

lipoproteins in atherogenesis and cardiovascular disease risk [J]. Rinsho Byori, 2010, 58(6): 622-630.

[13] Feige E, Mendel I, George J, et al. Modified phospholipids as anti-inflammatory compounds [J]. Curr Opin Lipidol, 2010, 21(6): 525-529.

[14] Kabarowski J H. G2A and LPC: regulatory functions in immunity [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2009, 89(3/4): 73-81.

[15] Bercher M, Hanson B, van Staden C, et al. Agonists of the orphan human G2A receptor identified from inducible G2A expression and beta-lactamase reporter screen [J]. Assay Drug Dev

· 综述 ·

一氧化氮对红细胞保存质量影响及临床输血研究进展

张警丹, 王红, 钟锐, 黄晓倩, 贺曾, 闫东, 韩玎玎 综述, 刘嘉馨[△] 审校

(中国医学科学院北京协和医学院输血研究所, 四川成都 610052)

关键词: 一氧化氮; 红细胞保存; 临床输血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.042

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)03-0385-03

从 1818 年第一次成功输血开始, 输血已成为挽救危重患者的不可缺少的治疗手段, 输血的安全性和有效性成为输血研究永恒不变的主题。随着保存时间的延长, 红细胞(RBC)会发生保存损伤^[1-2] 和细胞老化, 尽管保存期内血液符合相关标准要求, 但输注库血时还是会引起输血效果不佳甚至不良临床反应^[3-4]。除此之外, 已有研究表明输注 RBC 效果不佳还可能与库血中 NO 的缺失有关^[5-7]。近年来, NO 改善 RBC 保存质量和在临床输血的研究关注者也较多, 本文将主要从这两个方面进行相关综述。

1 NO 的特性及改善 RBC 保存质量研究

1.1 NO 的生理特性 NO 是一种非常不稳定的生物自由基^[8], 分子小, 结构简单, 常温下为气体, 微溶于水, 易溶于脂肪, 极易透过细胞膜而扩散进入靶细胞, 体内 NO 主要由存在于血管内皮细胞膜的内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)合成^[9]。NO 产生于 L-精氨酸末端, 反应需要 eNOS 的催化, 反应式为: L-精氨酸 + NADPH(还原型辅酶 II) + O₂ → 瓜氨酸 + NO + NADP⁺(辅酶)。NO 生物半衰期 3~5 s, 在体内循环能以 S-亚硝基硫醇(RSNO)的形式存在, 以此来解释 NO 所产生的全身效应^[10]。RBC 能够储存 NO, 成为运输 NO 至远处组织发挥作用的不可缺少的工具^[11]。

1.2 保存过程中 RBC 内 NO 含量变化 2007 年, 有学者报道了血液随着保存时间 RBC 内 NO 含量会发生变化^[3]。有研究发现 RBC 内 NO 的主要结合形式为亚硝基血红蛋白(SNO-Hb), SNO-Hb 含量在 RBC 离体后开始快速而持续减少, 储存 RBC 扩张血管的能力也持续下降, 同时也初步证实 NO 对 RBC 的功能、形态和黏弹性都有保护调节的作用^[8]; 另一项由库血引发的血管调节的抑制作用与储存 RBC 中 NO 的缺失有关, 但是可以通过补充外源性的 NO 来提高 SNO-Hb 的含量来提高输血效率^[12]。这两项研究运用相同的方法(水银耦合光解的化学发光法)来测定 RBC 内 SNO-Hb 含量, 虽然文献^[8]试验对象是悬浮红细胞, 文献^[12]则是全血, 但两者的实验结果综合来看仍然是一致的。国内则由于技术原因, 并没有能

Technol, 2009, 7(2): 133-142.

[16] Adameova A, Xu YJ, Duhamel TA, et al. Anti-atherosclerotic molecules targeting oxidative stress and inflammation [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(27): 3094-3107.

[17] Barter P. HDL-C: role as a risk modifier [J]. Atheroscler Suppl, 2011, 12(3): 267-270.

[18] Ahmadvand H, Bagheri S, Khosroabegi A, et al. Effects of olive leaves extract on LDL oxidation induced-CuSO(4) in vitro [J]. Pak J Pharm Sci. 2012, 25(3): 571-575.

(收稿日期: 2014-10-25)

够准确测定 RBC 内 SNO-Hb 的方法, 多采用的是测定血浆内硝基离子或亚硝基硫醇的方法, 这两种检测方式并不能准确反映 RBC 内 SNO-Hb 的含量^[13-14]。有研究报道, 通过添加汞离子使得 NO 从 Hb 结合 NO 的形态释放出来从而测得总 NO 减去血浆内 NO 定义为结合 NO, 但仍然利用的是测试硝基离子的方法, 只能为胞内 NO 含量的测定提供相对值, 并不能准确表示 SNO-Hb 的含量^[15]。因而国内学者仍然需要探索更准确的测定方法来检测 RBC 内 SNO-Hb 的含量, 更好地为添加 NO 改善 RBC 保存质量确定量效关系。

1.3 NO 与 RBC 变形性的关系 2002 年, Kucukatay 等^[16] 通过向比容为 40% 的洗涤 RBC 内加入不同的 NO 试剂来探索其在维持 RBC 变形性方面的作用。该课题组发现加入 NO 抑制剂对 RBC 变形性均有明显抑制作用, 而添加 NO 供体(硝普钠)则显著改善 RBC 变形性, 其最佳浓度为 10~6 mol/L。由此可见, NO 对 RBC 的变形性有十分重要的作用。与其结果不太相同的是, Kuwai 等^[17] 通过抽取正常的兔子(对照组)和喂食高胆固醇食物的兔子(实验组)的洗涤 RBC 来检测其变形性, 在急性孵育半小时后, 发现在对照组中添加 NO 供体(NOC5)对 RBC 变形性均没有改善作用, 而加入 NO 抑制剂 RBC 的变形性均明显降低, 同时加入抑制剂的同时再加入 NO 供体等物质, 则会明显改善其变形性; 而实验组中直接加入 NO 供体发现 RBC 变形性有明显改善作用。由此可见, 损害的 RBC 变形性可能与 NO 途径有关, 外源性补充 NO 可能会重塑其变形性。2013 年, Barodka 等^[18] 探究 NO 供体硝普钠(SNP)对钙离子沉积的 RBC 中的变形性有明显的改善作用, 并且推测其机制是 RBC 内的 NO 干预一些特异性的细胞膜表面的硫醇或者氧化的二硫化物从而来抑制 Ca²⁺ 进入细胞内这一方式来改善 RBC 的变形性。2014 年, Rey 等^[19] 发现恶性疟原虫引发的低精氨酸血症的患者 RBC 可能抑制 NO 的产生进而抑制其变形性, 而加入 NO 前体或者 NO 产物后明显改善其变形性。从上述研究可以发现, 目前业界对 NO 介入 RBC 其变形性的改善目前有两种结果: NO 干预后对 RBC 变形性均有明显改善作用; 或者 NO 只对损害 RBC 变形性有明显改善

作用,对于正常状态 RBC 变形性没有作用。

随着 NO 与 RBC 相互关系的不断探究,国内也陆续发表相关报道。2009年,张洪为等^[20]通过向新鲜全血中添加 NO 供体 SNP 后,测定流变学指标表明在不同保存时相中添加不同适宜浓度的 SNP 可改善库血 RBC 变形性,如 7 天内为 5 $\mu\text{mol/L}$,其他时间段为 10 $\mu\text{mol/L}$ 。并且还发现添加 50 $\mu\text{mol/L}$ 的 SNP 后 RBC 的变形性明显降低,说明 NO 的临界浓度对 RBC 变形性的维持有双相性调控作用^[21]。这个结果与文献[15-16]的报道一致,但前者的最佳 NO 浓度并不相同。国内也有与此结果不同的研究,冯双利^[22]在他的博士论文中提到加入 NO 前体精氨酸(L-Arg)后发现库血中总 Hb-NO 含量提高,但是 RBC 的变形性和聚集性均没有改善。这与魏天静^[23]的结果是一致的,在她的硕士论文中也发现无论加入 NO 供体还是 NO 前体,均对 RBC 变形性无影响;而于青^[24]则通过将 RBC 分层,发现 NO 对老年 RBC 的变形性有明显改善作用,而未分层的 RBC 在干预前后并没有差异。值得注意的是国外和国内所得到的 NO 最佳添加浓度并不一致,这可能与国外主要采用压积红细胞,而国内一般采用全血的样本有关,同时与国内外检测 RBC 变形性的仪器的原理不相同也可能有关系。

2 NO 血管舒张作用及在临床输血方面的应用

2.1 NO 血管舒张作用 研究已明确了 NO 的三大作用:内皮细胞依赖性血管舒张作用、神经递质作用和细胞介导的免疫反应^[25]。诺贝尔医学奖得主 Ignarro^[26]认为:NO 在人体四个重要生理过程(血管紧张度调节、凝血过程、炎症反应和氧化作用)中都能发挥积极作用,降低消极作用;在 NO 的众多作用中,又以血管舒张作用最为重要,NO 可舒张和扩张血管以确保心脏的足够血液供应量。NO 是一个重要的血管舒张调节因子,与血管收缩物质(内皮素-1、血管紧张素-II 等)共同调节人体血管的舒张和收缩,同时还可抑制血小板的聚集。NO 缺乏可导致血管舒张收缩功能失调,血小板凝聚和内皮细胞增殖,从而引起一系列心血管疾病。NO 水平过高又会引发血管过度舒张和低血压,从而造成器官的缺血性损害^[27]。

2.2 吸入 NO 的有关研究及临床应用 吸入 NO 能选择性扩张肺血管,降低肺循环阻力,但不影响体循环血流动力学。NO 吸入治疗具有快速的早期反应性、高选择性和非创伤性不良反应相对较少等优点,已被广泛应用于原发性继发性肺动脉高压症、肺血管痉挛性低氧血症 BPD、新生儿持续性肺动脉高压、肺纤维化及呼吸窘迫综合征等治疗^[28-29]。2004 年,美国新泽西医学院针对急性肺损伤患者开展的临床实验发现:输注库血时吸入 NO 能增加患者的血样饱和度^[30]。在动物实验中发现输入血红蛋白类氧载体(HBOC)时会引发血管收缩而在吸入 NO 后会消除这种副作用,随后发现内皮功能紊乱的动物让其吸入 NO 也可以补偿这种紊乱所引发的血管收缩^[31-32]。向动物体内输入同源性的库血所引起的高血压、休克在吸入 NO 后均有改善,在患有糖尿病的老鼠体内输入库血后吸入 NO 均能抑制血管收缩,提高输血有效性^[33-35]。国内尚没有相关方面研究,现主要集中于临床疾病的广泛应用方面,在此不再赘述。

2.3 NO 与高原血的关系 早在上世纪 90 年代,人们就发现患有高海拔肺水肿的患者吸入 NO 对其治疗有非常显著地疗效^[36]。2005 年,Hoit 等^[37]发现在西藏高原地区居民体内 NO 的呼吸流速是平原地区居民的 7 倍;2007 年,Erzurum 等^[38]观察到高原地区居民体内 NO 含量比平原地区多十倍之多。2012 年,Beall 等^[39]在其综述中提到在不考虑高度的情况下藏族人群在肺部和血液中的 NO 含量要比其他人群至少高两倍之多,同时也提到在高海拔地区游客体内 NO 含量也较平常增

高。这些现象均说明生活在高原地区的人群能够适应高海拔地区的氧缺乏状态,这可能是由他们本身的基因和生理性 NO 含量较高所决定的,这种生理特征对于贫血、高血压等患者的治疗提供了一个可能性的方向。

3 小 结

目前,关于 NO 与红细胞体外保存质量关系的研究已经越来越多,也有学者关注于 NO 与体内输血的联系,同时也在不断探索 NO 与某些血管收缩引发的疾病的关系。越来越多的专家学者关注 NO 与输血领域方面,这与前些年这方面的研究者较少形成鲜明对比^[40]。但笔者仍然还有很多问题亟待解决,例如:为什么介入 NO 后报道的相关结果不同;如何能够简单有效的检测 RBC 内 SNO-Hb 含量;运用哪种方式能够保证在体外保存中 RBC 内 NO 含量不再迅速消耗;是否能够将 RBC 体外保存中介入 NO 与吸入 NO 两种方式有机结合,从而有效提高输血效率等。笔者相信,随着科学技术的发展和研究人员地不断探索,这些难题迟早会被攻克,为输血事业发展打下坚实的基础。

参考文献

- [1] Glynn SA. The red blood cell storage lesion: a method to the madness[J]. Transfusion, 2010, 50(6): 1164-1169.
- [2] Kamel N, Goubran F, Ramsis N, et al. Effects of storage time and leucocyte burden of packed and buffy-coat depleted red blood cell units on red cell storage lesion[J]. Blood Transfus, 2010, 8(4): 260-266.
- [3] Bonaventura J. Clinical implications of the loss of vasoactive nitric oxide during red blood cell storage[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(49): 19165-19166.
- [4] Mangalmurti NS, Xiong Z, Hulver M, et al. Loss of red cell chemokine scavenging promotes transfusion-related lung inflammation[J]. Blood, 2009, 113(5): 1158-1166.
- [5] Stapley B, Owusu BY, Benjamin A, et al. Erythrocyte sotage increases rates of NO and nitrite scavenging: implications for transfusion-related toxicity[J]. Biochemical J, 2012, 446(3): 499-508.
- [6] Liu C, Liu X, Janes J, et al. Mechanism of faster NO scavenging by older red blood cells[J]. Redox Biol, 2014, 2(2): 211-219.
- [7] 朱奕,伍昌林,李岚,等.贮存红细胞中一氧化氮浓度的变化与输注效果的研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(14):1673-1674.
- [8] Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(43): 17063-17068.
- [9] Alexander JT, El-Ali AM, Newman JL, et al. Red blood cells stored for increasing periods produce progressive impairments in nitric oxide-mediated vasodilation[J]. Transfusion, 2013, 53(11): 2619-2628.
- [10] Stamler SJ. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans[J]. Circulation, 1994, 89(5): 2035-2040.
- [11] Reynolds JD, Alearn GS, Angelo M, et al. S-nitrosohemoglobin deficiency: a mechanism for loss of physiological activity in banked blood[J]. Proc Natl Acad Sci, 2007, 104(43): 17058-17062.
- [12] Stamler JS, Jia L, Eu JP, et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological Oxygen gradient[J]. Science, 1997, 276(5321): 2034-2037.
- [13] 魏天静,谢月娜,王红,等.全血保存过程中血浆中 S-亚硝基硫醇的测定[J].中国输血杂志,2011,24(4):319-322.
- [14] 冯双利,卓海龙,陈民才,等.影响库存血运氧能力的指标分析[J].临床输血与检验,2011,13(1):1-4.

[15] 解绪红, 姚慧青, 杨秀华, 等. 添加 SNP 改变储存红细胞血流变学和一氧化氮含量研究[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(2): 136-139.

[16] Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ, et al. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(5): 1577-1584.

[17] Kuwai T, Hayashi J. Nitric oxide pathway activation and impaired red blood cell deformability with hypercholesterolemia[J]. J Atheroscler Thromb, 2006, 13(6): 286-294.

[18] Barodka V, Mohanty JG, Mustafa AK, et al. Nitroprusside inhibits calcium-induced impairment of red blood cell deformability[J]. Transfusion, 2014, 54(2): 434-444.

[19] Rey J, Buffet PA, Ciceron L, et al. Reduced erythrocyte deformability associated with hypoargininemia during Plasmodium falciparum malaria[J]. Sci Rep, 2014, 4(12): 3767.

[20] 张洪为, 李代渝, 赵华, 等. 一氧化氮对库血红细胞变形性的影响特征之探讨[J]. 重庆医学, 2009, 38(21): 2695-2697.

[21] Carvalho FA, Maria AV, Braz Nogueira JM, et al. The relation between the erythrocyte nitric oxide and hemorheological parameters[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2006, 35(1/2): 341-347.

[22] 冯双利. 库存血乏氧性血管舒张功能的重建[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011.

[23] 魏天静. 一氧化氮供体 SNP 对全血保存质量影响的初步研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.

[24] 于青. 红细胞老化及一氧化氮对红细胞保存质量影响的初步研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.

[25] Wlodek PJ, Kucharczyk J, Sokolowska MM, et al. Alteration in plasma levels of nonprotein sulphydryl compounds and S-nitrosothiols in chronic renal failure patients[J]. Clin Chim Acta, 2003, 327(1/2): 87-94.

[26] Ignarro LJ. The unique role of nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system[J]. Ital Heart J, 2000, 1(suppl 3): S28-S29.

[27] 张洪为, 李代渝, 古天明. 一氧化氮的生理学及对输血的影响[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(5): 384-386.

[28] 黄斌. 一氧化氮及其供体在儿科的临床应用新进展[J]. 医学综述, 2012, 18(14): 2175-2177.

[29] 李晋辉. 吸入一氧化氮治疗早产儿低氧性呼吸衰竭的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(12): 1100-1103.

[30] Robert WT, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose Inhaled Nitric Oxide in Patients With Acute Lung Injury[J]. JAMA, 2004, 291(13): 1603-1609.

[31] Yu B, Raher MJ, Volpati GP, et al. Inhaled nitric oxide enables artificial blood transfusion without hypertension[J]. Circulation, 2008, 117(15): 1982-1990.

[32] Yu B, Shahid M, Egorina EM, et al. Endothelial dysfunction enhances vasoconstriction due to scavenging of nitric oxide by a hemoglobin-based Oxygen carrier[J]. Anesthesiology, 2010, 112(3): 586-594.

[33] Baron DM, Yu B, Lei C, et al. Pulmonary hypertension in lambs transfused with stored blood is prevented by breathing nitric oxide[J]. Anesthesiology, 2012, 116(3): 637-647.

[34] Lei C, Yu B, Shahid M, et al. Inhaled nitric oxide attenuates the adverse effects of transfusing stored syngeneic erythrocytes in mice with endothelial dysfunction after hemorrhagic shock[J]. Anesthesiology, 2012, 117(6): 1190-1202.

[35] Yu BL, Chong L, David MB, et al. Diabetes augments and inhaled nitric oxide prevents the adverse hemodynamic effects of transfusing syngeneic stored blood in mice[J]. NIH Public Access, 2012, 52(7): 1410-1422.

[36] Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema[J]. N Engl J Med, 1996, 334(10): 624-629.

[37] Hoit BD, Dalton ND, Erzurum SC, et al. Nitric oxide and cardiopulmonary hemodynamics in Tibetan highlanders[J]. J Appl Physiol, 2005, 99(5): 1796-1801.

[38] Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans[J]. PNAS, 2007, 104(45): 17593-17598.

[39] Beall CM, Laskowski D, Erzurum SC. Nitric oxide in adaptation to altitude[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(7): 1123-1134.

[40] 刘嘉馨, 钟锐, 王红, 等. 一氧化氮与血液贮存质量的研究进展[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(7): 558-559.

(收稿日期: 2014-10-06)

• 综述 •

可溶性 ST2 在心力衰竭中的临床应用前景

王霞 综述, 张秀明 审校
(中山大学附属中山医院检验科, 广东中山 528403)

关键词: 可溶性 ST2; 心力衰竭; 诊断; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.043

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)03-0387-03

ST2 是白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)受体超家族成员之一, 有跨膜型(ST2L)和可溶性(sST2)两种形式, 一直以来被认为是一种孤儿受体, 主要表达于 Th2 细胞、肥大细胞和成纤维细胞中, 参与多种炎症过程并发挥免疫调节功能。2005 年, IL-33 作为 ST2 的特异性功能配体被发现^[1], 后来证实 IL-33 和 ST2L 结合具有心脏保护作用。研究表明, 心力衰竭患者血清中 sST2 明显增高, 并能够竞争性结合 IL-33, 阻断 IL-33/ST2L 信号通路, 参与心肌纤维化和心室重构^[2]。sST2 作为心

力衰竭的一种新的标志物近年来受到广泛的关注。近年来众多研究表明 sST2 在心力衰竭中的应用价值至少与 NT-proBNP 相当。本文主要就 sST2 的生物学特性以及在心力衰竭中的临床应用进行综述。ST2 的生物学特性 1989 年 Tominaga 等^[3]首先发现了 ST2 基因。人的 ST2 基因约 40 kb, 位于人类染色体 2q12, 可编码一种可溶性蛋白(sST2)和一种跨膜形式蛋白(ST2L), 两者的转录分别受到不同的启动子调控。现已知 ST2 存在 4 种亚型: sST2、ST2L、ST2V 和 ST2LV。ST2V