

血清白介素-37水平在老年食管癌放疗病人中的临床意义

朱 忻¹, 张 燕², 冀胜军¹, 刘政操¹, 周俊东¹, 吴锦昌¹, 薛 景¹

(1. 南京医科大学附属苏州医院 放射肿瘤科, 江苏 苏州 215008; 2. 江苏大学附属昆山医院 肿瘤科)

摘要:目的:探讨65岁以上老年食管癌放疗病人血清白介素(IL)-37水平与放疗疗效、无进展生存期(PFS)等的相关性及其临床意义。方法:采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测107例食管癌病人及107例健康对照的血清IL-37水平,分析两组之间的差异,并评估IL-37水平与食管癌分期、放疗疗效、PFS之间的相关性。结果:食管癌组与健康对照组相比,血清IL-37水平显著增高。IL-37水平与老年食管癌放疗病人的淋巴结转移、临床分期及疗效评估相关,生存分析显示高血清IL-37水平的病人放疗后PFS时间短。结论:血清IL-37水平是老年食管癌病人病情评估的重要指标,并与放疗后的预后相关。

关键词:白介素-37;食管癌;放疗;预后

中图分类号: R34

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)05-0535-04

食管癌是常见的恶性肿瘤之一,而中国是食管癌的高发地区,最常见的食管癌类型为鳞癌,约占90%。据国家癌症中心2019年最新公布的癌症报告显示,2015年中国新发食管癌病例24.6万,死亡病例18.8万,发病率和死亡率分别位列全部恶性肿瘤的第六和第四位,约占全球的一半^[1]。70%的食管癌病人由于发现晚,肿瘤负荷高,已经失去了手术机会。特别是老年高龄病人,免疫功能差,基础疾病多,5年生存率仅为15%~20%^[2]。目前还没有可靠的标志物能预测食管癌的预后。有文献报道,炎症与食管癌的发生发展有一定的关系,重度食管慢性炎症是食管鳞状上皮癌变的基础^[3]。

白介素-37(Interleukin-37, IL-37)作为IL-1家族成员之一,通过抑制促炎细胞因子的表达、产生和功能而发挥抗炎作用。另外,IL-37可以负反馈调节先天性免疫和获得性免疫应答,可能在肿瘤的发生、发展中发挥了重要作用。已有一些研究报告,血清IL-37水平在胃癌^[4]、卵巢癌^[5]病人中明显升高,且提示了预后不良,但具体的机制尚不明确。本研究的目的是检测并比较老年食管癌病人与健康对照的血清IL-37水平,并评估IL-37水平与食管癌TNM分期、放疗疗效、无进展生存(progression-free survival, PFS)之间的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

收集苏州市立医院2015-01~2016-07期间收治住院的,经病理科确诊为食管鳞癌的老年病人136例。入选标准:(1)治疗前已采集外周血5mL,并储存在-80℃冰箱保存;(2)初治病人;(3)无第二原发肿瘤;(4)无急性期感染表现,如血象升高或有感染灶;(5)年龄≥65岁;(6)一线接受放疗。经过筛选,107例病人符合条件,有详细的病史资料及随访数据,并最终入组。同时,我们也收集了107例与病例组年龄、性别相匹配的健康志愿者的外周血样。入组的病人及健康志愿者全部签署了知情同意书。研究得到了医院伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集及随访 具体的病史资料,包括性别、年龄、肿瘤位置、TNM分期、放疗史等,可从电子病案系统中获得。随访截止日期为2019-07-31,每3月随访一次,均采用电话随访,共随访3年时间。研究目标为3年生存率。无进展生存时间(PFS)定义为从入组当天至发现进展或末次随访日期。疗效评估遵循实体肿瘤疗效评估标准1.1。

1.2.2 血浆IL-37水平检测 所有健康志愿者及病人在治疗前已抽取静脉血5mL,常规分离血清,分装冻存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清IL-37的水平,人IL-37 ELISA试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。根据说明书的检测方法进行

收稿日期:2020-05-25; 修回日期:2020-08-25

作者简介:朱忻(1978-),男,南京医科大学附属苏州医院放射肿瘤科副主任医师。

通讯作者:薛景,副主任医师,硕士研究生导师, E-mail: yuewen9@126.com 南京医科大学附属苏州医院放射肿瘤科, 215008

操作:在96孔板上设定标准孔和空白孔,然后加入样品稀释液40 μ L及待测血清样品10 μ L;37 $^{\circ}$ C孵育1h后,弃去液体,反复洗涤5次;除空白孔外,每孔加入酶标试剂50 μ L,再次孵育及洗涤;然后每孔先加入显色剂A 50 μ L,再加入显色剂B50 μ L,37 $^{\circ}$ C避光温育15min,最后加入终止液50 μ L(黄色转为蓝色);加入终止液的15min内进行测定:以空白孔调零,450nm波长下测定各孔的吸光度(OD值)。

1.3 统计学方法

血清IL-37水平以中位数(最小值,最大值)来表示,不同组间数值比较采用 χ^2 检验,用Kaplan-Meier法进行生存分析,各组生存率比较用Log-rank分析。所有统计分析应用SPSS 16.0软件进行。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病人临床资料

共107名食管鳞癌病人入组,其中男性57人,女性52人,中位年龄75岁(65~87岁)。胸上段食管癌病人占比最多,为57.01%,其次为颈段(25.23%),而胸中段和胸下段分别占15.87%和1.87%。TNM分期I期的病人30例(28.04%),II期病人56例(56.34%),III期病人21例(19.63%)。一线接受放疗 \pm 化疗后,有18.69%的病人达到了完全缓解(CR),63.55%的病人达到部分缓解(PR),另外的17.76%病人获得了疾病稳定(SD)。3年的生存率为38.32%。

2.2 血清IL-37水平与临床特征的相关性

食管癌病人血清IL-37水平的平均值为 6.409 ± 0.623 ng/mL,与病例组性别、年龄匹配的健康对照人群的血清IL-37水平的平均值为 3.836 ± 0.544 ng/mL,两组的差异具有统计学意义($P = 0.0012$)(见图1)。在食管癌病人中进一步分析临床特征与血清IL-37水平之间的相关性。结果显示,75岁以上食管鳞癌病人的血清IL-37水平要低于65~75岁之间的病人($P = 0.008$);淋巴结转移越多($P = 0.002$)、TNM分期越晚($P = 0.005$)的病人,血清IL-37水平越高。经过放疗 \pm 化疗后,获得CR及PR的病人,其血清IL-37水平要低于SD的病人($P < 0.001$),证明IL-37与治疗疗效相关。但我们也发现,血清IL-37水平与病人性别、肿瘤位置及T分期没有相关性(见表1)。

表1 血清IL-37水平与食管癌各临床因素的相关性(n,%)

临床因素	n(%)	血清IL-37水平中位值 (ng/mL)	P值
年龄(岁)			0.008
65~75	53 (49.53)	5.049 (0.960~28.814)	
>75	54 (50.47)	4.374 (1.409~31.179)	
性别			0.969
男性	57 (53.27)	5.049 (0.960~31.179)	
女性	50 (46.73)	4.613 (1.032~25.748)	
肿瘤位置			0.754
颈段	27 (25.23)	4.711 (2.072~25.748)	
胸上段	61 (57.01)	4.709 (1.032~31.179)	
胸中段	17 (15.89)	4.381 (0.960~28.814)	
胸下段	2 (1.87)	4.500 (3.014~5.985)	
T分期			0.07
T1	11 (10.28)	4.436 (1.436~18.571)	
T2	51 (47.66)	4.245 (0.96~23.634)	
T3	36 (33.65)	5.407 (1.032~28.814)	
T4	9 (8.41)	5.709 (3.245~31.179)	
N分期			0.002
N0	57 (53.27)	4.381 (1.032~25.748)	
N1	44 (41.12)	5.045 (0.960~28.814)	
N2	6 (5.61)	6.707 (4.125~31.179)	
临床分期			0.005
I	30 (28.04)	3.982 (1.409~10.694)	
II	56 (52.33)	4.711 (0.960~28.814)	
III	21 (19.63)	6.436 (3.245~31.179)	
疗效评价			<0.001
CR	20 (18.69)	3.266 (2.314~10.979)	
PR	68 (63.55)	4.41 (0.960~25.748)	
SD	19 (17.76)	8.284 (4.125~31.179)	

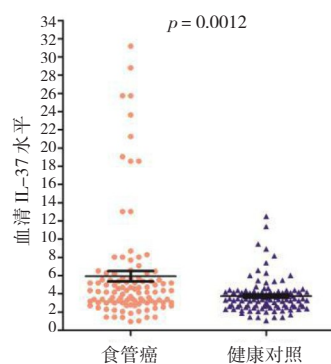


图1 食管癌患者与健康志愿者血清IL-37水平的比较

2.3 血清IL-37水平与病人的预后

通过受试者工作特征曲线(ROC曲线)来确定临界值(见图2),在本研究中,IL-37的临界值为

5.358 ng/mL(曲线下面积:0.680;敏感度:62.9%,特异度:81.8%; $P=0.002$)。高血清 IL-37 水平组的 3 年生存率(14.29%)较低水平组(53.84%)明显下降。统计所有食管癌病人放疗 ± 化疗后 PFS 的中位值为 23 月, Kaplan-Meier 生存分析显示高血清 IL-37 组的 PFS 显著低于低血清 IL-37 组, 两组的差异具有统计学意义($P<0.001$)(见图 3)。

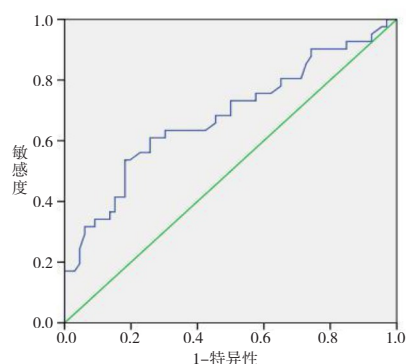


图2 ROC 曲线分析获得 IL-37 的临界值

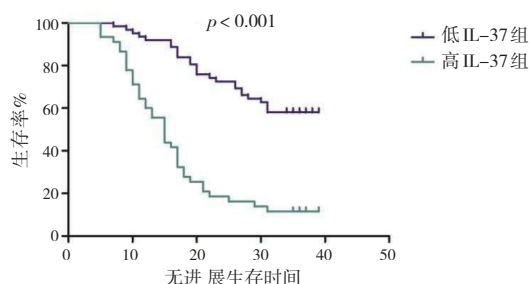


图3 高 IL-37 水平组与低 IL-37 水平组的 PFS 比较

3 讨论

食管癌的确切病因目前尚有待明确,但很多研究已报道其与食管上皮的炎性病变密切相关,如 Murphy 等发现非 Barrett 食管的食管炎增加了食管鳞状细胞癌发生的危险^[6]。慢性炎症是肿瘤微环境中的一个固有的特点。放疗后由于细胞内外的生存压力,如活性氧、生长速度增加等,放疗局部常处于慢性炎症、免疫抑制状态。另外放疗后,细胞生存信号通路激活,同时激活的还有炎症因子通路,诱导免疫细胞趋于聚集,比如肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1 β 、IL-6、IL-10 等^[7]。而食管癌病人放疗后,可通过免疫原性细胞坏死机制,大量产生免疫激活细胞因子,诱导树突状细胞(DCs)分化成熟成有效的抗原递呈细胞(APCs),启动抗癌免疫反应^[8]。但同

时放疗后激活细胞生存信号通路,局部髓系抑制细胞(MDSC)以及肿瘤相关巨噬细胞(TAM)相对数量增加,肿瘤微环境存在的免疫抑制细胞因子和 IL-6、IL-10 等又会引起局部的免疫抗性^[9]。可见,放疗后食管癌细胞肿瘤微环境内免疫激活和免疫抑制作用是同时存在的。

细胞因子 IL-37 是 2000 年新发现的细胞因子,目前 IL-37 与肿瘤的关系尚有争议。有研究表明 IL-37 在肿瘤的发生过程中可抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,抑制肿瘤血管的生成^[10],同时 IL-37 还可延缓肿瘤生长速度,其机制可能通过抑制肿瘤炎症微环境的作用来实现。如在非小细胞肺癌^[11]、肝细胞肝癌^[12]中, IL-37 可通过抑制 STAT3 的磷酸化来实现抑制肿瘤细胞增殖和迁移的目的。但另有研究也发现,血清 IL-37 水平在胃癌^[4]、卵巢上皮癌^[5]病人中显著升高,并与病人的预后差相关。

本研究发现,与健康人群相比,血清 IL-37 的水平在食管癌病人中明显升高,且与老年食管鳞癌病人的分期、放疗疗效及预后相关。我们初步认为这可能与放疗后,炎症细胞因子通路被激活,包括 IL-37 在内的细胞因子大量释放,导致肿瘤微环境改变有关。大量释放的 IL-37 可能引起局部的免疫抗性,使治疗效果降低,预后不良。这一结论将为血清 IL-37 水平成为食管癌的治疗、预后预测标志物提供新的证据。但目前 IL-37 与食管癌的发生发展具体机制尚未明确,进一步我们将开展基础研究,探索 IL-37 通过何种关键信号通路来调控下游的基因,影响食管癌的放疗疗效和预后。

4 结论

血清 IL-37 水平是老年食管癌病人病情评估的重要指标,并与放疗疗效及预后相关。

参考文献

- [1]郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019;41(1):19-28
- [2]Makino T, Yamasaki M, Tanaka K, et al. Treatment and clinical outcome of clinical T4 esophageal cancer: A systematic review. Annals of gastroenterological surgery 2019;3(2):169-80
- [3]Zhang M, Zhou S, Zhang L, et al. Role of cancer-related inflammation in esophageal cancer. Critical reviews in eukaryotic gene expression 2013;23(1):27-35
- [4]Zhang Y, Tang M, Wang XG, et al. Elevated serum levels of

- interleukin-37 correlate with poor prognosis in gastric cancer. Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva 2019;111(12):941-45
- [5]Huo J, Hu J, Liu G, et al. Elevated serum interleukin-37 level is a predictive biomarker of poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients. Archives of gynecology and obstetrics 2017;295(2):459-65
- [6]Murphy SJ, Anderson LA, Ferguson HR, et al. Dietary antioxidant and mineral intake in humans is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma but not reflux esophagitis or Barrett's esophagus. The Journal of nutrition 2010;140(10):1757-63
- [7]Polistena A, Johnson LB, Ohiami-Masseron S, et al. Local radiotherapy of exposed murine small bowel: apoptosis and inflammation. BMC surgery 2008;3(8):1
- [8]Zhang L, Xu Y, Shen J, et al. Feasibility study of DCs/CIKs combined with thoracic radiotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Radiation oncology 2016;21(11):60
- [9]Jayaraman P, Parikh F, Newton JM, et al. TGF-beta 1 programmed myeloid-derived suppressor cells (MDSC) acquire immune-stimulating and tumor killing activity capable of rejecting established tumors in combination with radiotherapy. Oncoimmunology 2018;7(10):e1490853
- [10]Ding VA, Zhu Z, Xiao H, et al. The role of IL-37 in cancer. Medical oncology 2016 Jul;33(7):68
- [11]Jiang M, Wang Y, Zhang H, et al. IL-37 inhibits invasion and metastasis in non-small cell lung cancer by suppressing the IL-6/STAT3 signaling pathway. Thoracic cancer 2018;9(5):621-29
- [12]Li P, Guo H, Wu K, et al. Decreased IL-37 expression in hepatocellular carcinoma tissues and liver cancer cell lines. Oncology letters 2020;19(4):2639-48

.....

(上接第 504 页)

甲状腺手术治疗甲状腺癌,具有出血少、创伤小、术后恢复快等优点,患者免疫功能及炎症反应受影响较小,治疗安全性高,值得推广应用。

参考文献

- [1]王欣, 鸿嘎鲁, 赵丰. 左旋甲状腺素片对老年甲状腺癌术后疗效及T淋巴细胞亚群水平和P27蛋白表达的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018;30(11):90-93
- [2]梁艳芳, 温清泉, 梁颖莹, 等. 不同放射剂量放疗对甲状腺癌术后残余癌患者生存期和淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2017;9(11):120-123
- [3]罗娟章, 王伟, 孙传政. 女性甲状腺癌患者术后促甲状腺激素抑制治疗及其对经期的影响[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017;41(03):171-174
- [4]李小毅, 张波, 林岩松. 成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南(2015年美国甲状腺协会)解读[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017;52(4):309-315
- [5]Fregoli L, Materazzi G, Miccoli M, et al. Postoperative Pain Evaluation After Robotic Transaxillary Thyroidectomy Versus Conventional Thyroidectomy: A Prospective Study[J]. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques Part A, 2017;27(2):70-73
- [6]潘新良. 耳鼻咽喉头颈外科在晚期分化型甲状腺癌治疗中的学科优势[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017;52(06):401-404
- [7]李晓明, 宋琦. 分化型甲状腺癌侵犯上呼吸道的治疗原则和策略[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017;52(06):478-480
- [8]唐军. 分化型甲状腺癌患者残余甲状腺组织和癌组织内131I的生物动力学:使用重组人促甲状腺激素和停用甲状腺激素的比较[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018;38(4):302-303
- [9]由法平, 孙爱辉, 卜庆敖, 等. 改良 Miccoli 手术在全甲状腺切除术中对甲状旁腺保护研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017;3(13):80-83
- [10]Yi H, Wang T, Guo X, et al. Protective effects of Jiayan Kangtai granules on autoimmune thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018;38(3):380-390
- [11]王晓书, 唐媛媛, 孙易红. 促甲状腺激素抑制疗法对甲状腺癌患者可溶性白细胞介素-2受体、白细胞分化抗原44变异型6、肿瘤特异性生长因子、外周血T淋巴细胞亚群及预后的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2017;6(22):91-93
- [12]隋成秋, 梁楠, 孙辉. 第8版AJCC甲状腺癌TnM分期系统的更新要点及应用价值[J]. 中国普通外科杂志, 2018;27(11):110-116
- [13]朱郎鹤, 骆磊, 孙鹏, 等. 131I剂量差异对根治术后中低危甲状腺癌患者清甲成功率及反应效果的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2017;8(5):80-83
- [14]黄劲雄, 何小江, 俞浩, 等. 131I SPECT/CT显像对分化型甲状腺癌术后临床再分期和复发危险度评价的意义及对治疗决策的影响[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017;37(9):550-554
- [15]美国癌症联合委员会甲状腺癌分期系统(第8版)修订对甲状腺乳头状癌分期的影响[J]. 中国癌症杂志, 2018;6(7):491-496