维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)06－0738－03

髋部和骨盆骨折患者肿瘤坏死因子－α、粘附分子－1的测定及其与静脉血栓形成的关系

陈世荣[1]，黄朝梁[1]，邓忠良[1]，张进禄[2]

(1.重庆医科大学第二临床学院骨科，重庆 400010；2.山东省立医院骨科)

【摘 要】目的：探讨髋部和骨盆骨折患者血清中的肿瘤坏死因子－α(TNF－α)、粘附分子－1(ICAM－1)的测定值变化与深静脉血栓形成的关系及其临床意义。方法：本科髋部及骨盆骨折患者，根据静脉造影分为血栓组和无血栓组，于术前、术后1天、术后3天、术后7天、术后14天抽清晨肘静脉空腹血，测定血清TNF－α、ICAM－1的含量。结果：血栓发生组和无血栓发生组TNF－α、ICAM－1浓度较正常对照组明显升高($P<0.01$)。结论：TNF－α、ICAM－1在严重损伤患者血清中明显升高，和静脉血栓形成有关。

【关键词】肿瘤坏死因子－α；粘附分子－1；血管内皮；静脉血栓

【中国图书分类法分类号】R730.22；R683.3；R543.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2003－03－10

Relationship between assays of TNF－α, ICAM－1 and deep venous thromboses in patients with hip or pelvis fracture

CHEN Shirong, et al

(*Department of Orthopaedics, the Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: The patients undergoing operation for the fracture of hip or/and pelvis are at risks for venous thromboembolic complication. We measured the level of tumor necrosis factor－alpha(TNF－α) and intercellular adhesion molecule－1(ICAM－1) to evaluate the relation between cytokine and deep venous thromboses(DVT). *Methods*: 28 patients of fracture of hip or/and pelvis were divided into two groups according to venography. The levels of ICAM－1 were tested with enzyme－linked immunosorbent assay (ELISA), while TNF－α were tested with radioimmunoassay at the first day after injury, and 1st, 3rd, 7th, 12th day of postoperative period. *Results*: We found a marked increase of TNF－α and ICAM－1 in all the patients, and there was significant difference between the patients and normal controls ($P<0.01$). The level of ICAM－1 in the patients with DVT was significantly higher than those without DVT($P<0.05$). *Conclusion*: These data suggest that TNF－α and ICAM－1 may be involved in the development of thromboembolic disease.

【Key words】 TNF－α; ICAM－1; Endothelium; Venous thromboses

骨盆或髋臼骨折患者，血栓性疾病是常见的并发症，发病率达40%～70%。下肢的深静脉血栓和致命性的肺栓塞给患者造成了很大的痛苦，其发病机制很复杂，血液成分的改变，血流变，以及解剖关系形成一个复杂的网络，共同影响血栓的形成，某些细胞因子如TNF－α、等是血栓性疾病的潜在诱因，它们通过损伤或改变内皮细胞的表面成分，使凝血得以产生。在以往的研究中，人们已经开始注意到炎症因子—内皮损伤—血栓形成之间的必然联系，本研究探讨TNF－α、ICAM－1和血栓形成的关系。

作者介绍：陈世荣(1970－)，男，主治医师，博士，主要研究方向：骨创伤及关节外科

1 材料和方法

1.1 一般资料

自2001年9月至2002年3月，本科室髋部及骨盆骨折患者，共28例，其中男13例，女15例。年龄22～74岁，平均43.8±18.2岁，所有病例均采用手术治疗。静脉血栓的诊断标准均采用静脉造影。分为两组：血栓组9例，其中男5例，女4例，平均年龄为45.6±15.2岁。非血栓组19例，

维普资讯 http://www.cqvip.com

其中男 8 例,女 11 例,平均年龄为 38.4±16.4 岁。正常对照组为健康献血员,其中男 3 例,女 5 例,平均年龄为 37.2±11.28 岁。

1.2 材料和方法

采用放射免疫方法测定血清 TNF-α 含量,用非饱和法测定人血清中 TNF-α 的含量。肿瘤坏死因子放射免疫分析盒,北京北方生物技术研究所出品。测定步骤按说明书进行。

ICAM-1 采用 ELISA 进行测定,人 sICAM-1ELISA 试剂盒,深圳晶美生物工程有限公司出品,批号为 200204150 测定步骤按说明书进行

1.3 统计学处理

所有数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,所有样本不同时段之间比较采用配对 t 检验,和单因素方差分析。血栓组、无血栓组、正常对照组之间比较采用重复测量的方差分析,$P<0.05$ 为有显著性差异。所有数据均应用 SPSS10.0 for Windows 软件处理。

2 结 果

2.1 取健康献血员清晨空腹血,共8例,测定血清 TNF-α、ICAM-1含量分别为18.185±4.693fmol/ml、211.74±33.07ng/ml。

2.2 血栓组和无血栓组患者在不同的时段 TNF-α 的测定结果:T1、T2、T3、T4、T5 分别表示术前、术后1天、术后3天、术后7天、术后14天,见表1。

2.3 对血栓发生组和无血拴发生组数据采用重复测量的方差分析,$P<0.05$,说明血栓发生组较无血栓发生组 TNF-α 值高。多变量检验证明,在不同时间点之间,$P<0.05$,TNF-α 值存在差异。

2.4 血栓组和无血栓组患者在不同时段 ICAM-1 的测定结果:见表2。

2.5 对血栓发生组和无血拴发生组数据采用重复测量的方差分析,$P=0.037$,$P<0.05$,说明血栓发生组较无血栓发生组,sICAM-1 浓度有明显差异。多变量检验证明,在不同时间点之间,$P<0.05$,说明在不动的时间点,sICAM-1 值存在差异。

表1 血栓组和无血栓组患者不同时段 TNF-α 测定结果(fmol/ml)

		最小值	最大值	均数	标准差
血栓组	T_1	41.832	66.382	53.2261	8.001
	T_2	33.173	75.694	62.8591	12.593
	T_3	53.72	95.65	72.8224	11.892
	T_4	83.10	110.92	94.4000	9.376
	T_5	57.947	83.772	67.9302	8.972
无血栓组	T_1	30.29	57.26	43.8093	8.6821
	T_2	39.47	75.87	55.6956	10.8271
	T_3	51.71	98.66	65.9714	10.4026
	T_4	61.34	96.15	80.5653	11.3012
	T_5	41.45	107.77	63.4243	15.3559
健康组		12.43	27.07	18.1846	4.6929

表2 血栓组和无血栓组 ICAM-1 测量值(ng/ml)

分组		T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
血栓组	均数	2643	2985	2959	2865	2675
	标准数	190.8	122.8	120.8	116.9	86.86
非血栓组	均数	2559	2849	2849	2785	2618
	标准差	261.8	129.4	129.6	99.12	114.3

3 讨 论

血栓形成是包括内皮细胞损伤、血小板激活和凝血瀑布反应与抗凝、纤溶机制共同作用的结果。内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)不仅是血管内外物质交换和主动运输的一通透性屏障,而且还有许多其他的功能,如保持血管内膜的完整,释放内皮素、前列环素、NO 等小分子物质,调节血管的收缩和舒张。所以当内皮细胞功能障碍时,血管的舒缩异常,血小板粘附和聚集,凝血活性增强,单核细胞聚集,炎症侵润,使血栓易于形成。

在骨盆骨折或髋部骨折患者,由于损伤严重,肠道中的内毒素大量进入血液,内毒素通过 NF-κB 通路使 TNF-α、ICAM-1 升高[1]。TNF-α 主要由巨噬细胞和单核细胞产生的多肽类细胞因子,内毒素是诱导其产生的强效刺激剂。TNF-α 能强力地诱导血管内皮表面成分发生改变,内皮细胞的损坏或激活[2~6],引起凝血的瀑布反应,导致了凝血的发生。TNF-α 具有双重,多样及网络性的生物学效应,是神经-内分泌-免疫调节系统中的关键性介质,在多种病理过程中异常表达并发挥重要作用。其在促进血栓形成方面的生物活性主要通过:(1)对血管内皮细胞作用后影响血管的通透性。(2)影响 ICAM—1 的生成和表达。(3)影响血管舒缩活性物质的表达,PGI_2、TXB_2、ET 增加,引发血管收缩和舒张功能障碍[7]。同时,TNF-α 能损伤内皮细胞致其凋亡,推测是通过核转录因子通路,使 iNOS 表达增强,NO 大量释放所致[6,8]。

ICAM-1 又称 CD54,属于免疫球蛋白超家族,其配体为淋巴细胞功能相关抗原-1(Lymphocyte

维普资讯 http://www.cqvip.com

function associated antigen－1，LFA－1)。当受到炎性细胞因子(如 IL－1、TNF－α、IFN－γ)和、或内毒素等刺激后，可表达在多种细胞上，如 B 细胞、内皮细胞等，并脱落进入血液，参与炎症过程，促进内皮细胞表达 ICAM－1，介导白细胞与血管内皮细胞间的牢固粘附，促进炎症的发生和发展[9]。现在已证明，白细胞粘附到内皮细胞是血栓形成和组织损伤过程中的关键步骤，白细胞和内皮细胞相互紧密粘附的分子是 CD11/CD18 与 ICAM－1，ICAM－1 在内皮表达较高，能介导白细胞和内皮细胞间的粘附及侵润等作用，粘附和活化的白细胞释放的溶解蛋白酶，可使内皮细胞表面和其他细胞表面的 sICAM－1 脱落并释放入血液[10]。因此检测 sICAM－1 有助于血栓性疾病的监测。

在本研究中，我们测定骨盆或髋臼骨折患者血清中 ICAM－1、TNF－α 的浓度，发现骨盆或髋臼骨折患者较对照组 TNF－α 和 ICAM－1 均明显增高，说明在创伤刺激下，机体处在应激状态，大量肠源性内毒素进入循环，机体内的巨噬细胞和单核细胞活化，释放炎性因子 TNF－α，VEC 是 TNF－α 作用的靶细胞之一，由 TNF－α 引起的 VEC 损伤在血栓性疾病的发病中具有重要意义。

TNF－α、ICAM－1 在髋部和骨盆骨折患者血清中明显升高，TNF－α 参与了许多的病理变化，在血栓的发生中起了很重要的始动作用，ICAM－1 由内皮细胞产生，介导血管炎症的发生。LPS 通过 NF－κB 途径诱导 TNF－α 的产生，TNF－α 同样通过 NF－κB 途径诱导 ICAM－1 的产生，TNF－α 和 LPS 共同作用，损伤血管内皮，引起血栓的发生。故 TNF－α 可以作为一个重要的临床指标，不仅用以判断血栓发生的可能性，而且通过它指导临床治疗、观察治疗效果和临床预后，同时，如果阻断 TNF－α 的产生，可以作为预防血栓发生的一种有效的方法。ICAM－1 在严重损伤时，在内皮细胞表面表达，促使白细胞粘附在血管壁上，其不仅是内皮细胞损伤的标志，而且加重内皮细胞和血管壁的损伤，在血管壁炎症过程起重要作用。

参 考 文 献

[1] Vincent D, Pellegrini, Diane Clement, et al. Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty[J]. Clinic orthopaedics and related research. 1996;333:27－40.

[2] 姚咏明，王亚平，田惠民，等. 严重烧伤内毒素血症的临床意义[J]. 中华外科杂志，1993;31(7):435－438.

[3] Rangel－Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SRIS): a prospective study[J]. JAMA, 1995;273:155.

[4] Bone RC. Sepsis, sepsis syndrome and systemic inflammatory syndrome(SRIS)[J]. JAMA, 1995;273:155.

[5] American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med, 1992;20:864－874.

[6] Beal AL, cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s－systemic inflammatory response and organ dysfunction [J]. AJMA, 1994;271:226.

[7] Diep D. Tran, Miguel A. cuesta, Paul AM, et al. Risk factor for multiple organ system failure and death in critically injured patients[J]. Surgury, 1993;114:21－30.

[8] Dieter P, Ambs P, Fitzke E, et al. Comparative study of cytotoxicity and the release of TNF－α, nitric oxide, and eicosanoids of liver macrophage treat with lipopolysacharide and liposome－encapsulated MTP－PE[J]. J Immunol, 1995;155;2595.

[9] 次秀丽，王宝恩，张淑文，等. 肿瘤坏死因子和内毒素致大鼠肠粘膜屏障损伤的中药治疗研究[J]. 中国危重病急救医学，1999;11:262－265.

[10] Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity[J]. Crit Care Med, 1989;17:889.