مجلـه دانشکده پزشکی ــ دانشگاه ملی ایران
سال سوم ــ شماره سوم صفحه ۲۴۲ ــ ۲۴۵

هیستامین و عوامل آزاد کننده آن

دکتر محسن کاشفی‌الاصل *

مقدمه و تاریخچه :

هیستامین ماده‌ایست‌که دربدن‌تولیدمیشود، این‌ماده در روده ازتغییرشکل هیستیدین بوجودمیآیدکه در بافتهای حیوانی وگیاهی بمقدار زیاد و فراوان دیده شده است . این ماده در سال ۱۹۰۷ توسط Windaus و Vogt کشف شد .

Barger و Dale در سال ۱۹۱۰ هیستـامیـن را از Argot بدست آوردند و بآن ارگامین Ergamine نام نهادند . در سال ۱۹۱۲ Mellandy و Twort مشاهده کردند که فـلور روده‌ی انسان میتواند هیستیدین را دکربوکسیله‌کرده وازآن‌هیستامین‌بسازد. Dale و Barger درسال ۱۹۱۰ هیستامین را ازمخاط روده جداکردند ودرسال ۱۹۱۹ Abel ، آنـرا از لوب خلفی غده هیپوفیـز ، کبد ، عضله مخطط وسایر بافتها بدست آورد . همچنین در سال ۱۹۲۹ Best وجود هیستامیـن را در انواع مختلف نسوج نشان داد . بنظر Hagen و Weiner (۱۹۵۹) هیستامین بطریق خاصی به سلولهای بافتی چسبیده است . باتجربیاتی که نامبردگان روی آزاد شدن هیستامین ازقطعات کبدی انجام داده‌اند معلوم شده است‌که اتصال هیستامیـن به‌انساج با پیوند شیمیائی نیست بلکه هیستامین به شکل قابل انتشاری در داخل اجزاء شبه‌کندری قرار دارد . بایـن ترتیب هرگونه تغییری در خصوصیات سطـح سیتوپـلاسم اجزاء مذکور ، موجب آزاد شدن هیستامین خواهد شد . برای نمونه ، افزایش قابلیت نفوذ غشاء یا ضایعـه سطح سلول ، میتواند چنین خاصیتی را بروز دهد . بنظر میرسد که هیستامین درماست سل‌های نسجی لوکالیـزه میشود و تصور شده که گرانولهای اختصاصی این سلولهـا حـاوی هیستامین میباشند .

اهمیت فیزیولوژیکی :

از نظر فیزیولوژی مهمترین کار هیستامین پس از آزاد شدن عبارت است از تشکیل خیز در محل تروما (ضربه) و خارش نقاط متعددی ازپوست همراه واکنش‌های افزایش حساسیت .

هیستامین داروی قوی و پرقدرتی است کـه روی تعداد زیادی از اعضاء بدن اثر می‌کند و همچنین ممکن است از فعالیت کولی باسیل تولید گردیده موجب تحرك شدید غده فوندوسی معدی شود .

هیستامین در آنافیلاکسی قلبی موثر است واولین‌بار جـذب هیستـامیـن را در قلـب Halpern و Newen و Wilson در سال ۱۹۵۹ گزارش کردند . آنها نشان داده‌اندکه بعداز تزریق هیستامین در داخل ورید موش ، مقادیر زیادی از آن در قلب ، ریه ، کبد و کلیـه حیوان جمع می‌شودکه البته گردش خون بافتی نیز دراین حالت موثر است (٤ و ۷) . گفته شده‌که روش جذب هیستامین در سلول‌های قلبی عبارت است از ادسورپسیون از سطـح سلول ویا ورود هیستامین به‌فضای مایع خارجی سلولی و اتصال ناپایدار و سست آن درهمان‌جا (٤) . اگرهیستامین ببدن وارد شود (هیستامین اگروژن) ازطریق مکانیزم‌های مختلف انتقال مییابد :

در مکانیزم اول سموم متابولیك و اوآبائین مهار ایجاد میکند، که‌برای‌غلظت‌های‌متوسط‌از .mg/ml ۵۰ ــ ۱٪ شناخته شده است . مکانیزم دوم زمانی صورت میگیـرد که غلظت‌های بالاتری (بیش‌از.mg/ml ۵۰) بکار رود به‌انرژی متابولیك احتیاج ندارد (٤) .

مکانیزم سوم جذب هیستامین آماده شده از قبل با جذبی‌که متعاقب آن متابولیسم صورت میگیرد . بعضـی عوامل هستند که آزاد شدن هیستامین را از ماست سل‌ها تشدید میکنند .

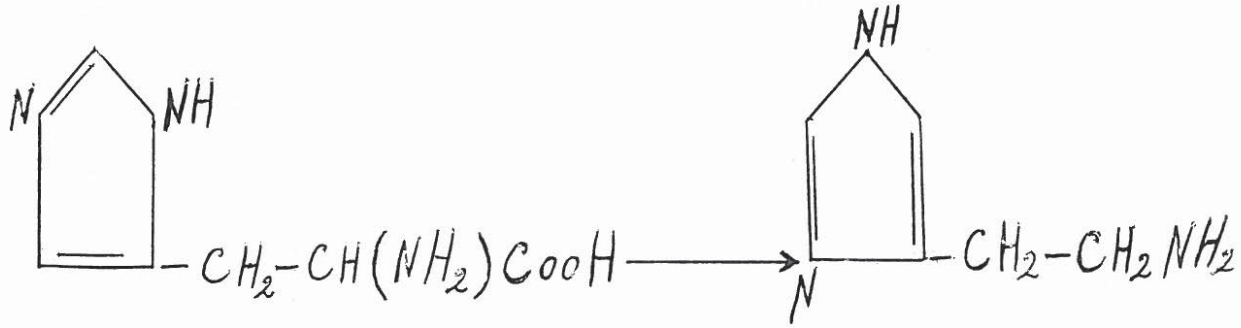
هیستامین یا خود بخود ویا دراثر واکنش‌هـای آنافیلاکتیك از ماست سل‌ها (بازوفیل‌ها) آزاد میشود . دراکثر حیوانات ، پوست ، ریه ، و روده از هیستامین غنی هستند ، درحالیکه کلیه ، پانکراس و طحال مقدار کمتری هیستامین دارند . اهمیت فیزیولوژیك این مقادیر مختلف

* گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران .

هیستامین موجود در اعضاء بدن شناخته نشده است . برای مطالعه ترشح معدی در مواقع کمبود اسید کلرئیدریك از هیستامین استفاده می‌کنند ، این عمل بدین ترتیب انجام میگیرد که هیستامین را به نسبت ۱٪ میلی‌گرم نسبت به هر کیلو وزن بدن بطور زیرپوستی تزریق مینمایند و سپس شیره معدی را از نظر اسید کلرئیدریك آزاد موردآزمایش قرار میدهند .

مشخصات شیمیائی :

بطور سنتتیك از اسید ایمینازولیل پروپیونیك‌تهیه میشود ، ازنظر شیمیائی عبارتست از بتا ایمینازولی اتیل‌آمین واز دکربوکسیلاسیون هیستیدین تولید میشود .



سنتز هیستامین بطور Invivo (در بدن) از دکربوکسیلاسیون آنزیماتیك هیستیدین بوسیله‌ی آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز ــ که به‌پیریدوکسال احتیاج دارد ــ صورت میگیرد .

هیستامین بسرعت و به سه صورت در بدن متابولیزه میشود ،

باین ترتیب :

۱ــ به‌عامل آمین نوع اول ریشه‌ی استیل اضافه میشود وترکیب جدید عبارت است از N-Acethylhistamine غیرفعال .

۲ــ حلقه‌هیستامین‌متیله میشودو Methylhistamine حاصل میشود .

۳ــ زنجیر جانبی ملکول اکسیده شده واسیدایمیدازول کربکسیك ایجاد میگردد ، آنزیم مسئول این واکنش، دی‌آمین اکسیداز میباشد که درکبد و جدار روده کوچك با غلظتهای فراوان موجود است و بهمین دلیل وقتی هیستامین از راه خوراکی تجویزگردد ویا دراثر هیستیدین دکربوکسیلاز باکتریها ایجاد گردد ، غیر فعال و بی‌اثر خواهد شد .

نتایج تحقیقات اخیر :

مطابق نظریه‌ی Bhattacharya و Lewis مادهٔ ۴۸/۸۰ روی ماست سلها اثر کرده و آنها راترکانده وهیستامین و ۵ هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) آنهارا بیرون می‌ریزد .

تحققات اخیر در مورد جذب ومتابولیسم هیستامین در قلب خوکچه هندی نشان داده است‌که جذب آن گاهی اوقات ، دراثر گرادیان غلظت صورت میگیرد که البته در صورتی که غلظت آن پائین باشد ، هیپوکسی و عدم وجود گلوکز ویا دوزهای سمی اوآبائین (٤) آنرا بلوکه خواهد کرد . میزان جذب ومتابولیسم هیستامین در بافت‌ها بتعداد ماست سلهای موجود در آن بافت بستگی دارد ، زیرا وقتی ماست‌سلها از محیط خارج گردند ، میزان جذب ومتابولیسم آن کاهش خواهد یافت (٤) . مطالعات و تحقیقات فعلی نشان میدهند که هیستامین اگزوژن بآسانی به مخازن داخل سلولی دسترسی پیدا میکند . دراین مخازن مقادیر زیادی از هیستامین جذب شده وبامتیلاسیون واکسیداسیون سریعاً متابولیزه میشوند (٥) .

بنابراین میتوان چنین نتیجه گرفت که جذب هیستامین آماده شده (اگزوژن) در بوجود آوردن ذخائر اندوژن هیستامین نقش جزئی وناچیز دارد .

درهر صورت ، متابولیسم بعداز جذب مهمترین مکانیزم غیرفعال‌کننده هیستامین آزاد شده میباشد . بویژه اگر هیستامین بطور موضعی وبا غلظت زیاد ، مثلا در آنافیلاکسی قلبی ، آزاد شده باشد . همچنین واضح است‌که برای جذب هیستامین خارجی (اگزوژن) ، برای اینکه از تغییر شکل آن جلوگیری شود باید آنزیم‌های متابولیزان را مهار نمود . تجارب مختلف نشان داده‌اند که هیستامین اگزوژن با ذخائر آندوژن آن مخلوط میشوند (٤ و ٥ و ٦ و ٧) .

بعلاوه ، ظرفیت جذب ومتابولیزان هیستامین را با تخلیه‌ی هیستامین‌ماست سلها باترکیب‌آنها با Tobocorarine میتوان به‌مقادیر زیادکاهش داد .

این روشن میکند که ماست ماسل‌ها هیستامین را جذب وبسرعت متابولیزه میکنند ، درحالی‌که ممکن است هیستامین جذب شده درجای دیگری ذخیره گردد (٥) .

بحث و نتیجه‌گیری :

برطبق فرضیه‌ی Ellinger تاباندن اشعه X یا اشعه‌ی یونیزان به‌بدن موجب آزاد شدن هیستامین میگردد و مقدار هیستامین آزاد شده کافی برای ایجاد تظاهرات

بالینی مانند بیماری رادیاسیون میباشد . حال به‌استیمولانهای جدیدی که برای آزاد کردن هیستامین از ماست سلها توسط محققین مورد مطالعه قرار گرفته‌اند میپردازیم . هیستامین بآسانی از ماست سلها آزاد میشود ، که ممکن است دراثر تروماى مکانیکی یا عوامل شیمیائی باشد مثلا بعضی از داروها ، مانند مرفین ، آتروپین ، توبوکورارین واستیل‌بامیدین ، در آزاد کردن هیستامین شناخته شده‌اند وتعدادی مواد شیمیائی نیز اخیراً با همین خاصیت مورد مطالعه قرار گرفته‌اند . ازاین مواد میتوان ترکیبات زیر را یادآور شد :

۱ــ کاتیونهای دوظرفیتی ، ATP ، ترکیب ٤٨/٨٠ (۲) .

۲ــ کلسیم واسترانسیوم بافسفاتیدیل سرین (۱) .

۳ــ پان کورونیوم (۳) .

الف ــ واکنش بین کاتیونهای دوظرفیتی ، ATP درغشاء پلاسما را از مطالعات وسیع در زمینه همین مسئله شناخته‌اند . ماده ٤٨/٨٠ موجب‌آزادشدن هیستامین‌ازماست‌سلهای ایزوله‌ی موش میشود . ATP این عمل را مهار میکند و یونهای کلسیم و منیزیم وباریم و استرانسیوم هم خاصیت اخیر را خنثی میکنند . وقتی ماست سلها را باATP مجاور نمایند وآزاد شدن هیستامین مهار شود ، افزودن منیزیم به‌محیط عمل مجدداً حساسیت سلولها را بماده‌ی ٤٨/٨٠ بآنها برمیگرداند . مجاورت طولانی ماست‌سلها با ATP باعث برگشت خود بخودی حساسیت سلولها نسبت به‌ماده‌ی ٤٨/٨٠ میشود . گلوکز نیز موجب تشدید این فعالیت میگردد .

ب ــ کلسیم در غلظت‌های کمتراز یك میلی‌مول در لیتر هیچ‌گونه اثری درآزاد شدن خود بخودی هیستامین ندارد وفسفاتیدیل سرین نیز دراین عمل اثری نشان نمیدهد ولی عکس این عمل در مورد استرانسیوم صدق میکند یعنی غلظت یون اخیر با آزاد شدن خود بخودی هیستامین از ماست‌سلها رابطه‌مستقیم دارد . فعال‌شدن خاصیت‌آنافیلاکتیك هیستامین باکلسیم ، دراثر فسفاتیدیل سرین تقویت میگردد، اما درمورد استرانسیوم چنین نیست .

ج ــ داروهائیکه برای بیهوشی بیماران مبتلا به‌آسم انتخاب میشوند همیشه مسائلی را ببار میآورند ، پان‌کرونیم یك شل‌کننده عضلانی ضد دپلاریزان است که ترکیب استروئیدی دارد ودر سال ۱۹۷۰ معرف کلینیکی پیدا کرد . تصور میکردند این ماده اثر زیان‌باری ندارد ، در حالیکه یك‌گزارش ، خلاف این مسئله را نشان داده یعنی گزارش شده که این ماده موجب آزادی هیستامین میشود ودر افراد مستعد ، برونکواسپاسم ببار میآورد . از این نظر چون پان‌کرونیم را محرك هیستامین می‌شناسند ، بهتر است اشخاص مستعد وحساس را شناخت وبرای این‌کار تستهای جلدی قبل‌از بیهوشی ضروری بنظر میرسد (۳) .

خلاصه :

آزاد شدن خود بخودی هیستامین ازماست سلهای ایزوله بدون دخالت کلسیم در غلظت تا ۱ میلی‌گرم درلیتر صورت میگیرد . فسفاتیدیل سرین اثر کلسیم را دراین آزاد شدن تغییر نمیدهد ، آزاد شدن هیستامین آنافیلاکتیك بوسیله فسفاتیدیل سرین تقویت میشود ولی ماده اخیر روی سروتونین چنین اثری ندارد . ماست سلهائیکه تحت تاثیر قرار گرفته باشند حساسیت خود را از مقابل ترکیب ٤٨/٨٠ ازدست میدهند ولی بعد از مدتی این حساسیت رادوباره بدست میآورند . بنظر میرسد این باقیماندن حساسیت ماست سلها در مقابل ترکیب مذکور یك پدیده مستقل از انرژی است وبسته به‌عاملی است که توسط مکانیسم‌های مختلفی درون ماست سلها عمل میکند . چنین عاملی ممکن است یك کاتیون دو ظرفیتی داخل ماست سلها باشد واز پان‌کرونیم هم میتوان بعنوان یك محرك‌آزادکننده هیستامین نام برد .

SUMMARY

Spontaneous histamine release from isolated Mastcells was found to be independent of calcium in the concentration range up to 1 m. mole/lit. Phosphatidyl serine do not change the effect of calcium on spontaneous release. The activation of anaphylactic histamine release by calcium is potentiated by phosphatidyl serine but the latter can't do so with strontium.

Mastcells, pretreated with ATP, loose their sensitivity towards compound 48/80 but they will find their sensitivity after a while. This spontaneous restoration of Mastcells sensitivity towards 48/80 seems to be an energy — dependent process involving a factor, functioning through some mechanisms in the Mastcells. Such a factor could be a divalent cation, presented in the Mastcells. Ultimately, pancuronium, should be mentioned, which is said to be histamine releasing stimulant.

REFERENCES

1. The interaction of calcium and strontium with phosphatidyl serine in the anaphylactic secretion of histamine by: J. C. Foreman and J. L. Monger J. Physiol. (1973), 230, p. 413-507.
2. Effect of divalent cations on the interaction of adenosine 5' — Triphosphate (ATP) with histamine release induced by —compound 48/80, by: Rune Dahlquist, bertil, diamant and kerstin elwin. Acta phyiol., scand. 1973. 87, 158-167.
3. Histamine release following pancuronium. A case report, by: R. W. Buckland and A. F. Avery Brit. J. anaesthes. (1973), 45, 518.
4. Uptake disposition and metabolism of histamine in isolated heart preparations by: P. F. Mannaioni and F. Moroni. Brit. J. Pharmac. (1973), 44, 457-465.
5. The activity of histaminase in tissues by: Cotzias, G. C. and Dole, V. P. (1952), J. Biol. chem. 196, 235-242.
6. Investigating into the nod of action of histaminase on the isolated rabbit heart Br. J. Pharmac. chemother. 32, 65-77, (1968), by: Dean, P. M.
7. The effect of drugs on uptake and release of catecholamines in the isolated left atrium of the guinea pig. by: Cervoni, P., Kirpekar, S. M. and Schwab, A. (1966), J. Pharmac. 151, 796-206.