血清 HGF 和 IL-6 水平与非小细胞肺癌预后的相关性研究

孙 真,薛 颖,王东霞,王 英 (解放军第二炮兵总医院呼吸科,北京 100088)

[摘 要] **目的** 研究非小细胞肺癌患者血清中 HGF 和 IL-6 水平与其预后的相关性。**方法** 我院 2013 年 3 月至 2014 年 5 月 109 例患者进行肺癌根治手术,术前检测血清中 HGF 和 IL-6 的浓度,术后对所有患者随访 1 年。患者肿瘤分期:Ⅰ-Ⅱ期组 67 例、Ⅲ期组 38 例及 IV 期组 2 例;肿瘤类型:腺癌(ADC)患者 79 例、鳞癌(SCC)患者 26 例以及 4 名其他非小细胞肺癌患者;TNM 分期:pN(-)组 72 例、pN(+)组 31 例;pT(T1-T2)组 77 例、pT(T3-T4)组 28 例。**结果** 血清中 HGF 和 IL-6 的平均浓度分别为 860 pg/mL和 2.7 pg/mL。生存分析显示血清 HGF 水平并不影响非小细胞肺癌患者的肿瘤分期及分型,而鳞癌组患者血清 IL-6 水平明显低于其他癌症类型患者($P=0.001$)。高 HGF 和 IL-6 组的患者总生存率要差于低 HGF 和 IL-6 组的患者,差异有统计学意义(HGF,$P=0.019$;IL-6,$P=0.002$)。Ⅲ期患者中分析显示,与低 HGF 和 IL-6 组的患者比较,高 HGF 和 IL-6 组表现出较差的总生存率。**结论** HGF 和 IL-6 的水平可作为预测非小细胞肺癌患者预后的有效指标。

[关键词] 非小细胞肺癌;血清;肝脏生长因子;白细胞介素

[中图分类号] R734.2;R446.11 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)04-0403-03

Correlation research between prognosis of NSCLC patient and serum levels of HGF and IL-6

SUN Zhen, XUE Ying, WANG Dong-xia, WANG Ying (Department of Respiratory Medicine, PLA Second Artillery General Hospital, Beijing 100088, China)

Abstract: Objective To study the correlation between prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) patient and serum levels of HGF and IL-6. **Methods** Eligible 109 NSCLC patients and preoperative blood samples of each patient in our hospital from March 2013 to May 2014 were collected. Then the levels of HGF and IL-6 of serum samples were detected by using ELISA kit. All patients were followed up for 1 year. The neoplasm staging: 67 cases were staging Ⅰ-Ⅱ, 38 cases were staging Ⅲ, 2 cases were staging IV. There were 79 cases with adenomatous carcinoma (ADC), 26 cases with squamous carcinoma (SCC) and 4 cases with NSCLC. According to the TNM staging, there were 79 cases in pN(-) group, 31 in pN(+) group, 77 in pT(T1-T2) group and 28 in pT(T3-T4) group. **Results** The average concentration of HGF and IL-6 in serum were 860 pg/mL and 2.7 pg/mL respectively. Analysis of survival indicated that, compared to those patient with lower serum level of HGF and IL-6, the survival rate of patient with high serum level was much lower. The difference was statistically significant (HGF, $P=0.019$; IL-6, $P=0.002$). The analysis of the patients with stage Ⅲ disease separately also indicated that survival rate of patient with lower serum of HGF and IL-6 was higher than others. **Conclusion** The serum levels of HGF and IL-6 might be a effective indicators for predicting prognosis of the NSCLC paitents.

Keywords: NSCLC; Serum; HGF; IL-6

肺癌是世界上发病率较高的恶性肿瘤[1-2],目前尚无有效针对肺癌的肿瘤标志物以达到早期诊断、早期治疗的目的。因此选取有效的血清学标志预测Ⅲ期非小细胞肺癌患者的预后对于治疗方案的选择有重要的指导意义。肝细胞生长因子(hepatic growth factor, HGF)是肝脏的再生过程释放到血液中的一种因子[3-4],可以通过增强肿瘤细胞的迁移能力和促进血管生成,进而促进肿瘤的增殖和迁移[5]。大多数表皮细胞和癌细胞表明均有HGF受体(c-MET)和原癌基因

doi:10.11659/jjssx.01E015076

[通讯作者] 王 英,E-mail:wangyingnet163@163.com

[收稿日期] 2015-01-10 [修回日期] 2015-02-07

[12] Costantini T, Krzyzaniak M, Coimbra R, et al. Targeting α-7 nicotinic acetylcholine receptor in the enteric nervous system: a cholinergic agonist prevents gut barrier failure after severe burn injury [J]. Am J Pathol, 2012, 181(2): 478-486.

[13] Zhu H, Zhao J, Luo C, et al. Gastrointestinal dysfunction in a Parkinson's disease rat model and the changes of dopaminergic, nitric oxidergic, and cholinergic neurotransmitters in myenteric plexus [J]. J Mol Neurosci, 2012, 47(1): 15-25.

[14] 孔文成,任乐乐,李幼生. 肠神经胶质细胞--肠黏膜屏障构成家族的新成员[J]. 肠外与肠内营养,2013,26(6):371-374.

[15] 邱 洪,朱买勋,刘 娟,等. 芩芍颗粒对雏鸡胃肠功能及其血清D-木糖含量和乙酰胆碱酯酶活力的影响[J]. 中国兽医杂志,2013,49(9):27-29.

(编辑:左艳芳)

表达产物[6]。血清或肿瘤组织中 HGF 的浓度与多种癌症的进展相关[7-10]。白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)具有多种功能并且在多种肿瘤中表现出促进肿瘤进展的能力[11],可以通过激活小鼠肺泡上皮细胞的 STAT3 通路介导炎症的发生和肺腺癌的发生[12]。人肺腺癌细胞突变的表皮生长因子受体(EGFR)可以通过上调 IL-6 的表达进而激活 STAT3 途径[13]。目前对于血清中 HGF 和 IL-6 的水平能否作为非小细胞肺癌预后的因素目前仍不清楚。本研究旨在通过这项研究明确非小细胞肺癌患者血清中 HGF 和 IL-6 的水平和其生存率之间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

我院 2013 年 3 月至 2014 年 5 月 109 例患者进行肺癌根治手术,其中男 67 例,女 42 例。53 例年龄大于 66 岁,55 例小于等于 66 岁。按照 UICC 第 7 版的标准对肿瘤进行病理学分期。按照肿瘤分期 109 例患者分为 I-Ⅱ期组 67 例、Ⅲ期组 38 例及 IV 期组 2 例。109 例患者包括腺癌(adenocarcinoma,ADC)患者 79 例、鳞癌(squamous carcinoma,SCC)患者 26 例以及 4 例其他非小细胞肺癌患者,分别为 ADC 组、SCC 组和其它组。按照 TNM 分期 109 例患者分成 pN(-)组 72 例、pN(+)组 31 例;pT(T1-T2)组 77 例、pT(T3-T4)组 28 例。

1.2 检测方法

109 例患者手术前均采血,血样在室温静置 20 min,随后 5 800 g离心 5 min,分离血清,于 -70 ℃冻存。使用 ELISA 试剂盒(eBioscience 公司)检测血清中 HGF 和 IL-6 的水平。

1.3 统计学分析

临床结果的关系以及 HGF 和 IL-6 含量分析采用 Mann Whitney 或者 Kruskal Wallis test 方法分析。采用 Spearman's rank correlation test 对相关性进行分析。采用 log-rank 检验对预后相关单因素进行分析,采用 Cox 比例风险模型对预后相关的多因素进行分析,最终采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。$P<0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 患者血清 HGF 和 IL-6 水平

血清 HGF 水平范围为 215 ~ 2 000 pg/mL,平均水平 875 pg/mL。对于年龄、性别、肿瘤种类、肿瘤分期、pN 及 pT 因素分组的患者的 HGF 水平比较,并无显著性统计学差异($P=0.584$,$P=0.086$);血清 IL-6 水平范围为 0 ~ 62.0 pg/mL,中值水平 2.7 pg/mL,平均水平 5.0 pg/mL。SCC 组患者及大于 66 岁患者的 IL-6 水平显著性高于其他组,且不同肿瘤类型患者的 IL-6 水平也存在明显统计学差异,$P=0.001$ 具有统计学差异。

2.2 生存率相关分析

对各个分期的患者(Ⅰ期 50 例,Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 38 例)进行整体生存率分析比较,发现Ⅰ ~ Ⅱ期患者与Ⅲ期患者的生存率存在统计学差异($P<0.001$)。虽然Ⅱ期患者人数较少,但Ⅱ期患者都接受了和Ⅰ期患者同样的手术,因此本研究中将Ⅰ期和Ⅱ期患者合并分析。肿瘤大小(T 因素)也是一个非常重要的预后因子。

腺癌患者的预后明显好于其他类的非小细胞肺癌患者($P=0.007$)。女性患者的预后好于男性患者($P=0.023$)。对单个因素进行统计学分析发现:性别、分期、组织学分型、HGF 水平、IL-6 水平、pT 和 pN 对整体生存率都有影响;对多因素进行统计学分析发现:IL-6 ($P=0.034$,HR = 3.46),淋巴结转移 pN 因素($P=0.004$,HR = 3.71)以及 pT 因素($P=0.001$,HR = 4.41)具有显著性统计学差异(见表 2)。

单因素分析结果显示组织学分型、分期、pN 因素以及 pT 因素都具有统计学差异;多因素分析结果显示组织学分型($P=0.02$,HR = 2.40)和 pN 因素($P=0.036$,HR = 2.41)具有统计学差异。

2.3 Ⅲ期临床患者生存率相关分析

对Ⅲ期临床患者进行整体生存率的多因素分析发现:高血清 HGF 水平($P=0.038$,HR = 3.97)以及高血清 IL-6 水平($P=0.045$,HR = 4.76)的患者预后较差。非 ADC 的 NSCLC 患者的预后相比 ADC 患者较差,尽管组织学分型会影响 IL-6 的血清水平,但纳入 IL-6 后上述差异便没有了统计学意义。另一方面,HGF 和 IL-6 血清水平与Ⅰ ~ Ⅱ期患者整体生存率和无病生存率无关联。

3 讨论

HGF 是一个促浸润刺激因子,其可以诱导细胞分化,高血清 HGF 水平可作为潜在的转移标记[14-15]。也有报道[16]称肿瘤细胞或炎症细胞分泌的 IL-6 能够刺激肺部成纤维细胞分泌 HGF。IL-6 直接刺激肺部肿瘤的发展[13]。还有文献[17-18]报道称 IL-6 水平会随着 NSCLC 分期的进展而增加,推测出低水平的血清 IL-6 与好的化学治疗效果的相关性。若肿瘤细胞从初始肿瘤位点转移,则会刺激局部释放 IL-6 和 HGF,这将会加剧疾病发生。本研究结果显示了 HGF 和 IL-6 水平的相关性,认为 IL-6 水平一定程度上可以反映 HGF 的血清水平。

无病生存率受这些细胞因子的影响,但癌症复发率与这些细胞因子水平并无关联。化学治疗将会影响整体生存率。Kasahara 等[19]分析了晚期 NSCLC 患者的 HGF 血清水平。发现吉非替尼耐受与 HGF 的水平相关,这与前期研究[20-21]证明的 HGF/MET 信号通路在 EGFR 突变的 NSCLC 患者对吉非替尼耐受中起重要作用是一致的。IL-6 也可作为前列腺癌症患者耐受多靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂的生物学标志物[22]。本研究中,对可切除Ⅲ期 NSCLC 癌症的患者使用紫杉

醇和卡铂进行辅助化学治疗,结果显示 HGF 和 IL-6 会诱导对化学治疗的耐受。已有报道[23-24]称 IL-6 通过激活细胞内 PI3K/AKT 和 STAT3 信号通路降低癌细胞对化学药物的敏感度,例如紫杉醇和卡铂;而 HGF 也具有相似的功能。

本研究发现,患者血清 HGF 水平并不影响非小细胞肺癌患者的肿瘤分期及分型。不同性别、年龄、TNM 分期的患者 HGF 水平也无显著性统计学差异。而鳞癌组患者血清 IL-6 水平明显低于其他癌症类型患者。对患者生存率的分析发现,高 HGF 和 IL-6 组的患者总生存率要差于低 HGF 和 IL-6 组的患者,差异有统计学意义。单独在Ⅲ期患者中分析同样显示,相比低 HGF 和 IL-6 组的患者,高 HGF 和 IL-6 组同样表现出较差的总生存率,说明 HGF 和 IL-6 可作为癌症治疗的分子标靶,低血清 IL-6 和 HGF 水平Ⅲ期 NSCLC 患者采用手术治疗方案能获得更长的生存期。

[参考文献]

[1] 黄 鑫,秦治明. 前哨淋巴结在非小细胞肺癌的临床研究[J]. 局解手术学杂志,2012,21(5):564 – 566.

[2] 罗国军,张 利,李卓东,等. 外科治疗非小细胞肺癌 280 例临床分析[J]. 局解手术学杂志,2012,21(3):301 – 302.

[3] Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1984, 122(3): 1450 – 1459.

[4] Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor [J]. Nature, 1989, 342(6248): 440 – 443.

[5] Jiang WG, Martin TA, Parr C, et al. Hepatocyte growth factor, its receptor, and their potential value in cancer therapies[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 53(1): 35 – 69.

[6] Naldini L, Vigna E, Narsimhan RP, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) stimulates the tyrosine kinase activity of the receptor encoded by the proto-oncogene c-MET[J]. Oncogene, 1991, 6(4): 501 – 504.

[7] Taniguchi T, Kitamura M, Arai K, et al. Increase in the circulating level of hepatocyte growth factor in gastric cancer patients[J]. Br J Cancer, 1997, 75(5): 673 – 677.

[8] Yamashita J, Ogawa M, Yamashita S, et al. Immunoreactive hepatocyte growth factor is a strong and independent predictor of recurrence and survival in human breast cancer[J]. Cancer Res, 1994, 54(7): 1630 – 1633.

[9] Gohji K, Nomi M, Niitani Y, et al. Independent prognostic value of serum hepatocyte growth factor in bladder cancer[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(16): 2963 – 2971.

[10] Toiyama Y, Miki C, Inoue Y, et al. Serum hepatocyte growth factor as a prognostic marker for stage Ⅱ or Ⅲ colorectal cancer patients[J]. Int J Cancer, 2009, 125(7): 1657 – 1662.

[11] Akira S, Kishimoto T. The evidence for interleukin-6 as an autocrine growth factor in malignancy[J]. Semin Cancer Biol, 1992, 3(1): 17 – 26.

[12] Li Y, Du H, Qin Y, et al. Activation of the signal transducers and activators of the transcription 3 pathway in alveolar epithelial cells induces inflammation and adenocarcinomas in mouse lung[J]. Cancer Res, 2007, 67(18): 8494 – 8503.

[13] Gao SP, Mark KG, Leslie K, et al. Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas[J]. J Clin Invest, 2007, 117(12): 3846 – 3856.

[14] Tomida M, Saito T. The human hepatocyte growth factor (HGF) gene is transcriptionally activated by leukemia inhibitory factor through the Stat binding element[J]. Oncogene, 2004, 23(3): 679 – 686.

[15] 王 岩,韩振国,李国栋,等. 血清中肝细胞生长因子含量对非小细胞肺癌的影响[J]. 中国肿瘤临床,2004,31(4): 204 – 207.

[16] Masuya D, Huang C, Liu D, et al. The tumour-stromal interaction between intratumoral c-Met and stromal hepatocyte growth factor associated with tumour growth and prognosis in non-small-cell lung cancer patients[J]. Br J Cancer, 2004, 90(8): 1555 – 1562.

[17] Martin F, Santolaria F, Batista N, et al. Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer[J]. Cytokine, 1999, 11(1): 80 – 86.

[18] 高 伟,赵晓霞,郭绪晓. 肺癌患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF-α 的表达及临床意义[J]. 河北医药,2012,34(4): 487 – 488.

[19] Kasahara K, Arao T, Sakai K, et al. Impact of serum hepatocyte growth factor on treatment response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(18): 4616 – 4624.

[20] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling[J]. Science, 2007, 316(5827): 1039 – 1043.

[21] Yano S, Wang W, Li Q, et al. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations[J]. Cancer Res, 2008, 68(22): 9479 – 9487.

[22] Kutikov A, Makhov P, Golovine K, et al. Interleukin-6: a potential biomarker of resistance to multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitors in castration-resistant prostate cancer[J]. Urology, 2011, 78(4): 967 – 968.

[23] Kunioku H, Inoue K, Tomida M. Interleukin-6 protects rat PC12 cells from serum deprivation or chemotherapeutic agents through the phosphatidylinositol 3-kinase and STAT3 pathways[J]. Neurosci Lett, 2001, 309(1): 13 – 16.

[24] Meng Q, Mason JM, Porti D, et al. Hepatocyte growth factor decreases sensitivity to chemotherapeutic agents and stimulates cell adhesion, invasion, and migration[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 274(3): 72 – 779.

(编辑:左艳芳)