

· 论 著 ·

不同类型淋巴瘤患者肿瘤坏死因子- β 的表达及其临床意义*

陈海霞¹, 邹红云², 顾霞^{1△}, 盖玉萍², 晁亚妮²

(1. 新疆医科大学第一附属医院病理科, 乌鲁木齐 830054; 2. 兰州军区乌鲁木齐总医院临床医学研究所 830000)

摘要:目的 探讨不同类型淋巴瘤患者肿瘤坏死因子- β (TNF- β) 在肿瘤组织与血浆中表达及其临床意义。方法 收集 97 例不同类型淋巴瘤患者石蜡组织和血浆标本, 应用免疫组化和 ELISA 法观察组织与血浆中 TNF- β 表达情况。结果 TNF- β 在霍奇金淋巴瘤(HL)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、浆细胞肿瘤(PCN)、小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病(SLL/CLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、周围 T 细胞淋巴瘤(PTL)表达较高, 而在淋巴母细胞淋巴瘤(LBL)、结外 NK/T 细胞淋巴瘤(NK/TCL)表达较低, 各种类型淋巴瘤组织 TNF- β 的表达情况比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。在 HL、DLBCL、PCN、SLL/CLL、FL、PTL 患者血浆中 TNF- β 水平高于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。组织中 TNF- β 表达在国际预后指标(IPI)评分的中、高危组与低危组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。TNF- β 在组织与血浆中的表达无相关性($r_s=0.12, P>0.05$)。结论 TNF- β 在淋巴瘤组织与血浆中都有不同程度表达, 提示 TNF- β 在淋巴瘤发生、发展中起到一定作用, 但是 TNF- β 与淋巴瘤的关系比较复杂, 不同的类型可能存在不同的机制。

关键词:淋巴瘤; 肿瘤坏死因子类; 组织; 血浆

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.18.004

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)18-1795-04

Expression of TNF- β in subtypes of lymphoma and its significance*

Chen Haixia¹, Zou Hongyun², Gu Xia^{1△}, Gai Yuping², Chao Yani²

(1. Department of Pathology, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumuqi, Xinjiang 830054, China;

2. Institute of Clinical Medicine, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumuqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of tumor necrosis factor β (TNF- β) in tissue and plasma of subtypes of lymphoma and its significance. **Methods** Immunohistochemical technique and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were respectively used to assess the expression of TNF- β in 97 cases paraffin tissue and plasma samples of subtypes of lymphoma. **Results** Expressions of TNF- β were higher in HL, DLBCL, PCN, SLL/CLL, FL and PTL then in LBL, and NK/TCL. Expressions of TNF- β in tissue of subtypes of lymphoma had not significant difference ($P>0.05$). Expression of TNF- β in plasma of HL, DLBCL, PCN, SLL/CLL, FL and PTL were higher than control group, TNF- β in these lymphoma were significant difference ($P<0.05$). Expressions of TNF- β in tissue had significant difference between low-risk group and middle or high risk group of international prognosis index ($P<0.05$). Expressions of TNF- β in tissue and plasma of subtypes of lymphoma had no correlation ($r_s=0.12, P>0.05$). **Conclusion** TNF- β has been found various degree expressions in tissue and plasma of lymphoma, TNF- β play a role in the development of lymphoma, but the expression of TNF- β in subtypes of lymphoma may exist different mechanisms.

Key words: lymphoma; tumor necrosis factors; tissues; plasma

淋巴瘤是淋巴结或结外淋巴组织起源的恶性肿瘤, 其组织学类型多样, 形态复杂多变, 具有高度的异质性。尽管目前有部分类型淋巴瘤对化疗有效, 但仍有一部分治疗效果差, 预后不佳。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是一种具有广泛生物学效应的细胞因子, 淋巴细胞经抗原或有丝分裂原致敏而产生的具有肿瘤杀伤及免疫调节功能淋巴毒素 α (lymphotoxin- α) 命名为 TNF- β 。近年来发现淋巴瘤患者血清中 TNF- α 、TNF- β 水平升高, 且高水平的 TNF- α 与淋巴瘤的不良预后有关^[1]。对于 TNF- β 是否有类似的作用, 未见文献报道。本实验检测 TNF- β 在新疆地区不同类型淋巴瘤患者中表达情况, 探讨其在淋巴瘤发生、发展过程中的作用机制, 为淋巴瘤的临床诊断、治疗和预后判断提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 组织标本 收集新疆医科大学第一附属医院病理科 2005 年 1 月至 2010 年 12 月确诊为淋巴瘤的石蜡组织标本 97

例、淋巴结反应性增生石蜡组织标本 5 例。所有淋巴瘤病例均做免疫组化 CD3、CD5、CD10、CD20、CD23、CD30、CD38、CD45RO、CD79 α 、BCL-2、BCL-6、MUM-1 检测。根据 WHO2008 标准重新诊断进行分类再纳入收集范围内^[2], 其中霍奇金淋巴瘤(HL)12 例, 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)30 例, 浆细胞肿瘤(PCN)20 例, 小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病(SLL/CLL)13 例, 淋巴母细胞淋巴瘤(LBL)8 例, 滤泡性淋巴瘤(FL)3 例, 黏膜相关淋巴组织边缘区 B 细胞淋巴瘤(MATL)2 例, 套细胞性淋巴瘤(MCL)2 例, 周围 T 细胞淋巴瘤(PTL)4 例, 结外 NK/T 细胞淋巴瘤(NK/TCL)3 例。

1.1.2 血液标本 收集新疆医科大学第一附属医院血液科 2005 年 1 月至 2010 年 12 月经上述石蜡组织标本确诊为淋巴瘤患者的血液标本 97 例, 其中, 男 54 例, 女 43 例; 汉族 63 例, 少数民族 34 例(维吾尔族 28 例, 哈萨克族 6 例); 年龄 13~83 岁, 平均(52.44 \pm 15.33)岁。健康对照组血液标本 85 例, 为健康体检者, 其中男 51 例, 女 34 例; 汉族 58 例, 少数民族 27

例(维吾尔族 23 例,哈萨克族 4 例);年龄 15~50 岁。取空腹静脉血 2 mL,EDTA 抗凝,离心分离血浆,-20 ℃保存备用。

1.1.3 分类方法 按照 Ann Arbor 进行临床分期(I、II、III、IV期);根据国际预后指标(international prognosis index, IPD)分为低危组(0~1 分)、中危组(2~3 分)、高危组(4~5 分);根据是否有 B 症状分为 A 组(无 B 症状)、B 组(有 B 症状);根据医院全自动生化分析仪所测得乳酸脱氢酶(LDH)<300 U/L 为正常;C 反应蛋白水平小于或等于 10 mg/L 为正常; β_2 微球蛋白水平小于或等于 3 mg/L 为正常;部分病例资料不全,在分析中去除。

1.1.4 试剂 Super Vision 两步法免疫组化试剂盒、TNF- β 多克隆抗体购于武汉博士德生物工程公司;血浆 TNF- β 测定 ELISA 试剂盒购于上海蓝基生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化 组织标本经 10%中性甲醛溶液固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μ m 厚切片,切片常规脱蜡水化;3% H₂O₂ 灭活内源性过氧化物酶,枸橼酸缓冲液(pH=6.0)进行抗原热修复,TNF- β 一抗(工作液按 1:30 稀释)在 4 ℃冰箱过夜,DAB 显色,苏木素复染。以乳腺癌组织作为阳性对照,PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.2.2 ELISA 应用人 TNF- β ELISA 试剂盒,以双抗体夹心 ELISA 法检测血浆 TNF- β 的含量。主要步骤:室温下(20~25 ℃)在空白微孔中加入 50 μ L 标准品溶液,再加入 50 μ L 样品,空白对照中加入 50 μ L 蒸馏水。除空白对照孔外,在各孔中加入 100 μ L 酶标记溶液,37 ℃孵育 1 h,充分清洗酶标板 4 次;然后在各孔中加入显色剂 A、B 液各 50 μ L,避光反应 10 min,各孔中加入 50 μ L 终止液,混匀后用上海安泰 model AT-858 型自动酶标分析仪检测 450 nm 处吸光度值绘制 TNF- β 标准曲线,从中求得 TNF- β 含量(单位 pg/mL)。

1.3 结果判定标准

1.3.1 免疫组化结果判定标准 TNF- β 阳性产物主要定位于细胞质,部分细胞膜也有着色。以肿瘤细胞质中出现淡黄至棕黄色颗粒为阳性细胞,根据肿瘤细胞中阳性细胞所占的百分比计分: $\leq 10\%$ 为 0 分, $>10\%\sim 25\%$ 为 1 分, $>25\%\sim 50\%$ 为 2 分, $>50\%\sim 75\%$ 为 3 分, $>75\%$ 为 4 分;根据阳性细胞的着色强度计分:无色为 0 分,淡黄为 1 分,黄色为 2 分,棕黄色为 3 分。两积分相乘,0 分为阴性(-), $>0\sim 4$ 分为弱阳性(+), $>4\sim 8$ 分为中等阳性(++), $>8\sim 12$ 分为强阳性(+++)^[3];弱阳性及以上为阳性表达。

1.3.2 ELISA 法检测结果判定标准 为了比较免疫组化与 ELISA 结果是否有相关性,将 TNF- β 含量进行数值转换。TNF- β 含量值经 SPSS 软件分析,可测得 $P_{25}=113.25$ pg/mL,中位数(M)=190.01 pg/mL, $P_{75}=290.44$ pg/mL。根据以上值将计量资料变换成半定量资料:TNF- β 的含量小于 113.25 pg/mL 为阴性(-),113.25~190.01 pg/mL 为弱阳性(+),190.02~290.44 pg/mL 为阳性(++), >290.44 pg/mL 为强阳性(+++)^[3]。

1.4 统计学处理 用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Spearman 相关性检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同类型淋巴瘤组织中 TNF- β 表达 在不同类型淋巴瘤组织中 TNF- β 阳性表达主要为肿瘤细胞。HL 组织中阳性细胞主要为 R-S 细胞,但多为弱阳性表达,见封 2 图 1。在非

霍奇金淋巴瘤(NHL)患者中,除 MALT 和 MCL 病例较少,且 TNF- β 为阴性表达外,其余各型均有不同程度的表达。TNF- β 在 DLBCL、PCN、SLL/CLL、FL、PTL 中表达较高,见封 2 图 2、3;而在 LBL 和 NK/TCL 中表达较低。在各种淋巴瘤组织中 TNF- β 表达阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。TNF- β 在 HL 和 NHL 组织中的血管内皮细胞及吞噬细胞也有不同程度表达。在反应性增生淋巴结滤泡生发中心细胞(中心细胞和中心母细胞)、副皮质区的免疫母细胞、毛细血管内皮细胞 TNF- β 呈弱阳性表达,而套区、副皮质区小淋巴细胞 TNF- β 呈阴性表达,见封 2 图 4。

表 1 不同类型淋巴瘤组织中 TNF- β 表达

组织类型	<i>n</i>	TNF- β (<i>n</i>)				阳性率 (%)
		-	+	++	+++	
HL	12	4	5	2	1	66.67
DLBCL	30	10	15	4	1	66.67
PCN	20	6	12	2	0	70.00
SLL/CLL	13	6	5	2	0	53.85
LBL	8	5	1	2	0	37.50
FL	3	1	1	1	0	—
MALT	2	2	0	0	0	0.00
MCL	2	2	0	0	0	0.00
NK/TCL	3	2	1	0	0	—
PTL	4	1	0	3	0	—

—:表示此项无数据。

2.2 不同类型淋巴瘤患者血浆中 TNF- β 水平 在 HL、DLBCL、PCN、SLL/CLL、FL、PTL 患者血浆中 TNF- β 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而在 MCL、NK/TCL 血浆中 TNF- β 水平高于健康对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);LBL、MALT 患者血浆中 TNF- β 水平低于健康对照组,差异无统计学意义($P>0.05$);各种类型淋巴瘤患者血浆 TNF- β 比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同类型淋巴瘤患者与健康对照组血浆中 TNF- β 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组织类型	<i>n</i>	$\bar{x}\pm s$
健康对照组	85	179.23 \pm 44.79
HL 患者	12	422.65 \pm 578.96
DLBCL 患者	30	217.80 \pm 138.88
PCN 患者	20	240.10 \pm 261.45
SLL/CLL 患者	13	225.78 \pm 180.22
LBL 患者	8	171.13 \pm 79.73
FL 患者	3	881.27 \pm 844.94
MALT 患者	2	178.59 \pm 24.52
MCL 患者	2	197.00 \pm 230.34
NK/TCL 患者	3	197.44 \pm 75.21
PTL 患者	4	234.59 \pm 102.72

2.3 TNF- β 在淋巴瘤患者组织和血浆中表达与临床病理特征之间关系 组织中 TNF- β 表达在 IPI 评分的中、高危组与低危组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其余各组之间差

异无统计学意义($P>0.05$);临床病理特征不同患者血浆中 TNF- β 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 TNF- β 在淋巴瘤组织和血浆中表达与临床病理特征之间关系					
临床特征	n	淋巴瘤组织中 TNF- β 表达(n)		血浆中 TNF- β 水平($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	P
		阳性	阴性		
性别					0.23
男	54	30	24	272.60 \pm 322.82	0.69
女	43	29	14	247.28 \pm 294.53	
年龄					0.28
<60 岁	60	39	21	289.43 \pm 371.68	0.26
\geq 60 岁	37	20	17	216.58 \pm 160.51	
民族					0.10
汉族	63	37	26	258.39 \pm 280.76	0.89
少数民族	34	22	12	267.66 \pm 361.41	
Ann Arbor 分期					0.38
I ~ II	26	14	12	305.86 \pm 361.20	0.24
III ~ IV	61	39	22	229.99 \pm 226.41	
B 症状					0.19
A 组	59	38	20	256.84 \pm 313.65	0.85
B 组	38	20	18	269.10 \pm 307.13	
C 反应蛋白					0.31
\leq 10 mg/L	27	15	12	338.29 \pm 438.23	0.14
$>$ 10 mg/L	23	16	7	199.39 \pm 101.94	
β_2 微球蛋白					0.54
\leq 3 mg/L	33	19	14	272.97 \pm 367.27	0.60
$>$ 3 mg/L	33	21	12	320.72 \pm 367.22	
LDH					0.12
$<$ 300 U/L	79	43	36	287.64 \pm 335.21	0.21
\geq 300 U/L	10	8	2	151.26 \pm 101.29	
IPI 评分					0.02
低危组	14	5	9	361.11 \pm 482.25	0.55
中、高危组	44	31	13	289.89 \pm 354.40	

2.4 TNF- β 在不同类型淋巴瘤患者组织与血浆中表达的相关性 经 Spearman 等级相关性检验,二者无相关性($r_s = 0.12, P>0.05$),见表 4。

表 4 TNF- β 在不同类型淋巴瘤患者组织与血浆中表达的相关性				
TNF- β (组织)	TNF- β (血浆)			
	-	+	++	+++
-	12	7	9	10
+	10	15	11	5
++	2	2	5	6
+++	0	1	1	1

3 讨 论

TNF 属细胞因子家族,主要成员有 TNF- α 和 TNF- β 。TNF- β 与 TNF- α 在基因、分子结构及生物学功能上都有许多相似之处。TNF- β 具有复杂的生物学活性,广泛参与炎症反应、免疫系统的发育和免疫调节等^[4]。国外对 TNF- β 基因多态性与 NHL 关系的研究有一些报道,但结果不尽相同^[5-6]。研究表明,TNF 对肿瘤的作用呈双向性,既可杀伤肿瘤细胞,亦可促使肿瘤细胞生长和浸润。TNF- β +252 基因多态性在一定水平上决定着个体的 TNF- β 分泌水平^[5-7]。正常情况下,TNF- β 是以肿瘤细胞自分泌或间质细胞旁分泌对局部起作用,理论上应是抗肿瘤作用,但是在病理状态下抑制了细胞内 TNF- β 基因的转录和(或)翻译,影响了 TNF- β 分泌,从而降低了机体局部抗肿瘤作用。因此,有些学者认为体内 TNF 可能起到内源性肿瘤促进剂的作用^[8]。研究发现恶性淋巴瘤患者组织和血清中 TNF 表达水平增加,较高水平的 TNF 与淋巴瘤不良预后有关^[9]。

本研究发现,在 HL 患者组织和血浆中 TNF- β 表达明显升高,R-S 细胞均有不同程度表达。据参考文献^[8,10]报道 HL 患者 TNF- β mRNA 表达增加,R-S 细胞能产生多种细胞因子,并能表达细胞因子受体和活化抗原。HL 中 TNF- β 的高表达可能在其发生、发展中起着重要作用,检测 TNF- β 可能有助于 HL 的诊断。DLBCL 与 PTL 属于侵袭性淋巴瘤,肿瘤细胞具有高增殖活性、低凋亡率。在 DLBCL 与 PTL 组织和血浆中 TNF- β 高表达与淋巴瘤不良预后有关,与参考文献^[10-11]报道一致。PCN 属于惰性淋巴瘤,肿瘤细胞分泌的 TNF 具有促使骨质溶解加速病程进展的作用^[12],Davies 等^[13]发现 TNF 基因多态性与浆细胞骨髓瘤发病有关;本组研究中 3 例 FL 有 1 例为Ⅲ级,2 例为Ⅱ级,TNF- β 表达水平高于其他类型。Jaf-fy 等^[2]报道 FL 组织学分级与预后有关,也有报道称 FL 患者 TNF- β mRNA 水平高于其他类型淋巴瘤^[14],与本研究结果一致。因此,TNF- β 在 PCN 与 FL 组织和血浆中高表达可能与其疾病进展及不良预后有关。

本组研究发现 TNF- β 在 SLL/CLL 组织和血浆中表达较高,该组病例中有 8 例伴有白血病,病程多为Ⅲ~Ⅳ期,Nagy 等^[15]报道 TNF- β 表达在 SLL 伴有白血病患者高于没有白血病患者,并且与其病程进展有关,与本研究结果一致。本研究中 2 例 MCL 和 2 例 MALT 淋巴瘤组织中 TNF- β 表达为阴性,3 例 NK/TCL 表达较低,这 3 种类型的淋巴瘤尽管临床表现不一,但是组织和血浆中 TNF- β 表达水平较低。可能 TNF- β 在这些类型淋巴瘤中起的作用较小,详细的机制不清,也未见相关文献报道,有待于扩大样本含量进一步的研究。TNF- β 在 LBL 组织与血浆中表达水平较低,本研究中 8 例 LBL 中有 6 例为急性白血病患者,导致机体内 TNF- β 分泌减少,可能与这些患者机体免疫功能低下有关;也可能在患者的血浆中存在者某些加速 TNF- β 灭活的机制,对于这一结果还有待于进一步的探讨。本研究中 5 例淋巴结反应性增生滤泡生发中心细胞(含较多的中心细胞和中心母细胞)、副皮质区的免疫母细胞、毛细血管内皮细胞呈弱阳性,而套区、副皮质区小淋巴细胞呈阴性。中心细胞、中心母细胞和免疫母细胞为受到抗原刺激后的转化细胞,是处于高增殖状态的细胞,TNF- β 参与淋巴细胞转化过程,进一步证明 TNF- β 在淋巴细胞的转化过程中起着重要的作用。

IPI 评分作为预后综合指标已广泛用于临床,对判断预后,指导治疗具有重要意义^[16]。组织中 TNF- β 表达与 IPI 评分的中、高危组有关,差异有统计学意义($P<0.05$);而血浆 TNF- β

水平与临床不同指标之间无关。对于这一结果作者认为可能与 TNF- β 具有促肿瘤和抗肿瘤的双重作用有关。在组织中 TNF- β 表达以肿瘤细胞阳性为标准,自分泌 TNF- β 主要起促肿瘤作用,故 TNF- β 在组织中高表达提示预后差。而血浆中所测得的是总 TNF- β 水平,为肿瘤细胞自分泌和血管内皮细胞、吞噬细胞旁分泌 TNF- β 的总和,血浆 TNF- β 水平与临床不同指标的关系是二者综合作用结果,因此,血浆 TNF- β 水平对临床判断预后的意义不大。TNF- β 在不同类型淋巴瘤组织与血浆中表达无相关性,说明 TNF- β 自分泌与旁分泌作用存在复杂的机制,其表达水平存在明显的差异。

综上所述,TNF- β 在淋巴瘤组织和血浆都有不同程度表达,提示 TNF- β 在淋巴瘤发生、发展中起到一定作用,但是 TNF- β 与淋巴瘤的关系比较复杂,不同的亚型可能存在不同的机制,有必要进一步研究,探讨其详细机制。

参考文献:

- [1] 赵洪云,钟雪云,陈运贤. 肿瘤坏死因子基因多态性与非霍奇金淋巴瘤临床与预后相关性研究[J]. 中国肿瘤临床,2010,37(1):23-28.
- [2] Jaffy ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: Iarc Press, 2008; 111-113.
- [3] 顾霞,林汉良,邵建勇,等. 不同类型淋巴瘤 Survivin 的表达及其意义[J]. 癌症,2004,23(6):655-661.
- [4] Mcdevitt H, Munson S, Ettinger R, et al. Multiple roles for tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin alpha/beta in immunity and autoimmunity[J]. Arthritis Res, 2002,4(3):141-152.
- [5] Christine F, Skibola, Paige M, et al. Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin- α (LTA) polymorphisms and risk of Non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph consortium [J]. Am J Epidemiol, 2010,171(3):267-276.
- [6] Cerhan JR, Liu-Mares W, Fredericksen ZS, et al. Genetic variation in tumor necrosis factor and the nuclear factor-kappaB canonical pathway and risk of non-Hodgkin's lymphoma[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(11):3161-3169.
- [7] 车坤兰,罗程,何凤仪. 子宫内膜异位症与肿瘤坏死因子 TNF α -308G/A 和 TNF β G252A 基因多态性的关系[J]. 解剖学研究,2010,32(1):21-24.

- [8] 赵洪云,陈运贤. 肿瘤坏死因子基因多态性与血液系统恶性肿瘤[J]. 癌症,2003,22(2):216-220.
- [9] Saberi Hosnijeh F, Krop EJ, Scoccianti C, et al. Plasma cytokines and future risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a case-control study nested in the Italian European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(6): 1577-1584.
- [10] Sappino AP, Seelentag W, Pelte MF, et al. Tumor necrosis factor/cachectin and lymphotoxin gene express patients [J]. Blood, 1990, 75(4): 958-962.
- [11] 孟伟,顾霞,王富强. TNF- α , TNF- β 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中表达及其意义[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(4): 340-346.
- [12] Zdzisińska B, Bojarska-Junak A, Dmoszyńska A, et al. Abnormal cytokine production by bone marrow stromal cells of multiple myeloma patients in response to RPMI8226 myeloma cells[J]. Arch Immunol Ther Exp, 2008, 56(3): 207-221.
- [13] Davies FE, Rollinson SJ, Rawstron AC, et al. High-producer haplotypes of tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha are associated with an increased risk of myeloma and have an improved progression-free survival after treatment [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(15): 2843-2851.
- [14] Warzocha K, Ribeiro P, Renard N, et al. Expression of genes coding for the tumor necrosis factor and lymphotoxin ligand-receptor system in non-Hodgkin's lymphomas[J]. Cancer Immunol Immunother, 2000, 49(9): 469-475.
- [15] Nagy B, Ferrer A, Larramendy ML, et al. Lymphotoxin beta expression is high in chronic lymphocytic leukemia but low in small lymphocytic lymphoma: a quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis[J]. Haematologica, 2003, 88(6): 654-658.
- [16] Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphomas[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(3): 288-334.

(收稿日期:2011-03-17 修回日期:2011-12-21)

(上接第 1794 页)

- [11] Ravi Kumar M, Hellermann G, Lockey RF, et al. Nanoparticle-mediated gene delivery: state of the art[J]. Expert Opin Biol Ther, 2004, 4(8): 1213-1224.
- [12] Bozkir A, Saka OM. Chitosan-DNA nanoparticles: effect on DNA integrity, bacterial transformation and transfection efficiency[J]. J Drug Target, 2004, 12(5): 281-288.
- [13] Salah-Eddine S, Holger F, Haag R. Dendritic polymers in biomedical applications: From potential to clinical use in diagnostics and therapy[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2002, 41(8): 1329-1334.

- [14] Kumar A, Yellepeddi VK, Davies GE, et al. Enhanced gene transfection efficiency by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers modified with ornithine residues[J]. Int J Pharm, 2010, 392(1/2): 294-303.
- [15] Liang B, He ML, Xiao ZP, et al. Synthesis and characterization of folate-PEG-grafted-hyperbranched-PEI for tumor-targeted gene delivery[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 367(4): 874-880.

(收稿日期:2012-03-02 修回日期:2012-04-22)