

儿童急性白血病缓解期微量元素和营养相关蛋白的变化

王静 陈轶珏 顾萍 傅启华

【摘要】 目的 探讨儿童急性淋巴细胞白血病和急性粒细胞白血病缓解期某些微量元素及营养相关蛋白的变化。**方法** 应用原子吸收光谱法、散射比浊法、干化学法和化学发光法等,对上海儿童医学中心 43 例急性淋巴细胞白血病和 19 例急性粒细胞白血病缓解期患儿(缓解组)和 30 名体检正常儿童(正常对照组)红细胞计数、血红蛋白含量、血清总蛋白、白蛋白、铁、铁蛋白、转铁蛋白、乳酸脱氢酶、铜蓝蛋白、铜、锌及铜/锌比值等指标进行检测,并对缓解组和正常对照组之间的差异进行比较。**结果** 缓解组与正常对照组相比,血清总蛋白($P=0.454$)、铁($P=0.769$)、转铁蛋白($P=0.903$)和锌($P=0.343$)差异均无统计学意义。缓解组血清铁蛋白($P=0.000$)、乳酸脱氢酶($P=0.000$)、铜蓝蛋白($P=0.000$)、铜($P=0.002$)和铜/锌比值($P=0.003$)均显著高于正常对照组,而红细胞计数($P=0.000$)、血红蛋白含量($P=0.000$)和白蛋白($P=0.046$)均显著低于正常对照组。缓解组中急性淋巴细胞白血病和急性粒细胞白血病相比,除乳酸脱氢酶($P=0.025$)外,其他指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在儿童急性淋巴细胞白血病和急性粒细胞白血病的疾病缓解期,血清中微量元素与营养相关蛋白含量正逐步恢复正常,重建原有的平衡状态。

【关键词】 白血病;微量元素;营养;蛋白

【中图分类号】 R459.3; R725.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-635X(2011)02-0084-04

Changes of trace elements and nutritional proteins in children with acute leukemia at remission stage

WANG Jing, CHEN Yi-jue, GU Ping, FU Qi-hua. Department of Laboratory Medicine, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: FU Qi-hua, E-mail: qihuafu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum trace elements and nutritional proteins in children with acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia at the stage of remission. **Methods** Erythrocyte count, hemoglobin, serum levels of total protein, albumin, iron, ferritin, transferrin, lactate dehydrogenase, ceruloplasmin, cuprum, zinc and their ratio were measured in 43 patients with acute lymphoblastic leukemia, 19 patients with acute myeloid leukemia at stages of remission (remission groups), and 30 healthy controls (control group) enrolled from Shanghai Children's Medical Center using atomic absorption spectrometry, nephelometry assay, dry chemical method, and chemiluminescence method. The differences of these indicators between remission groups and control group were analyzed. **Results** Serum levels of total protein ($P=0.454$), iron ($P=0.769$), transferrin ($P=0.903$), and zinc ($P=0.343$) were not significantly different between the remission groups and the control group. Serum levels of ferritin ($P=0.000$), lactate dehydrogenase ($P=0.000$), ceruloplasmin ($P=0.000$), cuprum ($P=0.002$), and Cu/Zn ratio ($P=0.003$) in the remission groups were significantly higher than those in control group. On the contrary, erythrocyte count ($P=0.000$), hemoglobin ($P=0.000$) and albumin ($P=0.046$) were significantly lower in remission groups than those of control group. Serum levels of all detected indicators were not significantly different between the acute lymphoblastic leukemia remission group and acute myeloid leukemia remission group ($P>0.05$) except for lactate dehydrogenase ($P=0.025$). **Conclusion** At the

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2011.02.004

基金项目: 上海儿童医学中心-雅培/世界健康基金会营养发展中心基金 (SCMC-YP-HOPE-KY-0802)

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心检验科

通信作者: 傅启华, E-mail: qihuafu@hotmail.com

remission stage of acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia, serum levels of some trace elements and nutritional proteins gradually returned to normal, and the original balance is established again.

【Key words】Leukemia; Trace element; Nutrition; Protein

急性白血病是儿童肿瘤中发病率较高的一种恶性疾病, 虽其发病机制尚未完全明确, 但许多研究已证实微量元素和营养相关蛋白的代谢在白血病时期发生异常^[1]。本研究组前期关于急性白血病发病初期微量元素与营养相关蛋白代谢的研究结果表明, 白血病发病初期患者体内原有的平衡系统遭到破坏, 微量元素代谢和分布亦发生紊乱^[2]。本研究拟进一步探讨儿童急性白血病缓解期微量元素和营养相关蛋白的变化。

1 对象与方法

1.1 研究对象

62 例急性白血病缓解组标本来自 2007 年 11 月至 2009 年 2 月上海儿童医学中心血液肿瘤科患儿, 患儿经临床和实验室确诊, 符合急性白血病缓解期的标准; 其中男 45 例, 女 17 例, 平均年龄 (5.4 ± 2.6) 岁 (10 个月 ~ 15 岁); 疾病类型: 急性淋巴细胞白血病 43 例, 急性粒细胞白血病 19 例。30 名正常对照组标本来自同期的上海儿童医学中心门诊体检正常的儿童, 其中男 16 名, 女 14 名, 平均年龄 (5.5 ± 2.9) 岁。所有标本的采集均经受试者监护人知情同意及医院伦理委员会批准。

1.2 标本采集

采集清晨空腹静脉血标本 3 ml, 1 份以 EDTA-K₂ 抗凝, 用于血常规检测; 另 1 份分离血清, -20℃ 冻存, 用于微量元素和营养相关蛋白检测。

1.3 指标测定

血清铜、锌检测采用原子吸收光谱法, 使用

PERKIN ELMER 原子吸收光谱仪; 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、铁检测采用干化学法, 使用强生 VITROS 250 大型生化仪; 铜蓝蛋白、转铁蛋白检测采用散射比浊法, 使用德灵 BNP 特定蛋白分析仪; 铁蛋白检测采用化学发光法, 使用 Beckman-Coulter Access Immunoassay System 化学发光分析仪; 全血常规检测使用 SYSMEX 800i 血球计数仪。原装配套试剂、标准品、质控品均由各自厂家提供。铜/锌的参考值为 0.9 ~ 1.2^[1]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 11.0 统计软件包进行统计学分析。数据以均数 ± 标准差表示。使用 *t* 检验比较缓解组与正常对照组以及两个不同疾病类型的缓解组之间各指标的差异, *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 缓解组与正常对照组比较

缓解组与正常对照组相比, 血清总蛋白、铁、转铁蛋白和锌水平差异均无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。缓解组血清铁蛋白、LDH、铜蓝蛋白、铜及铜/锌比值均显著高于正常对照组 (*P* 均 < 0.05), 而红细胞计数、血红蛋白含量、白蛋白均显著低于正常对照组 (*P* 均 < 0.05) (表 1)。

2.2 两个不同疾病类型的缓解组比较

急性淋巴细胞白血病与急性粒细胞白血病缓解组相比, 除 LDH (*P* = 0.025) 外, 其他指标间差异均无统计学意义 (*P* 均 > 0.05) (表 2)。

表 1 缓解组与正常对照组血清微量元素与营养相关蛋白的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of trace elements and nutritional proteins between remission groups and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	RBC (×10 ¹² /L)	Hb (g/L)	总蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)	铁 (μmol/L)	铁蛋白 (ng/ml)
正常对照组 (n=30)	4.73 ± 0.38	134.30 ± 9.21	68.59 ± 4.31	44.72 ± 4.22	18.30 ± 4.70	60.97 ± 29.93
缓解组 (n=62)	3.29 ± 0.74	101.40 ± 21.05	67.61 ± 6.51	42.65 ± 4.75	18.57 ± 9.54	392.00 ± 377.48
参考值	4.0 ~ 5.5	120 ~ 160	60 ~ 85	35 ~ 55	6.6 ~ 32.2	24 ~ 160
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.454	0.046	0.769	0.000
组别	转铁蛋白 (g/L)	LDH (U/L)	CER (g/L)	铜 (μg/L)	锌 (μg/L)	铜/锌
正常对照组 (n=30)	2.29 ± 0.48	500.63 ± 63.34	0.27 ± 0.05	924.93 ± 96.68	1017.77 ± 115.40	0.92 ± 0.13
缓解组 (n=62)	2.27 ± 0.48	703.16 ± 244.03	0.43 ± 0.14	1158.06 ± 390.26	939.24 ± 442.83	1.58 ± 1.16
参考值	2 ~ 3.6	313 ~ 618	0.2 ~ 0.6	800 ~ 1500	760 ~ 1500	0.9 ~ 1.2
<i>P</i> 值	0.903	0.000	0.000	0.002	0.343	0.003

注: RBC: 红细胞计数; Hb: 血红蛋白含量; LDH: 乳酸脱氢酶; CER: 铜蓝蛋白

表 2 两缓解组血清微量元素与营养相关蛋白的比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum levels of trace elements and nutritional proteins between two remission groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	RBC ($\times 10^{12}/L$)	Hb (g/L)	总蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)	铁 ($\mu\text{mol/L}$)	铁蛋白 (ng/ml)
ALL 组 ($n=43$)	3.33 ± 0.80	102.86 ± 23.03	67.90 ± 7.23	42.56 ± 4.13	19.21 ± 9.61	390.45 ± 392.48
AML 组 ($n=19$)	3.21 ± 0.58	97.83 ± 15.12	67.49 ± 6.27	42.88 ± 6.15	17.01 ± 9.46	396.00 ± 384.06
P 值	0.598	0.397	0.827	0.814	0.415	0.961
组别	转铁蛋白 (g/L)	LDH (U/L)	CER (g/L)	铜 ($\mu\text{g/L}$)	锌 ($\mu\text{g/L}$)	铜/锌
ALL 组 ($n=43$)	2.28 ± 0.46	747.34 ± 256.00	0.44 ± 0.15	1175.18 ± 410.04	979.45 ± 469.08	1.49 ± 0.86
AML 组 ($n=19$)	2.25 ± 0.54	595.17 ± 174.68	0.41 ± 0.11	1116.22 ± 344.40	840.89 ± 364.22	1.80 ± 1.69
P 值	0.792	0.025	0.464	0.593	0.267	0.330

注: ALL: 急性淋巴细胞白血病; AML: 急性粒细胞白血病

3 讨论

急性白血病是造血干细胞恶性克隆性疾病, 其中急性淋巴细胞白血病和急性粒细胞白血病是儿童最常见的恶性肿瘤, 虽然其预后已得到显著改观, 但是部分儿童的治疗失败和复发问题仍有待解决。白血病期间, 体内微量元素和营养相关蛋白的代谢发生许多改变, 探寻新的预后因素对指导临床个体化治疗具有十分重要的意义。

在铜锌代谢方面, 本研究结果表明, 急性白血病缓解组患儿血清铜和铜蓝蛋白均显著高于正常对照组, 疾病虽处于缓解期, 但其结果仍未回落到正常水平。铜与造血功能有关, 有催化血红蛋白的合成, 解除抑铁因子的作用^[3]; 而铜蓝蛋白则参与清除恶性肿瘤产生的超氧自由基的过程。有报道白血病患者血清铜升高可能与白血病细胞直接分泌铜蓝蛋白, 使血清铜含量增加有关, 而且这种变化往往先于临床体征出现^[4]。锌是机体抗氧化防御、电子传递、DNA 修复和 p53 蛋白表达等诸多生物过程的重要辅酶, 锌和铜在吸收中存在拮抗效应, 并且影响各自的生物利用度, 血中铜浓度的增加会使锌从某些蛋白和酶上脱落^[5]。但本研究结果表明, 在血清铜和铜蓝蛋白升高的同时, 并未见锌含量的降低, 血清锌与正常对照组相比差异无统计学意义, 与以往的报道有所不同。这与本研究组先前对急性白血病发病初期患儿的铜、锌代谢研究结果相似^[2]。缓解组铜/锌比值明显升高, 显著高于正常对照组, 也与发病初期结果类似^[2]。临床治疗方案仅针对白血病, 并无铜锌代谢方面的治疗, 因此笔者认为, 铜/锌比值更能反应儿童急性白血病缓解期铜、锌分布的改变。有报道认为, 通过补锌治疗可以改善机体免疫功能, 诱导肿瘤细胞凋亡, 从而控制肿瘤的发展^[6]。

本研究中, 临床相关治疗中无铁代谢方面的调整, 因此其结果表明, 急性白血病患者经治疗缓解后, 血清铁、转铁蛋白分别较发病期^[2]明显下降和升高, 与正常对照组相比差异无统计学意义, 但血清铁蛋白水平仍显著低于正常对照组。其结果与房定珠等^[7]、潘玲丽等^[8]通过实验阐述的铁剥夺直接抑制细胞 DNA 合成, 使细胞水平铁含量降低, 抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡而发挥细胞毒效应的理论相一致。利用铁螯合剂降低血清铁水平, 可否与化疗药物联合应用, 提高白血病的疗效, 也是目前研究的热点^[9-10]。有报道, 急性淋巴细胞白血病患者转铁蛋白受体表达低于对照组, 进而研究推测, 高表达的转铁蛋白受体可能是急性淋巴细胞白血病一个新的良好的预后因素, 它可能与转铁蛋白含量相关, 两者在急性淋巴细胞白血病预后评估和指导临床个体化治疗方面具有十分重要的价值^[8]。

红细胞计数、血红蛋白、白蛋白和总蛋白作为营养相关蛋白, 在缓解期均有所上升, 与正常对照组比较, 除总蛋白外, 其余尚未达到正常水平。其中, 白蛋白作为多种物质的载体, 其下降是否也会引起微量元素等分布的改变有待进一步研究。

LDH 作为锌酶参与白细胞糖酵解产能过程。本研究结果显示, 缓解组的 LDH 高于对照组, 两者差异有统计学意义。此时虽比发病期有大幅度下降^[2], 但仍未回落到正常水平, 急性淋巴细胞白血病缓解组高于急性粒细胞白血病缓解组。有研究表明, 动态观察血清 LDH 变化, 有助于监测急性白血病患者病情变化, 高水平的血清 LDH 提示预后差^[11-12]。

总之, 本研究结果表明, 在儿童急性淋巴细胞白血病和急性粒细胞白血病的疾病缓解期, 血清中微量元素与营养相关蛋白含量正逐步恢复正常, 重建原有的平衡状态。儿童急性白血病的病程是个复

杂的过程,微量元素和营养相关蛋白与疾病的进程相互关联,探讨这些变化将有助于对疾病的认识和治疗。

参 考 文 献

- [1] 王晋梅,马瑞玲,杨波,等.急性白血病患者全血中微量元素研究[J].白血病·淋巴瘤,2006,15(6):433-434.
- [2] 王静,吴颖,陈轶珏,等.儿童急性淋巴细胞白血病和急性粒细胞白血病发病初期微量元素及营养相关蛋白的变化[J].中华临床营养杂志,2010,18(1):19-23.
- [3] 伍曼仪,黄绍良.现代小儿血液病学[M].福州:福建科学技术出版社,2003:162.
- [4] 罗丽茹.急性白血病与血液中微量元素相关性的研究[J].实用癌症杂志,2001,16(3):303-305.
- [5] 吕文,周玲.3~14岁健康儿童血清锌和铜的浓度[J].国外医学:医学地理分册,2008,29(2):68-70.
- [6] 孙永波,李俊,宋益兴.缺锌与肿瘤相关性的研究进展[J].医学综述,2005,11(7):606-608.
- [7] 房定珠,鲍一笑,刘芳.铁剥夺对 K562 细胞凋亡及相关基因表达的影响[J].华中科技大学学报:医学版,2009,38(3):405-408.
- [8] 潘玲丽,高举,陈婷婷.儿童急性淋巴细胞白血病单个核细胞转铁蛋白受体 2 表达及其意义[J].四川大学学报:医学版,2009,40(1):20-23.
- [9] Callens C, Coulon S, Naudin J, et al. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia [J]. J Exp Med, 2010, 207(4): 731-750.
- [10] Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye [J]? Blood, 2009, 114(26): 5251-5255.
- [11] 周守勤,刘敏.急性白血病患者血清乳酸脱氢酶与 α -羟丁酸脱氢酶变化的临床意义[J].疑难病杂志,2007,6(7):406-408.
- [12] 张熔,季丽娟,李戈.儿童急性白血病血清乳酸脱氢酶测定的临床意义[J].实用医院临床杂志,2007,4(6):52-53.

(收稿日期:2010-06-21)