维普资讯 http://www.cqvip.com

第19卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol. 19 No. 4
1994 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1994

347-350

(30) 糖尿病 白细胞变形能力 病理生理学

糖尿病白细胞变形能力的研究进展

第一医院内科 戎 健 综述 汪恕萍 审校

R587.102

中图分类号 R587.1

白细胞变形能力(white cell deformability,WCD)是指白细胞(WBC)在外力作用下发生被动变形的能力。1932年Sandison用显微镜观察兔耳部微循环时,发现WBC比红细胞(RBC)更"僵硬",其通过毛细血管要比RBC缓慢得多,甚至阻塞毛细血管,故称这一现象为"白细胞填塞(white blood cell plugging)[1]。以后不少学者对体内外的WCD作了更为细致的研究,加深了对WCD的认识。近年来人们愈来愈注意到WCD在糖尿病的异常改变及其相互影响,现报道如下。

1. 白细胞变形能力

未变形的WBC自由悬浮于血浆中时呈球形。WBC内容物极其复杂,细胞质为不均匀的悬浮液,粘度很高,细胞膜在细胞表面形成大量皱折,故实际膜面积比包裹WBC所需的膜面积大。存在于皱折中的膜面积称为"过剩膜"[2]或"膜储备"[3]。WBC各亚类的细胞膜和核膜储备大小见附表。膜皱折的形成与WBC膜及膜下的肌动球肮收缩蛋白有关,这种蛋白质在细胞内呈溶胶状态,在细胞表面形成"收缩表层",从而形成膜皱折,并在膜表面产生一恒定的收缩张力[4]。

表 WBC各亚类细胞膜及核膜的膜储备

膜储备种类	中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞	嗜酸性粒细胞
细胞膜储备	84%	130%	137%	92%
核膜储备	98%	32%	73%	84%

Bagge等用电镜观察机体内WBC通过直径为4～6um的毛细血管和体外WBC通过相同直径的玻璃毛细管时的情况,发现WBC由球形被动变形为圆柱形,而此时已被动变形的WBC的体积并未发生改变,而是利用了"膜储备"[5]。La cella采用微吸管法测定正常人的WBC时,发现当用直径为1.0～1.5μm的微吸管吮吸WBC使其在吸管内达到相同变形时,中性粒细胞所需吸引力为15 × 10^3dyn/cm^2,淋巴细胞为20 × 10^3dyn/cm^2,而RBC只需3 × 10^3dyn/cm^2,表明WBC被动变形的阻力比RBC大,这与WBC内部高粘度有关,其粘性系数约数百Pas数量级,为RBC的两千多倍[6]。因此,当WBC在外力作用下,一方面能够在不改变体积的基础上利用"膜储备"进行大强度被动变形,通过比自身直径还小的毛细血管;另一方面,其变形阻力又很大,使其变形困难,通过毛细

维普资讯 http://www.cqvip.com

血管缓慢。WBC 被动变形的力学性质被认为更具有粘弹特性。这一特性主要由细胞内容物和细胞膜的粘弹性决定。WBC 的粘弹特性不仅对其变形有影响，而且在其恢复原形的过程中也起重要作用[7]。Schmalzer 等[8]认为 WCD 由 WBC 膜面积、膜粘弹性和细胞内容物粘弹等因素决定，其中膜储备是主要外在决定因素，WBC 的粘弹性则是主要内在决定因素。

WCD 对周围环境变化很敏感，下列理化因素对 WCD 有明显影响：

(1)温度：实验发现，当温度从 37℃降到 27℃时，中性粒细胞粘性系数 μ 值增加 40%，即温度降低，WBC 粘度增高，被动变形能力降低，这与细胞内颗粒布朗运动减慢有关[9]。

(2)渗透压：当溶液的渗透压从 295mosmol 增高到 660mosmol 时，中性粒细胞粘性系数 μ 值从 1×10^{2}Poise 增大到 3×10^{4}Poise，弹性系数 K_1 和 K_2 也明显增加。表明渗透压增高，WBC 粘弹性增加，WCD 降低，这可能与细胞内脱水使颗粒和溶质浓度增加有关；另一方面当渗透压降低时，细胞体积会增大，膜皱折减少，甚至消失，WCD 也降低[9]。

(3)酸碱度：在碱性溶液中(pH8.4)WBC 粘弹性增加，WCD 降低，这与 WBC 及其内的颗粒和核发生肿胀使膜皱折丧失有关；而在酸性条件下(pH＜5.4)WCD 无明显变化。[9]。

(4)钙离子[10]：Chien 等研究表明，WBC 内 Ca^{++} 增加，其粘弹性也增加，WCD 降低，己酮可可碱改善 WCD 可能与降低 WBC 内 Ca^{++} 水平有关。

除上述因素外，WBC 被激活而处于主动变形的活性状态时，其粘弹性也增加，此时 WBC 被动变形能力也明显降低[11]。

2. WCD 对微循环的影响

Bagge 等[5]报道当 WBC 进入毛细血管时明显比 RBC 缓慢，且 WBC 常因不能及时适应毛细血管管腔而短暂停于毛细血管入口处或内皮细胞核突出管腔处，引起毛细血管内血流暂停或流速减慢。并认为毛细血管内血流的"停—动"现象与 WBC 阻滞毛细血管有关。Chien 等[2]研究发现，在毛细血管分枝处，WBC 进入一侧分枝，引起血管阻力增加，血流量减少；而另一侧分枝则血流量增加，几乎所有 RBC 进入血流量增加的这一侧血管，从而引起 RBC 再分布。另外，WBC 进入毛细血管内后，血浆可挤出 WBC 在其前方形成无细胞的血浆区，而在 WBC 后方大量 RBC 发生聚集，导致毛细血管内血浆和 RBC 不均匀分布，在毛细血管内形成所谓"列车样运动"。正常情况下 WBC 阻滞现象很少发生，对微循环及组织影响不大。但在病理情况下，WCD 降低，则使 WBC 阻滞现象频繁发生，持续时间也延长，导致微循环阻力增加或毛细血管阻塞，使组织发生供血与供氧障碍。

3. **糖尿病患者的 WCD 改变及其影响因素**

Branemark 曾在光学显微镜下观察了四例糖尿病患者前臂微血管内 WBC 通过毛细血管的情况，发现 3 例的 WCD 与对照者无差异，1 例有异常[2]。但 Ernst 等[12]观察了 23 例 I 型糖尿病患者 RBC 和 WBC 的变形能力(采用核孔薄膜滤筛法)，发现 I 型糖尿病患者在 RBC 变形能力降低的同时，WCD 也降低，同时注意到仅需饮食控制组患者与需药物治疗组患者相比，两组 RBC 变形能力无显著性差异，而后组 WCD 显著低于前组。Moessel[13]也采用核孔薄膜滤筛法发现伴肥胖的 I 型糖尿病患者 WCD 也降低。有作者[14]观察了 130 例非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的 WCD，结果显示 NIDDM 患者 WCD 明显低于正常人，WCD 降低与空腹血糖水平、血浆糖化血红蛋白 AIC(HbA_1C)、血浆总胆固醇(TC)、血浆甘油三脂(TG)、血浆纤维蛋白原和血浆镁离子(Mg^{++})含量以及尿镁含量等生化因素有关；除尿镁含量外，与其它生化因素呈显著相关性。分组观察显

维普资讯 http://www.cqvip.com

示当血浆 HbA_1C 和 Fg 含量以及 FBG(空腹血糖)水平处于正常范围时，WCD 尚无明显改变，但当它们不断升高时，WCD 则随之而不断降低；而血浆 TC、TG 和 Mg^{++} 浓度以及尿镁含量尚处于正常水平时，WCD 即已明显降低，并随这四个生化因素的异常改变而进一步降低。提示 WCD 降低是血浆生化因素综合作用的结果。多因素分析表明血浆 Fg 含量与 WCD 的关系最密切，其次是 TG 和 HbA_1C，其余因素影响则较小。

综上所述，糖尿病 WCD 降低与代谢紊乱密切有关，它们的影响过程可能为：(1)血糖水平升高可致血浆渗透压升高，而 WBC 粘弹性指数随渗透压呈指数增加[9]，WCD 可因此而降低；高血糖可引起血红蛋白非酶糖基化，增加了血红蛋白与氧的亲合力，导致组织供氧减少而释放一些生物活性因子使 WCD 降低[15]。(2)糖尿病患者血小板粘附聚集能力增强，血小板发生粘附聚集时释放血小板第三因子，激活凝血酶原，使 Fg 分解释放多肽 B，后者可激活 WBC 导致 WCD 降低[16,17]，而患者血浆 Fg 含量增加，多肽 B 可随之而相应增多。(3)实验表明病情控制差者的 WBC 膜粘弹性比控制好者高，认为与膜脂质组成异常有关，而后者可继发于异常的血脂含量[18]，因而 WCD 降低。(4)糖尿病患者体内 Mg^{++} 减少，可使其对钙离子(Ca^{++})的拮抗作用减弱，且使 Ca^{++} 外溢减少，而 WBC 内 Ca^{++} 可使 WCD 降低[10]。

4. 糖尿病患者的 WCD 与微血管病变的关系

糖尿病患者常并发微血管病变，以糖尿病性视网膜病变和糖尿病性肾病最为多见。糖尿病性肾病的发病初期常有尿白蛋白排出增加。Vermes 等[19]报道，有视网膜病变者的 WCD 显著低于无视网膜病变者，WCD 降低程度与视网膜病变严重程度呈显著相关性。作者[20]研究发现，当 NIDDM 患者尿白蛋白排泄率(AER)尚正常时，WCD 即已降低；当 AER 水平不断升高时，WCD 随之进一步降低，两者呈显著相关性。同时还进一步发现，既有白蛋白尿又道视网膜病变者的 WCD 低于只有白蛋白尿或只有视网膜病变者，后一部分患者的 WCD 又显著低于无白蛋白尿和视网膜病变者。这些研究提示患病 WCD 降低对微血管并发症的发生与发展有着重要影响。这些影响可能与以下过程有关：(1)WCD 降低，WBC 通过毛细血管时间延长，甚至引起阻塞，可导致细胞和组织缺血与缺氧，又使 WCD 进一步降低，形成恶性循环，并扩大和加重组织缺血缺氧[5,21]，此时机体可能出现心输出量增加，外周微血管扩张，灌流量和灌注压增加，导致微循环血流动力学紊乱；(2)WCD 降低，WBC 阻塞于毛细血管内，因微循环高灌流量和高灌注压，管腔内压力会进一步升高，增大作用于管壁的剪切力，刺激毛细血管基底膜增厚及血管通透性增加。(3)组织缺氧时会释放生物活性物质(如血栓素)激活阻塞于管内的 WBC，使之释放毒性氧产物、蛋白水解酶和长效氧化剂等物质，直接作用于血管和周围组织造成损害。Harlan 等报道中性粒细胞的中性蛋白激酶能促使血管内皮细胞脱离基底膜引起微血管通透性增加，大分子物质漏出[15,21]。

5. 糖尿病心血管并发症与 WCD 的关系

心血管疾病的发生率一般随年龄增长而递增，Ciuffetti 等[22]发现 WCD 随年龄增长而递减。糖尿病患者心血管疾病的发生率不仅较非糖尿病者高，而且发生得更早，死亡率也高；而且糖尿病患者的 WCD 也是明显降低的。因此，提示糖尿病患者 WCD 降低与其心血管并发症有一定联系。

糖尿病患者发生心肌梗塞者较一般人群为多，Engler[25]在动物实验中发现体积大、变形能力差的 WBC 引起毛细血管阻塞在心肌缺血中起重要作用。Dahlgren 等[2]认为 WBC 流变学的异常改变在决定心肌梗塞的严重程度上起关键作用。Dormandy 等[2]观察过一组心肌梗塞患者的 WCD 变化情况，

维普资讯 http://www.cqvip.com

发现在心肌梗塞发作后，WCD 仍在继续降低。提示糖尿病患者的 WCD 降低在心肌梗塞的发生和发展中占有重要地位。

糖尿病患者的高血压发生率也远较非糖尿病者高，且发生早。关于高血压与 WCD 的关系，Dormandy[2]认为 WCD 降低可增加微循环阻力，导致外周阻力增加，从而引起高血压。另外，一种能改善 WCD 的 5—羟色胺拮抗剂也具有有效的降压作用。

脑血管疾病也是糖尿病患者的常见死因之一，它在糖尿病患者中的发生率也很高。Ernst[24]对新发生脑血管意外的患者作 WCD 测定，发现 WCD 明显降低。Mercuri[25]还发现脑梗塞患者的粒细胞和单核细胞变形能力降低，而淋巴细胞无改变。Vermes[26]报道慢性脑血管疾病患者的 WCD 也明显降低，并认为 WCD 改变对慢性脑血管疾病急性发作的预后判断是一重要的指标。

下肢血管病变也为糖尿患者的一种并发症，甚至可引起间歇性跛行。Dormandy[15]在研究下肢缺血疾病时发现患者 WCD 降低，当给予能改善 WCD 的药物时，治疗效果明显。

6. 改善 WCD 的药物

（1）已酮可可碱（pentoxifylline，PTX）[27,28]：

PTX 是改善血液流变特性较为常用的药物。体外实验表明它可以改善 WCD，Schmelzer 和 Chien 认为它可能通过抑制 WBC 伪足形成来改善 WCD，因 PTX 可改善 WBC 内 ATP 含量和 Ca^{++} 水平，而这些均在伪足的肌动球朊凝胶化过程中起重要作用。体外 PTX 改善 WCD 所需剂量比体内高，故体内较低的血浆浓度即可对 WCD 发挥作用。

（2）秋水仙碱（colchionie）[10]

体外实验发现秋水仙碱可降低中性粒细胞胞浆的粘弹性，使其变形能力得以改善。

（3）Cytochalasin B：[10]

该药可使 WBC 胞浆和胞膜的粘弹性降低而改善 WCD。

（4）BMY—2014[28]：

文献报道该药为一种人工合成的双氧吡啶类药物，是一种 Ca^{++} 通道拮抗剂。Wesclcouch 于体外将中性粒细胞置于浓度为 0.1μg% 的 BMY—2014 溶液中，仅一分钟即发现 WCD 明显增加。该药对 WCD 降低有明显的改善作用，而对 RBC 变形能力降低则无明显作用。

参 考 文 献

1 Bagge U，et al. Adv Microci 1977；7：1

2 Chien S，et al. Clinical Hemrheology Dordrecht：Martinus Nijhoff Publishers 1987：PP73

3 Bagge U，et al. Adv Microcirc 1977；7：19

4 Evans E，et al. Blood 1984；64：1024

5 Bagge U，et al. Adv Microcirc 1977；7：8

6 Schmid－schonbein GW，et al. Biophy J 1981；36：24

7 Sung KLP，et al. Microvasc Res 1979；17：S44

8 Shmalzer EA，et al. Blood 1984；64：542

9 Sung KLP，et al. Biophysil J B Biophysical Society 1982；39：10

10 Chien S，et al. Ann N Y Acad Sci 1987；526：333

11 Skalak R，et al. Biorhyology 1982；19：453

12 Ernst E，et al. Dialetes 1986；35：1412

13 Moesser G，et al. Clin Hemorheol 1989；9：501

14 戎 健，等. 中华内分泌代谢杂志 1993；9：15

15 Nash GB，et al. Br Med J Clin Res 1988；296：1699

16 Kaplam AP. Thrombos Haemastas 1978；39：263

17 Klabanoff SJ，et al. Seminers in Hematology 1975；12：117

18 Neufeld ND，et al. Diabetes 1987；30：1352

19 Vermes I，et al. Diabetologia 1989；30：434

20 戎 健等. 四川医学 1992；13：200

21 Ernst E，et al. JAMA 1987；257：2318

22 Ciuffitti G，et al. Gronology 1989；35：31

23 Engler RL. Am J Pathol 1988；111：98

24 Ernst E，et al. Stroke 1987；18：59

（下转第 338 页）