择素^[4],高血糖可促进内皮细胞与中性粒细胞增殖,刺激 E-选择素的表达^[5]。E-选择素浓度的增加是由于高血糖导致糖基化终末产物(AGEs)增加,刺激大量炎性细胞因子生成,进而诱导 E-选择素的表达。E-选择素浓度的明显增加,促进了白细胞黏附于血管内皮细胞,参与了 DM 大血管并发症的发生、发展;同时,E-选择素促进白细胞的激活,释放氧自由基,损伤内皮导致血小板聚积,微小血栓形成,并刺激血管平滑肌细胞增生,诱导和促进了 DM 微血管并发症的发生发展。

IL-6 是一种炎症因子,是体内炎症反应和一系列病理生理过程的重要介质,主要由单核巨噬细胞产生,是具有多项生物学效应的细胞因子,并参与免疫过程,在剂量低时主要表现为免疫调节作用,浓度高时则易引起病理损伤,从而在许多疾病的发病机制中起着重要的作用^[6]。炎症反应在代谢综合征发生及发展过程中起到重要作用^[7]。IL-6 的血清水平与胰岛素抵抗水平呈正相关^[8]。

IL-18 是新近发现的促炎症因子,具有多种生物学功能,在炎症反应中处于关键性位置,有着极为重要的作用。有相关研究表明,IL-18 在 2 型 DM 和动脉粥样硬化的发生发展中起到了非常重要作用。Esposito 等^[9]利用葡萄糖钳夹试验使受试者血糖水平升高,发现不论是正常人还是糖耐量减低患者,血糖即时增高可引起血清 IL-18、IL-6 浓度增高。有研究发现 IL-18 在炎症级联反应中居中心地位,可能通过促进炎症参与了胰岛素抵抗的相关疾病^[10]。

本文还对 DM 患者血清 FBG 水平与 P-选择素、E-选择素、IL-6、IL-18 水平进行了相关性分析,结果表明,呈显著正相关($r=0.766\ 5, 0.688\ 6, 0.722\ 0, 0.672\ 9, P<0.05$)。FBG 还与三酰甘油和高密度脂蛋白成正相关,与胆固醇和低密度脂蛋白无关。

综上所述,检测 DM 患者血清可溶性 P 选择素、可溶性 E 选择素、IL-6 和 IL-18 水平的变化对探讨其发病机制、预后观察均有一定的临床实用价值。提示 DM 患者可能存在亚临床的轻微慢性炎症,推测未来控制炎症过程可能会成为预防和治 DM 等炎症相关性疾病的新趋势。

• 临床研究 •

流式细胞术在急性髓系白血病微小残留病中的应用

王 贤,张黎蕾,张 燕,陈军浩,夏永泉,张 葵[△]

(南京大学附属鼓楼医院检验科,江苏南京 210000)

摘要:目的 研究多参数流式细胞术(FCM)监测微小残留(MRD)水平对急性髓系白血病(AML)的复发预测及治疗指导方面的临床意义。方法 选取 37 例诱导化疗后形态学完全缓解的 AML 患者,在诱导化疗后和巩固治疗后,用 FCM 监测 MRD 水平。结果 17 例 MRD 阳性的患者最终发生复发,其 MRD 阳性检测时间比形态学诊断时间平均提前 5 个月。诱导化疗后、巩固治疗后的 MRD 阳性组和阴性组的临床复发率均有显著性差异($P<0.05$),诱导化疗后 MRD 阳性组的临床复发率低于巩固治疗后 MRD 阳性组,二者之间没有显著性差异($P>0.05$)。结论 FCM 连续监测 MRD 水平能够有效预测 AML 患者的复发,并指导临床治疗。

关键词:微小残留; 急性髓系白血病; 流式细胞术; 复发

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.04.052

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)04-0550-03

微小残留(MRD)是指白血病患者完全缓解后体内残留的少量白血病细胞,是白血病患者复发的主要根源。研究发

参考文献

- [1] 王勇军,黄干. 2 型糖尿病肾病患者血清白细胞介素-1 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 和超敏 C 反应蛋白的检测研究[J]. 中国现代医学杂志,2008,18(7):972-974.
- [2] Yngen M, Li N, Hjemdahl P, et al. Insulin enhances platelet activation in vitro[J]. Thromb Res, 2001, 104(2): 85-91.
- [3] 孙晓军,杨文东,马庆海. 2 型糖尿病合并冠心病患者可溶性 P 选择素与超敏 C 反应蛋白的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 116-117.
- [4] 潘琳,周水平,郭艳茹,等. 黏附分子 E 选择素在大鼠糖尿病视网膜病变中的表达[J]. 中华眼底病杂志, 2005, 21(5): 318-321.
- [5] 刘忠伦,姜海涛,王小兰. 糖尿病视网膜病变患者 E-选择素检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(4): 84-85.
- [6] Sheng WH, Chiang BL, Chang SC, et al. Clinical manifestations and inflammatory cytokine responses in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. J Formos Med Assoc, 2005, 104(10): 715-723.
- [7] Wen MJ, Hsieh CH, Wu CZ, et al. The adipokines and inflammatory marker in young type 2 diabetics with metabolic syndrome: A pilot study[J]. Obes Res Clin Pract, 2013, 7(3): 206-210.
- [8] Mukumoto H, Takahashi Y, Ando M, et al. Expression profile-dependent improvement of insulin sensitivity by gene delivery of interleukin-6 in a mouse model of type II diabetes[J]. Mol Pharm, 2013, 10(10): 3812-3821.
- [9] Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress[J]. Circulation, 2002, 106(16): 2067-2072.
- [10] Presta I, Andreozzi F, Succurro E, et al. IL-18 gene polymorphism and metabolic syndrome[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(2): 5-6.

(收稿日期:2014-11-05)

现^[1-3],治疗后 MRD 水平能否降到 10^{-4} 以下对急性白血病患者长期生存有重要意义,是急性白血病治疗相关的预后因

素。本研究应用 FCM 监测 AML 患者的 MRD 水平,探讨 MRD 检测与 AML 的预后关系,为临床 AML 患者进行 MRD 检测提供科学的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对本院 2010 年 1 月至 2013 年 12 月住院的 37 例经诱导化疗后骨髓完全缓解的非 M3 的 AML 患者进行 3 年随访,所有患者经骨髓细胞形态学、细胞化学及流式细胞术免疫分型确诊,其 FAB 分型为:M0 1 例,M1 5 例,M2 16 例,M4 6 例,M5 9 例。

1.2 治疗方案与诊断标准 患者采用柔红霉素加阿糖胞苷(DA)、去甲氧柔红霉素加阿糖胞苷(IA)或米托蒽醌加阿糖胞苷(MA)方案进行诱导化疗。骨髓达完全缓解后进行巩固强化治疗。疗效判断标准参照张之南、沈悌主编的《血液病诊断及疗效标准》第三版。

1.3 仪器与试剂 所有流式单抗均购自美国 BD 公司,溶血剂为美国 BD FACS Lysing Solution,流式细胞仪为 BD FACS Calibur。

1.4 方法

1.4.1 微小残留检测 抽取 AML 患者诱导化疗、巩固强化治疗后的骨髓进行微小残留检测分析。白血病相关免疫表型 LAIP 的确定依据其初诊时的免疫表型分析资料。免疫分型采用的抗体如下:CD45、CD 7、CD5、CD19、CD10、CD13、CD 33、CD 34、CD117、CD34、CD38、HLA-DR、CD14、CD56、CD11b、CD15。选取 2 个或以上的 LAIP 用作 MRD 的检测,要求 LAIP 在 50%以上白血病细胞表面表达,首选淋巴细胞系交叉抗原阳性(如 CD7⁺、CD19⁺、CD56⁺等),其次选择表达缺失的抗原(如 CD33⁻、CD13⁻、CD34⁻、CD117⁻、HLA-DR⁻等),以及不同期表达抗原(如 CD34 与 CD11b、CD34 与 CD15 共表达等)等作为 LAIP。设定 LAIP 细胞大于 0.1%为 MRD 阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 统计软件进行统计学分析,计数资料组间比较采用卡方检验。计量资料采用 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AML 患者 MRD 结果与骨髓形态学的比较 形态学完全缓解的 37 例 AML 患者中,有 17 例在随访期内发生临床复发(获得缓解后白血病细胞再次大于 5%并结合临床资料定为复发),其中 15 例患者 MRD 检测为阳性,MRD 的检出时间比形态学诊断复发平均提前了 5(3~29)个月。

2.2 AML 患者不同时间 MRD 监测结果分析 对 37 例诱导化疗缓解后进行巩固治疗的 AML 患者共 132 份标本进行 MRD 监测。37 例患者诱导化疗后检测的 MRD 阳性率为 56.8%,灵敏度为 71%,特异度为 88%。37 例中 21 例诱导化疗 MRD 阳性的患者有 15 例复发,16 例诱导化疗阴性患者 2 例复发,两者间的复发率比较差异有统计学意义(P<0.05)。37 例患者巩固治疗后检测的 MRD 阳性率为 40.5%,灵敏度为 100%,特异度为 91%。37 例中 15 例巩固治疗 MRD 阳性的患者 15 例发生复发,22 例巩固化疗阴性患者有 2 例复发,两者之间有显著性差异。诱导化疗后 MRD+组的复发率与巩固治疗后 MRD+组的复发率没有显著性差异。其中 15 例诱导化疗后与巩固治疗后 MRD 均为阳性,出现临床复发,6 例诱导化疗后 MRD 阳性的患者巩固治疗后 MRD 转阴,这 6 例临床缓解至今,15 例诱导化疗后与巩固治疗后 MRD 均为阴性的

患者中有 2 例出现复发。见表 1。

表 1 AML 患者 MRD 检测与复发的关系

治疗类型	MRD 检测	n	复发(n)	灵敏度	特异度
诱导化疗(n=37)	阳性	21	15	71%	88%
	阴性	16	2		
巩固治疗(n=37)	阳性	15	15	100%	91%
	阴性	22	2		

3 讨论

研究证实,微小残留的检测对于急性白血病的治疗相当重要,它可以提高白血病患者缓解率、无病生存时间,还可以帮助临床指导治疗,选择合适的治疗时机、化疗强度等等,与急性白血病患者预后密切相关。常规骨髓形态学诊断仅能检测到体内 1%的白血病细胞,FMC 作为 MRD 检测的常用手段,敏感度可以达到 10⁻⁴~10⁻³,远超过常规形态学^[1],本研究中,复发的 15 例 AML 患者,其 MRD 检测结果阳性比形态学检测阳性平均提前了 5 个月,也证实了这一点。

PCR 和 FCM 是目前检测 MRD 最常用的两种方法。PCR 技术虽然灵敏度高,但仍有约 50%的 AML 患者没有相应的基因改变而不适用。有文献报道,采用大量抗体组合在所有急性白血病中几乎都可检出 LAIP 白血病相关免疫表型,因此相比 FCM 检测 MRD 适用性更广^[2]。

目前 MRD 检测与 ALL 患者预后方面已经被证实,观点相对统一^[3],但有关 AML 患者 MRD 的 FCM 检测与其预后关系的报道并不多,并且有关 AML 患者 MRD 检测的时间点等一系列问题仍存在争议。

Al-Mawali 等^[4]研究显示,检测诱导化疗后的 MRD 对 AML 患者预后的判断有重要的意义。Miguel 等^[5]研究认为,FCM 检测诱导化疗后和强化治疗后的 MRD,这两组的 MRD 阳性者的复发率均显著性高于 MRD 阴性组。Kern 等^[6]研究表明 AML 患者诱导化疗后和巩固治疗后的 MRD 均与患者的无病生存率相关,但总生存率只和巩固治疗后的 MRD 水平相关。Buccisano 等^[2]的研究结果,显示巩固治疗后微小残留病检测更加有意义,FCM 检测 MRD,MRD 高于 3.5×10⁻⁴的 AML 患者复发率明显增高^[7]。诱导化疗后与巩固治疗后的 MRD 结果均与临床复发有明显相关性,MRD 阳性与阴性组的复发率比较差异有统计学意义(P<0.05),提示检测诱导化疗与巩固治疗后的 MRD 均对预后判断有重要意义。

研究还显示,巩固治疗后的 MRD 阳性组的复发率高于诱导化疗后 MRD 阳性组,预测复发的灵敏度为 100%,似乎在判断预后方面,巩固治疗后进行 MRD 检测更有优势,这可能是因为诱导化疗后早期仍残留着一些少量的白血病细胞,随着治疗的继续,缓解期的延长,这些少量的白血病细胞慢慢减少,这与 Nizet 等人的报道一致^[8]。但笔者的结果并没有得出这两者之间有显著性差异的结论,这可能是因为标本量不足或者其他原因,这还需要进一步进行研究。总之对于 AML 患者而言,MRD 检测需要一个连续的监测过程,一次 MRD 阳性并不一定复发。

在本研究中,有 2 例 AML 患者 MRD 阴性发生了临床复发(5.4%),分析其复发时免疫分型结果,发现患者再复发时,LAIP 发生了改变。相关文献也报道,虽然大多数急性白血病复发后免疫表型和初发时一致,但仍有小部分患者复发后

LAIP 会发生改变^[9-10]。LAIP 的改变对于 MRD 的判断是有很大影响的,增加了 MRD 检测的假阴性率,为了解决这一问题,只有在初发诊断时尽可能增加抗体的应用,找到更多的 LAIP 进行监测。

综上所述,对于 AML 患者,临床可以采用 FCM 对 MRD 水平进行连续监测,根据 AML 患者诱导化疗后以及巩固治疗后的 MRD 水平,及时调整合适的治疗方案,进行个性化治疗,对于降低临床复发率,提高患者缓解率有很大的指导意义。

参考文献

[1] Walter RB, Gooley T, Wood BL, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncology, 2011, 29(9):1190-1197.

[2] Buccisano F, Maurillo L, Spagnoli A, et al. Cytogenetic and molecular diagnostic characterization combined to postconsolidation minimal residual disease assessment by flow cytometry improves risk stratification in adult acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2010, 116(13):2295-2303.

[3] Sramkova L, Muzikova K, Fronkova E, et al. Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(1):93-100.

[4] Al-Mawali A, Gillis D, Lewis I. The role of multiparameter flow cytometry for detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 131(1):16-26.

[5] San Miguel JF, Martínez A, Macedo A, et al. Immunophenotyping investigation of minimal residual disease is a useful approach for predicting relapse in acute myeloid leukemia patients [J]. Blood, 1997, 90(6):2465-2470.

[6] Kern W, Schoch C, Haferlach T, et al. Monitoring of minimal residual disease in acute myeloid leukemia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 56(2):283-309.

[7] Grimwade D, Vyas P, Freeman S. Assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia[J]. Curr Opin Oncol, 2010, 22(6):656-663.

[8] Nizet Y, Van Daele S, Lewalle P, et al. Long-term follow-up of residual disease in acute lymphoblastic leukemia patients in complete remission using clonogenic IgH probes and the polymerase chain reaction[J]. Blood, 1993, 82(5):1618-1625.

[9] Li X, Du W, Liu W, et al. Comprehensive flow cytometry phenotype in acute leukemia at diagnosis and at relapse[J]. APMIS, 2010, 118(5):353-359.

[10] 王亚哲, 刘艳荣, 主鸿鹄, 等. 多参数流式细胞术检测急性髓系白血病微量残留病的预后意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(3):551-556.

(收稿日期:2014-11-01)

• 临床研究 •

胱抑素 C 在儿童急性肾损伤病情评估中的作用

邓瑰丽

(仙桃市中医医院,湖北仙桃 433000)

摘要:目的 分析胱抑素 C 在儿童急性肾损伤病情评估中的作用。方法 资料随机选自 2011 年 12 月至 2013 年 12 月本院收治的急性肾损伤(简称 AKI)患者 64 例,将其平均分为 AKI1 组和 AKI2 组,并以同期进行体检的健康儿童作为对照组,对患儿及健康儿童胱抑素 C 和血清肌酐进行检测,并对其病情进行仔细的评估及对其临床资料进行回顾性的分析。结果 通过对 AKI1 组、AKI2 组和对照组胱抑素 C、血清肌酐进行对比及分别对 AKI1 组、AKI2 组急性生理学和慢性健康状况评分 II (A-PACHE II) 进行对比,组间比较有差异具有统计学意义($P < 0.05$);通过对其不同胱抑素 C 急性肾损伤患儿的 APACHE II、血清肌酐、病死率对照,胱抑素 C 有三个标准,小于 1.50 mg/L、1.50~2.00 mg/L 或者大于 2.00 mg/L,急性肾损伤患者病死率、A-PACHE II、血清肌酐比较有差异具有统计学意义($P < 0.05$);且 APACHE II、血清肌酐和胱抑素 C 之间的关系均是正相关。结论 儿童急性肾损伤的病情进行评估的指标可以采用胱抑素 C,其可以对肾损伤疾病病情进行有效、准确的评估,从而便于医护人员采取有效的治疗措施,还能让患者的生活质量得以提升,值得广泛推广应用。

关键词:胱抑素 C; 儿童; 急性肾损伤; 病情评估

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.04.053

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)04-0552-03

人体中的胱抑素 C 含量十分稳定,胱抑素 C 不会受到种族、年龄、性别等因素的影响,主要是由肾小球的滤过率来决定的,其能够对肾脏的滤过功能和早期的微小病变进行反应,且敏感性比血肌酐的指标高^[1]。成年人急性肾损伤中会发生血清胱抑素 C 升高的现象,其和病情严重的程度相一致。但是,儿童的肾脏功能与成人相比还不成熟,胱抑素 C 和急性肾损伤的病情关系和成人相比是否相同还没有具体的相关研究^[2]。本文主要就胱抑素 C 在儿童急性肾损伤病情评估中的作用进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 资料随机选自 2011 年 12 月至 2013 年 12 月

本院收治的急性肾损伤患者 64 例,并将其作为研究对象^[3],将其平均分为 AKI1 组和 AKI2 组;并以同期体检健康儿作为对照组,AKI1 期组和 AKI2 期组每组各 32 例,对照组也是 32 例。其中,AKI1 期组患者的男女比例为 19:13,患者年龄在 1~13 之间岁,平均年龄为(7±2.18)岁;身体质量指数为(21.2±1.5)kg/m²;AKI2 期组患者的男女比例为 20:12,年龄 2~13 岁,平均年龄为(7.5±2.37)岁;身体质量指数为(21.1±1.16)kg/m²;对照组男女比例为 19:13,年龄在 2~12 岁之间,平均年龄为(7±2.28)岁,身体质量指数为(21.4±1.19)kg/m²。64 例急性肾损伤患者和健康儿童均进行尿常规、血常规、肝肾功能、腹部超声、24 h 中的尿蛋白量、相关免疫及 X 胸