

## 冠心病患者白细胞变形能力和粘附功能 及细胞粘附分子表达的变化

刘成玉 曲彦<sup>①</sup> 谭润鸾

(青岛医学院诊断学教研室, 青岛 266021)

### The Changes of Leukocyte Deformability, Leukocyte Adhesion Function and Expression of Cell Adhesion Molecules in Patients with Coronary Heart Disease

LIU Cheng-Yu, QU Yan and TAN Run-Luan

(Department of Diagnostics, Qingdao Medical College, Qingdao 266021; ① Municipal Hospital of Qingdao, Qingdao 266011; China)

#### ABSTRACT

**Aim** To explore the correlation between the changes of leukocyte deformability (LD), leukocyte adhesion function (LAF), expression of cell adhesion molecule (CAM) and coronary heart disease (CHD).

**Methods** Leukocyte filtration index (LFI), leukocyte adhesion rate (LAR), leukocyte CD<sub>18</sub> expression and serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) were measured in 118 patients and 68 controls.

**Results** LFI, LAR, leukocyte CD<sub>18</sub> expression and sICAM-1 concentration were significantly higher in patients than those in controls ( $P < 0.001$ ), the increase of all indicators were more obvious in acute myocardial infarction (AMI) patients than those in unstable angina (UA) and old myocardial infarction (OMI) patients ( $P < 0.001$ ). In CHD patients, the LAR and LFI were positively correlated to leukocyte CD<sub>18</sub> expression and sICAM-1 concentration ( $P < 0.001$ ), the LFI was positively correlated to the LAR ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions** The decrease of LD and the increase of LAF, leukocyte CD<sub>18</sub> expression and

sICAM-1 concentration might participate in the occurrence of CHD, and were closely related to the CHD patients conditions.

**KEY WORDS** Coronary heart disease; Leukocyte; Rheology; Adhesiveness; Cell adhesion molecule

**摘要** 为探讨白细胞变形能力、粘附功能和细胞粘附分子与冠心病的关系,检测了188例冠心病患者和68例健康人外周血白细胞滤过指数、粘附率、白细胞CD<sub>18</sub>表达和血清可溶性细胞间粘附分子-1浓度变化。结果发现,冠心病病人白细胞滤过指数、粘附率、白细胞CD<sub>18</sub>表达及可溶性细胞间粘附分子-1浓度均明显增高,与对照组比较差异有极显著性意义( $P < 0.001$ )。急性心肌梗塞病人各指标增高较不稳定心绞痛和陈旧性心肌梗塞更明显( $P < 0.001$ )、冠心病病人白细胞滤过指数、粘附率与白细胞CD<sub>18</sub>表达和可溶性细胞间粘附分子-1浓度呈正相关( $r = 0.679 \sim 0.764$ ,  $P < 0.001$ ),白细胞滤过指数与粘附率呈正相关( $r = 0.663$ ,  $P < 0.001$ )。提示白细胞变形能力降低,粘附功能和CD<sub>18</sub>表达及可溶性细胞间粘附分子-1浓度增高,参与了冠心病的发生,且与病情变化有关。

**关键词** 冠状动脉疾病; 白细胞; 流变学; 粘附性; 细胞粘附分子

白细胞与血管内皮细胞粘附是动脉粥样硬化形成的早期病理生理变化之一<sup>[1]</sup>,且外周血白细胞数量与冠心病的发生、发展和预后密切相关<sup>[2]</sup>。但冠心病病人的白细胞变形能力(leukocyte deformability, LD)、粘附功能(leukocyte adhesion function, LAF)及细胞粘附分子(cell adhesion molecule, CAM)的变化尚少见报道。为此,我们检测了188例冠心病病人外周血LD、LAF、白细胞CD<sub>18</sub>表达及血清可

①青岛市市立医院内科, 青岛 266011

溶性细胞间粘附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)浓度的变化,旨在探讨其与冠心病发生发展及病情变化的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

**1.1.1 冠心病组** 根据 WHO 诊断标准选择确诊的冠心病病人 188 例,男 102 例,女 86 例,平均年龄  $58.7 \pm 12.6$  岁。其中不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)患者 67 例,急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)患者 64 例,陈旧性心肌梗塞(old myocardial infarction, OMI)患者 57 例。所有病人均无缺血性脑血管疾病、糖尿病、肾脏疾病及肝脏病史,近期内血压均正常。

**1.1.2 对照组** 选择与冠心病病人同期的无心脑血管、肾脏、内分泌和肝脏疾病的健康人 68 例,男 40 例,女 28 例,平均年龄  $60.2 \pm 10.6$  岁。

### 1.2 检测方法

**1.2.1 白细胞变形能力测定** EDTA-2Na 抗凝血,采用 Percoll 梯度离心法分离白细胞,用 Tris 缓冲液洗涤 3 次后,配制成  $3 \times 10^9/L$  的白细胞悬液(台盼蓝试验,有活力细胞  $>95\%$ )。采用 DXC-300A 型核孔滤膜红细胞变形能力测定仪,于  $-1.96$  kPa 压力下,测定缓冲液和白细胞悬液最初  $0.5$  ml 的滤过时间  $t_0$  和  $t_1$ ,计算白细胞滤过指数(leukocyte filtration index, LFI)作

为 LD 指标。  $LFI = t_0/t_1$ , LD 与 LFI 呈反比, LFI 愈大 LD 愈小; LFI 愈小 LD 愈大。

**1.2.2 白细胞粘附功能测定**<sup>[3]</sup> 采用体外血栓血小板粘附两用仪,测定粘附前后白细胞数量,计算白细胞粘附率(leukocyte adhesion rate, LAR),作为 LAF 的指标。 LAR 愈大, LAF 愈大。

**1.2.3 白细胞 CD<sub>18</sub> 表达测定** 采用酶联免疫吸附法<sup>[4]</sup>,结果以每分钟吸光度(A/min)表示。

**1.2.4 血清 sICAM-1 测定** 采用酶联免疫吸附法<sup>[5]</sup>,药盒购自美国 P&D 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,相关关系采用直线相关分析。

## 2 结果

从附表(Table)可见,冠心病病人 LFI、LAR、白细胞 CD<sub>18</sub> 表达及 sICAM-1 浓度均明显增高,与对照组比较差异有极显著性意义( $P < 0.001$ )。在冠心病患者中,UA、AMI 和 OMI 三组之间比较差异亦均具有极显著性( $P < 0.001$ ),且以 AMI 病人各指标增高最明显。冠心病病人 LFI 和 LAR 与白细胞 CD<sub>18</sub> 表达、sICAM-1 浓度呈正相关( $r = 0.679 \sim 0.764$ ,  $P < 0.001$ )。 LFI 与 LAR 呈正相关( $r = 0.663$ ,  $P < 0.001$ )。

Table. The results of LFI, LAR, CD<sub>18</sub> expression and sICAM-1 in CHD patients ( $\bar{x} \pm s$ ).

Group	n	LFI	LAR(%)	CD <sub>18</sub> expression (A/min-1)	sICAM-1 (μg/L)
Control	68	$3.86 \pm 0.06$	$22.8 \pm 6.50$	$2.66 \pm 0.25$	$150 \pm 59$
CHD	188	$6.22 \pm 0.14^a$	$69 \pm 11.7^a$	$5.96 \pm 0.40^a$	$369 \pm 76^a$
UA	67	$5.26 \pm 0.11^a$	$53.5 \pm 10.4^a$	$4.85 \pm 0.46^a$	$278 \pm 61^a$
AMI	64	$8.10 \pm 0.17^a$	$84.6 \pm 18.7^a$	$7.30 \pm 0.58^a$	$487 \pm 85^a$
OMI	57	$6.17 \pm 0.12^a$	$60.3 \pm 11.3^a$	$5.18 \pm 0.52^a$	$382 \pm 71^a$

a:  $P < 0.001$ ; compared with control group. UA vs AMI, UA vs OMI, AMI vs OMI,  $P < 0.001$ .

## 3 讨论

本文结果显示,冠心病病人白细胞变形能力明显降低,白细胞粘附功能和白细胞 CD<sub>18</sub> 表

达及血清可溶性细胞间粘附分子-1 浓度明显增高,且各指标变化随冠心病病情加重而明显,提示白细胞变形能力和白细胞粘附功能异常及 CAM 表达增高参与了冠心病的发生,与病情严

重程度有关。

白细胞之间,白细胞与血管内皮细胞之间的粘附浸润是心肌组织缺血再灌注后心肌损伤的重要原因之一<sup>[6]</sup>。研究表明,细胞间粘附分子-1表达与白细胞粘附分子CD<sub>11</sub>/CD<sub>18</sub>相互作用参与了冠状动脉粥样硬化形成<sup>[7]</sup>。本文结果显示,冠心病病人白细胞粘附功能、白细胞CD<sub>18</sub>表达及可溶性细胞间粘附分子-1浓度明显增高,且与病情严重程度有关。同时,白细胞粘附功能增高与白细胞CD<sub>18</sub>表达和可溶性细胞间粘附分子-1呈正相关,提示白细胞粘附功能增高与白细胞CD<sub>18</sub>表达及可溶性细胞间粘附分子-1浓度增高有关,而冠心病病人血清可溶性细胞间粘附分子-1浓度增高则由血管内皮细胞上可溶性细胞间粘附分子-1表达增高,脱落入血循环所致<sup>[8]</sup>。白细胞粘附功能增高,除诱导冠状动脉收缩外,还可与可溶性细胞间粘附分子-1相互作用,粘附于血管内皮细胞表面<sup>[9]</sup>,形成小栓子,阻塞微血管导致微循环障碍。同时,粘附于血管内皮细胞表面的白细胞及浸润于心肌组织内的白细胞互相激活,产生和释放氧自由基、血管活性物质如白三烯、血小板激活因子等,引起血管内皮细胞损伤,诱导血小板聚集,导致血管收缩,直接破坏心肌组织和加重心肌组织缺血缺氧,甚至坏死。本文结果亦显示,冠心病病人LFI与LAR呈正相关,提示白细胞变形能力降低与白细胞粘附功能增高互为因果,形成恶性循环,这可能正是冠心病病情严重和预后不良的原因之一。

白细胞变形能力降低和白细胞粘附功能及CAM表达增高参与了冠心病的发生与发展,且与病情严重程度有关。因此,寻找有效的治疗措施已成为临床亟需解决的问题。研究表明,CD<sub>11</sub>/CD<sub>18</sub>和可溶性细胞间粘附分子-1单克隆抗体能明显减少心肌组织内白细胞浸润及缩小梗塞面积<sup>[8,10]</sup>。而已酮可可碱(pentoxifylline)能明显提高白细胞变形能力,降低白细胞CD<sub>18</sub>表

达和白细胞粘附功能,减轻白细胞对微循环的影响,改善组织缺血缺氧,这为开拓临床治疗思路提供理论参考。

#### 参考文献

- 1 Lehr HA, Krober M, Hubner C, et al. Stimulation of leukocyte/endothelium interaction by oxidized low density lipoprotein in hairless mice. Involvement of CD<sub>11</sub>/CD<sub>18</sub> adhesion receptor complex. *Lab Invest*, 1993, 68(4): 388~395.
- 2 Yarnell JWY, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, discosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*, 1991, 83: 836~842.
- 3 梁维岗. 白细胞粘附试验及其临床应用. 上海医学检验杂志, 1994, 9(2): 96~97.
- 4 陈骏, 龚肖琪. ELISA法定量检测兔中性粒细胞CD<sub>18</sub>表达的变化. 中国免疫学杂志, 1994, 10: 224.
- 5 Inuzuka H, Seita T, Okamoto K, et al. A sensitive ELISA for the characterization of two forms of circulating intercellular adhesion molecule-1 in human plasma. *Biol Pharmac Bull*, 1995, 18(8): 1 036.
- 6 Forman MB, Virmani R, Putti DW. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation*, 1990, 81 (Supple N): 69.
- 7 Ma XL, Weyrich AS, Lefer DJ, et al. Monoclonal antibody to L-selectin attenuates neutrophil accumulation and protects ischemic reperfused cat myocardium. *Circulation*, 1993, 88(2): 649~658.
- 8 Russell PS, Chase CM, Colvin RB. Coronary atherosclerosis in transplanted mouse hearts, effect of treatment with monoclonal antibodies to intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte function associated antigen-1. *Transplantation*, 1995, 60(7): 724~758.
- 9 Palombo JD, Blackburn GL, Forese RA. Endothelial cell factors and response to injury. *Surg Gynecol Obstet*, 1991, 173: 505~518.
- 10 Mazzone A, Pasotti D, De-Servi S, et al. Correlation between CD<sub>11</sub>/CD<sub>18</sub> and increase of aggregability of granulocytes in coronary artery disease. *Inflammation*, 1992, 16(4): 315~323.

(1997-03-18 收到, 1997-06-05 修回)