

可进一步损坏微血管壁,加快脑梗死的进程。FIB 是重要的凝血因子,其水平升高可导致血黏度升高,促进血小板聚集,从影响心脑血管。UA 参与急性脑梗死的可能机制在于高水平 UA 可促进低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的氧化并促进脂质过氧化反应,促进动脉粥样硬化形成,同时也可引起脑血管炎性反应和脑血管壁损伤。本研究发现 FIB 单独检测对诊断急性脑梗死的特异度最高(92.0%),CRP 的敏感度最高(85.7%),4 项指标联合检测,诊断特异度可高达 96.0%,因此认为 LP(a)、CRP、FIB 和 UA 检测有助于了解急性脑梗死病程发展,且联合检测具有更大的应用价值。

参考文献

[1] 陈海棠. 脑卒中患者临床神经功能损伤程度评分标准及临床疗效

• 经验交流 •

评定标准[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-382.

- [2] 李丽华, 李春盛. C-反应蛋白与全身炎症反应综合征和多脏器功能障碍综合征的关系[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(1): 48-49.
- [3] Kastelein JJP, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment[J]. Circulation, 2008, 117(23): 3002-3009.
- [4] 张希燃, 王庆文. 尿酸在慢性肾病发展中的作用[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(1): 105-107.
- [5] 李林文, 胡屹伟. 短暂性脑缺血发作后脑梗死患者血浆纤维蛋白原水平的变化及意义[J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5(2): 532-534.

(收稿日期: 2014-01-08)

低氧诱导因子-1 α 在骨髓增生异常综合征患者血清中的表达及意义^{*}

屈蓓蓓, 韩秀华[△], 赵 兰, 刘 亮, 张飞飞, 王 萍

(上海市嘉定区中心医院血液科, 上海 201800)

摘要:目的 检测低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 在骨髓增生异常综合征(MDS)血清中的表达, 探讨其与 MDS 发生、发展的关系。**方法** 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 30 例 MDS 患者血清中 HIF-1 α 水平及血管内皮生长因子(VEGF)水平, 并与健康对照组进行比较。**结果** MDS 组血清中 HIF-1 α 及 VEGF 较健康对照组明显增高($P < 0.05$); MDS 高危组 HIF-1 α 水平明显高于低中危组($P < 0.05$)。**结论** 血清中 HIF-1 α 增高与 MDS 不良预后相关。

关键词: 骨髓增生异常综合征; 低氧诱导因子-1 α ; 血管内皮生长因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.053

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2014)21-2974-02

在骨髓增生异常综合征(MDS)转化为白血病的过程中, 以血管内皮生长因子(VEGF)升高为表现的骨髓微环境异常对 MDS 疾病发展存在影响^[1]。低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 是 VEGF 上游信号转导因子, 是一种缺氧依赖性的蛋白质, 可启动细胞增殖、凋亡抑制、浸润和多药耐药等多重作用。HIF-1 α 可通过调控 VEGF 从而调节血管新生, 其参与 MDS 的发生、发展的过程, 有待进一步的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2012 年 1 月至 2014 年 7 月门诊或住院 MDS 患者 30 例, 男性 16 例, 女性 14 例, 中位年龄 78 岁。包括难治性血细胞减少伴单系发育异常(RCUD)4 例, 难治性血细胞减少伴有多系发育异常(RCMD)6 例, 难治性贫血伴环形铁幼粒细胞增多(RARS)2 例, 骨髓增生异常综合征不能分类型(MDS-U)2 例, 难治性贫血伴有原始细胞过多-I(RAEB-1)12 例, 难治性贫血伴有原始细胞过多-2(RAEB-2)4 例。参照 2008 年世界卫生组织(WHO)MDS 诊断分型对现有资料进行回顾性分型评价; 根据 WHO 分型预后积分系统(WPSS)危险评分不同将患者分为 2 组: 低中危组(WPSS ≤ 2), 14 例; 高危组(WPSS ≥ 3), 16 例^[2-3]。另选择健康对照组 50 例, 其中男 24 例, 女 26 例, 中位年龄 54 岁, 排除合并其他肿瘤性疾病者、肝肾功能不良者、近期感染者、女性妊娠, 排除自身免疫性疾病者。

1.2 方法 清晨采集患者空腹肘静脉血 4 mL, 置于普通玻璃试管中, 0.5 h 内以 2 000 r/min 离心 10 min 分离血清, 分装后

于一 70 $^{\circ}\text{C}$ 保存。ELISA 法检测 HIF-1 α 及 VEGF, 检测试剂由上海丰翔生物科技有限公司提供, 按照试剂盒说明书的操作方法进行检测。检测仪器为芬兰 LabSystems Multiskan MS 酶标仪, 检测方法为双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Pearson 相关分析法评价数据相关性。

2 结 果

MDS 组和健康对照组 HIF-1 α 水平分别为 (78.27 \pm 7.65)、(56.02 \pm 11.78) ng/L, VEGF 水平分别为 (1 427.31 \pm 154.82)、(904.56 \pm 196.57) ng/L, MDS 组 HIF-1 α 和 VEGF 水平均显著高于健康对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。MDS 患者低中危组和高危组 HIF-1 α 水平分别为 (74.09 \pm 7.04)、(81.84 \pm 6.22) ng/L, VEGF 水平分别为 (1 447.38 \pm 208.56)、(1 454.26 \pm 148.17) ng/L。高危组 HIF-1 α 水平明显高于低中危组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 2 组间 VEGF 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。健康对照组中 HIF-1 α 与 VEGF 存在相关性 ($r = 0.52, P < 0.01$), 但在 MDS 组中 HIF-1 α 与 VEGF 无明显相关性 ($r = -0.11, P > 0.05$)。

3 讨 论

MDS 的发病是多种致病因素共同作用的结果, 骨髓造血微环境异常是近年来备受关注的致病因素。MDS 转化为白血病的过程中, 各种血管新生介质的水平明显增高。HIF-1 α 参与调控血管新生^[5], 是 VEGF 的上游信号转导因子, 可能参与

MDS 的转化过程。本实验证明 MDS 血清中 HIF-1 α 较健康对照组增高,同时验证了已有结论,即 MDS 患者血清中 VEGF 水平较健康对照组增高;MDS 高危组 HIF-1 α 水平明显高于低中危组。现已证实,MDS 改变与 VEGF 水平有关^[4]。本研究结论还证实 MDS 改变可能同样与 HIF-1 α 水平变化相关,在 MDS 的疾病进展过程中 HIF-1 α 可能通过调控造血微环境的异常引起血小板下降,这中间可能会有 VEGF 的参与。从现有的文献资料分析^[5-6],HIF-1 α 可能通过调控 VEGF 及其他下游因子在骨髓微小血管新生途径、改善细胞代谢途径发挥作用,同时参与了 MDS 发生、发展。本研究中,MDS 不同 WPSS 分组中 HIF-1 α 水平也存在显著差异($P<0.05$),也从另一个角度证实了 HIF-1 α 水平变与 MDS 预后有关。从转化医学角度认识,随着对 HIF-1 α 的深入了解,未来可能将其作为新的肿瘤标志物,协助判断 MDS 的发生及预后。本研究中,健康对照组的 HIF-1 α 与 VEGF 呈正相关,证实了二者的密切关系,但 MDS 组的 HIF-1 α 与 VEGF 并无相关性,考虑可能与 VEGF 在接受上游信号调控的同时存在自分泌相关^[6]。

体外研究证实,HIF-1 α 在人类急性髓细胞白血病及小鼠淋巴瘤的肿瘤干细胞中异常活跃,应用 HIF-1 α 抑制剂可以抑制人类急性髓细胞白血病及小鼠淋巴瘤肿瘤干细胞集落形成单位的活性^[7]。已知的研究可应用 YC-1 等药物抑制 HIF-1 α 活性,减少对 VEGF 的促进肿瘤血管增生作用,抑制肿瘤细胞增殖,前者已进入 II 期临床试验研究^[8-10],也有中药调节 HIF-1 α 改善 MDS 贫血的报道^[12],这些研究为同样具有肿瘤特征的 MDS 的治疗开辟了新思路,针对 HIF-1 α 的阻滞剂可能对改善 MDS 血小板减少、阻止病情发展有所帮助。通过对 MDS 疾病更细致的分型,未来将有更多可切入的靶点进行个体化治疗^[11]。

参考文献

[1] Keith T, Araki Y, Ohyagi M, et al. Regulation of angiogenesis in the bone marrow of myelodysplastic syndromes transforming to overt leukaemia[J]. Br J Haematol, 2007, 137(3): 206-215.
[2] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neo-

plasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114(5): 937-951.
[3] Malcovati L, Della Porta M G, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)[J]. Haematologica, 2011, 96(10): 1433-1440.
[4] 赵梅青, 赵洪国, 杜以萍. MDS 病人血清血管内皮生长因子水平检测[J]. 青岛大学医学院学报, 2008, 44(1): 72-72.
[5] Tang N, Wang L, Esko J, et al. Loss of HIF-1 α in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2004, 6(5): 485-495.
[6] Ghosh AK, Shanafelt TD, Cimmino A, et al. Aberrant regulation of pVHL levels by microRNA promotes the HIF/VEGF axis in CLL B cells[J]. Blood, 2009, 113(22): 5568-5574.
[7] Wang Y, Liu Y, Malek S N, et al. Targeting HIF1 α eliminates cancer stem cells in hematological malignancies[J]. Cell Stem Cell, 2011, 8(4): 399-411.
[8] Rosen MD, Venkatesan H, Peltier HM, et al. Benzimidazole-2-pyrazole HIF prolyl 4-hydroxylase inhibitors as oral erythropoietin secretagogues[J]. ACS Med Chem Lett, 2010, 1(9): 526-529.
[9] Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD[J]. JASN, 2010, 21(12): 2151-2156.
[10] Hsieh MM, Linde NS, Wynter A, et al. HIF-prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques[J]. Blood, 2007, 110(6): 2140-2147.
[11] 赵文杰, 周洪兴, 岑玲, 等. 荧光原位杂交技术在骨髓增生异常综合征预后因素分析中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(13): 1673-1675.
[12] 高飞, 许勇钢, 杨晓红, 等. 青黄散联合健脾补肾中药对骨髓增生异常综合征患者骨髓单个核细胞内缺氧诱导因子-1 α 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 174-178.

(收稿日期: 2014-09-25)

• 经验交流 •

高胆红素血症新生儿溶血病的血清学检测研究

韩小娟

(焦作市妇幼保健院, 河南焦作 454100)

摘要:目的 对高胆红素血症新生儿溶血病的血清学进行检测,探讨高胆红素血症新生儿的溶血病的特征。方法 选择高胆红素血症患儿 240 例为研究对象,对其进行“三项试验”,即直接抗人球蛋白试验、吸收放散试验和游离抗体试验。结果 240 例血样中,直接抗人球蛋白试验阳性 10 例,占 4.17%;吸收放散试验阳性 60 例,占 25.00%;游离抗体试验阳性 45 例,占 18.75%。吸收放散试验单项阳性、吸收放散试验+游离抗体试验同时阳性与游离抗体试验+吸收放散试验+直接抗人球蛋白试验同时阳性的检出率 $[n(\%)]$ 分别为 6(0.25)、80(33.33)、11(4.58),三者差异有统计学意义($P<0.05$)。240 例高胆红素血症患儿中 138 例确诊为新生儿溶血病, A 型患儿占 49.27%, B 型患儿占 50.72%, 未检出 AB 型和 O 型患儿, A 型和 B 型患儿的性别比例差异无统计学意义($P<0.05$)。结论 “三项试验”是检测新生儿溶血病较为常用的免疫方法,能为临床及时治疗提供诊断依据。

关键词:高胆红素血症; 溶血; 新生儿

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.054

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2014)21-2975-03

溶血病属于血型免疫疾病,主要由于新生儿血型与产妇血型不合所致,新生儿溶血病(HDN)发病率较高,部分胎儿在发