

血清 IL-12、IFN- γ 、VEGF 在急性白血病中的表达及其意义

王俊祥,王金铠,孟建波,吕鸿雁

Expression of Serum IL-12, IFN- γ , VEGF Level in Acute Leukemia and Its Significance

WANG Jun-xiang, WANG Jin-kai, MENG Jian-bo, LYU Hong-yan

Department of Hematology, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Abstract: Objective To evaluate the change of serum IL-12, IFN- γ , VEGF in acute leukemia and its significance. **Methods** Serum levels of serum IL-12, IFN- γ , VEGF were detected before and after being treated in cases of acute leukemia utilizing the ELISA method, and compared with normal control group. **Results** The contents of IL-12 and IFN- γ were significantly lower ($P < 0.01$), while the content of VEGF was significantly higher ($P < 0.01$) in acute leukemia patients at the time of diagnosis than in the control subjects. Serum levels of IL-12 and IFN- γ increased and the level of VEGF decreased in the patients of complete remission (CR). **Conclusion** The level of serum IL-12, IFN- γ and VEGF may be related to the growth of the leukemic cells and the depression of human immune status of anti-tumor function.

Keywords: Acute leukemia; Interleukin; Interferon- γ ; Vascular endothelial growth factor

摘要:目的 探讨急性白血病患者血清白细胞介素-12(IL-12)、干扰素- γ (IFN- γ)和血管内皮生长因子(VEGF)的变化及其意义。方法 应用酶联免疫法测定急性白血病患者 IL-12、IFN- γ 、VEGF 化疗前后血清的水平,并与正常对照组比较。结果 化疗前急性白血病患者血清 IL-12、IFN- γ 低于对照组,VEGF 高于对照组($P < 0.01$),化疗后达完全缓解(CR)时血清 IL-12、IFN- γ 水平升高,VEGF 水平下降,与正常对照组无明显差异($P > 0.05$)。结论 急性白血病患者血清 IL-12、IFN- γ 、VEGF 的变化可能与白血病细胞的生长及机体抗肿瘤免疫功能受损有关。

关键词:急性白血病;白细胞介素;干扰素;血管内皮生长因子

中图分类号:R733.7 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2004)03-0156-02

0 引言

近年的研究发现,肿瘤患者多伴有细胞因子网络失衡,从而改变了机体的免疫状态,促进了肿瘤细胞的生长。随着对细胞因子生物学活性研究的深入,发现白细胞介素-12(IL-12)、干扰素- γ (IFN- γ)、血管内皮生长因子(VEGF)等与机体的免疫状态、肿瘤细胞的浸润转移以及血管新生密切相关。急性白血病的发病原因和机理目前尚不明确,我们对初诊及化疗后完全缓解(CR)期的急性白血病血清 IL-12、IFN- γ 、VEGF 进行观察,从而探讨这些细胞因子在急性白血病发生发展过程中的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 急性白血病学组共 42 例,男 26 例,女 16 例,年龄 15~74 岁。其中急性髓性白血病(AML)30 例;急性淋巴细胞性白血病(ALL)12 例。所有患者均符合 1998 年诊断及疗效标准^[1]。正常

健康血清标本 20 例,男 11 例,女 9 例,年龄 22~65 岁,为正常对照。

1.2 研究方法 清晨空腹抽取静脉血 3ml,室温静置 2 小时左右,离心取血清-20℃ 保留待测。在 42 例病人中,对其中 31 例患者获得 CR 后再次抽取血清待测。ELISA 检测试剂盒为上海森雄科技实业有限公司产品(进口分装),具体操作方法参照试剂盒说明书。

1.3 统计学处理 实验数据均采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验及相关性分析。所有处理采用 SPSS 10.0 for Windows 统计软件包分析。

2 结果

2.1 急性白血病初治患者与正常对照组比较 血清 IL-12、IFN- γ 水平明显降低($t = 3.71$, $P < 0.01$; $t = 3.70$, $P < 0.01$),VEGF 水平明显升高($t = 3.12$, $P < 0.01$);经化疗达 CR 后血清 IL-12、IFN- γ 、VEGF 水平与正常对照组无显著性差异($P > 0.05$),见表 1。

收稿日期:2003-08-11;修回日期:2003-09-27

作者单位:050051 石家庄,河北医科大学第三医院血液科

科

表 1 急性白血病患者血清 IL-12、IFN- γ 、VEGF 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-12 (pg/ml)	IFN- γ (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
急性白血病(初治)	42	19.21 \pm 17.04	21.06 \pm 13.96	267.84 \pm 217.66
急性白血病(CR)	31	34.26 \pm 19.49	37.20 \pm 20.59	153.76 \pm 114.39
正常	20	39.95 \pm 26.73	42.51 \pm 24.06	121.80 \pm 97.98

2.2 不同性别之间以及 ALL、AML 之间血清 IL-12、IFN- γ 、VEGF 比较均无显著性差异($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 不同性别及分型急性白血病患者血清 IL-12、IFN- γ 、VEGF 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-12 (pg/ml)	IFN- γ (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
男	26	18.29 \pm 16.16	19.29 \pm 12.03	273.57 \pm 223.34
女	16	20.70 \pm 18.84	23.93 \pm 16.65	258.53 \pm 208.40
AML	30	17.60 \pm 16.81	22.32 \pm 14.92	275.22 \pm 229.69
ALL	12	23.22 \pm 17.69	17.91 \pm 11.16	249.38 \pm 187.59

2.3 通过直线相关分析法分析,急性白血病患者血清 IL-12 与 IFN- γ 水平呈显著正相关($r = 0.579$, $P < 0.01$), 血清 IL-12、IFN- γ 水平均与 VEGF 无显著性相关关系($r = 0.273$, $P > 0.05$; $r = -0.137$, $P > 0.05$)。

3 讨论

恶性肿瘤的发生、发展除与肿瘤细胞无限制增殖外,还与机体抗肿瘤免疫功能受损有关,已经证明多种细胞因子在其中发挥重要作用。IL-12 是细胞免疫调节中非常关键的细胞因子,其生物功能包括:刺激 T 细胞和 NK 细胞分泌 IFN- γ ;促进 CD4 $^{+}$ T 细胞向 Th1 细胞分化;增强 NK 细胞和 CD8 $^{+}$ T 细胞的杀伤功能以及抑制肿瘤血管生成等功能。Kallio 等研究发现肾癌患者血清 IL-12 水平低下,且转移者又明显低于肿瘤局限者,经有效手术治疗后明显上升,治疗前血清 IL-12 水平明显低下者生存期显著缩短^[2]。

IFN- γ 则是典型的 Th1 型细胞因子,由激活的 CD4 $^{+}$ T 细胞、CD8 $^{+}$ T 细胞和 NK 细胞产生。IFN- γ 能抑制肿瘤细胞株的生长,具有巨噬细胞激活因子的作用,能引发巨噬细胞的杀瘤效应,增强 CTL 和 NK 细胞杀伤靶细胞的能力,并可抑制 Th2 细胞增殖。Yamazaki 等通过对 68 例肺癌患者血清 Th1/Th2 型细胞因子水平的研究发现,术前血清 Th1 型细胞因子(IFN- γ)优势组淋巴结转移率(4/

22)明显低于 Th2 型细胞因子(IL-4)优势组(5/7),并且提出通过 Th1/Th2 可推测机体 T 细胞抗肿瘤免疫功能^[3]。我们的研究发现急性白血病患者治疗前血清 IL-12、IFN- γ 较正常明显降低,并且呈显著正相关,表明急性白血病患者体内 Th1/Th2 平衡向 Th2 漂移,使机体的细胞免疫功能深受抑制。

VEGF 是一种具有肝素结合活性的生长因子,通过与内皮细胞上特异性受体相互作用,从而诱导体内新生血管形成。近年来研究发现恶性血液病的发生发展与 VEGF 介导的血管新生关系密切,白血病细胞自身具有分泌 VEGF 的能力,并表达 VEGF 受体,由此来支持自身生长,促进新血管生成^[4], VEGF 水平可能在高白细胞的 AML 患者中是一个独立的预后指标^[5]。我们的研究发现急性白血病患者血清 VEGF 比正常人明显增高,提示测定 VEGF 的表达水平能够预示体内白血病细胞负荷,可以帮助了解急性白血病病情严重程度及病程进展情况。

我们的研究显示,急性白血病患者血清 IL-12、IFN- γ 和 VEGF 的水平与性别及白血病分型无关,经化疗 CR 后血清 IL-12、IFN- γ 水平升高,VEGF 水平下降,水平接近正常对照,其原因可能为 CR 后肿瘤负荷变小,白血病细胞产生的 VEGF 明显减少,以及 CR 后机体的免疫功能得以恢复。我们的研究还发现 VEGF 的浓度个体水平差异较大,原因及意义尚不清楚,需要进一步积累病人进行研究。综上所述,我们研究结果表明,急性白血病患者血清 IL-12、IFN- γ 、VEGF 水平的变化可能与机体的免疫功能受损以及肿瘤的生长有关,可望为急性白血病的治疗提供一定的参考。

参考文献:

- [1] 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,1998.174-218.
- [2] KallioJP,TammelaTL,MarttinenAT,etal.Solubleimmunological parametersandearly prognosisofrenalcellcancer patients[J].J ExpClinCancerRes,2001,20 (4):523-528.
- [3] YamazakiK,YanoT,KameyamaT,etal.Clinicalsignificanceof serumTH1/TH2 cytokinesin patientswith pulmonaryadenocarcinoma[J].Surgery,2002,131 (1):236-241.
- [4] BellamyWT,RichterL,FrutigerY,etal.ExpressionofVEGFand itsreceptorinhematopoieticmalignancies[J].CancerRes,1999,59 (3):728-733.
- [5] AguayoA,EstwyE,KantarjianW,etal.Cellularvascularendothelial growthfactorisa predictorofoutcomein patientswithacute myeloidleukemia[J].Blood,1999,94 (11):3717-3721.

[编辑:刘红武;校对:周永红]