

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.010

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.010

白细胞介素-5在贲门癌组织中的表达及其临床意义

徐玉生, 施祖群, 陈红星, 朱少生

(庐江县人民医院胸外科, 合肥 231500)

[摘要] 目的: 探讨白细胞介素(IL)-5在贲门癌组织中的表达及其临床意义。方法: 收集庐江县人民医院43例手术切除的贲门癌组织和相应癌旁组织标本, 免疫组织化学检测上述标本中IL-5的表达, 分析其与贲门癌患者临床病理特征和预后的关系。结果: 与癌旁组织相比, 贲门癌组织中IL-5的表达显著上调(阳性表达率分别为74.4% vs 37.2%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 贲门癌组织IL-5高表达与贲门癌患者的TNM分期($P = 0.029$)、分化程度($P = 0.011$)和淋巴结转移($P = 0.020$)相关, 而与性别($P = 0.755$)、年龄($P = 0.795$)、肿瘤大小($P = 0.511$)、远处转移($P = 0.781$)、吸烟史($P = 0.133$)和饮酒史($P = 0.545$)无关; Cox风险回归模型结果显示: IL-5、TNM分期、分化程度和淋巴结转移与预后有关。结论: IL-5在贲门癌组织中高表达, 可作为贲门癌预后评估的指标之一。

[关键词] 白细胞介素; 贲门癌; 临床病理特征; 预后

Expression of interleukin-5 in cardiac cancer and its clinical significance

XU Yusheng, SHI Zuqun, CHEN Hongxing, ZHU Shaosheng

(Department of Thoracic Surgery, Lujiang People's Hospital, Hefei 231500, China)

Abstract **Objective:** To investigate the expression and clinical significance of interleukin (IL)-5 in gastric cardia cancer. **Methods:** Forty-three cases of gastric cardia cancer tissue and corresponding paracancerous tissues were collected, and the expression of IL-5 in specimen above were detected by immunohistochemical analysis. The relationship between expression of IL-5 and clinicopathological features and prognosis of patients with gastric cardia cancer was analyzed. **Results:** Compared with adjacent mucous membrane tissues, the expression of IL-5 were significantly increased in tissues of gastric cardia cancer (positive expression rate was 74.4% vs 37.2%, $P < 0.05$). The expression of IL-5 in gastric cardia cancer tissues was related with tumor TNM staging ($P = 0.029$), differentiation degree ($P = 0.011$) and lymph node metastasis ($P = 0.020$), which was not related with gender ($P = 0.755$), age ($P = 0.795$), tumor diameter ($P = 0.133$), distant metastasis ($P = 0.545$), smoking history ($P = 0.133$), and drinking history ($P = 0.545$). Cox proportional hazard regression analysis showed that IL-5, tumor TNM stage, differentiation degree and lymph node were associated with prognosis. **Conclusion:** The expression of IL-5 was up-regulated in gastric cardia cancer tissues and may contribute to predict the prognosis of gastric cardia cancer.

Keywords interleukin; gastric cardia cancer; clinicopathological features; prognosis

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-29

通信作者 (Corresponding author): 施祖群, Email: c12766@163.com

贲门癌又称为食管-胃交界腺癌,是我国较为常见的上消化道恶性肿瘤,其发病率和病死率在各类恶性肿瘤中位居前列^[1]。近年来,随着外科手术的发展,贲门癌的治疗取得了较大进步,但贲门癌患者的总体预后仍不太理想^[2]。贲门癌早期缺乏特异性的临床表现,大多数患者确诊时已是疾病的中晚期,治疗效果差^[3-4]。研究^[5-6]表明:免疫炎症与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和血管生成等过程密切相关,在恶性肿瘤致病过程中发挥重要的作用。

白细胞介素(interleukin, IL)-5是炎症相关因子,参与调控炎症反应、免疫稳态、基因的表达遗传等过程^[7-8]。最近有报道^[9-10]提示IL-5参与多种肿瘤的致病过程,包括结肠癌、肺癌和膀胱癌等。IL-5在肺癌患者中高表达,其在肺癌组织中的表达高于癌旁组织^[10]。此外,IL-5可作为抗肺癌治疗的靶点和监测肺癌复发的重要标志物^[11]。然而,关于IL-5在贲门癌发病过程中的研究甚少。因此,本研究采用免疫组织化学法检测IL-5在贲门癌组织和相应癌旁组织中的表达,明确其与贲门癌患者临床病理特征和预后的关系,为贲门癌的诊断和精准治疗提供新的靶点。

1 材料与方法

1.1 临床标本收集

收集庐江县人民医院2011年3月至2013年6月手术切除的43例贲门癌组织及相应癌旁组织标本,所有患者均经病理学检查确诊为贲门癌,且术前未接受放化疗。其中男29例,女14例,年龄为35~76岁;≥60岁者22例,<60岁者21例;≥2 cm者16例,<2 cm者27例;TNM I/II期23例,III/IV期20例;低分化29例,中高分化14例;淋巴结转移28例,远处转移10例,吸烟史31例,饮酒史24例。收集患者临床资料及随访数据,所有研究对象签署知情同意书,并且获得庐江县人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

收集标本后,中性甲醛溶液固定、石蜡包埋和切片,将切片置于烤箱中68℃烤片20 min。将融蜡后的玻片依次置于二甲苯-100%乙醇-95%乙醇-85%乙醇-75%乙醇-50%乙醇-超纯水中水化,随后将水化好的玻片放入pH 6.0的枸橼酸修复液中,微波炉中火煮沸,进行抗原修复。修复完成

后,磷酸缓冲盐溶液清洗3次,滴加8%山羊血清封闭10 min。封闭后滴加一抗,4℃孵育过夜,磷酸缓冲盐溶液清洗3次后滴加相应的二抗,室温孵育40 min,清洗3次后依次经二氨基联苯胺显色和苏木精复染,常规脱水后封片,光学显微镜下观察。

1.3 结果判定

每张切片随机选取10个高倍镜视野,由两名经验丰富的病理科医师采用双盲法观察。结果判定:1)阳性细胞百分比。阳性细胞百分比≤5%为0分;6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。2)染色强度。无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。以阳性细胞百分比×染色强度为最终结果,其中,<3分为阴性,≥3分为阳性表达。

1.4 统计学处理

应用SPSS 18.0软件进行统计学处理。计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以率或百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。Cox回归模型分析IL-5与贲门癌患者预后的关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-5在贲门癌及癌旁组织中的表达

免疫组织化学结果显示:IL-5在细胞核和细胞质中均有表达,且贲门癌组织和癌旁组织中的阳性表达率分别74.4%(32/43)和37.2%(16/43),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 IL-5表达与贲门癌患者临床病理学指标的关系

IL-5阳性表达与贲门癌患者的TNM分期($P=0.029$)、分化程度($P=0.011$)和淋巴结转移($P=0.020$)相关,而与性别($P=0.755$)、年龄($P=0.795$)、肿瘤大小($P=0.511$)、远处转移($P=0.781$)、吸烟史($P=0.133$)和饮酒史($P=0.545$)无关(表1)。

2.3 IL-5表达与贲门癌患者预后的关系

单因素分析结果表明:IL-5阳性表达、TNM分期、分化程度和淋巴结转与贲门癌患者的预后相关有关。Cox多因素分析结果表明,IL-5阳性表达、TNM分期、分化程度和淋巴结转均与预后有关(表2)。

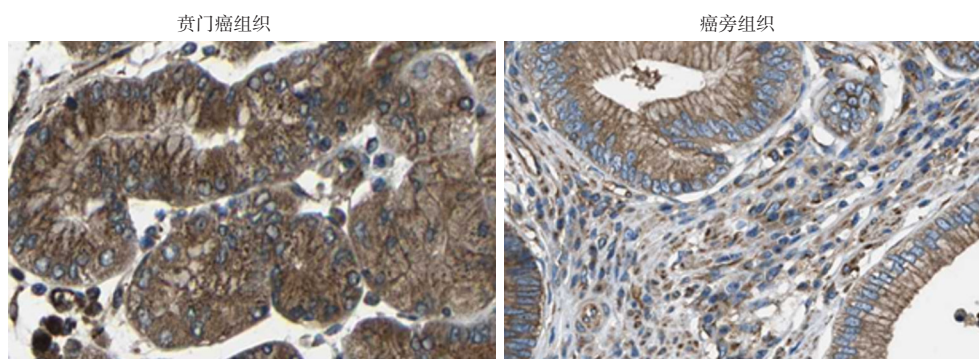
图1 IL-5在贲门癌和癌旁组织的表达($\times 20$)Figure 1 Expression of IL-5 in cardiac cancer and adjacent tissues ($\times 20$)

表1 IL-5表达与贲门癌患者临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between IL-5 expression and clinicopathological features in patients with cardiac cancer

临床病理特征	n	IL-5/[例(%)]		P
		阴性表达	阳性表达	
性别				0.755
男	29	7 (24.1)	22 (75.9)	
女	14	4 (28.6)	10 (71.4)	
年龄 / 岁				0.795
≥ 60	22	6 (27.3)	16 (72.7)	
<60	21	5 (23.8)	16 (76.2)	
肿瘤大小 / cm				0.511
≥ 2	16	5 (31.3)	11 (68.7)	
<2	27	6 (22.2)	21 (77.8)	
TNM 分期				0.029
I/II	23	9 (39.1)	14 (60.9)	
III/IV	20	2 (10.0)	18 (90.0)	
分化程度				0.011
低	29	4 (13.8)	25 (86.2)	
中高	14	7 (50.0)	7 (50.0)	
淋巴结转移				0.020
否	15	7 (46.7)	8 (53.3)	
是	28	4 (14.3)	24 (85.7)	
远处转移				0.781
否	33	8 (24.2)	25 (75.8)	
是	10	3 (30.0)	7 (70.0)	
吸烟史				0.133
否	12	5 (41.7)	7 (58.3)	
是	31	6 (19.4)	25 (80.6)	
饮酒史				0.545
否	19	4 (21.1)	15 (78.9)	
是	24	7 (29.2)	17 (70.8)	

表2 贲门癌单因素和多因素生存分析结果

Table 2 Univariate and multivariate survival analysis of cardiac cancer

参数	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
IL-5(阴性 vs 阳性)	2.285 (0.884~8.134)	0.009	1.941 (0.732~5.009)	0.012
性别(男 vs 女)	0.903 (0.416~1.762)	0.736		
年龄(≥ 60 岁 vs < 60 岁)	0.609 (0.449~1.291)	0.593		
大小(≥ 5 cm vs < 5 cm)	0.542 (0.392~0.993)	0.823		
TNM (I~II vs III~IV)	1.299 (0.526~2.468)	0.030	1.075 (0.423~1.766)	0.042
分化(低 vs 中高)	0.749 (0.580~1.416)	0.011	0.412 (0.221~0.943)	0.029
淋巴转移(是 vs 否)	0.583 (0.437~0.728)	0.025	0.322 (0.203~0.528)	0.038
远处转移(是 vs 否)	0.891 (0.419~1.462)	0.519		
吸烟史(是 vs 否)	0.417 (0.254~0.980)	0.721		
饮酒史(是 vs 否)	0.924 (0.454~2.302)	0.369		

3 讨论

贲门癌是指食管-胃交界线下约2 cm内的腺癌, 其发病机制相对复杂, 往往是多种致病因素共同作用的结果。其中, 炎症反应是肿瘤微环境的重要组成部分, 在恶性肿瘤发生、发展过程中起重要的作用。肿瘤细胞通过分泌大量促炎因子, 调控炎性细胞向肿瘤组织聚集, 形成利于其生长的炎性微环境^[12-13]。相关研究^[13]表明: 除肿瘤细胞外, 肿瘤组织还存在着大量的炎性细胞, 包括淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤相关中性粒细胞等。炎性微环境与肿瘤细胞相关作用, 通过激活致癌基因、加快肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭、促进肿瘤血管生成, 进而加速肿瘤的恶化和发展。

人IL-5编码基因位于5号染色体长臂31, 包含4个外显子和3个内含子, 编码蛋白分子量为50~60 kD^[14]。IL-5是一种具有多种细胞学功能的炎症因子, 可由多种细胞分泌, 包括T淋巴细胞、B淋巴细胞、单核巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和NK细胞等, 此外, 一些肿瘤细胞也可分泌少量的IL-5^[15-16]。IL-5受体(IL-5R)由分子量为60 kD的 α 亚基和130 kD的 β 亚基组成, 其中IL-5通过与IL-5R上的 α 亚基结合, 参与调控炎症反应^[14-15]。研究^[9]表明: IL-5在膀胱癌组织中高表达, 且IL-5可通过激活基质金属蛋白酶-9和核因子- κ B, 促进膀胱癌细胞的迁移和增殖。本研究通过免疫组织化学法检测IL-5的表达, 结果表明IL-5在细胞

核和细胞质中均有表达, 且在贲门癌组织中的表达较癌旁组织明显升高(阳性表达率分别为74.4% vs 37.2%), 提示IL-5可能参与贲门癌的发生发展过程。

研究^[17]表明: IL-5在食管鳞状细胞癌中高表达, 且与肿瘤的分期、淋巴结转移和浸润有关。此外, 过表达IL-5可通过调控炎症反应, 促进肿瘤细胞的迁移, 继而加快肿瘤进展。与之类似, 本研究结果表明: IL-5阳性表达与贲门癌患者的TNM分期($P=0.029$)、分化程度($P=0.011$)和淋巴结转移($P=0.020$)相关, 而与性别($P=0.755$)、年龄($P=0.795$)、肿瘤大小($P=0.511$)、远处转移($P=0.781$)、吸烟史($P=0.133$)和饮酒史($P=0.545$)无关。进一步的Cox风险回归模型结果提示IL-5阳性表达、TNM分期、分化程度和淋巴结转移与贲门癌患者的预后相关, 可作为贲门癌患者预后的独立危险因素。上述结果表明: IL-5可能在贲门癌致病过程中发挥促癌效应, 其机制可能与促炎反应和炎性微环境的形成有关。

综上所述, IL-5在贲门癌组织中高表达, 且与贲门癌的TNM分期、分化程度和淋巴结转移密切相关。IL-5高表达水平与贲门癌患者的不良预后相关, 可作为判断贲门癌患者预后的独立指标。本研究为IL-5应用于贲门癌患者的临床诊断及治疗提供了新的思路。然而, 本研究仍有不足之处: 一是样本量较少, 可能存在一定的偏倚, 后续研究需加大样本量; 二是随访时间较短, 需进一步延长随访时间。

参考文献

- Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22.
- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- Chen J, Zhu J, Wang G, et al. Qidong: a crucible for studies on liver cancer etiology and prevention [J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1): 24-37.
- 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 1-11.
SUN Kexin, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015 [J]. *China Cancer*, 2019, 28(1): 1-11.
- 赵薇, 冯振卿. 炎症在介导胃癌肿瘤微环境中的调节作用 [J]. *江苏医药*, 2017, 43(9): 647-651.
ZHAO Wei, FENG Zhenqin. The role of inflammation in the microenvironment of gastric cancer [J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2017, 43(9): 647-651.
- 崔慧, 惠起源. 炎症细胞在胃癌发展进程中所扮演的角色 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(12): 1327-1330.
CUI Hui, HUI Qiyuan. Roles of inflammatory cells in progression of gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017, 26(12): 1327-1330.
- Kubota K, Takeno S, Taruya T, et al. IL-5 and IL-6 are increased in the frontal recess of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 46(1): 36.
- Fairfax KA, Bolden JE, Robinson AJ, et al. Transcriptional profiling of eosinophil subsets in interleukin-5 transgenic mice [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(1): 195-204.
- Lee SJ, Lee EJ, Kim SK, et al. Identification of pro-inflammatory cytokines associated with muscle invasive bladder cancer; the roles of IL-5, IL-20, and IL-28A [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e40267.
- 韩翔, 张培, 王娟, 等. 肺癌组织中嗜酸细胞浸润及白细胞介素5表达的意义 [J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(14): 956-960.
HAN Xiang, ZHANG Pei, WANG Juan, et al. Eosinophilic infiltration of lung cancer tissue and its correlation with the expression of interleukin-5 [J]. *National Medical Journal of China*, 2011, 91(14): 956-960.
- Ikutani M, Yanagibashi T, Ogasawara M, et al. Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity [J]. *J Immunol*, 2012, 188(2): 703-713.
- 谭强, 李洁, 陈旭, 等. 慢性炎症与胃癌相关性的研究进展 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2017, 38(2): 143-145.
TAN Qiang, LI Jie, CHEN Xu, et al. Research progress on the relationship between chronic inflammation and gastric cancer [J]. *Journal of Mudanjiang Medical University*, 2017, 38(2): 143-145.
- Robey RB, Weisz J, Kummerle NB, et al. Metabolic reprogramming and dysregulated metabolism: cause, consequence and/or enabler of environmental carcinogenesis? [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(Suppl 1): S203-S231.
- Yanagibashi T, Satoh M, Nagai Y, et al. Allergic diseases: from bench to clinic - Contribution of the discovery of interleukin-5 [J]. *Cytokine*, 2017, 98: 59-70.
- Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2011, 87(8): 463-485.
- Shrimanker R, Pavord ID. Interleukin-5 inhibitors for severe asthma: rationale and future outlook [J]. *BioDrugs*, 2017, 31(2): 93-103.
- Liu P, Gao Y, Huan J, et al. Upregulation of PAX2 promotes the metastasis of esophageal cancer through interleukin-5 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(2): 740-754.

本文引用: 徐玉生, 施祖群, 陈红星, 朱少生. 白细胞介素-5在贲门癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(7): 1692-1696. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.010

Cite this article as: XU Yusheng, SHI Zuqun, CHEN Hongxing, ZHU Shaosheng. Expression of interleukin-5 in cardiac cancer and its clinical significance [J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(7): 1692-1696. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.010