

# 成年血液病患者血中环磷酸腺苷和 环磷酸鸟苷的含量测定分析

许子亮<sup>1</sup> 孙晓明<sup>1</sup> 许晋<sup>3</sup> 吴蕴棠<sup>2</sup> 孙忠<sup>2</sup> 李睿<sup>1</sup>  
齐玉梅<sup>3</sup> 秘营昌<sup>1</sup> 王建祥<sup>1</sup> 张凤奎<sup>1</sup> 韩忠朝<sup>1</sup>

〔摘要〕 目的:了解白血病患者及再生障碍性贫血患者外周血中环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)的含量变化。方法:用酶标法测定外周血中 cAMP 和 cGMP 的含量。结果:与正常组相比,白血病化疗前组、白血病化疗后组以及再生障碍性贫血组(再障组)cAMP 含量均显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );白血病化疗后组 cGMP 含量显著增高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );白血病化疗前组、白血病化疗后组以及再障组 cAMP 与 cGMP 的比值均显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:血中 cAMP、cGMP 含量的变化与白血病及再生障碍性贫血可能具有一定的关系。

〔关键词〕 白血病;环磷酸腺苷;环磷酸鸟苷;再生障碍性贫血  
〔中图分类号〕 R733.7 〔文献标志码〕 A 〔文章编号〕 1004-2806(2013)03-0199-03

## Analysis of cAMP and cGMP in hematopathy patients

XU Ziliang<sup>1</sup> SUN Xiaoming<sup>1</sup> XU Jin<sup>3</sup> WU Yuntang<sup>2</sup> SUN Zhong<sup>2</sup>  
LI Rui<sup>1</sup> QI Yumei<sup>3</sup> MI Yingchang<sup>1</sup> WANG Jianxiang<sup>1</sup>  
ZHANG Fengkui<sup>1</sup> HAN Zhongchao<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Nutrition, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin, 300020, China; <sup>2</sup>Department of Nutrition and Food Hygiene of Tianjin Medical University; <sup>3</sup>Department of Nutrition, Tianjin Third Central Hospital)  
Corresponding author: XU Ziliang, E-mail: xzl2508@126.com

**Abstract Objective:** To figure out the concentration change of cAMP and cGMP in the peripheral blood of the patients of with leukemia and aplastic anemia. **Method:** ELISA was used to detect the concentration of cAMP and cGMP. **Result:** Compared with control, cAMP concentrations in all three groups including leukemia before chemotherapy group (white B group), leukemia after chemotherapy group (white P group) and aplastic anemia group (red group) decreased dramatically, with significant statistical difference ( $P<0.05$ ). The concentration of cGMP in white P group markedly increased compared with control with significant difference ( $P<0.05$ ). The cAMP/cGMP in white B group, white P group and red group all markedly decreased compared with control with significant difference ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The results indicated that the concentration change of cAMP, cGMP in peripheral blood could be related to pathogenesis of leukemia and aplastic anemia.

**Key words** leukemia; cyclic adenosine monophosphate; cyclic guanosine monophosphate; aplastic anemia

3',5'-环磷酸腺苷(cAMP)和 3',5'-环磷酸鸟苷

(cGMP)是广泛存在于人和动物组织中重要的第二信使。cAMP 和 cGMP 信使体系是由受体环化酶,以及偶联于两者间的 G 蛋白组成的多种活性蛋白的传递系统,体内许多生物效应都是通过它们介导。作为调控因子通过 cAMP 依赖性蛋白激酶途

<sup>1</sup> 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 血液病医院营养科(天津,300020)  
<sup>2</sup> 天津医科大学营养卫生教研室  
<sup>3</sup> 天津市第三中心医院营养科  
通信作者:许子亮,E-mail: xzl2508@126.com

[11] JAFFE E S, CHAN J K, SU I J, et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas. Definitions, differential diagnosis and epidemiology[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20: 103-111.

[12] 张群贵. 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤 68 例临床分析[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(12): 1202-1205.

[13] 上海市中美白血病协作课题组. 侵袭性 NK 细胞白血病的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(2): 116-119.

[14] YAMAGUCHI M, KITA K, MIWA H, et al. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells[J]. Cancer, 1995, 76: 2351-2356.

[15] EGASHIRA M, KAWAMATA N, SUGIMOTO K, et al. P-glycoprotein expression on normal and abnormally expanded natural killer cells and inhibition of P-glycoprotein function by cyclosporine A and its analogue [J]. Blood, 1999, 93: 599-606.

(收稿日期: 2012-06-26)

径在细胞周期过程中调控着细胞的增殖、分化和死亡,也可能调控着白血病细胞的多药耐药表型。体外研究发现,cAMP 或其衍生物能够诱导白血病(肿瘤)细胞“逆转”分化,恢复良性特征。本文观察了急性白血病及再生障碍性贫血患者血中 cAMP 和 cGMP 的含量,希望能找到患者与正常人群血中 cAMP 和 cGMP 之间的差异。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2010-04—2010-06 住院患者 144 例,其中白血病化疗前患者 47 例(白血病化疗前组,男 24 例,女 23 例;年龄 18~47 岁),白血病化疗后患者 47 例(白血病化疗后组,男 24 例,女 23 例;年龄 18~49 岁),再生障碍性贫血患者 50 例(再障组,男 25 例,女 25 例;年龄 19~49 岁)。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 分别采集正常对照者及患者的静脉血,留取血清进行测定。

**1.2.2 试剂** cAMP 及 cGMP 试剂盒为美国 R&D 公司生产。

**1.2.3 酶标法** 将所有试剂和样品测定前放至室温内。①准备好试剂、样品和标准;②加 150  $\mu\text{l}$  适量的稀释剂至 NSB 孔;③加 100  $\mu\text{l}$  适当的稀释剂至 B0 标准孔;④加 100  $\mu\text{l}$  标准、对照或样品至剩余孔;⑤加 50  $\mu\text{l}$  cAMP(或 cGMP)偶联物于每个孔;⑥加 50  $\mu\text{l}$  初始抗体溶液至各孔(除 NSB 孔外),在振荡器室温下培养 3 h;⑦吸出并冲洗 4 次;⑧加 200  $\mu\text{l}$  基底液于每个孔。室温下培养 30 min,避光;⑨加 50  $\mu\text{l}$  终止液于每个孔,30 min 内在 450 nm 读数, $\lambda$  波长校正设在 540 或 570 nm。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS11.2 统计软件进行统计学分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 cAMP 的含量

正常组、白血病化疗前组、白血病化疗后组、再障组 cAMP 含量分别为( $0.268 \pm 0.026$ )、( $0.164 \pm 0.014$ )、( $0.168 \pm 0.023$ )、( $0.164 \pm 0.022$ ) pmol/ml,与正常组相比,白血病化疗前组、白血病化疗后组以及再障组 cAMP 含量均显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 cGMP 的含量

正常组、白血病化疗前组、白血病化疗后组、再障组 cGMP 含量分别为( $0.075 \pm 0.007$ )、( $0.080 \pm 0.007$ )、( $0.084 \pm 0.017$ )、( $0.080 \pm 0.009$ ) pmol/ml。与正常组相比,白血病化疗后组 cGMP 含量显著增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而白血病化疗前组与再障组 cAMP 含量无明显变化( $P > 0.05$ )。

### 2.3 cAMP 与 cGMP 比值

正常组、白血病化疗前组、白血病化疗后组、再障组 cAMP 与 cGMP 的比值分别为  $3.629 \pm 0.487$ 、 $2.062 \pm 0.220$ 、 $2.054 \pm 0.315$ 、 $2.056 \pm 0.361$ 。与正常组相比,白血病化疗前组、白血病化疗后组以及再障组 cAMP 与 cGMP 的比值均显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

cAMP 和 cGMP 广泛分布在哺乳动物各种组织中,含量极微;cGMP 更少,仅为 cAMP 的 1/10~1/15;二者均存在细胞内,不易透过细胞膜,为调节生命活动的重要“信使”物质,而且是对立统一的<sup>[1]</sup>。cAMP 作为细胞内第二信使,参与人体多种病理生理活动,调控组织细胞内一系列生理生化过程;cAMP 参与诸多生理病理反应,如肿瘤细胞增殖分化与细胞凋亡、发热作用、凝血作用、气道反应、应激、心力衰竭等<sup>[2]</sup>。cAMP 和 cGMP 信使体系被称为“第二信使”,包括体液调节和神经调节两个方面。不同的化学信号,作用于靶细胞上的膜受体,通过 G 蛋白传递不同的信息,以指导机体活动。

有研究表明<sup>[3]</sup>,肿瘤细胞内 cAMP 水平明显降低,推测 cAMP 与细胞增殖关系密切。亚硒酸钠对除 M<sub>2</sub> 型、慢性淋巴细胞白血病和淋巴肉瘤之外的其他类型白血病的白血病细胞均有不同程度的抑制作用,可使细胞内 cGMP 的合成减少,cGMP 水平降低,cAMP/cGMP 比值增大,对 HL-60 白血病细胞的 DNA 合成有明显的抑制作用<sup>[4-5]</sup>。此外,干扰素(INF- $\gamma$ )可通过调节细胞内 cAMP、cGMP 的含量而治疗白血病<sup>[6]</sup>。经修饰的 cAMP 类似物 8-Cl-cAMP、8-Br-cAMP 均可抑制人白血病 HL-60 细胞增殖生长,并诱导其分化;8-CPT-cAMP 对 M<sub>2b</sub> 型髓系白血病(AML-M<sub>2b</sub>)细胞具有诱导分化效应<sup>[7-9]</sup>。

急性白血病患者外周血淋巴细胞内 cAMP 含量低于健康人,而其 cGMP 含量则高于健康人,cAMP/cGMP 比值亦低于健康人<sup>[11]</sup>;髓系白血病患者 cAMP 水平降低并伴随着 cGMP 水平的提高<sup>[11]</sup>。

cAMP 反应元件结合蛋白(cyclic-AMP response binding protein,CREB)是一种核内的转录因子,在细胞外多种因子的作用下被激活后调节着多种靶基因的转录,CREB 能促进造血细胞的正常增殖和分化,包括髓系、巨核系、淋巴细胞系细胞的增殖和分化,在白血病细胞的存活和增殖中亦具有重要作用<sup>[12]</sup>。研究表明,其在不同类型儿童急性髓系白血病(AML)中呈高表达,其 mRNA、总蛋白、蛋白磷酸化水平的表达量之间存在正相关关系<sup>[13]</sup>。以上研究结果充分表明 cAMP、cGMP 与白血病具有密切关系。

外源性 cAMP 对许多系统疾病,如心血管疾病、呼吸系统疾病、肝胆疾病、神经系统疾病、甲亢都有明显的临床作用<sup>[14]</sup>。有关植物 cAMP 含量的研究表明:自然界中,许多植物都含有 cAMP<sup>[15]</sup>。血液病患者的膳食调查结果显示<sup>[16-17]</sup>:血液病患者,尤其是急性白血病及重型再生障碍性贫血患者,膳食摄入明显低于中国营养学会制定的膳食营养素推荐摄入量,各种营养素的摄入量明显低于膳食营养素推荐摄入量,这很可能会导致外源性 cAMP 的摄入减少,并影响到疾病的发生、发展与康复。

本文结果表明,白血病化疗前、后以及再生障碍性贫血患者体内 cAMP 含量、cAMP/cGMP 比值均低于健康人,与之前所报道结果一致,其具体机制有待进一步探讨。而 cAMP、cGMP 含量的变化在急性白血病及再生障碍性贫血患者的发病及治疗过程中的作用,以及外源性 cAMP 的补充是否有利于患者的转归等问题,尚需进一步探讨。

参考文献

[1] 卞春圃. 环核苷酸(cAMP、cGMP)的药理与临床[J]. 徐州医学院学报,1981,3(4):82-89.

[2] 陈敏,冯立,杨季国,等. 环-磷酸腺苷在疾病中的信使作用研究[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(3):447-449.

[3] DERUBERTS F R, CHAYOTH R, FIELD J B. The content and metabolism of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in adenocarcinoma of the human colon[J]. J Clin Invest,1976,57:641-649.

[4] 姜绪荣,林慧娴,刘丹丹,等. 亚硒酸钠抗白血病作用实验研究的初步探讨[J]. 中华血液学杂志,1990,11(1):27-29.

[5] 魏一生,叶庆林,金静君,等. 亚硒酸钠对人白血病 HL-60 细胞作用机制的研究[J]. 中国病理生理杂志,1999,15(8):723-725.

[6] 李天宪,邵静芳,沈关心,等. 干扰素对白血病细胞内环核苷酸调控研究[J]. 肿瘤,1993,13(3):146-148.

[7] 栗俭,杨宪斌,王夫新,等. (sp)-8-氯腺苷-3',5'-环磷酸辛酯对人白血病 HL-60 细胞的诱导分化作用[J]. 药学报,1996,31(9):641-646.

[8] 张鑫,吴景兰,王淑钗,等. 8-Br-c AMP 对人白血病 HL-60 细胞生长、分化及有关基因表达的影响[J]. 洛阳医学学报,2000,18(1):1-3.

[9] 朱琦,胡钧培,贾培敏,等. 环腺苷酸拟似物 8-CP T-c AMP 诱导 M2b 型急性髓系白血病细胞系 Kasumi-1 细胞分化的研究[J]. 中国实验血液学杂志,2008,16(1):44-47.

[10] 张翰,李鸣,邵静芳,等. cAMP cGMP 免疫应答在急性白血病发生发展中的作用及其相互关系[J]. 中国实验临床免疫学杂志,1992,4(1):22-26.

[11] 吕灿群,黄雪玉,唐世超. 粒细胞白血病患者环核苷酸代谢的研究[J]. 中国病理生理杂志,1995,11(2):158-161.

[12] 肖佩芳,柴忆欢. cAMP 反应元件结合蛋白在造血和白血病中的作用[J]. 国际儿科学杂志,2006,33(4):253-255.

[13] 肖佩芳,柴忆欢,何军,等. cAMP 反应元件结合蛋白在儿童急性髓细胞白血病中的表达及其意义探讨[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2007,12(3):97-101.

[14] 党立,王希敏,韩利文,等. 环磷酸腺苷的临床应用进展[J]. 山东科学,2007,20(3):61-64.

[15] 刘孟军,王永惠. 枣和酸枣等 14 种园艺植物 cAMP 含量的研究[J]. 河北农业大学学报,1991,14(10):20-22.

[16] 许子亮,吴蕴棠,孙忠,等. 132 例成年急性慢性白血病患者膳食营养状况的调查[J]. 白血病·淋巴瘤,2011,18(1):29-31.

[17] 许子亮,吴蕴棠,李睿,等. 205 例成年血液病患者的膳食营养调查[J]. 临床血液学杂志,2011,24(1):50-53.

(收稿日期:2013-01-02)

“黏”与“粘”的使用规范

“黏”与“粘”在使用中容易混淆,是常有的事。根据第 5 版的《现代汉语规范词典》的注解,这 2 个字是有区别的。这 2 个字不仅读音不同、字形不同,用法也有差异。《现代汉语规范词典》中将“粘”标为动词,“黏”标为形容词。表示动作,用“黏”的东西使物体连接起来,应选择“粘”,如粘信封、粘连、粘附;像糨糊或胶水等所具有的、能使一个物体附着在另一物体上的性质,用“黏”,如黏附分子,这胶水很黏,麦芽糖黏在一块儿了。