

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 10. 018

血清白细胞介素-1 受体拮抗剂水平对非小细胞肺癌患者生存率的影响

王 婷,郭丽芬[△]

(内蒙古医科大学附属医院危重症医学科,内蒙古呼和浩特 010050)

摘 要:**目的** 探讨血清白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)水平与非小细胞肺癌(NSCLC)患者生存率的关系。**方法** 52 例接受治疗的 NSCLC 患者纳入研究组,52 例同期体检健康者纳入对照组。检测所有研究对象血清 IL-1Ra 表达水平并比较。采用累积生存曲线筛选切点,计算曲线下面积评估 IL-1Ra 预测效力。采用非条件 Cox 回归分析对影响 NSCLC 患者预后的危险因素进行分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制累积生存曲线,比较不同血清 IL-1Ra 水平 NSCLC 患者累积生存率差异。**结果** 52 例 NSCLC 患者血清 IL-1Ra 表达水平为 (405.68 ± 95.61) pg/mL,明显高于对照组的 (221.54 ± 51.25) pg/mL($P < 0.05$)。血清 IL-1Ra 表达水平在不同 TNM 分期、肿瘤直径患者间差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 IL-1Ra 水平预测 NSCLC 患者生存时间的最佳诊断界值为 350.00 pg/mL。52 例 NSCLC 患者中有 41 例(78.85%) 在术后 5 年内死亡,TNM 分期为Ⅲ期、血清 IL-1Ra 水平 > 350.00 pg/mL 不利于 NSCLC 患者预后($P < 0.05$)。随访 5 年后,血清 IL-1Ra 水平 ≤ 350.00 pg/mL 的 NSCLC 患者累积生存率为 31.58%(6/19),明显高于血清 IL-1Ra 水平 > 350.00 pg/mL 的 NSCLC 患者[累积生存率为 15.15%(5/33), $P < 0.05$]。**结论** NSCLC 患者血清 IL-1Ra 水平升高与预后不良密切相关。

关键词:白细胞介素-1 受体拮抗剂; 非小细胞肺癌; 累积生存率; 危险因素

中图法分类号:R734.2;R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)10-1377-04

Effect of serum interleukin-1 receptor antagonist level on the survival rate of patients with non-small cell lung cancer

WANG Ting, GUO Lifeng[△]

(Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of serum of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) level on the survival rate of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 52 patients with NSCLC in study group, and 52 healthy person in control group. The level of serum IL-1Ra in NSCLC patients and controls were detected. The cumulative survival curve was used to screen cut-off points and calculate the area under curve to evaluate the effectiveness of IL-1Ra prediction. The Cox regression analysis was used to analyze the risk factors of prognosis in patients with NSCLC. The cumulative survival curve was plotted by Kaplan-Meier method, the cumulative survival rates of NSCLC patients with different serum IL-1Ra levels were compared. **Results** The expression of serum IL-1Ra in 52 patients with NSCLC was (405.68 ± 95.61) pg/mL, which was significantly higher than (221.54 ± 51.25) pg/mL of the control group ($P < 0.05$). The IL-1Ra level was significant different in patients with different TNM staging and tumor diameter ($P < 0.05$). The best diagnostic limit of serum IL-1Ra level for predicting the survival time of NSCLC patients was 350 pg/mL. Among 52 patients with NSCLC, 41 (78.85%) died within 5 years after operation. TNM staging Ⅲ, serum IL-1Ra level > 350.00 pg/mL were unfavorable to the prognosis of patients with NSCLC ($P < 0.05$). After 5 years of follow-up, the serum level of IL-1Ra ≤ 350.00 pg/mL NSCLC patients' survival rate was 31.58% (6/19), which was significantly higher than that patients with the level of serum IL-1Ra > 350 pg/mL [15.15% (5/33), $P < 0.05$]. **Conclusion** Serum IL-1Ra level elevated significantly in patients with NSCLC have poor prognosis.

Key words: interleukin-1 receptor antagonist; non-small cell lung cancer; cumulative survival rate; risk factor

非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌总数的 80%,是导致患者死亡的主要原因^[1]。近年来,细胞因子在

NSCLC 发病过程中的作用越来越受到学者们的重视。白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)是由单核巨噬细胞分泌的酸性糖蛋白,属于白细胞介素-1(IL-1)的结构亚型,可调节机体炎性反应及免疫反应。大量研究指出,IL-1Ra 参与了椎间盘基质代谢、冠心病、慢性阻塞性肺疾病等疾病发生过程^[2-3]。最近一项研究指出,NSCLC 患者早期免疫反应中有 IL-1Ra 的参与,提示其可能成为 NSCLC 诊断的指标及影响患者预后的生物学分子标志物^[4]。然而,目前缺乏相关血清 IL-1Ra 水平与 NSCLC 患者生存率关系的研究报道,本研究将探讨血清 IL-1Ra 水平对 NSCLC 患者无进展生存期和总生存期的影响,为关于影响 NSCLC 患者预后的标志物研究提供临床循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2012 年 12 月在本院接受治疗的 52 例 NSCLC 患者纳入研究组,其中男 22 例,女 30 例;年龄 40~78 岁,平均(62.62±14.97)岁,中位年龄 65 岁。另选择同期本院体检健康者 52 例纳入对照组,其中男 24 例,女 28 例;年龄 40~79 岁,平均(61.54±14.37)岁,中位年龄 64 岁。纳入标准:NSCLC 的诊断标准参照 2015 年 WHO 肺癌组织学分类标准^[5],TNM 分期标准参照 2015 年国际抗癌联合会分期标准^[6],所有患者术前均未接受放疗、化疗;Ⅰ期患者若术后肿瘤复发,接受全身化疗;Ⅱ~Ⅲ期患者术后接受至少 2 个周期含铂方案两药联合放疗或化疗;无其他脏器严重疾病。对照组人群肝肾功能、血液及生化指标正常,心、肝、脾、肺、肾等重要脏器无损伤。排除标准:伴有重要脏器损伤;其他中枢神经系统疾病及自身免疫系统疾病;其他类型恶性肿瘤;精神及言语功能障碍。本研究获得本院医学伦理委员会批准,且所有研究对象均知情同意。

1.2 方法 临床医生应根据病历信息及临床检查详细记录 NSCLC 患者的年龄、性别、烟酒嗜好等临床资料。血清 IL-1Ra 水平测定:术前清晨采集 5~10 mL 外周静脉全血,3 000 r/min 离心后取上层血清,标本于-20℃保存待测,利用美国 R&D systems 公司生产的人 IL-1Ra 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒测定血清 IL-1Ra 水平。对照组方法一致。组织类型参照 WTO/国际肺癌研究协会关于 NSCLC 肿瘤的分类:鳞癌、腺癌、大细胞癌及其他少见类型;TNM 分期参照 2015 年国际抗癌联合会关于 NSCLC 肿瘤的分期方法。采用电话或门诊复查的方式随访 NSCLC 患者,将确诊时间作为随访起始时间,将手术时间作为生存起始时间,以患者死亡作为终止时间,随访期限为 5 年或截止到 2017 年 12 月 31 日,以月为单位。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,组间比较采用 *t* 检验。生存分析采用非条件单因素、多因素 Cox 回归进行分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制累积生存曲线,采用累积生存曲线筛选切点,计算曲线下面积评估参数预测效力。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象血清 IL-1Ra 的表达 52 例 NSCLC 患者血清 IL-1Ra 表达水平为(405.68±95.61)pg/mL,明显高于对照组的(221.54±51.25)pg/mL,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.2 NSCLC 患者血清 IL-1Ra 表达水平与不同临床病理特征的关系 NSCLC 患者血清 IL-1Ra 表达水平在不同性别、年龄、吸烟史、嗜酒史、组织类型患者间,以及是否接受术后化疗患者间差异无统计学意义(*P*>0.05),在不同 TNM 分期、肿瘤直径患者间差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 NSCLC 患者血清 IL-1Ra 水平与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

参数	<i>n</i>	血清 IL-1Ra	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			-0.11	0.91
≤60	22	407.22±100.12		
>60	30	404.15±94.55		
性别			-0.28	0.78
男	22	409.25±98.26		
女	30	401.68±94.16		
吸烟史			-0.18	0.85
有	17	408.22±98.12		
无	35	402.95±94.35		
嗜酒史			-0.27	0.79
有	15	410.11±98.33		
无	37	402.02±94.17		
组织类型			-0.33	0.75
鳞癌	20	407.22±95.32		
腺癌	23	405.23±98.02		
其他	9	403.72±95.44		
TNM 分期			2.79	0.01
Ⅰ~Ⅱ	34	370.15±87.65		
Ⅲ	18	449.52±102.32		
肿瘤直径(cm)			2.15	0.04
≤5	30	380.15±86.52		
>5	22	438.52±103.22		
术后化疗			0.44	0.66
是	35	400.62±96.02		
否	17	413.02±95.11		

2.3 血清 IL-1Ra 水平预测 NSCLC 患者生存时间的

ROC 曲线 血清 IL-1Ra 水平预测 NSCLC 患者生存时间的最佳诊断界值为 350.00 pg/mL,曲线下面积为 0.69,灵敏度为 62.75%,特异度为 81.56%,阳性预测值为 68.44%,阴性预测值为 66.12%,见图 1。

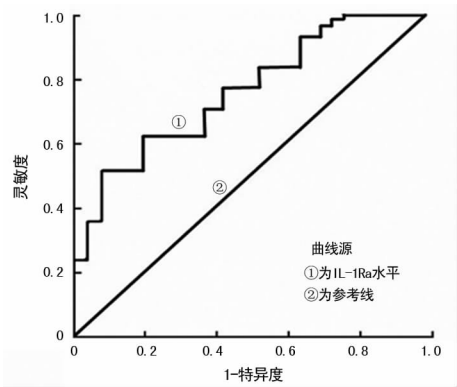


图 1 血清 IL-1Ra 水平预测 NSCLC 患者生存时间的累积生存曲线

2.4 NSCLC 患者单因素 Cox 回归生存分析 52 例 NSCLC 患者中有 41 例(78.85%)在术后 5 年内死亡。单因素 Cox 回归分析结果显示,TNM 分期为Ⅲ期、血清 IL-1Ra 水平>350.00 pg/mL、肿瘤直径>5 cm 是影响 NSCLC 患者预后的危险性因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 NSCLC 患者单因素 Cox 回归生存分析

参数	OR	95%CI	P
年龄(>60 岁)	1.012	0.995~1.166	0.12
性别(男)	1.018	0.996~1.178	0.21
吸烟史(有)	1.002	0.991~1.089	0.37
嗜酒史(有)	1.003	0.992~1.097	0.34
TNM 分期(Ⅲ期)	1.322	1.018~1.921	0.01
血清 IL-1Ra 水平(>350 pg/mL)	1.652	1.201~3.652	0.00
肿瘤直径(>5 cm)	1.401	1.109~3.005	0.03
术后化疗(是)	1.008	0.994~1.155	0.18

2.5 NSCLC 患者多因素 Cox 回归生存分析 多因素 Cox 回归分析结果显示,TNM 分期为Ⅲ期、血清 IL-1Ra 水平>350.00 pg/mL 不利于 NSCLC 患者预后($P<0.05$),见表 3。

表 3 NSCLC 患者多因素 Cox 回归生存分析

因素	OR	95%CI	P
TNM 分期(Ⅲ期)	1.303	1.015~1.884	0.01
血清 IL-1Ra 水平(>350 pg/mL)	1.614	1.188~3.299	0.00
肿瘤直径(>5 cm)	1.115	0.997~1.318	0.11

2.6 NSCLC 患者累积生存曲线 采用 Kaplan-Meier 法绘制累积生存曲线,结果显示随访 5 年后,血清 IL-1Ra 水平≤350.00 pg/mL 的 NSCLC 患者累积

生存率为 31.58%(6/19),明显高于血清 IL-1Ra 水平>350.00 pg/mL 的 NSCLC 患者[累积生存率为 15.15%(5/33), $P<0.05$]。见图 2。

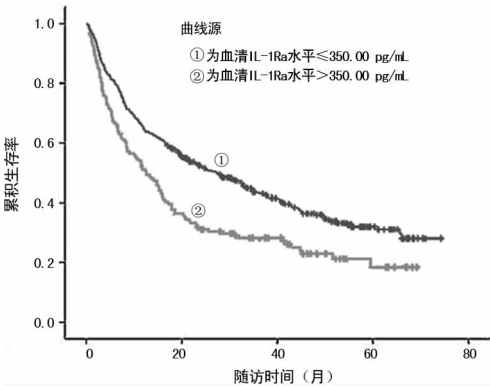


图 2 NSCLC 患者累积生存曲线

3 讨 论

IL-1 是一种多功能细胞因子,在脓毒症、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等多种疾病生理、病理过程中起关键作用^[7-9]。IL-1α、IL-1β 和 IL-1Ra 是 IL-1 家族成员。IL-1α 和 IL-1β 具有激动作用,而 IL-1Ra 具有拮抗作用。IL-1α 和 IL-1β 生物学功能相似,但基因编码位置不同。IL-1Ra 具有抑制炎症反应和肿瘤活化性能的作用^[10]。IL-1Ra 水平在多种疾病进程中也会随 IL-1 水平的增加而增加^[11-12]。此外,IL-1Ra 水平的高表达往往意味着患者肿瘤具有较强的浸润性、去分化、迁移能力及较高的恶性程度。因此,研究 IL-1Ra 在患者中的表达水平对预测恶性肿瘤患者预后至关重要。

有研究发现,NSCLC 患者血清 IL-1Ra 水平明显高于健康人群,提出 IL-1Ra 有可能作为 NSCLC(尤其是鳞癌)临床诊断的检测指标^[13]。赖静兰等^[14]发现,乙型肝炎相关肝衰竭患者外周血 IL-1Ra 水平明显高于慢性乙型肝炎患者,提示 IL-1Ra 在乙型肝炎相关肝衰竭发病过程中可能起到关键作用。WERNER 等^[15]发现,炎性介质 IL-1Ra 在抗癌免疫中起到关键作用。MASCIA 等^[16]指出,包括 IL-1Ra 在内的炎症因子在鳞癌中的表达水平明显升高,并调节鳞癌患者机体免疫环境。也有研究发现 NSCLC 患者血清 IL-1Ra 高表达水平的无进展生存期、总生存期明显低于血清 IL-1Ra 低表达患者^[17]。本研究同样证实了 NSCLC 患者血清 IL-1Ra 表达水平较健康人群明显升高,且发现血清 IL-1Ra 高表达水平与 TNM 分期、肿瘤直径关系密切,提示 IL-1Ra 在 NSCLC 患者的发生、发展中起到重要作用,可为 NSCLC 的个体化和精准化治疗明确方向。本研究选择血清 IL-1Ra 水平为 350.00 pg/mL 为最佳截断值,考虑到此截断值下患者数量较平均,且生存时间差异更明显。此外,本研究发现 TNM 分期为Ⅲ期、血清 IL-1Ra 水平>350.00

pg/mL 不利于 NSCLC 患者预后。IL-1Ra 可通过竞争性 IL-1 受体结合而调节炎性反应及肿瘤免疫反应过程;内源性 IL-1Ra 表达量相对不足,不能完全拮抗 IL-1 的致炎作用,导致 NSCLC 患者炎症暴发,促进病情进展。此外,TNM 分期为Ⅲ期的 NSCLC 患者其入院时机体条件较差,意味着 NSCLC 患者肿瘤进展程度最高,对患者预后影响较大^[18]。本研究单因素、多因素 Cox 回归生存分析还发现,肿瘤直径(>5 cm)并不是影响 NSCLC 患者预后的危险性因素,这或许是由于本研究入组病例数太少导致多因素 Cox 回归分析时肿瘤直径并不是影响预后的因素。

综上所述,血清 IL-1Ra 水平升高与 NSCLC 患者预后不良密切相关。

参考文献

[1] SHIELS M S,KATKI H A,HILDESHEIM A A,et al. Circulating inflammation markers,risk of lung cancer,and utility for risk stratification[J]. J Natl Cancer Inst,2015,107(10):199-208.

[2] SCHOFFER N,LUDWIG S,RVBSAMEN N,et al. Prognostic impact of interleukin-1 receptor antagonist in patients with documented coronary artery disease[J]. Int J Cardiol,2018,257(1):24-29.

[3] 刘霞,田景伦,何书经,等. 丹参酮ⅡA 对慢性阻塞性肺疾病患者血清白介素-1 β 和白介素-1 受体拮抗剂的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(1):32-33.

[4] NOLEN B M,LOMAKIN A,MARRANGONI A A,et al. Urinary protein biomarkers in the early detection of lung cancer[J]. Cancer Prev Res,2015,8(2):111-119.

[5] TRAVIS W D,BRAMBILLA E,NICHOLSON A G,et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors[J]. Semin Roentgenol,2005,40(2):90-97.

[6] 陕飞,李子禹,张连海,等. 国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌 TNM 分期系统(第 8 版)简介及解读[J]. 中国实用外科杂志,2017,37(1):15-17.

[7] 温前宽,李彦,杨建萍,等. 严重脓毒症患者炎症因子的动态变化及预后意义[J]. 中华急诊医学杂志,2015,24(7):779-783.

[8] 陆宇海,张全波,付茂勇. NALP3 炎性体及相关肿瘤性疾病发病机制的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子

版),2015(3):468-472.

[9] HAABETH O A,LORVIK K B,YAGITA H,et al. Interleukin-1 is required for cancer eradication mediated by tumor-specific Th1 cells[J]. Oncoimmunology,2016,5(1):e1039763.

[10] FORTE B L,SLOSKY L M,ZHANG HONG,et al. Angiotensin-(1-7)/Mas receptor as an antinociceptive agent in cancer-induced bone pain[J]. Pain,2016,157(12):2709-2721.

[11] ALI A,NA M L,SVENSSON M N,et al. IL-1 receptor antagonist treatment aggravates staphylococcal septic arthritis and sepsis in mice[J]. PLoS One,2015,10(7):e0131645.

[12] WAHAB F,SANTOS-JUNIOR N N,DE ALMEIDA R P,et al. Interleukin-1 receptor antagonist decreases hypothalamic oxidative stress during experimental sepsis[J]. Mol Neurobiol,2016,53(6):3992-3998.

[13] 郭艳玲,勾秀丽,靳海龙,等. 非小细胞肺癌患者白细胞介素-1 受体拮抗剂含量及基因多态性的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(24):11280-11283.

[14] 赖静兰,刘玉明,林春,等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者血清白细胞介素 1 受体拮抗剂与疾病严重程度关系[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(5):890-893.

[15] WERNER H O A,BERG L K,HIDEO Y,et al. Interleukin-1 is required for cancer eradication mediated by tumor-specific Th1 cells[J]. Oncoimmunology,2016,5(1):e1039763.

[16] MASCIA F,SCHLOEMANN D T,CATAISSON C,et al. Cell autonomous or systemic EGFR blockade alters the immune-environment in squamous cell carcinomas[J]. Int J Cancer,2016,139(11):2593-2597.

[17] YIGIT M,DEGIRMENCIOGLU S,UGURLU E,et al. Effect of serum interleukin-1 receptor antagonist level on survival of patients with non-small cell lung cancer[J]. Mol Clin Oncol,2017,6(5):708-712.

[18] EDGE S B,COMPTON C C. The American joint committee on cancer:the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol,2010,17(6):1471-1474.

(收稿日期:2018-10-20 修回日期:2019-01-12)

(上接第 1376 页)

活性检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊治中的应用价值[J]. 山东医药,2016,56(12):65-67.

[14] 李亚娜,李亚莉,刘厚颖,等. CD64 感染指数与 PCT 对 COPD 患者急性加重期细菌感染的临床诊疗研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(19):4413-4415.

[15] 胡旭,靳开宇,范贤明. 慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张的发病机制,诊断与治疗研究进展[J]. 山东医药,2016,56(31):106-108.

(收稿日期:2018-11-22 修回日期:2019-02-14)