

• 论 著 •

多重微球流式免疫荧光技术对肺癌患者外周血 IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 水平测定及与 hs-CRP 的相关性分析*

王 芳¹, 刘莲芳², 王 蕾¹, 徐国新³, 何 丽¹, 周勤峰^{1 Δ}

1. 南京中医药大学附属张家港医院/张家港市中医医院检验科, 江苏张家港 215600; 2. 南京中医药大学附属张家港医院/张家港市中医医院肿瘤科, 江苏张家港 215600; 3. 苏州大学附属张家港市第一人民医院检验科, 江苏张家港 215600

摘要:目的 探讨多重微球流式免疫荧光技术在肺癌患者外周血白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和干扰素 γ (IFN- γ) 细胞因子的表达情况及与超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)相关性分析。**方法** 采用回顾性研究的方法, 选择张家港市中医医院(下称该院)肿瘤科和肺病科收治的 30 例肺癌患者作为肺癌组, 另选择同期该院收治的 30 例肺炎患者作为肺炎组, 同时选取同期该院体检健康者 30 例作为对照组, 通过多重微球流式免疫荧光技术检测血清中 IL-1 β 、IL-6 和 IFN- γ 水平, 同时利用乳胶增强免疫散射比浊法测定外周血全血中 hs-CRP 水平。**结果** 肺癌组与对照组比较, IL-1 β 、IL-6 和 hs-CRP 水平显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 而 IFN- γ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 肺炎组与对照组比较, IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 、hs-CRP 水平均显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.001$); 肺癌组与肺炎组比较, IL-6、IFN- γ 、hs-CRP 水平明显降低且 IL-1 β 水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 肺癌组、肺炎组 IL-6 和 hs-CRP 水平分别进行 Pearson 相关性分析, 均无明显的相关性。**结论** IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 可以作为有效评估肺癌患者免疫功能的辅助指标, 多重微球流式免疫荧光技术的应用对于肺癌的诊断及监测具有潜在的临床应用价值。

关键词: 肺癌; 肺炎; 多重微球流式免疫荧光技术; 细胞因子; 超敏 C 反应蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.21.001

中图法分类号: R734.2; R563.1

文章编号: 1673-4130(2024)21-2561-05

文献标志码: A

Measurement of IL-1 β , IL-6, IFN- γ levels in peripheral blood of lung cancer patients using multiple microsphere flow immunofluorescence technique and correlation analysis with hs-CRP*

WANG Fang¹, LIU Lianfang², WANG Lei¹, XU Guoxin³, HE Li¹, ZHOU Qinfeng^{1 Δ}

1. Department of Clinical Laboratory, Zhangjiagang Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine/Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China; 2. Department of Oncology, Zhangjiagang Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine/Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Zhangjiagang First Hospital Affiliated to Soochow University, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China

Abstract: Objective To investigate the expression of interleukin (IL)-1 β , IL-6 and interferon γ (IFN- γ) cytokines in peripheral blood of patients with lung cancer detected by multiple microsphere flow immunofluorescence technique and to analyze the correlation with hypersevsitive C-reactive protein (hs-CRP). **Methods** A retrospective study was conducted to select 30 patients with lung cancer patients admitted to Department of Oncology and Department of Pulmonary Diseases in Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine (the hospital) as the lung cancer group, select 30 patients with pneumonia admitted in the hospital during the same period as the pneumonia group, and select 30 healthy people who underwent the physical examination in the hospital in the same period as the control group. The serum levels of IL-1 β , IL-6 and IFN- γ were detected by multiple microsphere flow immunofluorescence technique. Meanwhile, the level of hs-CRP in peripheral blood was determined by latex enhanced immunoscattering nephelometry. **Results** Compared with

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82205211); 江苏省卫健委医学指导性项目(Z2023037); 2022 年南京中医药大学自然科学基金项目(XZR2021055)。

作者简介: 王芳, 女, 副主任技师, 主要从事免疫学方面的研究。 Δ 通信作者, E-mail: zhouqinfeng520@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20241014.1104.006.html\(2024-10-15\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20241014.1104.006.html(2024-10-15))

the control group, the levels of IL-1 β , IL-6 and hs-CRP in lung cancer group were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P<0.001$), while the difference in the level of IFN- γ was not statistically significant ($P>0.05$). Compared with the control group, the levels of IL-1 β , IL-6, IFN- γ and hs-CRP in the pneumonia group were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P<0.001$). Compared with pneumonia group, the levels of IL-6, IFN- γ and hs-CRP in lung cancer group were significantly decreased and IL-1 β level was increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis was conducted on the levels of IL-6 and hs-CRP in the lung cancer group and pneumonia group, but no significant correlation was observed. **Conclusion** IL-1 β , IL-6 and IFN- γ could be used as auxiliary indexes to effectively evaluate the immune function of patients with lung cancer. The application of multiple microsphere flow immunofluorescence technique has potential clinical application value for the diagnosis and monitoring of lung cancer.

Key words: lung cancer; pneumonia; multiple microsphere flow immunofluorescence technique; cytokines; hypersensitive C-reactive protein

肺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率在所有类型的癌症中居高不下^[1-2]。肺癌的具体发病机制尚不完全清楚,但可能与环境因素、长期吸烟、遗传、生活压力及情绪等多种因素相关。现有研究揭示了肺癌的发展与机体免疫系统功能紊乱之间存在着密切联系,其中细胞因子及其在细胞间的调节中发挥着关键作用^[3]。因此,监测肺癌患者的免疫状态并通过炎症标志物评估其病情对于提高患者生存率至关重要。

多重微球流式免疫荧光技术是一种基于“免疫双抗体夹心”原理和荧光微球技术的先进的液相检测方法。通过利用流式细胞仪 APC/PE 通道识别每个微球群的信号强度,从而实现对多种可溶性蛋白质的同时准确定量检测,尤其在批量测定细胞因子方面展现出明显的优势性能,可显著缩短细胞因子的检测时间。本研究通过回顾性分析比较肺癌患者外周血中细胞因子及常规超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,探讨这些细胞因子对评价肺癌患者免疫功能的有效性,旨在评估多重微球流式免疫荧光技术的应用对于肺癌的诊断及监测中潜在的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究的方法,选择张家港市中医医院(下称本院)2022 年 12 月至 2023 年 8 月肿瘤科和肺病科收治的 30 例肺癌患者作为肺癌组。其中男 22 例、女 8 例;年龄 45~82 岁,平均(70.67 $\pm$ 8.15)岁。肺癌患者纳入标准:(1)符合肺癌诊断标准。(2)预期生存时间超过 6 个月。(3)入院前无预防性抗菌药物使用史。排除标准:(1)合并人类免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV)等免疫缺陷性疾病者。(2)合并严重感染性疾病者。(3)严重器官衰竭者。选择同期本院收治的 30 例肺炎患者作为肺炎组,其中男 23 例、女 7 例;年龄 36~86 岁,平均(73.1 $\pm$ 10.02)岁。肺炎患者纳入标准:(1)符合肺炎相关诊断标准。(2)无心力衰竭等并发症。另选

取同期本院体检健康者 30 例作为对照组,其中男 20 例、女 10 例;年龄 32~69 岁,平均(42.5 $\pm$ 8.02)岁。本次研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 检测仪器与方法

1.2.1 白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、干扰素 γ (IFN- γ)检测 抽取所有研究对象静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心 5 min,2 h 之内完成离心。于每个样本管中加入 25 μ L 绿色实验缓冲液,再分别加入 25 μ L 样品、25 μ L 捕获微球抗体、25 μ L 检测抗体,室温避光震荡孵育 2 h。加入 25 μ L SA-PE,室温避光震荡孵育 0.5 h。向每个管中加入 1 000 μ L PBS 缓冲液,进行一次挤压混合。以 300~400 g 的离心力将样本管离心 5 min,弃上清。根据流式细胞仪上样需求,向每管中加入 100~300 μ L 缓冲液,涡旋 10 s 使微球重悬,立即上机检测。采用多重微球流式免疫荧光法检测,所用仪器为青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司的 RAISE-CYTE 216C 流式细胞仪,所用试剂为瑞斯凯尔公司的原装配套十二项细胞因子检测试剂盒。严格按照试剂说明书操作。本院引进该新技术新项目,经过伦理委员会审查同意(伦理批号为 JS2023-30-1)。

1.2.2 hs-CRP 检测 抽取所有研究对象静脉血 3 mL,无需离心,采用免疫散射比浊法检测,所用仪器为深圳迈瑞生物医疗有限公司的 BC5390 迈瑞血细胞分析仪,均采用配套试剂并按照说明书中的规定进行操作。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 8 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间采用独立样本 t 检验,采用 Pearson 相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌组与对照组 IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 、hs-CRP 水平比较 肺癌组 IL-1 β 、IL-6、hs-CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$);而 IFN- γ 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见

表 1。

2.2 肺炎组与对照组 IL-1β、IL-6、IFN-γ、hs-CRP 水平比较 肺炎组 IL-1β、IL-6、IFN-γ、hs-CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 2。

2.3 肺癌组与肺炎组 IL-1β、IL-6、IFN-γ、hs-CRP 水平比较 肺癌组与肺炎组 IL-6、IL-1β、IFN-γ、hs-CRP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肺癌组 IL-6、IFN-γ、hs-CRP 水平较肺炎组显著降低,而 IL-1β 水平较肺炎组显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 Pearson 相关性分析肺癌组、肺炎患者组外周血清中 IL-6 和 hs-CRP 水平之间的相关性 分别对肺癌组、肺炎组中 hs-CRP、IL-6 进行相关性分析发

现,肺炎组、肺癌组中 IL-6 和 hs-CRP 水平之间均无明显的相关性。见图 1、2。

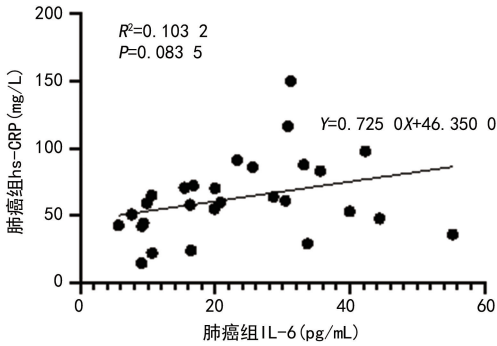


图 1 肺癌组外周血清中 IL-6 与 hs-CRP 水平相关性分析

表 1 肺癌组与对照组 IL-1β、IL-6、IFN-γ、hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1β(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IFN-γ(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)
肺癌组	30	21.63±13.23	22.89±12.59	1.19±0.54	62.94±28.42
对照组	30	1.47±0.97	1.14±0.15	1.32±0.65	1.14±0.69
<i>t</i>		8.18	9.30	0.83	11.71
<i>P</i>		<0.001	<0.001	>0.05	<0.001

表 2 肺炎组与对照组 IL-1β、IL-6、IFN-γ、hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1β(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IFN-γ(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)
肺炎组	30	15.68±8.84	63.65±31.10	13.25±7.18	87.29±41.42
对照组	30	1.47±0.97	1.14±0.15	1.32±0.65	1.14±0.69
<i>t</i>		8.603	10.820	8.915	11.200
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 肺癌组与肺炎组 IL-1β、IL-6、IFN-γ、hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1β(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IFN-γ(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)
肺癌组	30	21.63±13.23	22.89±12.59	1.19±0.54	62.94±28.42
肺炎组	30	15.68±8.84	63.65±31.10	13.25±7.18	87.29±41.42
<i>t</i>		2.015	6.542	9.023	2.611
<i>P</i>		<0.05	<0.001	<0.001	<0.05

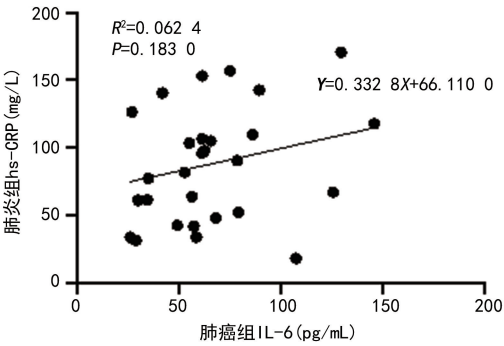


图 2 肺炎组外周血血清中 IL-6 与 hs-CRP 水平相关性分析

3 讨 论

肺癌在早期阶段无明显症状,不易被患者察觉。大多数患者在疾病发展至中晚期时才得以确诊,届时治疗难度增加,预后亦相对不佳^[4]。此外,肺癌患者多数年龄已高,机体的免疫功能普遍减弱。细胞因子作为调节免疫系统的关键因子,能够调节细胞的增殖、分化、迁移和功能,对肿瘤的生长和转移具有重要影响^[5]。目前临床实验室中检测细胞因子的方法多样,其中酶联免疫吸附试验(ELISA)的应用最为广泛。然而,ELISA 主要限制在于其单一性,每次只能检测一种细胞因子,而且操作过程耗时。

本实验室采用了更为先进的多重微球流式免疫荧光技术,其突出优势在于可以同时检测多达 12 种细胞因子,涵盖了 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-17、IFN- α 、IFN- γ 和 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 这些重要指标。此方法不仅样本量少、检测快速,还能够有效规避 ELISA 中酶联反应可能导致的信号放大问题,避免假阳性结果,其准确性、微量检测能力以及高效性使其在临床和科研项目中得到了广泛的运用。目前该技术已在国内多家医院如上海交通大学医学院附属同仁医院、徐州医科大学第一临床医学院及上海市公共卫生临床中心等 进行推广^[6-8]。通过深入的回顾性分析,本文观察到与对照组相比,肺癌组外周血中 IL-6、hs-CRP 水平显著高于对照组,这一发现与陈敬等^[9]、袁丽侠等^[10] 研究者的成果相吻合,提示 IL-6、hs-CRP 与肺癌密切相关,IL-6 和 hs-CRP 可作为肺癌患者病情变化评估的指标。同时,本文发现肺炎组外周血中 IL-6、hs-CRP 较对照组水平均显著升高,且升高的程度相较于肺癌患者更为显著,差异有统计学意义($P<0.001$)。

细胞因子在肿瘤的发生、发展、转归及预后方面亦扮演着重要角色。IL-1 家族的细胞因子在感染和组织损伤后可由先天免疫细胞和组织细胞产生和释放。它们在调控先天性和适应性免疫反应中扮演着核心角色。在肿瘤进展和癌症治疗中,IL-1 家族基因的表达在肿瘤细胞、组织基质细胞及免疫细胞中受到阶段特异性和组织特异性的差异调控,对肿瘤的发生、癌症的转移、免疫抑制及癌症免疫监控等方面具有重要且复杂的影响^[11]。IL-1 β ,作为 IL-1 细胞因子家族的重要成员,极少量的 IL-1 β 即可激活特异性的免疫反应。有研究发现,高水平的 IL-1 β 不仅促进了肺癌细胞的增殖和迁移,还与患者较差的预后紧密相关^[12-13]。又有研究表明,在肿瘤进展中,IL-1 β 可通过影响肿瘤微环境中的免疫细胞发挥作用。BARREIRA 等^[14]发现肺癌患者血清中 IL-1 β 水平的升高与髓系抑制细胞 MDSCs 的高比例相关联,并与较低的生存率有关。WATARI 等^[15]表明高转移性肺癌细胞产生的 IL-1 β 增高可以诱导巨噬细胞表达更多的血管生成和淋巴管生成因子。此外,IL-1 β 还可通过增强其他促炎细胞因子(如 IL-6、IL-8 等)的表达和促进血管新生,进一步推动了肿瘤的增长与发展^[16]。本文发现与对照组及肺炎组相比,肺癌组血清 IL-1 β 水平显著升高。这种统计学上显著的差异不仅加强了 IL-1 β 在肺癌进展中的潜在作用的证据,也暗示了 IL-1 β 水平的显著提高与肺癌的发生及发展之间存在密切联系。因此,监测肺癌患者中 IL-1 β 的水平具有重要的临床意义。

此外,IFN- γ 由多种细胞类型分泌,包括 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞,在控制感染、抑制肿瘤生长以

及调节免疫系统中起着至关重要的作用^[17]。由于这些特性,IFN- γ 也被广泛用于研究和临床治疗,包括作为某些病毒性和细菌性疾病及某些类型的癌症的潜在治疗目标^[18]。有研究表明,随着肺癌的进展,患者的免疫功能可能受到抑制,导致 IFN- γ 水平下降^[19]。在本研究中,虽然与对照组相比,肺癌组的 IFN- γ 水平没有显示出统计学上的显著差异,但本研究观察到了其下降的趋势。这一现象可能由以下两个因素导致:一是样本量较少;二是部分肺癌患者可能处于疾病的早期阶段,此时尚未表现出显著的免疫抑制作用,因此对 IFN- γ 水平的影响不明显。同时,本研究还分别进行了肺炎组 IFN- γ 水平与对照组、肺癌组 IFN- γ 水平差异的分析。结果显示,肺炎组中 IFN- γ 水平显著升高,这与 PALANI 等^[20] 观察到的流感后肺炎球菌肺炎进展过程中 IFN- γ 表达增高的结果相一致。

在临床实验室中,IL-6 和 CRP 的检测因其能够评估炎症状态、预测疾病的进展和预后以及监测治疗效果而受到高度关注。IL-6 是固有免疫反应初期对感染反应的关键细胞因子之一,它能促进肝脏产生急性期反应物,例如 hs-CRP。hs-CRP 的水平在体内发生炎症或感染时会迅速上升,因此它常被用作炎症的生物标志物^[21]。有研究发现,IL-6 是具有广泛生物学活性的细胞因子,在急性炎症反应中处于中心地位,其与肿瘤的发生、进展密切相关^[22]。此外,研究亦表明肺癌患者中,与健康者相比,IL-6 和 hs-CRP 的水平显著增高,这种增加可能与肺癌组织的侵袭性刺激有关^[23]。尽管 IL-6 和 hs-CRP 在炎症和肿瘤发展中的重要性已被广泛认可,对于它们之间的关联性分析却相对较少。在本研究中,由于 hs-CRP 及 12 种细胞因子的检测均使用含 EDTA-K2 的紫色抗凝管,考虑到灵敏度和便携性,通常采用迈瑞血细胞分析仪来检测 hs-CRP,以此来反映患者的炎症状态。本文分别通过对肺癌组和肺炎组患者的 IL-6 与 hs-CRP 水平进行了分析,结果显示两者之间无明显的相关性。这种现象可能源于 IL-6 和 hs-CRP 的反应窗口期存在差异,其中 IL-6 在早期通常升高得更快,而且半衰期较短。此外,IL-6 和 CRP 水平可能受多种因素影响,如感染、炎症和免疫功能等。在免疫功能较弱的肺癌患者中,IL-6 与 hs-CRP 的表达可能表现出不一致性。因此,这两者不能相互替代,而应联合检测以获得更全面的疾病状态评估。这一观点与王歌平等^[24] 的研究结果相一致。因此,解读 IL-6 和 hs-CRP 的检测结果时,需要结合患者的个体差异、临床背景以及其他相关指标和检测结果,以全面评估疾病的状态和预后。

本研究的一个主要局限性是样本量相对较小,这可能会限制研究结果的普遍性。因此,后续需要更大

样本量做进一步研究,来调查这些炎症细胞因子在肺癌包括肺癌不同类型及进展分期的影响,并探索利用这些炎症标志物在肺癌诊断、预后和管理中的意义。

综上所述,本研究运用的多重微球流式免疫荧光技术同时检测多种细胞因子的水平,可及时反映肺癌患者机体的免疫状态,为医生及时调整和制定恰当的治疗方案提供一定的指导意义。然而,需要注意的是,这些指标只是评估肺癌患者免疫功能的辅助指标,其他临床指标和影像学检查也需要综合考虑,以全面评估患者的病情。

参考文献

[1] HUANG J, DENG Y, TIN M S, et al. Distribution, risk factors, and temporal trends for lung cancer incidence and mortality: a global analysis [J]. *Chest*, 2022, 161 (4): 1101-1111.

[2] LI W, LIU J B, HOU L K, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):25.

[3] MAJUMDER D, DEBNATH R, MAITI D. IL-27 along with IL-28B ameliorates the pulmonary redox impairment, inflammation and immunosuppression in benzo(a) pyrene induced lung cancer bearing mice [J]. *Life Sci*, 2020, 260:118384.

[4] ODINTSOV I, SHOLL L M. Prognostic and predictive biomarkers in non-small cell lung carcinoma[J]. *Pathology*, 2024, 56(2):192-204.

[5] ZHAO Y, JIA Y, WANG J, et al. circNOX4 activates an inflammatory fibroblast niche to promote tumor growth and metastasis in NSCLC via FAP/IL-6 axis [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):47.

[6] 谭美玉, 爻洁, 宣彬彬, 等. SARS-CoV-2 疫苗接种对人体抗体产生和免疫功能的影响[J]. *检验医学*, 2022, 37(8): 729-734.

[7] 杜欣, 王冰冰, 来青伟, 等. T 淋巴细胞亚群和细胞因子与耐药型癫痫患者认知功能的相关性分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2022, 35(2):99-105.

[8] 魏剑浩, 郭倩, 李海聪, 等. 上海地区 328 例新型冠状病毒肺炎患者实验室数据分析[J]. *检验医学*, 2020, 35(8): 778-783.

[9] 陈敬, 王艳, 董青悦. 血清 CYFRA21-1、NSE、IL-6 检测在肺癌辅助诊断中的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8):1431-1434.

[10] 袁丽侠, 张玲, 张清禄, 等. CYFRA21-1、CA153、SCC、CRP 联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(1):122-125.

[11] SUN R, GAO D S, SHOUSH J, et al. The IL-1 family in tumorigenesis and antitumor immunity[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2):280-295.

[12] LI R, ONG S L, TRAN L M, et al. Chronic IL-1 β -induced

inflammation regulates epithelial-to-mesenchymal transition memory phenotypes via epigenetic modifications in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):377.

[13] 杨毅, 官俏兵, 郭丽, 等. IL-1 β 促进 naive T 细胞向 Th22 细胞分化及在非小细胞肺癌中表达的相关性研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(7):1301-1305.

[14] BARRERA L, MONTES-SERVÍN E, HERNANDEZMARTINEZ J M, et al. Levels of peripheral blood polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells and selected cytokines are potentially prognostic of disease progression for patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(9):1393-1406.

[15] WATARI K, SHIBATA T, KAWAHARA A, et al. Tumor-derived interleukin-1 promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis through M2-type macrophages [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99568.

[16] 王棒, 吴娟, 陈硕硕, 等. 白细胞介素-1 β 通过 IL-6/JAK2/STAT3 轴促进脑胶质瘤细胞的侵袭[J]. *中国实验诊断学*, 2023, 5(27):596-602.

[17] ALHAWAMDEH M, ALMAJALI B, HOURANI W, et al. Effect of IFN- γ encapsulated liposomes on major signal transduction pathways in the lymphocytes of patients with lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2023, 27(1):8.

[18] XU H, TAN X, KONG Y, et al. Microwave ablation of non-small cell lung cancer tumors changes plasma levels of cytokines IL-2 and IFN- γ [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18(2):532-544.

[19] ZHOU Q, TANG X, TIAN X, et al. LncRNA MALAT1 negatively regulates MDSCs in patients with lung cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(14):2436-2442.

[20] PALANI S, BANSAL S, VERMA A K, et al. Type I IFN signaling is essential for preventing IFN- γ hyperproduction and subsequent deterioration of antibacterial immunity during postinfluenza pneumococcal infection[J]. *J Immunol*, 2022, 209(1):128-135.

[21] ZHANG Y, LU L, HE Z, et al. C-reactive protein levels predict responses to PD-1 inhibitors in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Front Immunol*, 2022(13):808101.

[22] KUO I Y, YANG Y E, YANG P S, et al. Converged Rab37/IL-6 trafficking and STAT3/PD-1 transcription axes elicit an immunosuppressive lung tumor microenvironment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(14):7029-7044.

[23] RODRIGUES C F D, SERRANO E, PATRÍCIO M I, et al. Stroma-derived IL-6, G-CSF and Activin-A mediated dedifferentiation of lung carcinoma cells into cancer stem cells. [J]. *Scientific reports*, 2018, 8(1):11573.

[24] 王歌平, 李君艳, 马晓, 等. 血清 VEGF、IL-6、CRP 对中老年 NSCLC 患者的诊断价值研究[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(25):14-17.