

膀胱癌患者外周血中 IL-17 和 IL-18 的表达及临床意义

兰 勇,雷 蕾,陈洪波[△](湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院泌尿外科 445000)

【摘要】 目的 探讨白细胞介素(IL)-17、IL-18 在膀胱癌患者血清中的水平及临床意义。**方法** 选择 82 例膀胱癌患者作为研究对象。82 例膀胱癌病理分级:G1 37 例,G2~G3 45 例;临床分期:Tis~T1 35 例;T2~T4 47 例。选择 64 例膀胱良性病变患者为疾病对照组。另选择健康者 56 例为健康对照组。统计受试者血清 IL-17、IL-18 水平,并对血清 IL-17、IL-18 水平与年龄、病程、膀胱癌病理分级、临床分期、体质指数(BMI)进行相关性分析。**结果** 膀胱癌组血清 IL-17、IL-18 水平高于疾病对照组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);疾病对照组和健康对照组血清 IL-17、IL-18 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。随着膀胱癌病理分级的升高,血清 IL-17、IL-18 水平呈上升趋势。随着膀胱癌临床分期的升高,血清 IL-17、IL-18 水平也呈上升趋势。血清 IL-17、IL-18 水平与膀胱癌病理分级、临床分期均呈正相关($P<0.05$);血清 IL-17 水平与血清 IL-18 水平呈正相关($r=0.328, P=0.022$)。**结论** IL-17、IL-18 在膀胱癌患者血清中呈现高表达,IL-17、IL-18 与膀胱癌发病、恶性程度及进展密切相关。

【关键词】 膀胱癌; IL-17; IL-18; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.07.028 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)07-0945-03

Expression of IL-17 and IL-18 in patients with bladder cancer and its clinical significance LAN Yong, LEI Lei, CHEN Hong-bo[△] (Department of Urology Surgery, Central Hospital, Tujia-Miao Autonomous Prefecture of Enshi, Hubei 445000, China)

【Abstract】 Objective To explore the serum IL-17, IL-18 levels and the clinical significance in patients with bladder cancer. **Methods** 82 patients with bladder cancer were selected as bladder cancer group, who were divided into G1 ($n=37$) and G2-G3 ($n=45$) according to bladder cancer pathology classification, and were divided into Tis-T1 ($n=35$) and T2-T4 ($n=47$) according to clinical stages. 64 cases patients with urinary bladder benign lesions were selected as disease control group. 56 cases of healthy people were selected as normal control group. The levels of serum IL-17 and IL-18 of all the subjects were counted, and the correlation between IL-17 and IL-18 serum levels with age, course of the disease, bladder cancer pathology classification, clinical stage and BMI were analyzed. **Results** The serum levels of IL-17 and IL-18 in bladder cancer group were significantly higher than those in disease control group and normal control group ($P<0.01$). There was no significant difference of serum levels of IL-17 and IL-18 between disease control group and normal control group ($P>0.05$). As the pathology classification and the clinical stage of bladder cancer rose, the serum levels of IL-17 and IL-18 increased. The serum levels of IL-17 and IL-18 were positively correlated with the pathology classification and the clinical stage of bladder cancer ($P<0.05$). The serum IL-17 level was also positively correlated with IL-18 level ($r=0.328, P=0.022$). **Conclusion** IL-17 and IL-18 show high expression in bladder cancer patients, and they closely relate to the incidence, malignancy degree and development of bladder cancer.

【Key words】 bladder cancer; IL-17; IL-18; correlation

膀胱癌为常见泌尿系统恶性肿瘤,近年来其发病率、病死率均呈上升趋势,严重危害患者健康,给患者家庭及社会带来沉重负担^[1]。因此,尽早诊治膀胱癌具有重要意义。白细胞介素家族(ILs)为重要的细胞因子,在炎症、免疫调节方面均起重要作用,其中白细胞介素(IL)-17、IL-18 为重要的促炎因子,在炎症反应过程中起重要作用^[2]。近期研究显示,血清 IL-17、IL-18 与胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤的发病相关^[3-5]。本研究通过检测膀胱癌患者血清中 IL-17、IL-18 水平,旨在探讨 IL-17、IL-18 在膀胱癌患者中的表达情况及两者在膀胱癌进展中的可能作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2013 年 12 月期间本院

收治的 82 例膀胱癌患者设为膀胱癌组,患者年龄在 35~65 岁,中位年龄 41 岁。82 例膀胱癌患者经本院病理科病理确诊为膀胱移行细胞癌,按世界卫生组织(WHO)病理分级^[1],G1 37 例,G2~G3 45 例;按 UICC-TNM 临床分期^[1],Tis~T1 35 例,T2~T4 47 例。选择同期本院收治的 64 例膀胱良性病变患者为疾病对照组,其中膀胱乳头状瘤 24 例、膀胱息肉 22 例、膀胱腺瘤 18 例。另选择同期在本院体检的健康者 56 例为健康对照组,年龄 37~63 岁。各组在年龄、性别、体质指数(BMI)等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究均获受试者知情并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准^[1] 纳入标准:年龄 35~65 岁;符合相

关疾病的诊断标准;无严重心血管疾病;患者知情同意。排除标准:近期急性感染者;脑血管意外者;肺结核者;有精神疾病史;自身免疫性疾病患者;糖尿病患者;其他系统恶性肿瘤患者;有酒精或药物滥用史;未完成随访者。

表 1 各组研究对象基本资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	病程 (月, $\bar{x}\pm s$)
膀胱癌组	82	42±7	33/49	21.79±3.18	16±2
疾病对照组	64	40±5	16/48	22.98±3.58	21±4
健康对照组	56	41±6	18/38	23.62±3.53	—
<i>F</i> / χ^2		1.289	0.418	0.569	—
<i>P</i>		0.228	0.745	0.693	—

注:—表示无数据。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 于清晨空腹状态下抽取受试者外周静脉血 5 mL, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清液 -80 ℃ 保存待测。

1.3.2 标本检测 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测所有受试者血清 IL-17、IL-18 水平, 试剂盒购于上海华大科技有限公司, 严格按照说明书操作^[1]。

1.4 统计指标 统计受试者血清 IL-17、IL-18 水平, 并对血清 IL-17、IL-18 水平与年龄、病程、膀胱癌病理分级、临床分期、BMI 进行相关性分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较执行 *t* 检验或方差分析, 组间两两比较采用 Newman-Keuls 法, 采用 Pearson 检验进行相关性分析, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者血清 IL-17、IL-18 水平比较 膀胱癌组血清 IL-17、IL-18 水平高于疾病对照组和健康对照组, 差异均有统计学差异 (*P*<0.01); 疾病对照组和健康对照组血清 IL-17、IL-18 水平比较差异无统计学意义 (*P*>0.05), 见表 2。

表 2 三组患者血清 IL-17、IL-18 水平 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17	IL-18
膀胱癌组	82	15.61±4.02	112.61±10.16
疾病对照组	64	9.58±3.98	43.82±7.63
健康对照组	56	9.49±3.91	38.29±6.71
<i>F</i>		10.098 2	8.978 1
<i>P</i>		0.000 3	0.000 2

2.2 膀胱癌不同病理分级患者血清 IL-17、IL-18 水平比较 比较膀胱癌不同病理分级之间血清 IL-17、IL-18 水平, 结果显示, 膀胱癌不同病理分级之间血清 IL-17、IL-18 水平存在明显差异 (*P*<0.01)。随着膀胱癌病理分级的升高, 血清 IL-17、IL-18 水平呈上升趋势, 且 3 组间两两比较差异均有统计学意义 (*P*<0.01), 见表 3。

2.3 不同临床分期膀胱癌患者血清 IL-17、IL-18 水平比较 比较不同临床分期膀胱癌患者之间血清 IL-17、IL-18 水平, 结果显示, 不同临床分期膀胱癌之间血清 IL-17、IL-18 水平存在

明显差异 (*P*<0.01)。随着膀胱癌临床分期的升高, 血清 IL-17、IL-18 水平呈上升趋势, 且三组间两两比较差异均有统计学意义 (*P*<0.01), 见表 4。

表 3 膀胱癌不同病理分级血清 IL-17、IL-18 水平比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17	IL-18
健康对照组	56	9.49±3.96	38.29±6.71
膀胱癌组			
G1	37	12.89±4.02	106.29±7.56
G2~G3	45	17.23±4.58	126.61±8.27
<i>F</i>		8.726 1	7.261 9
<i>P</i>		0.000 5	0.000 8

表 4 不同临床分期膀胱癌患者血清 IL-17、IL-18 水平比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17	IL-18
健康对照组	56	9.49±3.96	38.29±6.71
膀胱癌组			
Tis~T1	35	15.68±4.26	108.11±8.17
T2~T4	47	19.98±4.53	129.61±9.27
<i>F</i>		9.218 9	8.972 6
<i>P</i>		0.000 3	0.000 5

2.4 血清 IL-17、IL-18 与年龄、病程、膀胱癌病理分级、临床分期、BMI 的相关性 对血清 IL-17、IL-18 与年龄、病程、膀胱癌病理分级、临床分期、BMI 等因素进行相关性分析, 结果显示, 血清 IL-17、IL-18 水平与膀胱癌病理分级、临床分期均呈正相关 (*P*<0.05); 且血清 IL-17 水平与血清 IL-18 水平呈正相关 (*r*=0.328, *P*=0.022), 见表 5。

表 5 血清 IL-17、IL-18 与年龄、病程、膀胱癌病理分级、临床分期、BMI 的相关性

项目	血清 IL-17		血清 IL-18	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.282	0.076	0.158	0.072
病程	0.296	0.069	0.161	0.065
恶性程度	0.366	0.015	0.327	0.026
病理分级	0.432	0.012	0.598	0.016
临床分期	0.371	0.012	0.315	0.028
BMI	0.049	0.749	0.098	0.516

3 讨 论

膀胱癌发病机制复杂, 可由多种因素诱发^[6]。研究显示, 免疫反应和炎性反应与恶性肿瘤的发病及进展密切相关, 在恶性肿瘤的进展过程中起重要作用^[7-9]。ILs 为重要的细胞因子, 在炎症发生及转归过程中起重要调节作用^[10-12]。IL-17、IL-18 为 ILs 成员, 研究显示, IL-17、IL-18 在许多重症疾病及恶性肿瘤发病及进展中均发挥作用^[10-12]。本研究重点探讨了 IL-17、IL-18 在膀胱癌发病、进展过程中可能起的作用。

IL-17 为目前研究较多的细胞因子之一,在炎症反应过程中扮演着重要角色。大量研究显示,IL-17 具有很强的生物学作用,在促进炎症的发生和进展中起重要作用^[10-12]。IL-17 作为促进炎症进展的重要细胞因子,与哮喘、类风湿性关节炎等常见疾病的发病密切相关,在上述疾病的进展过程中起重要作用。而新近研究也显示,IL-17 与胃癌、食管癌、乳腺癌等恶性肿瘤的发病及进展亦密切相关^[10-12]。IL-18 为近年来发现的细胞因子,具有免疫调节功能,可参与机体免疫反应^[5]。Zhang 等^[1]研究发现,与健康人群比较,IL-18 在肿瘤患者外周血中可高表达。Reid 等^[11]的大规模临床研究发现,恶性肿瘤患者血清 IL-17 水平明显高于健康人群。本研究检测膀胱癌患者血清 IL-17、IL-18 水平,结果显示,膀胱癌患者血清 IL-17、IL-18 检测水平明显高于健康人群和膀胱良性病变者,与文献报道基本一致。另一方面,本研究亦发现,膀胱良性病变者外周血中 IL-17、IL-18 表达并未明显增强。表明 IL-17、IL-18 与膀胱癌的发生和进展密切相关,通过检测血清 IL-17、IL-18 水平可以区分膀胱良恶性肿瘤。IL-17、IL-18 水平升高后,可以引起膀胱中相关组织及细胞的损伤,损伤的组织及细胞可以产生大量的氧自由基,使局部组织出现明显变性坏死。

Zhang 等^[5]研究发现,伴随着膀胱癌临床分期的变化,机体内生物学标志物的表达状况存在明显差异。本研究对不同临床分期膀胱癌患者血清 IL-17、IL-18 水平进行检测时发现,血清 IL-17、IL-18 水平随着膀胱癌临床分期的增加而升高,即低分化、浸润性膀胱癌血清 IL-17、IL-18 水平明显高于高分化、表浅性膀胱癌,究其原因,推测与临床分期的不同膀胱癌患者肿瘤恶性程度存在明显差异有关。膀胱癌 T2~T4 期表明肿瘤恶性程度高、浸润性强,机体结局较差,与 Tis~T1 期等恶性程度较低的膀胱癌相比,其恶性程度更高、浸润性更强,机体病情亦明显更重,预后更差^[11]。提示血清 IL-17、IL-18 水平与膀胱癌恶性程度、浸润性同样关系密切,血清 IL-17、IL-18 的表达情况可以作为监测膀胱移行细胞癌恶性程度、浸润性的重要指标。

Reid 等^[11]报道不同病理分级膀胱癌患者中 IL 水平呈现明显差异。本研究检测不同病理分级膀胱癌患者血清 IL-17、IL-18 水平时,作者亦发现不同病理分级膀胱癌患者血清 IL-17、IL-18 水平之间同样存在明显差异,随着膀胱癌病理分级的增加,血清 IL-17、IL-18 水平呈明显上升趋势,血清 IL-17、IL-18 水平与膀胱癌病理分级呈正比。提示 IL-17、IL-18 与膀胱癌的病理分级密切相关,IL-17、IL-18 在膀胱癌进展中可能起促进作用,可促使膀胱癌病情恶化。IL-17、IL-18 促进肿瘤进展的可能机制:(1)抑制自然杀伤细胞的增殖和活化,并降低其活性;(2)抑制机体淋巴细胞分泌细胞因子;(3)抑制 T 淋巴细胞增殖;(4)抑制杀伤性 T 淋巴细胞增殖并降低其活化能力^[11]。

对血清 IL-17、IL-18 与年龄、病程、膀胱癌病理分级、临床分期、BMI 等因素进行相关性分析,结果显示,血清 IL-17、IL-18 水平与膀胱癌病理分级、临床分期均呈正相关($P < 0.05$);血清 IL-17 水平与血清 IL-18 水平呈正相关($P = 0.022$)。由此可见,血清 IL-17、IL-18 与膀胱癌发病密切相关,随着膀胱癌病情的进展,血清 IL-17、IL-18 水平呈上升趋势。表明 IL-17、IL-18 在膀胱癌发病及进展中起重要作用,IL-17、IL-18 为

膀胱癌发病及进展的危险因素。因此建议对膀胱癌高危人群或膀胱癌患者宜定期检测 IL-17、IL-18 水平,以监测膀胱癌发病风险及进展。

有关 IL-17、IL-18 表达与膀胱癌发病及恶性程度、病情进展的研究较少,因此本研究具有一定的创新性。IL-17、IL-18 在膀胱癌患者血清中呈现高表达,IL-17、IL-18 与膀胱癌发病、恶性程度及进展密切相关。

参考文献

- [1] Zhang G, Chen F, Cao Y, et al. HMGB1 release by urothelial carcinoma cells in response to Bacillus Calmette-Guérin functions as a paracrine factor to potentiate the direct cellular effects of Bacillus Calmette-Guérin [J]. J Urol, 2013, 190(3): 1076-1082.
- [2] 邓建华, 李汉忠, 张玉石, 等. 非肌层浸润性膀胱癌进展风险研究现状[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(22): 1758-1759.
- [3] Donnelly ED, Rakhra S, Helenowski I, et al. Dosimetry and toxicity outcomes in postoperative high-dose-rate intracavitary brachytherapy for endometrial carcinoma[J]. J Contemp Brachytherapy, 2012, 4(3): 135-140.
- [4] 廖洪, 肖英明, 杨盛柯, 等. 黏蛋白 7 检测在膀胱癌诊断中的价值[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(4): 274-277.
- [5] Willson TD, Revesz E, Podbielski FJ, et al. Unusual findings in a benign urachal tumor[J]. Am Surg, 2013, 79(2): 76-77.
- [6] 陈占国, 周武, 戴美洁, 等. IL-10 基因启动子区单核苷酸多态性和吸烟交互作用与膀胱癌的关联研究[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(2): 183-186.
- [7] 张家模, 吴小候, 张翊, 等. 白细胞介素 2 锚定的 exosomes 的制备及其对膀胱癌细胞的诱导杀伤效应[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(8): 564-569.
- [8] Freifeld Y, Dekel Y, Stein A. Adjuvant methods to improve results of local bladder irrigations by chemotherapy for NMIBC[J]. Curr Urol Rep, 2013, 14(2): 71-77.
- [9] 陆福鼎, 许可慰, 毕良宽, 等. C 型凝集素样受体 1 在卡介苗灌注治疗膀胱癌中的作用及机制[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(5): 1069-1071.
- [10] 吕磊, 章传华, 袁敬东, 等. 泛素特异肽酶 22 基因通过 Myc 调控人膀胱癌 EJ 细胞增殖的机制研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(2): 129-133.
- [11] Reid CN, Stevenson M, Abogunrin F, et al. Standardization of diagnostic biomarker concentrations in urine: the hematuria caveat[J]. PLoS One, 2012, 7(12): 53354.
- [12] Lee SJ, Cho SC, Lee EJ, et al. Interleukin-20 promotes migration of bladder cancer cells through extracellular signal-regulated kinase (ERK)-mediated MMP-9 protein expression leading to nuclear factor (NF- κ B) activation by inducing the up-regulation of p21 (WAF1) protein expression[J]. J Biol Chem, 2013, 288(8): 5539-5552.