

血清 IL-10 水平与鼻咽癌生物学行为的关系*

李先明^① 徐 钢 陈亦欣 吴 冬 闫茂生 田 野^②

暨南大学第二临床医学院肿瘤放疗科 (广东省深圳市 518020)

摘要 目的:探讨血清 IL-10 水平与鼻咽癌生物学行为的关系。方法:采用 ELISA 法检测 60 例鼻咽癌患者和 20 例正常者血清 IL-10 水平。结果:鼻咽癌组患者血清 IL-10 水平明显高于正常对照组($P<0.005$);Ⅰ和Ⅱ期患者血清 IL-10 水平明显低于Ⅲ和Ⅳ期患者($P=0.011$);有颈淋巴结转移或远处转移患者的血清 IL-10 水平稍高于无颈淋巴结转移或无远处转移患者,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:血清 IL-10 水平的升高可能涉及鼻咽癌的发生和发展过程。

关键词 血清 鼻咽肿瘤 IL-10 生物学行为

中图分类号:R739.63 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-8179(2005)18-1040-03

The Correlation between the Level of Serum Interleukin-10 and Clinical Biological Behavior in Nasopharyngeal Carcinoma

Li Xianming Xu Gang Chen Yixin et al

Department of Radiotherapy, No. 2 College of Clinical Medicine, Jinan University, Shenzhen

Abstract Objective: To investigate the correlation between the level of serum interleukin-10 (IL-10) and clinical biological behavior in nasopharyngeal carcinoma (NPC). Methods: The level of serum IL-10 was detected by ELISA in 60 patients with NPC and 20 cases in the control group. Results: The level of serum IL-10 in NPC was significantly higher than that in the control group ($P<0.005$). The level of serum IL-10 for the patients in stage Ⅰ and Ⅱ was significantly lower than that for the patients in stage Ⅲ and Ⅳ ($P=0.011$). The level of serum IL-10 in patients with lymph node metastases or distant metastases was higher than that in patients without lymph node metastases or distant metastases, but no statistically significance was observed. Conclusion: Rising level of serum IL-10 may play an important role in the development of NPC, and further studies may be necessary to determine the value of the level of serum IL-10 in NPC.

Key words Serum Nasopharyngeal neoplasms IL-10
Biological behavior

白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)是一种由 Th2 细胞和癌细胞分泌、分子量为 18kD 的酸性蛋白,具有多向生物活性的细胞因子。IL-10 作为自分泌或旁分泌生长因子促进肿瘤生长,抑制细胞程序死亡,影响肿瘤的生长和转移^[1]。有文献报道肺癌、黑色素瘤、结肠癌等多种恶性肿瘤组织中均有 IL-10 表达,患者血清 IL-10 水平也呈现升高趋势^[2~4]。鼻

咽癌患者血清 IL-10 水平的检测及其意义国内少见相关报道。本研究采用酶联免疫吸附试验方法,检测血清 IL-10 水平在鼻咽癌患者及正常者中的变化,探讨其与鼻咽癌生物学行为的相关性,并对血清 IL-10 水平在鼻咽癌诊断及治疗中的作用作出初步评价。

1 材料与方法

* 本文课题受深圳市卫生科技计划项目基金资助(编号:200004055)

① 在读研究生 ② 苏州大学附属第二医院放疗科

1.1 临床资料

收集 2003 年 3 月~2004 年 8 月本院经病理确诊且临床资料完整的初诊未治鼻咽癌患者(鼻咽癌组)60 例,其中男性 49 例,女性 11 例;中位年龄 45 岁(14~70 岁)。全部病例均经血、尿等常规检查及胸片等辅助检查,排除鼻咽局部及全身其它各部位存在感染病灶。采用 1992 年分期标准进行临床分期:Ⅰ期 1 例,Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 18 例,Ⅳ期 24 例。另抽取 20 例正常者血清标本作为对照组。

1.2 血清 IL-10 水平的检测

抽取鼻咽癌患者、正常者血液 2~3ml,离心后保留血清冰冻保存。检测方法:鼻咽癌组及对照组血清 IL-10 水平采用 ELISA 法测定,ELISA 试剂盒为深圳晶美生物工程公司提供。

1.3 统计学处理

应用 SPSS10.0 统计软件进行数据处理,所有数据以均数±标准差表示,组间对比采用 t 检验。

2 结果

2.1 鼻咽癌组和对照组血清 IL-10 水平的比较

鼻咽癌组患者血清 IL-10 水平明显高于对照组,差异有显著性,见表 1。

表1 鼻咽癌组和对照组血清 IL-10 水平

组别	例数	IL-10(pg/ml)	P
鼻咽癌组	60	257.27±53.10	<0.001
对照组	20	42.04±29.64	

2.2 血清 IL-10 水平与鼻咽癌临床分期的关系

随着鼻咽癌临床分期的提高,血清 IL-10 水平逐渐升高,Ⅰ期 49.88pg/ml,Ⅱ期(241.63±65.91)pg/ml,Ⅲ期(267.40±22.95)pg/ml,Ⅳ期(269.40±39.21)pg/ml。早期(Ⅰ+Ⅱ期)患者血清 IL-10 水平明显低于中晚期(Ⅲ+Ⅳ期)患者,有统计学意义,见表 2。

表2 血清 IL-10 水平与临床分期的关系

临床分期	例数	IL-10(pg/ml)	P
Ⅰ+Ⅱ	18	230.98±8.30	0.001
Ⅲ+Ⅳ	42	268.54±32.89	

2.3 血清 IL-10 水平与颈淋巴结转移的关系

在 60 例鼻咽癌患者中,49 例有颈淋巴结转移,其血清 IL-10 水平为(261.41±7.01)pg/ml,稍高于 11 例无淋巴结转移患者(238.82±4.64)pg/ml,但差异无统计学意义(P=0.205)。

2.4 血清 IL-10 水平与远处转移的关系

本组病例中有远处转移的患者 6 例,其血清 IL-10 水平为(285.34±0.70)pg/ml,稍高于无远处转移患者(254.15±3.70)pg/ml,但差异无统计学意义

(P=0.174)。

3 讨论

白细胞介素 10(IL-10)是一种由多种细胞产生的具有多种生物活性的细胞因子,在炎症免疫反应、肿瘤、造血系统等多方面发挥重要作用。IL-10 作为免疫抑制因子,通过对多种效应分子的抑制和对肿瘤细胞的作用来抑制机体的抗肿瘤免疫^[1]。

辅助 T 淋巴细胞(Th)可分为 Th0 型, Th1 型, Th2 型 3 种类型。Th1 型和 Th2 型细胞分别主要介导细胞免疫和体液免疫。机体对肿瘤的免疫机制为抗原呈递细胞(APC)摄取肿瘤抗原并激活原始 T 辅助细胞,使之分化为 Th1 细胞,分泌 Th1 细胞因子; Th1 细胞因子通过激活细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL 细胞)、自然杀伤细胞(NK 细胞)和巨噬细胞的细胞毒作用和吞噬作用来促进抗肿瘤免疫。此外,活化的 APC 也分泌多种细胞因子促进特异性和非特异性肿瘤免疫^[5]。IL-10 主要由 Th2 细胞分泌,是细胞因子合成抑制因子(cytokinesynthesis inhibitory factor),能抑制活化的 T 细胞特别是 Th1 细胞产生细胞因子 IL-2、IFN- γ ,从而抑制细胞免疫应答^[6]。IL-10 还通过抑制 CTL 细胞、NK 细胞等效应细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,从而抑制或降低机体抗肿瘤免疫应答产生,保护和促进肿瘤细胞分化和增殖^[7~9]。

当机体发生肿瘤时,血清 IL-10 的水平异常升高。主要有两个来源:1)在恶性肿瘤生长微环境中患者体内 Th1/Th2 平衡向 Th2 漂移,并且抑制局部的抗肿瘤免疫^[10]。肿瘤细胞可能通过分泌某些可溶性因子首先在局部发生 Th2 细胞增强反应,所产生的 IL-10 又进一步促进 Th2 细胞分化,造成细胞癌变部位 Th2 型反应呈优势状态,导致血清 IL-10 水平升高^[11]。2)有研究显示在肺癌、结肠癌等多种恶性肿瘤组织中 IL-10 的表达明显高于正常组织,提示肿瘤组织本身也产生 IL-10^[4]。本文显示鼻咽癌患者血清 IL-10 水平明显高于正常者血清 IL-10 水平,与以上研究结论相符。

本文显示随着临床分期的提高,血清 IL-10 的水平逐渐升高,且晚期患者血清 IL-10 水平明显高于早、中期患者。有研究也显示,随着肿瘤负荷的减小,血清 IL-10 的水平也随之下降^[11]。考虑为肿瘤负荷越大,自身产生的 IL-10 越多,并进一步引起患者体内 Th1/Th2 平衡向 Th2 漂移。此外,本文结果显示有淋巴结转移或远处转移的患者中血清 IL-10 水平稍高于无淋巴结转移或无远处转移患者,但差异无统计学意义。推测可能与本文收集病例数有限,导致不同组别的患者人数分布不均匀有关,也提示血

THP+43℃处理后,基本由凋亡和坏死细胞组成,THP与温热具有良好的凋亡诱导协同作用。

综上所述,THP对胃癌细胞有良好的温热协同效应和肿瘤杀伤效果,具有腹腔内温热灌注化疗的探讨及应用价值。

参考文献

- 1 Yonemura Y, Aretxabala X, Fujimura T, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study [J]. Hepato-gastroenterology, 2001, 48(42): 1776~1782
- 2 Vanruth S, Verwaal V, Hart A, et al. Heat penetration in locally applied hyperthermia in the abdomen during intra- operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Anticancer Res, 2003, 23(2B): 1501~1508
- 3 Nagai K, Nagasawa K, Sadzuka Y, et al. Relationships between the in vitro cytotoxicity and transport characteristics of pirarubicin and doxorubicin in M5076 ovarian sarcoma cells, and comparison with those in Ehrlich ascites carcinoma cells[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2002, 49(3): 244~250
- 4 郑朝旭,袁兴华,荣维淇,等.66例胃癌腹腔冲洗细胞学的临床研究[J].中华肿瘤杂志,2003,25(2):175~177
- 5 Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, et al. Rationale and techniques of intra - operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Cancer Treat Rev, 2001, 27(6):365~374

- 6 Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia [J]. Lancet Oncol, 2004, 5 (4): 219~228
- 7 Patrick F, Laurent B, Liliana O, et al. Prevention of peritoneal carcinomatosis from colon cancer cell seeding using a pirarubicin solution in rats and nude mice [J]. World J Surg, 2004, 28(5): 451~456
- 8 Okamura T, Ono Y, Kinukawa T, et al. Randomized study of single early instillation of (2"R)- 4' - O - tetrahydropyranyl- doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma [J]. Cancer, 2002, 94(9): 2363~2368
- 9 Takahashi T, Mitsuhashi N, Sakurai H, et al. Thermal enhancement of pirarubicin (THP- adriamycin) by mild hyperthermia in vitro[J]. Int J Hyperthermia, 1997, 13(3): 317~324
- 10 Moriyama- Gonda N, Igawa M, Shiina H, et al. Heat- induced membrane damage combined with adriamycin on prostate carcinoma PC- 3 cells: correlation of cytotoxicity, permeability and P- glycoprotein or metallothionein expression [J]. Br J Urol, 1998, 82 (4): 552~559
- 11 Furusawa S, Nakano S, Wu J, et al. Potentiation of pirarubicin activity in multidrug resistant cells by rifampicin[J]. Biol Pharm Bull, 1997, 20(12): 1303~1306

(2005- 01- 10 收稿)(2005- 05- 16 修回)

(李雅玲校对)

(上接第1041页)

清 IL- 10 水平有随肿瘤的发生、发展呈现逐渐升高的趋势。

综上所述,鼻咽癌患者中血清 IL- 10 水平异常升高,且随着肿瘤负荷的增大而逐渐升高,有颈淋巴结转移或远处转移的患者血清 IL- 10 水平稍高于无颈淋巴结转移或无远处转移患者,显示血清 IL- 10 水平与鼻咽癌的发生、发展过程有关。但确切评价血清 IL- 10 的水平在鼻咽癌诊断和治疗中的价值,仍需积累更多的临床资料进行深入研究。

参考文献

- 1 Yue FY, Dummer R, Geertsens R, et al. Interleukin- 10 is a growth factor for human melanoma cells and down- regulates HLA class- I, HLA class- II and ICAM- 1 molecules [J]. Int J Cancer, 1997, 71(4): 630~637
- 2 Boyano MD, Garcia- Vazquez MD, Lopez Michelena T, et al. Soluble interleukin- 2 receptor, intercellular adhesion molecule- 1 and interleukin- 10 serum levels inpatients with melanoma[J]. Br J Cancer, 2000, 83(7): 847~852
- 3 Galizia G, Lieto E, De Vita, et al. Circulating levels of interleukin- 10 and interleukin- 6 in gastric and colon cancer patients before and after surgery: relationship with radicality and outcome [J]. J Interferon Cytokine Res, 2002, 22(4): 473~482
- 4 Sharma S, Stolina M, Lin Y, et al. T- cell derived IL- 10 promotes lung cancer growth by suppressing both T- cell and APC

function[J]. J Immunol, 1999, 163(9): 5020~5028

- 5 Knolle PA, Uhrig A, Hegenbarth S. IL- 10 down- regulates T- cell activation by anti- presenting liver sinusoidal endothelial cells through decreased antigen uptake via the mannose receptor and lowered surface expression of accessory molecules [J]. Clin Exp Immunol, 1998, 114(3): 427~433
- 6 Groux H, Bigler M, De Vries. Inhibitory and stimulatory effects of IL- 10 on human CD8⁺ T cell [J]. J Immunol, 1998, 160(7): 3188~3193
- 7 Steinbrink K, Jonuleit H, Muller G, et al. Interleukin- 10 treated human dendritic cells induce a melanoma antigen specific anergy in CD8⁺ T cell resulting in a failure to lyse tumor cells[J]. Blood, 1999, 93(5): 1634~1642
- 8 Elnemr A, Ohta T, Yachie A, et al. Human pancreatic cancer cells express non- functional Fas receptors and counterattack lymphocytes by expressing Fas ligand; a potential mechanism for immune escape[J]. Int J Oncol, 2001, 18(1): 33~39
- 9 齐达莲,徐军,杜秀敏,等.肺部良恶性疾病手术前后血清 IL- 10 测定的临床意义[J].放射免疫学杂志,2003,16(4):198~200
- 10 刘振玉,方向明,路作新,等.IL- 10 在肺癌细胞中表达的意义及其影响因素的探讨[J].实用癌症杂志,2000,15(5):489~491
- 11 金涌,朱金水,陈维雄,等.腹腔免疫化学对晚期结肠癌癌性腹水患者 IL- 6 及 IL- 10 影响[J].中国临床医学,2002,9(5):519~520

(2005- 04- 18 收稿)

(2005- 07- 20 修回)

(韩豫生校对)