文章编号:1000-5404(2007)08-0731-02

论著

肺癌患者外周血 Th1/Th2 细胞因子及 IL-18 水平变化与肿瘤分期的关系

李艳秋,李建春,关洪全,蔡玉文 (辽宁中医药大学研究生学院,沈阳 110032)

提 要:目的 探讨肺癌患者血清 IL-18 及 TH 细胞因子水平与临床肿瘤分期以及与病理分期之间的关系。**方法** 应用 ELISA 法检测 109 例肺癌患者血清细胞因子 IL-18、Th1(IL-2、TNF-α)及 Th2(IL-4、IL-10)水平。30 例正常人外周血细胞因子作对照。**结果** 肺癌组 IL-18、Th1(IL-2、TNF-α)水平明显低于正常组,Th2(IL-4、IL-10)水平高于正常组($P<0.05$);小细胞癌患者的外周血 IL-18 水平比鳞状细胞癌及肺腺癌水平明显降低($P<0.01$);随着肺癌(分期)的加重,其外周血 IL-18 及 Th1 细胞因子(IL-2、TNF-α)水平逐渐下降。**结论** 外周血 IL-18 及 TH 细胞因子水平能反映患者的免疫功能状态,并可能做为提示预后的指标之一。

关键词:肺癌;IL-18;Th1/Th2;细胞因子
中图法分类号:R392.11;R730.43;R734.2 **文献标识码**:A

Changes of IL-18 and Th1/Th2 in serum of lung cancer patients and their relationship with tumor staging

LI Yan-qiu, LI Jian-chun, GUAN Hong-quan, CAI Yu-wen (Graduate School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract: Objective To investigate the levels of IL-18, Th1(IL-2, TNF-α) and Th2(IL-4, IL-10) in patients with lung cancer and their relation to clinical pathological stages. Methods Totally 109 lung cancer patients were of 45 squamous cancer, 40 adenocarcinoma, 18 small cell lung cancer and 6 large cell carcinoma. Serum levels of IL-18, TNF-α, IL-2, IL-4 and IL-10 were determined by using an ELISA assay in 109 lung cancer patients and in 30 normal people. Results The levels of IL-18, TNF-α and IL-2 were significantly lower and the levels of IL-4 and IL-10 were significantly higher in lung cancer patients than in controls ($P<0.05$). The level of IL-18 in small cell lung cancer was lower than that in other kinds of lung cancer($P<0.01$). With progress of the clinical pathological stages, serum levels of IL-18, IL-2 and TNF-α decreased accordingly. Conclusion Serum levels of IL-18 and Th1/Th2 subsets may be related to immune functions of lung cancer patients and be a good sign of prognosis.

Key words: lung cancer; IL-18; Th1/Th2; cytokines

肿瘤的发生发展与肿瘤免疫功能密切相关,免疫功能变化可引起细胞因子水平的改变[1]。本研究采用酶联免疫方法对 109 例肺癌患者外周血细胞因子进行了检测和分析,旨在了解肺癌患者外周血 IL-18 的水平变化对 Th1/Th2 细胞因子失衡的影响,并探讨细胞因子与临床病理关系,为临床上肺癌患者 IL-18 的应用提供了依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本院临床确诊肺癌患者 109 例为肺癌组。男性 76 例,女 33 例,年龄 28~79 岁,平均 56 岁。其中鳞癌 45 例,腺癌 40 例,小细胞癌 18 例及大细胞癌 6 例。按 1997 年修订的国际肺癌分期标准进行临床病理分期,Ⅰ期 12 例,Ⅱ期 33 例,Ⅲ期 41 例,Ⅳ期 23 例。正常对照组来自本院健康自愿者 30 例。

1.2 主要试剂与仪器

细胞因子酶联免疫检测试剂盒购自深圳晶美公司,酶标仪为美国 Bio-Rad 公司产品 。

1.3 方法

分别采集患者术前外周肝素抗凝血 2 ml,分离血清 -80 ℃保存待测。待收集完标本后采用 ELISA 法检测人外周血血清细胞因子 IL-18、TNF-α 、IL-2、IL-4 及 IL-10 水平。

1.4 统计学处理

结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 统计程序作单因素方差分析及 t 检验。

2 结果

2.1 外周血 IL-18、TNF-α 、IL-2、IL-4 和 IL-10 水平

肺癌患者外周血 IL-18 的水平明显低于正常对照组($P<$

作者简介:李艳秋(1972-),女,辽宁省兴城市人,博士研究生,副主任技师,主要从事抗炎及肿瘤疫苗方面的研究,发表论文 23 篇。电话:13624218157, E-mail: bcs666@sina.com.cn

收稿日期:2006-11-21;修回日期:2006-12-31

0.01)。与正常组相比,肺癌患者外周血 Th1 型细胞因子 TNF-α 和 IL-2 的水平明显下降,Th2 型细胞因子 IL-4 和 IL-10 的水平明显提高,存在 Th1 向 Th2 漂移现象。见表 1。

表 1 肺癌患者与正常对照外周血 IL-18 和 Th1/Th2 型细胞因子的变化(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-18	TNF-α	IL-2	IL-4	IL-10
肺癌组	109	116.2 ± 26.7	43.6 ± 15.5	41.1 ± 13.7	89.7 ± 33.1	156.4 ± 41.2
正常组	30	188.4 ± 32.9	75.8 ± 21.4	87.5 ± 29.4	53.7 ± 18.5	122.3 ± 38.7
t		7.3	8.9	9.1	2.7	2.4
P		0.001	0.001	0.001	0.015	0.021

2.2 不同病理类型肺癌患者外周血 IL-18 和 Th1/Th2 型细胞因子的变化

小细胞癌患者的外周血 IL-18 水平比鳞状细胞癌和肺腺癌水平明显降低($P<0.01$);与鳞状细胞癌和肺腺癌相比,小细胞癌患者外周血 Th1 型细胞因子 IL-2 的水平明显下降,Th2 型细胞因子 IL-4 和 IL-10 的水平明显提高($P<0.05$)。见表 2。

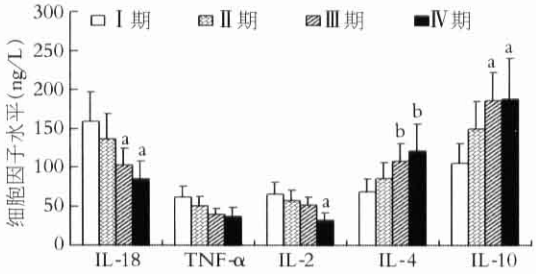
表 2 4 种病理类型肺癌患者外周血 IL-18、TNF-α、IL-2、IL-4、IL10 的水平变化(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-18	TNF-α	IL-2	IL-4	IL-10
肺鳞癌	45	133.4 ± 31.3^b	40.8 ± 11.5^a	50.2 ± 20.3^a	75.7 ± 29.6^b	139.7 ± 44.2^a
肺腺癌	40	141.2 ± 40.2^b	48.6 ± 18.9^b	52.8 ± 18.3^a	77.3 ± 25.4^b	150.8 ± 37.7^b
小细胞癌	18	68.2 ± 27.56	30.2 ± 10.6	39.4 ± 17.2	110.2 ± 38.0	185.4 ± 47.6
大细胞癌	6	108.7 ± 33.9	37.5 ± 8.8	30.5 ± 9.1	90.2 ± 36.9	166.7 ± 27.0

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与小细胞癌组比较

2.3 不同临床分期肺癌患者外周血 IL-18 和 Th1/Th2 型细胞因子的变化

随着肺癌分期的加重,其外周血 IL-18 和 Th1 细胞因子 IL-2 水平逐渐下降。Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-10 水平逐渐上升。见图 1。



a: $P<0.01$, b: $P<0.05$,与Ⅰ期比较

图 1 临床Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期肺癌患者外周血 IL-18 和 Th1/Th2 型细胞因子的变化

3 讨论

IL-18 是具有多种生物学活性的新型多功能细胞因子,可以诱导 IFN-γ 产生,增强 NK 细胞的活性,增强 Th1 型免疫反应,参与机体免疫调节的许多方面,具有重要的抗肿瘤作用[2]。肿瘤患者体内 IL-18 的水平可能与机体抗肿瘤免疫能力密切相关[3]。为此,我们检测的肺癌患者外周血 IL-18 的水平,结果显示肺癌患者外周血 IL-18 的水平明显低于正常人,且随肺癌临床病理分期的加重,IL-18 水平呈显著下降。提示在肿瘤患者体内 IL-18 的下降可能是机体免疫功能下降的一个重要环节。如能提高机体 IL-18 的水平,则可能增强机体的抗肿瘤免疫能力。直接应用 IL-18 治疗肿瘤已在部分动物实验中取得成功。Th1 细胞分泌 IL-2、TNF-α 等能增强巨噬细胞活 T 化及迟发性超敏反应,介导机体细胞免疫应答,与机体抗肿瘤抗病毒作用有关,特别是 IL-2 能够保证 T 细胞的存活和增值,增强活化的 T 细胞产生 IFN-γ 和 IFN-β 等细胞因子及诱导或促进 NK 细胞,共同发挥抗肿瘤作用。Th2 细胞分泌 IL-4 和 IL-10 等可促进 B 细胞活化,刺激 IgG1、IgE 类抗体的产生,介导机体体液免疫应答,与移植物耐受、自身免疫疾病等有关[4]。在正常机体免疫系统中,Th1 细胞和 Th2 细胞处于一种动态平衡中,但在肿瘤患者中发现有细胞因子的表达紊乱。Sato 等[5]发现在进展期恶性肿瘤中 IFN-γ、TNF-α 降低, IL-4 升高,细胞因子出现了漂移。Seo 等发现动物体内 Th2 型细胞因子的增加可以导致机体抗肿瘤免疫能力的丧失。

本研究观察到肺癌患者外周血中 IL-4、IL-10 显著升高,IL-2、TNF-α 水平却下降。患者体内免疫系统细胞因子网络发生变化,Th1/Th2 平衡中 Th2 细胞占有优势,平衡向 Th2 方向漂移。而且我们还发现肺癌患者病理恶性程度高的,其 Th2 类因子的表达强度也较高。并且随着肺癌分期的加重,其外周血 Th1 细胞因子水平逐渐下降。Th2 细胞因子水平逐渐上升。综上所述,我们认为临床检测外周血 IL-18、TNF-α 、IL-2、IL-4 及 IL-10 的水平,能反映肿瘤患者的免疫功能状态及肿瘤的发展状态,并且可以将其作为判断患者预后的指标之一。肺癌及其他肿瘤中发现的 Th2 漂移提示我们若能促使其向 Th1 逆转,则可能会增强机体的细胞免疫反应,获得有益的抗肿瘤免疫。增强 Th1 细胞功能,提高机体细胞免疫能力,可以成为肿瘤免疫治疗的手段之一。

参考文献:

[1] 任秀红,刘 莉,刘平平,等. 恶性肿瘤患者 T 细胞亚群变化及其与肿瘤分期的关系[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(18): 1906-1908.

[2] Kikuchi T, Akasaki Y, Joki T, *et al*. Antitumor activity of interleukin-18 on mouse glioma cells[J]. J Immunother, 2000, 23(2): 184-189.

[3] Jonak Z L, Trulli S, Maier C, *et al*. High-dose recombinant interleukin-18 induces an effective Th1 immune response to murine MOPC-315 plasmacytoma[J]. J Immunother, 2002, 25(Suppl 1): S20-S27.

[4] Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2) [J]. Ann Allergy Asthma, Immunol, 2000, 85(1): 9-18.

[5] Sato M, Goto S, Kaneko R, *et al*. Impaired production of Th1 cytokines and increased frequency of Th2 subsets in PBMC from advanced cancer patients[J]. Anticancer Res, 1998, 18(5D): 3951-3955.

(编辑 张大春)