

【临床研究】

通信作者:黄卫东(1973-),男,陕西西安人,博士,主任医师,研究方向:颅脑损伤及脑肿瘤的基础与临床;E-mail:huangwd73@sina.com。

tion in the low malignant degree group ($P < 0.05$). The level of serum TNF- α on the 14th day after operation was significantly lower than that before treatment in the high malignant degree group ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum GFAP level between the 14th day after operation and before treatment in the high malignant degree group ($P > 0.05$). The levels of serum TNF- α and GFAP after radiotherapy and chemotherapy were significantly lower than those before treatment and the 14th day after operation in the high malignant degree group ($P < 0.05$). The levels of serum TNF- α and GFAP in the patients with complete remission were significantly lower than those in the patients with partial remission, stable disease and progressive disease after treatment ($P < 0.05$). The levels of serum TNF- α and GFAP in the patients with partial remission were significantly lower than those in the patients with stable disease and progressive disease after treatment ($P < 0.05$). The levels of serum TNF- α and GFAP in the patients with stable disease were significantly lower than those in the patients with progressive disease after treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of serum TNF- α and GFAP are correlated with the malignant degree and the therapeutic effect in patients with brain glioma. It can be used as a biological marker to evaluate the malignant degree, therapeutic effect and prognosis of brain glioma.

Key words: brain glioma; tumor necrosis factor- α ; glial fibrillary acidic protein; prognosis

恶性脑胶质瘤是中枢神经系统发病率较高的一种肿瘤,包括星形细胞瘤、少枝细胞瘤、室管膜瘤和混合胶质瘤等^[1]。由于脑胶质瘤治疗效果差,患者病死率高,已成为中枢神经系统肿瘤中的研究热点^[2]。近年来,随着临床外科技术的提高、化学治疗和放射治疗技术的改进及生物制剂的发展,恶性胶质瘤患者的平均存活率得到了一定的改善。研究表明,脑胶质瘤的恶性程度分级与治疗效果及预后有密切联系^[3]。应用组织病理学方法评估脑胶质瘤患者治疗效果存在取材困难的问题,因此,临床常通过检测血清中相关生物标志物水平来评价疗效^[4]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种由单核巨噬细胞分泌产生的膜蛋白,具有较强的抗癌作用,常作为肿瘤特异性标志物用于各类肿瘤的诊断^[5]。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是星形胶质细胞的一种特异性标志物,神经细胞损伤后星形胶质细胞会大量增殖、分化,同时 GFAP 水平显著升高,因此,GFAP 可以作为神经损伤的一种生物标志物^[6]。本研究旨在探讨血清 TNF- α 和 GFAP 水平与脑胶质瘤恶性程度及患者预后的相关性,以期优化脑胶质瘤患者的临床治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 3 月至 2015 年 9 月陕西省人民医院收治的脑胶质瘤患者 90 例,男 48 例,女 42 例;年龄 41 ~ 72 岁,平均 (52.26 ± 10.79) 岁;肿瘤病理分型:多形性胶质母细胞瘤 20 例,毛细细胞星形细胞瘤 19 例,弥漫性星形细胞瘤 7 例,间变性星形细胞瘤 11 例,混合性少枝星形细胞瘤 7 例,间变性少枝星形细胞瘤 10 例,室管膜瘤 11 例,间变性室管膜瘤 3 例,少枝胶质细胞瘤 2 例;肿瘤首发部位:额叶 26 例,颞叶 11 例,顶叶 23 例,枕叶 22 例,

其他部位 8 例;术后病理学分级:Ⅰ级 20 例,Ⅱ级 23 例,Ⅲ级 26 例,Ⅳ级 21 例。所有患者根据术前影像学 and 术后细胞学或组织病理学检查结果确诊,并接受手术治疗、放射治疗和化学治疗。依据恶性程度病理学分级将 90 例患者分为低度恶性组(Ⅰ ~ Ⅱ级)和高度恶性组(Ⅲ ~ Ⅳ级)。低度恶性组 43 例,男 23 例,女 20 例;年龄 41 ~ 72 岁,平均 (53.13 ± 9.49) 岁;高度恶性组 47 例,男 25 例,女 22 例;年龄 40 ~ 69 岁,平均 (51.86 ± 10.21) 岁。同时选取体检健康志愿者 52 例作为对照组,其中男 28 例,女 24 例;年龄 42 ~ 70 岁,平均 (53.15 ± 10.26) 岁。低度恶性组、高度恶性组及对照组受试者的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者均行传统手术治疗,切除肿瘤组织;术后 2 ~ 3 周进行放射治疗,靶区行⁶⁰Co 射线照射,每周 5 次,每次 1.5 ~ 2.0 Gy,放射治疗 4 ~ 6 周,靶区总剂量为 50 ~ 60 Gy。放射治疗的同时进行化学治疗,替莫唑胺(江苏天士力帝益药业有限公司)150 mg · m⁻²,口服,每日 1 次,第 1 周;第 2 周开始根据患者不良反应程度逐渐递增至 200 mg · m⁻²,28 d 为 1 个周期,共 6 个周期。

1.3 疗效判定标准 采用世界卫生组织制定的疗效判定标准:完全缓解:肿瘤消失,且至少维持 4 周,无新病灶出现;部分缓解:肿瘤体积缩小 > 50% 至少维持 4 周,且无新病灶出现;稳定:肿瘤体积缩小 < 50% 或增大 < 25%,无新病灶出现;病变进展:肿瘤体积增大 > 25%,或出现新病灶。

1.4 血清 TNF- α 和 GFAP 水平检测 脑胶质瘤患者分别于治疗前、术后第 14 天、放射治疗和化学治疗后第 1 天采集晨起空腹肘静脉血 5 mL,对照组受试者于体检当日采集晨起空腹肘静脉血 5 mL,置于真空塑料管中,3 000 r · min⁻¹ 离心 15 min,取上清

液, -80 ℃ 环境下保存。采用酶联免疫吸附法测定血清 TNF-α 水平, 双抗体夹心法测定血清 GFAP 水平, TNF-α 和 GFAP 检测试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前各组受试者血清 TNF-α 及 GFAP 水平比较 结果见表 1。治疗前, 低度恶性组和高度恶性组患者血清 TNF-α、GFAP 水平显著高于对照组, 高度恶性组患者血清 TNF-α、GFAP 水平显著低于低度恶性组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 入院时各组受试者血清 TNF-α 及 GFAP 水平比较
Tab.1 Comparison of the levels of serum TNF-α and GFAP in the groups on admission ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF-α/(ng · L ⁻¹)	GFAP/(ng · L ⁻¹)
对照组	52	3.12 ± 2.47	5.36 ± 4.23
低度恶性组	43	18.34 ± 3.93 ^a	95.13 ± 75.26 ^a
高度恶性组	47	12.28 ± 2.86 ^{ab}	71.32 ± 57.95 ^{ab}

注: 与对照组比较^a $P < 0.05$; 与低度恶性组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 不同治疗阶段脑胶质瘤患者血清 TNF-α 及 GFAP 水平变化 结果见表 2。低度恶性组患者术后第 14 天及放射治疗和化学治疗后血清 TNF-α、GFAP 水平显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 放射治疗和化学治疗后血清 TNF-α、GFAP 水平显著低于术后第 14 天 ($P < 0.05$)。高度恶性组患者术后第 14 天血清 TNF-α 水平显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 但 GFAP 水平与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 高度恶性组患者放射治疗和化学治疗后血清 TNF-α、GFAP 水平显著低于治疗前和术后第 14 天 ($P < 0.05$)。

表 2 不同治疗阶段脑胶质瘤患者血清 TNF-α 及 GFAP 水平变化
Tab.2 Changes of serum TNF-α and GFAP levels in patients with brain glioma at different stages of treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF-α/(ng · L ⁻¹)	GFAP/(ng · L ⁻¹)
低度恶性组	43		
治疗前		18.34 ± 3.93	95.13 ± 75.26
术后第 14 天		10.56 ± 4.05 ^a	59.33 ± 40.84 ^a
放射和化学治疗后		3.75 ± 2.40 ^{ab}	12.46 ± 3.63 ^{ab}
高度恶性组	47		
治疗前		12.28 ± 2.86	71.32 ± 57.95
术后第 14 天		9.43 ± 5.83 ^a	62.45 ± 53.49
放射和化学治疗后		4.92 ± 3.72 ^{ab}	18.38 ± 7.84 ^{ab}

注: 与治疗前比较^a $P < 0.05$; 与术后第 14 天比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同疗效脑胶质瘤患者血清 TNF-α 及 GFAP 水平比较 结果见表 3。90 例脑胶质瘤患者中, 完

全缓解 3 例, 部分缓解 32 例, 疾病稳定 46 例, 疾病进展 9 例。治疗后, 完全缓解患者血清 TNF-α 及 GFAP 水平显著低于部分缓解、疾病稳定和疾病进展患者 ($P < 0.05$), 部分缓解患者血清 TNF-α 及 GFAP 水平显著低于疾病稳定和疾病进展患者 ($P < 0.05$), 疾病稳定患者血清 TNF-α 及 GFAP 水平显著低于疾病进展患者 ($P < 0.05$)。

表 3 不同疗效脑胶质瘤患者血清 TNF-α 及 GFAP 水平比较
Tab.3 Comparison of serum TNF-α and GFAP levels in brain glioma patients with different therapeutic effects ($\bar{x} \pm s$)

治疗效果	<i>n</i>	TNF-α/(ng · L ⁻¹)	GFAP/(ng · L ⁻¹)
完全缓解	3	3.87 ± 2.04	14.21 ± 10.54
部分缓解	32	7.46 ± 3.19 ^a	39.51 ± 27.90 ^a
疾病稳定	46	13.83 ± 6.60 ^{ab}	62.30 ± 41.76 ^{ab}
疾病进展	9	25.42 ± 12.55 ^{abc}	107.08 ± 70.62 ^{abc}

注: 与完全缓解患者比较^a $P < 0.05$; 与部分缓解患者比较^b $P < 0.05$; 与疾病稳定患者比较^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

脑胶质瘤是一种较难治愈的中枢神经系统恶性肿瘤, 因其发病初期的隐匿性常被漏诊误诊, 目前缺乏特异性的诊断手段。肿瘤生长具有浸润性, 因此, 手术治疗效果也欠佳, 难以根治。目前, 脑胶质瘤的治疗主要采用手术联合放射治疗和化学治疗的方法^[7]。研究发现, 应用生物标志物评估脑胶质瘤患者的治疗效果是一种较为可靠的方法^[4]。免疫调节因子常被认为与肿瘤生物学性质息息相关。TNF-α 在多种器官肿瘤的发生、发展过程中起重要作用, 具有多种生物学效应。研究证明, TNF-α 具有抑制肿瘤的特性, 其主要通过与恶性肿瘤细胞结合, 改变细胞基因表达, 破坏细胞循环, 使肿瘤细胞不再无限增殖^[8]。也有报道显示, TNF-α 具有损伤血管内皮的作用, 使肿瘤中的血管损伤后导致肿瘤坏死^[9]。肿瘤患者血清 TNF-α 水平升高可以认为是机体对肿瘤组织产生的免疫应答反应, 因此, 一段时期内 TNF-α 被广泛应用于肿瘤的治疗。但随着对 TNF-α 研究的深入, 发现 TNF-α 具有一定的促癌作用, 肿瘤细胞也可以产生一定的 TNF-α, TNF-α 水平升高到一定程度后, 机体自身的免疫功能得不到刺激, 免疫应答反而受到抑制, 出现负反馈性的 TNF-α 低水平现象^[10-11]。本研究结果显示, 高度恶性组患者血清 TNF-α 水平显著低于低度恶性组, 可能是因为高度恶性脑胶质瘤患者体内出现一定的免疫抑制, 减少了 TNF-α 的产生, 所以 TNF-α 水平较低。

本研究结果显示,低度恶性组和高度恶性组患者术后第14天及放射治疗和化学治疗后血清TNF- α 水平显著低于治疗前,低度恶性组和高度恶性组患者放射治疗和化学治疗后血清TNF- α 水平显著低于术后第14天;提示手术及放射治疗和化学治疗后肿瘤得到了一定的抑制,肯定了手术联合放射治疗和化学治疗的效果。本研究对不同疗效患者血清TNF- α 水平比较显示,治疗效果越好,患者血清TNF- α 水平越低,疾病进展患者甚至出现了血清TNF- α 水平升高的趋势;提示脑胶质瘤患者血清TNF- α 水平与治疗效果有一定相关性,TNF- α 可以作为评价脑胶质瘤患者治疗效果的生物学指标。

GFAP是星形胶质细胞损伤后大量分泌的一种特异性标志物,可以用于判断中枢神经系统肿瘤的细胞来源^[12]。缺血情况下,成熟星形细胞受到刺激可以合成GFAP,因此,GFAP水平可以用于评价脑细胞缺血损伤情况,也可以作为这种胶质细胞来源的脑胶质瘤的临床评价指标^[13-14]。本研究结果显示,治疗前低度恶性组和高度恶性组患者血清GFAP水平显著高于对照组,高度恶性组患者血清GFAP水平显著低于低度恶性组,提示高恶性程度的肿瘤细胞抑制了GFAP的合成与释放。有学者通过研究脑胶质瘤细胞发现,GFAP表达与肿瘤恶性程度呈负相关关系,恶性程度较高的肿瘤细胞组织切片几乎无GFAP表达^[15],这与本研究相符。因此,GFAP水平可以用于判断脑胶质瘤的恶性程度^[16]。本研究结果显示,低度恶性组和高度恶性组患者放射治疗和化学治疗后血清GFAP水平显著低于治疗前,提示在治疗进行中肿瘤细胞得到了一定的抑制,GFAP的合成与释放减少。本研究对不同疗效患者血清GFAP水平比较显示,治疗效果越好的患者,其血清GFAP水平越低,提示脑胶质瘤患者血清GFAP水平与治疗效果有一定相关性,GFAP可以作为评价脑胶质瘤患者治疗效果的生物学指标。还有研究显示,胶质瘤患者生存期与GFAP水平呈正相关,提示GFAP水平不仅可以作为脑胶质瘤肿瘤分级的判断标准,还可以用于判断患者的预后情况^[17]。

综上所述,脑胶质瘤患者血清TNF- α 和GFAP水平与肿瘤分级、治疗效果有一定的相关性,可以作为临床评估脑胶质瘤恶性程度、治疗效果及预后的生物学标志物。

参考文献:

- [1] FEDERAU C, CERNY M, ROUX M, et al. IVIM perfusion fraction is prognostic for survival in brain glioma [J]. *Clin Neuroradiol*, 2016, [Epub ahead of print].
- [2] ZHANG X, ZHAO F, ZHANG S, et al. Ectopic high expression of E2-EPF ubiquitin carrier protein indicates a more unfavorable prognosis in brain glioma [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(4):242-247.
- [3] GERMANO I M, BINELLO E. Stem cells and gliomas: past, present, and future [J]. *J Neurooncol*, 2014, 119(3):547-555.
- [4] 林昌海, 李丽仙, 冉静, 等. 脑胶质瘤血液循环肿瘤标志物研究进展 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(30):4293-4296.
- [5] HILDA J N, DAS S D. TLR stimulation of human neutrophils lead to increased release of MCP-1, MIP-1 α , IL-1 β , IL-8 and TNF during tuberculosis [J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(1):63-67.
- [6] KASSUBEK R, GORGES M, SCHOCKE M, et al. GFAP in early multiple sclerosis: a biomarker for inflammation [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 657:166-170.
- [7] 杨文涛, 于喜贞, 李正友, 等. 胶质瘤综合治疗方法研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33(1):70-72, 77.
- [8] 张磊磊, 王坚. 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体抗肿瘤作用研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(7):629-631.
- [9] 范存刚, 张庆俊. 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体治疗脑胶质瘤的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(2):168-172.
- [10] 陈武, 董辉, 周志中. 显微手术在脑胶质瘤中的应用及对脑脊液 AVP、OT、 β -EP、TNF- α 水平的影响 [J]. *癌症进展*, 2017, 15(1):53-55.
- [11] 殷长江, 董保忠, 杜晓光, 等. 脑胶质瘤患者围术期脑脊液中 HGF、TNF- α 、IL-17 水平变化及意义 [J]. *山东医药*, 2016, 56(9):51-52.
- [12] SU X, LIU X, NI L, et al. GFAP expression is regulated by Pax3 in brain glioma stem cells [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(3):1277-1284.
- [13] 张瑶, 张星慧, 李美香, 等. Neu-P11 对急性高血压大鼠眼压及视网膜组织胶原原纤维酸性蛋白表达的影响 [J]. *眼科新进展*, 2017, 37(5):415-418.
- [14] TAGHIPOUR M, OMIDVAR A, RAZMKHAH M, et al. Comparative proteomic analysis of tumor mesenchymal-like stem cells derived from high grade versus low grade gliomas [J]. *Cell J*, 2017, 19(2):250-258.
- [15] JUNG C S, FOERCH C, SCHÄNZER A, et al. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme [J]. *Brain*, 2007, 130(12):3336-3341.
- [16] 袁方, 李伟, 刘丙丽, 等. 恶性脑胶质瘤同步放化疗后血清 TGF- β 和 GFAP 浓度变化及其临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(5):722-724.
- [17] CHENG Y, ZHAO J, QIAO W, et al. Recent advances in diagnosis and treatment of gliomas using chlorotoxin-based bioconjugates [J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 4(5):385-405.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)