

网织血小板检测在肿瘤放化疗中的应用

田 英, 庞 洁 综述, 王一雯 审校
(甘肃省肿瘤医院检验科, 兰州 730050)

关键词: 血小板; 抗肿瘤联合化疗效果; 放射疗法, 计算机辅助
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.02.052 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2011)02-0250-02

随着肿瘤从姑息治疗向根治性治疗的发展, 单独放化疗或联合其他治疗方法的放化疗已是肿瘤治疗的必需手段。化疗和放疗对快速分裂的细胞具有杀伤作用, 因而在治疗过程中不可避免地导致正常骨髓细胞受抑, 不但影响治疗进程, 并且易导致感染、贫血、出血等严重并发症, 甚至对患者生命构成威胁。如何预测肿瘤放化疗的风险, 实现治疗方法的安全有效是肿瘤临床治疗所期望达到的目的。本文对网织血小板(RP)在肿瘤放化疗导致的骨髓抑制以及骨髓抑制后恢复状况观察的临床应用及意义作一简要阐述。

1 RP 概述

Ingram 和 Coopersmith 于 1969 年首次发现在大量失血后, 外周血会出现 1 种不同于成熟血小板的新生血小板, 这种新生血小板比成熟血小板体积更大, 胞质颗粒更粗糙, 可被美蓝染色, 说明胞质中残存 RNA 成分, 因此将这种不成熟血小板称为 RP 或未成熟血小板, 是巨核细胞转化为血小板过程中的一种幼稚阶段。有研究表明, 外周血 RP 胞质中的 RNA 成分与巨核细胞活性密切相关, 巨核细胞活性增强, 则血小板中 RNA 含量升高, 随即 RP 升高, 网织血小板比例(IPF)也升高。检测 RP、IPF 可以判断巨核细胞活性、预测血小板生成能力^[1]。

2 RP 检测方法

RP 的检测方法主要有骨髓穿刺涂片观察巨核细胞、可溶性血小板糖盞蛋白免疫放射分析、外周血平均血小板体积(MPV)检测、外周血 RP 计数等。骨髓穿刺涂片、血小板糖盞蛋白检测等因操作复杂且结果不够直观而应用较少; MPV 虽然是简单快捷的检测指标, 但因常无法测出结果而限制了其临床应用。外周血 RP 测定的传统方法是以噻唑橙或奥黄 O 作为 RNA 染料, 通过流式细胞仪进行检测^[2], 由于操作复杂、耗时长、缺乏统一规范的流程和参考值范围, 因而其临床应用受限。

Sysmex 公司 XE-2100 型全自动血细胞分析仪通过设门、构建 Ret 和 RP 检测通道, 使用特殊的荧光染料 (polymehtine 和 Oxazine) 与 Ret 或 RP 中的 RNA 结合, 根据细胞大小区分红细胞和血小板, 根据 RNA 含量不同区分成熟细胞和未成熟细胞, 从而将成熟血小板和 RP 以不同的染色结果分开, 并通过软件分析得到 IPF 值; 并可同时检测血小板计数、MPV 等参数。XE-2100 型全自动血细胞分析仪与流式细胞仪检测 RP 结果相关性好, 重复性前者高于后者, 且具有较低的批内差异 (<10%), 在检测 RP 方面优于流式细胞仪^[3]。利用 Sysmex XE-2100 型全自动血细胞分析仪检测外周血 RP、IPF, 结果可靠、准确、稳定, 具有操作简便、快速、用血量少、可消除主观干扰、不需标本进行预处理、操作步骤易统一规范等优点, 并将 RP 作为血液常规检测的一部分^[4], 已成为检测外周血 RP、IPF 的标准规范方法, 已广泛应用于出血性疾病的鉴别诊断和病因研究。

3 RP 是肿瘤放化疗中的重要指标

3.1 常用血小板参数在肿瘤放化疗中应用的局限性 血小板计数仅反映外周血中血小板数量, 不能反映骨髓中血小板的生成情况。常用的血小板相关参数如 MPV、血小板分布宽度以及大血小板比率虽然能间接、简单地估计骨髓巨核系的抑制情况, 但接受放化疗且并发血小板减少症的患者, 往往伴随有血小板形态的异常而致使血小板直方图异常, 因而常常无法测出结果。因此常用血小板各参数不能满足临床对肿瘤放化疗患者骨髓抑制, 抑制恢复以及预后的判断。

3.2 RP 能较精确地反映骨髓血小板的减少与生成情况 血小板数量与 RP 之间无相关关系, 更不能反映骨髓血小板的生成情况。虽然 MPV 与 RP 均是反映骨髓血小板生成的指标, MPV 与 RP 之间呈正相关, 但不存在一一对应关系^[5], 因为 MPV 升高只能粗略反映大体积血小板增多^[6], 且 MPV 受小红细胞、红细胞碎片的干扰较大, 多数情况下不能反映血小板生成的实际情况。RP 是最早新生的幼稚血小板, 目前采用双标法检测 RP 中 RNA 含量, 可以有效去除小红细胞、红细胞碎片的干扰, 从而使 RP 与 IPF 能够比 MPV 更能反映骨髓巨核细胞的功能活性, 为临床提供更加翔实的信息^[7-8]。

3.3 RP 监测在肿瘤放化疗中的重要性 由于红细胞在血液中所占比例较大, 肿瘤患者放化疗后骨髓抑制情况在红细胞系统的表现不明显, 而在白细胞系统和巨核细胞系统表现突出, 血小板减少最为明显, 并且血小板减少患者易出现颅内出血等致命性并发症。在临床治疗中血红蛋白、红细胞减少通过输注红细胞悬液即能得到有效纠正; 应用粒细胞集落刺激因子缓解白细胞减少的疗效也得到临床认可; 血小板减少患者常用单采浓缩血小板输注预防出血并发症, 但血小板输注无效的临床病例较常见, 作用于巨核细胞系的刺激因子的疗效也不尽如人意。这说明血小板减少给临床治疗带来较大困难及风险, 显示在肿瘤放化疗过程中需要有能够有效指导治疗的指标以降低治疗风险。目前只有通过监测 RP 才能较早地、准确地预测血小板的生成和减少, 通过提供治疗依据和监测治疗效果来保证治疗安全。所以, RP 是肿瘤放化疗过程中不可缺少的重要监测指标。

4 RP 检测在肿瘤放化疗过程中应用的探讨

4.1 预测骨髓血小板生成能力 有报道认为外周血 RP 是反映骨髓巨核细胞生成血小板能力的指标^[6], 也有研究证明肿瘤患者放化疗后若 RP 增加, 则骨髓血小板生成能力较好, 可为预测血小板恢复时间提供有价值的信息^[9-11]。肿瘤患者接受放化疗后, 骨髓功能受到抑制, 血小板生成减少, RP 和 IPF 也随之下降, 说明骨髓生成巨核细胞和血小板的能力降低^[12]。骨髓功能恢复后, 最先恢复的是血小板生成, 而在血小板数量升高之前, RP 与 IPF 已经升高。因此 RP 与 IPF 比血小板计数更能准确地反映骨髓生成血小板的情况。要实现肿瘤患者的安全治疗, 必须在放化疗前后检测 RP 与 IPF, 监测血小板生

成能力,根据患者血小板生成状况制定个性化治疗方案,从而降低治疗风险。

4.2 评估骨髓抑制程度 巨核细胞系统一旦受到抑制,将对机体造成极大危险。RP 对凝血机制的维持起重要作用,有较高 RP 数量的患者不易出现严重的出血性并发症^[11]。外周血 RP 能预测骨髓巨核细胞生成血小板的能力,说明在接受放化疗或骨髓移植的患者中,监测 RP 和 IPF 的变化对判断骨髓抑制程度及预后评估具有重要意义,有助于判断继发出血的可能性,也可作为决定是否需预防性输注单采血小板或使用刺激因子的可靠依据。

4.3 判断骨髓抑制后造血重建 RP 检测可为预测血小板恢复时间提供有价值的信息^[13]。通过对急性髓细胞白血病化疗后恢复期血小板和 RP 的连续观察,发现多数病例 RP 的增加早于血小板。异基因造血干细胞移植和骨髓移植后,RP、IPF 与外周血血小板计数间的相关性更密切:IPF 随血小板数量的下降而下降,并最早开始回升,较血小板和 RP 回升分别提前 2.5 d 和 14 d;随着血小板数量的升高,IPF 由峰值迅速回落至正常水平,说明 IPF 能更早反映骨髓抑制后造血重建,是预测骨髓造血重建可靠易行、价值较大的指标^[13-14]。骨髓造血重建时,RP 与 IPF 的回升均早于白细胞,尽管 RP 与白细胞无直接关系,但仍提示 RP 在骨髓造血重建初期最早释放入外周血;RP 和 IPF 的检测能更加准确地、全面地反映骨髓抑制的恢复情况,可作为骨髓血小板生成的监控指标^[15]。

4.4 观察造血促进因子使用效果 使用巨核细胞刺激因子后,RP 是最早出现增加的指标;曹永献等^[16]的研究结果表明,外周血 RP 与 IPF 是反映化疗后患者骨髓变化的敏感指标,能准确反映血小板的生成情况。说明 RP 检测是目前判断巨核细胞刺激因子疗效的最佳选择。

5 结 语

外周血 RP、IPF 的测定,除有助于血小板减少症的诊断及病因学研究外,也可用于评估放化疗前后骨髓血小板生成能力、骨髓抑制程度、骨髓抑制缓解和恢复状况以及造血促进因子疗效。当骨髓抑制发生时,RP、IPF 有助于判断继发出血的可能性,并为是否输注单采血小板和使用刺激因子提供依据。

参考文献

[1] Briggs C, Kunka S, Hart D, et al. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 2004, 126(1):93-99.

• 综 述 •

[2] Bowles KM, Cooke LJ, Richards EM, et al. Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia[J]. Clin Lab Haematol, 2005, 27(6):370-373.

[3] 王贤, 夏永泉, 生媛, 等. SYSTEM XE-2100 全自动血细胞分析仪与流式细胞仪检测网织血小板结果比较[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 12(18):2087-2089.

[4] Yasunori A, Hideo W, Hiroaki T, et al. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF)[J]. Thrombosis Research, 2006, 118(4):463-469.

[5] 孙德华, 王前, 郑磊, 等. 网织血小板与血常规中血小板相关参数之间的相关性[J]. 血栓与止血, 2008, (14)4:171-174.

[6] 宋红蕾, 冯萍, 朱雪明. 网织血小板与 MPV、血小板数量的关系探讨[J]. 临床输血与检验, 2004, 6(2):91-92.

[7] Briggs C, Harrison P, Machin SJ, et al. Continuing developments with the automated platelet count[J]. Int J Lab Hematol, 2007, 29(2):77-91.

[8] 蒋东霞, 徐虹, 胡杰英, 等. 人红白血病细胞来源的 DC 对细胞因子诱导的杀伤细胞逆转多药耐药的影响[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21(7):494-496.

[9] Salvagno GL, Montagnana M, Degan M, et al. Evaluation of platelet turnover by flow cytometry[J]. Platelets, 2006, 17(3):170-177.

[10] 曹永献, 肖淑欣, 姚远, 等. 网织血小板对急性非淋巴细胞性白血病化疗患者骨髓功能恢复的评价作用[J]. 山东医药, 2006, 46(11):6-7.

[11] Chaoui D, Chakroun T, Robert F, et al. Reticulated platelets; a reliable measure to reduce prophylactic platelet transfusions after intensive chemotherapy[J]. Transfusion, 2005, 45(5):766-772.

[12] 刘湘帆, HIDEO WADA, 胡翊群. 网织血小板的研究和应用[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(6):505-506, 509.

[13] 陈兵, 欧阳建, 陈军浩, 等. 异基因干细胞移植后网织血小板的临床观察[J]. 临床血液学杂志, 2005, (18)1:50-51.

[14] Takami A, Shibayama M, Orito M, et al. Immature platelet fraction for prediction of platelet engraftment after allogeneic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 39(8):501-507.

[15] 陈兵, 欧阳建, 陈军浩, 等. 网织血小板与造血干细胞移植后造血重建的相关性研究[J]. 江苏医药杂志, 2003, 29(10):751-752.

[16] 曹永献, 吴春梅, 卢伟. 网织血小板检测方法的改良及临床应用[J]. 青岛大学医学院学报, 2006, 42(3):207-209.

(收稿日期:2010-06-01)

地中海贫血的实验室诊断进展

代宏剑, 温柏平 综述, 杨俊逸 审校
(昆明市儿童医院检验科, 云南 650010)

关键词: 地中海贫血; 实验室; 医院; 诊断
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.02.053

文献标识码:A **文章编号:**1673-4130(2011)02-0251-02

地中海贫血是由于编码珠蛋白的 α 或 β 类珠蛋白基因发生缺失或点突变,使 α 或 β 类珠蛋白链缺如或不足所致的贫血,东南亚是地中海贫血高发地区之一,我国广东、广西、云南、四川等省份发病率高。地中海贫血目前还缺少经济、有效的治疗手段,通过产前诊断淘汰受累胎儿是世界上公认的首选对

策^[1],因此婚前、产前地中海贫血诊断尤为重要。随着 DNA 分析技术的不断发展,更灵敏、更简便的诊断方法被各个实验室采用。本文现就地中海贫血诊断方法做一综述。

1 地中海贫血的分子基础

血红蛋白(hemoglobin, Hb)由血红素和珠蛋白构成,每 1