

## 乳腺癌患者血浆中 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$ 的表达

刘 杨, 陈利琴, 王文斌, 缪文青, 黄 明, 陈大平

(咸宁市中心医院 甲乳外科, 湖北 咸宁 437000)

**[摘 要]** 目的: 探讨血浆中白细胞介素(IL)-6、IL-8 及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )与乳腺癌发生发展、临床分期及骨转移的关系。方法: 111 例乳腺肿瘤患者根据病理结果分为乳腺良性肿瘤组( $n=50$ )、乳腺癌组( $n=61$ ), 50 例健康妇女作为正常对照组, 采用酶联免疫吸附(ELISA)法分别检测 3 组患者血浆中 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  的水平, 分析 3 项指标与乳腺癌临床分析、肿瘤转移以及年龄( $\geq 50$  岁和  $< 50$  岁)的关系。结果: 乳腺癌组血浆 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平明显高于良性肿瘤组和正常对照组( $P < 0.05$ ); 随着乳腺癌临床分期的提高, IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平逐渐升高( $P < 0.05$ ); 乳腺癌骨转移患者血浆 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平明显高于乳腺癌无转移及乳腺癌其他脏器转移患者( $P < 0.05$ ); 年龄对乳腺癌患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平影响不大( $P > 0.05$ )。结论: 血清 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平与乳腺癌的发生发展有关。

**[关键词]** 白细胞介素-6; 白细胞介素-8; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 乳腺肿瘤; 肿瘤转移

**[中图分类号]** R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)03-0348-03

## The Expression of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ in Plasma of Breast Cancer Patients

LIU Yang, CHEN Linqin, WANG Wenbin, MIAO Wenqin, HUANG Ming, CHEN Daping

(Department of Thyroid and Breast Surgery, Xianning Central Hospital, xianning 437000, Hubei, China)

**[Abstract] Objective:** To discuss the relationship between plasma interleukin (IL)-6, IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and the development, clinical stage and bone metastasis of breast cancer.

**Methods:** According to the pathological results, 111 cases of breast cancer patients were divided into benign breast tumor group ( $n=50$ ), breast cancer group ( $n=61$ ), 50 healthy women as control group. Plasma IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels of normal control group, breast benign tumor group and breast cancer of 3 groups were measured by enzyme-linked immunosorbent (ELISA). Then their correlation with clinical biological characteristics of breast cancer was analyzed. **Results:** Plasma IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in breast cancer group were significantly higher than those in benign tumor group ( $P < 0.05$ ) and normal control group ( $P < 0.05$ ). With the increase of clinical stage of breast cancer, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels increased gradually, and difference between each clinical stage was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Plasma IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels of bone metastasis patients in breast cancer group were significantly higher than those in patients without metastasis and in breast cancer patients with other organ metastasis ( $P < 0.05$ ). The influence of age on plasma IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels was not significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Plasma IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels may be associated with the development of breast cancer.

**[Key words]** interleukin-6; interleukin-8; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; breast neoplasms; neoplasm metastasis

近年来,乳腺癌已成为全球范围内女性最常见的恶性肿瘤之一,也是引起女性死亡的重要病因。

目前认为乳腺癌是由环境和遗传等多种因素共同作用而导致的一种复杂的疾病,但其发生发展的机

制仍不清楚。研究发现乳腺癌的发展及预后与患者免疫系统功能有关<sup>[1]</sup>。慢性炎症参与肿瘤的发生发展,并通过多途径影响肿瘤的增殖、凋亡,其发生由多种细胞因子介导,其中白细胞介素(interleukin, IL)和肿瘤坏死因子(tumor necr-osis factor , TNF)与肿瘤的发生发展关系密切<sup>[2]</sup>。本文通过观察乳腺癌患者血浆中 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平变化,探讨其与乳腺癌发生发展的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2013 年 6 月~2014 年 6 月住院手术治疗的女性乳腺肿瘤患者 111 例,所有病例均经病理证实。良性乳腺肿瘤患者 50 例作为乳腺良性肿瘤组,年龄<50 岁 38 例,≥50 岁 12 例。乳腺癌患者 61 例作为乳腺癌组,年龄<50 岁 29 例,≥50 岁 32 例;根据 AJCC 乳腺癌分期,Ⅰ期 16 例,Ⅱ期 18 例,Ⅲ期 15 例,Ⅳ期 12 例(其中骨转移 6 例和其它脏器转移 6 例)。选取同期体检健康妇女 50 例作为对照组,均排除乳房良恶性疾病、感染和免疫性疾病。所有研究对象均未经过化疗、放疗及内分泌治疗,且近半年内未服用过免疫调节剂和激素类药物。

表 1 3 组受检者血浆中 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab.1 Plasma IL-6, IL-8 and TNF-α levels of subjects in the three groups

组别	n	血浆(ng/L)		
		IL-6	IL-8	TNF-a
对照组	50	28.52 ± 2.20	19.10 ± 1.99	19.40 ± 1.55
乳腺良性肿瘤组	50	29.88 ± 1.32	23.32 ± 1.53	20.14 ± 1.58
乳腺癌组	61	74.18 ± 20.19 <sup>(1)(2)</sup>	75.80 ± 24.45 <sup>(1)(2)</sup>	82.87 ± 18.58 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup>与正常对照组比较, $P < 0.05$ ,<sup>(2)</sup>与乳腺良性肿瘤组比较, $P < 0.05$

2.2 乳腺癌患者血浆 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平

乳腺癌患者血浆 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平随临床分期而逐渐升高(Ⅳ期>Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );乳腺癌有转移患者高于无转移患者,有骨转移患者血浆 3 项指标均高于其他脏器转移患者( $P < 0.05$ );按年龄分组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

3 讨论

IL-6 在机体免疫应答、血细胞生成、炎症反应及促进肿瘤细胞生长中起重要的作用<sup>[3]</sup>。IL-6 还参与肿瘤微环境的形成,同时参与细胞增殖和凋亡的调控,是构成肿瘤免疫逃逸的重要因素之一,与

1.2 方法及检测指标

取患者清晨空腹静脉血 1.0 mL,置洁净试管中,用枸橼酸钠抗凝,分离血浆,置 -45℃ 低温保存待测。采用 ELISA 法检测 3 组受检者血浆中 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平。ELISA 检测试剂盒购自上海华元生物试剂公司,Muhiskan Ascent 全自动酶标仪购自中国深圳,YDS-6 低温冰箱购自中国海尔电器公司,Thermo Scientific ST16R 高速台式离心机购自美国。

1.3 统计学分析

数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,数据比较采用单因素方差分析检验,样本间两两比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受检者血浆 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平

IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平在对照组、乳腺良性肿瘤组及乳腺癌组血浆中依次呈递增趋势,且乳腺癌组高于乳腺良性肿瘤组和对照组( $P < 0.05$ ),而乳腺良性肿瘤组与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

多种恶性肿瘤如乳腺癌、肝癌、食管癌、结直肠癌以及胃癌等的发生发展关系密切,可促进肿瘤血管形成,减少肿瘤细胞间的粘连,抑制机体抗肿瘤效应,诱导肿瘤细胞的生长和分化及抗凋亡作用<sup>[4]</sup>,有研究发现 IL-6 和 IL-6 受体水平与肿瘤的分级及转移有关<sup>[5]</sup>。本研究发现血浆中 IL-6 水平乳腺癌患者高于乳腺良性肿瘤患者及健康受检者,并随乳腺癌临床分期而逐渐升高,与患者年龄无多大关系。骨转移是晚期乳腺癌常见的转移部位,Rachel 等<sup>[6]</sup>认为乳腺癌细胞产生的 IL-1、IL-6 可诱导破骨细胞分化,进而介导骨破坏。本研究结果显示,在乳腺癌骨转移患者血浆中 IL-6 水平明显高于其它脏器转移组,与文献报道一致。

表 2 不同类型乳腺癌患者血浆 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 2 Plasma IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in breast cancer patients with different types

指标	n	血浆 (ng/L)		
		IL-6	IL-8	TNF-a
AJCC 分期				
I 期	16	49.50 ± 1.71	41.43 ± 2.22	59.00 ± 2.07
II 期	18	66.22 ± 1.92 <sup>(1)</sup>	73.00 ± 2.19 <sup>(1)</sup>	77.11 ± 2.65 <sup>(1)</sup>
III 期	15	85.86 ± 2.07 <sup>(1)(2)</sup>	89.47 ± 2.03 <sup>(1)(2)</sup>	93.80 ± 2.04 <sup>(1)(2)</sup>
IV 期	12	104.42 ± 5.99 <sup>(1)(2)(3)</sup>	108.75 ± 8.57 <sup>(1)(2)(3)</sup>	109.67 ± 5.73 <sup>(1)(2)(3)</sup>
肿瘤转移				
无	49	66.78 ± 14.72	67.73 ± 19.82	76.31 ± 14.17
其他脏器	6	99.00 ± 1.79 <sup>(4)</sup>	100.67 ± 1.63 <sup>(4)</sup>	104.83 ± 2.31 <sup>(4)</sup>
骨	6	109.83 ± 2.31 <sup>(4)(5)</sup>	116.83 ± 1.47 <sup>(4)(5)</sup>	114.50 ± 3.27 <sup>(4)(5)</sup>
年龄 (岁)				
≥50	32	87.75 ± 11.05	91.56 ± 9.78	92.03 ± 9.87
<50	29	90.31 ± 17.32	93.03 ± 15.09	93.55 ± 14.02

<sup>(1)</sup> 与 I 期比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与 II 期比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(3)</sup> 与 III 期比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(4)</sup> 与无转移组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(5)</sup> 与其他脏器转移组比较,  $P < 0.05$

IL-8 是一种炎性趋化性因子,主要由单核细胞产生,可刺激肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞移动,并且作为肿瘤血管发生因子,加速新生血管的形成,进而促进肿瘤的发生和转移<sup>[7]</sup>。Green 等<sup>[8]</sup>发现 IL-8 在乳腺癌患者组织中高表达,而在正常组织及乳腺良性疾病组织中低表达。本研究结果上述研究相符,提示 IL-8 水平的增高可能与乳腺癌发生发展及侵袭转移有关,可以作为判断预后的一种因素;进一步检测乳腺癌骨转移组血浆 IL-8 水平,发现乳腺癌骨转移组血浆 IL-8 水平明显高于乳腺癌其他脏器转移及乳腺癌无转移患者,提示 IL-8 对乳腺癌细胞骨转移可能有重要的促进作用,具体机制有待进一步研究。

TNF- $\alpha$  是一种由多核巨细胞产生的有广泛生物学活性的细胞因子,它可以参与调解很多种疾病的发生发展,甚至可以作为一种内生性的肿瘤促进因子促进肿瘤的发展<sup>[9]</sup>。金莉等<sup>[10]</sup>通过检测宫颈癌患者血浆中 TNF- $\alpha$  水平发现,宫颈癌患者血浆 TNF- $\alpha$  水平明显高于健康对照组,且有淋巴结转移的宫颈癌患者血浆中 TNF- $\alpha$  的水平明显高于无淋巴结转移者,提示血浆中 TNF- $\alpha$  的水平与肿瘤的恶性程度及是否存在淋巴结转移具有明显的相关性,可以用于病情的评估及临床的治疗参考。本研究发现乳腺癌患者血浆 TNF- $\alpha$  水平明显高于乳腺良性肿瘤患者及健康受检者,且随着病情的进展, TNF- $\alpha$  逐渐上升,同时本研究还发现乳腺癌骨转移 TNF- $\alpha$  水平明显高于乳腺癌无转移及其他脏器转

移的患者,这可能是由于肿瘤负荷加重(或存在着转移病灶)导致体内激活淋巴细胞过分释放 TNF- $\alpha$ ,引起血浆中 TNF- $\alpha$  水平上升。

综上, IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  可以促进乳腺的发生发展及侵袭转移,检测外周血 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平可以预测乳腺肿瘤的良恶性、判断乳腺癌有无进展及有无骨转移,为临床判断诊治提供一定的帮助。

## 4 参考文献

- [1] Standish LJ, Sweet ES, Novack J, et al. Breast cancer and the immune system[J]. Soc Integr Oncol, 2008(4): 158 - 168.
- [2] 李美江. 白细胞介素基因多态性与乳腺癌遗传易感性的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2013(3): 373 - 375.
- [3] Culig Z, Steiner H, Bartsch G, et al. Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth[J]. J Cen Biochem, 2005(3): 497 - 505.
- [4] Ycchimura K, Laird LS, Chia CY, et al. Live attenuated Listeria monocytogenes effectively treats hepatic colorectal cancer metastases and is strongly enhanced by depletion of regulatory T cells[J]. Cancer Res, 2007(20): 10058 - 10066.
- [5] Andrews B. Shariat SF Preoperative plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor predict disease recurrence and survival of patients with bladder cancer[J]. Journal of Urology, 2002(3): 1475 - 1481.

(下转第 355 页)

社会医学模式的不断发展,越来越多的学者<sup>[16]</sup>意识到临床上不能局限于控制 EP 发作,还应对患儿的心理及相关的行为问题给予关注,对照护者进行心理疏导,排除不良情绪,改善其生活质量,并使患儿受益。综上,EP 患儿的年龄、发作频率、家长对疾病知识的掌握情况和家长的焦虑是影响其生活质量的相关因素。建议在使用药物控制发作的同时,加强对患儿家长的健康宣教和心理疏导。本研究探讨 EP 患儿生活质量的影响因素,未对以上可控制因素进行临床干预分析,有待进一步研究。

## 4 参考文献

- [1] 沈晓明. 儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:390.
  - [2] 全凤英,杨小翠. 癫痫患者生活质量的研究进展[J]. 医学综述, 2015(6):1023-1030.
  - [3] 郭静. 青少年癫痫患儿生活质量的研究[D]. 山东: 山东大学硕士研究生论文, 2013.
  - [4] Mark S, David C, John L, et al. Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy[J]. Epilepsy, 2000(6):765-774.
  - [5] 段泉泉,胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2012(9):676-679.
  - [6] 张小芳,姚宝珍,马洁慧,等. 癫痫儿童心理行为学改变及其相关影响因素的研究[J]. 医学研究杂志, 2013(3):145-147.
  - [7] 孙悦,周农. 父母教养方式与特发性癫痫儿童行为问题的相关性分析[J]. 安徽医科大学学报, 2013(7):794-796.
  - [8] Baum KT, Byars AW, Grauw TJ, et al. The effect of temperament and neuropsychological function on behavior problems in children with new-onset seizures[J]. Epilepsy Behav, 2010(4):467-473.
  - [9] Jones E, Siddarth P, Gurbani S, et al. Cognition, academic achievement, language, and psychopathology in pediatric chronic epilepsy: short-term outcomes[J]. Epilepsy Behav, 2010(18):211-217.
  - [10] Elisabetta F, Alfredo R, Anna RG. Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review[J]. Epilepsy Research, 2015(109):210-218.
  - [11] Baxendale S, McGrath K, Thompson PJ. Epilepsy & IQ: The clinical utility of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-IV) indices in the neuropsychological assessment of people with epilepsy[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2014(2):137-143.
  - [12] 杨理明,陈波,宁泽淑. 常规治疗联合拉莫莫嗪对儿童难治性癫痫生活质量的影响[J]. 医学临床研究, 2014(2):287-289.
  - [13] 秦炯,韩颖. 儿童神经科临床应关注精神行为问题[J]. 北京大学学报, 2013(2):174-176.
  - [14] Sugiura N, Konuki S, Hirano K, et al. Survey results indicate lack of awareness about pediatric epilepsy in parents, health care providers and medical students[J]. No To Hattatsu, 2012(44):41-44.
  - [15] 宁泽淑,杨理明,江至,等. 癫痫患儿家长特质应对方式调查分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014(2):117-120.
  - [16] Andel J, Westerhuis W, Zijlmans M, et al. Coping style and health-related quality of life in caregivers of epilepsy patients[J]. J Neurol, 2011(258):1788-1794.
- (2015-12-25 收稿, 2016-02-25 修回)  
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵 毅
- 
- (上接第 350 页)
- [6] Rachel L, Richard L. Biology of bone metastases[J]. Cancer Control, 2012(2):93-101.
  - [7] Elvira Crarza-Gonzalez E, Francisco J, Bosques-Padilla FJ. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and in-terleukin-8-251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2007(8):70-76.
  - [8] Green AR, Green VL, White MC, et al. Expression of cytokine messenger RNA in normal and neoplastic human breast tissue: Identification of interleukin-8 as a potential regulatory factor in breast tumors[J]. Int J Cancer, 1997(6):937.
  - [9] 计蓓,徐靖宇,虞必光. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  在恶性肿瘤发生发展中的作用及研究进展[J]. 贵州医药, 2013(4):370-372.
  - [10] 金莉. 宫颈癌患者血浆中 NO 和 TNF- $\alpha$  的临床意义[J]. 浙江创伤外科, 2011(3):291.
- (2015-12-08 收稿, 2016-02-25 修回)  
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 周 凌