



癌性贫血患者血清促红细胞生成素的检测及临床意义

促红细胞生成素(EPO)是一种由肾脏产生的蛋白类激素,相对分子质量30 400,是调节哺乳动物红细胞生成的主要因子。临床上大多数晚期癌症患者处于贫血状态[1][2],血清EPO浓度的临床意义究竟如何尚有待于观察。为进一步明确血清EPO水平和癌性贫血水平之间的关系,以指导临床上对这类贫血患者的处理,我们对38例晚期恶性肿瘤患者的血清EPO水平进行了检测并加以分析。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本组病例共38例,其中男31例,女7例;年龄13~76岁,平均48.5岁。肿瘤类型及例数:肺癌15例,肝癌5例,鼻咽癌7例,淋巴瘤4例,乳腺癌1例,食道癌1例,胃癌1例,胰腺癌1例,卵巢癌1例,骨肉瘤1例,精原细胞瘤1例。所有患者均经病理确诊并进行过多次化疗,属于临床VI期。所有患者血红蛋白(Hb) <110 g/L,属于轻度或中度贫血。38例患者中,伴有单发骨转移者19例,多发性骨转移者3例。患者活动状态按Karnofsky记分法均属于50%以上。

1.2 检测方法

1.2.1 仪器 EPO检测试剂盒由美国Amegen公司提供,MTT检测仪由美国Segma公司生产。

1.2.2 标本与检测 采静脉血2 ml于EDTA抗凝管中,使之在室温下30 min内凝固,保证最佳血清原状并防止溶血。标本以760 r/min离心15 min,在20~22 °C下收集血清。实验前在室温下(20~25 °C)将所有试剂复温。分光光度计(Sigma)检测每孔的D(λ),450 nm为检测波长,600 nm为参考波长。检测后计算两个平行孔的平均值,减去空白对照组的平均值,先用4参数软件以平均D(λ)值为Y轴绘制一标准曲线,经全对数图处理的数据所绘制的应为一 条直线,然后依此标准曲线判定每1被测样品的含量。同时检测所有患者血常规、血钙、肝肾功能等。

2 结果

血清EPO正常值范围:3.3~16.6 mIU/ml。38例患者EPO均数为25.5 mIU/ml,其中超过16.6 mIU/ml的有24例,最高值为112.4 mIU/ml,低于3.3 mIU/ml的1例,其余13例患者的EPO水平均处于正常水平。血钙 <2.0 mmol/L者25例,血常规白细胞 $<4.0 \times 10^9$ 者4例,肝肾功能均正常。

3 讨论

晚期癌症患者常出现贫血。Reed等[3]发现50%的癌症病人存在贫血,大多数患者为轻度贫血,只有一小部分为中度或重度贫血。贫血不仅影响肿瘤的治疗,更为重要的是随着肿瘤治疗措施的不断改善,患者生存期明显延长,贫血严重影响这部分病人的生活质量,因此有必要重视实体瘤患者所伴发的贫血。

癌性贫血除常见原因外可能还与下列因素有关:(1)癌症病人EPO分泌相对不足。慢性贫血患者,刺激其EPO分泌需达一定的阈值,即当Hb<105 g/L时方能刺激EPO水平升至正常值以上,因此认为这类慢性贫血患者体内EPO分泌的阈值上调。Miller等[4]采用放免法测定了81例癌症病人及24例缺铁性贫血患者血清EPO水平,发现前者显著低于后者,进一步分析发现,在同一Hb水平,前者EPO水平亦显著低于后者。因此认为癌症病人EPO分泌相对不足。这为临床应用重组人红细胞生成素治疗癌症病人的贫血提供理论依据。(2)癌症病人骨髓对EPO反应性降低。Zucker等[5]发现在同一EPO水平,癌症患者Hb合成能力显著低于正常人,因此认为癌症病人骨髓对EPO反应性降低。(3)细胞因子的作用。近来发现癌症病人常伴有某些细胞因子水平的变化,如血中肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)水平升高等,这些细胞因子可能参与贫血的发生。其原理可能是抑制机体产生EPO,或者直接或间接抑制红系祖细胞的生成,最终导致贫血。

本研究结果显示,38例患者中,24例患者血清中的EPO水平高于正常,仅有1例患者低于正常值。因此癌性贫血患者血清中的EPO水平是处于较高水平的,我们认为经反复多次化疗的晚期癌症患者其骨髓造血特别脆弱,尤其是大剂量化疗,外周血的红细胞减少,反馈性刺激肾脏产生更多的EPO, EPO再作用于机体的骨髓以大量生产血细胞来满足外周血的需要。但是为什么临床上EPO水平处于正常或高于正常,患者仍然有贫血呢?其主要原因可能是机体EPO的靶细胞上的EPO受体对EPO已经发生耐受,使EPO受体对EPO刺激的阈值被大大提高。因此临床上可以考虑用大剂量的重组人红细胞生成素相对降低EPO受体的刺激阈值,从而治疗癌性贫血。另外,肿瘤还可能通过炎症介质抑制EPO的生物效应。肿瘤患者体内许多炎症介质水平升高,如IL-1、TNF、INF等。IL-1和TNF分别通过INF- γ 、 β 抑制小鼠CFU-E的体外生长[6][7]。高浓度的EPO可以克服IL-1或TNF对红系造血的抑制作用[8]。这为应用重组人红细胞生成素治疗癌性贫血奠定了基础。Wood等[9]报道47例癌症患者,所用化疗方案中均有顺铂。这些病人治疗中出现的贫血与顺铂所致的肾毒性相关,EPO水平仅为预计值的60%。化疗还抑制癌性贫血病人对EPO的反应。

本实验结果提示,癌性贫血患者虽然血清的EPO水平并不低,但是其EPO靶细胞上的EPO受体已经对EPO产生耐受性,因此只有进一步提高血清中EPO的水平才有可能改善癌性贫血,为临床上癌性贫血的治疗以指导作用。

参考文献:

[1] 刘宝瑛, 钟梅, 余艳红, 等. 妇科恶性肿瘤患者术后血液血栓前状态的检测[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(1): 84-6.

Liu BY, Zhong M, Yu YH, et al. Assessment of variables relative to prethrombotic state after operation in patients with gynecological malignancies[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(1): 84-6.

[2] 黄远航. 血管紧张素转换酶抑制剂对腹膜透析患者促红细胞生成素浓度的影响[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(1):74-5.

Huang YH. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on serum levels of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis [J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(1): 74-5.

[3] Reed WR, Hussey DH, De Gowing RL, et al. Implications of the anemia of chronic disorder in patients anticipating radiotherapy[J]. Am J Med Sci, 1994, 308(1): 9-13.

[4] Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietic response in patients with anemia of cancer[J]. New Engl J Med, 1990, 322: 1689-95.

[5] Zucker S, Friedman S, Lysik RM. Bone marrow erythropoiesis in the anemia of infection, inflammation and malignancy[J]. J Clin Invest, 1974, 53: 1132-8.

[6] Means RT, Dessypris EN, Krantz SB, et al. Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon[J]. J Cell Physiol, 1992,

150(1): 59-66.

[7] 陈红武, 黄铮, 姚英民, 等. 人基因重组促红细胞生成素治疗早产儿贫血的53例临床分析[J]. 第一军医大学学报(J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao), 2001, 21(7): 549.

[8] Means RT, Krants SB, Inhibition of human erythroid colony forming units by gamma interferon can be corrected by recombined human erythropoietin[J]. Blood, 1991,78(10): 2564-73.

[9] Wood PA, Hrushedy WJ. Cisplatin associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome[J]. J Clin Invest, 1995, 95(4): 1650-61.

参考文献:

[1] 刘宝瑛, 钟梅, 余艳红, 等. 妇科恶性肿瘤患者术后血液血栓前状态的检测[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(1): 84-6.

Liu BY, Zhong M, Yu YH, et al. Assessment of variables relative to prethrombotic state after operation in patients with gynecological malignancies[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(1): 84-6.

[2] 黄远航. 血管紧张素转换酶抑制剂对腹膜透析患者促红细胞生成素浓度的影响[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(1):74-5.

Huang YH. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on serum levels of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis [J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(1): 74-5.

[3] Reed WR, Hussey DH, De Gowing RL, et al. Implications of the anemia of chronic disorder in patients anticipating radiotherapy[J]. Am J Med Sci, 1994, 308(1): 9-13.

[4] Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietic response in patients with anemia of cancer[J]. New Engl J Med, 1990, 322: 1689-95.

[5] Zucker S, Friedman S, Lysik RM. Bone marrow erythropoiesis in the anemia of infection, inflammation and malignancy[J]. J Clin Invest, 1974, 53: 1132-8.

[6] Means RT, Dessypris EN, Krantz SB, et al. Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon[J]. J Cell Physiol, 1992, 150(1): 59-66.

[7] 陈红武, 黄铮, 姚英民, 等. 人基因重组促红细胞生成素治疗早产儿贫血的53例临床分析[J]. 第一军医大学学报(J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao), 2001, 21(7): 549.

[8] Means RT, Krants SB, Inhibition of human erythroid colony forming units by gamma interferon can be corrected by recombined human erythropoietin[J]. Blood, 1991,78(10): 2564-73.

[9] Wood PA, Hrushedy WJ. Cisplatin associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome[J]. J Clin Invest, 1995, 95(4): 1650-61.