

# Correlation between Erythropoietin and Tumor Necrosis Factor Alpha in Children with Malignant Tumor Anemia

Junnan Hao<sup>1</sup>, Wufeng Xu<sup>1</sup>, Min Wei<sup>1</sup>, Lingzhen Wang<sup>1</sup>, Qianwen Xu<sup>2</sup>, Lirong Sun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Qingdao Branch of Qilu Hospital, Qingdao Shandong

Email: 2635094698@qq.com, \*sunlr@vip.sina.com

Received: Apr. 1<sup>st</sup>, 2020; accepted: Apr. 15<sup>th</sup>, 2020; published: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2020

## Abstract

**Objective:** This article aims to investigate the levels of erythropoietin (EPO) and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  in children with tumor-associated anemia (CRA), and to investigate the relationship between them and their correlation with hemoglobin (Hb) levels. **Method:** Patients (n = 108) with CRA or non-neoplastic hematological anemia and healthy control are selected. The chemiluminescence method was used to detect the serum level of EPO and TNF- $\alpha$ . The correlation between EPO and Hb, TNF- $\alpha$  and Hb, EPO and TNF- $\alpha$  is analyzed. **Results:** The levels of serum EPO and TNF- $\alpha$  in children with CRA were significantly higher than those in patients with non-anemia and healthy control ( $p < 0.05$ ). But there was no significant difference compared with non-neoplastic hematological children ( $p > 0.05$ ). Furthermore, the expected inverse linear relation between serum EPO and Hb levels was found in CRA, and so did the relation between serum TNF- $\alpha$  and Hb levels ( $r = -0.41, -0.48, p < 0.05$ ). But there was no correlation between TNF- $\alpha$  and EPO or O/P ( $r = -0.16, -0.24, p > 0.05$ ). **Conclusion:** The feedback hyperplasia of endogenous EPO to anemia in children's CRA is sufficient. TNF- $\alpha$  is involved in CRA as a negative regulator, but its mechanism of causing anemia is not related to the inhibition of EPO production.

## Keywords

Tumor-Associated Anemia, Erythropoietin, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Children

# 肿瘤相关性贫血儿童促红细胞生成素和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 相关性研究

郝俊楠<sup>1</sup>, 徐武凤<sup>1</sup>, 魏敏<sup>1</sup>, 王玲珍<sup>1</sup>, 许倩文<sup>2</sup>, 孙立荣<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院血液儿科, 山东 青岛

\*通讯作者。

<sup>2</sup>齐鲁医院青岛分院儿科, 山东 青岛  
Email: 2635094698@qq.com, \*sunlr@vip.sina.com

收稿日期: 2020年4月1日; 录用日期: 2020年4月15日; 发布日期: 2020年4月22日

## 摘要

**目的:** 本文旨在检测肿瘤相关性贫血(Cancer-Related Anemia, CRA)儿童促红细胞生成素(EPO)和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 水平, 以探讨两者及分别与血红蛋白(Hemoglobin, Hb)水平的相关性。**方法:** 对恶性肿瘤(包括肿瘤贫血42例和肿瘤非贫血33例)及非肿瘤性贫血18例、健康查体儿童15组例采用化学发光法测定血清中EPO、TNF- $\alpha$ 水平, 分析EPO与Hb、TNF- $\alpha$ 与Hb及EPO与TNF- $\alpha$ 的相关性。**结果:** 肿瘤性贫血患儿血清EPO、TNF- $\alpha$ 水平明显高于肿瘤非贫血及健康患儿( $p < 0.05$ ), 肿瘤性贫血患儿血清EPO与非肿瘤性贫血比较差异无统计学意义( $p > 0.05$ ); 肿瘤性贫血组患儿血清EPO、TNF- $\alpha$ 与Hb均呈负相关关系( $r = -0.41$ 、 $-0.48$ ,  $p$ 均 $< 0.05$ ), TNF- $\alpha$ 与EPO及O/P相关性均无统计学意义( $r = -0.16$ 、 $-0.24$ ,  $p$ 均 $> 0.05$ )。**结论:** 儿童CRA中内源性EPO对贫血的反馈性增生是充分的, TNF- $\alpha$ 作为负向调控因子参与CRA, 但其引起贫血的机制与抑制EPO产生无关。

## 关键词

肿瘤相关性贫血, 促红细胞生成素, 肿瘤坏死因子肿瘤 $\alpha$ , 儿童

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

不论肿瘤患者有无接受治疗, 贫血都是常见的, 被命名为肿瘤相关性贫血(CRA)。目前最大的调查研究之一, 欧洲癌症贫血调查(ECAS) [1]中发现, 15,367 名接受化疗的患者中有 39%在随后 6 个月被发现贫血(Hb  $< 10.0$  g/dL)。CRA 的发病机理很复杂, 通常很难识别, 在大多数情况下是多因素的, 并且与非 CRA 患者相比, 有 CRA 病史的患者有可能会更加严重程度的贫血[2]。

CRA 患者中有一部分没有明确病因, 这种情况下的贫血多归为慢性病贫血(ACD) [3]。潜在机制目前尚未完全清楚, 但认为涉及肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白介素(IL)-1 等炎性细胞因子[4]。这些细胞因子可能抑制内源性 EPO 生成, 损害造血过程中铁利用并减少红细胞前体的增殖[5]。这种慢性炎症状态还会引起机体营养和代谢的变化, 如体重减轻、低白蛋白血症、活性氧(ROS)增加等[6]。这些因素交互作用, 也使机体产生对 EPO 的抵抗。因此, 分析所有导致 CRA 的因素至关重要, 尤其在开始可能加剧贫血的任何治疗之前。

本研究旨在明确儿童 CRA 血清 EPO 水平变化, 有无 EPO 绝对或相对缺乏, 以及 EPO 与 TNF- $\alpha$  水平的相关性, 明确有无以 TNF- $\alpha$  为代表的炎症细胞因子的增高导致机体对 EPO 抵抗和钝化, 分析 CRA 的发病机制。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 对象

收集 2018 年 05 月至 2019 年 12 月青岛大学附属医院血液儿科收治患儿为研究对象。恶性肿瘤

组: 75 例, 原发疾病为急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、淋巴瘤、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤等, 均符合相关疾病诊断标准, 其中贫血组 42(男 26 女 16)例, 年龄 1~14 ( $7.2 \pm 4.8$ )岁; 未贫血组 33(男 17 女 16)例, 年龄 1~13 ( $5.3 \pm 2.7$ )岁; 非肿瘤性贫血组: 18(男 8 女 10)例, 年龄 1~15 ( $6.5 \pm 4.2$ )岁, 原发疾病为缺铁性贫血(IDA)、巨幼细胞性贫血等有非肿瘤性血液病; 健康对照组: 15(男 8 女 7)例, 年龄 1~10 ( $4.2 \pm 3.8$ )岁, 因健康查体于门诊就诊, 无贫血且既往无慢性疾病及血液病史。以上所有患儿肾功能都正常。贫血的定义: 6~59 个月:  $<11.0 \text{ g/dL}$ ; 5~11 岁:  $<11.5 \text{ g/dL}$ ; 12~16 岁:  $<12.0 \text{ g/dL}$  [7]。排除标准为: 1) 病例资料极度不完整者; 2) 伴有明显低氧血症; 3) 有溶血及急、慢性失血, 有贫血家族史; 4) 合并其他慢性炎症性疾病如支气管哮喘、类风湿关节炎、炎症性肠病等; 5) 目前有铁剂、维生素 B12 或叶酸治疗; 6) 2 周内有过化疗史, 3 月内有输血、ESAs 及铁剂治疗史, 近半年有手术史。分析 EPO 时采用的对照组: 非肿瘤性贫血组 18 例(研究表明 IDA 患者 EPO 的反应增生能力正常)、健康对照组 15 例; 分析 TNF- $\alpha$  时对照组: 健康对照组 15 例。本研究通过青岛大学附属医院医学伦理委员会批准。

## 2.2. 方法

### 2.2.1. 标本采集与处理

抽取晨醒后患儿外周静脉血 3~4 ml 放置于添加了分离胶 - 促凝剂的试管中混匀,  $4^{\circ}\text{C}$ , 3000 r/min 离心 5 min, 取上层血清置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱中冷冻保存。

### 2.2.2. 血清 EPO、TNF- $\alpha$ 检测

采用化学发光免疫分析法检测样本血清 EPO、TNF- $\alpha$  浓度, 试剂盒均购于德国 Siemens 公司。

### 2.2.3. 血清 EPO 分析

取血清 EPO 的对数  $\log_{10}\text{EPO}$  (lgEPO) 进行数值转换, 对 Hb 和 EPO 有相关性的组别进行 Hb 与 lgEPO 的简单线性回归分析, 得到回归方程 ( $\text{lgEPO} = \text{截距} + \text{斜率} \times \text{Hb}$ )。应用回归方程计算相应 Hb 水平下 lgEPO 预计值, 并计算实测 lgEPO/预计 lgEPO(简写: O/P)。贫血患者的 O/P  $< 0.80$  被视为 EPO 生成减弱 [8], 正常对照为  $1.01 \pm 0.11$  [9]。

### 2.2.4. 统计学分析

计量资料的统计描述采用均数  $\pm$  标准差进行表示。多组间比较先经方差分析后采用 SNK-q 检验, 不满足方差齐性假设是应用校正的 Welch 方差分析后采用 Games-Howell 检验。计量资料之间相关关系的研究采用 Pearson 相关分析。  $p < 0.05$  表示差异有统计学意义。应用 SPSS24.0 对数据进行统计分析。

## 3. 结果

### 3.1. 不同组别血清 EPO 水平变化

各组间血清 EPO 水平差异有统计学意义 ( $F = 13.25, p < 0.05$ )。肿瘤贫血组血清 EPO 水平 [ $341.73 \pm 314.00$ ] IU/L 明显高于肿瘤非贫血组 EPO 水平 [ $86.00 \pm 14.62$ ] IU/L 及健康对照组 EPO 水平 [ $32.78 \pm 45.12$ ] IU/L ( $p$  均  $< 0.05$ ), 但与非肿瘤贫血组 [ $235.26 \pm 312.23$ ] IU/L 比较差异无统计学意义。详见表 1。

### 3.2. 不同组别血清 EPO 水平与 Hb 的相关性分析

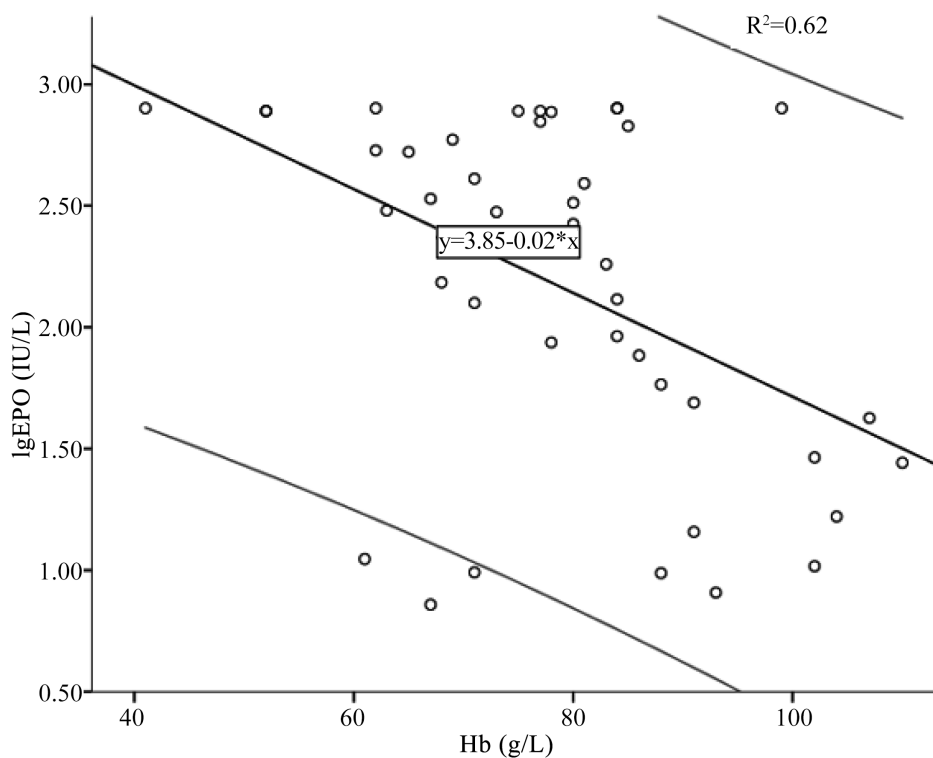
肿瘤贫血组血清 EPO 与 Hb 呈负相关关系 ( $r = -0.41, p < 0.01$ ); 肿瘤非贫血组 EPO 与 Hb 相关性无统计学意义 ( $r = -0.26, p > 0.05$ ); 非肿瘤贫血组 EPO 与 Hb 相关性无统计学意义 ( $r = -0.21, p > 0.05$ ); 健康对照组 EPO 与 Hb 相关性无统计学意义 ( $r = -0.14, p > 0.05$ )。

**Table 1.** Serum EPO and TNF- $\alpha$  levels in different groups ( $\bar{x} \pm s$ )**表 1.** 不同组别血清 EPO、TNF- $\alpha$  水平( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 例数 | 血红蛋白(g/L)          | EPO (mIU/mL)         | TNF- $\alpha$ (pg/ml) |
|----------|----|--------------------|----------------------|-----------------------|
| 肿瘤贫血组    | 42 | 77.83 $\pm$ 15.01* | 314.00 $\pm$ 341.73* | 11.64 $\pm$ 9.19*     |
| 肿瘤非贫血组   | 30 | 121.55 $\pm$ 9.31  | 86.00 $\pm$ 64.62    | 4.22 $\pm$ 2.52       |
| 非肿瘤贫血组   | 18 | 73.00 $\pm$ 20.95* | 235.26 $\pm$ 312.23* | -                     |
| 健康对照组    | 15 | 126.12 $\pm$ 5.67  | 32.78 $\pm$ 45.12    | 3.16 $\pm$ 0.75       |
| <i>F</i> |    | 34.22              | 13.25                | 9.16                  |
| <i>p</i> |    | 0.00               | 0.01                 | 0.01                  |

注：与健康对照组、肿瘤非贫血组比较，\* $p < 0.05$ 。

建立肿瘤品贫血组 lgEPO 与 Hb 的回归方程： $\lg EPO = 3.85 - 0.02Hb$  ( $R^2 = 0.62, p < 0.05$ ) (见图 1)，lgEPO O/P  $0.95 \pm 0.28$ ，有 19.05% (8/42) O/P  $< 0.8$ 。



**Figure 1.** lgEPO and Hb linear regression lines (black lines) in tumor anemia group and 90% forecast period (grey line) ( $R^2 = 0.62, p < 0.05$ )

**图 1.** 肿瘤贫血组 lgEPO 与 Hb 的线性回归线(黑色线)和 90% 预测期间(灰色线) ( $R^2 = 0.62, p < 0.05$ )

### 3.3. 不同组别血清 TNF- $\alpha$ 水平变化

各组间血清 TNF- $\alpha$  水平差异有统计学意义( $F = 9.16, p < 0.05$ )。肿瘤贫血组血清 TNF- $\alpha$  水平[(11.64  $\pm$  9.19) pg/mL]明显高于肿瘤非贫血组 TNF- $\alpha$  水平[(4.22  $\pm$  2.52) pg/mL]及健康对照组 TNF- $\alpha$  水平[(3.16  $\pm$  0.75) pg/mL] ( $p$  均 $<0.05$ ) (血清 TNF- $\alpha$  正常参考范围：0~8.10 pg/mL)。

### 3.4. 不同组别血清 TNF- $\alpha$ 水平与 Hb 的相关性分析

肿瘤贫血组血清 TNF- $\alpha$  与 Hb 呈负相关关系( $r = -0.48, p < 0.05$ ); 肿瘤非贫血组血清 TNF- $\alpha$  与 Hb 相关性无统计学意义( $r = -0.25, p > 0.05$ ); 健康对照组血清 TNF- $\alpha$  与 Hb 相关性无统计学意义( $r = -0.19, p > 0.05$ )。

### 3.5. 不同组别血清 TNF- $\alpha$ 水平与 EPO 的相关性分析

肿瘤贫血组血清 TNF- $\alpha$  与 EPO 及 O/P 相关性均无统计学意义( $r = -0.16, p > 0.05$ ;  $r = -0.24, p > 0.05$ ); 肿瘤非贫血组血清 TNF- $\alpha$  与 EPO 相关性均无统计学意义( $r = -0.23, p > 0.05$ ); 健康对照组血清 TNF- $\alpha$  与 EPO 相关性均无统计学意义( $r = -0.21, p > 0.05$ )。

## 4. 讨论

贫血, 其表现是外周血 RBC 数减少或 Hb 浓度降低, 是影响肿瘤患者预后的独立危险因素[10]。恶性肿瘤患儿贫血严重程度可能与多种变量相关联, 包括患儿的年龄、疾病的程度、性质和持续治疗的时间等。还有学者提出特定方面的营养缺乏、骨髓的肿瘤浸润及并发感染等因素也参与了贫血的发病过程[11]。这些因素对于贫血是单独还是协同发挥作用目前尚不清楚。

EPO 是一种调控红细胞生成的糖蛋白。据文献报道, 肾功能正常的贫血患者 EPO 合成机制尚完整, 血清 EPO 水平增高, 其贫血机制与 EPO 水平无关[12]。将单纯 IDA 患者做正常参照, 成人 CRA 患者的 EPO 水平相对于前者是低的, 说明 CRA 患者的 EPO 对贫血的反应是钝化的[13]。故在本研究中, 纳入包括 IDA 患者在内的其他非肿瘤性贫血病例。与 EPO 水平正常的健康对照组相比, CRA 患者和非肿瘤性贫血患者 EPO 均是明显升高的, 但两者比较无差异, 不存在 EPO 的钝化, 与 Corazza 等[14]的研究结果相似。但非肿瘤性贫血病例除 5 例 IDA 外, 还有其他类型的贫血, 其贫血对 EPO 的反应是否一致有待进一步研究。

有研究表明 ALL 贫血患儿血清 EPO 水平和 Hb 水平之间存在反比关系, 并且可以通过反馈方式调节 Hb 水平[15]。本研究中在肿瘤贫血组中发现了这种反比关系, 并对 EPO 和 Hb 进行线性回归分析得到 O/P, 超过 80% 的病例 O/P  $> 0.8$ , 再次证明患儿 EPO 对贫血反应无钝化[16]。本研究纳入对象均为肾功能正常者, 其中有原发部位在肾脏的肿瘤如肾母细胞瘤患者 5 例, 在贫血状态下有 4 例血清 EPO 水平是升高的, 另有 1 例为一侧肾切除术后, 其 EPO 无升高, O/P  $< 0.8$ , 其贫血原因不能简单的归为 EPO 生成的缺乏, 肾切除术可能与其发病相关。虽然 CRA 中 EPO 反馈性升高, 但贫血无纠正。慢性炎症及营养代谢障碍对红细胞生成的抑制作用, 可能与之有关。

ACD 又名炎症性贫血, 是由慢性感染、恶性肿瘤和自身免疫性疾病等因素引起, 缓解期贫血可能是 ACD 的一种表现形式[17]。这种炎症状态表现为 CRP 升高、体重减轻、低白蛋白血症和 EPO 抵抗性贫血, 并涉及免疫、营养和代谢多种发病机制[18]。炎症本身也可干扰营养状态, 继而使贫血加重。炎症细胞因子如 IL-1 和 TNF- $\alpha$  等, 既可以抑制红系祖细胞的增殖, 也钝化了血清 EPO 对 Hb 下降的正常反应, 参与贫血的发生[19]。TNF- $\alpha$  与炎症和肿瘤密切相关, 在多种肿瘤微环境中均有表达, 并被归类为肿瘤促进剂[20]。本研究发现 CRA 中 TNF- $\alpha$  与 Hb 两者呈负相关, 说明 TNF- $\alpha$  抑制了红细胞的生成。同时, TNF- $\alpha$  也可直接抑制 EPO 的生成[21]。但也有研究表明 EPO 可通过巨噬细胞诱导一氧化氮合成酶抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎性因子的形成[22]。但 Tsopra 等[23]在慢性淋巴细胞白血病中的证实, 贫血的发生独立于 EPO 生成和刺激, 可能是 TNF- $\alpha$  对红细胞生成早期红系发育的直接抑制作用导致。本研究对 CRA 中 EPO 及 O/P 与 TNF- $\alpha$  进行分析, 均未发现相关性, 与以上研究结果一致。



综上所述, 在儿童肿瘤贫血患儿中, EPO 和 TNF- $\alpha$  均参与贫血的发生。内源性 EPO 对贫血的反馈性增生是充分的, TNF- $\alpha$  作为负向调控因子参与贫血的机制与抑制 EPO 产生无关, 与成人研究结果相反 [24]。有必要进行更多研究了解儿童 CRA 中 EPO 和 TNF- $\alpha$  之间的分子调节机制, 更好地了解 CRA 的发病机制指导预防和治疗。

## 参考文献

- [1] Ludwig, H., Van Belle, S., Barrett-Lee, P., *et al.* (2004) The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A Large, Multinational, Prospective Survey Defining the Prevalence, Incidence, and Treatment of Anaemia in Cancer Patients. *European Journal of Cancer*, **40**, 2293-2306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019>
- [2] Rodgers, G.M., Becker, P.S., Blinder, M., *et al.* (2012) Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **10**, 628-653. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2012.0064>
- [3] Cullis, J. (2013) Anaemia of Chronic Disease. *Clinical Medicine*, **13**, 193-196. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-2-193>
- [4] Macciò, A. and Madeddu, C. (2012) Inflammation and Ovarian Cancer. *Cytokine*, **58**, 133-147. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.01.015>
- [5] Bode, J.G., Albrecht, U., Hussinger, D., *et al.* (2012) Hepatic Acute Phase Proteins—Regulation by IL-6- and IL-1-Type Cytokines Involving STAT3 and Its Crosstalk with NF- $\kappa$ B-Dependent Signaling. *European Journal of Cell Biology*, **91**, 496-505. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.09.008>
- [6] Kundu, J.K. and Surh, Y.J. (2012) Emerging Avenues Linking Inflammation and Cancer. *Free Radical Biology & Medicine*, **52**, 2013-2037. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.035>
- [7] 王卫国, 孙锬, 等. 儿科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 331-332.
- [8] Cazzola, M. (2003) Erythropoietin Therapy: Need for Rationality and Active Surveillance. *Haematologica*, **88**, 601-605.
- [9] Manfred, N., *et al.* (2016) Iron Deficiency or Anemia of Inflammation: Differential Diagnosis and Mechanisms of Anemia of Inflammation. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, **166**, 411-423. <https://doi.org/10.1007/s10354-016-0505-7>
- [10] Victor, P., Paitan, A., Cindy, L., *et al.* (2018) Anemia as a Prognostic Factor in Cancer Patients. *La Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, **35**, 250-258. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.352.3171>
- [11] Grotto, H.Z.W. (2008) Anaemia of Cancer: An Overview of Mechanisms Involved in Its Pathogenesis. *Medical Oncology*, **25**, 12-21. <https://doi.org/10.1007/s12032-007-9000-8>
- [12] Nayak-Rao, S. and McCormick, B. (2013) Erythropoietin Use in CKD Patients with Cancer: To Tread with Caution? *Journal of Nephrology*, **26**, 829-835. <https://doi.org/10.5301/jn.5000316>
- [13] Blindar, V., Zubrikhina, G., Davydova, T., *et al.* (2019) Development of Strategic Approaches to Modern Diagnosis of Anemic Syndrome in Patients with Breast Cancer. *Kliničeskaja Laboratornaja Diagnostika*, **64**, 210-215. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-210-215>
- [14] Corazza, F., Beguin, Y., Bergmann, P., *et al.* (1998) Anemia in Children with Cancer Is Associated with Decreased Erythropoietic Activity and Not with Inadequate Erythropoietin Production. *Blood*, **92**, 1793-1798. <https://doi.org/10.1182/blood.V92.5.1793>
- [15] Steele, M.G. and Narendran, A. (2012) Mechanisms of Defective Erythropoiesis and Anemia in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Annals of Hematology*, **91**, 1513-1518. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1475-5>
- [16] Tisi, M.C., Bozzoli, V., Giachelia, M., *et al.* (2014) Anemia in Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: The Role of Interleukin-6, Hepsidin and Erythropoietin. *Leukemia & Lymphoma*, **55**, 270-275. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.802314>
- [17] Demarmels Biasiutti, F. (2010) Anemia of Chronic Disorder: Pathogenesis, Clinical Presentation and Treatment. *Therapeutische Umschau Revue Thérapeutique*, **67**, 225-228. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000041>
- [18] Maccio, A., Madeddu, C., Gramignano, G., *et al.* (2015) The Role of Inflammation, Iron, and Nutritional Status in Cancer-Related Anemia: Results of a Large, Prospective, Observational Study. *Haematologica*, **100**, 124-132. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.112813>
- [19] Buck, I., Morceau, F., Grigorakaki, C., *et al.* (2009) Linking Anemia to Inflammation and Cancer: The Crucial Role of TNF $\alpha$ . *Biochemical Pharmacology*, **77**, 1572-1579. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.12.018>
- [20] Atrekhany, K.N., Gogoleva, V.S. and Drutskaya, M.S. (2020) Distinct Modes of TNF Signaling through Its Two Receptors in Health and Disease. *Journal of Leukocyte Biology*, 1-13. <https://doi.org/10.1002/JLB.2MR0120-510R>

- 
- [21] Ek, T., Mellander, L. and Abrahamsson, J. (2005) Interferon  $\gamma$  and Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  in Relation to Anaemia and Prognosis in Childhood Cancer. *Acta Paediatrica*, **94**, 435-437. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01914.x>
- [22] Nairz, M., Sonnweber, T., Schroll, A., *et al.* (2012) The Pleiotropic Effects of Erythropoietin in Infection and Inflammation. *Microbes & Infection*, **14**, 238-246. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.10.005>
- [23] Tsopra, O.A., Ziros, P.G., Lagadinou, E.D., *et al.* (2009) Disease-Related Anemia in Chronic Lymphocytic Leukemia Is Not Due to Intrinsic Defects of Erythroid Precursors: A Possible Pathogenetic Role for Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Acta Haematologica*, **121**, 187-195. <https://doi.org/10.1159/000220331>
- [24] 刘东芳, 张成侠, 冯志刚, 等. 铁调素、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等负调控因子对肿瘤性贫血患者红系增生的影响[J]. 医学临床研究, 2015(10): 1940-1942.