

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.24.006
文章编号: 1005-8982(2020)24-0030-05

结直肠癌患者血清 IL-37 水平 及与临床病理特征的关系*

马骥¹, 李建春²

(1. 丽水市中心医院 胃肠外科, 浙江 丽水 323000; 2. 浙江省人民医院 超声医学科, 浙江 杭州 310014)

摘要: 目的 观察结直肠癌患者血浆白细胞介素-37(IL-37)水平及与临床病理特点及预后的关系, 探讨血清 IL-37 在结直肠癌诊疗中的临床价值。**方法** 选取 2017 年 1 月—2019 年 1 月在丽水市中心医院胃肠外科就诊的结直肠癌患者 200 例作为结直肠癌组, 另取该院同期健康体检者 200 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验测定血清 IL-37 水平。**结果** 结直肠癌组血清 IL-37 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。结直肠癌不同临床分期患者血清 IL-37 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 随着临床分期升高血清 IL-37 水平降低。临床分期高、有淋巴结转移、有远处转移、生存时间短的患者血清 IL-37 水平低于临床分期低、无淋巴结转移、无远处转移、生存时间长的患者 ($P < 0.05$)。不同年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤类型、浸润深度及分化程度患者血清 IL-37 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Cox 回归单因素分析显示, 不同临床分期、淋巴结转移、远处转移及 IL-37 水平结直肠癌患者生存期比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素分析显示, 临床分期 [$\hat{R}R=0.043$ (95% CI: 0.014, 0.102)]、淋巴结转移 [$\hat{R}R=0.038$ (95% CI: 0.016, 0.097)]、远处转移 [$\hat{R}R=0.049$ (95% CI: 0.013, 0.120)] 和 IL-37 水平 [$\hat{R}R=0.067$ (95% CI: 0.028, 0.168)] 是结直肠癌患者生存的影响因素。**结论** 结直肠癌患者血清 IL-37 水平降低, 血清 IL-37 水平与结直肠癌患者的临床分期、淋巴结转移、远处转移和预后关系密切。

关键词: 结直肠肿瘤; 白细胞介素-37; 肿瘤分期; 淋巴转移; 预后

中图分类号: R735.35; R735.37

文献标识码: A

Serum IL-37 level in patients with colorectal cancer and its relationship with clinicopathological features and prognosis*

Ji Ma¹, Jian-chun Li²

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui Central Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China;

2. Department of Medical Ultrasonics, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310014, China)

Abstract: Objective To observe the serum interleukin-37 (IL-37) level in patients with colorectal cancer and its relationship with clinicopathological features and prognosis in order to explore the clinical value of serum IL-37 in colorectal cancer. **Methods** A total of 200 patients with colorectal cancer seeking medical care in the Department of Gastrointestinal Surgery of Lishui Central Hospital from January 2017 to January 2019 were selected as the colorectal cancer group (CRC group) and 200 healthy subjects in the same period were selected as the control group (C group). The serum IL-37 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The serum IL-37 level in the CRC group was lower than that in the C group ($P < 0.05$). The serum IL-37 levels in patients with different TNM stages of colorectal cancer were statistically significant ($F = 46.046, P < 0.05$), and the serum IL-37 levels decreased with the

收稿日期: 2019-06-28

* 基金项目: 2016 年浙江省医药卫生一般研究计划科研项目 (No: 2016146432)

advance of TNM stages. The patients with high TNM stage, lymph node metastasis, distant metastasis and short survival time had lower serum IL-37 levels than those with low TNM stage, no lymph node metastasis, no distant metastasis and long survival time ($P < 0.05$). There were no significant differences in serum IL-37 levels among patients of different ages, genders and with distinct tumor location, tumor type, depth of tumor invasion and degree of tumor differentiation ($P > 0.05$). The univariate Cox regression analysis showed that differences in survival of colorectal cancer patients with different TNM stages, lymph node metastasis, distant metastasis and IL-37 levels were statistically significant ($P < 0.05$). The multivariate analysis showed that TNM stage [$\hat{R}R = 0.043$, (95% CI: 0.014, 0.102)], lymph node metastasis [$\hat{R}R = 0.038$, (95% CI: 0.016, 0.097)], distant metastasis [$\hat{R}R = 0.049$, (95% CI: 0.013, 0.120)] and IL-37 levels [$\hat{R}R = 0.067$, (95% CI: 0.028, 0.168)] were independent factors for the survival of colorectal cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum IL-37 level is decreased in patients with colorectal cancer, and the serum IL-37 level is closely related to TNM stage, lymph node metastasis, distant metastasis and prognosis of colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; interleukin-37; TNM staging; lymph node metastasis; survival

结直肠癌患病率在世界范围内有逐年升高的趋势, 给患者健康造成严重影响, 也给患者家庭和社会带来沉重的经济负担。结直肠癌起病隐匿, 确诊时多为中晚期, 常常错过最佳手术时机, 预后较差。探讨结直肠癌疾病进展、转移和预后的预测标志物具有重要意义。炎症反应与恶性肿瘤关系密切, 在恶性肿瘤增殖、凋亡、转移及血管形成等过程中发挥重要作用, 已发现白细胞介素-6 等炎症细胞因子参与恶性肿瘤的发生、发展^[1-2]。白细胞介素-37 (Interleukin-37, IL-37) 为新发现的 IL-1 家族成员, 具有抑制炎症反应和免疫反应的作用, 在炎症和自身免疫性疾病中具有重要作用。近年来研究发现, IL-37 在恶性肿瘤的发生、发展中也具有重要作用^[3-4]。本文对结直肠癌患者血清 IL-37 水平及与临床病理特征和预后的关系进行研究, 探讨其在结直肠癌诊疗中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 1 月—2019 年 1 月在丽水市中心医院胃肠外科就诊的结直肠癌患者 200 例作为结直肠癌组, 另取本院同期健康体检者 200 例作为对照组。结直肠癌组肿瘤位置: 左半结肠 143 例, 右半结肠 57 例; 肿瘤类型: 结肠癌 81 例, 直肠癌 119 例; 临床分期: I 期 22 例, II 期 84 例, III 期 77 例, IV 期 17 例; 浸润深度: T₁ 7 例, T₂ 11 例, T₃ 120 例, T₄ 62 例 (因 T₁ 期、T₂ 期患者例数太少, 故两者合为一组分析); 分化程度: 低分化 111 例, 中分化 63 例, 高分化 26 例; 有淋巴结转移 87 例, 无淋巴结转移 113 例; 有远处转移 13 例, 无远处转移 187 例; 生存时间: <5 年 82 例, ≥5 年 118 例。纳入标准: ①初诊患者; ②首次手术治疗; ③术前未进行放疗、靶向治疗及生物治疗等其他治疗; ④病理证实为结直肠癌。排除标准: ①糖尿病、

高血压等慢性疾病史; ②严重心、肝、肾疾病; ③传染病、急慢性感染性疾病; ④免疫系统疾病; ⑤近期有抗菌药物或免疫制剂应用史。本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法

血清 IL-37 水平测定: 结直肠癌组患者入院第 2 天采集清晨静脉血, 对照组采集体检当天静脉血, 3 000 r/min 离心 15 min, 留存血清, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 IL-37 水平 (IL-37 试剂盒购自瑞士 Adipogen 公司)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析; 计数资料以比例表示, 用 χ^2 检验; 影响因素的分析采用单因素和多因素 Cox 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组性别、年龄比较, 经 t 或 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例
对照组	58.64 ± 8.37	128/72
结直肠癌组	59.34 ± 9.02	119/81
t/χ^2 值	0.804	0.857
P 值	0.422	0.354

2.2 两组血清 IL-37 水平比较

结直肠癌组与对照组血清 IL-37 水平分别为 (27.58 ± 6.24) pg/ml 和 (85.42 ± 6.45) pg/ml, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 81.564$, $P = 0.000$), 结直肠

癌组低于对照组。

2.3 血清 IL-37 水平与临床病理特征的关系

不同结肠直肠癌临床分期患者血清 IL-37 水平比较,经方差分析,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),随着临床分期升高,血清 IL-37 水平降低。不同淋巴结转移、远处转移和生存时间患者血清 IL-37 水平比较,

经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),临床分期高、有淋巴结转移、有远处转移、生存时间短的患者血清 IL-37 水平低于临床分期低、无淋巴结转移、无远处转移、生存时间长的患者。不同年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤类型、浸润深度及分化程度患者血清 IL-37 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同因素间血清 IL-37 水平的比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	IL-37	t/F 值	P 值	临床病理特征	n	IL-37	t/F 值	P 值
年龄					浸润深度				
>60 岁	65	26.59 ± 4.42	1.776	0.077	T ₁ 、T ₂	18	27.41 ± 5.07	1.247	0.290
≤ 60 岁	135	27.83 ± 4.72			T ₃	120	28.35 ± 5.63		
性别					分化程度				
男	128	27.13 ± 5.62	1.595	0.112	T ₄	62	26.97 ± 6.04		
女	72	28.42 ± 5.25			低分化	111	26.52 ± 6.74		
肿瘤位置					淋巴结转移				
左半结肠	143	26.84 ± 6.12	1.353	0.178	中分化	63	27.15 ± 6.07	1.270	0.283
右半结肠	57	28.15 ± 6.33			高分化	26	28.79 ± 7.13		
肿瘤类型					远处转移				
结肠癌	81	28.37 ± 6.42	1.581	0.115	有	87	23.14 ± 5.38	12.644	0.000
直肠癌	119	26.94 ± 6.18			无	113	32.55 ± 5.09		
临床分期					生存时间				
I 期	22	37.95 ± 4.97	46.046	0.000	有	13	23.61 ± 5.38	3.514	0.000
II 期	84	31.81 ± 5.26			无	187	29.46 ± 5.83		
III 期	77	26.74 ± 5.69			<5 年	82	24.35 ± 5.73	8.325	0.000
IV 期	17	20.37 ± 5.19			≥ 5 年	118	30.68 ± 4.96		

表 3 影响结肠直肠癌生存期的单因素分析

临床病理特征	n	赋值	χ^2 值	P 值	临床病理特征	n	赋值	χ^2 值	P 值
年龄					浸润深度				
>60 岁	65	0	2.546	0.107	T ₁ 、T ₂	18	0	1.432	0.247
≤ 60 岁	135	1			T ₃ 、T ₄	182	1		
性别					分化程度				
男	128	0	0.083	0.921	低分化	111	1	1.655	0.212
女	72	1			中、高分化	89	0		
肿瘤位置					淋巴结转移				
左半结肠	143	0	2.061	0.169	有	87	1	8.649	0.000
右半结肠	57	1			无	113	0		
肿瘤类型					远处转移				
结肠癌	81	0	1.734	0.216	有	13	1	4.037	0.000
直肠癌	119	1			无	187	0		
临床分期					血清 IL-37				
I、II 期	106	0	16.248	0.000	<27.58 pg/ml	106	1	4.125	0.000
III、IV 期	94	1			≥ 27.58 pg/ml	94	0		

2.4 影响结直肠癌预后的单因素分析

以血清 IL-37 均数为界分为 <27.58 pg/ml 和 ≥ 27.58 pg/ml。对 200 例结直肠癌患者生存期进行单因素 Cox 回归分析, 发现不同临床分期、淋巴结转移、远处转移及 IL-37 水平结直肠癌患者的生存期比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 影响结直肠癌预后的多因素分析

取单因素分析中差异有统计学意义的临床分期、淋巴结转移、远处转移及 IL-37 水平进行逐步多因素 Cox 回归分析, 引入水准 0.05, 剔除水准 0.10。结果显示临床分期、淋巴结转移、远处转移和 IL-37 水平是结直肠癌患者生存的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响结直肠癌患者生存期的多因素分析参数

变量	<i>b</i>	<i>S_e</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{RR}	95% CI	
						下限	上限
临床分期	-0.342	0.621	28.734	0.000	0.043	0.014	0.102
淋巴结转移	-0.328	0.574	25.743	0.000	0.038	0.016	0.097
远处转移	-0.372	0.663	27.516	0.000	0.049	0.013	0.120
IL-37	-0.453	0.584	15.347	0.000	0.067	0.028	0.168

3 讨论

恶性肿瘤的发病比较复杂, 实体恶性肿瘤常常显示炎症迹象, 且有 T 淋巴细胞、巨噬细胞等多种炎症细胞浸润^[5]。在恶性肿瘤发展期间, 恶性肿瘤微环境变化, 诱导先天免疫细胞向促免疫耐受、促肿瘤、防治肿瘤免疫排斥方向转变; 恶性肿瘤微环境包括免疫细胞、间充质干细胞、内皮细胞, 以及细胞外基质、细胞因子、生长因子等^[6]。炎症细胞可通过诱导基因不稳定性变化, 引起不适当的基因表达; 免疫炎症细胞还可产生生物活性分子分泌到恶性肿瘤微环境中, 生物活性分子包括细胞外基质修饰酶、促血管生成因子、限制细胞死亡因子、维持增殖信号转导因子及诱导其他促肿瘤信号活化因子等^[7]。因为炎症与恶性肿瘤的发生、发展关系密切, 免疫细胞分泌的炎症细胞因子在炎症反应中发挥重要作用, 故炎症细胞因子在恶性肿瘤的发生、发展中的作用受到大家广泛关注^[8]。炎症细胞因子与结直肠癌发生、发展的关系也受到大家关注^[9]。研究发现, IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等在结直肠癌生长中发挥重要作用^[10]。

IL-37 是 IL-1 家族新成员, 在人体多个组织和器官中广泛存在。IL-37 具有抑制机体过度炎症反应的作用, 在多种炎症性疾病和自身免疫性疾病中发挥重要的保护作用。近年来研究发现, IL-37 在恶性肿瘤的发生、发展中也具有重要作用^[11]。WU 等^[12]研究发现, IL-37 可抑制胆囊癌细胞的迁移和侵袭。JIANG 等^[13]研究发现, IL-37 可抑制非小细胞肺癌的侵袭和

转移。刘良忠等^[14]研究发现, IL-37 可影响食管癌细胞的增殖、迁移和炎症反应。LI 等^[15]研究发现, 细胞内 IL-37 可抑制肿瘤转移。IL-37 在结直肠癌中的作用也引起大家的关注。YAN 等^[16]研究发现, IL-37 在结直肠癌组织中几乎不表达, 在邻近正常组织中高表达。结直肠癌组织中 IL-37 表达降低与淋巴结受累、浸润深度、分化程度及远处转移关系密切, 也是结直肠癌预后的独立影响指标。但 YAN 等^[16]的实验为组织水平的研究, 考虑血清 IL-37 检测较组织中 IL-37 检测简单、方便, 且血清 IL-37 水平与结直肠癌临床病理特征和预后的关系尚不太清楚。故本文对其进行研究, 发现结直肠癌患者血清 IL-37 水平升高, 血清 IL-37 水平与结直肠癌患者的临床分期、淋巴结转移、远处转移及生存时间关系密切, 为结直肠癌患者生存期的独立影响因素。YAN 等^[16]研究发现, 结直肠癌组织中 IL-37 水平与结直肠癌的浸润深度和分化程度有关; 而本研究发现血清 IL-37 水平与结直肠癌的浸润深度和分化程度无关, 分析可能与组织中 IL-37 及血清中 IL-37 水平在结直肠癌中的临床意义有差别, 也可能与不同研究的病例来源、样本量不够大等因素有关。但 YAN 等^[16]的研究和本研究发现, 组织中 IL-37 和血清 IL-37 均与结直肠癌的临床分期、淋巴结转移、远处转移和预后关系密切, 表明检测血清 IL-37 水平对评估结直肠癌患者的病情严重程度及预后具有重要价值。

综上所述, 结直肠癌患者血清 IL-37 水平降低, 检测血清 IL-37 水平对结直肠癌患者的病情和预后评

估具有一定的指导价值。

参 考 文 献:

- [1] SHAWKI S, ASHBURN J, SIGNS SA, et al. Colon cancer: inflammation-associated cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27(2): 269-287.
- [2] PORTA C, IPPOLITO A, CONSONNI F M, et al. Protumor steering of cancer inflammation by p50 NF- κ B enhances colorectal cancer progression[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(5): 578-593.
- [3] ABULKHIR A, SAMARANI S, AMRE D, et al. A protective role of IL-37 in cancer: a new hope for cancer patients[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(2): 395-406.
- [4] 邓子亮, 王森, 黎鹏, 等. 白细胞介素 37 对宫颈癌 HeLa 细胞顺铂化疗敏感性的增强作用 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2017, 43(5): 862-866.
- [5] IAMARTINO L, ELAJNAF T, KALLAY E, et al. Calcium-sensing receptor in colorectal inflammation and cancer: current insights and future perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(36): 4119-4131.
- [6] PERERA A P, SAJNANI K, DICKINSON J, et al. NLRP3 inflammasome in colitis and colitis-associated colorectal cancer[J]. *Mamm Genome*, 2018, 29(11/12): 817-830.
- [7] SUZUKI Y, OKABAYASHI K, HASEGAWA H, et al. Comparison of preoperative inflammation-based prognostic scores in patients with colorectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(3): 527-531.
- [8] PARK C H, EUN C S, HAN D S. Intestinal microbiota, chronic inflammation, and colorectal cancer[J]. *Intest Res*, 2018, 16(3): 338-345.
- [9] SLATTERY M L, MULLANY L E, SAKODA L, et al. The NF- κ B signalling pathway in colorectal cancer: associations between dysregulated gene and miRNA expression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(2): 269-283.
- [10] RAY A L, BERGGREN K L, RESTREPO CRUZ S, et al. Inhibition of MK2 suppresses IL-1 β , IL-6, and TNF- α -dependent colorectal cancer growth[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(8): 1702-1711.
- [11] CARINCI F, LESSIANI G, SPINAS E, et al. Mast cell and cancer with special emphasis on il-37 an anti-inflammatory and inhibitor of innate immunity: new frontiers[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2016, 30(4): 945-950.
- [12] WU T J, XU B, ZHAO G H, et al. IL-37 suppresses migration and invasion of gallbladder cancer cells through inhibition of HIF-1 α induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(23): 8179-8185.
- [13] JIANG M F, WANG Y, ZHANG H, et al. IL-37 inhibits invasion and metastasis in non-small cell lung cancer by suppressing the IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(5): 621-629.
- [14] 刘良忠, 李小红, 马楼艳, 等. 白细胞介素 37 对食管癌细胞增殖、迁移、炎症反应的影响及其机制 [J]. *山东医药*, 2016, 56(45): 34-37.
- [15] LI Y, ZHAO M, GUO C, et al. Intracellular mature IL-37 suppresses tumor metastasis via inhibiting Rac1 activation[J]. *Oncogene*, 2018, 37(8): 1095-1106.
- [16] YAN X F, ZHAO J, ZHANG R. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in colon cancer through β -catenin suppression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49064-49075.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 马骥, 李建春. 结直肠癌患者血清 IL-37 水平及与临床病理特征的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(24): 30-34.