

- sus[J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(7): 1201-1205.
- [24] Crispin JC, Keenan BT, Finnell MD, et al. Expression of CD44 variant isoforms CD44v3 and CD44v6 is increased on T cells from patients with systemic lupus erythematosus and is correlated with disease activity[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(5): 1431-1437.
- [25] Dai Z, Turtle CJ, Booth GC, et al. Normally occurring NKG2D+ CD4+ T cells are immunosuppressive and inversely correlated with disease activity in juvenile-onset lupus[J]. J Exp Med, 2009, 206(4): 793-805.
- [26] Deng GM, Tsokos GC. Cholera toxin B accelerates disease progression in lupus-prone mice by promoting lipid raft aggregation [J]. J Immunol, 2008, 181(6): 4019-4026.
- [27] Jury EC, Isenberg DA, Mauri C, et al. Atorvastatin restores Lck expression and lipid raft-associated signaling in T cells from patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol, 2006, 177(10): 7416-7422.

(收稿日期: 2014-02-15)

• 综 述 •

TNF- α 及其拮抗剂在血液病中的应用及最新研究进展

张越铭 综述, 鲍依稀[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院检验科, 重庆 400010)

关键词: 肿瘤坏死因子 α ; 血液病; 白血病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 20. 035

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)20-2799-03

肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 是一种具有多种生物学活性的细胞因子, 主要由活化的单核巨噬细胞产生。TNF- α 在体内以两种形式存在, 一种是分泌型的 TNF- α (S-TNF- α), 现已证实 S-TNF- α 参与全身炎症反应; 另一种是跨膜型 TNF- α (TM-TNF- α), 是 S-TNF- α 的前体, 其作用广泛, 不仅可以杀伤肿瘤细胞, 还可以作为抗肿瘤药物的靶点^[1], 现正成为研究热点。

随着研究者对于 TNF- α 的进一步研究, 发现 TNF- α 不仅有杀伤肿瘤细胞的作用, 还有促进肿瘤细胞的生长作用, 如白血病细胞可通过自分泌的方式产生 TNF- α , 并且研究表明 TNF- α 参与了白血病细胞的生长、转移等。

TNF- α 拮抗剂有两种类型^[2], 一种是由肿瘤坏死因子受体和 IgG 组成的, 依那西普是代表药物, 另一种是抗 TNF- α 单抗, 英夫利昔单抗是这种类型的代表药物, 现 TNF- α 拮抗剂多用于自身免疫系统疾病, 在血液病的应用中有很大的开发潜能。本文就 TNF- α 及其拮抗剂在血液病中应用及最新研究进展作一综述。

1 白血病

白血病是一种造血干细胞来源的恶性克隆性疾病, 为血液科常见疾病, 在白血病细胞增殖、分化中有多种细胞因子参与, TNF- α 是其中很重要的一个。

1.1 TNF- α 与白血病 白血病细胞通过自分泌的方式产生 TNF- α 并促进其生长, 研究表明 TNF- α 参与恶性造血的调控, 现在 TNF- α 作为白血病的一个预后指标已经越来越受重视, 梁炳照等^[3]报道急性白血病患者外周血 TNF- α 水平越高者, 生存期越短, 说明了 TNF- α 与白血病患者的预后息息相关, Tsimberidou 等^[4]发现在未治疗的急性白血病患者中, 如果 TNF- α 小于 10 pg/mL, 则后续治疗达到完全缓解的概率为 73%, 如果 TNF- α > 10 pg/mL, 则概率降低为 52%, 且 TNF- α 越高者后期生存率越低, 这说明了 TNF- α 对于急性白血病患者预后评价的价值。崔中光等^[5]发现急性白血病患者血清 TNF- α 水平较健康者高, 急性白血病患者达到缓解后血清 TNF- α 水平较缓解前明显降低, 并且发现急性淋巴细胞白血病与急性髓系白血病患者 TNF- α 水平有明显区别, 因此急性白血病患者的血清 TNF- α 水平不仅可评价疗效, 对急性白血

病的诊断及分型也有一定的帮助。实际上不仅是对于急性白血病, TNF- α 在慢性白血病中也有同样重要的作用, Singer 等^[6]对慢性白血病患者的 TNF- α 水平进行研究, 经过一段时间后发现 TNF- α 水平在死亡的慢性白血病患者中显著高于带病生存者及健康者, 所以 TNF- α 可以成为慢性白血病一个预后指标。TNF- α 不仅可作为一种预后指标, 其强大的抗肿瘤细胞的作用也有治疗白血病的潜力, 但是由于其本身是一种促炎因子, 副作用非常大, 临床上直接应用几乎不可能, Moon 等^[7]将萝卜硫素(一种植物中提取出来的抗肿瘤抗炎物质) 结合 TNF- α , 然后将其作用于白血病细胞, 结果表明其可以有效杀死白血病细胞, 这是利用了 TNF- α 针对肿瘤细胞的细胞毒性的靶向作用, 让研究者看到了利用 TNF- α 的一种新的方法和方向。

1.2 TNF- α 拮抗剂与白血病 Ferrajoli 等^[8]报道称在慢性淋巴细胞白血病中 TNF- α 水平与疾病的严重程度有关系, 而且提出如果使用一种特殊 TNF- α 拮抗剂, 可以抑制白血病细胞的增殖, 而且可以消除其对于正常细胞及其他造血细胞的副作用, 那应该是一种可以使白血病患者获益的治疗方式。但目前的 TNF- α 拮抗剂还不能做到这一点, 因为现在的 TNF- α 拮抗剂大多针对 S-TNF- α 。现在有团队正在研究一种只针对 TM-TNF- α 的拮抗剂, 理论上这样的拮抗剂更适合抗肿瘤, 但还需要进一步的研究证实。

2 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤是一种克隆性浆细胞增生性恶性疾病, 多发于中老年人, 到现在为止没有很好的治愈手段。

2.1 TNF- α 与多发性骨髓瘤 有研究表明多发性骨髓瘤细胞的生长受 TNF- α 的调控, 其直接刺激骨髓瘤前体细胞分化, 所以 TNF- α 在多发性骨髓瘤的诊断和预后判断方面有很重要的作用。李红等^[9]发现在多发性骨髓瘤患者中, 随着临床分期的增加, 血清中 TNF- α 的水平明显增高, 说明 TNF- α 对多发性骨髓瘤的诊断有帮助。Jourdan 等^[10]报道 TNF- α 可以缩短多发性骨髓瘤细胞增殖的周期, 所以较高的 TNF- α 水平意味着不好的预后, 由此可见 TNF- α 可以作为多发性骨髓瘤的一个重要的预后因子。

2.2 TNF- α 拮抗剂与多发性骨髓瘤 TNF- α 拮抗剂可以降低血清 TNF- α 的水平,从而抑制多发性骨髓瘤细胞的生长,Tsubaki 等^[11]的研究中,TNF- α 可以延长多发性骨髓瘤细胞的生存时间和促进其生长,使用 TNF- α 拮抗剂可以抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖,所以从理论上讲使用 TNF- α 拮抗剂治疗多发性骨髓瘤应该是有效的,但直接应用于患者还有待考证其安全性和效果,Maiga 等^[12]报道使用来那度胺(一种 TNF- α 拮抗剂)治疗多发性骨髓瘤,可以降低 TNF- α 的水平,但停止使用 TNF- α 拮抗剂后,在后续治疗中发现 TNF- α 反而异常增高,所以目前使用 TNF- α 拮抗剂治疗多发性骨髓瘤还面临许多问题。Lee 等^[13]发现 TNF- α 可以增加 IL-6 的分泌,促进 STAT-3,STAT-5, c-Myc, cyclinD1, MEK, AKT 的磷酸化过程,但是 TNF- α 促进 IL-6 的作用以及上述的磷酸化过程可以被 Jak2 的抑制剂终止,因为 IL-6 有利于多发性骨髓瘤生长,上述磷酸化过程也是多发性骨髓瘤细胞生长的关键环节,所以封锁 JAK/STAT 途径以控制多发性骨髓瘤细胞的生长是有效的途径,这是一种新的有潜力的治疗方式,值得进一步研究。

3 淋巴瘤

淋巴瘤是一种血液科常见肿瘤,可发生于淋巴结及结外组织器官,淋巴瘤分为霍奇金和非霍奇金淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤按肿瘤的细胞来源可分为多种类型,常见的有边缘带淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、周围 T 细胞淋巴瘤、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤、蕈样肉芽肿/赛塞里综合征、小细胞性淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤等,而边缘带淋巴瘤可分为淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤、脾边缘区细胞淋巴瘤、结外黏膜相关性边缘区 B 细胞淋巴瘤,现在对于淋巴瘤的诊断和治疗都是一个医学界的难题。

3.1 TNF- α 与淋巴瘤 哈力达等^[14]等报道 TNF- α 水平在淋巴瘤患者中明显升高,且与预后相关,但是不同类型的淋巴瘤血液中 TNF- α 水平是不一样的。在报道中可见非霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、小淋巴瘤细胞淋巴瘤患者血中 TNF- α 水平显著高于对照组,在淋巴母细胞性淋巴瘤中 TNF- α 水平显著低于健康组。而在 NK/T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、结外黏膜相关性边缘区 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤患者血中 TNF- α 水平也显著高于对照组,但是上述这几种类型因例数太少,无法进行统计学分析。由此看来在淋巴瘤患者中 TNF- α 水平因类型不同还是有较大差别的,比如在淋巴母细胞淋巴瘤中是显著低于对照组的。Lech 等^[15]报道了在 106 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中,将患者根据细胞因子 TNF- α 和 IL-10 的高低分为低危、中等、高危组,而且治疗上都采用环环霉素为基础的治疗方案,结果显示了在中等和高危组中患者最后达到完全缓解的概率明显更低,且总生存期和无进展生存期都相比低危组更短,这也可以看出 TNF- α 是一个重要的预后因子。为了搞清楚 TNF- α 是否参与淋巴瘤的形成,Purdue 等^[16]设计了一个临床实验,在实验开始阶段大规模的收集当地医院患者的血液标本测定 TNF- α 的水平,然后持续的测量患者血中 TNF- α 水平,结果 TNF- α 水平的升高与发生非霍奇金淋巴瘤(NHL)有统计学关联,但是这种关联在收集标本到诊断为 NHL 的这段时间里,会随着时间的延长而减弱,如果在收集病例标本后 6 年或 6 年以上的时间后诊断为 NHL,那么 TNF- α 水平与发病之间的联系就微乎其微了。

3.2 TNF- α 拮抗剂与淋巴瘤 现在有很多报道患者使用 TNF- α 拮抗剂后发生淋巴瘤的案例,为了搞清楚两者是否真

的有联系,Pallavicini 等^[17]做了一个大样本量的研究,在米兰和瓦雷泽使用抗 TNF- α 药物治疗风湿性关节炎的患者中,发生淋巴瘤和其他血液科恶性肿瘤的概率较对照组大,但是发生其他肿瘤的危险与当地的肿瘤发病率没有明显区别。Deepak 等^[18]收集了美国食品和药物管理局收到的使用 TNF- α 拮抗剂治疗炎症性肠病的不良反应报告的案例,整理出在炎症性肠病的患者中使用 TNF- α 拮抗剂造成 T 细胞淋巴瘤的案例,最后得出的结论是使用硫嘌呤类药物联合 TNF- α 拮抗剂的患者与只使用硫嘌呤类药物的炎症性肠病患者相比,得 T 细胞淋巴瘤的概率大,而使用硫嘌呤类药物联合 TNF- α 拮抗剂的炎症性肠病患者与只使用 TNF- α 拮抗剂的患者相比,得 T 细胞淋巴瘤的概率并没有增高。由此可以得出使用 TNF- α 抑制剂可以导致患淋巴瘤的患病率增加的结论。

4 移植物抗宿主病

现在造血干细胞移植已经广泛应用于血液科恶性肿瘤的治疗,因为这是目前最好的治疗方式,所以接受造血干细胞移植的患者很多,但很多移植者接受移植后发生了移植物抗宿主病,这种疾病常见于皮肤、肝脏、消化道,移植物抗宿主病正成为研究热点和难题。

4.1 TNF- α 与移植物抗宿主病 TNF- α 与移植物抗宿主病有着千丝万缕的联系,移植物抗宿主病是一系列的炎症级联反应,大多数学者认为 TNF- α 是在 GVHD 的病理过程的最初阶段产生的^[19],虽然 TNF- α 作为其肿瘤标记物有它的局限性,特异度不是很高,但是临床上如果发现 TNF- α 异常升高,仍要引起警觉,Remberger 等^[20]发现在患者骨髓移植前进行预处理,会造成 TNF- α 的升高,而高 TNF- α 水平的患者则往往更容易患移植物抗宿主病。由于 TNF- α 在 GVHD 的发生发展中的重要作用,所以针对 TNF- α 的治疗策略正成为热点^[21]。

4.2 TNF- α 抑制剂与移植物抗宿主病 TNF- α 拮抗剂现在已开始运用于治疗 GVHD,Levine 等^[22]做了一个临床实验,使用依那西普加甲基强的松龙作为基础治疗 GVHD 的患者,结果 4 个星期后达到完全缓解的概率要远大于只使用甲基强的松龙患者,这说明了使用 TNF- α 拮抗剂治疗 GVHD 是可行的,Couriel 等^[23]现在已经完成了英夫利昔和激素联合治疗骨髓移植后发生移植物抗宿主病的患者的 III 期临床实验,证明使用英夫利昔和激素联合治疗移植物抗宿主病,是可以使患者获益的,而且安全性也不错,但是现在这样的治疗方式还处于临床实验阶段,其有效性和安全性还有待继续研究^[24]。

5 小结

TNF- α 早在 80 年代的时候就已经开始临床实验,但是由于毒副作用较大不能用于临床,但是关于 TNF- α 的研究越做越深入,其临床应用价值也正在逐渐被开发出来,总体来说它有几个明显的特性:(1)强大的抗肿瘤作用;(2)促炎作用;(3)参与肿瘤细胞的生长和转移。所以 TNF- α 这个细胞因子就是一把双刃剑,需要利用它好的方面又必须避免其他方面的作用,还需要继续研究其在血液病中的分子机制,才能扬长避短,真正造福于患者。TNF- α 拮抗剂在最近 10 年进入人们的视野,使用 TNF- α 抑制剂可以降低 TNF- α 水平。随着 TNF- α 在血液病中研究的进展,关于 TNF- α 抑制剂的应用也正在为人们所重视。虽然现在 TNF- α 抑制剂应用于临床还有很多的副作用^[25],但随着研究的深入,也不是不能避免,而现在 TNF- α 及其抑制剂在血液病领域正在不断创新及应用,在本文中可以看到在白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、GVHD 中 TNF- α 及其拮抗剂对于疾病的预后判断和治疗方面都有重要作用。如果

能利用 TNF- α 产品的抗肿瘤活性,同时避免其副作用,可以期待其对于血液病诊疗方面的巨大潜力。

参考文献

- [1] 秦卫松. 肿瘤坏死因子 α 拮抗剂的研究进展[J]. 国外医学:免疫学分册, 2005, 28(1): 24-27.
- [2] Yu M, Zhou X, Niu L, et al. Targeting transmembrane TNF- α suppresses breast Cancer growth[J]. Cancer Res, 2013, 73(13): 4061-4074.
- [3] 梁炳照, 方明. 恶性血液病患者血清 TNF α 的测定及其意义[J]. 广东医学, 2001, 22(12): 1165-1166.
- [4] Tsimberidou AM, Giles FJ. TNF-alpha targeted therapeutic approaches in patients with hematologic malignancies[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2002, 2(3): 277-286.
- [5] 崔中光, 赵洪国, 汪洪毅, 等. 急性白血病患者血清 TNF- α 和 sIL-2R 的测定[J]. 齐鲁医学杂志, 2001, 16(2): 85-86.
- [6] Singer MK, Assem M, Abdel Ghaffar AB, et al. Role of TNF-alpha as a survival prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia patients[J]. Egypt J Immunol, 2011, 18(1): 51-60.
- [7] Moon DO, Kim MO, Lee JD, et al. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and ROS Generation in human leukemia U937 cells[J]. Cancer Lett, 2010, 288(2): 183-191.
- [8] Ferrajoli A, Keating MJ, Manshouri T, et al. The clinical significance of tumor necrosis factor-alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2002, 100(4): 1215-1219.
- [9] 李红, 王晓梅, 王巍. 多发性骨髓瘤患者血清 IL-6、TNF- α 的水平变化和临床意义[J]. 中国医药指南, 2013, 11(14): 252.
- [10] Jourdan M, Tarte K, Legouffe E, et al. Tumor necrosis factor is a survival and proliferation factor for human myeloma cells[J]. Eur Cytokine Netw, 1999, 10(1): 65-70.
- [11] Tsubaki M, Komai M, Itoh T, et al. Inhibition of the tumour necrosis factor-alpha autocrine loop enhances the sensitivity of multiple myeloma cells to anticancer drugs[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(17): 3708-3717.
- [12] Maiga S, Gomez-Bougie P, Bonnaud S, et al. Paradoxical effect of lenalidomide on cytokine/growth factor profiles in multiple myeloma[J]. Br J Cancer, 2013, 108(9): 1801-1806.
- [13] Lee C, Oh JI, Park J, et al. TNF α mediated IL-6 secretion is regulated by JAK/STAT pathway but not by MEK phosphorylation

and AKT phosphorylation in U266 multiple myeloma cells[J]. Biomed Res Int, 2013(3): 580135.

- [14] 哈力达·亚森, 郭新红, 阿丽亚·热哈提, 等. 淋巴瘤患者血浆 TNF- α 和 TNF- β 水平及其临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(10): 695-697.
- [15] Lech-Maranda E, Bienvenu J, Broussais-Guillaumot F, et al. Plasma TNF-alpha and IL-10 level-based prognostic model predicts outcome of patients with diffuse large B-Cell lymphoma in different risk groups defined by the International Prognostic Index[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2010, 58(2): 131-141.
- [16] Purdue MP, Lan Q, Bagni R, et al. Prediagnostic serum levels of cytokines and other immune markers and risk of non-hodgkin lymphoma[J]. Cancer Res, 2011, 71(14): 4898-4907.
- [17] Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and Cancer development: analysis of the LORHEN registry[J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(3): 175-180.
- [18] Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(1): 99-105.
- [19] 高海丽, 孙爱宁, 韩悦, 等. 异基因造血干细胞移植早期 TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 改变的临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(5): 1321-1325.
- [20] Remberger M, Sundberg B. Cytokine production during myeloablative and reduced intensity therapy before allogeneic stem cell transplantation[J]. Haematologica, 2004, 89(6): 710-716.
- [21] Levine JE. Implications of TNF- α in the pathogenesis and management of GVHD[J]. Int J Hematol, 2011, 93(5): 571-577.
- [22] Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease [J]. Blood, 2008, 111(4): 2470-2475.
- [23] Couriel DR, Saliba R, de Lima M, et al. A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(12): 1555-1562.
- [24] Ferrara JL. Advances in the clinical management of GVHD[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2008, 21(4): 677-682.
- [25] Bayry J. New horizons in natural TNF- α antagonist research[J]. Trends Mol Med, 2011, 17(10): 538-540.

(收稿日期: 2014-04-08)

• 综 述 •

乙型病毒肝炎实验室诊断的分析和研究进展

邵 君 综述, 王伟佳 Δ 审校

(中山市人民医院检验医学中心, 广东中山 528400)

关键词: 肝炎; 乙肝病毒; 抗原抗体; 基因突变; 耐药

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 20. 036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)20-2801-04

乙型病毒性肝炎是由乙肝病毒(HBV)感染人体后引起的以肝脏慢性炎症性病变为主要改变的传染性疾病。目前正严重威胁着人类的健康,全球感染超过 3 亿人,中国也是乙型肝炎的高发区。HBV 是一个引起重症肝炎和肝癌的常见诱因。

HBV 的实验室诊断领域近年来也取得了很快的发展,各种新技术新项目的开展和应用为乙型病毒性肝炎的诊断提供了确切的依据。除了传统的血清学标志物(HBV-M)、前 S1 抗原(PreS1-Ag)、前 S2 抗原(PreS2-Ag)的检测还有核酸标志物