

论著·临床研究

宫颈癌患者外周血 Th17、Th22、Treg 及相关细胞因子变化*

张艳明¹, 姜昭敏¹, 赵 静²

(定州市人民医院:1. 妇科;2. 体检处, 河北定州 073000)

摘要:目的 探讨宫颈癌患者外周血辅助性 T 细胞(Th)17、Th22、调节性 T 细胞(Treg)及相关细胞因子变化。**方法** 选取该院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月收治的宫颈癌患者 95 例作为观察组, 同期收治的宫颈上皮内瘤变(CIN)患者 61 例作为 CIN 组, 另选取该院同期健康体检者 56 例作为健康组。纳入研究者均抽取外周静脉血, 分离外周血单个核细胞, 测定其中的外周血 Th17、Th22、Treg 水平; 采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素(IL)-17、IL-21、IL-22 水平。**结果** 观察组 Th17、Th22、Treg 水平高于 CIN 组和健康组, CIN 组 Th17、Th22、Treg 水平表达高于健康组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 观察组血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平高于 CIN 组和健康组, CIN 组血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平高于健康组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); Ⅲ~Ⅳ期组 Th17、Th22、Treg 水平高于 I~II 期组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); Ⅲ~Ⅳ期组血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平高于 I~II 期组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 外周血 Th17、Th22、Treg 及相关细胞因子可能在宫颈癌发病中起着重要作用。

关键词: 宫颈癌; 辅助性 T 细胞; 调节性 T 细胞; 细胞因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.009 **中图法分类号:**R446.6

文章编号:1673-4130(2018)09-1056-03 **文献标识码:**A

Analysis of the changes of Th17, Th22, Treg cells and related cytokines in peripheral blood of patients with cervical cancer*

ZHANG Yanming¹, JIANG Zhaomin¹, ZHAO Jing²

(1. Department of Gynaecology; 2. Physical Examination Department, People's Hospital of Dingzhou, Dingzhou, Hebei 073000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of helper T cell(Th)17, Th22, regulatory T cell regula (Treg) and related cytokines in peripheral blood of patients with cervical cancer. **Methods** 95 patients with cervical cancer were enrolled in the study from the hospital from January 2015 to December 2016 as the observation group, meanwhile 61 patients with cervical intraepithelial neoplasia(CIN) treated in the hospital were enrolled in the study as the CIN group, and 56 healthy people who underwent healthy assessment were enrolled as the healthy group. Peripheral blood was extracted from those people, from which peripheral blood mononuclear cells were isolated, then the percentages of Th17, Th22 and Treg cells were measured, and the serum levels of IL-17, IL-21 and IL-22 were measured by using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The percentages of Th17, Th22 and Treg cells in the observation group were higher than those in the CIN group and the healthy group; the percentages of Th17, Th22 and Treg cells in the CIN group were higher than those in the healthy group, and the differences were statistically significant($P<0.05$); the serum levels of IL-17, IL-21 and IL-22 in the observation group were higher than those in the CIN group and the healthy group, the serum levels of IL-17, IL-21 and IL-22 in the the CIN group were higher than those in the healthy group, and the differences were statistically significant($P<0.05$); the precentages of Th17, Th22 and Treg cells in the Ⅲ-Ⅳ stage group were higher than those in I-II stage group, and the differences were statistically significant($P<0.05$); serum levels of IL-17, IL-21 and IL-22 in the Ⅲ~Ⅳ stage group were higher than those in I-II stage group, and the differences were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** Peripheral blood Th17, Th22, Treg cells and related cytokines may play an important role in the pathogenesis of cervical

* 基金项目: 河北省临床医学科研专项(20171498)。

作者简介: 张艳明, 女, 主治医师, 主要从事妇科学研究。

本文引用格式: 张艳明, 姜昭敏, 赵静. 宫颈癌患者外周血 Th17、Th22、Treg 及相关细胞因子变化[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9):

cancer.

Key words: cervical cancer; helper T cell; regulatory T cell; cytokines

宫颈癌是一种常见的雌性肿瘤,同时也是导致雌性死亡最主要的一种恶性肿瘤^[1]。近年来,宫颈癌发病率呈不断上升趋势,仅次于乳腺癌,且呈低龄化趋势,严重影响人们身心健康和生活质量^[2-3]。现代医学认为宫颈癌发生主要是由遗传因素和环境因素共同作用引起,高危人乳头瘤病毒感染是其根本病因^[4]。在肿瘤发生、发展中免疫系统功能异常具有重要的作用。辅助性 T 细胞(Th)17、Th22、调节性 T 细胞(Treg)及相关细胞因子发挥不同的免疫效应,均与肿瘤免疫逃逸密切相关^[5-6]。故而,本文探讨了宫颈癌患者外周血 Th17、Th22、Treg 及相关细胞因子变化,旨在为临床提供一定指导意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取该院于 2015 年 1 月至 2016 年 12 月期间收治的宫颈癌患者 95 例作为观察组,均通过病理学检查证实为宫颈癌;年龄 40~75 岁,平均(57.48±3.67)岁;临床分期:Ⅰ~Ⅱ期 43 例、Ⅲ~Ⅳ期 52 例。选取该院同期收治的宫颈上皮内瘤变(CIN)患者 61 例作为 CIN 组;年龄 40~74 岁,平均(56.89±4.13)岁;另选取该院同期健康体检者 56 例作为健康组;年龄 40~75 岁,平均(57.13±3.85)岁。三组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。标本包括宫颈锥切术标本、病理活检组织及外周血。

1.2 主要试剂与仪器 主要试剂包括 CD4-FITC、CD25-PE、IL-17-PE-CY5、IL-22-PE 单克隆抗体,人细胞因子白细胞介素(IL)-17、IL-21、IL-22 的酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂盒,以上试剂均购于美国 eBiosciences 公司。主要仪器为美国 BD 公司 FACS Canto II 流式细胞仪。

1.3 方法 所有纳入研究者均于空腹抽取 5 mL 外周静脉血,分离外周血单个核细胞,以流式细胞技术定量分析 D4-FITC、CD25-PE、IL-17-PE-CY5、IL-22-PE 单克隆抗体标记的 Th17、Th22、Treg。另空腹抽取 3 mL 外周静脉血,以离心半径 15 cm 转速 3 000 r/min,离心 10 min,分离血清,采用 ELISA 测定 IL-17、IL-21、IL-22 水平。

1.4 观察指标 (1)观察三组的 Th17、Th22、Treg 水平;(2)观察三组的血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平;(3)观察不同临床分期患者 Th17、Th22、Treg 水平;(4)观察不同临床分期患者血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平。

1.5 统计学处理 本研究数据均以 SPSS19.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验,两组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 Th17、Th22、Treg 水平比较 观察组 Th17、Th22、Treg 水平高于 CIN 组和健康组,CIN 组 Th17、Th22、Treg 水平高于健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 三组间 Th17、Th22、Treg 水平的比较(%, $\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	Th17	Th22	Treg
观察组	95	5.13±1.34*#	2.10±0.61*#	7.64±1.68*#
CIN 组	61	3.28±1.12*	1.24±0.54*	5.21±1.34*
健康组	56	0.89±0.15	0.73±0.10	2.18±0.46
<i>F</i>		24.591	20.793	16.575
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与健康组比较,* $P<0.05$;与 CIN 组比较,# $P<0.05$

2.2 三组间血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平的比较 观察组血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平高于 CIN 组和健康组,CIN 组血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平高于健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组间血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	IL-17	IL-21	IL-22
观察组	95	209.31±18.42*#	189.48±16.47*#	67.59±7.86*#
CIN 组	61	163.23±16.51*	137.42±13.25*	40.35±6.15*
健康组	56	103.49±11.08	98.42±10.39	18.97±4.32
<i>F</i>		38.941	27.582	32.842
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与健康组比较,* $P<0.05$;与 CIN 组比较,# $P<0.05$

2.3 不同临床分期 Th17、Th22、Treg 水平比较 Ⅲ~Ⅳ期组 Th17、Th22、Treg 水平高于Ⅰ~Ⅱ期组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同临床分期 Th17、Th22、Treg 水平比较(%, $\bar{x}\pm s$)				
临床分期	<i>n</i>	Th17	Th22	Treg
Ⅰ~Ⅱ期组	43	4.17±0.89	1.78±0.48	6.21±1.45
Ⅲ~Ⅳ期组	52	5.89±1.63	2.44±0.69	8.32±1.79
<i>t</i>		6.194	5.299	6.222
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

表 4 不同临床分期血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平变化比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)				
临床分期	<i>n</i>	IL-17	IL-21	IL-22
Ⅰ~Ⅱ期组	43	187.39±15.67	167.32±14.57	53.21±6.57
Ⅲ~Ⅳ期组	52	256.47±21.03	203.15±19.84	76.83±9.10
<i>t</i>		17.827	9.845	14.224
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.4 不同临床分期组间血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平比较 Ⅲ~Ⅳ期组血清 IL-17、IL-21、IL-22 水平高于Ⅰ~Ⅱ期组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

宫颈癌的发生、发展受多因素、多基因的影响,由 CIN 发展为浸润性宫颈癌是一个持续发展的过程^[7]。T 细胞亚群异常被认为在宫颈癌发病中具有重要作用,但这种免疫异常发生的具体机制尚未完全明确^[8]。

Th17 参与肿瘤发展过程,具有促血管生成的作用,有助于肿瘤发生转移、浸润及生长。外周血 Th17 的水平与宫颈癌脉管浸润、淋巴结转移、分化程度及临床分期相关,随着临床分期增加以及分化程度下降而升高,宫颈癌转移活性和侵袭性更强的患者外周血中 Th17 水平更高^[9-10]。Th17 是以产生 IL-17 为特征的一种新的辅助性 T 细胞亚群,Th17 分泌的细胞因子 IL-17 和 IL-21 能活化、募集及动员中性粒细胞,发挥修复损伤组织、抗病原微生物的作用^[11]。研究表明,观察组 Th17 水平高于 CIN 组和健康组,Ⅲ~Ⅳ期组 Th17 水平高于Ⅰ~Ⅱ期组,观察组血清 IL-17 和 IL-21 水平高于 CIN 组和健康组,Ⅲ~Ⅳ期组血清 IL-17 和 IL-21 水平高于Ⅰ~Ⅱ期组,说明宫颈癌患者 Th17 呈高水平且血清 IL-17 和 IL-21 水平增加。

Th22 是新发现的一种特征性分泌 IL-22 的 CD4⁺ 辅助性 T 细胞,参与炎症反应的发生、发展及自身免疫性疾病且影响疾病的预后与转归^[12]。而其中 IL-22 是 Th22 最主要的功能因子,主要经与 IL-22 受体结合,激动 JAK-STAT 信号通路发挥其生物学功能^[13]。研究表明,观察组 Th22 水平高于 CIN 组和健康组,Ⅲ~Ⅳ期组 Th22 水平高于Ⅰ~Ⅱ期组,观察组血清 IL-22 水平高于 CIN 组和健康组,Ⅲ~Ⅳ期组血清 IL-22 水平高于Ⅰ~Ⅱ期组,说明宫颈癌患者 Th22 呈高表达,且血清 IL-22 水平增加。Treg 对 T 细胞主导的肿瘤细胞杀伤作用具有明显的抑制作用,诱导肿瘤细胞的免疫耐受而逃脱免疫系统杀伤^[14]。

外周血中 Treg 细胞水平显著上升,但与脉管浸润、淋巴结转移、肿瘤大小及临床分期等肿瘤生长、发展相关的病理学特征无显著相关性。有报道显示,外周血 Treg 细胞水平与分期相关^[15]。研究表明,观察组 Treg 细胞水平高于 CIN 组和健康组,Ⅲ~Ⅳ期组 Treg 细胞水平高于Ⅰ~Ⅱ期组,说明宫颈癌患者 Treg 细胞呈高水平。

研究表明,外周血 Th17、Th22、Treg 及相关细胞因子可能在宫颈癌发病中起着重要作用。但本研究纳入的患者数量相对较少,故而后续研究中还需

增加样本量,作进一步深入研究,以提供可靠的参考数据。

参考文献

- [1] WRIGHT T C, STOLER M H, BEHRENS C M, et al. Primary cervical cancer screening with human papilloma-virus: end of study results from the Athena study using HPV as the first-line screening test[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(2): 189-197.
- [2] 韩凌斐, 郭晓青, 胡家昌, 等. 宫颈癌患者外周血髓源性抑制细胞的比例及其临床意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 19(1): 32-36.
- [3] 周利敏, 李红英, 张敦兰, 等. 调节性 T 细胞在宫颈癌外周血及肿瘤组织中的检测及其相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(7): 899-901.
- [4] 谭细风, 徐慧君, 郭丽华, 等. 宫颈癌术后感染患者 T 淋巴细胞免疫功能变化及其临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(6): 1270-1272.
- [5] 姜鹏, 王若崢. T 细胞免疫与宫颈癌相关研究[J]. 医学综述, 2015, 21(5): 817-819.
- [6] 黄海霞, 李桂玲. 宫颈癌的免疫学发病机制和疫苗的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(9): 1278-1282.
- [7] 孙林, 温江涛, 周彦. 宫颈癌患者外周血 T 淋巴细胞及 NK 细胞的检测及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2009, 16(4): 224-226.
- [8] 于鸿, 张耿月, 金禹龙, 等. 宫颈癌患者外周血淋巴细胞亚群分布的差异分析[J]. 中国现代医生, 2016, 54(24): 20-24.
- [9] 张园, 孙榕, 冯阳春, 等. Th17 细胞在宫颈癌患者外周血中的比例及临床意义[J]. 山东医药, 2017, 57(4): 43-45.
- [10] 熊苗, 陆继红, 舒慧敏, 等. 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者外周血 Treg/Th17 细胞及相关细胞因子的检测与临床意义[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(6): 466-469.
- [11] 付婷, 杨佩芳, 焦志军. 宫颈癌患者外周血及肿瘤组织中 Th17/Th1 细胞分布及意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2011, 21(2): 155-158.
- [12] 王小霞, 康佳丽, 朱莉. 宫颈癌患者外周血和组织 Th22 与 IL-22 表达及其与临床病理特征的关系[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(10): 642-647.
- [13] 田馨莉, 矫俊, 张腾, 等. Th22 细胞联合 Th17 细胞在宫颈癌外周血中的表达及意义[J]. 山东大学学报(医学版), 2015, 53(7): 43-47.
- [14] 蔡冬慧, 李燕, 郭润梅, 等. 宫颈癌 HPV 分型与 Th17 和 Treg 细胞的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(24): 1099-1102.
- [15] 齐涵沁, 朱红芬, 张耀辉. Th1、Th2、Th17、Treg 细胞在宫颈癌患者外周血中的变化及意义[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(3): 595-597.