

• 临床研究 •

创伤后多脏器功能衰竭患者白细胞流变性和细胞粘附分子水平的变化

徐勇刚¹ 王 杰²

(1 哈尔滨 242 医院 黑龙江 哈尔滨 150066 2 哈尔滨兽医研究所 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的: 探讨创伤后多器官功能衰竭(MOF)患者白细胞流变性和细胞粘附分子(CAMs)水平的变化。方法: 采用 DXC-300A 型核孔膜红细胞变形能力测定仪、JYJ- 四型体外血栓血小板粘附两用仪、酶联免疫吸附法(ELISA), 分别检测了 36 例创伤后 MOF 患者、31 例创伤患者和 35 例健康人外周血液白细胞变形能力(LD)、白细胞粘附功能(LAF)、白细胞 CD18 表达、血浆可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)和可溶性血管细胞间粘附分子-1(sVCAM-1)的变化。结果: MOF 患者白细胞滤过指数(LFI)、白细胞粘附率(LAR)、白细胞 CD18 表达、sICAM-1、sVCAM-1 均明显增高, 与对照组和创伤组比较差异有极显著性($F=68.45\sim 116.20$, $q=12.161\sim 21.374$, $P<0.001$), MOF 组死亡者各指标变化较存活者更明显($t=6.920\sim 11.665$, $P<0.001$)。MOF 患者 LFI 和 LAR 与 sICAM-1、sVCAM-1 和白细胞 CD18 表达呈正相关($r=0.691\sim 0.844$, $P<0.001$), LFI 与 LAR 呈正相关($r=0.771$, $P<0.001$)。结论: 白细胞流变性和 CAMs 水平异常参与了 MOF 的发生, 且与病情严重程度有密切关系。

关键词: 多器官功能衰竭; 创伤和损伤; 白细胞; 细胞粘附

中图分类号: R641 文献标识码: A

Changes of leukocyte rheological characteristic and cell adhesion molecule in patients with MOF after severe trauma

XV Yong-gang, WANG Jie

(242 Hospital of Harbin, Harbin, Heilongjiang, 150066 China)

(Harbin Veterinary Institute, Harbin, Heilongjiang, 150001 China)

ABSTRACT Objective: To explore the changes of leukocyte rheological characteristic and cell adhesion molecule in patients with multiple organ failure(MOF) after severe trauma. **Methods:** By using the erythrocyte deformability apparatus, platelet and thrombus adhesion dual-purpose apparatus and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), we measured the leukocyte deformability (LD), leukocyte adhesion function(LAF), leukocyte CD18 expression, soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1) concentration in 36 MOF patients, 31 trauma patients, and 35 healthy controls. **Results:** The leukocyte filtration index(LFI), leukocyte adhesion rate(LAR), leukocyte CD18 expression, and sICAM-1 and sVCAM-1 concentration were significantly higher in MOF patients than in controls and trauma patients($F=68.45\sim 116.20$, $q=12.161\sim 21.374$, $P<0.001$), and the changes of these indicators in MOF deaths were more obvious than those in MOF survivors($t=6.920\sim 11.665$, $P<0.001$). The LFI and LAR in MOF patients were positively related to leukocyte CD18 expression, sICAM-1, and sVCAM-1 concentration($r=0.691\sim 0.844$, $P<0.001$); LFI was positively related to LAR($r=0.771$, $P<0.001$). **Conclusion:** The abnormalities of leukocyte rheologic characteristic and CAMs might be closely related to the occurrence of MOF and the severeness of pathologic changes.

Key words: Multiple organ failure; Wounds and injuries; Leukocytes; Cell adhesion

多脏器功能衰竭(MOF)是严重创伤患者死亡的主要原因之一。研究表明, 外周血白细胞数量变化及单个核细胞分泌的细胞因子在创伤后 MOF 的发生和发展中发挥重要的作用^[1,2]。而白细胞活化和粘附到血管内皮细胞是创伤后发展成 MOF 的关键步骤^[3]。但白细胞流变性和细胞粘附分子(CAMs)与 MOF 发生、发展的关系尚未见报道。为此, 我们检测了 36 例创伤后 MOF 患者外周血白细胞变形能力(LD)、白细胞粘附功能(LAF)、可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)、可

溶性血管细胞间粘附分子-1(sVCAM-1)和白细胞 CD18 表达的变化, 以进一步探讨创伤后 MOF 发生机理, 为其临床治疗和判断预后提供依据。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例与分组:

(1) MOF 组: 根据陈德昌等^[4]于 1988 年提出的诊断标准选择 MOF 患者 36 例, 均为我院 1987 年 12 月~ 2005 年 12 月收治的严重创伤后并发 MOF 患者, 其中男 28 例, 女 6 例; 年龄 22~ 27 岁, 平均 41.8 岁。死亡 12 例。36 例患者中, 呼吸衰竭 24 例次, 脑功能衰竭 13 例次, 心力衰竭 6 例次, 肝功能衰竭 8 例次,

作者简介: 徐勇刚, (1974-), 男, 主治医师, 硕士研究生。

(收稿日期: 2006-03-18 接受日期: 2006-04-27)

消化道出血 11 例次, 高血糖 16 例次。(2) 创伤组: 选择与创伤后 MOF 组同期的车祸创伤或坠落伤的创伤患者 31 例, 男 22 例, 女 9 例; 年龄 23~ 68 岁, 平均 42. 6 岁。(3) 对照组: 选择与创伤组和创伤后 MOF 组同期的健康人 35 例, 男 28 例, 女 7 例; 年龄 21~ 69 岁, 平均 43. 1 岁。

1.2 检测方法:

MOF 组和创伤组均于发病后 24~ 48h, 对照组于清晨分别采集肘静脉血 5ml(EDTA- 2Na 抗凝), 分离白细胞和血浆, 分别用于检测白细胞变形能力(LD)、白细胞粘附功能(LAF)、血浆可溶性细胞间粘附分子- 1(sICAM- 1)、可溶性血管细胞间粘附分子- 1(sVCAM- 1)、白细胞 CD18 表达。

采用 DXC- 300A 核孔膜红细胞变形能力测定仪, 测定白细胞滤过指数(LFI), 作为 LD 的指标。LFI 愈大, LD 愈小。

采用 JYJ- ④型体外血栓血小板粘附两用仪, 检测白细胞粘附率(LAR), 作为 LAF 的指标。LAR 愈大, LAF 愈大; LAR 愈小。

采用酶联免疫吸附法(ELISA) 测定白细胞 CD18 表达^[5],

结果以每分钟吸光度(A. min^{- 1}/μg pro) 表示。
采用 ELISA 法测定血浆 sICAM- 1^[6](药盒购自美国 R and D system) 。
采用 ELISA 法测定血浆 sICAM- 1^[7](药盒购自奥地利 Bender Med System) 。

1.3 统计学处理:

检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 t 检验, 多组均数采用方差分析, 相关关系采用直线相关分析。

2 结果

MOF 患者 LFI、LAR、白细胞 CD18 表达, sICAM- 1、sVCAM- 1 水平均明显增高, 与对照组和创伤组比较差异有极显著性(F= 68. 45~ 116. 20, q= 12. 161~ 21. 374, P< 0. 001) 。MOF 组死亡者各指标较存活者明显增高, 差异有极显著性(t= 6. 920~ 11. 665, P< 0. 01) , 见表 1。MOF 组患者 LFI 和 LAR 与 sICAM- 1、sVCAM- 1、CD18 表达呈正相关(r= 0. 691~ 0. 844, P< 0. 001) , LFI 与 LAR 呈正相关(r= 0. 771, P< 0. 001) 。

表 1 MOF 患者白细胞流变性和细胞粘附分子水平的变化($\bar{X} \pm s$)

Table 1 Changes of leukocyte rheological characteristic and cell adhesion molecule in patients with MOF($\bar{X} \pm s$)

组别	例数	LFI	LAR(%)	CD18(A)	sICAM- 1(μg/L)	sVCAM- 1(μg/L)
对照组	35	3. 62±0. 09	23. 16±6. 12	2. 55±0. 31	150. 71±60. 36	570. 66±30. 95
创伤组	31	5. 50±0. 12	42. 39±10. 11	4. 91±0. 44	324. 10±68. 57	812. 74±45. 18
MOF 组	36	8. 16±0. 15	88. 64±16. 85	7. 14±0. 58	568. 73±74. 09	1100. 56±51. 69
存活者	24	7. 65±0. 16	78. 38±14. 60	6. 12±0. 55	486. 55±69. 14	804. 62±44. 27
死亡者	12	9. 18±0. 18	95. 30±18. 42	8. 56±0. 61	734. 22±89. 60	1306. 74±62. 70

注: MOF 组与对照组及创伤组比较, F= 68. 45~ 116. 20, q= 12. 161~ 21. 374, P< 0. 001; 与存活者比较, t= 6. 920~ 11. 665, P< 0. 001
Notes: Comparing MOF group with control and trauma groups F= 68. 45~ 116. 20, q= 12. 161~ 21. 374, P< 0. 001; comparing with the survivors, t= 6. 920~ 11. 665, P< 0. 001.

3 讨论

机体受到严重创伤刺激后, 可产生大量的白细胞激活和趋化因子使白细胞在产生后短时间内激活且骤增。白细胞在激活和趋化因子的作用下, 从骨髓贮存池中转移到外周血液循环, 导致外周血液中白细胞数量增加。而白细胞是创伤后引起损伤, 乃至多器官功能衰竭的关键细胞^[7], 因此, 白细胞的数量和质量变化在 MOF 发生和发展中起重要作用。本结果显示, MOF 患者 LD 明显降低, 而 LAF 和白细胞 CD18 表达及 sICAM- 1、sVCAM- 1 水平明显升高, 与对照组和创伤组比较差异有极显著性, 且死亡的 MOF 患者各指标变化较存活者更明显, 提示白细胞流变性异常和细胞粘附分子表达增高参与 MOF 的发生和发展, 且与病情严重程度有关。

白细胞之间及白细胞与血管内皮细胞之间的粘附和浸润是组织缺血再灌注损伤的重要原因之一^[8]。本结果显示, MOF 患者白细胞 CD18 表达, LAF、sICAM- 1、sVCAM- 1 水平明显增高, 且与病情严重程度有关。同时, LAF 增高与白细胞 CD18 表达, sICAM- 1、sVCAM- 1 水平呈正相关。白细胞 CD18 表达和 sICAM- 1、sVCAM- 1 水平增高, 除了可以诱导毛细血管收缩外, 还可使白细胞通过 CD18 与 sICAM- 1、sVCAM- 1 相互作用, 粘附于毛细血管内皮细胞表面^[9, 10], 形成小栓子, 阻塞毛细血管, 导致微循环障碍。引起组织缺血缺氧, 甚至坏死和器

官功能衰竭。而粘附于毛细血管内皮细胞和浸润于组织中的白细胞互相激活, 释放氧自由基、白三烯、血小板激活因子及弹性蛋白酶的介质, 破坏器官实质细胞和血管内皮细胞, 诱导血小板聚集, 导致血管、组织损伤和器官功能衰竭。另外, 激活的白细胞可直接粘附于血管内皮细胞, 引起血管内皮细胞产生纤维蛋白溶解酶原活化抑制因子, 并增加血管内皮细胞表面凝血酶活性, 促进 DIC 形成^[11, 12], 为更多的器官出现微血栓打下了基础, 导致了 MOF 发生。

由于 MOF 患者白细胞 CD18 表达、sICAM- 1、sVCAM- 1 水平增高, 导致 LAF 增高和 LD 降低, 且 LFI 与 LAR 呈正相关, 提示 LD 降低与 LAF 增高与为因果, 形成恶性循环。这可能正是 MOF 患者病情严重和预后不良的原因之一。

本结果显示, 白细胞流变性异常和 CAMs 水平增高与 MOF 发生及病情严重程度有关。因此, 寻找有效方法治疗 MOF 成为临床亟待解决的热点问题之一。研究表明, 己酮可可碱(PTX) 可明显改善 LD, 并抑制 CAMs 表达增高, 减轻缺血再灌注所致的多器官损伤^[12]。应用 CAMs 单克隆抗体可明显减轻缺血缺氧所致的组织损伤^[13]。因此, 本结果为临床应用 CAMs 单克隆抗体治疗 MOF 提供了依据。另外, 白细胞流变性和 CAMs 水平变化也可作为监测 MOF 病情变化和预后的有效指标之一。

(下转第 34 页)

4 讨论

患者因通气功能障碍和通气/血流比例失调导致 PaO_2 下降,致使机体慢性缺氧。慢性缺氧可致脑、肝、肾等脏器的损害而出现多脏器功能不全。而 LTOT 可提高动脉血氧分压,使氧输送增加,组织氧利用增加,最大限度降低无氧酵解,改善呼吸困难,减轻骨骼肌疲劳,呼吸肌疲劳发生延迟和防止多脏器功能不全,表 1 可见 HLTOT 组治疗后,动脉血氧分压明显增高,能纠正低氧血症,改善全身的缺氧状态,阻断或改善缺氧性肺血管收缩反应和逆转肺动脉高压的进程,进而延长患者的生存期和改善生活质量^[2]。由于长期缺氧,刺激肾脏球旁细胞生成促红细胞生长因子,促使骨髓生血细胞及幼红细胞成熟释放,导致继发性红细胞增多,血粘度增加,血流阻力增大,血流缓慢,从而加重肺循环阻力,患者在整个病变过程中均存在不同程度的微循环障碍,并随病情加重而递增^[3]。本研究 HLTOT 组治疗后,逆转了继发性红细胞增多,减轻了血液的粘滞度,延缓了 COPD 的进程。本研究 HLTOT 组,在最初 2 年内 FEV₁ 较基础植有显著提高,2 年后又呈现逐步下降趋势;而对照组呈进行性下降趋势,提示氧疗可改善 COPD 患者的肺功能,提高运动耐力,使生活质量进一步提高^[4]。本研究还发现 FEV₁ 的改善与患者肺功能的基础值密切相关,当 $p < 0.63$ 时,经上述治疗肺功能无明显改善,与继往报道相似^[5]。这表明上述治疗应尽量在肺功能不全的早期进行治疗。因此有人

主张在 COPD 低氧血症初期,轻度或者没有肺动脉高压时就开始 LTOT^[6]。

综上所述,本研究提示,合理应用 LTOT,可以减轻 COPD 患者的血液粘滞度,改善肺功能,减少住院次数,减轻呼吸困难程度,增加运动耐力,提高生活质量,从而提高 COPD 患者的 5 年生存率。因此,HLTOT 被认为是能影响 COPD 预后的主要因素之一。

参考文献

- [1] 中华结核和呼吸杂志编辑部. 慢性阻塞性肺疾病规范(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 21(2): 71
- [2] Pepin JL, Bar jholex CE, Desohaux C, et al. Long- term oxygen therapy at home: compliance with medical prescription and effective use of therapy[J]. Chest, 1996, 109(5): 44- 50
- [3] 马瑞. 慢性阻塞性肺疾病和慢性肺心病的血栓前状态研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1993(2): 95
- [4] Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic society recommendations for management of Chronic obstructive Pulmonary disease[J]. Can respir J, 2003, 10(suppl A): 11- 65
- [5] 高小梅, 杨世梅. 慢性阻塞性肺疾病患者家庭长期氧疗的临床评价[J]. 现代诊断与治疗, 2000, 11(4): 202- 203
- [6] Mammosser MO, Weitzenblume, Quoiwe, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long- term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure[J]. Chest, 1995, 107: 1193- 1198

(上接第 31 页)

参考文献

- [1] 蒋新建, 田昆仑, 陈惠孙, 等. 严重创伤患者血浆细胞因子变化及其与器官功能损伤的关系[J]. 中华外科杂志, 1997, 35: 406- 408
- [2] Hansbrough JF, Wikstrom T, Braide M, et al. Neutrophil activation and tissue neutrophil sequestration in a rat model of thermal injury[J]. JSurg Res, 1996, 61: 17- 22
- [3] Botha AJ, Moore FA, Moore EE, et al. Postinjury neutrophil priming and activation states: therapeutic challenges[J]. Shock, 1995, 3: 157- 162
- [4] 陈德昌, 刘大为. 多器官功能衰竭综合征的诊断和发病机制的探讨[J]. 中华医学杂志, 1988, 6: 226- 229
- [5] 陈骏, 龚肖琦. ELISA 法定量检测中性粒细胞 CD18 表达的变化[J]. 中国免疫学杂志, 1994, 10: 224- 226
- [6] Inuzuka H, Seia O, Kamoto k, et al. A sensitive ELISA for the characterization of two forms of circulating intercellular adhesion molecule- 1 in human plasma[J]. Bilo Pharmac Bull, 1995, 18: 1036- 1140
- [7] Chosay JC, Essani NA, Dunn CJ, et al. Neutrophil margination and extravasation in sinusoids and venules of liver during endotoxin induced injury[J]. Am J Physiol, 1997, 272: G1195- 1200

- [8] Lehr HA, Krober M, Hubner C, et al. Stimulation of leukocyte/ endothelium interaction by oxidized low- density lipoprotein in hairless mice: involvement of CD11/ CD18 adhesion receptor complex[J]. Lab Invest, 1993, 68: 388- 394
- [9] Mazzone A, De- Seivi S, Ricevuti G, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary disease [J]. Circulation, 1993, 88: 358- 362
- [10] Smith CW, Kishimoto TK, Abbas O, et al. Chemotactic factors regulate lectin adhesion molecule- 1 (LECAM- 1)- dependent neutrophil adhesion to cytokine- stimulated endothelial cells in vitro[J]. J Clin Invest, 1991, 87: 609- 615
- [11] Araki M, Araki K, Biancone L, et al. The role of E- selectin for neutrophil activation and tumor metastasis in vivo[J]. Leukemia, 1997, 11: 209- 216
- [12] 张银中, 徐惠芳, 江伟, 等. 己酮可可碱对肠缺血再灌注致多器官损伤的保护作用[J]. 中华麻醉学杂志, 1998, 18: 295- 298
- [13] Argenbright LW, Letls LG, Tothelin M. Monoclonal antibodies to leukocyte membrane CD18 glycoprotein complex and to intercellular adhesion molecule- 1 inhibit leukocyte- endothelial adhesion in rabbits[J]. J Leukocyte Biol, 1991, 49: 253- 258