DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.04.013

所用细菌DNA均为经解链处理的单链片段,动物模型均经D-氨基半乳糖敏化,这与自然的细菌感染存在很大差距,且细菌DNA与失控性炎症反应综合征的发生是否有关尚无确切的证据。我们认为,在感染过程中细菌DNA的释放、降解更可能首先是以双链的形式,但尚无这方面的研究报道。

本实验以双链大肠杆菌DNA静脉注射小鼠,观察进入血液的细菌双链DNA对小鼠的作用。结果显示双链*E.coli* DNA可致小鼠死亡,有明显的量效关系;^{60}Co辐照处理对双链*E.coli* DNA的小鼠致死作用无明显影响,表明小鼠死亡并非由DNA中残存的内毒素所致;*E.coli* DNA经DNase Ⅰ处理后作用消失,且注射DNA抽提流程有机残留物的D-氨基半乳糖敏化动物模型组未见小鼠死亡,表明小鼠死亡也不是由DNA抽提过程中残存的有机物毒性引起,而是仅由双链*E.coli* DNA所致,并强烈提示细菌DNA参与了失控性炎症反应综合征的发生。小鼠对小牛胸腺DNA无反应(0/10),与以往关于细菌DNA与真核细胞DNA在免疫活性方面的差别的报道一致[3],提示真核细胞有可能通过识别细菌DNA序列的特点,判断是否存在细菌的侵入并作出反应。

细菌DNA参与了诱导炎症反应,为我们对感染病理生理的理解展现了一个新的视野。但在细菌感染的过程中,细菌DNA的释放、活化、降解的确切方式如何,在自然感染条件下细菌DNA量是否能达到激发炎症反应的水平,细菌DNA与其它炎症因素如内毒素的相互作用形式如何等问题仍有待进一步研究。对这些问题的解决将有助于人们对细菌感染的病理机制的全面理解,并为细菌感染的诊断及治疗提供新的策略。

参考文献:

[1] Glauser M P, Zanetti G, Baumgartner J D, *et al*. Sepsis shock: pathogenesis[J]. Lancet, 1991, 338(8 769): 732-736.
[2] 郑 江,袁建成,周 红,等.杀菌性/通透性增加蛋白(BPI)模拟肽小鼠体内拮抗内毒素的研究[J].第三军医大学学报,1998,20(16):520-523.
[3] Krieg A M, Yi A K, Maston S, *et al*. CPG motifs in bacterial DNA trigger directly B-cell activation[J]. Nature, 1995, 374(6 522): 546-549.
[4] Sparawasser T, Miethke T, Lipford G B, *et al*. Bacterial DNA causes septic shock[J]. Nature, 1997, 386(6 623): 336-337.
[5] Sparawasser T, Miethke T, Lipford G B, *et al*. Macrophage sense pathogens *via* DNA motifs: induction of tumor necrosis factor-alpha-mediated shock[J]. Eur J Immunol, 1997, 27(7): 1 671-1 679.
[6] 奥斯特 F,布伦特 R,金斯顿 R E,等编.颜子颖,王 海译.精编分子生物学实验指南[M].北京:科技出版社,1998.29-35.
[7] Schwartz D A, Quinn T J, Thorne P S. CPG motifs in bacterial DNA cause inflammation in the lower respiratory track[J]. J Clin Invest, 1997, 100(1): 68-73.

(编辑 陈聪连)

文章编号:1000-5404(2001)04-0397-01

经验与短篇

叶酸改善促红细胞生成素对肾性贫血疗效的观察

Observation on the therapeutic effect of erythropoietin with folic acid supplement on nephrotic anemia

阎振成,朱妙珍,张建国,王惠民 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所肾内科,重庆 400042)

贫血是慢性肾衰的主要临床表现之一,现研究认为肾性贫血主要是由促红细胞生成素相对或绝对不足引起的。1986年Winearl等[1]首先使用促红细胞生成素(EPO)治疗肾性贫血取得较好的疗效,现临床上广泛使用。但仍有应用EPO疗效不佳者,但原因不明。如何提高EPO的疗效,是当务之急解决的问题。我们观察叶酸对EPO疗效的改善作用,现报告如下。

1 材料与方法

研究对象:均为我院住院治疗的终末期肾病患者75例,应用EPO治疗3~24月,治疗前血红蛋白均低于90 g/L,2周内未接受输血。均除外感染、甲旁亢、骨髓病变、铝中毒、铁缺乏、慢性失血等影响因素。

用药方法:75例终末期肾病患者,予利血宝50~150 U/kg皮下注射,2~3次/周,治疗期间根据临床及实验室检查结果,补充铁、阿法D_3,疗效不佳者作为实验组,予叶酸10 mg/d,有效者作为对照组。如若补充叶酸后仍无效,行骨髓活检。

观察指标:用药后每月查血红蛋白、HCT、MCV、铁蛋白、血清铁,用药前用放射免疫分析法测定叶酸、VitB_{12}水平。

疗效判定标准:疗效判定标准分为有效和无效,有效:治疗3月后,HCT较治疗前升高>5%,Hb升高>15 g/L以上者;无效:治疗后上述两项低于标准者。

统计学处理:所有数据均以$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验。

2 结果

EPO治疗前后HCT、Hb的变化:75例经EPO治疗后54例有效,作为对照组。21例患者效果不佳,作为实验组,两组治疗后差异明显($P<0.01$)。

实验组除继续使用EPO外,加服叶酸后Hb、HCT、MCV的变化:加服叶酸后,15例患者HCT由(0.20±0.042)升至(0.31±0.041),Hb由(61±3.3)g/L升至(89±4.5)g/L($P<0.01$);MCV由单纯EPO治疗前(86.6±4.5)fl明显增加至(95.1±2.0)

(下转400页)

作者简介:阎振成(1966-),男,河北省张家口市人,硕士,主治医师,主要从事肾小球疾病的发病机制方面的研究,发表论文10余篇。电话:(023)68757446

收稿日期:2000-03-20;修回日期:2000-09-11

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

质细胞分布区未见梗死，这与 Kato 等[8]报道的完全活化的小胶质细胞有杀伤神经元效应，而中等活化的小胶质细胞则没有杀伤神经元效应的结论是一致的。本实验的另一个发现是慢性脑灌注不足后小胶质细胞 MHC 抗原表达上调，在对照组，无 MHC Ⅰ、Ⅱ抗原阳性的小胶质细胞出现。而慢性脑灌注不足后小胶质细胞 MHC 抗原表达明显上调。MHC 抗原的表达提示脑内免疫应答水平的提高，是 T 细胞参与脑内免疫应答的基础。

3.2 慢性脑灌注不足后脑的病理改变

本实验发现，持久缺血 2 个月后，皮层和海马神经元出现缺血性固缩、退变，4 个月后这种变性更为明显。持久缺血 2 个月后，白质内出现散在的神经纤维及髓鞘的溃变，神经毡内出现软化灶，缺血 4 个月后这种溃变加重，神经毡内软化灶增多。可以认为这些损害源于慢性缺血效应。另一种发现是，胶质细胞增生，形成增生小结，缺血 2～4 月明显加重，考虑这是一种代偿作用。一方面形成胶质疤痕，填充神经细胞丢失的空间；另一方面增生的胶质细胞对存活的神经元起支持营养作用。

3.3 慢性脑灌注不足后脑的病理改变和免疫细胞活化的关系

免疫炎症反应是脑缺血级联反应的一环。白细胞从血中迁移至脑实质及小胶质细胞的激活是脑缺血免疫炎症反应的最重要的两个过程。本实验发现大鼠持久性双侧颈总动脉结扎诱导的慢性脑灌注不足脑内相应的缺血区出现的小胶质细胞的激活；组织损伤重的区域，小胶质细胞高度活化，形态多样；组织损伤轻的区域，小胶质细胞部分活化，多呈高分枝状。随着缺血的演进，小胶质细胞在皮层和白质处的活化渐进增多，在海马的活动减少。提示慢性脑灌注不足后免疫细胞，尤其是小胶质细胞在脑白质损害中起重要作用。

3.4 慢性脑灌注不足药物干预治疗

CsA 作为一种免疫抑制剂，被广泛用于自身免疫疾病的治疗，疗效肯定。但先前少用于脑缺血的防治。本实验发现，经 CsA 治疗后免疫细胞的活动明显减弱，表达 MHC 抗原的小胶质细胞数量大大减少，活化程度减低。同时，病理改变较未治疗组明显减轻，仅见个别的神经元固缩、退变，出现小的梗死灶，白质损害轻，胶质细胞增生小结减少。提示，免疫抑制剂 CsA 可减轻慢性脑灌注不足后脑内免疫细胞的活化，防止由这些免疫细胞活化而诱发的脑损害。

参考文献：

[1] Morioka T, Kalehua A N, Streit W J. The microglia reaction in the rat dorsal hippocampus following transient forebrain ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1991, 11(3): 966－973.

[2] Giulian D. Ameboid microglia as effectors of inflammation in the central nervous system[J]. J Neurosci Res, 1987, 18(1): 155－171.

[3] Streit W J. Microglia-neuronal interactions[J]. J Chem Neuroanat, 1993, 6(1): 161－266.

[4] 李露斯，刘之荣，肖桃元. 大鼠慢性脑血流灌注不足脑的病理组织学和超微结构变化[J]. 第三军医大学学报，1999, 21(11): 805－807.

[5] Gehrmann J, Matsumoto Y, Kreutzberg G W. Microglia: intrinsic immunoeffector cell of the brain[J]. Brain Res Brain Res Rev, 1995, 20(3): 269－287.

[6] Morioka T, Kalehua A N, Streit W J. Progressive expression of immunomolecules on microglial cells in rat dorsal hippocampus following transient forebrain ischemia[J]. Acta Neuropathol Berl, 1992, 83(2): 149－157.

[7] Gehrmann J, Banati R B, Wiessner C, *et al*. Reactive microglia in cerebral ischemia: an early mediator of tissue damage[J]? Neuropathol Appl Neurobiol, 1995, 21(4): 277－289.

[8] Kato H, Kogure K, Araki T, *et al*. Astroglial and microglial reactions in the gerbil hippocampus with induced ischemia tolerance[J]. Brain Res, 1994, 664(1-2): 69－76.

[9] Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia[J]. Brain Res, 1994, 653(2): 231－236.

（编辑 薛国文）

（上接 397 页）

fl（$P<0.01$），加服叶酸后恢复正常（90.8±2.5）fl；6 例无效者 HCT、Hb 较加叶酸前稍上升，但差异无显著性（$P>0.05$），MCV 无明显变化（$P>0.05$）；6 例骨髓穿刺示增生不良 4 例，增生活跃 2 例，未见明确血液系统疾病。

治疗前叶酸、$VitB_{12}$水平，利用放免法测定的治疗前叶酸、$VitB_{12}$水平均在正常范围。

3 讨论

EPO 治疗肾性贫血尽管取得了较好的疗效，但影响 EPO 疗效的因素很多，已知的如感染、铁缺乏、甲状旁腺功能亢进等现已受到足够重视[2]。那么，补充叶酸的疗效和补充的临床和实验室指征有待探讨。我们在治疗前检测所有患者叶酸的水平均在正常范围，但在 EPO 治疗无效者中，补充叶酸后，大多数病人 Hb、HCT 较前明显改善，往往是那些 MCV 增大者疗效明显，尽管铁过多可导致 MCV 增加，但我们检测血清铁、铁蛋白均正常，且补充叶酸后 MCV 恢复正常，因而排除铁过剩引起的 MCV 改变。根据我们的临床研究，当 EPO 治疗期间存在疗效不佳时和 MCV 增大时，高水平的叶酸是必需的，补充叶酸可改善 EPO 的疗效，有效率提高 20%。在我们临床观察中，仍有部分疗效欠佳，骨髓检查未见明显异常，可能与肾性贫血时 EPO 受体异常有关[3]，说明影响 EPO 疗效的因素仍需探讨。

关键词：叶酸；促红细胞生成素；肾性贫血
中图法分类号：R692.063 文献标识码：B

参考文献：

[1] Winearls C G, Oliver D O, Pippard M J, *et al*. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis[J]. Lancet, 1986, 2(8 517): 1 175－1 178.

[2] Erslev A J, Besarab A. The rate and control of baseline red cell production in hematologically stable patients with uremia[J]. J Lab Clin Med, 1995, 126(1): 283－286.

[3] 吕秋军，叶棋浓，温利清. 慢性肾功能衰竭对大鼠红细胞生成素受体基因表达的影响[J]. 中华肾脏病杂志，1999, 15(1): 21－23.

（编辑 陈聪连）

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