

· 论著 ·

脓毒症大鼠循环内皮祖细胞的数量变化及其意义

黄河 张泓 瞿颖 武钧 李磊 汤耀卿

【摘要】 目的 观察并分析脓毒症时循环内皮祖细胞(cEPCs)数量变化及其意义。方法 采用盲肠结扎穿孔术制备雄性 SD 大鼠脓毒症模型(80 只),设正常对照组(16 只)、假手术组(80 只)。于制模后即 0、6、12、18 h 及 1、2、3、7 d 各组取 9 只大鼠,动态观察外周血单个核细胞(PBMCs)中 cEPCs 数(流式细胞学)及血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、D-二聚体[酶联免疫吸附法(ELISA)]和抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ,免疫浊度法)水平,肝、肾、肺组织湿/干重(W/D)比值。制模后 1 d 各组取 8 只大鼠,观察肝、肾、肺组织病理学变化及损伤评分。结果 制模后脓毒症大鼠 cEPCs 数量明显升高,于 18 h 达高峰[(7 161.9±689.8)个/ 10^6 PBMCs];血中 TNF- α 、IL-10、D-二聚体、AT-Ⅲ 升高,分别于制模后 12 h、12 h、3 d、18 h 达峰值[(51.3±6.8) ng/L、(77.9±8.6) ng/L、(93.5±11.5) mg/L、(193.8±43.0) mg/L];肝、肾、肺 W/D 比值和组织损伤评分增加[18 h W/D 比值:肝 3.79±0.09,肾 4.25±0.08,肺 4.91±0.09;1 d 组织损伤评分(分):肝 1.86±0.26,肾 5.14±0.34,肺 6.57±0.37]。模型组上述各指标均显著高于同期假手术组[18 h cEPCs 数量(2 235.5±472.7)个/ 10^6 PBMCs,12 h TNF- α (14.3±5.8) ng/L,12 h IL-10 (35.0±5.8) ng/L,3 d D-二聚体(14.2±4.4) mg/L,18 h AT-Ⅲ (100.1±12.8) mg/L;18 h W/D 比值:肝 3.50±0.07,肾 3.96±0.04,肺 4.54±0.14;1 d 组织损伤评分(分):肝 0.29±0.18,肾 0.57±0.20,肺 1.14±0.51, $P<0.05$ 或 $P<0.01$]。相关分析显示,cEPCs 数量与 TNF- α ($r=0.587$)、IL-10($r=0.497$)、D-二聚体($r=0.294$)、AT-Ⅲ($r=0.690$)及肝、肾、肺 W/D 比值($r_1=0.532$, $r_2=0.532$, $r_3=0.679$)均呈正相关(均 $P<0.01$)。结论 脓毒症时 cEPCs 数量明显升高,其变化与炎症反应、凝血激活、毛细血管渗漏和组织损伤程度呈正相关。提示 cEPCs 数量增加是机体对脓毒症的反应,且数量变化可能代表炎症反应和内皮与组织损伤的程度。

【关键词】 内皮祖细胞; 脓毒症; 炎症反应; 组织损伤

Change in number of circulating endothelial progenitor cells and its significance in septic rats HUANG He*, ZHANG Hong, QU Ying, WU Jun, LI Lei, TANG Yao-Qing. * Department of Surgery Intensive Care Unit, Shanghai Jiaotong University Affiliated Ruijin Hospital, Shanghai 200025, China
Corresponding author: TANG Yao-qing, Email: yaoqt@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To observe the change in number of circulating endothelial progenitor cells (cEPCs) and analyze its significance in septic rat. Methods Septic model of male Sprague-Dawley (SD) rats was reproduced by cecum ligation and puncture ($n=80$), and the normal control group ($n=16$) and sham operation group ($n=80$) were established. Nine rats in each group were used, and the cEPCs numbers in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs, by flow cytometry), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), D-dimer (by enzyme linked immunosorbent assay, ELISA), antithrombin-Ⅲ (AT-Ⅲ, by immunonephelometry), wet/dry (W/D) ratio of liver, kidney and lung were determined at 0, 6, 12, 18 hours and 1, 2, 3, 7 days after reproduction of model. Eight rats in each group were used, and the pathologic changes in liver, kidney and lung at 1 day were observed, and the injury scores were evaluated. Results The cEPCs number was markedly increased, reaching the peak [(7 161.9±689.8)/ 10^6 PBMCs] at 18 hours. Circulating TNF- α , IL-10, D-dimer, AT-Ⅲ were found to be increased, and the levels reached the peak at 12 hours, 12 hours, 3 days, 18 hours, respectively [(51.3±6.8) ng/L, (77.9±8.6) ng/L, (93.5±11.5) mg/L, (193.8±43.0) mg/L]. W/D ratio was elevated and signs of injury to the liver, kidney, lung became more obvious (18-hour W/D of liver: 3.79±0.09, kidney: 4.25±0.08, lung: 4.91±0.09; 1-day tissue evaluation of liver: 1.86±0.26, kidney: 5.14±0.34, lung: 6.57±0.37). The levels of all parameters in model group were significantly higher than those in sham operation group [18-hour cEPCs numbers: (2 235.5±472.7)/ 10^6 PBMCs, 12-hour TNF- α : (14.3±5.8) ng/L, 12-hour IL-10: (35.0±5.8) ng/L, 3-day D-dimer: (14.2±4.4) mg/L, 18-hour AT-Ⅲ: (100.1±12.8) mg/L; 18-hour liver W/D ratio: 3.50±0.07, kidney: 3.96±0.04, lung: 4.54±0.14; 1-day tissue evaluation of liver: 0.29±0.18, kidney: 0.57±0.20, lung: 1.14±0.51, $P<0.05$ or $P<0.01$]. There was positive correlation between cEPCs numbers and TNF- α ($r=0.587$), IL-10 ($r=0.497$), D-dimer ($r=0.294$), AT-Ⅲ ($r=0.690$), and W/D ratio of liver, kidney, lung ($r_1=0.532$, $r_2=0.532$, $r_3=0.679$, all $P<0.01$). Conclusion The cEPCs number markedly increases in septic rats, and it shows positive correlation with the degree of inflammatory reaction, blood clotting activation, capillary leakage and tissue damage. The increase of number of cEPCs is the result of reaction to sepsis, and its change in number might be valuable in evaluating the pathogenesis of sepsis.

【Key words】 Endothelial progenitor cell; Sepsis; Inflammatory reaction; Tissue damage

内皮祖细胞(EPCs)是内皮细胞(ECs)的前体细胞,参与出生后新生血管的形成,并在血管内皮结构和功能完整性的维持和生理重建中起重要作用^[1]。已有研究证实,循环内皮祖细胞(cEPCs)数量在心血管疾病、肺部炎症等多种疾病时发生变化,但目前尚无研究揭示 cEPCs 在脓毒症发生发展中的变化及其机制。因此本研究中采用随机对照动物研究来探讨和阐明 cEPCs 与脓毒症炎症反应、凝血激活、毛细血管渗漏和组织损伤程度的相关性。

1 材料与方法

1.1 动物分组和模型制作:176 只健康雄性近交系 SD 大鼠,体重(250 ± 10) g,购自上海 BK 实验动物有限公司,动物合格证号:SCXK2003-0003。按随机数字表法将大鼠分为正常对照组(16 只)、假手术组(80 只)和模型组(80 只)。采用盲肠结扎穿孔术制备脓毒症模型;假手术组仅开腹翻动肠管后还纳盲肠。制模后即刻背部皮下注射生理盐水 20 ml 补液,以后 8~12 h 补液 1 次,共补液 3 次。

1.2 cEPCs 数量检测:假手术组和模型组分别于制模即刻、6、12、18 h 及 1、2、3、7 d 各随机取 9 只大鼠,心脏取血,采用流式细胞术检测外周血单个核细胞(PBMCs)中 cEPCs 数量,每份样本收集 950 000 个细胞。双阳性细胞为 cEPCs,以 1×10^6 PBMCs 中所含 cEPCs 数量表示。

1.3 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10)、D-二聚体、抗凝血酶-III (AT-III) 水平检测:各组于相应时间点取血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆 TNF- α 、IL-10、D-二聚体水平;用免疫浊度法检测血清 AT-III 水平。ELISA 定量检测试剂盒为美国 R&D 公司产品,免疫浊度测定试剂盒为上海西唐生物科技有限公司产品,均按说明书步骤操作。

1.4 肝、肾和肺脏湿/干重(W/D)比值测定:各组于相应时间点采血后立刻取出肝脏、双侧肾脏和肺脏称湿重,置恒温烤箱 68 $^{\circ}\text{C}$ 、48 h 烘干称干重,计算各器官的 W/D 比值。

1.5 肝、肾和肺组织病理学观察及损伤评分:各组另取 8 只大鼠于制模后 1 d 取肝、肾和肺组织,1%

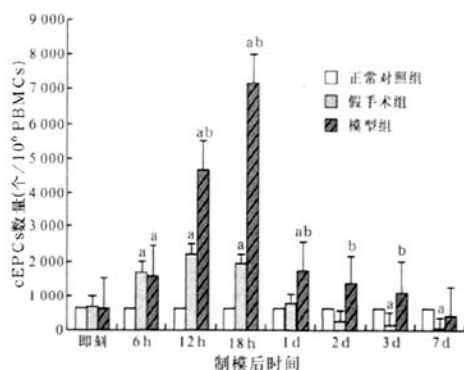
多聚甲醛固定,常规石蜡切片,苏木素-伊红(HE)染色。每个器官的病理切片随机取 5 个视野观察进行组织损伤评分,取其均值。

1.6 统计学方法:采用 SPSS 15.0 统计软件,数据以均数 $\pm$ 标准误($\bar{x} \pm s_x$)表示,采用方差分析和 t 检验,相关分析采用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。因制模 2 d 后模型组存活大鼠不足 5 只,仅观察趋势,不进行统计分析。

2 结果

2.1 大鼠一般情况:模型组大鼠制模后出现萎靡少动、拒食、毛色枯黄、皮肤弹性差、眼周有明显血性条纹、四肢厥冷等表现;解剖可见大量腹水、混浊腥臭,肠管明显水肿、扩张,并可见呈黑色坏死的结扎盲肠;肝脏和肾脏体积明显增大,呈暗红色。制模后 1 d 大鼠开始死亡,7 d 时死亡率为 77.8%。假手术组大鼠手术麻醉清醒后活动如常,解剖未发现异常改变,观察期内无死亡。

2.2 PBMCs 中 cEPCs 数量变化(图 1):正常对照组大鼠 cEPCs 为(662.6 ± 82.3)个/ 10^6 PBMCs。制模后即刻 3 组大鼠 cEPCs 数量无明显差异。制模 6 h,假手术组和模型组 cEPCs 数量均明显高于正常对照组(均 $P < 0.01$),但两组间细胞数量无明显差异。模型组制模 6 h 后 cEPCs 数量迅速升高,18 h 达高峰[($7\ 161.9 \pm 689.8$)个/ 10^6 PBMCs],且明显高于假手术组[($2\ 235.5 \pm 472.7$)个/ 10^6 PBMCs], $P < 0.01$],然后下降。假手术组 cEPCs 数量在制模后 12 h 达高峰[($1\ 923.4 \pm 267.8$)个/ 10^6 PBMCs]后下降,制模后 1 d 降至正常水平。



注:PBMCs:外周血单个核细胞,cEPCs:循环内皮祖细胞;与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与假手术组比较,^b $P < 0.01$

图1 脓毒症大鼠制模后不同时间点 PBMCs 中 cEPCs 数量变化

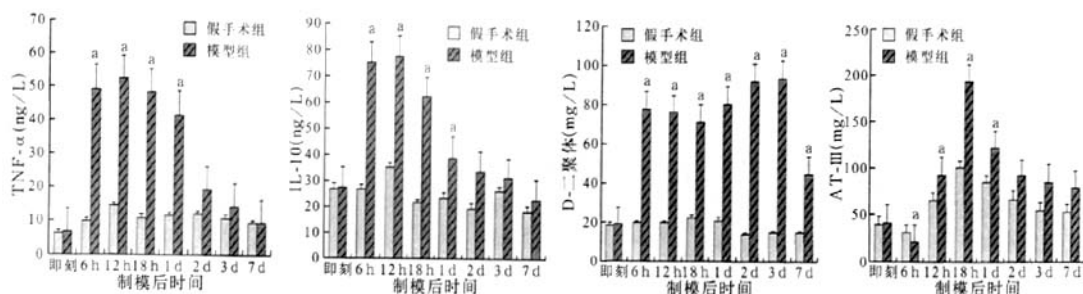
2.3 血中 TNF- α 和 IL-10 水平变化(图 2):制模后即刻,假手术组和模型组大鼠血中 TNF- α 、IL-10 水

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.02.004

基金项目:上海市教委科研项目(06BZ035)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科 ICU [黄河(现在山西医科大学第一医院外科工作)、张泓、武钧、李磊、汤耀卿];上海市消化外科研究所(汤耀卿)

通信作者:汤耀卿,Email:yaoqt@medmail.com.cn



注: TNF- α : 肿瘤坏死因子- α , IL-10: 白细胞介素-10, AT-III: 抗凝血酶-III; 与假手术组比较, $P < 0.05$

图 2 脓毒症大鼠制模后不同时间点血中 TNF- α 、IL-10、D-二聚体、AT-III 水平变化

表 1 各组大鼠制模后不同时间点肝、肾、肺脏 W/D 比值变化比较 ($\bar{x} \pm s_x$)

组别	器官	动物数	W/D 比值							
			制模即刻	制模 6 h	制模 12 h	制模 18 h	制模 1 d	制模 2 d	制模 3 d	制模 7 d
假手术组	肝	9	3.35 $\pm$ 0.03	3.55 $\pm$ 0.04	3.57 $\pm$ 0.11	3.50 $\pm$ 0.07	3.46 $\pm$ 0.06	3.40 $\pm$ 0.03	3.42 $\pm$ 0.04	3.35 $\pm$ 0.07
	肾	9	3.62 $\pm$ 0.06	3.76 $\pm$ 0.07	3.80 $\pm$ 0.12	3.96 $\pm$ 0.04	3.84 $\pm$ 0.12	3.84 $\pm$ 0.08	3.80 $\pm$ 0.06	3.68 $\pm$ 0.06
	肺	9	4.50 $\pm$ 0.07	4.55 $\pm$ 0.06	4.57 $\pm$ 0.06	4.54 $\pm$ 0.14	4.53 $\pm$ 0.07	4.50 $\pm$ 0.06	4.53 $\pm$ 0.04	4.50 $\pm$ 0.06
模型组	肝	9	3.36 $\pm$ 0.03	3.63 $\pm$ 0.05 ^a	3.76 $\pm$ 0.09 ^a	3.79 $\pm$ 0.09 ^a	3.78 $\pm$ 0.07 ^a	3.78 $\pm$ 0.09 ^a	3.64 $\pm$ 0.14 ^a	3.55 $\pm$ 0.02 ^a
	肾	9	3.60 $\pm$ 0.06	4.06 $\pm$ 0.06 ^a	4.12 $\pm$ 0.10 ^a	4.25 $\pm$ 0.08 ^a	4.17 $\pm$ 0.10 ^a	4.17 $\pm$ 0.03 ^a	4.11 $\pm$ 0.20 ^a	4.10 $\pm$ 0.02 ^a
	肺	9	4.49 $\pm$ 0.10	4.73 $\pm$ 0.04 ^a	4.91 $\pm$ 0.15 ^a	4.91 $\pm$ 0.09 ^a	4.73 $\pm$ 0.06 ^a	4.66 $\pm$ 0.08 ^a	4.54 $\pm$ 0.03	4.54 $\pm$ 0.18

注: W/D 比值: 湿/干重比值; 与假手术组同器官比较, $P < 0.05$

平无差异。制模后 6 h, 模型组 TNF- α 和 IL-10 迅速升高, 12 h 达高峰, 且明显高于假手术组 [分别为 (51.3 $\pm$ 6.8) ng/L 比 (14.3 $\pm$ 5.8) ng/L, (77.9 $\pm$ 8.6) ng/L 比 (35.0 $\pm$ 5.8) ng/L, 均 $P < 0.05$], 以后逐渐下降。假手术组 TNF- α 和 IL-10 水平波动幅度较小。

2.4 血中 D-二聚体和 AT-III 水平变化 (图 2)

2.4.1 D-二聚体: 制模后即刻, 假手术组和模型组大鼠血中 D-二聚体水平无差异。制模后 6 h, 模型组 D-二聚体水平迅速升高, 并维持在较高水平直至制模后 3 d 达峰值, 且明显高于假手术组 [(93.5 $\pm$ 11.5) mg/L 比 (14.2 $\pm$ 4.4) mg/L, $P < 0.05$], 以后下降。假手术组大鼠血中 D-二聚体水平在整个观察期波动幅度较小。

2.4.2 AT-III: 制模后即刻, 假手术组和模型组大鼠血中 AT-III 水平无差异。制模后 6 h, 两组大鼠 AT-III 水平降至低点, 模型组 AT-III 水平低于假手术组 [(21.2 $\pm$ 4.9) mg/L 比 (31.1 $\pm$ 3.6) mg/L, $P < 0.05$], 以后两组 AT-III 水平升高, 18 h 达高峰 [(193.8 $\pm$ 43.0) mg/L 比 (100.1 $\pm$ 12.8) mg/L], 然后再次下降。模型组制模后 12 h、18 h、1 d 时 AT-III 水平明显高于假手术组 (均 $P < 0.05$)。

2.5 肝、肾、肺组织 W/D 比值变化 (表 1): 制模后即刻, 模型组和假手术组大鼠肝、肾、肺 W/D 值均无差异。制模后 6 h, 模型组大鼠各器官 W/D 比值

明显升高, 18 h 达高峰, 之后肺脏 W/D 比值逐渐下降, 肝脏继续维持较高水平至制模后 2 d 下降, 而肾脏则一直维持较高水平。模型组制模后 6、12、18 h 和 1 d、2 d 时, 各器官 W/D 比值均显著高于假手术组 (均 $P < 0.05$)。

2.6 cEPCs 数量与 TNF- α 、IL-10、D-二聚体、AT-III 及组织 W/D 比值的相关性: cEPCs 数量与血中 TNF- α ($r = 0.587$)、IL-10 ($r = 0.497$)、D-二聚体 ($r = 0.294$)、AT-III ($r = 0.690$) 以及肝、肾和肺脏 W/D 比值 ($r_1 = 0.532$, $r_2 = 0.532$, $r_3 = 0.679$) 均呈正相关 (均 $P < 0.01$)。

2.7 肝、肾和肺组织病理学改变及组织损伤评分

2.7.1 肝、肾、肺组织病理学改变: 模型组大部分肝小叶结构改变, 大片肝细胞发生空泡变性, 核固缩, 胞质深染, 间质水肿, 肝索结构和肝窦间隙消失, 汇管区有大量炎性细胞浸润, 少部分肝小叶形态结构基本正常; 个别肾小球坏死缩小, 广泛的间质水肿和肾小管扩张, 部分肾小管腔内可见坏死脱落的上皮细胞碎片, 局部组织有大量炎性细胞浸润; 广泛的肺间质充血、水肿, 炎性细胞浸润, 肺泡结构破坏, 肺泡腔内出血渗出。正常对照组和假手术组肝、肾、肺组织无明显异常。

2.7.2 组织损伤评分 (表 2): 制模后 1 d 模型组肝、肾和肺组织损伤评分均显著高于正常对照组和假手术组 (均 $P < 0.05$), 而后两组间评分无明显差异。

表 2 各组大鼠制模 1 d 器官组织损伤评分比较($\bar{x} \pm s_x$)

组别	动物数	组织损伤评分(分)		
		肝脏	肾脏	肺脏
正常对照组	8	0.13±0.13	0.25±0.16	0.25±0.16
假手术组	8	0.29±0.18	0.57±0.20	1.14±0.51
模型组	8	1.86±0.26*	5.14±0.34*	6.57±0.37*

注:与正常对照组和假手术组比较,* $P<0.05$

3 讨论

本课题组前期研究显示,脓毒症患者循环 ECs 和内皮细胞微粒数量随病情加重而明显增加^[2]。进一步证实脓毒症时细菌毒素和大量炎症介质可导致 ECs 激活和不同程度受损^[3],通过多种信号转导通路进而引起一系列后续反应^[4],如促进白细胞黏附并释放更多的炎症因子,使炎症反应扩大化;激活凝血系统,加重微循环功能障碍^[5-6];血管舒缩功能障碍,引起血流动力学改变及体液的重新分布^[7];毛细血管渗漏,导致循环血量减少和组织水肿,加重组织缺氧和损伤^[8-10],进而引起广泛的组织损伤和多器官功能障碍综合征(MODS)。因此,ECs 的激活和受损是脓毒症病情恶化和加重的重要环节。

目前认为 EPCs 来自于骨髓,在脑卒中、皮肤缺损、肢体及心脏缺血等动物模型研究中发现 EPCs 参与了新生血管的形成^[9,11],并能有效促进受损血管内皮的修复^[12]。在动物实验和临床研究已发现,肺部炎症可使 cEPCs 数量增加,EPCs 可能参与了组织炎症损伤修复^[13-14]。这些研究揭示了 cEPCs 在局部炎症和组织损伤时的变化及作用,提示 EPCs 可能在全身炎症反应时也具有相同的变化及作用。

脓毒症时 TNF- α 和 IL-10 分别是机体释放的主要促炎和抗炎因子,在炎症反应时两者都升高,其水平代表了炎症反应程度。D-二聚体是凝血过程中产生的交联纤维蛋白在纤溶酶作用下的特异性降解产物,其水平增高反映了体内高凝状态和继发纤溶亢进。AT-Ⅲ 是体内主要的生理性抗凝物质,其水平反映了凝血激活程度。在病理检查证实组织间质存在水肿的前提下,器官 W/D 比值可以代表相应器官的毛细血管渗漏程度。组织病理学改变及损伤评分客观反映了各器官组织损伤的程度。因此本研究中选择这些指标来评价脓毒症时机体炎症反应、凝血激活、毛细血管渗漏和组织损伤的程度。结果发现,模型组 6 h cEPCs 数量即开始升高,18 h 达高峰,以后开始下降。本课题组前期研究显示,肝脏缺血/再灌注损伤可以引起 cEPCs 数量增加,而且其变化可能源于循环中血管内皮生长因子(VEGF)的

动员作用^[15]。已有的研究显示:损伤组织可释放大质量基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)和 VEGF,促进 EPCs 从骨髓的动员,使 cEPCs 数量增加^[9,16-17];严重脓毒症患者循环 VEGF 水平在发病早期明显升高,随病程进展生存组 VEGF 水平逐渐下降,而且 VEGF 水平在一定程度上反映了脓毒症的病情严重程度^[18]。根据以上研究分析认为,脓毒症时炎症反应引起组织损伤,损伤组织释放的大量 SDF-1 α 和 VEGF 是引起 cEPCs 数量增加的原因。按照这个观点,cEPCs 数量应该在制模一段时间后,即机体炎症反应启动和组织损伤发生后才开始升高。但本实验中发现制模后 6 h cEPCs 数量即开始升高的现象与此观点相矛盾,结合假手术组大鼠 cEPCs 数量在制模后即升高,而且在制模后 6 h 内与模型组 cEPCs 数量升高程度相同,推测 cEPCs 在制模后早期的升高是由于手术创伤引起,而制模 6 h 以后 cEPCs 数量的迅速升高才是脓毒症病理生理改变的结果。本实验中也观察到,cEPCs 数量达到高峰的时间晚于血中 TNF- α 、IL-10、D-二聚体以及各器官 W/D 比值达到高峰的时间(制模后 6~12 h),进一步支持了脓毒症的发生可以促进 cEPCs 数量的增加。

付文政等^[19]研究显示,在失血性休克-内毒素二次打击方法制备大鼠模型中,MODS 发生时 cEPCs 先明显升高,然后迅速下降,认为 cEPCs 的变化在 MODS 的转归中起重要作用;某些研究也显示 EPCs 可能参与了肺部组织损伤的修复^[13-14,20];Suratt 等^[21]在接受男性造血干细胞移植的女性肺炎患者肺组织中(活检或尸检)发现含有 Y 染色体的 ECs,证明外源性 EPCs 在受者肺组织中定植并分化为成熟的 ECs,这种有机的“嵌合状态”为 EPCs 参与内皮炎症损伤修复提供了强有力的证据。因此,Rabelink 等^[22]认为,cEPCs 的数量变化不仅是机体对炎症的反应,而且 EPCs 还参与了炎症内皮损伤的修复。而 EPCs 参与内皮和组织损伤修复时的消耗可能是脓毒症 cEPCs 数量在制模 18 h 后开始减少的原因之一。

本研究还显示,脓毒症时 cEPCs 数量与血中 TNF- α 、IL-10、D-二聚体、AT-Ⅲ 及肝、肾和肺组织 W/D 比值均呈正相关。故认为脓毒症时 cEPCs 的数量可以反映机体炎症反应、凝血激活和毛细血管渗漏程度,提示 cEPCs 数量可能对脓毒症的病情评估具有一定价值。Rafat 等^[23]发现脓毒症发生 48 h 内患者 cEPCs 数量明显升高,其水平显著高于非脓毒症患者和健康者,这一现象也支持本研究的观点;

但他们还发现死亡脓毒症患者 cEPCs 数量明显低于未死亡脓毒症患者,也就是说 cEPCs 数量多的脓毒症患者预后要好,这与本研究的结论相矛盾。分析其原因可能是:①由于大鼠模型的局限性,cEPCs 数量很少,检测时需要的血液量较大,所以无法用一只大鼠连续采血来动态观察,因此不能准确反映死亡大鼠 cEPCs 数量的变化;②由于 EPCs 具有参与内皮和组织炎症损伤修复的作用,所以当 EPCs 数量较少,不足以修复脓毒症引起的内皮和组织损伤时,病情加重恶化,导致死亡。此外,由于雌激素可以影响 cEPCs 的数量^[24-25]以及脓毒症的病情及进展^[26],且雌鼠体内雌激素水平随时间而变化不易控制,所以本实验中选择雄性大鼠作为研究对象。

综上所述,脓毒症可以引起 cEPCs 数量升高,其数量增加可能是机体对疾病损伤的继发反应,且其数量可以反映机体炎症反应、凝血激活、毛细血管渗漏程度,代表炎症反应和内皮与组织损伤的程度。提示 cEPCs 数量可能具有对脓毒症病情评估的价值,为脓毒症的诊断和病情评估提供了新的思路。但目前对产生上述现象的机制还不清楚,需进一步的研究来探讨和论证。

参考文献

- [1] Schattman GC, Dunnwald M, Jiao C. Biology of bone marrow-derived endothelial cell precursors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292; H1-18.
- [2] 古秀雯, 刘伟, 毛恩强, 等. 脓毒症患者血管内皮功能的细胞标记物检测. *中国危重病急救医学*, 2009, 21; 32-35.
- [3] Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol Today*, 1997, 18; 231-240.
- [4] 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症信号转导机制的现代认识. *中国危重病急救医学*, 2003, 15; 3-6.
- [5] Combes V, Simon AC, Grau GE, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *J Clin Invest*, 1999, 104; 93-102.
- [6] Moldenhauer A, Nociari M, Lam G, et al. Tumor necrosis factor alpha-stimulated endothelium: an inducer of dendritic cell development from hematopoietic progenitors and myeloid leukemic cells. *Stem Cells*, 2004, 22; 144-157.
- [7] Shaffer RG, Greene S, Arshi A, et al. Flow cytometric measurement of circulating endothelial cells: the effect of age and peripheral arterial disease on baseline levels of mature and progenitor populations. *Cytometry B Clin Cytom*, 2006, 70; 56-62.
- [8] Vapaatalo H, Mervaala E. Clinically important factors influencing endothelial function. *Med Sci Monit*, 2001, 7; 1075-1085.
- [9] Goukassian DA, Qin G, Dolan C, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor p75 is required in ischemia-induced neovascularization. *Circulation*, 2007, 115; 752-762.
- [10] Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage. *Clin Chim Acta*, 2006, 373; 17-26.
- [11] Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. *Circ Res*, 2002, 90; 284-288.
- [12] Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23; 1185-1189.
- [13] Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, et al. Bone marrow-derived progenitor cells are important for lung repair after lipopolysaccharide-induced lung injury. *J Immunol*, 2004, 172; 1266-1272.
- [14] Yamada M, Kubo H, Ishizawa K, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with bacterial pneumonia: evidence that bone marrow derived cells contribute to lung repair. *Thorax*, 2005, 60; 410-413.
- [15] 武钧, 毛恩强, 李建芳, 等. 肝缺血/再灌注损伤时内皮祖细胞的变化. *肝胆外科杂志*, 2006, 14; 228-231.
- [16] Hiasa K, Ishibashi M, Ohtani K, et al. Gene transfer of stromal cell-derived factor-1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization. *Circulation*, 2004, 109; 2454-2461.
- [17] Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*, 2004, 10; 858-864.
- [18] 刘毅, 宋诗铎, 王洪霞. 严重脓毒症患者血清血管内皮生长因子的临床研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21; 172-174.
- [19] 付文政, 毛岸荣, 罗天航, 等. 内皮祖细胞在创伤后多器官功能障碍中的变化及意义. *中国危重病急救医学*, 2010, 22; 346-350.
- [20] Palange P, Testa U, Huertas A, et al. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD. *Eur Respir J*, 2006, 27; 529-541.
- [21] Suratt BT, Cool CD, Serls AE, et al. Human pulmonary chimerism after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168; 318-322.
- [22] Rabelink TJ, de Boer HC, de Koning EJ, et al. Endothelial progenitor cells: more than an inflammatory response? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24; 834-838.
- [23] Rafat N, Hanusch C, Brinkkoetter PT, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in septic patients: correlation with survival. *Crit Care Med*, 2007, 35; 1677-1684.
- [24] Iwakura A, Luedemann C, Shastri S, et al. Estrogen-mediated, endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization after arterial injury. *Circulation*, 2003, 108; 3115-3121.
- [25] Iwakura A, Shastri S, Luedemann C, et al. Estradiol enhances recovery after myocardial infarction by augmenting incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into sites of ischemia-induced neovascularization via endothelial nitric oxide synthase-mediated activation of matrix metalloproteinase-9. *Circulation*, 2006, 113; 1605-1614.
- [26] 姚咏明, 杜晓辉. 浅析脓毒症发病的性别差异及其机制. *中国危重病急救医学*, 2009, 21; 129-130.

(收稿日期: 2010-05-12)

(本文编辑: 李银平)

作者: 黄河, 张泓, 瞿颖, 武钧, 李磊, 汤耀卿, HUANG He, ZHANG Hong, QU Ying,
WU Jun, LI Lei, TANG Yao-Qing
作者单位: 黄河, HUANG He (山西医科大学第一医院外科), 张泓, 武钧, 李磊, 汤耀卿, ZHANG Hong, WU
Jun, LI Lei, TANG Yao-Qing (上海交通大学医学院附属瑞金医院外科ICU, 200025), 瞿颖, QU
Ying (上海市消化外科研究所)
刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE
年, 卷(期): 2011, 23 (2)

参考文献 (26条)

1. Schattelman GC, Dunnwald M, Jiao C Biology of bone marrow-derived endothelial cell precursors 2007

2. 古秀雯, 刘伟, 毛恩强, 汤耀卿, 张圣道 脓毒症患者血管内皮功能的细胞标记物检测 2009 (1)

3. Mantovani A, Bussolino F, Introna M Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside 1997

4. 姚咏明, 盛志勇 脓毒症信号转导机制的现代认识 2003 (1)

5. Combes V, Simon AC, Grau GE In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant 1999

6. Moldenhauer A, Nociari M, Lam G Tumor necrosis factor alpha-stimulated endothelium: an inducer of dendritic cell development from hematopoietic progenitors and myeloid leukemic cells 2004

7. Shaffer RG, Greene S, Arshi A Flow cytometric measurement of circulating endothelial cells: the effect of age and peripheral arterial disease on baseline levels of mature and progenitor populations 2006

8. Vapaatalo H, Mervaala E Clinically important factors influencing endothelial function 2001

9. Goukassian DA, Qin G, Dolan C Tumor necrosis factor-alpha receptor p75 is required in ischemia-induced neovascularization 2007

10. Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage 2006

11. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse 2002

12. Hristov M, Erl W, Weber PC Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing 2003

13. Yamada M, Kubo H, Kobayashi S Bone marrow-derived progenitor cells are important for lung repair after lipopolysaccharide-induced lung injury 2004

14. Yamada M, Kubo H, Ishizawa K Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with bacterial pneumonia: evidence that bone marrow derived cells contribute to lung repair 2005

15. 武钧, 毛恩强, 李建芳, 瞿颖, 陈雪华, 张明钧, 汤耀卿 肝缺血/再灌注损伤时内皮祖细胞的变化 2006 (3)

16. Hiasa K, Ishibashi M, Ohtani K Gene transfer of stromal cell-derived factor-1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization 2004

17. [Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1 2004](#)
18. [刘毅, 宋诗铎, 王洪霞 严重脓毒症患者血清血管内皮生长因子的临床研究 2009\(3\)](#)
19. [付文政, 毛岸荣, 罗天航, 方国恩 内皮祖细胞在创伤后多器官功能障碍中的变化及意义 2010\(6\)](#)
20. [Palange P, Testa U, Huertas A Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD 2006](#)
21. [Suratt BT, Cool CD, Serls AE Human pulmonary chimerism after hematopoietic stem cell transplantation 2003](#)
22. [Rabelink TJ, de Boer HC, de Koning EJ Endothelial progenitor cells:more than an inflammatory response 2004](#)
23. [Rafat N, Hanusch C, Brinkkoetter PT Increased circulating endothelial progenitor cells in septic patients:correlation with survival 2007](#)
24. [Iwakura A, Luedemann C, Shastry S Estrogen-mediated, endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization after arterial injury 2003](#)
25. [Iwakura A, Shastry S, Luedemann C Estradiol enhances recovery after myocardial infarction by augmenting incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into sites of ischemia-induced neovascularization via endothelial nitric oxide synthase-mediated activation of matrix metalloproteinase-9 2006](#)
26. [姚咏明, 杜晓辉 浅析脓毒症发病的性别差异及其机制 2009\(3\)](#)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201102005.aspx