

论著·临床研究

血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 在原发性肝癌中的表达及临床意义

张高明¹, 杨慧林², 王 智², 阎 雄², 代鸿华^{2 Δ}

(1. 四川省邻水县中医医院外科, 四川广安 638500; 2. 重庆医科大学附属

第一医院綦江医院肝胆外科, 重庆 401420)

摘要:目的 探讨血清干扰素- γ (INF- γ)、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)、白介素-12(IL-12)在原发性肝癌中的表达及临床意义。**方法** 选择重庆市綦江区人民医院 2017 年 4 月至 2018 年 10 月收治的 73 例原发性肝癌患者作为原发性肝癌组, 58 例良性肝病患者作为良性肝病组及 46 例健康体检者作为健康对照组, 比较各组血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平, 并分析血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平对原发性肝癌预后的预测价值。**结果** 原发性肝癌组血清 INF- γ 、IL-12 水平低于良性肝病组及健康对照组, 原发性肝癌组血清 sIL-2R 水平高于良性肝病组及健康对照组($P < 0.05$)。原发性肝癌患者Ⅲ期组血清 INF- γ 、IL-12 水平低于Ⅱ期组及Ⅰ期组, 原发性肝癌患者Ⅲ期组 sIL-2R 水平高于Ⅱ期组及Ⅰ期组($P < 0.05$)。原发性肝癌患者治疗后血清 INF- γ 、IL-12 水平高于治疗前, sIL-2R 水平低于治疗前($P < 0.05$)。原发性肝癌存活组血清 INF- γ 、IL-12 水平高于死亡组, sIL-2R 水平低于死亡组($P < 0.05$)。血清 INF- γ 预测原发性肝癌预后的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)为 0.856, sIL-2R 为 0.880, IL-12 为 0.787, 指标联合测定预测原发性肝癌预后的 AUC 为 0.931。**结论** INF- γ 、sIL-2R、IL-12 参与了原发性肝癌的发生发展, 以上指标能够用于原发性肝癌的诊断, 而且可作为预后评价的参考指标。

关键词:原发性肝癌; 干扰素- γ ; 可溶性白细胞介素-2 受体; 白介素-12

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.022

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2019)21-2650-04

文献标识码:A

The expression and clinical significance of serum inf- γ , sIL-2R and IL-12 in primary liver cancer

ZHANG Gaoming¹, YANG Huilin², WANG Zhi², YAN Xiong², DAI Honghua^{2 Δ}

(1. Department of Surgery, Sichuan Linshui Hospital of traditional Chinese Medicine,

Guang'an, Shichuan 638500, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Qijiang hospital, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401420, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum interferon- γ (INF- γ), soluble interleukin-2 receptor(sIL-2R) and interleukin-12(IL-12) in primary liver cancer. **Methods** A total of 73 patients with primary liver cancer as primary liver cancer group, 58 patients with benign liver disease as benign liver disease group and 46 healthy people as healthy people group were selected from Qijiang District People's Hospital of Chongqing from April 2017 to October 2018. The serum levels of INF- γ , sIL-2R and IL-12 in each group were compared, and the predictive value of serum levels of INF- γ , sIL-2R and IL-12 for the prognosis of primary liver cancer was analyzed. **Results** The serum levels of INF- γ and IL-12 in primary liver cancer group were lower than those in benign liver disease group and healthy control group. The serum levels of sIL-2R in primary liver cancer group were higher than those in benign liver disease group and healthy control group($P < 0.05$). The serum levels of INF- γ and IL-12 in stage Ⅲ group were lower than those in stage Ⅱ group and stage Ⅰ group, and the levels of sIL-2R in stage Ⅲ group were higher than those in stage Ⅱ group and stage Ⅰ group($P < 0.05$). The serum levels of INF- γ and IL-12 in patients with primary liver cancer after treatment were higher than those before treatment, and the levels of sIL-2R were lower than those before treatment($P < 0.05$). The serum levels of INF- γ and IL-12 in survival group were higher than those in death group, and the levels of sIL-2R were lower than those in death group($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.856, sIL-2R was 0.880, IL-12 was 0.787, and AUC of prognosis was 0.931. **Conclusion** INF- γ , sIL-2R and IL-12 can participate in the occurrence and development of primary

作者简介:张高明, 主治医师, 主要从事肝脏疾病方面的研究。 Δ **通信作者,** E-mail: yuehonggang958@163.com。

本文引用格式:张高明, 杨慧林, 王智, 等. 血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 在原发性肝癌中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(21):

hepatocellular carcinoma. Detection of the above indicators can assist in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma, and can be used as a reference index for prognosis evaluation.

Key words: primary liver cancer; interferon- γ ; soluble interleukin-2 receptor; interleukin-12

原发性肝癌为中国常见恶性肿瘤之一,以肝区疼痛、消化道反应及肝大为主要临床表现,具有恶性程度高、预后差、病情进展快等特点,因此尽早诊治是改善此类患者生存质量的重要方式^[1]。目前甲胎蛋白是临床上诊治原发性肝癌的最常用肿瘤标志物,但其假阴性及假阳性结果较高,诊断及筛查价值并不高^[2]。相关研究报道,细胞因子网络和受体之间的调节失常与免疫性病变、肿瘤发生相关^[3]。干扰素- γ (IFN- γ)、可溶性白细胞介素-2 受体 (sIL-2R) 及白介素-12 (IL-12) 为多功能细胞因子,在抗肿瘤免疫及炎症反应中有重要作用。近年来有研究表明,原发性肝癌患者血清中 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 可能参与或者诱导肝内炎症反应,导致肝细胞损伤,从而引起并加剧肝细胞坏死,最终导致肝组织坏死及纤维化^[4-5]。但目前临床上缺乏以上指标联合检测的报道,本研究旨在分析血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 在原发性肝癌中的价值,为此类疾病的诊断及治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择重庆市綦江区人民医院 2015 年 4 月至 2017 年 10 月收治的 73 例原发性肝癌患者,入选标准^[6]: (1) 均根据临床病史、症状、实验室指标、影像学检查及病理学检查确诊为原发性肝癌; (2) 采集血液前无免疫抑制剂应用史,近期无病毒、细菌感染史; (3) 心、脑、肾等脏器无明显异常。排除标准: (1) 活动性肝病、转移性肝癌; (2) 严重创伤、妊娠或者哺乳阶段。73 例原发性肝癌患者作为原发性肝癌组,男 41 例,女 32 例,年龄 32~73 岁,平均 (56.84±7.69) 岁。同期选择该院收治的 58 例良性肝病组,肝硬化 26 例、慢性乙型肝炎 20 例、病毒性肝炎 12 例,男 35 例,女 23 例,年龄 29~72 岁,平均 (57.39±6.11) 岁。并选择本院健康体检者 46 例作为健康对照组,男 26 例,女 20 例,年龄 30~71 岁,平均 (56.99±8.05) 岁。3 组年龄、性别等资料比较均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究患者及家属均签署知情同意书,且通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法 I a、I b、II a 期原发性肝癌患者均接受肝癌根治性切除术治疗; II b 期及 III a 期原发性肝癌患者,肿瘤数目 >3 枚,肿瘤局限在同侧半肝或者同一段者,予以手术切除,范围以外的病灶术中接受射频消融处理;合并分支癌栓或者门静脉主干,肿瘤局限在半肝内,预期术中癌栓能够取净或者完整切除,予以手术切除肿瘤并与门静脉取栓,术后接受经导管动脉化学栓塞治疗。记录以上患者 1 年内存活情况。采集原发性肝癌患者手术前 1 d 及手术后 7 d、良性肝病组及健康对照组入院时空腹外周静脉血,采用

TD5A-WS 台式低速离心机 (购自中国山东济南福的机械有限公司) 3 000 r/min 离心 15 min,将上清液保存在 -20℃ 低温箱中待检。采用 DG5033B 型全自动酶联免疫分析仪 (购自中国南京普朗生物技术有限公司) 检测血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平。

1.3 统计学处理 数据处理选用 SPSS18.0 软件包,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,选用 t 检验,多组间样本采用方差分析,计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析血清指标对原发性肝癌预后的预测价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平比较 原发性肝癌组血清 INF- γ 、IL-12 水平低于良性肝病组,良性肝病组血清 INF- γ 、IL-12 水平低于健康对照组;原发性肝癌组血清 sIL-2R 水平高于良性肝病组,良性肝病组血清 sIL-2R 水平高于健康对照组,差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	INF- γ (ng/L)	sIL-2R(μ /mL)	IL-12(pg/mL)
健康对照组	46	57.12±8.43	239.11±37.72	95.31±11.09
良性肝病组	58	33.29±4.85	386.20±49.83	64.05±8.75
原发性肝癌组	73	15.20±2.56	628.07±79.53	49.81±5.70
<i>F</i>		863.419	604.924	418.417
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 原发性肝癌不同分期组血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平比较 原发性肝癌患者 III 期组血清 INF- γ 、IL-12 水平低于 II 期组,II 期组血清 INF- γ 、IL-12 水平低于 I 期组,原发性肝癌患者 III 期组 sIL-2R 水平高于 II 期组,II 期组 sIL-2R 水平高于 I 期组,差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 原发性肝癌不同分期组血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	INF- γ (ng/L)	sIL-2R(μ /mL)	IL-12(pg/mL)
I 期	14	21.89±3.18	465.86±62.85	67.11±8.64
II 期	22	16.30±2.84	587.91±74.11	54.38±6.03
III 期	37	12.01±2.15	713.32±89.06	40.54±4.39
<i>F</i>		77.132	52.067	112.865
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.3 原发性肝癌患者治疗前后血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平比较 原发性肝癌患者治疗后血清 INF- γ 、IL-12 水平高于治疗前,sIL-2R 水平低于治疗前,差

异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 3。

2.4 原发性肝癌患者存活组及死亡组血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平比较 原发性肝癌存活组血清 INF- γ 、IL-12 水平高于死亡组, sIL-2R 水平低于死亡组, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 4。

表 3 原发性肝癌患者治疗前后血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	INF- γ (ng/L)	sIL-2R(μ /mL)	IL-12(pg/mL)
治疗前	73	15.20 $\pm$ 2.56	628.07 $\pm$ 79.53	49.81 $\pm$ 5.70
治疗后	73	30.18 $\pm$ 4.03	473.20 $\pm$ 67.11	60.63 $\pm$ 9.04
<i>t</i>		26.807	12.715	8.650
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.5 血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平对原发性肝癌

预后的预测价值分析 血清 INF- γ 预测原发性肝癌预后的 AUC 为 0.856; sIL-2R 预测原发性肝癌预后的 AUC 为 0.880; IL-12 预测原发性肝癌预后的 AUC 为 0.787; 指标联合测定预测原发性肝癌预后的 AUC 为 0.931。见表 5、图 1。

表 4 原发性肝癌患者存活组及死亡组血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	INF- γ (ng/L)	sIL-2R(μ /mL)	IL-12(pg/mL)
存活组	43	18.76 $\pm$ 3.21	547.09 $\pm$ 69.05	60.11 $\pm$ 7.12
死亡组	30	10.97 $\pm$ 1.62	744.14 $\pm$ 94.55	35.04 $\pm$ 3.66
<i>t</i>		12.231	10.296	17.697
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

表 5 血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平对原发性肝癌预后的预测价值分析							
指标	AUC	SE	<i>P</i>	95%CI	敏感度	特异度	临界值
INF- γ	0.856	0.044	0.000	0.770~0.942	0.933	0.627	0.274 ng/L
sIL-2R	0.880	0.042	0.000	0.798~0.961	0.867	0.837	0.357 μ /mL
IL-12	0.787	0.053	0.000	0.684~0.891	0.733	0.744	0.437 pg/mL
联合	0.931	0.031	0.000	0.870~0.992	0.867	0.930	—

注:—表示此项无数据

肿瘤复发及转移^[9]。IFN- γ 可导致血管内皮细胞凋亡, 出现出血性坏死, 其浓度下降有利于肿瘤细胞的免疫逃逸, 促进肿瘤细胞的修复, 降低放化疗等治疗敏感性^[10]。相关研究报道, 原发性肝癌患者血清 INF- γ 浓度显著下降^[11], 本研究也支持此观点, 且发现随着肿瘤分期的增加患者血清 INF- γ 水平相应降低, 说明测定机体血清 INF- γ 水平有助于原发性肝癌的诊断, 客观反映疾病的进展情况。同时本研究显示, 治疗后患者血清 INF- γ 水平显著高于治疗前, 说明肿瘤的存在是抑制 INF- γ 分泌的因素。

图 1 血清 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 水平预测原发性肝癌预后的 ROC 曲线

恶性肿瘤的发生发展和机体免疫功能有良好关系, sIL-2R 是来自于活化单核细胞及淋巴细胞的多肽, 为机体重要的免疫抑制物质, 现已成为肿瘤免疫的监测指标^[12]。sIL-2R 和 IL-2 结合后可抑制 T 细胞增殖, 影响机体免疫功能, 其水平上升可能是因癌细胞刺激, 在恶性肿瘤细胞表层脱落而释放入血, 从而增加血清 sIL-2R 浓度^[13]。本研究显示, 原发性肝癌患者血清 sIL-2R 浓度显著高于良性肝病组及健康对照组, III 组上升最为明显, 考虑与原发性肝癌患者随着病情进展, 进一步加重肝细胞损伤, 导致免疫功能低下有关, 经有效治疗后 sIL-2R 浓度明显下降, 死亡患者则浓度上升, 和既往报道相似。以上结果说明, sIL-2R 水平上升可反映原发性肝癌患病情的进展及恶化。

3 讨 论

原发性肝癌是严重威胁机体健康的恶性肿瘤之一, 其发病隐匿, 容易通过淋巴、血液系统转移, 发病率及病死率极高^[7]。目前临床对恶性肿瘤的筛查程度不高, 患者就诊时多为中晚期, 已错过最佳诊疗时机。因此非介入性、重复性高、操作简便的检查方法在肿瘤筛查中备受关注, 近年来有研究认为, 多种血液标志物对恶性肿瘤的诊断有良好的预测价值^[8]。

IL-12 是由免疫活性细胞分泌的细胞因子, 有正向调节细胞免疫功能, 抑制肿瘤生长的作用。IL-12 具有多种生物学功能, 可增强 T 细胞毒作用, 诱导激

IFN- γ 为同源性二聚体糖蛋白, 主要来自于 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞及 B 细胞, 其和细胞表面受体结合后能够引起信号传导, 发挥生物学功能。IFN- γ 通过多种途径起到抗肿瘤作用, 可激活巨噬细胞并增强其活性, 提高免疫系统对肿瘤的杀伤及清除能力, IFN- γ 作为内源性血管生成抑制因子, 通过诱导多种物质的表达抑制血管生成, 阻断肿瘤血管供应, 阻止

活毒 T 细胞及促进 T 细胞增殖、活化成 NK 细胞,提高其细胞毒作用,从而起到抗肿瘤的作用^[14]。正常的 IL-12 水平是维持 T 细胞功能正常的重要因素,原发性肝癌患者血清 IL-12 下降可导致免疫调节网络失衡,产生病理性恶性循环,促进原发性肝癌发生、发展^[15]。本研究显示,原发性肝癌组、良性肝病组血清 IL-12 浓度均有程度不一的降低,但原发性肝癌组浓度相对更低,说明血清 IL-12 浓度能较好反映肝脏病情进展及肝脏损伤程度。治疗后原发性肝癌患者血清 IL-12 水平有所上升,考虑与肿瘤缓解后可明显减轻肿瘤负荷,从而改善免疫功能,促进 IL-12 表达。进一步分析发现,INF- γ 、sIL-2R、IL-12 AUC 均大于 0.50,说明 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 能够一定程度地预测原发性肝癌患者预后情况。

4 结 论

INF- γ 、sIL-2R、IL-12 参与原发性肝癌的发生发展,通过检测以上指标能够辅助原发性肝癌诊断,且可作为预后评价的参考指标。

参考文献

- [1] SUBLESKI J J, SCARZELLO A J, ALVORD W, et al. Serum-based tracking of de novo initiated liver cancer progression reveals early immunoregulation and response to therapy[J]. J Hepatol, 2015, 63(5): 1181-1189.
- [2] 曹丽荣. 肿瘤标志物联合甲胎蛋白检测方法在原发性肝癌患者中的诊断研究[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(6): 909-911.
- [3] WANG Q, CHENG F, MA T T, et al. Interleukin-12 inhibits the hepatocellular carcinoma growth by inducing macrophage polarization to the M1-like phenotype through downregulation of Stat-3[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 415(1/2): 157-168.
- [4] ATTALLAH A M, EL-FAR M, ZAHRAN F, et al. Interferon-gamma is associated with hepatic dysfunction in fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma[J]. J Immunoassay Immunochem, 2016, 37(6): 597-610.

(上接第 2649 页)

- [9] ASVOLD B O, BJORO T, NILSEN T I, et al. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(8): 855-860.
- [10] 蒋兴亮, 刘素兰, 易婷婷. 高同型半胱氨酸血症患者氧化应激指标的研究[J]. 检验医学, 2014, 29(2): 125-129.
- [11] 李恒星. 不同甲状腺功能状态对孕妇血脂代谢的动态影响[J]. 医学检验与临床, 2017, 28(7): 39-40.
- [12] 许玉环, 苏华, 李华, 等. 促甲状腺激素与血糖、血脂水平的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 552-554.
- [13] 田利民, 高聆, 赵家军. TSH 在胆固醇合成中的作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(3): 175-177.
- [14] 田利民, 倪菁, 刘静, 等. TSH 对血管内皮细胞和平滑肌

- [5] YASUDA S, ISHIGAMI M, ISHIZU Y, et al. Substitutions in interferon sensitivity-determining region and hepatocarcinogenesis after hepatitis C virus eradication[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(11): 1904-1911.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 中国消化内镜, 2009, 14(4): 40-51.
- [7] 赵荣荣, 邓永东, 袁宏. 236 例原发性肝癌患者流行病学及临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1538-1542.
- [8] 张健, 邵初晓. 原发性肝癌早期诊断的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(9): 689-693.
- [9] 程广霞, 李建志, 张俊, 等. 原发性肝癌血清细胞因子检测的临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(12): 990-991.
- [10] 唐玉霞, 金慧英, 夏雨虹, 等. 炎性细胞因子检测在原发性肝癌患者预测及分期中的临床价值[J]. 中华全科医学, 2017, 15(9): 1546-1548.
- [11] 胡丛岗, 汤国军, 王建军, 等. 原发性肝癌患者肿瘤转移与 T 细胞亚群及其细胞因子的相关性分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(16): 2215-2217.
- [12] 陈吉东, 熊晏群, 董科, 等. 原发性肝癌微波消融治疗前后三项血清学指标联合检测的临床研究[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(1): 10-13.
- [13] 韩洪武, 李楠. 125 I 植入联合 TACE 治疗原发性肝癌效果及对血清 B7-H4、VEGF、CEA、sIL-2R 水平的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(2): 202-205.
- [14] RODRIGUEZ M M, FIORE E, BAYO J A, et al. 4Mu decreases CD47 expression on hepatic cancer stem cells and primes a potent antitumor T cell response induced by interleukin-12[J]. Molecular Therapy, 2018, 26(12): 2738-2750.
- [15] YIN D, WANG Y, SAI W, et al. HBx-induced miR-21 suppresses cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting interleukin-12[J]. Oncol Rep, 2016, 36(4): 2305-2312.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-05-02)

- 细胞影响的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 238-244.
- [15] 陈宏, 杨虹, 齐国荣. 同型半胱氨酸、血脂联合检测在突发性耳聋诊断中的意义[J]. 检验医学, 2015, 30(9): 906-910.
- [16] 独海玲. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者血清叶酸、维生素 B₁₂、同型半胱氨酸水平测定及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(16): 2314-2316.
- [17] 张蓉, 史海霞. 血清 FT3、FT4、TSH 及 Hcy 联合检测诊断甲状腺功能减退的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(17): 2478-2480.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-05-02)