

癌性贫血患者血清促红细胞生成素的检测及临床意义

李黎波 罗荣城 第一军医大学南方医院肿瘤科 广东 广州 510515 冤

摘要 目的 反复多次化疗的晚期肿瘤患者的癌性贫血是临床上治疗的难点 通过分析这些患者的血清促红细胞生成素 EPO 的水平 指导临床治疗以提高患者的生存质量 方法 对 38 例癌性贫血患者用 ELISA 进行血浆 EPO 的检测 结果 24 例患者血浆 EPO 高于正常值 1 例低于正常值 讨论 EPO 是调节哺乳动物红细胞生成的主要因子 晚期癌性贫血患者的 EPO 血清水平正常或高于正常 说明机体的自身调整功能强大 对于临床上 EPO 的应用有重要的指导意义

关键词 癌性贫血 促红细胞生成素 晚期癌症 / 治疗

中图分类号 R730.53 文献标识码 B 文章编号 000-2588(2003)09-0954-02

Clinical significance of serum erythropoietin detection in patients with cancer-related anemia

LILi-bo, LUORong-cheng

Department of Oncology, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To explore the clinical significance of serum erythropoietin (EPO) detection in patients with cancer-related anemia for improving the life quality of the cancer patients in advanced stage with repeated chemotherapy. Method The serum EPO levels were determined in 38 cases of cancer-related anemia with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Results In 24 patients, the serum EPO level was elevated above the normal range, and lowered EPO level was detected in only 1 case. Conclusion Normal or elevated serum EPO level in patients with cancer-related anemia indicates strong abilities of the patients in self-regulation, having important clinical implications for the use of EPO.

Key words: Cancer-related anemia; erythropoietin; late carcinoma/therapy

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 30400 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 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 食管癌 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 110g/L 属于轻度或中度贫血 38 例患者中 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 检测仪器由美国 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 30min 内凝固 保证最佳血清原状 并防止溶血 标本以 760r/min 离心 15min 在 20~22 益下收集血清 实验前在室温下 (20~25 益) 将所有试剂复温 分光光度计 (Segma) 检测每孔的 D (波 50nm 为检测波长 600nm 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 用 4 参数软件以平均 D 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 3~16.6mIU/ml 38 例患者 EPO 均数为 25.5mIU/ml 其中超过 16.6mIU/ml 的有 24 例 最高值为 112.4mIU/ml 低于 3.3mIU/ml 的 1 例 其余 13 例患者的 EPO 水平均处于正常水平 血钙 $<2.0\text{mmol/L}$ 者 25 例 常规白细胞 $<4.0 \times 10^9$ 者 4 例 肝肾功能均正常

3 讨论

收稿日期 2003-04-30

作者简介 李黎波 1964 年 男 山东栖霞人 1986 年毕业于第一军医大学 现为在读博士研究生 主治医师 主要从事恶性肿瘤综合治疗研究 电话 20-61641657 邮-mail: libo@fimmu.com

晚期癌症患者常出现贫血。Reed 等^[1]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^[2]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] (2) 癌症病人骨髓对 EPO 反应性降低。Zucker 等^[3]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] (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- α 、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。8 例患者中。4 例患者血清中的 EPO 水平高于正常。只有 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。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。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- α 、TNF 等。IL-1 和 TNF 分别通过 INF- γ 抑制小鼠 CFU-E

的体外生长。^[4] 高浓度的 EPO 可以克服 IL-1 或 TNF 对红系造血的抑制作用。^[5] 这为应用重组人红细胞生成素治疗癌性贫血奠定了基础。^[6] Wood 等^[7]报道 47 例癌症患者。在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

- 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. 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. First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(1): 84-6.
- 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. 第一军医大学学报, 2002, 22(1): 74-5.
- Huang YH. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on serum level of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis [J]. First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(1): 74-5.
- Reed WR, Hussey DH, DeGowing RL, et al. Implications of the anemia of chronic disorder in patients anticipating radiotherapy. Am J Med Sci, 1994, 308(1): 9-13.
- Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietic response in patients with anemia of cancer. New Engl J Med, 1990, 322: 1689-95.
- Zucker S, Friedman S, Lysik RM. Bone marrow erythropoiesis in the anemia of infection, inflammation and malignancy. Clin Invest, 1974, 53: 1132-8.
- Means RT, Dessypris EN, Krantz SB, et al. Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon. Cell Physiol, 1992, 150(1): 59-66.
- 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. 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.
- Means RT, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. Blood, 1991, 78(10): 2564-73.
- Wood PA, Hrushedy WJ. Cisplatin associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. Clin Invest, 1995, 95(4): 1650-61.