

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.013

## 肺癌患者血清中 21 种细胞因子的表达水平及其临床意义

王菀菀<sup>1</sup>, 钟春生<sup>1</sup>, 孙俊宁<sup>2</sup>, 操珍<sup>3</sup>, 刘龙<sup>2</sup>, 苏文<sup>2</sup> (1. 蚌埠市第三人民医院 肿瘤内科, 安徽 蚌埠 233000; 2. 山西省肿瘤医院 免疫研究室, 山西 太原 030013; 3. 武汉市武昌医院 消化科, 湖北 武汉 430063)

**[摘要]** **目的:**检测肺癌患者血清中 21 种细胞因子[干扰素诱导的 T 细胞趋化因子(IFN-inducible T cell  $\alpha$  chemoattractant, ITAC)、GM-CSF、Fractalkine、IFN- $\gamma$ 、IL-10、巨噬细胞炎性蛋白-3 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ , MIP-3 $\alpha$ )、IL-12(p70)、IL-13、IL-17A、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-21、IL-23、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ )的表达情况并分析其意义。**方法:**收集 2015 年 3 月至 6 月的山西省肿瘤医院 40 例肺癌患者;采用液相芯片技术检测 30 名健康人和 40 例初诊肺癌患者治疗前血清中 21 种细胞因子的表达水平,分析其与肺癌临床特征之间的关系及表达存在明显差异细胞因子间的相关性。**结果:**肺癌患者血清中 11 种细胞因子[GM-CSF、Fractalkine、IFN- $\gamma$ 、MIP-3 $\alpha$ 、IL-12(p70)、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、TNF- $\alpha$ ]的表达水平明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),肺癌患者非转移组与转移组血清中 21 种细胞因子的表达水平比较无明显差异( $P > 0.05$ ),肺腺癌(adenocarcinoma, AC)组血清 IFN- $\gamma$ 与 MIP-1 $\beta$ 水平明显高于鳞癌(squamous cell carcinoma, SCC)组(均  $P < 0.05$ ),肺 SCC 组血清 ITAC 表达水平明显高于小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)组( $P < 0.05$ )。高表达的 11 种细胞因子在两组间表达的相关性不同。**结论:**肺癌患者血清中 IL-6、IL-8 等 11 种细胞因子表达升高,可能参与了肺癌发生发展,这些高表达的细胞因子或许可用于肺癌的辅助诊断,并为肺癌治疗提供新的靶标。

**[关键词]** 肺癌;细胞因子;炎症

**[中图分类号]** R734.2; RR730.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2017)06-0650-06

## Expressions and clinical significance of 21 cytokines in the serum of patients with lung cancer

WANG Wanwan<sup>1</sup>, ZHONG Chunsheng<sup>1</sup>, SUN Junning<sup>2</sup>, CAO Zhen<sup>3</sup>, LIU Long<sup>2</sup>, SU Wen<sup>2</sup> (1. Medical Oncology, The Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu 233000, Anhui, China; 2. Department of Immunology, Cancer Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030013, Shanxi, China; 3. Department of Gastroenterology, Wuchang Hospital of Wuhan City, Wuhan 430063, Hubei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To detect the expressions of 21 cytokines (ITAC [IFN-inducible T cell  $\alpha$  chemoattractant], GM-CSF, Fractalkine, IFN- $\gamma$ , IL-10, MIP-3 $\alpha$  [macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ ], IL-12(p70), IL-13, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-21, IL-23, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) in serum of patients with lung cancer, and analyze their clinical significance. **Methods:** Thirty healthy controls and forty newly diagnosed patients with lung cancer before treatment were enrolled for the detection of serum levels of 21 cytokines by liquid chip. The correlations between clinical characteristics of lung cancer and these cytokines were analyzed; in addition, the correlations between significantly differentially-expressed cytokines were also analyzed. **Results:** The expressions of 11 cytokines, including GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-12(P70), IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, TNF- $\alpha$ , Fractalkine, IL-8, and MIP-3 $\alpha$  ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) in serum of patients with lung cancer were significantly higher than those in control group. However, there was no significant difference in the serum levels of 21 cytokines between non-metastasis group and metastasis group of lung cancer patients. The serum expressions of IFN- $\gamma$  ( $P < 0.05$ ) and MIP-1 $\beta$  ( $P < 0.05$ ) in lung adenocarcinoma (AC) patients were significantly higher than that in squamous cell carcinoma (SCC) patients. And the expression of ITAC ( $P < 0.05$ ) in SCC group was significantly higher than that in small cell lung carcinoma group (SCLC group). The 11 highly expressed

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81272696)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81272696)

**[作者简介]** 王菀菀(1990-),女,硕士,主要从事肿瘤诊断及治疗的研究, E-mail: 957620015@qq.com

**[通信作者]** 苏文(SU Wen, corresponding author),博士,主任医师,主要从事临床肿瘤免疫治疗学的研究, E-mail: suwen30@yahoo.com

cytokines showed different correlations in two groups. **Conclusion:** The expressions of 11 cytokines were significantly increased in patients with lung cancer, including IL-6 and IL-8 etc. It suggested that they may be involved in the development of lung cancer. These highly expressed cytokines may be used for the diagnosis of lung cancer, and may provide new targeting for the research of lung cancer treatment.

[ **Key words** ] lung cancer; cytokine; inflammation

[ Chin J Cancer Biother, 2017, 24( 6 ): 650-655. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.013 ]

肺癌的发病率和病死率均居恶性肿瘤之首,其发病机制目前尚不完全清楚,可能与遗传、环境及自身免疫等因素有关,其中免疫因素越来越引起了学者们的关注。细胞因子是免疫系统的重要组成部分,参与机体正常的免疫稳态,异常情况下也会成为一些疾病发生发展的重要介质,参与炎症与肿瘤的发生<sup>[1]</sup>。因此检测肺癌患者血清细胞因子的表达情况,不仅对认识肿瘤的发生发展与转移有重要意义,而且对于肿瘤的诊断、治疗和预后亦有帮助。微球体悬浮芯片技术(suspension array, liquid chip),简称液相芯片,其原理是利用荧光标记的微球共价交联单克隆抗体,与被测的目标分子结合后,再加入荧光素标记的检测抗体,最后通过激光扫描荧光来识别单个微球和检测荧光强度来确定被测分子,可以对同一份样品中的上百种分子同时进行定性和定量分析,具备高通量、高特异性等优势。本研究采用液相芯片技术检测肺癌患者血清中 21 种细胞因子[干扰素诱导的 T 细胞趋化因子(IFN-inducible T cell  $\alpha$  chemoattractant, ITAC)、GM-CSF、Fractalkine、IFN- $\gamma$ 、IL-10、巨噬细胞炎性蛋白-3 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ , MIP-3 $\alpha$ )、IL-12(p70)、IL-13、IL-17A、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-21、IL-23、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ ]的表达情况,并分析其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2015 年 3 月至 6 月就诊于山西省肿瘤医院初诊未治并最终经病理确诊的 40 例肺癌患者,其中男性 35 例,女性 5 例;25 例有转移,15 例无转移(包括淋巴转移和远处转移);鳞癌(squamous cell carcinoma, SCC)18 例,腺癌(adenocarcinoma, AC)17 例,小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)5 例;I 期 7 例,II 期 10 例,III 期 16 例,IV 期 7 例(参照 2009 年第 7 版 TNM 分期);24 例患者手术,余接受化疗和(或)放疗。对照组为该医院体检中心体检合格的 30 例健康人,其中男性 22 例,女性 8 例。排除标准:所有入选病例未伴随感染、自身免疫异常、

哮喘、过敏及神经内分泌等疾病。两组的中位年龄均为 58 岁。两组年龄、性别相似,具有可比性。收集两组受试者空腹外周血 2 ml,取上层血清,-80℃保存备用。本研究已经医院伦理委员会批准,研究对象均知情同意。

### 1.2 主要材料与试剂

液相芯片 Luminex-200™ 检测仪及 Human High Sensitivity T Cell MAP 试剂盒均购于美国 Millipore 公司,磁分离板 TMS-96 购于上海透景生命科技股份有限公司。

### 1.3 液相芯片技术检测肺癌患者血清中 21 种细胞因子的水平

将储存的血清从 -80℃ 冰箱中取出,室温下融化,96 孔板加入 200  $\mu$ l 洗涤缓冲液(WB),振荡 10 min 润洗、沾干,分别加 50  $\mu$ l 的标准品、质控品和血清基质到预设的相应孔中,另加 25  $\mu$ l 实验缓冲剂到样本孔。加 25  $\mu$ l 血清至样本孔,在 96 孔中各加 25  $\mu$ l 的预混磁珠(结合有 21 种细胞因子抗体),避光,4℃ 振荡孵育 17 h。磁力洗板架洗板 3 遍,加 50  $\mu$ l 检测抗体,室温避光振荡 1 h,加 50  $\mu$ l 的藻红蛋白至 96 孔中,封板,室温避光振荡器上振荡 30 min,洗板 3 遍。每孔加入 150  $\mu$ l 的鞘液,室温摇 5 min 使悬浮,在已经预热的 Luminex-200™ 仪器上通过 xPONENT® 3.0 软件进行读板,测定荧光强度,检测待测样品捕捉图像,分析图像并绘制标准曲线,计算出待测样品的含量。实验重复 3 次。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件,21 种细胞因子数据均不符合正态分布,结果以中位数(M)和四分位数间距(QR)表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验,相关性检验采用等级 Spearman 相关分析。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肺癌患者血清中 11 种细胞因子的表达水平明显升高或降低

结果(表 1)显示,肺癌患者血清中 GM-CSF、Fractalkine、IFN- $\gamma$ 、MIP-3 $\alpha$ 、IL-12(p70)、IL-1 $\beta$ 、IL-2、

IL-6、IL-7、IL-8、TNF-α 等表达水平与对照组相比均升高(均  $P < 0.05$ ), 其中 Fractalkine、MIP-3α、IL-12(p70)、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α 表达升高更为显著(均  $P < 0.01$ )。

表 1 肺癌患者与正常对照者血清 21 种细胞因子的表达水平比较 [M(QR), ρ<sub>B</sub>/(pg · ml<sup>-1</sup>)]

Tab. 1 Comparison of serum levels of 21 cytokines in lung cancer patients and normal controls [M(QR), ρ<sub>B</sub>/(pg · ml<sup>-1</sup>)]

Cytokine	Control group (n = 30)	Lung cancer group (n = 40)	Z	P
ITAC	14.42(14.89)	16.16(18.66)	-1.354	0.941
GM-CSF	5.54(2.49)	6.23(8.30)	-1.988	0.047
Fractalkine	61.46(74.81)	128.45(141.89)	-4.046	0.001
IFN-γ	8.35(6.26)	12.12(9.98)	-2.403	0.016
IL-10	0.89(1.03)	1.17(1.33)	-1.308	0.191
MIP-3α	8.08(5.87)	10.31(8.88)	-3.105	0.002
IL-12(p70)	0.54(0.72)	1.61(1.87)	-3.375	0.001
IL-13	3.24(8.23)	2.39(3.58)	-0.075	0.941
IL-17A	1.57(1.70)	1.86(2.84)	-1.049	0.294
IL-1β	0.86(0.55)	1.33(2.26)	-2.871	0.004
IL-2	0.74(0.62)	1.36(1.79)	-2.996	0.003
IL-21	0.33(0.87)	0.65(1.12)	-1.599	0.115
IL-23	27.24(26.83)	32.16(47.66)	-1.251	0.211
IL-5	0.62(0.37)	0.75(1.20)	-1.129	0.275
IL-6	0.50(0.33)	1.37(5.40)	-3.453	0.001
IL-7	6.07(4.31)	9.24(8.65)	-2.228	0.026
IL-8	2.01(0.95)	5.16(4.74)	-4.753	0.001
MIP-1α	14.66(7.88)	15.63(13.23)	-0.483	0.646
MIP-1β	13.06(13.50)	14.51(9.41)	-1.009	0.313
TNF-α	2.87(1.71)	4.29(3.47)	-3.911	0.001
IL-4	...	...		

Note: IL-4 zero value too much to analyze

2.2 肺癌患者非转移组与转移组血清中 21 种细胞因子的表达水平相似

结果(表 2)显示, 21 种细胞因子在肺癌非转移组与转移组表达均无明显差异( $P > 0.05$ )。

2.3 3 种病理类型肺癌患者血清中部分细胞因子的表达水平不同

结果(表 3)显示, AC 组血清 IFN-γ 与 MIP-1β 水平明显高于 SCC 组( $P < 0.05$ ), SCC 组血清 ITAC 表达水平明显高于 SCLC 组( $P < 0.05$ )。

2.4 与对照组有明显差异的肺癌患者 11 个细胞因

子之间的相关性

与对照组有明显差异的肺癌患者血清 11 个细胞因子之间的相关性分析见表 4。其中在肺癌组因子间表达呈正相关而在对照组无相关性的是 GM-CSF 与 IL-2、IL-7、IL-12(p70), IFN-γ 与 IL-6、IL-12(p70), MIP-3α 与 IL-6、IL-12(p70) 与 IL-1β、IL-2, IL-1β 与 TNF-α, IL-6 与 IL-7、IL-8、TNF-α; 而在肺癌组表达无相关性而在对照组因子间表达呈正相关的是 Fractalkine 与 IL-12(p70), IFN-γ 与 IL-8, MIP-3α 与 IL-8、IL-12(p70)。

表 2 肺癌患者非转移与转移组血清 21 种细胞因子的表达水平相似 [M(QR), ρ<sub>B</sub>/(pg · ml<sup>-1</sup>)]

Tab. 2 The serum expression of 21 cytokines shows no statistical difference between non-metastasis group and metastasis group of patients with lung cancer [M(QR), ρ<sub>B</sub>/(pg · ml<sup>-1</sup>)]

Cytokine	Non metastasis group (n = 15)	Metastasis group (n = 25)	Z	P
ITAC	15.41(13.40)	17.31(22.36)	-0.964	0.335
GM-CSF	6.23(9.83)	6.00(7.25)	-1.011	0.312
Fractalkine	102.31(120.91)	154.39(163.61)	-1.892	0.058
IFN-γ	14.24(12.09)	11.47(7.83)	-0.512	0.608
IL-10	0.92(1.32)	1.27(1.32)	-1.082	0.279
MIP-3α	9.54(4.74)	11.11(8.56)	-1.215	0.224
IL-12(p70)	2.36(3.78)	1.42(1.44)	-0.724	0.469
IL-13	2.91(3.46)	2.17(3.74)	-0.727	0.467
IL-17A	1.58(5.07)	1.86(1.52)	-0.362	0.717
IL-1β	1.12(2.69)	1.38(1.87)	-0.318	0.751
IL-2	1.27(2.96)	1.47(1.63)	-1.823	0.068
IL-21	0.65(1.49)	0.56(0.95)	-0.071	0.944
IL-23	27.27(70.13)	36.09(43.91)	-0.772	0.440
IL-5	1.49(1.14)	0.62(0.76)	-1.162	0.245
IL-6	0.84(2.36)	2.77(11.09)	-1.877	0.060
IL-7	7.61(9.67)	10.0(4.80)	-0.651	0.515
IL-8	4.95(3.36)	5.56(4.86)	-0.907	0.364
MIP-1α	20.0(12.05)	16.94(7.61)	-0.342	0.733
MIP-1β	12.62(12.37)	16.03(7.42)	-1.418	0.156
TNF-α	4.49(5.74)	4.35(2.86)	-0.142	0.887
IL-4	...	...		

Note: IL-4 zero value too much to analyze

表 3 3 种病理类型肺癌血清 21 种细胞因子的表达水平比较[ M( QR ), $\rho_B$ /( pg · ml<sup>-1</sup> ) ]  
**Tab.3 Comparison of the serum levels of 21 cytokines among lung cancer patients of 3 different pathological types[ M( QR ), $\rho_B$ /( pg · ml<sup>-1</sup> ) ]**

Cytokine	SCC	AC	SCLC	SCC vs AC		SCC vs SCLC		AC vs SCLC	
	( n = 18 )	( n = 17 )	( n = 5 )	Z	P	Z	P	Z	P
ITAC	24. 51( 22. 48 )	15. 92( 13. 12 )	9. 28( 4. 85 )	-1. 452	0. 146	-2. 460	0. 014	-1. 606	0. 108
GM-CSF	6. 23( 7. 62 )	6. 12( 9. 75 )	7. 42( 3. 81 )	-0. 707	0. 480	-0. 165	0. 869	-0. 556	0. 578
Fractalkine	109. 51( 130. 78 )	128. 45( 137. 09 )	216. 26( 218. 98 )	-0. 793	0. 428	-0. 509	0. 610	-0. 000	1. 000
IFN-r	10. 14( 9. 24 )	14. 45( 12. 61 )	11. 64( 8. 40 )	-2. 054	0. 040	-0. 075	0. 941	-1. 569	0. 117
IL-10	1. 31( 2. 43 )	0. 93( 1. 11 )	1. 28( 2. 57 )	-0. 611	0. 541	-0. 175	0. 861	-1. 159	0. 247
MIP-3a	10. 12( 9. 41 )	10. 97( 10. 05 )	8. 94( 6. 01 )	-0. 104	0. 918	-0. 298	0. 765	-0. 330	0. 741
IL-12( p70 )	1. 34( 1. 43 )	2. 22( 2. 54 )	2. 29( 1. 94 )	-1. 539	0. 124	-1. 472	0. 141	-0. 000	1. 000
IL-13	2. 00( 4. 39 )	3. 12( 4. 31 )	2. 34( 1. 34 )	-0. 301	0. 763	-0. 232	0. 817	-0. 623	0. 553
IL-17A	1. 83( 1. 20 )	1. 93( 4. 53 )	1. 72( 4. 34 )	-0. 811	0. 418	-0. 131	0. 896	-0. 496	0. 602
IL-1 $\beta$	1. 12( 2. 73 )	1. 71( 3. 04 )	1. 28( — )	-0. 851	0. 395	-0. 568	0. 570	-0. 237	0. 813
IL-2	1. 30( 1. 93 )	1. 65( 3. 48 )	0. 69( 1. 62 )	-0. 703	0. 482	-1. 255	0. 210	-1. 487	0. 137
IL-21	0. 64( 0. 98 )	1. 02( 3. 18 )	0. 40( 0. 16 )	-1. 197	0. 231	-0. 913	0. 361	-1. 869	0. 062
IL-23	25. 69( 44. 72 )	48. 28( 106. 88 )	32. 94( 40. 16 )	-1. 171	0. 242	-0. 235	0. 814	-0. 826	0. 409
IL-5	0. 59( 0. 38 )	0. 81( 1. 39 )	1. 22( — )	-0. 424	0. 671	-0. 716	0. 474	-0. 000	1. 000
IL-6	2. 13( 12. 52 )	0. 91( 3. 78 )	2. 49( 12. 76 )	-1. 423	0. 155	-0. 269	0. 788	-0. 898	0. 369
IL-7	8. 70( 8. 93 )	9. 71( 9. 46 )	9. 95( 9. 88 )	-0. 252	0. 801	-0. 784	0. 433	-0. 413	0. 680
IL-8	4. 10( 4. 38 )	5. 34( 4. 08 )	6. 02( 6. 28 )	-0. 858	0. 391	-1. 043	0. 297	-0. 588	0. 557
MIP-1a	12. 21( 13. 10 )	16. 54( 13. 61 )	16. 31( 13. 83 )	-1. 193	0. 233	-0. 991	0. 322	-0. 600	0. 548
MIP-1 $\beta$	13. 72( 7. 31 )	18. 32( 12. 27 )	12. 19( 10. 62 )	-2. 212	0. 027	-0. 149	0. 881	-0. 901	0. 367
TNF-a	3. 11( 2. 87 )	4. 67( 5. 15 )	5. 84( 4. 55 )	-1. 386	0. 166	-0. 745	0. 456	-0. 353	0. 724
IL-4	...	...	...						

Note: IL-4 zero value too much to analyze

表 4 与对照组有明显差异的肺癌患者 11 个细胞因子之间的相关性分析[ r( P ) ]  
**Tab.4 Correlation analysis of 11 cytokines that significantly differentially-expressed between lung cancer patients and normal controls [ r( P ) ]**

Cytokine	GM-CSF	Fractalkine	IFN-r	MIP-3a	IL-12( p70 )	IL-1 $\beta$	IL-2	IL-6	IL-7	IL-8	TNF-a
GM-CSF	1. 000	0. 613	0. 521	0. 759	0. 398	0. 474	0. 394	0. 124	0. 217	0. 378	0. 561
		( 0. 001 )	( 0. 008 )	( 0. 000 )	( 0. 092 )	( 0. 040 )	( 0. 050 )	( 0. 635 )	( 0. 297 )	( 0. 062 )	( 0. 004 )
Fractalkine	0. 541	1. 000	0. 735	0. 766	0. 485	0. 782	0. 626	-0. 017	0. 485	0. 346	0. 624
	( 0. 001 )		( 0. 000 )	( 0. 000 )	( 0. 026 )	( 0. 000 )	( 0. 000 )	( 0. 945 )	( 0. 008 )	( 0. 061 )	( 0. 000 )
IFN-r	0. 631	0. 633	1. 000	0. 728	0. 031	0. 595	0. 648	0. 017	0. 535	0. 410	0. 741
	( 0. 000 )	( 0. 000 )		( 0. 000 )	( 0. 892 )	( 0. 006 )	( 0. 000 )	( 0. 942 )	( 0. 003 )	( 0. 025 )	( 0. 000 )
MIP-3a	0. 518	0. 619	0. 499	1. 000	0. 716	0. 520	0. 549	-0. 038	0. 605	0. 456	0. 742
	( 0. 001 )	( 0. 000 )	( 0. 001 )		( 0. 000 )	( 0. 019 )	( 0. 003 )	( 0. 872 )	( 0. 001 )	( 0. 011 )	( 0. 000 )
IL-12	0. 382	0. 356	0. 489	0. 236	1. 000	0. 253	0. 333	-0. 278	0. 356	0. 256	0. 180
	( 0. 049 )	( 0. 054 )	( 0. 006 )	( 0. 209 )		( 0. 326 )	( 0. 141 )	( 0. 337 )	( 0. 114 )	( 0. 263 )	( 0. 435 )
IL-1 $\beta$	0. 532	0. 445	0. 672	0. 359	0. 626	1. 000	0. 506	0. 117	0. 205	0. 408	0. 367
	( 0. 003 )	( 0. 011 )	( 0. 000 )	( 0. 043 )	( 0. 000 )		( 0. 023 )	( 0. 677 )	( 0. 387 )	( 0. 074 )	( 0. 112 )
IL-2	0. 603	0. 545	0. 636	0. 642	0. 497	0. 821	1. 000	0. 365	0. 516	0. 147	0. 473
	( 0. 000 )	( 0. 000 )	( 0. 000 )	( 0. 000 )	( 0. 005 )	( 0. 000 )		( 0. 137 )	( 0. 006 )	( 0. 465 )	( 0. 013 )
IL-6	0. 226	0. 184	0. 220	0. 337	0. 012	0. 258	0. 294	1. 000	0. 102	0. 010	0. 279
	( 0. 199 )	( 0. 277 )	( 0. 190 )	( 0. 041 )	( 0. 952 )	( 0. 154 )	( 0. 077 )		( 0. 668 )	( 0. 967 )	( 0. 233 )
IL-7	0. 539	0. 508	0. 541	0. 592	0. 204	0. 343	0. 505	0. 344	1. 000	0. 225	0. 559
	( 0. 001 )	( 0. 001 )	( 0. 000 )	( 0. 000 )	( 0. 280 )	( 0. 055 )	( 0. 001 )	( 0. 037 )		( 0. 242 )	( 0. 002 )
IL-8	-0. 006	0. 163	0. 341	0. 195	0. 139	0. 329	0. 275	0. 484	0. 130	1. 000	0. 534
	( 0. 971 )	( 0. 328 )	( 0. 034 )	( 0. 234 )	( 0. 463 )	( 0. 066 )	( 0. 095 )	( 0. 002 )	( 0. 435 )		( 0. 002 )
TNF-a	0. 518	0. 580	0. 748	0. 406	0. 337	0. 533	0. 583	0. 449	0. 502	0. 552	1. 000
	( 0. 001 )	( 0. 000 )	( 0. 000 )	( 0. 010 )	( 0. 068 )	( 0. 002 )	( 0. 000 )	( 0. 005 )	( 0. 001 )	( 0. 000 )	

### 3 讨论

#### 3.1 促炎因子

IL-6 几乎高表达于所有类型的肿瘤,可以促进肿瘤的增殖、浸润、转移,阻断或抑制 IL-6 相关的信号通路作为一种潜在的抗肿瘤策略,可单独或与常规的抗肿瘤治疗联合用于肿瘤的治疗<sup>[2]</sup>。Naugler 等<sup>[3]</sup>研究认为,IL-6 是关键促增殖和抗凋亡因子,可通过 NF- $\kappa$ B 通路联系炎症与癌症,其拮抗剂可用于预防或治疗癌症。

TNF- $\alpha$  作为炎症反应的始动因子,在恶性肿瘤患者血清中表达增强。TNF- $\alpha$  表达增强可促进巨噬细胞分泌 IL-6,后者与肺癌细胞表面 IL-6 受体结合进一步作用于 VEGF,促进肿瘤组织微血管形成,从而促进肺癌的发生及发展<sup>[4]</sup>。Enewold 等<sup>[5]</sup>认为,血清 TNF- $\alpha$  浓度升高与肺癌预后不良相关。

IL-1 $\beta$  在肿瘤微环境中通过促进黏附分子表达及血管的形成,促进肿瘤的浸润和转移<sup>[6]</sup>。IL-1 $\beta$  还可通过诱导基质蛋白酶(MMP)的分泌而增强 NSCLC 细胞系 A549 的侵袭和转移能力,肺癌血清 IL-1 $\beta$  水平可作为预后标志<sup>[7]</sup>。

IL-2 是由 Th1 细胞直接分泌的,通过促进 T 细胞和 NK 细胞的活化、增殖,发挥特异性抗肿瘤作用。研究<sup>[8-9]</sup>显示,IL-2 联合 CIK 细胞治疗 NSCLC,发挥协同增效作用,肺癌肿瘤组织中 IL-2 高表达者生存率明显高于低表达者,可用于预测术后 NSCLC 患者的预后。

IL-12 可通过诱导 Th1 细胞发育发挥抗肿瘤作用,可单独与其他药物联合用于抗肿瘤研究。IL-12 与 IL-21 联合可有效刺激外周血单核细胞杀伤肿瘤细胞<sup>[10]</sup>。Yue 等<sup>[11]</sup>报道在肺癌小鼠模型中 IL-12 紫杉醇、顺铂等常规化疗联合能产生更好的疗效。

#### 3.2 抗炎因子

本研究肺癌患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2 和 IL-12 表达均高于对照组,而两组间 IL-10、IL-13、IL-21 等抗炎因子水平无差异,提示促炎因子在肺癌的发生发展中发挥重要作用,促炎因子与抗炎因子之间表达失衡可能促进了肿瘤的发生发展,也进一步证实炎症与肿瘤发生、发展间存在联系。

#### 3.3 趋化因子

IL-8(CXCL8)属 ELR(+ )CXC 家族,可促肿瘤血管形成及转移<sup>[12]</sup>。Sanmamed 等<sup>[13]</sup>发现,血清 IL-8 水平与 NSCLC、恶性黑色素瘤等多种肿瘤的肿瘤负荷、分期及治疗效果相关,肿瘤切除后其可迅速下降。肺癌患者血清 IL-8 明显升高,可作为判断肺

癌预后的指标,也是癌症治疗的潜在靶点<sup>[14]</sup>。Fractalkine(CX3CL1)是 CX3C 家族的唯一成员,其既可增加肿瘤细胞间的黏附,趋化免疫细胞到肿瘤局部,而减少肿瘤浸润和转移;又能促进瘤细胞与血管内皮细胞黏附,并诱导肿瘤血管生成,促进肿瘤的浸润和转移,可作为肺癌的潜在治疗靶点<sup>[15]</sup>。MIP-3 $\alpha$ (CCL20)属 CC 家族,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等促炎因子可诱导其表达,其可介导肿瘤组织中炎症细胞浸润、肿瘤细胞增殖及迁移等过程。邱智泉等<sup>[16]</sup>发现,肿瘤组织中高表达的 MIP-3 $\alpha$  通过促进 DC 在瘤内积聚并抑制其成熟,降低机体对肿瘤的杀伤作用,从而促进肿瘤生长。研究<sup>[17]</sup>发现,MIP-3 $\alpha$  能促进 NSCLC 细胞增殖,MIP-3 $\alpha$ /CCR6(MIP-3 $\alpha$  受体)轴可成为肺癌治疗的潜在靶点。本研究肺癌患者 IL-8、Fractalkine、MIP-3 $\alpha$  均明显高于正常,且转移组表达趋势均高于未转移组,提示趋化因子可能参与了肺癌的发生、发展及转移。

#### 3.4 造血生长因子

本研究肺癌患者血清 GM-CSF 水平明显高于正常人,转移者高于无转移者,提示血清 GM-CSF 检测有助于肺癌的诊断。研究<sup>[18]</sup>显示,GM-CSF 可削弱肿瘤患者的免疫功能,NSCLC 细胞可通过分泌 GM-CSF 促进肿瘤组织血管的形成,通过改变肿瘤微环境来促进肿瘤的生长和转移。

IL-7 可诱发血液系统恶性肿瘤的发生,体内实验证实其通过促进 VEGF-D 表达而促进肿瘤淋巴管形成及转移,其高表达与 NSCLC 分期、淋巴结转移和预后不良呈正相关<sup>[19]</sup>。

#### 3.5 适应性免疫产生因子

IFN- $\gamma$  是阻止和抑制癌症发展的关键因子,可诱导 M1 型巨噬细胞浸润肿瘤组织,降低 M2 型巨噬细胞数量,从而发挥抗肿瘤作用;其还通过抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡、抑制肿瘤血管形成、调节免疫及抑制肿瘤端粒酶的活性来发挥抗肿瘤作用<sup>[20]</sup>。有文献<sup>[21]</sup>报道,IL-6 抗体可用于治疗小鼠体内的人源性乳腺癌。联合检测肺癌患者血清中高表达的 IL-6、TNF- $\alpha$  等,或许可辅助肺癌的诊断、病情评估、预后判断,并为肿瘤生物治疗提供新靶点,尤其是表达明显升高的 Fractalkine、IL-12(p70)、IL-8、TNF- $\alpha$ 。本研究肺癌患者血清中一些抗肿瘤作用为主的因子如 IFN- $\gamma$ 、IL-2 表达也升高,提示患者体内仍存在一定程度的免疫效应激活,但仍不足以对抗机体的促肿瘤因素。AC 组血清 IFN- $\gamma$  与 MIP-1 $\beta$  水平明显高于 SCC 组,SCC 组血清 ITAC 明显高于 SCLC 组,提示不同细胞类型肿瘤介导的炎症反应不同,或是机体免疫功能抑

制或抗肿瘤免疫活化程度不同。两组人群血清多种细胞因子间存在正相关,但两组间部分细胞因子间的相关性不同,提示细胞因子是一个复杂的系统,需要同时分析多种才能获得整体而客观的评价。

### 3.6 不足与展望

本研究的不足,首先,在于时间、经费有限,收集的病例数较少,只进行了初筛;其次,只是静态检测了肺癌治疗前血清中细胞因子的水平,而未动态观察病变不同阶段的表达情况。展望,首先针对筛选的有意义的因子进一步大病例数研究,同时增加检测细胞因子的种类;其次,检测其在肺癌不同阶段血清中的表达,动态探究其与肺癌的关系;最后,探究表达明显升高的细胞因子如 IL-8 等,能否作为癌症治疗的靶点。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] DMITRIEVA O S, SHILOVSKIY I P, KHAITOV M R, et al. Interleukins 1 and 6 as main mediators of inflammation and cancer [ J ]. *Biochemistry ( Mosc )*, 2016, 81 ( 2 ): 80-90. DOI: 10.1134/S0006297916020024.
- [ 2 ] KUMARI N, DWARAKANATH B S, DAS A, et al. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance [ J ]. *Tumour Biol*, 2016, 37 ( 9 ): 11553-11572. DOI: 10.1007/s13277-016-5098-7.
- [ 3 ] NAUGLER W E, KARIN M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer [ J ]. *Trends Mol Med*, 2008, 14 ( 3 ): 109-119. DOI: 10.1016/j.molmed.2007.12.007.
- [ 4 ] GONG L, CUMPIAN A M, CAETANO M S, et al. Promoting effect of neutrophils on lung tumorigenesis is mediated by CXCR2 and neutrophil elastase [ J/OL ]. *Mol Cancer*, 2013, 12 ( 1 ): 154 [ 2016-12-22 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3923587/>. DOI: 10.1186/1476-4598-12-154.
- [ 5 ] ENEWOLD L, MECHANIC L E, BOWMAN E D, et al. Serum concentrations of cytokines and lung cancer survival in African Americans and Caucasians [ J ]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18 ( 1 ): 215-222. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0705.
- [ 6 ] LI Y, WANG L, PAPPAN L, et al. IL-1 $\beta$  promotes stemness and invasiveness of colon cancer cells through Zeb1 activation [ J/OL ]. *Mol Cancer*, 2012, 11: 87 [ 2016-12-22 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532073/>. DOI: 10.1186/1476-4598-11-87.
- [ 7 ] KIM J W, KOH Y, KIM D W, et al. Clinical implications of VEGF, TGF- $\beta$ 1, and IL-1 $\beta$  in patients with advanced non-small cell lung cancer [ J ]. *Cancer Res Treat*, 2013, 45 ( 4 ): 325-333. DOI: 10.4143/crt.2013.45.4.325.
- [ 8 ] 周毅. IL-2 联合 CIK 用于一线治疗后非小细胞肺癌患者的临床研究 [ J ]. *辽宁医学杂志*, 2015, 29 ( 2 ): 68-70.
- [ 9 ] TIAN C, LU S, FAN Q, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> or CD3<sup>+</sup> T lymphocytes and interleukin-2 expression in radically resected non-small cell lung cancer [ J ]. *Chin Med J ( Engl )*, 2015, 128 ( 1 ): 105-110. DOI: 10.4103/0366-6999.147828.
- [ 10 ] TIAN Y, YUAN C, MA D, et al. IL-21 and IL-12 inhibit differentiation of Treg and TH17 cells and enhance cytotoxicity of peripheral blood mononuclear cells in patients with cervical cancer [ J ]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21 ( 9 ): 1672-1678. DOI: 10.1097/IGC.0b0138955.
- [ 11 ] YUE T, ZHENG X, DOU Y, et al. Interleukin 12 shows a better curative effect on lung cancer than paclitaxel and cisplatin doublet chemotherapy [ J/OL ]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 665-671 [ 2016-12-22 ]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2701-7>. DOI: 10.1186/s12885-016-2701-7.
- [ 12 ] CRUSZ S M, BALKWILL F R. Inflammation and cancer: advances and new agents [ J ]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12 ( 10 ): 584-596. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.105.
- [ 13 ] SANMAMED M F, CARRANZA-RUA O, ALFARO C, et al. Serum interleukin-8 reflects tumor burden and treatment response across malignancies of multiple tissue origins [ J ]. *Clinical Cancer Res*, 2014, 20 ( 22 ): 5697-5707. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3203.
- [ 14 ] LIU Q, LI A, TIAN Y, et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer [ J/OL ]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31: 61-71 [ 2016-12-22 ]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359-6101\(16\)30069-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359-6101(16)30069-7). DOI: 10.1016/j.cytogfr.2016.08.002.
- [ 15 ] KEE J Y, ARITA Y, SHINOHARA K, et al. Antitumor immune activity by chemokine CX3CL1 in an orthotopic implantation of lung cancer model in vivo [ J ]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1 ( 1 ): 35-40. DOI: 10.3892/mco.2012.30.
- [ 16 ] 邱智泉, 谭蔚锋, 张柏, 等. 趋化因子 CCL20 与恶性肿瘤之间的关系 [ J ]. *肿瘤*, 2011, 31 ( 10 ): 961-963. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2011.10.016.
- [ 17 ] KIRSHBERG S, IZHAR U, AMIR G, et al. Involvement of CCR6/CCL20/IL-17 Axis in NSCLC disease progression [ J ]. *PLoS One*, 2011, 6 ( 9 ): e24856 [ 2016-12-22 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/21949768/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0024856.
- [ 18 ] PHAN V T, WU X, CHENG J H, et al. Oncogenic RAS pathway activation promotes resistance to anti-VEGF therapy through G-CSF-induced neutrophil recruitment [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 ( 15 ): 6079-6084. DOI: 10.1073/pnas.1303302110.
- [ 19 ] 明健, 张清富, 姜彦多, 等. IL-7/IL-7R 在非小细胞肺癌中的表达及与淋巴转移和预后的关系 [ J ]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13 ( 12 ): 1101-1106. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2010.12.04.
- [ 20 ] 方祯, 华海清. 干扰素在胆系肿瘤治疗中的作用及其研究进展 [ J ]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19 ( 2 ): 180-185.
- [ 21 ] MORANCHO B, ZACARÍAS-FLUCK M, ESGUEVA A, et al. Modeling anti-IL-6 therapy using breast cancer patient-derived xenografts [ J ]. *Oncotarget*, 2016, 7 ( 42 ): 67956-67965. DOI: 10.18632/oncotarget.11815.

[ 收稿日期 ] 2017-03-12

[ 修回日期 ] 2017-04-21

[ 本文编辑 ] 王映红