

# 急性白血病患者血脂、 $\beta_2$ -微球蛋白及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平测定的临床意义

沈晓华 黄寨荣 杨永青

**【摘要】 目的** 探讨血脂、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )对急性白血病诊断的临床意义。**方法** 采用放射免疫分析法测定血清中 $\beta_2$ -MG和TNF- $\alpha$ 的水平,生化法进行血脂分析,进行相关性检验。**结果** 123例急性白血病患者中包括46例急性单核细胞白血病、32例急性淋巴细胞白血病和45例急性非淋巴细胞白血病。患者血脂、血清 $\beta_2$ -MG和TNF- $\alpha$ 水平与36名正常对照者比较:三酰甘油、 $\beta_2$ -MG和TNF- $\alpha$ 均增高( $t=4.123 \sim 6.815$ ,  $P$ 均 $<0.01$ ),血清脂蛋白( $\alpha$ )轻度增高但无明显差异( $t=1.345$ ,  $t=1.421$ ,  $t=1.381$ ,  $P>0.05$ ),胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、载脂蛋白A均降低( $t=2.110 \sim 2.574$ ,  $P<0.05$ ),载脂蛋白B轻度降低但无明显差异( $t=1.261$ ,  $t=1.381$ ,  $t=1.456$ ,  $P>0.05$ )。**结论** 急性白血病的血脂、血清 $\beta_2$ -MG和TNF- $\alpha$ 水平的测定有助于疾病的诊断。

**【关键词】** 白血病;  $\beta_2$ -微球蛋白; 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; 脂蛋白类; 载脂蛋白类; 放射免疫测定

## Clinical value of blood lipid, serum $\beta_2$ -microglobulin and tumor necrosis factor- $\alpha$ level in patients with acute leukemia

SHEN Xiao-hua\*, HUANG Zhai-rong, YANG Yong-qing.

(\*Department of Laboratory, Lili Hospital of Wujiang, Jiangsu Wujiang 215214, China)

**【Abstract】 Objective** To study on diagnosis value of blood lipid, serum  $\beta_2$ -microglobulin( $\beta_2$ -MG) and tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) in acute leukemia. **Methods** The serum  $\beta_2$ -MG and TNF- $\alpha$ (with radioimmunoassay) blood lipid(with biochemistry) levels were determined in 123 patients with acute leukemia as well as 36 controls, then conducted the correlative tests. **Results** Serum  $\beta_2$ -MG、TNF- $\alpha$  and triglyceride levels in 123 patients including 46 patients with acute monocytic leukemia, 32 patients with acute lymphocytic leukemia and 45 patients with acute nonlymphocytic leukemia were significantly higher than those in 36 controls( $t=4.123 \sim 6.815$ ,  $P<0.01$ ). The serum lipoprotein( $\alpha$ ) level was tightly increased ( $t=1.345$ ,  $t=1.421$ ,  $t=1.381$ ,  $P>0.05$ ); The serum cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, apolipoprotein A levels in 123 patients with acute leukemia were significantly lower than those in 36 controls( $t=2.110 \sim 2.574$ ,  $P<0.05$ ), the serum apolipoprotein B level was tightly lowed ( $t=1.261$ ,  $t=1.381$ ,  $t=1.456$ ,  $P>0.05$ ). **Conclusion** The determination of blood lipid, serum  $\beta_2$ -MG and TNF- $\alpha$  level might be useful for diagnosing acute leukemia and reflecting the prognostic value.

**【Key words】** Leukemia; Beta 2-microglobulin; Tumor necrosis factor-alpha; Lipoproteins; Apolipoproteins

白血病患者血脂异常以及化疗对其影响在国内报道不多,结论也不一致<sup>[1]</sup>。Pui等<sup>[2]</sup>研究表明:血液系统的恶性肿瘤至少有一项血脂指标异常,且血脂异常随病情转归而发生改变,血清 $\beta_2$ -微球蛋白

( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平较正常显著增高。为此,我们对123例急性白血病患者血脂、 $\beta_2$ -MG及TNF- $\alpha$ 水平变化进行了研究,结果报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

2003年1月至2008年12月在我院住院、符

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.02.007

作者单位: 215214, 江苏省吴江市黎里医院检验科(沈晓华, 黄寨荣); 215002 苏州, 南京医科大学附属苏州医院核医学科(杨永青)

通信作者: 杨永青(E-mail: wjbsxh@126.com)

合《血液病分析及疗效标准》<sup>[3]</sup>且诊断为急性白血病的患者 123 例, 男性 76 例, 女性 47 例, 其中 46 例为急性单核细胞白血病 (acute monocytic leukemia, AML) 患者, 平均年龄 33.5 岁; 32 例为急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 患者, 平均年龄 35.6 岁; 45 例为急性非淋巴细胞白血病 (acute non-lymphocytic leukemia, ANLL) 患者, 平均年龄 30.8 岁。患者经外周血、骨髓细胞形态学和组织化学检查确认, 并常规检查心脑血管疾病、内分泌及代谢疾病和肝肾疾病, 血脂分析前未使用过影响血脂代谢的药物。

另设 36 名正常对照者, 男性 18 例、女性 18 例, 平均年龄 34.3 岁, 均为我院体检合格的正常者, 无心脏、肝、肺、肾等重要脏器疾患。

1.2 方法

所有受检者均禁食 12 h 以上, 于次日清晨肘静脉采血 5 ml, 日立 7020 型全自动生化分析仪检测三酰基甘油(triglyceride, TG)、胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 A(apoprotein A, APOA)、载脂蛋白 B(apoprotein B, APOB)和脂蛋白(α); 放射免疫分析法测定 β<sub>2</sub>-MG 和 TNF-α 的水平。检测用试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。严格按说明书进行操作。

1.3 统计学处理

全部数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组比较用 *t* 检验, 以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

123 例急性白血病患者的血脂分析、血清 TG 较 36 名对照者明显增高 (*t*=4.123~6.815, *P* 均<0.01), 血清脂蛋白(α)均轻度增高(*t*=1.345, *t*=1.421,

*t*=1.381, *P*<0.05), 血清胆固醇、HDL-C、LDL-C、APOA 均降低(*t*=2.110~2.574, *P*<0.05), 而血清 APOB 均轻度降低(*t*=1.261, *t*=1.381, *t*=1.456, *P*>0.05)。具体结果见表 1。急性白血病患者血清 β<sub>2</sub>-MG (*t*=6.316, *t*=6.815, *t*=5.818, *P*<0.01)和 TNF-α(*t*=4.134, *t*=4.457, *t*=4.256, *P*<0.01)水平较正常对照者均明显增高(表 2)。

表 2 急性白血病患者血清 β<sub>2</sub>-微球蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	β <sub>2</sub> -微球蛋白(μg/L)	肿瘤坏死因子 α (ng/L)
对照组	36	0.92 ± 0.27	0.96 ± 0.26
AML 组	46	6.92 ± 3.24	2.41 ± 0.68
ALL 组	32	7.01 ± 3.11	2.58 ± 0.71
ANLL 组	45	6.44 ± 4.15	2.55 ± 0.65

注: 表中, AML: 急性单核细胞白血病; ALL: 急性淋巴细胞白血病; ANLL: 急性非淋巴细胞白血病。

3 讨论

血清中 TG 是机体恒定的供给能量的来源, TG 在脂蛋白脂酶作用下分解为非酯化脂肪酸, 供肌肉细胞氧化或储存于脂肪组织。一般认为, TG 是最有利于生长的能源物质, 所以高 TG 有利于肿瘤生长, 为恶性增殖提供能量保证。与白血病细胞恶性增殖相适应, 这种 TG 血症可能是脂蛋白脂酶活性下降或丧失引起的 TG 清除障碍所致, 因为已有学者在肿瘤动物外周血中发现脂蛋白脂酶活性丧失。急性白血病患者由于体内脂蛋白脂酶的活性下降, 脂蛋白脂酶中的 TG 分解减少, 导致外周血中的 TG 水平增高。

急性白血病患者由于白血病细胞过度生长, 需要大量胆固醇用以合成浆膜, 故血清胆固醇明显降低。胆固醇是细胞生物膜的重要组成部分, LDL 是胆固醇的主要载体, LDL 转运肝合成的内源性胆固醇至全身组织供细胞利用, 白血病细胞中 LDL 受

表 1 急性白血病患者和正常对照血脂分析的比较( $\bar{x} \pm s$ )

	n	TG (mmol/L)	胆固醇 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	APOA (g/L)	APOB (g/L)	脂蛋白(α) (g/L)
对照组	36	1.68 ± 0.36	4.12 ± 0.98	1.20 ± 0.28	2.95 ± 0.51	1.18 ± 0.19	0.85 ± 0.36	0.22 ± 0.12
AML 组	46	2.19 ± 0.58	3.61 ± 1.13	0.71 ± 0.24	2.41 ± 0.73	0.76 ± 0.20	0.83 ± 0.21	0.24 ± 0.21
ALL 组	32	2.16 ± 0.71	3.44 ± 0.84	0.85 ± 0.31	2.52 ± 0.68	0.78 ± 0.25	0.82 ± 0.18	0.27 ± 0.22
ANLL 组	45	2.31 ± 0.68	2.89 ± 0.99	0.70 ± 0.25	2.38 ± 0.86	0.73 ± 0.26	0.78 ± 0.25	0.26 ± 0.23

注: 表中, TG: 三酰基甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; APOA: 载脂蛋白 A; APOB: 载脂蛋白 B; AML: 急性单核细胞白血病; ALL: 急性淋巴细胞白血病; ANLL: 急性非淋巴细胞白血病。

体摄取与分离 LDL 能力较正常细胞高 3~100 倍<sup>[4]</sup>。HDL 具有将胆固醇从肝外组织运至肝内代谢的作用, 由于胆固醇降低, 导致 HDL 和 LDL 减少。APOB 主要存在于 LDL 中, 与 LDL 呈显著正相关, LDL 下降则引起 APOB 下降。APOA 主要存在于 HDL 中, 为其水平的 60%~70%, 因此 APOA 随 HDL 水平的降低而降低。本研究中, 急性白血病患者 TG 水平明显增高, 胆固醇、HDL-C、LDL-C、APOA 水平均明显降低, 而脂蛋白( $\alpha$ )和 APOB 水平均轻度增高, 但无明显差异。

急性白血病患者化疗后获完全缓解者 TG 下降, 胆固醇、HDL-C 和 LDL-C 增高至正常或接近正常, 与治疗前比较具有明显差异, 而未缓解者上述各项指标均无显著性改变; 化疗后获缓解者由于脂蛋白脂酶的 TNF $\alpha$  明显下降, 脂蛋白脂酶活性上升, 脂蛋白中的 TG 非正常分解, 从而使患者 TG 降低至正常水平<sup>[5]</sup>。其次, 白血病缓解后体内白血病细胞已被大量杀死, 患者的肿瘤负荷减少, 肿瘤对脂肪代谢的影响大部分被清除, 脂代谢逐渐恢复正常, 从而使胆固醇、HDL-C 和 LDL-C 水平增高至正常或接近正常。因此我们认为, 对白血病患者的血脂分析是一种简单有效的判断监测病情的好方法。

$\beta_2$ -MG 是细胞膜上组织相容性白细胞抗原分子的一部分, 在人体正常代谢过程中与组织相容性白细胞抗原分离后释放而进入血液循环, 健康人  $\beta_2$ -MG 合成和释放速度非常恒定。Tramer 等<sup>[6]</sup>报道, AML、ALL 等患者血清中的  $\beta_2$ -MG 明显增高, 一般均高于 6 mg/L, 与我们测定的结果一致, 这是因为多种免疫调节可以影响淋巴系统细胞分化, 淋巴因子可增加体内细胞膜  $\beta_2$ -MG 相关决定簇的表达, 从而使  $\beta_2$ -MG 发生增高。Ottmann 等<sup>[7]</sup>研究表明: 2 年以内的短期生存患者,  $\beta_2$ -MG 具有预后作用, 2 年以上的长期生存者, 以血清  $\beta_2$ -MG 观察疗效一般较差。而 Tallman 等<sup>[8]</sup>认为,  $\beta_2$ -MG 不能评价接受干扰素  $\alpha$  治疗患者的肿瘤反应情况。

TNF- $\alpha$  是由激活的单核-巨噬细胞和 T 淋巴细

胞、B 淋巴细胞、内皮细胞分泌产生的细胞因子, 故在急性白细胞和血细胞凝集、浸润、炎症过程中起重要的作用。在正常情况下, TNF- $\alpha$  有利于机体的抗肿瘤和抗感染作用, 如果释放过多或与其他细胞因子的关系失调, 又会引起机体的一系列病理损伤, 参与疾病的发病机制。本研究中急性白血病患者血清 TNF- $\alpha$  水平均明显增高, 过高的 TNF- $\alpha$  导致机体的细胞调节系统紊乱, 并致使 T 淋巴细胞不能产生正常的免疫反应。

综上所述, 急性白血病患者血脂各项指标的分析 and  $\beta_2$ -MG、TNF- $\alpha$  的测定具有相辅相成的作用, 可以作为诊断的良好辅助指标, 具有判定疗效的价值。

## 参 考 文 献

- [1] 张之南, 单澜东. 协和血液学. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 376-377.
- [2] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med, 2006, 354(2): 166-178.
- [3] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 171-186.
- [4] Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood, 2004, 103(12): 4396-4407.
- [5] Jurisic V, Kraguljac N, Konjevic G, et al. TNF-alpha induced change in cell membrane antigen expression on K-562 cells associated with increased lactate dehydrogenase(LDH) release. Neoplasma, 2005, 52(1): 25-31.
- [6] Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting quantitative systematic review. BMJ, 2001, 323(7303): 16-21.
- [7] Ottmann OG, Wasserman B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ph+ALL). Cancer, 2007, 109(10): 2068-2076.
- [8] Tallman MS, Kim HT, Paietta E, et al. Acute monocytic leukemia (French-American-British classification M5) does not have a worse prognosis than other subtypes of acute myeloid leukemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol, 2004, 22(7): 1276-86.

(收稿日期: 2009-11-27)