

• 综 述 •

脑脊液标志物在中枢神经系统淋巴瘤诊断和预测中的研究进展*

彭 余,冉隆荣,李 莲,赵明宇,罗 欣,陈 双,张 伟 综述,杨再林[△] 审校

重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心,重庆 400030

摘 要:中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)为侵袭性肿瘤,可累及大脑、脑膜、脊髓及眼睛,具有预后差,临床治疗效果不佳,病死率高等特点。目前脑组织活检虽是诊断 CNSL 的“金标准”,但存在手术风险大、易漏诊等不足。因此,亟需寻找可靠、获取方便、可动态反映淋巴瘤中枢神经系统浸润的生物学标志物,从而筛查出高危或早期淋巴瘤中枢神经系统浸润患者并及时给予预防性治疗或早期干预,从而降低病死率。本文基于当前的研究报告,对脑脊液的流式细胞免疫分型及细胞因子、基因突变、循环肿瘤 DNA、微小 RNA 等生物学标志物在淋巴瘤中枢神经系统浸润诊断和预测中的价值进行综述。

关键词:淋巴瘤; 中枢神经系统浸润; 细胞因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.022

中图法分类号:R446.14

文章编号:1673-4130(2023)04-0490-06

文献标志码:A

Research progress of cerebrospinal fluid markers in the diagnosis and prediction of central nervous system lymphoma *

PENG Yu, RAN Longrong, LI Lian, ZHAO Mingyu, LUO Xin, CHEN Shuang, ZHANG Wei, YANG Zailin[△]

Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China

Abstract: Central nervous system lymphoma (CNSL) is an aggressive tumor that can involve the brain, meninges, spinal cord and eyes, and is characterized by poor prognosis, poor clinical outcome and high mortality rate. Although brain tissue biopsy is currently the “gold standard” for the diagnosis of CNSL, there are shortcomings such as high surgical risk and easy to be misdiagnosed. Therefore, there is an urgent need to find reliable and easily accessible biological markers that can dynamically reflect infiltration of lymphoma in central nervous system, so that patients with high-risk or early infiltration of lymphoma in central nervous system can be screened and given timely preventive treatment or early intervention, thus reducing the mortality rate. This article reviewed the value of flow cytometric immunophenotyping of cerebrospinal fluid and biological markers such as cytokines, gene mutations, circulating tumor DNA, and microRNAs in the diagnosis and prediction lymphoma infiltration in central nervous system based on current research reports.

Key words: lymphoma; central nervous system infiltration; cytokines

中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)主要为侵袭性肿瘤,包括原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)和继发性中枢神经系统淋巴瘤(SCNSL)两种临床亚型。PCNSL 是一种高侵袭性的结外非霍奇金淋巴瘤,主要类型为原发性中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤;SCNSL 主要为侵袭性淋巴瘤,累及中枢神经系统,常见的有弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、伯基特淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤^[1-2]。患者一旦发生淋巴瘤中枢神经系统浸润后预后差,病死率高。目前,脑组织活检虽是诊断 CNSL 的“金标准”,但存在发生手术并发症的风险,而且易出现误诊、漏诊现象;临床影像学检查诊断淋巴瘤中枢神经浸润存在假阳性、假阴性的

结果,而且早期淋巴瘤中枢神经系统浸润的患者大多无明显临床表现。中枢神经淋巴瘤的早期识别与诊断仍是临床和实验室诊断的难点。脑脊液标本因具有获取方便、能动态监测疾病进展及变化的特点,已经成为诊断 CNSL 常用检测样本。研究证实,脑脊液的流式细胞免疫分型、细胞因子和基因检测等可用于 CNSL 的早期诊断及风险评估^[3]。本文就脑脊液相关指标在诊断和预测 CNSL 中的研究进展作一综述。

1 流式细胞免疫分型

流式细胞免疫分型是运用不同的流式抗体组合,对脑脊液中淋巴瘤细胞表达的标志物进行分析,确定肿瘤细胞的类型及阶段,实现对疾病的诊断与监测。

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM272)。

[△] 通信作者, E-mail: 804728092@qq.com。

PCNSL 起源于晚期生发中心的 B 淋巴细胞,肿瘤细胞主要表达 B 淋巴细胞标记,而 SCNSL 的肿瘤细胞标志物主要取决于浸润而来的肿瘤细胞类型。在正常脑脊液中,大部分细胞由 CD3⁺ 的 T 淋巴细胞组成。正常的 T 细胞同时表达 T 细胞受体 β 链恒定区 1 (TRBC1) 和 T 细胞受体 β 链恒定区 2 (TRBC2); 而肿瘤性 T 细胞只表达一个 β 链恒定区,即只表达 TRBC1 或 TRBC2^[4]。当 CNSL 来源于 T 细胞时,可以通过流式检测 TRBC1 及免疫表型来诊断淋巴瘤的中枢神经浸润。当 CNSL 来源于 B 细胞时,为单克隆 B 细胞,即 CD19⁺ 的 B 淋巴细胞表现为轻链限制性 (κ : λ 小于 1:3 或大于 3:1),并同时检测到 B 细胞其他的表型异常;而正常 B 细胞为多克隆,即无轻链限制性,无表型异常。为了更好鉴定脑脊液中的淋巴瘤细胞,推荐采用单管 8 色 12 种抗体组合的染色方案,使各类细胞可以清晰分群,通过直接标记 CD45、CD8、CD20、CD4、CD56、CD5、CD19、SmIg κ 、SmIg λ 、TCR $\gamma\delta$ 、SmCD3、CD38 等标志物对各类细胞进行分析^[5]。相较于脑脊液细胞学检查,脑脊液流式细胞免疫分型对诊断和监测 CNSL 具有更高的敏感性^[6-7],但也存在一定的不足,如脑脊液标本中细胞数量少、寿命短,操作过程容易污染导致结果假阳性等^[8]。

2 细胞因子检测

2.1 白细胞介素(IL)-10 在淋巴瘤发生、发展过程中,IL-10 主要参与 B 淋巴细胞的生长和分化。NGUYEN-THEM 等^[9]发现,脑脊液 IL-10 的水平可用于区分 PCNSL 与其他神经疾病,当脑脊液 IL-10 水平临界值为 4 pg/mL 时诊断 PCNSL 的灵敏度为 88.6%,特异度为 88.9%。SASAYAMA 等^[10]将 24 例通过核磁共振成像(MRI)检测怀疑为 PCNSL 的患者纳入前瞻性研究,分析发现有 6 例患者脑脊液 IL-10 水平较高,其中有 5 例诊断为 PCNSL,而在脑脊液 IL-10 水平低于检测限的患者中没有 PCNSL 患者,提示脑脊液中 IL-10 的升高可能有助于诊断 PCNSL。另有研究发现,较高的脑脊液 IL-10 水平与较短的无进展生存期相关^[11],而且脑脊液 IL-10 水平越高,Karnofsky 性能评分越低^[12],表明脑脊液 IL-10 表达水平与 PCNSL 疾病预后密切相关。并且脑脊液 IL-10 表达水平变化早于 MRI^[12],提示可通过检测脑脊液 IL-10 的水平变化更早地预测疾病发展趋势^[11]。WANG 等^[13]综合分析了 4 项研究,发现当脑脊液 IL-10 水平临界值为 6.88 pg/mL 时,诊断 CNSL 的灵敏度和特异度分别为 81% 和 97%。因此,脑脊液 IL-10 蛋白水平不仅可作为诊断 CNSL 的敏感的生物标志物,也可用于疾病早期复发检测、预后评估和治疗方案的制订。

2.2 IL-6 及 IL-10/IL-6 比值 IL-6 可募集 T 淋巴细胞并诱导细胞分化,参与免疫反应和炎症调节。

UNGUREANU 等^[14]比较了 28 例 PCNSL 患者和 15 例中枢神经系统炎症性疾病(CNSID)患者脑脊液中 IL-6 和 IL-10 的水平,发现与健康对照组相比,CNSID 组和 PCNSL 组脑脊液 IL-6 和 IL-10 水平均显著升高,PCNSL 患者的脑脊液 IL-10 水平明显高于 CNSID 患者,而 CNSID 患者的脑脊液 IL-6 水平明显高于 PCNSL,表明脑脊液 IL-6 和 IL-10 的联合检测可以更好区分 CNSID 和 PCNSL 两种疾病。多项研究表明,IL-10/IL-6 比值对区分 PCNSL 和神经炎症性疾病有一定的诊断价值^[15-16],当 IL-10/IL-6 比值临界值为 2.72 时,其诊断 PCNSL 的灵敏度与特异度为 74.2% 和 97.8%,而且 IL-10 与 IL-10/IL-6 比值联合诊断的灵敏度和特异度较单项诊断明显提高^[17]。因此,对脑脊液 IL-10 和 IL-6 检测结果进行联合分析可提高 CNSL 诊断的特异度和灵敏度。

2.3 趋化因子配体 13(CXCL13) CXCL13 可参与调节淋巴细胞发育,并趋化 B 细胞和辅助性 T 细胞归巢至生发中心^[18]。MAEYAMA 等^[19]发现,CNSL 患者脑脊液中 CXCL13 及 CXCL13 受体的表达明显高于其他中枢神经系统疾病,而且治疗后患者脑脊液 CXCL13 水平明显降低,复发患者脑脊液 CXCL13 水平明显升高,提示脑脊液 CXCL13 的表达水平与疾病预后呈负相关。此外,MASOURIS 等^[20]发现,CNSL 患者脑脊液 CXCL13 的临界值为 80 pg/mL 时,其诊断的灵敏度和特异度为 90.7% 和 90.1%。有研究报告,脑脊液中 IL-10 和 CXCL13 水平联合检测可提高诊断 CNSL 的特异度^[21]。因此,脑脊液 CXCL13 不仅可作为诊断 CNSL 的生物标志物,也可作为 CNSL 的预后检测指标。

2.4 可溶性 IL-2 受体 白细胞介素 2 受体(IL-2R)主要表达在活化的 T 细胞上,也会以可溶性 IL-2R (sIL-2R)的形式释放到循环中,sIL-2R 的半衰期较长^[22]。研究表明脑脊液 sIL-2R 的水平变化对诊断淋巴瘤中枢浸润具有相对较高的灵敏度,是诊断淋巴瘤中枢浸润的有效生物学标志物^[23]。SASAGAWA 等^[24]发现,CNSL 患者脑脊液 sIL-2R 表达水平临界值为 60.4 U/mL 时,其灵敏度为 94.7%,特异度为 84.6%。同时,IKEGUCHI 等^[25]发现,CNSL 患者脑脊液 sIL-2R 水平显著高于中枢神经系统炎症性脱髓鞘病患者,而且用脑脊液 sIL-2R 水平诊断 CNSL 时,其灵敏度与特异度分别为 83.3% 和 90.0%。因此,脑脊液 sIL-2R 水平可作为 CNSL 诊断的生物标志物。

2.5 B 细胞激活因子 B 细胞激活因子(BAFF)是肿瘤坏死因子家族的配体,可参与调节 B 细胞的存活、成熟和分化,淋巴瘤细胞可以通过分泌 BAFF 的方式逃避细胞凋亡^[26]。MULAZZANI 等^[27]将 116 例疑似脑局灶病变患者纳入前瞻性研究,研究发现脑

脊液 BAFF 蛋白水平可有效地诊断 CNSL, 且该指标的表达水平与疾病的预后密切相关。MIZUTANI 等^[28]发现, 联合检测脑脊液 BAFF 和跨膜激活剂和 CAML 相互作用因子(TACI)的表达水平对诊断 PCNSL 具有高特异度和灵敏度。因此, 脑脊液中的 BAFF 可以作为诊断 CNSL 和监测预后的生物学新指标。

2.6 可溶性 CD27(sCD27) CD27 是淋巴细胞特异性 TNF 受体超家族成员, sCD27 是游离的 CD27 蛋白单体, 在 T 淋巴细胞和大多数 B 细胞恶性肿瘤细胞中都有不同程度的表达。KERSTEN 等^[29]通过前瞻性研究发现, 脑脊液 sCD27 在诊断急性白血病和非霍奇金淋巴瘤中神经受累的灵敏度和特异度分别为 100%、82%, 但在感染性和炎症性中枢神经系统疾病的脑脊液中, sCD27 表达水平也可能升高^[30], 因此, 脑脊液 sCD27 水平对诊断 CNSL 的特异性还需进一步研究探讨。

3 基因突变检测

CNSL 患者中 Toll 样受体配体髓样分化因子 88 (MYD88) 突变和 B 细胞抗原受体(BCR)亚基 CD79b 突变的发生率较高^[31]。MYD88 是一种 Toll 样受体配体, 可激活 IL-1 和 IL-18 信号通路^[32], 已有研究报告 CNSL 中 MYD88 基因发生高频率突变, 其中以 L265P 位点基因突变最为常见^[32-33]。CD79b 突变常发生于编码 BCR 的基因上, 最常见的是免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)Y196 的错义突变。FERRERI 等^[34]对 17 例 PCNSL 患者进行了 MYD88 突变检测, 共 15 例患者存在 MYD88 L265P 突变, 阳性率为 88%。以往研究分析发现 MYD88 突变在 PCNSL 中发生率为 78.9%, 而在 SCNSL 中为 55.6%^[2]。BRAGGIO 等^[35]通过阵列比较基因组杂交技术及全基因组测序技术分析了 PCNSL 患者中与免疫反应、增殖、凋亡和淋巴细胞分化相关的信号通路, 发现 90% 以上的 PCNSL 患者中 B 细胞受体/Toll 样受体/NF- κ B 通路发生改变。RADKE 等^[2]通过全基因组测序比较了 51 例 CNSL 和 75 例淋巴瘤对照组患者的 JAK-STAT、NF- κ B、B 细胞受体信号通路相关基因, 发现在 CNSL 中 MYD88 L265P 突变占 67%、CD79b 突变占 63%, 周期素依赖性蛋白激酶抑制因子 2A (CDKN2A) 基因缺失占 83%, MYD88 L265P 突变和 CDKN2A 基因缺失可作为 PCNSL 发病早期的基因检测位点, 而且 PCNSL 患者中端粒酶反转录酶(TERT)基因表达明显高于淋巴瘤对照组患者, 该指标可提示 PCNSL 患者预后情况。

4 循环肿瘤 DNA(ctDNA)

ctDNA 是肿瘤细胞坏死或凋亡后释放至胞外的 DNA, 其半衰期短, 可准确反映肿瘤当前情况, 有助于对存在高危因素的淋巴瘤患者在疾病早期发现中枢

神经系统浸润^[36]。WATANABE 等^[37]通过对 26 例 CNSL 患者脑脊液 ctDNA 进行检测发现其中 20 例(76.9%)为 MYD88 突变。BOBILLO 等^[36]发现, 相较于血浆 ctDNA 及 FCM, 脑脊液 ctDNA 可更好检测 CNSL 的发生, 且对 CNSL 早期预测价值大于 MRI 或 FCM。近期有多项研究通过检测脑脊液 ctDNA 变化来监测 CNSL 的预后情况^[38-41], 提示脑脊液 ctDNA 可作为 CNSL 诊断及复发的早期检测指标及疾病预后监测指标。

5 微小 RNA(miRNA)

miRNA 是一种小的、非编码的、可调节的 RNA 分子, 其主要是通过结合 mRNA 转录本的 3'-非翻译区来调节其靶 mRNA 的表达^[42-43]。BARANISKIN 等^[44]通过对 PCNSL 患者脑脊液中 miRNA-21、miRNA-92a 和 miRNA-19b 的联合检测, 发现 miRNA 可以区分 PCNSL 患者与其他神经系统疾病, 其灵敏度和特异度分别为 95.7% 和 96.7%。同时研究发现联合检测脑脊液中 miRNA-15b 和 miRNA-21 的表达, 可有效区分胶质瘤患者与 PCNSL 患者, 诊断准确率达 90%, 特异度可达 100%^[45]。通过检测 61 例 PCNSL 患者和 14 例 SCNSL 患者脑脊液 miRNA 表达谱, 发现 SCNSL 患者脑脊液 miRNA-30c 表达明显升高, 这一指标可以有效区分 SCNSL 与 PCNSL^[46], 其灵敏度为 90.9%, 特异度为 85.5%。由此可见, 脑脊液 miRNAs 可作为诊断及鉴别 CNSL 的生物标志物。

6 其他蛋白标志物表达水平

研究发现, 脑脊液中原蛋白(PGRN)、抗凝血酶 III(AT-III)和 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等表达升高, 对诊断淋巴瘤中枢神经浸润也有一定的提示作用^[3, 47-48]。PGRN 是一种分泌性糖基化蛋白, 在肿瘤生长和生存中发挥着重要作用^[48]。AT-III 蛋白参与血管内外的凝血过程, 可调节肿瘤血管的生成, KUUSISTO 等^[49]发现, CNSL 患者中脑脊液 AT-III 表达明显升高, 虽然不能独立作为诊断 CNSL 的标志物, 但脑脊液 AT-III/清蛋白比值可作为诊断 CNSL 更为灵敏与特异的指标。 β_2 -MG 是细胞表面人类淋巴细胞抗原(HLA)的 β 链部分, 主要由淋巴细胞、血小板、多形核白细胞产生。MAEYAMA 等^[19]利用脑脊液 CX-CL13、IL-10、 β_2 -MG 和 sIL-2R 构建了多指标诊断模型, 其诊断的灵敏度与特异度能达 97% 和 97%。虽然 AT-III、 β_2 -MG 及 PGRN 这些脑脊液标志物对于 CNSL 的诊断并不特异, 在其他神经系统炎症性疾病如脑膜炎中也可能升高, 不能有效地区分 CNSL 与其他神经病变疾病, 但这些检测指标联合其他生物学指标时, 可提高诊断 CNSL 的灵敏度与特异度。

7 总结与展望

对淋巴瘤中枢神经系统浸润进行早期诊断、风险预测及早期干预目前仍是临床工作的难点。脑脊液

流式细胞免疫分型、细胞因子检测、基因检测、ctDNA、miRNAs 等多种新技术的发展也为诊断 CNSL 提供了新思路。随着流式细胞检测技术在临床中的应用,结合常规细胞学检查和病理学活检,诊断的灵敏度可提高 2~3 倍^[6]。但由于脑脊液中细胞存活时间一般较短^[7],细胞数量少,流式细胞免疫分型及细胞基因检测对 CNSL 的诊断仍存在一定的局限性。脑脊液 ctDNA 和 miRNA 的检测可弥补流式细胞免疫分型与细胞基因检测的不足,具有一定的应用前景,但临床应用并不广泛。脑脊液细胞因子检测采用的标本为脑脊液离心后的上清液,对细胞数量无要求,而且可冷冻保存,在诊断及预测淋巴瘤中枢神经系统浸润中具有重要价值。脑脊液 IL-10/IL-6 比值可有效区分 CNSID 与 CNSL,而且脑脊液 CXCL13、sIL-2R、BAFF 等生物学标志物均可有效诊断 CNSL 与其他神经系统性疾病。虽然脑脊液 sCD27、AT-III、 β_2 -MG、PGRN 等蛋白指标不能独立诊断 CNSL,但联合检测多项脑脊液生物学指标检测可有效提高对 CNSL 诊断及预测的灵敏度与特异度。

综上所述,脑脊液样本获取方便,可动态监测疾病的进展,脑脊液流式细胞免疫分型联合细胞因子检测,可使标本得到更合理的利用。有条件时,多项指标的联合检测可提高诊断 CNSL 的灵敏度及特异度,为 CNSL 的早期诊断及预测提供更多参考。

参考文献

- [1] DEL P M, GATTI A, JOHANSSON U, et al. ESCCA/ISCCA protocol for the analysis of cerebrospinal fluid by multiparametric flow-cytometry in hematological malignancies[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2021, 100(3): 269-281.
- [2] RADKE J, ISHAQUE N, KOLL R, et al. The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2558.
- [3] VAN WESTRHENEN A, SMIDT L, SEUTE T, et al. Diagnostic markers for CNS lymphoma in blood and cerebrospinal fluid: a systematic review[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(3): 384-403.
- [4] HORNA P, SHI M, OLTEANU H, et al. Emerging role of T-cell receptor constant beta chain-1 (TRBC1) expression in the flow cytometric diagnosis of T-cell malignancies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4).
- [5] VAN DER MEULEN M, BROMBERG J, LAM K H, et al. Flow cytometry shows added value in diagnosing lymphoma in brain biopsies[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018, 94(6): 928-934.
- [6] HUANG S, JIN L, YANG J, et al. Characteristics of central nervous system (CNS) involvement in children with Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and the diagnostic value of CSF flow cytometry in CNS positive disease[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 2091209036.
- [7] BARANISKIN A, SCHROERS R. Liquid biopsy and other non-invasive diagnostic measures in PCNSL[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2665.
- [8] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 流式细胞术检测脑脊液肿瘤细胞的专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(8): 679-689.
- [9] NGUYEN-THEM L, COSTOPOULOS M, TANGUY M L, et al. The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patients[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 61: 69-76.
- [10] SASAYAMA T, NAKAMIZO S, NISHIHARA M, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL) [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(3): 368-380.
- [11] ZHANG Y, ZOU D, YIN J, et al. Changes in cerebrospinal fluid interleukin-10 levels display better performance in predicting disease relapse than conventional magnetic resonance imaging in primary central nervous system lymphoma[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 183.
- [12] GENG M, SONG Y, XIAO H, et al. Clinical significance of interleukin-10 concentration in the cerebrospinal fluid of patients with primary central nervous system lymphoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(1): 2.
- [13] WANG L, LUO L, GAO Z, et al. The diagnostic and prognostic value of interleukin-10 in cerebrospinal fluid for central nervous system lymphoma: a meta-analysis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(10): 2452-2459.
- [14] UNGUREANU A, LE GARFF-TAVERNIER M, COSTOPOULOS M, et al. CSF interleukin 6 is a useful marker to distinguish pseudotumoral CNS inflammatory diseases from primary CNS lymphoma [J]. *J Neurol*, 2021, 268(8): 2890-2894.
- [15] SONG Y, ZHANG W, ZHANG L, et al. Cerebrospinal fluid il-10 and il-10/il-6 as accurate diagnostic biomarkers for primary central nervous system large B-cell lymphoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38671.
- [16] SHAO J, CHEN K, LI Q, et al. High level of IL-10 in cerebrospinal fluid is specific for diagnosis of primary central nervous system lymphoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6261-6268.
- [17] 裴强. 脑脊液 IL10 在原发中枢弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的临床价值及调控机制初步探索[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [18] BEKELE F Y, CHIOLDI F, SUI Y, et al. The role of CXCL13 in antibody responses to HIV-1 infection and vaccination[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 638872.
- [19] MAEYAMA M, SASAYAMA T, TANAKA K, et al. Multi-marker algorithms based on CXCL13, IL-10, sIL-2 receptor, and beta2-microglobulin in cerebrospinal fluid to diagnose CNS lymphoma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9

- (12);4114-4125.
- [20] MASOURIS I, MANZ K, PFIRRMANN M, et al. CXCL13 and CXCL9 CSF levels in central nervous system lymphoma-diagnostic, therapeutic, and prognostic relevance[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:654543.
 - [21] MABRAY M C, BARAJAS R F, VILLANUEVA-MEYER J E, et al. The combined performance of ADC, CSF CXC chemokine ligand 13, and CSF interleukin 10 in the diagnosis of central nervous system lymphoma[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(1):74-79.
 - [22] DAMOISEAUX J. The IL-2 - IL-2 receptor pathway in health and disease; the role of the soluble IL-2 receptor [J]. *Clin Immunol*, 2020, 218:108515.
 - [23] SHIMURA T, KURANO M, MORITA Y, et al. Autotaxin and soluble IL-2 receptor concentrations in cerebrospinal fluids are useful for the diagnosis of central nervous system invasion caused by haematological malignancies[J]. *Ann Clin Biochem*, 2019, 56(2):240-246.
 - [24] SASAGAWA Y, AKAI T, TACHIBANA O, et al. Diagnostic value of interleukin-10 in cerebrospinal fluid for diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(1):177-183.
 - [25] IKEGUCHI R, SHIMIZU Y, SHIMIZU S, et al. CSF and clinical data are useful in differentiating CNS inflammatory demyelinating disease from CNS lymphoma[J]. *Mult Scler*, 2018, 24(9):1212-1223.
 - [26] HASELAGER M V, ELDERING E. The therapeutic potential of targeting NIK in B cell malignancies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:930986.
 - [27] MULAZZANI M, HUBER M, BORCHARD S, et al. APRIL and BAFF: novel biomarkers for central nervous system lymphoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):102.
 - [28] MIZUTANI H, NAKANE S, IKEDA T, et al. CSF TACI and BAFF levels in patients with primary CNS lymphoma as novel diagnostic biomarkers[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(12):1611-1616.
 - [29] KERSTEN M J, EVERS L M, DELLEMIJN P L, et al. Elevation of cerebrospinal fluid soluble CD27 levels in patients with meningeal localization of lymphoid malignancies[J]. *Blood*, 1996, 87(5):1985-1989.
 - [30] BARANISKIN A, DECKERT M, SCHULTE-ALTE-DORNEBURG G, et al. Current strategies in the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system[J]. *Br J Haematol*, 2012, 156(4):421-432.
 - [31] NAKAMURA T, TATEISHI K, NIWA T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2016, 42(3):279-290.
 - [32] ZOROFCHIAN S, LU G, ZHU J J, et al. Detection of the MYD88 p. L265P mutation in the CSF of a patient with secondary central nervous system lymphoma[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:382.
 - [33] BONZHEIM I, GIESE S, DEUTER C, et al. High frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma; a valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates[J]. *Blood*, 2015, 126(1):76-79.
 - [34] FERRERI A, CALIMERI T, LOPEDEOTE P, et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma; results from a prospective study[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(3):497-505.
 - [35] BRAGGIO E, VAN WIER S, OJHA J, et al. Genome-wide analysis uncovers novel recurrent alterations in primary central nervous system lymphomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17):3986-3994.
 - [36] BOBILLO S, CRESPO M, ESCUDERO L, et al. Cell free circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid detects and monitors central nervous system involvement of B-cell lymphomas[J]. *Haematologica*, 2021, 106(2):513-521.
 - [37] WATANABE J, NATSUMEDA M, OKADA M, et al. High detection rate of MYD88 mutations in cerebrospinal fluid from patients with CNS lymphomas[J]. *JCO Precis Oncol*, 2019, 3:1-13.
 - [38] GROMMES C, TANG S S, WOLFE J, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 133(5):436-445.
 - [39] YANG C, CUI Y, REN X, et al. Orelabrutinib combined with lenalidomide and immunochemotherapy for relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma; a retrospective analysis of case series[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:901797.
 - [40] CHEN F, PANG D, GUO H, et al. Clinical outcomes of newly diagnosed primary CNS lymphoma treated with ibrutinib-based combination therapy; a real-world experience of off-label ibrutinib use[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(22):8676-8684.
 - [41] IRIYAMA C, MURATE K, IBA S, et al. Detection of circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid prior to diagnosis of spinal cord lymphoma by flow cytometric and cytologic analyses[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(5):1157-1159.
 - [42] HE B, ZHAO Z, CAI Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14):2628-2647.
 - [43] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4).
 - [44] BARANISKIN A, KUHNHENN J, SCHLEGEL U, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system[J]. *Blood*, 2011, 117(11):3140-3146.
 - [45] BARANISKIN A, KUHNHENN J, SCHLEGEL U, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as

- biomarker for the diagnosis of glioma[J]. Neuro Oncol, 2012, 14(1): 29-33.
- [46] BARANISKIN A, CHOMIAK M, AHLE G, et al. MicroRNA-30c as a novel diagnostic biomarker for primary and secondary B-cell lymphoma of the CNS[J]. J Neurooncol, 2018, 137(3): 463-468.
- [47] BARANISKIN A, SCHROERS R. Modern cerebrospinal fluid analyses for the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma of the CNS[J]. CNS Oncol, 2014, 3(1): 77-85.
- [48] KIMURA A, TAKEMURA M, SERRERO G, et al. Higher levels of progranulin in cerebrospinal fluid of patients with lymphoma and carcinoma with CNS metastasis[J]. J Neurooncol, 2018, 137(3): 455-462.
- [49] KUUSISTO M E, HAAPASAARI K M, REMES A M, et al. Antithrombin III is probably not a suitable biomarker for diagnosis of primary central nervous system lymphoma[J]. Ann Hematol, 2015, 94(7): 1167-1174.
- (收稿日期: 2022-06-12 修回日期: 2022-09-28)

• 综 述 •

TNFAIP8 作为膀胱癌潜在生物标志物的研究进展*

李少红, 王 一 综述, 王 欣[△] 审校
甘肃省人民医院检验科, 甘肃兰州 730000

摘 要: 膀胱癌发病率居泌尿系统恶性肿瘤的首位。膀胱癌的恶性程度、发病率、复发率均较高, 而且肿瘤进展速度很快。目前仍缺乏对膀胱癌进行准确诊断的生物标志物。肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 (TNFAIP8) 作为一种新型免疫调节蛋白, 是凋亡的负调节因子。近年研究证实 TNFAIP8 在多种人类肿瘤的发生、发展中起着重要作用, 包括膀胱癌。本文就 TNFAIP8 在膀胱癌细胞中的表达和作用机制的研究进展进行综述。

关键词: 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8; 膀胱癌; 生物标志物

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 04. 023

中图法分类号: R446. 8

文章编号: 1673-4130(2023)04-0495-04

文献标志码: A

Progress in the study of TNFAIP8 protein as a potential biomarker for bladder cancer*

LI Shaohong, WANG Yi, WANG Xin[△]

Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial People's Hospital,
Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: The incidence of bladder cancer ranks first among malignant tumors of the urinary system. The malignancy, incidence and recurrence rate of bladder cancer are high, and the tumor progresses rapidly. There is still lack of biomarkers for accurate diagnosis of bladder cancer. Tumor necrosis factor alpha-inducible protein 8 (TNFAIP8), a novel immunomodulatory protein, is a negative regulator of apoptosis. In recent years, numerous studies have confirmed that TNFAIP8 plays an important role in the development and progression of many human tumors, including bladder cancer. In this paper, we reviewed the research progress of TNFAIP8 expression and its function in bladder cancer cells.

Key words: tumor necrosis factor alpha-induced protein 8; bladder cancer; biomarkers

膀胱癌是男性中排名第 6 位, 女性中排名第 17 位的常见癌症。膀胱癌的发病率在发达国家相对较高, 随着工业化的快速发展, 其在全球范围内的发病率也在不断升高^[1]。由于膀胱癌会导致肉眼或镜下血尿, 大约 80% 的膀胱癌被诊断为非肌肉浸润性膀胱癌^[2]。然而, 非肌肉浸润性膀胱癌在首次诊断后 1 年内的复发率高达 60%^[3]。当前膀胱癌治疗主要方案为根治性膀胱切除术+放疗+化疗, 但术后患者的生存率依然很低^[4]。膀胱镜下活检是诊断膀胱癌的金

标准, 但膀胱镜属于侵袭性操作, 阻碍了其在早期筛查中的应用, 所以亟需不用侵袭性操作即可进行检测的诊断标志物。肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 (TNFAIP8) 是第一个被发现的 TNFAIP8 家族蛋白, 相对分子质量为 23×10^3 , 是当前新发现的一种参与细胞免疫调控的促瘤因子^[5]。在大多数肿瘤中发现 TNFAIP8 的表达上调, 这与抗凋亡和致癌基因的表达高度相关。此外, TNFAIP8 在肿瘤细胞耐药性的产生中也起着重要的作用^[6-8]。但膀胱癌中 TNFAIP8 的

* 基金项目: 甘肃省人民医院青年科研基金项目(20GSSY4-5); 甘肃省卫生健康行业科研计划项目(GSWSKY2021-019)。

[△] 通信作者, E-mail: wangxl2021@126.com。