

· 临床 ·

补髓生血颗粒治疗慢性再生障碍性贫血患者 67 例

刘娜^{1,2*}, 王金环³, 孙伟正³

(1. 重庆市中医院, 重庆 400011; 2. 黑龙江中医药大学 中医内科学博士后流动站, 哈尔滨 150040;
3. 黑龙江中医药大学 附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] **目的:**观察补髓生血颗粒治疗慢性再生障碍性贫血(CAA)患者的临床疗效及骨髓单个核细胞(BMNC)中 Ras 同源基因家族成员(Rho)-鸟苷酸三磷酸酶(GTP)相关酶类如细胞分裂周期蛋白(CDC42), Ras 相关的 C3 肉毒杆菌毒素底物(Rac)以及 Rho 家族成员 A(Rho A)的蛋白表达。**方法:**将 134 例 CAA 患者按随机数字表法分为试验组 67 例和对照组 67 例,另设 20 名健康志愿者作为正常对照组。试验组采用补髓生血颗粒治疗,对照组采用再造生血片治疗,两组疗程均为 6 个月。观察治疗前后临床疗效、中医症状积分、中医证候疗效、外周血、骨髓增生程度变化,采用 Western-blot 方法检测 CAA 患者治疗前后 BMNC 中 Rho-GTP 相关酶类(CDC42, Rho A, Rac)的蛋白表达。**结果:**试验组临床疗效及中医证候疗效均优于对照组(均 $P < 0.05$);经治疗后,两组中医症状平均积分及外周血均明显改善($P < 0.05$),试验组中医症状平均积分及外周血白细胞计数(WBC)及血红蛋白含量(HGB)的改善优于对照组(均 $P < 0.05$),两组血小板计数(PLT)改善程度无显著性差异;两组骨髓象改善比较无显著性差异;两组治疗前 CDC42, Rho A, Rac 的相对蛋白含量表达均低于正常对照组(均 $P < 0.05$),治疗后两组 CDC42, Rho A 和试验组中 Rac 的相对蛋白含量表达明显升高(均 $P < 0.05$),而对照组中 Rac 的表达较治疗前无明显变化,两组治疗后 CDC42, Rho A, Rac 仍低于正常对照组(均 $P < 0.05$),且试验组 CDC42 及 Rac 的表达改善优于对照组。**结论:**补髓生血颗粒治疗 CAA 疗效显著,且一定程度上能改善 CAA 患者的骨髓造血功能。CAA 患者 BMNC 中 Rho A, CDC42 及 Rac 的蛋白均表达异常,提示 Rho GTP 酶异常表达可能与 CAA 发病相关,补髓生血颗粒可能通过调节 Rho-GTP 相关酶类 CDC42, Rho A, Rac 的表达来改善造血干细胞与造血微环境调节进而改善其骨髓造血功能。

[关键词] 贫血; 再生障碍性; 慢性; 补髓生血颗粒; Ras 同源基因家族成员-鸟苷酸三磷酸酶

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0162-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160162

Busui Shengxue Granule in Treating 67 Patients with Chronic Aplastic Anemia LIU Na^{1,2*}, WANG Jin-huan³, SUN Wei-zheng³ (1. *Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chongqing 400011, China*; 2. *Postdoctoral Research Station of Internal Medicine of TCM, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China*; 3. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China*)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative efficacy of Busui Shengxue granule in treating chronic aplastic anemia (CAA) and its effect on protein expressions of Ras homologous members (Rho) -guanosine triphosphate (GTPase), such as cell division cycle 42 (CDC42), Ras-related C3 botulinum toxin substrate (Rac) and Ras homologous member A (Rho A) in bone marrow mononuclear cells (BMNC). **Method:** Totally 134 CAA patients were randomly divided into the test group (67 cases) and the control group (67 cases), and another 20 healthy volunteers were assigned into the normal control group. The test group was treated with Busui Shengxue granule, and the control group was treated with Zaizao Shengxue tablet; both groups were treated for 6 months. The changes in the clinical curative effect, score of traditional Chinese medicine (TCM) clinical symptoms, curative effect of TCM syndromes, peripheral blood and bone marrow hyperplasia degree were observed. The protein expressions of Rho-GTP-related enzymes (CDC42, Rho A and Rac) in BMNC of CAA patients were

[收稿日期] 20150422(007)

[基金项目] 国家自然科学基金重大研究计划项目(90709039);国家自然科学基金青年基金项目(81202680);教育部高等学校博士学科点专项科研基金项目(200802280003)

[通讯作者] *刘娜,博士,主治医师,从事血液系统疾病及肿瘤的基础与临床研究, Tel:023-67063960, E-mail:liunach2010@163.com

detected by Western-blot. **Result:** The test group showed better clinical curative effect and TCM syndrome curative effect than the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the average score of TCM clinical symptoms and peripheral blood of the two groups were significantly improved ($P < 0.05$). The average score of TCM symptoms, white blood cell count (WBC) and hemoglobin (HGB) of the test group was better than that of the control group ($P < 0.05$), but with no significant difference in the platelet count (PLT) between the two groups. The two groups showed no significant difference in the improvement of the bone marrow. Before the treatment, both groups showed lower relevant protein expressions of CDC42, Rho A and Rac the normal control group ($P < 0.05$), whereas after the treatment, both groups showed significant increases in the relevant protein content of CDC42 and Rho A ($P < 0.05$), but with no notable change in Rac expression in the test group compared with that before the treatment. After the treatment, the expressions of CDC42, Rho A and Rac in the two groups were still lower than that in the normal control group ($P < 0.05$), and the expressions of CDC42 and Rac in the test group were better than that in the control group. **Conclusion:** Busui Shengxue granule has a significant effect in treating CAA, and can improve the hematopoietic function of bone marrow of patients with CAA. The abnormal expressions of Rho A, CDC42 and Rac in BMNC of CAA patients suggested that Rho-GTPases may be closely related with the pathogenesis of CAA. Busui Shengxue granule may improve hematopoietic stem cells, hematopoietic microenvironment and hematopoietic function of bone marrows by regulating the expressions of Rho-GTPases-CDC42, Rho A and Rac.

[**Key words**] anemia; aplastic; chronic; Busui Shengxue granule; Rho-GTPase

慢性再生障碍性贫血(CAA)多因贫血为起病,且贫血为其主要表现,病程中伴有出血、感染症状,临床上表现为全血细胞减少,具有病程长,病情缠绵不愈的特点,严重危害人类健康和生活质量。现代医学认为 CAA 发病机制包括机体免疫失衡、造血干/祖细胞缺陷和造血微环境功能异常。针对 CAA 的发病机制,目前主要的治疗方法有免疫抑制治疗,如环孢素的使用可抑制细胞免疫和体液免疫,然其弊端主要有肝肾毒性;促进造血治疗,雄激素可刺激肾脏产生促红细胞生成素刺激骨髓造血,此类药物如司坦唑醇、安雄等,也存在肝毒性和雄性化的缺点;另外如细胞刺激因子、造血干细胞移植也存在无法根本治疗 CAA 及费用高的不足;而在造血微环境方面目前尚未有相关的具体治疗。因此,采取积极有效的治疗措施控制 CAA 病情进展至关重要。早在 1989 年大连全国中西医结合血液病会议上对于 CAA 的主要基本病机为“肾虚”已基本达成共识,目前国家中医药管理局血液病重点专科协作组将 CAA 统一命名为“髓劳”。本研究采用导师孙伟正教授所创补髓生血颗粒对 67 例 CAA 患者进行治疗,观察其临床疗效。课题组既往研究证实 CAA 造血微环境存在黏附异常^[1],Rho-GTP 与造血微环境黏附机制密切相关,目前在尚无 CAA 中 Rho-GTP 家族酶类相关报道,因此本研究立足研究与造血微环境密切相关的 Rho-GTP 的表达,探讨补髓生血颗粒对 CAA 骨髓单个核细胞(BMNC)中 Rho-GTP 的影

响,进一步阐明补髓生血颗粒治疗 CAA 的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 12 月—2014 年 01 月期间就诊于黑龙江中医药大学附属第一医院血液内科的 CAA 患者 134 例,采用随机数字表法分为试验组 67 例,对照组 67 例,作为研究对象;另取 20 例健康志愿者作为正常对照组。所有患者及志愿者均签署知情同意书。试验组中男 35 例,女 32 例;年龄 17~65 岁,平均年龄(47.25 ± 17.63)岁;病程 6~35 个月,平均(19.27 ± 10.03)个月;骨髓增生程度分别为活跃 6 例,减低 45 例,重度减低 16 例。对照组中男 36 例,女 31 例;年龄 18~64 岁,平均年龄(46.41 ± 19.32)岁;病程 6~33 个月,平均(17.84 ± 9.53)个月;骨髓增生程度分别为活跃 5 例,减低 44 例,重度减低 18 例。两组患者在性别、年龄、病程及骨髓增生程度的情况经统计学比较,无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《血液学诊断及疗效标准》中 CAA 的诊断标准^[2]:全血细胞减少,网织红细胞减少,淋巴细胞相对增多。血红蛋白下降速度较慢,网织红细胞、白细胞、中性粒细胞及血小板减低,但达不到急性再障的程度。骨髓 3 系或 2 系减少,至少 1 个部位增生不良,如增生活跃,则淋巴细胞相对增多,巨核细胞明显减少;骨髓小粒中非造

血细胞(如脂肪细胞等)增加。排除引起全血细胞减少的其他疾病,如阵发性睡眠性血红蛋白尿症、骨髓增生异常综合征、自身抗体介导的全血细胞减少、急性造血功能停滞、骨髓纤维化、急性白血病、恶性组织细胞病等。临床表现:发病较急性再障缓慢,贫血、感染、出血均较轻。病程中如病情恶化,临床、血象及骨髓象与急性再障相同,则称重型再障Ⅱ型(此型不属于慢性再生障碍性贫血)。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)诊断标准,主证:心悸,头晕,周身乏力,面色口唇指甲苍白,盗汗,出血,形寒肢冷,腰膝酸软。次证:低热,手足心热,口渴思饮,大便干结,舌质淡或舌尖红,苔薄,脉细数;性功能减退,大便溏,多无出血或出血轻微,舌质淡,脉沉细或虚大。

1.3 纳入标准 符合西医诊断标准;符合中医证候诊断标准;发病后未经西药治疗,或西药治疗6个月以上无效者;年龄<70岁。

1.4 排除标准 ①对试验药物过敏者;②妊娠期和哺乳期妇女;③精神疾病患者;④严重不可控制的出血及感染患者;⑤同时合并有其他血液病或恶性疾病者;⑥所选病例临床资料不全者;⑦疗程不足(未滿6个月)者;⑧未按规定服药者,或者中途退出者;⑨3个月内参加过或正在参加其他临床试验者。

1.5 治疗方法 所有入选患者均停服治疗CAA的其他药物2周以上,其中试验组服用补髓生血颗粒{主要药物组成有熟地黄、山茱萸、枸杞子、淫羊藿、巴戟天、鹿茸、人参、黄芪等,由黑龙江中医药大学附属第一医院制药厂制备,标准号[黑卫药制字(1997)0048]},规格为15g/袋,每袋含生药25g,每次1袋,每日3次;对照组口服再造生血片(由菟丝子、红参、阿胶、黄芪、当归、熟地黄、制何首乌、淫羊藿、黄精、鹿茸等组成。吉林辽源亚东制药厂,国药准字Z20070122),每次5片,每日3次。所有患者均以3个月为1个疗程,连续服用2个疗程即6个月后判定疗效。治疗期间,均应停服其他相关CAA治疗药物,且均应及时配合对症支持治疗,如输血、止血、抗感染等。

1.6 试验方法 ①主要试剂及仪器:Rho A兔单抗,Rac1/2/3兔单抗,Cdc42 Rabbit兔单抗(均为美国Cell Signaling Technology公司),兔抗人 β -Action抗体(美国Signalway Antibody公司),免疫印迹化学发光液(ECL)(美国Santa Cruz公司),辣根酶标记山羊抗小鼠/兔IgG(北京中杉金桥生物技术有限公

司),Western IP型细胞裂解液(江苏碧云天生物技术研究);EPS30型电泳仪(Tanon)。②标本采集及BMNC分离:于治疗前后在CAA患者和健康志愿者髂后上棘或髂前上棘常规消毒抽取骨髓液约5mL,装入加有EDTA K2试管中,于超净台中进行Ficoll密度梯度离心收集BMNC,分装备用,冻存于-70℃低温冰箱中。③Western-blot法检测BMNC中Rho-GTP(CDC42, Rho A, Rac)的蛋白表达:采用Bradford法测定蛋白含量,Western-blot法检测Rho-GTP相关酶类蛋白表达,ECL进行化学发光,曝光于X射线片上,用扫描仪将X射线片进行扫描,存档。

1.7 观察指标 ①中医症状积分:参照《中药新药临床研究指导原则》(试行版)中的关于CAA辨证分型标准及症状量化标准,采取以下方法对治疗前后进行分级计分,主要症状的轻度计3分,中度计6分,重度计12分;次要症状的轻度计1分,中度计2分,重度计4分。②外周血象:治疗前后外周血中血红蛋白(HGB)含量,白细胞(WBC)计数,血小板(PLT)计数。③骨髓象:治疗前后骨髓增生程度。④分别观察BMNC中Rho GTP酶(CDC42, Rho A, Rac)的蛋白表达:应用Quantity One 4.6成像处理系统对蛋白条带进行灰度分析,与内参 β -actin灰度值的比值代表目的蛋白的相对表达量。

1.8 疗效标准

1.8.1 CAA疗效判定标准 参照《血液病诊断及疗效标准》^[2]中的疗效标准判定疗效。基本治愈:贫血和出血症状消失,HGB男性达 $120\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,女性达 $100\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,WBC达 $4\times 10^9/\text{L}$,PLT达 $80\times 10^9/\text{L}$,随访1年以上没有复发者,3个月内不输血;缓解:贫血和出血症状消失,HGB男性达 $120\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,女性达 $100\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,WBC达 $3.5\times 10^9/\text{L}$,PLT也有一定程度增长,随访3个月病情稳定或继续进步者,3个月内不输血;明显进步:贫血和出血症状明显好转,不输血,HGB较治疗前1个月内常见值增长 $30\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上,并维持3个月以上者,3个月内不输血;无效:经充分治疗后症状、血象未达明显进步者。

1.8.2 CAA中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》(试行版)中证候疗效判定标准,根据中医症状积分计算,计算公式(尼莫地平法)为证候积分=[(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分]×100%。临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 \geq

70% ;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30% 。

1.9 统计学方法 用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,采用 t 检验,两样本比较采用独立样本 t 检验,治疗前后采用配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 两组临床疗效经统计学分析,具有显著性差异 ($P < 0.05$),试验组优于对照组,见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison for clinical curative effects between two groups

组别	基本治愈	缓解	明显进步	无效	总有效
试验	0	21	28 ¹⁾	18	49 ¹⁾
对照	0	18	20	29	38

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

2.2 两组治疗前后中医症状平均积分比较 治疗前两组中医症状平均积分比较无显著性差异;治疗后两组中医症状平均积分均较各自治疗前明显下降,具有显著性差异 (均 $P < 0.05$),治疗后试验组的中医症状平均积分优于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组中医症状平均积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

Table 2 Comparison for average scores of TCM symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

组别	治疗前	治疗后
试验	17.01 \pm 5.21	7.23 \pm 4.56 ^{1,2)}
对照	16.87 \pm 5.27	10.92 \pm 3.71 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

2.3 两组中医证候疗效比较 两组中医证候疗效经统计学分析,具有显著性差异 ($P < 0.05$),试验组优于对照组,见表 3。

表 3 两组中医证候疗效比较

Table 3 Comparison for curative effects of TCM syndromes between two groups

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
试验	1	24	30	12	55 ¹⁾
对照	1	15	26	25	42

2.4 两组外周血变化比较 治疗前两组外周血中 WBC, HGB, PLT 比较无显著性差异;治疗后两组外周血中 WBC, HGB, PLT 均明显升高,具有显著性差异 (均 $P < 0.05$);治疗后试验组 WBC 及 HGB 明显

高于对照组 (均 $P < 0.05$),而两组治疗后 PLT 比较无显著性差异,见表 4。

表 4 两组外周血比较 ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

Table 4 Comparison for peripheral blood between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

组别	时间	HGB/g·L ⁻¹	WBC/ $\times 10^9$ /L	PLT/ $\times 10^9$ /L
试验	治疗前	65.62 \pm 22.06	2.14 \pm 0.75	25.66 \pm 8.29
	治疗后	81.17 \pm 24.56 ^{1,2)}	3.19 \pm 0.71 ^{1,2)}	44.09 \pm 12.38 ¹⁾
对照	治疗前	61.21 \pm 22.34	2.21 \pm 0.78	23.87 \pm 8.03
	治疗后	71.45 \pm 22.75 ¹⁾	2.70 \pm 0.81 ¹⁾	39.47 \pm 12.73 ¹⁾

2.5 两组骨髓增生程度比较 两组经治疗后,骨髓增生程度有所好转,但经统计学分析,无显著性差异;治疗后两组骨髓增生程度比较,无显著性差异,见表 5。

表 5 两组骨髓增生程度比较

Table 5 Comparison for bone marrow hyperplasia degree between two groups

组别	时间	活跃	减低	重度减低
试验	治疗前	6	45	16
	治疗后	9	44	14
对照	治疗前	5	44	18
	治疗后	8	42	17

2.6 两组 BMNC 中 Rho GTP 酶 (CDC42, Rho A, Rac) 表达比较 两组治疗前 CDC42, Rho A, Rac 的相对蛋白含量表达比较,无显著性差异,但均低于正常对照组 (均 $P < 0.05$);经治疗后,两组 CDC42, Rho A 和试验组中 Rac 的相对蛋白含量表达明显升高 (均 $P < 0.05$),而对照组中 Rac 的表达较治疗前无明显变化;治疗后试验组中 CDC42 及 Rac 的表达优于对照组 (均 $P < 0.05$),而两组 Rho A 比较无显著性差异;两组治疗后 CDC42, Rho A, Rac 仍低于正常对照组 (均 $P < 0.05$),见表 6,图 1。

表 6 两组 BMNC 中 CDC42, Rho A 及 Rac 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

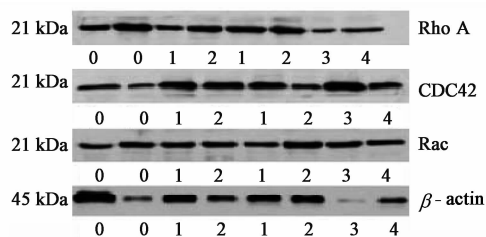
Table 6 Comparison for expressions of CDC42, Rho A and Rac in BMNC between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CDC42	Rho A	Rac
试验	治疗前	67	0.91 \pm 0.26 ³⁾	1.16 \pm 0.30 ³⁾	0.74 \pm 0.18 ³⁾
	治疗后	67	1.29 \pm 0.31 ^{1,2,3)}	1.30 \pm 0.31 ^{1,3)}	1.05 \pm 0.19 ^{1,2,3)}
对照	治疗前	66	0.90 \pm 0.25	1.08 \pm 0.27	0.76 \pm 0.22
	治疗后	66	1.09 \pm 0.36 ^{1,3)}	1.31 \pm 0.24 ^{1,3)}	0.88 \pm 0.34 ^{1,3)}
正常	-	20	1.45 \pm 0.32	1.67 \pm 0.38	1.66 \pm 0.21

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$;与正常组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

中医学认为血液的化生是多脏器参与复杂的生理过程,“肾藏精、主骨生髓”、“精血同源”、“精血互



0. 正常对照组;1. 试验组治疗前;2. 试验组治疗后;3. 对照组治疗前;4. 对照组治疗后

图 1 两组 BMNC 中 Rho GTP 酶 (CDC42, Rho A, Rac) 表达

Fig. 1 Expression of Rho GTPases (CDC42, Rho A, Rac) in BMNC between two groups

生”,因此血液的化生与肾藏之精密切相关。肾虚作为慢性再生障碍性贫血的病机关键贯穿该病的始终。孙伟正教授认为 CAA 病位在骨髓,基本病机为肾虚髓枯、气血亏虚,瘀血阻络、邪毒为其标。孙教授根据其病机特点创立了补髓生血颗粒,方中熟地黄、山茱萸、枸杞子侧重于滋阴补肾养血,而淫羊藿、巴戟天、鹿茸侧重于壮阳补肾益气,黄芪、人参则大补元气以化生精血,丹参、鸡血藤活血化瘀、去瘀生新,白花蛇舌草、猪苓,清热解毒利湿,全方共奏滋阴壮阳,补肾填精之效。本研究显示,补髓生血颗粒治疗 CAA 疗效优于对照组,能明显改善 CAA 患者中医症状平均积分、外周血 HGB 和 WBC 以及骨髓增生程度的改变,提示了补髓生血颗粒治疗 CAA 疗效显著,且一定程度上能改善 CAA 患者的骨髓造血功能。

目前认为骨髓造血微环境正常平衡是支持造血干细胞(HSC)正常造血的必须条件;细胞骨架的重排、黏附迁移等多种行为均可影响正常的骨髓造血微环境,进而影响 HSC 的正常造血。目前研究认为 Rho-GTP 家族在调节细胞骨架形成、细胞黏附等生物学行为发挥着举足轻重的作用,尤其是 Rho A, Rac 和 CDC42 等^[3]。首先,Rho-GTP 对 HSC 的发育具有调节作用,过度活化或抑制 Rac-GTP 会抑制红系的生成发育成熟^[4],Rac 缺失可导致 T 细胞介导的细胞骨架形成减少^[5],CDC42 可调节红细胞的平衡及造血功能^[6]。其次,Rho-GTP 可影响造血微环境,其主要方式是通过影响 HSP 归巢和迁移进程,如 HSP 的归巢和迁移需要在 CDC42 和 Rac2 共同作用下完成^[7],而 CDC42GAP 基因敲除可直接导致细胞骨架有效形成减少进而导致造血微环境的结构缺陷,最终直接影响 HSC 正常造血^[8]。

本课题组既往的研究证实^[1],CAA 骨髓造血微环境中确有存在异常表达的黏附分子,与其相关的

造血黏附信号转导也确实存在异常;骨髓生血颗粒可刺激造血干/祖细胞的自我复制和增殖及分化能力、调整机体免疫功能和改善骨髓造血微环境等。本次研究采用 Western-blot 方法对 CAA 患者及正常人 BMNC 中 Rho GTP 酶 (Rho A, CDC42, Rac) 的蛋白表达进行检测,发现 CAA 患者 BMNC 中 Rho A, CDC42, Rac 均低于正常对照组,表明 CAA 患者 BMNC 中 Rho 蛋白家族主要酶类 Rho A, CDC42, Rac 处于异常低表达状态。Rho 蛋白家族主要是对细胞骨架进行调节,最终直接影响的是 HSC 的迁移和黏附,当 Rho A, CDC, Rac 的表达降低时,可影响迁移和黏附出现异常,进而影响 CAA 的 HSC 正常归巢与正常造血,这也说明虽然 Rho 蛋白家族的异常表达不会直接影响 HSC 的增殖,但可通过改变细胞的迁移黏附行为改变 HSC 正常归巢,进而影响 HSC 的正常造血,因造血功能低下而引发 CAA。通过本次研究发现,补髓生血颗粒可以上调 Rho A, CDC42, Rac 的表达水平,可以推测通过调节细胞骨架形成、改善迁移与归巢的生物学行为,间接调节 HSC 的增殖、分化能力,促进造血,从而达到治疗 CAA 的目的。

[参考文献]

[1] 孙伟正,俞亚琴,罗梅宏,等.慢性再生障碍性贫血患者骨髓基质细胞和单个核细胞黏附作用及部分相关抗原的表达[J].中华血液学杂志,2005,26(9):569-570.

[2] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[S].3版.北京:科学出版社,2007:20-21.

[3] Nagasawa T. Bone and Stem Cells. Bone marrow microenvironment niches for hematopoietic stem and progenitor cells[J]. Pub Med,2014,24(4):517-526.

[4] Cancelas J A. On how Rac controls hematopoietic stem cell activity [J]. Transfusion, 2011, 51 (Suppl 4): 153S-159S.

[5] Cernuda-Morollón E, Millán J, Shipman M, et al. Rac activation by the T-cell receptor inhibits T cell migration [J]. PLoS One, 2010, 5(8):e12393.

[6] Yang L, Wang L, Kalfa T A, et al. Cdc42 critically regulates the balance between myelopoiesis and erythropoiesis [J]. Blood, 2007, 110(12):3853-3861.

[7] Kalfa T A, Zheng Y. Rho GTPases in erythroid maturation [J]. Curr Opin Hematol, 2014, 21(3):165-171.

[8] Geiger H, Zheng Y. Regulation of hematopoietic stem cell aging by the small Rho GTPase Cdc42 [J]. Exp Cell Res, 2014, 329(2):214-219.

[责任编辑 邹晓翠]