

· 论著 ·

炎性细胞因子IL-2、IL-6、IL-8在肺癌血清中的表达水平及意义

聂力平 陈成塔 叶峰山 陈建丽*

厦门大学附属第一医院杏林分院检验科(福建 厦门 361002)

【摘要】目的 探究炎性细胞因子IL-2、IL-6、IL-8在肺癌患者血清中的表达水平及意义。**方法** 选取我院于2020年8月至2022年8月收治的肺癌患者纳入研究, 共计150例作为观察组。另外选取同时间段内于我院体检的健康人群42例作为对照组。测定所有受试者IL-2、IL-6、IL-8水平。比较观察组与对照组的IL-2、IL-6、IL-8水平, 不同肿瘤类型、不同分期的IL-2、IL-6、IL-8水平。**结果** 观察组IL-6、IL-8高于对照组, IL-2低于对照组, 差异显著, $P<0.05$ 。3种不同类型肺癌患者IL-2水平差异不显著($P>0.05$), 3种不同类型肺癌患者IL-6、IL-8水平差异显著, 小细胞肺癌IL-6最高, 肺腺癌IL-6最低, 肺鳞癌IL-8水平最高, 肺腺癌IL-8最低, $P<0.05$ 。非小细胞肺癌I期+II期患者IL-2水平与非小细胞肺癌III期+IV期差异不显著, $P>0.05$, 非小细胞肺癌I期+II期患者IL-6、IL-8水平均低于非小细胞肺癌III期+IV期, 小细胞肺癌I期+II期患者IL-6水平低于小细胞肺癌III期+IV期, 差异显著, $P<0.05$, 小细胞肺癌I期+II期IL-2、IL-8水平与III期+IV期相比差异不显著, $P>0.05$ 。**结论** 炎性细胞因子IL-2、IL-6、IL-8在肺癌患者血清中表达异常, IL-6、IL-8呈高水平, IL-2呈低水平。小细胞肺癌IL-6水平异常增加, 肺鳞癌IL-8水平异常增加。IL-6、IL-8表达水平随着肺癌严重程度的增加而增加。

【关键词】 IL-2; IL-6; IL-8; 肺癌; 炎症反应

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.12.022

Expression Levels and Significance of Inflammatory Cytokines IL-2, IL-6 and IL-8 in Serum of Patients with Lung Cancer

NIE Li-ping, CHEN Cheng-ta, YE Feng-shan, CHEN Jian-li*.

Xinglin branch of the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Inspection Division, Xiamen 361002, Fujian Province, China

Abstract: Objective To examine the presence and importance of the inflammatory cytokines IL-2, IL-6, and IL-8 in the serum of lung cancer patients. **Methods** The observation group was chosen from among 150 patients with lung cancer who were admitted to our hospital between August 2020 and August 2022. 42 healthy individuals who had physical exams in our hospital throughout the same time period were also chosen as the control group. All subjects had their IL-2, IL-6, and IL-8 levels checked. In addition to comparing the levels of IL-2, IL-6, and IL-8 in observation and control groups, IL-2, IL-6, and IL-8 levels in various tumor kinds and stages were also studied. **Results** In the observation group, IL-6 and IL-8 levels were greater than in the control group, whereas IL-2 levels were lower. This difference was statistically significant ($P<0.05$). The three different forms of lung cancer did not differ significantly in terms of IL-2 levels ($P>0.05$), however they did differ significantly in terms of IL-6 and IL-8 levels. The levels of IL-6 were highest in lung squamous cell carcinoma, lowest in lung adenocarcinoma, highest in small cell lung cancer, and lowest in lung adenocarcinoma ($P<0.05$). Between non-small cell lung cancer stage I + II patients and non-small cell lung cancer stage III + IV patients, there was no discernible change in IL-2 levels ($P>0.05$). IL-6 and IL-8 levels in non-small cell lung cancer stage I + II patients were lower than those in non-small cell lung cancer stage III + IV patients. The level of IL-6 in patients with stage I + II of small cell lung cancer was significantly lower than that in stage III + IV of small cell lung cancer ($P<0.05$), while the level of IL-2 and IL-8 in stage I + II of small cell lung cancer was not significantly different from that in stage III + IV ($P>0.05$). **Conclusion** The expression of inflammatory cytokines IL-2, IL-6 and IL-8 is abnormal in the serum of lung cancer patients, with high levels of IL-6 and IL-8 and low levels of IL-2. IL-6 levels increased abnormally in small cell lung cancer and IL-8 levels increased abnormally in squamous cell lung cancer. The expression levels of IL-6 and IL-8 increased with the increase of lung cancer severity.

Keywords: IL-2; IL-6; IL-8; Lung Cancer; Inflammatory Response

肺癌是多个地区的高发疾病, 其发生与吸烟、遗传等因素相关^[1]。在肺癌的发生发展中, 癌组织的免疫反应以及炎症反应呈现出紊乱状态, 这可能与肺癌的侵袭和迁移有关, 可能促进疾病进展^[2]。既往在多项研究中发现^[3], 肿瘤患者存在慢性炎症状态, 炎性细胞因子可能在肺癌的发生发展中有一定预测价值。IL-2由Th1细胞分泌, Th1有激活T淋巴细胞、抗肿瘤的作用。肺癌患者的免疫功能失常多存在Th1的异常, 从而导致IL-2水平降低, 导致机体炎症与免疫失衡。IL-6、IL-8由Th2细胞分泌, 均在T细胞的免疫过程中发挥一定作用, 促进炎症反应的激活^[4]。IL-2在预测肺癌方面有一定积极意义^[5]。既往有研究显示^[6-7], IL-6、IL-8在多种肿瘤疾病中呈现出异常表达。IL-6、IL-8在肺癌的发生、疗效均有明显变化, 这也提示IL-6、IL-8水平变化可能与该疾病有一定相关性。因此, 本研究主要分析炎性细胞因子IL-2、IL-6、IL-8在肺癌患者血清中的表达水平, 明确其临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取我院于2020年8月至2022年8月收治的肺癌患者纳入研究, 共计150例作为观察组。另外选取同时间段内于我院体检的健康人群42例作为对照组。观察组: 年龄范围: 45-70岁, 平均年龄: (56.82 ± 7.85) 岁; 79例男性(52.67%), 71例女性(47.33%)。对照组: 年龄范围: 40-62岁, 平均年龄: (54.84 ± 7.13) 岁; 20例男性(47.62%), 22例女性(52.38%)。两组上述数据均衡可比, $P>0.05$ 。

肺癌纳入标准: 符合肺癌诊断标准^[8]; 患者及家属知情同意; 需进行炎性细胞因子检测。肺癌排除标准: 支气管、肺部疾病; 糖尿病; 免疫或血液相关疾病; 肝、肾功能障碍; 合并其他肿瘤; 急性心脑血管疾病。健康人群纳入标准: 40-65岁; 需进行炎性细胞因子检测。健康人群排除标准同肺癌排除标准。

1.2 方法 采集所有受试者血标本, 离心后分离出血清备用。依照索莱宝公司购买的试剂盒说明书详细步骤操作, 测定上述炎性细胞因子的血清水平。

1.3 评价标准 肿瘤类型、肿瘤分期评价标准。①依照肺肿瘤组织

【第一作者】 聂力平, 男, 副主任技师, 主要研究方向: 医学检验。E-mail: 15880298315@163.com

【通讯作者】 陈建丽, 女, 副主任检验师, 主要研究方向: 医学检验。E-mail: 617082421@qq.com

学分型标准^[9]，分为非小细胞肺癌以及小细胞肺癌，其中非小细胞肺癌包含肺腺癌、肺鳞癌。②以第八版肺癌分期标准^[10]进行肺癌分期。

1.4 统计学方法 以SPSS 26分析本次数据，炎性细胞因子水平的计量数据以($\bar{x} \pm s$)描述，t检验，肿瘤类型、肿瘤分期等分类变量以[n(%)]描述，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 150例肺癌患者基本情况 150例肺癌患者的肿瘤类型及肿瘤分期见表1。

2.2 肺癌IL-2、IL-6、IL-8表达水平 观察组IL-6、IL-8高于对照

表1 150例肺癌患者基本情况[例(%)]

指标	例数	百分比
肿瘤类型 肺腺癌	109	72.67
肺鳞癌	24	16.00
小细胞肺癌	17	11.33
非小细胞肺癌肿瘤分期 I期	17	12.78
II期	56	42.11
III期	48	36.09
IV期	12	9.02
小细胞肺癌肿瘤分期 I期	1	5.88
II期	3	17.65
III期	5	29.41
IV期	8	47.06

表2 肺癌IL-2、IL-6、IL-8表达水平

组别	IL-2(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)
观察组(n=150例)	1.42±0.36	2.62±0.47	2.29±0.52
对照组(n=42例)	1.56±0.41	1.39±0.34	1.78±0.41
t	2.160	15.827	5.863
P	0.032	0.000	0.000

组，IL-2低于对照组，差异显著，P<0.05。见表2。

2.3 不同类型肺癌的IL-2、IL-6、IL-8表达水平 3种不同类型肺癌患者IL-2水平差异不显著(P>0.05)，3种不同类型肺癌患者IL-6、IL-8水平差异显著，小细胞肺癌IL-6最高，肺腺癌IL-6最低，肺鳞癌IL-8水平最高，肺腺癌IL-8最低，P<0.05。见表3。

2.4 不同分期肺癌的IL-2、IL-6、IL-8表达水平 非小细胞肺癌I期+II期患者IL-2水平与非小细胞肺癌III期+IV期差异不显著，P>0.05，非小细胞肺癌I期+II期患者IL-6、IL-8水平均低于非小细胞肺癌III期+IV期，小细胞肺癌I期+II期患者IL-6水平低于小细胞肺癌III期+IV期，差异显著，P<0.05，小细胞肺癌I期+II期IL-2、IL-8水平与III期+IV期相比差异不显著，P>0.05。见表4。

表3 不同类型肺癌的IL-2、IL-6、IL-8表达水平

组别	IL-2(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)
肺腺癌(n=109例)	1.41±0.43	2.33±0.51	2.26±0.35
肺鳞癌(n=24例)	1.58±0.46	4.71±0.68	2.59±0.42
小细胞肺癌(n=17例)	1.44±0.41	5.41±0.63	2.45±0.39
F	1.518	354.334	8.939
P	0.223	0.000	0.000

表4 不同分期肺癌的IL-2、IL-6、IL-8表达水平

组别	IL-2(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)
非小细胞肺癌I期+II期(n=73例)	1.41±0.33	1.70±0.46	2.40±0.39
非小细胞肺癌III期+IV期(n=60例)	1.42±0.31	4.32±0.61	2.76±0.44
t	0.179	28.219	4.999
P	0.859	0.000	0.000
小细胞肺癌I期+II期(n=4例)	1.36±0.36	2.36±0.41	2.34±0.41
小细胞肺癌III期+IV期(n=13例)	1.47±0.33	7.26±1.21	2.59±0.53
t	0.572	7.807	0.860
P	0.576	0.000	0.403

3 讨 论

肺癌是威胁人类健康的肿瘤疾病之一。目前其发生机制仍在探究中。多项研究证实了，肿瘤微环境与肿瘤进展、肿瘤分型、分期的相关性^[11]。肿瘤微环境与机体炎症反应的异常激活密切相关。炎症是反应机体免疫功能的标志之一，在癌细胞的恶性生物学行为中有重要意义。已有多个炎症相关生物标记物被证实肺癌的发生、恶化中起重要的预测作用^[12]。本研究主要针对炎性细胞因子IL-2、IL-6、IL-8在肺癌患者血清中的表达水平进行分析，以期在肺癌分期、分型的预测方面提供一定帮助。

既往研究显示^[13]，增强机体免疫力，减轻炎症反应，对于抑制癌细胞侵袭、迁移有积极意义。T细胞亚群是机体免疫系统功能的关键评价指标。在正常的免疫系统中，CD4+细胞发挥抗肿瘤作用、CD8+细胞发挥免疫抑制作用，二者处于相对稳定状态下，机体免疫系统正常运行，当机体受到癌细胞侵袭时，免疫系统紊乱，CD4+、CD8+细胞失衡，免疫应答受到抑制。同时，炎性细胞因子IL-2、IL-6、IL-8的分泌异常。IL-2由T细胞分泌，其能够促进NK细胞活化，从而增加B细胞的生成，并分泌大量抗体，促进免疫应答^[14]。因此，提高IL-2水平可能对于抑制癌细胞的恶性生物学行为有重要作用。肺癌患者机体存在一定慢性炎症反应，癌细胞能够分泌一定的IL-6，从而激活IL-6信号通路，促进上皮间质转化，促进癌细胞扩散^[15]。另外，IL-6的过量分泌还会使得机体特异性T细胞的分化能力减弱，促进肿瘤细胞的生长与迁移^[16]。

IL-8能够以自分泌、旁分泌的方式发挥一定促癌作用，其高表达可通过促进趋化因子以及血管内皮生长因子的表达，从而促进血管生成，促进癌细胞的有丝分裂，进而促进疾病进展^[17]。IL-8的表达与癌症进展及预后有关^[18]。颜断等人研究显示^[19]，血清IL-8浓度增加是肺癌进展转移的独立危险因素之一，并且对于肺癌远处转移有良好的预测价值。本研究结果显示，与健康人群相比，肺癌患者的IL-2、IL-6、IL-8水平均处于异常状态，IL-6、IL-8表达显著升高，IL-2明显降低。这与上述结论一致。另外，不同肿瘤类型的IL-6、IL-8水平不一，小细胞肺癌与非小细胞肺癌不同分期的IL-6、IL-8水平差异显著，分期越高，患者IL-6、IL-8水平越高。这也提示IL-6、IL-8水平对于肺癌的恶化程度相关，可能对于疾病进展有一定预测价值。石梦瑶等人研究也显示^[20]，IL-2、IL-6、IL-8及其他炎性相关因子水平对于区分肺癌病理学分型有一定参考价值，与本研究结果一致。

综上所述，炎性细胞因子IL-2、IL-6、IL-8在肺癌患者血清中表达异常，IL-6、IL-8呈高水平，IL-2呈低水平。小细胞肺癌IL-6水平异常增加，肺鳞癌IL-8水平异常增加。IL-6、IL-8表达水平随着肺癌严重程度的增加而增加。

参考文献

[1]周再彪,肖华,江婷,等.NSE、CA15-3联合CA125检测在肺癌诊断中的临床意义[J].罕少疾病杂志,2022,29(8):39-41,68.

- [2] Tian Y, Li Q, Yang Z, et al. Single-cell transcriptomic profiling reveals the tumor heterogeneity of small-cell lung cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 346.
- [3] 石俊英, 李铭, 张斯佳. 多层螺旋CT联合血清CYFRA21-1、PCT在肺炎性结节与肺癌鉴别诊断中的价值分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2021, 19(11): 62-64.
- [4] Sedighzadeh SS, Khoshbin AP, Razi S, et al. A narrative review of tumor-associated macrophages in lung cancer: regulation of macrophage polarization and therapeutic implications[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(4): 1889-1916.
- [5] Deng Y, Ma J, Tang D, et al. Dynamic biomarkers indicate the immunological benefits provided by Ganoderma spore powder in post-operative breast and lung cancer patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(7): 1481-1490.
- [6] Liu Y, Gao Y, Lin T. Expression of interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in non-small cell lung cancer and its relationship with the occurrence and prognosis of cancer pain[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12759-12766.
- [7] Li C, Zheng H, Xiong J, et al. miR-596-3p suppresses brain metastasis of non-small cell lung cancer by modulating YAP1 and IL-8[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 699.
- [8] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12): 935-964.
- [9] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243-1260.
- [10] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification[J]. *Chest*, 2017, 151(1): 193-203.
- [11] 马朝峰. 培美曲塞联合顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及KPS评分的影响[J]. *罕少疾病杂志*, 2022, 29(4): 30-31.
- [12] 张文博. 肺癌脑转移患者术后配合特罗凯治疗的预后及影响因素分析[J]. *包头医学*, 2019, 43(4): 23-26.
- [13] Shah P, Forget MA, Frank ML, et al. Combined IL-2, agonistic CD3 and 4-1BB stimulation preserve clonotype hierarchy in propagated non-small cell lung cancer tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e003082.
- [14] 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.
- [15] An J, Gu Q, Cao L, et al. Serum IL-6 as a vital predictor of severe lung cancer[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 202-209.
- [16] Kuo IY, Yang YE, Yang PS, 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.
- [17] Xiong H, Ye J, Xie K, et al. Exosomal IL-8 derived from lung cancer and colon cancer cells induced adipocyte atrophy via NF- κ B signaling pathway[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 147.
- [18] Yan X, Han L, Zhao R, et al. Prognosis value of IL-6, IL-8, and IL-1 β in serum of patients with lung cancer: a fresh look at interleukins as a biomarker[J]. *Heliyon*, 2022, 8(8): e09953.
- [19] 颜晰, 牛英豪, 郭秀娟, 等. 基于炎症指标和肿瘤标志物的肺癌治疗前远处转移预测模型的构建和验证[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(4): 470-474, 480.
- [20] 石梦瑶, 张娜娜, 王麟, 等. 外周血细胞因子和炎性细胞在肺癌患者中的表达变化及临床意义[J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(11): 863-869.

(收稿日期: 2023-09-25)

(校对编辑: 江丽华)