

食管癌患者血清白介素 17、微小核糖核酸 424 水平与临床病理参数和预后的关系

丁青青,李玉娟,闫芳,朱慧芳

郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450000

【摘要】 目的 探讨食管癌(EC)患者血清白介素 17(IL-17)、微小核糖核酸 424(miRNA 424)表达情况及与临床病理参数和预后的关系。**方法** 我院收治的 223 例 EC 患者,收集一般临床资料及病理资料,入院后采集空腹静脉血,检测血清 IL-17、miRNA 424 水平,比较不同病理特征下 EC 患者血清 IL-17、miRNA 424 水平,分析血清 miRNA 424 水平与 EC 临床病理参数的关系;术后随访 3 年,根据患者生存状况分为生存组($n=152$)和死亡组($n=71$),比较两组血清 IL-17、miRNA 424 水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-17、miRNA 424 水平对 EC 患者预后的预测价值。**结果** 不同年龄、肿瘤直径、TNM 分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移患者血清 IL-17、miRNA 424 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);血清 IL-17、miRNA 424 表达水平与 EC TNM 分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移呈正相关($P<0.05$);生存组 IL-17、miRNA 424 水平低于死亡组($P<0.05$);IL-17、miRNA 424 单独及联合预测 EC 患者预后的敏感度分别为 77.46%、74.65%、88.73%,特异度分别为 65.13%、62.50%、61.84%,AUC 分比为 0.755、0.734、0.835,联合诊断价值更高。**结论** EC 患者 IL-17、miRNA 424 与疾病临床分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移均具有显著相关性,且二者对患者预后具有较高的诊断价值。

【关键词】 食管癌;白介素 17;微小核糖核酸 424;病理参数;预后

【中图分类号】 R735.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2024)05-0126-05

The relationship between the levels of serum interleukin-17 and miRNA 424 and the clinicopathological parameters and prognosis in patients with esophageal cancer DING Qing-qing, LI Yu-juan, YAN Fang, ZHU Hui-fang *The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China*

【Abstract】 Objective To explore the expressions of serum interleukin-17 (IL-17) and micro ribonucleic acid 424 (miRNA 424) in patients with esophageal cancer (EC) and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods** Two hundred and twenty-four patients with EC in our hospital were selected. The general clinical data and pathological data of the patients were collected. The fasting venous blood of patients was collected after admission, and the levels of serum IL-17 and miRNA 424 were detected. The levels of serum IL-17 and miRNA 424 in EC patients with different pathological characteristics were compared. The relationship between serum miRNA 424 levels and EC clinicopathological parameters was analyzed. The patients were followed up for 3 years after surgery. According to the survival status of patients, they were classified into a survival group ($n=152$) and a death group ($n=71$). The levels of serum IL-17 and miRNA 424 were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to analyze the predictive value of serum IL-17 and miRNA 424 levels for prognosis of EC patients. **Results** There were significant differences in the expressions of serum IL-17 and miRNA 424 in different ages, tumor diameter, TNM staging, differentiation degree, depth of invasion and lymph node metastasis ($P<0.05$). The expression levels of serum IL-17 and miRNA 424 were significantly positively correlated with TNM staging, differentiation degree, depth of invasion and lymph node metastasis of EC ($P<$

- 原体肺炎的临床疗效及其对炎性因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(21):2523-2526.
- [11] Rudan I. The COVID-19 pandemic: SARS-CoV-2, childhood hepatitis and monkeypox raise five new questions for the global health research community[J]. J Glob Health,2022,22:01002.
- [12] 郑月波. 阿奇霉素与肺热咳嗽口服联合用药对儿童 MPP 恢复效果及免疫球蛋白、GM-CSF、sIL-2R 水平的作用研究[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(S01):192-193.
- [13] Krishna A, Mpody C, Tobias JD, et al. Association of childhood asthma with postoperative pneumonia[J]. Paediatr Anaesth,2020,30(11):1254-1260.
- [14] 王军. 阿奇霉素联合布地奈德治疗儿童肺炎支原体肺炎临床研究[J]. 中国药物与临床,2020,20(13):2180-2182.
- [15] 于菲菲,罗征秀. 万古霉素在儿童社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的个体化抗感染治疗策略[J]. 中国实用儿科杂志,2022,37(2):99-103.
- [16] Hossain MZ, Tong S, Bambrick H, et al. Weather factors, PCV intervention and childhood pneumonia in rural Bangladesh[J]. Int J Biometeorol,2020,64(4):561-569.
- [17] Golshaie A. The first global forum on childhood pneumonia[J]. Lancet Respir Med,2020,8(3):237.
- [18] Pandey A, Galvani AP. The burden of childhood pneumonia in India and prospects for control[J]. Lancet Child Adolesc Health,2020,4(9):643-645.
- [19] 晁燕燕,崔瑞玲,李梦祥. 儿童医疗辅导模式在学龄期重症支原体肺炎患儿护理中的应用成效分析[J]. 保健医学研究与实践,2023,20(3):131-135.
- [20] Chowdhury KIA, Jabeen I, Rahman M, et al. Barriers to seeking timely treatment for severe childhood pneumonia in rural Bangladesh[J]. Arch Dis Child,2022,107(5):436-440.
- (收稿日期:2023-10-20;修回日期:2024-03-20)
- (本文编辑:彭羽)

0.05)。The levels of IL-17 and miRNA 424 in the survival group were significantly lower than those in death group ($P<0.05$)。The sensitivities of IL-17 and miRNA 424 alone and in combination in the prediction of prognosis of EC patients were 77.46%, 74.65% and 88.73%, and the specificities were 65.13%, 62.50% and 61.84%, and the AUCs were 0.755, 0.734 and 0.835, respectively。The combined diagnostic value was higher。**Conclusions** Serum IL-17 and miRNA 424 in EC patients are significantly correlated with clinical staging, differentiation degree, depth of invasion and lymph node metastasis。Both indicators have high diagnostic value on the prognosis of the patients。

【Key words】 Esophageal cancer; Interleukin 17; Microribonucleic acid 424; Pathological parameters; Prognosis

食管癌(esophagus cancer, EC)为消化道恶性肿瘤,发病机制复杂,一般认为主要由遗传、饮食习惯、精神刺激、免疫等因素诱发,发病群体以中老年为主,其中60岁以上人群患病风险升高^[1]。近年,我国EC发病呈上升趋势,尽管临床手术治疗能有效控制病情,但该病复发风险较高,术后仍会发生复发或转移,其5年生存率不足20%,因而,探讨EC发病机制,寻求有价值的生物效应分子对尽早判断疾病发展、预后预测具有重要临床意义^[2]。研究发现,炎症反应是EC发病的重要因素,且伴随多种趋化因子共同参与,其中黏膜炎症是肿瘤细胞浸润的主要条件^[3]。白介素17(interleukin-17, IL-17)是由T细胞活化而产生的炎症细胞因子,参与多种机体炎症的发展^[4]。近年研究发现,IL-7是肿瘤微环境中的重要组成部分,对肿瘤免疫逃逸其促进作用^[5]。微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)是一类小分子非编码RNA,参与调节细胞增殖、分化、凋亡等多种生理过程^[6]。研究显示miRNA表达失调与肿瘤增殖、侵袭相关。miRNA424为新发现的与肿瘤相关的miRNA分子,可通过靶向调控肿瘤细胞增殖、迁移,促进肿瘤病情发展,但其在食管癌发展中的作用较少报道^[7]。本研究探究血清IL-17、miRNA 424水平与EC病理参数的关系及二者对EC患者预后的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018年3月至2020年7月我院收治的223例EC患者。纳入标准:①符合EC临床诊断标准^[8],经临床病理检查证实;②年龄>18岁;③首次确诊,且均经手术治疗,预计生存周期>6个月;④临床资料完整。排除标准:①合并胃癌、肠癌等其他消化道疾病者;②严重器质性功能障碍者;③入组前接受过手术、放化疗治疗者;④合并其他恶性肿瘤者;⑤合并免疫、凝血功能异常者。男126例,女97例,年龄43~76岁[(59.46±8.33)岁]。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 ①临床资料收集:患者入院后采用问卷

调查法收集其年龄、性别等一般资料及肿瘤直径、病变部位、肿瘤类型、TNM分型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移等临床病理参数。②血清IL-17测定:入院后,抽取患者空腹静脉血,4℃下静置20 min,3000 rpm/min离心10 min分离血清,离心半径10 cm,采用酶联免疫吸附测定法检测血清IL-17水平。③miRNA 424相对表达量测定:采用总RNA提取试剂盒(Invitrogen)提取血清中总RNA,利用反转录试剂盒将总RNA反转录cDNA,并采用实时荧光定量qPCR进行引物扩增。设计上游引物:5'-GGCTAGTCAGCAGCAATTCATGT-3'和下游引物5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。反应条件:逆转录,50℃,30min;预变性,95℃1min;变性,95℃,15s;退火,60℃,30s,循环40次。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miRNA 424相对表达量。④预后随访:患者治疗后采用电话或门诊方式进行随访,随访时间为3年,截止时间为2023年9月,询问患者病情,统计患者复发、转移、生存情况,本研究223例患者中71例死亡,152例生存。

1.3 观察指标 ①分析血清IL-17水平与EC临床病理参数的关系;②分析血清miRNA 424水平与EC临床病理参数的关系;③分析血清IL-7、miRNA 424表达水平与EC临床参数的相关性;④比较不同预后患者的血清IL-7、miRNA 424水平。⑤分析IL-7、miRNA 424对EC患者预后的预测价值。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件处理数据。计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用Spearman相关系数分析;采用绘制受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析IL-7、miRNA 424对EC患者预后的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床病理参数EC患者血清IL-17水平比较 不同年龄、肿瘤直径、TNM分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移患者血清IL-17水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);其他方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表 1 不同临床病理参数 EC 患者血清 IL-17 水平比较

项目		例数	IL-17 (pg/ml)	统计量	P
性别	男	126	76.65±17.86	$t=0.688$	0.492
	女	97	74.97±18.34		
年龄	≤60 岁	89	72.59±16.46	$t=2.566$	0.011
	>60 岁	134	78.13±15.33		
肿瘤直径	≤5 cm	132	72.81±16.19	$t=3.554$	0.001
	>5 cm	91	80.43±15.05		
病变部位	颈段	49	75.39±17.76	$F=1.480$	0.230
	胸中段	106	77.81±16.54		
	腹段	68	73.36±16.58		
肿瘤类型	鳞癌	176	76.62±17.21	$t=1.195$	0.233
	腺癌	47	73.30±15.78		
TNM 分期	I ~ II 期	116	71.11±16.42	$t=4.644$	<0.001
	III ~ IV 期	107	81.14±15.77		
分化程度	低分化	95	79.86±16.67	$t=3.162$	0.002
	中、高分化	128	73.00±16.35		
浸润深度	T1、T2	133	71.89±16.76	$t=4.492$	<0.001
	T3、T4	90	81.87±15.53		
淋巴结转移	是	74	82.35±15.19	$t=4.141$	<0.001
	否	149	72.73±16.87		

2.2 不同临床病理参数 EC 患者血清 miRNA 424 水平比较

不同年龄、肿瘤直径、TNM 分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移患者血清 miRNA 424 水

平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其他方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理参数 EC 患者血清 miRNA 424 水平比较

项目		例数	miRNA 424	统计量	P
性别	男	126	2.76±0.61	$t=0.229$	0.819
	女	97	2.65±0.69		
年龄	≤60 岁	89	2.56±0.73	$t=2.677$	0.008
	>60 岁	134	2.81±0.65		
肿瘤直径	≤5 cm	132	2.63±0.63	$t=2.242$	0.026
	>5 cm	91	2.82±0.61		
病变部位	颈段	49	2.61±0.66	$F=1.023$	0.361
	胸中段	106	2.72±0.62		
	腹段	68	2.77±0.53		
肿瘤类型	鳞癌	176	2.73±0.61	$t=0.779$	0.437
	腺癌	47	2.65±0.68		
TNM 分期	I ~ II 期	116	2.52±0.61	$t=5.048$	<0.001
	III ~ IV 期	107	2.92±0.57		
分化程度	低分化	95	2.84±0.55	$t=3.024$	0.003
	中、高分化	128	2.61±0.57		
浸润深度	T1、T2	133	2.62±0.58	$t=3.007$	0.003
	T3、T4	90	2.85±0.53		
淋巴结转移	是	74	2.94±0.52	$t=4.109$	<0.001
	否	149	2.60±0.61		

2.3 血清 IL-7、miRNA 424 水平与 EC 临床病理参数的相关性分析

Spearman 相关系数分析显示,血清 IL-7、miRNA 424 表达水平与 EC TNM 分期、分

化程度、浸润深度、淋巴结转移呈显著正相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 IL-7、miRNA 424 水平与 EC 临床病理参数的相关性

参数		TNM 分期	分化程度	浸润深度	淋巴结转移
IL-7	r	0.742	0.6117	0.653	0.672
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
miRNA 424	r	0.721	0.588	0.641	0.652
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 不同预后患者血清 IL-7、miRNA 424 水平比较

生存组 IL-7、miRNA 424 水平显著低于死亡组($P < 0.05$)。见表 4。

0.835,联合诊断价值更高。见表 5、图 1。

表 4 不同预后患者血清 IL-7、miRNA 424 水平比较

组别	例数	IL-7 (pg/ml)	miRNA 424
生存组	152	71.01±16.57	2.54±0.61
死亡组	71	86.43±17.21	3.08±0.65
t		6.395	6.030
P		<0.001	<0.001

2.5 IL-7、miRNA 424 对 EC 患者预后的预测价值分析

ROC 曲线分析显示,IL-7、miRNA 424 单独及联合预测 EC 患者预后的敏感度分别为 77.46%、74.65%、88.73%,特异度分别为 65.13%、62.50%、61.84%,AUC 分别为 0.755、0.734、

表 5 IL-7、miRNA 424 对 EC 患者预后的诊断价值分析

指标	AUC	Cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	95% CI
IL-7	0.755	74.655 pg/ml	77.46	65.13	0.426	0.687 ~ 0.823
miRNA 424	0.734	2.705	74.65	62.50	0.372	0.664 ~ 0.804
联合检测	0.835	—	88.73	61.84	0.506	0.755 ~ 0.875

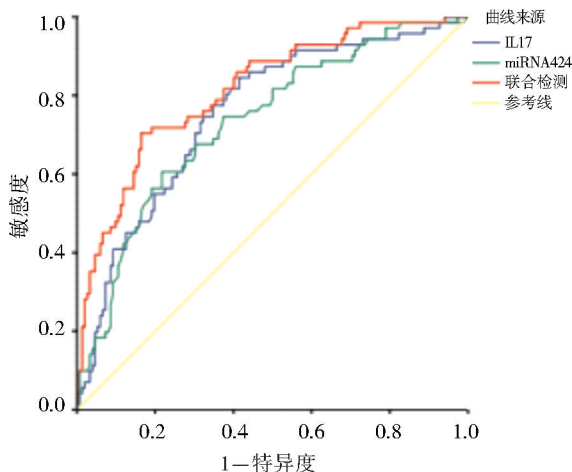


图 1 IL-7、miRNA 424 预测 EC 患者预后的 ROC 曲线图

3 讨论

EC 主要是指食管鳞状上皮或腺上皮的异常增生而引起的恶性病变,其发病是多因素、多基因、多阶段共同作用的结果,我国是 EC 高发区,该病发病隐匿,早期无明显症状,多数患者出现吞咽障碍才发现,临床确诊多为中晚期^[9,10]。目前,临床仍以手术治疗为主,放、化疗为辅综合疗法给予治疗,但疗效仍不乐观,患者生存率较低,探索食道癌病情发展相关性因子对疾病早期诊断,病情管控均具有指导意义^[11]。

IL-17 是由辅助性 T 细胞产生的细胞因子,主要

在免疫调节中发挥作用,可通过介导中性粒细胞参与机体炎症反应^[12]。近年研究发现,IL-17 普遍存在于肿瘤微环境中,可借助慢性炎症相关的免疫抑制环境帮助癌细胞实现免疫逃逸^[13]。Mousa 等^[14]研究显示,膀胱癌患者血液、尿液中 IL-7 水平显著升高,且在浸润癌中的水平显著高于非浸润癌。Vitiello 等^[15]研究显示,IL-17 可通过直接刺激或间接诱导免疫抑制肿瘤环境促进胰腺癌的发生,而以 IL-17 为靶点进行免疫治疗可显著抑制胰腺癌恶化。miRNA 为具有广泛调节作用的小分子单链 RNA,可调节内源性基因表达,且参与多种肿瘤疾病的发生、发展。miRNA 424 为新发现的与恶性肿瘤密切相关的 miRNA 分子^[16],林琳等^[17]研究发现,结肠癌细胞中 miRNA 424 表达显著高于正常结肠上皮组织细胞,下调 miRNA 424 的表达可显著抑制结肠癌细胞增殖。陈莉等^[18]研究发现,miRNA-424-5p 可通过靶向抑制抑癌基因 SIRT4 的表达促进胃癌细胞迁移和侵袭。Yu 等^[19]研究显示,miRNA 424 在调控膀胱癌细胞的顺铂耐药性中起着关键作用,上调 miRNA 424 的表达可减弱顺铂的抗肿瘤效果。以上研究提示,IL-7、miRNA 424 对肿瘤发生、发展具有促进作用。

本研究结果中,IL-7、miRNA 424 表达在 EC 年

龄、肿瘤直径、TNM 分期、肿瘤分化、浸润性及转移性方面存在差异,其中年龄>60 岁、肿瘤直径>5 cm 者 IL-7、miRNA 424 表达水平相对较高,且随着病理分期增加二者水平升高,肿瘤的恶性程度与肿瘤细胞分化程度、浸润范围、是否发生转移有关,本研究还观测到,低分化、浸润深度 T3、T4 级,存在淋巴结转移患者 IL-7、miRNA 424 表达水平亦较高,提示 IL-7、miRNA 424 可能参与 EC 的病情发展,其可能通过改变肿瘤微环境中炎症水平、调节相关基因的表达促进 EC 肿瘤的浸润和转移。Spearman 相关系数分析显示,血清 IL-7、miRNA 424 表达水平与 EC TNM 分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移均有显著相关性,与上述结果相符。223 例患者随访 3 年后 71 例死亡,死亡率为 31.84%。对比发现,死亡组血清 IL-7、miRNA 424 表达水平高于生存组,提示 EC 患者病情恶化可能与 IL-7、miRNA 参与的肿瘤发展机制相关,前者可能改变了肿瘤微环境的免疫抑制环境,后者可能抑制可抑癌基因的表达,进而促进了肿瘤细胞的恶化发展。ROC 曲线分析显示,IL-17、miRNA 424 单独及联合预测 EC 患者预后的 AUC 分比为 0.755、0.734、0.835,联合诊断高于单一性诊断,临床上可通过检测二者表达情况辅助判断肿瘤抑制效果,并采取针对性措施改善疗效。

综上所述,EC 患者 IL-17、miRNA 424 与疾病临床分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移均具有显著相关性,且二者对患者预后具有较高的诊断价值。

【参考文献】

- [1] Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors [J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010-1021.
- [2] Demir M, Demircan NC. The Naples prognostic score in esophagus cancer: Prognostic and beyond[J]. Bull Cancer, 2023, 110(10): 1027-1040.
- [3] 张翔宇,杨玉赏,尚启新,等.术前炎症细胞比值与新辅助治疗食管癌患者术后肺炎及远期预后的相关性研究[J].中华外科杂志,2021,59(8):660-666.
- [4] Li G, Ma J, Zhang N, et al. The associations between interleukin-17 single-nucleotide polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 116.
- [5] 陈锦霞,单保恩,李清靖,等. IL-17 及其相关分子在胃癌组织中的表达和相关性分析[J]. 肿瘤学杂志,2019,25(6):537-540.
- [6] He B, Zhao Z, Cai Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(14): 2628-2647.
- [7] Ghonbalani ZN, Shahmohamadnejad S. Hypermethylated miR-424 in Colorectal Cancer Subsequently Upregulates VEGF [J]. J Gastrointest Cancer, 2022, 53(2): 380-386.
- [8] 国家卫生健康委员会.食管癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(4):158-192.
- [9] 汪永和,岳庆峰,江陈,等.胸腹腔镜联合下食管癌切除术与开放手术的临床疗效对比[J]. 中国内镜杂志,2022,28(3):23-28.
- [10] 朱军格,李建彬,张英杰.食管癌新辅助治疗研究现状与进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2022,31(4):389-394.
- [11] Xin Z, Liu Q, Ai D, et al. Radiotherapy for Advanced Esophageal Cancer: from Palliation to Curation[J]. Curr Treat Options Oncol, 2023, 24(11): 1568-1579.
- [12] Li X, Bechara R, Zhao J, et al. IL-17 receptor-based signaling and implications for disease [J]. Nat Immunol, 2019, 20(12): 1594-1602.
- [13] Li S, Na R, Li X, et al. Targeting interleukin-17 enhances tumor response to immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2022, 1877(4): 188758.
- [14] Mousa FA, Jasim HA, Shakir F. A Prognostic Impact of Interleukin 17 (IL-17) as an Immune-Marker in Patients with Bladder Cancer [J]. Arch Razi Inst, 2022, 77(3): 1059-1065.
- [15] Vitiello GA, Miller G. Targeting the interleukin-17 immune axis for cancer immunotherapy[J]. J Exp Med, 2020, 217(1): e20190456.
- [16] Du J, Lin X, Wu R, et al. miR-424 suppresses proliferation and promotes apoptosis of human ovarian granulosa cells by targeting Apelin and APJ expression[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(7): 3660-3673.
- [17] 林琳,周刘祥,王晓春. MiRNA-424 对人结肠癌细胞系 Lovo 细胞增殖及 Rspo3 基因表达的影响[J]. 中国肿瘤,2018,27(3): 223-228.
- [18] 陈莉,徐惠丽,王梦漪,等. miRNA-424-5p 靶向 SIRT4 促进胃癌细胞迁移和侵袭的分子机制[J]. 实用医学杂志,2020,36(8): 1022-1029.
- [19] Yu M, Ozaki T, Sun D, et al. HIF-1 α -dependent miR-424 induction confers cisplatin resistance on bladder cancer cells through down-regulation of pro-apoptotic UNC5B and SIRT4[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 108.

(收稿日期:2024-01-08;修回日期:2024-03-11)

(本文编辑:林 赞)