

· 论著 ·

胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达特点及其与病理特征及预后的关系*

广东省第二人民医院心胸外科 (广东 广州 510037)

林少欢 吕俊宏 陈嘉勤

【摘要】目的 探讨胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达特点及其与病理特征及预后的关系。**方法** 选取2011年1月至2013年6月于我院进行手术治疗的胸壁肿瘤患者48例为研究对象,采用免疫组化法检测其切除肿瘤组织及肿瘤旁组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平。术后患者均随访超过3年,统计其临床病理特征和3年生存预后。比较不同肿瘤组织IL-17和IL-4蛋白表达水平患者的病理特征和预后并采用Logistic关系分析法分析其与患者的病理特征和预后的关系。采用受试者操作特性曲线(ROC)分析胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平预测其预后的价值。**结果** 胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平分别为70.83%和72.92%,高于其肿瘤旁组织的43.75%和37.50%($P < 0.05$)。与胸壁肿瘤组织中IL-17阴性表达患者比较,胸壁肿瘤组织中IL-17阳性表达患者的肿瘤直径增大,3年生存率则降低($P < 0.05$)。胸壁肿瘤组织中IL-4阳性表达患者的肿瘤直径亦较IL-4阴性表达患者增大,3年生存率亦较IL-4阴性表达患者降低($P < 0.05$)。Logistic关系分析结果显示,胸壁肿瘤组织IL-17和IL-4蛋白表达水平与其肿瘤直径以及生存预后均密切相关($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平单独和联合预测其预后的价值良好,其中以两者联合预测预后的价值最优。**结论** 胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白阳性表达率高且均与其病理特征及预后相关,两者联合预测患者预后的价值良好。因此,胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平可能作为其病理特征和预后的评估参考指标。

【关键词】 胸壁肿瘤; IL-17; IL-4; 病理特征; 预后; 关系

【中图分类号】 R734.4

【文献标识码】 A

【基金项目】 2013年广东省中医药局科研基金资助项目(编号: 20131105)

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2019.02.007

IL-17 and IL-4 Protein Expression in the Chest Wall Tumor Tissue and Its Relationship with the Pathological Characteristics and Prognosis*

LIN Shao-huan, LV Jun-hong, CHEN Jia-qin. Department of Cardiothoracic Surgery, The Second People's Hospital, Guangzhou 510037, Guangdong Province, China

【Abstract】Objective To explore the IL-17 and IL-4 protein expression in the chest wall tumor tissue and its relationship with the pathological characteristics and prognosis, so as to provide the basis for the treatment of chest wall tumor. **Methods** 48 patients with chest wall tumor and had surgical treatment in our hospital from January 2011 to June 2013 were selected as the research object. Immunohistochemical method was applied to detect the IL-17 and IL-4 protein expression level in surgical removed tumor tissue and tissue adjacent to tumor. Patients were followed up for 3 years, and the clinical pathological characteristics and the 3 years survival outcome were statistically analyzed. pathological characteristics and prognosis of patients with different tumor tissue IL-17 and IL-4 protein expression level were compared, and the Logistic relation analysis method was applied to analyze the relationship between tumor tissue IL-17 and IL-4 protein expression level with the pathological characteristics and prognosis of patients. And the subjects operating characteristic curve (ROC) was applied in analysis of value of chest wall tumor tissue IL-17 and IL-4 protein expression level predicting the prognosis. **Results** IL-17 and IL-4 protein expression level in chest wall tumor tissue were 70.83% and 72.92% respectively, which were higher than the 43.75% and 37.50% of that in the tissue adjacent to tumor ($P < 0.05$). Tumor diameter of patients with chest wall tumor and tumor tissue IL-17 positively expressed was bigger than that of patients with IL-17 negatively expressed, while 3 year survival rate of patients with chest wall tumor and tumor tissue IL-17 positively expressed was lower than that of patients with IL-17 negatively expressed ($P < 0.05$). Tumor diameter of patients with chest wall tumor and tumor tissue IL-4 positively expressed was also bigger than that of patients with IL-4 negatively expressed, while 3 year survival rate of patients with chest wall tumor and tumor tissue IL-4 positively expressed was also lower than that of patients with IL-14 negatively expressed ($P < 0.05$). Logistic relationship analysis results showed that of chest wall tumor tissue IL-17 and IL-4 protein expression level

作者简介: 林少欢, 男, 副主任医师, 科室副主任, 主要研究方向: 胸部肿瘤的外科治疗

通讯作者: 林少欢

and its tumor diameter and survival prognosis were closely related ($P<0.05$). ROC curve analysis showed value of chest wall tumor tissue IL-17 and IL-4 protein expression level singly or unitedly predicting the prognosis was good, in which the 2 above factors level unitedly predicting the prognosis was better. **Conclusion** Chest wall tumor tissue IL-17 and IL-4 protein positive expression level are high and related to its pathological characteristics and prognosis, and the value of the 2 above factors level unitedly predicting the prognosis is good. Therefore, chest wall tumor tissue IL-17 and IL-4 protein expression levels may be reference index for its pathological characteristics and prognosis evaluation.

[Key words] Chest wall Tumor; IL-17; IL-4; Pathological Characteristic; Prognosis; Relationship

胸壁肿瘤指的是胸廓深部的软组织、肌肉和骨骼发生的肿瘤，可为原发性肿瘤，亦可为转移瘤，可为良性肿瘤亦可为恶性肿瘤，其临床发病率较少，但可给患者带来较大痛苦甚至危及患者的预后情况^[1-2]。因此，对胸壁肿瘤进行有效的防治亦是临床的重要工作。胸壁肿瘤的治疗以手术治疗为主，然而其手术治疗的预后情况差，急需改善^[3]。对胸壁肿瘤手术治疗预后进行早期评估从而尽早进行干预并改善预后具有重要意义。白介素17(IL-17)和白介素4(IL-4)均为与肿瘤免疫密切相关的因子^[4-5]。因此，IL-17和IL-4亦可能与胸壁肿瘤相关，可能用于其病情和预后评估。然而目前关于胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达特点及其与病理特征及预后的关系研究尚较少。因此，本研究采用免疫组化法检测了胸壁肿瘤患者的肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平并分析了其与患者病理特征及预后的关系，旨在为胸壁肿瘤的干预提供指导，从而改善其病情和预后，具体的研究方法和研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性连续选取2011年1月至2013年6月于我院进行手术治疗的胸壁肿瘤患者48例为研究对象。纳入标准：所有患者均经X线或CT检查发现，并由术后病理检查确诊为胸壁恶性肿瘤。排除标准：排除合并可影响预后的严重疾病或不同意入组者。48例胸壁肿瘤患者中良性25例，恶性23例，原发性瘤28例，转移瘤20例。男性患者28例，女性患者20例，年龄20岁至82岁，平均年龄(46.86±9.88)岁。实验经本院伦理委员会审核、批准，且患者及其家属均知情同意且均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 患者均常规行手术治疗，手术操作由本院临床经验丰富的医师进行，术后患者均随访3年以上，随访截止日期为2016年7月20日，每半年门诊随访1次，期间无患者失访，随访率100.00%(48/48)。

1.3 观察指标和检测方法

采用免疫组化法检测其切除肿瘤组织及肿瘤旁组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平。将手术所得样本常规采用甲醛固定和石蜡包埋，检测时将标本切成厚度为0.4 μm的连续切片，采用二甲苯进行脱蜡处理，行酒精梯度脱水处理后采用枸缘酸液行高压抗原修复，添加3%过氧化氢溶液除内源性过氧化物酶活性，添加检测抗体，40℃环境中过夜，第二天进行DAB显色和显微镜下观察，显色满意后进行苏木精复染、梯度酒精脱水并采用二甲苯透明，以中性树脂胶

表1 胸壁肿瘤组织及肿瘤旁组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平比较[例(%)]

组织	例数	IL-17		IL-4	
		阳性	阴性	阳性	阴性
肿瘤组织	48	34(70.83)	14(29.17)	35(72.92)	13(27.08)
肿瘤旁组织	48	21(43.75)	27(56.25)	18(37.50)	30(62.50)
χ^2		7.1947		12.1738	
P		<0.05		<0.05	

表2 不同肿瘤组织IL-17和IL-4蛋白表达水平患者的病理特征和预后比较

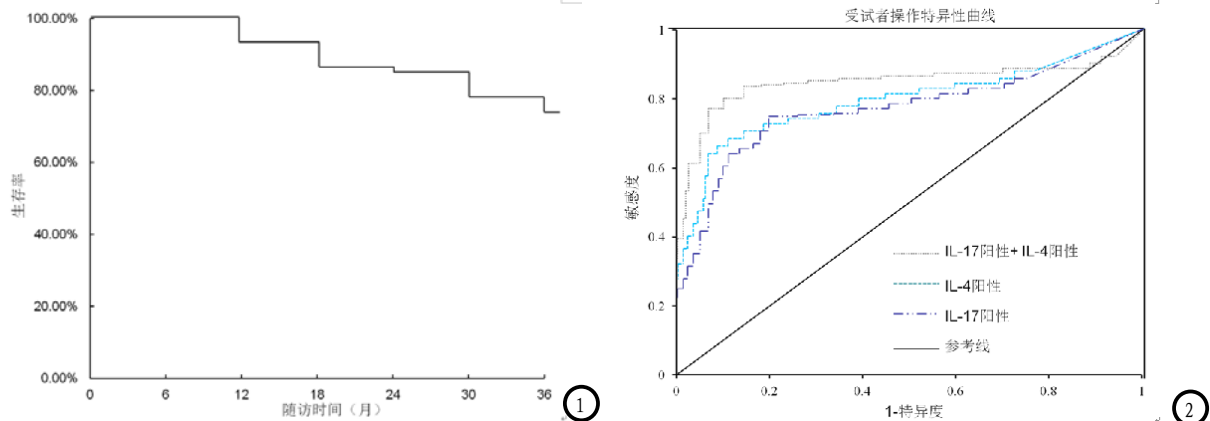
因子表达	例数	肿瘤直径(cm)	3年生存率[例(%)]
IL-17阳性	34	6.88±2.43	22(64.71)
IL-17阴性	14	3.96±1.16	14(100.00)
统计量		t=4.2797	$\chi^2=4.8403$
P		<0.05	<0.05
IL-4阳性	35	6.74±2.11	23(65.71)
IL-4阴性	13	3.98±1.25	13(100.00)
统计量		t=4.4187	$\chi^2=4.2549$
P		<0.05	<0.05

表3 胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平与患者的病理特征和预后关系的Logistic关系分析法分析

因子	相关项	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
肿瘤组织IL-17蛋白表达水平	肿瘤直径	1.538	0.375	4.101	0.000	9.368	2.585-9.878
	3年生存率	1.516	0.366	4.142	0.000	9.155	2.152-9.467
肿瘤组织IL-4蛋白表达水平	肿瘤直径	1.522	0.348	4.374	0.000	9.274	2.235-9.568
	3年生存率	1.543	0.354	4.359	0.000	9.468	2.669-9.932

表4 胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平预测其预后的价值

因素	敏感度	特异度	准确性	阳性预测值	阴性预测值
IL-17阳性	83.33%	66.67%	79.17%	88.24%	57.14%
IL-4阳性	86.11%	66.67%	81.25%	88.57%	61.54%
IL-17阳性+IL-4阳性	91.67%	92.31%	91.84%	97.06%	80.00%

**图1 胸壁肿瘤患者随访3年生存预后的Kaplan Meyer 生存曲线; 图2 胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平预测其预后的价值的ROC曲线**

封片。随机选取10个高倍视野观察染色范围及着色程度,以细胞质和/或细胞核出现棕黄色颗粒为阳性,统计记录蛋白阳性和阴性表达例数。统计其肿瘤最大直径,并统计其随访3年生存预后情况,计算其3年生存率。

1.4 统计学方法 采用SPSS19.0软件包对研究数据进行统计学分析,计数资料以百分率形式表示并采用卡方检验进行比较,计量资料以均数±标准差形式表示,并采用两独立样本均数t检验进行比较,采用Kaplan Meyer 生存曲线进行生存预后分析,采用Logistic关系分析法分析胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平与患者的病理特征和预后的关系。采用受试者操作特性曲线(ROC)分析胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平预测其预后的价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

建议:①胸壁肿瘤组织及肿瘤旁组织中IL-17和

IL-4蛋白表达水平比较(IL-17和IL-4表达阳性和阴性的图片,肿瘤中IL-17和IL-4表达情况及良性肿瘤与恶性肿瘤IL-17和IL-4表达差异)。②IL-17和IL-4与肿瘤大小、数目、淋巴结转移的关系。③生存曲线(曲线1—IL-17阳性组和阴性组比较,生存曲线2—IL-4阳性组和阴性组比较,生存曲线3—癌旁组织IL-17与生存的关系,生存曲线4—癌旁组织IL-4表达与生存的关系)。④胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平预测其预后的价值的ROC曲线分析。

2.1 胸壁肿瘤组织及肿瘤旁组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平比较 胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平平均高于其肿瘤旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 胸壁肿瘤患者临床病理特征和3年生存预后分析 48例胸壁肿瘤患者的最大肿瘤直径为2cm~8cm,平均最大肿瘤直径为 (5.52 ± 2.48) cm。48例胸壁肿瘤患者随访3年期间死亡12例,存活36例,其3年存活率为75.00%(36/48),见图1。2例胸壁肿瘤患者肿瘤体积较大,生存预后情况差,急需改善。

2.3 不同肿瘤组织IL-17和IL-4蛋白表达水平患者的病理特征和预后比较

与胸壁肿瘤组织中IL-17阴性表达患者比较,胸壁肿瘤组织中IL-17阳性表达患者的肿瘤直径增大,3年生存率则降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。胸壁肿瘤组织中IL-4阳性表达患者的肿瘤直径亦较IL-4阴性表达患者增大,3年生存率亦较IL-4阴性表达患者降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.4 胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平与患者的病理特征和预后关系的Logistic关系分析

Logistic关系分析结果显示,胸壁肿瘤组织IL-17和IL-4蛋白表达水平与其肿瘤直径以及生存预后均密切相关($P<0.05$),见表3。

2.5 胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平预测其预后的价值的ROC曲线分析

ROC曲线分析结果显示胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平单独和联合预测其预后的价值良好,其中以两者联合预测预后的价值最优,见表4和图2。

3 讨论

胸壁肿瘤是发生于胸廓深部的软组织、肌肉和骨骼等组织中的良性或恶性肿瘤病变,分为原发性和转移性,其中多数为转移性肿瘤,少数为原发性肿瘤^[6]。胸壁肿瘤患者可出现明显的疼痛感,影响患者的健康和日常生活,可严重降低患者的健康水平及其生存质量,严重者可危及患者生命安全,造成不良预后情况的出现^[7]。胸壁肿瘤的治疗以手术治疗为主,然而其手术治疗无法达到有效改善其病情和预后的目的^[8]。本研究亦采用手术方法治疗了我院收治的48例胸壁肿瘤患者,本研究结果发现,胸壁肿瘤患者的最大肿瘤直径大,其3年存活率仅为75%,胸壁肿瘤患者行手术切除治疗的预后情况较差,急需改善。探讨胸壁肿瘤手术治疗预后的相关因子,对其预后情况进行早期评估,及时调整治疗干预方案有助于其病情的缓解和预后的改善。

胸壁肿瘤的发生受到遗传、内分泌、营养缺乏等多种因素的影响,其中遗传在胸壁肿瘤的发生中具有重大的作用^[9]。肿瘤的发生发展均受到多个遗传基因调控的调控,其中IL-17和IL-4均为肿瘤组织中浸润淋巴细胞分泌的关键因子,可抑制Th1介导的Th2

型细胞发育,导致肿瘤免疫抑制恶性循环,引发Th1/Th2漂移,使机体免疫功能受到抑制而无法清除肿瘤细胞,并在肿瘤细胞变形、迁移和发生远处转移中具有重要作用^[10]。已有多个研究表明,IL-17和IL-4参与肿瘤疾病的发生发展中,与其病情和预后密切相关^[11-12]。因此,IL-17和IL-4亦可能与胸壁肿瘤患者的病情和预后情况相关。然而目前关于胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白的表达水平及其与患者病情及预后的关系研究尚无。因此,本研究采用免疫组化法检测了48例于我院进行手术治疗的胸壁肿瘤患者的切除肿瘤组织及肿瘤旁组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平,本研究结果发现,胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平均明显高于其肿瘤旁组织,提示IL-17和IL-4与胸壁肿瘤的发生发展亦可能相关,这与前文的假设一致。而本研究对不同肿瘤组织IL-17和IL-4蛋白表达水平患者的病理特征和预后进行了比较,研究结果发现,与胸壁肿瘤组织中IL-17阳性表达患者的肿瘤直径明显增大,而其3年生存率则降低,提示胸壁肿瘤组织中IL-17蛋白表达水平与其病情和预后可能相关。胸壁肿瘤组织中IL-4阳性表达患者的肿瘤直径亦明显增大,3年生存率亦明显降低,提示胸壁肿瘤组织中IL-4蛋白表达水平亦与其病情和预后可能相关。进一步的Logistic关系分析结果显示,胸壁肿瘤组织IL-17和IL-4蛋白表达水平与其肿瘤直径以及生存预后均密切相关,胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平可反映其病情和预后,可能用于其病情和预后评估。而更进一步的ROC曲线分析结果显示胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平单独和联合预测其预后的价值良好,其中以两者联合预测预后的价值最优,联合检测胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达水平有助于早期预知其预后情况,指导其及时进行有效干预,以期改善病情和预后;而IL-17和IL-4则可能作为胸壁肿瘤靶向治疗的基因,对IL-17和IL-4进行靶向抑制可能有助于胸壁肿瘤疗效和预后的改善。

综上所述,胸壁肿瘤组织中IL-17和IL-4蛋白表达的检测有助于其病理特征的评估及预后的预测,而靶向抑制IL-17和IL-4可能有助于胸壁肿瘤疗效和预后的改善。

参考文献

- [1]Özkan M,Sakallı MA,Yenigün MB,et al.Giant Solitary Fibrous Tumor of the Anterior Chest Wall[J].Ann Thorac Surg,2016,102(2):e161.
- [2]刘银刚,马小槟,胡琼,等.涤纶布修补胸壁肿瘤切除后巨大胸壁缺损46例[J].中国组织工程研究,2015,19(21):3429-3433.
- [3]Endoh M,Oizumi H,Kato H,et al.Chest Wall Reconstruction Using Titanium Plates Sandwiched Between Sheets after Resection of Chest Wall Chondrosarcoma[J].Kyobu Geka,2016,69(7):511-515.
- [4]Zhao J,Liu J,Denney J,et al.TLR2 Involved in Naive CD4⁺ T Cells Rescues Stress-Induced Immune Suppression by Regulating Th1/Th2 and Th17[J].Neuroimmunomodulation,2015,22(5):328-336.
- [5]黄传钟,李洁羽,陈淑萍,等.IL-2、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IL-17 A在肝癌组织中表达及其与乙型肝炎感染的关系[J].中国免疫学杂志,2015,31(4):527-530.
- [6]荣金明,李刚,柴文祥,等.原发胸壁肿瘤的诊断及外科治疗[J].实用医药杂志,2012,29(8):695-696.
- [7]Sillah NM, Shah J, Fukudome E, et al. Use of Lumbar Perforator Recipient Vessels for Salvage Chest Wall Reconstruction: A Case Report[J].Plast Reconstr Surg Glob Open,2016,4(3):e642
- [8]邱新生.42例原发性胸壁肿瘤的诊断和外科治疗[J].中国保健营养(下旬刊),2013,23(4):1741-1741.
- [9]Curigliano G, Bagnardi V, Bertolini F, et al.Antiangiogenic therapy in recurrent breast cancer with lymphangitic spread to the chest wall: A randomized phase II trial of bevacizumab with sequential or concurrent oral vinorelbine and capecitabine[J].Breast,2015,24(3):263-271.
- [10]Yang B, Yang Q, Huang Q, et al.Silencing c-Kit expression in human DCs suppresses Th2, Th17 response but enhances Th1 response[J].Am J Transl Res,2015,7(9):1499-1509.
- [11]Guenova E, Watanabe R, Teague JE, et al.TH2 cytokines from malignant cells suppress TH1 responses and enforce a global TH2 bias in leukemic cutaneous T-cell lymphoma[J].Clin Cancer Res,2013,19(14):3755-3763.
- [12]赵纪维,杨丽娟,孙雪峰,等.甲状腺肿瘤与细胞因子IL-4、IL-10、IFN- γ 、IL-17关系研究进展[J].河北北方学院学报(自然科学版),2015,31(3):102-105.