维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)01-0048-03

肝癌患者血浆肿瘤坏死因子及其可溶性受体I的意义

刘　超，姚榛祥

（重庆医科大学临床学院普外科　重庆　400016）

【摘　要】目的：探讨肝癌患者血浆TNF和sTNFR-I的临床意义。方法：分别用放射免疫法和ELISA法检测36例肝癌患者血浆TNF和sTNFR-I。结果：肝癌患者血浆TNF、sTNFR-I均显著高于肝硬变和正常人，sTNFR-I水平与AFP、TB、g-GT、ALP无关，与血清白蛋白水平呈负相关，III、IV期或门脉癌栓患者sTNFR-I高于II期或门脉无癌栓患者，TNF与分期及门脉癌栓无关；有效治疗后sTNFR-I水平明显降低。结论：sTNFR-I可能参与了肿瘤细胞的免疫逃避机制，检测sTNFR-I有助于了解肝癌患者的免疫状态、病程分期、判断预后、监测治疗，临床价值优于TNF测定。

【关键词】肝肿瘤；肿瘤坏死因子；肿瘤坏死因子受体

【中国图书分类法分类号】R735.7　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2000-07-07

The significance of plasma TNF and its soluble receptor I for patients with primary hepatocellular carcinoma

LIU Chao, et al

(Department of General Surgery, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University, 400016)

【Abstract】 *Objective*: To investigate the clinical significance of measurement of sTNFR-I and TNF in patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC). *Methods*: Plasma TNF and sTNFR-I levels were measured in 36 patients with PHC by radioimmunoassay and ELISA respectively. *Results*: Both plasma levels of TNF and sTNFR-I in PHC were significantly higher than those in liver cirrhosis and healthy controls, which did not correlate with AFP, total bilirubin, g-GT, ALP, but negatively correlated with serum albumin concentration. sTNFR-I in patients with PHC of stage TNM III-IV or with portal embolus were significantly higher than those of stage II or without portal embolus. TNF correlated with neither stage nor portal embolus. sTNFR-I decreased significantly after effective therapy.*Conclusion*: sTNFR-I possibly involved in the immunological escape mechanism of tumor cells. Plasma sTNFR-I levels in patients with PHC correlated with disease status closely and the determination could be helpful to recognize patients' immune status and staging of disease , predict prognosis, monitor therapy with a clinical value much better than TNF.

【Key words】 Liver neoplasm; Tumor necrosis factor; Tumor necrosis factor receptor

可溶性肿瘤坏死因子受体(soluble TNFR, sTNFR)是相应膜TNFR经蛋白水解酶作用而脱落下来的胞外区活性片段，其通过与膜TNFR竞争结合TNF而抑制TNF的各种活性，与其他可溶性细胞因子受体一样，被认为是机体内稳态调节系统的重要组成部分[1]。近来发现，多种恶性肿瘤患者的sTNFR水平显著高于相应良性肿瘤和正常人，且和肿瘤分期及疾病进展状况相关[2,3]。本研究检测36例原发性肝癌(PHC)血浆sTNFR-I水平，并与TNF水平做相关分析，探讨二者与临床的关系及意义。

1　材料与方法

1.1　研究对象

36例PHC(男32例，女4例)，平均年龄49.7岁(25～75岁)。诊断及治疗缓解标准按照“新编常见恶性肿瘤(原发性肝癌)诊治规范（1999年中国抗癌协会，第1版）”，其中20例为病理诊断，16例为临床诊断；分期按照1987年UICC的TNM分期标准。肿瘤直径、侵犯范围、肝十二指肠韧带淋巴结转移、血管侵犯的诊断依据术中及术后病理或术前B超、CT或肝动脉造影确定。临床诊断为代偿期肝硬变患者18例（男13例，女5例），平均年龄41.1岁（23～64岁）；18例健康成人为正常对照组（男12例，女6例），平均年龄35岁（23～42岁）。所有病例排除感染性发热、肾功能不全和自身免疫性疾病，一月内未用过类固醇激素、化疗药物及免疫调节剂。

作者介绍：刘　超（1972-　），男，博士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.2 检测方法

空腹抽取外周静脉血3ml，10%EDTA-Na抗凝，4℃ 3000rpm离心10 min，分离血浆。sTNFR-I测定采用双抗夹心ELISA法（试剂盒为MEDGENIX公司产品），TNF测定采用液相放射免疫法（试剂盒购自北京东亚免疫所）。操作均严格按说明书进行。

1.3 统计学处理

计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，均数比较采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 认为差异显著。

2 结 果

2.1 各组血浆TNF、sTNFR-I水平

血浆TNF、sTNFR-I水平在正常组、肝硬变组、PHC组均依次递增（表1）。以大于正常组水平±1.96s为阳性，PHC组TNF升高的阳性率（PHC阳性数/PHC总数，22/36）为61.1%，特异性（对照组阴性数/对照组总数，31/36）为86.1%，与AFP阳性率55.6%(20/36)无显著差异（$\chi^2=0.045$，$P>0.5$）；sTNFR-I升高的阳性率为63.9%(23/36)，特异性为86.1%(31/36)，与AFP阳性率、TNF阳性率均无显著差异（$P>0.5$）。直线相关分析表明，PHC患者血浆TNF、sTNFR-I之间无明显相关关系（$r=0.11$，$P>0.5$）。

表1 各组血浆TNF、sTNFR-I水平

组别	例数	TNF(ng/ml)	sTNFR-I(pg/ml)
正常组	18	1.13±0.21*	1311.9±517.2*
肝硬变组	18	1.32±0.26	1762.6±602.0
PHC 组	36	1.69±0.25**	2617.2±718.3**

与肝硬变组相比*表示 $P<0.05$ **表示 $P<0.001$

2.2 血浆TNF、sTNFR-I水平与PHC TNM分期的关系（表2）

表2 血浆TNF、sTNFR-I水平与PHC TNM分期

期别	例数	TNF(ng/ml)	sTNFR-I(pg/ml)
II	13	1.67±0.23	2118.8±458.6
III~IV	23	1.70±0.27*	2898.9±690.1**

与II期相比表示 * $P>0.5$ 表示** $P<0.001$

III、IV期sTNFR-I阳性率为78.3%(18/23)，显著高于II期阳性率38.5%(5/13)（四格表确切概率 $P=0.0298$）。

2.3 PHC血浆TNF、sTNFR-I与门静脉癌栓的关系（表3）

2.4 PHC血浆sTNFR-I与临床指标的关系（表4）

表3 PHC血浆TNF、sTNFR-I与门静脉癌栓的关系

组别	例数	TNF(ng/ml)	sTNFR-I(pg/ml)
癌栓（+）组	13	1.64±0.26	2965.3±778.9
癌栓（-）组	23	1.72±0.25*	2420.4±614.7**

与癌栓（-）组相比 * $P>0.2$ 表示** $P<0.02$

AFP>400ng/ml和AFP<400ng/ml、ALP、ALT、TB正常或升高者的sTNFR-I水平均无显著差异（表4）。直线相关分析表明，sTNFR-I与血清白蛋白水平负相关（$r=-0.42$，$P<0.01$），与g-GT水平无关($r=-0.01$，$P>0.5$)。

表4 PHC血浆sTNFR-I水平与临床指标的关系

临床指标	例数	sTNFR-I(pg/ml)	P
AFP>400 ng/ml	20	2765.4±716.4	>0.1
AFP<400 ng/ml	16	2431.9±698.5	
ALP 正常	19	2447.3±870.0	>0.1
ALP 升高	17	2807.1±452.4	
ALT 正常	23	2571.2±719.5	>0.1
ALT 升高	13	2698.6±737.9	
TB>17.4 μ mol/L	21	2618.0±808.3	>0.5
TB<17.4 μ mol/L	15	2616.1±597.1	

2.5 PHC有效治疗后sTNFR-I的变化

6例经治疗完全缓解和部分缓解患者sTNFR-I较治疗前水平平均下降509.0±287.6pg/ml，差异有显著意义（$P<0.01$）。

3 讨 论

TNF是一种主要由激活的单核巨噬细胞产生的小分子多肽，在机体抗肿瘤免疫中起着重要作用，其多效性生物学活性的发挥有赖于细胞膜特异性受体(TNFR)的介导，sTNFR是细胞膜表面TNFR在蛋白酶作用下快速裂解脱落形成的胞外活性片段，可以通过：①与膜TNFR竞争结合而剂量依赖性地抑制TNF活性；②作为载体转运、稳定TNF。在体内TNF、TNFR、sTNFR构成一特定的生物系统，TNF功能在此系统内依赖于三者的相互关系，主要是TNF和sTNFR的关系[1]。多个研究结果表明，sTNFR可作为恶性肿瘤的标志物[2,3]。本研究发现，肝癌患者血浆sTNFR-I水平显著高于肝硬变和正常人，并随肿瘤进展增高，有癌栓者高于无癌栓者，其水平与AFP无关；sTNFR-I升高的敏感性和特异性分别为66.7%和86.1%，其中II期阳性率远低于III、IV期。另有一患者术前诊断为PHC，其sTNFR-I为1127pg/

维普资讯 http://www.cqvip.com

ml，术中及术后病理证实为海绵状血管瘤。表明sTNFR-I检测可用于PHC的病程分期和中晚期肝癌的辅助诊断，但对早期诊断价值不大。TNF在PHC的阳性率与sTNFR-I无差别，且与病期、门脉癌栓、AFP无关。我们认为，作为PHC肿瘤标志物，检测sTNFR-I意义大于TNF。

恶性肿瘤患者体内sTNFR升高的机制及意义尚不完全清楚。有报道TNF是最强有力的sTNFR促释放剂，但本研究中PHC血浆TNF、sTNFR-I无显著相关性，可能与影响sTNFR的因素较多有关。PHC常伴有严重的肝硬变背景，多数患者存在门脉高压症，此时由于胃肠道黏膜屏障功能降低、门体分流、肝脏网状内皮细胞受损，血中内毒素含量增高，而内毒素是sTNFR产生的又一强烈促进剂，这可能是肝硬变患者sTNFR-I也显著增高的一个原因。鉴于多种肿瘤细胞表达有大量的TNFR，且肿瘤细胞较正常细胞更易于脱落其表面蛋白，有人认为，恶性肿瘤患者体内高水平sTNFR除由机体免疫细胞受肿瘤抗原刺激产生外，至少有一部分为肿瘤细胞本身所释放，这可能是肿瘤细胞逃避内源性TNF攻击的一个机制，sTNFR的产生直接导致肿瘤细胞膜TNFR数目减少而降低对TNF毒性的敏感性，并抑制TNF的多种抗肿瘤活性。此观点最近已得到证实[4]。由于sTNFR参与了肿瘤病人的免疫机能下降，因此，高sTNFR常提示不良的预后[3,5]。本研究表明，随着PHC的进展，相对于sTNFR-I，TNF更加不足，因此导致患者的免疫功能进一步恶化，经有效治疗后sTNFR-I显著下降，提示有效治疗后PHC患者的免疫功能有一定程度的改善，与文献报道一致[6]。另外，高sTNFR-I与血清白蛋白呈负相关，与其他临床生化指标无关，可能也是sTNFR-I能独立提示预后的原因之一。总之，检测sTNFR-I对于了解PHC机体免疫状态、监测治疗、判断复发及预后有重要意义。如何阻止机体免疫细胞及肿瘤细胞释放sTNFR以加强免疫细胞活性和肿瘤细胞对TNF敏感性有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Diez-Kuiz A,Tilz GP, Zangerle R. et al. Soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical laboratory diagnosis[J]. Eur J Haematol. 1995; 54(1): 1-6.

[2] Elsasser-Beile U, Gallati H, Weber W. et al. Increased plasma concentrations for type I and II tumor necrosis factor receptors and IL-12 receptors in cancer patients [J]. Tumor Biol. 1994; 15(1): 17-23.

[3] Langkopf F, Atzpodien J. Soluble tumor necrosis factor receptors as prognostic factors in cancer patients [J]. Lancet, 1994; 344: 57-60.

[4] Selinsky CL, Boroughs KL, Halsey WA, et al. Multifaceted inhibition of anti-tumor immune mechanism by soluble tumor necrosis factor receptor type I[J]. Immunology. 1998; 94(1): 88-93.

[5] Ott MG, Mannel DN, Gallati H, et al. Peripheral natural killer cell activity and intraperitoneal soluble p55 TNFR in patients with malignant ascites: two possible indicators for response to intraperitoneal combined TNF-α and IFN-γ [J]. Cancer Immunol Immunother. 1996; 42: 31-37.

[6] Jablonska E, Pietruska. Soluble TNF receptors release by polymorphonuclear cells and the serum levels in breast cancer patients before and after treatment[J]. Neoplasma. 1998;45(1): 17-20.

（上接第47页）

协同，相加，拮抗作用，为临床抗癌药物的选择及联合应用时剂量的选择提供参考。在化疗的前后，同时辅助放疗，以增强疗效，延长患者的生命[8]。

参 考 文 献

[1] 韩　锐．肿瘤化学预防及药物治疗[M]．北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1991:315-320.

[2] 汤为学，程平艳，骆云鹏，等．顺铂、5-氟尿嘧啶长春新碱配伍对人肝癌细胞株（7721）的相互作用[J]．中国临床药学杂志，1998:7(1):5-9.

[3] Kumar L, Bhargava VL. Chemotherapy in recurrent and advanced cervical cancer[J]. Gynecol Oncol,1991;40:107-112.

[4] Blackledge G, Buxton EJ, Mould JJ, et al. Phase II studies of ifosfemide alone and in combination in cancer of the cervix[J]. Cancer Chemother Pharmacol. 1990:26[Suppl]:12-16.

[5] Young RC. Gynecologic Cancer. In Wittes RE(ed).Manual of oncologic therapeutics[J]. New York,1990;276-281.

[6] Gusberg SB .Cancer of cervix[J]. Female genital cancer. London:Churchill,1988:297-302.

[7] Garton GR,Gunderson LL,Webb MJ,et al. Intraoperative radiation therapy in gynecologic Cancer: the Mayo clinic experience[J]. Gynecol Oncol,1993;48:328-332.

[8] Hockel M, Poul GK. The combined operative and rediotherapeutic treatment (CORT)of recurrent tumors infiltrating the pelvic wall: first experence with 18 patients[J]. Gynecol Oncol,1992;46:20-25.