

白细胞介素 17 与喉癌侵袭转移的关联性及其预后价值

魏秀娟,崔晓波

(内蒙古医科大学附属医院耳鼻喉科,内蒙古自治区 呼和浩特 010050)

摘要:目的 探讨白细胞介素 17 (Interleukin-17, IL-17) 在喉癌病人中的应用价值。**方法** 前瞻性收集喉癌病人 50 例和健康成人 50 例,使用 ELISA 法检测两组病人血清 IL-17 水平,并分析喉癌病人 IL-17 水平与其临床特征的关联性。**结果** 与健康成人比较,喉癌病人 IL-17 水平显著升高[$(63.16 \pm 19.60) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 比 $(46.34 \pm 15.38) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 4.774, P < 0.001$]。喉癌病人术前 IL-17 水平显著较术后高[$(63.16 \pm 19.60) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 比 $(51.16 \pm 15.71) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 3.378, P < 0.001$]。不同性别和年龄病人 IL-17 差异无统计学意义($P > 0.05$)。分化程度、TNM 分期、淋巴转移、临床预后和术后复发与 IL-17 显著相关($P < 0.01$)。单因素和多因素 Logistic 回归分析显示 TNM 分期、淋巴结转移和 IL-17 是喉癌病人 3 年内死亡的影响因素($P < 0.05$)。**结论** 血清 IL-17 水平与喉癌病人临床预后紧密相关,是诊断喉癌病人新的生物学指标。

关键词: 喉肿瘤;白细胞介素 17;肿瘤浸润;预后

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.03.018

Correlation between IL-17 and metastasis in patients with laryngeal carcinoma and its value in predicting the clinical outcomes

WEI Xiujuan, CUI Xiaobo

(Department of Otolaryngology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical values of interleukin-17 (IL-17) in patients with laryngeal carcinoma. **Methods** Fifty cases of laryngeal cancer patients and 50 healthy adults were prospectively collected. The serum IL-17 level of the two groups was detected by ELISA and the differences were analyzed. Moreover, the correlations between IL-17 level and clinical features of patients with laryngeal cancer were studied. **Results** When compared with the healthy adults, patients with laryngeal cancer got a significantly higher level of IL-17 (63.16 ± 46.34) vs. (19.60 ± 15.38) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.001$. Preoperative IL-17 level was significantly higher than postoperative IL-17 level in patients with laryngeal cancer (63.16 ± 19.60) vs. (51.16 ± 15.71) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P = 0.001$. There was no significant difference in IL-17 between patients with different gender and age ($P > 0.05$). Differentiation degree, TNM stage, lymph node metastasis, clinical prognosis and postoperative recurrence were significantly correlated with IL-17 ($P < 0.01$). Univariate and multivariate logistic regression analysis showed that TNM stage, lymph node metastasis and IL-17 were the influencing factors of death within 3 years in patients with laryngeal cancer ($P < 0.05$). **Conclusions** The level of serum IL-17 in patients with laryngeal cancer is closely related to the clinical outcomes, and might be a new biological marker for diagnosis of laryngeal cancer.

Key words: Laryngeal neoplasms; Interleukin-17; Neoplasm invasiveness; Prognosis

喉癌是较为常见的一种恶性肿瘤^[1],在德国女性中其发病率呈上升趋势,吸烟和喝酒是导致喉癌发生的重要因素,5 年生存率仅有 60%^[2]。手术是喉癌的主要治疗方法之一,严重影响了病人的术后生活质量,且术后复发率较高,5 年生存率不足 80%^[3-4]。预测喉癌病人的临床预后,对临床决策具有较大的临床意义。白细胞介素 17 (Interleukin-17, IL-17) 是一种慢性炎症反应指标,近些年的研究发现其与癌症之间具有一定的关联性^[5]。其主要由 Th17 细胞分泌而成,可以促进肿瘤的发生,近些年

被证实与肿瘤的发生、生长和转移相关,其可能通过促进血管的生成和肿瘤细胞的迁移进而促进肿瘤细胞的转移和侵袭^[6-7]。但是截止目前为止,有关 IL-17 与喉癌病人转移侵袭及临床预后关联性的相关研究甚少。本研究旨在探讨 IL-17 在喉癌病人中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自 2012 年 1 月至 2013 年 1 月,前瞻性收集喉癌病人,纳入标准:(1)喉癌(术中病理或喉镜活检确诊);(2)年龄大于等于 18 岁;(3)同意参与本研究。排除标准:(1)入院前曾接受手术;

(2)术后复发;(3)术前行放化疗;(4)慢性感染性疾病;(5)脏器功能不全;(6)其他重大疾病如冠心病、脑卒中等既往史;(7)随访期间失访;(8)不配合治疗或放弃治疗;(9)研究期间转院。研究期间,我院共收治喉癌病人78例,61例符合纳入标准,1例曾在外院行“部分喉切除术”,1例2年前于我院行“部分喉切除术”后复发,2例术前曾在外院行放化疗,1例合并糖尿病足病,1例合并慢性肾功能不全,1例既往脑卒中史,2例随访期间失访,1例研究期间转院,1例放弃治疗,最终共纳入50例喉癌病人作为研究组。

同时收集50例性别和年龄匹配的健康成人作为健康对照组。纳入标准:(1)无慢性、急性感染性疾病;(2)同意参与本研究;(3)年龄大于等于18岁。排除标准:(1)脏器功能不全;(2)其他重大疾病如冠心病、脑卒中等既往史;(3)不配合本研究。研究组男性32例,女性18例,年龄范围为33~67岁,平均年龄为(51.48±8.48)岁;健康对照组男性34例,女性16例,年龄范围为30~66岁,平均年龄为(50.73±8.73)岁。两组研究对象的年龄和性别差异无统计学意义($P>0.05$)。所有病人均知情同意,本研究通过我院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 (1)使用ELISA法测定两组病人血清IL-17水平,分析两组病人IL-17水平差异;(2)测定喉癌病人术前、术后IL-17水平,比较喉癌病人术前及术后IL-17水平差异;(3)收集喉癌病人年龄、性别、分化程度、有无淋巴结转移、TNM分期、3年存活及复发率,分析上述临床特征与IL-17的关联性。

1.3 IL-17检测方法 清晨空腹条件下,抽取研究对象肘静脉血5 mL置于肝素抗凝管,使用3 000 r·min⁻¹离心机离心后,取上层血清置于-70℃超低温冷柜保存待检。使用ELISA法检测病人血清中IL-17水平,ELISA试剂盒:武汉新启迪生物有限公司,操作方法按ELISA试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 数据分析采用SPSS22.0统计软件, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。计量资料采用独立样本 t 检验或ANOVA检验;计数资料采用 χ^2 检验;此外,使用单因素和多因素Logistic回归分析探讨喉癌病人3年内死亡的危险因素。

2 结果

2.1 喉癌病人与健康成人IL-17差异 与健康成人比较,喉癌病人IL-17水平显著升高[(63.16±19.60)ng·L⁻¹比(46.34±15.38)ng·L⁻¹, $t=4.774$, $P<0.001$]。

2.2 喉癌病人术前及术后IL-17水平差异 喉癌病人术前IL-17水平显著较术后高[(63.16±19.60)ng·L⁻¹比(51.16±15.71)ng·L⁻¹, $t=3.378$, $P<0.001$]。

2.3 不同临床特征与术前IL-17的关联性 不同性别和年龄病人IL-17差异无统计学意义($P>0.05$)。分化程度、TNM分期、淋巴转移、临床预后和术后复发与IL-17显著相关($P<0.01$)。见表1。

表1 不同临床特征与术前IL-17的关联性($n=50$)

临床特征	例数	IL-17/ (ng·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	$t(F)$ 值	P 值
性别				
男	32	62.47±15.94	0.395	0.695
女	18	64.39±17.48		
年龄				
≥50岁	26	65.48±17.48	0.947	0.348
<50岁	24	60.65±18.57		
分化程度				
高分化	12	56.45±18.71	(4.331)	0.019
中分化	23	59.87±15.23		
低分化	15	73.57±17.22		
TNM分期				
I期	11	54.10±20.05	(3.667)	0.019
II期	13	58.33±16.68		
III期	18	64.30±12.16		
IV期	8	76.31±17.93		
淋巴转移				
有	39	68.48±15.38	4.930	<0.001
无	11	44.30±9.58		
临床预后				
存活	41	61.09±15.39	2.091	0.042
死亡	9	72.57±18.49		
复发				
有	24	68.57±18.47	2.143	0.037
无	26	58.17±15.83		

2.4 病人3年内死亡的危险因素分析 单因素和多因素Logistic回归分析显示TNM分期、淋巴转移和IL-17是喉癌病人3年内死亡的影响因素($P<0.05$)。见表2。

3 讨论

近几十年来,喉癌的发病率仍高居不下,其主要原因是吸烟和饮酒等不良习惯得不到较好的控制。喉癌病人是我国中老年人死亡的一个主要原因之一^[8],早期判断喉癌病人的临床预后具有重要的临床意义。IL-17是由Th17分泌的,是免疫系统

表2 病人3年内死亡的危险因素分析($n=50$)

危险因素	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR(95% CI) 值	P 值	OR(95% CI) 值	P 值
年龄	0.99(0.89 ~ 1.10)	0.874	—	—
性别	1.04(0.91 ~ 1.18)	0.535	—	—
分化程度	1.56(1.12 ~ 2.00)	<0.001	1.15(0.92 ~ 1.38)	0.082
TNM 分期	2.12(1.43 ~ 2.76)	<0.001	1.78(1.34 ~ 2.22)	<0.001
淋巴转移	1.89(1.62 ~ 2.17)	<0.001	1.56(1.25 ~ 1.88)	<0.001
IL-17	1.32(1.03 ~ 1.61)	0.002	1.16(1.01 ~ 1.31)	0.039

中的一个主要细胞因子,可以介导慢性炎症反应和肿瘤细胞的发生^[9]。如肺癌病人,吸烟是导致肺癌的主要危险因素,吸烟导致的慢性支气管炎、哮喘和慢性阻塞性肺疾病与 IL-17 大量生成有关,吸烟等导致的致癌原和长期慢性炎症反应,协同微生物感染可以介导肺癌的发生^[10]。喉癌与吸烟的关联性同样密切,因此我们可以推测 IL-17 的高表达与喉癌的发生及发展紧密相关。为探讨此问题,2016 年 Li 等研究纳入了 80 例喉癌病人和 114 例喉息肉的病人,结果显示喉癌病人癌组织中 IL-17 水平及其 mRNA 表达水平显著高于息肉组织 ($P < 0.05$)^[11]。该研究在一定程度上支持本研究,但本研究主要观察病人血清中 IL-17 水平,检测更为方便,为临床监测提供了可能。且本研究发现与健康成人比较,喉癌病人 IL-17 水平显著升高 [(63.16 ± 19.60) 比 $(46.34 \pm 15.38) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.001$]。喉癌病人术前 IL-17 水平显著较术后高 [(63.16 ± 19.60) 比 $(51.16 \pm 15.71) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P = 0.001$]。分化程度、TNM 分期、淋巴转移、临床预后和术后复发与 IL-17 显著相关 ($P < 0.01$)。表明 IL-17 参与了喉癌病人的发生和发展过程。

2013 年我国学者的研究同样显示喉癌组织中 IL-17 水平显著较息肉组织升高,且 IL-17 水平与肿瘤分期、分化程度、区域淋巴结转移、远处转移和复发等紧密相关^[12]。2012 年 Meng 等研究同样表明 IL-17 与喉鳞状细胞癌的发生及转移相关^[13]。然而,2015 年 Kopta 等研究显示 IL-23 与喉癌病人临床预后紧密相关,而 IL-17 与病人临床预后的关联性差异无统计学意义 ($P > 0.05$)^[14]。导致不同研究结果存在差异的原因可能是目前已报道的研究纳入的病例数相对较少。

综上所述,多数研究支持 IL-17 与喉癌病人的发生与发展紧密相关,但仍有其他研究否定这种关联性,尚需要进一步的临床研究证实。

参考文献

- [1] PELLER M, KATALINIC A, WOLLENBERG B, et al. Epidemiology of laryngeal carcinoma in germany, 1998-2011 [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273 (6): 1481-1487. DOI: 10. 1007/s00405-016-3922-8.
- [2] PANTEL M, GUNTINAS-LICHIUS O. Laryngeal carcinoma: epidemiology, risk factors and survival [J]. HNO, 2012, 60 (1): 32-40.
- [3] RYU IS, ROH JL, CHO KJ, et al. Lymph node density as an independent predictor of cancer-specific mortality in patients with lymph node-positive laryngeal squamous cell carcinoma after laryngectomy [J]. Head Neck, 2015, 37 (9): 1319-1325.
- [4] ADAM SI, WILSON KM, OVERHOLSER SM, et al. Are laryngeal squamous cell carcinoma incidence and patient mortality a function of ABO blood grouping? A retrospective study [J]. J Laryngol Otol, 2012, 126 (2): 180-184.
- [5] WU X, YANG T, LIU X, et al. IL-17 promotes tumor angiogenesis through Stat3 pathway mediated upregulation of VEGF in gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37 (4): 5493-5501.
- [6] JOERGER M, FINN SP, CUFFE S, et al. The IL-17-Th1/Th17 pathway: an attractive target for lung cancer therapy? [J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 12 (5): 1-18.
- [7] VIDAL AC, SKAAR D, MAGUIRE R, et al. IL-10, IL-15, IL-17, and GM-CSF levels in cervical cancer tissue of Tanzanian women infected with HPV16/18 vs. non-HPV16/18 genotypes [J]. Infect Agent Cancer, 2015, 10 (10): 345-349.
- [8] FU Y, LIU W, OUYANG D, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts long-term survival in patients undergoing total laryngectomy with advanced laryngeal squamous cell carcinoma: a single-center retrospective study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (6): 2689-2696.
- [9] AMARA S, IVY MT, MYLES EL, et al. Sodium channel gammaENaC mediates IL-17 synergized high salt induced inflammatory stress in breast cancer cells [J]. Cell Immunol, 2016, 302 (5): 1-10.
- [10] 梅建东, 刘伦旭. 白介素-17 在肺癌发生及进展中的作用与机制研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19 (1): 46-51. DOI: 10. 3779/j. issn. 1009-3419. 2016. 01. 06.
- [11] LI FJ, CAI ZJ, YANG F, et al. Th17 expression and IL-17 levels in laryngeal squamous cell carcinoma patients [J]. Acta Otolaryngol, 2016, 136 (5): 484-490. DOI: 10. 3109/00016489. 2015. 1126857.
- [12] 王雅堂, 杨见明, 许海艳. 喉鳞状细胞癌组织中 IL-17 的表达及其临床意义 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27 (14): 779-783.
- [13] MENG CD, ZHU DD, JIANG XD, et al. Overexpression of interleukin-17 in tumor-associated macrophages is correlated with the differentiation and angiogenesis of laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125 (9): 1603-1607.
- [14] KOPTA R, MOCHOCKI M, MORAWSKI P, et al. Expression of Th17 cell population regulatory cytokines in laryngeal carcinoma: Preliminary study [J]. Contemp Oncol (Pozn), 2015, 19 (3): 195-200. DOI: 10. 5114/wo. 2015. 51612.

(收稿日期: 2016-08-03, 修回日期: 2016-11-14)