

细胞因子IL-5、IL-6与广西肝癌家族聚集性的相关性

唐自珍, 吴继周, 吴健林, 韦颖华, 张鹭, 宁秋悦, 胡蝶飞, 万裴琦

■背景资料

广西是全国肝癌的高发区之一, 有明显的肝癌家族聚集现象, 目前肝癌家庭聚集现象原因考虑与乙型肝炎、遗传因素、环境因素等有关。肝癌前的免疫状态与肝癌的发生及家族聚集性关系尚不清楚。

唐自珍, 吴继周, 吴健林, 韦颖华, 张鹭, 宁秋悦, 胡蝶飞, 万裴琦, 广西医科大学第一附属医院感染性疾病科 广西壮族自治区南宁市 530021

唐自珍, 硕士, 主要从事肝脏疾病的发病机制及诊疗方面的研究。国家自然科学基金资助项目, No. 30960170

广西卫生厅重点科研课题基金资助项目, No. 桂卫重: 200924

作者贡献分布: 本课题由吴继周与唐自珍共同设计; 研究过程和数据由唐自珍、吴健林、韦颖华及张鹭操作完成; 研究标本由宁秋悦、胡蝶飞及万裴琦协助提供; 论文写作由唐自珍、吴继周及吴健林共同完成; 由吴继周负责审核。

通讯作者: 吴继周, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院感染性疾病科。wjz925@163.com

收稿日期: 2013-07-23 修回日期: 2013-08-26

接受日期: 2013-09-17 在线出版日期: 2013-10-28

Relationship between serum levels of IL-5 and IL-6 and familial aggregation of hepatocellular carcinoma in Guangxi

Zi-Zhen Tang, Ji-Zhou Wu, Jian-Lin Wu, Ying-Hua Wei, Lu Zhang, Qiu-Yue Ning, Die-Fei Hu, Pei-Qi Wan

Zi-Zhen Tang, Ji-Zhou Wu, Jian-Lin Wu, Ying-Hua Wei, Lu Zhang, Qiu-Yue Ning, Die-Fei Hu, Pei-Qi Wan, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30960170; and the Key Projection of Department of Health of Guangxi, No. GWZ 200924

Correspondence to: Ji-Zhou Wu, Professor, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Shuangyong Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. wjz925@163.com

Received: 2013-07-23 Revised: 2013-08-26

Accepted: 2013-09-17 Published online: 2013-10-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between serum levels of interleukin-5 (IL-5) and IL-6 and familial aggregation of hepatocellular carcinoma (HCC) in Guangxi, China.

METHODS: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for quantitative detection of serum levels of IL-5 and IL-6 in

101 pairs of carcinoma-free members from HCC high-incidence families and those from carcinoma-free families. The two groups were matched for gender, age, same nation, habits and customs, living environment and HBV infection.

RESULTS: Serum IL-5 levels in carcinoma-free members from HCC high-incidence families were significantly higher than those from carcinoma-free families ($Z = -3.315$, $P = 0.001$). There was no statistically significant difference in serum IL-6 levels between the two groups of subjects ($Z = -0.588$, $P = 0.557$).

CONCLUSION: Serum levels of IL-5 may be associated with the incidence of familial aggregation of HCC in Guangxi. IL-6 is not significantly correlated with the familial aggregation of HCC in Guangxi.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Cytokines IL-5, IL-6; Familial aggregation of HCC

Tang ZZ, Wu JZ, Wu JL, Wei YH, Zhang L, Ning QY, Hu DF, Wan PQ. Relationship between serum levels of IL-5 and IL-6 and familial aggregation of hepatocellular carcinoma in Guangxi. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3286-3290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3286>

摘要

目的: 探讨血清中白介素5(interleukin-5, IL-5)、IL-6水平与广西肝癌家族聚集性的相关性。

方法: 应用酶联免疫吸附法定量检测广西肝癌高发区101对经配对设计的肝癌高发家族中无癌成员和无癌家族成员血清中IL-5、IL-6含量。

结果: 肝癌高发家族中无癌成员血清IL-5水平显著高于无癌家族成员($Z = -3.315$, $P = 0.001$),

■同行评议者
庄林, 主任医师,
昆明市第三人民
医院肝病科

肝癌高发家族中无癌成员血清IL-6水平与无癌家族成员差异无统计学意义($Z = -0.588, P = 0.557$).

结论: IL-5与广西肝癌家族聚集性发病存在一定相关性, 推测肝癌高发家族中无癌成员其免疫系统已发生微弱变化. IL-6可能在广西肝癌家族聚集性无明显关系.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 细胞因子白介素-5、白介素-6; 肝癌家族聚集

核心提示: 细胞因子白介素5(interleukin-5, IL-5)与广西肝癌家族聚集性发病存在一定相关性, 推测肝癌家族中未患癌成员其免疫系统已发生微弱变化. 细胞因子IL-6可能在广西肝癌家族聚集性无明显关系.

唐自珍, 吴继周, 吴健林, 韦颖华, 张鹭, 宁秋悦, 胡蝶飞, 万裴琦. 细胞因子IL-5、IL-6与广西肝癌家族聚集性的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3286-3290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3286>

0 引言

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其中广西为高发区之一. 引起肝癌的危险因素常见为病毒性肝炎、肝硬化、黄曲霉素、饮用水污染、遗传等有关,

同时常见家族聚集现象, 在肝癌病例中发生2例以上肝癌的家庭从33.9%上升到63.6%^[1]. 我们发现在广西存在着非常明显的肝癌家庭聚集现象, 目前对肝癌家庭聚集现象原因考虑与乙型肝炎、遗传因素、环境因素等有关^[2], 而肝癌高发家族中无癌成员免疫状态、细胞因子是否已发生改变, 迄今尚不清楚, 为此对广西肝癌高发家族中无癌家族成员与无癌家族成员血清白介素5(interleukin-5, IL-5)、IL-6水平进行检测, 并探讨其在肝癌家族聚集性中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选择广西肝癌高发区内, 以相同性别、年龄 ± 5 岁、相同民族、相同生活习惯、相同生活环境、相同HBV感染为配对条件, 以肝癌高发家族成员及无癌家族成员各101例作为研究对象, 其中肝癌高发家族成员均为

无癌成员. 其中男66对、女35对, 壮族82对, 瑶族13对, 汉族6对, HBsAg阳性26对, HBsAg阴性75对, 研究对象中均无HCV抗体阳性成员. 肝癌高发家族成员与无癌家族成员的年龄、性别、肝功能、乙型肝炎DNA病毒情况比较, 均无统计学意义. 且两组成员之间无血缘关系, 经济状况相似. 肝癌高发家族成员指在有血缘的直系亲属成员中, 至少发生2例的原发性肝癌(HCC诊断按照第四届全国肝病学术会议修订的肝癌诊断标准)患者的家族成员. 无癌家族成员指有血缘的直系家属中未出现过任何恶性肿瘤的家族成员. Mark酶标仪、洗板机、电热恒温培养箱、离心机、可调节移液器、量筒、多道移液枪等.

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集、处理: 采取研究对象空腹外周血10 mL, 静置2 h后4500 r/min离心10 min分离血清, 冰浴分装后放-80 °C冰箱保存待测.

1.2.2 实验: 采用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测IL-5、IL-6水平, ELISA IL-5、IL-6试剂盒由武汉华美生物技术有限公司提供. 严格按照说明书操作, 在美国Thermo Electron Corporation的Multiskan MK3酶标仪上检测A值, 经Curve Expert软件分析测得样本水平.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行数据分析, 因检测肝癌高发家族成员与无癌家族成员IL-5及IL-6水平差值均经正态检验为偏态分布, 采用配对设计秩和检验. 各项指标均以P50(P25, P75)表示.

2 结果

肝癌高发家族成员中IL-5水平高于无癌家族成员, 差异具有统计学意义. 肝癌高发家族成员中男性成员的IL-5水平高于无癌家族男性成员, 女性成员相比较无统计学差异, 肝癌高发家族中壮族成员IL-5水平高于无癌家族中壮族成员. HBsAg阴性的肝癌高发家族成员的IL-5水平高于无癌家族成员, HBsAg阳性的肝癌高发成员与无癌家族成员无明显统计学差异. IL-6在肝癌高发家族成员与无癌家族成员中无明显变化, 在其性别、壮族、汉族、HBsAg阳性及HBsAg阴性中均无明显变化, 无统计学差异(表1, 2).

3 讨论

广西是全国肝癌高发区之一, 在广西进行的流

■研发前沿
肝癌高发聚集人群免疫状态、基因与肝癌发生及家族聚集相关性是目前研究的热点之一.

■相关报道
张鹭等研究发现广西肝癌高发家族HCC患者存在Th1/Th2平衡失调, 向Th2方向漂移.

■创新盘点

目前研究对象多集中在肝癌患者, 本文将肝癌家族中无癌成员为对象, 研究细胞因子白介素5(interleukin-5, IL-5)、IL-6与广西肝癌家族聚集性的相关性。

表 1 肝癌高发家族与无癌家族IL-5、IL-6水平分析 ($n = 101$, pg/mL)

	高发家族成员	正常家族成员	Z值	P值
IL-5	4.688(2.506, 7.491)	2.855(1.477, 5.610)	-3.315	0.001
IL-6	8.304(13.752, 4.891)	9.054(5.671, 13.344)	-0.588	0.557

IL: 白介素。

表 2 不同特征的研究对象IL-5、IL-6水平分析 (pg/mL)

	<i>n</i>	IL-5				IL-6			
		高发家族 P50(P25, P75)	正常家族 P50(P25, P75)	Z值	P值	高发家族 P50(P25, P75)	正常家族 P50(P25, P75)	Z值	P值
性别									
男	66	5.559 (2.60, 9.1652)	2.769 (1.360, 5.85)	-3.357	0.001	7.616 (4.914, 13.752)	8.816 (4.760, 13.805)	-0.585	0.559
女	35	3.771 (2.391, 5.899)	2.925 (1.543, 5.30)	-0.999	0.138	8.353 (4.885, 14.488)	10.046 (6.884, 12.714)	-0.115	0.909
民族									
壮族	82	4.736 (2.555, 7.415)	2.931 (1.569, 5.529)	-3.294	0.001	7.765 (4.616, 12.759)	8.569 (5.141, 12.104)	-0.146	0.884
瑶族	13	4.544 (2.260, 8.231)	4.172 (1.322, 8.170)	-0.105	0.917	13.261 (8.598, 29.079)	10.663 (6.712, 14.709)	-2.271	0.023
汉族	6	3.213 (5.250, 7.405)	0.972 (1.923, 2.925)	-2.201	0.028	6.956 (4.484, 21.110)	14.281 (12.730, 26.849)	-0.943	0.345
HBsAg阳性	26	4.865 (2.607, 6.976)	2.600 (2.049, 7.523)	-1.562	0.118	9.909 (4.484, 11.789)	9.711 (6.288, 14.709)	-0.629	0.534
HBsAg阴性	75	4.544 (2.482, 7.525)	2.925 (1.330, 5.513)	-2.931	0.003	7.669 (4.902, 13.915)	8.693 (5.284, 12.693)	-0.354	0.723

IL: 白介素。

行病学研究中发现肝癌发病具有明显的家族聚集倾向, 其肝癌发生前的免疫状态和肝癌的发生及家族聚集性关系尚在研究中。IL-5、IL-6是一组具有多种生物学功能的细胞因子, 在免疫系统及维持机体生理平衡上有非常重要的作用, 因其分泌或基因表达异常往往导致或促进疾病的发生。IL-5主要来源于Th2细胞, 可促进B细胞分化与生长及分泌抗体, 主要增强TH2细胞介导的体液免疫应答, 同时在肿瘤晚期诱导嗜酸性粒细胞分化促进肿瘤生长^[3]。机体的抗肿瘤作用主要是以Th1介导的细胞免疫为主, 若发生Th1向Th2漂移, 造成免疫抑制状态, 机体的抗肿瘤免疫将受到严重干扰, 发生免疫逃逸, 促进癌症的发生发展^[4-5]。张鹭等^[6]研究发现在肝癌高发家族HCC患者同样存在Th1/Th2平衡失调, Th2相对占优势。本研究示肝癌高发家族中无癌家族成员IL-5水平高于无癌家族水平, 差异具有统计学意义, 提示肝癌

家族成员中的无癌家族成员中IL-5水平已发生变化, 推测肝癌高发家族中无癌成员其免疫系统已发生微弱变化, 只是变化不显著, Th1与Th2型细胞间的平衡在癌变前已打破, Th2已稍占优势。其原因可能与遗传因素等有关^[7], 需进一步研究证实。

研究中还发现IL-5水平增高以男性、壮族为主。这符合男性HCC发病风险高于女性, 提示肝癌高发家族中男性成员的部分细胞因子变化相对明显, 并以Th2型细胞相对占优势。因广西壮族人群发生肝癌几率比汉族高, 并有明显的家族聚集现象^[8], 相应下肝癌高发家族IL-5水平增高, 可能与种族、家族遗传等有关, 也不排除标本例数中壮族例数占多数可能, 需进一步研究探讨。汉族及瑶族肝癌高发家族成员IL-5水平虽高于无癌家族成员, 但其例数较少, 可暂不考虑其变化。另外, HBsAg阴性的高发家族成员IL-5水平明显增高, 有统计学意义, 提示未感染

乙型肝炎成员机体的Th1/Th2型细胞平衡已失调. 在肝细胞癌患者中大概有75%和HBV慢性感染相关^[9], 而TH2型细胞的优势应答是HBV慢性感染的原因之一^[10], 两个家族HBsAg阳性成员水平无明显统计学差异, HBsAg阳性成员IL-5水平相对高于HBsAg阴性成员, 但未检验是否有统计学差异, 提示两组HBV慢性感染者机体均产生及调节各类细胞因子参与肝损伤过程, 这与Tilg等^[11]报道相符, 但究竟是机体免疫功能异常导致乙型肝炎还是感染HBV后出现机体免疫功能紊乱, 目前尚未清楚.

IL-6主要由Th2细胞、单核巨噬细胞、血管内皮细胞产生. 其作用于肝细胞及B淋巴细胞, 刺激肝细胞合成纤维蛋白原等血清蛋白. 在脂肪肝、慢性乙型肝炎、肝细胞肝癌的发生及发展中有一定的相关性^[12-14], 尤其与HCC有着密切的关系. 有关报道已证明肝癌患者中血清IL-6水平明显升高, 可能是由于肝癌患者肝内枯否细胞及成纤维细胞增生活跃、大量单核巨噬细胞浸润或癌细胞自身产生大量IL-6, 而肝脏失代偿, 清除IL-6障碍所致^[15], 在但IL-6在HCC中作用尚不清楚, 有学者认为IL-6通过干扰转化生长因子 β 的信号促进肝癌细胞增殖、存活, 并最终促进肝癌的形成, 在HCC的发生、发展中有重要促进作用^[16,17], 但又有学者报道IL-6对肝癌细胞的增殖有明显的抑制作用^[18]. 本研究提示肝癌高发家族成员与无癌家族成员IL-6水平, 在整个研究对象、性别、民族、HBsAg阳性者、HBsAg阴性者均无明显变化, 统计学无明显意义. 瑶族肝癌高发家族成员IL-6水平与无癌家族有差异, 但因本实验研究样本较少, 需扩大样本量进一步证明. 因此推测IL-6可能与广西肝癌家族聚集性无明显相关性, IL-6水平升高是在肝细胞癌变过程中逐渐形成的.

4 参考文献

- 1 吴继周, 李国坚, 陈务卿, 臧宁, 吴健林, 玉艳红, 陈茂伟, 韦颖华, 万裴琦, 胡蝶飞, 宁秋悦, 贺荣. 广西新发现肝癌高发点的初步流行病学研究. *内科* 2009; 4: 678-680
- 2 肖开银, 黎乐群, 彭民浩, 杨定华, 梁水庭, 覃晓, 陈希刚, 郭雅, 覃忠, 彭涛, 陈滨, 苏智雄, 尚丽明. 家族聚集性肝癌101例家族史和临床分析. *广西医科大学学报* 2005; 22: 224-226
- 3 Ikutani M, Yanagibashi T, Ogasawara M, Tsuneyama K, Yamamoto S, Hattori Y, Kouro T, Itakura A, Nagai Y, Takaki S, Takatsu K. Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity. *J Immunol* 2012; 188: 703-713 [PMID: 22174445 DOI: 10.4049/jimmunol.1101270]
- 4 Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 1197-1213 [PMID: 16946019 DOI: 10.1189/jlb.0506297]
- 5 Chen L, Zhang Q, Chang W, Du Y, Zhang H, Cao G. Viral and host inflammation-related factors that can predict the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1977-1987 [PMID: 22325840 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.015]
- 6 张鹭, 李国坚, 吴继周, 吴健林, 陈茂伟, 陈务卿, 韦颖华, 胡蝶飞, 宁秋悦, 庞裕. TH1/TH2细胞相关因子对肝癌家族聚集性的影响研究. *中华微生物和免疫学杂志* 2012; 32: 1000-1004
- 7 Zhang Z, Zhang JY, Wherry EJ, Jin B, Xu B, Zou ZS, Zhang SY, Li BS, Wang HF, Wu H, Lau GK, Fu YX, Wang FS. Dynamic programmed death 1 expression by virus-specific CD8 T cells correlates with the outcome of acute hepatitis B. *Gastroenterology* 2008; 134: 1938-1949, 1949.e1-e3 [PMID: 18455515 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.037]
- 8 涂燕云, 陈枝俏, 许剑. 广西原发性肝癌流行和临床特点分析. *广西中医学院*, 2006: 201-203
- 9 Han YF, Zhao J, Ma LY, Yin JH, Chang WJ, Zhang HW, Cao GW. Factors predicting occurrence and prognosis of hepatitis-B-virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4258-4270 [PMID: 22090781 DOI: 10.3748/wjg.v17.i38.4258]
- 10 夏妍, 张淑云. CD4 T淋巴细胞亚群与HBV感染不同临床转归的关系. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 498-507
- 11 Tilg H, Kaser A, Moschen AR. How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases. *Liver Int* 2006; 26: 1029-1039 [PMID: 17032402 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01339.x]
- 12 Kao JT, Lai HC, Tsai SM, Lin PC, Chuang PH, Yu CJ, Cheng KS, Su WP, Hsu PN, Peng CY, Wu YY. Rather than interleukin-27, interleukin-6 expresses positive correlation with liver severity in naïve hepatitis B infection patients. *Liver Int* 2012; 32: 928-936 [PMID: 22230324 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02742.x]
- 13 谢伶俐, 周力, 李丽滨, 陈晓琴, 张永宏, 杨杰. TNF- α 和IL-6在非酒精性脂肪性肝病患者血清中的水平及意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1492-1496
- 14 Jang JW, Oh BS, Kwon JH, You CR, Chung KW, Kay CS, Jung HS. Serum interleukin-6 and C-reactive protein as a prognostic indicator in hepatocellular carcinoma. *Cytokine* 2012; 60: 686-693 [PMID: 22906998 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.07.017]
- 15 赵彩彦, 周俊英, 张素环, 冯忠军. 原发性肝癌患者血清IL-6, IL-2与Sil-2R的变化. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 105-106
- 16 Wong VW, Yu J, Cheng AS, Wong GL, Chan HY, Chu ES, Ng EK, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. High serum interleukin-6 level predicts future hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *Int J Cancer* 2009; 124: 2766-2770 [PMID: 19267406 DOI: 10.1002/ijc.24281]
- 17 Tang Y, Kitisin K, Jogunoori W, Li C, Deng CX, Mueller SC, Ransom HW, Rashid A, He AR, Mendelson JS, Jessup JM, Shetty K, Zasloff M, Mishra B,

■应用要点

本研究通过ELISA检测肝癌高发家族中无癌成员IL-5、IL-6水平, 进一步探讨细胞因子在肝癌发生及家族聚集性中作用.

■同行评价

本文探讨了IL-5、IL-6与广西肝癌家族聚集性发病的相关性,能较好地反映我国广西壮族这种特定地区、特定民族的肝癌方面的临床和基础研究的先进水平,有一定创新性及临床意义。

Reddy EP, Johnson L, Mishra L. Progenitor/stem cells give rise to liver cancer due to aberrant TGF-beta and IL-6 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2445-2450 [PMID: 18263735 DOI: 10.1073/pnas.0705395105]

18 Moran DM, Mayes N, Koniaris LG, Cahill PA, McKillop IH. Interleukin-6 inhibits cell proliferation in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25: 445-457 [PMID: 15780071 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01083.x]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)