

宫颈癌患者外周血中 3 种白细胞介素的表达及临床意义

伍尚剑¹, 黄晓霞², 谭宗宪¹, 陈聚兴¹, 陈绍轩¹ (广东省肇庆市怀集县人民医院: 1. 检验科; 2. 妇产科 526400)

【摘要】 目的 探讨宫颈癌患者外周血中白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-17 的浓度以及临床意义。**方法** 选取该院 2012 年 1 月至 2013 年 12 月收治的宫颈癌患者 87 例作为宫颈癌组,另选同期病理检查宫颈组织正常的患者 50 例作为对照组,检测 2 组患者外周血中 IL-6、IL-8、IL-17 的浓度。**结果** 宫颈癌组 IL-6、IL-8、IL-17 浓度均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);IL-6、IL-8、IL-17 浓度Ⅳ期明显高于Ⅲ期,Ⅲ期明显高于Ⅱ期,Ⅱ期明显高于Ⅰ期,差异有统计学意义($P < 0.05$);IL-6、IL-8、IL-17 浓度中低分化明显高于中分化,中分化明显高于高分化,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** IL-6、IL-8、IL-17 与宫颈癌的发生、进展、分化密切相关,对 IL-6、IL-8、IL-17 的监测有助于疾病的诊断,对疾病的进展判断有一定价值。

【关键词】 白细胞介素 6; 白细胞介素 8; 白细胞介素 17; 宫颈癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.053 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)16-2428-03

Expression and clinical significance of peripheral blood of three interleukin in patients with cervical cancer* WU Shang-jian¹, HUANG Xiao-xia², TAN Zong-xian¹, CHEN Ju-xing¹, CHEN Shao-xuan¹ (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Huaiji County People's Hospital, Zhaoqing, Guangdong 526400, China)

【Abstract】 Objective To investigate the peripheral blood IL-6, IL-8 and IL-17 contents and clinical significance in the patients with cervical cancer. **Methods** 87 cases of cervical cancer in our hospital from January 2012 to December 2013 were selected as the cervical cancer group and contemporaneous 50 patients with normal cervical determined by pathology were selected as the control group. The peripheral blood IL-6, IL-8 and IL-17 content were detected in the two groups. **Results** The IL-6, IL-8 and IL-17 levels in the cervical cancer group were significantly higher than those in the control group with statistical difference ($P < 0.05$); the IL-6, IL-8 and IL-17 levels in the stage Ⅳ were significantly higher than those in the stage Ⅲ, moreover the stage Ⅲ was significantly higher than the stage Ⅱ and the stage Ⅱ was significantly higher than the stage Ⅰ, the differences were statistically significance ($P < 0.05$); the IL-6, IL-8 and IL-17 levels in the middle and low differentiation were significantly higher than those in the high differentiation, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-6, IL-8 and IL-17 are closely correlated with the occurrence, progression and differentiation of cervical cancer, monitoring IL-6, IL-8 and IL-17 is conducive to the diagnosis of cervical cancer and has certain value for judgment of the disease progression.

【Key words】 IL-6; IL-8; IL-17; cervical cancer

宫颈癌是最常见的女性恶性肿瘤之一,每年新发病例约有 50 万,死亡约有 20 万余,宫颈癌已经成为严重危害妇女健康的疾病,临床研究中发现人乳头瘤病毒(HPV)与其发病密切相关,随着科技进步,发现一些免疫因素也与宫颈癌的发病密切相关,其中白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-17 是近期研究的热点。本研究通过对 2012 年 1 月至 2013 年 12 月本院收治的 87 例宫颈癌患者外周血 IL-6、IL-8、IL-17 测定,分析其对宫颈癌的临床意义。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月本院收治的 87 例宫颈癌患者作为宫颈癌组,所有患者均确诊为宫颈癌,年龄 20~75 岁,平均(34.5±8.9)岁。按照国际妇产科协会(FIGO)分期标准,Ⅰ期 24 例,Ⅱ期 29 例,Ⅲ期 17 例,Ⅳ期 17 例;按照组织分化程度划分高分化 30 例,中分化 37 例,低分化

20 例。另取同期子宫肌瘤、子宫肌腺症等原因切除子宫病理检查后确诊宫颈为正常组织的患者 50 例作为对照组,年龄 21~75 岁,平均(35.1±9.1)岁。2 组患者年龄、病程等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 2 组患者均清晨空腹抽取静脉血 5 mL,离心后取血清,IL-6 采用免疫组织化学链霉菌亲和素-生物素-过氧化物酶复合物(SABC)方法,试剂购自北京中山生物工程公司,IL-8 以及 IL-17 采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定,试剂购自北京达科生物技术有限公司,具体操作按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同宫颈癌 FIGO 分期 IL-6、IL-8、IL-17 的结果 宫颈

癌组 IL-6、IL-8、IL-17 浓度均明显高于对照组 ($P<0.05$), IL-6、IL-8、IL-17 浓度Ⅳ期明显高于Ⅲ期,Ⅲ期明显高于Ⅱ期,Ⅱ期明显高于Ⅰ期,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同 FIGO 分期 IL-6、IL-8、IL-17 的检测结果($\bar{x}\pm s$)			
组别	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/mL)	IL-17(pg/mL)
宫颈癌组	17.8±6.3	0.62±0.31	62.8±6.1
Ⅰ期	11.2±4.3	0.42±0.23	36.1±3.5
Ⅱ期	16.3±5.1	0.54±0.37	52.3±3.2
Ⅲ期	19.3±6.7	0.65±0.32	67.4±4.3
Ⅳ期	25.2±6.5	0.71±0.41	89.4±7.2
对照组	3.6±1.9	0.29±0.12	6.4±1.3

注:与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 不同组织分化 IL-6、IL-8、IL-17 的检测结果 IL-6、IL-8、IL-17 浓度低分化明显高于中分化,中分化明显高于高分化,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同组织分化 IL-6、IL-8、IL-17 的检测结果($\bar{x}\pm s$)			
组别	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/mL)	IL-17(pg/mL)
宫颈癌组	17.8±6.3	0.62±0.31	62.8±6.1
高分化	12.2±4.6	0.41±0.27	32.5±3.1
中分化	17.9±6.9	0.66±0.34	65.8±5.6
低分化	24.5±4.9	0.72±0.41	89.3±7.6
对照组	3.6±1.9	0.29±0.12	6.4±1.3

注:与对照组比较, $P<0.05$ 。

3 讨 论

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤,其诊断预后及治疗方面的研究是临床的热门课题。IL-6 属细胞因子家族,是多功能细胞因子,在免疫调节、炎症反应、肿瘤、血细胞生成方面均发挥着作用,是由 184 个氨基酸组成的糖蛋白。IL-6 在多种肿瘤组织细胞中表达,在不同肿瘤细胞中起到不同的调节作用,根据不同的靶细胞而发挥出正性或负性的调节作用,如在肺癌组织中,发挥抑制因子作用,在多发性骨髓瘤以及前列腺癌等疾病中发挥增殖因子作用,具有自分泌功效^[1-3]。本研究结果中,宫颈癌组织中 IL-6 浓度明显高于对照组,而且 FIGO 分期中恶性程度越高,IL-6 的浓度越高,分化程度越低,IL-6 的浓度越高。这些结果均表明 IL-6 与宫颈癌的发生、分化、恶性程度密切相关,其机制是通过多种生理作用导致。IL-6 对子宫颈癌组织通过调节细胞血管生成凋亡或增殖发挥促进生长的特性,子宫颈黏膜细胞以及成纤维细胞均可以分泌 IL-6,IL-6 可促进正常宫颈上皮细胞增殖,还可诱导子宫颈癌细胞的分化以及生长,促进非肿瘤源性 HPV 转化为永生化细胞,具体机制为通过对转化生长因子- α (TGF- α)以及调节蛋白的自分泌刺激、表皮生长因子受体依赖途径实现。有研究表明,IL-6 是一种间接的血管生长因子,主要是通过调节血管生成凋亡以及增殖发挥促进细胞生长的作用,肿瘤生长进展与转移与血管新生密切相关,肿瘤细胞需要从肿瘤血管获得营养才能不断生长与转移^[4-5]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种具有高度特异性促进内皮细胞有丝分裂的细胞因子,在血管生成中发挥重要作用,IL-6 可诱导细胞表达 VEGF 发挥作用,促进肿瘤血管生

成,加速肿瘤生长以及转移,同时还具有抗凋亡作用^[6]。其具体机制主要是通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PI3-K/AKT)以及 Janus 蛋白酪氨酸/信号转导和转录激活子 3(JAK/STAT3)途径实现对凋亡基因转化生长因子- β (TGF- β)的抑制,另外还可以诱导 B 淋巴细胞瘤-2 基因(bcl-2)以及(p21)基因发挥凋亡作用。Forouzanfar 等^[7]研究中表明 IL-6 抗凋亡与抗凋亡蛋白干扰髓样细胞白血病-1 分子(MCL-1)有关,实验中用 IL-6 抗体或 IL-6 受体抗体阻断细胞中 IL-6 的分泌,可以明显减少 MCL-1 的浓度,证明了 MCL-1 的表达是通过 IL-6 调节,IL-6 通过调节 MCL-1 的分泌从而促进人类宫颈癌的发生^[8]。

IL-8 是一个多功能、多细胞来源性的趋化细胞因子,多 T 淋巴细胞以及中性粒细胞均有趋化作用,在炎症反应中发挥着重要作用。Ramos 等^[9]研究表明 IL-8 可作为肿瘤血管发生因子,促进肿瘤细胞增殖。本研究结果中,宫颈癌组织中 IL-8 浓度明显高于对照组,而且 FIGO 分期中恶性程度越高,IL-8 的浓度越高;分化程度越低,IL-8 的浓度越高。这些结果均表明 IL-8 与宫颈癌的发生、分化、恶性程度密切相关,其机制可能是 IL-8 可以作为肿瘤细胞自分泌生长因子诱导自身增殖,从而促进肿瘤增长^[10]。IL-8 还可以使白细胞趋化进入肿瘤组织促使内皮细胞增殖促进血管生成,加速了肿瘤的生长及转移^[11]。

IL-17 是近年来新发现的 CD4 T 淋巴细胞,T 细胞抗原受体 T 细胞受体(TCR+)的上皮细胞、胸腺细胞中均可表达 IL-7,IL-17 在人体中表达位点是第二条染色体(2q31),对上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞均有促进作用,对 IL-6 及炎症蛋白有诱导作用,与多种肿瘤及炎症疾病密切相关^[12-13]。本研究结果中,健康人群中外周血 IL-17 浓度很低,而宫颈癌患者外周血 IL-17 可高达(62.8±6.1)pg/mL,宫颈癌患者外周 IL-17 明显高于对照组,表明 IL-17 与宫颈具有一定的关系,同时还对不同 FIGO 分期以及不同分化程度宫颈癌患者 IL-17 浓度进行研究,发现高分化以及 FIGO 低分期 IL-17 浓度较低,而低分化以及 FIGO 高分期 IL-17 浓度明显升高,表明 IL-17 与疾病发展程度呈正相关,其具体机制尚未有明确定论。Johansson 等^[14]认为 IL-17 能促进肿瘤细胞的生长,促进血管生成,加速了肿瘤生长速度以及侵袭性,同时 IL-17 能促进宫颈癌细胞 IL-8 和 IL-6 的分泌,均能促进肿瘤细胞生长,加速血管生成。Benard 等^[15]研究中发现 HPV 感染阴性者 IL-17 表达低,而 HPV 阳性以及宫颈癌患者 IL-17 高表达,表明 IL-17 与宫颈癌发生发展有一定关系。

综上所述,从本文研究结果中发现,宫颈癌患者外周血 IL-6、IL-8、IL-17 均明显高于宫颈正常人群,差异有统计学意义 ($P<0.05$),且疾病进展程度越严重、组织学分化程度越低,外周血 IL-6、IL-8、IL-17 浓度越高,对 IL-6、IL-8、IL-17 监测有助于宫颈癌的诊断与治疗,并对疾病发展程度判断有一定价值。

参考文献

[1] 宋利. 宫颈癌患者血清中 IL-17 水平的检测及临床意义[J]. 现代预防医学,2012,39(19):4966-4967.
[2] 张哲雄,徐承来,曹永涛. 高危型人乳头状病毒和 IL-17 在宫颈病变患者宫颈脱落细胞中表达的相关性和临床意义[J]. 中国实验诊断学,2012,16(2):252-254.

- [3] 吕益忠,李捷,严建春,等. 宫颈癌介入治疗术前血清 VEGF 检测的临床价值[J]. 临床放射学杂志,2012,31(9):1320-1323.
- [4] Lugini L,Lozupone F,Matarrese P. Potent phagocytic activity discriminate metastatic and primary human malignant melanoma:a key role of ezrin[J]. Lab Invest,2003,41(11):1555-1567.
- [5] Liao SY,Rodgers WH,Kauderer J, et al. Endocervical glandular neoplasia associated with lobular endocervical glandular hyperplasia is HPV-independent and correlates with carbonic anhydrase-IX expression:a Gynaecological Oncology Group Study[J]. Br J Cancer,2013,108(3):613-620.
- [6] 孙晓明,罗南萍. IL-8 在不同肿瘤患者血清中的表达[J]. 放射免疫学杂志,2010,23(3):245-247.
- [7] Forouzanfar MH,Foreman KJ,Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010:a systematic analysis[J]. Lancet,2011,378(981):1461-1484.
- [8] 徐勤,刘丽萍,杨丽华,等. HPV 病毒负荷量与血清 VEGF 预测宫颈癌新辅助化疗效果的价值探讨[J]. 现代妇产科进展,2013,22(1):45-47.
- [9] Ramos CA,Narala N,Vyas GM, et al. Human papilloma-virus type 16 E6/E7-specific cytotoxic T lymphocytes for adoptive immunotherapy of HPV-associated malignancies[J]. J Immunother,2013,36(1):66-76.
- [10] 罗飞. HPV 感染的子宫颈癌相关基因及基因治疗的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2010,23(5):432-434.
- [11] Kreimer AR,González P,Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women;a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial[J]. Lancet Oncol,2011,12(9):862-870.
- [12] 黄晶,李荣,王冬梅,等. 宫颈癌组织中 COX-2、MMP-9 与 VEGF 的表达及相关性研究[J]. 赣南医学院学报,2013,33(4):540-542.
- [13] 童红莉,李娟,温新宇,等. 肿瘤标志物联合检测在宫颈癌诊断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床,2011,18(3):160-162.
- [14] Johansson C,Schwartz S. Regulation of human papilloma-virus gene expression by splicing and polyadenylation[J]. Nature Revs Microbiol,2013,11(4):239-251.
- [15] Benard VB,Watson M,Castle PE, et al. Cervical carcinoma rates among young females in the United States[J]. Obstet Gynecol,2012,120(5):1117-1123.

(收稿日期:2015-02-27 修回日期:2015-04-25)

(上接第 2310 页)

参考文献

- [1] 陈雪,翁亚光,刘祝,等. 重庆市基层医院检验设备配置现状分析[J]. 重庆医学,2011,40(12):1236-1237.
- [2] 龙峰,段桂开. 临床检验实验室自动化流水线的应用[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(4):378-379.
- [3] 周剑涛,姚正国,何香,等. 农村卫生院临床检验工作现状与对策[J]. 中华医院管理杂志,2003,19(11):661-663.
- [4] 史光霞. 基层检验的现状和改进建议[J]. 检验医学与临床,2007,4(1):62-63.
- [5] 李永余,刘其聪,张贻荣,等. 晋江市医疗机构临床实验室基本状况调查[J]. 中华医院管理杂志,2014,30(5):375-378.
- [6] 陈雪,翁亚光,刘祝,等. 影响基层临床检验服务功能发展的相关因素分析[J]. 医学信息,2010,23(3):573-576.
- [7] 中国医疗器械杂志. 国产创新医疗器械产品应用示范工程已启动[J]. 中国医疗器械杂志,2010,34(4):254.
- [8] 涂斌. 乡镇卫生院检验科现状调查分析[J]. 湖北科技学院学报:医学版,2012,26(6):524-526.
- [9] 刘传佳,高嫣然,张政强,等. 湖南省部分乡镇卫生院医学检验调查现状分析与思考[J]. 青岛医药卫生,2012,44(1):45-47.
- [10] 董谦,卢靖. 安徽省县级二甲医院检验科仪器配置调查[J]. 蚌埠医学院学报,2012,37(11):1336-1337.
- [11] 仰大贵,王焱,覃珊,等. 乡镇医院检验人力资源现状及对策[J]. 检验医学与临床,2013,10(12):1626.
- [12] 孙晓静. 全自动生化分析仪专利分析[J]. 中国医疗器械信息,2011,17(3):4-7.
- [13] 邹丹,云琳,王倩嵘,等. 河南省 858 所乡镇卫生院人力资源现状调查[J]. 现代医院管理,2011,41(2):22-24.
- [14] 杨柳清. 三峡库区乡镇卫生院卫生人员现状与需求调查[J]. 现代预防医学,2007,34(24):4692-4694.
- [15] 王永芹. 基层医院检验仪器的发展趋势[J]. 医疗装备,2011,24(3):26-27.
- [16] 段磊,刘秀玲,王佳频,等. 基层医院检验仪器设备的科学管理[J]. 黑龙江医学,2013,37(6):516-517.

(收稿日期:2015-02-25 修回日期:2015-04-18)

欢迎投稿

欢迎订阅