

·临床研究报道·

急性淋巴细胞白血病患者脑脊液 一氧化氮动态检测意义探讨

潘慈,李璧如,陈静,江华,薛惠良,汤静燕,顾龙君,王耀平

(上海第二医科大学附属新华医院 上海儿童医学中心,上海 200127)

[摘要] 目的 了解单独化疗对急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿颅脑功能的影响。方法 该院1997年6月至1999年4月住院患儿18例,其中男10例,女8例,年龄1~8岁,均采用ALL-XH-97方案进行治疗。对照组12例,男8例,女4例,年龄2~6岁,均为该院骨科选择性手术病例。ALL患儿在化疗前、化疗中、缓解后以及长期缓解期等不同时间段,在常规进行鞘内注射时取脑脊液1.5 ml作一氧化氮(NO)浓度测定。对照组于选择性手术行蛛网膜下腔麻醉时抽取2 ml脑脊液检测NO。结果 ALL化疗前组与对照组脑脊液中NO浓度比较:ALL患儿脑脊液中NO浓度 13.87 ± 3.26 mol/L较对照组 6.79 ± 1.46 mol/L升高,差异有显著性($P < 0.05$)。ALL患儿化疗不同阶段脑脊液中NO浓度比较:与化疗前相比,化疗中为 14.08 ± 7.78 mol/L,缓解后为 12.64 ± 5.58 mol/L,NO浓度比较,差异无显著性($P > 0.05$),但长期缓解患者NO浓度 7.84 ± 3.21 mol/L下降,差异有显著性($P < 0.05$)。结论 由于白血病及其治疗可使中枢神经系统内产生过量的NO,从而引起对患儿认知功能的影响,但随着时间的延长,这种影响会逐渐消失,患者的认知功能也可以恢复。 [中国当代儿科杂志,2004,6(2):131-132]

[关键词] 一氧化氮;脑脊液;急性淋巴细胞白血病;儿童

[中图分类号] R733.71 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2004)02-0131-02

在罹患急性淋巴细胞白血病(ALL)以及治疗后,均会导致儿童出现显著的认知迟滞和获得障碍^[1]。这些缺陷在治疗停止几年后会变得不再明显^[2]。现在越来越多的证据表明,在中枢神经系统出现症状前联合使用颅脑放射治疗和化疗会导致这些迟发性的智能缺陷^[3]。但是,单独化疗是否会引起这些缺陷还有争论。由于治疗时间的延长与认知缺陷之间存在明显相关性,因此白血病或/和其治疗过程损害的是患儿接受新事物的能力而不是已经获得的知识。而新知识的获得取决于大脑内新突触的形成^[4]。最近研究表明,作为神经系统信息传递因子之一的一氧化氮(NO)在突触可塑性和新知识的获得中起着重要作用^[5]。因此我们对ALL患儿单独化疗过程中不同时间段脑脊液NO浓度进行检测,以了解单独化疗对患儿颅脑功能的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象

所有病例均为我院1997年6月至1999年4月住院患儿,其中男10例,女8例,年龄1~8岁,均采用

ALL-XH-97方案进行治疗。对照组12例,男8例,女4例,年龄2~6岁,均为我院骨科选择性手术病例。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 ALL患儿在化疗前、化疗过程中(化疗开始第2~5周)、缓解后(化疗第10~13周)以及长期缓解期(≥ 60 周)等不同时间段,在常规进行鞘内注射时取脑脊液1.5 ml作NO浓度测定。对照组于选择性手术行蛛网膜下腔麻醉同时抽取2 ml脑脊液检测NO。

1.2.2 NO浓度检测 采用南京建成生物工程研究所提供的NO检测试剂盒,严格按说明书由专人操作。

1.2.3 统计学处理 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,ALL化疗前组与对照组之间比较采用两样本均数比较的 t 检验,各化疗不同阶段脑脊液NO浓度之间的比较采用符号秩和检验。

2 结果

2.1 ALL化疗前组与对照组脑脊液中NO浓度比较

ALL患儿脑脊液中NO浓度 $13.87 \pm$

[收稿日期] 2003-10-10; [修回日期] 2003-12-15

[作者简介] 潘慈(1965-),女,大学,主治医师。主攻方向:儿童血液肿瘤疾病。

3.26 mol/L较对照组 6.79 ±1.46 mol/L升高($P < 0.05$) (见图1)。

2.2 ALL 患儿化疗不同阶段脑脊液中 NO 浓度比较

与化疗前相比,化疗中脑脊液 NO 浓度为 14.08 ±7.78 mol/L,缓解后为 12.64 ±5.58 mol/L NO 浓度无显著改变($P > 0.05$),但长期缓解患者 NO 浓度 7.84 ±3.21 mol/L 下降($P < 0.05$) (见图1)。

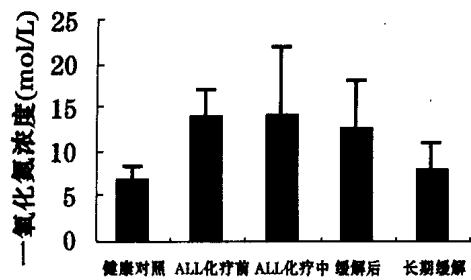


图1 对照组和 ALL 患儿化疗不同时间段 NO 浓度

3 讨论

有研究表明,大脑脑池中 NO 与大脑内的浓度是一致的,而且不会受血浆浓度的影响^[6]。这表明大脑内 NO 浓度不受全身 NO 代谢的影响。我们的研究发现,在 ALL 患儿脑脊液中 NO 浓度较健康儿童明显升高,而且随着化疗过程的进行,NO 浓度始终保持在较高水平,直到长期缓解时才基本恢复正常。这与 Surtees^[7]有相似之处,虽然他检测的是 NO 的代谢产物硝酸盐和亚硝酸盐,但各阶段的变化趋势基本一致。

大脑中的小胶质细胞和星形胶质细胞在炎症因子如 TNF-α 和 IL-1β 的作用下其一氧化氮合成酶可以被诱导激活,一旦一氧化氮合成酶被激活,就会产生大量的 NO 并维持较长时间^[8]。但在星形胶质细胞中起关键作用的是 IL-1β^[9]。由于在我们的研究对象中,没有 1 例出现脑膜白血病和颅脑损伤,因此推测,可能在白血病早期,由于外周肿瘤组织释放的炎症因子进入了中枢神经系统,激活星形胶质细胞中的一氧化氮合成酶,继而激活小胶质细胞中的一氧化氮合成酶,最终导致中枢神经系统内产生大量的 NO,而在治疗过程中,药物对肿瘤细胞的影响更进一步加重这种结果,在长期缓解后,周围组织不再

能继续释放炎症因子,从而消除了引起中枢神经系统产生 NO 的刺激因子,因而脑脊液中 NO 浓度恢复正常。

NO 是维持正常脑功能所必须的,但过量却会导致严重神经毒性。因此,虽然在白血病患者中 NO 浓度显著升高,但它的影响必须受到很精细的调节,其对中枢神经系统的损害也因此很细微。NO 及其相关产物能对突触功能产生直接影响,抑制突触的能量代谢。由于白血病及其治疗对患者认知功能的延迟影响涉及神经突触的可塑性的改变,因此我们认为,这种影响是由于中枢神经系统内产生过量的 NO 引起的,随着时间的延长,这种影响逐渐消失,突触功能恢复,患者的认知功能也可以恢复。

[参 考 文 献]

[1] Stehbens JA, Kaleita TA, Noll RB, MacLean WE, O'Brien RT, Waskerwitz, MJ, et al. CNS prophylaxis of childhood leukemia: what are the long-term neurological, neuropsychological and behavioral effects? [J]. Neuropsychol Rev, 1991, 2 (2): 147 - 177.

[2] Copeland DR, Moore BD, Francis DJ, Jaffe N, Culbert SJ. Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study [J]. J Clin Oncol, 1996, 14 (10): 2826 - 2835.

[3] Smibert E, Anderson V, Gødber T, Ekert H. Risk factors for intellectual and educational sequelae of cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Br J Cancer, 1996, 73 (6): 825 - 830.

[4] Kolb B. Brain Plasticity and Behaviour [M]. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1995, 58 - 79.

[5] Holscher C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity [J]. Trends Neurosci, 1997, 20 (7): 298 - 303.

[6] Salter M, Duffy C, Garthwaite J, Strijbos PJ. Ex vivo measurement of brain tissue nitrite and nitrate accurately reflects nitric oxide synthase activity in vivo [J]. J Neurochem, 1996, 66 (4): 1683 - 1690.

[7] Surtees R, Clelland J, Heales S. Cerebrospinal fluid concentrations of nitrate plus nitrite during the treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood [J]. Leuk Res, 1998, 22 (8): 751 - 754.

[8] Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide [J]. J Biol Chem, 1994, 269 (19): 13725 - 13758.

[9] Lee SC, Dickson DW, Brosnan CF. Interleukin-1, nitric oxide and reactive astrocytes [J]. Brain Behav Immun, 1995, 9 (4): 345 - 354.

(本文编辑:吉耕中)