

细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中的研究进展

于海莲 王佳慧

作者单位: 266300 山东青岛, 同济大学附属东方医院胶州医院检验科

通信作者: 王佳慧, Email: 18561657365@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.01.024

【摘要】 细胞因子是一类介导细胞间相互作用和调节免疫应答的蛋白质分子。在骨髓增殖性肿瘤中, 细胞因子参与了多种关键的生物学过程, 包括细胞增殖、分化、存活、迁移和侵袭等。上述过程与肿瘤的发生发展密切相关。该文从细胞因子与骨髓增殖性肿瘤的关联性分析、细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中的表达及其临床意义、常见细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中的研究进展、细胞因子在骨髓增殖性肿瘤治疗中的应用前景几方面展开论述, 指导相关工作的实施。

【关键词】 细胞因子; 骨髓增殖性肿瘤; 炎症介质

Research progress of cytokines in myeloproliferative tumors

Yu Hailian, Wang Jiahui. Department of Clinical Laboratory, Tongji University Affiliated Dongfang Hospital Jiaozhou Hospital, Qingdao 266300, Shandong, China

Corresponding author: Wang Jiahui, Email: 18561657365@163.com

【Abstract】 Cytokines are a class of protein molecules that mediate intercellular interactions and regulate immune responses. In bone marrow proliferative tumors, cytokines are involved in various key biological processes, including cell proliferation, differentiation, survival, migration and invasion. These processes are closely related to the occurrence and development of tumors. This article discusses the correlation analysis between cytokines and bone marrow proliferative tumors, the expression and clinical significance of cytokines in bone marrow proliferative tumors, the research progress of common cytokines in bone marrow proliferative tumors, and the application prospects of cytokines in the treatment of bone marrow proliferative tumors, and could guide the implementation of related work.

【Key words】 Cytokine; Myeloproliferative tumor; Inflammatory mediator

骨髓增殖性肿瘤在临床属一类罕见的血液系统肿瘤, 主要以骨髓细胞系为起源。常见的骨髓增殖性肿瘤类型有骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MPN) 和原发性骨髓纤维化 (primary myelofibrosis, PMF), 该类肿瘤具有克隆增生和骨髓纤维化的特点。细胞因子是一类由细胞产生并能对细胞功能进行调节的蛋白质或多肽分子, 在机制发挥时, 通过与受体结合触发一系列的信号转导通路, 参与调节细胞的增殖、分化、存活和迁移等生物学过程。在骨髓增殖性肿瘤中, 细胞因子参与了病变细胞的增殖、纤维化、免疫调节等过程, 对肿瘤的发生发展具有重要的调控作用^[1-2]。本综述深入探讨细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中的研究进展, 旨在为骨髓增殖性肿瘤的治疗和预后评估提供科学依据。

1 细胞因子与骨髓增殖性肿瘤的关联性分析

1.1 细胞因子与骨髓增殖性肿瘤发生的关系 细胞因子与骨髓增殖性肿瘤存在一定的关联性。骨髓

增殖性肿瘤是一类由骨髓中分布的恶性增殖性细胞引起的肿瘤, 包括多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)、PMF 和慢性骨髓增殖性肿瘤等。细胞因子包括生长因子、细胞生长抑制因子、炎症介质等, 在骨髓增殖性肿瘤的发生和发展过程中, 细胞因子起到了重要的作用^[3-4]。几种作用类型如下。

1.1.1 促进肿瘤细胞增殖和存活 如造血干细胞因子可以刺激骨髓中的肿瘤细胞分裂和增殖, 从而促进肿瘤发展。另外, 一些细胞因子也能够通过激活信号转导途径增强肿瘤细胞的存活能力。细胞因子与骨髓增殖性肿瘤的发生发展有密切关系, 细胞因子是一类分泌蛋白质, 在机体内发挥重要的细胞调节和信号转导作用。在肿瘤的发生发展过程中, 一些特定的细胞因子可能会促进肿瘤细胞的增殖和存活。在骨髓增殖性肿瘤中, 常见的细胞因子包括造血生长因子 [如粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 等] 以及白细胞介素

(interleukin, IL) 和趋化因子等。上述细胞因子可以通过激活相关的细胞信号通路促进肿瘤细胞的增殖和生存,如粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)是一种重要的细胞因子,在骨髓增殖性肿瘤中具有促进肿瘤细胞增殖的作用。G-CSF 能刺激骨髓干细胞向粒细胞系列分化,并促使粒细胞增殖和成熟,从而增加了肿瘤细胞的数量。此外,其他一些细胞因子如 EPO、血小板生成素(thrombopoietin, TPO)等也可以促进骨髓增殖性肿瘤细胞的生长和存活。此外,IL 和趋化因子等细胞因子也参与了骨髓增殖性肿瘤的发生发展,可以激活肿瘤细胞的信号通路,促进细胞增殖、存活和迁移,从而进一步推动肿瘤进展。

1.1.2 介导骨髓中免疫细胞的活化和炎症反应 炎症反应是在骨髓增殖性肿瘤发展过程中的重要环节之一,炎症反应产生的细胞因子能够促进肿瘤的发生发展。

1.1.3 细胞因子参与肿瘤微环境的形成和调节 肿瘤微环境包括肿瘤细胞周围的细胞和分子环境,对肿瘤的生长和转移具有重要的影响。细胞因子通过调节血管生成、免疫应答、细胞基质重塑等机制,影响肿瘤微环境的形成和维持。

1.2 细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中的表达及临床意义 细胞因子是一类可调节细胞生长、分化以及免疫应答的蛋白质信号分子。在骨髓增殖性肿瘤中,细胞因子能通过多种途径参与肿瘤的发生发展,并影响患者的预后。

1.2.1 细胞因子在骨髓增殖性肿瘤发生中的作用 骨髓增殖性肿瘤(如 MM)患者的骨髓中常可检测到高水平的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)表达,IL-6 能促进白血病细胞的增殖和存活。另外,一些细胞因子还能影响肿瘤干细胞的增殖和分化,从而影响肿瘤的恶性程度和患者预后。

1.2.2 细胞因子在骨髓增殖性肿瘤发生发展中的重要作用 肿瘤微环境中的细胞因子能够促进肿瘤细胞的侵袭和转移,并对免疫系统应答有抑制作用,降低患者的生存率。同时,一些细胞因子还与肿瘤血管生成密切相关,可能影响肿瘤的供血和营养,促进其生长和扩散。

1.2.3 细胞因子在骨髓增殖性肿瘤治疗中的潜在价值 部分细胞因子可以作为靶点进行药物治疗,通过抑制细胞因子信号通路来干扰肿瘤细胞的生长和存活。同时,也有细胞因子可以作为预测肿瘤预后

的生物标志物,用于评估患者预后和指导治疗决策制定^[5-6]。

1.3 细胞因子对骨髓增殖性肿瘤的促进或抑制作用 细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中可发挥调节作用,部分细胞因子可以促进肿瘤的生长和扩散,如生长因子 IL-6、造血生长因子 G-CSF 和重组人干扰素 γ (recombinant human interferon- γ , IFN- γ), 均可刺激恶性克隆细胞的增殖和存活,加快肿瘤进展。另外,IL-6 还可以刺激炎症反应,促进肿瘤相关的细胞因子产生,形成恶性肿瘤微环境。同时,另一部分细胞因子对骨髓增殖性肿瘤具有抑制作用。如干扰素 α (interferon- α , IFN- α) 能够抑制骨髓增殖性肿瘤细胞的增殖,并诱导恶性细胞凋亡。IFN- α 还可以增强免疫细胞的活性,促进肿瘤细胞的杀伤作用。也有部分细胞因子[如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和脂肪营营养素]在骨髓增殖性肿瘤中也具有抑制作用。

2 常见细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中的研究进展

2.1 IL-6 家族细胞因子及其受体在骨髓增殖性肿瘤中的作用 IL-6 家族细胞因子是一类与 IL-6 具有结构相似的细胞因子,包括 IL-6、IL-11、IL-27、IL-31、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、心肌营养素-1(cardiotrophin-1, CT-1)等,上述细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中具有重要作用,特别是在 MM 中。IL-6 及其相关细胞因子主要通过受体结合来发挥作用,IL-6 家族细胞因子的受体由两个亚单位组成,包括一个共享亚单位(gp130)和一个特异性亚单位。在骨髓增殖性肿瘤中,肿瘤细胞和骨髓间质细胞都可以产生 IL-6 家族细胞因子,并且表达它们的受体。

IL-6 家族细胞因子及其受体在骨髓增殖性肿瘤中具有多重作用。首先,该类因子可以刺激恶性克隆细胞的增殖和存活,促进肿瘤发展。IL-6 通过活化信号转导通路(如 JAK/STAT3 信号通路)来促进肿瘤细胞的增殖和存活,并抑制细胞凋亡的发生。其次,IL-6 家族细胞因子可以促进骨髓间质细胞产生多种细胞因子,如 IL-1、IL-8、TNF- α 等。上述细胞因子能够形成恶性肿瘤微环境,促进肿瘤的生长、侵袭和血管生成。此外,IL-6 及其相关细胞因子还可以调节免疫反应,抑制免疫细胞的活性,降低免疫监视对肿瘤的杀伤作用。IL-6 还能增加免疫抑制细胞(如调节性 T 细胞)的数量并增强其功能,进一步削弱免疫系统对肿瘤的抑制作用^[7-8]。

2.2 TNF 家族细胞因子及其受体在骨髓增殖性肿瘤中的作用 TNF 家族是一组具有相似结构和生物学功能的膜结合细胞因子,包括 TNF- α 、TNF- β 、肿瘤坏死因子-相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)、CD40 配体等。在骨髓增殖性肿瘤[如 MM 和慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)]中, TNF 家族细胞因子的产生和受体表达往往异常增加,会对肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭和耐药性产生影响。TNF- α 能促进 MM 细胞的增殖、侵袭和骨溶解作用,可以活化免疫细胞,诱导炎症反应,从而促进骨髓中的肿瘤细胞生长。此外, TNF- α 还可以在 MM 细胞中激活多种信号通路,途径包括核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路以及 JAK2/STAT3 信号通路等,促进肿瘤细胞的增殖和存活。另一个重要的 TNF 家族成员是 TRAIL。TRAIL 通过与其受体(DR4 和 DR5)结合,可以诱导肿瘤细胞凋亡,具有抗肿瘤作用。然而,在 MM 和 CLL 等骨髓增殖性肿瘤中,肿瘤细胞对 TRAIL 的抗性增加,导致 TRAIL 凋亡通路的异常。

TNF 家族细胞因子和受体在骨髓增殖性肿瘤中也与免疫调节相关,如 CD40 配体在 CLL 中的表达增加,并可以激活 T 淋巴细胞和免疫效应细胞,增强抗肿瘤免疫反应。TNF 家族细胞因子及其受体在骨髓增殖性肿瘤中的作用非常复杂,既涉及肿瘤细胞的生长、侵袭和存活,也涉及肿瘤细胞对免疫反应的调节。研究上述作用可以为骨髓增殖性肿瘤的治疗提供新的靶点和策略^[9-10]。

2.3 IL 家族细胞因子及其受体在骨髓增殖性肿瘤中的作用 IL 家族细胞因子是一类免疫调节蛋白,包括了多种不同的细胞因子及其受体。IL 的作用具体表现在以下几个方面。

2.3.1 促进细胞增殖 IL 家族细胞因子可以刺激骨髓细胞的增殖,促进肿瘤的生长和扩散,如 IL-6 是一种重要的 IL 家族成员,在 MM 中被高表达,并可以促进肿瘤细胞增殖。

2.3.2 调节免疫反应 IL 家族细胞因子可以调节免疫反应,影响肿瘤免疫逃逸。一些 IL 家族成员(如 IL-10 和 IL-4)可以抑制免疫细胞的活性,减弱机体对肿瘤细胞的攻击能力。

2.3.3 介导炎症反应 IL 家族细胞因子参与调控炎症反应,在骨髓增殖性肿瘤中具有重要作用,如 IL-1 是一种促炎细胞因子,可以激发炎症细胞浸润

和炎症反应,促进肿瘤细胞的生长和浸润。

2.3.4 影响肿瘤微环境 IL 家族细胞因子及其受体参与塑造肿瘤微环境,影响肿瘤细胞的存活和发展,如 IL-8 是一种趋化因子,可以吸引炎症细胞和血管内皮细胞,促进肿瘤新生血管的形成,提供营养和氧气供给^[11-13]。

3 细胞因子在骨髓增殖性肿瘤治疗中的应用前景

3.1 细胞因子作为治疗靶点的潜在价值 细胞因子作为治疗靶点具有广泛的潜在价值,因为它们调节免疫系统、炎症反应以及细胞增殖和分化等方面均可发挥重要作用^[14]。

3.1.1 肿瘤治疗 许多肿瘤细胞分泌或过度表达某些细胞因子,如 TNF 和 IL-6,导致肿瘤生长和浸润。因此,针对这些细胞因子及其受体进行治疗,可以抑制肿瘤的生长和扩散,如 TNF- α 拮抗剂和 IL-6 受体拮抗剂已经被应用于临床肿瘤治疗。

3.1.2 免疫调节疾病治疗 许多自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、乙型病毒性肝炎、多发性硬化症等)与免疫系统的异常活化和细胞因子失调有关。通过调节细胞因子的产生或干预其信号转导可以有效地治疗这些疾病,如抗 TNF 治疗已经被证实类在类风湿关节炎和克罗恩病等疾病中具有显著疗效。

3.1.3 细胞因子治疗 某些细胞因子(如 IL-2、IL-12 等)可以增强免疫细胞的活性和功能,促进免疫应答。因此,将这些细胞因子用于治疗某些感染性疾病、肿瘤或免疫缺陷病等,可以增强机体的免疫力,提高治疗效果。但需要注意的是,细胞因子治疗也可能引起严重的不良反应,需要严格控制使用。

3.1.4 抗炎治疗 一些炎症性疾病(如类风湿关节炎、炎症性肠病等)与过度激活的炎症反应和细胞因子释放过多有关。通过靶向干预炎症细胞因子的产生或信号转导,可以降低炎症反应的强度和持续时间,从而减轻疾病症状,如抗 TNF 治疗在类风湿关节炎和炎症性肠病中得到了广泛应用。

3.2 细胞因子与免疫治疗在骨髓增殖性肿瘤中的应用前景 骨髓增殖性肿瘤是一类由骨髓中的造血细胞异常增殖引起的疾病,包括 MM、PMF 和真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)等。细胞因子与免疫治疗在骨髓增殖性肿瘤中的应用前景较好,目前已经在以下方面取得了一定进展。

3.2.1 免疫调节治疗 骨髓增殖性肿瘤患者常存在免疫功能异常,包括免疫耐受、免疫抑制和免疫逃避等。使用细胞因子(如 IL-2、IL-12 和 IFN- α 等)

可以增强免疫细胞的活性和功能,恢复机体的免疫应答,如 IL-2 和 IFN- α 等细胞因子可以改善骨髓增殖性肿瘤患者的生存率和治疗效果。

3.2.2 肿瘤免疫疗法 肿瘤免疫疗法是一种通过调节机体免疫系统来攻击和杀灭肿瘤细胞的治疗方法。细胞因子在肿瘤免疫治疗中发挥着重要作用,如 TNF 在 MM 治疗中具有抗肿瘤活性,可诱导肿瘤细胞凋亡和抑制血管生成。同时,其他细胞因子(如 IL-15、IL-21 等)也显示出在骨髓增殖性肿瘤治疗中具有潜在效果。

3.2.3 靶向细胞因子的抗体治疗 近年来,针对细胞因子及其受体的抗体药物研究在肿瘤治疗中取得了显著进展,如针对 IL-6 受体的抗体托珠单抗(Tocilizumab)被广泛应用于 MM 的治疗中,可有效抑制 IL-6 信号转导,减少炎症反应,抑制肿瘤生长。

3.2.4 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immuno-therapy, CAR-T) 细胞疗法是近年来兴起的一种新型免疫治疗技术,通过改造患者自身 T 细胞,使其携带针对肿瘤特异性抗原的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR),从而增强对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。在骨髓增殖性肿瘤中, CAR-T 细胞疗法已经,取得了显著的疗效显示出重要应用前景。

4 结论

细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中扮演着重要的角色。细胞因子是一类调节和调控细胞生长、分化和存活的分子信号物质,对骨髓增殖性肿瘤的发生发展和治疗具有重要影响。目前临床已经研究出多种与骨髓增殖性肿瘤相关的细胞因子,如激素样生长因子、细胞因子家族成员、炎症因子等。细胞因子在骨髓增殖性肿瘤中具有重要作用和广泛的应用前景。未来的研究应该继续深入探讨其作用机制,加强临床应用研究,优化治疗策略,并开发新型药物,以实现更好的临床治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 高杉,段依璠,张宇卉,等.髓系肿瘤遗传易感基因在骨髓增殖性肿瘤中的临床价值[J].中国实验血液学杂志,2023,31(4):1119-1124. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.04.029.
- 2 高亚梅,贡蓉,白波.费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤驱动基因突变和细胞因子表达的相关研究[J].临床血液学杂志,2023,36(6):427-432. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.06.010.
- 3 向光朋,杜晨霄,张宇卉,等.干扰素- α 治疗对骨髓增殖性肿瘤患者炎症因子及免疫细胞的影响研究[J].中国实用内科杂志,2023,43(4):301-306. DOI: 10.19538/j.nk2023040109.
- 4 陈丕惠,王冲,陈朴,等.血清 LDH、TIMP1、BLC、Eotaxin2 预测骨髓增殖性肿瘤患者骨髓纤维化程度的效能[J].临床检验杂志,2023,41(3):204-207. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2023.03.10.
- 5 李艳秋,丁超,胥国强,等.p53 基因突变与骨髓增殖性肿瘤临床特征及预后关系[J].西部医学,2022,34(12):1835-1838. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.12.022.
- 6 赵越,苏雁华,高玉娟,等.骨髓增殖性肿瘤非驱动基因突变对疾病表型的影响[J].安徽医药,2022,26(11):2166-2170. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.011.
- 7 尹凤雷,许卫星,李淑晨,等.骨髓增殖性肿瘤中 JAK2V617F 突变与 I 型细胞因子受体的相关性[J].医学信息,2022,35(6):97-100. DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.06.024.
- 8 齐林,成志勇.非 JAK-STAT 信号通路在 BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤中的研究进展[J].生理科学进展,2022,53(1):33-38. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2022.01.008.
- 9 袁小庚,赵晓武.骨髓细胞形态观察与骨髓活检联合在 JAK2V617F 突变阳性骨髓增殖性肿瘤中的检测作用[J].临床研究,2020,28(9):134-135.
- 10 徐海涛,姚福生.骨髓增殖性肿瘤病人外周血中细胞因子水平的表达及其意义[J].安徽医药,2019,23(2):270-272. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.015.
- 11 赵亚玲,刘贵敏,张丽军,等. JAK2/STAT 信号通路抑制剂与恶性血液病[J].中国实验血液学杂志,2016,24(4):1275-1279. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.04.059.
- 12 倪海峰,肖颖彬.体外循环患者 T 淋巴细胞转录因子 T-bet 和 GATA3 的表达变化及意义[J].中华危重病急救医学,2017,29(12):1107-1111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.011.
- 13 成志勇,黄月华,梁文同,等.骨髓增殖性肿瘤中 JAK2V617F 突变与 I 型细胞因子受体相关性研究[J].中国全科医学,2012,15(9):1019-1022. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.09.022.
- 14 刘树业.肝癌诊断相关标志物的应用[J].实用检验医师杂志,2014,6(4):195-198. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.04.001.

(收稿日期:2024-01-11)

(本文编辑:邵文)