

参考文献

[1] JECK W R, SHARPLESS N E. Detecting and characterizing circular RNAs[J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(5): 453-461.

[2] 陈玲玲, 冯珊珊, 范祖森, 等. 非编码 RNA 研究进展[J]. 中国科学(生命科学), 2019, 25(12): 1573-1605.

[3] 孙毓筱, 刘强, 徐畅. 环状 RNA 在肺癌中的作用及研究进展[J]. 生命科学, 2019, 32(10): 1004-1011.

[4] ZHAO F C, HAN Y R, LIU Z Z, et al. CircFADS2 regulates lung cancer cells proliferation and invasion via acting as a sponge of miR-498[J]. Biosci Rep, 2018, 38(4): 180570.

[5] SEBASTIAN M, MARVIN J, ANTIGONI E, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. Nature, 2013, 495(7441): 333-338.

[6] ZHANG Y, ZHANG X O, CHEN T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. Molecular Cell, 2013, 51(6): 792-806.

[7] FREDDIE B, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[8] 赵小龙, 金琦智, 尹树君, 等. 原发性肝癌的局部治疗进展[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(2): 231-234.

[9] IAN Y T, LU Y Q, RUI C, et al. Potential significance of circular RNA in human placental tissue for patients with preeclampsia[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(4): 1380-1390.

[10] HAN Y N, XIA S Q, ZHANG Y Y, et al. Circular RNAs; a novel type of biomarker and genetic tools in cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 64551-64563.

[11] LI T W, SHAO Y F, FU L Y, et al. Plasma circular RNA profiling of patients with gastric cancer and their droplet digital RT-PCR detection[J]. J Mol Med (Berl), 2018, 96(1): 85-96.

[12] DU W W, YANG W, LIU E B, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(6): 2846-2858.

[13] 周方, 宋宣. TSC22 基因在肝癌中的应用前景[J]. 肝脏, 2019, 24(12): 1473-1476.

[14] 陈林波, 李先鹏, 姜昊, 等. 肝癌相关基因的生物信息学分析及功能预测[J]. 温州医科大学学报, 2018, 48(11): 828-832.

[15] 白文莹, 高健, 钱程, 等. 肝癌相关差异表达基因的生物信息学分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(6): 435-439.

[16] BAE H J, NOH J H, KIM J K, et al. MicroRNA-29c functions as a tumor suppressor by direct targeting oncogenic SIRT1 in hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2014, 33(20): 2557-2567.

[17] 金丽艳, 金建华, 陆文斌, 等. miR-33b 和高迁移率族蛋白 A2(HMGA2)在食管鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(9): 1238-1242.

[18] 王慧玲. miR-33b 调控 Fli-1 抑制肝癌发生发展的分子机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.

(收稿日期: 2020-08-03 修回日期: 2021-01-06)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.10.033

促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗老年获得性纯红细胞再生障碍性贫血的疗效及相关机制

王丽丽, 韩明明[△]

河北省保定市第二中心医院检验科, 河北保定 072750

摘要:目的 探讨促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗老年获得性纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)的疗效及相关机制。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 4 月该院收治的老年获得性 PRCA 患者 80 例作为研究对象, 采用信封密封法随机分为对照组(给予环孢素 A 治疗)和研究组(给予促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗), 每组各 40 例。比较两组患者临床疗效、T 淋巴细胞亚群、可溶性 Fas 分子(sFas)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-2(IL-2)水平。结果 研究组患者治疗总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者治疗前 $CD4^{+}$ 、 $CD25^{+}$ 、 $CD4^{+}CD25^{+}$ 、 $CD4^{+}CD25^{+}/CD4^{+}$ 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后 sFas、TNF-α、IL-2 水平均较治疗前降低, 且研究组均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗老年获得性 PRCA 效果佳, 治疗有效率高, 能有效调节患者免疫功能, 改善造血障碍, 值得临床推广应用。

关键词:促红细胞生成素; 获得性纯红细胞再生障碍性贫血; 可溶性 Fas 分子; 肿瘤坏死因子-α; 白细胞介素-2

中图分类号: R556.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)10-1462-03

纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)是骨髓红细胞系选择性再生障碍所导致的一组少见综合征, 包括获

[△] 通信作者, E-mail: zuz1744@163.com。

本文引用格式: 王丽丽, 韩明明. 促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗老年获得性纯红细胞再生障碍性贫血的疗效及相关机制[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(10): 1462-1464.

得性及先天性两种类型。临床治疗一般以免疫抑制治疗为主,但该治疗方法在不同患者中的疗效不一^[1]。PRCA 主要发病机制为自身免疫耐受失调、细胞免疫功能持续异常、炎性反应等。可溶性 Fas 分子(sFas)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)、CD4⁺、CD25⁺是与 PRCA 发生相关的重要因子^[2-3]。T 淋巴细胞具有一定的免疫调节作用,可维持免疫平衡,当发生自身免疫性疾病时会出现 T 淋巴细胞的功能及数量异常^[4]。本研究探讨了促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗老年获得性 PRCA 的疗效,以及对炎症因子 sFas、TNF- α 、IL-2 和 T 淋巴细胞亚群水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 4 月本院收治的老年获得性 PRCA 患者 80 例作为研究对象,采用信封密封法随机分为对照组(给予环孢素 A 治疗)和研究组(给予促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗),每组各 40 例。对照组中男 27 例,女 13 例;年龄 60~75 岁,平均(67.54±6.43)岁;血红蛋白(Hb)42~80 g/L,平均(55.54±5.55)g/L;网织红细胞百分比 0.17%~0.65%,平均(0.25±0.03)%。研究组中男 28 例,女 12 例;年龄 61~76 岁,平均(68.63±6.53)岁;Hb 43~81 g/L,平均(55.66±5.38)g/L;网织红细胞百分比 0.16%~0.66%,平均(0.26±0.04)%。两组患者性别、年龄、Hb、网织红细胞百分比等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者及家属均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)年龄≥60 岁;(2)临床资料完整,治疗依从性较高;(3)符合获得性 PRCA 诊断标准^[5]。排除标准:(1)近 6 个月内使用过免疫抑制剂、皮质类固醇激素;(2)有心、肝、肺、肾等器官功能不全;(3)合并其他血液系统疾病;(4)合并其他具有贫血表现的疾病。

1.3 方法 对照组患者给予环孢素 A(福建科瑞药业有限公司,国药准字:H10930026)治疗,3~5 (kg·d),静脉滴注,连续治疗 10 d,随后改为口服,120~160 mg/d,并根据血清胆红素、肌酐水平及环孢素 A 血药浓度调整使用剂量,疗程为 6 个月。研究组患者给予促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗,环孢素 A 用法与对照组相同,促红细胞生成素(沈阳三生制药股份有限公司,国药准字:S20010001)80~120 U/kg,每周 2 次,皮下注射。每个月检测患者血细胞

比容(Hct)、Hb 水平,当 Hct 超过 33%或 Hb 超过 100 g/L 时,可减少促红细胞生成素剂量,维持剂量为 60 U/kg,疗程为 6 个月。

1.4 观察指标 (1)比较两组患者临床疗效,显效:贫血情况有较大好转,贫血症状消失,女性 Hb>100 g/L,男性 Hb>120 g/L,随访 3 个月无复发;有效:贫血情况逐渐好转,贫血症状改善,女性 Hb>100 g/L,男性 Hb>120 g/L,白细胞计数约为 3.5×10^9 /L,随访 3 个月后病情稳定或者无进一步恶化;无效:以上标准均未达到^[6]。总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数×100%。(2)比较两组治疗前 T 淋巴细胞亚群水平。采集空腹外周血 2 mL,EDTA 抗凝,采用美国 BD 公司生产的 FACS Calibur 流式细胞仪及配套试剂盒检测 CD4⁺、CD25⁺、CD4⁺CD25⁺、CD4⁺CD25⁺/CD4⁺。(3)比较两组患者治疗前后 sFas、TNF- α 、IL-2 水平。sFas、TNF- α 检测采用酶联免疫吸附试验,其检测水平以 A 值表示;IL-2 检测采用放射免疫分析法。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,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 两组患者临床疗效比较 研究组患者治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=7.988, P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	有效合计
对照组	40	15(37.5)	17(42.5)	8(20.0)	32(80.0)
研究组	40	22(55.0)	16(40.0)	2(5.0)	38(95.0)

2.2 两组患者治疗前 T 淋巴细胞亚群水平比较 研究组患者治疗前 CD4⁺、CD25⁺、CD4⁺CD25⁺、CD4⁺CD25⁺/CD4⁺水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 sFas、TNF- α 、IL-2 水平比较 两组患者治疗前 sFas、TNF- α 、IL-2 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后 sFas、TNF- α 、IL-2 水平均较治疗前降低,且研究组均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ (%)	CD25 ⁺ (%)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ (%)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ /CD4 ⁺
对照组	40	35.31±2.71	4.72±0.92	5.06±0.58	0.14±0.01
研究组	40	27.36±5.58	3.51±1.32	2.82±1.04	0.12±0.03
<i>t</i>		11.325	12.654	13.125	14.519
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组患者治疗前后 sFas、TNF-α、IL-2 水平比较(̄x±s)

组别	n	sFas(ng/mL)		TNF-α		IL-2(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	6.65±1.34	5.82±1.16*	216.36±46.59	147.98±34.12*	6.32±0.36	5.46±0.54*
研究组	40	6.68±1.94	5.13±1.27*	219.35±47.43	87.42±25.21*	6.35±0.42	5.12±0.97*
t		0.261	13.018	0.262	8.082	0.292	7.526
P		0.779	<0.001	0.792	<0.001	0.769	<0.001

注：与同组治疗前比较，* P<0.05。

3 讨 论

目前,获得性 PRCA 的发病机制尚未完全明确,但有研究显示其属于 CD4⁺ 功能亢进的免疫性疾病,且 T 淋巴细胞免疫表型、数量的变化都与其发病有关^[7-8]。获得性 PRCA 患者调节性 T 淋巴细胞(Treg)百分比与患者病情严重程度有一定关系,Treg 可抑制 CD4⁺ 的活性,导致其分泌的转化生长因子-β、IL-35、IL-10 水平均较低^[9-10]。

获得性 PRCA 患者 T 淋巴细胞免疫功能失衡,同时 IL-2、TNF-α 等造血调控因子的分泌不断增加,这些均可能与其发病相关^[11]。CD4⁺CD25⁺ 可通过免疫抑制作用抑制自身反应性 T 淋巴细胞的活化,维持免疫功能平衡。自身免疫性疾病中,如特发性血小板减少性紫癜、重症肌无力、系统性红斑狼疮、多发性硬化、1 型糖尿病等均存在 CD4⁺CD25⁺ 水平明显降低。获得性 PRCA 患者在发病初期 CD4⁺CD25⁺ 水平均有所下降,但在联合治疗后患者造血系统功能逐渐恢复,CD4⁺CD25⁺ 也不断接近正常水平^[12]。CD4⁺CD25⁺ 通过分泌免疫调节因子不断调节 T 淋巴细胞来控制自身的反应性,还可直接通过 T 淋巴细胞发挥作用^[10]。人体内 CD4⁺CD25⁺ 水平失衡后,其抑制 IL-2 的能力会有所下降,维持免疫耐受的作用也会下降,体内活化 T 淋巴细胞增殖,体液免疫亢进,最终引起 PRCA。本研究中,研究组患者治疗前 CD4⁺、CD25⁺、CD4⁺CD25⁺、CD4⁺CD25⁺/CD4⁺ 水平均低于对照组,提示老年获得性 PRCA 患者存在免疫功能异常。

研究组患者治疗总有效率高于对照组,提示促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗老年获得性 PRCA 的效果优于单独使用环孢素 A 治疗。sFas 是细胞表面的一种凋亡信号受体,能通过促进 Fas 分子聚合而诱导细胞凋亡,在 PRCA 患者中呈异常高表达;IL-2、TNF-α 是临床常见的炎症因子,当机体免疫功能失衡后,IL-2、TNF-α 表达上调,可抑制造血,参与粒-单系造血祖细胞生长,在 PRCA 的发生和发展中具有重要作用^[13]。本研究中两组患者治疗后 sFas、TNF-α、IL-2 水平均较治疗前降低,且研究组均低于对照组,提示促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗老年获得性 PRCA 能够改善患者的造血功能障碍,控制病情发展。

综上所述,老年获得性 PRCA 患者存在免疫功能失衡,促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗老年获得性 PRCA 效果佳,治疗有效率高,能有效调节患者免疫功能,改善造血障碍,值得临床推广应用。

参考文献

[1] NOBUHIKO N, SORANOBU N, TAKURO M, et al. Recovery of pure red cell aplasia following hematopoietic stem cell transplantation associated with IL-6 elevation caused by odontogenic infection[J]. Intern Med, 2018, 57(21):3175-3177.

[2] YAMANE T, KAWAKAMI T, SEKIGUCHI N, et al. STAT3 mutations and anemia with pure red cell aplasia are the distinctive features of T cell receptor gamma delta type large granular lymphocyte leukemia [J]. Blood, 2019, 134(1):1500-1506.

[3] 聂甜,江劲波,王跃,等.再生胶囊对再生障碍性贫血大鼠外周血 CD4⁺、CD25⁺ 调节性 T 细胞及细胞因子 IL-10、TGF-β1 的影响[J]. 中医药导报, 2018, 24(24):34-38.

[4] 朱琳,安利,王增胜,等.获得性纯红细胞再生障碍性贫血患者的 T 淋巴细胞亚群分析及疗效观察[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(4):319-324.

[5] TEOH P C, TAN D K S, COSTA J L D, et al. Acquired pure red-cell aplasia in adults[J]. Med J Aust, 1973, 2(8):373-376.

[6] 周晨晨,胡琦,侯文沛. CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞缺陷与再生障碍性贫血的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 7(20):2269-2271.

[7] 王英慧,赵晶,王雯欣,等.获得性纯红细胞再生障碍性贫血 10 例报告并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(4):554-556.

[8] 杨桢苗,石海菊,窦海川,等.尿毒症腹膜透析患者合并纯红细胞再生障碍性贫血 3 例治疗体会[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39(4):697-699.

[9] 王增胜,安利,木合塔拜尔,等.克隆性 TCR 基因重排在获得性纯红细胞再生障碍性贫血的意义[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(3):369-372.

[10] 张晶,张承英.抗 EPO 抗体特性、分类及其相关纯红细胞再生障碍性贫血的发病机制及诊治进展[J]. 武警医学, 2018, 29(12):69-72.

[11] 王玉洁,郭志勇,赖学莉.重组人促红细胞生成素诱发的纯红细胞再生障碍性贫血一例[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(3):85-87.

[12] 郑光毅,常晓东,高巍,等.罗沙司他联合免疫抑制剂治疗尿毒症合并纯红细胞再生障碍性贫血一例[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(1):57-58.

[13] 王玉娟,孙艳,石光,等.老年纯红细胞再生障碍性贫血的研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2018, 39(5):263-264.