

苦参对急性白血病患者 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平的影响*

马玲娣¹, 唐跃华¹, 董艳芬², 朱志超², 蒋丽佳², 何晓清¹, 刘 娟¹ (1. 广东省惠州市第三人民医院/广州医科大学附属惠州医院检验科 516002; 2. 江苏省常州市第二人民医院中心实验室 213000)

【摘要】 目的 探讨苦参对急性白血病患者可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)和可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)水平的影响。**方法** 选取 2013 年 3 月至 2015 年 3 月该院收治的急性白血病患者 60 例,按照治疗方式的不同将患者分为常规化疗组和苦参治疗组,每组各 30 例。常规化疗组患者给予常规化疗方案实施治疗,苦参治疗组患者在常规化疗基础上加用苦参治疗。另选取同期该院健康体检者 60 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分析急性白血病患者治疗前后和健康体检者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平。**结果** 急性白血病患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平在治疗前及治疗后均明显高于健康对照组,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。常规化疗组及苦参治疗组,治疗后患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平均有下降,苦参治疗组 sICAM-1、sVCAM-1 的水平下降程度较常规化疗组更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。苦参治疗组治疗有效率为 90.00%,高于常规化疗组的 67.67%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 苦参可明显降低急性白血病患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平,改善常规化疗药物疗效,促进患者康复。

【关键词】 苦参; 急性白血病; 可溶性细胞间黏附分子-1; 可溶性血管细胞黏附分子-1

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.02.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)02-0150-03

Effects of radix sophorae flavescentis on serum levels of sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with acute leukemia * MA Ling-di¹, TANG Yue-hua¹, DONG Yan-fen², ZHU Zhi-chao², JIANG Li-jia², HE Xiao-qing¹, LIU Juan¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Huizhou Municipal Third People's Hospital/Affiliated Huizhou Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 516002, China; 2. Central Laboratory, Changzhou Municipal Second Peoples Hospital, Changzhou, Jiangsu 213000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of radix sophorae flavescentis on the levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in the patients with acute leukemia. **Methods** 60 cases of acute leukemia in our hospital from March 2013 to March 2015 were selected and divided into the conventional chemotherapy group and the radix sophorae flavescentis therapy group according to different therapeutic methods, 30 cases in each group. The conventional chemotherapy group was given the routine chemotherapy regimen for implementing the therapy, while on this basis the radix sophorae flavescentis therapy group was added with radix sophorae flavescentis. Contemporaneous 60 individuals undergoing the healthy physical examination were selected as the healthy control group. The levels of serum sICAM-1 and sVCAM-1 before and after treatment in the patients with acute leukemia and the healthy individuals of physical examinations were detected by using ELISA. **Results** The serum sICAM-1, sVCAM-1 levels before and after treatment in the patients with acute leukemia were significantly higher than those in the healthy control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum sICAM-1 and sVCAM-1 levels in the conventional chemotherapy group and the radix sophorae flavescentis therapy group were decreased after treatment, but the decrease degree in the radix sophorae flavescentis therapy group was more significant compared with the conventional chemotherapy group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The effective rate in the radix sophorae flavescentis therapy group was 90.00%, which was significantly higher than 67.67% in the conventional chemotherapy group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Radix sophorae flavescentis can obviously reduce the serum sICAM-1 and sVCAM-1 levels, improves the curative effect of conventional chemotherapy drugs and promotes the recovery in the patients with acute leukemia.

【Key words】 radix sophorae flavescentis; acute leukemia; soluble intercellular adhesion molecule-1; soluble vascular cell adhesion molecule-1

急性白血病属于一种造血干细胞恶性克隆性疾病,主要发病机制为机体造血干细胞或祖细胞分化受阻,导致细胞增殖失

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81101647)。

作者简介:马玲娣,女,博士,副主任技师,研究方向为肿瘤与免疫。

控,在骨髓及其他造血组织中大量增殖,并累及其他组织和器官,对人类健康造成巨大危害。近年来研究发现,在众多白血病发生、发展相关因素中,细胞黏附因子所介导的作用对白血病的形成具有重要作用。黏附因子可通过促进异源细胞间的相互黏附,促进不同细胞间的相互作用,促进肿瘤的转移^[1-2]。苦参是我国传统中草药,具有清热燥湿功效,临床多用于热痢、便血、黄疸及皮肤妇科炎症等。近年来发现苦参及其有效成分苦参碱还有明显的抗肿瘤作用。有研究显示苦参能够有效抑制可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)和可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)水平的升高,促进患者康复^[3]。为分析苦参对急性白血病患者 sICAM-1、sVCAM-1 分子的表达水平影响,本研究收集 60 例急性白血病患者临床资料进行了分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2013 年 3 月至 2015 年 3 月收治的 60 例急性白血病患者,所有入选患者均符合急性白血病相关临床诊断标准^[2]。按照治疗方式的不同将患者分为常规化疗组和苦参治疗组,每组各 30 例。常规化疗组中男 17 例,女 13 例;年龄 22~74 岁,平均(34.63±1.34)岁;急性淋巴细胞白血病(ALL)16 例,急性非淋巴细胞白血病(ANLL)14 例。苦参治疗组中男 18 例,女 12 例;年龄 23~75 岁,平均(35.21±1.68)岁;ALL 18 例,ANLL 12 例。另选择同期本院健康体检人群 60 例为健康对照组,其中男 32 例,女 28 例;年龄 20~75 岁,平均(32.16±0.23)岁。三组患者的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 常规化疗组患者采用常规化疗方案。(1)ALL 采用 VCDP 治疗方案:从第 1 天开始静脉滴注长春新碱(VCR)2 mg/d;第 1~3 天静脉滴注柔红霉素(DRN)40 mg/d;第 1~3 天静脉滴注环磷酰胺(CTX)600 mg/d;第 1~7 天口服泼尼松(PDN)600 mg/d。(2)ANLL 采用 DA 方案:第 1~3 天静脉滴注 DRN 40 mg/d;第 1~7 天静脉滴注阿糖胞苷(ARA-C)200 mg/d。其中急性早幼粒细胞白血病利用全反式维 A 酸口服液进行治疗,60 mg/d。苦参治疗组在上述常规化疗基础上加用复方苦参注射液(山西振东制药股份有限公司)治疗,20 mL 注射液加入 200 mL 生理盐水中静脉滴注,每日 1 次,直至疗程结束,疗程为 3 周。健康对照组于体检时抽取静脉血进行

检测。

1.2.2 检测方法 各组患者检测前均空腹抽取静脉血 2 mL,离心后收集血清于-20℃冻存待测。酶联免疫吸附试验分析各组患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平,按照说明书描述进行实验操作。

1.3 评价指标 治疗效果评价指标分为完全缓解、部分缓解和未缓解。完全缓解为治疗后患者临床症状完全消失;部分缓解为治疗后患者临床症状部分消失;未缓解为治疗后患者临床症状均未消失。治疗有效率=(完全缓解患者例数+部分缓解患者例数)/患者总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析和分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验,两两比较采用 LSD 法;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 苦参治疗组患者中完全缓解 23 例、部分缓解 4 例,未缓解 3 例。常规化疗组患者中完全缓解 15 例、部分缓解 5 例,未缓解 10 例;两组患者治疗效果比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 各组治疗前后血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平变化比较 健康对照组血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平分别为(262.32±78.35)、(264.27±81.67)μg/L,急性白血病患者治疗前后血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后苦参治疗组及常规化疗组患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平与治疗前比较均有明显下降,苦参治疗组患者血清中 sICAM-1、sVCAM-1 水平下降程度明显高于常规化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	未缓解	有效率
苦参治疗组	30	23(76.67)	4(13.33)	3(10.00)	27(90.00)
常规化疗组	30	15(50.00)	5(16.67)	10(33.33)	20(67.67)
χ^2		9.186 6	0.261 4	9.623 6	8.297 9
<i>P</i>		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组治疗前后血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平变化比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	sICAM-1		sVCAM-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
苦参治疗组	30	417.20±87.16	296.68±99.20*	1 022.00±100.09	755.25±153.16*
常规化疗组	30	425.23±121.87	360.83±117.71*△	1 025.00±74.37	816.25±142.28*△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与苦参治疗组比较,△ $P<0.05$ 。

3 讨论

白血病是发病率较高的血液系统恶性肿瘤之一,随着联合化疗在临床中的应用,目前完全缓解率明显提高,但仍有部分患者对化疗产生耐药,这也是化疗失败的主要原因。长期以来国内外的研究者均致力于寻找白血病治疗的新型药物,以期提高白血病的临床疗效。细胞黏附分子的表达水平及与其相应受体的结合对白血病发生、发展具有重要作用。白血病细胞与

骨髓微环境基质细胞或细胞外基质的黏附是其增殖的重要基础。如白血病与微环境基质细胞或细胞外基质的黏附力改变,可进而改变白血病细胞生物学特性,促进白血病的发生^[4-5]。

sICAM-1、sVCAM-1 属于细胞黏附分子连蛋白家族和免疫球蛋白家族,其在正常骨髓细胞的表达构成细胞与细胞、细胞与基质相互识别与黏附的主要基础,并参与造血细胞的迁移、定位、增殖及分化等。如用特异性抗体阻断体外培养白血

病细胞表面细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的作用,可使细胞的迁移能力明显下降。白血病细胞黏附性的增强也是白血病细胞远处扩散及残留白血病细胞再次复发的重要原因^[6]。研究发现白血病患者血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平与白血病的转归密切相关,血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平显著升高,提示患者的预后不佳^[7-8]。因此,sICAM-1 和 sVCAM-1 的表达水平对白血病的转归及预后判断具有一定临床参考价值。

苦参是我国的一种传统中草药,其性苦、寒,具有清热燥湿、杀虫、利尿的功效。在干燥情况下可提取、分离出数十种药理活性成分,其中苦参碱是目前研究较多的一种生物碱。有研究显示,苦参碱对多种人肿瘤细胞增殖都具有明显抑制作用,可抑制细胞 DNA 合成和周期转换,诱导细胞早期凋亡等,被认为是一种较好的肿瘤诱导分化药物^[9-10]。临床研究发现,苦参注射液与临床化疗药物联用可有效逆转白血病细胞的耐药性,减少药物不良反应,缓解肿瘤疼痛,有效改善患者的生活质量^[11]。既往研究发现,苦参碱可抑制白血病细胞对多种炎性细胞因子的表达和分泌^[12],结合临床上苦参注射液广泛用于肝硬化、病毒性肝炎、皮肤及妇科炎症等的治疗,推测苦参碱的抗白血病作用可能与其免疫调节作用和抗炎性介质作用有关。

本研究结果显示急性白血病患者较健康对照者具有较高的血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平,差异有统计学意义($P<0.05$),单纯药物常规化疗或联用苦参注射液治疗均可明显降低患者血清中两种黏附分子的表达水平,其中苦参治疗组 sICAM-1、sVCAM-1 水平下降程度明显高于常规化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 sICAM-1、sVCAM-1 与白血病的发生具有一定相关性,常规化疗药物可有效降低白血病患者血清中这两种黏附分子的表达水平,sICAM-1、sVCAM-1 可以作为化疗疗效判断的参考指标。苦参则可协同增强上述化疗药物对 sICAM-1、sVCAM-1 水平的降低作用。从临床治疗效果比较发现,苦参治疗组治疗有效率为 90.00%,高于常规化疗组的 67.67%,差异有统计学意义($P<0.05$),也进一步验证了苦参在急性白血病中的治疗作用。

综上所述,临床联用苦参注射液可以通过降低急性白血病患者体内 sICAM-1、sVCAM-1 水平,改善常规化疗药物的临床疗效,抑制白血病的转归。

参考文献

[1] 朱飞跃,张卓,曹朝晖,等.黄芪对急性白血病患者血清黏

附分子水平影响的临床研究[J].现代生物医学进展,2007,7(3):384-386.

[2] 刘健,欧阳清.急性白血病患者血清乳酸脱氢酶和 α -羟丁酸脱氢酶测定的临床意义[J].检验医学与临床,2011,8(1):69-70.

[3] 崔中光,吴春梅,汪洪毅,等.多发性骨髓瘤病人 sICAM-1 检测及临床意义[J].青岛大学医学院学报,2009,15(6):104-105.

[4] 居小萍,彭敏,徐小平,等.急性白血病细胞黏附分子的表达[J].中华血液学杂志,2001,23(11):581-583.

[5] 刘廷析,刘秀芳,向建平,等.急性髓系白血病细胞侵袭能力与黏附分子表达关系探讨[J].中华血液学杂志,1997,18(1):29-32.

[6] Si MY,Fan ZC,Li YZ,et al. The prognostic significance of serum and cerebrospinal fluid MMP-9, CCL2 and sVCAM-1 in leukemia CNS metastasis[J]. J Neurooncol, 2015,122(2):229-244.

[7] 李学刚,侯丽君.复发性急性白血病患者血清和骨髓基质细胞培养上清液中血管细胞黏附分子-1 的变化[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(6):1101-1104.

[8] 吴凯,谢朝阳.急性髓细胞白血病患者血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平变化及临床应用[J].海南医学院学报,2008,14(4):322-326.

[9] Zhang S,Zhang Y,Zhuang Y,et al. Matrine induces apoptosis in human acute myeloid leukemia cells via the mitochondrial pathway and Akt inactivation[J]. PLoS One, 2012,7(10):e46853.

[10] Sun M,Cao H,Sun L,et al. Antitumor activities of kushen; literature review[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2012,26(17):1744-1778.

[11] 马悦,张启伟,王智民,等.复方苦参注射液研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(23):213-215.

[12] Zhang L,Zhang H,Zhu Z,et al. Matrine regulates immune functions to inhibit the proliferation of leukemic cells[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(4):5591-6000.

(收稿日期:2015-08-05 修回日期:2015-10-01)

(上接第 149 页)

[9] Zhang YG,Wu S,Xia Y,et al. Axin1 prevents Salmonella invasiveness and inflammatory response in intestinal epithelial cells[J]. PLoS One,2012,7(4):e34942.

[10] Raja SB,Murali MR,Devaraj H,et al. Differential expression of gastric MUC5AC in colonic epithelial cells; TFF3-wired IL1 beta/Akt crosstalk-induced mucosal immune response against Shigella dysenteriae infection[J]. J Cell Sci,2012,125(Pt 3):703-713.

[11] Jiang S,Zhu L,Tang H,et al. Apcl regulates WNT/beta-

catenin signaling through its redox functional domain in pancreatic cancer cells[J]. Int J Oncol,2015,47(2):610-620.

[12] Ding H,Keller KC,Martinez IK,et al. NO-beta-catenin crosstalk modulates primitive streak formation prior to embryonic stem cell osteogenic differentiation[J]. J Cell Sci 2012,125(Pt 22):5564-5577.

(收稿日期:2015-07-14 修回日期:2015-09-08)