DOI: 10.16016/j.1000-5404.1996.05.036

文结果提示肌注国产 ARA-AMP取得了国内学者相似疗效,且大大降低了毒副作用,为扩大临床应用提供了机会。

乙型病毒性肝炎慢性化除 HBV 持续复制外,机体免疫功能异常也是重要原因。因此联合抗病毒药物和免疫调节剂在理论上可能增强抗病毒作用,临床上可能作为抗乙型病毒型性肝炎的重要治疗方法。国内学者[2,3]报道联合 ARA-AMP和胸腺肽治疗慢性乙型病毒性肝炎取得较好效果。本文结果也提示联合 ARA-AMP和胸腺肽肌注治疗慢性乙型病毒性肝炎取得了一定的效果。有关 ARA-AMP和胸腺肽联合应用的作用机理有待进一步探讨。

关键词 单磷酸阿糖腺苷;胸腺肽;肌注治疗;慢性乙型肝炎
中图法分类号 R512.6205

参考文献

1 仉洪田,李承美,马翠萍等.阿糖腺苷单磷酸治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.中华内科杂志,1990;29(2):191
2 仉洪田,马翠萍,任文伟等.单磷酸阿糖腺苷合用免疫调节剂治疗慢性乙型肝炎.中华医学杂志,1993;73(5):492
3 张平清,张洪乐,仉洪田等.单磷酸阿糖腺苷联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎临床观察.中华内科杂志,1993;32(2):179

(收稿:1995-12-27;修回:1996-09-16)
(编辑 刘 鹏)

常规剂量化疗和 G-CSF对外周血造血细胞的动员作用观察

Observation on the mobilization of peripheral stem/progenitor cells induced by routine-dose chemotherapy and combination of routine-dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor

戴光熙* 张一军 张林生 周成康 (第三军医大学附属西南医院血液内科)重庆,630038

应用外周血造血细胞(PSC)移植治疗白血病及其它恶性肿瘤已受到血液学界广泛关注,对 PSC动员剂选择及应用成为近年来的研究热点之一。本研究采用混合脐血浆、甲基纤维素体外细胞培养技术,观察常规剂量化疗和常规剂量粒细胞集落刺激因子(G-CSF)对 PSC的动员作用,力求寻找符合我国国情,有较好的效果及适合临床应用的动员方案,为外周血造血细胞移植提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 标本

1.1.1 骨髓 正常骨髓标本5例。

1.1.2 外周血 本院住院病人15例,经临床、实验室检查,按张之南《血液病诊断及疗效标准》确诊急性白血病9例,恶性淋巴瘤(II + III期)5例和多发性骨髓瘤1例,其中男性8例,女性7例,中位数年龄39岁。按半随机原则及根据临床实际情况,将病人分为常规化疗组10例,常规化疗+ G-CSF组5例,常规化疗方案为三尖杉酯碱(H)、阿克拉霉素(ACR)和吡喃阿霉素(THP)为主 HOA ACROA或 ACRCOP和 THPOA或 THP-COP方案。G-CSF为日产惠尔血 150 μg/d×(3~5) d,化疗结束后第2天开始应用,受试病人在化疗开始前(0期)、化疗开始后10 d(I 期)和化疗开始后20 d(II 期)分别采肝素抗凝静脉血4 ml备检,同时进行外周血单核细胞计数,记录化疗后外周血白细胞数变化情况。

1.2 方法

造血细胞集落培养参考 Messner[1]和李梅生[2]的方法进行改良。基本培养体系在 IMDM培养液中含:去血小板混合脐血乐30%、2.2%甲基纤维素40%、2-巯基乙醇 5×10^{-5} mol/L、3% L-谷氨酰胺1%和(1~4)$\times10^{6}$/ml细胞悬液10%。在3个35 mm直径玻璃培养皿加入培养体系1 ml,待其铺平后即置37℃ 5% CO_2全湿孵育。培养14 d后,在倒置显微镜下计数粒-巨噬细胞集落形成单位(CFU-GM),再根据加入的细胞悬液浓度算出产率=集落数/1×10^{5}。

1.3 统计学分析

以II 期是0期的 CFU-GM 增值倍数(FIN)为计量资料,两组资料比较用 t 或 t' 检验,相关分析为直线相关分析。

2 结果

2.1 CFU-GM 产率($\bar{x}\pm s$ /1×10^{5})

正常骨髓为55.70±7.88 外周血0期1.64±0.66 I 期4.92±1.03 FIN 3.83±1.15 II 期7.42±2.13 FIN 5.65±1.38 III期的产率、FIN显著高于I 期的($P<0.01$)。

* 基金班学员,北京军区264医院血液内科 太原市,030000

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

2.2　三种化疗药物为主方案 CFU-GM FIN比较

H ACR THP为主方案 CFU-GM FIN分别为 5.35± 1.61 6.22± 2.05和 5.20± 1.05,三者之间差异无显著性($P > 0.05$)。

2.3　高、低年龄组 CFU-GM FIN比较

大于 50岁年龄组 FIN为 4.60± 1.19,小于 50岁年龄组 FIN为 6.35± 1.21,两者比较差异显著($P < 0.02$),说明年龄越大者,PSC动员效果较差。

2.4　单用化疗组与化疗+ G-CSF组 FIN比较

单用化疗组 FIN为 4.32± 1.22,化疗+ G-CSF组 FIN为 8.40± 1.96,两者比较差异有显著性($P < 0.01$),显示 G-CSF在 PSC动员中与化疗药物有协同作用。

2.5　Ⅱ期外周血单核细胞绝对值与 CFU-GM产率关系

两者有明显正相关关系, $r = 0.9487$($P < 0.001$),说明化疗后外周血单核细胞数量可作为表示 PSC水平的参考指标。

2.6　化疗后外周血白细胞下降的最低值与 CFU-GM FIN的关系

两者有明显的负相关关系 $r = -0.6629$($P < 0.01$),提示化疗后外周血白细胞下降明显者,PSC动员量较多。

3　讨论

造血细胞的体外培养是目前判断 PSC动员效果的主要方法之一。在本研究中,我们采用混合脐血浆、甲基纤维素体系进行外周血 CFU-GM培养,这种方法用于 CFU-GM国内尚无报道,应用正常人骨髓细胞 CFU-GM作为本方法实用性鉴定,其产率与国内外报道的相近似。应用于 PSC培养,0期为 1.64± 0.66/1× 10^5与一般报道 0~ 10/1× 10^5一致,说明本方法所做 CFU-GM符合一般规律,可以成功地用于 PSC CFU-GM测定。

化疗药物可以引起 PSC动员的机理目前不十分清楚,但化疗药物可以引起 PSC动员的现象是经过许多研究所证实的。国外报道单用大剂量环磷酰胺 7 g/m^2,可使 CFU-GM产率峰值达 34 FIN[3]。单用大剂量 VP-16可使 CFU-GM产率峰值达 7.4 FIN[4]。但这种大剂量化疗国人的一般情况和在一般医院条件下很难达到,是否目前国内常用的化疗药物,常规剂量下亦能产生 PSC动员效果,这是本研究的主要目的。本研究结果表明,常用化疗药物在常规剂量下,亦能产生一定的 PSC动员效果,能提高 3~ 6 CFU-GM FIN。本研究所做Ⅰ期和Ⅱ期 CFU-GM FIN比较显示化疗后 20 d FIN显著高于化疗后 10 d的,与国外报道 PSC最大解放时间在化疗后 21 d~ 23 d的结果一致[5]。从本研究结果显示病人在化疗后外周血白细胞部数下降最低值与化疗后 FIN负相关和三种化疗药物动员效果无显著差异支持在一定程度上,化疗药物诱导骨髓抑制程度与 PSC增加幅度相关[6],而与药物种类无关的观点。本研究结果提示随年龄增加,PSC动员效果显著降低,在做 PSC移植时,要考虑病人年龄因素。本研究观察到外周血单核细胞数量与 PSC具有相关性这一点已有许多报道[7]。大多数研究认为细胞因子与化疗药物联合使用可产生很大的 PSC动员的协同作用。Eto T等[8]报道联合使用比单用化疗可使 CFU-GM再增加一倍以上。目前认为具有最佳动员效果的是 G-CSF,国外使用剂量是每天 10μg~ 15μg/kg,至少用 3 d~ 5 d,其 FIN明显高于单用化疗组($P < 0.001$)。这样的动员效果是否在 PSC移植时,其输入的 CFU-GM可达到重建造血的阈值是十分重要的,从理论上讲当外周血白细胞数达 4.0× 10^9/L,用 V_{50}细胞分离器,单采量 400 ml含单个核细胞约 1.5× 10^{10},按这个量计算,本研究化疗+ G-CSF组 CFU-GM输入量为 3.44× 10^4/kg,这个量已超过公认的 1.9× 10^4/kg的阈值,超过 Eot T等[8]报道大剂量化疗+ M-CSF动员后的 CFU-GM是 3.07× 10^4/kg的结果,本研究显示常规剂量化疗能产生 PSC动员,常规剂量化疗+ 常规剂量 G-CSF能产生较为有效的 PSC动员,本研究所用体外培养方法是值得推荐的方法。

关键词　外周血造血细胞动员;化疗;粒细胞集落刺激因子
中图法分类号　R730.53

参考文献

1 Messner H A, Fauser A A. Culture studies of human pluripotent hemopoietic progenitor. Blu, 1980; 41: 327
2 李梅生,刑佩霓.正常人骨髓多向祖细胞体外培养观察.中华血液学杂志, 1987; 8: 138
3 Siena S, Bregni M, Bonsi L *et al*. Increase in peripheral blood megakaryocyte progenitor following cancer therapy with high does cyclophosphamamide and hematopoietic growth factors. Exp Hematol, 1995; 21: 1583
4 Gianni A M, Bregni M, Siena S *et al*. Granulocytemacrophage colony-stimulating factor or granulocyte colony-stimulating factor makes high-does etoposide a safe outpatient regimen that is effective in lymphoma and myeloma patients. J Clin Oncol, 1992; 10: 1953
5 Shimizu E, Yamamoto A, Takahashi Y *et al*. Effect of alternating combination chemotherapy consisting of cyclophos-

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

phamide doxorubicin, vincristin, cisplatin, and etoposide for small cell lung cancer on hematopoietic progenitors in the peripheral blood. Br J Cancer, 1993; 67: 798

6 Reiffers J, Bernard P, Marit G *et al*. Collection of blood-derived hemopoietic stem cells and application for outologous transplantation. Bone Marrow Transplant, 1986; 1: 371

7 Hasson M, Svensson A, Engervall P *et al*. Increase of moncytes predicts mobilization of peripheral stem and progenitor cells after chemotherapy followed by G-CSF administration. Eur J Haematology, 1995; 54: 321

8 Eto T, Takamatsu Y, Harado M *et al*. Effects of macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF) on the mobilisation of peripheral blood stem cells. Bone Marrow Transplant, 1994; 13: 125

(收稿: 1996-05-29;修回: 1996-09-10)

(编辑 张大春)

模拟4000 m高原梭曼中毒对大鼠脑单胺类含量的影响

Effects of soman intoxication on the contents of monoamines in rat brain at a simulated high altitude

刘 勇 吕宏宇 欧阳子倩 赵 清 (第三军医大学预防医学系毒理学教研室) 重庆, 630038

模拟高原可以加重神经性毒剂梭曼对动物的毒理作用[1],主要机理可能与高原或模拟高原环境缺氧有关,而梭曼中毒又可导致动物出现低氧血症和酸中毒[2],因此模拟高原复合梭曼中毒可能会诱发更为严重的临床症状,进而增加救治困难。在梭曼中毒导致临床症状的发生机理中,中枢神经递质的合成与代谢紊乱发挥了重要作用[3],这些神经递质除了乙酰胆碱外,单胺类递质亦不可忽视。

1 材料和方法

1.1 动物和药品

Wistar大鼠54只,体重180 g~230 g,雌雄兼用,由本校实验动物中心提供,随机分为平原对照组(6只),高原对照组(24只)和高原中毒组(24只)。单胺类物质标准品系进口分装试剂,购于上海化学试剂供应站;梭曼由军事医学科学院六所提供,纯度94%。临用时以生理盐水配制溶液。

1.2 中毒及检测

参照文献[4]取样用荧光法测定单胺含量。平原对照组动物直接处死取样;高原对照组和中毒组大鼠均在模拟4000 m高原停留,2 h后中毒组动物按72 mg/kg皮下注射梭曼,于中毒后12、24、36和48 h分别处死取样,每个时相点6只大鼠,同时处死同样数量高原对照组动物取样。

1.3 统计处理

检测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,在IBM微机上进行统计学检验,以 $T = 0.05$ 判别显著性。结果列表表示。

2 结果

2.1 模拟4000 m高原急性梭曼中毒大鼠临床观察

大鼠于模拟4000 m高原皮下注射梭曼中毒,很快出现烦躁不安、流涎、震颤、阵发性惊厥、步态不稳、反应迟钝等,处死动物脑、肺等组织均无肉眼可见水肿征象。

2.2 模拟4000 m高原急性梭曼中毒大鼠脑内5-HT和5-HIAA含量的变化

大鼠在模拟4000 m高原停留及梭曼中毒后,脑内5-HT和5羟吲哚乙酸(5-HIAA)含量均显著升高,其中5-HT在大鼠进入模拟高原24 h后显著高于平原对照组,而复合急性梭曼中毒后12 h,大鼠脑5-HT含量即显著高于平原对照组,同时也高于高原对照组($P < 0.01$);5-HIAA含量在大鼠进入模拟高原12 h显著高于平原对照,48 h恢复,复合梭曼中毒12 h大鼠脑5-HIAA高于平原对照组,48 h未见恢复,同时与高原对照比较差异也有显著性。揭示模拟4000 m高原复合急性梭曼中毒大鼠脑5-HT及5-HIAA含量升高时间提前,持续时间延长,恢复缓慢。

2.3 模拟4000 m高原急性梭曼中毒大鼠脑内NE和DA含量的变化

同5-HT和5-HIAA含量变化相比较,大鼠进入模拟4000 m高原及复合急性梭曼中毒后脑内去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)含量的变化较平缓,见表1和表2,只是在24、36 h NE和DA含量升高显著,48 h恢复。

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