

# 原发性肝癌患者血清白细胞介素 6 的测定及临床意义

官成浓,冯冰,潘达超,银正民,马桂贤

## Clinical significance of serum interleukin-6 in patients with primary liver cancer

GUAN Cheng-nong, FENG Bing, PAN Da-chao, et al

Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524001, China

**Abstract: Objective** To study the relationships between serum interleukin-6 and the development, metastasis, curative effect and prognosis of primary liver cancer. **Methods** The serum interleukin-6 in 68 patients with primary liver cancer, 15 patients with various benign liver tumor and 32 patients with cirrhosis of liver were determined by ELISA method before and after treatment. **Results** The serum interleukin-6 level of patients with primary liver cancer was significantly higher than that in control groups and the patients with various benign liver tumour or cirrhosis of liver ( $P < 0.01$ ), and correlated with tumor diameter, ascites, metastasis, clinical stages and curative effect. And the interleukin-6 level have positive relation to AFP level. **Conclusion** The serum interleukin-6 levels could be a marker of occurrence, stage and metastasis of the primary liver cancer and may play a role in biological character of hepatoma cell and curative effect. And our present data suggest that combining examinations of interleukin-6 and AFP can increase the positive rate of diagnosis.

**Key words:** Primary liver cancer; Interleukin-6; ELISA

**摘要:**目的 探讨血清白细胞介素-6 与原发性肝癌发生、发展、转移、疗效及预后的关系。方法 采用 ELISA 法(双抗体夹心酶联免疫吸附试验)检测了 68 例原发性肝癌患者和 15 例良性肝肿瘤患者治疗前后及 32 例肝硬化患者的血清 IL-6 含量,再进行比较分析。结果 原发性肝癌患者血清 IL-6 水平明显高于正常人、肝硬化及良性肝肿瘤患者( $P < 0.01$ ),且与肿瘤直径、有无腹腔积液、有无肝外转移、临床分期及治疗效果有关,与血清 AFP 呈正相关。结论 原发性肝癌患者血清 IL-6 水平在一定程度上可反映肝癌发生、发展、转移情况及治疗效果,可能成为预测肝癌转移、复发及疗效的有效指标,与 AFP 同时检测,有望提高原发性肝癌的早期诊断。

**关键词:**原发性肝癌;白细胞介素-6;ELISA 法

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2003)02-0124-03

### 0 引言

白细胞介素-6(IL-6)在一些肿瘤细胞形成和分化过程中起着重要作用<sup>[1]</sup>。为探讨血清白细胞介素 6 与原发性肝癌发生、发展及预后的关系,我们采用 ELISA 法(双抗体夹心酶联免疫吸附试验)检测了 68 例原发性肝癌患者和 15 例良性肝肿瘤患者治疗前后及 32 例肝硬化患者的血清 IL-6 含量。现将结果报道如下:

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

##### 1.1.1 正常对照组

40 例对照病人来自我院健康体检者,各项指标

均符合健康标准,其中男 23 例,女 17 例,年龄 18 ~ 52 岁。

##### 1.1.2 肝硬化组

32 例均为本院近 2 年的住院患者,诊断符合 1995 年全国传染病与寄生虫病会议修订的诊断分型标准,其中部分病例经病理学检查证实,男 20 例,女 12 例,年龄 32 ~ 64 岁。

##### 1.1.3 肝良性肿瘤组

15 例均经病理确诊,其中肝细胞腺瘤 5 例,肝血管瘤 7 例,肝囊肿 3 例。

##### 1.1.4 原发性肝癌组

68 例均为临床确诊的原发性肝癌患者,诊断标准严格按照全国肝癌防治协作会议拟定的临床诊断标准,并按 1977 年我国制订的评分期标准进行分期: 期 13 例, 期 25 例, 期 30 例。男性 48 例,女性 20 例,年龄 23 ~ 70 岁,全部病例治疗前 Kps 评分均

收稿日期:2002-06-11;修回日期:2002-11-14

作者单位:1. 524001 广东湛江,广东医学院附属医院



在 60 分以上,且肾功能正常。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

手术治疗:根据临床分期、患者的肝功能情况及病灶所在的部位,左叶者行左外叶、方叶,甚至左半肝切除;右叶者行楔形、梭形等局部切除。 全身化疗:5-氟尿嘧啶(5-FU)500mg/m<sup>2</sup>·天、亚叶酸钙(CF)200 mg/天,羟基喜树碱(HCPT)8 mg/天,静脉点滴,第1~5天。每3周为1周期。 介入治疗:按Seldinger方法经皮穿刺股动脉插管,将导管超选择插入供应肿瘤血管的动脉后,注入化疗药物(阿霉素(ADM)30~40mg,丝裂霉素(MMC)12~16mg,顺铂(DDP)80mg,氟尿脱氧核苷(FUDR)1000mg)及碘油10~20ml,每1~2个月重复1次。

1.2.2 实验方法

4组均于晨起空腹静脉采血:治疗组治疗前后间隔时间为2个治疗周期(约1.5~2个月)以上,或术后1.5个月,新鲜分离血清后置-20℃保存待测,血清无溶血、脂浊。血清IL-6采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。试剂盒购自深圳晶美公司。实验操作严格按说明书进行酶标光度计波长450nm。

1.3 统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析进行统计学处理。

2 结果

2.1 IL-6水平测定结果

原发性肝癌组患者血清IL-6水平明显高于正常对照组、肝硬化组及良性肝肿瘤组患者,有非常显著性差异( $P < 0.01$ );肝硬化患者及良性肝肿瘤患者血清IL-6水平也高于正常对照组,有显著性差异( $P < 0.01$ );而肝硬化患者与良性肝肿瘤患者之间无差异( $P > 0.05$ )。以对照组IL-6的 $\bar{x} \pm 2s$ 值为界计算各组阳性率,83.82%原发性肝癌患者血清IL-6水平超过对照组上限(101.76 ng/ml),见表1。

表1 各组血清IL-6水平测定结果

组别	例数	IL-6水平( $\bar{x} \pm s$ ng/ml)	阳性例数	阳性率(%)
对照组	40	59.34 ± 21.21	0	0
肝硬化组	32	110.65 ± 50.32	17	53.13
良性肝肿瘤组	15	108.33 ± 48.96	7	46.67
原发性肝癌组	68	138.56 ± 45.42	57	83.82

与、比及与、比, $P < 0.01$ ,与比, $P > 0.05$ 。

2.2 原发性肝癌患者血清IL-6水平与其临床病理特征的关系

原发性肝癌的肿瘤直径 $\geq 5$ cm者血清IL-6水平明显高于肿瘤直径 $< 5$ cm者;有腹腔积液者的血清IL-6水平较无腹腔积液者高;有肝外脏器转移者的血清IL-6水平较无肝外脏器转移者高,均有显著性差异( $P < 0.05$ ),临床分期不同,血清IL-6水平也不同,期 $>$ 期 $>$ 期( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),见表2。

表2 原发性肝癌患者血清IL-6水平与其临床病理特征的关系

临床病理特征	例数	IL-6水平( $\bar{x} \pm s$ ng/ml)	阳性例数	阳性率(%)
肿瘤直径(cm)				
≥5	41	152.12 ± 43.55	40	97.56
<5	27	130.33 ± 38.64	17	62.96
腹腔积液				
有	25	156.34 ± 45.67	25	100.00
无	43	133.82 ± 32.51	32	76.05
肝外转移				
有	18	158.68 ± 48.55	18	100.00
无	50	135.46 ± 36.68	39	78.00
临床分期				
I	16	113.24 ± 38.66	9	56.25
II	24	135.28 ± 26.65	20	83.33
III	28	161.38 ± 56.45	28	100.00

$P < 0.05$ 或 $0.01$ 。

2.3 原发性肝癌患者血清IL-6水平与AFP的关系

原发性肝癌患者血清IL-6水平与AFP呈正相关,即AFP含量越高,血清IL-6水平也越高( $r = 0.6863$ , $n = 68$ , $P < 0.01$ ),见表3。

表3 原发性肝癌患者血清IL-6水平与AFP的关系

AFP( $\mu$ g/L)含量	例数	IL-6水平( $\bar{x} \pm s$ ng/ml)	阳性例数		阳性率(%)	
			AFP	IL-6	AFP	IL-6
<200	10	115.24 ± 34.65	0	4	0.00	40.00
200~400	21	131.48 ± 42.46	10	16	47.62	76.19
>400	37	155.22 ± 64.33	37	37	100.00	100.00
合计	68	138.56 ± 45.42	47	57	69.12	83.82

2.4 原发性肝癌患者治疗前后血清IL-6水平的变化

原发性肝癌患者治疗后血清IL-6水平较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ),其中以手术治疗者变化最

明显( $P < 0.01$ ),介入治疗者次之( $P < 0.02$ ),全身化疗者最不明显( $P < 0.05$ ),但均有统计学意义,见表4。

表 4 原发性肝癌患者治疗前后血清 IL-6 水平的变化

治疗方法	例数	IL-6 水平 ( $\bar{x} \pm s$ ng/ml)	
		治疗前	治疗后
全身化疗	25	158.36 $\pm$ 61.23	130.44 $\pm$ 23.54 *
介入治疗	23	150.18 $\pm$ 45.66	118.56 $\pm$ 32.43 *
手术治疗	20	136.83 $\pm$ 36.83	102.76 $\pm$ 13.36 *
合计	68	138.56 $\pm$ 45.42	113.52 $\pm$ 28.69 *

治疗前后对比, \*  $P < 0.05$  或  $0.01$ 。

### 3 讨论

白细胞介素-6 (IL-6) 最早是由 Muraguchi 氏等<sup>[2]</sup>命名为 T 细胞替代因子。是细胞因子网中一种多效应的细胞因子,其作用包括诱导 B 细胞增殖和分化,促进 T 细胞的增殖和激活 T 细胞的细胞毒作用,促进单核细胞的分化,促进肝细胞合成血浆蛋白,抑制或促进某些肿瘤细胞的生长<sup>[3,4]</sup>。近年来发现,与 IL-6 有关的肿瘤往往伴有血清 IL-6 水平增高及受体表达异常。提示 IL-6 及其受体的平衡失调会影响机体整个内环境的稳定,进而导致免疫功能的紊乱,直至诱导肿瘤的发生发展。有研究<sup>[5,6]</sup>报道,IL-6 是骨髓瘤细胞的关键性生长因子,IL-6 和 IL-6 受体基因表达失调是骨髓瘤发生的主要机理,无论在体内或体外,骨髓瘤细胞均有依赖 IL-6 而自分泌生长;多种肿瘤细胞或细胞系如 A549 肺癌、T24 膀胱癌及心房粘液瘤细胞,子宫颈癌细胞均能表达 IL-6 mRNA 并分泌 IL-6。本研究结果显示原发性肝癌组患者血清 IL-6 水平明显高于正常对照组、肝硬化组及良性肝肿瘤组患者,肝硬化患者及良性肝肿瘤患者血清 IL-6 水平也高于正常对照组。推测其升高的原因有: 肝炎病毒感染可激活肝内内皮细胞、枯否氏细胞、浸润的单核/巨噬细胞等,它们均有产生 IL-6 功能; 肝癌、肝硬化病人通常伴有慢性内毒素血症,从而激活上述产 IL-6 的细胞,导致 IL-6 产生增多<sup>[7,8]</sup>; 肝脏是清除血清 IL-6 的主要器官,肝枯否氏细胞受损后其廓清作用减弱,从而使 IL-6 清除减少。

原发性肝癌的肿瘤直径  $\geq 5$ cm 者血清 IL-6 水平明显高于肿瘤直径  $< 5$ cm 者;有腹腔积液者的血清 IL-6 水平较无腹腔积液者高;有肝外脏器转移者的血清 IL-6 水平较无肝外脏器转移者高;血清 IL-6 水平随临床分期期别的增高而改变, 期  $>$  期  $>$  期,均有显著或非常显著性差异。这些均提示血清 IL-6 水平与患者是否荷瘤、肿瘤的特性及肿瘤转

移状态有关。

原发性肝癌患者血清 IL-6 水平在 AFP 阳性组明显高于阴性组,以 AFP  $> 400 \mu\text{g/L}$  组的 IL-6 水平最高。迄今认为 AFP 是诊断原发性肝癌最好的肿瘤标记物,但其诊断阳性率仅在 70% 左右,本组 AFP 阳性率为 69.12%, IL-6 阳性率为 83.82%,它们之间呈正相关,因此,若同时检测 AFP 及 IL-6,则可大大提高原发性肝癌的诊断率,尤其是原发性肝癌的早期诊断。

原发性肝癌患者治疗后血清 IL-6 水平较治疗前明显降低,其中以手术治疗者变化最明显,介入治疗者次之,全身化疗者最不明显,但均有统计学意义,提示血清 IL-6 水平可反映原发性肝癌患者的疗效及预后。

总之,原发性肝癌患者血清 IL-6 水平在一定程度上可以反映肝肿瘤的恶性程度及肝癌细胞的侵袭转移能力,据此可以把它作为肝癌诊断的一个指标,尤其与 AFP 联用,可提高肝癌的诊断率。也可以把它作为肝癌发展及转移程度、复发状况、疗效及预后的一个有效指标。

### 参考文献:

- [1] Lang RA, Burgess AW. Autocrine growth factors and tumorigenic transformation[J]. Immunol Today, 1990, 11(7): 244-249.
- [2] Yeqing Sun, Katsutoshi Tokushige, Etsuko, et al. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with acute hepatitis[J]. J. Clin. Immunology, 1992, 12: 197-201.
- [3] 潘继存,徐新,江森. 卵巢癌患者血清及腹水白细胞介素测定的临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 1997, 12(4): 242-243.
- [4] 李增生,张可成,杨辉,等. 白细胞介素-6 mRNA 在脑肿瘤的表达及其意义[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(3): 185-187.
- [5] Machbaur DM. Serum levels of interleukin 6 in multiple myeloma and other hematological disorder, correlation with disease activity and other prognostic parameter[J]. Ann Hematol, 1991, 62(2-3): 54.
- [6] 杨宝学. 细胞因子在恶性肿瘤发生和发展过程中的作用[J]. 国外医学免疫学分册, 1992, 15(2): 57-58.
- [7] Lumsden AB, Henderson M, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 1988, 8: 232-237.
- [8] Deviere J, Content J, Dengs C, et al. High interleukin-6 serum levels and increased production by leukocytes in alcoholic liver cirrhosis: correlation with IgA serum levels and lymphokines production Clin [J]. J. Exp. Med, 1987, 165: 194-199.

(李奇明校对)