

• 病理生理讲座 •

红细胞变形性的影响因素

广州军区广州总医院(510010) 易仁亮 邹霞英

红细胞在血液中作为氧的载体担负着对组织进行气体交换的任务,其直径约为 $8\mu\text{m}$,但能通过直径为 $4\mu\text{m}$ 的毛细血管腔,表明它具有好的变形能力,红细胞变形是指它的高度柔顺性和对血流阻力的高度适应性,一般用变性指数来表示,变形指数越大,表示变形性越差。目前广泛使用微孔筛滤法测量红细胞变形性,变形指数的数值可由下式求得:

$$\text{变形指数(DI)} = \frac{\text{tg}-\text{ts}}{\text{ts}} \cdot \frac{1}{H}$$

式中tg为红细胞悬浮液通过微孔滤膜的时间,ts为缓冲液通过微孔滤膜的时间,H为红细胞悬浮液的压积。红细胞在血液流动时保持良好的变形能力,能够降低血液粘度和血液阻力,从而保证良好的微循环,此外,也有助于维持红细胞的正常寿命。

红细胞变形决定于以下3个因素:(1)红细胞内液的粘度,它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。当平均血红蛋白浓度升高或血红蛋白溶解度降低及血红蛋白不稳定发生聚合及沉淀时,均能使红细胞内粘度升高,就使得红细胞膜坦克履带运动阻力增加,细胞适应流场的的能力下降。因而变形性下降;(2)红细胞的几何形状,亦即其双凹圆盘形的维持,这主要决定于红细胞膜的结构及组成。近年来,随着对红细胞的研究深入,已经知道在红细胞膜的内侧存在着一个骨架蛋白复合物,其组成是膜收缩蛋白,肌动蛋白、锚蛋白、带4.1蛋白及带4.9蛋白,它们共同构成纤维网状结构,通过带2.1蛋白和带3蛋白连接到膜的脂质双层,通过此复合物的相互作用来维持红细胞的正常形态和变形,有学者认为此复合物可被看成红细胞的壳,而红细胞变形时所遇到的抵抗作用主要来自该壳,因

为在正常变形时,此复合物中的收缩蛋白将与带4.1蛋白、带4.9蛋白及肌动蛋白解离,否则,如果这个复合物是稳定的而不易解离,则红细胞难以变形。2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)和ATP均可促进这种解离,可能是通过直接影响收缩蛋白与肌动蛋白的相互作用。此外,ATP还可能通过由它引起的在膜的胞浆表面收缩蛋白复合物参与的某种聚合式网络形成及向细胞膜钠-钾ATP酶提供能量这两种形式参与红细胞正常形态的调节。红细胞维持这种正常形态,可使其表面积(S)与体积(V)之比较大,有利于红细胞经历各种变形而不增加其表面积。正常红细胞的S/V高于1.5,如果S/V等于1.0则呈球形,S/V等于0.7则呈椭圆球形,后两者均使红细胞变形性下降;(3)红细胞膜的粘弹性。膜的脂质双层和骨架蛋白共同构成了红细胞膜,膜中的脂质主要包括磷脂、胆固醇脂和糖脂,脂双层具有流动性,后者可影响红细胞变形性、膜的坦克履带运动、氧的扩散及膜上酶系统的活动。膜骨架蛋白对脂双层起着支撑作用,其成分变化或与膜的其他成分发生作用均可改变膜流动性。一些研究表明:膜的弹性剪切模量,弯曲模量及表面粘性系数等力学参数均与膜骨架蛋白有直接关系,因此,当红细胞膜的组成和结构发生变化时,均可影响红细胞变形性。以上3个因素是红细胞本身固有的,而外界因素对红细胞变形性的影响均是通过这3个因素而起作用的,下面作一概述:

(一)温度的影响:当把人的红细胞贮存在 -20°C 至 -25°C 时,红细胞变形指数主要取决于保存期的长短,在7天时,变形指数平均增加14%,若保存8个月,变形指数可增加67%,将狗的红细胞加热至 49°C 时,保持1小时,发

现红细胞变形性下降, 其原因是由于膜产生硬化及细胞膨胀使面积/体积比值减小, 此外, 温度升高也会引起膜蛋白改变造成膜弹性剪切模量增加, 使变形性下降。

(二) 渗透压的影响: 将红细胞放入高渗溶液中时, 可使细胞脱水而使其内液粘度升高, 变形性因而下降; 如放入低渗溶液中时, 虽然细胞内粘度下降; 但因细胞体积膨胀而使面积/体积比值减小, 结果仍使变形性下降。故在等渗溶液中变形性最大。

(三) 氧化剂的影响: 氧化剂能与还原剂反应形成自由基, 其细胞毒性很强, 血红蛋白氧化可能产生氧的活化形式如 O_2^- 、 $\cdot OH$ 、 HO_2 、 H_2O_2 及 1O_2 , 正常红细胞可通过超氧化物歧化酶, 谷胱甘肽过氧化物酶, 过氧化氢酶来解毒, 但在某些情况下, 这些机制有可能失去作用。将红细胞用过氧化氢处理, 可发现红细胞膜硬化相应伴有红细胞变形性下降, 有膜收缩蛋白—血红蛋白共价网状复合物出现。同时有红细胞形态学改变而出现大量棘红细胞, 以及单核细胞对红细胞的粘附及吞噬作用增强, 并有脂质过氧化物出现。而氧自由基能引起红细胞的血红蛋白损伤和刺激膜蛋白水解, 其机理可能是直接改变蛋白质结构因而增强对蛋白水解的敏感性。或者是通过产生脂质过氧化物反过来再引起蛋白水解, 结果将使红细胞构型改变致变形性下降。

(四) 免疫因素的影响: 人红细胞膜上的血型糖蛋白 A 具有抗原位点, 如将红细胞预先与抗血型糖蛋白 A 的抗体一起孵育, 将使红细胞结构改变致变形性下降。补体对红细胞变形亦有影响, 采用微吸管技术, 可以发现单独包被 C_{3d} 和包被 C_{3d} 及其他补体成分的红细胞膜的粘弹性较正常红细胞明显升高, 表明 C_{3d} 可以引起红细胞变形性下降。 C_{3d} 在红细胞膜上的沉积也会使得红细胞难以变形, 因而不能通过脾脏等网状内皮系统的血窦。

(五) 生物因素的影响: 在人和动物出现脓毒血症时, 革兰氏阴性细菌产生的大量内毒素可使红细胞变形性下降, 机理之一是通过自

由基而起作用, 此时自由基的产生是多形核白细胞中的尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐氧化酶经补体成分 C_{5A} 诱导的结果。其他可能的机理是低氧、低 pH、细胞内粘度改变及膜表面蛋白质特性改变。另外, 在感染了疟原虫的红细胞, 由于红细胞内寄生物不断生长, 将引起面积/体积比值减小, 变形性下降。

(六) Na^+ 、 Cu^{2+} 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 的影响: 已知适当数量的白蛋白吸附到红细胞上 (正常一般认为可基本上布满整个红细胞表面), 对于维持红细胞的正常硬度和变形性具有特别重要的意义。如向红细胞悬浮液中加入 $NaCl$, 使血浆渗透压升高, 可使白蛋白吸附到红细胞外表面的数量增加, 使膜硬度增加, 红细胞变形性下降。将红细胞与硫酸铜一起孵育, 发现一个依赖剂量的棘红细胞形成。因其形态异常, 相应地变形性下降。其机理可能与 Cu^{2+} 引起的非特异性复合物形成及谷胱甘肽浓度下降有关。关于 Ca^{2+} 作用的研究较多: 已知红细胞膜上的钙泵在消耗 ATP 的情况下将 Ca^{2+} 排出细胞外, 维持细胞内钙水平在 $15-18\mu mol$ /红细胞, 红细胞内 Ca^{2+} 活动由 $Ca-ATP$ 酶控制, 此酶受钙调素, 磷脂及 Mg^{2+} 水平调节, 当细胞内 Ca^{2+} 浓度在 $30-100\mu mol$ /红细胞时, 可以看到红细胞从变形到不变形的转变, 当细胞内 Ca^{2+} 达到正常的 4~5 倍时, 90% 的红细胞不能变形, 红细胞内 Ca^{2+} 负荷过多, 红细胞形态上将转变成棘红细胞, 同时其膜的流动性亦降低, 一般认为红细胞内 Ca^{2+} 增多导致红细胞变形性丧失主要是使其内粘度增加, 此外, 它对红细胞机械特性的影响也起一定作用。

(七) 红细胞膜组成及结构改变的影响: 前已述及, 红细胞膜的结构对红细胞变形性起着重要作用。因此, 在某些病理情况下, 红细胞膜的组成及结构出现改变, 将导致变形性下降。已知镰状细胞病和 β -地中海贫血时, 红细胞的血红蛋白与骨架蛋白形成共价复合物, 过多的这种复合物在膜上沉积将引起膜的硬度增高, 使变形性下降。而在遗传性球形细胞增
(下转第 632 页)

cells, the cytotoxicity induced by oxy-radical and anticancer drugs on endothelial cell permeability, cell skeleton and cancer cell adhesion were observed based on an *in vitro* model of endothelial permeability. The results showed cancer cytotoxic media could increased the permeability of endothelial monolayer. Morphological observation showed that the contraction of endothelial cell and the changes of cell skeleton may partly be responsible for the increase of permeability. Further studies showed that the change of endothelial monolayer could also increased the number of cancer cell adhesion onto endothelium. It is suggested that there were some relationship between injure of endothelial cell and invasion of cancer cells, though it should be further proved by *in vivo* experiment.

MeSH Free radicals; Endothelium; Permeability; Drugs; Neoplasms

(上接第659页)

多症,其红细胞表面积减少与膜收缩蛋白含量不足直接相关。此外,膜的组成蛋白质与骨架蛋白结合的位点增加,如血型糖蛋白A与骨架蛋白通过配体相连接,亦使变形性下降。红细胞膜脂质成分异常也影响膜的变形性,肝硬化时红细胞变形性下降与红细胞的游离胆固醇/磷脂比值成正相关,而在糖尿病,整个红细胞的脂质含量下降。但主要降低部分位于红细胞膜的外层,其变形性也下降。红细胞膜磷脂肌醇可能也参与红细胞的形状调节。当红细胞内的ATP浓度下降时,将导致磷脂酰肌醇4,5二磷酸盐转变成磷脂酰肌醇,使二者比值下降,引起膜的内表面的面积减小,使红细胞变为针状,引起变形性下降。体外实验已经证明:富含胆固醇的红细胞膜流动性下降。用胆固醇含量高的饮食饲养家兔6周,可以发现红细胞的形态出现变化,红细胞内游离胆固醇/磷脂比值升高,红细胞变形性下降。其原因可能是由于红细胞形态改变及 $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ -ATP酶活性下降,使红细胞内 Ca^{2+} 沉积所致。

(八)红细胞老化的影响:老化的红细胞将出现许多方面的改变:形态上更呈球形,可能与细胞膜ATP产生不足有关。采用密度梯度离心法和葡萄糖-6磷酸酶活性测定,可知老

化的细胞密度升高,且同时伴有细胞体积下降。老化的细胞膜的表面积也减小,许多人认为是由于组成膜的磷脂减少之故。因而认为可以用膜磷脂下降作为面积减少的指征。在老化的红细胞,还存在着进行性细胞脱水,故有人认为后者和红细胞面积下降是细胞老化的特征。老化的红细胞在稳定状态的拉长下降及形态恢复时间延长反映膜的弹性下降,部分原因是存在着一个剂量依赖性的膜与血红蛋白的相互作用,但确切的机理尚不清。此外,老化细胞作坦克履带运动的数目下降。已知坦克履带运动可以减弱红细胞通过狭窄血管时所受的液压阻力,并且可使所受的切应力向各方传递,引起细胞内容物的运动,使氧气与二氧化碳更好地与血红蛋白混合,从而更有效地运送气体。有实验显示,含有硬化的膜的红细胞,如果仍能作坦克履带运动,就还可以自由循环数小时,说明这一功能对于红细胞通过脾脏是至关重要的。老化时这一功能减弱可能与平均血红蛋白浓度增加致细胞内粘度增加有关。另外,老化的红细胞膜流动性下降, Mg^{2+} 水平下降,钙调素水平降低及钙的细胞内分布改变都引起胞浆构型改变导致膜的粘弹性改变。以上各种变化均会引起红细胞变形性下降。

(1994年3月31日收稿,1995年3月28日修回)