

北京大学人民医院 科研年刊

(下 册)

二〇〇二年



北京大学人民医院科研处

2002. 12

北京大学人民医院 科研年刊

(下 册)

二〇〇二年

北京大学人民医院科研处

目 录

(下册)

论 著 摘 要

- 353) 自体外周血干细胞动员时 CD34⁺细胞的监测及其意义.....黄晓军等(1183)
- 354) 急性白血病患者 bcl-X_L,mdr-1,mrp 基因表达及临床意义..... 石红霞等(1185)
- 355) 用 cDNA 微矩阵技术分析三硫化二砷作用于 NB4 细胞后的基因改变.....郝红缨等(1188)
- 356) 细胞因子及抗-CD3 单抗对外周血单个核细胞活化作用..... 孙婧等(1190)
- 357) 氯沙坦对遗传性高血压大鼠伴左室肥厚心肌细胞外信号调节激酶的影响.....孙宁玲等(1192)
- 358) 硝苯地平控释片对高血压患者大动脉和心脏的效应.....王宏宇等(1193)
- 359) 对慢性阻塞性肺疾病患者吸入糖皮质激素治疗效果预测指标的评估.....张爱珍等(1195)
- 360) 急性胰腺炎合并肾脏损害的临床分析.....王雪梅等(1197)
- 361) 幽门螺杆菌与反流性食管炎关系的探讨.....何普德等(1198)
- 362) 溃疡性结肠炎环境因素致病作用研究.....朱元民等(1200)
- 363) 血浆内皮素的测定在类风湿性关节炎中的意义.....苏茵等(1202)
- 364) E1AF 基因对 LNCaP 细胞生长特性的影响.....张小东等(1203)
- 365) 急性心肌梗死患者外周血 CD11b⁺,CD54⁺,CD4⁺和/或 CD8⁺细胞的变化..... 张晓明等(1204)
- 366) 体外循环低温室颤下的心脏直视手术.....陈彧等(1206)
- 367) 利用同源 PCR 引物获得未知水通道蛋白 1 的部分 cDNA 序列..... 陈彧等(1208)
- 368) 非体外循环下冠状动脉搭桥术(附 52 例报告)..... 王新生等(1210)
- 369) 抑癌基因 PTEN 在子宫膜癌组织中的表达.....张育军等(1212)
- 370) THE STUDY OF ESTROGEN RECEPTOR AND PROGESTERONE RECEPTOR ISOFORMS

ON THE CLINICAL BIOLOGICAL SIGNIFICANCE IN UTERINE SARCOMAS

..... 赵超 (1214)

371) ANALYZED THE CHARACTERIS AND RELATED FACTORS OF RECURRENCE

AND METASTASIS OF ENDOMETRIAL CARCINOMA IN ADVANCED STAGE

..... 王建六 (1214)

372) 选择子宫内膜活检时间对诊断黄体功能不全的影响..... 沈浣等 (1215)

373) 妊娠期口服 50g 葡萄糖筛查界值的应用性探讨..... 韩红敬等 (1216)

374) 玻璃体手术联合光凝治疗视网膜静脉阻塞的临床效果..... 尹虹等 (1218)

375) 大剂量低分子肝素治疗进展性重症脑梗死的临床研究..... 丁秀兰等 (1219)

376) 艾司洛尔静脉注射治疗快速性室上性心律失常..... 苗榕生等 (1220)

377) 六味安消胶囊治疗胃食管反流病 28 例..... 白文 (1221)

378) 乳腺癌中波形蛋白的表达与其组织学分级及雌激素受体的关系..... 钱利华等 (1222)

综 合 类

379) 阿糖胞苷与米托蒽醌联合治疗慢性髓性白血病 24 例..... 江倩等 (27)

380) 急性非淋巴细胞性白血病伴双侧乳房及骶管浸润 1 例报告..... 路瑾等 (83)

381) 如何正确使用聚合酶链反应技术..... 陶其敏 (1223)

382) 贯彻循证医学的原则, 重视动脉粥样硬化的预防..... 胡大一 (1225)

383) 急性冠状动脉综合征的治疗新对策和新模式..... 胡大一 (1227)

384) 高血压病流行的全球趋势及对策..... 胡大一等 (1229)

385) 急性冠状动脉综合征的早期介入干预研究..... 胡大一等 (1232)

386) 组建心血管疾病防治的广泛联盟构筑心血管疾病的全面防线·····	胡大一 (1234)
387) 注意使用有效药物的有效剂量 临床试验——指南——临床实践·····	胡大一 (1236)
388) 注意正确使用胺碘酮·····	胡大一 (1237)
389) 谈谈不稳定性心绞痛的溶栓疗法·····	胡大一等 (1238)
390) 高血压治疗中应注意的几个问题·····	胡大一 (1241)
391) 抗高血压药物治疗的新里程碑——解读 LIFE 试验·····	胡大一 (1243)
392) 重视临床前心血管疾病——未来的新领域·····	胡大一 (1244)
393) 重视无 ST 段抬高的急性冠状动脉综合症的防治·····	胡大一 (1245)
394) 抗栓治疗的最新进展·····	胡大一 (1247)
395) 戊聚糖钠——全新的抗栓药物·····	胡大一 (1248)
396) 心房颤动的“三 P”分类和治疗对策·····	胡大一 (1248)
397) 对他汀类药物安全性的几点看法·····	胡大一 (1250)
398) 冠心病血运重建治疗的进展·····	胡大一等 (1251)
399) 长 QT 综合症的诊疗常规·····	胡大一 (1254)
400) 急性冠状动脉综合征·····	胡大一等 (1258)
401) 对血浆净化疗法降血胆固醇的评价·····	胡大一等 (1259)
402) 急性冠状动脉综合征的危险分层与治疗进展·····	胡大一等 (1260)
403) 心脏中心的优势·····	胡大一 (1262)
404) 顽固性心绞痛治疗的新方法——脊髓刺激疗法·····	胡大一等 (1263)
405) 从 CCU 到 CPC——急性冠状动脉综合征干预模式的转变·····	胡大一 (1266)
406) 第 51 届美国心脏病学院年会热点·····	胡大一 (1267)
407) 2000 年全国射频导管消融治疗快速心律失常资料总汇·····	胡大一等 (1270)

408) OVERTURE: Omapatrilat 和依那普利同样有效·····	胡大一等 (1273)
409) 第 51 届 ACC 年会冠状动脉介入治疗热点·····	胡大一 (1274)
410) 百年盛誉再创辉煌——纪念心电图临床应用一百周年·····	郭继鸿 (1275)
411) 起搏器的自动化功能——兼谈 Kappa700 起搏器·····	郭继鸿 (1277)
412) 阵发性心房颤动的起搏预防与治疗·····	郭继鸿 (1281)
413) 起搏心电图 (I) ·····	郭继鸿 (1284)
414) 起搏心电图 (IV) 双腔起搏心电图 (I) ·····	郭继鸿 (1290)
415) 迷走性心动过速·····	郭继鸿 (1293)
416) PR 间期过度延长综合征·····	郭继鸿 (1298)
417) Niagara 瀑布样 T 波·····	郭继鸿 (1301)
418) 拖带现象·····	郭继鸿 (1307)
419) Lev 氏病·····	郭继鸿 (1315)
420) 纪念 Einthoven 及心电图临床应用 100 周年·····	郭继鸿 (1323)
421) 心脏起搏治疗进展·····	郭继鸿 (1329)
422) 心室扑动与心室颤动的治疗·····	郭继鸿 (1331)
423) 纪念 Einthoven 及心电图应用一百周年·····	郭继鸿 (1333)
424) 要重视对老年收缩期高血压及脉压的控制·····	孙宁玲 (1336)
425) 抑郁症与冠心病·····	孙宁玲 (1338)
426) 对 ALLHAT 试验进展的分析·····	孙宁玲 (1340)
427) 重视老年收缩期高血压的治疗·····	孙宁玲 (1341)
428) 血管内皮生长因子基因治疗可缓解冠心病患者心绞痛并改善心功能·····	孙宁玲 (1344)
429) 心力衰竭患者死亡时间上存在性别差异·····	孙宁玲 (134)

430) 自身骨髓干细胞移植改善冠心病患者心脏血流·····	孙宁玲等 (177)
431) 骑自行车可以提高男性心力衰竭患者的性功能·····	孙宁玲等 (196)
432) 第 10 届国际心血管疾病研讨会简讯·····	孙宁玲 (211)
433) 应严格控制糖尿病肾病患者的血压·····	陈红 (1342)
434) 冠心病预防的新成就——心脏保护研究 (HRS) ·····	陈红 (314)
435) 心房颤动伴二度房室阻滞的心电图诊断·····	许原等 (1345)
436) 继发性 QT 间期延长综合征心电图表现及处理·····	许原等 (1351)
437) Mahaim 预激综合征的心电图特征·····	许原等 (1356)
438) 心电图房室 1:2 传导的少见现象·····	许原等 (1361)
439) 预激综合征旁道对共存束支传导阻滞心电图的影响·····	许原等 (1365)
440) 心电图短 P-R 综合征认识的变迁·····	许原等 (1369)
441) 长 P—R 间期室上性心动过速的诊断思路·····	许原等 (1373)
442) 食管心电图·····	许原 (1378)
443) 食管心电图 (续) ·····	许原 (1382)
444) 心电图临床应用 100 周年纪念大会会议简况·····	张海澄等 (1387)
445) 具有感知功能的植入性心电记录器的临床应用·····	张海澄等 (1389)
446) 置入性心电记录器的置入方法·····	张海澄等 (1393)
447) 冠心病诊断与治疗 (冠心病流行病学与一级预防) ·····	张海澄等 (1396)
448) 期前收缩的临床意义及其治疗·····	张海澄等 (1398)
449) 导管射频消融治疗快速性心律失常·····	张海澄 (1402)
450) 阵发性室上性心动过速的药物治疗·····	李学斌 (1400)
451) 缓慢性心律失常的起搏治疗·····	李学斌 (1404)

452) 床旁心脏临时起搏的临床应用·····	李学斌等 (1407)
453) 二尖瓣置换术后左后间隔旁路射频消融一例·····	李学斌等 (1409)
454) 房室结多径路心电图的复杂表现·····	王斌等 (1411)
455) 起搏心电图 (II) V V I 起搏心电图·····	王斌等 (1416)
456) 起搏心电图 (III) AAI 起搏心电图·····	王斌等 (1421)
457) 爱勃斯坦畸形合并右侧隐匿性慢旁路伴左室室速的射频消融治疗·····	王智勇等 (1425)
458) 体位性心动过速综合征·····	王立群等 (1428)
459) 心电生理检查的应用及评价·····	王立群等 (1432)
460) 无创性心电检查对心房颤动预测的应用·····	王立群等 (1434)
461) 压力感受器敏感性试验·····	王立群等 (1439)
462) 左室特发性室速的新的分类方法及电生理特点·····	李鼎等 (1445)
463) Chiari 网·····	洪江等 (1450)
464) 长 QT 综合征的分子生物学研究进展·····	李萍等 (1453)
465) 单相动作电位技术及其临床应用·····	李翠兰等 (1457)
466) Brugada 综合征病人的临床诊断与危险分层·····	李翠兰 (1463)
467) 高血压危象不同临床类型的处理·····	许俊堂等 (1465)
468) 抗栓治疗的新进展·····	许俊堂等 (1468)
469) 冠心病的二级预防·····	徐成斌 (1470)
470) 心脏结构正常的室性心动过速相关基因研究现状·····	刘文玲等 (1473)
471) 致心律失常性右室发育不良与分子生物学·····	刘文玲 (1475)
472) 第 23 届 NASPE 年会热点问题·····	刘文玲等 (1477)
473) 2 型糖尿病患者并发急性心肌梗死的治疗现状·····	赵明中等 (1479)

474) 血小板膜糖蛋白 I b α 基因多态性与心血管疾病·····	倪永斌等 (1481)
475) 莫雷西嗪治疗孤立性心房颤动的疗效和安全性·····	李运田等 (1355)
476) 经皮左心耳封堵预防房颤高危患者血栓栓塞·····	孙艺红 (1408)
477) 原发高血压并脑血管损害时血浆同型半胱氨酸水平·····	王及华等 (1484)
478) 肺癌, 肝癌心脏转移超声心动图的诊断 2 型·····	刘美贞等 (1484)
479) 急性心肌梗死心电图假性改善一例·····	陈步星等 (1486)
480) 胸部闭合伤伴主动脉瓣撕裂 1 例·····	杨松娜等 (1488)
481) 低分子肝素诱发脑出血 1 例·····	陈富荣等 (1489)
482) 对 1 例噻氯匹定严重不良反应患者的护理·····	马秀芬等 (1430)
483) 2 例人工血管支架治疗主动脉夹层动脉瘤的护理·····	于金燕等 (327)
484) 规范呼吸专科培养工作, 完善专科医师培养制度·····	何权赢 (1490)
485) 切实搞好慢性阻塞性肺疾病的防治工作·····	何权赢 (1491)
486) 呼吸衰竭临床研究中亟待解决的若干问题·····	何权赢 (1493)
487) 近 20 年我国在主要核心期刊上发表的老年呼吸系统疾病论文回顾分析·····	何权赢等 (1495)
488) 综合医院应当积极参与肺结核的防治工作·····	何权赢 (1497)
489) 现代医学的有限与无奈·····	何权赢 (1499)
490) 改革支气管哮喘讲授方法的一次尝试和几点体会·····	何权赢等 (1503)
491) 常见呼吸病的不典型表现及导致误诊的原因·····	何权赢等 (1505)
492) 谈谈呼吸衰竭临床研究需要解决的某些问题·····	何权赢 (1508)
493) 炭疽病及其防治·····	高占成等 (1511)
494) γ -干扰素在哮喘气道非特异性炎症反应中的作用机制·····	康禹等 (1514)
495) COPD 遗传流行病学研究方法和进展·····	卢冰冰等 (1516)

496) 078 早期预测慢性阻塞性肺疾病易感者的研究现状·····	卢冰冰等 (1521)
497) COPD 疾病相关基因的研究进展·····	卢冰冰等 (1524)
498) 肺血栓栓塞症并发胸腔积液三例·····	王英保等 (1529)
499) 疑难病例析评第 8 例咳嗽——血痰——双肺弥漫小结节影(I)·····	张荣葆等 (1530)
500) 疑难病例析评第 6 例咳嗽——血痰——双肺弥漫小结节影(II)·····	张荣葆等 (1532)
501) 良恶性腹水鉴别诊断方法的研究进展·····	邓咏梅等 (1533)
502) 肝硬化心肌病·····	肖文斌等 (1536)
503) 两种少见的胰腺疾病: 胰腺淋巴瘤和胰腺结核·····	肖文斌等 (1538)
504) 先天性高胆红素血症的分子遗传学研究进展·····	肖文斌等 (1541)
505) 炎症性肠病合并骨髓增生异常综合征临床分析·····	肖文斌等 (411)
506) 原发性胆汁性肝硬化合并溃疡性结肠炎一例·····	肖文斌等 (334)
507) 胰岛素瘤的发病机制·····	王雪梅等 (1543)
508) 发生于 2 型糖尿病的胰岛素瘤一例·····	王雪梅等 (1546)
509) 胰腺实质性乳头状上皮性肿瘤致上消化道出血一例·····	张国艳等 (1520)
510) 胰腺恶性胰岛素瘤肝转移 1 例·····	张国艳等 (1547)
511) 胃食管反流病致一过性食管上端括约肌功能障碍一例·····	朱元民等 (415)
512) 白塞病合并混合性耳聋二例·····	张幼莉等 (1548)
513) 类风湿关节炎早期诊断方法研究进展·····	郑伟毅等 (1548)
514) 糖代谢紊乱与心血管疾病·····	纪立农 (1551)
515) 家族性脑瘤, 癫痫附一家系报告·····	程百学等 (1555)
516) 伴有智能减退的包涵体肌炎 1 例报告·····	李漪等 (1557)
517) 血管抑素研究及应用探讨·····	甘良英等 (1559)

518)原发性腹膜后肿瘤的诊治策略·····	李澍等(1562)
519)乳腺癌的现状和远景·····	张嘉庆等(1565)
520)重视乳腺癌的早期诊断和综合治疗·····	杨德启等(1568)
521)股骨近端病损的内固定治疗进展·····	姜保国等(1570)
522)骨质疏松性骨折的研究进展·····	马勇等(1573)
523)动力髁螺钉内固定治疗股骨粗隆间骨折手术前后的康复指导·····	孔祥燕(1554)
524)骨的炎症性肌纤维母细胞瘤一例·····	郭卫等(1577)
525)发展男科学事业,满足人民群众需要·····	朱积川等(1578)
526)前列腺癌骨转移分子生物学特征与治疗对策·····	候树坤等(1580)
527)女性性功能障碍研究现状·····	白文俊等(1583)
528)阴茎勃起功能障碍的基因治疗·····	白文俊等(1586)
529)纵隔镜术及其在肺癌分期中的应用价值·····	王俊等(1589)
530)早期非小细胞肺癌外科治疗的现状及争议·····	王俊等(1592)
531)内窥镜定位经颈切口切除胸上段食管良性肿瘤一例·····	赵辉等(1595)
532)电视胸腔镜手术的发展现状·····	李剑锋等(1596)
533)1例同期双侧肺气肿肺减容术患者的护理·····	张静华等(1599)
534)气管—胸腔胃瘘发生罕见高调喘鸣音1例观察·····	张静华等(1601)
535)宫颈癌合并妊娠诊疗新观念·····	王建六等(1602)
536)妇科恶性肿瘤激素治疗的研究进展·····	王志启等(1605)
537)激素替代治疗与妇科恶性肿瘤关系的研究进展·····	王志启等(1608)
538)腹膜后绒毛膜上皮癌1例·····	王志启等(1610)
539)卵巢癌生物治疗的研究进展·····	崔恒等(1612)

540) 双特异性抗体治疗恶性肿瘤的研究进展·····	张辛燕等 (1614)
541) 妊娠高血压综合征合并肺水肿·····	王山米等 (1617)
542) 股骨上段肿瘤切除特制人工假体置换术患者的护理·····	胡春香等 (1619)
543) X 连锁无丙种球蛋白血症的临床研究进展·····	孙金英等 (1621)
544) 儿童非霍奇金淋巴瘤的治疗进展·····	柳彩凤等 (1623)
545) 儿童霍奇金淋巴瘤的现代诊疗·····	程翼飞等 (1625)
546) 酪氨酸激酶抑制剂 STI571 治疗儿童慢性粒细胞白血病一例·····	陆爱东等 (942)
547) 选择性 IgA 缺乏症合并 Evan 综合征及桥本甲状腺炎一例·····	贾月萍等 (997)
548) 急性淋巴细胞性白血病乳腺复发一例·····	柳彩凤等 (958)
549) 老年特发性黄斑裂孔的诊断与治疗进展·····	黎晓新 (1629)
550) 游泳池肉芽肿·····	张建中等 (1632)
551) 游泳池肉芽肿 2 例报告·····	张建中等 (1634)
552) 皮肤炎的治疗·····	张建中等 (1636)
553) LHH 半导体激光治疗带状疱疹 123 例疗效观察·····	谢丽等 (1638)
554) 早期梅毒 107 例临床分析·····	李文海等 (1638)
555) 色素血管性斑痣性错构瘤病·····	李文海等 (1639)
556) 皮肤白血病 1 例·····	蔡林等 (1641)
557) 恶性血管内皮细胞瘤 1 例·····	郭利邵等 (1643)
558) 光线性类网织细胞增多症 1 例·····	何焱玲等 (1645)
559) 乙型血友病自发性血胸自体引流血回输成功一例·····	丁秀兰等 (1276)
560) 浅谈郁证学说与抑郁症·····	翁超明等 (1647)
561) 膝关节常见运动创伤术后康复方案——总论(上)·····	江海燕等 (1649)

- 562) 膝关节常见运动创伤术后康复方案——总论(下)..... 江海燕等(1655)
- 563) 膝关节前交叉韧带重建的术后康复(一)..... 江海燕等(1661)
- 564) 脑室内中枢神经细胞瘤的影像学表现及文献综述..... 洪楠等(1664)
- 565) 肋骨骨血管瘤 1 例报告..... 岳明纲(1098)
- 566) PCR 方法的临床应用及测定结果的临床意义..... 张正(1665)
- 567) 聚合酶链反应技术测定临床应用及测定结果的临床意义..... 张正(1668)
- 568) ELECSYS 系列全自动电化学发光免疫分析仪及其临床作用..... 杨铁生等(1672)
- 569) 子宫平滑肌肿瘤诊断中的一些问题..... 回允中等(1674)
- 570) 具有低度恶性潜能的子宫内膜不典型性息肉样腺肌瘤一例..... 回允中等(1677)
- 571) 丛状纤维组织细胞瘤..... 沈丹华等(1679)
- 572) 对病理检查报告规范化的几点看法..... 沈丹华等(1681)
- 573) 深在性囊性空肠炎伴错构瘤性息肉一例..... 戴林等(1683)
- 574) Waxin, Waxout, 和 verOil 在组织制片中的应用..... 虞有智等(1684)
- 575) 第 6 例——心悸, 抽搐, 癫痫样发作..... 王佩等(1685)
- 576) 华法令的药物相互作用..... 王佩等(1687)
- 577) 阿莫西林致出血性结肠炎 2 例..... 刘恩生等(1688)

管 理 类

- 578) 45333 张门诊处方分析..... 王吉善等(1690)
- 579) 绿色通道为胸痛病人建立新的医疗服务模式..... 王吉善等(1690)
- 580) 综合医院优化门诊流程的思路..... 戴谷音等(1690)

581) 秘书人员的自我 EQ 教育·····	董燕 (1692)
582) 加强专业外语训练培养新型医学人才·····	周庆环等 (1693)
583) 开设临床系列讲座途径初探·····	周庆环等 (1695)
584) 运用网络评估建立教学质量管理新模式·····	周庆环等 (1696)
585) 安必洁快速多酶清洗剂临床使用观察·····	武迎宏等 (1698)
586) 关于提高卫生系统外事工作人员素质的思考·····	张罗姣 (1700)
587) 正常成年人胃泡鼓音区 (Traube 区) 范围的研究·····	石红霞等 (1701)
588) 浅谈医学生临床诊断思维方法·····	李小平等 (1703)
589) 精讲多练加强考核短时间内提高体检技能优质达标率的探讨·····	刘佩珍等 (1705)
590) 浅谈生产实习阶段的教与学·····	刘佩珍 (1708)
591) 进修教育在人才培养中的作用调查·····	苗小平等 (1709)
592) 护理病历系统软件的研究与开发·····	刘均娥等 (1711)
593) 应用健康信念模式提高健康教育效果·····	张海燕等 (1715)
594) 护理改革中调整工作报酬分配方法的探讨·····	张海燕等 (1716)
595) 护理研究问卷设计的方法·····	张海燕等 (1719)
596) 对预收医疗款科目核算与管理问题的研究·····	李凡 (1722)
597) 编辑部的思想工作不可少·····	薛镭 (1723)
598) 我国医学期刊应该少而精·····	薛镭 (1725)
599) 在临床工作中可能遇到的一些问题及对策·····	郭铃新 (1726)
600) 锁骨中线测定方法·····	郭铃新等 (1727)

· 论 著 摘 要 ·

自体外周血干细胞动员时 CD34⁺ 细胞的监测及其意义

黄晓军, 郭乃槐, 刘开彦, 许兰萍, 任汉云, 张耀臣, 陈 欢, 洪 虹, 陈珊珊, 陆道培
(北京大学人民医院血液病研究所, 北京 100044)

[关键词] 干细胞/移植; 移植, 自体; 造血干细胞

[中图分类号] R551.1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2002)01-0091-02

对于自体外周血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)时造血干细胞的采集时机及采集量, 各家观点不一^[1]。本文对北京大学人民医院血液病研究所 1994~1999 年间 37 例行自体 PBSCT 病例进行分析, 以了解回输造血干祖细胞含量与造血恢复相关关系, 观察动员后外周血干祖细胞动力学改变, 进而推测采集干细胞最佳时机。

1 资料与方法

1.1 病例

37 例病例均为在本院住院行自体 PBSCT 病人。其中急性淋巴细胞性白血病(ALL)16 例(CR₁ 13 例, CR₂ 3 例), 急性髓性白血病(AML)14 例(CR₁ 8 例, CR₂ 6 例), 混合性白血病 1 例, 非霍奇金淋巴瘤(NHL)5 例, 乳腺癌 1 例; 年龄 14~60 岁, 平均 34.7 岁; 男 24 例, 女 13 例。

1.2 干细胞动员、采集及外周血干细胞移植方案

除 3 例病例, 所有病例均采用化疗加人源化重组粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF, 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)的方法进行动员^[2]。动员方案分别为: AML, 阿糖胞苷 2 $\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \times 2 \text{ d}$; ALL 和非霍奇金淋巴瘤(NHL), 环磷酰胺 2~3 $\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \times 1 \text{ d}$; 乳腺癌, 环磷酰胺 1.5 $\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \times 2 \text{ d}$, 阿霉素 40 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 1 \text{ d}$, 5-氟尿嘧啶 500 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 1 \text{ d}$; rhG-CSF 自化疗后白细胞降至最低点第 2 日起开始应用, 直至干细胞采集结束。采集过程使用 CS3000-plus 或 COBE 血细胞分离机连续采集外周血干细胞, 每次循环血量为 10 L, 流速 50~60 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 。预处理方案分别为: NHL, 甲环亚硝脲 250 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 1 \text{ d}$, 鬼白乙叉甙 15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \times 3 \text{ d}$, 环磷酰胺 1.8 $\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \times 2 \text{ d}$; 乳腺癌, 环磷酰胺 1.5 $\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \times 3 \text{ d}$, 顺铂 50 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 3 \text{ d}$, 甲环亚硝脲 250 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 1 \text{ d}$; 急性白血病, 羟基脲 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q12 h} \times 1 \text{ d}$, 阿糖胞苷 1~2 $\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \times 1 \text{ d}$, 白消安 1 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q6 h} \times 3 \text{ d}$, 环磷酰胺 1.8 $\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \times 2 \text{ d}$, 甲环亚硝脲 250 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 1 \text{ d}$ 。

1.3 标本采集

所有病例均于干细胞采集当天收集外周血及采集物行白细胞(WBC)计数、34 例行单个核细胞计数(MNC), 31 例行 CD34⁺ 比例分析。14 例病例于动员前及 rhG-CSF 应用后每 2 天检测外周血 CD34⁺ 水平, 对采集物 CD34⁺ 亚群(CD34⁺CD38⁻、CD34⁺CD38⁺、CD34⁺CD41⁺)细胞进行检测。

1.4 流式细胞仪测定

采集物或所采集外周血测定用常规间接免疫荧光法, 以 4 种单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb)CD45、CD41、CD34、CD38 分别标记细胞, 以 FITC 或 PE 荧光结合的羊抗鼠 Ig 为第二抗体, 用流式细胞仪测定^[5]。

1.5 统计学处理

两样本均数比较用小样本 t 检验, $t < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 采集物 WBC、MNC、CD34 细胞数与造血恢复的关系

37 例病例均获造血重建。其中 8 例采集物 WBC 数 $< 5 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$, 造血恢复天数平均为 19.88 d(10~63 d); 22 例为 $5 \times 10^8 \sim 10 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$, 造血恢复天数平均为 13.10 d(1~19 d); 7 例 $> 10 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$, 造血恢复天数平均为 10.86 d(8~12 d)。WBC 数 $< 5 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$ 与 $5 \times 10^8 \sim 10 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$ 两组间 $t = 0.46$, $5 \times 10^8 \sim 10 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$ 与 $> 10 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$ 两组间 $t = 0.04$ 。

37 例病例中 18 例采集物 MNC 数 $< 5 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$, 造血恢复天数平均为 16.16 d(9~63 d); 13 例为 $5 \times 10^8 \sim 10 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$, 造血恢复天数平均为 12.29 d(1~19 d); 3 例 $> 10 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$, 造血恢复天数平均为 10.33 d(8~12 d)。MNC 数 $< 5 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$ 与 MNC 数 $5 \times 10^8 \sim 10 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$ 两组间 $t = 0.21$, $5 \times 10^8 \sim 10 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$ 与 $> 10 \times 10^8 \text{ kg}^{-1}$ 两组间 $t = 0.29$ 。

37 例病例中 31 例进行了采集物 CD34⁺ 细胞检测^[3], 其中 5 例采集物 CD34⁺ 细胞数为 $2.5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$, 造血恢复天数平均为 24.6 d(9~63 d); 4 例为 $5 \times 10^6 \sim 10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$, 造血恢复天数平均为 14.75 d(11~19 d); 22 例 $> 10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$, 造血恢复天数平均为 11.59 d(1~18 d)。CD34⁺ 细胞数 $2.5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 与 $5 \times 10^6 \sim 10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 两组间 $t = 0.21$, $5 \times 10^6 \sim 10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 与 $> 10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 两组间 $t = 0.29$ 。

14 例病例检测了 CD34⁺ 亚群, 分析发现 CD34⁺CD38⁻、CD34⁺CD38⁺ 亚群与造血恢复的相关系数分别为 -0.43 和 -0.21。

2.2 rhG-CSF 在外周血干细胞动员的意义与作用

3 例未用 rhG-CSF 动员的病例, 经 4.5、4 次(平均 4.33 次)采集分别获 $2.70 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 、 $2.95 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 、 $4.61 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ CD34⁺ 细胞(平均 $3.42 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$), 此 3 例病人分别于

+25、+63、+15 d(平均 34.33 d)植活;而经 rhG-CSF 动员的病人经 2~4 次(平均 3 次)采集获 $3.844 \times 10^6 \sim 400.08 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ CD34⁺ 细胞(平均 $40.31 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$);于 1~19 d(平均 11.4 d)获植活;两组无论采集次数及 CD34⁺ 细胞数均有明显差异;对 CD34⁺ 细胞数相近的病例(3 例),rhG-CSF 动员的病例植活明显快于不用 rhG-CSF 组(34.3 vs 10.3 d),但由于用于比较的病例数少,病种不同,统计学上差异不明显。

2.3 rhG-CSF 动员后外周血 CD34⁺ 细胞数与采集物 CD34⁺ 细胞数密切相关。

将每次采集物 CD34⁺ 细胞数与采集当天外周血 WBC、MNC、CD34⁺ 细胞数进行相关分析,共计 97 次采集。结果发现采集物 CD34⁺ 细胞数与外周血 CD34⁺ 细胞数、WBC、MNC 相关系数分别为 0.56、0.41 和 0。

2.4 rhG-CSF 动员后外周血 CD34⁺ 细胞恢复动力学研究

对 14 例病例动员后定期检测其外周血 CD34⁺ 细胞水平发现,rhG-CSF 应用后 4~9 d(平均 5.5 d)CD34⁺ 细胞达最高水平,最高增高了 11.7 倍;且观察动员后白细胞及 CD34⁺ 细胞动力学变化,发现外周血 CD34⁺ 细胞最高水平多在外周血血小板(BPC)和 WBC 水平由低谷急速上升后 1~2 d 出现,提示观测外周血检测对判定临床采集最佳时机具有一定指导意义。

3 讨论

自体 PBSCT 的前提是获取足够量的造血干祖细胞;CD34⁺ 细胞作为造血干、祖细胞的表面标记,文献报告其与自体干细胞移植后造血恢复正相关,较之 WBC、MNC 更能预测植活快慢。本文资料虽然显示 CD34⁺ 数量与造血恢复正相关,但并未显示其较之 WBC、MNC 的优越性;而且当 CD34⁺ 细胞量超过 $10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 时,相关性明显减弱。由于 CD34⁺ $> 10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 组较 CD34⁺ $5 \times 10^6 \sim 10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 植活并无明显增快,且当 CD34⁺ $> 10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 时,CD34⁺ 细胞量的增加并不能增加造血恢复的速度;而 CD34⁺ 细胞在 $5 \times 10^6 \sim 10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 范围内与植活速度相关性最好。因此,我们建议采集 CD34⁺ 细胞量在 $5 \times 10^6 \sim 10 \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 最为合适;若以此为标准,37 例病例中有 12 例一次采集即可。

用 CD34⁺ 细胞含量作为衡量造血干细胞含量指标,对此人们已达成共识。我们的研究提示采集物 CD34⁺ 细胞量与

外周血 CD34⁺ 细胞计数相关性好,而与外周血 WBC、MNC 计数相关性均不理想,说明外周血 WBC、MNC 计数不能确切反映外周血造血干祖细胞水平,临床行 PBSCT 确定采集造血干祖细胞时机仍应根据外周血 CD34⁺ 细胞计数确定。

rhG-CSF 对造血细胞动员作用显著,不用 rhG-CSF 病例获得足够 CD34⁺ 细胞需平均 4.3 次(4~5 次)采集,明显多于用 rhG-CSF 组病例;即使输入 CD34⁺ 细胞数相似的病例,用 rhG-CSF 动员的病例造血恢复明显增快。提示 rhG-CSF 动员后获得的干祖细胞功能状态好于未用 rhG-CSF 动员的干祖细胞^[5]。外周血 CD34⁺ 细胞常于 rhG-CSF 应用后 4~9 d 达高峰,为采集的最佳时机,但由于个体存在差异,以定期检测外周血 CD34⁺ 细胞水平最为可靠;虽然外周血 WBC 和 BPC 计数值与外周血 CD34⁺ 细胞数相关性不强,但外周血动态检测仍对采集时机有一定指导意义。

我们的研究表明,化疗联用 rhG-CSF 能有效动员外周血造血干细胞,rhG-CSF 明显提高干细胞采集效率;采集时机宜个体化,以外周血 CD34⁺ 检测最为可靠,但 WBC 由低谷急速上升时或 BPC 由低迅速上升时,CD34⁺ 细胞数相应上升至高值,对采集开始时机有一定指导意义。

参考文献

- 1 Mahmut N, Katayama Y, Takenaka K, *et al.* Analysis of circulating hematopoietic progenitor cells after peripheral blood stem cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 1999, 69(1): 36-42
- 2 Osma MM, Ortuno F, Lozano ML, *et al.* Administration of post-autologous PBSCT rhG-CSF is associated with long-term low concentrations of BM hematopoietic progenitor cells[J]. *BMT*, 2001, 27(12): 1287-1292
- 3 Meldagrd KL, Jensen L, Jarlbaek L, *et al.* Subsets of CD34⁺ hematopoietic progenitors and platelet recovery after high dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation[J]. *Haematologica*, 1999, 84(6): 517-524
- 4 Michael R. High-dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the autograft[J]. *Blood*, 1994, 83: 610-615
- 5 陈珊珊. 流式细胞光度计在细胞增殖动力学研究中的应用[J]. *北京医科大学学报*, 1989, 21(4): 89-90 (2000-03-10 收稿)

(本文编辑:景霞)

• 论 著 摘 要 •

急性白血病患者 bcl-x_L, mdr-1, mrp 基因表达及临床意义石红霞¹, 李 莉¹, 崔健英², 江 滨¹, 卢锡京¹, 韩 伟¹, 丘镜莹¹, 傅剑锋¹, 王德炳¹

(1. 北京大学人民医院血液病研究所, 北京 100044; 2. 北京市复兴医院血液科)

[关键词] 药物耐受性; 基因, bcl-x_L; 基因, mdr-1; 基因, mrp; 基因表达调控, 白血病

[中图分类号] R733.7 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2002)01-0088-03

多药耐药(multidrug resistance, MDR)是急性白血病治疗失败的主要原因,在临床耐药研究中,MDR表型与P-170(P糖蛋白,p-gp)表达有密切关系^[1]。多药耐药基因mdr-1的表达产物p-gp作为细胞膜上的药泵降低细胞内药物浓度导致耐药的机制已被广为接受。MRP是近年发现的一个新的ABC(ATP-binding cassette)家族的成员,作为经典耐药途径的补充,其耐药机制与药物的囊泡转运有关^[2]。有研究表明,在肿瘤中MRP的表达与临床耐药有关^[3]。MRP与p-gp表达的相互关系及临床意义需进一步研究。化疗药物是凋亡的诱导剂,抑制凋亡的相关基因的表达也与耐药有关^[4]。抑制凋亡的基因bcl-2^[5]和bcl-x_L^[6]过表达可导致多药耐药。mdr-1^[7]及bcl-x_L^[8]在急性白血病中的表达均被发现分别与CD34的表达相关。在急性髓性白血病中发现mdr-1与bcl-x_L表达密切相关^[9]。探讨mdr-1及bcl-x_L在急性白血病中表达的相互关系及它们与临床耐药的关系,对预测患者的化疗效果,指导临床选择用药及优化治疗方案,探索新的耐药逆转策略均具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 病例

急性白血病患者(均为住院病人)40例中31例来自1999年1月至2000年1月北京大学人民医院血液病研究所,9例来自1999年1月至2000年1月北京复兴医院血液科。40例病人均经FAB分型确诊,其中31例经MIC分型确诊。急性髓性白血病(AML)24例,急性淋巴细胞白血病13例,慢性髓性白血病急粒变2例,急性混合细胞白血病1例。男23例,女17例,年龄15~77岁,平均年龄37±16岁,正常对照8例标本取自健康骨髓捐献者。复发和难治的诊断标准^[10]:(1)标准的诱导化疗两个疗程不能达到完全缓解(CR);(2)CR₁后6个月内复发;(3)CR 12个月后复发再诱导无效;(4)2次及多次复发。据此标准进行疗效判断,将患者分为2组:复发和难治组、敏感组。

1.2 检测方法

1.2.1 RNA提取 全部病例均于化疗前采集骨髓血5ml,肝素抗凝,Ficoll液分离单个核细胞。2×10⁶个细胞采用Trizol法提取细胞内总RNA,8.0g·L⁻¹琼脂糖快速鉴定,紫外分光光度计测定总RNA的浓度及纯度,-70℃冻存。

1.2.2 cDNA的合成 反应体系20μl,含总RNA 1μg,M-MLV 200 u,Rnasin 20 u,dNTP 1 mmol·L⁻¹,2.5 μmol·L⁻¹随

机引物,37℃ 1 h。95℃加热5 min灭活M-MLV。 -20℃冻存。

1.2.3 PCR反应 全部PCR引物由赛百盛生物工程公司合成。各引物序列如下:bcl-x(bcl-x_L/bcl-x_s)上游引物5'-TTGGACAATGGACTGGTTGA-3',下游引物5'-GTA-GAGTGGATGGTTCAGTG-3'(产物bcl-x_L 764 bp or bcl-x_s 585 bp);mdr-1上游引物5'-CTGGTGTGTTGGAGAAATGACAG-3',下游引物5'-CCCAGTGAAAAATGTTGCCATTGAC-3'(产物401 bp);mrp上游引物:5'-TCTCTCCCGACAT-GACCGAGG-3',下游引物5'-CCAGGAATATGCCC-CGACTTC-3'(产物291 bp);β₂微球蛋白(β₂-MG):上游引物5'-ACCCCACTGAAAAAGATGA-3',下游引物5'-ATCTTCAAACCTCCATGATG-3'(产物114 bp)。PCR反应体系30 μl,以β₂-MG为内参,含cDNA 2 μl,Taq酶1 u,dNTP 0.2 mmol·L⁻¹,0.2 μmol·L⁻¹各引物,用PCR反应仪分别扩增。反应条件:95℃加热5 min预变性,然后进行循环扩增:94℃ 50 s变性,55℃ 45 s退火,72℃ 50 s延伸,35个循环后,后延伸72℃ 5 min。

1.3 PCR反应产物分析

产物各12 μl在28.0 g·L⁻¹琼脂糖凝胶上电泳,5 V·cm⁻¹,紫外光下照像,用图像分析系统对目的基因和内参基因PCR反应产物条带进行辉度扫描。分别计算两个扩增片段积分光密度(OD)的比值。

1.4 统计学处理

全部数据经计算机Excel软件处理,进行t检验,χ²检验和相关分析。

2 结果

2.1 PCR检测的敏感性和特异性

8例正常人骨髓标本中细胞内恒定表达的β₂-MG均为阳性,而各个目的基因均为阴性,以已知的相关细胞系(Jurket表达bcl-x_L,A549/DDP表达mdr-1和mrp,K562/VCR表达mdr-1)为阳性对照,在相应位置均有阳性条带出现,并无其它杂带出现(图1)。

2.2 高表达组和低表达组的临床特征

我们根据所得的各目的基因的表达相对量(OD比值)绘制了散点图,可以看到bcl-x_L和MDR在敏感组和难治组的分布不同。根据各目的基因OD值在敏感组和难治组的分布,我们以bcl-x_L/β₂-MG>1.0,MDR/β₂-MG>0.5为高