维普资讯 http://www.cqvip.com

110-112

重庆医科大学学报2000年第25卷第1期（Acta Universitatis Scientiae Medicinae Chongqing）

文章编号：0253-3626（2000）01-0110-04

肾脏损害、血小板活化因子 生物学活性(43)

血小板活化因子在肾脏损害中的作用

王红漫 综述 邓华聪 审校

(重庆医科大学临床学院内分泌科 400016)

R692.02

中国图书分类法分类号：Q54；R692　　文献识别码：A　　收稿日期：1999-12-01

血小板活化因子(platelet-activating factor，PAF)是一种重要的脂质介质，具有广泛的病理生理作用。自从60年代发现PAF以来，它的生理病理作用以及与疾病的关系越来越受到重视。现将其在肾脏损害中的作用综述如下：

1 PAF的生物合成及生物学作用

1.1 PAF的生物合成

PAF是一种与花生四烯酸代谢密切相关的脂质双分子聚合物，分子量1100，带高度正电荷，因其活性PAF在甘油骨架的1位和2位碳原子上分别有醚键和乙酰键，故又称为PAF酰醚（PAF-acther）或乙酰甘油磷酸胆碱（AGEPC）[1]。PAF的结构为1-0-烷基-2-乙酰基-sn-甘油-2-磷脂酰胆碱[2]。除早已证实的兔嗜碱性白细胞可释放PAF外，在适当的刺激下，中性多核粒细胞（PMN），单核巨噬细胞，血小板以及血管内皮细胞，肾小球和肾髓质细胞等组织细胞也可合成PAF[1]。与PAF代谢有关的酶除乙酰基水解酶位于胞浆以外，其余的如磷脂酶A_2（PLA_2），乙酰基转移酶和酰基转移酶均存在于细胞膜上。PLA_2是PAF合成的关键酶。生理状态下，极少合成和释放PAF，其以非激活的形式即烷乙基-甘油磷脂胆碱(alkylacyl-GPC)存在于细胞膜上[3]。在细胞受到凝血酶、钙离子载体A23187、胶原等的刺激，PLA_2分解膜上的磷脂在Sn位上脱去一个脂肪酸并伴溶血-PAF(Lvo-PAF)的生成，继而通过乙酰基转移酶的作用、在Sn位上完成醋酸盐的乙酰化，生成具有生物活性的PAF(PAF-acther)[4]。上述合成要求Ca^{2+}的存在。

1.2 PAF的生物学活性

PAF能诱导血小板聚集并脱颗粒，并且这种对血小板的作用不依赖ADP及花生四烯酸，其引导的是除ADP及花生四烯酸以外的第三条促使血小板聚集的通路[5]。高剂量PAF（10^{-7}—10^{-8} M）可促使血小板的TXB_2合成，而消炎痛（环氧化酶抑制剂）可以阻断PAF对TXB_2的合成作用，却不影响对血小板的聚集作用[1]。PAF除上述作用外，还促使血小板脱颗粒释放活性物质如β-血栓球蛋白(β-TG)、血小板4因子(PF4)、5-羟色氨(5-HT)等，PAF拮抗剂可以抑制PAF介导的β-TG的释放[6]。对中性多核粒细胞PAF可刺激其聚集并释放非溶解性酶，同时伴随着超氧化物的生成。PAF还可促进外周血中单核、巨噬细胞的聚集、趋化、释放。在炎症部位，白细胞在微血管中黏附到内皮细胞和血小板上，这是由血小板P-选择素介导的，PAF可加强这种作用[7]。

PAF对于心肌细胞显示一种负性肌力作用，并减少冠脉血流。PAF拮抗剂可以明显减少内毒素诱导的大鼠外周血管对去甲肾上腺素的低反应性，因而PAF对外周血管有舒张作用[8]。对心肌血流动力学的改变在心电图上表现为心率和节律的改变（即早期心动过缓，继而心动过速及心律失常），常常伴发一种提示心内膜下心肌缺血的持续的ST段下移[1]。

对于肾脏，据研究表明，离体肾小球和培养的系膜细胞确能合成PAF，并能使其收缩，伴随着花生四烯酸和前列腺素E_2(PGE_2)[9]的释放。PAF还可以刺激系膜细胞释放氧自由基，后者具有高度细胞毒性[1]。直接静脉注射PAF，可使菊粉清除率（C_{IN}）减少62%，尿量减少58%，对氨基马尿酸清除率（C_{PAH}）减少72%[1]，而用受体拮抗剂则可使（C_{IN}）[10]、（C_{PAH}）、滤过分数（FF）[11]、肾小球有效滤过率（GFR）[12]的减少得以改善。PAF可使肾小球漏

作者介绍：王红漫(1969-01出生)，女，硕士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

出蛋白增加，一方面是由于PAF的直接作用[13, 14]，PAF经肾动脉注射使尿蛋白出现，用其特异受体L-65271可以减轻尿蛋白，而用环氧化酶抑制剂消炎痛脂氧化酶抑制剂BW755C，自由基除垢剂SOD和氧基团除垢剂过氧化氢酶，均不可能改变PAF引起的蛋白尿[14]。因而说明PAF虽然能使肾小球细胞产生H_2O_2、O_2^-等细胞毒性物质，但这些物质似与蛋白尿的形成无关。PAF引起蛋白尿另一方面则是由于肾小球基底膜电荷数的改变[15]，有人认为，肾小球基底膜的电荷改变是由于来源于PAF 刺激的循环中的中性粒细胞和血小板释放的阳离子（CP）与基底膜固有的阴离子结合并中性化，同时伴有固有阴离子的减少[16]。这种电荷改变可使基底膜对蛋白质的选择发生改变，从而通透性增加。但也有人认为PAF对蛋白质的漏出与肾小球基底膜的电荷改变无关，因为他们用离体肾暴露在PAF中，发现阴离子电荷密集沉淀规律的沿肾小球基底膜分布[14]。PAF引起蛋白尿的第三方面原因则是由于PAF致免疫复合物在基底膜沉积致基底膜受损，引起通透性增加所致[17,18]。在电子显微镜下观察直接静脉注射PAF引起肾小球结构改变，即内皮细胞肿胀伴内皮窗孔大小及数量增多，病灶处足突细胞足突变平或消失[11]，这也就是PAF所致蛋白漏出的病理基础。

另外，PAF可以诱导致癌基因c-fos和c-jun的表达[4]，而c-fos和c-jun基因与细胞分化生长有关。PAF还可诱导TNF-α的表达[19]，TNF-α则是十分活跃的细胞因子之一。

2 PAF与肾脏疾病

Gamussi G[17]在研究增殖性肾小球肾炎时，用免疫荧光发现基底膜有颗粒状IgG和C_3沉积，伴随着血中PAF的升高，蛋白尿的出现。用SR163072（一种PAF受体拮抗剂）治疗则C_3的沉积明显减少并局限，蛋白尿轻微。Bertani T[20]等用PAF特异拮抗剂L-65271治疗抗肾小球基底膜的肾小球肾炎（antiGBM，GN）的动物，发现其通过减少antiGBM抗体，而减少肾小球的损害。Noris M[21]也证实尿PAF在膜性肾病中比正常对照组有显著性升高，尿蛋白与尿PAF呈正相关，而PAF与β_2-MG无关。血中PAF则较对照组显著减少，从而说明，PAF的生成是局限于肾脏本身，尿PAF增加是由于肾脏合成增多，非肾小管重吸收减少所致。任国辉等[22]在原发性肾病综合征研究中也有类似结果。

内源性内毒素所致的GFR减少是由于PAF和内皮素引起的系膜细胞收缩所致[12]。而阿霉素诱发的蛋白尿不能被甲基氢化可的松减少，肝素也仅能轻微使其减少，而PAF的拮抗剂BN52021则可以使蛋白尿明显降低，同时阿霉素所致的足突细胞足突消失等肾小球结构的改变也可以被BN52021完全消除[23]。说明PAF在阿霉素所致的蛋白尿中占重要的作用。庆大霉素可引起培养的系膜细胞表面体积减少，伴细胞内钙离子增加，^{3}H胸苷结合到DNA以及c-fos mRNA合成增多，这些均可被BN52021阻断，且庆大霉素可刺激系膜细胞PAF的生成，故认为庆大霉素所致的肾脏损害可能与刺激PAF合成增加有关[24]。

用PAF拮抗剂WEB2170治疗肾切除的大鼠，9月后，C_{IN}出现有意义的增加伴PGE_2的形成，但TXB_2的生物合成没有改变[10]。而进行兔肾同种移植后出现的超急性排斥反应中血管内皮有兔IgG、IgM、C_3沉积和血管内血小板的沉积，而PAF在排斥反应后血管再生2-10分钟则可以检测得到，60分钟达高峰。同时移植后60分钟血小板、中性粒细胞所介导的阴性蛋白在肾毛细血管中检测到，而在没有发生排斥反应的同种移植组和自体移植组的PAF释放，血小板与中性粒细胞的聚集，脱颗粒释放的阴性蛋白均未检测到。因而认为PAF在抗体和补体介导的超急性同种移植排斥反应中肾损害占重要作用[25]。

在糖尿病肾病中，用WEB2170治疗，可减少C_{PAH}、FF，但蛋白尿和C_{IN}、PGE_2和TXB_2合成没有改变[11]。在急性血清缺乏症中Camussi G[18]发现PAF通过循环免疫复合物的沉积，增加肾小球基底膜通透性。在系统性红斑狼疮(SLE)患者中，急性期嗜碱性细胞颗粒和PAF的释放明显减少，在恢复期或疾病潜伏期则嗜碱性细胞增加，同时PAF释放增多[26]，因而说明PAF可以作为判断SLE疾病活跃或复发及好转的指标。在流行性出血热患者中血PAF在发热期即升高，低血压期达高峰，PAF与BUN、尿蛋白及PGI_2成正比，说明PAF与流行性出血热肾损有

维普资讯 http://www.cqvip.com

关，虽PGI_2同步升高，但对肾脏的保护作用不及PAF等损害介质强[27]。

总之，PAF通过对肾小球内皮细胞的直接损害，对肾小球基底膜电荷的改变以及促使免疫复合物在基底膜的沉积，使肾小球漏出蛋白增多，同时通过对肾小球系膜细胞的收缩作用，使肾脏的血流动力学发生改变，影响肾脏功能。而PAF的拮抗剂对肾脏有保护作用，使其在肾脏损害的治疗中有广阔的前景。

参 考 文 献

[1] Camussi G. Potential role of platelet-activating factor in renal pathophysiology[J]. Kid. Int. 1986;29:469~477

[2] Constantious A, Demopoulos R, Ponald J. PAF:evidence for 1-0-alkyl-2-acetyl-sn-glyceryl-3-phosphophycholine as the active component[J]. J. Biol. Chem. 1979;254:9355~9358

[3] Braquet P, Perspectives in PAF research[J]. Pharmacol. Reviews 1987;39:98~126

[4] Schulam PG,Kuruvilla A,Putcha G,et al. platelet-activating factor induces phospholipid turnover, calcium flux, arachidonic acid liberation, elcosanoid generation and oncogene expression in a human B cell line[J]. J. Immunol. 1991;146:1642~1648

[5] Chignard M, Le Couedic JP,Vargaftig BB,et.al. platelet-activating factor (PAF-acether) secrtion from plateletes:effect of aggregating agents[J]. Bri. J. Haematol. 1980;46:455~464

[6] Albert DH,Mag0c TJ. Ex vivo inhibition of β-thronboglobulin release following administration to man of ABT-299, an novel prodrug of potent PAF antagoist[J]. Inflam. Res. 1997;46(2):272~278

[7] Ostrovsky L,King AJ,Bond S,et.al. A juxtcrine mechanism for neutrophil adhesion on platelets involves platelet-activating factor and a selection-depedent activation process[J]. Blood 1998;91(8):3028~3036

[8] Yoshrkawa,Daisuke,Shiga,et.al. platelet-activating factor receptor antagonist attenuates endotoxin-induced valcular hyporeactivity in the pithed rat[J]. Eur. J. Pharmacol. 1998;342(2/3):241~245

[9] Schlondnrff D,Goldwasser P, Neuwirth R,et.al. Production of platelet-activating factor in gloneruli and cultred glomerular mesangial cells[J]. AM. J. Phyiol. 1986;250(19):1123~1127

[10] Thuiss F,Mihatsch MJ,Obolle G,et.al. PAF receptor blocker improves glomerular hemodynamics in rats with 5/6th ne phrectomy[J]. Kid. Int. 1992;41:495

[11] Radounikli A,Stahl PAK,Harendza S,et.al. Chronic blockade of PAF receptor infuence in expermental diabetic nepropaty[J]. Kid. Int. 1992;41:491

[12] Bock HA,Muller V,Hemle M,et.al. Elucidate the mechamisms responsible for endotoxin induced fall of GFR[J]. Kid. Int. 1995;47:676

[13] Delaini F,Tagliaferri M,Macconi D,et.al. platelet-activating factor (PAF) as medintor of protindria in isolated perfused kidney [J]. Kid. Int. 1987;31:267

[14] Perico N,Delaini F,Tagliaferri M,et.al. Effect of platelet-activating factor and its specific receptor antagonist on glomerular permeability to proteins in isolated perfused rat kidney[J]. Lab. Inv. 1988;58(2):163~171

[15] Stork JE,Emancipatol SN,Babies R,et.al. platelet-activating factor infusion and glomerular permeability to anionic and neutral dextrans in rats[J]. Kid. Int. 1987;31:331

[16] Camussi G,Tetta C,Coda R,et.al. PAF-induced coss of glomerular anionic charge[J]. Kid. Int. 1984;25:73

[17] Camussi G,Pawlowski I,Saunders,et.al. A receptor antagonist of platelet-activating factor(PAF) inhibits inflammaatory injury induced by "in situ" formation of humune complexes[J]. Kid. Int. 1987;31:314

[18] Camussi G, PAF in experimentslly-induced rabbit acute serum sickness:roleof basophil-derived PAF in immune complex deposition[J]. J. Immunol. 1982;128:86~92

[19] Han SJ,Hyumnli KO. Involvoement of nuclear factor-XB in PAF mediated tumor necrosis factor-α expression[J]. Eur. J. Immunol. 1997;27(11):2800~2811

[20] Bertani T,Livio M,Macconi D,et.al. platelet-activating factor (PAF) as a mediator of injury in nephrotoxic nephritis[J]. Kid. Int. 1987;31:1248~1256

[21] Noris M,Bengni A,Boccardo P,et.al. Urinary excretion of platelet-activating factor in patients with immune mediated glomerulonephritis[J]. Kid. Int. 1993;43:426~429

[22] 任国辉，叶任高. 原发性肾病综合症患者尿中血小板活化因子含量变化及其意义[J]. 中华内科杂志, 1996;35:83~85

[23] Egido J,Robles A,Ortiz A,et.al. Role of platelet-activating factor in adriamycin-induced neuphropathy in rats[J]. Eur. J. Pharmacol. 1987;138:119~123

[24] Barbero AR,Lopez AMR,Sarmiento RG,et.al. Gentamicin activates rat mesangial cells,a role for platelet-activating factor [J]. Kid. Int. 1995;47:1346~1353

[25] Ito S,Camussi G,Tetta C,et.al. Hyperacute renal allograft rejection in the rabbit[J]. Lab. Inv. 1984;51(2):148~161

[26] Camussi G,Tetta C,Coda R,et.al. Release of platelet-activating factor in human pathology[J]. Lab. Inv. 1981;44(3):241~246

[27] 赵晖，闫荣，刘俊彬,等. 流行性出血热发病过程中血小板活化因子与前列环素的变化[J]. 中华内科杂志，1995;34:51~52