

• 论 著 •

多发性骨髓瘤患者血浆白细胞介素-22 水平变化的临床意义

徐 妍,戴烨烨,赵 琴,徐国新

(江苏省张家港市第一人民医院检验科 215600)

摘要:目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者血浆白细胞介素-22(IL-22)水平变化的临床意义。方法 该院 2013 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 98 例 MM 患者(观察组),该院同期健康体检者 80 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血浆 IL-22、IL-1 β 、 β_2 -微球蛋白(B2M),比较 2 组研究对象各指标水平的变化及不同分期 MM 患者各指标变化。结果 观察组血浆 IL-22[(74.90 \pm 53.68)pg/mL]、IL-1 β [(3.02 \pm 1.12)pg/mL]、B2M 水平[(4.56 \pm 1.48)mg/L]均高于对照组[(8.10 \pm 5.72)pg/mL、(0.72 \pm 0.41)pg/mL、(1.32 \pm 0.51)mg/L]($P<0.01$)。随着 MM 患者临床分期的增加,血浆 IL-22、IL-1 β 、B2M 水平、异型蛋白水平、骨髓浆细胞浸润程度均随之升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。MM 患者治疗后血浆[IL-22(26.90 \pm 18.62)pg/mL]、[IL-1 β (1.71 \pm 0.98)pg/mL]、B2M[(1.52 \pm 0.80)mg/L]均低于治疗前[(74.90 \pm 53.68)pg/mL、(3.02 \pm 1.12)pg/mL、(4.56 \pm 1.48)mg/L]($P<0.01$)。Pearson 相关分析结果显示,治疗前 MM 患者 IL-22、IL-1 β 、B2M 与浸润程度均呈正相关关系($r=0.614, 0.631, 0.556, P<0.05$);IL-22 与异型蛋白水平无明显的相关性($r=0.103, P=0.283$)。结论 IL-22 水平的升高可能在 MM 的发生、发展中发挥重要作用,且可作为评价 MM 治疗效果的重要指标。

关键词:多发性骨髓瘤; 白细胞介素-22; β_2 -微球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.039 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)14-2109-03

The clinical significance of plasma interleukin-22 levels in patients with multiple myeloma

XU Yan, DAI Yeye, ZHAO Qin, XU Guoxin

(Department of Laboratory, the First People's Hospital of Zhangjiagang, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China)

Abstract: **Objective** To explore the the clinical significance of plasma interleukin-22 levels in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** 98 cases of multiple myeloma were collected in our hospital from January 2013 to December 2015 as the observation group. 80 cases of healthy people in the the same period as the control group. Plasma IL-22, IL-1 β and β_2 -microglobulin (B2M) were measured by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Changes of each index in two groups and indexes in different stages of MM patients were compared. **Results** Plasma IL-22(74.90 \pm 53.68)pg/mL, IL-1 β (3.02 \pm 1.12)pg/mL and β_2 -microglobulin levels(4.56 \pm 1.48)mg/L in observation group were significantly higher than the control group(8.10 \pm 5.72)pg/mL, (0.72 \pm 0.41)pg/mL, (1.32 \pm 0.51)mg/L($P<0.01$). With the increase of clinical stage of patients with multiple myeloma, serum IL-22, IL-1 β and β_2 -microglobulin levels, paraprotein level and degree of bone marrow plasma cells were subsequently increased, the differences were statistically significance($P<0.05$). After treatment, patients with multiple myeloma plasma IL-22(26.90 \pm 18.62)pg/mL, IL-1 β (1.71 \pm 0.98)pg/mL and β_2 -microglobulin levels(1.52 \pm 0.80)mg/L were lower than before treatment(74.90 \pm 53.68)pg/mL, (3.02 \pm 1.12)pg/mL, (4.56 \pm 1.48)mg/L($P<0.01$). Pearson correlation analysis showed that multiple myeloma patients before treatment, IL-22 were positively correlated with IL-1 β , β_2 -microglobulin and infiltration($r=0.614, 0.631, 0.556, P<0.05$); IL-22 protein levels was no significant correlation with paraprotein level($r=0.103, P=0.283$). **Conclusion** The elevated levels of interleukin-22 may play an important role in the development of multiple myeloma, which could as an important indicator of treatment effect in multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma; interleukin-22; B2M

多发性骨髓瘤(MM)是成人第二大最常见的血液系统恶性肿瘤疾病,临床表现主要是因骨髓浆细胞异常增生,导致贫血、骨损伤、高钙血症等。有研究表明,免疫功能失调和多种细胞因子的升高促进 MM 的发生、发展^[1]。白细胞介素-22(IL-22)在多种类型恶性肿瘤的发生、发展中起着关键作用^[2]。现探讨 IL-22 水平的变化在 MM 中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 该院 2013 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 98 例 MM 患者(观察组),该院同期健康体检者 80 例作为健康对

照组。纳入标准:(1)符合 MM 诊断标准且为初诊的 MM 患者^[3]。(2)血液或尿液中可检测到单克隆免疫球蛋白。(3)未接受过相关治疗的患者。(4)未合并其他系统的原发或继发性肿瘤。(5)在治疗用药前可采集血标本并保存。(6)具备完善的临床资料。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。排除急慢性感染、炎性疾病、严重心肝肾功能不全者。观察组男 59 例,女 39 例,平均年龄(58.60 \pm 6.52)岁;健康对照组男 48 例,女 32 例,平均年龄(57.72 \pm 6.80)岁。2 组研究对象的性别、年龄等一般资料比较,差异无

统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 45例患者接受硼替佐米为基础的治疗方案 VTD(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松)和 PAD(硼替佐米、阿霉素、地塞米松);53例患者接受 DVD 治疗(阿霉素、长春新碱、地塞米松)。患者至少接受 4 个疗程的治疗,然后行自体干细胞移植(ASCT)或沙利度胺药物维持。IL-22、IL-1 β 和 β_2 -微球蛋白(B2M)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,试剂盒均来自美国 R&D 公司,采集所有研究对象的空腹静脉血约 5 mL,离心, -80℃ 待检,严格按试剂盒说明书操作。所有患者根据 ISS 分期系统进行临床分期^[4]。MM 患者均进行骨髓活检并分型。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,如符合正态分布采用 t 或 F 检验,如不符合正态分布或方差不齐采用非参数检验(U 或 H 检验),取双侧检验。相关性分析采用 Pearson 分析。计数资料以例数或百分率表示,使用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象各指标水平结果比较 观察组患者血浆 [IL-22(74.90 \pm 53.68)pg/mL]、IL-1 β [(3.02 \pm 1.12)pg/mL]、B2M[(4.56 \pm 1.48)mg/L]均高于对照组[(8.10 \pm 5.72)pg/mL、(0.72 \pm 0.41)pg/mL、(1.32 \pm 0.51)mg/L],差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

2.2 不同分期 MM 患者血浆细胞因子和骨髓检测结果比较 随着 MM 患者临床分期的增加,血浆 IL-22、IL-1 β 、B2M 水平、异型蛋白水平、骨髓浆细胞浸润程度均随之升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同分期 MM 患者血浆细胞因子和骨髓检测结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

检测指标	分期		H/F	P
IL-22(pg/mL)	I	26.70 \pm 13.28	23.150	0.000
	II	59.10 \pm 22.41		
	III	125.06 \pm 40.23		
IL-1 β (pg/mL)	I	1.58 \pm 0.71	9.236	0.000
	II	2.80 \pm 1.02		
	III	4.35 \pm 1.53		
B2M(mg/L)	I	1.71 \pm 0.52	8.323	0.000
	II	3.68 \pm 2.21		
	III	6.72 \pm 1.11		
异型蛋白(mg/dL)	I	2 680.50 \pm 323.10	16.980	0.025
	II	3 950.6 \pm 452.16		
	III	4 792.30 \pm 828.41		
浸润程度(%)	I	25.30 \pm 9.28	11.241	0.000
	II	39.45 \pm 13.42		
	III	52.56 \pm 17.89		

2.3 观察组患者治疗前后各指标结果水平比较 观察组患者治疗后血浆 IL-22[(26.90 \pm 18.62)pg/mL]、IL-1 β [(1.71 \pm 0.98)pg/mL]、B2M 水平[(1.52 \pm 0.80)mg/L]均低于治疗前

[(74.90 \pm 53.68)pg/mL、(3.02 \pm 1.12)pg/mL、(4.56 \pm 1.48)mg/L],差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

表 3 观察组患者治疗前后各指标水平结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

检测指标	治疗前	治疗后	U	P
IL-22(pg/mL)	74.90 \pm 53.68	26.90 \pm 18.62	221.100	0.000
IL-1 β (pg/mL)	3.02 \pm 1.12	1.71 \pm 0.98	43.230	0.000
B2M(mg/L)	4.56 \pm 1.48	1.52 \pm 0.80	51.141	0.000

2.4 Pearson 相关性分析结果 治疗前 MM 患者 IL-22 与 IL-1 β 、B2M 与浸润程度均呈正相关关系($r=0.614, 0.631, 0.556, P<0.05$);IL-22 与异型蛋白水平无明显的相关性($r=0.103, P=0.283$)。

3 讨论

MM 是以浆细胞异常增生为特征的恶性血液肿瘤,细胞因子的异常表达在其发病过程中起重要作用^[5]。IL-22 主要由 Th1、Th22、Th17 型细胞分泌,又称之为 IL-10 相关性 T 细胞诱导因子。IL-22 主要通过其受体为靶点而发挥作用。IL-22 在不同细胞的生物学效应可能不同,与其作用的细胞类型、作用的剂量和时间有关^[6]。炎性和肿瘤密切相关,肿瘤微环境中的炎性因子在肿瘤发生、发展过程中起重要作用^[7]。有研究表明,IL-22 在结肠癌中可通过转录因子 STAT3 活化抑制肿瘤细胞的凋亡,从而起到促进肿瘤生长的作用^[8]。IL-22 在肝癌中同样可促进肿瘤细胞的生长和转移,但 IL-22 在经导管动脉内化疗治疗肝癌早期可能起到保肝作用,因此,IL-22 在肝癌中可能发挥保肝和促进肝癌的双重作用^[9]。而 IL-22 在乳腺癌中则可能起到抑制肿瘤细胞增殖的作用^[10]。李艳杰等^[11]研究发现,在 MM 患者中 IL-22 水平较对照组下降,在疾病晚期尤为明显,推测 IL-22 在 MM 中可能抑制浆细胞生长。本研究 MM 患者血浆 IL-22 显著高于对照组,且随患者临床分期的增加 IL-22 水平随之增加。同样,经过有效治疗后,IL-22 水平明显下降,提示 IL-22 在 MM 中起促进疾病发展的作用,而其水平变化可作为评价治疗方案效果的指标。因此,依据目前的研究,IL-22 是促进肿瘤生长还是增强抗肿瘤免疫效应,还存在争议^[12]。IL-22 在 MM 中的变化不同,可能与患者不同病情严重程度、分期、并发症有关,还需多中心、大样本量的研究。

IL-1 β 作为破骨刺激因子之一,不仅可促进 MM 患者破骨增加,还可作为 MM 患者瘤细胞的生长因子,从而起到抑制瘤细胞凋亡的作用。IL-1 β 可激活内皮细胞,使黏附分子表达增加,增强瘤细胞与骨髓基质细胞的相互作用^[13]。骨髓瘤动物模型结果显示 IL-1 β 可诱导破骨细胞形成、高钙血症、骨破坏的发生^[14]。本研究 MM 患者血浆 IL-1 β 显著高于健康对照组($P<0.05$),且随患者临床分期的增加 IL-1 β 水平随之增加。同样,经过有效治疗后,IL-1 β 水平明显下降,且 IL-22 水平与 IL-1 β 水平呈正相关,提示 IL-22 与 IL-1 β 可能存在协同作用,共同促进 MM 的发生、发展。

B2M 是细胞膜上完整组织相容性抗原的一部分,为小分子蛋白,多种细胞包括血小板、白细胞、淋巴细胞等均可分泌 B2M。B2M 是反映 MM 患者细胞克隆和增殖活性的重要指标,且对 MM 的早期发现和诊断具有重要的临床价值^[15]。本

研究 MM 患者血浆 B2M 显著高于健康对照组 ($P < 0.05$), 且随患者临床分期的增加 B2M 水平随之增加。同样, 经过有效治疗后, B2M 水平明显下降, 且 IL-22 水平与 B2M 呈正相关, IL-22 是否可促进 B2M 的增加还有待于进一步研究。

综上所述, IL-22 水平的增加在 MM 的发生、发展中发挥着重要作用, 可作为评价 MM 治疗效果的指标, IL-22 还可能与其他细胞因子相互作用共同促进 MM 疾病的进展, 但 IL-22 在 MM 中的作用可能还需更大样本和更多的研究以进一步的探讨。

参考文献

[1] 鱼强, 刘岐焕. 免疫治疗联合化疗对多发性骨髓瘤患者外周血 T、B 淋巴细胞及调节性 T 细胞水平的影响[J]. 医学临床研究, 2016, 33(6): 1086-1088.

[2] Alexandrakis MG, Goulidaki N, Pappa CA, et al. Interleukin-10 induces both plasma cell proliferation and angiogenesis in multiple myeloma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(4): 929-934.

[3] 杜鹃, 侯健. 《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》诊断部分解读[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(2): 91-92.

[4] Jimenez-Zepeda H, Duggan Peter, Neri Paola, et al. Revised international staging system applied to real world multiple myeloma patients[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(9): 511-518.

[5] 袁朝晖, 沈婵娟, 刘玉霞, 等. 多发性骨髓瘤患者外周血髓系来源的抑制性细胞的分布及临床意义[J]. 医学临床研究, 2015, 33(5): 934-936.

[6] Perusina-Lanfranca M, Lin YW, Fang JY, et al. Biological and pathological activities of interleukin-22[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(5): 523-534.

[7] Zhao T, Wu XH, Liu JJ. Association between interleukin-

22 genetic polymorphisms and bladder cancer risk[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70(10): 686-690.

[8] Huang H, Cao F, Jiang Y, et al. Th22 cell accumulation is associated with colorectal cancer development[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(14): 4216-4224.

[9] Feng DC. Interleukin-22, liver progenitor cells, and liver cancer[J]. *Hepatology*, 2014, 60(1): 427-428.

[10] Kim K, Kim G, Kim Y, et al. Interleukin-22 promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via MAP3K8 activation[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(6): 1352-1361.

[11] 李艳杰, 李德鹏, 闰志凌, 等. miRNA 和 Th17 相关细胞因子在多发性骨髓瘤患者中的表达及其意义[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(2): 125-130.

[12] Azizi G, Yazdani R, Hamid M, et al. IL-22 produced by T helper cell 22 as a new player in the pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, 15(3): 242-250.

[13] Li YJ, Li N, Yan ZL, et al. Dysregulation of the NLRP3 inflammasome complex and related cytokines in patients with multiple myeloma[J]. *Hematology*, 2016, 21(3): 144-151.

[14] Celik S, Tangi F, Oktenli C. Increased frequency of Mediterranean fever gene variants in multiple myeloma[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(4): 1735-1738.

[15] Zhang MJ, He J, Liu ZQ, et al. Anti- β -microglobulin monoclonal antibodies overcome bortezomib resistance in multiple myeloma by inhibiting autophagy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(11): 8567-8578.

(收稿日期: 2017-02-10 修回日期: 2017-04-06)

(上接第 2108 页)

with branch retinal vein occlusion and macular edema: a case series[J]. *BMC Ophthalmol*, 2011, 11(1): 29-32.

[6] 张静. 白内障的手术方式和药物治疗进展[J]. 中国医药导报, 2011, 8(3): 13-14.

[7] 包煜芝. 药物防治后发性白内障的研究现状[J]. 黑龙江医学, 2014, 38(2): 227-230.

[8] 纪晓霞. 内障清滴眼液联合复明片治疗老年性白内障疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(23): 150-151.

[9] 刘婷, 彭俊, 彭清华, 等. 复明片对兔视网膜脱离后视网膜组织中基质金属蛋白酶-2 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3): 493-497.

[10] Lwase T, Jo YJ, Oveson BC. Effect of prophylactic 360° laser treatment for prevention of retinal detachment after phacovitrectomy: (Prophylactic 360° laser treatment for prevention of retinal detachment)[J]. *BMC Ophthalmol*, 2013, 13(1): 77-79.

[11] Park H. The effect of a preoperative subconjunctival injection of dexamethasone on blood-retinal barrier breakdown following scleral buckling retinal detachment surgery[J]. *Graefes Archive for Clin Experimental Ophthalmology*, 2011, 249(1): 151-152.

[12] 邵琼华. 复明片在手术治疗白内障并糖尿病视网膜病变中的效果[J]. 西南国防医药, 2016, 26(1): 62-65.

[13] 张秀. 复明片和麝珠明目滴眼液对早期老年性白内障对比敏感度的影响[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(5): 967-969.

[14] 唐鹏钧, 刘其生. 复明片在超声乳化术治疗白内障合并糖尿病中的疗效[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(15): 43-44.

[15] 崔国兵. 复明片治疗老年性白内障初发期的临床观察[J]. 中医临床研究, 2014, 34(6): 111-113.

(收稿日期: 2017-03-09 修回日期: 2017-05-15)