

IL-17F 在口腔鳞状细胞癌患者血清中的表达及意义*

李 兵,傅 尧,符义富,游丽萍,刘 畅 (南京大学医学院附属口腔医院检验科,南京 210008)

摘要:目的 探讨 IL-17F(interleukin 17F)在口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者血清中的表达及意义。方法 收集 33 例健康对照者、25 例经病理证实为白斑的患者和 80 例 OSCC 患者的血清,用 ELISA 方法检测 IL-17F 的表达水平,分析其与临床病理参数的关系。结果 OSCC 患者血清 IL-17F 水平为 65.1 ± 7.2 pg/ml,显著低于健康对照者(202.2 ± 31.5 pg/ml)和白斑患者(168.2 ± 17.4 pg/ml),差异均具有统计学意义($t=6.16, 6.22, P<0.05$),OSCC 患者血清中 IL-17F 水平与 TNM 分期明显相关($P<0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)显示血清中 IL-17F 能够很好地区分健康人和 OSCC 患者($P<0.05$),其最佳临界值为 37.8 pg/ml。结论 OSCC 患者血清中 IL-17F 的表达降低,提示其可能与肿瘤发生、发展相关。

关键词: IL-17F;口腔鳞状细胞癌;血清;筛查指标

中图分类号:R739.85;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)06-077-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.06.021

Expression of Interleukin 17F in Serum of Oral Squamous Cell Carcinoma Patients and Its Clinic Significance

LI Bing, FU Yao, FU Yi-fu, YOU Li-ping, LIU Chang
(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Nanjing

Stomatological Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

Abstract: **Objective** This study focus on the serum expression of IL-17F (interleukin 17F) and its' clinical diagnostic value for normal, leukoplakia patient and Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) serum specimens. **Methods** The concentration of IL-17F in the serum was assessed by ELISA in healthy donors ($n=33$), leukoplakia patients ($n=25$) and OSCC patients ($n=80$). **Results** IL-17F concentration was lower in OSCC patients than in healthy donors and leukoplakia patients (65.1 pg/ml vs 202.2 pg/ml or 168.2 pg/ml, $t=6.16, 6.22, P<0.05$). The expression of IL-17F was positively associated to TNM stage in OSCC ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve suggests that IL-17F in serum was a good diagnostic marker to discriminate healthy people from leukoplakia patients, the cutoff values was 37.8 pg/ml. **Conclusion** The expression of IL-17F in serum correlated to OSCC progression and could be a potential diagnostic biomarker for oral disease.

Keywords: interleukin 17F; oral squamous cell carcinoma; serum; diagnosis

口腔鳞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤。研究发现中晚期 OSCC 术后 5 年生存率远低于早期,而患者在被确诊为 OSCC 时,大多已经处于中晚期阶段^[1],因此寻找 OSCC 早期的筛选指标对于提高患者的生存和生活质量极为重要。IL-17F 与 IL-17A 同属 IL-17 家族,与哮喘、狼疮和肿瘤等疾病相关。其功能上与家族最具代表性的 IL-17A 不完全相同。研究显示,IL-17A 的含量在头颈部鳞癌患者血清中,明显高于健康人^[2],而 IL-17F 在 OSCC 及白斑患者血清中的表达目前还少有研究。本文用 ELISA 方法检测 IL-17F 在健康对照者、白斑和 OSCC 患者血清中的表达,并分析其与临床病理参数的关系,探讨其在 OSCC 发生发展中的作用及意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2014 年 10 月~2015 年 5 月本院白斑患者及 OSCC 患者血清标本分别为 25 例和 80 例,平均年龄分别为 57.1 ± 8.6 岁和 62.2 ± 9.5 岁。所有患者组织标本均经苏木精-伊红染色法检测,由两位资深病理专家独立诊断,镜下可见伴有上皮异常增生且上皮过度角化的为白斑(癌前病变);镜下可见鳞状细胞癌巢,细胞间有细胞间桥,细胞异型性且常见较多核分裂相的为 OSCC。排除接受过化疗和放疗的患者。另随机收集无任何口腔病变的健康对照者 33 例,平均年龄 53.5 ± 10.3 岁。血清标本收集经本院医学伦理学委员会批准及研究对象的知情同意。

1.2 试剂与仪器 血清 IL-17F 含量 ELISA 测定试剂盒为美国瑞博奥公司产品,酶标仪(美国伯乐公司)。

1.3 方法 采集研究对象肘静脉血 3 ml,存于促

* 基金项目:江苏省临床医学科技专项(BL2013005),江苏省卫生厅课题项目(H201441)。

作者简介:李 兵(1986—),男,硕士,主管技师,主要从事临床免疫学检验, E-mail: bluk222@163.com。

通信作者:孙国文,男,副教授, Tel: 025-83620330。

凝管中,离心 5 min 取血清,存于 1.5 ml Ep 管中,于 -80°C 保存。白斑及 OSCC 患者均于手术前采血。按 ELISA 试剂盒说明书操作测定血清 IL-17F 含量。所有样本均设复孔,显色完毕用酶标仪 450 nm 波长检测。

1.4 统计学分析 用 SPSS16.0 和 Prism 5 软件进行数据分析。计量资料检测结果以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各研究对象血清 IL-17F 的水平 健康对照者、白斑患者和 OSCC 患者血清中 IL-17F 的含量分别为 202.2 ± 31.5 , 168.2 ± 17.4 和 65.1 ± 7.2 pg/ml。OSCC 患者血清 IL-17F 含量明显低于白斑患者和健康对照者,差异均具有统计学意义($t=6.16, 6.22, P<0.05$)。白斑患者与健康对照者血清 IL-17F 含量无明显变化,差异无统计学意义($t=0.85, P>0.05$)。

2.2 OSCC 患者血清中 IL-17F 表达水平与临床病理参数的关系 见表 1。分析 OSCC 患者血清中 IL-17F 的含量与年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移及肿瘤分化程度等临床病理参数的关系,结果显示,OSCC 患者血清 IL-17F 含量与 TNM 期明显相关,差异有统计学意义($P<0.05$),与年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小、淋巴结转移及肿瘤分化程度无明显相关($P>0.05$)。

表 1 IL-17F 的表达与 OSCC 临床病理参数的关系

临床参数		IL-17F			P
		n	\bar{x}	s	
性别	男	38	68.83	11.32	0.624
	女	42	61.72	9.17	
年龄(岁)	<62	43	70.81	10.88	0.395
	≥ 62	37	58.46	9.06	
吸烟	是	20	85.42	16.59	0.120
	否	60	63.32	7.30	
TNM 分期	I~II	57	79.14	9.06	0.021
	III~IV	23	43.34	6.53	
肿瘤大小	≤ 4 cm	77	66.37	7.41	0.371
	> 4 cm	3	32.36	16.47	
淋巴转移	有	26	60.53	9.55	0.708
	无	54	67.29	9.65	
分化程度	中、低	62	67.33	8.32	0.567
	高	18	57.40	14.33	

2.3 血清 IL-17F 含量的诊断意义 见图 1。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)显示:ROC 曲线下面积为 0.843, IL-17F 含量可以作为健康人和 OSCC 患者的良好诊断指标($P<0.05$),其临界值为 37.84 pg/ml。

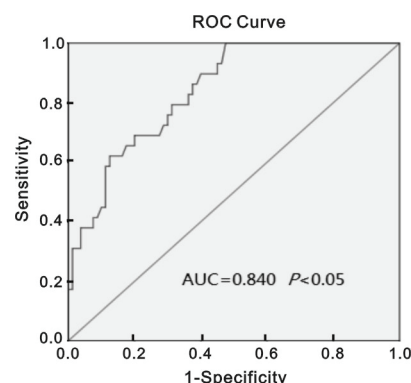


图 1 IL-17F 的 ROC 曲线

3 讨论 趋化因子是炎症相关性肿瘤的主要决定因素。其家族是一个非常复杂的网络,拥有大量的配体和受体,在相关癌症中的生物学功能多种多样。趋化因子影响肿瘤进展的多种途径,包括:白细胞募集,血管新生,肿瘤细胞增殖和存活,侵入和转移等^[3]。IL-17F 与 IL-17A 具有高度同源性,其在促进炎症因子分泌及炎症反应方面有类似的功能^[4]。但有研究表明,在肿瘤相关血管生成方面,IL-17F 和 IL-17A 存在不同的生物学功能。乳腺癌小鼠模型研究显示,IL-17A 在肿瘤组织高表达,由肿瘤浸润淋巴细胞分泌,促使血管内皮细胞的迁移,进而加速肿瘤微血管的形成,利于肿瘤生长^[5]。Pan 等^[6]人在非小细胞肺癌研究中发现,IL-17A 可以诱导血管内皮生长因子的分泌,促进肿瘤血管生成,他们还发现患者血清 IL-17A 的水平与患者的生存率呈负相关。而肝癌和结肠癌动物模型研究显示,IL-17F 可以降低 IL-6, IL-8, VEGF 等促血管生成因子的表达,从而抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞的生长^[7,8]。

本研究发现,IL-17F 在 OSCC 患者血清中表达水平明显低于健康对照者, TNM III~IV 期患者表达水平明显低于 TNM I~II 期患者,提示 IL-17 表达与 OSCC 发生发展存在一定关联,很可能是起抑制作用。对照上文 IL-17F 在动物模型中抑制肿瘤生长的研究结果,本研究可以为其提供临床依据。同时我们发现白斑(癌前病变)患者血清 IL-17F 的表达水平与健康对照者相比,虽有降低,但差异无统计学意义,这可能与白斑的疾病进程有关,需要我们扩大样本量,继续研究。

我们通过 ROC 曲线分析发现,血清 IL-17F 含量可以作为一个很好的筛选指标,用于健康人和 OSCC 患者的早期筛查。对于 OSCC 患者的即时治疗和术后生存率具有非常重要的意义。

参考文献:

- [1] 刘思玉,谢 龙,祁 兵,等.口腔鳞状细胞癌组织中差异微小 RNA/mRNA 表达谱的对接研究[J].华西口腔医学杂志,2014,32(4):400-403. (下转 81 页)

血症与AMI发生有一定的相关性,说明Hcy参与了AMI患者动脉粥样硬化的发生发展。

hs-CRP是血浆中的一种C反应蛋白,由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物,是心血管疾病危险性最好的预测因子之一^[9]。检测表观健康人群的hs-CRP可预测其未来发生脉管综合征的可能性,而hs-CRP对急性冠脉综合征病人则可指导预后^[10]。本研究中,AMI组血清hs-CRP水平显著高于AP组和健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。提示AMI患者血管病变存在着炎症和氧化应激反应,且这一过程促进了AMI患者动脉粥样硬化的发生发展。因此,我们认为,hs-CRP通过多种途径参与了AMI发生发展的病理过程,而发病早期hs-CRP增高则是提示预后不良的敏感指标。

本研究结果显示,AMI组患者的血清Hcy和hs-CRP水平均明显高于健康对照组($P<0.05$),证实了Hcy,hs-CRP与AMI的发生发展存在着密切的关系,二者都是心血管疾病的危险因素。综上所述,Hcy与hs-CRP的联合检测,对AMI早期诊断、治疗和预后判断有重要价值。

参考文献:

- [1] Fournier P, Fourcade J, Roncalli J, et al. Homocysteine in chronic heart failure[J]. Clin Lab, 2015, 61(9):1137-1145.
- [2] Gürel E, Tigen K, Karaahmet T, et al. Predictive value of plasma asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and high-sensitive CRP levels in occult coronary artery disease: A multidetector-row computed tomography study[J]. Herz, 2015, 40(3):495-501.
- [3] Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(6):5126-5134.
- [4] Baron T, Hambræus K, Sundström J, et al. Impact on long-term mortality of presence of obstructive coronary artery disease and classification of myocardial infarction[J]. Am J Med, 2016, 129(4):398-406.
- [5] 鲍晓明. 急性心肌梗死的临床研究进展[J]. 临床医学, 2015(13):34.
- [6] Bao XM. Clinical study on acute myocardial infarction[J]. Clinical Medicine, 2015(13):34.
- [7] Hogh AL, Joensen J, Lindholt JS, et al. C-reactive protein predicts future arterial and cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease[J]. Vasc Endovascular Surg, 2008, 42(4):341-347.
- [8] Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident cardiovascular disease in a multi-ethnic cohort: The multi ethnic study of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1):176-182.
- [9] Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, et al. Novara atherosclerosis study group (NAS). Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. Thromb Res, 2014, 134(2):288-293.
- [10] Kuoppamäki M, Salminen M, Vahlberg T, et al. High sensitive C-reactive protein (hs-CRP), cardiovascular events and mortality in the aged: a prospective 9-year follow-up study[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2015, 60(1):112-117.
- [11] Anitha V, Nair S, Shivakumar V, et al. Estimation of high sensitivity C-reactive protein in patients with periodontal disease and without coronary artery disease[J]. Indian J Dent Res, 2015, 26(5):500-503.

收稿日期:2016-04-11

修回日期:2016-09-02

(上接78页)

- [1] Liu SY, Xie L, Qi B, et al. Differential expression profiles of microRNAs/mRNA and docking study in oral squamous cell carcinoma[J]. West China Journal of Stomatology, 2014, 32(4):400-403.
- [2] Li C, Zhao Y, Zhang W, et al. Increased prevalence of TH17 cells in the peripheral blood of patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011, 112(1):81-89.
- [3] 郑福利, 党森, 张森芳, 等. 子宫内膜癌组织中趋化因子CXCL12及其受体CXCR4表达水平研究[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(4):21-23, 27.
- [4] Zheng FL, Dang M, Zhang MF, et al. Expression of chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 in endometrial carcinoma tissues[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(4):21-23, 27.
- [5] Vazquez-Tello A, Halwani R, Li R, et al. IL-17A and IL-17F Expression in B Lymphocytes[J]. Int Arch

Allergy Immunol, 2012, 157(4):406-416.

- [5] Du JW, Xu KY, Fang LY, et al. Interleukin-17, produced by lymphocytes, promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of breast cancer[J]. Mol Med Rep, 2012, 6(5):1099-1102.
- [6] Pan B, Shen J, Cao J, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis by stimulating VEGF production of cancer cells via the STAT3/GIV signaling pathway in non-small-cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2015(15):1605.
- [7] Xie Y, Sheng W, Xiang J, et al. Interleukin-17F suppresses hepatocarcinoma cell growth via inhibition of tumor angiogenesis[J]. Cancer Invest, 2010, 28(6):598-607.
- [8] Tong Z, Yang XO, Yan H, et al. A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis[J]. PLoS One, 2012, 7(4):e34959.

收稿日期:2016-02-19

修回日期:2016-10-19