

# 红细胞生成素对小鼠化疗所致贫血的预防作用

张星霖<sup>1</sup>, 栾霞<sup>2</sup>

Effect of Erythropoietin on Chemotherapy-induced Anemia

ZHANG Xin-glin<sup>1</sup>, LUAN Xia<sup>2</sup>

1. Department of Radiotherapy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China; 2. Qingdao Sanitarium, Shandong Province

**Abstract: Objective** To investigate the preventive effect of erythropoietin on chemotherapy-induced anemia.

**Methods** Mice were implanted with the S<sub>180</sub> sarcoma cells in the left hind groin subcutaneous layer. rHuEPO was injected subcutaneously before tumor implantation. 4 days before implantation, anemia was induced using a single dose of carboplatin. 5 days after tumor implantation, cyclophosphamide was injected intraperitoneally to treat the tumor. Blood cell parameters were assessed. **Results** At the time of CTX chemotherapy, the Hb level was 162.6 g/L in EPO+CBP group and 134.9 g/L in CBP group ( $P < 0.05$ ). 5 days after CTX chemotherapy, the Hb level was 137.5 g/L in EPO+CBP group and 126.7 g/L in CBP group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** rHuEPO treatment can prevent anemia or reduce the severity of anemia induced by chemotherapy in mice.

**Keywords:** Erythropoietin; Chemotherapy; Anemia; S<sub>180</sub> sarcoma

**摘要:**目的 探讨红细胞生成素对小鼠化疗所致贫血的预防作用。方法 小鼠左侧腹股沟皮下接种 S<sub>180</sub>肉瘤细胞,接种肿瘤前 12 天,给以 rHuEPO 皮下注射;接种前 4 天,小鼠尾静脉注射卡铂诱导贫血;接种肿瘤后 5 天,小鼠腹腔注射环磷酰胺化疗;动态观察小鼠血红蛋白变化。结果 环磷酰胺化疗时,EPO+ 卡铂组 Hb 为 162.6 g/L,卡铂组 134.9 g/L ( $P < 0.05$ );CTX 治疗后 5 天,EPO+ 卡铂组 Hb 为 137.5 g/L,卡铂组 126.7 g/L ( $P < 0.05$ )。结论 小鼠化疗前应用 rHuEPO 可以有效预防化疗所致贫血的发生或减轻化疗所致贫血的程度。

**关键词:** 红细胞生成素;化疗;贫血;S<sub>180</sub>肉瘤

中图分类号:R73-36 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2004)09-0553-03

## 0 引言

贫血是恶性肿瘤患者常见的并发症之一,在接受化疗的病人中尤为多见<sup>[1]</sup>。贫血可引起患者全身各系统的损害,导致患者体质不良,生活质量下降<sup>[2]</sup>,不但影响了放、化疗的顺利实施,而且降低了疗效<sup>[3,4]</sup>。因此有效地预防和治疗贫血成为恶性肿瘤患者治疗中的一个重要方面。基因工程产物重组人红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)广泛应用于化疗相关性贫血的治疗,取得了良好的效果,不但可以有效地治疗肿瘤病人化疗后出现的贫血<sup>[5]</sup>,而且可以有效地预防化疗后贫血的发生,为癌症患者顺利完成化疗提供保障<sup>[6-8]</sup>。本实验进一步验证了 rHuEPO 对化疗所致贫血的预防作用,相信会对 rHuEPO 的进一步深入研究和临床应用提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

**实验动物:**昆明种雌性小白鼠,体重(22 ± 2)g,4 ~ 5 周龄,购于青岛市实验动物及动物实验中心。

**实验瘤株:**S<sub>180</sub>肉瘤瘤株,购于山东省医学科学院基础所药理室。

**主要试剂:**重组人红细胞生成素(rHuEPO):规格 2000 U/支,沈阳三生制药股份有限公司产品。

卡铂(CBP):规格 100mg/支,齐鲁制药厂产品。

环磷酰胺(CTX):规格 200mg/支,江苏恒瑞制药股份有限公司产品。

**主要仪器:**(1)自动血细胞分析仪:Sysmex 日本;(2)光学显微镜:Olympus 日本;(3)可调式微量移液器:Gilson 法国;(4)动物实验器材:国产。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 实验动物分组** 昆明种雌性小白鼠,体重(22 ± 2)g,4 ~ 5 周龄,随机分为 EPO+ 卡铂组、卡铂组及对照组。在自然光照,室温 16 ~ 20℃ 下,给予充足标准饲料及水,笼内喂养。

**1.2.2 肿瘤细胞种植** S<sub>180</sub>肉瘤细胞经小鼠腹腔传代 2 次,将处于对数期生长的 S<sub>180</sub>肿瘤细胞在光学显微镜下计数,加生理盐水制成  $1 \times 10^8$ /ml 瘤细胞悬液。小鼠左侧腹股沟皮下接种 S<sub>180</sub>肉瘤细胞

收稿日期:2003-06-02;修回日期:2003-08-20

作者单位:1.266011 青岛市立医院放疗科;2. 山东省青岛疗养院

0.1 ml( $1 \times 10^7$  个肿瘤细胞)。

1.2.3 红细胞生成素治疗 EPO+ 卡铂组用 rHuEPO 1000 U/kg, 在小鼠腹部两侧作皮下注射, 每周 3 次, 连用 8 次。卡铂组及对照组在相同部位皮下注射生理盐水。

1.2.4 贫血诱导 EPO+ 卡铂组及卡铂组小鼠尾静脉注射 CBP50mg/kg (浓度: 5mg/ml), 对照组注射等量生理盐水。

1.2.5 红细胞参数测定 小鼠尾静脉取血约 50 $\mu$ L, 用血细胞稀释液将 EDTAK2 防凝血作 25 倍稀释, 送全自动血细胞分析仪作血液分析, 记录 Hb、MCV、MCH、MCHC 等指标。

1.2.6 统计学处理 计量资料数据采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 应用 SPSS 10.0 软件包进行方差分析, 多组均数两两比较采用 LSD 法。

## 2 结果

由表 1、图 1 可以看出, 在接种肿瘤前 4 天小鼠尾静脉一次性注射卡铂 50mg/kg, 可以较明显降低血红蛋白水平, 卡铂组 Hb 水平由注射前的 153.5 g/L 降至 134.9 g/L ( $P < 0.05$ )。CBP 注射前后三组 MCV、MCH、MCHC 差别无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 注射后卡铂组 MCV、MCH、MCHC 水平较注射前无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 呈正细胞、正色素性贫血。

表 1 卡铂注射前后三组红细胞参数情况

组别	卡铂注射前 7 天			卡铂注射后 9 天		
	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/L)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/L)
卡铂组	55.16	15.12	274	55.39	15.86	286
EPO+ 卡铂组	55.12	15.37	279	55.20	15.98	289
对照组	55.25	15.56	281	55.29	15.53	281

注: 三组卡铂注射前后 MCV、MCH、MCHC 相比  $P > 0.05$

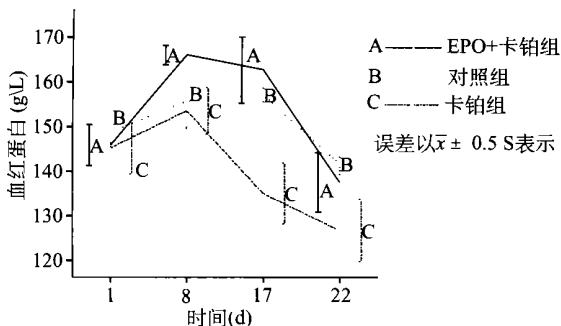


图 1 三组血红蛋白水平

注: A: 第 8 天 EPO+ 卡铂组与卡铂组注射卡铂, 第 17 天三组注射 CTX; B: 第 8 天 EPO+ 卡铂组 Hb 与卡铂组及对照组相比  $P < 0.05$ ; C: 第 17、22 天 EPO+ 卡铂组及对照组 Hb 与 CBP 组相比  $P < 0.05$

EPO+ 卡铂组在卡铂治疗后 9 天, Hb 水平由 165.9 g/L 变为 162.6 g/L, 与对照组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但明显高于卡铂组 ( $P < 0.05$ )。

CTX 治疗后 5 天, 三组 Hb 水平分别为: EPO+ 卡铂组 137.5 g/L, 对照组 141.6 g/L, 卡铂组 126.7 g/L, 其中 EPO+ 卡铂组与对照组 Hb 水平无明显差别 ( $P > 0.05$ ), 且两组 Hb 水平明显高于卡铂组 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

癌症病人贫血的原因多种多样, 按机理可分为营养性贫血、失血性贫血、骨髓病性贫血、自身免疫性溶血性贫血、微血管病性溶血性贫血、肿瘤治疗相关性贫血、癌性贫血及氧化性贫血等。实际在临床上, 肿瘤患者的贫血往往是上述多种原因的混合结果。其中, 癌性贫血最为常见, 放、化疗后引起的医源性贫血也较多见<sup>[1]</sup>。EPO 血浆水平降低和 EPO 功能抑制一直被认为在肿瘤相关性贫血中发挥着重要作用。

化疗药物对红细胞生成过程有许多负面影响, 主要包括多能干细胞坏死、红细胞前体细胞坏死、红细胞前体细胞周期的阻滞和延迟、EPO 水平的下降或功能降低、成熟红细胞的氧化、骨髓发育不良及化疗药物相关性水钠潴留等。目前资料表明化疗对恶性肿瘤患者体内 EPO 水平影响不大, 血清 EPO 的浓度不受化疗及化疗周期长短的影响<sup>[9]</sup>。

EPO 是一种糖蛋白激素, 其基因位于 7 号染色体长臂 22 区, 由 165 个氨基酸残基组成, 分子量为 34KD。EPO 作为一种促细胞分裂剂, 通过与靶细胞上的受体结合, 作用于骨髓造血细胞的前体细胞, 促进其分裂、分化及成熟。EPO 还是一种强有力的阻止造血前体细胞凋亡的细胞因子, 它能使红系祖细胞得以存活并分化为网织红细胞, 最终形成红细胞。随着 EPO 使用剂量的增大, 其作用可能会进一步扩及红系生成的全过程, 成为影响红系细胞中血红蛋白合成的诱导和调节物质。rHuEPO 的制备是将人类 EPO 基因转入哺乳动物细胞培养产生的重组人红细胞生成素, 与分离得到的人红细胞生成素相同, 并具有相同的生物学效应。

本实验用卡铂 50mg/kg 小鼠尾静脉一次性注射, 成功的诱导出动物贫血模型。因卡铂为重度抑制骨髓造血的药物, 可引起包括红细胞在内的全血细胞下降。已有动物试验及临床试验证实, 在化疗的同时使用 rHuEPO 可预防贫血的发生或减轻贫血的程度, 为恶性肿瘤患者顺利完成化疗提供保障<sup>[6-8]</sup>。本实验得到的结果相同, EPO+ 卡铂组在卡铂治疗

后 9 天, Hb 水平与对照组无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 但明显高于卡铂组 ( $P < 0.05$ ), CTX 治疗后 5 天, EPO+ 卡铂组与对照组 Hb 水平均有下降, 但明显高于卡铂组 ( $P < 0.05$ ), 可见在化疗前开始应用 rHuEPO 能在一定时间内有效地预防或减轻化疗所致贫血, 起到了保护骨髓的作用。目前研究证实, 出现化疗相关性贫血后再应用 rHuEPO 治疗, 所需的时间长、剂量大, 可能是骨髓已被抑制, 功能恢复比较慢的原因。

#### 参考文献:

- [1] Beguin Y. Erythropoietin and the anemia of cancer [J]. Acta Clin Belg, 1996, 51 (1): 36-52.
- [2] Cella D. The functional assessment of cancer therapy anemia scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue [J]. Semin Hematol, 1997, 34 (3 Suppl 2): 13-19.
- [3] Crogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix [J]. Cancer, 1999, 86 (8): 1528-1536.
- [4] Oliver Thews, Debra K, Kelleher, et al. Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in cyclophosphamide cytotoxicity in rat tumors [J]. Cancer Res, 2001, 61 (4): 1358-1361.
- [5] Sowade B, Sowade O, Moecks J, et al. The safety of treatment with recombinant human erythropoietin in clinical use: a review of controlled studies [J]. Int J Mol Med, 1998, 1 (2): 303-314.
- [6] Thatcher N, De Campos ES, Bell DR, et al. Erythropoietin prevents anemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 1999, 80 (3-4): 396-402.
- [7] Ten Bokkel Huinink WW, de Swart CA, van Toom DW, et al. Controlled multicenter study of influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy [J]. Med Oncol, 1998, 15 (3): 174-182.
- [8] Monnerat C, Levyraz S. Tumor anemia. Overview of the role of human recombinant erythropoietin (r-hu-EPO) in treatment of tumor anemia [J]. Schweiz Rundsch Med Prax, 1999, 88 (5): 178-188.
- [9] 徐燕丽, 田韧, 李刚. 肿瘤化疗对促红细胞生成素影响的探讨 [J]. 上海医药, 1999, 20 (6): 27.

[编辑:李奇明;校对:贺文]

## 《医学信息》征订启事

医学信息杂志创刊于 1987 年, 中华人民共和国卫生部主管, 国家科技部和国家新闻出版总署批准的国家级科技期刊, 是中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊, 中国期刊全文数据库全文收录期刊, 中国期刊网、中国学术期刊(光盘版)全文收录期刊。

《医学信息》为更好地服务于作者和读者, 在原有风格、栏目不变的基础上, 特扩大增设了新的栏目内容。本刊主要栏目如下:

医学信息学: 专家述评、生物医学信息学、临床医学信息学、医学信息学技术与教育、医学图书与情报、管理信息、学科动态等。

临床医学: 述评、专题、论著、中西医临床(内、外、妇、儿、皮肤、五官、烧伤、整形、美容、护理等)、经验交流、综述、短篇报道等。

《医学信息》——月刊, 刊号: ISSN1006-1959 CN61-1278/R, 国内外公开发行, 信息量大, 内容新颖、实用、权威, 是本专业领域的唯一学术期刊, 是国内论文审核、刊发最快的杂志, 是从事医学科学研究、教学、管理、开发应用、临床工作和晋职、晋升的必备读物。欢迎您用快捷方式(E-mail)投稿, 欢迎您广而告之推荐稿件, 请务必在文稿中注明您的 E-mail 地址和电话号码, 自收稿日起 30 日内回复是否录用通知, 3~4 个月刊发。全国各地邮局均可订阅, 邮发代号: 52-98, 每册定价 8.00 元。编辑部常年办理邮购业务, 热忱细心为您服务。

邮 编: 710043

通 联: 西安市 188 号信箱 《医学信息》编辑部

地 址: 西安市新科路 1 号东兴科技大厦 12 层

E-mail: yxxx1987@126.com

电 话: 029-82213414 029-82251091-8836

传 真: 029-82251091-8818