

能、体内激素水平和能量代谢水平的调控发挥着一定的功效,而 ACE 基因多态性又影响了体内 ACE 的活性和(或)水平^[6,7]。我们的研究发现对照组 ACE 基因 I/D 多态性位点的 DD、ID、II 基因型频率分布符合 Hardy - Weinberg 平衡,说明选取样本具有群体代表性;实验组与对照组的基因型频率、等位基因频率均没有统计学意义。但进一步分层发现实验组 II 型个体的每搏输出量、射血分数均高于对照组、收缩压、心率对照组高于实验组;实验组 DD 型个体其每搏输出量高于对照组;ID 型个体其心排出量、每搏输出量、射血分数实验组均高于对照组,心率对照组高于实验组,以上差异均具有统计学意义。以往研究发现,ACE 基因的两种等位基因形式 I 和 D 中,形式 I 个体血液中的 ACE 水平较低,形式 D 则相反。并且 ACE 基因中拥有至少 1 个 I 等位基因的个体,其耐力比 ACE 基因中拥有两个 D 等位基因的个体要强。由此推测,I 等位基因可能增强机体肌肉吸收营养成分和氧分的能力,这样有助于增强人的有氧耐力。但我们的研究发现康巴藏族更好的心功能状态与 ACE 基因 I/D 多态性无相关性,这可能是由于高原低氧环境下,人体循环系统和氧吸收、运输及利用涉及许多环节,多条通路和众多基因,而非单一 ACE 基因所能决定。当然,本研究的样本量相对较少,需要更大样本量进行验证。因此,ACE 基因的 I/D 多态性与心功能的关系还有待进一步研究。

总之,随着分子遗传学对运动医学的渗透,倘若

能探明这些表型的基因标记或定位这些基因,不仅有助于解决竞技体育的早期选材问题,而且可以从分子水平探讨人类运动能力的相关生理机制,进一步丰富运动生理学以及运动遗传学的内容。

参考文献

- 1 何子红. 探寻与运动能力有关的基因研究进展. 天津体育学院学报,2001,16(4):12-19
- 2 Bielen E C, Fagard R H, Amery A K. Inheritance of acute cardiac changes during bicycle exercise : an echocardiographic study in twin [J]. Med Sci Sports Exerc, 1991, 23 (11) :1254-1259
- 3 Rigat B, Hubert C, Alhenc G F, *et al.* An I/D polymorphism in the ACE gene accounting for half the variance of serum enzyme level [J]. J Clin Invest, 1990, 86:1343-13461
- 4 Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, *et al.* Human gene for physical performance. Nature, 1998, 393(6682) :221-222
- 5 Qadar PMA, Khan AP, Kumar R, *et al.* Angiotensin converting enzyme insertion allele in relation to high altitude adaptation. Ann Hum Genet, 2001, 65(Pt6) :531-536
- 6 Taylor RR, Mamotte CDS, Fallon K, *et al.* T1t athletes and gene for angiotensin I - converting enzyme gene [J]. J Appl physiol, 1999, 87: 1035-1037
- 7 Rankinen T, Wolfarth B. No association between the angiotensin - converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status [J]. J Appl physiol, 2000, 88: 1571-1575
- 8 赵云, 马力宏. 优秀有氧耐力运动员 ACE 基因 I/D 多态性与最大有氧能力及心脏结构与功能的关联研究. 天津体育学院学报, 2001, 16(4) :9-11
- 9 张耀斌, 李洁. ACE 基因多态性与有氧耐力的研究现状. 石家庄学院学报, 2006, 8(6) :114-118

(收稿:2010-09-06)

低剂量环孢素治疗难治/复发免疫性血小板减少症的疗效及安全性分析

吴天勤 陈海飞 唐杰庆 朱晶晶 金玲娟 李征洋 沈红石 秦龙梅

摘要 **目的** 探讨环孢素 A(CyA)在难治/复发性免疫性血小板减少症(ITP)治疗中的临床疗效和不良反应。**方法** 36 例难治/复发 ITP 患者接受 3~5mg/(kg·d)的 CyA 治疗并观察疗效和不良反应。**结果** 中位随访 10 个月,完全反应(CR) 13 例(36.1%),有效(R)15 例(41.7%),无效(NR)8 例(22.2%),总有效率为 77.8%。复发与难治两组疗效差异比较无统计学意义($P=0.083$)。常见的不良反应为胃肠道反应、头痛、血压升高及肝功能受损,多数患者能较好耐受。**结论** 低剂量的 CyA 治疗 ITP 是一种高效、安全的挽救性治疗方法,严重不良反应较少。

基金项目:全军医药卫生科研基金资助项目(08MA019)

作者单位:215007 苏州,解放军 100 医院血液科/南京军区血液肿瘤治疗中心

通讯作者:陈海飞,电子信箱:chhf1224@163.com

关键词 环孢素 A 难治性 复发性 原发性免疫性血小板减少症

The Efficacy and Safety of Low Dose Cyclosporine A in the Treatment of Refractory and Relapsed Immune Thrombocytopenia. Wu Tian-qin, Chen Haifei, Tang Jieqin, Zhu Jingjing, Jin Linjuan, Li Zhengyang, Shen Hongshi, Qin Longmei. Department of Hematology, PLA 100th Hospital, Jiangsu 215007, China

Abstract Objective To explore the efficacy and safety of Cyclosporine A (CyA) in the treatment of refractory/relapsed immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** Thirty-six patients with refractory/relapsed ITP were administered CyA with 3~5mg/(kg·d). **Results** The median follow up was ten months and the efficacy of the group was as follows: complete response in 13 (36.1%), response (R) in 15 (41.7%), non-response (NR) in 8 (22.2%). There was no significant difference in the efficacy between the refractory and relapsed subgroups. The adverse events were mild and most patients could be well tolerated. **Conclusion** The high rate of responses and low and transient adverse events suggest that the oral administration of low dose CyA could be considered in severe, refractory/relapsed ITP as a salvage therapy.

Key words Cyclosporine A; Refractory; Relapsed; Primary immune thrombocytopenia

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP),是一种获得性出血性疾病,患者主要以外周血小板单系减少伴或不伴有出血症状为主要临床表现。糖皮质激素等一线治疗对多数患者产生较好的疗效,但仍约有20%~40%的患者表现为对各种治疗无反应,因此难治性ITP是目前临床医师面临的严峻挑战^[1]。我们采用环孢素(CyA)治疗难治或复发的ITP患者取得较好的疗效,现报告如下。

资料与方法

1. 病例:均为笔者医院住院患者,共36例,其中男性10例,女性26例,中位年龄26(5~58)岁,难治组25例,复发组11例。全组脾切除后患者4例。所有病例均符合国内ITP诊断标准。难治性ITP符合:经足量足疗程糖皮质激素,IVIG和(或)脾切除无效(包括不适合或不愿意脾切除的患者)或激素依赖;复发指经各种治疗(前期治疗不包括CyA)达完全反应(CR)的患者再次出现血小板减少并有出血症状。

2. 治疗方法:所有患者接受给予口服CyA,3~5mg/(kg·d),分2次口服(1次/12小时),若6~8周后患者血小板无上升,则认为CyA对该患者无效,终止治疗。对CyA治疗有效的患者在维持该剂量6~12个月可逐渐减少CyA剂量,同时定期监测CyA血药浓度。患者在治疗期间监测的指标包括第1个月每周查1~2次血常规,每周检查1次肝肾功能,以后根据患者情况每2周查1~2次血常规,检查1次肝肾功能。若出现肝肾功能损害等,则给予保肝等治疗。所有患者3个月后评价疗效并注意随访患者的血压、牙龈增生等不良反应。

3. 疗效评估标准:参照ITP国际工作组维琴察会议标准^[2]。分3个等级即CR:治疗后血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$,有效(R):治疗后血小板数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 和无效(NR):治疗后血小板 $< 30 \times 10^9/L$ 或血小板数增加不到基础数值的2倍或有出血。

4. 统计学处理:采用SPSS13.0统计软件处理,难治和复

发两组疗效比较采用确切概率法。

结 果

1. 疗效:中位随访10(1~34)个月,中位起效时间为4周。全组患者CR 13例(36.1%),R 15例(41.7%),NR 8例(22.2%),总有效率为77.8%。复发与难治两组疗效差异比较无统计学意义($P = 1.0$)。

2. 不良反应:厌食、腹胀18例,在服药半个月内在为最常见的不良反应,给予胃肠动力药等对症处理均能好转,1个月后几乎所有病例均能耐受,CyA不需减量;头痛5例,给予镇痛对症治疗及CyA减量后好转;血压升高4例,给予血管紧张素转换酶抑制剂等处理后血压控制理想;轻度肝功能不良4例,保肝治疗好转;双手颤抖2例,轻度牙龈增生1例。

讨 论

免疫性血小板减少症既往也称为原发性或特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP),又称免疫性血小板减少性紫癜,因部分患者尽管血小板减少,但并无出血症状,因此在2007年的ITP国际工作组维琴察会议上将ITP统一为免疫性血小板减少症这一表述^[2]。该病的发生是由于血小板自身特异性致敏的血小板被单核-吞噬细胞系统过度破坏,从而导致外周血血小板减少。新近研究显示,除体液免疫机制和部分患者还表现巨核细胞成熟障碍和血小板生成异常外,在ITP发病中细胞免疫机制亦起重要作用。ITP患者外周血循环中可出现 $CD4^+CD8^+$ T细胞,这是一群逃离了阴性选择的自身反应性T细胞,在正常情况下处于无能状态,在发病时被激活,参与自身抗体的产生。最近的研究还显示,除了免疫耐受外,ITP患者还存在T细胞的

(寡)克隆性增生、T 细胞的凋亡异常和 T 亚群及功能的改变等异常^[3-5]。因此,靶向 T 细胞异常的治疗是 ITP 新的治疗策略之一。

CyA 是一种强效的免疫抑制剂,可逆抑制 T 细胞介导的异基因免疫和自身免疫反应。CyA 抑制 T 辅助细胞和细胞毒 T 细胞的活性,且对 T 抑制细胞缺乏抑制。从而使抗体产生下降而对血小板破坏减少。另外,CyA 可在 mRNA 水平上抑制活化 T 细胞生成及释放 IL-2,从而进一步抑制 T 辅助细胞功能。Emilia 等^[6]报道了 CyA 治疗难治 ITP 患者中位随访 3 年时取得 83.3% 的有效率,至中位随访 5.5 年,除 1 例患者死于心肌梗死外,其余患者仍处于 CR^[7]。我们的结果也显示,中位随访 10 个月,小剂量的 CsA 治疗难治/复发 ITP 取得了与国外结果相当的疗效。CyA 作为免疫抑制剂,不良反应较多,国外采用 CyA 治疗 ITP 确实发现其疗效被不良反应所抵消,但上述报道中所使用的 CyA 的剂量为 5~10mg/(kg·d)。实际上,采用较小剂量的 CyA 治疗 ITP,其不良反应并无明显增加,且随着 CyA 服用时间延长或减量或暂时中断治疗某些不良反应反而减轻甚至消失^[8,9]。我们的结果也印证了上述发现。

综上所述,我们认为小剂量的 CyA 治疗难治/复发 ITP 可取得较好的效率,严重不良反应少,是复发/难治 ITP 的一种高效而安全的挽救性治疗方法。

参考文献

- 1 Provan D, Stasi R, Newland AC, *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytope-

nia[J]. Blood, 2010, 115(2):168-186

- 2 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113(11):2386-2393
- 3 Fogarty PF, Rick M E, Zeng W, *et al.* T cell receptor VB repertoire diversity in patients with immune thrombocytopenia following splenectomy[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2003, 133(3):461-466
- 4 Olsson B, Andersson PO, Jacobsson S. Disturbed apoptosis of T-cells in patients with active idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Thromb Haemost, 2005, 93(1):139-144
- 5 Andersson PO, Olsson A, Wadenvik H. Reduced transforming growth factor-beta1 production by mononuclear cells from patients with active chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Br J Haematol, 2002, 116(4):862-867
- 6 Emilia G, Morselli M, Luppi M, *et al.* Long-term salvage therapy with cyclosporine A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Blood, 2002, 99(4):1482-1485
- 7 Emilia G, Luppi M, Morselli M, *et al.* A possible role for low-dose cyclosporine in refractory immune thrombocytopenic purpura [J]. Haematol, 2008, 93(7):1113-1115
- 8 Zver S, Zupan IP, Cernele P. Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure [J]. Int J Hematol, 2006, 83(3):238-242
- 9 Moskowit IP, Gaynon PS, Shahidi NT, *et al.* Low-dose cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 1999, 21(1):77-79

(收稿:2010-08-23)

(修回:2010-10-25)

白藜芦醇对兔动脉粥样硬化斑块面积及内膜厚度的影响

尚秀玲 朱鹏立 蒋娜 徐庆玲 高淑卿

摘要 目的 探讨白藜芦醇对 AS 兔血脂、斑块面积及内膜厚度的影响。**方法** 成熟健康雄性新西兰白兔 70 只,适应性喂养 10 天后随机分为 5 组(按序 A、B、C、D、E)。正常对照组给予普通饲料,病理对照组及白藜芦醇干预组给予高脂饲料,干预组同时每天分别给予 4mg/kg、8mg/kg、16mg/kg 的白藜芦醇。分别在第 0 周(实验开始前)和第 12 周末(实验结束时),用全自动生化仪测定血总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。应用计算机图像分析系统(motic images advanced 3.0 图像分析软件)测定斑块面积与内膜面积。**结果** 高脂喂养 12 周后,病理对照组血

基金项目:卫生部科学研究基金-福建省卫生教育联合攻关计划项目(WKJ2005-2-017);福建省自然科学基金资助项目(Z0501069)

作者单位:350001 福州,福建省立医院(尚秀玲、蒋娜、徐庆玲、高淑卿);福建省立医院福建省临床老年病研究所(朱鹏立)

通讯作者:朱鹏立,教授,硕士生导师,电子信箱:zpl7755@126.com