

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.15.020

胃癌患者血清 IL-17、IL-6 和 TGF- β 1 水平及其临床意义

周长宏¹ 马 健¹ 王 涛¹ 董全江² 孟欣颖^{1,Δ}

(1 青岛市市立医院(东区)干保二科 山东 青岛 266071; 2 青岛市市立医院(东区)消化内科 山东 青岛 266071)

摘要 目的:探讨胃癌患者外周血中白介素 17(IL-17)、白介素 6(IL-6)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的表达水平及其临床意义。**方法:**选择 2009 年 1 月~2010 年 1 月我院收治的 50 例胃癌患者(观察组)及同期 50 例健康对照者(对照组)为研究对象,采用 ELISA 法检测和比较其外周血中 IL-17、IL-6 和 TGF- β 1 的水平,并分析胃癌患者外周血中 IL-17、IL-6 和 TGF- β 1 水平与其临床病理特征之间的相关性。**结果:**观察组患者外周血中 IL-17、IL-6 和 TGF- β 1 的水平分别为(8.51 $\pm$ 2.68) pg/ml、(7.81 $\pm$ 5.41) pg/ml 和 (1093.42 $\pm$ 831.21) pg/ml,均明显高于健康对照组($P<0.01$)。胃癌患者的血清 IL-17、TGF- β 1 的水平与其年龄、性别、临床分期、有无淋巴结转移、分化程度、肿瘤部位及大小均无明显相关性($P>0.05$);而血清 IL-6 的水平与肿瘤的大小相关($P<0.05$),但与其他临床病理特征无关($P>0.05$);血清 IL-17 水平与 IL-6、TGF- β 1 的水平均无明显相关性($P>0.05$)。**结论:**血清 IL-17、IL-6 和 TGF- β 1 水平的升高与胃癌的发生有关,但 IL-6 和 TGF- β 1 可能不是血清中 IL-17 生成的诱导因子。

关键词:白介素 17;白介素 6;转化生长因子- β 1;胃癌;临床意义

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)15-2882-04

Serum IL-17, IL-6 and TGF- β 1 levels in Patients with Gastric Cancer and their Clinical Significances

ZHOU Chang-hong¹, MA Jian¹, WANG Tao¹, DONG Quan-jiang², MENG Xin-ying^{1,Δ}

(1 Dept. of Health Care, Qingdao Municipal Hospital(East), Qingdao, Shandong, 266071, China;

2 Dept. of Digestive Diseases, Qingdao Municipal Hospital(East), Qingdao, Shandong, 266071, China)

ABSTRACT Objective: To explore the expression level of serum interleukin (IL)-17, IL-6 and transforming growth factor (TGF)- β 1 in patient with gastric cancer and their clinical significances. **Methods:** Total 50 patients with gastric cancer (observation group) and 50 healthy controls (control group) were enrolled as subjects from January 2009 to January 2010. Levels of serum IL-17, IL-6 and TGF- β 1 were detected and compared by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and relationship between levels of serum IL-17, IL-6 and TGF- β 1 and the clinical pathological characteristics was also analyzed. **Results:** Compared with healthy controls, patients with gastric cancer showed higher levels of serum IL-17, IL-6 and TGF- β 1, with the value of (8.51 $\pm$ 2.68) pg/ml, (7.81 $\pm$ 5.41) pg/ml and (1093.42 $\pm$ 831.21) pg/ml respectively ($P<0.01$). The concentration of serum IL-17 and TGF- β 1 had no significant differences between age, sex, tumor stage, histological differentiation, tumor location and tumor size ($P>0.05$), while serum IL-6 had positive relation with tumor size ($P<0.05$). There were no relations between expression of IL-17 and IL-6, TGF- β 1. **Conclusion:** Increased expression of serum IL-17, IL-6 and TGF- β 1 might be involved in the development of gastric cancer. IL-6 and TGF- β 1 might not be the stimulating factors for inducing IL-17 generation in peripheral blood in gastric cancer.

Key words: Interleukin-17; Interleukin-6; Transforming growth factor- β 1; Stomach neoplasm

Chinese Library Classification: R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)15-2882-04

前言

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统恶性肿瘤,由其导致的死亡人数已跃居所有恶性肿瘤所致死亡人数的第 2 位^[1]。慢性炎症的存在是胃癌发生和发展的重要机制,IL-17 是一种新型的促炎症因子,主要由 CD4⁺的 Th17 细胞分泌^[2], IL-6、TGF- β 1 不仅参与调节肿瘤的免疫反应,也是 Th17 细胞

分化的重要调节因子^[3]。本研究观察了胃癌患者血清中 IL-17、IL-6、TGF- β 1 的表达水平,并探讨了其与胃癌临床病理特征间的关系以及三者之间的相关性,旨在阐明血清中 IL-17、IL-6、TGF- β 1 表达水平的变化在胃癌发生发展过程中可能发挥的作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 1 月~2010 年 1 月于我院普外科住院的胃癌患者 50 例作为观察组,诊断均经胃镜活检或手术病理证实。其中男 32 例,女 18 例,年龄平均(62.05 $\pm$ 11.98)岁。所有患者入组前均未接受手术、化疗及放射治疗;根据临床分期分为早

作者简介:周长宏(1963-),女,硕士研究生导师,主要研究方向:

消化系统肿瘤的早诊早治

Δ通讯作者:孟欣颖,电话:0532-85937727,

E-mail:mxxy01@sohu.com

(收稿日期:2013-11-28 接受日期:2013-12-25)

期胃癌组(19例),晚期胃癌组(31例)。按组织分化程度分为低分化组(24例)和中-高分化组(26例);按发病部位分为贲门癌(18例)和非贲门癌(32例)。

选取我院体检中心同期健康查体人员 50 例作为对照组,经胃镜活检证实无明显炎症和溃疡性病变。其中男 22 例,女 28 例,平均(55.86± 9.10)岁。观察组和对组性别和年龄比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

所有受检者均知情并签署知情同意书。

1.2 标本采集

各组受检者于清晨空腹采静脉血 5 mL,3000 r/min 离心 15 min,取血清于 -70 ℃ 保存待检。

1.3 血清中 IL-17、IL-6、TGF-β1 水平的检测

采用 ELISA 法检测受检者血清中 IL-17、IL-6、TGF-β1 的

水平。试剂盒购自晶美生物工程有限公司,具体步骤严格按照操作说明书进行。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件分析实验数据,以均数± 标准差(± s)记录测定结果,两组间均数的比较采用 t 检验,血清 IL-17、IL-6、TGF-β1 水平的相关性采用多元相关分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者血清中 IL-17、IL-6、TGF-β1 的水平

如表 1 所示,胃癌患者血清中 IL-17、IL-6、TGF-β1 的水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 两组血清中 IL-17、IL-6、TGF-β1 水平的比较

Table 1 Comparison of the serum IL-17, IL-6 and TGF-β1 levels between two groups

Group	IL-17(pg/ml)	IL-6(pg/ml)	TGF-β1(pg/ml)
Control group	3.33± 0.67	5.42± 0.92	706.98± 217.96
Observation group	8.51± 2.68 ^{△△}	7.81± 5.41 ^{△△}	1093.42± 831.21 ^{△△}

Note:△ △ $P<0.01$ compared with the control group.

2.2 胃癌患者血清 IL-17、IL-6 和 TGF-β1 水平与其临床病理特征的关系

如表 2 所示,胃癌患者血清 IL-17、TGF-β1 的水平与其年

龄、性别、临床分期、有无淋巴结转移、分化程度、肿瘤部位及肿瘤大小均无明显相关性($P>0.05$),血清 IL-6 水平与肿瘤的大小相关($P<0.05$),但与其他临床病理特征无关($P>0.05$)。

表 2 胃癌患者血清 IL-17、IL-6、TGF-β1 水平与其临床病理特征的关系

Table 2 Relationship of the serum IL-17, IL-6 and TGF-β1 levels and clinical pathological characteristics in gastric cancer

Group	n	IL-17 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TGF-β1 (pg/ml)
Age(year)				
≥ 60	28	8.69± 3.12	6.93± 3.43	709.25± 222.13
<60	22	8.21± 1.47	5.42± 0.98	704.10± 218.61
Gender				
Male	32	8.53± 3.01	7.19± 5.56	1150.22± 932.66
Female	18	8.80± 1.49	9.53± 4.86	972.23± 566.48
Clinical stage				
Early stage	19	7.72± 3.59	6.74± 2.56	1165.05± 970.49
Advanced stage	31	8.73± 2.28	9.23± 7.62	1052.82± 756.02
Lymphatic metastasis				
No	18	7.77± 3.48	8.66± 6.82	831.21± 507.66
Yes	32	8.67± 2.49	7.08± 3.87	1228.75± 935.39
Tumor location				
Cardia	18	9.78± 2.97	6.11± 2.10	928.26± 861.05
Non- cardia	32	8.82± 2.65	9.12± 6.74	1205.49± 806.61
Diameter of tumor				
≤ 5cm	23	8.27± 2.85	6.40± 2.54	1150.70± 975.25
>5cm	27	8.64± 2.50	10.65± 8.20 [△]	1047.15± 710.92
Differentiation				
Middle-high	24	8.60± 3.09	7.87± 5.95	1057.52± 872.68
Low	26	8.40± 2.41	7.72± 4.57	1130.87± 803.47

Note:△ $P<0.05$ tumor size ≤ 5cm compared with that >5cm

2.3 胃癌血清中 IL-7、IL-6、TGF- β 1 水平的相关性

多元相关分析显示,胃癌患者血清中 IL-17 水平与 IL-6 ($r=0.157, P>0.05$)、TGF- β 1 ($r=0.213, P>0.05$) 的水平均无明显相关性。

3 讨论

IL-17 是一个新近被广泛研究的促炎因子,主要由 Th17 细胞分泌,自然杀伤性 T 细胞(NKT)、CD8⁺T 细胞以及 $\gamma\delta$ T 细胞亦可合成和分泌少量 IL-17^[45]。IL-17 可趋化调节中性粒细胞,使其在组织局部聚集,并可促进其他炎症反应因子的合成和释放,如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-8 等,从而加重局部的炎症反应^[6]。IL-17 不仅参与了机体抗感染及自身免疫性疾病的发病过程,还在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[7-9]。本研究发现,胃癌患者血清中 IL-17 的水平明显高于正常对照组,表明 IL-17 在胃癌的发生、发展中起一定的促进作用。但 IL-17 与胃癌的临床特征间并无明显相关性,这表明除 IL-17 外尚其他的细胞因子在胃癌的持续生长中发挥作用。

IL-6 是一种多功能细胞因子,由激活的巨噬细胞、淋巴细胞及上皮细胞分泌,可作用于多种效应细胞,具有免疫增强作用以及造血功能,参与炎症反应,可影响特异性抗原抗体免疫反应^[10,11]。TGF- β 1 被认为是一种抑制性细胞因子,能够抑制免疫活性细胞的增殖与分化,从而影响细胞因子和抗体的表达,发挥抗炎作用^[12,13]。TGF- β 1 可通过促进初始 T 细胞向具有免疫抑制作用的调节性 T 细胞(Treg 细胞)分化,使机体处于免疫抑制状态,利于肿瘤的免疫逃避和生长^[14,15]。本研究发现,胃癌患者血清中 IL-6 和 TGF- β 1 均高于对照组,表明二者参与了胃癌的发生发展。IL-6 可诱导血管内皮生长因子的合成,促进血管生成,从而影响肿瘤细胞的黏附和侵袭,这可能是 IL-6 促进肿瘤生长和转移的作用机制^[6]。IL-6 与肿瘤的大小有关,提示 IL-6 可能通过刺激血管的生长而维持肿瘤的营养供给,从而调节肿瘤的生长。本研究并未发现血清 TGF- β 1 水平与胃癌的临床病理特征间有相关性,提示血清 TGF- β 1 在促胃癌生长中并非唯一因素。

TGF- β 1 和 IL-6 是诱导 Th17 细胞分化的关键因子。单纯 TGF- β 1 存在时通过诱导转录因子 Foxp3 (forkhead box protein 3) 的表达促使初始 T 细胞向调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)转化。当有 IL-6 存在时,通过激活信号转导转录激活子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 通路并诱导 Th17 细胞的特异性转录因子孤儿核受体(orphan nuclear receptors, ROR) γ t 的表达,促使初始 T 细胞转而向 Th17 细胞分化,最终导致 IL-17 生成的增多^[17-19]。我们既往的研究发现,在胃癌组织中,IL-17 与 IL-6、TGF- β 1 表达呈正相关^[20]。在本研究中,胃癌患者血清中 IL-17 与 IL-6、TGF- β 1 的水平无明显相关性,提示在外周血中,IL-6、TGF- β 1 可能不是 IL-17 生成的刺激因素。Zhang 等^[21]针对原发性肝癌的研究发现,外周血和原发性肝癌组织中的 Th17 细胞水平呈负相关。循环中的 Th17 细胞可通过其表面表达的趋化因子受体与组织局部的趋化因子结合,进而在组织局部聚集发挥作用;肿瘤组织中的 Th17 细胞也可通过肿瘤侵犯血管而移行进入循环。这种平衡可能导致了外周血和组织中 Th17 细胞分布的差异。IL-17 主要由 Th17 细胞

分泌,因此这种差异可能导致了外周血与组织中 IL-6、TGF- β 1 和 IL-17 表达相关性的差异。但对此现象目前尚无报道,还需要观察更多病例,其具体的机制也有待深入研究。

综上所述,血清 IL-17、IL-6 和 TGF- β 1 的升高参与了胃癌的发生、发展,但 IL-6 和 TGF- β 1 可能不是血清中 IL-17 生成的诱导因子,血清中 IL-17 生成的调节机制还有待研究。

参考文献(References)

- [1] 陈万青. 2004-2005 年中国恶性肿瘤发病与死亡的估计[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31: 664-668
- [2] Chen Wan-qing. Estimation of cancer incidence and mortality in China in 2004-2005[J]. Chinese Journal of Tumor, 2009, 31: 664-668
- [3] Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells[J]. N Engl J Med, 2009, 361(9): 888-898
- [4] Morishima N, Mizoguchi I, Takeda K, et al. TGF-beta is necessary for induction of IL-23R and Th17 differentiation by IL-6 and IL-23[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 386(1): 105-110
- [5] Gaffen SL. An overview of IL-17 function and signaling[J]. Cytokine, 2008, 43(3): 402-407
- [6] O'Brien RL, Roark CL, Born WK. IL-17-producing gammadelta T cells[J]. Eur J Immunol, 2009, 39(3): 662-666
- [7] Maniati E, Soper R, Hagemann T. Up for Mischief? IL-17/Th17 in the tumour microenvironment[J]. Oncogene, 2010, 29(42): 5653-5662
- [8] Yu JJ, Gaffen SL. Interleukin-17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity [J]. Front Biosci, 2008, 13: 170-177
- [9] Miyahara Y, Odunsi K, Chen W, et al. Generation and regulation of human CD4⁺ IL-17-producing T cells in ovarian cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 15505-15510
- [10] Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17[J]. J Immunol, 2009, 183(7): 4169-4175
- [11] Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications [J]. Int Immunol, 2010, 22(5): 347-352
- [12] Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(2): 83-89
- [13] Levin SG, Godukhin OV. Anti-inflammatory cytokines, TGF- β 1 and IL-10, exert anti-hypoxic action and abolish posthypoxic hyperexcitability in hippocampal slice neurons: comparative aspects [J]. Exp Neurol, 2011, 232(2): 329-332
- [14] Qian L, Wei SJ, Zhang D, et al. Potent anti-inflammatory and neuroprotective effects of TGF-beta1 are mediated through the inhibition of ERK and p47phox-Ser345 phosphorylation and translocation in microglia[J]. J Immunol, 2008, 181(1): 660-668
- [15] Olkhanud PB, Damdinsuren B, Bodogai M, et al. Tumor-Evoked Regulatory B Cells Promote Breast Cancer Metastasis by Converting Resting CD4⁺ T Cells to T-Regulatory Cells[J]. Cancer Res, 2011, 71(10): 3505-3515
- [16] Skeen VR, Paterson I, Paraskeva C, et al. TGF- β 1 signalling, connecting aberrant inflammation and colorectal tumorigenesis [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(26): 3874-3888
- [17] Wójcik E, Jakubowicz J, Skotnicki P, et al. IL-6 and VEGF in small cell lung cancer patients[J]. Anticancer Res, 2010, 30(5): 1773-1778
- [18] Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth

- factor beta induces development of the T (H)17 lineage [J]. Nature, 2006, 441(7090): 231-234
- [18] Morishima N, Mizoguchi I, Takeda K, et al. TGF-beta is necessary for induction of IL-23R and Th17 differentiation by IL-6 and IL-23 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 386(1): 105-110
- [19] Xiao S, Jin H, Korn T, et al. Retinoic acid increases Foxp3+ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF-beta-driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression[J]. J Immunol, 2008, 181(4): 2277-2284
- [20] 孟欣颖, 马健, 江晨, 等. 胃癌组织中 IL-17、IL-6、TGF-β1 的表达及临床意义[J]. 胃肠病学, 2011, 16(10): 593-596
- Meng Xin-ying, Ma Jian, Jiang Chen, et al. Expressions and Clinical Significances of IL-17, IL-6 and TGF-β1 in Gastric Cancer Tissues [J]. Chin J Gastroenterol, 2011, 16(10): 593-596
- [21] Zhang JP, Yan J, Xu J, et al. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients [J]. J Hepatol, 2009, 50(5): 980-989

(上接第 2834 页)

- [5] Burkatovskaya M, Tegos G P, Swietlik E, et al. Effect of chitosan acetate bandage on wound healing in infected and non-infected wounds in mice[J]. Biomaterials, 2006, 27: 4157-4164
- [6] Okamoto Y, Kawakami K, Miyatake K, et al. Analgesic effects of chitin and chitosan[J]. Carbohydrate Polymers, 2002, 49: 249-252
- [7] Jon M B, James R D, Richard D N. Abbreviated laparotomy and planned reoperation for critically injured patients [J]. Annals of Surgery, 1992, 215(2): 476-484
- [8] Bijan S K, Jennifer S, Tallat B, et al. High-pressure fibrin sealant foam: an effective hemostatic agent for treating severe parenchymal hemorrhage[J]. Journal of Surgical Research, 2008, 144(1): 145-150
- [9] Gao W, Lai JC, Leung SW. Functional enhancement of chitosan and nanoparticles in cell culture, tissue engineering, and pharmaceutical applications[J]. Front Physiol, 2012, 21(3): 1-13
- [10] Pei-Leun Kang, Shwu Jen Chang, Ioannis Manousakas, et al. Development and assessment of hemostasis chitosan dressings [J]. Carbohydrate Polymers, 2011, 85(2): 565-570
- [11] Grenha A. Chitosan nanoparticles: a survey of preparation methods[J]. J Drug Target, 2012, 20(4): 291-300
- [12] 李如, 于良民, 高丙娟. 高分子微球的制备及应用研究进展 [J]. 广州化工, 2011, 39(4): 14-16
- Li Ru, Yu Liang-min, Gao Bing-juan. Research Progress of Preparation and Application of Polymer Microspheres [J]. Guangzhou chemical industry, 2011, 39(4): 14-16
- [13] 杨婷, 侯文龙, 杨越冬. 壳聚糖微球的制备及其在生物医药领域的应用[J]. 高分子通报, 2011, 5, 51-56
- Yang Ting, Hou Wen-long, Yang Yue-dong. The Preparation of Chitosan Microspheres and Application in Biology and Medicine [J]. Polymer Bulletin, 2011, 5: 51-56
- [14] Ana G, Christopher I G, Lea AD, et al. Chitosan nanoparticles are compatible with respiratory epithelial cells in vitro [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007, 31(2): 73-84
- [15] Pusateri AE, McCarthy SJ, Gregory KW, et al. Effect of a chitosan-based hemostatic dressing on blood loss and survival in a model of severe venous hemorrhage and hepatic injury in swine [J]. The Journal of Trauma, 2003, 54(1): 177-182
- [16] Lewis D A, Nyska A, Potti A, et al. Hemostatic activation in a chemically induced rat model of severe hemolysis and thrombosis[J]. Thrombosis Research, 2006, 118(6): 747-753
- [17] Bochicchio GV, Kilbourne MJ, Keledjian K, et al. Evaluation of a new hemostatic agent in a porcine grade V liver injury model [J]. Am Surg, 2010, 76(3): 317-320
- [18] Fu D, Han B, Dong W, et al. Effects of carboxymethyl chitosan on the blood system of rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 29(1): 110-114
- [19] Krishnan L K, Mohanty M, Umashankar PR, et al. Comparative evaluation of absorbable hemostats: advantages of fibrin-based sheets [J]. Biomaterials, 2004, 25(4): 557-5563
- [20] Ueno H, Mori T, Fujinaga T. Topical formulation and wound healing application of chitosan [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 52(2): 105-115