

肿瘤及血液病患者血清 sTRAIL 表达及与 IL-6 和 Hepsidin 水平的相关性研究

王秋云, 严 敏, 程 珍, 潘湘涛 (苏州大学附属太仓医院, 江苏苏州 215400)

摘要:目的 研究肿瘤及血液病患者血清可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (sTRAIL) 表达, 以及与白介素-6 (IL-6) 和铁调素 (Hepc) 表达的相关性及临床意义。方法 2018年8月~2019年6月住院患者34例 (18例肿瘤和16例血液病) 及17例健康志愿者分别应用酶联免疫吸附法检测血清 sTRAIL 和 Hepc, 应用电化学发光法检测血清 IL-6 和 SF, 并分析其表达特点和相关关系。结果 ①肿瘤组和血液病组的 sTRAIL 水平分别为 357.97 ± 101.9 pg/ml 和 297.44 ± 78.7 pg/ml, 均明显高于对照组的 150.74 ± 43.1 pg/ml ($F=31.53$, $P<0.01$); Hepc 分别为 61.16 ± 19.6 μ g/L 和 67.54 ± 19.5 μ g/L, 均明显高于对照组的 34.78 ± 11.9 μ g/L ($F=16.74$, $P<0.01$); IL-6 分别为 4.60 ± 3.14 mg/ml 和 12.49 ± 11.69 mg/ml, 均明显高于对照组的 1.66 ± 0.28 mg/ml ($F=5.69$, $P<0.01$)。②肿瘤组和血液病组的 Hb 分别为 112.72 ± 20.4 g/L 和 76.31 ± 27.4 g/L, 均明显低于对照组的 138.00 ± 10.5 g/L ($F=37.71$, $P<0.01$); 而 SF 分别为 530.5 ± 381.91 ng/ml 和 807.44 ± 543.1 ng/ml, 均明显高于对照组的 104.06 ± 112.2 ng/ml ($F=14.10$, $P<0.01$)。③51例研究对象的 Hb 与 SF, Hepc 及 sTRAIL 水平均呈负相关 ($r=-0.487$, -0.379 和 -0.308 , 均 $P<0.05$)。④SF 与 Hepc 和 sTRAIL 呈正相关 ($r=0.350$, 0.544 , 均 $P<0.01$), sTRAIL 与 Hepc 呈正相关 ($r=0.321$, $P<0.05$)。结论 肿瘤及血液病患者血清 sTRAIL 高表达, sTRAIL 与 Hepc 和 IL-6 均呈正相关。sTRAIL 对肿瘤和血液病患者的 Hb 水平有负调控作用。

关键词: 肿瘤; 血液病; 可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; 白介素-6; 铁调素

中图分类号: R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 01-058-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.015

Study of the Expression of the Serum sTRAIL, and Its Correlation with Levels of Serum IL-6 and Hepsidin in the Patients with the Tumor and Hematological Diseases

WANG Qiu-yun, YAN Min, CHENG Zhen, PAN Xiang-tao

(Taicang Hospital Affiliated to Suzhou University, Jiangsu Suzhou 215400, China)

Abstract: Objective To research the expression characteristic of the serum sTRAIL and its correlation with the expression of serum IL-6 and hepcidin in patients with tumor and hematological diseases. **Methods** 18 tumor patients, 16 hematological diseases patients and 17 healthy volunteers were recruited, and were measured the level of Hb, SF, IL-6, hepcidin and sTRAIL of them by ELISA, and then analysed the expression characteristic, correlation and clinical significance. **Results** ① The serum levels of sTRAIL in tumor and hematological diseases group were 357.97 ± 101.9 pg/ml and 297.44 ± 78.7 pg/ml respectively, which were higher than 150.74 ± 43.1 pg/ml in control group ($F=31.53$, $P<0.01$). Hepcidin were 61.16 ± 19.6 μ g/L and 67.54 ± 19.5 μ g/L respectively, which were higher than 34.78 ± 11.9 μ g/L in control group ($F=16.74$, $P<0.01$). IL-6 were 4.60 ± 3.14 mg/ml and 12.49 ± 11.69 mg/ml respectively, which were higher than 1.66 ± 0.28 mg/ml in control group ($F=5.69$, $P<0.01$). ② The Hb levels in tumor and hematological diseases group were 112.72 ± 20.4 g/L and 76.31 ± 27.4 g/L respectively, which were significantly lower than 138.00 ± 10.5 g/L of the control group ($F=37.71$, $P<0.01$). The levels of serum SF in tumor and hematological diseases group were 530.5 ± 381.91 ng/ml and 807.44 ± 543.1 ng/ml, which were higher than 104.06 ± 112.2 ng/ml of the control group ($F=14.10$, $P<0.01$). ③ For 51 participants, Hb levels were a negative correlation with SF, Hepcidin and sTRAIL (respectively $r=-0.487$, -0.379 and -0.308 , all $P<0.05$). ④ SF were positive related to Hepcidin and sTRAIL ($r=0.350$ and 0.544 respectively, all $P<0.01$), and hepcidin was positive correlated to sTRAIL ($r=0.311$, $P<0.05$). **Conclusion** sTRAIL were significantly increased in tumor and hematological patients, sTRAIL was positive related to hepcidin and IL-6. sTRAIL had certain relevance with Hepcidin and anemia pathogenesis.

作者简介: 王秋云 (1994-), 女, 苏州大学 2018 级血液学专业在读硕士研究生, 主要从事血液病的基础与临床研究。

通讯作者: 潘湘涛, 男, 医学博士, 主任医师, E-mail: panxiangtao@cscs.ac.cn.

Keywords: tumor; hematological diseases; sTRAIL; IL-6; hepcidin

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 是肿瘤坏死因子家族成员,能快速诱导不同种类的转化细胞、肿瘤细胞和病毒感染细胞凋亡。TRAIL有膜结合型和可溶性 (sTRAIL) 两种形式,大量研究表明 sTRAIL 在各种感染、自身免疫性疾病中可以发生明显变化,提示其与自身免疫等相关疾病的发生发展有关。肿瘤相关性贫血是一种特殊的慢性病贫血,其发病机制主要与肿瘤患者的慢性炎症状态导致细胞因子过度表达有关^[1]。现有的研究表明白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是肿瘤患者重要的炎症因子之一,可引起铁调素 (hepcidin, Hpc) 的高表达,继而导致机体对铁的失利用和贫血^[2]。目前 Hpc 与肿瘤相关性贫血之间的关系已基本明确,而对 sTRAIL 在肿瘤和血液疾病中的表达情况及特点的研究目前还不多见。因此本研究检测了 51 例患者的血清 sTRAIL, Hpc, IL-6, 血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 及血红蛋白 (Hb) 水平,以探讨 sTRAIL, IL-6 和 Hpc 在肿瘤及血液病中的表达特点及临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究共纳入 2018 年 8 月 ~ 2019 年 6 月期间我院铁代谢异常的肿瘤及血液病 34 例及 17 例健康志愿者 (对照组) 作为研究对象,其中男性 17 例,女性 34 例,年龄 21.0 ~ 85.0 岁 (平均年龄 52.5 岁)。34 例患者均为住院病例,其中实体肿瘤患者 18 例 (包括卵巢癌 4 例、肠癌 4 例、肺癌 3 例、乳腺癌 3 例、胃癌 2 例、宫颈癌和汗腺癌各 1 例); 血液系统疾病 16 例,其中再生障碍性贫血 (AA) 6 例,骨髓异常增生综合征 (MDS)

3 例,自身免疫性溶血性贫血、急性髓系白血病和巨幼细胞性贫血各 2 例, G6PD 缺乏症 1 例。对照组 17 例进行全面检查排除各种疾病,特别是影响铁代谢的疾病。

1.2 仪器与试剂 sTRAIL 和 Hpc 试剂由苏州跃亚生物技术有限公司提供,检测仪器为芬兰 labsystems Multiskan MS (型号 352 型)。SF 和 IL-6 检测试剂由罗氏公司提供,仪器为罗氏公司 COBAS601 电化学发光仪。Hb 测定应用 Coulter-Beckman 五分类血细胞检测仪。

1.3 方法 sTRAIL 和 Hpc 检测应用 ELISA 方法。SF 和 IL-6 检测应用电化学发光法测定。Hb 应用常规方法检测。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件,分别采用单因素方差分析 (F 检验) 比较多组之间均值差异,多个均数之间的两两比较采用 q 检验,数据之间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象血清 sTRAIL, IL-6, Hpc 和 SF 测定结果 见表 1。三组研究对象的 Hb 均值为 $109.7 \pm 21.56 \text{ g/L}$ (95%CI 为 $100.68 \sim 118.77 \text{ g/L}$), sTRAIL 均值为 $269.91 \pm 89.74 \text{ pg/ml}$ (95%CI 为 $236.81 \sim 303.00 \text{ pg/ml}$), Hpc 均值为 $54.37 \pm 6.19 \mu\text{g/L}$ (95%CI 为 $48.12 \sim 60.62 \mu\text{g/L}$), IL-6 均值为 $6.10 \pm 1.32 \text{ mg/ml}$ (95%CI 为 $3.18 \sim 9.02 \text{ mg/ml}$) 和 SF 均值为 $475.24 \pm 115.69 \text{ ng/ml}$ (95%CI 为 $341.72 \sim 608.76 \text{ ng/ml}$)。三组之间比较应用方差分析 F 检验,差异均有统计学意义 ($F=5.69 \sim 31.53$, 均 $P < 0.05$)。

表 1 肿瘤、血液和志愿者分组各项指标的测定结果和比较 ($\bar{x} \pm s$)

检测项目	肿瘤组 ($n=18$)	血液病组 ($n=16$)	对照组 ($n=17$)	F 值	P 值	对照组 / 血液病组		对照组 / 肿瘤组		血液病组 / 肿瘤组	
						q	P	q	P	q	P
Hb(g/L)	112.72 ± 20.40	76.31 ± 27.42	138.00 ± 10.54	37.71	0.000	8.05	0.000	4.74	0.000	4.03	0.000
sTRAIL (pg/ml)	357.97 ± 101.88	297.44 ± 78.72	150.74 ± 43.08	31.53	0.000	6.67	0.000	7.76	0.000	2.11	0.043
Hpc ($\mu\text{g/L}$)	61.16 ± 19.64	67.54 ± 19.50	34.78 ± 11.91	1.74	0.000	8.14	0.000	6.21	0.000	2.55	0.616
IL-6(mg/ml)	4.60 ± 3.14	12.49 ± 11.69	1.66 ± 0.28	5.69	0.009	4.62	0.032	3.42	0.039	1.29	0.865
SF (ng/ml)	530.50 ± 381.91	807.44 ± 543.12	104.06 ± 88.28	14.10	0.000	6.90	0.000	5.26	0.000	2.17	0.511

2.2 相关分析结果

2.2.1 Hb 与 SF, Hpc 和 sTRAIL 之间的相关性: 分别对 51 例研究者的 Hb 与 SF, Hpc 和 sTRAIL 之间, SF 与 Hpc 和 sTRAIL 之间, 以及 Hpc 与 sTRAIL 之间进行相关性分析。结果显示, HP 与 SF, Hpc, sTRAIL 呈显著负相关 ($r=-0.487$,

-0.379 , -0.308 , $P=0.000$, 0.000 , 0.028); SF 与 Hpc, sTRAIL 呈正相关 ($r=0.350$, 0.544 , $P=0.012$, 0.000); Hpc 与 sTRAIL 呈正相关 ($r=0.321$, $P=0.022$), 差异均有统计学意义。

2.2.2 IL-6 与 Hb, SF, Hpc 和 sTRAIL 之间的相关性: 对 IL-6 与 Hb, SF, Hpc 和 sTRAIL 之

间进行相关分析,结果显示 IL-6 与 Hb 呈负相关 ($r=-0.341$, $P=0.021$), 与 SF 和 sTRAIL 均呈正相关 ($r=0.342$, 0.311 , $P=0.020$, 0.025), 而与 Hcpc 无相关性 ($r=-0.002$, $P>0.05$)。

3 讨论

贫血是肿瘤患者最常见的并发症,其严重影响患者的生活质量,并且是肿瘤患者的独立不良预后因素^[3]。目前国内外对于肿瘤患者血清 Hcpc 水平与 SF 和 Hb 水平之间关系等方面的研究较多^[4-5],已经证实炎症介导肿瘤相关性贫血患者的 Hcpc 水平偏高,继而造成铁失利用而表现为 SF 水平升高和 Hb 水平下降。炎症指标的升高主要表现为血清 IL-6 水平和 C 反应蛋白 (CRP) 升高。本研究表明肿瘤和血液病组患者的血清 IL-6, Hcpc 与 SF 水平均明显高于对照组,而 Hb 水平则明显低于对照组,差异均有统计学意义;同时 Hb 与 SF, IL-6 和 Hcpc 呈负相关, SF 与 IL-6 和 Hcpc 呈正相关,差异均有统计学意义。上述结果和我们既往的研究相一致^[2-3, 4-6]。但 IL-6 与 Hcpc 之间的相关分析结果无统计学意义,与既往研究不同^[2],可能与本组资料中疾病种类较多而总病例数相对较少有关,特别是 AA 和 MDS 患者本身因为大量的输血等因素而造成铁过载,从而掩盖了 IL-6, SF 与 Hcpc 之间的真实关系。

我们发现血液病和肿瘤患者血清 sTRAIL 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义,并且与 IL-6, SF 和 Hcpc 均呈正相关,而与 Hb 水平呈负相关,提示 sTRAIL 表达与铁代谢有一定关系,可能是通过参与了 IL-6 升高导致 Hcpc 升高,从而使 SF 升高、Hb 下降这一慢性病贫血(包括肿瘤相关性贫血)的发生发展的途径而发挥作用。有文献报道,无论是在正常生理或病理条件下,幼稚有核红细胞均易受 sTRAIL 诱导细胞凋亡的影响^[7];也有学者^[8]在研究 MDS 与 TRAIL 之间的关系时发现, MDS 患者骨髓血中 TRAIL 水平升高会影响红细胞的生成,同时也会加重贫血的程度,而在急性白血病和正常对照组中均无相似结果^[9],本研究结果与上述文献结果基本一致。另外, LIU 等^[10]在研究重型再生障碍性贫血 (SAA) 时发现 NK 和 Treg 细胞的 TRAIL 表达高于正常对照组,但在 CD8⁺ 细胞的表达则低于正常组,他们认为 SAA 患者 NK 和 Treg 细胞受到信号抑制无法发挥正常免疫调控作用,但过度激活的 CD8⁺ 细胞则可以逃逸这一抑制作用,从而激活骨髓造血细胞损伤 TRAIL 信号通路失调、促进 CTL 活化、加快疾病的进展这一通路。韩曦瑶等^[10]通过对 17 例炎症性疾病和 18 例肿瘤患者的研究发现 sTRAIL 和 Hcpc 均高于正常对照

组,并且两者有相关关系。从现有文献报道结果看, sTRAIL 参与了感染性相关疾病、自身免疫性疾病、肿瘤和血液病患者的造血过程,对 Hb 水平有负调控作用^[9-10]。

由于本组中血液病和实体肿瘤的病例数均较少,因此未能对 sTRAIL 和 Hcpc 表达与贫血的程度、肿瘤的临床分期和预后等之间的关系作进一步分组分析,对此有待于今后扩大病例数进一步深入研究。

总之,在肿瘤和血液病患者中,血清 sTRAIL 表达与 IL-6 和 Hcpc 等之间有相关性, sTRAIL 可能参与了体内红系祖细胞增殖分化及对铁的调控机制,并对 Hb 水平有负调控作用。

参考文献:

- [1] 潘湘涛, 陆晔, 程旭, 等. 癌症患者血清 Hcpcidin 及炎症介质细胞因子表达特点及其与贫血的关系 [J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(4): 22-24, 27.
PAN Xiangtao, LU Ye, CHENG Xu, et al. Expression characters of serum hepcidin, inflammatory mediators and cytokines in patients with cancer and the relations between anemia and them [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(4): 22-23, 27.
- [2] 严敏, 程旭, 陆晔, 等. 肿瘤患者 C 反应蛋白水平与 IL-6 及贫血的关系 [J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(34): 76-78.
YAN Min, CHENG Xu, LU Ye, et al. The relationship of expression level of C-Reactive protein with serum IL-6 and anemia in tumor patients [J]. China Continuing Medical Education, 2018, 10(34): 76-78.
- [3] CARO J J, SALAS M, WARD A, et al. Anemia as an Independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review [J]. Cancer, 2001, 91(12): 2214-2221.
- [4] 史玉娟, 陆晔, 王金湖, 等. 肿瘤相关性贫血患者 Neogenin 的表达特点及其与 Hcpcidin, SF 的关联性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(1): 71-72, 76.
SHI Yujuan, LU Ye, WANG Jinhua, et al. Expression and significance of neogenin, hepcidin and SF in the anemia patients with the tumor [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(1): 71-72, 76.
- [5] AKAHOSHI H, TAURA N, ICHIKAWA T, et al. Differences in prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Oncology Reports, 2010, 23(5): 1317-1323.
- [6] ZHEN Cheng, YAN Min, LU Ye, et al. Expression of serum BMP6 and hepcidin in cancer-related anemia [J]. Hematology (Amsterdam, Netherlands), 2020, 25(1): 134-138.
- [7] SECCHIERO F, ZAULI P. Tumor-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand and the regulation of hematopoiesis [J]. Current Opinion in Hematology, 2008, 15(1): 42-48.

(下转第 64 页)