[2] Jackson K A, Mi T, Goodell M A. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(25): 14 482—14 486.
[3] Friedenstein A J, Gorskaja J F, Kulagina N N. Fibroblast precursors in normal and irradicated mouse hematopoietic organs[J]. Exp Hematol, 1976, 4(5): 267—274.
[4] Kopen G C, Prockop D J, Phinney D G. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(19): 10 711—10 716.
[5] Pereira R F, Halford K W, O'Hara M D. *et al*. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice[J]. Proc Nat Acad of Sci, USA, 1995, 92(11): 4 857—4 861.
[6] Kadiyala S, Young R G, Thiede M A, *et al* Culture expanded canine mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential in vivo and in vitro [J]. Cell Transplant, 1997, 6(2): 125—134.
[7] Bruder S P, Kurth A A, Shea M, *et al* Bone regeneration by implantation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells[J]. J Orthop Res, 1998, 16(2): 155—162.
[8] Awad H A, Butler D L, Boivin G P, *et al*. Autologous mesenchymal stem cell-mediated repair of tendon[J]. Tissue Eng, 1999, 5(3): 267—277.
[9] Horwitz E M, Prockop D J, Fitzpatrick L A, *et al*. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta[J]. Nat Med, 1999, 5(3): 309—313.

(编辑 谢义霞)

文章编号: 1000-5404(2002)02-0061-01

# 个案与短篇

# 全血有形成份减少与感染关系的临床分析

# Clinical analysis of the relation between all hemogram reduction in ahole blood and infection

王 劲, 张 荷, 洪 林, 许利民 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所血液内科, 重庆 400042)

全血有形成份减少包括外周血液中白细胞、红细胞、血小板低于正常, 常见于急性白血病、再障、恶性组织细胞病等; 部分非血液系疾病如结缔组织病、感染等在病程中亦可出现, 导致误诊, 其机制不清。1988—2000年收治了19名因感染致全血有形成份降低患者, 其临床特点如下。

## 1 临床资料

病例: 男性7名, 女性12名, 年龄15~51岁, 平均36.4岁, 中位年龄33岁。

临床症状: 发热16/19; 头昏、乏力10/19; 出血2/19。

辅助检查: 经血培养、骨髓穿刺、骨髓培养、外斐氏、肥大氏反应等诊断伤寒8例, 结核7例(其中血源播散型1例、双肺浸润型3例、粟粒型2例, 结核性腹膜炎1例), 败血症3例(其中血培养2例为金黄色葡萄球菌感染、1例为肺炎双球菌感染); 亚急性感染性心内膜炎1例。

8例结核患者粒系形态比例大致正常, 浆内可见颗粒增多, 单核细胞比例增高, NAP(碱性磷酸酶)积分正常; 伤寒患者粒系虽增生, 但杆状及分叶核粒细胞成熟受阻, 胞浆颗粒增多有空泡, 核质疏松, 红系增生活跃或下降, 胞浆量减少, 核分叶呈现花瓣型, 巨核细胞可见核分叶、破碎改变, 有吞噬型网状细胞; 败血症患者中性晚幼粒、杆状粒细胞比例增高, 分叶粒细胞比例下降, 浆内有空泡及中毒样颗粒, NAP积分明显增高, 阳性率100%。

治疗: 主要行抗痨、抗感染及输成分血等支持治疗。部分骨髓增生重度低下者予造血生长因子如G-CSF治疗, 除1例结核、1例败血症患者因病情过重而死亡外, 其余病人血象恢复。

## 2 讨论

各类感染引起全血有形成份减少程度不一, 有以下特点: 多为中青年; 主要为伤寒及结核; 以发热及贫血为主症; 骨髓象并无三系同时增生重度减低等再障样改变, 亦不考虑造血功能停滞[1]。

结核病血象表现多为粒细胞的轻度增多或降低, 病程较长者有轻度贫血[2]。7例结核病均系"重症结核", 其中1例三系重度低下, 有皮肤、齿龈出血, 骨髓中少数有形态的改变; 单核细胞的增多提示结核的程度较重, 结核菌毒素大量释放。血象改变机制可能与以下因素有关: ①骨髓受毒性作用, 粒细胞储备功能下降; ②细胞生长及释放功能受抑, 尤其结核以渗出坏死改变为主时, 机体免疫力下降, 不能形成肉芽肿类的增生性病变, 临床称之为"无效反应性结核病", 常见于重症结核, 此类型可伴发全血细胞下降, 甚至可发展为骨髓纤维化, 再障[3], 发病原理与结核毒素直接作用有关, 治疗效果欠佳。伤寒以发热及白细胞减少为主要表现, 与内毒素作用有关[4], 其中6例白细胞呈中重度降低, 1例全血极重度降低, 骨髓象中表现出机体的应激反应, 网状细胞增生, 三系均有中毒样改变, 说明毒素作用较重, 而感染同时可引起粒系的成熟受阻, 多种因素作用下, 造成全血象降低。细菌性感染一般为粒细胞的炎症性增高, NAP积分及阳性率均增高。其反应常取决于细菌毒力、感染范围及患者反应能力。败血症可致中性粒细胞连续消耗性减少, 核象左移, 血中出现中、晚幼粒细胞, 提示骨髓粒细胞贮存耗竭和预后不良, 当粒细胞消耗超过骨髓生成能力时, 血象反而减低, 但这并不说明感染程度减轻。3例败血症病人, 粒系重度降低, 中度的贫血和血小板减少, 骨髓象示粒系成熟受阻, 中毒样改变, NAP积分增高, 提示感染严重。感染性心内膜炎有进行

(下转65页)

作者简介: 王 劲(1968—), 男, 四川省内江市人, 博士研究生, 主治医师, 讲师, 主要从事血液病诊治及干细胞方面的研究, 发表论文10篇。电话: (023)68752355

收稿日期: 2000-02-29; 修回日期: 2001-10-22

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

由基清除能力及一定的抗辐射致突、致癌作用, 适当浓度 Genistein 预处理可减轻 DNA 因紫外氧化受损, 抑制 c-fos、c-Jun 等原癌基因表达[1,2,9]。但 1997 年 Van 等报道了在 X 线照射后的肝细胞瘤细胞 H35 中加入 Genistein, 可使照射致死效果大幅提高的现象, 并推测系 Genistein 抑制了 topoisonerase Ⅱ酶活性, 减少了辐射损伤 DNA 的修复和复制所致[6]。Van 与其他学者的结果之间似乎有些矛盾, 但并未引起足够重视, Genistein 与辐射联合究竟什么情况下保护细胞免遭氧化损伤, 什么情况下起杀伤作用, 至今未见系统报道。基于临床 ER+乳腺癌占 60%以上, 本实验中, 我们选择 ER+乳腺癌细胞 MCF-7 为研究对象, 利用细胞计数及 $^{3}$H-TdR 掺入法对照前、照后不同浓度 Genistein 给药结合 γ 射线 18Gy 一次性照射的体外抑瘤效果进行了一系列对比, 结果证实: Genistein 照后给药抑制 MCF-7 细胞 DNA 合成与细胞增殖的作用远大于等剂量照前给药、单纯照射及单纯给药。但照前给药组与单纯照射、单纯给药组间差别不显著。因而我们初步认为: Genistein 照后给药与 γ 射线照射可能具有协同效应。

通过 FCM 分析我们进一步发现: ①γ 射线 18Gy 一次性照射主要引起 MCF-7 细胞 $G_1$ 期阻滞, 较低浓度(20 ~ 50 μmol/L)Genistein 单纯给药可导致 $G_1$、$G_2$/M 期细胞同时增多, 较高浓度(100 μmol/L 以上)时则主要引起 $G_2$/M 期阻滞, 并诱发细胞凋亡; ②与照前给药组和单纯照射组相比, 照后 24 ~ 48 h, Genistein 照后给药组的 $G_1$ 期细胞比例更低, 引起的 $G_2$/M 周期阻滞更明显, 而诱发细胞凋亡作用也更强, 与药物抑瘤效果直接相关。提示这可能也是照后给药显著提高照射抑瘤效果的分子机制之一。关于 Genistein 照前、照后给药为何在影响 MCF-7 细胞周期分布上出现差别的原因, 我们认为客观上与照前给药是在 $G_2$/M 期阻滞基础上发生 $G_1$ 期阻滞, 而照后给药为先 $G_1$ 期阻滞后 $G_2$/M 期阻滞有关。

综上所述, Genistein 照后给药在离体实验中可显著提高照射抑瘤效果, 并对造血细胞有着突出的安全低毒的优点。与目前临床常用的肿瘤化疗药物如环磷酰胺、顺铂等比较, 虽然抑瘤作用较弱, 但其毒副作用远低于上述药物, 且作用途径广泛, 理论上可对所有肿瘤起作用, 不易产生耐药性[9], 故可能有着良好的开发应用前景。我们推测: Genistein 照后给药可能与放射有协同效应, 作用机制部分与照后给药引起了显著的 $G_2$/M 期抑制及细胞凋亡有关。当然, 由于体内影响因素众多, 非单纯体外实验所能代替, 此推测尚待动物实验的进一步证实。

参考文献:


[1] Wei H, Cai Q, Rahn R O, *et al*. Inhibition of UV light and Fenton reaction-induced oxidative DNA damage by the soybean isoflavone genistein[J]. Carcinogenesis, 1996, 17(1): 73－77.

[2] Wang Y, E Y, Zhang X, *et al*. Inhibition of ultraviolet B(UVB)-induced c-fos and c-jun expression in vivo by a tyrosine kinase inhibitor genistein [J]. Carcinogenesis, 1998, 19(4): 649－654.

[3] Van Rijn J, van den Berg J. Flavonoids as enhancers of x-ray-induced cell damage in hepatoma cells[J]. Clin Cancer Res, 1997, 3(10): 1 775－1 785.

[4] 罗成基, 裴雪涛, 主编. 造血微环境－基础与临床[M]. 北京: 世界医药出版社, 2001. 448－502.

[5] 司徒镇强, 吴军正, 主编. 细胞培养[M]. 西安: 世界图书出版社, 1996. 193－194.

[6] Shao Z M, Wu J, Shen Z Z, *et al*. Genistein exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells[J]. Cancer Research, 1998, 58(1): 4 851－4 859.

[7] Joanne N, Brahmchetna S, Mahbubur B, *et al*. Genistein-induced upregulation of p21waf1, downregulation of cyclin B, and induction of apoptosis in prostate calls[J]. Nutrition And Cancer, 1998, 32(2): 123－131.

[8] 杨峥嵘, 粟永萍. Genistein 与肿瘤防治[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(s6): 17－19.

[9] Constantinou A I, Krygier A E, Mehta R R. Genistein induces maturation of human cancer cells and prevents tumor growth in nude mice[J]. Am J Clin Nutr, 1998, 68(6 Super1): s1 426－s1 430.

[10] Kaufmann W K. Human topoisomerase Ⅱ function, tyrosine phosphorylation and cycle checkpoints[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1998, 217(3): 327－334.


(编辑　潘式文)

(上接 61 页)

性贫血, 严重时三系亦同时降低, 与感染时的毒性作用有关, 同时, 粒细胞可能对血管壁具有粒附亲和性, 造成粒细胞的外源性减少。

综上, 感染患者的全血有形成份降低, 以较重的结核及伤寒多见, 其发病原因与结核菌素及伤寒杆菌的内毒素作用于骨髓造血细胞或微环境, 造成骨髓造血功能受毒性抑制。重症败血症由于粒细胞耗竭、细菌毒素作用使血象下降, 但 NAP 的高积分及粒细胞的中毒样改变仍提示严重感染, 且红系及巨核系的改变亦提示骨髓功能受损。

关键词: 全血有形成份; 感染; 结核; 伤寒; 败血症

中图法分类号: R552　　文献标识码: B

参考文献:


[1] 宋文秀, 周振业, 主编. 贫血基础与临床[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1994. 90－91.

[2] Krantz S B. Pathogenesis and treatmeat of the anemia of chronic disease [J]. Am J Med Sci, 1994, 307(5): 353.

[3] 戴自英, 陈灏珠, 丁训杰, 主编. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 127.

[4] 宋文秀, 陈宗铠, 王晓明, 等. 发热、贫血、外周血出现原始及幼稚粒细胞[J]. 中华血液学杂志, 1998, 2(19): 105－106.

[5] 丁训杰, 沈　迪, 林宝爵, 等. 主编. 实用血液病学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1992. 419－420.


(编辑　刘　鹏)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net