

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2011)19-03-0220-03

环孢素 A 对慢性再生障碍性贫血患者血清 γ 干扰素及一氧化氮、一氧化氮合酶的影响

向永胜, 王 龙

(湖北省荆门市第一人民医院血液科, 湖北省荆门市 448000)

[关键词] 再生障碍性贫血; γ 干扰素; 环孢素 A

[摘要] 目的 观察环孢素 A 对慢性再生障碍性贫血患者血清 γ 干扰素、一氧化氮合酶及一氧化氮的影响。方法 选择慢性再生障碍性贫血患者 60 例为研究对象, 根据入院时间随机分为两组, 对照组给予益血生治疗; 观察组在对照组基础上给予环孢素 A, 比较两组患者治疗前后血清 γ 干扰素、一氧化氮合酶及一氧化氮的变化。结果 与治疗前比较, 对照组治疗后血清 γ 干扰素 (27.4 ± 3.3 ng/L)、一氧化氮合酶 (30.8 ± 4.0 kU/L) 和一氧化氮 (28.1 ± 2.7 μ mol/L) 无明显变化; 观察组上述指标 (21.7 ± 2.5 ng/L、 22.3 ± 3.6 kU/L 和 9.5 ± 1.8 μ mol/L) 明显低于治疗前和对照组 ($P < 0.05$)。结论 环孢素 A 通过抑制骨髓衰竭而降低血清一氧化氮水平, 继而减轻一氧化氮介导的氧自由基损伤, 对慢性再生障碍性贫血患者血管壁有一定保护作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Cyclosporine A on Serum Interferon- γ , NO and NOS in Patients with Chronic Aplastic Anemia

XIANG Yong-Sheng, and WANG Long

(Department of Hematology, the First People's Hospital of Jingmen, Jingmen, Hubei 448000, China)

[KEY WORDS] Aplastic Anemia; Interferon- γ ; Cyclosporine A

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of cyclosporine A on serum interferon- γ (IFN- γ), nitric oxide synthase (NOS) and nitric oxide (NO) in patients with chronic aplastic anemia (CAA). **Methods** 60 CAA patients were randomly divided into two groups. Control group was given Yixuesheng, while observation group was given cyclosporine A on the basis of control group. Two groups' serum IFN- γ , NOS and NO before and after treatment were compared. **Results** Control group's serum IFN- γ (27.4 ± 3.3 ng/L), NOS (30.8 ± 4.0 kU/L) and NO (28.1 ± 2.7 μ mol/L) after treatment had no obvious change. Observation group's indexes (21.7 ± 2.5 ng/L, 22.3 ± 3.6 kU/L 和 9.5 ± 1.8 μ mol/L) were obviously lower than before treatment and control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cyclosporine A can decrease serum NO through inhibition of bone marrow failure, and thus reduce the damage degree of oxygen free radical and protect vascular wall in a certain degree.

慢性再生障碍性贫血 (chronic aplastic anemia, CAA) 是一种造血功能衰竭综合征, 其发病机制尚未阐明, 造血干细胞、微环境及免疫系统异常与之相关, 尤其是免疫异常成为近年的研究热点。CAA 起病及进展比较缓慢, 病程长、疗程长, 所以寻找疗效好、副作用小的治疗药物尤为重要。由于 CAA 患者骨髓造血功能衰竭与活化的细胞毒 T 细胞 (CTL) 有关, CTL 活化又促进造血负调控因子 γ 干扰素 (in-

terferon- γ , IFN- γ) 分泌, 诱导一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 基因表达^[1]。NOS 作为合成一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的关键酶, 可能会升高患者血清中 NO 水平而加重 CAA 患者的出血倾向。环孢素 A 是一种免疫抑制剂, 通过免疫调节改变 T 淋巴细胞比例, 从而去除骨髓造血的免疫抑制作用, 使其恢复造血。环孢素 A 作为强效免疫抑制剂, 能抑制钙磷酸酶活性, 抑制 CTL 的活化及 IFN- γ 的过量分泌。为进一步探讨环孢素 A 的药物作用, 本研究拟观察其对 CAA 患者血清 IFN- γ 、NOS 及 NO 的影响, 现报道如下。

[收稿日期] 2010-12-09

[作者简介] 向永胜, 主治医师, E-mail 为 1716250256@qq.com。王龙, 博士。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择 2009 年 1 月~2010 年 6 月于我院诊断的 CAA 患者 60 例为研究对象,其中男 36 例,女 24 例;年龄 18~67 岁,平均 34.5 ± 3.8 岁。CAA 的诊断参照 1987 年第四届全国再生障碍性贫血学术会议修订的标准,所有患者均经临床血象、骨髓细胞形态学检查及骨髓活检而确诊。根据入院时间先后,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组 30 例。两组患者性别、年龄、病程等一般资料差异无显著性,具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组口服益血生胶囊(珠海金仁药业股份有限公司生产,国药准字 Z19983056)4 粒/次,每天 3 次。连服 6 个月。观察组在对照组基础上,同时给予环孢素 A(华北制药厂生产,批准文号 H10960009)4 mg/kg,分 2 次口服,服用 3 个月,以后每月减 1 mg/kg,至每日 2 mg/kg 作维持治疗^[2]。

1.3 观察指标及检测方法

治疗前后,清晨空腹采取患者静脉血 4~5 mL,于 4℃ 台式离心机以 2000 r/min 离心 10 min,移液器吸取上层血清,分装入 EP 管,立即冻存于 -80℃ 冰箱。采用酶联免疫吸附法测定 IFN- γ 浓度,比色法测定 NOS 活力,硝酸还原酶法测定 NO 含量。人 IFN- γ 酶联免疫分析试剂盒购自上海沪峰生物科技有限公司,NOS、NO 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.4 统计学处理

采用 SPSS12.0 软件进行数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间两两比较用 *t* 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

对照组治疗后 IFN- γ 、NOS 及 NO 与治疗前比较无显著降低($P > 0.05$);观察组治疗后 IFN- γ 、NOS 及 NO 明显低于治疗前($P < 0.05$)和对照组($P < 0.05$;表 1)。

3 讨论

近年的研究表明,CAA 的发病机制与 T 淋巴细胞及其分泌的造血负调控因子有关,如 IFN- γ 和 NO 等能导致骨髓造血功能衰竭而抑制造血干/祖细胞

表 1. 两组患者治疗前后血清 γ 干扰素、一氧化氮合酶及一氧化氮水平的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The serum interferon- γ , nitric oxide synthase and nitric oxide of two groups before and after treatment

指 标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IFN- γ (ng/L)	27.6 \pm 3.1	27.4 \pm 3.3	28.5 \pm 3.0	21.7 \pm 2.5 ^{ab}
NOS(kU/L)	32.6 \pm 4.7	30.8 \pm 4.0	32.9 \pm 4.8	22.3 \pm 3.6 ^{ab}
NO(μ mol/L)	28.4 \pm 2.3	28.1 \pm 2.7	29.2 \pm 2.1	9.5 \pm 1.8 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$,与治疗前比较;b 为 $P < 0.05$,与对照组比较。

的增殖与分化^[3]。IFN- γ 是一个免疫介导的细胞因子,主要由 T 细胞、NK 细胞分泌,可促进 T 细胞增殖,对造血祖细胞造成损伤;还可促进诱导型 NOS(iNOS)基因表达,进一步导致 NO 大量生成^[4]。NO 通过造成 DNA 损伤和促进凋亡及与凋亡无关的途径等多重机制造成骨髓衰竭^[5]。当前的研究表明,CAA 患者血液、骨髓液、淋巴细胞胞质中的 IFN- γ 均高于正常对照,CAA 患者骨髓中 NO 显著升高;田先雨等^[6]发现,降低血中 NO 水平有利于阻止贫血的发展。但关于环孢素 A 对 CAA 患者血清中 IFN- γ 与 NOS、NO 的关系尚未见报道。

环孢素 A 是一种较强的免疫抑制剂,能选择性抑制 T 淋巴细胞,免疫抑制作用强、特异性高^[7]。本研究观察环孢素 A 对 CAA 患者血清 IFN- γ 、NOS 和 NO 的影响,结果表明,治疗后观察组患者血清 IFN- γ 、NOS、NO 明显低于治疗前水平,且低于对照组。提示环孢素 A 能够降低 CAA 患者血清 IFN- γ 、NOS、NO 的表达。已有研究证实 IFN- γ 可诱导 CD34⁺ 细胞的 Fas 受体表达,诱导 NOS 合成,使患者骨髓中 NO 显著升高^[8]。IFN- γ 高表达的再生障碍性贫血患者,环孢素 A 治疗有效,而肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IFN- γ 低表达或有表达的患者,环孢素 A 治疗反而无效^[9]。本研究进一步证实环孢素 A 可能通过降低造血负调控因子 IFN- γ 而减少外周血清 iNOS 和 NO 的过量表达。已知大量 NO 介导的氧自由基损伤对血管有一定损伤作用^[10],因此,本研究提示环孢素 A 在抑制免疫的同时,可能通过抑制 IFN- γ 、NOS、NO 通路对 CAA 患者的血管起一定保护作用,其具体机制尚待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 文德顺,蒋宏玲,廖峥嵘. 康力龙和环孢霉素 A 治疗重型再生障碍性贫血的临床疗效观察[J]. 中国医学工程, 2009, 17(5): 368-369.
- [2] 吴光启,刘红,戚玉杨,等. 复方皂矾丸、环孢菌素 A 联合康力龙治疗慢性再生障碍性贫血[J]. 江苏医药,

- 2007, 33 (7) : 748.
- [3] 徐淑芬, 白海, 王存邦, 等. 再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗与骨髓上清肿瘤坏死因子- α 及干扰素- γ 水平的关系 [J]. 中国综合临床, 2005, 21 (5) : 419-421.
- [4] 袁焯, 邵宗鸿. 获得性再生障碍性贫血发病机制的研究进展 [J]. 国外医学输血及血液学分册, 2006, 29 (3) : 200-203.
- [5] 邵宗鸿, 袁焯. 再生障碍性贫血免疫发病机制及免疫治疗 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26 (4) : 252-255.
- [6] 田先雨, 吴娜, 逯广龙. 一氧化氮和一氧化氮合酶与慢性病贫血 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2007, 12 (3) : 102-105.
- [7] 王风展. 环孢素 A 联合雄激素治疗再生障碍性贫血 20 例临床观察 [J]. 山东医药, 2009, 49 (37) : 89-90.
- [8] 王卫国, 李玉云, 张凤, 等. 再生障碍性贫血患者外周血单个核细胞 T-bet 表达及其意义 [J]. 蚌埠医学院学报, 2009, 34 (11) : 1 021-023.
- [9] 徐淑芬, 欧英贤, 魏亚明, 等. 环孢菌素 A 治疗再生障碍性贫血对骨髓细胞凋亡的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14 (9) : 87-89.
- [10] 薛永亮, 唐宁, 华晓东, 等. 一氧化氮与动脉粥样硬化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17 (8) : 698-701.
- (此文编辑 许雪梅)