

- [9] Heeschen C. appraise the method of a new rapid bed side measured cardiac trponin I. Clin Chem, 1998, 44: 1 925
- [10] 芦丽莉, 陈吉田, 陈昌捷. 病毒性心肌炎患者肌钙蛋白动态变化的临床观察. 中国误诊学杂志, 2006, 6(11): 2 104
- [11] 钟在英, 方超, 张灵芳. 病毒性心肌炎患儿 NK 细胞、LAK 细胞活性及 T 细胞亚群的变化. 武警医学, 2006, 17(7): 492
- [12] 朱春霞, 陈相健, 柯萨奇病毒 - 腺病毒受体与心血管疾病. 心血管病学进展, 2003, 24(4): 262
- [13] 第三届中国心肌炎、心脏病研讨会纪要. 中华心血管病杂志, 2007, 35(1): 3
- [14] 李为民, 李巍, 高成等. 白细胞介素 - 10 基因修饰的未成熟树突状细胞诱导自身免疫性心肌炎特异性耐受的实验研究. 中华心血管病杂志, 2006, 34(8): 707
- [15] 张松, 杨春山, 葛均波等. 病毒性心肌炎超微结构及细胞凋亡的电镜观察. 中华心血管杂志, 2006, 11(2): 95
- [16] 中华医学会心血管病学分会. 心肌病诊断与治疗建议. 中华心血管病杂志, 2007, 35(1): 5

(2008 - 01 - 18 收稿, 责任编辑 梁秋野)

## 高胆固醇血症红细胞形态扫描电镜观察

张 页 战祥辉 苗会娜 戴 劲 彭 珊 马 静 (武警北京总队第二医院急诊科, 北京 100037)

**【摘要】** 目的 探讨高胆固醇血症红细胞形态变化及发病机制。方法 以扫描电镜观察 20 例高胆固醇血症 ( $> 6 \text{ mmol/L}$ ) 临床亚健康人血细胞形态。结果 所选 20 例高胆固醇血症 ( $> 6 \text{ mmol/L}$ ) 临床亚健康人血细胞均有不同程度形态变异。结论 高胆固醇血症红细胞不仅存在膜组分的变化, 同时膜蛋白和膜骨架受损及膜内外环境的劣化可能是导致其形态变异、功能受限的原因所在。

**【关键词】** 高胆固醇血症 红细胞形态 扫描电镜

**【中国图书分类号】** R331.1<sup>+</sup>41

### Configuration of red cells in subjects with hypercholesterolemia on scanning electron microscopy

ZHANG Ye, ZHAN Xianghui, MIAO Huina, DAI Jin, PENG Shan, and MA Jing. Beijing Municipal Corps Second Hospital, Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100037, China

**【Abstract】 Objective** To study the heteromorphosis and pathogenesis of erythrocytes in hypercholesterolemia. **Methods** Configuration of erythrocytes in twenty sub - health subjects with hypercholesterolemia ( $> 6 \text{ mmol/L}$ ) was observed by SEM. **Results** In all the subjects erythrocytes had morphologic change to varying extent. **Conclusions** In hypercholesterolemia, not only the membranous constitution of erythrocytes changed but also membrane protein and erythrocyte membrane skeleton were damaged, and the extramembranous or intramembranous milieu deteriorated; these are causes of the heteromorphosis and the hypofunction of the erythrocytes in hypercholesterolemia.

**【Key words】** Hypercholesterolemia Configuration of erythrocytes SEM

急性心脑血管事件是目前危害全人类身心健康的主要疾患之一, 具有“发病率高、致残率高、死亡率高、复发率高, 并发症多”的特点。随着我国社会老年化进程的加剧, 心脑血管疾病发病呈年轻化趋势且明显高于欧美国家和日本, 心脑血管疾病的死亡率已经超过癌症跃升到第一位。本研究就高胆固醇血症循环红细胞形态变化及由此引发的心脑血管损伤和血栓栓塞性疾病的发病机制作以探讨。

#### 1 对象和方法

选取高胆固醇血症 ( $> 6 \text{ mmol/L}$ ) 临床亚健康人 20 例, EDTA 抗凝管采取静脉全血 2 ml, 离心机离心微管吸取红细胞, 以等渗盐水洗涤红细胞 5 次, 立即顺次以 4% 戊二醛、1% 锇酸 (四氧化锇) 固定液分别固定 1 h, 丙酮逐级 (50%、70%、90%、95%、100%) 脱水各 5 min, 临界点干燥法干燥 (日立 HCP - 2), 真空喷金镀膜 (EIKO · IB - 5) 20 ~ 40 s, 以扫描电镜 (日立 S - 520) 观察同时摄像。

基金项目: 武警总部科研基金资助项目 (WKH2003029)

作者简介: 张 页, 男, 1966 年出生。硕士研究生学历, 副主任医师, 科主任。主要从事急诊与微循环研究。

## 2 结 果

20例高胆固醇血症( $>6\text{ mmol/L}$ )临床亚健康人血红细胞均有不同程度形态变异。血红细胞形态由双面凹陷或单面凹陷的盘状发生不同程度的变化,呈现单面凹或双面凹迹变浅、消失以至饱满而边缘钝齿化的饼状,但尚为圆形;红细胞胞体单向或多向扭曲畸形,部分呈现棘球形、蘑菇状,红细胞间以棘突桥联成堆叠样或叠联样分布,同时可见由白细胞形成伪足与红细胞连接或部分融合及血小板聚集而成的“微血栓”体(图1~4)。

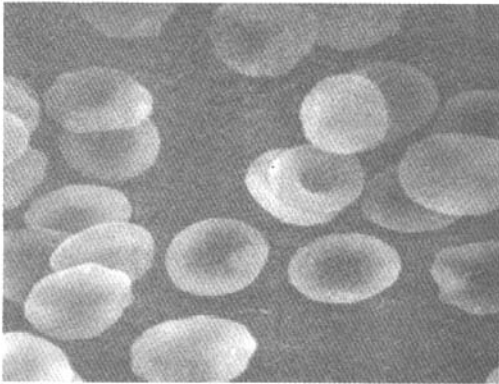


图1 成熟的红细胞

呈双面凹陷或单面凹陷的盘状,直径 $7.3\sim 8.5\ \mu\text{m}$ ,厚度 $1.7\ \mu\text{m}$ ,体积 $8.3\ \mu\text{m}^3$ ,表面积为 $145\ \mu\text{m}^2$ ,表面积与体积的比值较大( $\times 3\ 000$ )

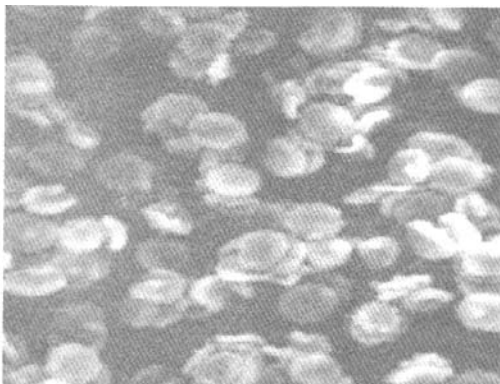


图2 高胆固醇血症时红细胞

呈堆叠样分布,红细胞形态变异,失去双凹或单凹圆盘结构,以棘形、棘球形或细胞周边钝锯齿状突起为特点( $\times 1\ 500$ )

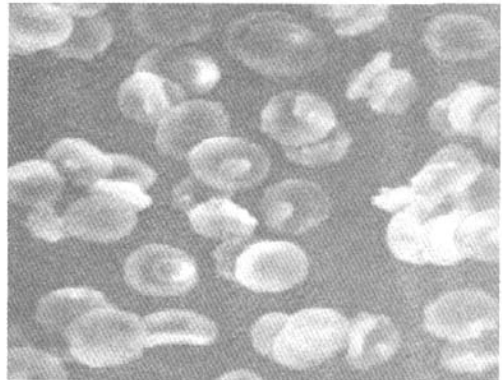


图3 高胆固醇血症时叠联红细胞

在图2基础上叠联红细胞间以棘突桥连,棘突及钝锯齿状突起更加明显并可见红细胞胞体单向或多向扭曲畸形( $\times 2\ 000$ )



图4 红细胞连接或部分融合

活化的白细胞形成伪足和周围三组形态不一的红细胞连接或部分融合,并可见血小板聚集( $\times 3\ 000$ )

## 3 讨 论

成熟红细胞呈双面凹陷或单面凹陷的盘状,细胞膜是由膜脂质双分子和膜骨架蛋白(EMSP)分子按三维结构排列成液态镶嵌型结构。膜脂质主要包括分布在红细胞膜内层的胆固醇和外层的磷脂及糖脂。EMSP互相连接构成网络状红细胞骨架,使红细胞呈特征性圆盘状结构<sup>[1]</sup>。笔者就红细胞形态变异从红细胞膜脂组分、红细胞膜蛋白及膜骨架的异常和红细胞内阳离子浓度变化加以探讨并寻找理论依据。

3.1 高胆固醇血症红细胞膜脂组分变化 红细胞膜的力学特性取决于红细胞膜的结构,红细胞膜脂的更新主要依靠与血浆脂质的交换。细胞膜中的胆固醇分子,能干扰磷脂的脂肪酸的尾部运动,调节膜

的流动性,加强膜的稳定性。高胆固醇血症时血浆中的低密度脂蛋白可将游离胆固醇带入到红细胞膜中,使膜胆固醇和磷脂的比值增大,磷脂分子不能很好参与膜流动性;增多的胆固醇主要分布于膜脂质外层,影响了膜的三维空间结构,使膜发生扭曲,导致膜流动性下降,同时膜微黏度升高及膜面积增加,使红细胞的形态发生改变。

红细胞内外环境的变化必然影响胞膜的结构,有研究表明,高胆固醇血症时白细胞自我活化率明显增高<sup>[2]</sup>,血浆脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量增多,而且红细胞的异形率与血浆中的脂质过氧化物丙二醛的水平呈正相关<sup>[3]</sup>。本研究所见红细胞形态变异可能与血浆MDA水平增高,MDA的醛基与磷脂酰胆碱和磷脂酰丝氨酸相互作用,导致膜结构重排,使质膜与骨架蛋白脱离,产生的囊泡从红细胞上脱落有关,从而使红细胞的表面积/体积比(S/V)下降;同时刚性的胆固醇分子使磷脂分子隔离,促使脂双层磷脂的尾部合拢,阻止葡萄糖的进入,影响红细胞的能源补给。葡萄糖磷酸戊糖旁路效率低下以及糖代谢酶系遭受活性氧攻击,还原型辅酶Ⅱ(NADPH)合成减少,红细胞内抗氧化能力下降,红细胞膜脂质及膜内、外氧化损伤不可避免。研究表明,脂质过氧化时不饱和脂肪酸减少,使膜更易处于凝胶相,导致膜流动性降低,变形性下降,形态上出现棘形、球形等变化<sup>[4]</sup>。

### 3.2 高胆固醇血症红细胞膜蛋白及膜骨架的异常

红细胞膜蛋白能够在膜中进行侧向扩散和旋转运动,但由于膜蛋白与膜脂的结合是功能性的,细胞质膜下的骨架结构与膜整合蛋白结合限制膜蛋白移动,从而影响膜的流动性,膜蛋白分子的改变将会使膜脂的流动性下降。高胆固醇血症时血浆脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量增多<sup>[3]</sup>,说明自由基攻击活跃。研究表明,受自由基作用后的红细胞膜表面蛋白颗粒呈现纳米团块样聚集体和膜表面纳米水平的凹凸改变<sup>[5]</sup>;膜中酶蛋白,如 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATP酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$  ATP酶能影响膜蛋白的移动,自由基对酶蛋白结构的直接破坏及膜磷脂降解或不饱和脂肪酸过氧化引起的膜流动性的改变,都会使酶活性下降,膜蛋白运动异常,从而导致红细胞畸形。因此,膜蛋白分子及膜蛋白运动异常可能是本研究红细胞变异的原因之一。

红细胞膜骨架蛋白是红细胞膜细胞质面的外周蛋白。红细胞的形态和力学特性与红细胞膜骨架蛋白密切相关,本研究所见红细胞形态的变异可能与高胆固醇血症时红细胞内葡萄糖磷酸戊糖旁路

NADPH合成减少,以及红细胞内超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)及还原性谷胱甘肽(GSH)抗氧化酶系统活性低下有关。细胞内抗氧化能力下降导致EMSP的氧化损伤,膜收缩蛋白、带2.1蛋白及带3蛋白的氧化聚合,形成高聚物,使骨架蛋白网状结构稳定性及伸展性降低,与膜脂双层联结松弛,导致红细胞畸形扭变。

3.3 高胆固醇血症红细胞内阳离子环境 红细胞的双凹圆盘状及生化特性决定了其在剪切应力下易变形,变形程度与剪切应力呈正比,循环运行在不同管径中的红细胞在不同的剪切应力的作用下,通过相应的离子通道及ATP酶的作用,完成各种功能形态的变化。其中 $\text{Ca}^{2+}$ 通过与红细胞的膜脂、膜蛋白相互作用使细胞的膜特性、胞浆状态和细胞形态发生变化,引起红细胞变形能力等流变特性的改变。有研究表明,红细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增加会使红细胞从双凹圆盘形向棘状改变<sup>[6]</sup>,是因为 $\text{Ca}^{2+}$ 会引起红细胞跨双层膜磷脂不对称性的丢失,并可影响膜蛋白相互作用,降低红细胞膜黏弹性,导致红细胞膜脂质与细胞膜骨架蛋白的分离,使膜稳定性和流动性降低,红细胞变形能力下降<sup>[7]</sup>; $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增加能直接引起膜蛋白的聚集<sup>[8]</sup>,使某些酶如转谷氨酰胺酶和蛋白酶激活,进而水解膜蛋白阴离子通道带3蛋白和血型糖蛋白形成多聚体,干扰膜蛋白与骨架的正常的相互作用导致膜骨架的不稳定,并减弱了磷脂与膜骨架的相互作用,同时, $\text{Ca}^{2+}$ 能导致红细胞形态改变过程中的细胞骨架锚蛋白(ankyrin)和带4.1蛋白的水解<sup>[9]</sup>。另外,红细胞膜 $\text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Na}^+ / \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低,使红细胞内 $\text{Mg}^{2+}$ 浓度降低、 $\text{Na}^+$ 浓度增加,红细胞内黏度增大,红细胞变形性降低。

本研究所见可能与高胆固醇血症时增多且主要分布于红细胞膜脂质外层的胆固醇分子使膜微黏度增高,导致膜流动性下降,以及因之导致胞内ATP生成减少,膜酶蛋白活性及酶本身的氧化损伤使其功能降低有关。研究表明红细胞内 $\text{Mg}^{2+}$ 减少,过多的 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 积聚,引起红细胞变形能力等流变特性的改变使红细胞从双凹圆盘形向棘状改变<sup>[9]</sup>。

综上所述,高胆固醇血症时红细胞膜组分的变化,膜蛋白及膜骨架受损和膜内外环境的变化等可能是导致其形态变异,功能受限的根本所在,但需要进一步从以上红细胞各组分和细胞内离子浓度定量测定及膜酶、胞内代谢酶、抗氧化酶系活性的测定来证实。为了降低因高胆固醇血症引起的微循环障碍所导致的急性心脑血管病的发生率,在有效控制血

胆固醇水平的基础上,寻找修复红细胞膜组分和保护膜蛋白及膜骨架,改善膜内外环境的有效途径和药物是本研究的基点所在。

### 参 考 文 献

- [1] 谢景荣.高胆固醇血症黏附分子 CD11b 与循环白细胞自发活化的研究.中国危重病急救医学, 2002, 14(5): 311
- [2] 张 页,彭 珊,马 静.短暂性脑缺血发作血 NO、ET-1、IL-1、MDA 水平变化的研究.武警医学, 2005, 16(12):889
- [3] 蒲晓允.红细胞变形能力与脂质.国外医学:临床生物化学与检验学分册,1995, 16(5):215
- [4] 黄益民,李 稼,白春礼.原子力显微镜对自由基损伤的红细胞膜表面精细结构的研究.北京生物医学工程, 1999, 18(1): 18
- [5] Anderson RA, Lovrien R E. Erythrocyte membrane sidedness in lectin control of the  $Ca^{2+}$  - A23187 - mediated discocytoechinocyte conversion. Nature, 1981, 292:158
- [6] Friederich E, Farley RA, Meiseman JH. Influence of calcium permeabilization and membrane - attached hemoglobin on erythrocyte deformability. Am Hematol, 1992, 41: 170
- [7] Takeshi Shiga, Misuzu Sekiya. Cell age - dependent changes in deformability and calcium accumulation of human erythrocytes. Biochem Biophys Acta, 1985, 814: 289
- [8] Jacaueleine L. Cytoskeletal proteolysis during  $Ca^{2+}$  - induced morphological transition of human erythrocytes. Exp cell, 1992, 200: 316
- [9] 宏观血液流变学常用检测指标及临床意义. <http://www.120ask.com/askdr/post/10345.htm> (2008 - 01 - 09 收稿,责任编辑 尤伟杰)

## 米非司酮对子宫肌瘤、内膜组织 ER、PR、bcl - 2、bax 的影响

张瑞红<sup>1</sup> 吴 蕾<sup>1</sup> 丁 岩<sup>2</sup> 张亚妹<sup>1</sup> (<sup>1</sup>武警新疆总队医院妇产科,乌鲁木齐 830091;<sup>2</sup>新疆医科大学第一附属医院妇科,乌鲁木齐 830054)

**【摘要】** 目的 观察米非司酮治疗子宫肌瘤的效果及对子宫内膜的影响。方法 子宫肌瘤患者(对照组)20例及经米非司酮治疗的子宫肌瘤患者(治疗组)30例术中均取瘤体及内膜,采用免疫组化 SP 方法检测肌瘤和内膜组织中雌、孕激素受体 ER、PR 和凋亡基因 bcl - 2、bax 的表达。结果 服米非司酮后,PR 在肌瘤和内膜组织的阳性表达率明显下降 ( $P < 0.05$ ), ER 的阳性表达率变化不大 ( $P > 0.05$ ); bcl - 2 在肌瘤组织的阳性表达率无变化 ( $P > 0.05$ ),在内膜组织的阳性表达率明显下降 ( $P < 0.05$ ); bax 在肌瘤组织的阳性表达率明显上升 ( $P < 0.05$ ),在内膜组织的阳性表达率无差别 ( $P > 0.05$ )。米非司酮治疗后内膜 83.3% (25/30) 表现为增生期改变,其中 32% (8/25) 为简单增生过长。结论 米非司酮能促进子宫肌瘤细胞凋亡,同时又可能促进子宫内膜的增生。

**【关键词】** 米非司酮 子宫内膜 子宫肌瘤

**【中国图书分类号】** R737.3

### Effects of mifepristone on expressions of ER, PR, bcl - 2 and bax in endometrium and hysteromyoma

ZHANG Ruihong, WU Lei, DING Yan, and ZHANG Yamei. Department of Obstetrics and Gynecology, Xinjiang Uygur Autonomous Regional Corps Hospital, Chinese People's Armed Police Forces, Urumqi 830091, China

**【Abstract】 Objective** To study the effects of mifepristone on endometrium after treatment of hysteromyoma with mifepristone. **Methods** The expressions of ER, PR, bcl - 2, and bax in both endometrium and hysteromyoma in control group ( $n = 20$ ), and treatment group ( $n = 30$ ) were detected by immunohistochemical S - P method. **Results** After mifepristone treatment of hysteromyoma, the positive rates of PR expressions in hysteromyoma and endometrium in treatment group decreased ( $P < 0.05$ ), whereas the positive rates of ER expressions in hysteromyoma and endometrium in treatment group were not different from those in control group ( $P > 0.05$ ). The positive rate of bcl - 2 expression in edometrium in mifepristone group was fower than in control group with statistically significant difference. Whereas there was no significant difference in hysteromyoma between the two groups before and after mifepristone treatment. Compared with control group, the positive rate of bax expression in hysteromyoma increased in mifepristone group ( $P < 0.05$ ), but it did not differ in endometrium between the two groups ( $P > 0.05$ ). 83.3% (25/30) of patients in mifepristone group showed changes of proliferative phase in the endomefrum; among them,

作者简介:张瑞红,女,1969 年出生。硕士研究生学历,主治医师。主要从事妇产科临床工作。

32% (8/25) showed simple hyperplasia. **Conclusions** Mifepristone promotes apoptosis of hysteromyoma cells, and probably contributes to