

human immunodeficiency virus type1 - infected childrer[ J ]. *Pediatr Infect Dis J*, 1998 ;17 :599 ~ 604

13 Taccone A ,Occhi M ,Garaventa A , et al . CT of invasive pulmonary aspergilliosis in children with cancer[ J ]. *Pediatr Radiol* ,1993 ;23 :177 ~ 180

14 Walmsley S ,Devi S ,King S , et al . Invasive aspergillus infections in a pediatric hospital : a ten-year review[ J ]. *Pediatr Infect Dis J* , 1993 ; 12 :673 ~ 682

15 Ratjen F ,Costabel U ,Havers W . Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in immunosuppressed children with pulmonary infiltrates[ J ].

*Arch Dis Child* ,1996 ; 74 : 507 ~ 511

16 Robin R ,Jeffrey S . Lung Biopsy in immunocompromised children :when , how , and why[ J ]? *J Pediatr* Aug 2000 ;137 ( 2 ) : 147 ~ 149

17 Winthrop A ,Waddell T ,Riccardo A . The diagnosis of pneumonia in the immunocompromised child :use of bronchoalveolar lavage[ J ]. *J Pediatr Surgery* Aug , 1990 ( 8 ) 878 ~ 880

18 Cazzadori A ,Perri G ,Todeschini G , et al . Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients[ J ]. *Chest* ,1995 ;107 ( 1 ) : 101 ~ 106

( 收稿 2002 - 11 - 20 ,修回 2003 - 01 - 25 )

## 细胞黏附分子 CD44、CD62p 与肾小球肾炎的关系

王莉 综述 汪翼 审校

【关键词】 细胞黏附分子 肾小球肾炎 功能 表达

【中图分类号】 R725.7 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003 - 515X(2003)03 - 0222 - 03

细胞黏附分子(CAMs)是一类介导细胞间及细胞与细胞外基质(ECM)黏附的糖蛋白。种类繁多,作用广泛。其中细胞表面糖蛋白(CD44)和P选择素(CD62p)是CAMs家族中的重要成员,近年来研究发现,二者表达与多种肾小球肾炎的发生、发展密切相关。

### 一、分子结构与来源

1. CD44 又称吞噬细胞糖蛋白-1、Ⅲ型细胞外基质受体,属尚未归类黏附分子。人类CD44基因含有2类外显子:10个组成性外显子(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>),其转录片段存在于所有CD44转录产物中,此类分子称为标准CD44(CD44S);另有9个可变性拼接外显子(V<sub>2</sub>~V<sub>10</sub>),V外显子可以多种不同的方式进行拼接,从而产生不同大小的转录产物,称为CD44变构体(CD44V)。CD44分子是一种高度糖基化蛋白,其组成性外显子和V外显子编码的氨基酸序列均含有糖基化和硫酸软骨素侧链的连接位点,对调控CD44分子结合ECM的能力及细胞的功能状态具有重要作用。CD44分子胞膜外区远膜侧有6个半胱氨酸组成3个二硫键,形成一个球形结构,称连接组件,可结合透明质酸和多种ECM。CD44的主要配体是透明质酸和骨调素。

2. CD62p 又称α颗粒膜蛋白(GMP-140),是选择素家族的主要成员之一。选择素家族由L-选择素、P-选择素和E-选择素3个成员组成。CD62p是相对分子量为140高度糖基化的跨膜糖蛋白,从胞膜外N端开始有1个C型凝集素样结构域,随后相连1个表皮生长因子(EGF)样结构域和9个补体调节蛋白(CCP)结构域组成。其中凝集素样结构域是与Ca<sup>2+</sup>依赖性多糖类配体的结合部位。CD62p的配体为多糖

类分子CD162和CD24。CD62p存在于血小板α颗粒和血管内皮细胞棒管状小体(Weibel-Palade body)内。静止的血小板和内皮细胞表面基本不表达CD62p,当它们受到刺激活化后α颗粒释放CD62p于血小板膜表面;Weibel-Palade小体迅速与质膜融合,在内皮细胞表面表达CD62p,故CD62p被看作为血管内皮细胞和血小板活化的分子标志物<sup>[1]</sup>。

### 二、生物学功能

1. CD44的主要生物学功能(1)介导细胞与细胞、细胞与ECM的黏附,维持组织器官的正常结构。(2)作为导向性受体,介导白细胞向炎症部位黏附和滚动,调节淋巴细胞归巢与移行。(3)作为细胞信号受体,参与细胞信号转导,诱导细胞因子释放和T细胞活化。

2. CD62p的主要生物学功能:1.介导血小板的黏附功能,参与血小板聚集活化和血栓形成。2.介导白细胞与血管内皮细胞的黏附和滚动,参与白细胞浸润,调节促炎物质产生。

### 三、正常肾组织中的表达

1. CD44在正常人类和大鼠肾组织中不表达或少量表达,表达部位主要见于肾小球球囊壁层上皮细胞、肾小球固有巨噬细胞、髓质小管和间质细胞,偶可见于皮质小管髓襻升支粗段和远端小管<sup>[2]</sup>。

2. CD62p在正常人肾组织中基本不表达,仅在间质血管呈弱阳性表达<sup>[3]</sup>。

### 四、CD44与肾小球肾炎

CD44在实验性新月体肾炎、系膜增生性肾小球肾炎及IgA肾病肾组织中表达增强,提示CD44参与了肾炎时白细胞浸润、系膜细胞增生、新月体形成及小管间质损伤等病理过程。

1. CD44与实验性新月体肾炎:许多学者研究发现,CD44及其配体透明质酸和骨调素在抗肾小球基底膜(GBM)抗体诱导的实验性新月体肾炎中表达增强,并随疾病的进展而增

作者单位 250021 济南,山东大学医学院 山东省立医院儿科  
作者简介:王莉(1970年-)女,主治医师,本科学历,研究方向为肾脏疾病。万方数据

加表明 CD44 及其配体参与实验性新月体肾炎的病理过程<sup>4,5</sup>。新月体由聚集的单核/巨噬细胞、包氏囊胞浆蛋白、部分增生的上皮细胞、纤维母细胞及沉积的 ECM 共同构成。实验性新月体肾炎发病早期,在浸润的单核/巨噬细胞和 T 淋巴细胞表面高水平表达 CD44,同时伴透明质酸和骨调素的沉积。CD44 作为炎症细胞的导向性受体,在炎症早期介导单核/巨噬细胞和淋巴细胞的浸润。骨调素除是 CD44 的配体外,还是一种强大的巨噬细胞趋化因子和黏附分子<sup>4</sup>,在巨噬细胞向肾小球及小管间质浸润的过程中发挥重要作用。随疾病进展,CD44 与透明质酸在肾小球囊壁上皮细胞和小球周围肌纤维母细胞上表达显著增加。CD44 及其配体通过影响 CD44 的单核/巨噬细胞、淋巴细胞、纤维母细胞和上皮细胞的游走和活化,导致新月体形成。同时 CD44 与透明质酸相互作用可活化巨噬细胞,促进其分泌多种炎症因子和趋化因子,加剧肾脏损害。在实验性新月体肾炎病变后期,CD44 高水平表达于肾小球周围纤维化的部位,且表达程度与肌纤维母细胞增殖密切相关,表明 CD44 还参与肾小球硬化过程。

2. CD44 与系膜增生性肾小球肾炎: Roy-Chaudhury<sup>6</sup>等检测抗 Thy 1.1 系膜增生性肾小球肾炎大鼠肾组织中 CD44 表达,发现其在肾小球系膜细胞和巨噬细胞表达明显增强,且与肾小球系膜细胞增生和巨噬细胞浸润高峰一致,同时伴透明质酸沉积于系膜区,提示 CD44 与透明质酸受体配体对介导的细胞与间质的相互作用参与抗 Thy 1.1 肾炎大鼠系膜细胞增生过程。在人类系膜增生性肾小球肾炎的肾穿刺活检标本中,也发现 CD44 高水平表达于肾小球内浸润的细胞和系膜细胞表面,且表达程度也与病变程度平行,实验已证实体外培养系膜细胞的聚集性生长是透明质酸依赖性,可被抗 CD44 抗体特异性抑制<sup>7</sup>。CD44 表达及其配体透明质酸的相互作用可促进系膜细胞的增殖,这种促进作用与其可以将 ECM 和生长因子聚集到细胞周围有关。

3. CD44 与 IgA 肾病:通过对 IgA 肾病患者肾活检标本中 CD44 检测,发现 CD44 在病变的肾小球和小管间质高水平表达,且表达水平与病变严重程度密切相关。也有学者研究发现 IgA 肾病患者 CD44 及其配体透明质酸和骨调素在肾小球及间质的表达与蛋白尿和肌酐清除率密切相关<sup>8</sup>。CD44 通过结合透明质酸和骨调素,可参与 IgA 肾病时细胞与细胞、细胞与间质的相互作用、炎症的级联、肌纤维母细胞的聚集和纤维化过程,从而促进 IgA 肾病进展,故有学者认为动态观察肾小球与间质 CD44 表达水平,可能是监测 IgA 肾病进展的可靠指标<sup>9</sup>。

## 五、CD62p 与肾小球肾炎

CD62p 在人类增生性肾小球肾炎如毛细血管内增生性肾炎、IgA 肾病、膜增生性肾炎及新月体肾炎的肾小球和间质表达上调,表明 CD62p 可能参与介导增生性肾小球肾炎早期肾小球内血小板的聚集活化和白细胞浸润,间质 CD62p 上调参与间质纤维化和小管萎缩,并与肾小球肾炎的进展有关。

肾小球肾炎患者 CD62p 表达,发现其在肾小球和间质表达增强,且表达水平与局部细胞增生,尤其毛细血管内增生密切相关。细胞增生显著的肾小球 CD62p 表达明显高于轻微病变和严重硬化的肾小球<sup>11</sup>,表明 CD62p 是增生性肾小球肾炎早期的重要参与因素。中性粒细胞和单核细胞浸润是多数肾小球肾炎早期的突出病理改变,对肾小球损伤起重要作用。肾炎时肾小球血管内皮细胞和血小板受刺激而活化,在其表面迅速表达 CD62p,CD62p 介导活化的血管内皮细胞和血小板与中性粒细胞和单核细胞黏附,同时 CD62p 与其配体结合,可调节白细胞在血管内皮细胞上的锚定和滚动,这是白细胞浸润的第一步,进而白细胞从内皮细胞间隙渗出,与肾脏细胞相互作用,导致炎症损伤。Tipping<sup>12</sup>等用抗 CD62p 单克隆抗体治疗抗 GBM 抗体诱导的肾小球肾炎小鼠,可显著抑制肾小球内中性粒细胞的浸润,从而减轻蛋白尿。CD62p 在增生性肾炎患者小管上皮细胞的表达显著高于肾小球和肾间质,且 CD62p 在小管间质的表达水平与小管间质的病变程度显著相关<sup>11</sup>,推测 CD62p 通过其黏附介导作用,参与肾小管的免疫损伤及肾间质的白细胞浸润和纤维化过程。研究亦发现增生性肾炎患者血中可溶性 CD62p 显著增高,伴高凝、血液瘀滞患者血清 CD62p 增高更显著,且血中 CD62p 水平与其在肾组织中的表达呈正相关,与肾小球毛细血管内增生程度密切相关,故血清可溶性 CD62p 可作为预测毛细血管内增生性肾炎病变程度的有用指标<sup>10</sup>。

## 参考文献

- McEver RP. Properties of GMP-140, an inducible granule membrane protein of platelets and endothelium [J]. *Blood Cells*, 1990; 16(1): 73
- Lewington AJ, Padanilam BJ, Martin DR, et al. Expression of CD44 in kidney after acute ischemic injury in rats [J]. *Am J Physiol*, 2000; 278(1): 247
- Takaeda M, Yokoyama H, Segawa-Takaeda C, et al. High endothelial venule-like vessels in the interstitial lesions of human glomerulonephritis [J]. *Am J Nephrol*, 2002; 22(1): 48
- Yu XQ, Nikolic-Paterson DJ, Mu W, et al. A functional role for osteopontin in experimental crescentic glomerulonephritis in the rat [J]. *Proc Assoc Am Physicians*, 1998; 110(1): 50
- Jun Z, Hill PA, Lan HY, et al. CD44 and hyaluronan expression in the development of experimental crescentic glomerulonephritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 1997; 108(1): 69
- Roy-Chaudhury P, Khong TF, Williams JH, et al. CD44 in glomerulonephritis: expression in human renal biopsies, the Thy1.1 model, and by cultured mesangial cells [J]. *Kidney Int*, 1996; 50(1): 272
- Nikolic-Paterson DJ, Jun Z, Tesch GH, et al. De novo CD44 expression by proliferating mesangial cells in rat anti-Thy-1 nephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996; 7(7): 1006
- Sano N, Kitazawa K, Sugisaki T, et al. Localization and roles of CD44, hyaluronic acid and osteopontin in IgA nephropathy [J]. *Nephron*, 2001; 89(4): 416
- Florguin S, Nunziata R, Claessen N, et al. CD44 expression in IgA nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002; 39(2): 407

10 Segawa C, Wada T, Takaeda M, et al. In situ expression and soluble form of P-selectin in human glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 1997; 52(4):1054

11 Li X, Zhou T, Hao C, et al. Significance of P-selectin expression in human glomerulonephritis[J]. Chin Med J(Engl), 1997; 11(7):512

12 Tipping PG, Huang XR, Berndt MC, et al. A role for P-selectin in complement-independent neutrophil-mediated glomerular injury[J]. Kidney Int, 1994; 46(1):79

(收稿 2002-10-09, 修回 2003-01-10)

## 苯巴比妥治疗新生儿海洛因撤药综合征 2 例

湛月娥 王丹 马恒颢 谢祥鳌

【关键词】 苯巴比妥 海洛因 婴儿 新生 撤药综合征

【中图分类号】 R722.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1003-515X(2003)03-0224-01

我们使用苯巴比妥治疗 2 例新生儿海洛因撤药综合征, 取得良好效果, 现报告如下。

例 1, 女, 4 d, 因皮肤黄染 2 d、发热并四肢抖动 1 d 入院。第 2 胎, 足月顺产, 母乳喂养 3 d 改人工喂养。d 3 出现皮肤黄染, d 4 发热、尖叫、四肢颤抖, 次日症状加重入院。查体: 体温 39 °C, 神清, 频繁哈欠, 皮肤中度黄染, 心肺及腹部无异常, 四肢肌张力增高, 拥抱反射增强。血象、电解质正常, 血 TBiL 271.8 μmol/L, DBiL 2.9 μmol/L。

例 2, 女, 2 d, 因烦躁、哈欠、四肢抖动 22 h 入院。第 2 胎, 足月顺产, 人工喂养, 生后 26 h 出现烦躁、抖动、哈欠, 症状渐加重于生后 48 h 入院。查体: 体温 36.7 °C, 易激惹, 频繁哈欠, 皮肤轻度黄染, 心肺及腹部无异常, 四肢肌张力增高, 拥抱反射增强。血象、电解质、血糖正常。

2 例母亲均注射海洛因 2 年以上, 孕期、产后一直使用。入院后均诊断为新生儿海洛因撤药综合征, 均予苯巴比妥首次 20 mg/kg 静注, 12 h 后 5 mg/(kg·d), 1 次/12 h, 抽动频繁时, 予安定 0.3~0.5 mg/kg 肌注, 并予补液、静脉营养、光疗等对症治疗, 症状渐控制, 例 1 d 6 抖动停止, 能自行吮奶, 苯巴比妥减量为 3 mg/(kg·d), 分 2 次口服, 住院 8 d 带药出院, 门诊随访。例 2 d 7 四肢抖动停止, 苯巴比妥减量为 4 mg/(kg·d), 分 2 次口服, d 8 能自行吮奶, 住院 9 d 出院。

### 讨 论

有药瘾史的妇女在孕期继续滥用成瘾药物, 可通过胎盘进入胎儿体内, 导致新生儿在生后出现药物中毒或撤药综合征。使用鸦片类麻醉剂的孕妇, 其新生儿撤药综合征的发生率高达 55%~94%<sup>[1]</sup>。海洛因属鸦片类麻醉剂, 本文 2 例母亲均注射成瘾, 患儿生后出现明显戒断症状, 诊断撤药综合征明确。治疗除予补液、供给足够能量等支持治疗外, 症状较重者应予药物治疗。鸦片类撤药综合征的治疗国外推

荐首选药物为鸦片酊<sup>[2]</sup>, 国内多为复方樟脑酊<sup>[3]</sup>, 但此类药物为鸦片类制剂, 剂量较难掌握, 过量可引起中枢神经系统、循环、呼吸抑制, 甚至死亡, 复方樟脑酊含有多种对新生儿有潜在毒性的物质如樟脑、苯甲醇等; 且药物来源受限。本文 2 例选用苯巴比妥配合安定治疗, 效果满意。苯巴比妥药源广、使用方便、能有效控制抽动, 不失为治疗撤药综合征的一种方便、安全有效的药物。但它不能减轻胃肠道症状, 且有镇静、吸吮不良等副作用, 因此在治疗过程中应加强喂养, 掌握剂量, 避免过度镇静和抑制。症状控制 3 d 后可渐减量至停药。

### 参考文献

1 李凤英综述, 陈自励审校. 新生儿撤药综合征研究近况[J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(1):57

2 American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Neonatal drug withdrawal[J]. Pediatrics, 1998; 101(6):1079-1088

3 韩玉昆, 傅文芳, 许植之, 主编. 实用新生儿急救指南[M]. 沈阳: 沈阳出版社, 1997:48

(收稿 2002-08-17, 修回 2002-11-15)

作者单位 510010 广州军区广州总医院儿科

作者简介 湛月娥(1967年-)女, 主治医师, 学士学位, 研究方向为新生儿疾病, 万方数据