

肿瘤坏死因子- α 在恶性肿瘤中的作用及意义

王郑林, 汤 杰, 陈佳伟, 刘子祥, 周少波

(蚌埠医学院第二附属医院 普外科, 安徽 蚌埠, 233000)

摘 要: 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是一种主要由体内单核巨噬细胞产生的炎症因子, 可以直接杀伤肿瘤细胞, 在生理剂量下对正常细胞几乎没有毒性作用。TNF- α 通过多种机制在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及凋亡等过程中发挥重要作用, 其既可以诱导肿瘤细胞凋亡, 又可以促进肿瘤细胞的生长和侵袭。本文阐述 TNF- α 与恶性肿瘤相关的信号途径和 TNF- α 在恶性肿瘤中的双重作用及其在肿瘤治疗方面的应用现状, 旨在为临床开发 TNF- α 相关抗癌药物提供新思路。

关键词: 肿瘤坏死因子- α ; 肿瘤坏死因子受体; 信号途径; 机制; 恶性肿瘤; 治疗

中图分类号: R 730.5; R 446.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)04-138-06 **DOI:** 10.7619/jcmp.20223338

The role and significance of tumor necrosis factor- α in malignant tumor

WANG Zhenglin, TANG Jie, CHEN Jiawei, LIU Zixiang, ZHOU Shaobo

(Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233000)

Abstract: Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is an inflammatory factor mainly produced by mononuclear macrophages in the body, which can directly kill tumor cells and has almost no toxic effect on normal cells at physiological doses. TNF- α plays an important role in various stages of tumor development, such as tumor cell proliferation, invasion, metastasis and apoptosis, through a variety of mechanisms. The factor not only promotes the apoptosis of tumor cell, but also promotes the growth and invasion of tumor cells. In this paper, the signaling pathways related to TNF- α in malignant tumors and its dual roles in malignant tumors and application in tumor treatment were elaborated. These findings may provide new ideas for the clinical development of anti-cancer drugs related to TNF- α .

Key words: tumor necrosis factor- α ; tumor necrosis factor receptor; signaling pathways; mechanism; malignant tumor; treat

肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 又称恶液质素, 是一种多功能细胞因子, 具有促进细胞凋亡和生长的作用, 在炎症和免疫中起关键作用。TNF- α 主要由体内活化的单核巨噬细胞产生, 许多恶性肿瘤细胞也可以产生少量 TNF- α 。TNF- α 通过产生炎症环境发挥肿瘤内源性启动子的作用而促进恶性肿瘤的进展^[1]。动物模型研究^[2]表明, 肿瘤坏死因子可促进同种、异种基因和致癌物引起的皮肤、卵巢、胰腺、胸膜腔、肠道的肿瘤生长和扩散。TNF- α 前体(即膜相关性 TNF- α)由 233 个氨基酸组成, 包括 76 个氨基酸残基所组成的信号肽, 而成熟的 TNF- α (又称分泌型 TNF- α)是由肿瘤坏死

因子转化酶切除信号肽, 形成具有 157 个氨基酸残基的结构, 其相对分子量为 1.7×10^4 。TNF- α 以三聚体的形式发挥作用, 其三聚体是由 3 个相同的单体亚单位组成, 属于 II 型膜蛋白, 附着于三聚体上的亚基通过与 TNF- α 不同受体结合而进行信号传导并发挥效应。研究^[3]发现, 大约 20% 的癌症与慢性感染有关。TNF- α 作为参与全身炎症反应的细胞信号蛋白, 也是一种多效性的细胞因子, 已经被确定为炎症反应的关键调节因子^[4]。本文将 TNF- α 相关信号通路和 TNF- α 在恶性肿瘤中的双重作用及其在肿瘤治疗方面的应用现状综述如下, 旨在为临床开发 TNF- α 相关抗

收稿日期: 2022-11-09

基金项目: 安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a012); 安徽高校自然科学研究项目(KJ2020A0564);

蚌埠医学院自然科学重点项目(2021byzd197)

通信作者: 周少波, E-mail: zhoushaobodocor@sina.com

癌药物提供新思路。

1 TNF- α 与其受体

TNF- α 通过 2 种不同的受体转导信号,这 2 种受体分别为肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1, 也称 TNF p55/p60, 60 kDa, 在所有类型细胞上表达) 和肿瘤坏死因子受体 2 (TNFR2, 也称 TNF p75/p80, 80 kDa, 仅在免疫细胞和内皮细胞上表达)。TNF- α 对 TNFR2 的亲合力是对 TNFR1 的 5 倍,但 TNFR-1 启动了 TNF- α 的大部分生物活性。TNFR1 具有保守的死亡结构域,而 TNFR2 缺乏死亡结构域,不能诱导细胞程序性死亡。TNFR1 的主要作用是促进炎症和组织退化及细胞凋亡,此外 TNFR1 还是一种双重作用受体,具有转导细胞存活信号的能力,因此被广泛研究,而 TNFR2 负责调节局部稳态效应,如细胞存活和组织再生等^[5]。TNFR2 通过肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF) 结构域招募 TRAF2,触发复合物 I 的形成和下游核因子- κ B (NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、蛋白激酶 B (Akt) 的激活^[6]。因此,选择性阻断 TNFR2 的同时保留负责细胞凋亡的 TNFR1 信号完整,实际上很有可能成为治疗恶性肿瘤的最佳策略之一。

2 TNF- α 相关信号通路

2.1 TNF- α 与 NF- κ B 信号通路的关系

NF- κ B 信号通路是 TNF- α 诱导炎症反应的关键通路之一^[7], TNF- α 既能刺激 NF- κ B P65 的磷酸化并协助其转移到细胞核,又能激活许多靶基因而形成 TNF- α 促炎反应的正向循环。TNF- α 通过刺激 TNFR1 招募 TRAF2 和 I κ B 激酶,触发 TNF- α /NF- κ B 反应,形成 TNFR1 复合物。为了防止胞内区 TNFR1 在无 TNF- α 的条件下发生自聚反应而引起通路激活, TNFR1 未与 TNF- α 结合前,先与死亡结构域沉默蛋白 (SODD) 结合。当 TNF- α 三聚体与 TNFR1 的胞外区结合后,胞内区 SODD 被释放,肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域蛋白 (TRADD) 结合 TNFR1 死亡结构形成 TNFR1/TRADD 复合体,随后招募 TRAF2、受体相互作用蛋白 (RIP) 到复合体上,形成 TNFR1 复合体激活下游信号通路。

2.2 TNF- α 与磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/Akt

信号通路的关系

TNF- α 是一种 PI3K/Akt 信号调节因子^[8]。

研究^[9]表明, TNF- α 显著增加了磷酸化 Akt 的表达。PI3K/Akt 是一种负责细胞生长、增殖和葡萄糖代谢等细胞过程的细胞内信号通路,是细胞生理和病理生理过程中的重要途径。PI3K 是一种异二聚体分子,由调节亚基和催化亚基组成,且根据催化亚基的差异具有异构体 α 、 β 、 γ 和 δ 。在脂质激酶 PI3K 作用下,磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 (PIP2) 磷酸化为磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸 (PIP3), 进而磷酸化 Akt, 引起细胞功能级联反应。研究^[10]已证明, PI3K/Akt 通路的激活与许多癌症的发生和转移有关。PI3K/Akt 磷酸化下游靶点 NF- κ B, 与 NF- κ B 抑制蛋白 (I κ B) 形成复合物时,保留在细胞质中,当 TNF- α 增加磷酸化 Akt 的表达, Akt 使 I κ B 磷酸化并降解,然后释放 NF- κ B 进入细胞核,调节其靶基因转录进而增强肿瘤细胞对凋亡的抗性,并调节肿瘤血管生成和侵袭性^[11]。

2.3 TNF- α 与 MAPK 信号通路的关系

目前已知的 MAPK 家族成员有 14 个,共 4 条信号通路,包括细胞外信号调节激酶 (ERK)、p38 MAPK、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 和 ERK5/大丝裂原活化蛋白激酶 1 (BMK1),前 3 条信号通路对调控炎症因子有一定作用。TNF- α 通过 ERK 信号通路促进细胞生长^[12], 而 ERK 是 MAPK 家族中重要的信号转导分子。MAPK 信号转导通路在细胞内负责调节增殖、分化、转化及凋亡等关键功能,大多数癌症的发生由该信号通路的功能障碍或突变引起^[13]。

2.4 TNF- α 与胱天蛋白酶 (Caspase) 信号通路的关系

Caspase 与真核细胞的凋亡密切相关,其功能涉及细胞的生长、分化与凋亡。Caspase 活化是诱导细胞凋亡的一个重要环节, TNF- α 及其受体通过激活诱导凋亡的 Caspase 家族信号通路,激活启动子 Caspase-8, Caspase-8 被活化后通过级联扩增反应直接激活下游的 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7, 进而发挥促进肿瘤细胞凋亡的作用^[14]。

3 TNF- α 在恶性肿瘤中的作用

3.1 肺癌

目前,肺癌仍然是全球癌症相关死亡的主要原因之一。肺癌包括 2 种关键类型,即小细胞肺癌 (SCLC) 和占比 80% ~ 85% 的非小细胞肺癌 (NSCLC)^[15]。TNF- α 水平与肺癌的发生、发展及

治疗有关^[16],晚期肺癌患者最为突出的临床表现是疼痛,且其疼痛程度与血清 TNF- α 水平呈正相关。检测肺癌患者血清 TNF- α 水平可辅助评估其疼痛程度及临床预后,NSCLC 患者化疗后血清 TNF- α 水平显著下降,复发后血清 TNF- α 水平再度升高,患者血清 TNF- α 水平与肺癌病情活动度呈正相关,且血清 TNF- α 水平升高早于临床症状的出现,故血清 TNF- α 动态检测水平可作为评估 NSCLC 复发的早期诊断指标之一。TNF- α 广泛参与肺肿瘤的进展过程,其受体在 NSCLC 中广泛表达,免疫疗法对约 20% 的 NSCLC 患者有效^[17]。然而,具有表皮生长因子受体(EGFR)激活突变的 NSCLC 对免疫疗法表现为耐药,使用程序性死亡受体 1 阻断剂(PD-1 单抗)或细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抗体(CTLA-4 单抗)或两者组合的免疫疗法会产生毒副作用,该毒性可能涉及 TNF- α 产生的炎症反应和免疫相关不良事件,通常使用糖皮质激素和抗 TNF- α 治疗。此外,瘤内注射 TNF- α 联合化疗可改善晚期 NSCLC 的化疗疗效,且不良反应小。然而 TNF- α 对 SCLC 细胞的影响与 NSCLC 截然不同,体外实验^[18]表明 TNF- α 能够显著增强 SCLC 细胞集落形成能力、迁移能力和侵袭能力。

3.2 乳腺癌

中国女性的乳腺癌发病率和病死率在世界范围内居较低水平,但均呈逐年上升趋势,且因中国人口基数大,乳腺癌发病人数及死亡人数均位居世界首位^[19]。TNF- α 与乳腺肿瘤细胞增殖、恶性程度升高、转移发生率增高以及患者总体预后不良相关^[20]。雌激素受体(ER)表达阳性的乳腺癌组织中芳香化酶 mRNA 表达水平相较于正常乳腺组织中升高。研究^[21]表明, TNF- α 通过 fos 原癌基因蛋白(c-fos)和 Jun 原癌基因蛋白(c-jun)与外显子 1.4 上的活化蛋白-1(AP-1)元件以及糖皮质激素受体结合,诱导芳香化酶基因表达。在体外, TNF- α 对人乳腺癌细胞系增殖的作用是由 TNFR1 介导的,其激活 JNK 和 PI3K/Akt,刺激 NF- κ B。TNF- α 还可以通过 TNFR1 和 TNFR2 介导的 p42/p44 MAPK 通路刺激癌细胞增殖,从而建立乳腺癌增殖的另一种途径^[22]。三阴性乳腺癌(TNBC)的特征是不表达临床显著水平的 ER、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2(HER2), TNF- α 通过 PI3K/Akt 和 p42/p44 MAPK 途径激活 AP-1,并引发 TNBC 细胞系中上

皮间充质转化(EMT)调节因子 E 盒结合锌指蛋白 2(ZEB2)的表达。TNF- α 是 HER2 阳性乳腺癌对曲妥珠单抗产生耐药的重要因素。当使用 INB03(一种检查点抑制剂,可产生免疫抑制屏障,防止患者的免疫系统攻击癌症)联合曲妥珠单抗阻断可溶性 TNF- α (sTNF- α)时,对曲妥珠单抗产生耐药性的 HER2 阳性肿瘤发生敏化,抑制跨膜型 TNF- α (tmTNF- α)表达可提升体内和体外乳腺癌细胞对多西他赛的敏感性。另一研究^[23]发现, TNF- α 是能够预测接受曲妥珠单抗辅助治疗患者生存率的独立生物标志物, TNF- α 过度表达可使曲妥珠单抗敏感肿瘤转变为耐药肿瘤,其机制是 TNF- α 能够通过 NF- κ B 信号通路上调黏蛋白 4(MUC4)的表达,而 MUC4 可屏蔽 HER2 分子上的曲妥珠单抗结合表位,削弱曲妥珠单抗抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC 效应)。

3.3 肝癌

炎症反应是肝癌发生与发展中不容忽视的重要原因之一,而 TNF- α 在长期慢性炎症促使肝细胞癌变的历程中发挥重要作用,可同时激活 NF- κ B 和 JNK 信号通路^[24-25]。TNF- α 是肝脏稳态的主要调节因子之一,主要来自肝脏内的 Kupffer 细胞和巨噬细胞^[26],其既介导肝细胞增殖,也控制肝细胞凋亡和坏死^[27-28]。肝脏内 Kupffer 细胞和巨噬细胞分泌 TNF- α 结合 TNFR1 或 TNFR2,但主要信号转导通过 TNFR1 实现。动物实验^[29]显示, TNFR1 失活可降低肝肿瘤的发生率。研究^[30]发现, TNF- α 和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平显著升高出现在影像学确诊病情复发之前,故 TNF- α 和 hs-CRP 联合检测对术后肿瘤复发具有较高的预测价值。在肝癌治疗方面,高表达 TNF- α 的肝癌细胞中,索拉非尼逆转 EMT 的效力有限,而乌司他丁联合索拉非尼在体内外对 TNF- α 高表达的肝癌细胞更具抗肿瘤作用,其作用机制可能通过抑制 TNF- α /NF- κ B/EMT 信号通路实现^[31]。

3.4 胃癌

胃癌早期症状不明显,而胃癌的发生和发展与幽门螺杆菌(Hp)密切相关。Hp 能够分泌 TNF- α 诱导蛋白(Tipa)作为肿瘤启动子, Tipa 通过与受体、细胞表面核仁蛋白结合,诱导促炎细胞因子和 EMT,从而促进胃癌进展^[32]。研究^[33]发现,胃癌患者 Hp 感染可引起血清白细胞介素(IL)-32、IL-1 β 、TNF- α 水平升高,然后通过联合

作用促进胃癌发生与进展,而腹腔镜胃癌根治术患者术后血清 TNF- α 、IL-1 β 水平可显著降低。还有研究^[34]显示,淋巴结转移患者经治疗后, TNF- α 水平明显降低。胃癌的发生与 TNF- α 水平密切相关,在 Hp 感染的慢性胃炎进展至癌前病变再到胃癌的过程中, TNF- α 表达水平越高,胃黏膜病变程度越重, TNF- α 异常表达可能是 Hp 促进胃癌发生与发展的作用机制之一^[32], 这为临床治疗 Hp 感染预防胃癌提供了理论基础。正五聚蛋白 3 (PTX3) 又称肿瘤坏死因子刺激基因 14 (TSG-14), 其作为一种模式识别受体参与炎症反应以及病原体鉴定相关功能, TNF- α 可通过下调 PTX3 促进胃癌侵袭与转移^[35]。在胃癌的药物治疗方面,将 TNF- α 与具有肿瘤定位功能的小分子肽或小 RNA 连接在一起,既能发挥联合抗癌作用,又能避免全身应用所致机体伤害^[36]。TNF- α 也可联合其他药物使用,胃癌相关抗原单克隆抗体 MG7 与单链可变片段 scFv 及超抗原经典模型金黄色葡萄球菌肠毒素 B 重组连接构建的新型融合蛋白(新型重组融合蛋白 MG7-cFv/SEB)能够特异地识别胃癌细胞,与 TNF- α 联用对肿瘤生长的抑制效果明显^[37]。

3.5 结直肠癌(CRC)

CRC 是临床常见的癌症类型,发病率和致死率均较高^[38]。MAPK 激活的蛋白激酶 2 (MK2) 目前已被确定为 CRC 炎症的主要介质, MK2 是 p38 下游的一种激酶,被 p38 磷酸化, p38-MK2 复合物被转运至细胞核,细胞核中 MK2 可诱导产生 TNF- α ^[39-40]。体外研究^[41]显示, TNF- α 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进结肠癌细胞增殖,从而促进结肠癌的发展。TNF- α /NF- κ B 通路已被证实是 EMT 过程中的经典调节通路, EMT 过程中 TNF- α 通过促进 CRC 细胞侵袭导致 CRC 患者预后不良^[42]。在 CRC 治疗方面,新型血管靶向肽 t-复合多肽 1 (TCP-1) 结合 TNF- α 靶向递送,可使局部浓缩的 TNF- α 最大限度地发挥抗肿瘤活性,并将毒副作用降至最低^[43]。

3.6 恶性胸腹腔积液

恶性胸腹腔积液是晚期肺癌、乳腺癌、肝癌、胃癌等恶性肿瘤的常见并发症,其出现可提示患者处于疾病晚期且预后较差^[44]。早期研究将 TNF- α 应用于恶性胸腹腔积液治疗中,但因不良反应大而应用受限,基于新技术研制的重组改构肿瘤坏死因子- α (rmhTNF) 既保留了生物学活性,

又减轻了不良反应。国产 rmhTNF 的抗肿瘤活性比野生型 TNF- α 提高 10 倍,毒副作用则降低 5 倍。TNF- α 治疗恶性胸腹腔积液的机制主要包括: TNF- α 破坏肿瘤新生血管内皮细胞上的 $\alpha_v\beta_3$ 整合素,使其不能附着于基底膜上,导致肿瘤细胞大量凋亡; TNF- α 下调血管内皮生长因子受体-1 (FLT-1)、血管内皮生长因子受体-2 (FLK-1) 并且降低 FLT-1 的 mRNA 转录水平,间接抑制肿瘤新生血管的生成^[45]; TNF- α 能够减少血管渗漏而抑制胸水产生; TNF- α 还可以促进胸膜间皮细胞摄取脯氨酸,使胸膜胶原蛋白合成增加并修复性增厚,进而抑制胸水的产生^[46]。

4 小结与展望

综上所述, TNF- α 通过激活 NF- κ B、PI3K/Akt、MAPK、Caspase 等多种信号通路促进肿瘤细胞的生长、分化、侵袭、凋亡等生物学行为,所以抑制 TNF- α 诱导的癌信号途径和选择性调节肿瘤坏死因子信号转导可成为抗肿瘤策略。在 TNF- α 诱导下,各通路之间存在相互影响,进一步研究 TNF- α 涉及的信号通路,有助于寻找抗癌关键因子,后续研究还需更深入地探讨 TNF- α 在人类恶性肿瘤中发挥抗肿瘤与促肿瘤作用的关联,并确定哪些肿瘤能够受益于肿瘤坏死因子或其拮抗剂相关治疗。TNF- α 具有促进和抑制肿瘤的双重作用,而这取决于特定的细胞环境,外源性高水平 TNF- α 可诱导细胞凋亡而抑制肿瘤生长,内源性生理剂量的 TNF- α 则不具抗癌特性,可促进肿瘤生长。此外, TNF- α 还具有促进药物在肿瘤部位蓄积的作用,这也是其能够提升化疗效果的原因。

TNF- α 有望成为肿瘤辅助诊断、治疗和预后评估的分子标志物之一,但将 TNF- α 及其受体作为预后监测指标应用于临床仍需更多的研究加以佐证。在胃肿瘤、结直肠肿瘤中, TNF- α 可以诱导杀伤肿瘤细胞,使用特殊药物载体将 TNF- α 运输至肿瘤部位既可以诱导肿瘤细胞凋亡,又可以避免全身用药所引起的不良反应;另一方面,鉴于野生型 TNF- α 的毒性作用较大而被开发出的 rmhTNF 对晚期恶性肿瘤并发的恶性胸腹腔积液具有确切疗效,且安全性高,毒副反应小。针对 TNF- α 靶向药物、TNF- α 基因治疗、rmhTNF 及 TNF- α 拮抗药物研发等领域的进一步研究,有望为肿瘤患者带来新曙光。

参考文献

- [1] ATRETKHANY K S N, GOGOLEVA V S, DRUTSKAYA M S, *et al.* Distinct modes of TNF signaling through its two receptors in health and disease[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(6): 893–905.
- [2] BALKWILL F. Tumour necrosis factor and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(5): 361–371.
- [3] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, *et al.* Inflammation and cancer[J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3): 121–126.
- [4] CIEBIERA M, WŁODARCZYK M, ZGLICZYNSKA M, *et al.* The role of tumor necrosis factor α in the biology of uterine fibroids and the related symptoms[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3869.
- [5] PROBERT L. TNF and its receptors in the CNS: the essential, the desirable and the deleterious effects[J]. *Neuroscience*, 2015, 302: 2–22.
- [6] KALLIOLIAS G D, IVASHKIV L B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 49–62.
- [7] QU R Z, CHEN X M, HU J, *et al.* Ghrelin protects against contact dermatitis and psoriasiform skin inflammation by antagonizing TNF- α /NF- κ B signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1348.
- [8] BAKR A G, EL-BAHRAWY A H, TAHA H H, *et al.* Diosmin enhances the anti-angiogenic activity of sildenafil and pentoxifylline against hepatopulmonary syndrome via regulation of TNF- α /VEGF, IGF-1/PI3K/AKT, and FGF-1/ANG-2 signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 873: 173008.
- [9] LI P, GAN Y B, XU Y, *et al.* The inflammatory cytokine TNF- α promotes the premature senescence of rat nucleus pulposus cells via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42938.
- [10] GARCIA-ECHEVERRIA C, SELLERS W R. Drug discovery approaches targeting the PI3K/Akt pathway in cancer[J]. *Oncogene*, 2008, 27(41): 5511–5526.
- [11] BOYE K, GROTTORØD L, AASHEIM H C, *et al.* Activation of NF- κ B by extracellular S100A4: analysis of signal transduction mechanisms and identification of target genes[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(6): 1301–1310.
- [12] 王丽, 王毅楠, 吴英良, 等. 在无血清条件下 TNF α 通过 Pkn1 和 MAPK-Erk 通路对 FBJ 细胞生长的调控作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(2): 145–151.
- [13] PARK H B, BAEK K H. E3 ligases and deubiquitinating enzymes regulating the MAPK signaling pathway in cancers[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(3): 188736.
- [14] 高世勇, 李丹. 肿瘤坏死因子与癌症相关研究进展[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(9): 1209–1213.
- [15] BENOOT T, PICCIONI E, DE RIDDER K, *et al.* TNF α and immune checkpoint inhibition: friend or foe for lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8691.
- [16] LIU Y M, GAO Y, LIN T. Expression of interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in non-small cell lung cancer and its relationship with the occurrence and prognosis of cancer pain[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12759–12766.
- [17] YEHIA R, SCHAALAN M, ABDALLAH D M, *et al.* Impact of TNF- α gene polymorphisms on pancreatic and non-small cell lung cancer-induced cachexia in adult egyptian patients: a focus on pathogenic trajectories[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 783231.
- [18] LIN A Q, ZHANG H M, MENG H, *et al.* TNF- α pathway alternation predicts survival of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 667875.
- [19] 张雪, 董晓平, 管雅喆, 等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 87–92.
- [20] MERCOLIANO M F, BRUNI S, ELIZALDE P V, *et al.* Tumor necrosis factor alpha blockade: an opportunity to tackle breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 584.
- [21] ZHAO Y, NICHOLS J E, VALDEZ R, *et al.* Tumor necrosis factor- α stimulates aromatase gene expression in human adipose stromal cells through use of an activating protein-1 binding site upstream of promoter 1. 4[J]. *Mol Endocrinol*, 1996, 10(11): 1350–1357.
- [22] RIVAS M A, CARNEVALE R P, PROIETTI C J, *et al.* TNF α acting on TNFR1 promotes breast cancer growth via p42/P44 MAPK, JNK, Akt and NF- κ B-dependent pathways[J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(3): 509–529.
- [23] NAGY P, FRIEDLÄNDER E, TANNER M, *et al.* Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(2): 473–482.
- [24] TANIGUCHI K, KARIN M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5): 309–324.
- [25] RINGELHAN M, PFISTER D, OCONNOR T, *et al.* The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(3): 222–232.
- [26] MICHEAU O, TSCHOPP J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes[J]. *Cell*, 2003, 114(2): 181–190.
- [27] EHLKEN H, KRISHNA-SUBRAMANIAN S, OCHOA-CALLEJERO L, *et al.* Death receptor-independent FADD signalling triggers hepatitis and hepatocellular carcinoma in mice with liver parenchymal cell-specific NEMO knockout[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(11): 1721–1732.
- [28] VAN T M, POLYKRATIS A, STRAUB B K, *et al.* Kinase-independent functions of RIPK1 regulate hepatocyte survival and liver carcinogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2662–2677.
- [29] KNIGHT B, YEOH G C, HUSK K L, *et al.* Impaired pre-neoplastic changes and liver tumor formation in tumor necrosis factor receptor type 1 knockout mice[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(12): 1809–1818.
- [30] TIEGS G, HORST A K. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(4): 445–459.
- [31] TAN W L, LUO X, LI W D, *et al.* TNF- α is a potential therapeutic target to overcome sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 446–456.

- [32] SUGANUMA M, WATANABE T, SUEOKA E, *et al.* Role of TNF- α -inducing protein secreted by *Helicobacter pylori* as a tumor promoter in gastric cancer and emerging preventive strategies[J]. *Toxins*, 2021, 13(3): 181.
- [33] ZHAO Y, WANG J W, TANAKA T, *et al.* Association between TNF- α and IL-1 β genotypes vs *Helicobacter pylori* infection in Indonesia[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(46): 8758–8763.
- [34] 许清, 周彬. 调强放疗在晚期胃癌根治术后淋巴结转移患者中的临床效果及对炎症因子、免疫功能的影响研究[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(6): 756–759.
- [35] CUI X Y, ZHANG H, CAO A N, *et al.* Cytokine TNF- α promotes invasion and metastasis of gastric cancer by down-regulating Pentraxin3[J]. *J Cancer*, 2020, 11(7): 1800–1807.
- [36] HU H, YIN J, WANG M, *et al.* GX1 targeting delivery of rhmTNF α evaluated using multimodality imaging[J]. *Int J Pharm*, 2014, 461(1/2): 181–191.
- [37] LU X M, CHENG C, WANG G B, *et al.* Synergistic enhancement of cancer therapy using a combination of fusion protein MG7-scFv/SEB and tumor necrosis factor alpha[J]. *Protein Pept Lett*, 2013, 20(4): 467–472.
- [38] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7–33.
- [39] TIETZ A B, MALO A, DIEBOLD J, *et al.* Gene deletion of MK2 inhibits TNF-alpha and IL-6 and protects against cerulein-induced pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(6): G1298–G1306.
- [40] TIEDJE C, RONKINA N, TEHRANI M, *et al.* The p38/MK2-driven exchange between tristetraprolin and HuR regulates AU-rich element-dependent translation[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(9): e1002977.
- [41] 余钧辉, 孙学军, 郑见宝, 等. TNF- α 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进结肠癌细胞的增殖[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2018, 39(4): 504–508.
- [42] LI H, ZHONG A J, LI S, *et al.* The integrated pathway of TGF β /Snail with TNF- α /NF- κ B may facilitate the tumor-stroma interaction in the EMT process and colorectal cancer prognosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4915.
- [43] SHEN J, LI Z J, LI L F, *et al.* Vascular-targeted TNF- α and IFN- γ inhibits orthotopic colorectal tumor growth[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 187.
- [44] LI K, SHI M L, QIN S K. Current status and study progress of recombinant human endostatin in cancer treatment[J]. *Oncol Ther*, 2018, 6(1): 21–43.
- [45] TUNG Y T, HUANG P W, CHOU Y C, *et al.* Lung tumorigenesis induced by human vascular endothelial growth factor (hVEGF)-A165 overexpression in transgenic mice and amelioration of tumor formation by miR-16[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(12): 10222–10238.
- [46] 秦叔逵, 马军, 李进, 等. 重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸、腹腔积液的临床应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(1): 67–72.

(本文编辑: 陆文娟)

(上接第 137 面)

- [40] OH J, KIM S W, KWON S S, *et al.* Correlation of fundus autofluorescence gray values with vision and micropertimetry in resolved central serous chorioretinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(1): 179–184.
- [41] PRYDS A, SANDER B, LARSEN M. Characterization of subretinal fluid leakage in central serous chorioretinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(11): 5853–5857.
- [42] DARUICH A, MATET A, MARCHIONNO L, *et al.* ACUTE CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: factors influencing episode duration[J]. *Retina*, 2017, 37(10): 1905–1915.
- [43] MATET A, DARUICH A, ZOLA M, *et al.* Risk factors for recurrences of central serous chorioretinopathy[J]. *Retina*, 2018, 38(7): 1403–1414.
- [44] VAN RIJSSEN T J, VAN DIJK E H C, DIJKMAN G, *et al.* Clinical characteristics of chronic central serous chorioretinopathy patients with insufficient response to reduced-settings photodynamic therapy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(8): 1395–1402.
- [45] OZKAYA A, GARIP R, ALKIN Z, *et al.* The comparison of multimodal imaging findings of central serous chorioretinopathy patients in regard to the early anatomically treatment response to half-fluence photodynamic therapy: a retrospective case-control study[J]. *Int J Retina Vitreous*, 2017, 3: 20.
- [46] BAHADIR AKKOC S, KAZIM EROL M, SUREN E. Macular microvascular changes in resolved central serous chorioretinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2021, 44(5): 693–702.
- [47] DURSUN M E, ERDEM S, KARAHAN M, *et al.* Evaluation of parafoveal vascular density using optical coherence tomography angiography in patients with central serous chorioretinopathy[J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37(2): 1147–1154.
- [48] XU F B, ZHOU L J, LAI K B, *et al.* Quantitative evaluation of retinal vessel density in central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy[J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(6): 855–864.
- [49] CENNAMO G, MONTORIO D, COMUNE C, *et al.* Study of vessel density by optical coherence tomography angiography in patients with central serous chorioretinopathy after low-fluence photodynamic therapy[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 30: 101742.
- [50] FERNÁNDEZ-VIGO J I, MORENO-MORILLO F J, ORTEGA-HORTAS M, *et al.* Early changes in choriocapillaris flow voids as an efficacy biomarker of photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 38: 102862.
- [51] SACCONI R, BALDIN G, CARNEVALI A, *et al.* Response of central serous chorioretinopathy evaluated by multimodal retinal imaging[J]. *Eye: Lond*, 2018, 32(4): 734–742.

(本文编辑: 周冬梅)