

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.06.006

文章编号: 1005-8982(2016)06-0023-04

临床论著

## 直肠癌白细胞介素-6 的表达与 临床病理因素的相关性研究\*

刘晓平<sup>1</sup>, 周小青<sup>2</sup>, 邓伟<sup>1</sup>, 钟宝元<sup>1</sup>, 曾祥福<sup>1</sup>, 吴平辉<sup>1</sup>

(1. 赣南医学院第一附属医院 胃肠外科, 江西 赣州 341000; 2. 赣南医学院  
第二附属医院 外一科, 江西 信丰 341600)

**摘要:目的** 研究白细胞介素-6(IL-6)在直肠癌中的表达及与临床病理因素的相关性。**方法** 选取2013年2月-2014年1月在赣南医学院第一附属医院诊断为直肠癌的患者49例为直肠癌组,取其肿瘤组织以及癌旁正常组织;选取同一时间段健康体检者30例作为对照组。应用免疫组织化学和血清学检测IL-6在直肠癌患者中的表达,分析其与临床病理因素的关系。**结果** IL-6蛋白在直肠癌组织中的表达明显高于癌旁组织。IL-6蛋白表达与直肠癌患者的年龄、性别、肿瘤分化程度以及淋巴结转移无关,与临床分期有关。直肠癌组术前血清IL-6水平明显高于对照组。Ⅲ、Ⅳ期直肠癌患者的血清IL-6水平明显高于Ⅰ、Ⅱ期;有淋巴结转移患者的IL-6水平明显高于无淋巴结转移者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** IL-6的高表达与直肠癌病程发展密切相关,可能是肿瘤转移的关键因子之一。

**关键词:** 直肠肿瘤;白细胞介素-6;肿瘤转移

**中图分类号:** R735.3

**文献标识码:** A

## Correlation between IL-6 expression and clinicopathologic features in rectal cancer\*

Xiao-ping Liu<sup>1</sup>, Xiao-qing Zhou<sup>2</sup>, Wei Deng<sup>1</sup>, Bao-yuan Zhong<sup>1</sup>, Xiang-fu Zeng<sup>1</sup>, Ping-hui Wu<sup>1</sup>  
(1. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital, Gannan Medical University,  
Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 2. The First Department of General Surgery, the Second  
Affiliated Hospital, Gannan Medical University, Xinfeng, Jiangxi 341600, China)

**Abstract: Objective** To study the correlation between IL-6 and clinicopathologic features in rectal cancer.  
**Methods** IL-6 expression was detected by immunohistochemistry and peripheral blood assay in rectal cancer tissues and pericarcinomatous tissues of 49 rectal cancer patients, and 30 healthy people for physical examination were taken as controls. Then its relationship with clinicopathologic features was analyzed. **Results** IL-6 expression in the rectal cancer tissues was higher than that in the pericarcinomatous tissues. IL-6 expression had no relationship with age, gender, histological type or lymph node metastasis. However, IL-6 protein expression was correlated with clinical stage of rectal cancer. Peripheral blood IL-6 level in the rectal cancer patients was higher than that in the healthy persons before operation. Serum IL-6 level was significantly associated with clinical stage and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** High expression of IL-6 is closely associated with the development of rectal cancer. IL-6 may be a key factor of tumor metastasis.

**Keywords:** rectal carcinoma; IL-6; tumor metastasis

收稿日期: 2015-11-23

\* 基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目(No: GJJ14677)

[通信作者] 吴平辉: E-mail: 371913821@qq.com

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是一种多效能的细胞炎症因子,可由多种细胞,如单核细胞、巨噬细胞和成纤维细胞等生成,并在宿主防御体系中发挥调控作用。IL-6 可通过诱导炎症的急性期而启动先天免疫反应,这种效应与发热、血小板增多、恶病质和蛋白质成分改变等临床反应有关<sup>[1]</sup>。多项研究表明,IL-6 的高表达和异常的信号通路可促进肿瘤的发生和发展,可影响肿瘤患者的预后<sup>[2-3]</sup>。血清 IL-6 水平上升也与胃癌、胰腺癌、前列腺癌和乳腺癌患者的不良预后密切相关<sup>[4-7]</sup>。关于 IL-6 与直肠癌的侵袭、转移及其具体机制目前还不是很清楚。江西赣南地区以客家人居多,平时饮食习惯好吃咸、辣、腌渍食品,流行病学调查显示,直肠癌的发病率高<sup>[8]</sup>。因此本研究运用免疫组织化学和血清学检测 IL-6 在直肠癌患者中的表达,初步探讨 IL-6 表达与直肠癌临床病理因素的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 2 月-2014 年 1 月在赣南医学院第一附属医院诊断为直肠癌的患者 49 例为直肠癌组。其中,男性 29 例,女性 20 例;年龄( $61.0 \pm 5.3$ )岁。患者术前均未接受放化疗,病变组织活检诊断为直肠腺癌。其中高分化腺癌 15 例,中分化腺癌 23 例,低分化腺癌 11 例。选取同一时间段本院体检中心健康体检者 30 例作为血清学检测对照组。其中,男性 19 例,女性 11 例;年龄( $63.0 \pm 4.7$ )岁。两组年龄、性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 标本制备与试剂

将直肠腺癌组织及癌旁正常组织(>5 cm)的石蜡包埋标本行  $4 \mu\text{m}$  厚切片,每例连续做 3 张片。1 张行 HE 染色,以观察病理特征;1 张作为阴性对照组,用 PBS 溶液代替一抗;另 1 张行 IL-6 免疫组织化学染色。病理特征和免疫组织化学结果由 2 名病理科医师独立单盲阅片。抗人 IL-6 单抗购自美国 Santa Cruz 公司,SP 免疫组织化学染色试剂盒购自北京中山生物技术有限公司,IL-6 ELISA 试剂盒购自上海森雄试剂公司。直肠癌患者于手术前,健康体检者于清晨空腹静脉抽血 3 ml,于室温下自然凝集 30 min 后离心并分离血清,置于  $-20^\circ\text{C}$  冰箱冷冻保存备用。

### 1.3 方法与结果判断

组织学标本应用 SP 法进行免疫组织化学染色,

PBS 代替一抗作为阴性对照。IL-6 免疫组织化学染色阳性物质主要定位于细胞浆,呈棕黄色。在 400 倍光镜下,随机选取 5 个视野进行细胞计数,蛋白表达评估标准分为 2 类,①按染色强度计分:0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色;②按阳性染色细胞百分率计分:<5%为 0 分,5%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,>50%为 3 分。然后将 2 类计分结果相加,0~1 分为阴性(-),2~3 为阳性(+),>3 分为强阳性(++)<sup>[9]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 直肠癌组织及癌旁组织中 IL-6 蛋白的表达

IL-6 蛋白阳性物质主要表达于细胞浆中,呈棕黄色(见图 1、2)。在 49 例直肠癌标本中,34 例染色阳性(69.4%);与其对应的直肠癌旁组织中,有 11 例染色阳性(22.4%)。IL-6 在直肠癌中的表达明显高于癌旁组织,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 直肠癌组织中 IL-6 蛋白表达与临床参数的关系

IL-6 蛋白表达与直肠癌患者的年龄、性别、肿

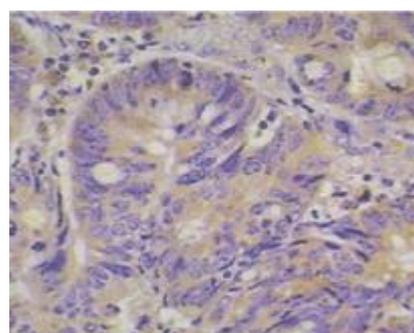


图 1 IL-6 在直肠癌组织中的表达 (SP  $\times$  400)

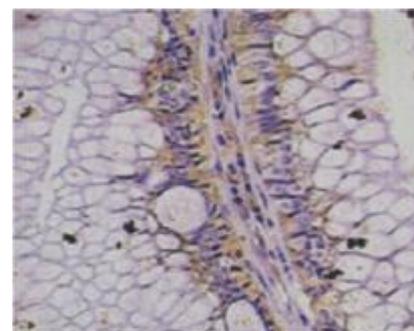


图 2 IL-6 在癌旁组织中的表达 (SP  $\times$  200)

瘤分化程度以及淋巴结转移无关,与临床分期有关。Ⅲ、Ⅳ期直肠癌的 IL-6 蛋白表达明显高于 I、II 期,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 直肠癌组和对照组血清 IL-6 水平的比较

直肠癌组术前血清 IL-6 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 直肠癌组血清 IL-6 水平与临床参数的关系

直肠癌组术前血清 IL-6 水平与患者的年龄、性别、肿瘤分化程度无关,与临床分期和淋巴结转移相关。血清 IL-6 水平随着直肠癌临床分期增加而逐渐升高,Ⅲ、Ⅳ期直肠癌患者的血清 IL-6 水平明显高于 I、II 期;有淋巴结转移患者的 IL-6 水平明显高于无淋巴结转移者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 直肠癌和癌旁组织中 IL-6 的表达 ( $n=49$ )

组织	IL-6			阳性比/%	P 值
	-	+	++		
直肠癌组织	15	22	12	69.4	0.000
癌旁组织	38	10	1	22.4	

表 2 临床参数与直肠癌组织中 IL-6 蛋白表达的关系

临床参数	例数	IL-6			阳性比/%	P 值
		-	+	++		
年龄/岁						
≥60	32	8	18	6	75.0	0.739
<60	17	5	9	3	70.6	
性别						
男	29	9	11	9	69.0	0.938
女	20	6	7	7	70.0	
肿瘤分化程度						
高、中	38	11	17	10	71.1	0.638
低	11	4	4	3	63.6	
临床分期						
I、II 期	21	13	7	1	38.1	0.000
Ⅲ、Ⅳ期	28	2	17	9	92.9	
淋巴结转移						
有	19	6	8	5	68.4	0.907
无	30	9	18	3	70.0	

表 3 直肠癌组和对照组血清 IL-6 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-6/(pg/ml)	P 值
直肠癌组	49	32.90 ± 7.74	0.000
对照组	30	5.37 ± 1.96	

表 4 临床参数与直肠癌组血清 IL-6 水平的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

临床参数	例数	IL-6/(pg/ml)	P 值
年龄/岁			
≥60	32	32.84 ± 7.31	0.947
<60	17	33.00 ± 8.74	
性别			
男	29	32.86 ± 8.36	0.969
女	20	32.95 ± 6.97	
肿瘤分化程度			
高、中	38	32.37 ± 6.88	0.379
低	11	34.73 ± 10.39	
临床分期			
I、II 期	21	29.81 ± 7.72	0.014
Ⅲ、Ⅳ期	28	35.21 ± 7.03	
淋巴结转移			
有	19	30.11 ± 7.09	0.043
无	30	34.67 ± 7.73	

## 3 讨论

近年研究表明,结直肠癌是由环境、饮食、生活习惯与遗传因素协同作用的结果。由于致癌物的作用,结合细胞遗传学背景,导致细胞遗传突变而逐渐发展为癌<sup>[10]</sup>。根据江西省赣州市章贡区疾控中心所发布的数据显示,结直肠癌发病率在男、女性恶性肿瘤中均排第 3 位,而且 35 岁开始肿瘤发病率明显增加,男性上升幅度大于女性,结直肠癌的治疗成为当地居民主要的疾病负担<sup>[8,11]</sup>。因此,全面研究江西省赣南地区结直肠癌的发病机制对当地结直肠癌的诊疗十分重要。

研究发现,肿瘤组织常伴有大量炎症细胞的浸润以及炎症因子表达的升高。肿瘤细胞及其周围免疫细胞分泌的炎症因子可激活炎症相关信号通路,诱导肿瘤免疫抑制微环境的形成,参与肿瘤的发生、进展和转移过程。溃疡性结肠炎、克罗恩病及其他炎症性肠病患者发展成为结肠、直肠癌的危险性明显增加。20%的溃疡性结肠炎患者在发病后 30 年可进展为结直肠癌<sup>[12]</sup>。与结直肠癌存在密切联系的炎症因子主要有 TNF- $\alpha$ 、IL-8、TGF- $\beta$ 、PGE2 等,其可作为结直肠癌临床预后判断的指标,同时也是肿瘤免疫与生物治疗的靶点。IL-6 早期主要由黏膜固有层的巨噬细胞和树突状细胞产生,后期则是由 T 细胞释放。在 APCMin/+ 结直肠小鼠模型和结肠炎相关性结肠癌模型中,发现 IL-6 在早期可促进癌变细

胞的增殖以及增长<sup>[13-14]</sup>。IL-6 有调节免疫细胞功能及调控结肠炎相关性结肠癌进展的作用<sup>[15]</sup>。本研究证实 IL-6 与肿瘤的发生、发展有密切联系。而 IL-6 与直肠癌侵袭、转移的关系及其分子机制尚不清楚。

本研究通过免疫组织化学和血清学检测 IL-6 在直肠癌患者中的表达,初步探讨 IL-6 表达与直肠癌临床病理因素的关系。研究表明,IL-6 蛋白阳性物质主要表达于细胞浆中,呈棕黄色。在 49 例直肠癌标本中,34 例染色阳性(69.4%);与其对应的直肠癌旁组织中,有 11 例染色阳性(22.4%)。IL-6 在直肠癌中的表达明显高于癌旁组织,IL-6 蛋白表达仅与直肠癌患者的临床分期有关。Ⅲ、Ⅳ期直肠癌的 IL-6 蛋白表达明显高于 I、II 期,提示 IL-6 与直肠癌转移有关,可能是直肠癌发展的关键因子之一。同时本实验还检测到直肠癌组术前血清 IL-6 水平明显高于对照组,直肠癌组术前 IL-6 水平与临床分期和淋巴结转移相关。提示 IL-6 和直肠癌的病程发展相关,参与肿瘤的侵袭和转移,可能影响直肠癌患者的预后。有研究显示,IL-6 通过活化 JAK/STAT3 信号通路来促进胆囊癌细胞的增殖和侵袭<sup>[16]</sup>。那么 IL-6 在直肠癌发生、发展中的作用及其机制如何?是否和当地饮食习惯致癌具有相关性,将是下一步的研究方向。

#### 参 考 文 献:

- [1] Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer[J]. *European Journal of Cancer*, 2005, 41(16): 2502-2512.
- [2] Chen MF, Lin PY, Wu CF, et al. IL-6 expression regulates tumorigenicity and correlates with prognosis in bladder cancer[J]. *PloS One*, 2013, 8(4): DOI: 10.1371/journal.pone.0061901.
- [3] Okamura S, Fujiwara H, Suchi K, et al. The IL-6 and COX-2 expression related to sensitivity of chemoradiotherapy and prognosis in esophageal carcinoma[J]. *Gan to Kagaku Ryoho Cancer Chemotherapy*, 2009, 36(12): 1979-1981.
- [4] Yang L, Sun MJ, Liu JW, et al. IL-6 is associated with decreased risk of gastric cancer in northern chinese[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013, 14(12): 7467-7472.
- [5] Wu CT, Chen MF, Chen WC, et al. The role of IL-6 in the radiation response of prostate cancer[J]. *Radiation Oncology*, 2013, 8(6): 150-159.
- [6] Schultz NA, Christensen IJ, Werner J, et al. Diagnostic and prognostic impact of circulating YKL-40, IL-6, and CA19.9 in patients with pancreatic cancer[J]. *PloS One*, 2013, 8(6) 1-9.
- [7] Dethlefsen C, Hojfeldt G, Hojman P. The role of intratumoral and systemic IL-6 in breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013, 138(3): 657-664.
- [8] 刘杰,朱丽萍,苏德云,等.江西省章贡区恶性肿瘤疾病负担分析[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(4): 588-590.
- [9] Zhou L, Luneau K, Weyand Cm, et al. Clinicopathologic correlations in giant cell arteritis: a retrospective study of 107 cases[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(8): 1574-1580.
- [10] Cole AM, Jackson JE, Doescher M. Urban-rural disparities in colorectal cancer screening: cross-sectional analysis of 1998 ~ 2005 data from the centers for disease control's behavioral risk factor surveillance study[J]. *Cancer Medicine*, 2012, 1(3): 350-356.
- [11] 刘杰,朱丽萍,苏德云,等.江西省章贡区 2009 年恶性肿瘤发病情况分析[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(4): 806-808.
- [12] Lukas M. Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer[J]. *Digestive Diseases*, 2010, 28(4/5): 619-624.
- [13] Valatas V, Vakas M, Kolios G. The value of experimental models of colitis in predicting efficacy of biological therapies for inflammatory bowel diseases[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2013, 305(11): 763-785.
- [14] Ataie-Kachoe P, Pourgholami MH, Morris DL. Inhibition of the IL-6 signaling pathway: a strategy to combat chronic inflammatory diseases and cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 2013, 24(2): 163-173.
- [15] Atreya R, Neurath MF. Involvement of IL-6 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colon cancer[J]. *Clinical Reviews in Allergy Immunology*, 2005, 28(3): 187-196.
- [16] 王梅平,陈燕凌,黄焱,等.白细胞介素-6 促胆囊癌细胞增殖、侵袭与 jak/stat3 信号通路的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(8): 982-987.

(张蕾 编辑)