个案与短篇

文章编号:1000-5404(2005)10-封2-01

急性白血病骨髓基质细胞表达SDF-1异常

Abnormal expression of SDF-1 in acute leukemic bone marrow stromal cells

杨文博,魏　立,孔佩艳,常　城,曾东风,彭贤贵,史占忠,刘　红,刘　林,陈幸华,王庆余　(第三军医大学新桥医院血液内科,重庆 400037)

白血病骨髓造血微环境异常对白血病细胞具有庇护及促增殖作用,其异常的持续存在可能是白血病细胞逃避药物杀伤形成微小残留病并增殖复发的根源[1,2]。基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)在白血病细胞的迁移定位、增殖及维持生存等方面发挥重要作用。为了解急性白血病患者骨髓微环境是否存在SDF-1异常及治疗后是否存在持续异常,我们检测了初诊及完全缓解的急性白血病患者骨髓基质细胞培养上清的SDF-1水平。

1　材料与方法

标本来源:15例骨髓标本取自我科,5例初诊急性白血病分别为ANLL-M_2 1例,ANLL-M_6 1例,ANLL-M_3 1例,ALL 2例;5例完全缓解急性白血病(完全缓解1年内)分别为ANLL-M_2(CR1)1例,ANLL-M_5(CR1)1例,ALL(CR1)2例,ALL(CR2)1例;5例正常人或无重大血液系统疾病者分别为正常2例,轻度缺铁性贫血2例,轻度脾亢1例。

主要仪器设备及试剂:二氧化碳培养箱(SHELD-M2300型美国)、酶标仪(Biol-Tiok公司,美国)、倒置显微镜(Olympus相差显微镜 日本)、超净工作台、台式低速离心机等。DMEM培养粉(Gibco公司),Ficoll淋巴细胞分离液(1.077 g/ml,上海试剂二厂),新生小牛血清(Hyclone公司,-20 ℃冻存),马血清(第三军医大学临床检验教研室,-20 ℃冻存),人SDF-1 ELISA免疫检测试剂盒(R&D公司)。

方法:骨髓基质细胞的分离、培养参照文献[2],待细胞铺满底壁约90%,收集已培养1周的上清-20 ℃冻存待检。ELISA法检测细胞培养上清SDF-1含量参照试剂盒说明书进行。实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以SPSS 10.0软件行 t 检验。

2　结果

初诊急性白血病(A组,$n=5$)、完全缓解急性白血病(B组,$n=5$)、正常人或无重大血液系统疾病(C组,$n=3$)骨髓基质细胞培养上清中SDF-1含量(pg/ml)分别为(2 941 ± 374)、(2 891 ± 305)、(1 583 ± 157),A、B组SDF-1水平比C组明显升高,统计学分析有显著性差异($P<0.05$, t 值分别为9.03和8.52),B组较A组SDF-1水平降低,但统计学分析无显著差异($P>0.05$, t 值为1.48)。

3　讨论

白血病情况下,由于白血病细胞恶性克隆的存在及细胞-细胞间[3]、细胞因子-细胞间的相互作用,骨髓造血微环境也存在异常。同时异常的造血微环境对白血病细胞又具有促进增殖、维持生存、庇护药物杀伤等作用。因而进一步探讨骨髓微环境的异常及通过改造或调控骨髓造血微环境来治疗急性白血病将成为一个新的治疗策略。

SDF-1是由基质细胞合成分泌的一种细胞因子,与受体CXCR4作用可促进白血病细胞的迁移及增殖生存,降低其对化疗药物的敏感性。在白血病情况下,骨髓基质细胞及其分泌的SDF-1是否存在异常及持续异常尚不清楚,为此我们分离培养了初诊急性白血病以及完全缓解急性白血病患者骨髓基质细胞,并检测了培养上清中SDF-1的含量。结果显示初诊急性白血病骨髓基质细胞分泌SDF-1升高,完全缓解后虽略有下降,但仍显著高于正常。说明急性白血病情况下骨髓造血微环境存在着骨髓基质细胞表达SDF-1的异常,并且在完全缓解后持续异常。其原因考虑可能为白血病细胞通过细胞间及细胞因子网络作用刺激骨髓基质细胞表达SDF-1增多,为白血病细胞的生存增殖提供了有利条件。急性白血病完全缓解后SDF-1表达持续升高,可能与存在骨髓微小残留白血病的恶性克隆有关。同时表达增多的SDF-1又可能对白血病细胞起到维持生存、促进增殖作用,参与骨髓微小残留病的形成与增殖,从而形成恶性循环。

我们的研究初步揭示了急性白血病骨髓基质细胞表达SDF-1增高并在完全缓解后(1年内)持续异常这一现象。为从阻抑骨髓基质细胞表达SDF-1入手,通过改造骨髓造血微环境探索消灭骨髓微小残留病的进一步研究提供了理论依据。

关键词:急性白血病;骨髓基质细胞;基质细胞衍生因子-1
中图法分类号:R733.710.2　　**文献标识码**:B

参考文献:

[1] Narendran A, Ganjavi H, Morson N, *et al*. Mutant p53 in bone marrow stromal cells increases VEGF expression and supports leukemia cell growth [J]. Exp Hematol, 2003, 31(8): 693-701.

[2] 孔佩艳, 郭朝华, 罗成基, 等. 放烧复合伤小鼠骨髓基质细胞对粒-巨噬系祖细胞生长的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 1999, 7(1): 65-68.

[3] Paraguassu Braga F H, Borojevic R, Bouzas L F, *et al*. Bone marrow stroma inhibits proliferation and apoptosis in leukemic cells through gap junction-mediated cell communication [J]. Cell Death Differ, 2003, 10(9): 1101-1108.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30170396)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30170396)
作者简介:杨文博(1971-),男,山东省潍坊市人,硕士研究生,主治医师,主要从事血液病方面的研究。电话:(023)68774609
通讯作者:孔佩艳,电话:(023)68774609
收稿日期:2004-09-02;**修回日期**:2005-01-07

(编辑　陈聪连)