分成许多“小片”(释放后即成血小板)。(图1-3)

成熟的巨核细胞质产生突起,在每个突起中含1000个左右的血小板,这种成熟巨核细胞邻近骨髓窦,其胞质突起可伸入骨髓窦,骨髓窦壁由两层细胞构成,即外膜和内皮细胞,胞质突起在外膜细胞之间穿过,并穿过内皮细胞的基质到达窦腔内,这一现象已利用显微电影和扫描电镜观察,据报道每个巨核细胞可形成6个胞质突起,每个约 $2.5 \times 120\mu\text{m}$,将其称为前血小板(Proplatelet),胞质突起进入骨髓窦后,细胞核仍留在骨髓内成为裸核,人骨髓涂片中裸核约占12%,约有20~50%的成熟巨核细胞完整地进入窦腔内,并被带到肺的微循环,在那里释放胞质,循环血中的巨核细胞,下腔静脉中最高,前臂静脉居中,而动脉中最少,静脉血中巨核细胞多系裸核仅0.5~1%有胞质。出血、手术感染时循环血中巨核细胞增多,尚不明瞭巨核细胞由骨髓进入循环血中是属于偶发事件还是形成血小板生理过程的一部分。最初进入骨髓窦腔内的胞质碎片还不是真正的血小板,因为在这种碎片中,微管和致密管道系统是随机分布的,而血小板中的微管是位于细胞赤道缘成为环状束带,致密管系统深位其中。巨核细胞胞质碎片如何进一步碎裂和转变成血小板的机制尚不明瞭。这一过程可能是在肺脏完成的。每个巨核细胞产生血小板的数目说法不一,最低者200个,最高者8000个,生成的血小板约有1/3贮存在脾,脾作为血小板的贮存库与循环中的血小板自由交换。

第二节 血小板生成的调节

巨核细胞生成受循环血中血小板数和对血小板的需求的影响,通过减少或增加血小板可刺激或抑制巨核细胞生成,实验动物注射抗血小板血清或放射线照射后可致巨核细胞增多、增大,核分叶增多和更快地成熟。

1. 血小板生成素

对血小板生成的调节机制仍然不甚明瞭。1958年Keleman等提出,用血小板生成素(Thrombopoietin)一词来命名血小板生成的体液因子。血小板减少的动物的血浆可引起正常同种动物血小板增多,用血小板分离术(platelet-phoresis)使人血小板急骤减少,即可得到有血小板生成活性的血浆,将其再输入后,24小时可见不成熟巨核细胞百分数增加,核分叶增加,末梢血血小板数在6天达峰值。从血小板减少的动物血已分离出有促进血小板增生活性的血浆组分,用60~70%和70~80%的饱和硫酸铵可从兔血浆中沉淀出促血小板增生的组分。近年Evatt等用离子交换层析和凝胶滤过,从血小板减少的兔血浆分离出有促血小板增生活性的血浆组分,约纯化1,000倍,是不可透析的,在pH5.6~7.5范围内稳定,但血小板生成素的确切的化学性质尚未确定。

对于产生血小板生成素的部位也尚未确定,一些学者认为是在肾脏产生的,因为切除肾的大鼠用放血方法造成血小板数下降时并未引起血小板生成素的产生,而未切肾的大鼠血清中有血小板生成素活性,但也有些实验结果相反,双侧肾切除并不影响对血小板数下降的反应。McDonald发现人胚肾细胞培养介质中有促血小板生成活性,说明血小板生成素产生于肾。此外,肝脏也可能产生血小板生成素,因为大鼠切除部分肝脏后,抑制血小板进入

血循环,并使巨核细胞平均直径减小和多倍体数减少,但是肝细胞培养液中没有促血小板生成活性。

目前尚不了解什么样的刺激可以促使血小板生成素释放,但是一些实验结果显示活的血小板可使促血小板生成因子灭活或被清除,也就是一种简单的反馈机制控制了血小板的生成,循环中血小板数决定了血浆中血小板生成素的量和血小板生成。但是 Podolsak 等的结果与之相反,他们发现给兔注射血小板可引起血小板数增多,因而他们认为血小板含有一种血小板增生刺激因子,在血小板降解时可被释放出,Shreiner 也在一些血小板数正常或减少的患者查出血小板增生的体液抑制物,因此血小板的增生也可能是通过体液刺激剂和抑制剂之间平衡而被控制。

此外血小板生成和红细胞生成之间也有联系,如通过一些方法引起的贫血,其血小板的形成也增加,对外伤后反应性的血小板增多,已知伴有血小板生成增加,但血小板的大小并无变化,这点与血小板减少所引起者不同,而且这一现象也不伴有巨核细胞增大和细胞核倍体数增多,因此似乎至少有一个与血小板生成素不同的机制刺激血小板生成。

2. 影响血小板数的生理因素

正常人血循环中血小板数,目前认为保持在 $15 \sim 30$ 万/ μl 水平,但是一些生理因素的变化会引起血小板数的波动,虽然引起这些波动的机制尚未阐明,但是对这些现象的研究会有助于了解血小板的生成和调节。此外,种族、环境和饮食营养方面的差异也可引起血小板数的改变。

(1) 激素因子的影响 激素可影响血小板数和功能的生理控制,已知输注肾上腺素后,循环血中血小板数增加,这些血小板可能来源于可交换的血小板池 (Platelet-Pool),可能系 α 受体被刺激而引起血小板由脾脏释放,而肾上腺皮质激素和甲状腺素对正常人血小板数无影响,女性激素对血小板数的影响各家报道不一致。早年一些作者断定它可引起血小板数升高,但其后一些作者未能发现血小板数的改变。其他激素如雄激素、甲状腺素、垂体素等可影响血小板功能,但未见对血小板数的影响。

(2) 年龄、性别及 1 日内的和季节性的改变 胎儿在胚胎 11 周已可见聚集成团的血小板,30 周时血小板数已接近成人水平,婴儿的血小板数接近成人,直到成人后,随着年龄的增长,血小板数未见改变。不同性别之间血小板数无明显差别,但近年来一些学者报道女性的血小板数呈有意义的升高。有关血小板一日内变化的材料很少,曾有人观察献血员早晨和下午的血小板数无明显的差别。血小板数不随季节改变而改变。

(3) 月经周期的影响 与排卵时间相关,见有血小板数中度升高,而在月经开始时倾向下降,而切除卵巢的妇女,其血小板数则无这种类型的变化。

(4) 妊娠、分娩和产后期血小板数的改变 大多数学者观察正常妊娠全过程,血小板数未见有意义的改变,少数学者报道,在妊娠期血小板数减少,也有报道在妊娠期间血小板数增多直到胎盘娩出,血小板数才突然下降。

(5) 其他 突然到高海拔地区的人血小板数可有 10% 的下降,持续时间达 3 天,这可能是由于血小板被扣押于肺血管床,给兔注射 ^{51}Cr 标记的同种血小板,发现肺部放射活性增高,似乎支持这一假设。体育运动可使血小板数增加,也有报道运动后血小板数无改变者。有人发现在马拉松赛跑中运动员的血小板数增加,其迅速增加的原因是血小板从贮存处释放出来的。脾被认为是血小板来源处,但是,对脾切除者,运动后也可见血小板数升高。

3. 血小板的异质性(Heterogeneity)

正常状况下,血小板在形态上大小不等, Karptkin 用惰性的硅油可将血小板分成不同密度的群体,各群体的代谢活性不同。Hirsh 用 ^{35}S 硫化物标记血小板来鉴别年青和年老的血小板,发现年青的血小板对 ADP 的反应性与老血小板者无区别,但年青血小板对胶原反应更明显;易粘附于胶原。对血小板在大小、密度和反应性上的异质性的原因有不同的解释,最初一些学者认为血小板的异质性系血小板在循环中老化所致, Karptkin 指出年青的血小板的密度和代谢活性大于老的血小板,随着血小板的老化而变轻变小。近年 Thompson 等证明血小板大小与功能有关,他们发现 ADP 诱导的聚集作用随着血小板的增大,变得更为迅速。Pennington 指出血小板异质性与血小板的老化无关,他用 ^{75}Se 硒代甲硫氨酸标记发现各种密度的血小板系被同时标记,因此提示各密度群体的血小板是同时由巨核细胞释放的,他还发现巨核细胞随着倍体及细胞容积的增加,其胞质中的颗粒和线粒体的浓度下降,因而 32 倍体巨核细胞产生的血小板较小而轻,颗粒少,8 倍体巨核细胞产生的血小板较大而致密,颗粒多,16 倍体巨核细胞所产生的血小板介于二者之间,说明巨核细胞异质性可能是血小板异质性的主要根源。McDonal 等发现血小板减少症康复时从骨髓释放的血小板体积大,但其密度并未增加。标记的不同种属的血小板在血循环中的整个生存期间其密度无改变,观察血小板的平均寿命与血小板大小分布曲线,结果表明血小板大小(直径、表面积、体积)为对数正态(Lognormal)分布,从原发性血小板减少性紫癜和切脾患者取得的年青血小板亦为这种分布。这些结果说明这种分布是在血小板增生早期决定的,而在循环中出现的改变对这种分布影响很小。以上结果都说明血小板的异质性不是由于血小板在循环中老化造成的。此外实验方法本身也可能会带来一些因素促成这种异质性,所以在得到可靠的方法之前对血小板在大小、代谢和反应性方面的异质性的解释应十分慎重。

4. 血小板寿命的测定

正常人血小板寿命用 ^{51}Cr 标记测定为 8~11 天,标记的血小板再输入体内后,在血循环中的复原率为 $64.6\% \pm 4.1$,其余均被脾脏扣押,根据推算血小板的更新率为每日 $35000 \pm 4300/\mu\text{l}$ 。

应用同位素标记测定血小板寿命有两类方法,一是在体外标记血小板再输入体内进行测定,另一是应用同种类标记(cohort label),它标记新从骨髓巨核细胞释放的血小板。

用于标记的放射性化合物有 DFP(^{32}P 或 ^3H), 5HT(^{14}C 或 ^3H), 铬盐(^{51}Cr)羟基喹啉(^{111}In),其中标记的 DFP、5HT 存在一定缺点未被广泛采用, ^{51}Cr 是至今最可靠的标记物,体外标记的缺点是需要取被测者的血小板,在体外操作可使血小板遭受损伤,受损伤的血小板可减少或失去反应性而使结果受干扰,另一缺点是被测者的血小板数不低于 $50 \times 10^9/\text{L}$,才可能用自身血小板进行测定,否则需要献血员血小板,这样所得结果由于有抗体而不可靠,近年来用 ^{111}In 标记取得较好结果,因为它标记血小板效率很高而且对血小板功能干扰很小,故仅需少量血小板即可,因系 γ 射线同位素可用 γ 摄象机测定,用 ^{111}In 所得结果与 ^{51}Cr 者相同。

同种类标记法可标记新释放的血小板,可用于这一方法的同位素包括 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{75}Se ,目前只有 ^{75}Se 硒代甲硫氨酸(Selenomethionine)可用于人。

通过测定丙二醛来测定血小板寿命是 1975 年 Stuart 等提出的非同位素标记法,它是根据给阿司匹林后抑制血小板环氧化酶即可抑制血栓烷(TXA_2)和丙二醛(MAD)的生成,

但新生的血小板不被抑制, 因此通过环氧化酶活性的恢复可测定血小板寿命。正常值为 8~11 天与 ^{51}Cr 测定者极为一致, 缺点是血小板产生的丙二醛很少, 因而可影响测定结果的精确性。而且在病理情况下血小板少, 应用阿司匹林会损害止血功能, 也有可能阿司匹林损害巨核细胞的环氧化酶, 这样血小板不能按一般规律恢复丙二醛生成, 也影响结果的准确性。

5. 结束语

血小板生成是由多能干细胞至巨核细胞分化的最终结果, 血小板生成之时也是颗粒型巨核细胞死亡之日。它与骨髓中红细胞系和粒细胞系的增殖方式完全不同, 它是通过胞体增大胞质成熟破裂的方式生成血小板。在本章中我们列出了骨髓巨核细胞分化的模式图, 这只是根据至今对巨核细胞的研究画出的示意图, 其中许多环节尚不清楚, 有待进一步研究。对血小板生成调节的研究有助于阐明临床上先天性血小板质和/或量缺陷性疾病的发病原理。

(李家增)

参 考 文 献

1. Mielke CH: Platelet; The last hundred years, *Semin Haemat*, 8:3 1976
2. Ogston D: The physiology of hemostasis, Croom Helm Ltd, London, 1983
3. Penington DG: Formation of platelets. in Gordon JL. (ed): *Platelets in Biology and Pathology*-2, pp. 19~41, Elsevier, Amsterdam, 1981
4. Burstein SA, Harker LA: Control of platelet production. *Clinics in Hematology*, 12:3 1983
5. Bizzozzero J: On a new blood particle and its role in thrombosis and blood coagulation, Reproduced from Virchow's *Arch Path Anat Physiol Klin Med*, 80:261~332, 1882
6. Crosby WH: Normal platelet numbers—pulmonary—platelet interactions. *Semin Haemat*, 8:89, 1976
7. Trubowitz S, Davis S: The Human Bone Marrow: Anatomy, Physiology, and Pathophysiology. Vol. I p 201, Vol. II. p. 127. CRC Press Inc, U. S. A, 1982
8. Baldini MG, Ebbe S.: Platelets Production, Function, Transfusion, and Storage. Grune & Stratton Inc, U S. A, 1974
9. Panlus JM: Platelet Kinetics, Radioisotopic, Cytological, Mathematical and Clinical Aspects, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1971
10. Golde DW, et al. Hematopoietic Cell Differentiation. p. 241, Academic Press, USA, 1978
11. Spaet TH: Progress in Hemostasis and Thrombosis. Vol. 3. p. 211 Grune & Stratton, USA, 1976

第二章 血小板的超微结构

正常状态下的血小板呈两面微凸的圆盘状，形似运动员用的铁饼。血小板的平均直径 $2\sim 3\mu\text{m}$ ，平均体积为 $8\mu\text{m}^3$ 。血小板的内部结构在普通光学显微镜和相差显微镜下非常简单，仅有少量细胞器分散在细胞质中。但把血小板铺在玻片上时，血小板的细胞器集中到中

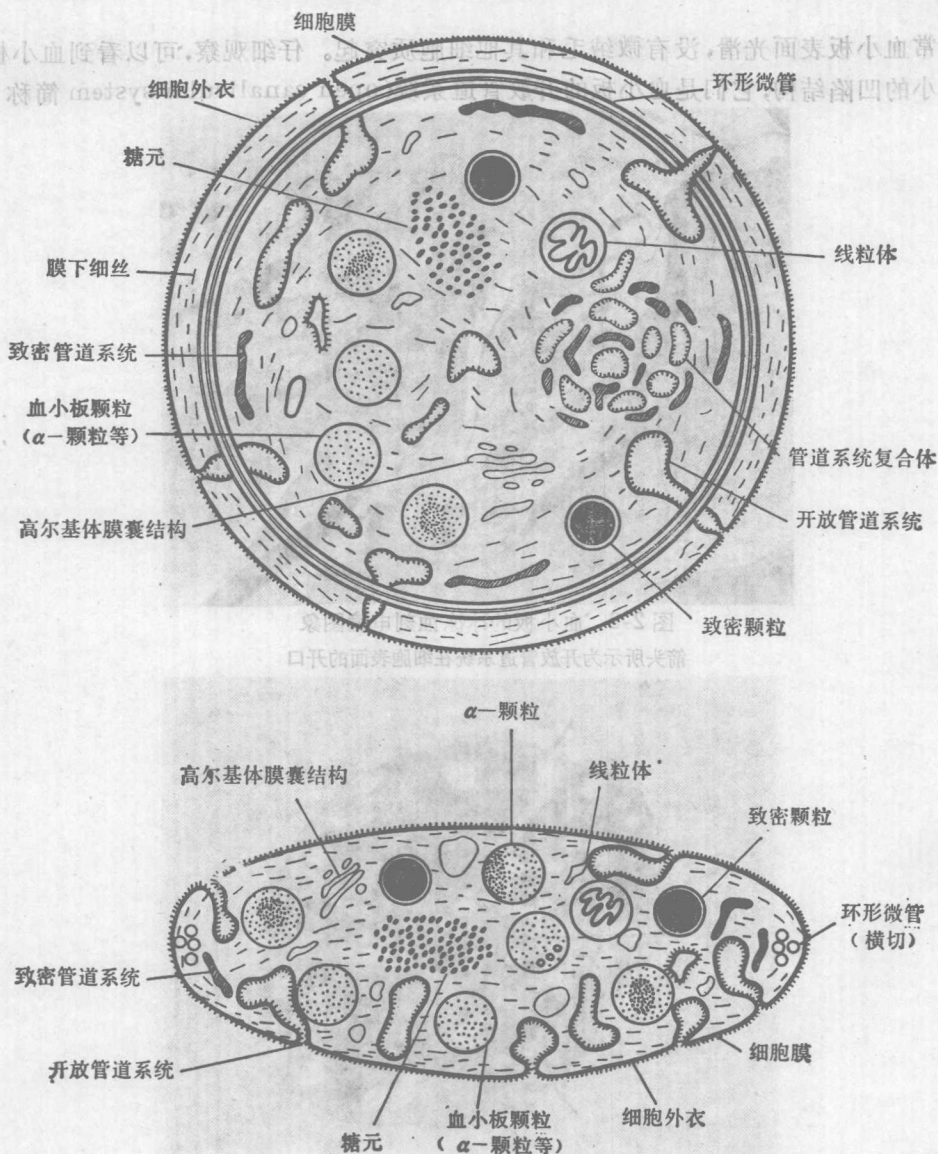


图 2-1 血小板结构模式图

上: 血小板的赤道面 下: 血小板的垂直切面

央部位,血小板周围部分透明,因此把中央部位称颗粒区(granulomere),周围部分称透明区(hyalomere)血涂片上的这种血小板结构是由于血小板粘附于玻片表面造成的形态变化,不是血小板的正常结构。60年代初在血小板研究中采用了戊二醛固定技术,使血小板结构的保存得到了明显改善。在37℃或室温下用戊二醛快速固定血小板,在电子显微镜下可以看到血小板具有相当复杂的超微结构,图2-1为透射电子显微镜下所见血小板结构模式图。近年来,用多种超微结构技术,如透射和扫描电子显微镜、冰冻蚀刻、电镜细胞化学、放射自显影等,对血小板的超微结构进行了广泛的研究,使人们对血小板的认识不断深入。

第一节 血小板的表面结构

正常血小板表面光滑,没有微绒毛和其他细胞质突起。仔细观察,可以看到血小板表面有一些小的凹陷结构,它们是血小板的开放管道系统(open canalicular system 简称 OCS)

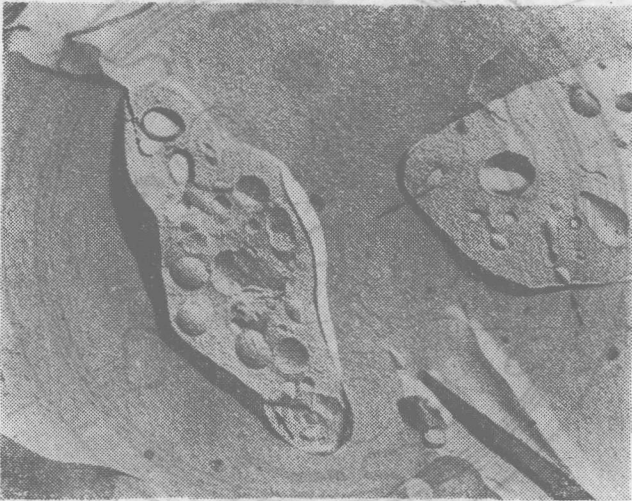


图 2-2 血小板的冰冻蚀刻电镜图象
箭头所示为开放管道系统在细胞表面的开口

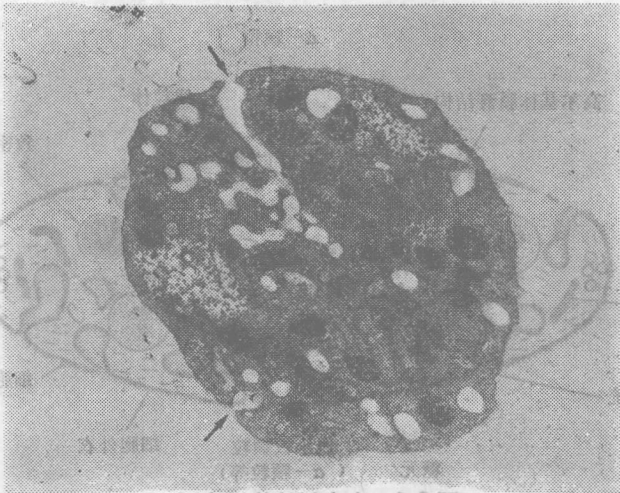


图 2-3 血小板的透射电镜图象
箭头所示为开放管道系统在细胞表面的开口