

# 非霍奇金淋巴瘤患者血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG、LDH 水平及临床意义

樊 璠, 徐笑红, 陈文虎

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

**摘要:** [目的] 探讨非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、CA125、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)和乳酸脱氢酶(LDH)检测的临床意义。[方法] 采用酶联免疫吸附法、化学发光免疫法、微粒子酶免疫发光法和速率法测定 53 例 NHL 患者化疗前后的血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 水平。[结果] 血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 水平均与 NHL 的临床分期密切相关, III/IV 期血清中上述指标水平显著高于 I/II 期( $P<0.05$ );除 TNF- $\alpha$  外,另 3 种标志物在中高危组均高于低危组,显示差异有统计学意义( $P<0.05$ );NHL 患者血清 TNF- $\alpha$ 、CA125 和 LDH 水平与肿瘤转移有关( $P<0.05$ )。经化疗后缓解的患者,血清 TNF- $\alpha$ 、CA125 水平明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。[结论] 血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG、LDH 联合检测可辅助临床的诊断及分期,评价预后,动态监测患者血清 TNF- $\alpha$  和 CA125 水平有助于个体化治疗。

**关键词:** 非霍奇金淋巴瘤;肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ );CA125; $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG);乳酸脱氢酶(LDH)

中图分类号:R733 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2012)10-0780-04

## The Clinical Significance of Serum TNF- $\alpha$ , CA125, $\beta_2$ -MG and LDH in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma

FAN Fan, XU Xiao-hong, CHEN Wen-hu

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** [Purpose] To investigate the clinical significance of the serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), CA125, beta-2 microglobulin ( $\beta_2$ -MG) and lactate dehydrogenase (LDH) in non-Hodgkin's lymphoma (NHL). [Methods] The level of TNF- $\alpha$ , CA125,  $\beta_2$ -MG and LDH were measured by ELISA, chemiluminescence immunoassay, microparticle enzyme immunoassay and rate method respectively in 53 cases with NHL before and after chemotherapy. [Results] The level of TNF- $\alpha$ , CA125,  $\beta_2$ -MG and LDH closely related to clinical stages. The 4 markers in stage III or IV were obviously higher than those in stage I or II, with significant difference ( $P<0.05$ ). The levels of other 3 markers except for TNF- $\alpha$  in high risk group of NHL patients were significantly higher than those in low risk group ( $P<0.05$ ). The level of TNF- $\alpha$ , CA125 and LDH related to cancer metastasis ( $P<0.05$ ). In response group after chemotherapy, the levels of TNF- $\alpha$  and CA125 decreased significantly than those before chemotherapy ( $P<0.05$ ). [Conclusion] Combined detection of TNF- $\alpha$ , CA125,  $\beta_2$ -MG and LDH might be helpful to diagnosis, staging and prognostic evaluation. Dynamic monitoring serum TNF- $\alpha$  and CA125 is helpful for individual treatment.

**Subject words:** non-Hodgkin's lymphoma (NHL); tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); CA125; beta-2 microglobulin ( $\beta_2$ -MG); lactate dehydrogenase (LDH)

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是起源于人类免疫系统细胞及其前体细胞的恶性肿瘤,是一组高度异质性恶性淋巴系统疾病。有研究发现 NHL 患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平随病情变化动态改变,较高水平的 TNF 与淋巴瘤的不良预后相关<sup>[1,2]</sup>。而 CA125、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)和乳酸脱氢酶(LDH)被报道为淋巴瘤的 3 个重要标志物,分别和 NHL 的肿瘤增殖活性、肿瘤负荷和肿瘤侵袭倾向有关<sup>[3-5]</sup>。

收稿日期:2012-07-12;修回日期:2012-09-19

本文旨在探讨血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 的水平在 NHL 的辅助诊断、治疗监测和预后评估中的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2009 年 8 月至 2010 年 12 月浙江省肿瘤医院就治的 NHL 患者,从中筛选 53 例未进行任何

治疗的初诊 NHL 患者作为研究对象,其中男性 29 例,女性 24 例,年龄 25~81 岁,中位年龄 50 岁,上述患者均经病理证实为 NHL,均为初治患者,所有病例肝肾功能均正常。同时收集 36 例健康体检者作为正常对照。NHL 分期采用 Ann Arbor 临床分期方案<sup>[6]</sup>: I~II 期 32 例, III~IV 期 21 例。按侵袭性 NHL 的国际预后指数(IPI)aaIPI 进行评分:低危组(0~1 分)31 例,中高危组(2~3 分)22 例。53 例患者入院完善各项检查后均给予以 CHOP 方案为主的化疗 2 个周期,化疗疗效依据《血液病诊断及疗效标准》<sup>[7]</sup>分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)与进展(PD),化疗有效组即缓解组(包括 CR 和 PR)32 例,而无效组即为未缓解组(包括 NC 和 PD)21 例。

### 1.2 检测方法

受试者清晨空腹抽取静脉血,血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG、LDH 分别采用肿瘤坏死因子  $\alpha$  酶联免疫检测试剂盒(BIOVALUE)、美国 ABBOTT 公司 i2000 全自动化发光免疫分析仪、雅培 AXSYM 微粒子酶免疫发光分析仪以及罗氏全自动生化分析仪检测。实验步骤严格按照试剂说明书操作(TNF- $\alpha$  依据测得的 OD 值绘制标准曲线,然后计算结果),另 3 种指标的正常参考值分别为:CA125<35.0U/ml; $\beta_2$ -MG<1 150 $\mu$ g/L; LDH<240U/L。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件对所得数据进行统计分析,样本测定值用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,由于 CA125 结果呈偏态分布,故 CA125 水平用中位数(四分位间距)来描述。组间比较方差齐时,采用  $t$  检验;方差不齐时采用非参数检验(Mann-Whitney Test)。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NHL 患者与正常对照血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 的水平

与正常对照组相比,NHL 患者血清 4 种标志物的水平均显著升高,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 1。

### 2.2 治疗前不同临床分期、不同 aaIPI 评分、不同肿瘤转移浸润患者血清中 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 水平比较

III/IV 期患者血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 水平显著高于 I/II 期,两组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表 2)。

aaIPI 评分中高危组患者血清 TNF- $\alpha$  水平高于低危组,但差异无统计学意义,而中高危组患者血清 CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 水平都高于低危组,两组之间有显著性差异( $P<0.05$ )(表 2)。

NHL 患者血清 TNF- $\alpha$ 、CA125 和 LDH 水平与

表 1 NHL 患者与正常对照血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 的水平

| 组别      | 例数 | TNF- $\alpha$ (pg/ml) | CA125(U/ml) | $\beta_2$ -MG( $\mu$ g/L) | LDH(U/L)            |
|---------|----|-----------------------|-------------|---------------------------|---------------------|
| NHL 患者组 | 53 | 36.56 $\pm$ 21.99     | 21.3(30.8)  | 2278.11 $\pm$ 1277.34     | 287.06 $\pm$ 170.96 |
| 正常对照组   | 36 | 18.16 $\pm$ 8.94      | 6.2(3.325)  | 1026.32 $\pm$ 409.17      | 142.23 $\pm$ 43.09  |
| $t$     |    | 5.462                 | 6.12*       | 6.655                     | 5.901               |
| $P$     |    | <0.01                 | <0.01       | <0.01                     | <0.01               |

注:CA125 采用中位数(四分位间距)描述,Mann-Whitney Test 进行统计,\*为 Z 值。

表 2 53 例 NHL 患者不同临床分期、aaIPI、肿瘤转移血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 水平比较

| 参数           | 例数 | TNF- $\alpha$ (pg/ml) | CA125(U/ml)   | $\beta_2$ -MG( $\mu$ g/L) | LDH(U/L)            |
|--------------|----|-----------------------|---------------|---------------------------|---------------------|
| Ann Arbor 分期 |    |                       |               |                           |                     |
| I/II 期       | 28 | 24.84 $\pm$ 9.79      | 16.2(11.375)  | 1884.56 $\pm$ 774.64      | 230.88 $\pm$ 100.03 |
| III/IV 期     | 25 | 49.69 $\pm$ 24.51     | 38.1(57.3)    | 2877.81 $\pm$ 1639.09     | 372.67 $\pm$ 218.48 |
| $t$          |    | 2.335                 | -3.243*       | 2.97                      | 2.788               |
| $P$          |    | 0.026                 | <0.01         | 0.005                     | <0.01               |
| aaIPI        |    |                       |               |                           |                     |
| 低危组          | 31 | 33.43 $\pm$ 18.4      | 16.9(12.6)    | 1878.10 $\pm$ 785.20      | 246.45 $\pm$ 120.79 |
| 中高危组         | 22 | 40.97 $\pm$ 26.08     | 32.05(67.925) | 2841.77 $\pm$ 1609.45     | 344.27 $\pm$ 213.70 |
| $t$          |    | 1.235                 | -2.157*       | 2.598                     | 2.12                |
| $P$          |    | 0.222                 | 0.031         | 0.015                     | 0.039               |
| 肿瘤转移         |    |                       |               |                           |                     |
| 无            | 32 | 25.49 $\pm$ 15.55     | 16.6(12.5)    | 2158.43 $\pm$ 1292.39     | 250.93 $\pm$ 118.02 |
| 有            | 21 | 48.2 $\pm$ 19.64      | 31.1(70.25)   | 2412.16 $\pm$ 1273.04     | 327.52 $\pm$ 210.78 |
| $t$          |    | 2.176                 | -3.011*       | 0.719                     | 2.655               |
| $P$          |    | 0.037                 | 0.003         | 0.476                     | 0.041               |

注:肿瘤转移包括结外浸润、浆膜腔渗出、骨髓受累等;CA125 采用中位数(四分位间距)描述,Mann-Whitney Test 进行统计,\*为 Z 值。

肿瘤结外浸润、浆膜腔渗出、骨髓受累等转移症状有关,出现肿瘤转移者上述3个指标显著高于无转移者,具统计学意义( $P<0.05$ )。而两组间血清 $\beta_2$ -MG水平的差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表2)。

2.3 血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG、LDH 水平与疗效的关系

化疗后缓解组(CR+PR)的患者治疗后其血清 TNF- $\alpha$ 、CA125 水平较治疗前明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。未缓解组(SD+PD)的患者血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG 及 LDH 4 个指标的水平在治疗前后的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表3)。

3 讨 论

NHL 是一组高度异质性恶性淋巴系统疾病,其对人体健康的威胁日益严重,发病率在世界范围内呈普遍增长的趋势。NHL 的治疗策略研究主要集中于多学科综合治疗,因此要求对患者进行准确的早期诊断、分期、疗效评价、预后判断。

TNF 是由激活的单核-巨噬细胞所分泌的一种细胞因子。人类 TNF 有两种分子形式,即 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$ 。近来的研究表明,TNF 对肿瘤的作用具有双向性,不仅杀伤肿瘤,还能促进肿瘤细胞的增生和浸润。吴彦瑞等<sup>[8]</sup>从信号通路角度证实 TNF- $\alpha$  既能使诱导细胞死亡的信号通路激活,也可促进细胞存活的信号通路被激活。有研究发现 NHL 患者血清 TNF- $\alpha$  水平随病情变化动态改变,较高水平的 TNF 与淋巴瘤的不良预后相关<sup>[1,2]</sup>。本研究中 NHL 患者血清 TNF- $\alpha$  高于正常对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),此外还显示出 TNF- $\alpha$  与临床分期及转移症状相关,Ⅲ/Ⅳ期患者血清 TNF- $\alpha$  水平显著高于 I/Ⅱ期,并且具有转移症状的患者 TNF- $\alpha$  水平显著增高( $P<0.05$ )。但是 TNF- $\alpha$  在 aaIPI 评分中未显示统计学差异( $P>0.05$ ),这与陈海霞等<sup>[9]</sup>的研究结果相同,TNF- $\alpha$  与 aaIPI 评分相关性不及 TNF- $\beta$ ,但也不

表 3 治疗前后肿瘤负荷变化与 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG、LDH 水平的关系

| 分组   | 例数 | TNF- $\alpha$ (pg/ml) | CA125(U/ml) | $\beta_2$ -MG( $\mu$ g/L) | LDH(U/L)            |
|------|----|-----------------------|-------------|---------------------------|---------------------|
| 缓解组  | 32 |                       |             |                           |                     |
| 化疗前  |    | 31.08 $\pm$ 14.54     | 30.7(52.85) | 1971.78 $\pm$ 862.11      | 274.19 $\pm$ 139.62 |
| 化疗后  |    | 16.23 $\pm$ 11.59     | 16.9(12.95) | 1696.88 $\pm$ 531.43      | 233.47 $\pm$ 121.74 |
| t    |    | -3.655                | -2.941*     | -1.536                    | -1.243              |
| P    |    | 0.01                  | 0.03        | 0.13                      | 0.218               |
| 未缓解组 | 21 |                       |             |                           |                     |
| 化疗前  |    | 44.91 $\pm$ 28.44     | 17.3(19.75) | 2744.91 $\pm$ 1646.58     | 306.67 $\pm$ 212.38 |
| 化疗后  |    | 44.09 $\pm$ 38.34     | 17(18.2)    | 2316.71 $\pm$ 1047.16     | 265 $\pm$ 94.79     |
| t    |    | -0.079                | -0.352*     | -1.006                    | -0.821              |
| P    |    | 0.898                 | 0.725       | 0.094                     | 0.419               |

注:CA125 采用中位数(四分位间距)描述,Mann-Whitney Test 进行统计,\*为 Z 值。

能排除可能由于 TNF- $\alpha$  的结果较离散,使得结果中每组数据的标准差较大,导致差异无统计学意义。临床上 Ann Arbor 分期、IPI 评分、有无转移症状是判断 NHL 预后的重要指标<sup>[10]</sup>,本研究 TNF- $\alpha$  水平与分期及转移症状具相关性,提示 TNF- $\alpha$  高表达与 NHL 的不良预后有关。此外有文献报道<sup>[11]</sup>NHL 患者 TNF- $\alpha$  基因表达的增加与发热、恶病质等并发症的出现相关。因此 TNF- $\alpha$  能反映体内肿瘤细胞负荷,对临床判断淋巴瘤患者化疗疗效及预后评估具有重要意义。化疗后缓解组 TNF- $\alpha$  水平显著降低( $P<0.05$ ),说明 TNF- $\alpha$  能较好地反映化疗的疗效,在治疗监测中可作为辅助判断指标。

CA125 是恶性肿瘤细胞分泌的一种糖蛋白,临床上常用于卵巢癌、宫颈癌等肿瘤的辅助诊断以及疗效监测和预后评判。有文献报道<sup>[3]</sup> NHL 患者中血清 CA125 增高,经治疗达 CR 时下调,复发时又上调,因而 CA125 被认为是 NHL 相关的另外一种有意义的血清标志物<sup>[12]</sup>。此外还有研究<sup>[13]</sup>显示,NHL 患者血清 CA125 升高和疾病的进展,巨大包块,高肿瘤负荷,心包、胸腔和腹腔积液,结外播散相关。血清 $\beta_2$ -MG 是一种和 NHL 抗原相关的细胞膜蛋白<sup>[14]</sup>,主要由淋巴细胞产生,淋巴瘤患者血清 $\beta_2$ -MG 浓度往往升高,且与肿瘤负荷相关<sup>[15]</sup>,广泛病变者 $\beta_2$ -MG 高于局限病变者。且有文献报道<sup>[16]</sup> $\beta_2$ -MG 升高组在肿瘤恶性度、复发率方面均高于 $\beta_2$ -MG 正常组,更易于发生结外浸润。LDH 是一种糖酵解酶,广泛存在于人体组织中,在正常组织恶变之后,肿瘤细胞内 LDH 释放增多,血清中 LDH 活性相应增高,尤其以 NHL 患者血清 LDH 增高明显<sup>[3]</sup>。在国际 NHL 预后因素方案中,LDH 值被认为是最具独特性的重要预

后因素之一。本研究结果发现 NHL 患者血清 CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 水平均高于正常对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且均与肿瘤的临床分期有关,Ⅲ/Ⅳ期患者血清上述指标的水平显著高于Ⅰ/Ⅱ期,说明上述指标能反映肿瘤负荷,因此临床上可作为分期的参考依据。此外,CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 在 aaIPI 评分中也显示统计学差异( $P<0.05$ )。CA125 和 LDH 水平与转移症状具有相关性,但是  $\beta_2$ -MG 水平则并未表现出与肿瘤转移的相关性,这与某些文献报道不尽相同,考虑可能与样本量的大小或是甄选出的受试者的个体差异有关。化疗后缓解组 CA125 水平显著降低( $P<0.05$ ),说明能较好地反映化疗的疗效,在治疗监测中可作为辅助判断指标。化疗后缓解组  $\beta_2$ -MG 水平较治疗前有所下降,但无统计学差异,可能与数据离散程度、实验中检测时间间隔长短有关,在后续研究中,将选取适合的时间段进行检测分析。而在未缓解组中,上述 3 种指标虽然在化疗前后均存在差异,但不具有统计学意义( $P>0.05$ )。

综上,NHL 患者血清 TNF- $\alpha$ 、CA125、 $\beta_2$ -MG 和 LDH 水平的变化均与临床分期相关,可协助临床诊断及进行分期,联合检测上述指标,同样有助于更加准确评价预后。TNF- $\alpha$  和 CA125 可作为反映化疗疗效的参考指标,治疗过程及化疗间期中对 TNF- $\alpha$  和 CA125 进行动态联合检测,有助于更有效地监测病情进展,制定合理的治疗方案。

## 参考文献:

- [1] Anderson LA, Pfeiffer RM, Rapkin JS, et al. Survival patterns among lymphoma patients with a family history of lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30): 4958-4965.
- [2] Rothman N, Skibola CF, Wang SS, et al. Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the Inter Lymph Consortium[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(1):27-28.
- [3] Benboubker L, Valat C, Linassier C, et al. A new serologic index for low-grade non-Hodgkin's lymphoma based on initial CA125 and LDH serum levels [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(11): 1485-1491.
- [4] 归薇,焦士兰,王全红.非霍奇金淋巴瘤与 CA125 表达的相关性研究 [J]. *国外医学内科学分册*, 2005, 32(12): 537-539.
- [5] Chen W, Luo RC, Fan WW, et al. Clinical value of combined detection of LDH, TPS, CEA and beta2-MG in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J South Med Univ*, 2006, 26(2): 227-228.
- [6] 张天泽,徐光炜.肿瘤学[M].天津:天津科学技术出版社, 1996.553-556.
- [7] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].第 2 版.北京:科学出版社,1999.349-351.
- [8] 吴彦瑞,王晓文,勒雁斌,等.CPNE5 的 A 结构域对肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导核因子  $\kappa$ B 活化的影响[J].*肿瘤学杂志*, 2008, 14(12):985-988.
- [9] 陈海霞,吴文华,顾霞,等.TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$  和 NF- $\kappa$ Bp50 在不同类型淋巴瘤的表达及意义[J].*新疆医科大学学报*, 2012, 35(1):37-43.
- [10] 翟林柱,肖健,付晓红,等.90 例黏膜相关淋巴瘤患者的临床预后分析[J].*癌症*, 2009, 28(7):734-739.
- [11] 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.
- [12] Lazzarino M, Orlandi E, Klersy C, et al. Serum CA125 is of clinical value in the staging and follow-up of patients with non-Hodgkin's lymphoma: correlation with tumor parameters and disease activity[J]. *Cancer*, 1998, 82(3): 576-582.
- [13] Apel RL, Fernandes BJ. Malignant lymphoma presenting with an elevated serum CA125 level[J]. *Arch Pathol Lab Med* 1995, 119(4):373-376.
- [14] 何晖,翟明,刘丽君. NHL 患者血清  $\beta_2$ -MG 与 LDH 水平与骨髓浸润的相关性研究[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2003, 12(1):18.
- [15] Hagberg H, Killander A, Simonsson B. Serum  $\beta_2$ -microglobulin in malignant lymphoma [J]. *Cancer*, 1983, 51(12):2220-2225.
- [16] 夏忠军,黄仁魏,吴祥元,等.非霍奇金淋巴瘤患者血清  $\beta_2$ -微球蛋白检测对预后的价值[J].*癌症*, 2001, 20(1):406-408.