

高压氧动员外周血造血干细胞的初步临床观察

Peripheral blood stem cell mobilization by hyperbaric oxygen: a clinical observation

郑成刚¹, 朱亚静³, 杭小华¹, 庞亚飞², 钱文慧², 赵黎明², 衣洪杰², 刘青乐^{1*}

(1. 第二军医大学海军医学系高压氧医学中心, 上海 200433; 2. 上海黄兴医院内科, 上海 200433; 3. 海军第 411 医院麻醉科, 上海 200081)

[关键词] 高压氧; 外周血; 造血干细胞动员

[中图分类号] R 733.7 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2007)09-1038-02

造血干细胞移植是目前治愈白血病最为有效的疗法, 造血干细胞数量和质量是影响移植成功的一个主要环节, 目前临床上广泛采用集落刺激因子或化疗联合集落刺激因子的动员方法。高压氧是一种非常安全有效的治疗方法, 广泛应用于临床, 高压氧与外周血造血干细胞之间的关系国内尚无明确报道。我中心在 2006 年 11 月至 2007 年 1 月期间观察了 11 例长期接受高压氧治疗患者的外周血造血干细胞水平, 以及 7 例脑外伤患者接受高压氧治疗前后其外周血造血干细胞绝对计数的变化情况, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例资料 选择长期接受高压氧治疗的患者 11 例, 男性 8 例, 女性 3 例, 年龄 23~63 岁, 平均(39.73±11.71)岁。其中脑外伤患者 3 例, 脊髓损伤患者 3 例, 一氧化碳中毒患者 2 例, 心肺复苏后患者 2 例, 有机磷农药中毒患者 1 例。11 例患者根据病情需要都接受了 48 次以上的高压氧治疗, 平均接受高压氧治疗(151±174)次, 最短治疗 51 次, 最长治疗 658 次。并且 11 例患者近期均未在使用皮质类固醇激素、化疗药物、抗癫痫药物、镇静安眠药物以及其他影响造血系统的药物。

因脑外伤需要接受高压氧治疗的患者 7 例, 男性 6 例, 女性 1 例, 年龄 32~50 岁, 平均(42.57±7.16)岁。其中 3 例患者由于各种原因在 1 周之内停止高压氧治疗, 其余 4 例患者中男性 3 例, 女性 1 例, 年龄 32~48 岁, 平均(40.25±7.50)岁。7 例患者在接受高压氧治疗之前以及治疗过程中均未使用皮质类固醇激素、化疗药物、抗癫痫药物、镇静安眠药物以及其他影响造血系统的药物, 且在治疗之前与治疗过程中所用其他药物前后一致, 具有可比性。

上述 18 例患者均因为不同的疾病造成神经系统损害而接受高压氧治疗, 其原发疾病对造血系统无明显影响。此外, 髌骨骨折患者 1 例, 女性, 63 岁, 在接受高压氧治疗之前以及治疗过程中未使用皮质类固醇激素、化疗药物以及其他影响造血系统的药物, 且在治疗前后所用其他药物一致。

1.2 高压氧治疗方案 采用压缩空气加压, 升压时间 15 min, 压力为 0.12 MPa, 稳压时间吸氧每次 20 min, 共 4 次, 2 次吸氧中间休息 5 min, 减压时间 20 min, 每日 1 次。

1.3 白细胞总数及 CD34⁺ 细胞检测 在高压氧治疗前后的不同时间采集外周血标本, 采集的外周血标本在全血细胞分析仪上进行血常规检测, 获得白细胞总数。采集的外周血标

本经过红细胞裂解液的处理, 裂解红细胞后, 使其与荧光标记的 CD34 抗体结合, 用 FACACalibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)检测 CD34⁺ 细胞比例, 计算 CD34⁺ 细胞绝对计数。

1.4 统计学处理 11 例长期接受高压氧治疗患者和 7 例未接受高压氧治疗脑外伤患者的外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数之间的比较使用 SAS 软件方差分析的 glm 过程分析。4 例脑外伤患者不同治疗时间外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数的比较使用 SAS 软件 LSD 方法进行两两间方差分析。

2 结果

11 例长期接受高压氧治疗的患者在接受(151±174)次高压氧治疗后, 外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为(2.2±1.6)×10⁶/L; 7 例脑外伤患者在接受高压氧治疗之前外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为(3.14±3.06)×10⁶/L; 其中 4 例脑外伤患者在接受高压氧治疗之前外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为(1.59±1.30)×10⁶/L, 在接受 1 次高压氧治疗之后其外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为(2.33±1.03)×10⁶/L, 在接受 7 次高压氧治疗之后其外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为(7.42±7.22)×10⁶/L, 在接受 14 次高压氧治疗之后其外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为(13.41±13.79)×10⁶/L, 在接受 20 次高压氧治疗之后其外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为(8.28±5.50)×10⁶/L; 1 例髌骨骨折患者在接受高压氧治疗之前外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为 54.18×10⁶/L, 接受 1 次高压氧治疗后外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为 101.38×10⁶/L, 接受 12 次高压氧治疗后外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为 53.55×10⁶/L, 接受 22 次高压氧治疗后外周血 CD34⁺ 细胞的绝对计数为 49.73×10⁶/L。

经 SAS 软件方差分析的 glm 过程分析 $F=0.88, P=0.3612, P>0.05$, 11 例长期接受 HBO 治疗患者的外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数与 7 例未接受高压氧治疗脑外伤患者的外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数无统计学差异。经 SAS 软件 LSD 方法进行两两间方差分析, 发现经过 14 次高压氧治疗后外周血 CD34⁺ 细胞计数与接受高压氧治疗前相比有升高,

[基金项目] 海医系青年启动基金(2006QNK05). Supported by the Young Startup Fund of the Faculty of Naval Medicine(2006QNK05).

[作者简介] 郑成刚, 硕士, 助教、医师。

* Corresponding author. E-mail: qlliu@chinahbo.org

患者外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数由接受高压氧治疗前的 $(1.59 \pm 1.30) \times 10^6 / L$, 升高到 $(13.41 \pm 13.79) \times 10^6 / L$, 升高到原来的 8.43 倍, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。而 1 次治疗后、7 次治疗后、20 次治疗后分别与治疗前相比, 外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数无统计学差异; 7 次治疗后与 1 次治疗后、14 次治疗后与 7 次治疗后、20 次治疗后与 14 次治疗后相比, 外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数也无统计学差异。

3 讨论

通过我们的临床观察和统计学分析发现经过 14 次高压氧治疗, 可以使外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数较接受治疗之前升高到原来的 8.43 倍; 而长期高压氧暴露不能使外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数升高。高压氧能够动员外周造血干细胞得到了初步证实, 但动员之后外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数的变化趋势尚未得到统计学支持。我们设想, 是否存在随着高压氧暴露次数的增加, 外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数会随之增加, 暴露达到一定次数之后, CD34⁺ 细胞绝对计数也会达到一个峰值, 而后随着暴露次数的增加, CD34⁺ 细胞绝对计数随之下降, 直至正常这样一个趋势。随着我们病例积累的不断增多, 观察时间的不断延长, 期望这一设想能够得到证实。而这一现象的具体机制是否为人类机体对高压氧暴露的应激反应, 也有待于进一步研究证实。

美国学者 Stephen 教授报道经过 20 次高压氧治疗, 患者外周血 CD34⁺ 细胞升高 8 倍, 而且通过动物实验证实高压氧是通过增加一氧化氮(NO)的合成来实现动员的^[1]。我们所观察到的结果与国外文献所报道的结果有一定差别, 究其原因首先国人与西方人之间存在种族差异, 高压氧暴露以后外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数升高的时间、幅度是否会与西方人有所不同; 其次 Stephen 教授所观察的病例主要是因头颈部肿瘤接受放疗的患者, 而我们研究中的病例主要是因神经系统损伤而接受高压氧治疗的患者, 是否会因为病例选择不

同, 而研究结果也会有所不同, 这些问题都值得我们进一步深入研究。同时我们也观察到 1 例髌骨骨折患者, 在接受 1 次高压氧治疗之后其外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数迅速升高, 经过 12 次高压氧治疗后其外周血 CD34⁺ 细胞绝对计数已恢复原有水平, 经过 22 次高压氧治疗后未再出现明显波动。我们推测, 高压氧暴露后, 刺激了体内 NO 的合成, 随 NO 合成增加外周造血干细胞的动员增加, 继续进行高压氧暴露后, 机体逐渐出现耐受, 进而适应了高压氧暴露的刺激, NO 合成减少, 水平下降, 外周造血干细胞的动员减少。

目前造血干细胞移植已广泛应用于临床, 用于治疗白血病等恶性肿瘤, 在移植之前广泛采用集落刺激因子或化疗联合集落刺激因子来动员造血干细胞, 有报道粒细胞集落刺激因子(G-CSF)与粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)单用及合用均能有效动员外周造血干细胞, 动员以后 CD34⁺ 细胞增加 10.83 倍^[2]。众所周知, 高压氧是一种非常安全有效的治疗方法, 广泛应用于临床, 不仅价格低廉, 而且未见有不良远后效应的报道。通过适当次数的高压氧暴露即能有效动员外周造血干细胞, 这将对目前移植治疗中干细胞的采集方法产生重要的影响。我们设想使用集落刺激因子联合高压氧能够更加有效地动员造血干细胞, 动员效果好, 为移植成功、造血功能重建提供了关键的保证。同时也使高压氧在疾病治疗方面的应用更加广泛。

[参考文献]

- [1] Stephen R T, Veena M B, Omaid C V, et al. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290: H1378-H1386.
- [2] 章卫平, 王健民, 童书鹏, 等. 健康供者外周造血干细胞动员的临床研究[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23: 939-942.

[收稿日期] 2007-02-07

[修回日期] 2007-07-06

[本文编辑] 曹 静