

# 肿瘤恶病质患者血清白细胞介素-6 水平与代谢指标的相关性

刘慧莹<sup>1</sup> 李袁飞<sup>2</sup> 贾军梅<sup>2</sup> 刘洋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学第一临床医学院,太原 030001; <sup>2</sup>山西医科大学第一医院肿瘤科,太原 030001

通信作者:李袁飞,Email:liyflinda@163.com

**【摘要】** 目的 探讨肿瘤恶病质患者血清白细胞介素-6(IL-6)水平与代谢指标的相关性。  
**方法** 选取 2017 年 9 月至 2018 年 5 月山西医科大学第一临床医院确诊的 70 例肿瘤恶病质患者,其中肺癌 30 例、消化道肿瘤 35 例、乳腺肿瘤 5 例。根据《欧洲肿瘤恶病质临床分期》标准对入选的肿瘤恶病质患者进行分组,恶病质期组 21 例,恶病质前期组 49 例,另外选取 10 名健康参与者作为正常对照组,分析不同癌种患者体重下降百分比、各组实验室指标以及患者血清 IL-6 水平与各实验室指标之间的相关性。  
**结果** 肺癌恶病质患者体重下降百分比为(4.08 ± 1.26)%,消化道肿瘤患者为(4.24 ± 1.46)%,乳腺肿瘤患者为(3.52 ± 1.00)%,差异无统计学意义( $F=0.642, P=0.530$ )。恶病质期组、恶病质前期组及正常对照组中  $\beta$ -羟丁酸的  $M(P_{25}, P_{75})$  分别为 0.05(0.03, 0.19)、0.06(0.02, 0.15)、0.12(0.08, 0.19) mmol/L,差异无统计学意义( $\chi^2=4.626, P=0.099$ )。恶病质期组、恶病质前期组及正常对照组中血清 IL-6 水平[(78.89 ± 22.26) pg/ml : (62.98 ± 26.07) pg/ml : (58.72 ± 15.54) pg/ml,  $F=3.819, P=0.026$ ]、C 反应蛋白(CRP)水平[(8.75 ± 3.69) ng/ml : (5.51 ± 2.15) ng/ml : (3.61 ± 0.97) ng/ml,  $F=16.778, P<0.001$ ]、血糖含量[(4.19 ± 0.57) mmol/L : (4.79 ± 0.52) mmol/L : (4.84 ± 0.29) mmol/L,  $F=10.822, P<0.001$ ]、血红蛋白含量[(102.33 ± 12.26) g/L : (121.55 ± 20.38) g/L : (123.30 ± 3.02) g/L,  $F=9.904, P<0.001$ ]、白蛋白含量[(28.20 ± 4.09) g/L : (37.12 ± 4.48) g/L : (36.80 ± 4.05) g/L,  $F=32.488, P<0.001$ ]比较,差异均有统计学意义;各组间血清 IL-6 水平、CRP 水平、血糖含量、血红蛋白含量、白蛋白含量进行两两比较,恶病质期组患者血清 IL-6、CRP 水平均明显高于恶病质前期组和正常对照组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),恶病质期组患者血糖、血红蛋白和白蛋白含量均明显低于恶病质前期组和正常对照组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。Pearson 相关性分析结果显示,肿瘤恶病质患者血清 IL-6 与 CRP 水平之间存在明显的正相关( $r=0.386, P=0.001$ ),血清 IL-6 与  $\beta$ -羟丁酸水平之间存在明显的负相关( $r=-0.534, P<0.001$ ),血清 IL-6 水平与血糖含量之间存在明显的负相关( $r=-0.530, P<0.001$ )。血清 IL-6 水平与血红蛋白含量( $r=-0.117, P=0.334$ )、白蛋白含量( $r=-0.203, P=0.092$ )、ALT 水平( $r=-0.193, P=0.110$ )、AST 水平( $r=-0.136, P=0.261$ ) 无关。Spearman 相关性分析结果显示,血清 IL-6 水平与肿瘤分期无关( $r=-0.005, P=0.970$ )。  
**结论** 血清 IL-6 水平的升高与肿瘤患者恶病质代谢改变相关,血清 IL-6 有望成为评价肿瘤恶病质的指标之一。

**【关键词】** 肿瘤恶病质; 肿瘤代谢; 白细胞介素 6

**基金项目:** 山西省卫生厅科研课题(201301062)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.05.013

肿瘤恶病质是一种涉及全身多个系统的多因素综合征,研究表明肿瘤恶病质的发生与大量肿瘤和宿主衍生的细胞因子相关,包括白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ 、神经肽-Y 和激素<sup>[1-2]</sup>。大量动物实验研究证实,细胞因子尤其是炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  可影响肿瘤宿主的代谢平衡<sup>[3]</sup>。本研究旨在探究肿瘤恶病质患者血清 IL-6 与代谢指标的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月至 2018 年 5 月山西医科大学第一医院确诊的 70 例肿瘤恶病质患者,肿瘤类型包括肺癌 30 例、消化道肿瘤 35 例、乳腺肿瘤 5 例。根据《欧洲肿瘤恶病质临床分期》标准对入选的肿瘤恶病质患者进行分组,恶病质期组 21 例,恶病质前期组 49 例,另外选取 10 名健康参与者作为正常对照组。恶病质期组患者年龄(59.67 ± 13.99)岁,恶病质前期组患者年龄(59.49 ± 12.06)岁,正常对照组年龄(60.30 ± 14.88)岁,3 组间差异无统计学意义( $F=0.016, P=0.985$ )。恶病质患者及正常对照组其他基线资料比较结果见表 1,差

异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

纳入标准:所有肿瘤患者均经临床病理学或影像学检查明确诊断。确诊恶性肿瘤且满足以下任意一项的患者即可诊断恶病质:①无节食条件下,6 个月内体重下降百分比  $> 5\%$ ; ②体重指数  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$  及任何程度的体重下降百分比  $> 2\%$  [4]; ③四肢骨骼肌指数符合肌肉减少症的标准及任何程度的体重下降百分比  $> 2\%$ 。排除标准:①肿瘤诊断的同时存在甲状腺功能亢进、心力衰竭失代偿、肿瘤术后体重减轻、除肿瘤化疗方案外的类固醇治疗、诊断时体格检查出现水肿和(或)腹腔积液以及有感染病史的患者;②既往有精神病、糖尿病、严重冠心病、脑梗死及血栓等疾病的患者;③恶病质难治期的患者。

本研究获山西医科大学第一医院伦理委员会审批通过[伦审字(K018)号],所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 实验室指标检测方法

取患者及正常对照组人员的全血约 5 ml 置入含有 0.2 ml 3.8% 枸橼酸钠的抗凝管中,置于 4 200 r/min 的离心机离心 10 min(离心半径 120 cm),取上清液 1 ml 分装后保存于 EP 管,冷冻于  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  低温冰箱保存待测。IL-6、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平采用酶联免疫吸附测定法检测,检测试剂购自武汉博士德生物工程有限公司,具体检测步骤严格按照试剂说明书进行操作。 $\beta$ -羟丁酸水平、血糖含量、血红蛋白含量、白蛋白含量通过 AU5800 生化分析仪检测。体重下降百分比为减轻体重占基础体重的百分比。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验符合正态分布的数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验;不符合正态分布的数据采用中位数(四分位数)表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料用例数和百分比表示,组间比

较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,有序资料采用秩和检验。采用 Pearson 相关性分析对 IL-6 水平与各指标之间的相关性进行分析。采用 Spearman 相关性分析对 IL-6 与肿瘤分期间的相关性进行分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 不同癌种患者体重下降情况比较

肺癌恶病质患者体重下降百分比为  $(4.08 \pm 1.26)\%$ ,消化道肿瘤患者为  $(4.24 \pm 1.46)\%$ ,乳腺肿瘤患者为  $(3.52 \pm 1.00)\%$ ,单因素方差分析结果显示,不同癌种恶病质患者体重下降百分比差异无统计学意义( $F = 0.642, P = 0.530$ )。

### 2.2 各组患者实验室指标比较

恶病质期组、恶病质前期组及正常对照组中血清  $\beta$ -羟丁酸水平的  $M(P_{25}, P_{75})$  分别为  $0.05(0.03, 0.19)$ 、 $0.06(0.02, 0.15)$ 、 $0.12(0.08, 0.19)$  mmol/L,差异无统计学意义( $\chi^2 = 4.626, P = 0.099$ )。恶病质期组、恶病质前期组及正常对照组中血清 IL-6 水平、CRP 水平、血糖含量、血红蛋白含量、白蛋白含量比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );进一步两两比较发现,恶病质期组患者 IL-6、CRP 水平均明显高于恶病质前期组和正常对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),恶病质期组患者血糖、血红蛋白、白蛋白含量均明显低于恶病质前期组和正常对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。各组实验室指标比较结果见表 2。

### 2.3 IL-6 与实验室指标的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,IL-6 与 CRP 水平之间存在明显的正相关( $r = 0.386, P = 0.001$ ),IL-6 与  $\beta$ -羟丁酸水平之间存在明显的负相关( $r = -0.534, P < 0.001$ ),IL-6 水平与血糖含量之间存在明显的负相关( $r = -0.530, P < 0.001$ ),见图 1~3。IL-6 水平与血红蛋白含量( $r = -0.117, P = 0.334$ )、白蛋白含量( $r = -0.203, P = 0.092$ )、ALT 水平( $r = -0.193, P =$

表 1 70 例肿瘤恶病质患者及 10 例正常对照组基线资料比较[例(%)]

组别	性别		癌症类型			肿瘤分期			
	男	女	肺癌	消化道肿瘤	乳腺肿瘤	I 期	II 期	III 期	IV 期
恶病质期组( $n = 21$ )	13(61.9)	8(38.1)	10(47.6)	11(52.4)	0(0)	0(0)	2(9.5)	6(28.6)	13(61.9)
恶病质前期组( $n = 49$ )	30(61.2)	19(38.8)	20(40.8)	24(49.0)	5(10.2)	4(8.2)	11(22.4)	9(18.4)	25(51.0)
正常对照组( $n = 10$ )	4(40.0)	6(60.0)	-	-	-	-	-	-	-
$\chi^2/Z$ 值	1.661		1.980			-1.356			
$P$ 值	0.436		0.435			0.175			

表 2 70 例肿瘤恶病质患者及 10 例正常对照组实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6 水平(pg/ml)	CRP 水平(ng/ml)	血糖含量(mmol/L)	血红蛋白含量(g/L)	白蛋白含量(g/L)
恶病质期组( $n = 21$ )	78.89 $\pm$ 22.26	8.75 $\pm$ 3.69	4.19 $\pm$ 0.57	102.33 $\pm$ 12.26	28.20 $\pm$ 4.09
恶病质前期组( $n = 49$ )	62.98 $\pm$ 26.07 <sup>a</sup>	5.51 $\pm$ 2.15 <sup>a</sup>	4.79 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	121.55 $\pm$ 20.38 <sup>a</sup>	37.12 $\pm$ 4.48 <sup>a</sup>
正常对照组( $n = 10$ )	58.72 $\pm$ 15.54 <sup>a</sup>	3.61 $\pm$ 0.97 <sup>a</sup>	4.84 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>	123.30 $\pm$ 3.02 <sup>a</sup>	36.80 $\pm$ 4.05 <sup>a</sup>
$F$ 值	3.819	16.778	10.822	9.904	32.488
$P$ 值	0.026	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

注:IL-6 为白细胞介素-6;CRP 为 C-反应蛋白;<sup>a</sup> 为与恶病质期组比较,  $P < 0.05$

0.110)、AST 水平( $r = -0.136, P = 0.261$ )无关。IL-6 水平与肿瘤分期间的相关性经 Spearman 相关性分析结果显示,IL-6 水平与肿瘤分期无关( $r = -0.005, P = 0.970$ )。

### 3 讨论

体重减轻是诊断恶病质的主要标准之一,其原因包括代谢紊乱。本研究中,不同癌种恶病质患者体重减轻百分比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在恶病质早期,患者可能没有明显的体重减轻,仅表现为代谢紊乱或厌食。因此,在进行恶病质诊断时,应同时关注肌肉力量下降、疲劳、厌食症和异常生化指标(高 CRP、低白蛋白、低血红蛋白)等<sup>[5]</sup>。

慢性炎症是肿瘤的特征之一。IL-6 在肿瘤相关恶病质中的特殊作用已被确认<sup>[6-7]</sup>,是晚期小细胞肺癌和结肠癌患者体重减轻的敏感预测因子<sup>[8]</sup>。CRP 是在炎症性细胞因子如 IL-6 的刺激反应下合成的<sup>[9]</sup>,并且由 IL-6 独立介导<sup>[10]</sup>。在非小细胞肺癌患者中,血清 CRP 与 IL-6 水平存在明显相关性<sup>[10]</sup>。本研究中,恶病质期组患者血清 IL-6、CRP 水平均明显高于恶病质前期组和正常对照组,差异均有统计学意义,IL-6 与 CRP 水平之间存在明显的正相关,与参考文献<sup>[10]</sup>报道一致。

细胞代谢的重新编程是肿瘤的标志<sup>[11]</sup>。通常肿瘤患者常伴有热量摄入不足。在人胰腺癌和结肠癌的小鼠模型中,恶病质前期及恶病质期的小鼠受到热量缺乏的威胁时,肿瘤诱导的 IL-6 改变了肿瘤宿主(小鼠)肝脏对热量缺乏的反应能力,小鼠均表现出低  $\beta$ -羟丁酸、低血糖,且这种表现在处于肿瘤恶病质前期的小鼠中更为明显<sup>[12]</sup>。本研究对肿瘤恶病质患者血清 IL-6 水平、空腹血糖含量及  $\beta$ -羟丁酸水平进行研究,发现,恶病质期组患者血糖含量明显低于恶病质前期组和正常对照组;虽然各组患者  $\beta$ -羟丁酸水平总体差异无统计学意义,但恶病质前期组患者的  $\beta$ -羟丁酸水平降低更为突出。同时,对恶病质患者的 IL-6 水平与  $\beta$ -羟丁酸水平、血糖含量的相关性进行分析显示,IL-6 水平与  $\beta$ -羟丁酸水平和血糖含量均存在明显的负相关,说明 IL-6 水平与肿瘤恶病质患者的代谢改变相关。这种改变与 IL-6 抑制肝脏核受体过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  的表达有关,并且这种由肿瘤介导的代谢重编程进一步加剧了肝脏对热量缺乏的应激反应<sup>[12-13]</sup>。

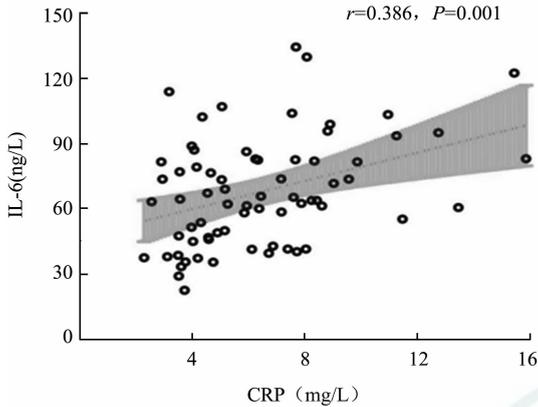
贫血、低白蛋白血症是肿瘤患者常见的并发症。有研究发现,晚期上皮性卵巢癌患者血清 IL-6 含量与血红蛋白含量呈负相关,血清白蛋白含量与全身炎症反应的程度呈负相关<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,肿瘤恶病质期组患者血清白蛋白含量明显低于恶病质前期组与正常对照组,恶病质前期组患者白蛋白与正常对照组白蛋白含量相仿。

目前肿瘤恶病质的诊断标准仍存在争议。患者消瘦及恶病质的出现与热量摄入不足相关,且不能通过常规的营养支持改善。IL-6、CRP 等多种细胞因子的相互作用与恶病质的发生、发展密切相关。本研究中,肿瘤恶病质患者血清 IL-6 水平与代谢指标血糖、 $\beta$ -羟丁酸水平之间存在明显相关性。研究血清 IL-6 水平对肿瘤恶病质患者代谢的影响有助于恶病质临床治疗的进展,血清 IL-6 水平的测定有望成为评价肿瘤恶病质的指标之一。

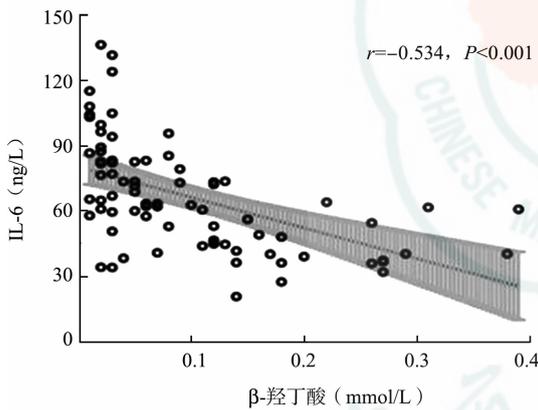
**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

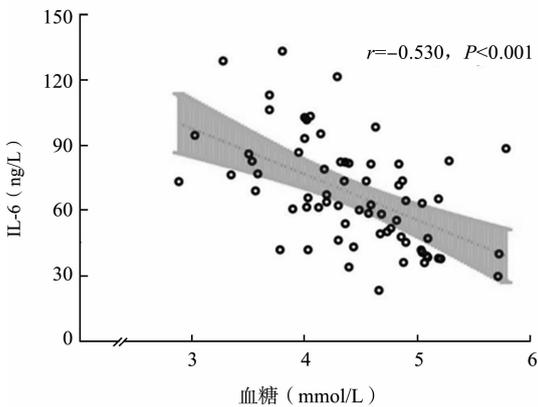
[1] Egerman MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal



注:IL-6 为白细胞介素-6;CRP 为 C 反应蛋白  
图 1 70 例肿瘤恶病质患者血清 IL-6 与 CRP 水平相关性散点图



注:IL-6 为白细胞介素-6  
图 2 70 例肿瘤恶病质患者血清 IL-6 与  $\beta$ -羟丁酸水平相关性散点图



注:IL-6 为白细胞介素-6  
图 3 70 例肿瘤恶病质患者血清 IL-6 水平与血糖含量相关性散点图

- muscle mass[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2014, 49(1): 59-68. DOI: 10.3109/10409238.2013.857291.
- [2] Mendes MC, Pimentel GD, Costa FO, et al. Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia[J]. J Endocrinol, 2015, 226(3): R29-R43. DOI: 10.1530/JOE-15-0170.
- [3] 刘栋, 陈淑珍. 癌症恶病质与脂肪流失[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(6): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.06.02.
- [4] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 489-495. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- [5] Vanhoutte G, van de Wiel M, Wouters K, et al. Cachexia in cancer: what is in the definition? [J]. BMJ Open Gastroenterol, 2016, 3(1): e000097. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000097.
- [6] Baltgalvis KA, Berger FG, Pena MM, et al. Interleukin-6 and cachexia in ApcMin/+ mice[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008, 294(2): R393-R401. DOI: 10.1152/ajpregu.00716.2007.
- [7] Trikha M, Corringham R, Klein B, et al. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(13): 4653-4665.
- [8] Onesti JK, Guttridge DC. Inflammation based regulation of cancer cachexia[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 168407. DOI: 10.1155/2014/168407.
- [9] Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, et al. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6[J]. Hepatology, 1990, 12(5): 1179-1186.
- [10] McKeown DJ, Brown DJ, Kelly A, et al. The relationship between circulating concentrations of C-reactive protein, inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2004, 91(12): 1993-1995. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602248.
- [11] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [12] Flint TR, Janowitz T, Connell CM, et al. Tumor-induced IL-6 reprograms host metabolism to suppress anti-tumor immunity[J]. Cell Metab, 2016, 24(5): 672-684. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.10.010.
- [13] Kersten S, Seydoux J, Peters JM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the adaptive response to fasting[J]. J Clin Invest, 1999, 103(11): 1489-1498. DOI: 10.1172/JCI6223.
- [14] Macciò A, Madeddu C, Massa D, et al. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia[J]. Blood, 2005, 106(1): 362-367. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0160.

(收稿日期:2018-12-06 修回日期:2019-01-24)

(本文编辑:孔春燕)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 有关参数与偏差范围的表示

- 数值范围号的使用应统一,一般使用浪纹连接号“~”。例如:5至10可写成5~10;但5万至10万应写成5万~10万,不能写成5~10万。
- 幂次相同的参数范围:前一个参数的幂次不能省略。例如: $3 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$ 不能写成 $3 \sim 5 \times 10^9$ ,但可以写成 $(3 \sim 5) \times 10^9$ 。
- 百分数范围:前一个参数的百分号不能省略。例如:20%~30%不能写成20~30%。
- 单位相同的参数范围,只需写出后一个参数的单位。例如:15~25℃不必写成15℃~25℃,但不能写成15°~25℃。
- 单位不完全相同的参数范围:每个参数的单位必须全部写出。例如:36°~42°18'。
- 偏差范围:参数与其偏差单位相同时,单位可以只写1次,并应加圆括号将数值组合,置共同的单位符号于全部数值之后。例如:(15.2±0.2)mm。表示带中心值的百分数偏差时,可以写成 $(27 \pm 2)\%$ ,也可以写成 $27\% \pm 2\%$ ,而不应写成 $27 \pm 2\%$ 。

本刊编辑部