



扫码阅读电子版

血液中脂肪细胞膜特异性蛋白 ASC-1 的来源探讨

王卓¹ 娜布其¹ 张平骥¹ 王艳勋¹ 吕艳伟² 安贵生³

¹北京积水潭医院呼吸与危重症医学科 100035; ²北京积水潭医院临床流行病学研究室 100035; ³北京积水潭医院创伤骨科 100035

通信作者: 王卓, Email: grace_wang358@hotmail.com

【摘要】 目的 提出从分子水平对脂肪栓塞进行诊断的新思路, 初步探索脂肪细胞膜特异性蛋白 ASC-1 对脂肪栓塞的诊断价值。方法 纳入来自北京积水潭医院的 30 例受试者。取 10 例非手术患者和关节置换术前患者的血清; 取 10 例行关节置换术患者术后 24 h 的血清; 取 5 例行关节置换术患者的皮下脂肪, 5 例行关节置换术患者关节腔内脂肪; 取 10 例行关节置换术患者的黄骨髓。采用酶联免疫吸附实验检测以上标本中 ASC-1 水平, 并进行描述性分析。结果 非手术的患者血清中均未检测到 ASC-1, 2 例关节置换术前患者血清检测到 ASC-1, 3 例关节置换术后患者血清中检测到 ASC-1, 5 例皮下脂肪均检测到 ASC-1, 1 例关节腔内脂肪组织检测到 ASC-1, 5 例黄骨髓检测到 ASC-1。结论 脂肪细胞膜特异性蛋白 ASC-1 可能成为 FE 诊断的特异性指标, 但需进一步研究以证实其临床应用价值。

【关键词】 栓塞, 脂肪; 诊断; 蛋白质类; 细胞膜

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.14.010

Discussion on the source of adipocyte membrane protein ASC-1 in blood circulation

Wang Zhuo¹, Nabuqi¹, Zhang Pingji¹, Wang Yanxun¹, Lyu Yanwei², An Guisheng³

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; ²Clinical Epidemiology Laboratory, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; ³Department of Traumatic Orthopaedics, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Corresponding author: Wang Zhuo, Email: grace_wang358@hotmail.com

【Abstract】 Objective A new idea of molecular level diagnosis of fat embolism was proposed. To study the diagnostic value of adipocyte protein ASC-1 in the diagnosis of fat embolism. **Methods** Thirty subjects from Beijing Jishuitan Hospital were enrolled. The ASC-1 level in the specimens was detected by ELISA: serum of 10 non-surgical patients and before orthopaedic surgery patients, serum of 10 patients after joint replacement, subcutaneous adipose tissue of 5 patients, adipose tissue in the articular cavity from 5 patients, and yellow bone marrow of 10 patients. Descriptive analysis was conducted. **Results** No ASC-1 was found in the serum of non-operative patients. ASC-1 was found in serum of 2 patients before orthopaedic surgery. ASC-1 was found in 3 patients after orthopaedic surgery. ASC-1 was found in subcutaneous adipose tissue of the lower extremity. ASC-1 was found in the intraluminal adipose tissue of 1 case. ASC-1 was found in 5 cases of yellow bone marrow. **Conclusions** Adipocyte membrane specific protein ASC-1 may be a specific indicator of FE diagnosis. However, further studies are needed to confirm its clinical application value.

【Key words】 Embolism, fat; Diagnosis; Proteins; Cell membrane

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.14.010

脂肪栓塞 (fat embolization, FE) 是血液循环外的脂肪成分进入血液循环的一种状态, 可以有

或没有临床表现^[1]。脂肪栓塞综合征 (fat embolism syndrome, FES) 是脂肪成分进入血液

循环并导致一系列临床症状和体征的临床症候群。FES 是 FE 的严重后果^[2-3]。由于 FE 缺乏敏感的诊断指标,使人们甚至不少医务工作者误认为 FE 的发病率较低,其实 FE 的发病率很高。FE 和 FES 好发于创伤、骨折、骨科手术、抽脂手术和自体脂肪移植手术后。创伤和长骨折患者中 FE 的发病率高达 90%^[4-6],其中 22.5%~29% 的人发展为 FES^[7-8]。FE 的病死率目前报道差异较大,可高达 60%^[9]。目前国内外临床诊断 FE 主要靠病理诊断,在血管中发现脂肪栓子即可确诊。但此法多在患者死亡后才能应用,临床价值明显受限。FES 的诊断标准来源于 1974 年 Gurd 和 Wilson 提出的框架^[10]。后来,有学者在以上基础上加入了一些新的诊断指标,如尿中发现脂肪滴、痰或支气管肺泡灌洗液中发现脂肪滴等^[11-13],但研究发现这些并非 FE 所特有。目前关于 FE 和 FES 的实验室检查仍缺乏特异性,诊断标准敏感度差,漏诊率很高^[14]。不少患者很难和创伤所致脑部损伤、肺部损伤等疾病相鉴别。近 40 年来,FE 和 FES 的诊断标准少有变化,诊断非常困难,导致了大量患者被误诊和漏诊。因而寻找敏感度和特异度高的 FE 和 FES 诊断指标是世界范围临床工作的迫切需要。

造成 FE 的栓子来源主要有两方面:黄骨髓中的脂肪细胞;皮下或脏器周围的脂肪细胞。脂肪细胞中含有甘油三酯和胆固醇。正常情况下,人血循环中也存在甘油三酯、胆固醇及乳糜颗粒等成分,但不存在脂肪细胞膜成分。如果在血循环中发现脂肪细胞膜成分,说明循环外的脂肪成分进入血循环,就可证明 FE 的发生。如果能找到脂肪细胞膜特异的标志物,当 FE 发生时,只要在外周血中检测到这种特异的标志物就可以证实 FE 的发生。因此笔者提出从分子水平对 FE 进行诊断的思路。为了证实以上假设,笔者选择人脂肪细胞膜特异性蛋白 ASC-1 作为研究切入点。本实验需要证实 ASC-1 广泛存在于脂肪组织和黄骨髓中,而不存在或极少存在于正常人外周血中。如果 ASC-1 被证实具备这一特点,在骨折或骨科手术后的患者外周血中发现 ASC-1,就可以说明发生了 FE。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究共纳入来自北京积水潭医院的 30 例受试者,其中 4 例非手术患者,26 例手术患者;男 9 例,女 21 例;年龄范围为 46~84 岁;身高范围为 148~180 cm;体质量范围为 50~88 kg。本研究经北京积水潭医院伦理委员会批准(积伦科审字第 201811-08 号-备 01 号)。研究遵循

的程序符合北京积水潭医院伦理委员会所制订的伦理学标准。所有纳入者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 标本收集 取 6 例预行髌关节置换术或膝关节置换术患者(既往无外伤史及手术史)术前全血各 3 ml,取 4 例非手术患者(既往无外伤史及手术史)入院时全血各 3 ml,取 10 例行髌关节置换术或膝关节置换术患者术后 24 h 全血各 3 ml。不抗凝,室温血液自然凝固 10~20 min,1300×g 离心 10 min。取分离出的血清冻存于-80℃冰箱,备用。取 10 例行髌关节置换术或膝关节置换术患者术中废弃的黄骨髓各 1 ml,皮下脂肪或关节腔内脂肪各 1 cm³,冻存于-80℃冰箱,备用。

1.2.2 脂肪和黄骨髓的处理 切割标本后,称取重量 100 mg。剪成小块,用 1 ml PBS 洗涤 2 次,500×g 离心 5 min,小心弃上清。向组织样品中加入 1 ml 总蛋白提取缓冲液(北京全式金生物技术有限公司),振荡混匀,将组织悬液转移至预冷的玻璃匀浆器中,匀浆 6~10 次。将匀浆后的组织悬液转移至一个新的 1.5 ml 离心管中,冰上孵育 30 min,期间每 10 分钟振荡混匀 1 次。4℃,1400×g 离心 10 min。小心收集上清(细胞总蛋白)于-80℃保存,或直接进行后续实验。

1.2.3 标本融化后仍然保持 2~8℃ 的温度。加入一定量的 PBS (pH 7.4),用手工或匀浆器将标本匀浆充分。1300×g 离心 20 min。仔细收集上清。分装后 1 份待检测,其余冷冻备用。共收集 40 份标本,其中血清 20 份(术前 10 份,术后 24 h 10 份),黄骨髓 10 份,下肢皮下脂肪组织 5 份,膝或髌关节腔内脂肪 5 份。

1.2.4 ASC-1 的检测 采用美国 AndyGene Biotechnology 公司生产的人 ASC-1 酶联免疫吸附实验试剂盒。按说明书操作。该试剂盒检测范围:30~1 200 ng/L。

1.3 统计学分析 本研究采用前瞻性对照研究,存在自身对照和组间对照。因病例较少,ASC-1 的浓度不符合正态分布,以 M (QR) 来描述。

2 结果

2.1 患者一般情况 本研究共纳入 30 例受试者,标本共 40 份。术前患者中有 2 例老年女性膝关节炎患者血清检测到 ASC-1,1 例经再次询问病史,发现其术前接受过小针刀治疗和关节镜检查,1 例术前接受过按摩治疗。术后患者中有 3 例血清检测到 ASC-1,1 例为单侧全髌置换术后,2 例为单侧全膝关节置换术后。这 3 例患者术后病情

稳定,未发现明显不适,除手术伤口附近以外,未发现皮肤散在瘀点和瘀斑,均于术后 24 h 出现血 WBC 升高,中性粒细胞比例升高,血红蛋白水平降低,血小板水平降低,术后 2~3 d 的低热。术后 3~4 d 出院,院外随诊未发现异常。其余 7 例术后患者也出现了血 WBC 升高,中性粒细胞比例升高,血红蛋白水平降低,血小板水平降低,术后 2~3 d 低热的情况。6 号标本(术前)和 11 号

标本(术后)来自同一男性患者,血清中均未测出 ASC-1。5 号标本(术前)和 16 号标本(术后)来自同一女性患者,血清中均测出 ASC-1,且术后高于术前水平。7 号标本(术前)和 12 号标本(术后)来自同一女性患者,血清中均测出 ASC-1,但术后低于术前水平。见表 1。

2.2 不同标本来源的 ASC-1 浓度 非手术患者血清中未检测到 ASC-1,下肢皮下脂肪 5 例均检测到

表 1 30 例患者一般情况

标本编号	性别	年龄(岁)	体质量(kg)	身高(cm)	入院时主要基础疾病	手术名称	标本种类	标本采集时间	标本 ASC-1 含量 (ng/L)
1	女	75	80.0	148	社区获得性肺炎	无	血清	入院时	<30.0
2	男	84	68.0	180	肺癌	无	血清	入院时	<30.0
3	女	78	71.0	157	支气管扩张	无	血清	入院时	<30.0
4	男	80	88.0	176	COPD	无	血清	入院时	<30.0
5	女	67	60.0	158	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	血清	术前	58.0
6	男	61	50.0	170	左股骨颈骨折	左全髋置换术	血清	术前	<30.0
7	女	67	70.0	155	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	血清	术前	425.3
8	男	63	78.0	176	左股骨头无菌性坏死	左全髋置换术	血清	术前	<30.0
9	女	46	62.5	159	左膝置换术后,假体松动	左全膝人工关节翻修术	血清	术前	<30.0
10	女	58	60.0	154	左髋关节骨性关节炎	左全髋置换术	血清	术前	<30.0
11	男	61	50.0	170	左股骨颈骨折	左全髋置换术	血清	术后 24 h	<30.0
12	女	67	70.0	155	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	血清	术后 24 h	389.4
13	男	65	60.0	162	右髋关节骨性关节炎	右全髋置换术	血清	术后 24 h	650.5
14	男	51	80.0	178	右股骨头坏死	右全髋置换术	血清	术后 24 h	<30.0
15	女	54	60.0	157	左髋关节骨性关节炎	左全髋置换术	血清	术后 24 h	<30.0
16	女	67	60.0	158	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	血清	术后 24 h	71.9
17	男	36	80.0	170	右股骨头无菌性坏死	右全髋置换术	血清	术后 24 h	<30.0
18	女	65	85.0	158	右膝骨性关节炎	右全膝置换术	血清	术后 24 h	<30.0
19	女	73	70.0	165	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	血清	术后 24 h	<30.0
20	女	69	85.0	162	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	血清	术后 24 h	<30.0
21	女	69	65.0	165	右膝骨性关节炎	右全膝置换术	皮下脂肪	术中	80.8
22	男	54	59.0	159	左股骨头无菌性坏死	左全髋置换术	皮下脂肪	术中	113.7
23	女	67	63.0	164	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	皮下脂肪	术中	98.0
24	女	62	53.0	157	右股骨头无菌性坏死	右全髋置换术	皮下脂肪	术中	118.0
25	女	61	75.0	164	双膝骨性关节炎	右全膝置换术	皮下脂肪	术中	46.5
26	女	67	63.0	164	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	关节腔内脂肪	术中	<30.0
27	女	61	82.0	160	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	关节腔内脂肪	术中	30.8
28	女	62	62.0	157	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	关节腔内脂肪	术中	<30.0
29	男	81	70.0	170	右膝骨性关节炎	右全膝置换术	关节腔内脂肪	术中	<30.0
30	女	61	75.0	164	双膝骨性关节炎	右全膝置换术	关节腔内脂肪	术中	<30.0
31	女	70	60.0	160	右膝骨性关节炎	右膝关节单髁置换术	黄骨髓	术中	378.0
32	男	54	59.0	159	左股骨头无菌性坏死	左全髋置换术	黄骨髓	术中	75.1
33	女	69	65.0	165	右膝骨性关节炎	右全膝置换术	黄骨髓	术中	40.8
34	女	71	75.0	163	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	黄骨髓	术中	<30.0
35	女	67	63.0	164	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	黄骨髓	术中	<30.0
36	女	61	82.0	160	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	黄骨髓	术中	<30.0
37	女	62	65.0	152	右膝骨性关节炎	右全膝置换术	黄骨髓	术中	72.3
38	女	61	75.0	164	双膝骨性关节炎	右全膝置换术	黄骨髓	术中	38.0
39	女	62	62.0	157	左膝骨性关节炎	左全膝置换术	黄骨髓	术中	<30.0
40	男	81	70.0	170	右膝骨性关节炎	右全膝置换术	黄骨髓	术中	<30.0

注:5 号标本和 16 号标本来自同一患者;6 号标本和 11 号标本来自同一患者;7 号标本和 12 号标本来自同一患者;22 号标本和 32 号标本来自同一患者;23 号标本和 26 号标本来自同一患者;25 号标本,30 号标本和 38 号标本来自同一患者;27 号标本和 36 号标本来自同一患者;28 号标本和 39 号标本来自同一患者;29 号标本和 40 号标本来自同一患者

ASC-1, 5例患者关节腔内脂肪组织的均浆液中4例未检测到ASC-1, 1例检测到ASC-1, 水平较低。共取下肢长骨内黄骨髓10例, 5例检测到ASC-1(表2)。

表2 不同标本来源的ASC-1浓度(ng/L)

标本来源	例数	最低值	最高值	中位数	四分位数间距
非手术患者血清	4	<30.0	<30.0	<30.0	0.0
术前患者血清	6	<30.0	425.3	<30.0	43.0
术后24 h患者血清	10	<30.0	650.5	<30.0	56.9
皮下脂肪	5	46.5	118.0	98.0	32.9
关节腔内脂肪	5	<30.0	30.8	<30.0	0.0
黄骨髓	10	<30.0	378.0	38.0	57.3

注:将黄骨髓组测量值由小到大排列,前5份黄骨髓的测量值小于30 ng/L,所以取本组第六份黄骨髓测量值作为中位数;在计算四分位数间距时,如第一四分位数或第三四分位数<30,按15计算

3 讨论

目前,国内外对于FE的诊断主要依赖对肺、脑、肾等部位的病理学检查发现小血管中存在脂肪栓子。但此法多用于患者死亡后的尸体解剖,故大大限制了应用。脂肪栓子不同于血栓栓子,脂肪栓子微小且分散,多以脂肪滴形式存在于血循环中,或嵌顿在小的血管中,故影像学检查无论是CT、MRI几乎没有特异性改变^[15]。实验室检查中的痰、支气管肺泡灌洗液和尿中发现脂肪滴和血中巨脂肪球也不具有特异性,在非FE患者中也常见到^[11-16]。因为正常情况下,人血循环中也存在甘油三酯、胆固醇及乳糜颗粒等成分。目前,尚无易操作、特异且敏感的FE诊断方法。

关于FES的诊断方法,临床普遍采用1974年Gurd和Wilson^[10]提出的FES诊断标准。诊断须有损伤和潜伏期,且满足至少1条主要条件和至少4条次要条件。主要条件:呼吸功能不全;脑功能障碍;瘀血点。次要条件:发热;心动过速;视网膜改变;黄疸;肾功能异常(包括少尿、无尿、血尿);贫血;血小板减少;ESR加快;血中发现巨脂肪球。该标准主要依靠临床表现,实验室检查的各项指标均缺乏特异性,漏诊率很高。不少患者很难和创伤所致脑部损伤、肺部损伤等疾病相鉴别。有些学者对FES的诊断进行了改良^[17-19],另一些学者对高危患者进行评分,以此确定FES的诊断,但都因缺乏特异性和有效性,限制了临床应用^[20]。

造成FE的栓子来源主要有两方面:(1)骨髓来源。骨髓存在于骨松质腔隙和长骨骨髓腔内,由多种类型的细胞和网状结缔组织构成,根据其结构

不同分为红骨髓和黄骨髓。幼儿的骨髓腔内全部为红骨髓,5岁以后长骨内的红骨髓,逐渐被脂肪组织所代替,成为黄骨髓。至18岁以后,全身长骨骨干几乎充满了黄骨髓。红骨髓分布在扁骨(颅骨、胸骨、肋骨、髂骨),椎骨,锁骨,肩胛骨以及长骨的骺的骨松质中。黄骨髓主要由脂肪组织构成,即骨髓的基质细胞大量变为脂肪细胞,仅有少量幼稚细胞团,其造血功能微弱。当长骨骨折发生时,骨髓腔内的脂肪细胞受到挤压和破坏,经破损的血管进入血循环,FE随即发生。髋关节、膝关节等置换术时,为了固定人工关节,关节假体的一端需要牢牢地嵌入骨髓腔内。嵌入并固定的过程中,骨髓腔内压力很大,非常容易将骨髓腔内的黄骨髓,也就是脂肪细胞压碎,挤进血管,进入血循环,FE随即发生。所以,骨髓腔内黄骨髓中的脂肪细胞是FE栓子的主要来源。因此长骨骨折、关节置换术患者是FE的高危人群。(2)皮下或脏器周围脂肪细胞来源。当创伤发生时,软组织受到挤压和破坏,破碎的脂肪细胞会被挤进受损的血管,进入血循环,导致FE。脂肪移植手术时,当向目标部位注射脂肪细胞时,为了达到美容效果,局部压力或张力往往较高,会导致脂肪细胞进入血管,造成FE。所以皮下或脏器周围脂肪细胞是FE栓子的另一主要来源。创伤及脂肪移植术患者也是FE的高危人群。

2014年,哈佛医学院的Ussar等^[21]学者确定了人脂肪细胞膜特异性蛋白ASC-1,该研究论文发表在影响因子为16.79的《Science Translational Medicine》上。ASC-1蛋白在其他细胞和组织中很少表达,尚未检索到在血液中表达的报道。以上的研究成果为从分子水平对FE进行诊断奠定了基础。故笔者提出假设:如果在人的外周血液中检测到脂肪细胞膜特异性蛋白,说明存在FE。FE的栓子微小且分散,多以脂肪滴形式存在于血循环中。FE发生时,较小碎片可以通过肺循环到达体循环^[15-16],故推测在外周血中可以检测到脂肪细胞膜特异性蛋白ASC-1,当该蛋白在血中的含量高到一定水平时,即可发生FES。该假设如能被证实,只需取患者少量外周血进行检测即可进行诊断。其结果可以用于FES与脑部损伤、肺部损伤的鉴别,应用前景广阔。

Ussar等^[21]学者发现ASC-1在人的皮下、颈动脉鞘、颈长肌的脂肪细胞中含量很高。但他们未对人黄骨髓脂肪细胞中ASC-1的表达情况进行研究。笔者尚未检索到在正常人血中检测到ASC-1

的报道。也未检索到将 ASC-1 作为 FE 诊断指标的研究。为了证实笔者提出的假设, 首先需证实人皮下脂肪细胞和骨髓腔内脂肪细胞中存在上述蛋白, 然后需证实正常人外周血中无上述蛋白或仅有微量存在。如果在骨折患者外周血和/或关节置换术后患者外周血中检测到上述蛋白, 且含量显著高于正常人血中含量, 即可证明 FE 的存在。上述蛋白浓度高到一定程度, 可能发生 FES。为此, 笔者在少量受试者中进行了初步的探索。本研究结果显示: (1) 非手术患者(内科患者)血清中和绝大部分择期关节置换术患者术前血清中未检测到 ASC-1。(2) 择期关节置换术患者术前有 2 例血清中检测到 ASC-1, 均为膝关节骨性关节炎老年女性患者, 病史均为 10 年。其中 1 例 ASC-1 水平较高者, 入院前接受过小针刀、关节镜等检查和治疗, 推测这些有创性的操作可能会导致 ASC-1 水平的升高。另 1 例 ASC-1 水平为 58.0 ng/L, 稍高于检测下限。该患者未发现入院前接受过有创操作, 但接受过推拿按摩, ASC-1 水平高于检测下限原因尚需探究。(3) 10 例患者人工关节置换术后 24 h 的血清中有 3 例检测到 ASC-1。其中最高的 1 例为全髋关节置换术患者, 另 2 例为全膝关节置换术患者。推测这是由于髋关节置换术对骨髓腔的影响比膝关节置换术的影响大, 导致更多脂肪细胞受到破坏, 进而更多的 ASC-1 蛋白进入血循环。3 例患者术后除伤口疼痛以外, 没有明显不适主诉。术后 24 h 血常规检测均发现 WBC 升高, 血小板降低, 血红蛋白降低。体温于术后有 1~3 d 的低热, 均于手术后 3~4 d 出院。出院后的随诊, 未见明显异常。推测这 3 例患者很有可能发生了无症状 FE。(4) 5 例患者皮下脂肪组织的均浆液中, 均检测到 ASC-1 的存在, 证实了在人腿部皮下脂肪中存在 ASC-1。(5) 5 例患者关节腔内脂肪组织的均浆液中, 1 例检测到 ASC-1 的存在, 但浓度较低。关节腔中的脂肪组织是否有异于皮下脂肪, 需进一步研究。(6) 取自下肢长骨的 10 例黄骨髓中, 5 例检测到了 ASC-1 的存在, 另 5 例未检测到 ASC-1。黄骨髓的获取时多数都混入血液, 此因素可能会影响到 ASC-1 的水平。黄骨髓中 ASC-1 的表达情况, 还需进一步研究。(7) 有 3 例患者为术前、术后自身对照, 出现了 3 种情况, 即术前术后均未测出、术后水平高于术前、术后水平低于术前。因为例数太少, 需要扩大例数以减少实验偏倚。

本研究在部分患者外周血中检测到了脂肪细胞膜特异性蛋白 ASC-1。研究纳入的手术患者均为择

期关节置换术患者, 近 2 年内未发生骨折。手术过程中需要将人工关节假体嵌入并固定于骨髓腔, 非常容易将骨髓腔内的黄骨髓, 也就是脂肪细胞压碎, 挤进血管, 进入血循环。故推测 ASC-1 主要来源为骨髓腔内脂肪细胞。手术中需要切开皮肤及皮下脂肪等组织进入关节腔, 并切除多余的关节腔内脂肪组织。安装人工关节时, 对周围皮下脂肪会有挤压, 故推测皮下脂肪细胞是血中 ASC-1 的次要来源。关节腔内脂肪细胞来源可能性很小。3 例术后血中检测到 ASC-1 的患者没有明显的不适主诉, 不符合 1974 年 FES 诊断标准, 但不能排除他们发生了无临床症状的 FE。

本研究的优点是提出了从分子水平对 FE 进行诊断的新思路, 为寻找敏感、特异的 FE 诊断指标提供了可能。缺点是因既往无相关研究, 本研究为初期探索试验, 例数少, 并非所有纳入患者均为自身对照。支持本研究假设的结果是: 非手术的患者血清中均未检测到 ASC-1, 术前患者大部分未检测到 ASC-1; 皮下脂肪中均检测到 ASC-1; 黄骨髓中也检测到 ASC-1。不支持的结果是: 关节腔内脂肪几乎都未测出 ASC-1; 自身对照患者术后血清中的 ASC-1 浓度并非都高于术前。本研究所用试剂盒的监测范围在 30~1 200 ng/L, 可能会影响含量较低样本的检测结果。由于临床中发生的 FE 如果没有明显症状, 往往被漏诊。有明显症状的根据上述 1974 年诊断标准, 疑诊或确诊为 FES。本研究中纳入者中, 虽然没有满足 1974 年 FES 诊断标准的患者, 但很有可能存在 FE 患者, 因为我们发现了术后 SAC-1 水平高于术前的患者。

综上所述, 本研究为从分子水平对 FE 进行诊断提供了初期研究资料。脂肪细胞膜特异性蛋白 ASC-1 可能成为 FE 诊断的特异性指标, 但需进一步研究以证实其临床应用价值。未来笔者将从扩大样本量、加强自身对照、提高试剂盒敏感度、寻找其他脂肪细胞或脂肪组织特异性标志物等方面来开展进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

致谢 感谢北京积水潭医院矫形骨科褚亚明医师、姜旭医师、吕明医师、唐竟医师, 检验科邱爽医师, 肾内科杨洁医师、王晓飞医师、陈天怡医师, 呼吸与危重症医学科戴丽医师、王艳医师、徐志新护士对本研究的帮助和支持

参 考 文 献

- [1] Von Bergmann E. Ein fall todlicher fettenbolie[J]. Berl Klin Wochenscher, 1873, 10:385.
- [2] 王辰. 肺栓塞[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003:431-437.

- [3] 陆慰萱,王辰.肺循环病学[M].北京:人民卫生出版社,2007:514-518.
- [4] Eriksson EA, Pellegrini DC, Vanderkolk WE, et al. Incidence of pulmonary fat embolism at autopsy: an undiagnosed epidemic[J]. J Trauma, 2011, 71(2):312-315. DOI:10.1097/TA.0b013e3182208280.
- [5] Bulger EM, Smith DG, Maier RV, et al. Fat embolism syndrome. A 10-year review[J]. Arch Surg, 1997, 132(4):435-439.
- [6] Talbot M, Schemitsch EH. Fat embolism syndrome: history, definition and epidemiology[J]. Injury, 2006, 37 Suppl 4:S3-S7. DOI:10.1016/j.injury.2006.08.035.
- [7] Chowdhary V, Mehta V, Bajaj T, et al. Rare imaging of a known entity: fat embolism seen on CT in lower extremity vein after trauma[J]. Radiol Case Rep, 2017, 12(3):488-490. DOI:10.1016/j.radcr.2017.04.004.
- [8] Shaikh N. Emergency management of fat embolism syndrome[J]. J Emerg Trauma Shock, 2009, 2(1):29-33. DOI:10.4103/0974-2700.44680.
- [9] Mendoza-Morales RC, Camberos-Nava EV, Luna-Rosas A, et al. A fatal case of systemic fat embolism resulting from gluteal injections of vitamin e for cosmetic enhancement[J]. Forensic Sci Int, 2016, 259:e1-e4. DOI:10.1016/j.forsciint.2015.11.012.
- [10] Gurd AR, Wilson RI. The fat embolism syndrome [J]. J Bone Joint Surg Br, 1974, 56 B(3):408-416.
- [11] Akhtar S. Fat embolism[J]. Anesthesiol Clin, 2009, 27(3):533-550. DOI:10.1016/j.anclin.2009.07.018.
- [12] Chan KM, Tham KT, Chiu HS, et al. Post-traumatic fat embolism-its clinical and subclinical presentations [J]. J Trauma, 1984, 24(1):45-49.
- [13] Peltier LF. Fat embolism. An appraisal of the problem [J]. Clin Orthop Relat Res, 1984(187):3-17.
- [14] Georgopoulos D, Bouros D. Fat embolism syndrome clinical examination is still the preferable diagnostic method [J]. Chest, 2003, 123(4):982-983.
- [15] Godoy DA, Di Napoli M, Rabinstein AA. Cerebral fat embolism: recognition, complications, and prognosis [J]. Neurocrit Care, 2018, 29(3):358-365. DOI:10.1007/s12028-017-0463-y.
- [16] 王卓,张运剑,吕彦伟,等.尿脂肪滴对脂肪栓塞综合征诊断价值的研究[J].国际呼吸杂志,2018,38(4):285-289. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.04.009.
- [17] Lee SC, Yoon JY, Nam CH, et al. Cerebral fat embolism syndrome after simultaneous bilateral total knee arthroplasty [J]. J Arthroplast, 2012, 27(3):409-414. DOI:10.1016/j.arth.2011.06.013.
- [18] Baguley IJ, Heriseanu RE, Cameron ID, et al. A critical review of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury[J]. Neurocrit Care, 2008, 8(20):293-300. DOI:10.1007/s12028-007-9021-3.
- [19] Rabinstein AA, Benarroch EE. Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity [J]. Curr Treat Options Neurol, 2008, 10(20):151-157.
- [20] Schonfeld SA, Ploysongsang Y, Di Lisio R, et al. Fat embolism prophylaxis with corticosteroid. A prospective study in high-risk patients [J]. Ann Int Med, 1983, 99(4):438-443.
- [21] Ussar S, Lee KY, Dankel SN, et al. ASC-1, PAT2, and P2RX5 are cell surface markers for white, beige, and brown adipocytes[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(247):247ra103. DOI:10.1126/scitranslmed.3008490.

(收稿日期:2018-11-22)

· 简讯 ·

《肺栓塞——多学科病例分析》已出版

人民卫生出版社 2012 年 12 月出版了《肺栓塞——多学科病例分析》,由温绍君、周玉杰、刘双、张兆琪主编,胡大一、张兆光作序,全书共 27 章,历时 5 年,编写者为心肺血管领域的专家和优秀医务和科研工作者,在肺栓塞基础研究、诊断治疗和抢救方面积累了丰富的经验并取得了瞩目的成就。书稿中除有关肺栓塞的基础知识外,涵盖了大龄的临床病例资料和影像学资料,收录了急诊、呼吸、妇产、骨科和神经科等肺栓塞的病例分析,对临床医生具有很好的实用性和指导性。各地新华社及医学专业书店有售,定价每本 52 元。