

网络出版时间: 2016-8-1 14:07 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160801.1407.054.html>

白介素-11 在早期胃癌组织中的表达及临床意义

徐峰¹, 丁西平¹, 殷实²

摘要 目的 探讨白介素-11 (IL-11) 在胃炎组织和早期胃癌组织中的表达及其与患者性别和年龄的关系。方法 采用免疫组化法检测 40 例胃炎组织(20 例浅表性胃炎和 20 例萎缩性胃炎)和 50 例早期胃癌组织中 IL-11 蛋白的表达。结果 早期胃癌组织中 IL-11 阳性率较胃炎组织显著增加, 其阳性率分别为 80% (40/50) 和 20% (8/40), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 萎缩性胃炎组织较浅表性胃炎组织中 IL-11 阳性率呈现增加的趋势, 其阳性率分别为 25% (5/20) 和 15% (3/20), 但差异无统计学意义; IL-11 的表达与患者的性别和年龄均无显著相关性。结论 在早期胃癌组织中, IL-11 的表达显著升高, IL-11 可能成为预测胃癌发生的新分

子标志物。

关键词 IL-11; 早期胃癌; 浅表性胃炎; 萎缩性胃炎; 免疫组化

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)09-1353-03

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 发病率及死亡率均位于前列^[1]。早期胃癌的诊断标准是 1962 年日本胃癌研究会正式提出的, 是指癌组织仅局限于胃黏膜层或者黏膜下层, 不论有无淋巴结转移。早诊断、早治疗是目前提高胃癌存活率的唯一有效措施, 因而提高早期胃癌的检出率非常重要。IL-11 是信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路的相关分子, 通过促进 STAT3 活化而发挥功能, 可促进肿瘤的发展^[2]。研究^[3]表明, IL-11 在胃癌组织中的表达率显著高于癌旁正常组织, 并与胃癌的临

2016-06-02 接收

基金项目: 安徽省年度重点项目(编号: 12070403055)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院¹ 消化内科、² 老年病科, 合肥 230001

作者简介: 徐峰, 男, 硕士研究生;

丁西平, 男, 主任医师, 责任作者, E-mail: dingxipingyx@163.com

Dental caries status of 3 ~ 17 year-old orphan and disabled children in Hefei

Liu Na¹, Zhao Jun², Han Xiaolan¹, et al

(¹ Dept of Oral, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

² Dept of Oral and Maxillofacial Surgery, Hefei Dental Hospital, Hefei 230001)

Abstract Objective To investigate caries status among 3 ~ 17 year-old orphans and disabled children in Hefei assist in planning of the oral health programs. **Methods** A sample of 210 3 ~ 17 year-old orphans and disabled children were selected from children's welfare home and special-education center in Hefei. According to the third national oral health investigation of epidemiology, the dental caries, the index of decayed missing filled tooth (DMFT/dmft) and constituent ratio was examined and recorded among 210 orphans and disabled children. **Results** In primary and permanent teeth, the prevalence of dental caries and mean DMFT (dmft) had no significant difference between females and males. But there was significant difference of prevalence of dental caries and mean dmft of primary tooth caries between the primary dentition and mixed dentition ($P < 0.05$). Caries filling ratio of deciduous teeth was 1.2%, and caries filling ratio of permanent teeth was 3.43%. The caries filling ratio between deciduous and permanent teeth showed no significant difference. There was no significant difference of prevalence of dental caries and mean dmft of the first permanent molar caries between different gender and dentition groups. None of the first permanent molars was sealed. **Conclusion** This study reveals a high level of dental caries status, low level of caries filling ratio and no pit and fissure sealing in the first permanent molar of 3 ~ 17 year-old orphans and disabled children in Hefei. So the caries disease prevention and treatment work in orphans and disabled children have a long way to go.

Key words orphans and disabled children; dental caries; caries prevalence rate; DMFT

床分期和预后显著相关。然而,IL-11 在早期胃癌患者与胃炎患者组织中的表达差异未见报道。该研究通过检测 IL-11 在早期胃癌患者与胃炎患者组织中的差异性表达,探讨 IL-11 在早期胃癌发生中的作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2012 年 1 月~2014 年 12 月安徽医科大学附属省立医院确诊为早期胃癌的 50 例患者的石蜡包埋标本,2014 年 1 月~2015 年 8 月合肥市第二人民医院确诊为浅表性胃炎和萎缩性胃炎各 20 例患者的石蜡包埋标本。所有患者在组织收集前未行相关临床治疗且无自身免疫性疾病,并具有完整的临床病理资料。其中男 64 例,女 26 例;年龄 21~85 岁,中位年龄 58 岁。

1.2 主要试剂 兔抗人 IL-11 多抗(LS-C177617, 稀释度 1:100) 购自美国 LSBio 公司;二抗试剂盒、DAB 显色试剂盒购自福州迈新公司;PV-6000 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 方法 组织标本均经 10% 中性福尔马林固定,常规石蜡包埋,3 μm 厚连续切片。采用免疫组化 PV6000 两步法进行染色,具体步骤参照文献^[4]进行:切片经脱蜡和水化后,滴加 3% 过氧化氢消除内源性过氧化物酶,微波加热 20 min 抗原修复,滴加兔抗人 IL-11 多抗 4 ℃ 孵育过夜,使用 PV-6000 试剂盒,滴加二抗 50 μl 孵育后,室温条件下孵育 20 min, PBS 冲洗 3 遍,每遍 5 min,每张切片上滴加 DAB 显色剂,室温下避光显色,终止显色后苏木精复染,75% 的酒精脱水,使用二甲苯浸泡透明,最后中性树脂封片。

1.4 结果判定 参考文献^[5] 标准,IL-11 免疫组织化学阳性结果为细胞质内出现棕褐色颗粒或棕黄色颗粒,任意选择 5 个高倍视野(×400),每个高倍镜视野计数 100 个细胞,高倍镜下计数阳性细胞比例,以 >20% 为阳性表达。所有免疫组化切片由 2 名资深病理科医师双盲独立观察评估。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行分析,采用 χ^2 检验比较早期胃癌组与胃炎组 IL-11 表达差异;采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法对 IL-11 表达与早期胃癌和胃炎组织的性别和年龄参数的组间差异进行检验。

2 结果

2.1 IL-11 在胃炎和早期胃癌组织中的表达

IL-11 在早期胃癌组中的阳性表达率为 80% (40/50),显著高于浅表型胃炎组的 15% (3/20) ($\chi^2 = 25.474, P < 0.01$) 和萎缩性胃炎组的 25% (5/20) ($\chi^2 = 18.822, P < 0.01$);萎缩性胃炎组中的 IL-11 阳性表达率与浅表性胃炎组相比,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.625, P = 0.693$)。见图 1。

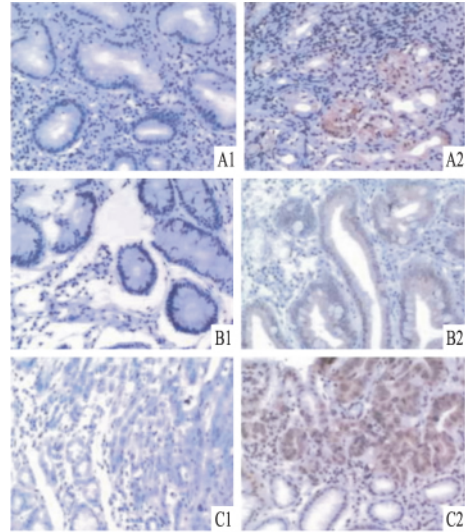


图 1 IL-11 在胃炎和胃癌组织中的表达 免疫组化 ×400

A: 浅表性胃炎组; B: 萎缩性胃炎组; C: 早期胃癌组; 1: 阴性; 2: 阳性

2.2 IL-11 的表达与胃炎和早期胃癌患者组织中性别和年龄参数间的关系 胃炎与早期胃癌组织中 IL-11 的表达与患者的性别和年龄均无显著相关性。见表 1。

表 1 IL-11 的表达与年龄和性别因素的关系(n)

项目	浅表性胃炎		P 值	萎缩性胃炎		P 值	早期胃癌		P 值
	-	+		-	+		-	+	
性别									
男	11	2	1.000	10	3	1.000	6	32	0.362
女	6	1		5	2		4	8	
年龄(岁)									
≥60	13	2	1.000	8	3	1.000	14	13	0.203
<60	4	1		7	2		16	7	

3 讨论

胃癌是全球第四大常见的恶性肿瘤,也是全球第二大肿瘤相关死亡的原因。尽管近年来,外科手术水平和新辅助化疗和放疗技术取得了很大进步,但与早期胃癌相比较,进展期胃癌患者预后很差,其 5 年生存率仅有 20%~25%^[4]。因此对于胃癌患

者,早发现、早治疗则显得尤为重要。早期胃癌标志物的发现与研究则是近年来胃癌相关研究的热点。

胃癌的发生发展是由多因子参与调控的复杂过程,与幽门螺杆菌感染、慢性胃炎以及炎性信号通路密切相关^[6], STAT3 信号通路是胃癌发生中最重要的炎性信号通路之一^[7], IL-11 作为 STAT3 信号通路上游因子,在肿瘤的发生发展中起到至关重要的作用。IL-11 属于造血因子超家族 gp130 家族,主要来源于间质细胞和骨髓基质细胞,研究^[8]显示 IL-11 与肿瘤的发生发展密切相关。一方面,IL-11 与其特异性受体结合,诱导 gp130 的同源二聚化,而后激活 STAT3 信号通路,致使肿瘤的发生及发展^[9-10];另一方面,IL-11 通过增加多功能蛋白聚糖的表达,促进肿瘤的形成^[11]。

本研究首次比较了 IL-11 在早期胃癌与胃炎之间的表达差异,结果显示 IL-11 在早期胃癌组中的表达较胃炎(浅表性和萎缩性)组显著升高,其阳性率在早期胃癌组与浅表性胃炎组之间的差异尤为显著,提示 IL-11 与胃癌发生存在一定关系;而 IL-11 的表达与患者的性别和年龄因素无关。

综上所述,IL-11 可能是胃黏膜癌变过程中的早期分子事件,在胃黏膜癌变和癌变后的恶性演进过程中起作用,同时,对胃癌早期诊断和预测具有重要的提示作用。结果提示通过新型药物和相应医学手段阻断 IL-11 或其下游信号通路及一系列生物活性过程可能是肿瘤免疫治疗的有效手段,有望成为治疗早期胃癌的新策略。IL-11 在早期胃癌发生和发展中的精确调控机制有待于进一步的研究。

参考文献

- [1] 陈万青,张思维,郑荣寿,等. 中国 2009 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤 2013 22(1): 2-12.
- [2] Putoczki T L, Thiem S, Loving A, et al. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically [J]. *Cancer Cell* 2013, 24(2): 257-71.
- [3] 张楠,李一鑫,陶林,等. 胃癌患者 IL-11 和 Survivin 高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用[J]. 世界华人消化杂志 2015 23(3): 373-80.
- [4] 吴圣,邵婧怡,王芳,等. PD-L1 和 PD-1 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 安徽医科大学学报 2015 50(6): 821-5.
- [5] 包决,常家聪,王道斌. MIF、MMP-9 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 安徽医科大学学报 2014 49(3): 363-5.
- [6] 王冬青,丁西平,殷实,等. 促炎细胞因子在胃癌前病变中的作用[J]. 世界华人消化杂志 2014 22(1): 39-45.
- [7] Gagliani N, Hu B, Huber S, et al. The fire within: microbes inflame tumors [J]. *Cell* 2014, 157(4): 776-83.
- [8] Howlett M, Chalinor H V, Buzzelli J N, et al. IL-11 is a parietal cell cytokine that induces atrophic gastritis [J]. *Gut* 2012, 61(10): 1398-409.
- [9] Wu D, Tao J, Ding J, et al. Interleukin-11, an interleukin-6-like cytokine, is a promising predictor for bladder cancer prognosis [J]. *Mol Med Rep* 2013 7(2): 684-8.
- [10] Onnis B, Fer N, Rapisarda A, et al. Autocrine production of IL-11 mediates tumorigenicity in hypoxic cancer cells [J]. *J Clin Invest* 2013, 123(4): 1615-29.
- [11] Zhang Z, Zhang J, Miao L, et al. Interleukin-11 promotes the progress of gastric carcinoma via abnormally expressed versican [J]. *Int J Biol Sci* 2012 8(3): 383-93.

Expression and clinical significance of IL-11 in early gastric cancer

Xu Feng¹, Ding Xiping¹, Yin Shi²

(¹Dept of Gastroenterology, ²Dept of Geriatrics,

The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To investigate the correlation between the expression of interleukin 11 (IL-11) in gastritis and early stage of gastric cancer and with features of sex and age. **Methods** The expression of protein IL-11 was detected using immunohistochemistry in tissue of 40 cases of gastritis and 50 cases of early stage of gastric cancer. **Results** The positive rate of IL-11 was remarkably increased in early stage of gastric cancer compared to gastritis, with 80% and 20%, respectively ($P < 0.05$). The positive rate of IL-11 increased in the atrophic gastritis compared to that of the superficial gastritis, but not reached to significant level, with 25% and 15% respectively. Meanwhile, IL-11 expression was not evidently correlated with features of sex and age. **Conclusion** IL-11 are overexpressed in early stage gastric cancer tissues, suggesting that it might be used as a new biomarker to predict the pathogenesis of the disease.

Key words interleukin 11; gastric cancer; superficial gastritis; atrophic gastritis; immunohistochemistry