

· 综 述 ·

血液流变学与急性肺损伤

邢俊杰, 赵金垣

(北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100083)

摘要: 急性肺损伤 (ALI) 是指机体遭受严重感染、创伤、休克、化学毒物等打击后出现的以弥漫性毛细血管膜和肺泡损伤为基本病理基础, 以肺部炎性细胞浸润、水肿、气体交换障碍为临床特征的一组综合征; 其最严重结局或终末阶段即为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 死亡率甚高, 据多数文献报道约为 50%。大量研究表明, ALI/ARDS 是一种由各种始动事件引起的全身性急性炎症反应, 肺循环障碍为其主要的病理基础, 氧化应激则在启动此一病理进程中起重要作用。近十余年, 随着生物物理学研究进展, 血液流变学也取得长足进步, 已从宏观血液流变学向微观血液流变学发展, 开始由细胞水平逐渐深入到亚细胞、分子层面, 血液流变学新的理论和技术为循环功能的深入探索提供了重要工具, 也将大大加深对 ALI/ARDS 与肺循环障碍内在联系的认识深度。现将血液流变学进展在 ALI/ARDS 研究中的应用问题作一综述, 以供今后研究和临床工作参考。

关键词: 急性肺损伤; 血液流变学; 变形性; 黏附分子

中图分类号: R563; R312 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2006)01-0033-06

Hemorheology and acute lung injury

XING Jun-jie, ZHAO Jin-yuan

(Research Center of Occupational Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China)

Abstract Acute lung injury (ALI) and its most severe type, acute respiratory distress syndrome (ARDS) are quite frequent complications in critically ill patients with various etiological agents such as severe infection, trauma, shock, poisoning etc., its severe type, ARDS, is especially responsible for the high mortality which has been around 50%. Studies have shown that ALI/ARDS is part of a acute systemic inflammatory process involving various organs including heart, kidneys, gut, liver, muscle, brain etc. manifested as multi-organ dysfunction. The recent study revealed that main pathological basis of ALI is pulmonary microcirculation dysfunction, while oxidative stress plays an important role in initiating the process of ALI/ARDS. Hemorheology is a newly developed scientific field and has achieved much progress in recent years both in theory and technique with the development of bio-physics, the modern hemorheology has already entered subcellular or molecular level, thereby offers more new measures for the exploration on circulation function. The paper will focus on the research progress of the relationship between hemorheology and ALI/ARDS, which should be quite useful in the further study on the molecular mechanism of ALI/ARDS.

Key words: Hemorheology; Acute lung injury (ALI); Acute respiratory distress syndrome (ARDS); Deformation; Adhesion molecules

血液流变学是研究血液成分的变形和流动特性以及此时血管结构的变化特性的一门科学^[1], 因而有助于更客观、准确地反映血液循环的功能状况。近十余年, 随着生物物理学研究进展, 血液流变学研究也取得长足进步, 已从宏观血液流变学 (macro-hemorheology) 向微观血液流变学 (micro-hemorheology) 发展, 开始由细胞水平向亚细胞、分子层面深入。近年, 更有研究介入急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 时血液流变特性的改变的探索, 现拟将二者之间的联系作一简要综述, 以方便今后工作。

1 血液流变学的基本原理

1.1 血液流变学的研究范围

血液流变学是研究作为一种非牛顿流体的血液所具有的特异流动性质、血液有形成分的变形性质, 以及循环过程中

心脏和血管黏弹特性的一门科学, 其研究范围十分广泛, 如: (1) 全血的流变学特性; (2) 血细胞尤其是红细胞、白细胞和血小板的流变学特性; (3) 微循环的流变学特性, 如毛细血管网中血液的流动特性、白细胞在流动的毛细血管血液中的具体分布等; (4) 血液的流动性和变形性、血管和心脏的黏弹性及其在各种疾病状态下变化特点等。

目前多按其研究范围和深入程度, 将血液流变学大致分为宏观血液流变学和微观血液流变学两类。宏观血液流变学是把血液作为连续介质, 主要探索血液、血浆与血管的宏观流变学性质。微观血液流变学的主要研究内容为细胞血液流变学 (cellular-hemorheology) 和分子血液流变学 (molecular-hemorheology), 前者是由宏观过渡到微观的中间层次, 是在细胞水平上进行的血细胞流变性的研究, 主要包括红细胞流变学、白细胞流变学和血小板流变学; 分子血液流变学则已进入微观血液流变学范畴, 它是在分子水平上进行的血细胞和血浆成分对血细胞流变性、血浆流变性、血液流变性影响的研究^[2]。

收稿日期: 2005-02-02; 修回日期: 2005-05-23

作者简介: 邢俊杰 (1969-), 女, 辽宁人, 主治医师, 博士在读。

1.2 血液流变学的一些基本概念

血液流变学的主要研究内容是血液及其组成成分的变形和流动特性。血液循环的总外周阻力主要取决于血管阻力和血黏度的大小。血管管径是影响血管阻力的主要因素,在某些病理情况下,管径扩张受限或其已达最大舒张限度时,较小的血黏度变化也可能导致外周阻力明显增加。影响全血黏度的因素很多,其中最主要的是红细胞压积(hematocrit, Hct),血黏度随着Hct的升高而增高,在低切变率下,这种变化尤为显著;但在微循环水平,血黏度则主要取决于血浆黏度和血细胞(主要是红细胞)的生物流变学特性。聚集性和变形性是红细胞的重要生物流变特性,红细胞聚集性主要影响低切变率下的血液黏度,其变形性则是影响高切变率下血液黏度的主要因素,亦提示红细胞变形性是血流,特别是微循环血流的重要决定因素,因而也是保证微循环有效灌注的必要条件^[3]。血浆黏度主要与血浆中高分子量蛋白质的含量有关,如纤维蛋白原A₂、巨球蛋白、免疫球蛋白M等^[4]。

2 急性肺损伤的血液流变学特性

ALI是指机体遭受严重感染、创伤、休克等打击后出现的以弥漫性毛细血管膜和肺泡损伤、微血栓形成、微循环障碍为基本病理基础,以肺部炎性细胞浸润、水肿、气体交换障碍为临床特征的一组综合征;ARDS则是ALI的最严重结局或终末阶段,死亡率很高,多数文献报道ARDS的生存率只有50%左右^[5]。目前对其细致的发病机制仍不十分清楚,多认为是一种由各种始动事件(如败血症、休克、昏迷、多次输血、胰腺炎、中毒等)引起的全身性急性炎症反应,最早的病理生理表现之一是肺上皮细胞和巨噬细胞活化,黏附分子上调、细胞因子和趋化因子生成增加,导致中性粒细胞在肺微血管床聚集并穿过血管内皮和肺泡上皮到达肺泡腔,释放出各种细胞毒素和前炎症物质,最终引起肺泡毛细血管膜广泛损伤、微血栓形成、肺内严重分流、呼吸衰竭,故ALI最为突出且出现最早的临床表现是呼吸功能障碍。

然而从另一角度来看,肺脏也是重要的循环器官,它充满毛细血管,血流十分丰富,提示肺脏的循环功能异常可能在ALI/ARDS的发病机制中扮演重要角色^[6]。因此,深入探讨肺损伤时血液流变学的变化特点及其分子机制,将可能为揭示ARDS的肺微循环状况及其在ARDS发病机制中的具体作用提供重要线索,并可为探索ALI/ARDS分子机制开辟新的窗口,对实施病情评估、确定治疗策略等临床实际工作也具有重要参考价值。还需指出的是,大量研究证实,ALI/ARDS是全身多器官(包括心脏、肾、肠道、肝、肌肉和脑等)的功能损伤/衰竭,肺部表现只是其全身性损伤的一部分^[7],ALI/ARDS引起的肺部病理改变也可在其他重要器官出现。这提示,目前聚焦于探索肺脏作为呼吸器的损伤细节、以改善肺脏通气功能为主要方向的治疗策略,是片面和不着要领的,它远不能解决ALI/ARDS的真实机制问题,更无助于解决肺脏的氧合功能障碍,使治疗难关永难攻克。开展肺脏循环功能的细致探索,无疑为ALI/ARDS机制的深入研究开辟了新的视角,十余年的研究已经显示,此一研究方向可能正是通向

ALI/ARDS发病机制核心问题的捷径^[6,8]。血液流变学理论和方法为循环功能的深入探索提供了新的工具,它将大大加深对ALI/ARDS与肺循环障碍内在联系的认识深度,从而有助于有力推进对ALI/ARDS分子机制的破解进程。

2.1 ALI/ARDS的全血黏度改变

血液黏度是血液的主要力学特性,也是血液流变学的重要内容之一。近年对其变化的生理和病理意义做了大量的研究,显示在不同病理状态下血液黏度均发生变化,且有其规律性,因此可作为疾病的诊断、治疗及预后的判断指标。

影响血液黏度的因素主要有血细胞比积、红细胞变形性、红细胞聚集性、血浆黏度以及一些外界因素,如温度、渗透压和pH值等。近年来血液黏度测定在临床医学中已得到广泛应用,并已显示在预测心、脑血管病发病上具有一定价值,如脑梗塞患者出现全血黏度升高,这可能是脑血流减少的重要原因之一,因它可使血流阻力升高。

全血黏度在ALI/ARDS研究中的应用目前已见报告,陈莉等研究发现,油酸型ARDS大鼠肺循环血液在低切变率下黏度显示增加,血小板聚集作用增强^[9]。肺循环血液在低切变率下黏度显示增加,必然导致肺循环阻力增加,血流淤缓,恶化机体的缺氧状态;血小板聚集作用增强则是ARDS时肺循环血液全血黏度增加的又一重要原因,而缺氧和酸中毒又均可使红细胞内黏度以及红细胞、血小板的聚集性增加,从而促使血液黏度进一步升高。这些病理因素互为因果,形成恶性循环,加速机体的缺氧状况,故临床上在纠正缺氧同时,还应加强抗黏、抗凝治疗,以降低肺循环阻力,疏通血流,才有可能明显改善ARDS的缺氧状态。

还有研究探讨了ARDS时自由基对血黏度的影响,发现ARDS时氧自由基增加使红细胞膜脂质过氧化、膜的变形能力降低和聚集性增强,致使全血黏度增高,而后者正是ARDS发生、发展的重要机制^[10]。故采用预防自由基生成和清除氧自由基措施,有助于防止由于血液流变性改变引起的全身各组织器官血液灌流不足,以及随之诱发的多器官功能不全。ARDS过程中全血黏度改变的细致机制尚不十分清楚,两者间究竟孰为因果仍需进一步探讨,但此一问题对澄清ALI/ARDS的分子机制有重要价值,值得深入研究。

2.2 ALI/ARDS的细胞流变学特性的变化

2.2.1 ALI/ARDS时红细胞的流变学特性 血细胞变形性(deformability)或变形能力的研究也是血液流变学的主要内容之一,目前有关此领域的研究大多集中在红细胞^[11]。红细胞变形能力是指红细胞在外力作用下改变其形状,以便通过小于其自身直径的血管的能力。红细胞在血液中所占体积百分比最大,故在生理状况下对血液流动性的影响亦最大;血液在血管中流动时由于红细胞的变形性及定向作用,可使红细胞的有效体积明显降低,并可有效降低外周阻力,可见红细胞的变形性是保障微循环正常灌注的必要条件,是微血管血液流变现象的重要基础。

目前对红细胞变形性的研究较以前更为深入,已可分别探讨红细胞膜、血红蛋白分子结构与红细胞变形功能的关系,

并能注意结合临床实际进行研究分析^[12], 从而为深入阐明某些疾病的发病机制提供了更细致的资料。另一方面, 还有研究从力学角度探讨了受力与红细胞变形的关系, 亦即开始探索生物细胞膜的力学性能^[13], 进一步加深了对红细胞本身的认识。正是红细胞具有的良好变形能力, 才使其能够通过比自身直径小得多的毛细血管, 有效地降低了血黏度和血流阻力, 从而也保证了微循环的充分灌注; 从另一角度看, 这也有助于保持红细胞的正常寿命, 不致在通过小血管时发生破裂。

影响红细胞变形性的内在因素主要有: (1) 红细胞的几何形状, 正常红细胞呈双凹圆盘状, 表面积与体积之比 (S/V) 约为 1.44, 这有利于在其变形时不会增加表面积; (2) 红细胞的内黏度, 其主要受红细胞内平均血红蛋白浓度和血红蛋白物理化学性质的影响; (3) 红细胞膜的黏弹性、膜的结构与红细胞流变学性质有重要关系^[14]。

红细胞膜是由脂质双分子层和膜骨架构成, 正常脂质双层胆固醇和磷脂比值为 0.8~0.9, 若膜中胆固醇含量升高, 则引起膜流动性降低, 细胞变形性下降; 若膜中不饱和卵磷脂增加, 则可使红细胞膜的流动性增加, 红细胞的稳定性下降, 渗透性增加。膜的骨架则是存在于膜内侧的一个骨架蛋白复合物, 它是由膜收缩蛋白 (spectrin)、锚蛋白 (ankyrin)、肌动蛋白 (actin) 和膜蛋白带 4.1 蛋白 (band 4.1) 构成的纤维网状结构, 通过膜蛋白带 2.1 蛋白 (band 2.1) 和膜蛋白带 3 蛋白 (band 3) 连接到脂质双层, 膜骨架的主要作用是维持红细胞的正常形态和变形性, 其结构的动态变化能够可逆性地调节红细胞的变形性。研究表明, 红细胞变形时所遇到的阻力主要来自膜骨架, 细胞内三磷酸腺苷 (ATP) 和 2, 3-二磷酸甘油酸 (2, 3-DPG) 下降、 Ca^{2+} 浓度升高, 均可通过影响膜骨架而降低细胞的变形能力^[15]。Kuypers 等在实验中发现, 正常情况下红细胞的膜收缩蛋白以四聚体形式存在居多, 当二聚体增多时, 则表现出骨架蛋白稳定性下降、红细胞变形能力下降; 伴随红细胞变形能力下降, 红细胞的体积亦见增大, 且有形状改变^[16]。Marik 等将红细胞用蛋白水解酶处理, 使 spectrin 降解。结果显示, 红细胞变形性和稳定性均见下降; 再将 spectrin 重组到膜上, 红细胞的变形性和稳定性亦随之恢复^[17]。Takakuwa 等的研究亦证明, 4.1 蛋白缺损的红细胞机械稳定性下降, 且与其缺损的严重程度明显相关; 将其重组于膜上后, 红细胞的机械稳定性则逐渐恢复, 证明该蛋白在维持红细胞膜稳定性中确具有重要作用^[18]。

红细胞保持双凹圆盘状及变形能力的另一重要条件是胞浆 Ca^{2+} 浓度保持正常的低水平, 正常情况下, 红细胞胞浆的 Ca^{2+} 水平在 $15 \sim 18 \mu\text{mol}/\text{cell}$, 当胞浆 Ca^{2+} 浓度升高到 $30 \sim 120 \mu\text{mol}/\text{cell}$ 时, 红细胞则发生由变形到不变形的转变; 当胞浆 Ca^{2+} 达到正常的 4~5 倍时, 90% 的红细胞已不能变形。其可能的机制为: (1) Gardos 效应——应用非受体介导的钙激动剂 ionophore 23187 激活 Ca^{2+} 敏感 K^+ 通道, 使 K^+ 外流, Ca^{2+} 进入细胞, 此时由于伴随细胞脱水, 故使细胞内黏度明显增加, 变形性亦随之下降^[19], 导致红细胞从双凹圆盘形向棘状改变,

细胞表面积减小。(2) Ca^{2+} 通过钙调蛋白 (calmodulin) 结合于膜骨架蛋白, 使 spectrin-actin-band 4 复合体内部各组成成分的相互作用发生紊乱^[16]。(3) 通过 Ca^{2+} 依赖的中性蛋白酶 Calpain 介导的蛋白溶解系统, 使主要膜骨架蛋白和 band 3 发生降解^[20]。(4) Ca^{2+} 直接与 spectrin 结合, 使膜骨架变“硬”^[21]。(5) Ca^{2+} 引起细胞膜脂质重新分布, 使膜稳定性下降^[22]。(6) Ca^{2+} 引起与胞膜结合的血红蛋白 (Hbm) 浓度增高, 膜变形性下降^[23]。钙通道阻滞剂由于可阻滞钙的跨膜慢通道, 减少钙内流, 从而减轻红细胞内 Ca^{2+} 超载, 故有助于改善红细胞的变形能力^[24]。

有研究指出, 油酸型急性肺损伤时, 其红细胞变形能力显著下降^[25], 检测发现, 红细胞内钙和脂质过氧化产物均增加。肺毛细血管的结构特点是管径细, 分支频繁, 分支角度常为 90° ; 红细胞变形能力下降可使肺毛细血管厚度与红细胞直径之比减小, 红细胞在微血管分支处的流速差异增大, 从而加重肺内红细胞分配的不均一性。油酸型 ARDS 动物肺脏的病理学检查显示, 肺毛细血管高度淤血, 血小板、白细胞、红细胞在肺毛细血管内呈微小团块状聚集或有微血栓形成。陈莉等的实验结果亦显示, ARDS 大鼠肺循环血液中红细胞数增加、红细胞聚集性增强, 认为是油酸型 ARDS 全血黏度升高的主要原因之一^[9], 上述实验所揭示的现象必然导致肺循环阻力增加, 血流淤缓, 从而会恶化机体的缺氧状态。

2.2.2 AILI/ARDS 时白细胞的流变学特性 近年来对白细胞变形性的研究亦逐渐增多^[26]。在 AILI 时, 白细胞、巨噬细胞和血小板均可产生致损效应, 各种致病因素激活白细胞、巨噬细胞和血小板, 激活的血小板释放的 TXA_2 、血管活性物质, 激活的白细胞释放的溶酶体水解酶、氧自由基和白三烯等, 均可造成肺组织形态学改变, 以及以微血管通透性增加、肺水肿形成和微栓子栓塞为主要特征的血液流变学和血液动力学改变。

2.2.2.1 中性多形核粒细胞 (polymorphonuclear leukocyte, PMN) 生物力学和细胞动力学的改变: PMN 发生生物力学和细胞动力学改变将使其易于在肺微血管内扣押。肺毛细血管与体循环毛细血管不同, 其平均直径小于中性粒细胞, 这就使中性粒细胞必须通过变形与延伸才能通过肺毛细血管。PMN 变形性改变的发生机制, 目前多认为系 PMN 受到各种炎性因子刺激激活后, 其胞内的细胞骨架构型、分布发生改变, 从而导致硬化发生^[27]。Kitagawa 等在实验中利用物理因素使中性粒细胞发生机械变形, 从而导致细胞结构和功能发生改变, 此时亦见胞浆钙及 CD18、CD11b 表达有短暂增高, 这些改变均会妨碍 PMN 顺利通过肺毛细血管^[28]。

AILI 时, 各种炎性刺激作用于 PMN 表面相应受体, 激活胞内信号分子如 Ca^{2+} , 引起中性粒细胞内细胞骨架的再分布, 即可溶性的 g-actin 由核周移至胞膜下及微绒毛中, 并迅速组装成 f-actin 微丝。这种改变使 PMN 变硬, 变形能力降低, 从而被大量扣押于肺毛细血管中, 导致快速发生的全身 PMN 减少现象^[29]; 内毒素或肿瘤坏死因子即可使 PMN 僵硬度增加^[30]。

机体内的 PMN 除有其血循环池和组织池之外, 尚存在 PMN 的骨髓池, 各种炎症介质一旦入血, 首先会迅速刺激骨髓释放 PMN, 如在注入补体片断 7~10 min 内即有中性粒细胞自骨髓释出; 这种在急性炎症刺激下释放入血的 PMN, 由于发生前述的生物力学改变而“扣押”于肺毛细血管中, 另一方面, 由于这些急性释出的 PMN 含有大量的不成熟细胞, 它们本身就存在变形性较差等缺陷, 因此更易在肺毛细血管内扣押^[31], 故全身性的急性应激状态如严重感染或败血症、休克、多器官功能衰竭等情况下, 极易并发 ALI/ARDS。

2.2.2.2 中性多形核粒细胞黏附特性的改变: ALI 时机体内常存在过度的炎症反应, 炎症反应过程中各种炎症因子和趋化因子的大量释放亦使 PMN 易于与肺血管内皮细胞黏附而被扣押于肺毛细血管内。

PMN 与血管内皮的黏附是炎症损伤过程的第一步, 也是炎症损伤发生、发展的关键过程。正常情况下, PMN 在血管中呈轴流状态, 其微小的黏附性并不能克服 PMN-血管内皮细胞膜表面间的负电荷排斥力及表面张力, 通常可顺利通过肺内微循环, 不会与血管内皮细胞黏附而发生滞留^[32]。ALI 时, PMN 黏附因子表达上调, PMN 呈高黏附状态, 故很易被肺毛细血管内皮细胞滞留; 这种高黏附性使 PMN 通过其他脏器毛细血管及后微静脉时, 亦会发生大量滞留^[33]。

ALI 发病过程中, PMN 在血管内的滚动、牢固黏附、活化、跨膜迁移等过程是由特定的黏附分子调控的, 有 3 个家族的黏附分子在细胞黏附中起关键作用, 它们是选择素家族、整合素家族、免疫球蛋白超家族。PMN 的滚动由选择素家族 (selectin) 调节的; 正常情况下, L-选择素 (L-selectin) 即在 PMN 上有持续表达, 在 PMN 被激活后它从细胞表面脱落, 形成可溶性 L-选择素 (sL-selectin); 实验动物的白细胞在给予 sL-selectin 后, 其在内皮细胞上的滚动呈剂量依赖性减少^[34], 提示 sL-selectin 确能减弱白细胞和内皮细胞间的相互作用, 并可进而降低局部血管炎症反应, 这一发现为改进 ARDS 的临床治疗提供了新的切入途径^[35]。牢固黏附需要 β_2 整合素家族 (CD11/CD18) 的活化, 各种刺激因素作用于 PMN 和内皮细胞使之黏附结合, 此一过程会促进 CD11/CD18 的活化; PMN 膜表面白细胞黏附分子 CD11b/CD18 的表达并非重新生成, 而是 PMN 胞浆颗粒中贮存的 CD11b/CD18 在炎症刺激激活下释放并转移至膜的结果^[36]。CD11/CD18 的配体, 是免疫球蛋白超家族成员细胞间黏附分子 1 和 2 (ICAM-1、ICAM-2), 上调的 ICAM-1 与活化的 PMN 表面大量表达的 CD11b/CD18 可形成牢固黏附^[37]。油酸型 ALI 动物模型显示, 实验动物静脉注射油酸可导致肺内中性粒细胞聚集, 继而出现 ALI/ARDS 病理表现^[38], 提示 ALI 时在肺部聚集的中性粒细胞参与了 ALI 的发生发展过程; Anthony 等在体外分离白细胞, 再经油酸处理亦可使 PMN 聚集性和黏附性增加, 在 pH 降低时更为明显, 并能增加细胞表面 CD11b 的表达和活性^[39], 表明在 ALI 时机体出现的缺氧、酸中毒、pH 降低, 可使 PMN 聚集性和黏附性增加。

化学趋化因子的浓度梯度。PMN 的黏附和迁移多发生在内皮细胞激活之后, 但由于 PMN 的许多化学趋化剂和激活剂可以直接上调 CD11/CD18 的活性, 使 PMN 甚至可以黏附到未被激活的内皮细胞, 故此过程不需要选择素的参与。激活的 PMN 可被“扣押”在肺内或其他器官组织中, 并和激活的巨噬细胞一起, 产生氧自由基, 释放丝氨酸蛋白酶、基质金属蛋白酶 (metalloproteinases, MMPs) 和磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 等破坏性酶, 造成细胞和基质损伤^[40]; PMN 进入肺泡腔后, 还可损伤肺泡 II 型上皮, 引起肺肺炎。肺内发生内皮和上皮受损后, 由于通透性明显增加, 使富含蛋白的液体得以漏入间质和肺泡腔。肺泡上皮具有 Na^+ 通道, 可主动运输肺泡内 Na^+ 和液体, 有利于肺泡内水肿液吸收; 当肺泡 II 型上皮损伤后, 液体吸收速度即会明显减慢而加重肺水肿^[41]。

中性粒细胞在肺微小血管内的扣押、聚集, 继之释放炎症介质, 导致肺毛细血管损伤、通透性增加、组织水肿等一系列改变, 构成了急性肺损伤的重要机制^[42]; 除 PMN 和巨噬细胞外, 单核细胞、淋巴细胞等也可能在 ALI/ARDS 的发生发展中起到一定作用^[43]。

2.2.3 ALI/ARDS 时血小板的血液流变学特性 研究流动状态下的血小板形态、功能、生化代谢及其在止血和血栓形成中的作用特点也是血液流变学的研究内容之一。血小板在 ARDS 发生发展的病理过程中具有重要作用, 其活化后也可产生氧自由基, 释放前炎症介质和血管活性物质, 如血栓素 A₂、白三烯、血小板因子 IV 和血小板源生长因子等^[44]。Eichhorn 等通过在体试验, 观察 ALI 时肺动脉、静脉和毛细血管内血小板动力学和血小板与内皮细胞相互作用的变化, 发现血小板活化可促进血小板与内皮细胞相互作用, 而且会协助白细胞损害肺血管床^[45]; 血小板释放产物还能促进中性粒细胞的趋化、黏附和吞噬特性。激活的血小板则能增强白细胞生成超氧阴离子的能力, 超氧阴离子又可诱导 P-选择素在内皮细胞表达, 刺激内皮细胞合成血小板激活因子 (platelet activating factor, PAF) 等, PAF 是迄今发现最强的血小板聚集诱导剂, 其可使血小板大量聚集, 增强白细胞功能, 产生趋化、聚集、脱颗粒、黏附等效应, 并促进其生成白三烯 D₄、C₄ 等物质, 它还可以作用于血管内皮细胞, 促进其与白细胞之间的黏附^[46]。此外, 激活的血小板同时还能刺激内皮细胞合成和释放 E-选择素、假血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)、纤连蛋白 (fibronectin, FN)、胶原等, 使更多的血小板黏附于内皮细胞^[45]。激活的血小板所表达的 P-选择素又可促进组织因子释放, 并放大凝血反应, 组装凝血所需的各种细胞成分^[47], 在血小板-白细胞黏附并形成栓子的过程中起重要作用。

2.3 ALI/ARDS 的血管流变学特性的变化

急性肺损伤是由于感染或非感染因素所导致的血管渗漏综合征的组成部分^[48], 是一种以肺微血管通透性升高为重要病理生理特征的急性呼吸衰竭。研究 ALI/ARDS 时的血管流变学特性将有助于揭示 ALI/ARDS 的发病机制, 寻找其早期诊断和有效治疗方法。

传统的观点认为, ALI/ARDS 主要是肺部疾病, 然而,

ALI/ARDS 常表现为全身反应, 多器官系统功能衰竭是所有 ALI/ARDS 的共同特征, 其死亡常由于非肺原因, 而非原发性肺疾病, 全身内皮细胞活化和损伤则可能是其主要诱因^[4]。血管内皮细胞也是血液流变学研究的重要内容之一, 内皮细胞是循环血流剪切力和血中危险因素的主要靶目标, 在疾病早期, 内皮细胞功能就会受到损害^[5]; 大量事实证明, ALI/ARDS 患者存在肺内皮细胞损伤和活化现象^[5]。

ALI/ARDS 时内皮细胞功能障碍和损伤可以导致一系列病理改变发生, 肺动脉高压、肺微血管通透性增高、肺微血栓形成及微循环障碍、白细胞黏附和迁移增加、内皮细胞分泌的细胞因子失衡等^[5], 因而也会引起血细胞流变学的变化。上述血液细胞和血管内皮各种因素互相作用、互为因果的复杂关系, 最终导致 ALI/ARDS 病程不断恶化。

3 结论与展望

综上所述, ALI/ARDS 时血液成分和血管内皮均发生重要变化, 这些变化也正是血液流变学的重要研究内容, 提示血液流变学研究 ALI/ARDS 机制研究之间的联系十分密切, 血液流变学改变在 ALI/ARDS 发病机制中可能占有极为重要的地位。近 20 年来, ARDS 的死亡率居高不下, 主要原因在于对其发病机制的主要启动环节缺乏清楚认识, 故研究其发病的具体机制, 探讨早期诊断方法, 寻找有效治疗手段实为当前最迫切的任务。血液流变学的初步研究已显示, ALI/ARDS 时存在明显的血液流变学异常; 随着血液流变学研究的深入和研究方法的不断改进, 预计将可为 ALI/ARDS 的发病机制的深入研究提供重要帮助, 从而使 ALI/ARDS 的早期诊断、正确评估病情及有效治疗能力得到明显提升; 血液流变学方法还为研究 ALI/ARDS 发生发展的重要机制——肺内血液循环障碍的启动及调控, 提供了新的视角, 从而为彻底解决 ALI/ARDS 这一临床医学难题展示了令人鼓舞的前景。

参考文献:

- [1] 赵子文. 血液黏度的影响因素 [A]. 见: 赵春亭, 赵子文. 临床血液流变学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 118-1301.
- [2] 刘剑刚, 史大卓. 影响血液流变学的活血化瘀中药药物研究 [J]. 中国血液流变学杂志, 2004, 14 (1): 133-137.
- [3] Baskurt OK, Gelmont D, Meiselman HJ. Red blood cell deformability in sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med 1998, 157: 421-427.
- [4] 温文川, 董仁寿, 罗志雄, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆纤维蛋白原水平的临床评价 [J]. 中国血液流变学杂志, 2004, 14 (1): 61-64.
- [5] Hanley ME, Repine JE. Pathogenetic aspects of the adult respiratory distress syndrome: seminars in respiratory and critical care medicine [J]. Am J Respir Crit Care Med 1994, 15 (4): 260-267.
- [6] 刘宏, 赵金垣, 刘艳云, 等. 肺循环高凝状态与成人呼吸窘迫综合征的发病机理 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1996, 14 (4): 193-196.
- [7] Khadaroo RG, Marshall JC. ARDS and the multiple organ dysfunction syndrome: Common mechanisms of a common systemic process [J]. Crit Care Clin, 2002, 18 (1): 127-141.
- [8] 刘和亮, 赵金垣. 化学性急性肺损伤时肺内皮细胞及血液流变学的实验研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003, 21 (1): 137-140.
- [9] 陈莉, 赵金垣, 徐融, 等. 油酸型急性呼吸窘迫综合征肺血液流变学变化及其意义探讨 [J]. 中国工业医学杂志, 2000, 13 (3): 129-131.
- [10] 田步升, 窦月琴, 张慧英, 等. ARDS 时氧自由基与血粘度变化 [J]. 中国微循环, 2000, 4 (3): 175-176.
- [11] Wen ZY, Yan ZY, Gao T, et al. A study of the biophysical meanings of orientation and deformation of RBC in shearflow field of low viscosity with new ektacytometry [J]. Science China (Ser. C), 1998, 41: 195-202.
- [12] 文宗曜, 王鸿儒, 曹实, 等. 我们研究中心的流变学进展 [J]. 中国生物医学工程学报, 1994, 13 (2): 97-103.
- [13] Meyburg J, Bohler T, Linderkamp O. Decreased mechanical stability of neonatal red cell membrane quantified by measurement of the elastic area compressibility modulus [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2000, 22 (1): 67-73.
- [14] 罗义, 郭南山. 高血压与血液流变学 [J]. 实用医学杂志, 2001, 17 (10): 912-913.
- [15] Fischer DJ, Torrence NJ, Sprung RJ, et al. Determination of erythrocyte deformability and its correlation to cellular ATP release using microbore tubing with diameters that approximate resistance vessels in vivo [J]. Analyst, 2003, 128 (9): 1163-1168.
- [16] Kuypers FA, Roelofs B, Op den Kamp JA, et al. The membrane of intact human erythrocytes tolerates only limited changes in the fatty acid composition of its phosphatidylethanolamine [J]. Biochim Biophys Acta, 1984, 769: 337-347.
- [17] Marik T, Plasek J, Babec V. Rheological evaluation of pathological, perturbed normal and reconstituted red cell membranes [J]. Biomed Biochim Acta, 1990, 49 (2-3): 334-339.
- [18] Takakuwa Y, Mohanda N. Modulation of erythrocyte membrane material properties by Ca^{2+} and calmodulin [J]. J Clin Invest, 1988, 82 (2): 394-400.
- [19] Noji S, Taniguchi S, Kon H. An EPR study on erythrocyte deformability [J]. Prog Biophys Mol Biol, 1991, 55 (2): 85-105.
- [20] Whatmore JL, Tang EK, Hickman JA. Cytoskeletal proteolysis during calcium-induced morphological transitions of human erythrocytes [J]. Exp Cell Res, 1992, 200 (2): 316-325.
- [21] Wallis CJ, Babitch JA, Wengiem EF. Divalent cation binding to erythrocyte spectrin [J]. Biochemistry, 1993, 32 (19): 5045-5050.
- [22] Lin S, Yang E, Huestis WH. Relationship of phospholipid distribution to shape change in Ca^{2+} -crenated and recovered human erythrocytes [J]. Biochemistry, 1994, 33 (23): 7337-7344.
- [23] Friederichs E, Farley RA, Meiselman HJ. Influence of calcium permeabilization and membrane-attached hemoglobin on erythrocyte deformability [J]. Am J Hematol, 1992, 41 (3): 170-177.
- [24] 沈玲红, 王长谦, 王彬尧. 钙通道阻滞剂的血液流变学效应 [J]. 心血管病学进展, 2001, 22 (6): 330-334.
- [25] 崔希忠, 徐隆绍. 油酸性急性肺损伤时红细胞变形能力的改变 [J]. 潍坊医学院学报, 1994, 16 (4): 263-265.
- [26] Rogowski O, Zeltser D, Rotstein R, et al. Correlated expression of adhesive properties for both white and red blood cells during inflammation [J]. Biorheology, 2000, 37 (5-6): 361-370.
- [27] Sung KL, Schmid-Schonbein GW, Skalak R, et al. Influence of physico-

- chemical factors on rheology of human neutrophils [J]. *Biophys J*, 1982, 39 (1): 101-106.
- [28] Kitagawa, Yuko, Stephan F, et al. Effect of mechanical deformation on structure and function of polymorphonuclear leukocytes [J]. *J Appl Physiol*, 1997, 82 (5): 1397-1405.
- [29] Doerschuk CM, Mizgerd JP, Kubo H, et al. Adhesion molecules and cellular biomechanical changes in acute lung injury: Giles F. Filley Lecture [J]. *Chest*, 1999, 166 (1 suppl 1): 37-43.
- [30] Drost EM, Kassabian G, Meiselman HJ, et al. Increased Rigidity and Priming of Polymorphonuclear Leukocytes in Sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159 (6): 1696-1702.
- [31] Downey GP, Fialkow L, Fukushima T. Initial interaction of leukocytes within the microvasculature: deformability, adhesion and transmigration [J]. *New Horiz*, 1995, 3 (2): 219-228.
- [32] Mariscalco MM. Leukocytes and the inflammatory response [J]. *Crit Care Med*, 1993, 21 (9 suppl): S347-S348.
- [33] Kubo H, Doyle NA, Graham L, et al. E- and P-selectin and CD11/CD18 in intracapillary neutrophil sequestration in rabbit lungs [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 267-274.
- [34] Ferri LE, Swartz D, Christou NV. Soluble L-selectin at levels present in septic patients diminishes leukocyte-endothelial cell interactions in mice in vivo: a mechanism for decreased leukocyte delivery to remote sites in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29: 1652-1653.
- [35] 梅双, 赵金垣. 黏附因子在急性肺损伤中的作用 [J]. *中国工业医学*, 2004, 17 (4): 245-248.
- [36] Diamond MS, Staunton DE, Marlin SD, et al. Binding of the integrin Mac-1 (CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation [J]. *Cell*, 1991, 65 (6): 961-971.
- [37] Wang Q, Doerschuk CM. P³⁸MAPK kinase mediates cytoskeletal remodeling in pulmonary microvascular endothelial cells upon ICAM-1 ligation [J]. *Immunol*, 2001, 166 (11): 6877-6884.
- [38] Eiemann GJ, Dickey BF, Thrall RS. Polymorphonuclear leukocyte participation in acute oleic acid-induced lung injury [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1983, 128 (5): 845-850.
- [39] Mastrangelo AM, Jeitner TM, Eaton JW. Oleic acid increases cell surface expression and activity of CD11b on human neutrophils [J]. *J Immunol*, 1998, 161 (8): 4268-4275.
- [40] 方伟, 陈翠菊. 中性粒细胞与急性呼吸窘迫综合征 [J]. *临床荟萃*, 2004, 19 (8): 471-472.
- [41] Noda M, Suzuki S, Tsubochi H, et al. Single dexamethasone injection increases alveolar fluid clearance in adult rats [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (4): 1183-1189.
- [42] Epine JE, Beechler CJ. Neutrophils and adult respiratory distress syndrome: two interlocking perspectives in 1991 [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 144 (2): 251-252.
- [43] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee [J]. *Intensive Care Medicine*, 1994, 20 (3): 225-232.
- [44] Piccardoni P, Evangelista V, Piccoli A, et al. Thrombin-activated human platelets release two NAP-2 variants that stimulate polymorphonuclear leukocytes [J]. *Thromb Haemost*, 1996, 76 (5): 780-785.
- [45] Eichhorn ME, Ney L, Massberg S, et al. Platelet kinetics in the pulmonary microcirculation in vivo assessed by intravital microscopy [J]. *J Vasc Res*, 2002, 39 (4): 330-339.
- [46] Goggel R, Hoffman S, Nusing R, et al. Platelet activating factor-induced pulmonary edema is partly mediated by prostaglandin E₂, E prostanoide 3-receptors, and potassium channels [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166 (2): 657-662.
- [47] Geng JG, Chen M, Chou KC. P-selectin cell adhesion molecule in inflammation, thrombosis, cancer growth and metastasis [J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11 (16): 2153-2160.
- [48] Bannerman DD, Sathyanmoorthy M, Goldblum SE. Bacterial lipopolysaccharide disrupts endothelial monolayer integrity and survival signaling events through caspase cleavage of adherens junction proteins [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273 (52): 35371-35380.
- [49] Lorraine B Ware, Mark D Eisner, B Taylor Thompson, et al. Significance of von willebrand factor in septic and nonseptic patients with acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170 (7): 766-772.
- [50] Luscher TF, Noll G. Endothelial function as an endpoint in interventional trials: concepts, methods and current data [J]. *J Hypertens*, 1996, 14 (2): 111-121.
- [51] Zimmerman GA, Albertine KH, Carveth HJ, et al. Endothelial activation in ARDS [J]. *Chest*, 1999, 116 (1 suppl): 18S-24S.
- [52] 刘和亮, 赵金垣, 赵伯扬, 等. 血管内皮损伤与急性肺损伤 [J]. *中华预防医学杂志*, 2000, 34 (6): 369-370.

第十六届全国职业病学术大会征文通知

为加强学术交流, 提高职业病学的研究和诊断治疗水平, 促进我国职业病专业的发展, 中华预防医学会职业病专业委员会决定于2006年5月在山东省烟台市召开第十六届全国职业病学术大会。现将征文有关事项通知如下。

一、征文内容: (1) 职业病诊断鉴定; (2) 职业病专业机构能力建设; (3) 职业病健康监护; (4) 突发职业危害应急处理; (5) 建设项目评价; (6) 职业病病例报道以及其他职业病相关内容。

二、征文要求: (1) 按《中国工业医学杂志》的论文格式, 将1份文稿寄至大会秘书处, 另将稿件发至 pccsm @ gmail.com。(2) 征文请注明作者姓名、单位、通讯地址、邮编。(3) 请自留底稿, 恕不退稿。(4) 大会秘书处: 山东省职业卫生与职业病防治研究院业务科。地址: 济南市经十路89号, 邮编: 250062 电话: 0531-82919539。

三、征文截稿日期: 2006年4月15日。欢迎职业病及相关专业的同仁投稿。

中华预防医学会职业病专业委员会