

· 学术探讨 ·

研究白细胞流变学的临床意义

钱自奋

细胞流变学是血液流变学研究的重点,有关研究红细胞流变学意义的文献较多^(1,2),而对白细胞流变学研究意义尚缺少较系统的论述。众所周知,白细胞是血液的重要有形成分之一,但数量较少,其细胞比积在 1% 以下,与红细胞数量之比为 1:900。白细胞组织学、生理学、免疫学的研究已很久,而白细胞流变学的研究却刚刚起步。近年来,有许多资料说明白细胞流变性改变是心肌梗死、中风、动脉硬化、休克等疾病发病机理中的一个重要环节。因此,白细胞流变学的研究有可能为这些疾病的防治提供新的手段。

白细胞流变学主要研究白细胞在外力作用下变形的特点以及与其结构的关系;研究在不同病理状态下变形的异常与一些相关疾病发生、发展的关系;研究白细胞被活化后变形性和粘附性的变化及在此过程中释放的活性物质对组织的损伤;也研究白细胞聚集性、粘弹性、趋化性的生理、病理意义及与某些疾病发生、发展的关系。现从两方面来概述研究白细胞流变学的临床意义。

1 有助于了解某些疾病的发生机理

现已有实验证明,在许多疾病发生、发展过程中,微血管内的白细胞粘附、扣押、活化等白细胞流变性异常起重要的作用。在致病因子的作用下,微血管最易受伤,白细胞在此粘附、聚集,使细静脉血流阻力猛增,微循环灌流不足,局部组织缺氧,代谢产物不能排出,白细胞被激活。活化的白细胞可以释放超氧阴离子、溶酶体酶、组织蛋白酶等促使组织损伤、内皮细胞表面酶灭活、膜受体损伤、内皮细胞肿胀、毛细血管基底膜破坏,使血浆蛋白外渗、间质水肿,导致一系列病理改变。下面分别介绍一些重要常见病的白细胞流变学改变。

1.1 脑血管疾病 脑血管疾病是白细胞流变性研究较多、较深的疾病。1982 年 Prentice 的研究表明,脑血栓发生率与血中白细胞数呈正相关,脑卒中患者不仅红细胞变形性差,白细胞变形性也差,而且白细胞粘附性亢进。1989 年 Ciuffetti⁽³⁾ 报告 20 例脑缺血

发作患者发病后 5h 内白细胞变形性改变,发现缺血发生后白细胞变形能力下降,使血管闭塞部位的侧支循环难于建立,缺血区扩大,损害加重。日本内山真一郎⁽⁴⁾ 用全血聚集仪观察了缺血性脑卒中患者的白细胞聚集性,结果显示患者白细胞聚集性明显亢进。谭润鸾等⁽⁵⁾ 检测了 83 例缺血性脑血管病患者白细胞粘附功能(LAF)和白细胞变形能力(LD)的变化,发现患者白细胞粘附率(LAR)和白细胞滤过指数(IF)均明显增加,且随着病情加重,梗塞面积的扩大,LAR 和 IF 的增高逐渐明显。

有人认为脑卒中时白细胞流变性改变对脑血管病变整个病理生理过程可能有三方面的影响:(1)由于白细胞变形能力降低,或(和)粘附性增高,使白细胞在毛细血管水平堵塞增加,妨碍侧支循环建立,使损害面积扩大。急性脑血管病时白细胞数量增加,可加剧上述作用。脑梗塞周边部的白细胞浸润,更加重周边部毛细血管堵塞,进一步扩大缺血区。(2)损伤血管壁使动脉狭窄和弹性降低,引起组织器官血流灌注下降,加剧局部血流障碍。(3)白细胞在脑血管病变处聚集、粘附,释放多种生物活性物质,如单链氧、过氧化氢酶等,对局部组织直接损伤。脑组织缺血、坏死的产物可进一步导致白细胞流变性改变,由此形成恶性循环。所以提出白细胞流变性异常是脑血管病的一个极其重要的危险因素⁽⁵⁾。

1.2 冠心病与心肌梗死 近年来,白细胞在心肌缺血中的作用已引起学者的注意。流行病学研究发现白细胞数与心肌梗死发生有一定相关性。有报告发生心肌梗死前平均 16.8 个月时,其白细胞数比对照组显著升高。吸烟者发生心肌梗死的危险与白细胞数呈正相关,吸烟者白细胞数为 $9 \times 10^9/L$ 的心肌梗死发生率为白细胞数为 $6 \times 10^9/L$ 者的 4 倍⁽⁴⁾。动物实验证明,白细胞流变性的变化在决定心肌梗死区的大小有重要作用。刘明远等报告急性心肌缺血和再灌注情况下,白细胞的变形能力下降⁽⁶⁾。有学者发现心绞痛患者心电图 ST 段降低与粒细胞滤过性降低有关。故提出粒细胞滤过性降低是潜在心肌缺血的信号。白细胞增高的急性心肌梗死远期预后也差,并对 2789 例患者随访 5 年,发现白细胞 $\geq 7.5 \times 10^9/L$ 者病死率为 24.7%,

而白细胞 $< 7.5 \times 10^9/L$ 者病死率为 18.4%⁽⁶⁾。

1.3 高血压病 大量临床研究表明,高血压病患者血液呈高粘滞状态,白细胞流变性改变是引起患者高粘滞状态的因素之一。林琳等报告高血压病患者白细胞的变形性减低,认为其机制可能为:高血压病常伴有内皮细胞(EC)损伤,导致局部免疫反应,产生白细胞趋化因子,促进白细胞与 EC 的粘附及白细胞的激活,激活的白细胞处于“主动状态”,胞质弹性硬度增大,LD 降低;其次,高血压病由于微血管壁平滑肌细胞增生,使管腔狭窄,导致血管“结构阻力”增加,影响了白细胞的流动。因为它体积大,具有无法变形的核,通过微血管时易于发生“嵌顿”,促使白细胞与 EC 粘附及激活,使 LD 降低⁽⁷⁾。

1.4 动脉粥样硬化 病理学研究发现血管内皮下泡沫细胞(FC)大量形成是动脉硬化的基础。现已证实血源性单核细胞是 FC 的主要来源。白细胞先粘附于血管内皮,再游走至内膜下,然后再形成 FC。人类早期动脉硬化病灶中的 FC 几乎全为单核细胞性巨噬细胞,在其晚期病灶的周边,底部处含有大量单核细胞抗原阳性细胞,并可见含有大量巨噬细胞性 FC 的病灶。它是活跃、进展快的病灶。

众所周知,脂质聚集是动脉硬化的主要特征,现已证明脂质聚集与白细胞流变性有关。有人认为中性粒细胞介导的内皮细胞毒可促进脂质向病灶转运。

何作云等⁽⁸⁾研究表明在动脉硬化进程中,中性白细胞变形性与其膜流动性和细胞内钙浓度呈负相关,而与 Na^+-K^+-ATP 酶活性呈正相关。随着动脉硬化的发展,上述参数的异常程度逐渐加重,提示这些参数可能作为动脉硬化病理的预示指标。

1.5 白血病 白血病患者白细胞变形能力降低。有人用微吸管法进行观察,正常白细胞被吸入直径仅为 $3.5\mu m$ 吸管中所需负压为 $-10mmH_2O$;而白血病患者原粒白细胞被吸入直径为 $5\mu m$ 吸管中所需负压则需 $-250mmH_2O$ 。有人对实验性白血病小鼠肠系膜血管中血流细胞形态进行观察,接种白血病细胞后 L_{615} 小鼠外周血白细胞数明显增多,微循环中可见数量较多的白细胞滚动,并粘附于血管壁,使微静脉血流减慢,至接种第 6~7 天,除较多的白细胞附壁外,更多的白细胞聚集于附壁的血细胞之上,尤以静脉分支处更明显,血管中血流由粒流直至血流完全停滞⁽⁴⁾。据此推测白血病患者关节痛、腹痛、组织梗死发生可能是由于白细胞附壁粘附,阻塞血管所致。

1.6 肺炎 林荣军等⁽⁹⁾研究表明肺炎患者白细胞变形性明显降低,白细胞粘附功能明显增高,而且这

种变化在急性期较缓解期更明显。提示白细胞变形性降低和粘附性增高与肺炎发生及病情变化有一定关系。

变形性降低而粘附性增加的白细胞很容易堆积于毛细血管内,形成小栓子并释放多种活性物质,如白三烯、血小板激活因子、氧自由基等,因而加重肺组织缺血缺氧和微循环阻塞,造成肺组织损伤。

1.7 糖尿病 在糖尿病微血管病变的发生机理研究中,血液细胞变形性研究颇受重视,但目前主要集中于红细胞变形性的研究。近来刘成玉等⁽¹⁰⁾测定 77 例 2 型糖尿病患者白细胞粘附功能和白细胞变形能力的变化,结果显示患者的白细胞粘附率增高,白细胞变形能力降低,而且有血管并发症患者的变化比无血管并发症患者更明显。提示糖尿病血管病变的发生与白细胞流变性改变有关。

1.8 休克 赵克森等⁽¹¹⁾研究发现,早在烧伤休克后 0.5h 动物血压明显下降之前,肌肉和肠系膜的细静脉中已有明显的白细胞粘附。烧伤后 2h 贴壁白细胞增加 16 倍左右。失血性休克时,随着血压下降,先出现滚动白细胞增多,继而粘附增多。休克 0.5h 贴壁粘附白细胞增加 13~20 倍,他们还发现休克时毛细血管血液停止流动的过程中,常可见 1 个或数个白细胞嵌塞。白细胞由于有细胞核不能折叠弯曲,只能以长柱状变形方式前后滑动,因此,它往往嵌塞于毛细血管狭窄部位。单纯血压回升并不能完全解除白细胞嵌塞,这是重症休克后微循环血流不易恢复的重要原因之一。

休克时白细胞粘附与嵌塞的机理为:(1)壁切变率变化:切变率是阻碍白细胞贴壁粘附的力量。休克时切变率下降是促使白细胞粘附的因素之一。(2)脉压差的变化:休克时随着血压下降,脉压差减少,促使白细胞嵌塞于毛细血管。(3)白细胞表面粘附力的变化:白细胞粘着于血管内皮细胞,受细胞表面粘附分子的作用。休克早期,血压及切变率尚无显著变化,而细静脉内已有多量白细胞粘附,可能是白细胞表面粘着力增加之故。(4)白细胞变形能力改变:Wilson⁽¹²⁾报告休克时白细胞变大、变圆,可用于变形的细胞膜面积减少,使白细胞变形能力降低。用微吸管法测得白细胞变形所需的压力为正常白细胞的 6 倍。

白细胞的粘附和嵌塞不仅引起血流阻滞、缺氧、缺血,而且还释放多种体液物质。大致可分为三类:一为白细胞溶酶体酶类,它们可分解蛋白和脂肪,损伤组织;二为白细胞呼吸爆发时释放自由基,导致组织脂质过氧化损伤;三为白细胞浆膜花生四烯酸代谢产生的

环氧化或脂质过氧化产物,也会损害组织。上述有害的物质综合造成组织损伤及器官功能衰竭,很可能是休克死亡的重要因素。

2 有助于疾病的防治及阐明药物的作用机理

既然上述疾病的发生及发展均与白细胞流变性异常有密切关系,因此,纠正异常的白细胞流变性就成为防治这些疾病的措施之一。金春华等报道虎杖 4 号(从中药虎杖中提取的单体)可以提高细静脉的壁切变率,减少白细胞附壁数⁽¹³⁾。赵克森报告纳络酮可提高脉压差,随着脉压波动,可冲走毛细管停滞嵌塞的白细胞⁽¹⁴⁾。刘成玉等报告,山莨菪碱对急性失血性休克家兔的白细胞变形性具有明显的改善作用,认为其机理可能为:(1)直接对抗氧自由基,保护细胞膜的流动性;(2)已有实验证明它能嵌入细胞膜脂质双层,增加白细胞膜的流动性;(3)山莨菪碱具有明显的钙离子拮抗作用,抑制 Ca^{2+} 内流,降低膜硬度⁽¹⁵⁾。Schmalzer 等发现已酮可可碱能从亚细胞结构降低白细胞微丝网的僵硬度和胞浆粘弹性,并抑制其伪足形成,提高白细胞变形性⁽¹⁶⁾。

参 考 文 献

1. 钱自奋. 红细胞变形性的生理及临床意义. 中国中西医结合杂志 1995;15(4):244—245.
2. 钱自奋. 红细胞变形性测定方法及其在中西医结合研究中的应用. 中国中西医结合杂志 1996;16(4):248—249.
3. Cluffetti G, Mercuri M, Mannarino E, et al. Leucocyte rheology in the early stage of ischaemic stroke. Klin Wochenschr 1989;67:762—763.
4. 王 怡, 王仰亮. 实用临床血液流变学. 北京:学苑出版社, 1994:325—334.

5. 谭润鸾, 刘成玉, 万秀霞, 等. 缺血性脑血管病白细胞粘附功能和变形能力的变化. 青岛医学院学报 1995;3(1):20—22.
6. 刘明远, 王月燕, 刘玫香. 急性心肌缺血再灌注对兔红白细胞流变学影响及硝苯啶对其保护作用实验研究. 中国血液流变学杂志 1997;7(3):8—11.
7. 林 琳, 朱凡河, 赵建康. 高血压患者白细胞变形性的初步观察. 微循环学杂志 1997;7(3):32—33.
8. 何作云, 叶自林, 文 芳. 兔动脉粥样硬化中性白细胞变形性改变的机制. 中国微循环学 1998;2(3):137—139.
9. 林荣军, 刘成玉, 潘玉娟, 等. 肺炎患儿白细胞变形能力和粘附功能的变化及临床意义. 微循环学杂志 1997;7(1):38—39.
10. 刘成玉, 李云芳, 万秀霞, 等. 糖尿病性血管病变与白细胞粘附功能和变形能力关系的研究. 中国糖尿病杂志 1995;3(2):102—104.
11. 赵克森. 重症休克时白细胞流变行为的研究进展. 微循环学杂志 1997;7(1):12.
12. Wilson JW. Leukocyte sequestration and morphologic augmentation in the pulmonary network following hemorrhagic shock and related forms of stress. Adv Microcirc 1972;4:197—199.
13. 金春华, 刘 杰, 赵克森. 虎杖甙对白细胞——内皮粘附作用的影响. 微循环学杂志 1998;8(4):36.
14. 赵克森. 休克微循环中白细胞流变行为的研究. 微循环学杂志 1992;2(3):40—41.
15. 刘成玉, 于维森. 山莨菪碱对急性失血性休克家兔白细胞变形能力的影响. 微循环学杂志 1995;5(2):8—10.
16. Schmalzer EA, Chien S. Effect of pentoxifylline. Blood 1984;64:542—546.